

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 75
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1
2013

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 75
SUPPLEMENT NUMBER 1
2013



ΠΡΑΚΤΙΚΑ

18ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΑΘΗΝΑ 18 - 22 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2013

PROCEEDINGS

18th ANNUAL SEMINAR

OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION

OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL

ATHENS 18 - 22 FEBRUARY 2013

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

Biatain

Όταν υπάρχουν απλές
λύσεις για τη
φροντίδα
των ελκών

**Biatain® – άριστη διαχείριση εξιδρώματος για
ταχύτερη επούλωση**

Biatain*



Αφρώδες επίθεμα
Προσφέρει άριστη
διαχείριση του
εξιδρώματος.

Biatain*Ag



Αφρώδες επίθεμα
με Άργυρο
Άριστη διαχείριση
του εξιδρώματος
και ισχυρή
αντιβακτηριδιακή
δράση.

Biatain*ibu



Αφρώδες επίθεμα
με Ιμπουπροφαίνη
Άριστη διαχείριση
του εξιδρώματος
και μείωση του
αλγαισθητικού
πόνου.

Biatain*Super



Υδροτριχοειδικό
επίθεμα
Άριστη διαχείριση
του εξιδρώματος
για έλκη με
οποιοδήποτε
βαθμό εξίδρωσης
σε οποιαδήποτε
φάση επούλωσης.

Biatain*Alginate



Αλγινικό επίθεμα
και κορδόνι
Άριστη διαχείριση
του εξιδρώματος
σε έλκη ρυπαρά ή
έλκη με κοιλότητα.

Biatain*Alginate Ag



Αλγινικό κορδόνι
με άργυρο
Άριστη διαχείριση
του εξιδρώματος
σε έλκη ρυπαρά με
κοιλότητα που
χρήζουν
αντιβακτηριδιακή
δράση.

Biatain® – η απλή επιλογή

www.coloplast.gr

Το λογότυπο Coloplast και Biatain είναι σήματα κατατεθέντα της Coloplast A/S. © 2013-02.
Τα δικαιώματα διατηρεί η Αναστάσιος Μαυρογένης Α.Ε.

 **Coloplast**

Αναστάσιος Μαυρογένης Α.Ε.
Απ. Αντιπρόσωπος Coloplast A/S

Κεντρικά: Αθήνα
Γεώργος 1Α
Τ.Κ.: 14451 Μεταμόρφωση
Τηλ. 210 2020232



18^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ Γ.Ν.Α. “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”

ΑΘΗΝΑ 18 - 22 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2013
“Δώμα” Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ι. ΜΠΕΛΛΕΝΗΣ: *Πρόεδρος*
Σ. Κλημοπούλου: *Αντιπρόεδρος*
Θ. Αποστολου: *Μέλη*
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ
Χ. ΖΗΣΗΣ
Θ. ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ
Φ. ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ
Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ
Δ. ΤΣΙΡΟΝΙΚΟΣ
Α. ΟΥΖΟΥΝΙΔΟΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. ΝΟΥΤΣΗΣ: *Πρόεδρος*
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Αντιπρόεδρος*
Μέλη:
Ι. ΑΚΡΙΒΟΣ
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Θ. ΑΡΓΥΡΑΚΟΣ
Μ. ΒΛΑΧΟΥ
Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ
Δ. ΖΕΡΒΑΚΗΣ
Χ. ΖΗΣΗΣ
Ζ. ΖΟΥΛΙΕΝ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ
Ο. ΚΑΣΤΑΝΑ
Σ. ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ
Ι. ΚΟΥΤΣΟΥΒΕΛΗΣ
Θ. ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ
Φ. ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ
Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ
Ε. ΜΠΑΛΗΣ
Α. ΜΠΑΧΑΡΙΟΥ
Α. ΟΥΖΟΥΝΙΔΟΥ
Μ. ΠΑΓΩΝΗ
Γ.Μ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Π. ΠΙΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Φ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Α. ΣΙΔΕΡΗΣ
Ι. ΣΚΡΑΠΑΡΗ
Γ. ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗΣ
Χ. ΣΦΟΝΤΟΥΡΗΣ
Σ. ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗΣ
Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ
Δ. ΤΣΙΡΟΝΙΚΟΣ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ: *Πρόεδρος*
Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Ε. ΓΡΙΣΠΟΥ
Δ. ΔΙΠΛΑΣ
Θ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ
Ι. ΚΑΚΚΑΣ
Δ. ΛΑΠΑΤΣΑΝΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ
Δ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ
Ε. ΒΑΪΔΑΚΗΣ
Θ. ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Χ. ΓΑΒΡΗ
Π. ΔΑΜΑΣΚΗΝΟΥ
Ι. ΔΑΤΣΕΡΗΣ
Π. ΔΕΔΕΗΛΙΑΣ
Δ. ΔΗΜΗΤΡΟΓΛΟΥ
Σ. ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Σ. ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ
Α. ΘΕΟΔΩΡΟΥ
Μ. ΘΕΟΔΩΡΟΥ
Γ. ΚΑΡΑΛΗΣ
Δ. ΚΑΡΑΜΑΝΩΛΗΣ
Π. ΚΟΓΙΩΝΗ
Β. ΚΟΚΚΙΝΟΥ
Β. ΚΟΜΠΟΡΟΖΟΣ
Α. ΚΟΥΡΚΟΥΜΠΑΣ
Ε. ΜΑΛΑΜΑ
Δ. ΜΑΛΟΒΡΟΥΒΑΣ
Α. ΜΑΝΩΛΗΣ
Θ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ
Μ. ΜΟΛΦΕΤΑΣ
Γ. ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ
Ι. ΜΠΕΛΛΕΝΗΣ
Κ. ΜΠΟΛΟΣ
Σ. ΝΑΝΑΣ
Ν. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ
Γ.Κ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Θ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ
Ν. ΠΑΠΑΔΟΓΕΩΡΓΑΚΗΣ
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ
Ε. ΠΛΕΣΙΑ
Α. ΠΟΛΥΔΩΡΟΥ
Ι. ΠΟΡΤΟΛΟΣ
Σ. ΠΡΙΓΚΟΥΡΗΣ
Ι. ΠΥΡΡΟΣ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Δ. ΣΑΚΚΑΣ
Ε. ΣΙΟΥΛΑ
Γ. ΣΚΛΑΒΟΣ
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ
Σ. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ
Ε. ΣΤΑΜΑΤΑΚΗ
Α. ΤΑΒΕΡΝΑΡΑΚΗΣ
Γ. ΤΑΤΣΗΣ
Ι. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ
Κ. ΦΟΥΝΤΟΥΛΗΣ
Χ. ΧΑΡΙΤΟΣ
Ν. ΧΑΡΧΑΛΑΚΗΣ
Δ. ΧΟΝΔΡΟΣ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ: *Πρόεδρος*
Δ. ΚΟΚΚΙΝΟΣ: *Μέλος*
Φ. ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ
Φ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Γ. ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗΣ
Α. ΤΑΒΕΡΝΑΡΑΚΗ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ – ΕΚΔΟΤΗΣ
ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)
Υψηλάντου 45-47, 106 76 Αθήνα
Τηλ.: 2132045102, Τηλ./Φαξ: 2132041744
E-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr &
sseh.evangelismos@gmail.com
Web: www.evangelismos-hosp.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ
ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ Αλεξάνδρα

ΤΑΜΙΑΣ
ΕΞΑΡΧΟΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ
ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος
ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Σεραφεΐμ
ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ Θεόδωρος
ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ Φωτεινή
ΤΣΙΡΟΝΙΚΟΣ Δημήτριος

ISSN: 2241-4150

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ-ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΕΞΑΡΧΟΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ
ΚΟΚΚΙΝΟΣ Δημοσθένης
ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ Φωτεινή
ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Φοίβη
ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗΣ Γεώργιος
ΤΑΒΕΡΝΑΡΑΚΗ Αικατερίνη

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΤΕΥΧΟΥΣ:
ΠΑΠΑΜΑΛΗ Αικατερίνη
Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Οίκος Αδελφών – 6^{ος} όροφος
Τηλ.: 2132045102
E-mail: sseh.evangelismos@gmail.com

Διεύθυνση υπευθύνου
σύμφωνα με το νόμο:
Δρ. Θεοφάνης Αποστόλου
Πρόεδρος του Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ



ΤΟΜΟΣ 75
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1
2013

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

- ΔΙΑΛΕΞΗ**
ΓΙΑΤΙ ΝΑ ΕΠΙΛΕΞΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΙ ΚΑΠΟΙΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ/ΤΡΙΑ ΣΗΜΕΡΑ
Ε. Νικολαΐδου _____ 7
- ΔΙΑΛΕΞΗ**
Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ
Α. Τερζή _____ 8
- ΔΙΑΛΕΞΗ**
ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Ε. Σταματάκη _____ 9-12
- ΔΙΑΛΕΞΗ**
ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - (GERIATRIC DERMATOLOGY)
Ε. Βαϊδάκης – Εισαγωγή _____ 13
Α. Αλεξίου, Κ. Νούτσης _____ 14-21
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**
ΤΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ
ΚΑΙ Η ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ
Α. Μπαχαρίου – Εισαγωγή _____ 22-24
Τραύμα οφθαλμολογικού βολβού
Μ. Τσακρή-Παϊζη _____ 25-30
Επείγοντα με αίτια παθολογικά και νευρολογικά
Δ. Καφετζή, Χ. Λιναρδή _____ 31-42
Ιδιαίτερες οντότητες
Α. Μορφόπουλος _____ 43-54
Φλεγμονές, εγκυάματα και παθολογία οφθαλμικής επιφάνειας
και βλεφάρων
Α. Καλλίτσης _____ 55-73
Τι παραπέμπουν στον Οφθαλμίατρο και τι προσδοκούν από
αυτόν οι άλλες ειδικότητες
Ν. Βαλλιάνου _____ 74

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Γ. Ιωαννίδης – Εισαγωγή	75
Γ.Κ. Παπαγεωργίου – Εισαγωγή	76-78
Κλινική εικόνα - Διάγνωση	
Ι. Κουτσοβέλης	79-85
Συντηρητική θεραπεία	
Σ. Καουρή, Γ. Ιωαννίδης	86-93
Χειρουργική θεραπεία	
Γ.Κ. Παπαγεωργίου	94-102

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ: ΠΡΟΛΗΨΗ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ε. Μάγειρα	103
------------	-----

ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΟΥ

ΤΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΤΩΝ 7 ΣΟΦΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ. Η ΑΝΑΒΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΜΑΣ

Χ. Λόλας	104-106
----------	---------

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Α. Σωτηροπούλου, Θ. Κρατημένος, Β. Αναγνωστάκου	107-121
---	---------

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΞΕΟΥΑΛΙΚΗ ΠΑΡΕΝΟΧΛΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Σ. Τσιτιρίδης	122-129
---------------	---------

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΣΥΓΚΟΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Αντανακλαστική συγκοπή	
Σ. Ξυδώνας, Α. Σιδέρης	130-135
Αρρυθμιολογική συγκοπή	
Κ. Λέτσας	136
Παθολογική καρδιακή δομή και καρδιοαναπνευστικές νόσοι	
Δ. Μανωλάτος, Χ. Κάββουρας	137-142
Ψυχιατρικές συνιστώσες συγκοπής	
Β. Τριανταφύλλου	143-149

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

ΚΑΨΟΥΛΑ Η ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ;

Δ. Καραμανώλης - Εισαγωγή	150
Υπέρ εντερόκλυσης	
Ι. Καλογερόπουλος	151-157
Υπερ κάψουλας	
Ν. Βιάζης	158

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μ. Παγώνη και Σ. Γιγάντες - Εισαγωγή	159-166
Η νοσηλευτική προσέγγιση	
Σ. Κωστούρου	167-185
Ιατρική προσέγγιση σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες	
Ι. Τζάννου	186-202
Ιατρική προσέγγιση σε ασθενείς με κακοήθη συμπαγή νεοπλάσματα	
Ε. Πατήλα	203-216
Η χρήση των αυξητικών παραγόντων στο Νοσοκομείο "Ο Ευαγγελισμός": Κόστος-Όφελος	
Α. Λασκαράκης	217-226

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Σ. Νανάς - Εισαγωγή	227
Μ. Ζ. Τσαματσούλης, Α. Γ. Κολιοπούλου, Χ. Ε. Χαρίτος	228-244

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ: ΔΙΑΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ι. Ακριβός - Εισαγωγή _____	245-246
Ανατομική του πυελικού δακτυλίου	
Δ. Λούπας _____	247-248
Μηχανισμός κάκωσης, ταξινόμηση, διάγνωση	
Π. Γεωργιάδου, Γ. Πρωτοπαπαδάκης, Π. Καλαντζής _____	249
Εμβιομηχανική αστάθεια και αιμοδυναμική αστάθεια, αντιμετώπιση πολυτραυματία (Αρχές Θεραπείας Α')	
Κ. Παπαγιαννάκος, Π. Κακαβάς, Α. Πρίφτης _____	250-251
Διαγνωστική και θεραπευτική αγγειογραφία (Ειδικές αντιμετώπισεις)	
Θ. Κρατημένος _____	252-256
Συνοδές κακώσεις ουροδόχου κύστεως και ουρητήρος (Ειδικές αντιμετώπισεις)	
Χ. Μοιράγιας Χ. Μοιράγιας, Π. Ρουμπέσης, Δ. Μαλόβρουβας _____	257
Εμβιομηχανική αστάθεια με αιμοδυναμική σταθερότητα, χειρουργική αντιμετώπιση (Αρχές Θεραπείας Β')	
Χ. Γαρνάβος _____	258-264

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ- ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΩΝ

Α. Μπαλάσκα, Δ. Πιστόλας _____	265-281
--------------------------------	---------

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Δ. Τσιμπούκη _____	282-291
--------------------	---------

ΔΙΑΛΕΞΗ

“ΜΟΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ”: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΑΛΑΡΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗ ΜΕΘ

Π. Μαγγούλια _____	292
--------------------	-----

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Γενικές αρχές - Εισαγωγή	
Δ. Ροντογιάννη _____	293-295
Ιστοπαθολογική Προσέγγιση	
Γ. Καραγκούνης, Θ. Αργυράκος _____	296-317
Κληρονομικότητα και Αιματολογικά νοσήματα Μονοκλωνική γαμμαπάθεια/πολλαπλούν μυέλωμα	
Σ. Δελήμπαση, Ε. Ξένου _____	318-323
Κληρονομικότητα και νεοπλάσματα Ενδοκρινών αδένων	
Μ. Τζανέλα, Α. Ασημακοπούλου _____	324-341
Κληρονομικότητα και Συμπαγή νεοπλάσματα	
Μ. Βασλαματζής _____	342-360

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ Η ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΕΣ Η ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Μ. Παραρά – Εισαγωγή _____	361-362
Μ. Ελ-Άλυ _____	363

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Κ. Νούτσης – Εισαγωγή _____	364
Σύφιλη: παλαιότερα και νεότερα δεδομένα	
Μ. Καραμάνου, Κ. Νούτσης _____	365-372
Γονοκοκκική και μη ειδική ουρηθρίτιδα	
Σ. Τζοβάρας, Κ. Νούτσης _____	373-383
Δερματικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη	
Α. Δήμου _____	384-397
Συστηματική θεραπεία HIV λοίμωξης	
Σ. Γαλή _____	398-405
Κονδυλώματα (HPV)	
Α. Αλεξίου, Κ. Νούτσης _____	406-412

Θ. Αποστόλου _____ 413-416

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΜΕΤΡΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΞΟΡΘΟΛΟΓΙΣΜΟ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ: ΚΟΣΤΟΣ - ΟΦΕΛΟΣ

I. Πόρτολος – Εισαγωγή _____ 417

Μέτρα ελέγχου για τον εξορθολογισμό της φαρμακευτικής δαπάνης. Ο ρόλος των γενοσήμων και των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων

B. Παπανδρέου _____ 418-427

Εξατομίκευση της δόσης: Κόστος-Όφελος

B. Παπαδοπούλου _____ 428-440

Από τη θεωρία στην κλινική πράξη

N. Αλεβιζόπουλος, A. Λασκαράκης _____ 441-458

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Σ. Ζακυνθινός και A. Μπατζάκης – Εισαγωγή _____ 459-460

Αρχές λειτουργικής αξιολόγησης

E. Παπαδόπουλος, A. Χρηστάκου, E. Πατσάκη, Γ. Σιδηράς, Σ. Ζακυνθινός _____ 461-477

Κλίμακες λειτουργικής αξιολόγησης ασθενών στη ΜΕΘ

A. Χρηστάκου _____ 478

Ο ρόλος της άσκησης των αναπνευστικών μυών στην αποκατάσταση του βαρέως πάσχοντος

E. Πατσάκη, Γ. Σιδηράς _____ 479

Ο ρόλος της πρώιμης κινητοποίησης στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

A. Χρηστάκου _____ 480

Οι εφαρμογές του ηλεκτρικού ερεθισμού στη ΜΕΘ

E. Παπαδόπουλος _____ 481

Ο ρόλος της θεραπευτικής ομάδας στην αποκατάσταση του βαρέως πάσχοντος. Η θέση του εντατικολόγου

B. Μαρκάκη _____ 482

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Γ. Μάντζαρης – Εισαγωγή _____ 483-484

Δ. Χρυσοβέργη – Εισαγωγή _____ 485-487

Φαρμακευτική θεραπεία

E. Αρχαύλης _____ 488

Χειρουργική θεραπεία

Σ. Καπίρης _____ 489-493

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σ. Κλημόπουλος – Εισαγωγή _____ 494-495

Χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων

Γ. Στυλιανίδης _____ 496-512

Παρηγορική θεραπεία ασθενών τελικού σταδίου

Θ. Κάπου _____ 513-522

Αντιμετώπιση των πνευμονικών μεταστάσεων

Χ. Ζήσης _____ 523-532

Διαδερμική καταστροφή του όγκου

Δ. Έξαρχος, Ματσίρας, Φ. Λαζαριώτη, Γ. Τσούκαλος, Β. Νταλαπέρα _____ 533-536

Ο ρόλος του ενδοσκόπου

N. Ράπτης _____ 537-543

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΞΟΥΘΕΝΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ορατός κίνδυνος; Πραγματικότητα;

H. Σιώρας _____ 544-552

Επιπτώσεις στην ψυχική σφαίρα

Γ.Μ. Παπαγεωργίου _____	553-558
Πρόληψη - Μέτρα αντιμετώπισης	
Χ. Παπάζογλου _____	559
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ GRAM ΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ - ΠΑΡΟΝ & ΜΕΛΛΟΝ	
Κ Παπανικολάου, Α. Σκουτέλης _____	560-571
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΠΡΩΙΜΗ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	
Μ. Βλάχου _____	572-584
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (ΟΠΑ): ΓΙΑΤΙ ΣΕ ΔΗΜΟΣΙΑ ΤΡΑΠΕΖΑ	
Ν. Χαρχαλάκης – Εισαγωγή _____	585
Ι. Μπαλταδάκης _____	586
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ	
ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΗΜΕΡΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ (NUTRITION DAY)	
Σκοπός και μεθοδολογία της Παγκόσμιας ημέρας Διατροφής	
Χ. Γαβρή _____	587
Αποτελέσματα της Παγκόσμιας ημέρας Διατροφής	
Δ. Καραγιάννης _____	588
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)	
Ε. Μπαλής _____	589-595
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ	
ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ ΩΣ ΑΙΤΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ	
Δ. Τουμπανάκης, Θ. Βασιλακόπουλος _____	596
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ: ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	
Χ. Σφοντούρης – Εισαγωγή _____	597-598
IgG4 σχετιζόμενη Νόσος: Μία ταχέως εξελισσόμενη νόσος	
Γ. Κατσίκας _____	599-605
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ: ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ	
Χ. Παπαστεριάδη – Εισαγωγή _____	606-609
Έλεγχος βαρειών αλύσεων ορού στην παρακολούθηση ασθενών με αντίστοιχου ιστύπου παραπρωτεΐνης πολλαπλούν μυέλωμα	
Ι. Κάκκας _____	610-614
Ανάλυση νουκλεοτιδικής αλληλουχίας 2ης και 3ης γενιάς. Εφαρμογές στην HLA τυποποίηση	
Δ. Κουνιάκη, Χ. Παπαστεριάδη _____	615-623
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ: ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	
Α. Μανώλης _____	624-625
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ	
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ - ΣΥΧΝΗ ΚΑΙ ΑΜΦΙΛΕΓΟΜΕΝΗ	
Σ. Τσαγκαράκης _____	626
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ	
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	
Χ. Βασιλόπουλος, Α. Ασημακοπούλου _____	627-639
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ	
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΙΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΕΣ	
Μ. Παπαδάκη, Θ. Αποστόλου _____	640-644
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ	
Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΗΛΟΥ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΤΟΥ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ	
Χ. Γαρνάβος _____	645-654

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί φίλοι και συνάδελφοι,

Για μια ακόμη χρονιά η Ένωση του Επιστημονικού Προσωπικού του Ευαγγελισμού σας καλωσορίζει και στο φετινό της Σεμινάριο. Για 18η φορά είμαστε πάλι μαζί σε αυτή την προσπάθεια παροχής συνεχούς και επίκαιρης εκπαίδευσης στους επιστήμονες του Νοσοκομείου μας και όχι μόνον.

Το Σεμινάριο μας όπως πάντα είναι καρπός μιας συλλογικής εργασίας και έγινε το καλύτερο δυνατόν για να συμμετέχουν πολλοί έμπειροι συνάδελφοι στη Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους συνεργάτες του Δ.Σ. για την επιτυχή κατάληξη αυτής της προσπάθειας, ιδιαίτερα τον Πρόεδρο της Επιστημονικής Επιτροπής, κ. Κ. Νούτση, τον Αντιπρόεδρό της, κ. Μ. Βασιλαματζή, τον Πρόεδρο της Οργανωτικής Επιτροπής, κ. Ι. Μπελλένη, τον Αντιπρόεδρό της, κ. Σ. Κλημόπουλο, την Εκδοτική και Εκτελεστική Γραμματεία, ιδιαίτερα τους Προέδρους, κ.κ. Δ. Έξαρχο και Α. Τσιρογιάννη, που οδήγησαν στην ολοκλήρωση του Επιστημονικού Προγράμματος και των Πρακτικών, τους αρχισυντάκτες των περιοδικών μας, του Ελληνικού και του Αγγλόφωνου που κάνουν πολύτιμη δουλειά, τους κ.κ. Μ. Βασιλαματζή και Καθηγητή Α. Μανώλη αντίστοιχα, όλους τους εισηγητές, συντονιστές που εργάστηκαν για το τελείωμα αυτού του προγράμματος και γενικά όλους όσους έδωσαν τις δυνάμεις τους για την άρτια οργάνωση αυτής της εκδήλωσης.

Πολλές ευχαριστίες ανήκουν στο Νοσηλευτικό Προσωπικό και στην Διευθύντρια της Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, κ. Α. Ουζουνίδου, που και φέτος συμμετέχει με επιτυχία στο Επιστημονικό μας Πρόγραμμα, ενώ ευχαριστούμε και τη Διοίκηση του Νοσοκομείου μας για τη συμπαράσταση της στο έργο μας. Ευχαριστίες ανήκουν και στην Γραμματέα μας κ. Α. Παπαμαλή που και φέτος, όπως κάθε χρόνο ήταν βασικός συντελεστής της προσπάθειας μας.

Ευχαριστίες θα πρέπει να αποδοθούν και στις χορηγούς Φαρμακευτικές Εταιρείες που και φέτος παρά τις μεγάλες δυσκολίες ενίσχυσαν την Οργάνωση του Σεμιναρίου: SANOFI, MEDTRONIC, ROCHE, DEMO, NOVARTIS, ABBVIE, ASTELLAS PHARMACEUTICALS, GENESIS PHARMA, PFIZER και COLOPLAST.

Ελπίζοντας ότι και αυτή τη χρονιά το Σεμινάριο θα ανταποκριθεί στις προσδοκίες σας, ευχαριστούμε για την συμμετοχή σας και ζητάμε τη συνεχή σας υποστήριξη στο έργο της Ένωσης όπως και τις μελλοντικές σας προτάσεις για βελτίωση των δραστηριοτήτων της.

Με εκτίμηση



Δρ. Θεοφάνης Αποστόλου
Πρόεδρος
του Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΓΙΑΤΙ ΝΑ ΕΠΙΛΕΞΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΙ ΚΑΠΟΙΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ/ΡΙΑ ΣΗΜΕΡΑ; (NURSE WHY?)

Ε. Νικολαΐδου

Νοσηλεύτρια ΠΕ, Ms, Γραφείο Υποστήριξης Πολίτη και Γραφείο Ποιότητας
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041877

E-mail: elnikolaidou@yahoo.com

Περίληψη *

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η επαγγελματική ικανοποίηση είναι μια πολυδιάστατη έννοια που αντιπροσωπεύει μια ολική στάση του ατόμου και τα συναισθήματά του για συγκεκριμένες πτυχές του επαγγέλματός του. Η υψηλή επαγγελματική ικανοποίηση συνδέεται θετικά με την καλή σωματική και ψυχική υγεία των εργαζομένων στον χώρο της υγείας, καθώς και με την ποιότητα της εργασιακής τους ζωής ενώ το αντίθετο ισχύει όταν οι εργαζόμενοι δεν είναι ευχαριστημένοι από την εργασία τους. Το χαμηλό επίπεδο ικανοποίησης αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης του συνδρόμου της επαγγελματικής εξουθένωσης και συνδέεται με τη μείωση του αισθήματος αυτοεκτίμησης, το αυξημένο άγχος και την κατάθλιψη. Οι απασχολούμενοι σε εργασίες ρουτίνας έχουν χαμηλό βαθμό πραγμάτωσης που επηρεάζει δυσμενώς το είδος των σχέσεών τους με τους ασθενείς, την ύπαρξη ή μη εργασιακού άγχους, την πρωτοβουλία για προτάσεις για τη βελτίωση των συνθηκών εργασίας τους στο νοσοκομείο κ.ά. Η εργασιακή ικανοποίηση ως σημαντικός δείκτης ποιότητας στα συστήματα φροντίδας υγείας έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζεται άμεσα με την βελτίωση της ποιότητας υγείας. Η βελτιωμένη ικανοποίηση των νοσηλευτών συμβάλλει θετικά στην κλινική πρόγνωση και μειώνει την διάρκεια παραμονής των ασθενών στις νοσηλευτικές μονάδες υγείας, έννοιες στενά συνδεδεμένες με την ποιότητα φροντίδας του ασθενή που φαίνεται να βελτιώνεται όταν οι νοσηλευτές αποκτούν αυτονομία και λειτουργούν στο επίπεδο για το οποίο έχουν προετοιμαστεί. **ΣΤΟΧΟΣ:** Βασικός σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τους λόγους για τους οποίους γίνεται η επιλογή του νοσηλευτικού επαγγέλματος και εν συνεχεία να περιγράψει τον βαθμό της επαγγελματικής ικανοποίησης του νοσηλευτικού προσωπικού που υπηρετεί σε γενικό νοσοκομείο και να προσδιορίσει τους παράγοντες που τον επηρεάζουν και τον διαμορφώνουν. Επιπρόσθετοι στόχοι της είναι, να καταγράψει και άλλες πτυχές της επαγγελματικής δραστηριότητας του συγκεκριμένου πληθυσμού, όπως οι προσδοκίες και οι απαιτήσεις του καθώς και η διερεύνηση της ικανοποίησης των Νοσηλευτών από το επάγγελμα τους ως επιλογή καριέρας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ:** Η μέτρηση της επαγγελματικής ικανοποίησης των νοσηλευτών αποτελεί ένα από τα πλέον ουσιώδη θέματα που θα πρέπει να απασχολούν τις διοικήσεις των οργανισμών, καθώς συνδέεται με την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών και την αποτελεσματικότητα του οργανισμού, πολύ περισσότερο μάλιστα όταν ο οργανισμός αυτός απευθύνεται στον άνθρωπο και τις ανάγκες υγείας του. Αυτό επιβάλλεται για λόγους τόσο οργανωτικούς όσο και ανθρωπιστικούς, καθώς η επαγγελματική ικανοποίηση των εργαζομένων συνδέεται άμεσα με την καλή σωματική και ψυχική τους υγεία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 7, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: επαγγελματική ικανοποίηση νοσηλευτών, επαγγελματική εξουθένωση νοσηλευτών, παρακίνηση νοσηλευτών

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ

A.-M. Τερζή

Νοσηλεύτρια TE, MSc, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6945290388

E-mail: terzi_angie@yahoo.com

Περίληψη *

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να διερευνηθεί η συμβολή του νοσηλευτή στην εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας μετά από καρδιακή ανακοπή. Η θεραπευτική υποθερμία (ΤΗ) δεν αποτελεί καινούργια έννοια. Το 2005, για να βελτιωθούν τα ποσοστά επιβίωσης, το American Heart Association (AHA) δημοσίευσε συστάσεις αναζωογόνησης που αφορούσαν στην εφαρμογή ήπιας υποθερμίας. Αυτές οι συστάσεις αφορούν σε ενήλικες που ανέκτησαν την αυτόματη κυκλοφορία τους μετά από μια εξωνοσοκομειακή ανακοπή και ο αρχικός καρδιακός ρυθμός ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακή ταχυκαρδία. **Μέθοδος:** Για την παρούσα εργασία έγινε συστηματική αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, τόσο της αναστοχαστικής όσο και της ερευνητικής των τελευταίων ετών, χρησιμοποιώντας το Medline, Medscape και τις βάσεις δεδομένων του Science Direct. Λέξεις κλειδιά ήταν η καρδιακή ανακοπή, θεραπευτική υποθερμία, ψύξη, προκλητή υποθερμία, νοσηλευτικές παρεμβάσεις. **Συμπεράσματα:** Η διαχείριση της θερμοκρασίας και η πρόκληση υποθερμίας κερδίζουν ολοένα σημαντικότητα στην εντατική θεραπεία. Οι νοσηλευτές των ΜΕΘ οφείλουν να είναι γνώστες των επιδράσεων της υποθερμίας στην φυσιολογία του ασθενή, των ενδείξεων, τεχνικών, επιπλοκών και των πρακτικών θεμάτων της προκλητής υποθερμίας. Σε έμπειρα χέρια οι μέθοδοι είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές. Η εκπαίδευση των νοσηλευτών για τις νέες μεθόδους υποθερμίας γίνεται είτε σε ατομικό επίπεδο είτε σε μικρές ομάδες, σε προγραμματισμένους χρόνους ή στην αρχή της βάρδιας. Σε κάποιες περιπτώσεις αναζητούν οι ίδιοι τη βοήθεια του εκπαιδευτή. Τέλος, η χρήση ενός διαγράμματος είναι ωφέλιμη στην ασφαλή παρακολούθηση του ασθενή κατά την θεραπευτική υποθερμία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 8, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: θεραπευτική υποθερμία, καρδιακή ανακοπή, ψύξη, προκλητή υποθερμία, νοσηλευτικές παρεμβάσεις, νοσηλευτική εκπαίδευση

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**Ε. Σταματάκη**

Συντονίστρια Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

E-mail: anaisth@evaggelismos-hosp.gr

Περίληπτικό κείμενο**1. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ-ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ**

Η προποφόλη είναι ενδοφλέβιο αναισθητικό ευρείας χρήσης στο χειρουργείο και για καταστολή στην ΜΕΘ. Λόγω της ταχείας αφύπνισης που εξασφαλίζει χρησιμοποιείται και για επεμβάσεις σε εξωτερικούς ασθενείς. Χαρακτηρίζεται από το ελαιώδες έκδοχο, τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια. Χημικά προσομοιάζει ως προς τον φαινολικό δακτύλιο με την τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε), γνωστό αναστολέα της περοξειδωσης λιπιδίων. Έρευνες απέδειξαν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της προποφόλης.

Η ισχαιμία προκαλεί την εκλυση νιτρικού οξέος (NO) από το ενδοθήλιο, το οποίο με την επαναιμάτωση αντιδρά με το οξυγόνο για την δημιουργία περοξινιτρίτη (ONOO). Η επαναιμάτωση επίσης προκαλεί την οξειδωση λιπιδίων των μεμβρανών (όπως το αραχιδονικό οξύ προς δημιουργία MDA (malondialdehyde) που είναι δείκτης οξειδωσης των λιπιδίων), γένεση ελευθέρων ριζών από το ενδοθήλιο και τα ουδετερόφιλα, που προκαλούν οίδημα στο ενδοθήλιο και τα κύτταρα, ακόμα και βλάβη στο DNA, συνάθροιση ουδετεροφίλων στα αγγεία και απελευθέρωση προφλεγμωνωδών κυτοκινών. Και εξωγενείς παράγοντες προκαλούν την γένεση ελευθέρων ριζών (φάρμακα, ακτινοβολίες).

Η προποφόλη ελαττώνει την κυτταροτοξικότητα του περοξινιτρίτη δοσοεξαρτώμενα σε καλλιέργεια αστροκυττάρων και ελαττώνει την παραγωγή MDA. 1. Αντιδρά άμεσα με τις ελεύθερες ρίζες (scavenger) 2. Αναστέλλει την οξειδωση λιπιδίων 3. Ελαττώνει την εξωσυναπτική συγκέντρωση του κυτταροτοξικού γλουταμινικού οξέως, το οποίο αυξάνει σε ισχαιμία, και αναστέλλει ασθενώς τους NMDA υποδοχείς στους νευρώνες, των οποίων η λειτουργία συμβάλλει στην εισροή Ca²⁺ ενδοκυτταρίως, παρέχοντας έτσι διπλή προστασία. 4. Ενισχύει άμεσα την δράση των ανασταλτικών GABA υποδοχέων στο ΚΝΣ, με αποτέλεσμα την αναισθησία αλλά και προστασία από εξωτοξικότητα. 5. Έχει αντιαποπτωτικές ιδιότητες μέσω σπουδαίων ενζυμικών συστημάτων. 6. Το ελαιώδες έκδοχο, λινολεϊκό οξύ με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δρά στην κυτταρική μεμβράνη, επηρεάζοντας ευνοικά για το κύταρο την διακίνηση ιόντων, την γένεση ελευθέρων ριζών και την έκλυση κυτταροκινών.

Οι ανωτέρω ιδιότητες της προποφόλης, μαζί με την ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκέφαλο παρέχουν προστασία, όπως και σε όλους τους ιστούς όπου δημιουργούνται συνθήκες ισχαιμίας και επαναιμάτωσης.

Συνοψίζοντας, το αναισθητικό προποφόλη έχει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που το καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμο σε καταστάσεις ισχαιμίας και επαναιμάτωσης των ιστών. Το ενδοφλέβιο αναισθητικό θειοπεντάλη επίσης έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

2. ΠΡΟΓΥΜΝΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Οι αναισθησιολόγοι συχνά χειρίζονται ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αντιμετωπίζουν περιεγχειρητικά ισχαιμικά επεισόδια. Η ιδιότητα των πτητικών αναισθητικών αλλά και των οπιούχων να περιορίζουν την ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου κυρίως μέσω φαρμακολογικής προγύμνασης είναι σχετικά νέα, τεκμηριωμένη γνώση και μπορεί να συμβάλλει στην ελάττωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ως ισχαιμική προγύμναση ΙΠ (ischemic pre-conditioning) ορίζεται η έκθεση του μυοκαρδίου σε ολιγόλεπτα, 3-5min, διαδοχικά ισχαιμικά επεισόδια μέσω αποκλεισμού στεφανιαίας αρτηρίας ακολουθούμενη από πεντάλεπτη επαναιμάτωση, προκειμένου να καταστεί ανθεκτικό σε πιο παρατεταμένη ισχαιμία και επαναιμάτωση. Κατά την ισχαιμία/επαναιμάτωση ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια συναθροίζονται στα στεφανιαία αγγεία με συνέπεια ελάττωση της αιματικής ροής.

Από το 1986 ο Murray απέδειξε σε πειραματόζωα ότι με αυτόν τον τρόπο ελαττώθηκε η έκταση του εμφράγματος κατά 75% μετά από αποκλεισμό στεφανιαίας αρτηρίας για 40 min. Η ΙΠ επιπλέον προστατεύει από μετεμφραγματική δυσλειτουργία και αύξηση ενζύμων και διατηρεί την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Η ισχαιμική προγύμναση θεωρείται η ισχυρότερη και σταθερά επαναλήψιμη μέθοδος προστασίας του μυοκαρδίου.

Η ΙΠ παρέχει το εγγύς διάστημα προστασίας, 2-3 ώρες μετά την ισχαιμία, και το όψιμο, αδρά από 24 έως 72 ώρες.

Μηχανισμός δημιουργίας Ισχαιμικής προγύμνασης: Απλοποιημένα, η ισχαιμία προκαλεί έκλυση ουσιών με κομβική την αδενοσίνη, που ενεργοποιεί τους υποδοχείς αδενοσίνης του σαρκειλλήματος που συζεύγνυνται με τη G πρωτεΐνη, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η PKC έχει κομβικό ρόλο γιατί ενεργοποιεί τους ATP-ευαίσθητους διαύλους K^+ (K^+_{ATP}) κυρίως του μιτοχονδρίου, η διάνοιξη των οποίων μέσω υπερπόλωσης των μεμβρανών ελαττώνει την εισροή Ca^{2+} ενδοκυτταρίως. Γνωρίζουμε ότι η υποξία και η ισχαιμία προκαλούν βλάβες μέσω αύξησης του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} . Η όψιμη προστασία απαιτεί την συμμετοχή του νιτρικού οξέος (NO) και αντιγραφή γονιδίων για σύνθεση πρωτεϊνών, επομένως δημιουργείται «μνήμη».

Φαρμακολογική προγύμναση μυοκαρδίου: Μελετώντας τη δράση των πτητικών (δια εισπνοής) αναισθητικών στη συστατικότητα του μυοκαρδίου και την στεφανιαία ροή διαπιστώθηκε ότι αυξάνουν την αντοχή του στην ισχαιμία και βελτιώνουν την λειτουργία μετά την επαναιμάτωση σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Επίσης ελαττώνουν τη συνάθροιση λευκών και αιμοπεταλίων στα στεφανιαία αγγεία, συμβάλλοντας στη διατήρηση της στεφανιαίας ροής και την ανταπόκριση στα αγγειοδιασταλτικά. Για την προστατευτική δράση των πτητικών δεν απαιτείται προηγούμενο επεισόδιο ισχαιμίας ή ειδικοί υποδοχείς. Τα πτητικά αναισθητικά λόγω της λιποδιαλυτότητας των διαχέονται στις μεμβράνες και τις τροποποιούν, δρουν σε λιποφιλικά οξέα, σε ένζυμα (NOS) και ιονικούς διαύλους (K^+_{ATP}), η διάνοιξη των οποίων θεωρείται το τελικό βήμα της διαδικασίας της ΙΠ που προστατεύει το κύτταρο από υπερφόρτωση Ca^{2+} . Η προστατευτική δράση των πτητικών αναισθητικών παρατείνεται και πέραν του χρόνου χορήγησής των. Επομένως τα πτητικά προετοιμάζουν το σύστημα ώστε να ενεργοποιηθεί ταχέως σε περίπτωση ισχαιμίας.

Ισχαιμική προγύμναση εγκεφάλου: Αφορά σε παροδικά τοπικά ισχαιμικά επεισόδια εγκεφάλου, που αυξάνουν την αντοχή του σε σοβαρότερη ισχαιμία ιδίως όσον αφορά την δυνητικά βιώσιμη ζώνη της βλάβης (penumbra). Και εδώ εμπλέκεται σειρά μοριακών ρυθμιστικών συστημάτων όπως ενεργοποίηση υποδοχέων NMDA (N-methyl-D aspartate) και αδενοσίνης αλλά και ενδοκυττάρων συστημάτων όπως πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιούμενης από μίτωση (MAPK: mitogen activated protein kinase), άλλων κινάσων και παραγόντων αντιγραφής γονιδίων. Σε βραχύ ισχαιμικό επεισόδιο, χαμηλή συγκέντρωση του μείζονος διεγερτικού νευροδιαβιβαστή, του γλουταμινικού οξέος δηλ., αλλά και του NMDA οξέος που δρουν στους NMDA υποδοχείς προγυμνάζουν τον νευρώνα μέσω των ταχέως τασεοεξαρτώμενων (voltage gated) διαύλων ασβεστίου, εμποδίζοντας την υπερφόρτωση με ασβέστιο. Η αδενοσίνη είναι ενδογενής νευροπροστατευτική ουσία, μπορεί να αναστείλει την έκλυση των διεγερτικών διαβιβαστών και την προσυναπτική έκλυση ασβεστίου. Ρόλο κλειδί και εδώ έχουν οι K^{+}_{ATP} δίαυλοι.

Το πτητικό αναισθητικό ισοφλουράνιο προκάλεσε αντοχή (φαρμακολογική προγύμναση) σε εστιακή ισχαιμία που αίρεται με ανταγωνιστή των υποδοχέων αδενοσίνης. Τα δεδομένα που αφορούν στον εγκέφαλο είναι λιγότερα από τα ανάλογα που αφορούν στο μυοκάρδιο.

Οπιούχα: Από το 2000 γνωρίζουμε ότι τα οπιούχα (μορφίνη, φεντανύλη, ρεμιφεντανύλη) προκαλούν ΙΠ μέσω των δ υποδοχέων και στη συνέχεια μέσω αλληλεπίδρασης με την πρωτεΐνη G ενεργοποιούν την PKC και τελικά μέσω διαύλων K^{+}_{ATP} παρέχουν προστασία κατά της ισχαιμίας με φαρμακολογική προγύμναση, η οποία αίρεται με ναλοξόνη (ανταγωνιστή των οπιούχων). Η όψιμη προστασία μέσω δ υποδοχέων γίνεται μέσω ενεργοποίησης κυκλοοξυγενάσης-2, και επαγωγίσιμης συνθετάσης νιτρικού οξέως (iNOS), άρα μέσω παραγωγής προστακυκλίνης και NO. Η μορφίνη παρέχει και όψιμη προστασία και μέσω των μ υποδοχέων.

Από τα ανωτέρω φαίνεται ότι η ισχαιμική και φαρμακολογική προγύμναση έχουν πολλές κοινές οδούς, με καταληκτικό «δράστη» τους K^{+}_{ATP} διαύλους του μιτοχονδρίου κυρίως και τελικό αποτέλεσμα την προστασία του ενδοκυττάρου περιβάλλοντος από την βλαπτική υπερφόρτωση Ca^{2+} .

Σημαντικό είναι ότι τα πτητικά αναισθητικά όπως και τα οπιούχα παρέχουν προστασία σε κλινικές δόσεις, γεγονός που τα καθιστά χρήσιμα σε ασθενείς με πιθανότητα ανάπτυξης ισχαιμίας περιεγχειρητικά.

3. ΑΠΟΦΥΓΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΟΔΟΥ ΠΟΝΟΥ ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

Μέριμνα του αναισθησιολόγου είναι η επαρκής διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία αλλά και η πρόληψη μετάπτωσης σε χρόνιο πόνο. Χρόνιος πόνος ορίζεται η εμμονή του πόνου στην περιοχή της εγχείρησης και τούς παρακείμενους ιστούς μέχρι 6 μήνες αλλά και χρόνια με χαρακτηριστικά διαφορετικά από τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο (αλλοδυνία, υπεραλγησία). Το ποσοστό του χρόνιου MTX πόνου αναφέρεται μέχρι 52% εκ του οποίου το 2-10% σοβαρό και το 5-10% να παραμένει για χρόνια. Επεμβάσεις όπως μαστεκτομή, βουβωνοκήλη, θωρακοτομή, επέμβαση στην σπονδυλική στήλη και ακρωτηριασμοί, αυτοί με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά. Κύρια αιτία είναι η βλάβη νευρικών ινών κατά την επέμβαση, αλλά όχι μόνον. Παράγοντες που ευνοούν την μετάπτωση σε χρόνιο πόνο είναι το φύλο (γυναίκες), προϋπάρχων πόνος, είδος, έκταση, διάρκεια και τεχνική της επέμβασης, ψυχολογικοί αλλά και γενετικοί παράγοντες. Η ένταση του πόνου στην άμεση MTX περίοδο σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιου πόνου.

Ο πόνος περιλαμβάνει πολλαπλούς μηχανισμούς και μια πολύτροπη προσέγγιση αντιμετώπισης με οπιούχα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, επισκληρίδιο αναισθησία με τοπικά αναισθητικά και ως πρόσθετα οπιούχα κυρίως, και περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς κατά περίπτωση, αλλά και πιθανή χορήγηση νέων φαρμάκων που δυνητικά αποτρέπουν την κεντρική ευαισθητοποίηση στον πόνο, είναι η παρούσα πρακτική για τον μετεγχειρητικό πόνο.

Ισχυρά επώδυνα ερεθίσματα ενεργοποιούν τους NMDA υποδοχείς στον νωτιαίο μυελό και οδηγούν σε υπερδιεγερσιμότητα αισθητικών νευρώνων των οπισθίων κεράτων με συνέπεια παρατεταμένες αλλαγές στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Έτσι δημιουργείται κεντρική ευαισθητοποίηση και μέσω της πλαστικότητας του ΚΝΣ εγκαθίστανται νέες διεγερτικές συνάψεις των διάμεσων νευρώνων και μεταβολές των νευρικών μικροκυκλωμάτων. Επίσης η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα ενεργοποιούνται και συμβάλλουν σε μικροφλεγμονές τοπικά.

Η πρόοδος στη γνώση των μοριακών μηχανισμών τού πόνου εντείνει την έρευνα στην πρόληψη της κεντρικής ευαισθητοποίησης ώστε ο ασθενής ομαλά και γρήγορα να απαλλαγεί από τον μετεγχειρητικό πόνο. Η πολύτροπη και επιθετική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου είναι προϋπόθεση, όπως και η έγκαιρη αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου από τους ειδικούς έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Η κεταμίνη είναι αναισθητικό με αναλγητικές ιδιότητες σε υποαναισθητικές δόσεις. Η Κεταμίνη δρά στους NMDA υποδοχείς του ΚΝΣ, ανταγωνιστικά προς τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή, το γλουταμινικό οξύ, εμποδίζοντας την κεντρική ευαισθητοποίηση, αλλά έχει δράση και σε περιφερικούς υποδοχείς. Επίσης αποτρέπει και αντιμετωπίζει την ανάπτυξη αντοχής στα οπιούχα, με τα οποία συνδυάζεται στην δι- και μετεγχειρητική περίοδο.

Επίσης τα τελευταία χρόνια ερευνάται το αντιεπιληπτικό φάρμακο gabapentin που δρα σε υποομάδα τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου και προλαβαίνει την απελευθέρωση βλαπτικών νευροδιαβιβαστών (γλουταμινικό, ουσία P, νοραδρεναλίνη) που ενεργοποιούν οδούς πόνου. Η gabapentin δίνει πιο σαφή αποτελέσματα στην πρόληψη και καταπολέμηση του χρόνιου πόνου από την κεταμίνη.

Και άλλες ουσίες όπως η pregabalin, παράγωγο της gabapentin που είναι ανάλογο του Gaba ερευνάται. Η δεξμετομιδίνη, εκλεκτικός α2 αγωνιστής, συνεργεί με την μορφίνη και ελαττώνει τις αναγκαίες δόσεις της.

Οι ολοένα αυξανόμενη πρακτική των ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών μειώνει σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιου πόνου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 9-12, 2013.**

ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Δρ. Ε. Βαϊδάκης

Διευθυντής Δ' Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041529

E-mail: dpathologiki@evaggelismos-hosp.gr

Εισαγωγή

Οι νεότερες εξελίξεις στην ιατρική επιστήμη, η πληθώρα των φαρμακευτικών σκευασμάτων και η χρήση υψηλής τεχνολογίας, η οποία συνεισφέρει τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά, έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, υπολογίζεται ότι το έτος 2050 τα ηλικιωμένα άτομα «άνω των 65 ετών» θα αποτελούν το 20% του πληθυσμού.

Το γεγονός αυτό το διαπιστώνει κανείς και σήμερα. Κυρίως δε, οι λειτουργοί της υγείας που εργάζονται σε νοσηλευτικά ιδρύματα, δεδομένου ότι τα ηλικιωμένα άτομα αποτελούν αξιοσημείωτο ποσοστό νοσηλευομένων ασθενών. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω στοιχείων, αποτυπώνεται η σταδιακή προσαρμογή των ιατρών σε μια άλλου είδους ιατρική που είναι ουσιαστικά γεροντολογία.

Συχνά, τροποποιούμε τις διαγνωστικές προσπελάσεις και τις θεραπείες ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Το δέρμα που αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας και προστασίας του ανθρώπινου οργανισμού υφίσταται και αυτό με την πάροδο του χρόνου τις φυσιολογικές ή μη φθορές του.

Ως επιστήμη, λοιπόν, η Δερματολογία «ανανεώνεται» και αυτή τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά, προσφέροντας τα μέγιστα στους ασθενείς της τρίτης ηλικίας. Επιπρόσθετα, παρεμβαίνει και στον τομέα της αισθητικής με σκοπό να υπηρετεί τις ανάγκες των ανθρώπων αυτών συμβάλλοντας παράλληλα στην ψυχική τους ισορροπία και στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν λόγω γήρατος. Είναι λοιπόν προφανές ότι αυτό το στρογγυλό τραπέζι θα αποτελέσει εκπαιδευτικό βοήθημα όχι μόνο για τους δερματολόγους αλλά και για το σύνολο του ιατρικού κόσμου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 13, 2013.**

Γηριατρική δερματολογία

A. Αλεξίου¹, Κ. Νούτσης²

¹ Ειδικευόμενος Ιατρός, ² Συντονιστής Διευθυντής
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αλεξίου Ανδρέας

Τηλ.: 2132041247

E-mail: andreas.alexiou@hotmail.com

Περίληψη

*Η γηριατρική δερματολογία είναι ένας κλάδος που δέχεται ολοένα και μεγαλύτερη προσοχή τόσο λόγω της αύξησης του μέσου όρου ηλικίας στις μέρες μας, αλλά και λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών αυτής της ομάδας ασθενών. Η βαθύτερη γνώση και κατανόηση της φυσιολογίας, της ψυχολογίας και των ιδιαίτερων απαιτήσεων των γηριατρικών ασθενών, θα οδηγήσει στην αύξηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών επιλογών και στη βελτίωση του επιπέδου παροχής υγείας σε αυτή την ειδική ομάδα πληθυσμού. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 14-21, 2013.***

Λέξεις ευρετηρίου: γηριατρική δερματολογία

Όπως όλα τα όργανα, το δέρμα, προϊόντος του χρόνου υφίσταται μορφολογική και λειτουργική φθορά, που επαυξάνεται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες (φυσικούς, χημικούς, μηχανικούς). Οι εκτεθειμένες περιοχές του σώματος, όπως το πρόσωπο, η τραχηλική χώρα και τα χέρια υφίστανται τη μεγαλύτερη επίδραση των εξωγενών παραγόντων και η υπερβολική έκθεση των περιοχών αυτών μπορεί να προκαλέσει πρόωγη γήρανση του δέρματος. Η υπεριώδης ακτινοβολία, η οποία προκαλεί διαταραχές στην απόχρωση του δέρματος, ξηρότητα, μεταβολές της υφής (τραχύτητα) και ρυτίδωση, αλλά και το κάπνισμα αποτελούν τους πιο σημαντικούς φθοροποιούς παράγοντες του περιβάλλοντος. Η γήρανση του δέρματος σε μη εκτεθειμένες περιοχές αποδίδεται κυρίως σε ενδογενείς (γενετικούς, ενδοκρινολογικούς) παράγοντες (1, 2).

Το δέρμα προστατεύει τον οργανισμό από τις καταστροφικές επιδράσεις του περιβάλλοντος, φυσικές, χημικές, μικροβιολογικές και είναι υψίστης σημασίας για τη διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας και του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών. Επιπλέον, το δέρμα είναι ένα αισθητήριο όργανο, βιολογικό εργαστήριο για τη σύνθεση, επεξεργασία και μεταβολισμό ευρέως φάσματος δομικών πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπιδίων (3) και πληροί τα κριτήρια ενός κλασσικού ενδοκρινούς οργάνου (4). Τα κύτταρα του ανθρωπίνου δέρματος παράγουν διάφορες ορμόνες, περιλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων, ορμόνες του φύλου και απαραίτητες βιταμίνες, όπως η βιταμίνης D (5). Προϊόντος του χρόνου, το δέρμα παρουσιάζει αποδόμηση των δομικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών και των αντιστοίχων λειτουργιών. Η επιδερμίδα εμφανίζει διαταραχές διαβατότητας, η οποία επιτείνεται στο φωτογηρασμένο δέρμα (6), που οφείλεται στη σημαντική ελάττωση των λιπιδίων στην κεράτινη στοιβάδα και τη μεγάλη διαταραχή της σύνθεσης της χοληστερίνης, καθώς και διαταραχή των κυτοκινών και κυρίως της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) (7). Έτσι, το δέρμα καθίσταται πιο ευαίσθητο σε μηχανικούς

τραυματισμούς και λοιμώξεις. Η μεταβολή του επιπέδου των ορμονών του φύλου κατά την εμμηνόπαυση διαταράσσει τη λειτουργία φραγμού του δέρματος (8).

Η έναρξη της εξεργασίας της γήρανσης του δέρματος σε κάθε άτομο καθορίζεται γενετικά. Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής απάντηση στο τι προσδιορίζει το γήρας (χρονολογική ηλικία, γενική ευεξία και υγεία). Η έκπτωση των φυσιολογικών λειτουργιών του δέρματος εκδηλώνεται κλινικά με ξηρότητα (xerosis), ελάττωση της ελαστικότητας, λέπτυνση, επίταση του αγγειακού στοιχείου, εκχυμώσεις καθώς και διάφορες άλλες βλάβες. Η ελάττωση του αριθμού των σμηγματογόνων αδένων και του παραγόμενου σμήγματος, σε συνδυασμό με μείωση του βαθμού ενυδάτωσης αλλά και του αριθμού των κυττάρων και των στρωμάτων του δέρματος προσδίδουν ένα έδαφος στο οποίο εξωτερικοί παράγοντες συντελούν ευκολότερα στην περαιτέρω λειτουργική έκπτωση του δέρματος (6).

Με τις νεότερες εξελίξεις στην ιατρική και στην τεχνολογία ο παγκόσμιος πληθυσμός ζει περισσότερο από ποτέ, που σημαίνει πως ο πληθυσμός των ηλικιωμένων θα αποτελεί έναν αυξανόμενο αριθμό ασθενών. Ως «ηλικιωμένοι» συνήθως ορίζεται ο πληθυσμός ηλικίας 65 ετών και άνω που υπολογίζεται ότι θα αντιπροσωπεύει το 20% του πληθυσμού το 2050 (9).

Οι δερματικές εκδηλώσεις παρατηρούμενες κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα προκαλούνται από επιδράσεις της ενδογενούς και της εξωγενούς γήρανσης, αλλά και εκδηλώσεις οφειλόμενες σε συστηματικά και λοιμώδη νοσήματα.

Οι εκδηλώσεις της ενδογενούς γήρανσης περιλαμβάνουν τις ηλιακές εφηλίδες και φακίδες, που είναι καλοήθεις βλάβες και απαιτούν διερεύνηση μόνο εάν παχυνθούν ή εμφανίσουν εφελκίδες, τα ξανθελάσματα, που αποτελούνται από κιτρινωπές πλάκες στα βλέφαρα οφειλόμενες σε εναποθέσεις λιπιδίων και θεραπεύονται με τη χρήση καταστρεπτικών μεθόδων (ηλεκτροχειρουργική, laser) αλλά και τη διαιτητική και φαρμακευτική ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, τους ακροχορδόνες, που είναι μισχωτές βλατίδες που αναπτύσσονται σε περιοχές που υφίστανται τριβή (τραχηλική, μασχαλιαία και βουβωνική χώρα), συχνότερα σε παχύσαρκα άτομα και αφαιρούνται με λεπτό ψαλίδι ή κρυοχειρουργική, ορισμένες αγγειακές βλάβες στο πρόσωπο (ευρυαγγείες, κερασόχροα αγγειώματα), που θεραπεύονται με τη χρήση laser για αισθητικούς λόγους, τις σμηγματοροϊκές υπερπλασίες του προσώπου (υπερτροφικοί σμηγματογόνοι αδένες), οι οποίες δεν απαιτούν θεραπεία, τη γεροντική πορφύρα που προκαλείται από την ευθραυστότητα των τριχοειδών των δεσμίδων κολλαγόνου και την ξηρότητα (xerosis) που μπορεί να προκαλέσει έκζεμα και κνησμό (10, 11).

Στα αρχικά στάδια, το έκζεμα εμφανίζεται με τη μορφή ερυθήματος, οιδήματος και απολέπισης. Στη συνέχεια η εξέλιξη της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε λειχηνοποίηση και μελαγχρωματικές αλλοιώσεις. Αυτό είναι το αποτέλεσμα ενός φαύλου κύκλου που ξεκινά και εξελίσσεται μέσω ενός μηχανικού ερεθίσματος από πλευράς του ασθενή, ως απάντηση στο αίσθημα καύσου και κνησμού που προκαλείται. Θα πρέπει να τονιστεί ότι επί κνησμώνδους συμπτωματολογίας είναι σημαντικό να αποκλειστούν συστηματικά (υπερθυρεοειδισμός, νεφρική ανεπάρκεια, αποφρακτικός ίκτερος) ή λοιμώδη νοσήματα (ψώρα, φθειρίαση). Το δέρμα των ηλικιωμένων ασθενών είναι ευάλωτο τόσο όσον αφορά την έκλυση του εκζέματος, όσο και στη δυνατότητα αποδρομής και αποκατάστασης (12). Μια ιδιαίτερη μορφή εκζέματος αποτελεί το έκζεμα craquelé, το οποίο εμφανίζεται αποκλειστικά σε ηλικιωμένα άτομα, το χειμώνα και σχετίζεται με την υψηλή θερμοκρασία και τα χαμηλά επίπεδα υγρασίας στους κλειστούς χώρους (13).

Με εξαίρεση τους βλεννογόνους και τα νύχια, το έκζεμα μπορεί να εκδηλωθεί σε κάθε σημείο του σώματος και είναι μια πάθηση που αφορά την επιδερμίδα και το χόριο. Χωρίς τη διαγνωστική επιβεβαίωση με βιοψία, στη διαφορική διάγνωση σχεδόν κάθε

βλάβης, σχεδόν οπουδήποτε στο δέρμα, περιλαμβάνεται το έκζεμα. Το πρώτο βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση είναι η εμφάνιση στον τρόπο έναρξης, την κατανομή, την εικόνα στην επισκόπηση και την ψηλάφηση.

Η θεραπεία του εκζέματος είναι συχνά ευκολότερη από τη διάγνωση και προσδιορίζεται από το στάδιο. Οι θεραπευτικές επιλογές, περιλαμβάνουν τα στεροειδή (τοπικά, από το στόμα, ενδοβλαβικά, ενδομυϊκά), τα αντισταμινικά, τους αναστολείς καλσινευρίνης καθώς και αντιβιοτικά και/ή αντιμυκητιασικά φάρμακα. Επιπλέον, είναι σημαντική η εκπαίδευση των ασθενών όσον αφορά τη ρύθμιση των εκλυτικών παραγόντων (ξηρότητα περιβάλλοντος, ακατάλληλα καθαριστικά, ερεθιστικές ουσίες, φλεβική ανεπάρκεια) αλλά και την αποκατάσταση του υδρολιπιδικού φιλμ του δέρματος με την ορθή χρήση καλλυντικών σκευασμάτων (12).

Εξωγενείς παράγοντες γήρανσης προκαλούν τη δημιουργία ρυτίδων (ελαστόλυση), και τις σημγματορροϊκές υπερκερατώσεις που μοιάζουν χαρακτηριστικά «κολλημένες» στο δέρμα και αφαιρούνται με διάφορες καταστρεπτικές μεθόδους (10).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, λόγω της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης και της αθροιστικής δράσης των περιβαλλοντικών παραγόντων, οδηγούνται στην ποιοτική έκπτωση των λειτουργιών τους ως βιολογικοί οργανισμοί, γεγονός που επηρεάζει τη γενικότερη κατάσταση της υγείας τους. Οι γηριατρικοί ασθενείς αυξάνονται ολοένα και περισσότερο και πλέον αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού. Το εργατικό δυναμικό των παλαιότερων γενεών εργαζόταν σε ανοιχτό περιβάλλον σε μεγαλύτερο βαθμό από το σημερινό και σε συνδυασμό με το αισθητικό πρότυπο του δέρματος τα προηγούμενα χρόνια (μαυρισμένο από τον ήλιο δέρμα), έχουν οδηγήσει στην εκθετική αύξηση των καρκίνων του δέρματος.

Υπερκερατωσικές βλάβες όπως οι ακτινικές υπερκερατώσεις, αλλά και κακοήθεις βλάβες όπως η νόσος Bowen (καρκινώματα *in situ*) τα ακανθοκυτταρικά και βασικοκυτταρικά καρκινώματα είναι πολύ συχνές στους ηλικιωμένους και είναι σίγουρο πως ακόμα κι αν δεν αυξήσουν τη θνησιμότητα αυτών των ατόμων, σίγουρα μπορούν να επηρεάσουν τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής τους. Η πρώιμη διάγνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική και όποια θεραπευτική στρατηγική κι αν ακολουθηθεί (τοπικές θεραπείες, μέθοδοι μηχανικής ή θερμικής καταστροφής, φωτοδυναμική θεραπεία, χειρουργική αφαίρεση), θα πρέπει να έχει επιλεγεί με βασικό γνώμονα την ποιότητα ζωής, που είναι και ο πραγματικός στόχος της θεραπείας σε αυτήν την κατηγορία πληθυσμού. Η χειρουργική εκτομή σε υγιή όρια αποτελεί θεραπεία εκλογής. Είναι σημαντικό να διασφαλιστεί η αιμόσταση, ιδιαίτερα στους ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής ή φάρμακα που επηρεάζουν την πήκτικότητα του αίματος. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αισθητική και λειτουργική αποκατάσταση μετά από κάθε επεμβατική πράξη. Τα κακοήθη μελανώματα είναι πιο συχνά σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών, αν και προσβάλλουν όλες τις ηλικιακές ομάδες (10, 14).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς υπόκεινται σε μια χρονοεξαρτώμενη ανοσοκαταστολή που τους καθιστά πιο ευάλωτους σε λοιμώξεις και κακοήθειες. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, (κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, βιολογικοί παράγοντες), σε χρόνιες παθήσεις όπως η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα, πέρα από την αύξηση του βαθμού ανοσοκαταστολής, θα μπορούσε να είναι τοξική για διάφορα όργανα και συστήματα, όπως το καρδιαγγειακό, το νευρικό, το ήπαρ και οι νεφροί. Επιπλέον, η παρουσία συνοσηροτήτων (μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, άνοια, έκπτωση νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, κακοήθειες) θα πρέπει να συνυπολογίζεται σε κάθε θεραπευτική στρατηγική (9).

Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις είναι πολύ συχνές στα ηλικιωμένα άτομα και η πολυφαρμακία αποτελεί έναν από τους λόγους της υψηλής συχνότητας των εξανθημάτων φαρμακευτικής αιτιολογίας, που συνήθως δεν είναι απειλητικές για τη ζωή, αλλά επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών (15).

Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι δερματοπάθειες οι συσχετιζόμενες σακχαρώδη διαβήτη (διαβητική δερματοπάθεια, διαβητικά έλκη, λιποειδική νεκροβίωση) αφού ενδέχεται να συνδέονται με διαταραχές σε εσωτερικά όργανα (17-19). Η εμφάνιση *acanthosisnigricans*, εκτός από τη συσχέτιση με το σακχαρώδη διαβήτη, παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα, μετά από χρήση στεροειδών και καρκίνο στομάχου, καταστάσεις που θα πρέπει να αποκλειστούν (20).

Υπολογίζεται πως το 55% των νοσηλευόμενων ασθενών και μεγαλύτερο από το 85% των ιδρυματοποιημένων ηλικιωμένων υποσιτίζονται. Η έλλειψη βιταμίνης C (σκορβούτο) εκδηλώνεται ως αγγειακή νόσος με αύξηση της νοσηρότητας συσχετιζόμενη με αιμορραγική διάθεση και δυσχέρεια επούλωσης των τραυμάτων. Η έλλειψη νιασίνης (πελλάγρα), παρατηρείται κυρίως σε αλκοολικούς και σε ασθενείς με χρόνιες νόσους. Κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν γενικά συμπτώματα όπως το αίσθημα αδυναμίας, η νευρικότητα, η φλεγμονή των βλεννογόνων και η φωτοευαισθησία. Σπανιότερα οι ασθενείς εκδηλώνουν την κλασική τριάδα της πελλάγρας (δερματίτιδα, άνοια, διάρροια). Η έλλειψη ψευδαργύρου προκαλεί την εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα και συνοδεύεται από άτυπα συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, νευρικότητα και φωτοφοβία. Συσχετίζεται με αλκοολισμό, κακοήθειες, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, φάρμακα (π.χ. διουρητικά) και παρεντερική σίτιση. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό από τα παραπάνω παραδείγματα, η μη ισορροπημένη διατροφή, ειδικότερα σε ασθενείς τρίτης ηλικίας, αυξάνει τη νοσηρότητα διαφόρων παθολογικών καταστάσεων (21).

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις αποτελούν το πιο συχνό δερματολογικό πρόβλημα στους ηλικιωμένους ασθενείς, μετά τους καλοήθεις και κακοήθεις καρκίνους του δέρματος. Λόγω της έκπτωσης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και του ευνοϊκού περιβάλλοντος σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές, εμφανίζονται σε γηριατρικούς ασθενείς με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι σε άλλες ομάδες πληθυσμών. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή. Η επιλογή μεταξύ τοπικής ή από του στόματος θεραπείας εξαρτάται από τη πιθανότητα συμμόρφωσης και την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή του ασθενή (οι αζόλες χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής λόγω των σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα). Φάρμακο εκλογής στους ηλικιωμένους θεωρείται η τερμπιναφίνη λόγω του καλύτερου προφίλ ασφαλείας της, συγκριτικά με τα υπόλοιπα από του στόματος αντιμυκητιασικά φάρμακα. Η εκπαίδευση των ασθενών είναι απαραίτητη για τη μείωση των προδιαθεσικών παραγόντων και την προφύλαξη από τις υποτροπές (22).

Επίσης, οι μυκητιασικές λοιμώξεις αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα και για τις βακτηριακές λοιμώξεις στο δέρμα. Οι μικροτραυματισμοί αποτελούν πύλη εισόδου για τα μικρόβια, ως επί το πλείστον σταφυλοκόκκους και στρεπτοκόκκους, που σε έδαφος ξηρότητας, σακχαρώδους διαβήτη και φλεβικής ανεπάρκειας, προκαλούν ευκολότερα ερυσίπελας και κυτταρίτιδα. Η από του στόματος θεραπεία με πενικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ αποτελεί θεραπεία εκλογής. Επί υποτροπιάζοντων επεισοδίων ερυσιπέλατος χρησιμοποιείται η ενέσιμη βενζαθινική πενικιλίνη (23).

Η έκπτωση του ανοσοποιητικού στις μεγαλύτερες ηλικίες, οφειλόμενη στη γενική κατάσταση υγείας, χρόνιες νόσους, ή τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης έρπητα ζωστήρα. Κρίνεται απαραίτητη η έναρξη αντιϊκής αγωγής το συντομότερο δυνατό, ιδανικά εντός 72 ωρών από την εμφάνιση του εξανθήματος, για να επιτευχθεί μείωση της έντασης και της διάρκειας των συμπτωμάτων.

Επίσης, συνιστάται η χρήση ισχυρής αναλγητικής αγωγής για τον έλεγχο της μεθερπητικής νευραλγίας, που σε μερικές περιπτώσεις διαρκεί αρκετούς μήνες, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών (24).

Κατά την επιλογή των αντιμικροβιακών παραγόντων στους ασθενείς τρίτης ηλικίας είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη βασικές αρχές φαρμακοκινητικής και φαρμακοθεραπείας καθώς οι φυσιολογικές λειτουργίες των ηλικιωμένων ατόμων ενδέχεται να είναι επηρεασμένες (25). Για παράδειγμα, η αύξηση του γαστρικού pH μειώνει την απορρόφηση της ιτρακοναζόλης, η ελάττωση της clearance της κρεατινίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ορισμένων αντιβιοτικών (αμινογλυκοσίδες, κινολόνες, β-λακτάμες), η απορροφητικότητα των φθοριοκινολονών και των τετρακυκλινών μειώνεται με την παρουσία δισθενών και τρισθενών κατιόντων (π.χ. αντιόξινα, σκευάσματα ασβεστίου, σίδηρος, γάλα, γιαούρτι). Επίσης, σημαντικές είναι ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Τα μακρολίδια, οι φθοριοκινολόνες, η ριφαμπικίνη, η σουλφαμεθοξαζόλη και οι αντιμυκητιασικές αζόλες μεταβολίζονται μέσω του συστήματος κυτοχρώματος P-450, όπως και η ατορβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η σιμβαστατίνη, η καρβαμαζεπίνη και η βαρφαρίνη (26, 27).

Τα πομφολυγώδη νοσήματα είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας και αφορούν το δέρμα και τους βλεννογόνους. Επιπλέον προς τα προβλήματα που προκύπτουν από τη συμπτωματολογία στις προσβαλλόμενες περιοχές, μερικές από αυτές τις παθήσεις είναι πιθανό να οδηγήσουν σε μόνιμες βλάβες (π.χ. βλεννογόνοι). Λαμβάνοντας υπόψη τη χρονιότητα αυτών των παθήσεων, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι μέγιστης σημασίας.

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι συχνό κατά την 7η και 8η δεκαετία και στα δύο φύλα. Έχουν ταυτοποιηθεί δύο αυτοαντιγόνα (BP120 και BP180). Μερικές φορές η πάθηση σχετίζεται με φάρμακα, όπως διουρητικά, νευροληπτικά και σπανιότερα πενικιλλαμίνη, καπτοπρίλη, αμπικιλίνη και φλουξετίνη. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από μεγάλες, τεταμένες, ακέραιες υποεπιδερμидικές πομφόλυγες, εδραζόμενες σε κνησμώνδες, ερυθρηματώδεις πλάκες. Βιοψία και άμεσος ανοσοφθορισμός πρόσφατης πομφόλυγας και του γειτονικού δέρματος επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Θεραπευτικά, συνιστάται η χορήγηση κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών. Η νοσηρότητα είναι χαμηλή και η θνησιμότητα δυνατόν να συσχετίζεται με επιπλοκές από τη συστηματική θεραπεία (28).

Η λειτουργική και φυσιολογική ακεραιότητα του δέρματος εξαρτάται από όλα τα υπόλοιπα όργανα. Η υγεία του βασίζεται στην εξασφάλιση θρεπτικών συστατικών, στην ενυδάτωση, την αισθητικότητα και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Τα έλκη από κατάκλιση (εκ πίεσεως) αποτελούν συχνό πρόβλημα στους ηλικιωμένους και είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού περιβαλλοντικών, βιοχημικών και φυσιολογικών παραγόντων (29,30). Η διαταραχή στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (αυξημένη δραστηριότητα των πρωτεϊνών) (31,32), η μειωμένη ικανότητα αγγειογένεσης (33), η διαταραγμένη αρχιτεκτονική στα δομικά συστατικά του δέρματος και οι συνυπάρχουσες αλλοιώσεις του συνεκτικού ιστού καθιστούν την επουλωτική διαδικασία δυσχερέστερη. Η δράση των οιστρογόνων είναι ευεργετική για την επούλωση, σε αντίθεση με εκείνη των ανδρογόνων (34).

Η προτεινόμενη θεραπεία εξαρτάται από το βάθος (στάδιο) των ελκών και έχει σαν στόχο τη βελτίωση της γενικής κατάστασης υγείας ώστε να βοηθηθεί η ικανότητα της επουλωτικής και αναπλαστικής διαδικασίας. Περιλαμβάνει μέτρα που ξεκινούν από τη συνεχή μεταβολή της θέσης των ασθενών ανά τακτά χρονικά διαστήματα και φτάνουν μέχρι τον χειρουργικό καθαρισμό σε νεκρωτικούς ιστούς (29).

Νοσήματα που αφορούν τα κάτω άκρα είναι πολύ συχνά στους ασθενείς τρίτης ηλικίας. Έρευνες δείχνουν ότι χρήζουν προσοχής και παρακολούθησης παρόμοια με εκείνη των διαβητικών ασθενών. Συνήθη προβλήματα αποτελούν οι υπερκερατωσικές βλάβες, οι κάλοι, οι παραμορφώσεις των δακτύλων, τραυματικά ή επιμολυνθέντα έλκη, ονυχομυκητίαση και φυσικά ξηρότητα, κνησμός, δερματίτιδα εκ στάσεως και φλεβικά έλκη. Η επίλυση των παραπάνω καταστάσεων κατά την έναρξή τους, με συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, βελτιώνει τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής σε αυτούς τους ασθενείς (35). Για παράδειγμα, μακροχρόνια έλκη κνημών σε ηλικιωμένα άτομα αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα αλλεργικής δερματίτιδας, παρά την υφιστάμενη ανοσολογική γήρανση. Κύρια αλλεργιογόνα αποτελούν το θειικό νικέλιο, τα αρώματα και τα τοπικά αντιβακτηριακά (36).

Η αισθητική δερματολογία είναι σε αυξανόμενη ζήτηση τα τελευταία χρόνια και ιδιαίτερα στις αστικές κοινωνίες. Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας αναζητούν βελτίωση της εμφάνισης τους με στόχο την αύξηση της αυτοπεποίθησης που οδηγεί σε μείωση της εσωστρέφειας και βελτίωση της κοινωνικότητας. Η τάση είναι να επιλέγονται θεραπείες με το μικρότερο δυνατό χρόνο αποχής από τις κοινωνικές δραστηριότητες, χαμηλό κίνδυνο παρενεργειών, εύκολες και γρήγορες κατά την εφαρμογή τους (lunch time procedures). Η βελτίωση της εξωτερικής εμφάνισης συνδέεται σε αυτούς τους ασθενείς με βελτίωση της ποιότητας ζωής (37). Σχετικά με την αλωπεκία σε ηλικιωμένα άτομα, ερευνητικές εργασίες με βιοψία τριχωτού κεφαλής έδειξαν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται περί ανδρογενετικής αλωπεκίας και ότι το γήρας δεν αποτελεί σημαντική αιτία απώλειας μαλλιών (38).

Λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες των φυσιολογικών λειτουργιών και των παθήσεων των γηριατρικών ασθενών, καθώς επίσης τα ψυχολογικά και κοινωνικά ζητήματα που τους αφορούν, όπως για παράδειγμα η μειωμένη κινητικότητα, η αδυναμία μετακίνησης και η απομόνωση λόγω ορθοπεδικών παθήσεων, μειωμένων αντοχών, άνοιας, κατάθλιψης, αγχωδών εκδηλώσεων, έλλειψη περιβάλλοντος ή ακόμα και μεταφορικού μέσου, καθίσταται ολοένα και πιο επιτακτική η βαθύτερη γνώση και κατανόηση των απαιτήσεων σε θέματα θεραπευτικών επιλογών και βελτίωσης του επιπέδου παροχής υγείας γενικότερα, σε αυτή την ειδική ομάδα πληθυσμού (9).

Μελλοντικά, όπως η γενική δερματολογία έχει αναπτύξει τις υποειδικότητες της παιδιατρικής δερματολογίας, χειρουργικής δερματολογίας, ιστολογίας του δέρματος, σύντομα θα αναπτυχθεί και η ειδικότητα της γηριατρικής δερματολογίας καθώς ο αριθμός των ηλικιωμένων αυξάνεται συνεχώς, αναπόφευκτα θα αυξηθούν και αντίστοιχα προβλήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1462-1470.
2. Durai PC, Thappa DM, Kumari R, et al. Aging in elderly: chronological versus photoaging. *Indian J Dermatol.* 2012; 57: 343-352.
3. Chuong CM, Nickoloff BJ, Elias PM, et al. What is the 'true' function of skin? *ExpDermatol.* 2002; 11: 159-187.
4. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens).* 2004; 3: 9-26.
5. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, et al. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 85-95.

6. Elias PM, Ghadially R. The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. *Clin Geriatr Med*. 2002;18: 103-120.
7. Ye J, Garg A, Calhoun C, et al. Alterations in cytokine regulation in aged epidermis: implications for permeability barrier homeostasis and inflammation. I. IL-1 gene family. *Exp Dermatol*. 2002; 11: 209-216.
8. Tsutsumi M, Denda M. Paradoxical effects of beta-estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 776-779.
9. Wong JW, Aurora Guerra-Tapia A, Koo JY. Introducing «dermatogeriatrics»: the need for geriatric dermatology as a subspecialty. *Más Dermatol*. 2012; 16: 2-3.
10. Castanet J, Ortonne JP. Pigmentary changes in aged and photoaged skin. *Arch Dermatol*. 1997; 133: 1296-1299.
11. Zouboulis CC. Intrinsische Hautalterung - Eine kritische Bewertung der Rolle der Hormone. *Hautarzt* 2003; 54: 825-832.
12. Dewberry C, Norman RA, Bock M. Eczematous diseases of the geriatric population. *Dermatol Clin*. 2004; 22: 1-5.
13. Simon D, Borelli S, Braathen LR, et al. Peripheral blood mononuclear cells from IgE- and non-IgE-associated allergic atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) demonstrated increased capacity of generating interleukin-13 but differ in their potential of synthesizing interferon-gamma. *Allergy* 2002; 57: 431-435.
14. Dewberry C, Norman RA. Skin cancer in elderly patients. *Dermatol Clin*. 2004 Jan;22(1):93-96, vii. Review.
15. Choon SE, Lai NM. An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012; 78: 734-739.
16. Marks JB. Clinical diabetes and the diabetes epidemic. *Clinical Diabetes* 2003; 21: 2-3.
17. Grunfeld C. Diabetic foot ulcers: etiology, treatment, and prevention. *Adv Intern Med* 1991; 37: 103-132.
18. Ponciet AN. Diabetic polyneuropathy: risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and treatment. *Geriatrics* 2003; 58: 16-30.
19. Ferringer T, Miller OF. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002; 20: 483-492.
20. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 463-472.
21. Schneider JB, Norman RA. Cutaneous manifestations of endocrine-metabolic disease and nutritional deficiency in the elderly. *Dermatol Clin*. 2004; 22: 23-31.
22. Loo DS. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Dermato I Clin*. 2004; 22: 33-50.
23. Weinberg JM, Vafaie J, Scheinfeld NS. Skin infections in the elderly. *Dermatol Clin*. 2004; 22: 51-61.
24. Beutner KR. Clinical management of herpes zoster in the elderly patient. *Compr Ther* 1996; 22: 183-186.
25. Hammerlein A, Deredorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 49-64.
26. Chon SY, Doan HQ, Mays RM et al. Antibiotic overuse and resistance in dermatology. *Dermatol Ther*. 2012; 25: 55-69.
27. Hutchison LC. Antimicrobial therapy and resistance in dermatologic pathogens of the elderly. *Dermatol Clin*. 2004; 22: 63-71.
28. Sami N, Yeh SW, Ahmed AR. Blistering diseases in the elderly: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin*. 2004; 22: 73-86. Review.

29. Campbell C, Parish LC. The decubitus ulcer: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 527-532.
30. Parish LC, Witkowski JA. Controversies about the decubitus ulcer. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 87-91.
31. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *Invest Dermatol.* 1995; 104: 236-240.
32. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol.* 1993; 101: 64-68.
33. Chung JH, Yano K, Lee MK, et al. Differential effects of photoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1437-1442.
34. Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric.* 2007; 10: 276-288.
35. Theodosat A. Skin diseases of the lower extremities in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 13-21.
36. Stevens N. Diagnosis and treatment of allergic skin disorders in the elderly. *Drugs Aging* 2001; 18: 827- 835.
37. Alam M, Arndt KA, Dover JS. Aesthetic surgery: coming of age. *Lancet* 2000; 356: S60.
38. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* 201; 29: 3-14.

ΤΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΣΤΗΝ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ

Α. Μπαχαρίου

Διευθυντής ΕΣΥ, Προϊστάμενος Οφθαλμολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041246

E-mail: bachalexcc@yahoo.gr

Εισαγωγή

Τα επείγοντα Οφθαλμολογικά περιστατικά καλύπτουν μεγάλη γκάμα της Οφθαλμολογίας, είναι από πολύ απλά έως περίπλοκα και σοβαρά και μπορεί να είναι αμιγώς οφθαλμολογικά ή να συμμετέχουν και άλλες ειδικότητες.

Η Οφθαλμολογική Κλινική είναι απαραίτητη στη λειτουργία ενός μεγάλου νοσοκομείου όπως ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ, που εφημερεύει για επείγοντα περιστατικά, διαθέτει σχεδόν όλες τις ειδικότητες και όπου καταλήγουν για θεραπεία ασθενείς από ολόκληρη την Ελλάδα.

Στα ΤΕΠ κατά τη διάρκεια της εφημερίας, η συνεργασία των οφθαλμιάτρων με τις άλλες ειδικότητες είναι συνεχής και απρόσκοπτη.

Θα ήθελα να επισημάνω δυστυχώς ότι πολλά από τα λεγόμενα επείγοντα περιστατικά που βλέπουμε, θα έπρεπε να είχαν αντιμετωπιστεί από την πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια περίθαλψη και όχι να ταλαιπωρούν την τριτοβάθμια περίθαλψη εις βάρος των πραγματικά επειγόντων. Πιστεύω ότι αυτό ισχύει για όλες τις ειδικότητες και είναι ένα πρόβλημα που δεν κατάφερε να λύσει το ΕΣΥ εδώ και 25 χρόνια. Π.χ. επιπεφυκίτιδες, χαλάζια, αλλότρια κερατοειδούς κλπ. που περιφέρονται από εφημερεύον σε εφημερεύον Νοσοκομείο.

Στατιστικά: από τις 1/11/2011 έως τις 31/10/2012, δηλαδή το τελευταίο δωδεκάμηνο:

α. Εξετάσθηκαν συνολικά **4.621** ασθενείς εκτάκτως (στα επείγοντα) στο οφθαλμολογικό ιατρείο.

β. **716** ασθενείς ήταν παραπομπές από άλλα ιατρεία του νοσοκομείου μας.

Συγκεκριμένα: 442 από το νευρολογικό ιατρείο, 33 από το παθολογικό, 14 από το ρευματολογικό, 6 από το καρδιολογικό, 19 από το δερματολογικό, 48 από το χειρουργικό, 27 από το ΩΡΛ, 10 από το νευροχειρουργικό, 15 από το γναθοχειρουργικό, 15 από τους πλαστικούς, 1 από το νεφρολογικό, 3 από το αιματολογικό, 2 από το πνευμονολογικό, 2 από το ορθοπεδικό και τέλος από άλλα νοσοκομεία 94 ασθενείς σύνολο.

γ. **296** ασθενείς παραπέμφαμε σε άλλες ειδικότητες για διερεύνηση: 80 στους νευρολόγους, 15 στους δερματολόγους, 13 στους χειρουργούς, 13 στους ΩΡΛ, 10 στους γνάθοχειρουργούς, 4 στους νευροχειρουργούς, 3 στους ρευματολόγους, 3 στους καρδιολόγους, 3 στους πλαστικούς χειρουργούς, 1 στους ψυχιάτρους και τέλος 143 παραπέμφθηκαν στα Οφθαλμολογικά ΤΕΙ για περαιτέρω διερεύνηση ή/και παρακολούθηση.

δ. Έκτακτες Οφθαλμολογικές εισαγωγές έγιναν 60 και από αυτές 43 ήταν παθολογικά περιστατικά και 17 χειρουργικά.

Η κα Τσακρή-Παϊζη Μαρία, Διευθύντρια ΕΣΥ, με θέμα: «Τραύματα Οφθαλμολογικού Βολβού»:

Κλειστά	Ανοιχτά
Αιμόφθαλμος	Ρήξη Κερατοειδούς
Οίδημα Berlin	Ρήξη Σκληρού (χοριοειδούς)
Αποκόλληση	με πρόπτωση της ίριδος
Υφαιμα	Με απώλεια υαλοειδούς
συμμετοχή κόγχου= Ενόφθαλμος	Με ή χωρίς αλλότριο
Κάκωση ή Διατομή Οπτικού Νεύρου	

Η κα Λιναρδή Χαραλαμπία, Διευθύντρια ΕΣΥ, με θέμα: «Επείγοντα με αίτια παθολογικά και νευρολογικά»:

Αγγειακά	Νευρολογικά
Παροδική Αμαύρωση από αγγειόσπασμο	Οίδημα θηλών
Απόφραξη κεντρικής Αρτηρίας ή κλάδου	Οπτική νευρίτις
Απόφραξη κεντρικής Φλέβας ή κλάδου	Οπισθοβολβική νευρίτις
Διαβητικό οίδημα της ωχράς- αιμορραγία υαλοειδούς	Ανισοκορία-Διπλωπία
Αιματολογικές διαταραχές με αιμορραγία αμφιβληστροειδούς	Πάρηση προσωπικού (VII) –Λαγόφθαλμος
Ισχαιμική οπτικοπάθεια	Φλοιώδης υστερική τύφλωση

Ο κος Μορφόπουλος Αντώνιος, Διευθυντής ΕΣΥ, με θέμα: «Ιδιαίτερες οντότητες (αποκόλληση αμφ/δούς, οξύ γλαύκωμα, κεντρική ορρώδης)»:

- Ιδιοπαθής αποκόλληση αμφ/δούς
- Κεντρική ορρώδης αμφιβληστροειδοπάθεια
- Οξύ Γλαύκωμα
- Φακογενές γλαύκωμα
- Φακολυτικό Γλαύκωμα
- Χρόνιο μη ελεγχόμενο γλαύκωμα

Ο κος Καλλίτσης Αναστάσιος, Επιμελητής Α', με θέμα: «Φλεγμονές, εγκαύματα και παθολογία οφθαλμικής επιφάνειας και βλεφάρων»:

Φλεγμονές	Εγκαύματα	Κερατίτιδα	Επιπεφυκίτις	Κακώσεις Βλεφάρων
Οξεία δακρυοκυστίτις	Από Οξέα	Από αλλότριο (γρέζι)	Ιογενής	Οίδημα
Κυτταρίτις κόγχου: Προ- και Οπισθοδιαφραγματική	Από Αλκάλεια	Από φακό επαφής	Μικροβιακή	Εκχυμώσεις
Ενδοφθαλμίτις, Οξεία Ιριδοκυκλίτις, Ραγοειδίτις, Σκληρίτις	Από ακτινοβολία	Επιφανειακό τραύμα	Αλλεργική: με συμμετοχή βλεφάρων και κερατοειδούς ή όχι	Τραύματα με διατομή ανελκτήρα μύ

Έλκος κερατοειδούς μεθ' υποπίου Απόστημα κερατοειδούς	Ιογενής	Υπόσφαγμα: Αυτόματο ή τραυματικό ή παθολογικό	Τραύματα με διατομή δακρυϊκών σωληναρίων
---	---------	--	---

Και τέλος η κα Βαλλιάνου, Παθολόγος, εκπροσωπώντας τις άλλες συνεργαζόμενες ειδικότητες.

Κλείνοντας θέλω να πιστεύω ότι με το εκπαιδευτικό συμπόσιο «Τα επείγοντα στην Οφθαλμολογία» καταδεικνύουμε τις ιδιαιτερότητες και τα προβλήματα που αντιμετωπίζει το τμήμα μας στην εφημερία και ελπίζουμε στην ακόμα καλύτερη συνεργασία με τις άλλες κλινικές προς όφελος των ασθενών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 22-24, 2013.**

Τραύματα οφθαλμικού βολβού

Μ. Τσακρή-Παΐζη

Διευθύντρια ΕΣΥ, Οφθαλμολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6977805900

E-mail: maria_paizi@yahoo.gr

Περίληψη

Τα οφθαλμικά τραύματα είναι συνήθη και αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος των οξέων περιστατικών της γενικής εφημερίας στα Οφθαλμολογικά τμήματα των Νοσοκομείων. Η βαρύτητα τους ποικίλλει, όσον αφορά την προσβολή του οφθαλμού, την ανατομική και κυρίως τη λειτουργική αποκατάσταση αυτού. Η έγκαιρη προσέλευση των ασθενών, η σωστή εκτίμηση του τραύματος, η καλή συνεργασία μεταξύ των εμπλεκόμενων ενίοτε ιατρικών ειδικοτήτων και η ορθή αντιμετώπιση αυτών (συντηρητική ή και χειρουργική όπως πολλές φορές απαιτείται) είναι αναγκαία, για την πληρέστερη αποκατάσταση της όρασης και την αποφυγή τύφλωσης, που αποτελεί βαριά λειτουργική αναπηρία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 25-30, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: οφθαλμικά τραύματα, ανατομική αποκατάσταση βολβού, λειτουργική αποκατάσταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τραύματα του οφθαλμικού βολβού είναι συνήθη, αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες ελαττώσεως ή απώλειας της όρασης και συναντώνται πολύ συχνά στις γενικές εφημερίες των νοσοκομείων.

Η βαρύτητα τους ποικίλλει από τα πολύ απλά έως και τα πλέον βαρέα, τα οποία πολλές φορές προκαλούν ανεπανόρθωτες βλάβες, όσον αφορά την ανατομική ακεραιότητα του οφθαλμού, αλλά και τη λειτουργική αποκατάσταση αυτού.

Πολλές φορές στην αντιμετώπιση τους εμπλέκονται και άλλες ιατρικές ειδικότητες και τότε είναι απαραίτητη η καλή και σωστή συνεργασία αυτών. Η συνήθης ιατρική ανάμειξη, όσον αφορά τα τραύματα των οφθαλμών, αφορά συχνά τη συνεργασία Οφθαλμιάτρων – Γναθοχειρουργών – Ακτινολόγων, όταν συνυπάρχει κάταγμα κόγχου, που εδώ το πλέον σύνηθες είναι το κάταγμα του εδάφους του κόγχου (blow – out κάταγμα).

Επίσης η συνεργασία Οφθαλμιάτρων – Γενικών Χειρουργών – Θωρακοχειρουργών – Νευροχειρουργών – Νευρολόγων – Ορθοπεδικών – Ιατρών Μονάδας εντατικής θεραπείας – Ακτινολόγων – Αναισθησιολόγων, όταν συγχρόνως με το οφθαλμικό τραύμα συνυπάρχουν και τραύματα σε άλλα όργανα, όπως συχνά συμβαίνει στους πολυτραυματίες. Σ αυτές τις περιπτώσεις είναι αναγκαία η σωστή και γρήγορη εκτίμηση καθώς και η άψογη συνεργασία για την ιεράρχηση και αντιμετώπιση του πολυτραυματία.

Στην επιμέρους κατάταξη των τραυμάτων του οφθαλμού, τα οποία συναντούμε στην καθημερινή ιατρική πράξη, μπορούμε να τα διαχωρίσουμε αδρά σε κλειστά ή θλαστικά τραύματα, όταν δεν συνυπάρχει λύση της συνεχείας σε κάποιον οφθαλμικό ιστό και ανοιχτά, όταν αυτή συνυπάρχει.

Ένας άλλος διαχωρισμός μπορεί να γίνει, όσον αφορά τη βαρύτητα αυτών, σε επιπόλαια, ελαφρά, μετρίως βαρύτητας έως και βαρύτατα οφθαλμικά τραύματα, τα οποία απειλούν την ανατομική ακεραιότητα αλλά και την όραση του οφθαλμού.

Όσον αφορά την ηλικιακή κατανομή αυτών, οφθαλμικά τραύματα μπορεί να συμβούν σε όλες τις ηλικίες, από τα βρέφη μέχρι και τα άτομα σε βαθύ γήρας, με προεξάρχοντα σε συχνότητα και σε βαρύτητα, τον παραγωγικά εργασιακά πληθυσμό, λόγω της αυξημένης εδώ συχνότητας των εργατικών, των τροχαίων και των ατυχημάτων κατά τη διάρκεια αθλητικών δραστηριοτήτων.

Καθόλου ευκαταφρόνητα δεν είναι όμως και τα τραύματα που συμβαίνουν μέσα στο σπίτι, σε όλες τις ηλικίες από απροσεξία και κακούς εν γένει χειρισμούς.

Η γενικότερη παρουσίαση όσον αφορά τα οφθαλμικά τραύματα περιλαμβάνει τα:

1. Κλειστά ή θλαστικά τραύματα
2. Ανοιχτά ή διαμπερή τραύματα

ΚΛΕΙΣΤΑ ή ΘΛΑΣΤΙΚΑ ΤΡΑΥΜΑΤΑ

Αιμόφθαλμός

Αιμορραγία που καταλαμβάνει το εσωτερικό του βολβού, δηλαδή τον πρόσθιο θάλαμο (ο χώρος μεταξύ κερατοειδούς και ίριδας) και το υαλοειδές σώμα. Είναι δυνατόν εδώ να συνυπάρχει και διατιτραίνον τραύμα (διαμπερές τραύμα). Εδώ δεν υπάρχει δυνατότητα μακροσκοπικά ή με την σχισμοειδή λυχνία να διακρίνουμε λεπτομέρειες ως προς τη βλάβη των συμμετεχόντων οφθαλμικών ιστών. Γι αυτό πολύτιμη είναι η λήψη καλού ιστορικού, το U/S του βολβού και η αξονική ή μαγνητική τομογραφία του κόγχου.

Οίδημα Birlin ή διάσειση του αμφιβληστροειδή

Οφείλεται σε βίαιη πλήξη του βολβού (συνήθως από χειροδικίες, εργατικά ή αυτοκινητιστικά - τροχαία ατυχήματα). Εδώ έχουμε οίδημα του οπισθίου πόλου, συνηθέστερα γύρω από την περιοχή της ωχράς κηλίδας. Προκαλεί ελάττωση της οπτικής οξύτητας που συνήθως είναι παροδική και η βλάβη αποκαθίσταται σύντομα, συνήθως χωρίς απότοκα προβλήματα. Σε βαρύτερα τραύματα είναι δυνατόν να συνυπάρχουν ενδοαμφιβληστροειδικές ή και επιαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες ή και αργότερα να δημιουργηθεί επίαμφιβληστροειδική μεμβράνη (macularack) στο σημείο της ωχράς κηλίδας ή ακόμα και οπή αυτής, τα οποία αντιμετωπίζονται χειρουργικά (με μη ικανοποιητικά πολλακίς αποτελέσματα, τουλάχιστον όσον αφορά τη λειτουργική αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας).

Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (R.D.)

Ρωγμή ή ρωγμές του αμφιβληστροειδούς, μετά από πλήξη μπορεί να οδηγήσουν σε R.D. (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς). Δυνατόν να συμβεί:

1. **Αμφιβληστροειδική διάλυση** λόγω έλξης της υαλοειδικής γέλης, κατά μήκος του οπισθίου τμήματος της βάσης του υαλοειδούς.Ενίοτε η βάση του υαλοειδούς αποσπάται και μοιάζει με τη λαβή ενός κουβά.Η τραυματική διάλυση του αμφιβληστροειδή δημιουργείται συνήθως στο άνω ρινικό τμήμα. Παρόλο που η διάλυση συμβαίνει τη στιγμή του τραυματισμού, η R.D συνήθως δημιουργείται αρκετά αργότερα (μπορεί και μετά από μήνες)και η εξέλιξη της είναι βραδεία.
2. **Ρωγμές του Ισημερινού** (λιγότερο συνήθεις) και οφείλονται σε άμεση ρήξη του αμφιβληστροειδή στο σημείο πρόσκρουσης στον σκληρό.Ενίοτε η έκταση των ρωγμών αυτών μπορεί να είναι μεγαλύτερη από ένα τεταρτημόριο (γιγαντιαίες ρωγμές).

3. **Οπές ωχράς** είτε τη στιγμή της πρόσκρουσης (τραυματισμού) ή και αργότερα μετά την αποδρομή του οιδήματος Berlin.

Υφαιμα

Συνήθης επιπλοκή ενός θλαστικού τραύματος, Η προέλευση της αιμορραγίας είναι από την Ίριδα ή το ακτινωτό σώμα. Δυνατόν να συνυπάρχουν και άλλες βλάβες του προσθίου ημιμορίου, όπως η ρήξη του σφιγκτήρα της κόρης, απόσπαση ίριδας, ιριδοδιάλυση, ο κυκλικός δακτύλιος χρωστικής στην πρόσθια επιφάνεια του φακού (από εναπομείναντα στοιχεία της χρωστικής της ίριδας πάνω στο φακό, μετά από μετατραυματική συνέχεια της ίριδας με το φακό)(δακτύλιος Vossius), ο μετατραυματικός καταρράκτης, το υπεξάρθρημα του φακού, και η υποχώρηση της γωνίας. Αν και τα περισσότερα τραυματικά υφαιμάτα είναι σχετικά αβλαβή και παροδικά, ενίοτε μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή και παρατεταμένη αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης(Ε.Ο.Π.) με απότοκο βλάβη της κεφαλής του οπτικού νεύρου και αιματική διαπότιση του κερατοειδή και τότε δυνατόν να χρειαστεί χειρουργικός καθαρισμός του υφαιμάτος σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή.

Συμμετοχή τραύματος βολβού με τραυματισμό του κόγχου

Σύνηθες είναι το **blow-out κατάγμα του κάτω τοιχώματος του κόγχου**, που κατά κανόνα προκαλεί ενόφθαλμο. Τα περισσότερα από τα κατάγματα του έσω τοιχώματος του κόγχου συνοδεύονται συνήθως από κατάγμα του εδάφους, ενώ τα μεμονωμένα **κατάγματα του έσω τοιχώματος** είναι λιγότερο συνήθη με κλινικά σημεία:

1. Περιοφθάλμιο υποδόριο εμφύσημα, που δημιουργείται συνήθως όταν ο πάσχων φυσάει τη μύτη του. Θα πρέπει αυτό να αποφεύγεται για τον κίνδυνο εισόδου μολυσμένου περιεχομένου του ιγμορείου μέσα στον κόγχο.
2. Περιορισμένη κινητικότητα απαγωγής και προσαγωγής του βολβού, αν ο έσω ορθός μυς έχει εγκλωβιστεί μέσα στο κατάγμα. Ενίοτε μπορεί κατά την προσαγωγή να γίνει εισολκή του βολβού και στένωση της μέσο βλεφάριας σχισμής(≈ Duane τύπου I).

Η θεραπεία εδώ συνίσταται στην απελευθέρωση του εγκλωβισμένου ιστού και στην αποκατάσταση του οστικού ελλείμματος.

Τα κατάγματα της οροφής του κόγχου είναι πιο σπάνια. Το μεμονωμένο αυτό κατάγμα, όπως συμβαίνει συνήθως μετά από πτώση σε αιχμηρό αντικείμενο ή μετά από χτύπημα στην οφρύ ή στο μέτωπο, είναι συνηθέστερο στα μικρά παιδιά. Τα επιτελεγμένα κατάγματα που οφείλονται σε εκτεταμένα τραύματα και συνοδεύονται από μετατόπιση του κογχικού χείλους ή από σημαντική διαταραχή των άλλων κρανιοπροσωπικών οστών απαντούν συνήθως σε ενήλικες πολυτραυματίες.

1. Εκδηλώνονται με αιμάτωμα του άνω βλεφάρου και με περιοφθάλμιο εκχύμωση που εμφανίζεται μετά από λίγες ώρες, που μπορεί αργότερα να επεκταθεί και στην απέναντι πλευρά.
2. Εμφανίζεται προς τα κάτω αξονική μετατόπιση του βολβού. Τα εκτεταμένα κατάγματα μπορεί να συνδυάζονται με σφύξεις του βολβού, χωρίς συνοδό φύσημα.
3. Θεραπευτικά τα μικρά κατάγματα μπορεί να μην χρήζουν θεραπείας, είναι όμως σημαντικό ο ασθενής να βρίσκεται υπό παρακολούθηση για την πιθανότητα διαρροής εγκεφαλονωτιαίου υγρού που μπορεί να οδηγήσει σε μηνιγγίτιδα. Τα μεγάλα οστικά ελλείμματα χρήζουν συνήθως επανορθωτικής χειρουργικής επέμβασης.

Τα κατάγματα του έξω τοιχώματος του κόγχου απαντώνται σπάνια, διότι το έξω τοίχωμα του κόγχου αποτελείται από οστόν πιο στερεό, συγκριτικά με τα άλλα τοιχώματα. Τέτοια κατάγματα συμβαίνουν όταν υπάρχει εκτεταμένη βλάβη του προσώπου, συνήθως σε πολυτραυματίες.

Κάκωση ή διατομή του οπτικού νεύρου

Οφείλεται σε βλάβη ή σπάνια σε απόσπαση αυτού, κατόπιν απότομης περιστροφής του βολβού. Πολλές φορές κάκωση του οπτικού νεύρου συμβαίνει από παρασχίδες οστών, όταν συνυπάρχουν κατάγματα του κόγχου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο βολβός μπορεί να είναι ακέραιος και φαινομενικά άθικτος, αλλά η όραση να έχει υποστεί πολύ μεγάλη πτώση έως και τύφλωση.

ΑΝΟΙΧΤΑ ή ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΝΤΑ ΤΡΑΥΜΑΤΑ

Τα διατιτραίνοντα τραύματα είναι συνηθέστερα στους άνδρες απ'ότι στις γυναίκες σε αναλογία 3:1 και σε άτομα νεαρής ηλικίας. Τα συνηθέστερα αίτια είναι η βιαιοπραγία, τα ατυχήματα που συμβαίνουν μέσα στο σπίτι καθώς και κατά τη διάρκεια διαφόρων αθλημάτων. Η βαρύτητα ενός τραύματος καθορίζεται από το μέγεθος του αντικειμένου, την ταχύτητα του κατά τη στιγμή της πρόσκρουσης και από τη σύσταση του. Αιχμηρά αντικείμενα, όπως είναι το μαχαίρι, προκαλούν μια ομαλή ρήξη του βολβού. Ωστόσο η έκταση της βλάβης που προκαλείται από εκσφενδονιζόμενα αλλότρια σώματα εξαρτάται από την κινητική τους ενέργεια. Για παράδειγμα, το σκάγι ενός αεροβόλου όπλου που είναι μεγάλο σε μέγεθος, και που κινείται σχετικά αργά, μπορεί να προκαλέσει μεγάλη βλάβη στο μάτι, επειδή έχει υψηλή κινητική ενέργεια. Αντιθέτως, ένα ταχέως κινούμενο αιχμηρό θραύσμα, μικρών διαστάσεων, θα προκαλέσει μια ομαλή ρήξη και η βλάβη που θα επιφέρει στο μάτι θα είναι μικρότερη απ'ότι το σκάγι. Η ελκτική αποκόλληση που ακολουθεί μετά από ένα διατιτραίνον τραύμα οφείλεται στον εγκλωβισμό του στην παρουσία αιμορραγίας εντός της γέλης του υαλοειδούς. Η αιμορραγία αυτή ενεργεί ως ερέθισμα στην παραγωγή ινοβλαστικού ιστού κατά μήκους του επιπέδου του υαλοειδούς που έχει εγκλωβιστεί στο τραύμα. Η ρίκνωση τέτοιων μεμβρανών από ινοβλαστικό ιστό, προκαλεί έλξη επί του περιφερειακού αμφιβληστροειδούς, στην περιοχή της βάσεως του υαλοειδούς και τελικά ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Ρήξη Κερατοειδούς

1. Η μικρής έκτασης ρήξη του κερατοειδούς μπορεί να μη χρειάζεται συρραφή, καθώς μπορεί να επουλωθεί αυτόματα ή και με τη βοήθεια μαλακών θεραπευτικών φακών επαφής.
2. Η μετρίου μεγέθους ρήξη του κερατοειδούς συνήθως χρειάζεται συρραφή, ιδιαίτερα αν ο πρόσθιος θάλαμος είναι αβαθύς ή επίπεδος, λόγω απώλειας υδατοειδούς υγρού. Αν η ρήξη επεκτείνεται στο σκληροκερατοειδές όριο (ΣΚΟ) είναι απαραίτητη η διερεύνηση του σκληρού για τυχόν επέκταση του τραύματος σε αυτόν. Ο αβαθύς πρόσθιος θάλαμος μπορεί να ανασυσταθεί αυτόματα με τη συρραφή του κερατοειδούς καθώς και με την έγχυση ισότονου διαλύματος B.S.S. ή ίσοδο ελαστικού υλικού. Κατόπιν μπορεί να χρησιμοποιηθεί και εδώ θεραπευτικός φακός επαφής.
3. Ρήξη κερατοειδούς με πρόπτωση ίριδος. Στην περίπτωση αυτή η αντιμετώπιση της θα εξαρτηθεί από τη διάρκεια και την έκταση της προπτώσεως. Μια μικρή και πρόσφατη πρόπτωση της ίριδος μπορεί να αναταχθεί προκαλώντας μύση της κόρης, κατόπιν εγχύσεως Miochol στον πρόσθιο θάλαμο. Όταν η έκταση της πρόπτωσης είναι μεγάλη η ίριδα πρέπει να εκτέμνεται, ιδιαίτερα όταν εκτιμάται ότι αυτή δεν είναι βιώσιμη.
4. Ρήξη κερατοειδούς με βλάβη του φακού (Μετατραυματικός καταρράκτης) αντιμετωπίζεται με συρραφή του κερατοειδούς και αφαίρεση του φακού συγχρόνως ή και σε δεύτερο χρόνο.

Ρήξη του σκληρού

Η πρόσθια ρήξη του σκληρού, που δεν επεκτείνεται πίσω από τις καταφύσεις των οφθαλμοκινητικών μυών, έχει καλύτερη πρόγνωση από ένα οπίσθιο τραύμα που προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή. Ωστόσο τα τραύματα του προσθίου τμήματος του σκληρού μπορεί να συνοδεύονται από σοβαρές επιπλοκές, όπως είναι η πρόπτωση της ίριδος και του ακτινωτού και ο εγκλωβισμός του υαλοειδούς. Αυτό, αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα, μπορεί να οδηγήσει σε υαλοαμφιβληστροειδική έλξη με απότοκο αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Πρέπει να γίνεται κάθε δυνατή προσπάθεια για την ανάταξη του προπίπτοντος βιώσιμου ραγοειδικού ιστού και την εκτομή του προπίπτοντος υαλοειδούς από το τραύμα. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τον καθορισμό του προπίπτοντος υαλοειδούς, για την αποφυγή υαλοαμφιβληστροειδικών έλξεων. Η συρραφή του τραύματος πρέπει να ξεκινάει από το μπροστινό προς το οπίσθιο μέρος του βολβού.

Η οπισθία ρήξη του σκληρού συνοδεύεται συχνά από ρωγμές του αμφιβληστροειδούς, εκτός αν αυτή είναι πολύ επιφανειακή. Κατά την αποκατάσταση του τραύματος δεν πρέπει να ασκείται υπερβολική έλξη ή και πίεση στο βολβό, ώστε να αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια του περιεχομένου του βολβού. Επίσης είναι απαραίτητη η προληπτική αντιμετώπιση των ρωγμών.

Ενδοβόλβια αλλότρια σώματα

Στα ανοιχτά ή διαμπερή τραύματα, πολλές φορές συνυπάρχει η ύπαρξη ενός ή περισσοτέρων ενδοβολβίων αλλότριων σωμάτων. Η λήψη ενδελεχούς ιστορικού, η σωστή κλινική εκτίμηση και η πραγματοποίηση συμπληρωματικών εξετάσεων (υπερηχογραφία, αξονική ή μαγνητική τομογραφία) θα μας βοηθήσει στον εντοπισμό αυτών.

Η αφαίρεση αυτών πρέπει να γίνεται ανάλογα με τη θέση στην οποία βρίσκονται. Ενδοβόλβια αλλότρια στον κερατοειδή, στον πρόσθιο θάλαμο, στην ίριδα ή στο φακό αφαιρούνται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής αποκατάστασης αυτών. Ενδοβόλβια αλλότρια στο υαλοειδές ή στον αμφιβληστροειδή πρέπει να αφαιρούνται πάντα με υαλοειδεκτομή και να συνοδεύονται από την ανάλογη συντηρητική θεραπεία.

Η βλάβη που προκαλούν τα ενδοβόλβια αλλότρια σώματα μπορεί να αποβεί μοιραία για τη λειτουργική αποκατάσταση του οφθαλμού, αν δεν αντιμετωπιστούν εγκαίρως και με την ενδεδειγμένη μέθοδο θεραπείας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jack J. Kanski MD, MS, FR CS, FR Cophth. Consultant Ophthalmic Surgeon, Prince Charles Eye Unit, King Edward VII Hospital Windsor.
Κλινική οφθαλμολογία 4η έκδοση. Μια συστηματική προσέγγιση. Κεφάλαιο 16 Τραύματα, Κεφάλαιο 12 Αγγειακές διαταραχές αμφιβληστροειδούς. Μετάφραση από την Αγγλική Έκδοση, Μαρία Τσακρή- Παϊζη. Εκδόσεις 2004 ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ ΑΕ.
2. Spalton – Ανατομία. Printed in Great Britain by John Wright and sons LTD, H.B. Stallard: Consulting Surgeon, Moorfields Eye Hospital./Consulting Eye Surgeon St. Bartholomew's Hospital.
3. Greek Annals of Ophthalmology. Οφθαλμολογικά Χρονικά:
Τραύματα οφθαλμού στην παιδική ηλικία, Τόμος 20 (47), Τεύχος 1 - Ιαν - Μαρ. 2010, 1:24-27.
Επαμφι/κή μεμβράνη, Τόμος 19 (46) Τεύχος 3 - Ιούλιος - Σεπ. 2009. Αποκατάσταση ολικής ή μερικής μετατραυματικής ανιριδίας σε παιδιά με χρήση έγχρωμων ενδοφακών με ιριδοπλαστική, Τόμος 16 (43), Τεύχος 1 - Ιαν -Μαρ. 2006. Η σημασία της θέσης των ενδοβόλβιων αλλότριων σωμάτων στην οφθ/κή κοιλότητα και των αλλαγών στο υαλοειδές για

την αντιμετώπιση τους.& Απώλεια όρασης μετά από κλειστή κάκωση κεφαλής: Τόμος 17 (44) Τεύχος 2, Απρ - Ιούλιος 2007. Νεώτερες απόψεις στην πρόγνωση των τραυματικών υφαιμάτων & Τραυματικό ύφαιμα, τρέχουσες στρατηγικές:Τόμος 18 (45), Τεύχος 1 Ιαν - Μαρ 2008.

4. "Eye Surgery", HB Stallard. Fifth Edition, Wright – Bristol:
Chapter 3: The eyelids and reconstructive (plastic) surgery. Chapter 10: The retina, Choroid and vitreous. Chapter 11: Traumatic Surgery, civil and military

Τα επείγοντα στην Οφθαλμολογία: Επείγοντα με αίτια παθολογικά και νευρολογικά

Δ. Καφετζή¹, Χ. Λιναρδή²

¹ Ειδικευόμενη Οφθαλμίατρος, ² Οφθαλμίατρος, Διευθύντρια ΕΣΥ
Οφθαλμολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Δέσποινα Καφετζή
Τηλ.: 2132041246

Περίληψη

Τα επείγοντα στην οφθαλμολογία αποτελούν μια κατάσταση που απαιτεί έγκαιρη αντιμετώπιση, καθώς απειλείται ένα ευαίσθητο όργανο, όπως ο οφθαλμός. Τυχόν καθυστερήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της όρασης του ασθενούς. Τα επείγοντα με αίτια παθολογικά και νευρολογικά περιλαμβάνουν εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς που έχουν άμεση σχέση με συστηματική ή νευρολογική νόσο, και μπορεί να αποτελούν την πρώτη τους εκδήλωση. Τα παθολογικά αίτια έχουν συνήθως σχέση με αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς στα πλαίσια συστηματικής νόσου, και μπορούν να οδηγήσουν σε οξεία απώλεια της όρασης. Τα νευρολογικά αίτια που μπορεί να οδηγήσουν τον ασθενή στα επείγοντα οφθαλμολογικά ιατρεία, όπως η οπτική νευρίτιδα, η οπισθοβολβική νευρίτιδα, η ανισοκορία, η διπλωπία, η πάρεση προσωπικού, ο λαγόφθαλμος και η φλοιώδης υστερική τύφλωση, αποτελούν καταστάσεις που ο οφθαλμίατρος δρα επικουρικά στην αντιμετώπισή τους, καθώς το υπόβαθρό τους απαιτεί περαιτέρω αντιμετώπιση από τον ειδικό νευρολόγο. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 31-42, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς, παροδική αμαύρωση, διαβητικό οίδημα της ωχράς, αιμορραγία υαλοειδούς, οπτικές νευρίτιδες, οίδημα οπτικής θηλής, πάρεση προσωπικού νεύρου, λαγόφθαλμος, ανισοκορία, διπλωπία, φλοιώδης υστερική τύφλωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα πλήθος συστηματικών και νευρολογικών νόσων μπορούν να εκδηλώσουν συμπτώματα από τους οφθαλμούς. Ορισμένες φορές αυτές οι εκδηλώσεις μπορεί να οδηγήσουν τον ασθενή επειγόντως στο νοσοκομείο και να απαιτήσουν άμεση αντιμετώπιση. Συχνά, το επείγον αυτό οφθαλμολογικό πρόβλημα μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της εκάστοτε νόσου. Η κλινική υποψία του οφθαλμίατρου, σε συνδυασμό με την επακόλουθη εκτενή διερεύνηση, μπορεί να βοηθήσει να τεθεί η αρχική διάγνωση, και ακολούθως, αφού πρώτα αντιμετωπισθεί το επείγον οφθαλμολογικό πρόβλημα, να παραπεμφθεί για περαιτέρω αντιμετώπιση στον αρμόδιο ειδικό. Στην παρούσα ανασκόπηση θα επικεντρωθούμε στα επείγοντα στην οφθαλμολογία με αίτια παθολογικά και νευρολογικά. Όσον αφορά στα παθολογικά αίτια, αυτά οφείλονται κυρίως σε συστηματικές νόσους που εμφανίζουν αγγειακές εκδηλώσεις, ενώ όσον αφορά στα νευρολογικά αίτια, πλήθος από αυτά εμφανίζονται αρχικά με επείγουσα συμπτωματολογία από τους οφθαλμούς.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΜΕ ΑΙΤΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ-ΑΓΓΕΙΑΚΑ

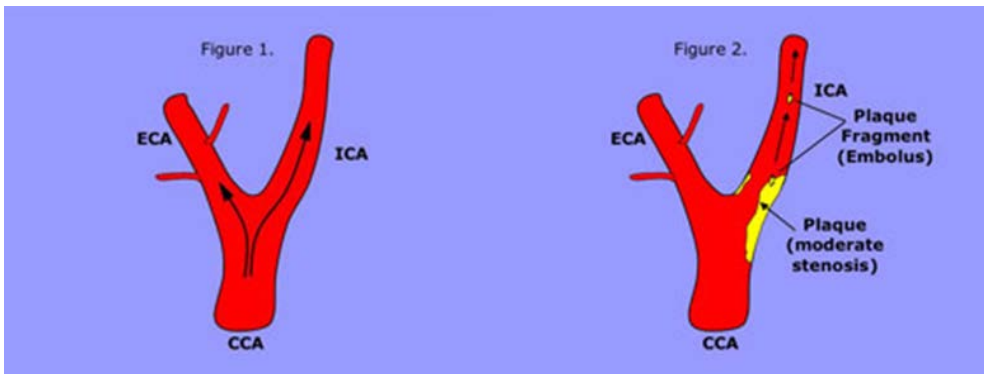
Ένα σχετικά συχνό αίτιο οξείας απώλειας της όρασης αποτελούν οι αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς. Αυτές χωρίζονται ανάλογα με το επίπεδο της αγγειακής βλάβης σε αρτηριακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς, και σε φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς

Παροδική Αμαύρωση

Πρόκειται για παροδικό επεισόδιο ετερόπλευρης απώλειας όρασης που είναι γνωστό ως αμαύρωση (amaurosis fugax). Διαρκεί από μερικά δευτερόλεπτα έως και δύο ώρες. Η όραση συνήθως επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα, ωστόσο, η αιτία του συμβάντος οφείλει να διερευνηθεί.

Η παροδική αμαύρωση προκαλείται από έμβολο ή αγγειόσπασμο της οφθαλμικής αρτηρίας, στην κυκλοφορία του αίματος του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του οφθαλμού. Το έμβολο μπορεί να έχει τη μορφή πλάκας που αποσπάται από την καρωτίδα (Εικόνα 1) ή θρόμβου που σχηματίζεται στην καρδιά και εισβάλλει στη συστηματική κυκλοφορία. Άλλες αιτίες είναι σπανιότερες.

Η διερεύνηση οφείλει να γίνεται με Doppler καρωτίδων για πιθανή ύπαρξη αθηρωματικών βλαβών στις καρωτίδες καθώς και καρδιολογικό έλεγχο για αποκλεισμό ύπαρξης καρδιακών θρόμβων (σπανιότερα) που μπορεί να αποτελούν πηγή των εμβόλων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Η πρόληψη της επανάληψης παρόμοιου συμβάματος, καθώς και εγκεφαλικού επεισοδίου, απαιτεί προληπτική χορήγηση ασπιρίνης. Άλλου τύπου αγωγή θα βασίζεται στα ευρήματα του ελέγχου που θα πραγματοποιηθεί.



Εικόνα 1. Έμβολο καρωτίδας

Απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς

Μία οξεία, ανώδυνη και συνήθως πλήρης απώλεια της όρασης μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις η όραση μπορεί να διατηρηθεί αν η κεντρική περιοχή της ωχράς τροφοδοτείται από ξεχωριστό αγγειακό κλάδο, τη θηλο-ωχρική αρτηρία. Η παρατεταμένη διακοπή της αρτηριακής κυκλοφορίας μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στα γαγγλιακά κύτταρα και τα υπόλοιπα στοιχεία του αμφιβληστροειδούς.

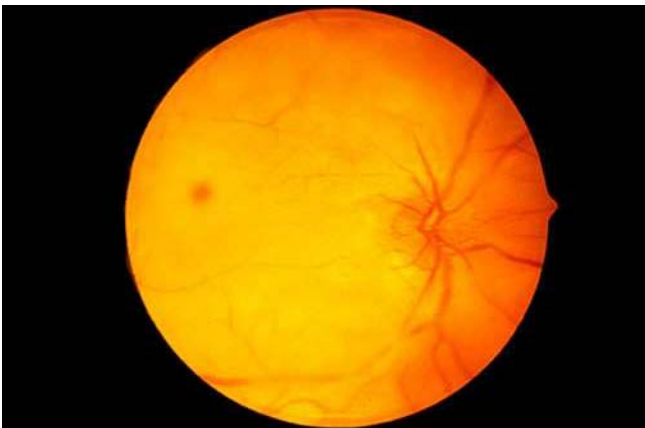
Η απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς αποτελεί, χωρίς την παραμικρή αμφιβολία επείγον οφθαλμολογικό επεισόδιο και η άμεση ιατρική παρέμβαση με στόχο την αποκατάσταση της αιματικής ροής εντός των πρώτων ωρών μπορεί να διατηρήσει την όραση του ασθενούς.

Αρτηριακές Αποφράξεις Αμφιβληστροειδούς συνήθως συναντάμε επί:

- Απόφραξης κεντρικής αρτηρίας αμφ/δους (CRAO) 60%
- Απόφραξης κλαδικής αρτηρίας αμφ/δους (BRAO) 35%
- Απόφραξης θηλωχρικής αρτηρίας (cilioretinal) 5%
- Συνδυασμένης απόφραξης αρτηρίας + φλέβας (CRAO+CRVO)
- Απόφραξης προτριχοειδικών αρτηριδίων (CWS)
- Σύνδρομο οφθαλμικής ισχαιμίας (OIS)

Η επίπτωση της απόφραξης της κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας υπολογίζεται στο 1:10000 ασθενών που επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία, με μέση ηλικία περί τα 60 έτη. Οι άντρες προσβάλλονται συχνότερα των γυναικών σε αναλογία 2:1 και στο 1-2% των περιπτώσεων πρόκειται για νόσο που αφορά τόσο το μυοκάρδιο όσο και τα αγγεία (αγγειίτιδα). Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα, η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, νοσήματα του συνδετικού ιστού με εξαίρεση τη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, καθώς επίσης διαταραχές της πήκτικότητας (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, λήψη αντισυλληπτικών, πολυκυτταραιμία) και τοπικά οφθαλμικά αίτια (drusenοπτικής θηλής, ακτινοβολία). Άλλα σπανιότερα αίτια μπορεί να είναι η δρεπανοκυτταρική νόσος, οι τραυματισμοί κα.

Εκδηλώνεται με αιφνίδια απώλεια της όρασης (ΜΔ-ΑΦ) από τον ένα οφθαλμό, χωρίς πόνο, επεισόδια αμαύρωσης (10-15%) και παθολογικά κορικά αντανakλαστικά (RAPD: relative afferent pupillary defect) που σε ακραίες περιπτώσεις διαπιστώνεται πλήρης κατάργηση αυτών. Κατά τη βυθοσκόπηση παρατηρείται ισχαιμικό οίδημα, λέπτυνση αρτηριών, κόκκινη κερασόχρωμη απόχρωση της ωχράς κηλίδας (Εικόνα 2) (Cherry-redspot), κατακερματισμός της στήλης του αίματος στα αρτηριόλια (Boxcarring) και ορατά έμβολα (20-40%).



Εικόνα 2. Κερασόχρους ωχρά κηλίδα

Χαρακτηριστική είναι η εικόνα του εμβόλου Hollenhorstplaque (Εικόνα 3) από χοληστερόλη (αθηρωματικές πλάκες) που συνήθως προέρχονται από τις καρωτίδες (75%), από ινωδοαιμοπεταλιακά έμβολα (15%) από ασβεστοποιημένα αθηρωματώδη έμβολα λόγω βαλβιδοπάθειας (10%).

Διαγνωστικά γίνεται φλουοροαγγειογραφία όπου παρατηρείται καθυστερημένη πλήρωση των αγγείων του αμφ/δους [Delayed “hand-to-retina” time + delayed AV transittime (>11 sec)] και υπερχρώση της οπτικής θηλής, ίσως και των αγγείων. Ακόμα γίνονται ΗΑΓ, προκλητά δυναμικά, OCT και Doppler υπερηχοτομογραφία καρωτίδων όπου απεικονίζουν πλάκες χωρίς αιμοδυναμικά σημαντική στένωση των καρωτίδων.



Εικόνα 3. Hollenhorstplaque

Η θεραπεία βασίζεται στη ταχύτητα αντιμετώπισης της απόφραξης. Ο αμφιβληστροειδής αποτελώντας μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν ανθίσταται σε ισχαιμία που διαρκεί πάνω από 1-2 ώρες. Μετά το δίωρο δημιουργούνται ανεπανόρθωτες βλάβες. Εντός της πρώτης ώρας από την προσβολή συνιστάται η εισπνοή CO₂ για να επιτευχθεί αγγειοδιαστολή. Επίσης συνιστάται το massage του οφθαλμού, (σταθερή πίεση του βολβού ασκείται με τον αντίχειρα για 10" του λεπτού και παύση αυτής για άλλα 10"). Το αυτό επαναλαμβάνεται για 5 λεπτά, ηπαρακέντηση του προσθίου θαλάμου, η εφαρμογή δακτυλίου διαθλαστικής χειρουργικής για να μειωθεί η ενδοφθάλμια πίεση και να κινηθεί το έμβολο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή σε περιφερικότερες μοίρες του χιτώνα αυτού. Ακόμα γίνεται ανάταξη της απόφραξης με συστηματική/εκλεκτική θρομβόλυση, YAG ή χειρουργική εμβολεκτομή. Η καλή οξυγόνωση του αμφιβληστροειδούς μπορεί να επιτευχθεί με αναπνοή μίγματος 95% O₂ και 5% CO₂, βέβαια προϋποθέτει άμεση εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και αντιμετώπιση από αναισθησιολόγο. Τα θεραπευτικά μέτρα στοχεύουν στην αύξηση της οξυγόνωσης του αμφιβληστροειδή, στην μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, την αγγειοδιαστολή (φαρμακευτική) και ανάταξη της απόφραξης με μαλάξεις, αντιπηκτικά και ινωδολυτικά, μετά από καρδιολογική εκτίμηση πάντα.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση οφείλει να εφαρμόζεται πάντα, παρά το γεγονός ότι αυτή συνήθως αποδίδει πτωχά αποτελέσματα και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παραπέμπονται στον παθολόγο και στον καρδιολόγο για λεπτομερή έλεγχο και αναζήτηση των προδιαθεσικών παραγόντων που έχουν περιγράψει.

Απόφραξη κλάδου της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή

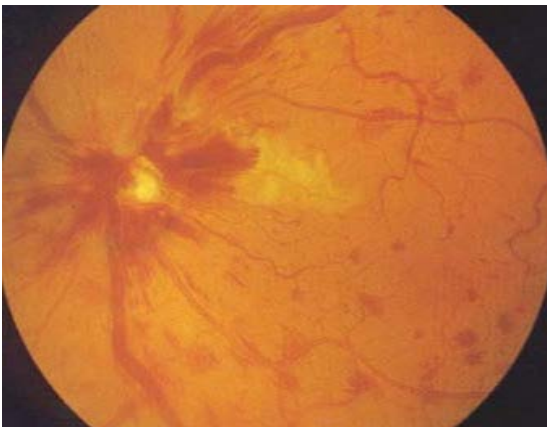
Σε ορισμένες περιπτώσεις η απόφραξη περιορίζεται σε κλάδο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή. Συχνότερα συναντώνται στον άνω κροταφικό κλάδο. Προσβολή του κλάδου αυτού οδηγεί σε πτώση της κεντρικής όρασης λόγω οιδήματος της ωχράς κηλίδας. Στην απόφραξη κλάδου της κεντρικής αρτηρίας διαπιστώνεται απώλεια τμήματος του οπτικού πεδίου αντίστοιχα προς την περιοχή που αρδεύεται από το αγγείο που αποφράσσεται. Με την οφθαλμοσκόπηση η περιοχή της απόφραξης φαίνεται λευκωπή και τα αγγεία εκεί είναι πολύ στενά. Το έμβολο, που είναι συνήθως κίτρινου χρώματος, μπορεί να είναι ορατό, σε ορισμένες περιπτώσεις εντός της αποφραγμένης αρτηρίας. Η πρόγνωση της απόφραξης του κλάδου, ευνόητα, είναι ευνοϊκότερη από αυτή της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς.

Απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς

Η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή χαρακτηρίζεται από μείωση της οπτικής οξύτητας που τις περισσότερες φορές είναι πολύ σοβαρή. Η μείωση είναι προοδευτική, λιγότερο θορυβώδης σε σύγκριση με την απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή και δεν συνοδεύεται από πόνο.

Συνήθως παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με υπέρταση και αρτηριοσκληρωτικές αγγειακές βλάβες, σακχαρώδη διαβήτη, ενώ σπανιότερα ενοχοποιούνται νοσήματα που μεταβάλλουν την πήκτικότητα του αίματος όπως πολυκυτταραιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, λευχαιμία, νοσήματα του συνδετικού ιστού και άλλες αγγειϊτίδες.

Η οφθαλμοσκοπική εικόνα χαρακτηρίζεται από οίδημα της οπτικής θηλής (Εικόνα 4), φλεβικές αποφράξεις και διάταση των φλεβών, ισχαιμικά έμφρακτα και διάχυτες αιμορραγίες που έχουν σχήμα φλόγας, μεγάλη διόγκωση και ελικοειδή πορεία των φλεβών. Συνήθως δεν απαιτείται άμεση, επείγουσα αντιμετώπιση.



Εικόνα 4. Οίδημα της οπτικής θηλής

Η επιβράδυνση της φλεβικής κυκλοφορίας είναι η κυριότερη αιτία. Αυτή δημιουργείται από την πίεση που εξασκείται πάνω στη φλέβα από το σκληρυμένο τοίχωμα της αρτηρίας. Η πίεση συνήθως εξασκείται στο σημείο διασταύρωσης αρτηρίας-φλέβας (σημείο Salus-Gunn) καθώς και στο ύψος του ηθμοειδούς πετάλου του σκληρού χιτώνα (περιοχή εξόδου οπτικού νεύρου, όπου η κεντρική φλέβα έρχεται σε επαφή με την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς). Πρέπει να σημειωθεί ότι τις περισσότερες φορές πριν εκδηλωθεί η θρόμβωση προϋπάρχει αρτηριοσκλήρυνση των αγγείων του αμφιβληστροειδή.

Άλλες αιτίες θρόμβωσης είναι η υπερπηκτικότητα του αίματος και η βλάβη του τοιχώματος της φλέβας από μολυσματικά ή μεταβολικά αίτια. Όλα αυτά δημιουργούν επιβράδυνση της φλεβικής κυκλοφορίας και αύξηση της πίεσης εντός του αυλού των αγγείων με αποτέλεσμα βλάβη του τοιχώματος και εξαγγείωση ορού και έμμορφων στοιχείων στον αμφιβληστροειδή. Μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της θρόμβωσης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή είναι το νεοαγγειακό γλαύκωμα.

Σε αυτή την περίπτωση αναπτύσσονται νεόπλαστα αγγεία στην ίριδα και ιδιαίτερα στη γωνία του προσθίουθαλάμου, που μαζί με το συνδετικό ιστό που δημιουργείται εμποδίζουν την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού και αυξάνουν πολύ τη ενδοφθάλμια πίεση. Η επιπλοκή αυτή είναι υπολύ σοβαρή γιατί η θεραπεία του νεοαγγειακού γλαυκώματος είναι προβληματική. Η επιπλοκή παρουσιάζεται σε ποσοστό 20-25%. Η παθοφυσιολογία του νεοαγγειακού γλαυκώματος οφείλεται στο ότι οι περιοχές ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς διεγείρουν

αγγειογενετικούς μηχανισμούς οι οποίοι δημιουργούν νεόπλαστα αγγεία και νεοαγγειακό γλαύκωμα.

Η θεραπεία της θρόμβωσης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς είναι συνάρτηση της αιτίας που την προκάλεσε. Συνήθως η συντηρητική θεραπεία δεν προσφέρει ουσιαστική βοήθεια. Η φωτοπηξία με laser είναι η μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση που προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Με την φωτοπηξία επιδιώκεται η καταστροφή μεγάλου τμήματος του ισχαιμικού αμφιβληστροειδή για να παρεμποδιστεί η εκδήλωση αγγειογενετικών μηχανισμών και η δημιουργία νεοαγγειακού γλαυκώματος. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης εάν είναι αυξημένη, διόρθωση των υποκείμενων παθολογικών διαταραχών, χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιαιμοπεταλιακών. Το οίδημα της ωχράς μπορεί να αντιμετωπιστεί με grid laser, ενδοϋαλοειδική έγχυση κορτικοστεροειδών (τριαμσινολόνης ή dexamethasone) ή ενδοϋαλοειδική έγχυση anti-VEGF παράγοντα.

Θρόμβωση κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή

Μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε κλάδο της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή. Επιπτώσεις στην όραση διαπιστώνονται όταν προσβληθεί ο άνω και ο κάτω κροταφικός κλάδος της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή, δημιουργούνται τότε προβλήματα στην ωχρά κηλίδα και στην οπτική οξύτητα.

Διαβητικό Οίδημα της Ωχράς- Αιμορραγία του Υαλοειδούς

Αιμορραγία του Υαλοειδούς Σώματος

Μεγάλη αιμορραγία του υαλοειδούς συναντάται σε διαβητικούς ασθενείς, σε απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, όπως επίσης μετά από τραυματισμό του οφθαλμού και στη νόσο Eale's και Coat's. Η κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού, και η μη ύπαρξη της ρόδινης ανταύγειας (redreflex) με τη χρήση του άμεσου οφθαλμοσκοπίου, σε περίπτωση που δεν υπάρχει καταρράκτης, εγείρει την υποψία αιμορραγίας του υαλοειδούς.

Η πιο συχνή αίτια αιμορραγίας στο υαλοειδές σώμα είναι η παρουσία νεοαγγειώσεων στον αμφιβληστροειδή, δηλαδή προχωρημένης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Άλλα πιθανά αίτια είναι η έλξη σε κάποιο περιφερικό αγγείο, περιφερικό ρωγμή αμφιβληστροειδή με ή χωρίς αποκόλληση του αμφιβληστροειδή, μακροανεύρυσμα σε κλάδο αρτηρίας στον αμφιβληστροειδή, παλαιά απόφραξη κλάδου φλέβας στον αμφιβληστροειδή και η υγρή μορφή ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας.

Μέχρι πρόσφατα, η αντιμετώπιση ασθενών με πυκνή μη διαβητική αιμορραγία του υαλοειδούς ήταν συντηρητική και περιλάμβανε συχνή εξέταση με B Scan υπέρηχων. Το μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι τα 2/3 των περιπτώσεων αιμορραγίας οφείλονται σε ρήγματα του αμφιβληστροειδούς τα οποία μπορεί να προχωρήσουν σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς πολλές φορές μετά από καθυστέρηση μερικών εβδομάδων. Η παρουσία του αίματος σε συνδυασμό με τα ρήγματα κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ της αιμορραγίας και του εντοπισμού της αποκόλλησης με το B Scan, αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης παραγωγικής υαλοειδοαμφιβληστροειδοπάθειας (ΠΥΑ) με αποτέλεσμα τα χειρουργικά αποτελέσματα να μην είναι τόσο καλά. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι όταν οι ασθενείς αυτοί χειρουργούνται νωρίς, τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα.

Διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας(ΔΟΩ)

Το διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας (ΔΟΩ) μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο κατά τη διάρκεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και είναι η σημαντικότερη αιτία μείωσης της

οπτικής οξύτητας των διαβητικών ασθενών. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια χρόνια, προοδευτική διαταραχή του αμφιβληστροειδικού μικροαγγειακού δικτύου και μια από τις συχνότερες μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Κατά τη βυθοσκόπηση παρατηρούνται μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, βαμβακόμορφες κηλίδες (μαλακά εξιδρώματα), που είναι ισχαιμικές αποφράξεις και εμφανίζονται ως λευκέςβλάβες. Σε πιο προχωρημένο στάδιο της αμφιβληστροειδοπάθειας (παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) συναντάται λέπτυνση των αρτηριολίων και των φλεβιδίων, και παραγωγή νέου αγγειακού δικτύου στον οπτικό δίσκο, στον αμφιβληστροειδή, στην ίριδα και τη γωνία του προσθίου θαλάμου. Η υαλοειδική αιμορραγία είναι συνήθης επιπλοκή της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, η οποία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της διαρροής αίματος από τα ανώμαλα νέα αγγεία εντός του υαλοειδούς.

Κύρια συμπτωματολογία είναι η παραμόρφωση της εικόνας, μείωση της ευαισθησίας στην αντίθεση (contrast sensitivity), φωτοφοβία, διαταραχές της αντίληψης των χρωμάτων και παράκεντρα σκοτώματα (ελλείμματα του οπτικού πεδίου).

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου είναι τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η διαβητική νεφροπάθεια και το κάπνισμα.

Εκτός από το οίδημα, στα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ΔΟΩ που γίνονται εμφανή στην τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) περιλαμβάνονται η διάχυτη αμφιβληστροειδική πάχυνση, οι ενδοαμφιβληστροειδικοί κυστικοί χώροι, η ορώδης αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ο σχηματισμός επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης και η ενδοαμφιβληστροειδική αιμορραγία.

Ο κύριος τρόπος αντιμετώπισης του ΔΟΩ περιλαμβάνει τη ρύθμιση διαβήτου και υποκείμενης νόσου όπως υπέρταση και λοιπών αγγειακών παθήσεων, για καλύτερα αποτελέσματα. Ακόμα αντιμετωπίζονται με φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς με Argonlaser. Στις περιπτώσεις εστιακού οιδήματος γίνεται φωτοπηξία των μικροανευρυσμάτων. Στις περιπτώσεις διάχυτου οιδήματος εφαρμόζεται laser δίκην δικτύου (grid laser) ή συνδυασμός (modified grid laser). Ακόμα αντιμετωπίζεται με ενδοϋαλοειδική ένεση αντι-αγγειογενετικών παραγόντων όπως η ρανιμιπζουμάμπη (Lucentis) και παρακολούθηση.

Αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς επί εδάφους αιματολογικών νοσημάτων

Είναι συνήθως αναιμίες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η οποία παρουσιάζεται με μικροθρομβώσεις. Χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων, νεοαγγείων με σχηματισμό ινωδών χαλινών ή ρίκνωση ή ρήξη αυτών που προκαλούν αιμορραγίες στο υαλοειδές και στοναμφιβληστροειδή καθώς και αποκόλληση αυτού.

Η αυξημένη γλοιότητα του αίματος είναι το κύριο αίτιο των αιματολογικών διαταραχών που προκαλούν αιμορραγία του αμφιβληστροειδή. Κυρίως παρατηρείται στην υπερσφαιριναιμία, στη μακροσφαιριναιμία, και στη λευχαιμία. Κατά τη βυθοσκόπηση διακρίνεται διαστολή των φλεβών με ελικοειδή πορεία, αιμορραγίες (φλογοειδείς), και κηλίδες του Roth (στη λευχαιμία κυρίως) μικροανευρύσματα, εξιδρώματα και οίδημα οπτικού δίσκου με εκδηλώσεις όπως αποφράξεις αγγείων. Στη μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, είναι χαρακτηριστικά τα διεσταλμένα αγγεία με περισφύξεις κατά περιοχές “δίκην λουκάνικου”.

Στις θρομβοπενίες είναι επίσης συνήθης εκδήλωση η αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς.

Ισχαιμική οπτικοπάθεια

Πρόκειται για αγγειακή βλάβη του οπτικού νεύρου με οξεία απώλεια της όρασης και επηρεασμό των οπτικών πεδίων (σφηνοειδή μορφή σκοτώματος). Συνήθως προσβάλλει ηλικιωμένους ασθενείς με βεβαρημένο καρδιαγγειακό ιστορικό. Συναντάται με νοσήματα όπως η κροταφική αρτηρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αγγειοσκλήρυνση, διαταραχές της έσω καρωτίδος και ιδιοπαθής. Οφθαλμοσκοπικά ο οπτικός δίσκος είναι οιδηματώδης, ωχρός με συνοδές χαρακτηριστικές αιμορραγίες δίκην νάρθηκα (splinter hemorrhages).

Σε περίπτωση που οφείλεται σε κροταφική αρτηρίτιδα, χορηγούνται μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΜΕ ΑΙΤΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ

Οπτική νευρίτιδα

Πρόκειται για φλεγμονή του οπτικού νεύρου και συσχετίζεται με την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας σε σημαντικό βαθμό. Η οπτική οξύτητα είναι συνήθως αρκετά μειωμένη με διαταραχή στην αντίληψη των χρωμάτων και υπάρχει RAPD. Η οπτική θηλή είναι αρχικά υπεραϊμική και οιδηματώδης (35% των περιπτώσεων οπτικής νευρίτιδας). Η οπτική οξύτητα συνήθως αποκαθίσταται σταδιακά, αλλά επαναλαμβανόμενες προσβολές μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Συναντάται σε νέους ενήλικες 18 μέχρι 45 ετών και συχνότερα σε γυναίκες.

Οπτική νευρίτιδα μπορεί να αποτελεί εκδήλωση συστηματικού νοσήματος συνήθως απομυελινωτικές νόσοι όπως σκλήρυνση κατά πλάκας (η πλέον συχνή) και οπτική νευρομυελίτις. Λοιμώδη νοσήματα όπως τοξοπλάσμωση, φυματίωση, σύφιλη, νόσος εξ ονύχων γαλής (Cat Scratch Disease), εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα. Αυτοάνοσα νοσήματα συνδεδετικού ιστού, όπως Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, νόσος Crohn. Συστηματικές αγγειίτιδες όπως κροταφική και κοκκιωμάτωση Wegener.

Ανάλογα με το τμήμα του οπτικού νεύρου που προσβάλλεται διακρίνουμε δυο τύπους, την θηλίτιδα και την **οπισθοβολβική νευρίτιδα** (περίπου 65% των περιπτώσεων οπτικής νευρίτιδας). Στη θηλίτιδα προσβάλλεται το τμήμα του νεύρου μέσα στονοφθαλμό, και κατά την οφθαλμοσκόπηση παρουσιάζεται οίδημα οπτικής θηλής. Ενώ στην οπισθοβολβική νευρίτιδα προσβάλλεται το τμήμα του νεύρου στον κόγχο πίσω από το βολβό. Η μορφή αυτή δεν δίνει κλινικά σημεία από την οφθαλμοσκόπηση και συνοδεύεται συνήθως από πόνο κατά τις οφθαλμικές κινήσεις. Η διάγνωση της οπισθοβολβικής νευρίτιδας γίνεται με βάση το απόφθεγμα «ούτε ο γιατρός βλέπει ούτε ο άρρωστος βλέπει», που σημαίνει ότι στην βυθοσκόπηση δεν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα να ερμηνεύουν τη σημαντική μείωση της όρασης. Συνήθως σχετίζεται με την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας ή αυξημένης πιθανότητας εμφάνισής της στα επόμενα χρόνια.

Η χρήση MRI εγκεφάλου και αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, βοηθά στην ανίχνευση απομυελινωτικών βλαβών της λευκής ουσίας, συμβατών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η παρουσία τέτοιων βλαβών είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για ανάπτυξη κλινικά εμφανούς σκλήρυνσης τα επόμενα 4 χρόνια. Οι ασθενείς αυτοί με οπτική νευρίτιδα και απομυελινωτικές βλάβες στην MRI εγκεφάλου πρέπει να αξιολογούνται από νευρολόγο για πιθανή έναρξη ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (ιντερφερόνη beta-1a). Σε κάθε περίπτωση οπτικής νευρίτιδας πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα ύπαρξης χωροκατακτητικών βλαβών που προκαλούν πιεστικά φαινόμενα στο οπτικό νεύρο. Η χρήση MRI και CT μπορεί να αποκαλύψουν τέτοιες βλάβες που είναι δυνητικά θεραπεύσιμες χειρουργικά. Όσον αφορά τη θεραπεία της οπτικής

νευρίτιδας τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκλινικών μελετών και ειδικότερα της Optic Neuritis Treatment Trial (ONNT) καταδεικνύουν ότι:

α) η θεραπεία με ενδοφλέβια στεροειδή σε υψηλές δόσεις για 3 ημέρες (iv μεθυλπρεδνιζολόνη 250mg/6h,), ακολουθούμενη από peros στεροειδή, για 11 ημέρες (prednisone, 1mg/kg/day) επιταχύνει την υποχώρηση της οπτικής νευρίτιδας και την αποκατάσταση της όρασης, χωρίς όμως να βελτιώνει την τελική πρόγνωση β) αποκλειστικά peros στεροειδή σε συμβατικές δόσεις (1mg/kg/day) ενοχοποιούνται για αυξημένο κίνδυνο νέων προσβολών.

Οίδημα οπτικής θηλής (papilledema)

Πρόκειται για διόγκωση της οπτικής θηλής, συνήθως αμφοτερόπλευρη οφειλόμενη σε αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση, μέσω του υπαραχνοειδούς χώρου γύρω από το οπτικό νεύρο, προκαλεί στάση της αιματικής επαναφοράς του αίματος από τον οφθαλμό, αλλά και διακοπή της αξοπ्लाσμικής ροής στις ίνες του οπτικού νεύρου, με αποτέλεσμα το οίδημα του δίσκου. Άμεση προτεραιότητα αποτελεί η διευθέτηση της ενδοκράνιας παθολογίας (π.χ. όγκος, απόστημα, αιμορραγία). Ωστόσο, πολλές φορές αιτία του οιδήματος της θηλής αποτελεί η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση. Η όραση και τα κορικά αντανακλαστικά δεν είναι συνήθως επηρεασμένα. Παρόλα αυτά μερικοί ασθενείς με οξύ οίδημα της οπτικής θηλής μπορεί να αναφέρουν επεισόδια παροδικής θόλωσης της όρασης (Παροδική αμαύρωση), διπλωπία, διαταραχές του οπτικού πεδίου (συνήθως αύξηση της τυφλής κηλίδας), κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, και σφύζουσα κεφαλαλγία.

Πάρηση Προσωπικού Νεύρου (Παράλυση Bell)-Λαγόφθαλμος

Εμφανίζεται με αιφνίδια αδυναμία ή παράλυση στη μία πλευρά του προσώπου, με πτώση του βλεφάρου και της γωνίας του στόματος, αδυναμία σύγκλεισης των βλεφάρων (λαγόφθαλμος), δυσκολία των εκφράσεων και του λόγου, πόνος πίσω ή μπροστά από το αυτί της πληγείσας πλευράς, υπερευαισθησία στους ήχους από το αυτί της πληγείσας πλευράς, κεφαλαλγία, απώλεια της γεύσης και αλλαγές στην ποσότητα των δακρύων και του σάλιου που παράγει το σώμα.

Το προσωπικό νεύρο που ελέγχει τους μύες του προσώπου περνά μέσα από το βελονομαστοειδές τρήμα. Αν το νεύρο παρουσιάσει φλεγμονή και είναι οιδηματώδες, συνήθως από λοίμωξη με ιό, συμπιέζεται σε αυτό το στενό κανάλι από το οποίο διέρχεται. Η πίεση από τα οστά μπορεί να βλάψει το προστατευτικό περίβλημα του με αποτέλεσμα την αδυναμία και την παράλυση.

Η συνθηθέστερη αιτία της παράλυσης Bell φαίνεται να είναι ο ιός του απλού έρπητα. Άλλοι ιοί που έχουν συνδεθεί με την παράλυση Bell περιλαμβάνουν τον έρπη ζωστήρα, τον Epstein-Barr, και τον κυτταρομεγαλοϊό. Παρατηρείται επίσης και μετεγχειρητικά (συχνή κάκωση ή διατομή του νεύρου σε επέμβαση για ακουστικό νευρίνωμα). Η διάγνωση γίνεται από την κλινική εξέταση. Εάν μετά από λίγες ημέρες ακόμη υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση μπορούν να γίνει ηλεκτρομυογράφημα και μαγνητική ή αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Οι περισσότεροι άνθρωποι με παράλυση Bell αναρρώνουν πλήρως με ή χωρίς θεραπεία. Όμως, χορηγείται φαρμακευτική αγωγή με κορτιζόνη και αντικά φάρμακα για τον ιό του έρπη σε συνδυασμό με βιταμίνες του συμπλέγματος Β ή φυσικοθεραπεία ενώ η χειρουργική θεραπεία σπάνια είναι μια επιλογή για την παράλυση Bell. Αν και μια ήπια περίπτωση της παράλυσης Bell συνήθως εξαφανίζεται μέσα σε ένα μήνα, η πλήρης αποκατάσταση ποικίλλει.

Η πάθηση επηρεάζει εξίσου άνδρες και γυναίκες. Μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά είναι σπανιότερη πριν από τα 15 και μετά από τα 60 έτη. Είναι επίσης συχνότερη σε έγκυες γυναίκες, σε διαβητικούς και σε ασθενείς με γρίπη η κοινό κρουσολόγημα.

Ανισοκορία-Διπλωπία

Ανισοκορία (Εικόνα 5) ονομάζεται η διαφορά μεγέθους της κόρης μεταξύ των οφθαλμών του ίδιου ατόμου. Όταν αυτή η διαφορά είναι σταθερή ανεξάρτητα από το φωτισμό έχουμε απλή ανισοκορία. Το 20% περίπου των υγείων ανθρώπων εμφανίζει απλή ανισοκορία μικρού βαθμού. Ταυτόχρονα εμφανίζεται σε άτομα που έχουν μεγάλη διαφορά στο βαθμό μυωπίας ή υπερμετρωπίας, ή έχουν στο ένα μάτι μυωπία και στο άλλο υπερμετρωπία.

Όταν η διαφορά στη διάμετρο της κόρης είναι μικρότερη του ενός χιλιοστού, και οι δύο κόρες αντιδρούν φυσιολογικά στο φως, μπορεί να είναι και φυσιολογική. Όταν η ανισοκορία γίνεται πιο έντονη στο σκοτάδι, υπάρχει βλάβη στο μάτι με τη μικρότερη κόρη. Όταν γίνεται πιο έντονη στο φως, υπάρχει βλάβη σε αυτό με τη μεγαλύτερη.



Εικόνα 5. Ανισοκορία

Ανισοκορία εντονότερη σε δυνατό φωτισμό, προϋποθέτει ότι η μεγαλύτερη κόρη είναι η μη φυσιολογική. Παρατηρείται ανώμαλο σχήμα της κόρης και ανώμαλες κινήσεις αυτής (σκωληκοειδείς), σε τραύμα της ίριδας με την κόρη να είναι σε μυδρίαση, λόγω ελαττωματικού σφιγκτήρα και συνδυάζεται με στοιχεία στον πρόσθιο θάλαμο, σε φλεγμονή της ίριδας όπου η κόρη είναι σε μυδρίαση, λόγω τμηματικής ατροφίας της ίριδας (τυπική στους ερπητοϊούς) ή κολλημένη προς τα πίσω στον φακό με οπίσθιες συνέχειες. Ακόμα στο σύνδρομο του Addie όπου η κόρη αρχικά είναι σε μυδρίαση, και μετά ανώμαλη, με μειωμένο το φωτοκινητικό αντανακλαστικό. Συνήθως οφείλεται σε φλεγμονή από ιούς ή βακτήρια στις ίνες της παρασυμπαθητικής νεύρωσης του οφθαλμού.

Με φυσιολογικό σχήμα της κόρης παρουσιάζεται σε πάρεση του 3^{ου} κраниακού νεύρου (κοινό κινητικό ν.) με την κόρη σε μυδρίαση συνοδευόμενη από αλλά ευρήματα της πάρεσης (πτώση βλεφάρου και οφθαλμοκινητικές ανωμαλίες). Συναντάται επίσης σε φαρμακευτική μυδρίαση, από αντιχολινεργικά μυδριατικά όπως η ατροπίνη. Ακόμα σε ισχαιμία της ίριδος, μετά από γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή ενδοβόλβια εγχείρηση.

Σε υποψία πάρεσης του 3^{ου} κраниακού νεύρου απαιτεί επείγουσα νευροαπεικόνιση (μαγνητική τομογραφία και μαγνητική αγγειογραφία) ειδικά εάν οφείλεται σε ανεύρυσμα. Πιθανές αιτίες επίκτητης παράλυσης του 3^{ου} νεύρου είναι βλάβες στο εγκεφαλικό στέλεχος, φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή τοξική πολυνευρίτιδα, αγγειακές βλάβες. Επώδυνη παράλυση του 3^{ου} νεύρου με εμπλοκή της κόρης είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα, που μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη ενδοκρανίου ανευρύσματος. Ενδοκρανιακοί όγκοι, συχνά συνοδευόμενοι από μη φυσιολογική αναγέννηση του 3^{ου} νεύρου, απομυελινωτικές παθήσεις, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, και τραύματα, αποτελούν επίσης αιτίες επίκτητης παράλυσης του 3^{ου} νεύρου.

Ανισοκορία εντονότερη σε χαμηλό φωτισμό, προϋποθέτει ότι η μικρότερη κόρη είναι η ανώμαλη. Εμφανίζεται με ανώμαλο σχήμα της κόρης σε φλεγμονή της ίριδας με την κόρη σε μύση, κολλημένη με οπίσθιες συνέχειες. Με φυσιολογικό σχήμα της κόρης είναι σύνηθες σε φυσιολογική ανισοκορία όταν είναι συνήθως μέτρια (<1mm) και μόνο οριακά επιδεινώνεται σε χαμηλό παρά σε δυνατό φωτισμό και αντιδρούν στο φως φυσιολογικά. Ακόμα στο σύνδρομο

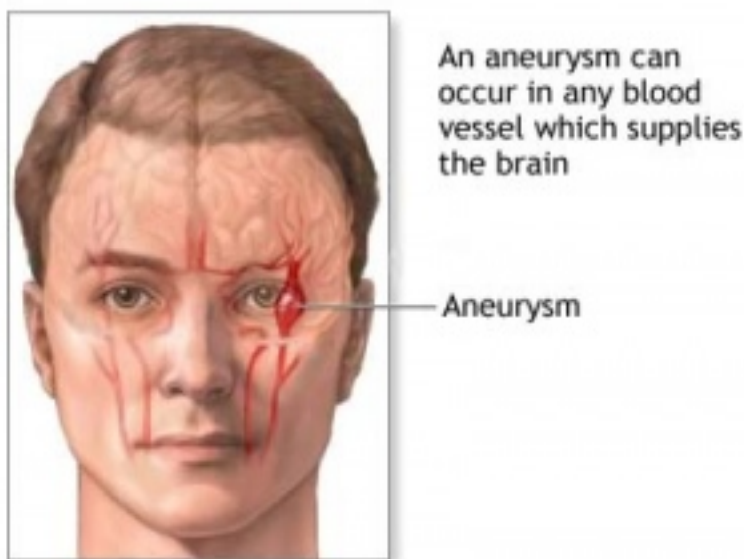
Horner, όπου η κόρη βρίσκεται σε μύση με μέτρια πτώση βλεφάρου και υποχρωμία της ίριδος που υποδηλώνει συγγενή ή άλλη χρόνια βλάβη λόγω του προβλήματος στη συμπαθητική νεύρωση του οφθαλμού. Τέλος σε φαρμακευτική μύση όπου οφείλεται σε χολινεργικά μυωτικά όπως η πιλοκαρπίνη, δεν μυδριάζει σε χαμηλό φωτισμό.

Διπλωπία

Διπλωπία σημαίνει ότι ο πάσχων ενώ προσηλώνει σε ένα συγκεκριμένο αντικείμενο βλέπει δύο είδωλα. Συνήθως συνοδεύεται από έντονη ζάλη και κεφαλαλγία. Η αιφνίδια κεφαλαλγία με διπλωπία, είναι μία επείγουσα κατάσταση. Τα αίτια είναι πολλά, από πολύ σοβαρά όπως όγκος, ψευδοόγκος εγκεφάλου, νευρολοίμωξη (σκλήρυνση κατά πλάκας), μυασθένεια, τραυματισμός των οφθαλμών, ανεύρυσμα εγκεφάλου, κρανιοεγκεφαλική κάκωση έως τον διαβήτη (κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες) και την απλή ίωση. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει παράλυση οφθαλμοκινητικού μύος ή μυών.

Σε κάθε περίπτωση, χρειάζεται επιβεβαίωση με τις νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Συνήθως η βλάβη που προκάλεσε την διπλωπία αποκαθίσταται εντός του πρώτου εξαμήνου, αλλιώς χορηγούνται ειδικά γυαλιά με πρίσματα ή γίνεται χειρουργική επέμβαση.

Τα ανευρύσματα εγκεφάλου εντοπίζονται πολλές φορές κοντά στα οφθαλμοκινητικά νεύρα (Εικόνα 6). Συνεπώς, ένα ανεύρυσμα, μπορεί να εκδηλωθεί εκτός των άλλων και με διπλωπία.



Εικόνα 6. Ανεύρυσμα σε αγγείο που αιματώνει τον εγκέφαλο

Φλοιώδης Υστερική Τύφλωση

Περιγράφει διαταραχές και απώλεια όρασης μη οφειλόμενη σε οργανικές αιτίες. Συνήθως πρόκειται για υστερικές εκδηλώσεις ή προσποίηση για προσωπικό όφελος (malingering). Ο ασθενής μπορεί να αναφέρει πλήρη τύφλωση από τον ένα οφθαλμό και τέλεια όραση από τον άλλο, με φυσιολογική στερεοσκοπική όραση και φυσιολογικά κορικά αντανακλαστικά.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kanski J, Bowling B: Clinical Ophthalmology: a systemic approach (7th edition), Gabbedy R., ElsevierSaunders, London 2011.
2. Κολλιόπουλος Ι: Οφθαλμολογία. Επιστημινικές εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος» Μαρία Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα 1995.
3. Μόσχος Μ.: Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία. Ιατρικές εκδόσεις «ΖΗΤΑ», Αθήνα
4. Λαδάς ΙΛ: Αμφιβληστροειδικές αρτηριακές αποφράξεις Λαδάς ΙΛ, Αγγειακές Παθήσεις αμφιβληστροειδούς, Πασχαλίδης, 2005.
5. Brown GC, Sharma S: Retinal artery obstruction Ryan SJ, Retina 3rd edition, Mosby, 2001.
6. Flynn HW et al: Retina and vitreous AAO Basic and Clinical Science Course, 2002.
7. Hayreh SS: Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. Prog Retin Eye Res. 2005;24(4):493-519.
8. Luneau K, Newman NJ, Biousse V. Ischemic optic neuropathies Neurologist. 2008;14(6):341-354.
9. Slamovits TL, Macklin R. What to tell the patient with optic neuritis about multiple sclerosis. Surv Ophthalmol.1991;36:47-50.
10. Beck RW. The optic neuritis treatment trial: Three-year follow-up results. Arch Ophthalmol. 1995;113:136-137.
11. Lee AG, Galetta S. Update on therapeutics in multiple sclerosis. CompOphthalmol Update. 2000;1:367-375.

Επείγουσες καταστάσεις στην οφθαλμολογία που σχετίζονται με ιδιαίτερες οφθαλμολογικές οντότητες

Δρ. Α. Μορφόπουλος

Οφθαλμίατρος, Διευθυντής ΕΣΥ, Οφθαλμολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041247

E-mail: anton57@otenet.gr

Περίληψη

Οι επείγουσες καταστάσεις στην Οφθαλμολογία, εκτός από τις τραυματικές ή εξωτερικές κακώσεις, τις φλεγμονές ή τις παθήσεις με συστηματικό παθολογικό υπόστρωμα, περιλαμβάνουν και αυτές που σχετίζονται με ιδιαίτερες οφθαλμολογικές οντότητες. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ιδιοπαθής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια, το οξύ γλαύκωμα, το φακογενές γλαύκωμα, το φακολυτικό γλαύκωμα και το χρόνια μη ελεγχόμενο γλαύκωμα. Ο χαρακτήρας του επείγοντος αναφέρεται στη μείωση της οπτικής οξύτητας, είτε ανώδυνης, είτε συνοδευόμενης από έντονο περιβολθικό άλγος και ενίοτε από κεφαλαλγία και εμέτους. Ανάλογη είναι και η αντιμετώπιση που απαιτείται. Για τον ιατρό άλλης ειδικότητας, που ενδεχομένως θα βρεθεί αντιμέτωπος με παρόμοια συμπτώματα, η έγκαιρη παραπομπή του ασθενούς στον οφθαλμίατρο, θα εξασφαλίσει την άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση και θα αποτρέψει τη μη απαραίτητη περαιτέρω διερεύνηση προς άλλες κατευθύνσεις. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 43-54, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Ιδιοπαθής αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, Κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια, Οξύ γλαύκωμα, Φακογενές γλαύκωμα, Φακολυτικό γλαύκωμα, Χρόνιο μη ελεγχόμενο γλαύκωμα.

ΡΗΓΜΑΤΟΓΕΝΗΣ (ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ) ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς οφείλεται στη συγκέντρωση υποαμφιβληστροειδικού υγρού στον δυνητικό χώρο μεταξύ του νευροαμφιβληστροειδούς και του υποκειμένου μελάγχρου επιθηλίου. Με βάση το μηχανισμό της συγκέντρωσης του υποαμφιβληστροειδικού υγρού η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς διακρίνεται σε ρηγματογενή, ελκτική και εξιδρωματική.

Το κύριο αίτιο της ρηγματογενούς αποκόλλησης είναι η υαλοαμφιβληστροειδική έλξη. Με την πάροδο της ηλικίας το υαλώδες ρευστοποιείται και όταν η υγρή του φάση περάσει προαμφιβληστροειδικά, προκαλείται αποκόλληση της οπίσθιας επιφάνειας του υαλώδους. Τούτο αποτελεί φυσιολογική εξέλιξη και στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν προκαλεί επιπλοκές. Σε μερικές περιπτώσεις όμως, εάν προϋπήρχαν συμφύσεις μεταξύ υαλώδους και αμφιβληστροειδούς, η έλξη του υαλώδους μπορεί να προκαλέσει ρήξη του αμφιβληστροειδούς. Το ρευστοποιημένο υγρό από τη συνέρση του υαλώδους εισέρχεται μέσω της σχηματισθείσης οπής και διαχωρίζει τον νευροαμφιβληστροειδή από το μελάγχρου επιθήλιο. Στις καταστάσεις που προδιαθέτουν στην συνέρση του υαλώδους ή στην δημιουργία οπής περιλαμβάνονται η μυωπία, η αφακία ή ψευδοφακία ιδίως μετά από ρήξη του οπισθίου περιφακίου, χειρουργικές οφθαλμολογικές επεμβάσεις, συγγενείς

παθήσεις (σύνδρομο Stickler, σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Ehlers-Danlos, ομοκυστινουρία) περιφερικές εκφυλιστικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς (δικτυωτή εκφύλιση, αλλοίωση δίκην ιχνών κοχλίου, αλλοίωση “λευκό χωρίς πίεση”), φλεγμονές και η αμφιβληστροειδική νέκρωση.

Η συχνότητα της ρηγματογενούς αποκόλλησης αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες από 7 - 12 περιπτώσεις ανά 100,000, με υπεροχή των ανδρών και σε ηλικίες μεταξύ 40 και 70 ετών. Με την κατάλληλη αντιμετώπιση η ανατομική αποκατάσταση φθάνει το 90 – 95% και από αυτούς το 50% επιτυγχάνει όραση ίση ή καλύτερη από 4/10. Ασθενείς που χειρουργήθηκαν επιτυχώς χωρίς να έχει αποκολληθεί η ωχρά, σε ποσοστό 10% εμφανίζουν μετεγχειρητικά μείωση της οπτικής οξύτητας, λόγω κυρίως δημιουργίας κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς ή ρυτίδωσης της ωχράς (macular pucker).

Εκ του ιστορικού επισημαίνονται τυχόν προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η ύπαρξη μυωπίας, προηγηθείσες ενδοφθάλμιες χειρουργικές επεμβάσεις, οικογενειακό ιστορικό αποκόλλησης και ιστορικό αποκόλλησης στον έτερο οφθαλμό.

Η κλινική εικόνα

Περιλαμβάνει φωτοψίες, μυωψίες, περιορισμό του οπτικού πεδίου και τέλος μείωση της οπτικής οξύτητας.

Τα κλινικά ευρήματα

Ύπαρξη κυττάρων και εξιδρωματικής πρωτεΐνης στον πρόσθιο θάλαμο, μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης κατά 5 mmHg περίπου και χρωστική στο πρόσθιο υαλώδες (ως σκόνη καπνού).

Η διαφορική διάγνωση

Οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση, αποκόλληση άλλης αιτιολογίας (εξιδρωματική, ελκτική), ρετινόςχιση και αμφιβληστοειδίτιδα (CMV).

Οι εργαστηριακές εξετάσεις

Στις περιπτώσεις που τα διαθλαστικά μέσα εμποδίζουν την βυθοσκόπηση ως επί ενδουαλοειδικής αιμορραγίας ή ώριμου καταρράκτου, η υπερηχογραφία παρέχει σημαντικές πληροφορίες. Η α-υπερηχογραφία εμφανίζει την αποκκόληση σαν ένα οξυκόρυφο έπαρμα, ενώ η β-υπερηχογραφία απεικονίζει μία επιφάνεια αυξημένης ακουστικής πυκνότητας εντός του υαλώδους. Επίσης η υπερηχογραφική εικόνα της αποκόλλησης της οπίσθιας επιφάνειας του υαλώδους είναι δυσδιάκριτη με αυτήν της αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς αλλά σε γενικές γραμμές η αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς εμφανίζεται με περισσότερο πεπαχυμένη αντανάκλαση, με μεγαλύτερο εύρος κινητικότητας αλλά με μεγαλύτερη αδράνεια στις κινήσεις του οφθαλμού. Τυπικά η επιφάνεια αυτή εφάπτεται του βολβού στα όρια του οπτικού δίσκου.

Το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα που εμφανίζεται παθολογικό στις περιπτώσεις αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς συμβάλλει στην διαφορική διάγνωση όταν η υπερηχογραφική εικόνα είναι αμφιλεγόμενη.

Τέλος η φλουοροαγγειογραφία και η αξονική τομογραφία συνοχής μπορεί να διαπιστώσουν την ύπαρξη ενδο ή υπο αμφιβληστροειδικού υγρού μετά από εγχείρηση αποκόλλησης και να ερμηνεύσουν έτσι τη μη ανάκτηση της οπτικής οξύτητας στις περιπτώσεις που βυθοσκοπικά ο αμφιβληστροειδής εμφανίζεται προσκολλημένος.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις της αποκόλλησης

Λόγω της απομάκρυνσης του νευροεπιθηλίου από το μελάγχρουν επιθήλιο, η χοριοειδική αγγειακή ροή προς το νευροεπιθήλιο διακόπτεται όπως επίσης και η υποστηρικτική δράση του μελάχρου επιθηλίου προς αυτά. Σαν αποτέλεσμα καταστρέφονται πρώτα το έξω τμήμα των φωτουποδοχέων, που αποτελεί αναστρέψιμη βλάβη. Αν ο χρόνος παραμονής της αποκόλλησης παραταθεί ακόμη περισσότερο, επέρχεται γενικευμένη ατροφία των φωτουποδοχέων.

Η χειρουργική αντιμετώπιση

Ανεξαρτήτως της χειρουργικής τεχνικής που θα επιλεγεί τελικά, στόχος παραμένει ο επιπωματισμός όλων των οπών με τις μικρότερες δυνατές ιατρογενείς βλάβες. Ο επιπωματισμός μίας οπής επιτελείται όταν αποκαθίσταται η επαφή των χειλέων της οπής με το σύστοιχο τμήμα του μελάχρου επιθηλίου. Τούτο επιτυγχάνεται είτε με πρόωση του τοιχώματος του βολβού προς τον αποκολληθέντα αμφιβληστροειδή με τη χρήση σκληρικού μοσχεύματος, είτε με την προώθηση του αποκολληθέντος αμφιβληστροειδούς επί του τοιχώματος του βολβού με τη χρήση αερίου ή ελαίου σιλικόνης (εσωτερικός επιπωματισμός). Η διατήρηση του επιπωματισμού εξασφαλίζεται με τη δημιουργία άσηπτης φλεγμονής πέριξ της οπής, με τελικό αποτέλεσμα σταθερές συμφύσεις μεταξύ αμφιβληστροειδούς και μελάχρου επιθηλίου. Η άσηπτη φλεγμονή επιτυγχάνεται με διαθερμία, κρυοθεραπεία ή φωτοπηξία με laser. Κατά την εφαρμογή της διαθερμίας διοχετεύεται εναλασσόμενο ρεύμα 13,56 MHz το οποίο διερχόμενο διά μέσου των ιστών προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας σε επίπεδα που να προκαλείται μετουσίωση αυτών. Η μετουσίωση των ιστών προκαλεί μεν ικανές συμφύσεις στο μελάγχρουν επιθήλιο αλλά επίσης ρίκνωση και πιθανόν νέκρωση του σκληρού. Η κρυοθεραπεία δεν παρουσιάζει τις επιπλοκές της διαθερμίας αλλά προκαλεί διάρρηξη του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού και διασπορά κυττάρων του μελάχρου επιθηλίου στο υαλώδες που συμβάλλει στη δημιουργία παραγωγικής υαλοειδοαμφιβληστροειδοπάθειας (PVR). Η σταθερότητα των συμφύσεων μετά την κρυοθεραπεία αυξάνεται σταδιακά και φθάνει τα επίπεδα ασφαλείας στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας. Η φωτοπηξία εμφανίζει τις λιγότερες επιπλοκές. Προϋποθέτει όμως ότι ο αμφιβληστροειδής βρίσκεται σε επαφή με το μελάγχρουν επιθήλιο κατά την στιγμή της εφαρμογής ώστε να είναι εφικτός ο σχηματισμός συμφύσεων. Οι δημιουργούμενες συμφύσεις φθάνουν τα επίπεδα ασφαλείας μετά από παρέλευση εβδομάδος. Η σκληρική πρόωση επιτυγχάνεται με τη χρήση ταινιών συμπαγούς σιλικόνης είτε με σπόγκους σιλικόνης. Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα υλικά όπως πλατεία περιτονία (fascia lata), σκληρικό μόσχευμα ή μη απορροφούμενο συνθετικό υλικό.

1. Σκληρικά μοσχεύματα

Τοποθέτηση επισκληρίου μοσχεύματος

Τα στάδια της επέμβασης περιγράφονται ως εξής: Περιτομή επιπεφυκότα κατά 360° και απομόνωση των ορθών μυών. Ανεύρεση των οπών με έμμεση οφθαλμοσκόπηση και εφαρμογή κρυοπηξίας επί αυτών. Εφαρμογή κατάλληλου σκληρικού μοσχεύματος άνωθεν των οπών. Απόφαση του χειρουργού αν θα προβεί σε αφαίρεση του υπαμφιβληστροειδικού υγρού ή όχι. Σύσφιξη του μοσχεύματος με παρακολούθηση των σφύξεων της οφθαλμικής αρτηρίας. Παρακέντηση προσθίου θαλάμου αν δεν έχει προηγηθεί αφαίρεση του υπαμφιβληστροειδικού υγρού. Στις περιπτώσεις λοβώδους αποκόλλησης ή με κεντρικότερες οπές, όπου είναι δύσκολο να εντοπισθεί επί του σκληρού

το σημείο που αντιστοιχεί στην οπή, εφαρμόζεται η τεχνική D-ACE. Κατά την τεχνική αυτή εφαρμόζεται πρώτα η διά παρακεντήσεως αφαίρεση του υποαμφιβληστροειδικού υγρού ώστε να μειωθεί το ύψος του σάκκου, ενίεται αέρας εντός της υαλοειδικής κοιλότητας ώστε να αποκατασταθεί ο τόνος του βολβού και να πιεστεί έτι περαιτέρω ο αμφιβληστροειδής επί του μελάγχρου επιθηλίου, διενεργείται κρουοθεραπεία που προϋποθέτει επαφή των δύο πετάλων της αποκόλλησης για να δημιουργήσει συμφύσεις και τέλος εφαρμόζεται το μόσχευμα άνωθεν της οπής. Καλύτερη πρόγνωση για την οπτική οξύτητα έχουν οι περιπτώσεις όπου ο χρόνος που διήρκεσε η αποκόλληση της ωχράς ήταν μικρότερος των 6 ημερών.

Τοποθέτηση ενδοσκληρικού μοσχεύματος (τεχνική Scherpens)

Το μόσχευμα αντί να συρράπτεται στο έξω τοίχωμα του σκληρού ενταφιάζεται εντός αυτού. Προηγείται κάθετη τομή μερικού πάχους του σκληρού άνωθεν των οπών και δημιουργία κοιλότητας με στρωματική, παράλληλη προς τον σκληρό επέκταση της τομής, όπου και τοποθετείται το μόσχευμα.

Στις επιπλοκές των ανωτέρω τεχνικών αναφέρονται: 1) Μετεγχειρητικό γλαύκωμα οφειλόμενο σε απόσπαση και πρόσθια μετατόπιση του ακτινωτού σώματος με αποτέλεσμα την δημιουργία δευτεροπαθούς οξέως γλαυκώματος. Η αντιμετώπιση γίνεται φαρμακευτικά ή με laser ιριδοτομές. 2) Ισχαιμία προσθίου θαλάμου οφειλόμενη σε πιεστικά φαινόμενα από τον περιβρογχισμό, ιδίως επί εδάφους δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Η αντιμετώπιση γίνεται με τοπικά ή συστηματικά στεροειδή ή τέλος με την διατομή της ταινίας του περιβρογχισμού. 3) Χοριοειδική αποκόλληση οφειλόμενη σε παρακώλυση της κυκλοφορίας στις περιδύνητες φλέβες. Αναφέρεται ότι συμβαίνει στο 40% περίπου των περιπτώσεων. Στην πλειοψηφία των περιστατικών υποστρέφεται με συντηρητική αγωγή χωρίς παροχέτευση. 4) Επιμόλυνση ή αποκάλυψη του μοσχεύματος που συμβαίνει στο 1% περίπου των περιπτώσεων. Αντιμετωπίζεται με αφαίρεση του μοσχεύματος. 5) Κυστοειδές οίδημα της ωχράς οφειλόμενο σε φλεγμονώδη αντίδραση στο χειρουργικό τραύμα. Ανέρχεται στο 25% περίπου των περιπτώσεων. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής τόσο με στεροειδή όσο και με μη στεροειδή φάρμακα. 6) Στραβισμός οφειλόμενος σε δυσλειτουργία των ορθών μυών από την παρεμβολή του μοσχεύματος. Παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων και είναι συνήθως παροδικός. Σε ποσοστό 25% προκαλεί χρόνια διπλωπία. Σε αυτές τις περιπτώσεις αντιμετωπίζεται με πρίσματα, ενέσεις αλλαντιασικής τοξίνης ή χειρουργικά με ρυθμιζόμενα ράμματα. 7) Ρυτίδωση της ωχράς σε ποσοστό περίπου 17%. 8) Παραγωγική υαλοαμφιβληστροειδοπάθεια που αποτελεί και τη συχνότερη αιτία όψιμης αποτυχίας της επέμβασης. Οφείλεται στην δημιουργία μεμβρανών στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδή στη σύσταση των οποίων συμμετέχουν νευρογλοιακά κύτταρα, ινοβλάστες και κύτταρα που προέρχονται από το μελάγχρου επιθήλιο. Οι μεμβράνες συστέλλονται και προκαλούν ελκτικές αποκολλήσεις στον αμφιβληστροειδή. Ο κίνδυνος των ανωτέρω αυξάνει με αριθμό και το μέγεθος των οπών καθώς και με βαθμό της κατάργησης του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού.

2. Υαλοειδεκτομή

Η υαλοειδεκτομή είναι μία μικροχειρουργική μέθοδος αφαιρέσεως της υαλοειδικής γέλης ούτως ώστε να καθίσταται προσπελάσιμος ο πάσχωσ αμφιβληστροειδής. Η πλέον συχνή προσέγγιση είναι διά μέσου τριών διαφορετικών τομών στην pars plana από όπου διέρχονται ο υαλοειδοτόμος, η πηγή του ενδοβολβίου φωτισμού, ο σωλήνας έγχυσης και τα επικουρικά εργαλεία όπως ψαλίδι και λαβίδες υαλοειδούς, βελόνη επιστροφής με κενό αέρος, endolazer κλπ. Αρχικά η υαλοειδεκτομή εφαρμόζετο σε περιπτώσεις

επιπελεγμένων αποκολλήσεων όπως επί παρουσίας γιγαντιαίων ρωγμών, σε μη περιφερικές (οπίσθιες) ρωγμές, επί υαλοειδικών θολεροτήτων, επί παραγωγικής υαλοαμφιβληστροειδοπάθειας, ή διαβητικών ελκτικών αποκολλήσεων. Σήμερα εφαρμόζεται και σε απλές αποκολλήσεις ιδίως σε ψευδοφακικούς ή αφακικούς ασθενείς.

Η επέμβαση αρχίζει με τη πραγματοποίηση της βασικής κεντρικής υαλοειδεκτομής με την οποία αφαιρείται η γέλη από το κέντρο της υαλοειδικής κοιλότητας και από τα όρια των οπών. Στη συνέχεια η τεχνική τροποποιείται ανάλογα με το συγκεκριμένο πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπισθεί. Στις οπίσθιες ή μεγάλες ρωγμές εφαρμόζεται ανταλλαγή υγρού – αέρα προκειμένου να επιπεδωθεί ο αμφιβληστροειδής. Το άκρο της βελόνης κενού αέρος (flute needle) τοποθετείται επάνω ή εντός της ρωγμής με ταυτόχρονη εισαγωγή αέρα στην υαλοειδική κοιλότητα διά μέσου της γραμμής έγχυσης. Η πίεση της σταδιακά αυξανόμενης φυσαλίδος αέρα υποχρεώνει το υποαμφιβληστροειδικό υγρό να εξέλθει του οφθαλμού διά μέσου της βελόνης κενού αέρα (υδραυλική αμφιβληστροειδική αποκατάσταση). Στις περιπτώσεις των γιγαντιαίων ρωγμών, μετά την εφαρμογή των ανωτέρω σταδίων ενδέχεται να απαιτηθεί είτε αμφίχειρη αποκατάσταση του διπλωμένου αμφιβληστροειδή, είτε αποκατάσταση με χρήση βαρέων υγρών (περφλουοράνθρακες) ή ανταλλαγή υγρού – ελαίου σιλικόνης. Οι επιπεδωμένες ρωγμές περιχαρακώνονται με διασκληρική κρυσταλλική ή endolaser φωτοπηξία. Παρατεταμένος εσωτερικός επιπωματισμός επιτυγχάνεται με την αντικατάσταση του αέρα με ένα μη διαστελλόμενο μείγμα αερίων όπως 20 -30 % εξαφθοριούχο θείο, η με έλαιο σιλικόνης. Πλεονέκτημα των αερίων είναι ότι έχουν μεγαλύτερη επιφανειακή τάση και ότι απορροφώνται. Μειονέκτημα έχουν ότι επηρεάζονται από την ατμοσφαιρική πίεση και ο ασθενής δεν μπορεί να ταξιδέψει με αεροπλάνο. Το έλαιο σιλικόνης έχει το μειονέκτημα ότι απαιτείται χειρουργική αφαίρεση αυτού σε δεύτερο χρόνο. Επιπλοκές της υαλοειδεκτομής είναι η δημιουργία καταρράκτου, η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης από τη μεγαλύτερη του δέοντος διαστολή των χρησιμοποιηθέντων αερίων, το γλαύκωμα από την χρήση ελαίου σιλικόνης και η ταινιοειδής κερατοπάθεια εκ σιλικόνης.

3. Αμφιβληστροειδοπηξία με αέριο

Η αμφιβληστροειδοπηξία με αέριο είναι μία επέμβαση εξωτερικού ιατρείου κατά την οποία διαστελλόμενο αέριο ή φιλτραρισμένος αέρας ενίεται ενδοβολβίως για να επιπωματίσει μία ρωγμή και να επιπεδώσει τον αποκολλημένο αμφιβληστροειδή χωρίς σκληρική πρόωση. Ιδανικοί υποψήφιοι είναι ασθενείς με μία ρωγμή ή με πολλαπλές ρωγμές που δεν απέχουν πέραν της μίας ώρας μεταξύ των και που εντοπίζονται στα άνω 2/3 του βυθού. Δεν εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που οι ρωγμές απέχουν περισσότερο από 4,5 ώρες μεταξύ τους, σε συνυπάρχουσα υαλοειδική αιμορραγία και σε PVR δεύτερου βαθμού ή μεγαλύτερη. Τα αποτελέσματα είναι ελαφρώς χειρότερα από αυτά που επιτυγχάνονται με τη χρήση σκληρικών μοσχευμάτων και επιπλέον απαιτείται αποφυγή αεροπορικών πτήσεων μέχρι απορροφήσεως των αερίων. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν υποαμφιβληστροειδική διαφυγή αερίου με επέκταση της ρωγμής, δημιουργία οπής ωχράς, καθυστέρηση στην απορρόφηση του υποαμφιβληστροειδικού υγρού, PVR και σχηματισμό νέων οπών.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΟΡΡΩΔΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια ή κεντρική ορρώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, είναι μία σποραδική νόσος του έξω αιματο-

αμφιβληστροειδικού φραγμού, που χαρακτηρίζεται από τοπική αποκόλληση του νευροεπιθηλίου στην περιοχή της ωχράς σαν αποτέλεσμα εστιακής δυσλειτουργίας του μελάγχρου επιθηλίου. Άλλες αιτίες διαρροής του μελάγχρου επιθηλίου όπως χοριοειδική νεοαγγείωση, φλεγμονή ή όγκοι πρέπει να αποκλεισθούν πριν τεθεί η διάγνωση.

Διακρίνονται η κλασική, εστιακή μορφή με ένα ή δύο σημεία διαρροής στο μελάγχρου επιθήλιο και η διάχυτη που εμφανίζει περισσότερο εκτεταμένες περιοχές δυσλειτουργίας του μελάγχρου επιθηλίου.

Παλαιότερα θεωρείτο ότι η πάθηση οφείλετο σε εστιακή χοριοειδική αγγειοπάθεια και παθολογική μεταφορά ιόντων από τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου. Νεώτερες έρευνες με χρήση αγγειογραφιών με ινδοκυανίνη απέδειξαν εστιακές βλάβες στα χοριοτριχοειδή. Ομοίως μελέτες βασισμένες σε πολυεστιακά ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφηματα απέδειξαν την ύπαρξη αμφοτερόπλευρης αμφιβληστροειδικής δυσλειτουργίας ακόμη και στις περιπτώσεις που η κλινική εικόνα εκδηλώνεται μονόπλευρα. Μερικοί ερευνητές θεωρούν πρωταρχική την χοριοειδική βλάβη και δευτερογενείς τις βλάβες στα υπερκείμενα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου. Αυξημένη συχνότητα της νόσου έχει παρατηρηθεί σε προσωπικότητες τύπου A, σε υπερτασικούς, σε άτομα με αυξημένη συμπαθητική και μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα, ερυθματώδη λύκο, κύηση και ασθενείς με νυκτερινή άπνοια. Αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και επινεφρίνης που επηρεάζουν την αυτορρύθμιση της χοριοειδικής κυκλοφορίας. Η πρόσφατη χρήση κορτικοστεροειδών ομοίως ενοχοποιείται για την εκδήλωση της νόσου σε αρκετές μελέτες.

Η κεντρική ορρώδης αμφιβληστροειδοπάθεια υποχωρεί αφ' εαυτής στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων με την οπτική οξύτητα να είναι ίση ή καλύτερη από 8/10 σε ποσοστό 80-90%. Παρά την καλή τελική οπτική οξύτητα, αναφέρονται σε μερικές περιπτώσεις παραμονή υπολειμματικών βλαβών όπως μεταμορφοψία και μείωση της ευαισθησίας αντίθεσης. Ασθενείς με την κλασική μορφή της νόσου έχουν πιθανότητες 40-50% να εμφανίσουν υποτροπή στον ίδιο οφθαλμό. Οι πιθανότητες εμφανίσεως χοριοειδικής νεοαγγείωσης μετά από προσβολή εκ της νόσου είναι μικρότερες του 5%, αλλά αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. 5-10% των ασθενών δεν βελτιώνουν την οπτική τους οξύτητα πέραν του 8/10. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως παρουσιάζουν υποτροπές η χρόνια ορρώδη αποκόλληση με αποτέλεσμα την προοδευτική ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου και περαιτέρω μείωση της οράσεως. Τυπικά η νόσος εμφανίζεται σε άρρηνες, ηλικίας 20 -50 ετών. Έχει αναφερθεί όμως νόσος και ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά την αμφοτερόπλευρη προσβολή, μεγαλύτερης έκτασης βλάβες του μελάγχρου επιθηλίου, μεγαλύτερη συμμετοχή των γυναικών και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως υπέρταση και χρήση κορτικοστεροειδών.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αιφνίδια συμπτώματα, όπως μεταμορφοψία, μείωση της οπτικής οξύτητας και θετικό σκότωμα. Η οπτική οξύτητα βελτιώνεται με μικρή υπερμετρική διόρθωση. Άλλα περιγραφόμενα συμπτώματα είναι ο μεγαλύτερος χρόνος ανάνηψης από τη δοκιμασία photo stress, μείωση του χρωματικού κορεσμού και μείωση της ευαισθησίας αντίθεσης. Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν εστιακή, ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς, χωρίς υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία ή λιπιδικά εξιδρώματα. Επίσης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν αποκόλληση μελάγχρου επιθηλίου ή ατροφία αυτού με διαταραχές χρωστικής.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, κεντρική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (ρηγματογενή, εξ οπής της ωχράς, εξιδρωματική από

φλεγμονή ή όγκο), οπή οπτικού δίσκου και ιδιοπαθείς ή φλεγμονώδεις παθήσεις του χοριοειδούς.

Χρήσιμες απεικονιστικές εξετάσεις στη διάγνωση και εξέλιξη της νόσου αποτελούν η οπτική τομογραφία συνοχής και η ενδοφλέβια φλουροαγγειογραφία. Η αξονική τομογραφία συνοχής αποκαλύπτει το υποαμφιβληστροειδικό υγρό, τυχόν αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου και στοιχεία αμφιβληστροειδικής ατροφίας εξ επανειλημμένων προσβολών. Τα ανωτέρω ευρήματα πιστοποιούνται ακόμα και στις περιπτώσεις που είναι τόσο αρχόμενα ώστε να διαφεύγουν στην βυθοσκόπηση.

Στην φλουροαγγειογραφία η κλασική μορφή εμφανίζει ένα ή δύο σημεία διαρροής στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου. Η εικόνα της στήλης καπνού παρατηρείται στο 15% περίπου των περιπτώσεων. Στη διάχυτη μορφή της παρουσιάζει εστιακές περιοχές υπερφθορισμού που αντιστοιχούν σε περιοχές ατροφίας του μελάγχρου επιθηλίου καθώς και σε περιοχές επεκτεινόμενου υπερφθορισμού που οφείλονται στη διαρροή της φλουροσεΐνης στο χώρο της ορώδους αποκόλλησης. Η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη δείχνει αρχικά περιοχές υποφθορισμού και στη συνέχεια όψιμο υπερφθορισμό και διαρροή στην χοριοειδική κυκλοφορία. Συνήθως περισσότερα σημεία διαρροής είναι εμφανή στη αγγειογραφία με ινδοκυανίνη παρά με φλουροσεΐνη.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την απλή παρακολούθηση δεδομένου ότι η αυτόματη επαναφορά της οπτικής οξύτητας στα επίπεδα του 8/10 ή και καλύτερα είναι πολύ υψηλό. Χειρότερη πρόγνωση έχουν ασθενείς με επανειλημμένες προσβολές πολλαπλές περιοχές αποκολλήσεων και παρατεταμένης χρονικής διάρκειας.

Θεραπεία με εστιακό laser (όταν το σημείο διαρροής απέχει περισσότερο από 300 μm από το κέντρο της ωχράς) που επιταχύνει την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας αλλά δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα. Επιπλέον αυξάνει τον κίνδυνο της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Συνίσταται στις ακόλουθες περιπτώσεις 1) επιμένουσα ορώδης αποκόλληση πέραν των 4 μηνών 2) επαναπροσβολή οφθαλμού που δεν ανέκτησε πλήρως την οπτική του οξύτητα 3) εμφάνιση της πάθησης στο ετερόπλευρο οφθαλμό όταν ο αρχικός δεν ανέκτησε πλήρη οπτική οξύτητα 4) ασθενείς που χρήζουν για επαγγελματικούς λόγους άμεση αποκατάσταση της όρασης.

Διακοπή της χορήγησης εξωγενούς κορτιζόνης, ακόμα και δερματικών αλοιφών ή spray.

Επί δημιουργίας χοριοειδικής νεοαγγείωσης, χορήγηση ενδοβόλβιας τριαμσινολόνης ή anti-VEGF παραγόντων.

Συμμετοχή σε αγχολυτικές δραστηριότητες (αθλητισμός, διαλογισμός, yoga).

ΟΞΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΚΛΕΙΣΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ

Το γλαύκωμα κλειστής γωνίας είναι μία πάθηση κατά την οποία η ίριδα αποφράσει τον σληροκερατοειδικό ηθμό στον πρόσθιο θάλαμο με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοφθαλμίου πίεσεως λόγω διακοπής της παροχέτευσης του υδατοειδούς υγρού. Εάν η απόφραξη επέλθει ταχέως, τα συμπτώματα από την αύξηση της πίεσης εκδηλώνονται με έντονο και δραματικό τρόπο. Στην περίπτωση αυτή, η επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση αποτρέπει βλάβη του οπτικού νεύρου και μείωση της όρασης.

Η απόφραξη επιτελείται με δύο μηχανισμούς: Ο πρώτος προϋποθέτει την πρόσθια παρεκτόπιση της ίριδας προς τον σκληροκερατοειδικό ηθμό που άρχεται λόγω σχετικού κορικού αποκλεισμού, συνεχίζεται με την δημιουργία iris bombé και τέλος με την ιριδο-ηθμοειδική επαφή. Ο δεύτερος προϋποθέτει έλξη της ίριδας προς τον σληροκερατοειδικό ηθμό συνεπεία φλεγμονής.

Ανατομικοί προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η σχετικά πρόσθια εντόπιση του ιριδο-φακικού διαφράγματος, ο αβαθής πρόσθιος θάλαμος και η στενή είσοδος της γωνίας του θαλάμου (η σχέση μεταξύ κερατοειδούς και περιφερικής ίριδας). Τα ανατομικά αυτά χαρακτηριστικά σχετίζονται με το μέγεθος του φακού, τη διάμετρο του κερατοειδούς και το προσθιοπίσθιο μέγεθος του βολβού.

Επιδημιολογικά η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη μετά τα οποία η συχνότητα βαίνει αυξανόμενη. Στη λευκή φυλή οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα 4:1. Η κίτρινη φυλή προσβάλλονται περισσότερο, ακολουθεί η λευκή και η μαύρη με το μικρότερο ποσοστό. Η κληρονομική προδιάθεση είναι σημαντική λόγω του κληρονομικού χαρακτήρα των ανατομικής κατασκευής του βολβού (βάθος προσθίου θαλάμου, διαμόρφωση ίριδας κλπ).

Η κλινική εικόνα είναι οξεία και περιλαμβάνει έντονο οφθαλμικό άλγος, κεφαλαλγία ναυτία, έμετο και οξεία μείωση της οράσεως. Επίσης αναφέρεται η ύπαρξη φωτοστέφανου πέριξ φωτεινών πηγών. Σε προδιαθεσικούς ασθενείς η προσβολή εκλύεται από χρήση μυδριατικών ή από τη μέση μυδρίαση που επέρχεται κατά την παραμονή σε σκοτεινούς χώρους όπως κινηματογράφοι κλπ. Η οφθαλμολογική εξέταση περιλαμβάνει μέτρηση οπτικής οξύτητας, βιομικροσκόπηση, τονομέτρηση, γωνιοσκοπία και βυθοσκόπηση εάν το οίδημα του κερατοειδούς το επιτρέπει. Τα τυπικά ευρήματα είναι μείωση οράσεως, εξέρυθος επιπεφυκότας με περικεράτιο ένεση, οίδημα κερατοειδούς, αβαθής πρόσθιος θάλαμος με περιφερική ιριδο-κερατοειδική επαφή, κύτταρα και πρωτεΐνες στον πρόσθιο θάλαμο, κόρη σε ημιμυδρίαση μη αντιδρώσα καλώς στο φως. Η ενδοφθάλμια πίεση είναι σημαντικά αυξημένη (50-75 mmHg). Η γωνιοσκοπία επιβεβαιώνει την ιριδο-κερατοειδική επαφή (βαθμός 0 κατά Shaffer). Η βυθοσκόπηση, όταν είναι δυνατή, μπορεί να παρουσιάσει οίδημα του οπτικού δίσκου και υπεραϊμία.

Προηγούμενες προσβολές οξέως γλαυκώματος πιθανολογούνται από την ύπαρξη περιφερικών πρόσθιων συνεχιών μεταξύ κερατοειδούς και ίριδας, γλαυκωματικές κηλίδες (glaukomflecken) που είναι μικρές γκριζόλευκες, πρόσθιες υποπεριφακικές θολερότητες του φακού στην κορική ζώνη και γκριζόχρωμες ατροφίες του στρώματος της ίριδας.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το δευτεροπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας (πχ φακογενές), το νεοαγγειακό γλαύκωμα, τη γλαυκωματοκυκλιτική κρίση (σύνδρομο Posner – Schlossman), την οπισθοβολβική αιμορραγία ή φλεγμονή, το τραυματικό (αιμολυτικό) γλαύκωμα και διάφορα άλλα αίτια κεφαλαλγίας.

Η καθοριστική θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η ιριδοτομή με YAG laser ή επί αδυναμίας η χειρουργική ιριδοτομή. Ο στόχος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του οξέως γλαυκώματος είναι η άμεση μείωση της πίεσεως για την προστασία του οπτικού νεύρου και η προετοιμασία του οφθαλμού για την ιριδοτομή.

Φαρμακευτική αγωγή

1) Άμεση: Τοποθέτηση του ασθενούς σε ύπτια θέση ώστε ο φακός να μετατοπισθεί προς τα πίσω. Χορήγηση ακεταζολαμίδης 500 mg ενδοφλέβια ή 500 mg από του στόματος. Τοπικά κολλύριο δεξαμεθαζόνης 4 φορές την ημέρα και τιμολόλη 0,5%. Αναλγητικά και αντιεμετικά αν απαιτούνται. 2) Μετά 1 ώρα: πιλοκαρπίνη 2% 4 φορές την ημέρα και στους δύο οφθαλμούς. 3) Μετά από επιπλέον 30 λεπτά: Αν η ενδοφθάλμια πίεση είναι άνω των 35 mmHg χορηγούμε από του στόματος γλυκερόλη 50% 1g/kg βάρους ή μανιτόλη 20% (1-2 1g/kg βάρους) ενδοφλέβια σε 45 λεπτά. Πίεση του κέντρου του κερατοειδή με άγκιστρο στραβισμού αν η πίεση παραμένει υψηλή.

2) Nd: YAG laser ιριδοτομή: Σκοπός είναι η αποκατάσταση της επικοινωνίας προσθίου και οπισθίου θαλάμου. Πραγματοποιείται αμέσως μόλις οι συνθήκες το επιτρέψουν (οίδημα ίριδος και κερατοειδή), συνήθως μετά από 48 ώρες.

ΦΑΚΟΓΕΝΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Αποτελεί δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, οφειλόμενο στη διόγκωση του καταρρακτικού κρυσταλοειδούς φακού. Τούτο έχει σαν αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση της ιριδο-κερατοειδικής γωνίας μέχρι αποφράξεως, είτε λόγω διογκώσεως του φακού, είτε λόγω πρόσθιας παρεκτόπισης του ιριδο-φακικού διαφράγματος.

Δεν υπάρχουν διαφοροποιήσεις ως προς την συχνότητα σε σχέση με το φύλο ή την φυλή.

Η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με αυτή του πρωτοπαθούς οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας: Οξύς πόνος, μείωση της οπτικής οξύτητας, εικόνα φωτοστέφανου πέριξ φωτεινών πηγών, ναυτία και έμετος. Τα κλινικά ευρήματα, ομοίως, περιλαμβάνουν υψηλή ενδοφθάλμια πίεση (>35 mmHg), κόρη μη στρογγυλή, μη αντιδρώσα καλώς εις το φως, σε μέση μυδρίαση, οίδημα κερατοειδούς, συμφόρηση αγγείων επισκληρίων και επιπεφυκότος, αβαθής πρόσθιος θάλαμος, διόγκωση του φακού και πρόσθια μετατόπιση αυτού και κυρίως άνισος βαθμός καταρράκτου μεταξύ των δύο οφθαλμών.

Για τον κίνδυνο εμφάνισης φακογενούς γλαυκώματος πρέπει να παρακολουθούνται προληπτικά και να χειρουργούνται οι διογκούμενοι καταρρακτικοί φακοί, είτε είναι ταχέως εξελισσόμενοι ηλικιακοί, είτε είναι τραυματικής αιτιολογίας. Επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου αποτελούν οι μικροί υπερμετρικοί οφθαλμοί, η έκθεση σε χαμηλό φωτισμό που προκαλεί μέση μυδρίαση, χάλαση της περιφερικής ίριδας και προς τα εμπρός μετατόπιση αυτής ώστε να αποφράσσεται η γωνία και τέλος παθήσεις με χάλαση της ζιννείου ζώνης όπως είναι η ψευδοαποφιλίδωση, ο τραυματισμός κλπ.

Σκοπός της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η ταχεία μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης ώστε να διασωθεί το οπτικό νεύρο, να επιτευχθεί διαύγαση του κερατοειδούς και να αποτραπεί η ανάπτυξη συνεχειών στα πλαίσια της προπαρασκευής του οφθαλμού για την ιριδοτομή με laser σε πρώτη φάση ή στην χειρουργική αφαίρεση του φακού που αποτελεί και την οριστική - αιτιολογική θεραπεία.

Η αρχική φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει β-αναστολείς, α2-αδρενεργικούς αγωνιστές, και αναστολείς καρβονικής ανυδράσης. Τα μυωτικά ενδέχεται να αυξήσουν τον ιριδο-φακικό αποκλεισμό και αποφεύγονται. Ωσμωτικώς δρώσες ουσίες συμβάλλουν αποφασιστικά στην μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Η ιριδοτομή με laser παρά το ότι παρακάμπτει τον ιριδο-φακικό αποκλεισμό και ανοίγει την γωνία του προσθίου θαλάμου, εντούτοις αρκετές φορές δεν αποκαθιστά το βάθος του προσθίου θαλάμου. Το γεγονός τούτο καθιστά την αφαίρεση του φακού επιτακτική.

Η χειρουργική αφαίρεση του φακού στις περιπτώσεις φακογενούς γλαυκώματος παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό δυσκολίας και μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών από το σύνηθες. Το μικρό βάθος του προσθίου θαλάμου, η ρευστοποίηση των περιφερικών φακιαίων μαζών και η δυσκολία στη μυδρίαση αυξάνουν τον κίνδυνο ανεξέλεγκτης επέκτασης της καψουλόρρηξης προς τον ισημερινό και καθιστούν την φακοθρυψία δύσκολη. Για τους λόγους αυτούς η εξωπεριφακική προσέγγιση προτιμάται από αρκετούς οφθαλμιάτρους. Άλλη τεχνική είναι η ελεγχόμενη αποσυμπίεση του φακού αρχικά διά παρακεντήσεως με βελόνα 30 G.

ΦΑΚΟΛΥΤΙΚΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Αποτελεί ένα οξύ, δευτεροπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας που οφείλεται στην απόφραξη του σκληροκερατοειδικού ηθμού από πρωτεΐνες που διαρρέουν από το περιφάκιο ενός ωρίμου ή υπερωρίμου καταρρακτικού κρυσταλοειδούς φακού.

Σε αντίθεση με ορισμένες άλλες μορφές γλαυκωμάτων που σχετίζονται με τον φακό, όπως το γλαύκωμα εξ υπολειμμάτων φακού ή το φακοαναφυλακτικό γλαύκωμα, το φακολυτικό γλαύκωμα εμφανίζεται μεν σε ασθενείς με προχωρημένο καταρράκτη, αλλά προϋποθέτει ανέπαφο περιφάκιο. Οι υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες του καταρρακτικού φακού διέρχονται από το κλινικά ανέπαφο περιφάκιο και αποφράσσουν τον ηθμό. Δεν υπάρχουν διαφοροποιήσεις στη συχνότητα όσον αφορά το φύλο ή τη φυλή.

Τα συμπτώματα προσομοιάζουν με αυτά του οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Στα κλινικά ευρήματα συμπεριλαμβάνονται η εξεσημασμένη αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, το μικροκυστικό επιθηλιακό οίδημα κερατοειδούς, πρωτεΐνες και μεγάλος αριθμός κυττάρων (μακροφάγων) στον πρόσθιο θάλαμο καθώς και συναθροίσεις λευκών σωματιδίων που αντιπροσωπεύουν κρυστάλλους οξαλοξικού ασβεστίου και χοληστερόλης που απελευθερώνονται από το φακό. Σε αντίθεση με το φακοαναφυλακτικό γλαύκωμα και το γλαύκωμα που σχετίζεται με ραγοειδίτιδα, το φακολυτικό γλαύκωμα κανονικά δεν εμφανίζει κερατοειδικές εναποθέσεις στο ενδοθήλιο.

Η φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί στη ταχεία μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τοπικά και συστηματικά αντιγλαυκωματικά φάρμακα καθώς και στη μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης με τοπικά στεροειδή. Χρησιμοποιούνται τοπικά β-αναστολείς, α2-αδρενεργικοί αγωνιστές, αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και κορτικοστεροειδή. Τοπικά ανάλογα των προσταγλαδινών αποφεύγονται λόγω της καθυστερημένης χρονικά έναρξης της δράσης των καθώς και για το ενδεχόμενο επιτάσεως της φλεγμονής. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει υψηλή και μετά από παρέλευση 30 - 60 λεπτών συνίσταται η συστηματική χορήγηση ουσιών με ωσμωτική δράση όπως μανιτόλης. Η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής ρύθμισης της ενδοφθάλμιας πίεσης καθορίζει και το βαθμό του επείγοντος της χειρουργικής αντιμετώπισης.

Η χειρουργική αφαίρεση του καταρρακτικού φακού αποτελεί την μόνιμη, κύρια και αιτιολογική θεραπεία. Στις χειρουργικές επιπλοκές της αφαίρεσης του φακού περιλαμβάνονται η χοριοειδική αιμορραγία, η ρήξη του οπισθίου περιφακίου και η διαφυγή φακιάων μαζών στην υαλοειδική κοιλότητα, η πρόπτωση του υαλώδους και βλάβη του κερατοειδούς.

Μετά την αφαίρεση του καταρράκτου σε μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών απαιτείται συνέχιση της αντιγλαυκωματικής θεραπείας επί μακρόν ή διηθητική αντιγλαυκωματική επέμβαση.

ΧΡΟΝΙΟ ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Το χρόνιο μη ελεγχόμενο γλαύκωμα αναφέρεται σε μία ομάδα γλαυκωματικών ασθενών των οποίων η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ικανοποιητική παρά την φαρμακευτική αγωγή και την πραγματοποίηση μιας ή περισσότερων διηθητικών αντιγλαυκωματικών επεμβάσεων. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει ασθενείς με αφακικό ή ψευδοφακικό γλαύκωμα, νεοαγγειακό γλαύκωμα, γλαύκωμα που σχετίζεται με ραγοειδίτιδα, συγγενές γλαύκωμα με ιριδοκερατοειδική δυσγένεση, ιριδοκερατοειδικό ενδοθηλιακό σύνδρομο (ICE) και γλαύκωμα μετά από μεταμόσχευση κερατοειδούς. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει ένδειξη για επανάληψη της διηθητικής αντιγλαυκωματικής

επέμβασης (τραμπεκουλεκτομής) με χρήση τοπικών αντιμεταβολιτών όπως μιτομυκίνης-C ή 5-φθοριοουρακίλης και επί αποτυχίας τοποθέτηση τεχνητής συσκευής παράπλευρης παροχέτευσης (βαλβίδας). Στις περιπτώσεις συνεχιζόμενης αποτυχίας παρά την χρήση βαλβίδος σε ένα κατά τα άλλα τυφλό οφθαλμό, με έντονο άλγος, η μόνη απομένουσα λύση είναι οι κυκλοκαταστροφικές επεμβάσεις.

Οι τεχνητές συσκευές παράπλευρης παροχέτευσης είναι πλαστικές ή εκ σιλικόνης συσκευές οι οποίες δημιουργούν μία επικοινωνία μεταξύ του προσθίου θαλάμου και του υποτενονίου χώρου. Αποτελούνται από ένα σωλήνα η μία άκρη του οποίου τοποθετείται εντός του προσθίου θαλάμου η δε άλλη καταλήγει σε ένα οπίσθιο επισκληρικό έκθεμα. Σε μερικές συσκευές υπάρχει ενσωματωμένη μία ευαίσθητη σε πιέσεις βαλβίδα που ρυθμίζει την εκροή του υδατοειδούς υγρού (Ahmed). Οι ενδείξεις για τη χρήση τους είναι 1) μη ελεγχόμενο γλαύκωμα μετά από τραμπεκουλεκτομή με χρήση τοπικών αντιμεταβολιτών 2) Σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς γλαυκώματος που η τραμπεκουλεκτομή προβλέπεται ότι θα αποτύχει λόγω απόφραξης της γωνίας από νεοαγγείωση (νεοαγγειακό γλαύκωμα), ίνωση – ουλοποίηση (γλαύκωμα εκ ραγοειδίτιδας, σύνδρομο ιριδοκερατοειδικής δυσγένεσης, ιριδοκερατοειδικό ενδοθηλιακό σύνδρομο) και υαλώδες (αφαικικό γλαύκωμα) 3) Εκτεταμένη ίνωση στον πρόσθιο επιπεφυκότα (επανειλημμένες χειρουργικές επεμβάσεις, ρευματοειδής αρθρίτιδα).

Η χρήση των βαλβίδων επιτυγχάνει ρύθμιση της πίεσης σε επίπεδο μικρότερο των 21 mm Hg σε ποσοστό 50 -70 % μετά ή άνευ συμπληρωματικής φαρμακευτικής αγωγής. Τα ποσοστά μειώνονται με την πάροδο του χρόνου.

Εάν όλες οι επεμβάσεις που αποσκοπούν στην αύξηση της παροχέτευσης του υδατοειδούς υγρού αποτύχουν, σε ένα επώδυνο και κατά τα άλλα τυφλό οφθαλμό, δεν απομένει άλλη λύση από τη μείωση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού. Τούτο επιτυγχάνεται με την καταστροφή του ακτινωτού σώματος είτε με κυκλοκρυσπηξία, είτε με Nd:YAG laser, είτε με κυκλοφωτοπηξία με διοδικό laser. Αντικειμενικός στόχος είναι μόνο η ανακούφιση από το άλγος, το οποίο επιτυγχάνεται ακόμα και χωρίς καλό έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης. Επιπλοκές των κυκλοκαταστροφικών επεμβάσεων αποτελούν: η χρόνια υποτονία που μπορεί να οδηγήσει σε οφθαλμική φθίση, η δημιουργία καταρράκτου και λέπτυνση του σκληρού στο πρόσθιο ημιμόριο και η αιμορραγία και το χρόνιο οίδημα της ωχράς στο οπίσθιο ημιμόριο.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ophthalmology, Yanoff M, Duker JS, Mosby Second Edition, 2004.
2. Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach, Kanski JJ, Butterworth Heinemann Elsevier, Sixth Edition, 2007.
3. Diseases of the Macula, A Practical Approach, Kanski JJ, Milewski S.A., Mosby 2002.
4. The Wills Eye Manual, Ehlers JP, Shah CP, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Fifth Edition, 2008.
5. Lens-induced Glaucoma in the Elderly, Papaconstantinou D et al, Clinical Investigations in Aging, 2009:4:331–336.
6. Rhegmatogenous Retinal Detachment, Author: Lihteh Wu, MD; Chief Editor: Hampton Roy Sr, MD, emedicine.medscape.com/article/1224737-overview.
7. Central Serous Chorioretinopathy, Author: Kean Theng Oh, MD; Chief Editor: Hampton Roy Sr, MD, emedicine.medscape.com/article/1227025-overview.
8. Glaucoma, Angle Closure, Acute, Author: Robert J Noecker, MD, MBA; Chief Editor: Hampton Roy Sr, MD, emedicine.medscape.com/article/1206956-overview.

9. Phacomorphic Glaucoma, Author: Harpreet Gill, MD; Chief Editor: Hampton Roy Sr, MD, emedicine.medscape.com/article/1204917-overview.
10. Phacolytic Glaucoma, Author: Kayoung Yi, MD, PhD; Chief Editor: Hampton Roy Sr, MD, emedicine.medscape.com/article/1204814-overview.

Τα επείγοντα στην Οφθαλμολογία: Φλεγμονές, εγκαύματα και παθολογία οφθαλμικής επιφάνειας και βλεφάρων

Α. Καλλίσης

Επιμελητής Α', Οφθαλμολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041247

E-mail: takallitsis@gmail.com

Περίληψη

Το πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού είναι το τμήμα εκείνο του οφθαλμού που από την θέση του έρχεται σε επαφή με διάφορους εξωγενείς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού. Ανάλογα με την βαρύτητα και την έκτασή τους απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση που είτε έχει επείγοντα χαρακτήρα όπως τα εγκαύματα, τα τραύματα, η ενδοφθαλμίτιδα είτε μπορούν να αντιμετωπισθούν με μεγαλύτερη άνεση χρόνου όπως η δακρυοκυστίτιδα, οξεία ιριδοκυκλίτιδα, επιπεφυκίτιδα, οίδημα εκχύμωσης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 55-73, 2013.**

Λέξεις ευρητηρίου: φλεγμονές, εγκαύματα, κερατίτιδα, τραύμα, επιπεφυκίτιδα, οίδημα, κυτταρίτιδα κόγχου, ενδοφθαλμίτιδα, έλκος κερατοειδή, κακώσεις βλεφάρων

ΟΞΕΙΑ ΔΑΚΡΥΟΚΥΣΤΙΤΙΔΑ

Εμφανίζεται με αιφνίδια διόγκωση στον έσω κώνο που είναι επώδυνη και συνοδεύεται συνήθως από επιφορά.

Ο συχνότερα απαντώμενος μικροοργανισμός που είναι υπεύθυνος για τη φλεγμονή είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ακολουθούμενος σε σειρά από τον πνευμονιοκόκκο και την ψευδομονάδα. Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και θερμών επιθεμάτων. Στις περιπτώσεις όπου ο ασκός είναι αρκετά διογκωμένος και πυώδης, εκτελούμε βαθιά τομή διαδερματικά για παροχέτευση του πυώδους υγρού το 60-70% των περιπτώσεων εμφανίζει υποτροπές καθώς και ένα σημαντικό ποσοστό μεταπίπτει σε χρόνια δακρυοκυστίτιδα (Εικόνα 1).



A



B

Εικόνα 1. α) Απόστημα δακρυϊκού ασκού, β) Απόστημα δακρυϊκού ασκού και συνυπάρχουσα κυτταρίτιδα κόγχου οπισθοδιαφραγματική

ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ ΚΟΓΧΟΥ

Προδιαφραγματική: Προσβάλλει συνήθως παιδιά και είναι δευτεροπαθής από βλεφαρική μόλυνση (οξεία κρίθη, δερματικό τραύμα). Δεν περνά πίσω από το κογχικό διάφραγμα και εκδηλώνεται με οίδημα κυρίως των βλεφάρων, ερυθρότητα και ευαισθησία. Αντιμετωπίζεται με *per os* χορήγηση αντιβιοτικών (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Προδιαφραγματική κυτταρίτιδα

Οπισθοδιαφραγματική: Λοίμωξη των μαλακών μορίων, πίσω από το κογχικό διάφραγμα. Εμφανίζεται με χύμωση και πρόπτωση του προσβεβλημένου οφθαλμού. Τα βλέφαρα είναι θερμά, ερυθματώδη, εξοίδημα και επώδυνα κατά την ψηλάφηση. Η οφθαλμοκινητικότητα είναι περιορισμένη και επώδυνη στις κινήσεις. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις επηρεάζεται και η οπτική οξύτητα του οφθαλμού.

Οι συνηθέστεροι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας και ο στρεπτόκοκκος ο πυογενής. Σε παιδιά κάτω των 5 ετών υπεύθυνος είναι συνήθως ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας (Εικόνα 3).

Για την κυτταρίτιδα του κόγχου συνήθως είναι υπεύθυνες λοιμώξεις του ηθμοειδούς, η προϋπάρχουσα δακρυοκυστίτιδα, λοίμωξη δοντιού, καθώς και μετατραυματική που διατιτραίνει το κογχικό διάφραγμα.

Επιπλοκές: Οι σοβαρότερες είναι ενδοκρανιακές και περιλαμβάνουν τη μηνιγγίτιδα, θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου και εγκεφαλικό απόστημα.



Εικόνα 3. Οπισθοδιαφραγματική κυτταρίτιδα

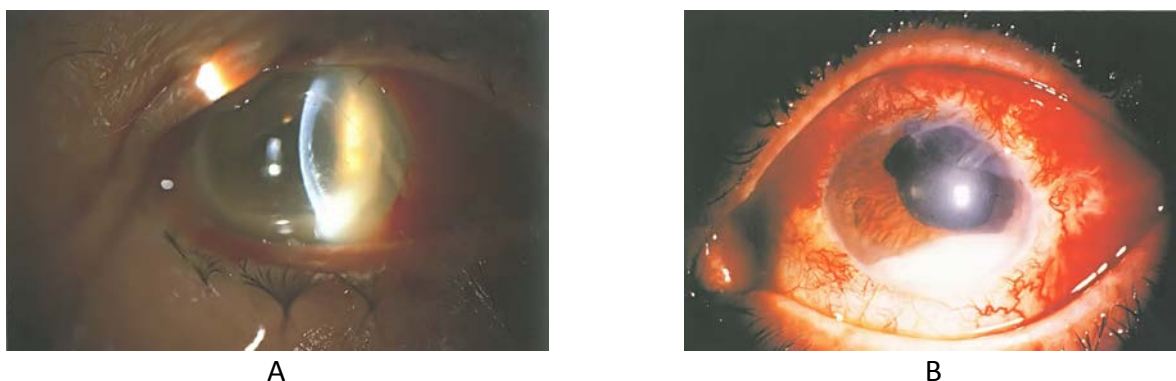
ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΤΙΔΑ

Συνηθέστερα αίτια είναι: μετά το χειρουργείο, π.χ. εγχείρηση καταρράκτη (50-70% των περιπτώσεων), μετά από διαμπερές τραύμα (15-25% των περιπτώσεων) και ενδογενής (Εικόνα 4).

Από της μικροοργανισμούς που προκαλούν την οξεία ενδοφθαλμίτιδα είναι κατά σειρά συχνότητας ο σταφυλόκοκκος *epidermidis*, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, η ψευδομονάδα και ο πρωτέας. Κλινικά εμφανίζεται ιδιαίτερα της σοβαρές περιπτώσεις με σημαντική μείωση της όρασης, πόνο, χύμωση, θολερότητα κερατοειδούς, υπόπυο και αδυναμία βυθοσκόπησης.

Θεραπεία: Αντιβιοτικά με ευρύ φάσμα, που καλύπτουν τόσο της Gram(+) όσο και της Gram(-) μικροοργανισμούς, χρησιμοποιούνται.

Η χορήγηση πραγματοποιείται ενδοϋαλοειδικά, με περιοφθαλμικές ενέσεις, τοπικά με τη μορφή ενισχυμένων κολλυρίων, συστηματικά ενδοφλέβια.



Εικόνα 4. α) Βακτηριδιακή ενδοφθαλμίτιδα μετά από επέμβαση, β) Ενδοφθαλμίτιδα μετά από εγχείρηση καταρράκτη με υπόπυο

ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

Κατατάσσεται σε πρόσθια, διάμεση και οπίσθια ραγοειδίτιδα.

Η πρόσθια ραγοειδίτιδα υποδιαιρείται σε ιρίτιδα όπου η φλεγμονή προσβάλλει μόνο την ίριδα και σε ιριδοκυκλίτιδα όπου προσβάλλεται τόσο η ίριδα όσο και το πρόσθιο τμήμα του ακτινωτού σώματος.

Εμφανίζεται με αιφνίδια έναρξη, τα δε συμπτώματά της διαρκούν μέχρι 6 εβδομάδες.

Συμπτώματα: πόνος, φωτοφοβία, μείωση της όρασης, δακρύρροια.

Κλινικά σημεία: ερυθρότητα, ιζήματα κερατοειδούς, τα οποία είναι εναποθέσεις κυττάρων στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς.

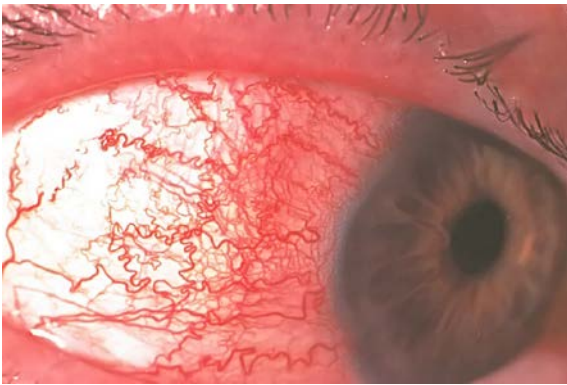
Αναλόγως του μεγέθους των ιζημάτων μπορούμε να πιθανολογήσουμε και τα αίτια της ιριδοκυκλίτιδας. Π.χ. Μικρά κερατικά ιζήματα είναι χαρακτηριστικά στη ραγοειδίτιδα Fuchs και στον έρπητα ζωστήρα. Μεσαίου μεγέθους ευρίσκονται στην πλειονότητα των περιπτώσεων οξείας ιριδοκυκλίτιδας. Μεγάλου μεγέθους ιζήματα ανευρίσκονται της κοκκιωματώδεις ραγοειδίτιδες (Εικόνα 5).

Η οξεία ιριδοκυκλίτιδα χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη κυττάρων στον πρόσθιο θάλαμο (υδατοειδές υγρό). Ανάλογα με τον αριθμό αυτών προκύπτει η παρακάτω ταξινόμηση:

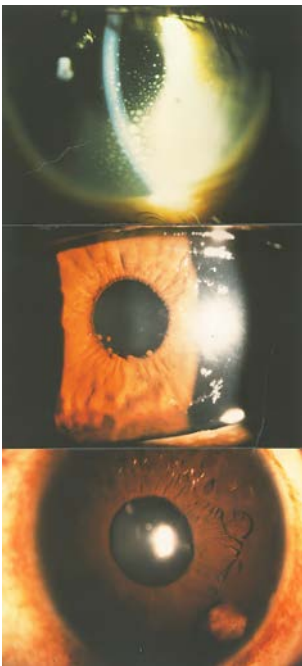
- 5-10 κύτταρα = +1
- 11-20 κύτταρα = +2
- 21-50 κύτταρα = +3
- περισσότερα από 50 κύτταρα = +4

Σαν επακόλουθο της οξείας ιριδοκυκλίτιδας συνήθως σχηματίζονται στον πρόσθιο θάλαμο οι οπίσθιες συνέχειες οι οποίες είναι συμφύσεις μεταξύ της πρόσθιας επιφάνειας του φακού και της ίριδας. Όσο πιο έντονη η φλεγμονή τόσο μεγαλύτερης έκτασης συνέχειες δημιουργούνται που μπορεί να φθάσουν μέχρι και σε περικλείση της κόρης (συνέχειες 60°) (Εικόνες 6,7,8).

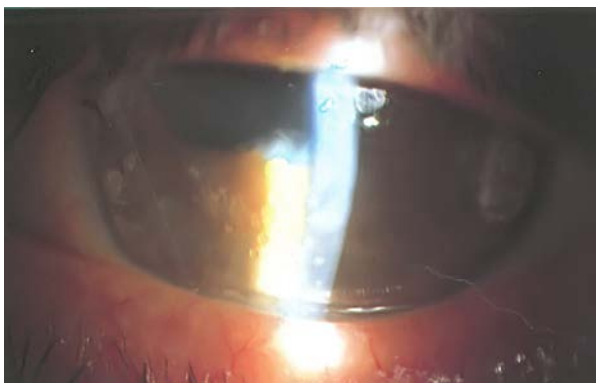
Θεραπεία: Στεροειδή, τοπική θεραπεία με κολλύρια, περιβολβικές ενέσεις, συστηματικά στεροειδή, σε σοβαρές περιπτώσεις κυτταροτοξικά φάρμακα.



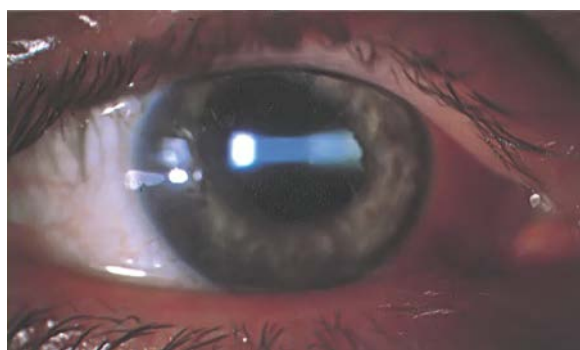
Εικόνα 5. Περικεράτιος ένεση σε οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα



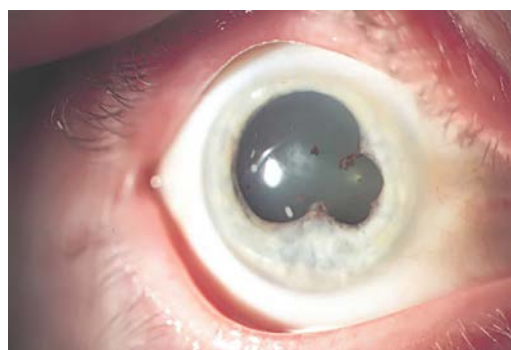
Εικόνα 6. Επάνω: Κερατικά ιζήματα σαν λίπος προβάτου
Μέσο: Οζίδια Koeppe
Κάτω: Οζίδια Busacca



Εικόνα 7. Κερατικά ιζήματα μακρού χρόνου



Α



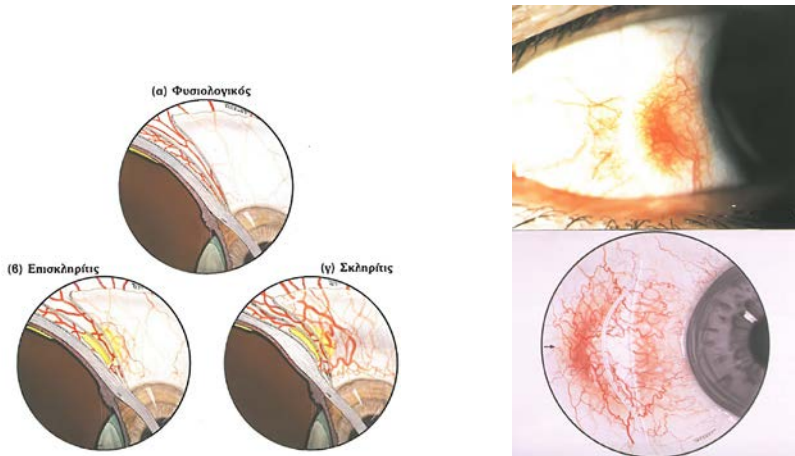
Β

Εικόνα 8. α) Κύτταρα στο υδατοειδές υγρό, β) Οπίσθιες συνέχειες μετά από προσβολή οξείας πρόσθιας ραγοειδίτιδας

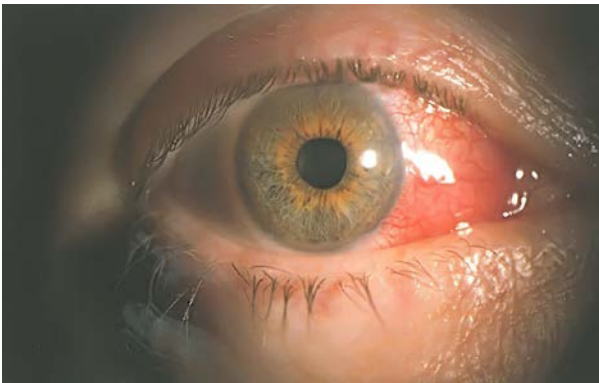
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΤΙΔΑ

Προσβάλλει συνήθως νέα άτομα, είναι καλοήθης και υποτροπιάζουσα διαταραχή η οποία υποχωρεί μόνη της συνήθως. Εμφανίζεται με δύο μορφές: την απλή και την οζώδη, και συνοδεύεται από πόνο κατά την ψηλάφηση, δακρύρροια, και η μεν απλή μορφή εμφανίζει ερυθρότητα κατά τόπους, η δε οζώδης περιορίζεται σε συγκεκριμένη περιοχή σχηματίζοντας οζίδιο με περιβάλλουσα ερυθρότητα (Εικόνες 9,10).

Θεραπεία: Αυτοπεριοριζόμενη. Σε λίγες περιπτώσεις μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη συστηματικά.



Εικόνα 9. Οζώδης επισκληρίτις



Εικόνα 10. Απλή τμηματική επισκληρίτις

ΣΚΛΗΡΙΤΙΔΑ

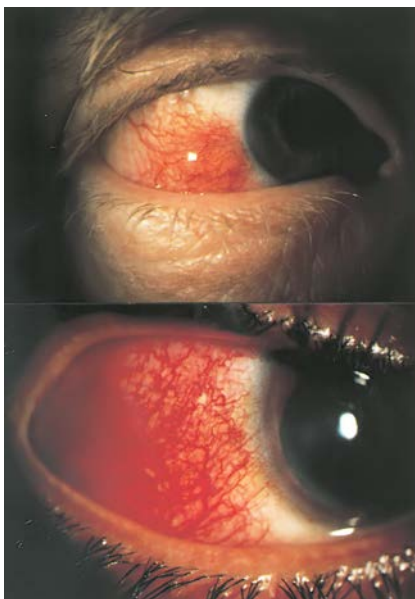
Είναι φλεγμονή με κοκκιωματώδη χαρακτηριστικά. Πιο συχνή από την επισκληρίτιδα αντιθέτως σε σχέση με ότι θεωρείται.

Ανατομικά διαιρείται σε πρόσθια και οπίσθια σκληρίτιδα, συνδυάζεται σε περίπου 50% των περιπτώσεων με συστηματικές νόσους: ρευματοειδή αρθρίτιδα, οζώδη πολυαρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση Wegener, Σ.Ε.Λ. υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα.

Η πρόσθια σκληρίτιδα αφορά το 80% περίπου των περιπτώσεων και ταξινομείται: α) μη νεκρωτική σκληρίτιδα, β) νεκρωτική σκληρίτιδα.

Η **μη νεκρωτική μορφή** εμφανίζεται με δύο μορφές: τη διάχυτη, που τη χαρακτηρίζει η φλεγμονή σε ένα τμήμα του βολβού ή αφορά σε ολόκληρο τον πρόσθιο σκληρό ή οζώδης με το χαρακτηριστικό οζίδιο (Εικόνα 11).

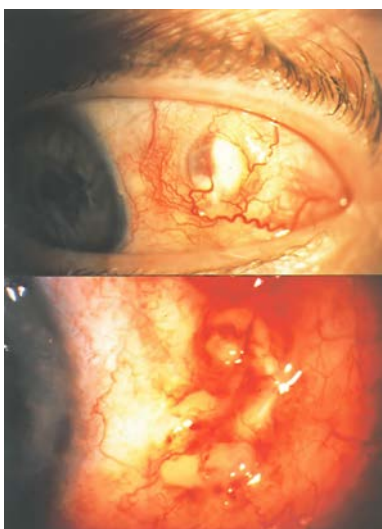
Θεραπεία: per os χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, per os χορήγηση κορτιζόνης, π.χ. 2-4 tabl. medrol την ημέρα.



Εικόνα 11. Επάνω: Μη νεκρωτική οζώδης σκληρίτις
Κάτω: Μη νεκρωτική διάχυτος σκληρίτις

Η **νεκρωτική μορφή** εμφανίζεται είτε: α) με φλεγμονή, β) χωρίς φλεγμονή.

Στην πρώτη περίπτωση η νόσος έχει σταδιακή μεταβολή προς το χειρότερο στον πόνο και εντοπισμένη ερυθρότητα. Ακολούθως στη συγκεκριμένη περιοχή εμφανίζεται νέκρωση του σκληρού που στη συνέχεια καταλήγει να γίνεται διαφανές και να είναι ορατός ο υποκείμενος ραγοειδής (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Νεκρωτική σκληρίτις με φλεγμονή
Επάνω: πρώιμη νέκρωση σκληρού
Κάτω: προχωρημένη νέκρωση σκληρού

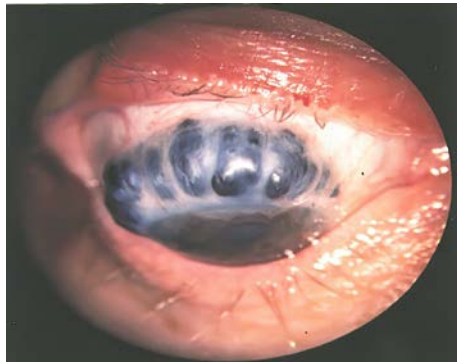
Περίπου το 25% των προσβεβλημένων ασθενών χάνει τη ζωή του εντός 5ετίας από συνυπάρχουσα συστηματική αγγειακή νόσο.

Θεραπεία:

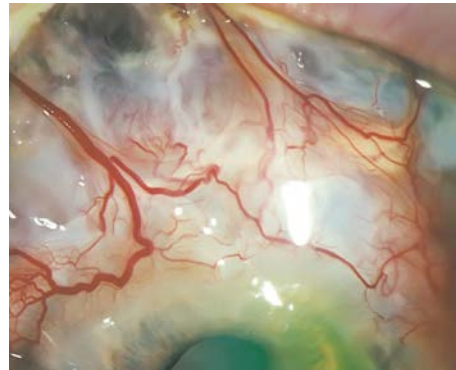
- Κορτιζόνη per os, 60-120 mg πρεδνιζολόνης για λίγες ημέρες.
- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη.
- Συνδυασμός από i.v. χορήγηση solo-medrol (500-1000 mg) και κυκλοφωσφαμίδη.

Στη νεκρωτική σκληρίτιδα χωρίς φλεγμονή η νόσος είναι ασυμπτωματική και αρχίζει με ένα νεκρωτικό στίγμα στο σκληρό που ακολουθείται από εκτεταμένες περιοχές λεπτύνσεως του σκληρού κάτω από τον οποίο εμφανίζεται ο υποκείμενος ραγοειδής.

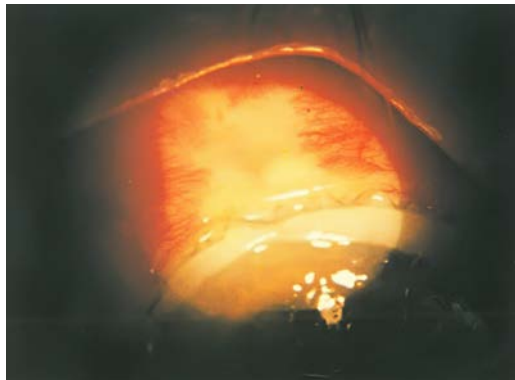
Συνήθως η μορφή αυτή παρουσιάζεται σε γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Εικόνες 13,14).



A



B



Γ

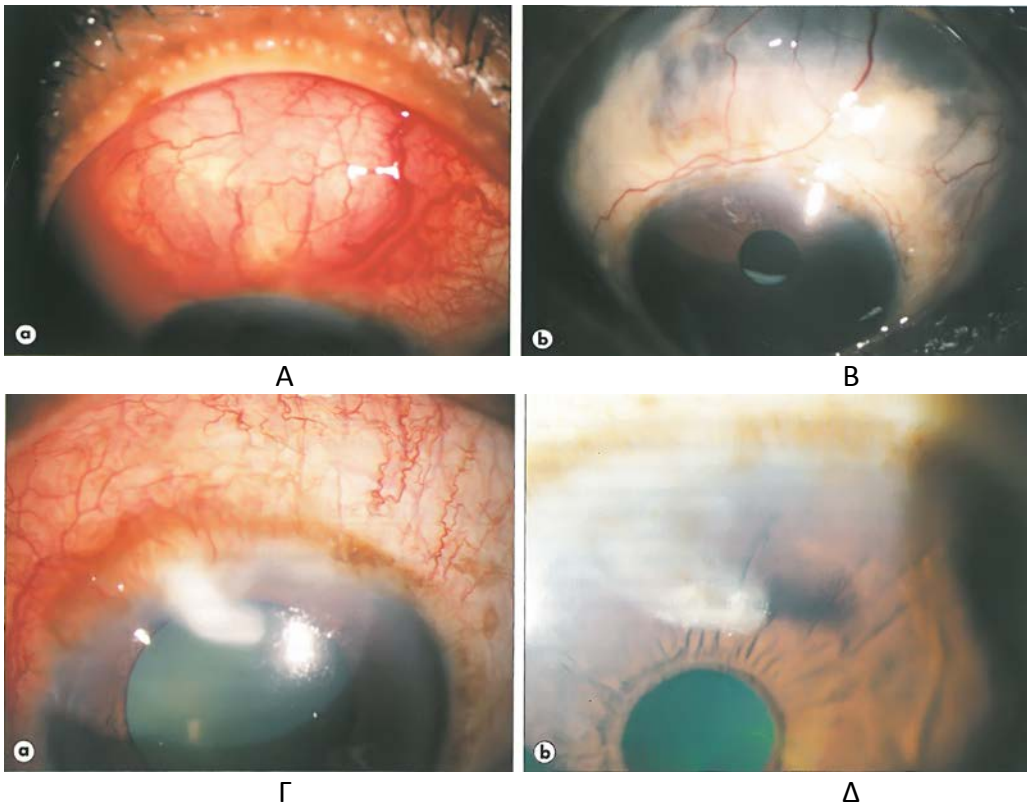


Δ



E

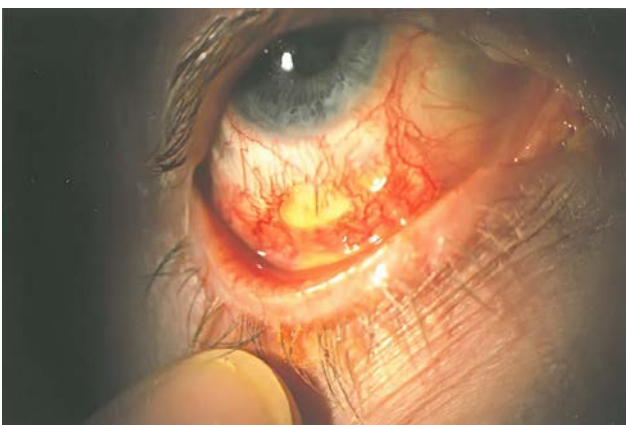
Εικόνα 13. α) Διατιτραίνουσα σκληρομαλάκυνση, β) Νεκρωτική σκληρίτις, γ) Νεκρωτική σκληρίτις από έρπητα ζωστήρα, δ) Διάχυτη σκληρίτις, ε) Οζώδης σκληρίτις



Εικόνα 14. α) Μεγάλη οζώδης σκληρίτις, β) Ο ίδιος ασθενής 6 μήνες μετά τη θεραπεία με χλωραμβακίλη, γ) Νεκρωτική σκληροκερατίτιδα οφειλόμενη, δ) 1 χρόνο μετά τη θεραπεία σε ρευματοειδή αρθρίτιδα

ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ

Τα εγκαύματα από οξέα παρατηρούνται κυρίως στον κερατοειδή, τον επιπεφυκότα και τα βλέφαρα. Η βλάβη περιορίζεται στους συγκεκριμένους ιστούς επειδή τα οξέα έχουν την τάση να κατακρημνίζουν τις πρωτεΐνες των ιστών σχηματίζοντας πήγματα τα οποία δημιουργούν φραγμό και έτσι αποτρέπεται η διείσδυση στο εσωτερικό του οφθαλμού. Είναι λοιπόν συνήθως μικρότερης βαρύτητας από τα εγκαλούμενα από αλκάλια (Εικόνα 15) τα οποία δεσμεύονται με τις βλεννοπρωτεΐνες και το κολλαγόνο του στρώματος διαλύοντας το φυσιολογικό φραγμό του κερατοειδούς και αυξάνοντας το pH στον πρόσθιο θάλαμο καταστρέφουν το φακό και τον πρόσθιο ραγοειδή. Έτσι σαν αποτέλεσμα έχουμε καταρράκτη, ραγοειδίτιδα, γλαύκωμα.



Εικόνα 15. Έγκαυμα επιπεφυκότα από αλκάλια

Ανάλογα με την έκταση της προσβολής των οφθαλμικών ιστών προκύπτει και η βαρύτητα του εγκαύματος το οποίο το κατατάσσουμε σε διάφορα στάδια και αναλόγως του βαθμού της θόλωσης του κερατοειδούς και της έκτασης της ισχαιμίας του σκληροκερατοειδικού ορίου.

Θεραπεία: Συνίσταται σε άφθονη πλύση με αποστειρωμένο υγρό, κατά προτίμηση, και απομάκρυνση όλου του υλικού από την οφθαλμική επιφάνεια.

Ακολουθως η θεραπεία έχει σκοπό την αποτροπή των επιπλοκών που ακολουθεί μετά από αρκετές ημέρες.

- Βιταμίνη C: ανά ώρα ως σταγόνες ασκορβικού καλίου, κιτρικό ως σταγόνες κιτρικού νατρίου 10%. Μετά την επούλωση του επιθηλίου χορηγούνται αραιότερα για 4-5 εβδομάδες.
- Αναστολείς της κολλαγενάσης (mycomyst, EDTA).
- Υποκατάστατα δακρύων.

Χειρουργική αντιμετώπιση: βαρέα εγκαύματα και δημιουργία όψιμων επιπλοκών.

- Λύση των συμφύσεων του επιπεφυκότα.
- Μεταμόσχευση επιπεφυκότα ή βλεννογόνων.
- Κερατοπλαστική: μετά από 1 έτος περίπου.

ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ

Μικροβιακή κερατίτιδα: οι συνηθέστεροι μικροοργανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη νόσο είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, η ψευδομονάδα οι οποίοι για να προκαλέσουν τη λοίμωξη πρέπει να υπάρξει απώλεια της ακεραιότητας του κερατοειδικού επιθηλίου. Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις όπως τραύμα, ξηρός οφθαλμός, φουσαλιδώδης κερατοπάθεια, αλλότριο σώμα (γρέζι) (Εικόνες 16,17,18,19,20).

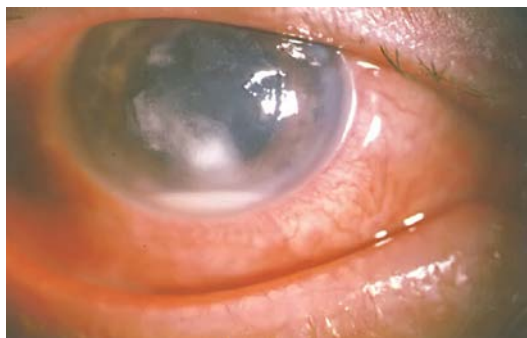
Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελούν οι χρήστες φακών επαφής στους οποίους δημιουργείται πιο εύκολα ο τραυματισμός του επιθηλίου και διεισδύουν τα βακτηρίδια. Ο πιο συχνός μικροοργανισμός είναι η ψευδομονάδα που δημιουργεί θετικά χαρακτηριστική εικόνα: ο ασθενής αναφέρει έντονο πόνο, υπάρχει πράσινο πύον, και προκαλεί έλκη χωρίς σαφή όρια και διάχυτη νέκρωση που προχωρεί γρήγορα φτάνοντας ακόμη και σε διάτρηση του κερατοειδούς.

Αντιθέτως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας δημιουργούν ωοειδείς κιτρινόλευκες διαπυήσεις του στρώματος που περιβάλλονται από σχετικά καθαρό κερατοειδή.

Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και βακτηρίδια που προκαλούν λοίμωξη στον κερατοειδή με ακέραιο επιθήλιο. Τέτοιοι μικροοργανισμοί είναι ο αιμόφιλος, η ναϊσέρια, η λιστέρια και το κορυνοβακτηρίδιο της διφθερίτιδας.

Θεραπεία:

- Τοπική με κολλύρια απλά ή ενισχυμένα.
- Ενέσεις αντιβιοτικών υπό τον επιπεφυκότα.
- i.v. αντιβίωση.
- Τοπικά κυκλοπληγικά.
- Κορτιζόνη

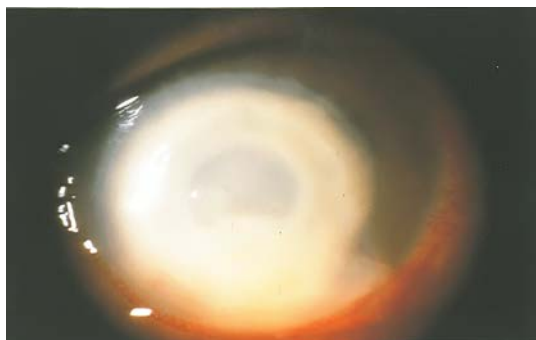


A



B

Εικόνα 16. α) Πνευμονιοκοκκική κερατίτιδα με υπόπυο. β) Κερατίτιδα από ψευδομόναδα

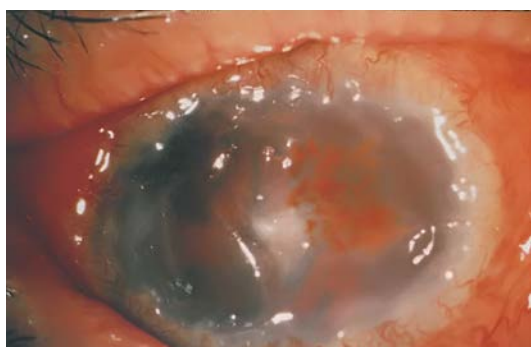


A

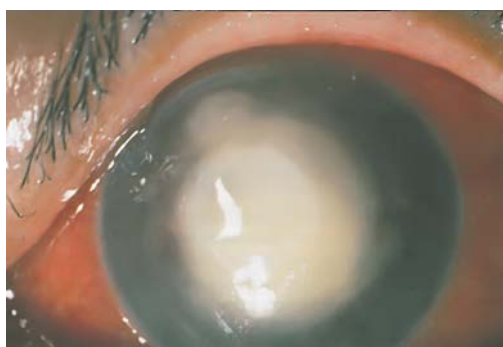


B

Εικόνα 17. α) Κερατίτιδα από ψευδομόναδα με προχωρημένη κερατίτιδα από streptococcus viridans, β) Λέπτυνση στρώματος και υπόπυο

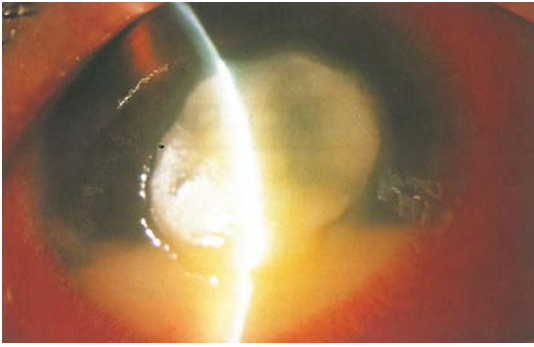


A

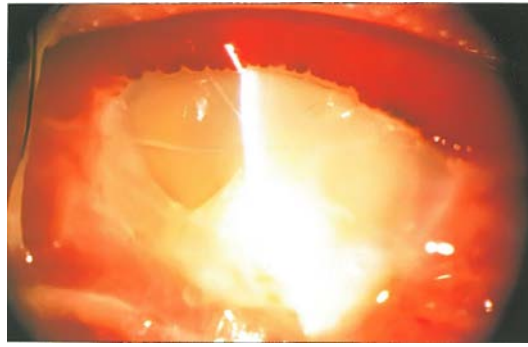


B

Εικόνα 18. α) Κερατίτιδα οφειλόμενη σε στρεπτόκοκκο, β). Βακτηριακή κερατίτιδα με πυκνό, κεντρικό, νεκρωτικό έλκος

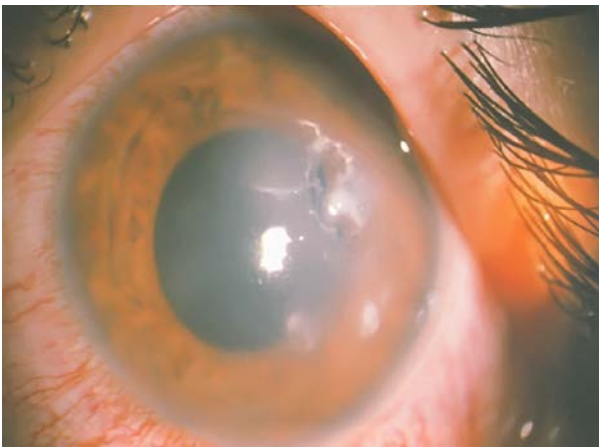


A



B

Εικόνα 19. α) Κερατίτιδα με υπόπυο από *Candida*, β) Κερατίτιδα από ψευδομονάδα



Εικόνα 20. Κερατίτιδα από ψευδομονάδα σε χρήστη φακών επαφής

ΙΟΓΕΝΗΣ ΚΕΡΑΤΙΤΙΣ

Κερατίτις από τον ιό του απλού έρπητος

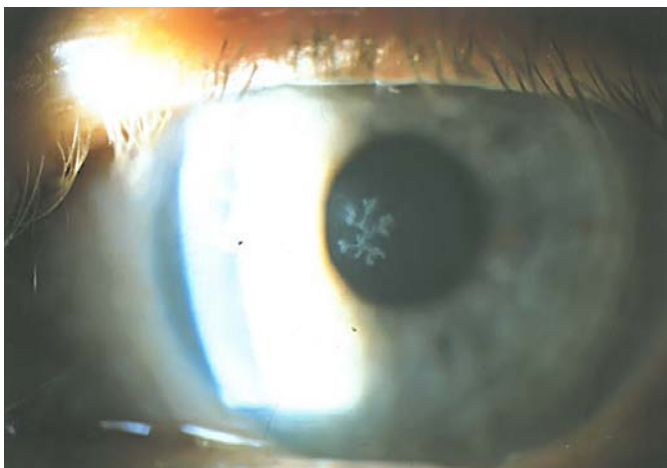
Η λοίμωξη είναι πολύ συχνή και περίπου το 90% του πληθυσμού είναι οροθετικοί για αντισώματα κατά του ιού. Παρά το γεγονός αυτό, οι περισσότερες λοιμώξεις είναι υποκλινικές. Ο ιός του έρπητος διαιρείται σε δύο τύπους:

- **Ιός του έρπητος 1 (HSV-1):** προκαλεί λοιμώξεις πάνω από τη μέση.
- **Ιός του έρπητος 2 (HSV-2):** προκαλεί λοιμώξεις κάτω από τη μέση και αποκτάται με τη σεξουαλική επαφή.

Κλινικά χαρακτηριστικά:

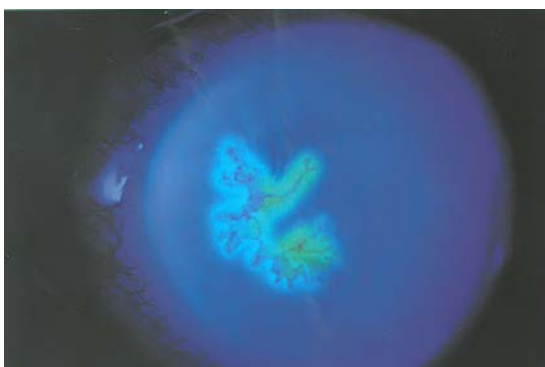
- Βλεφαρίτιδα και επιπεφυκίτιδα που είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη.
- Κερατίτιδα: αναπτύσσεται στο 50% των περιπτώσεων των ασθενών με βλεφαροεπιπεφυκίτιδα.

Η επιθηλιακή στικτή κερατίτιδα προκαλεί ποικιλία επιθηλιακών βλαβών, οι οποίες μετά από λίγο λαμβάνουν δενδριτικά σχήματα, το **δενδριτικό έλκος** (Εικόνα 21).

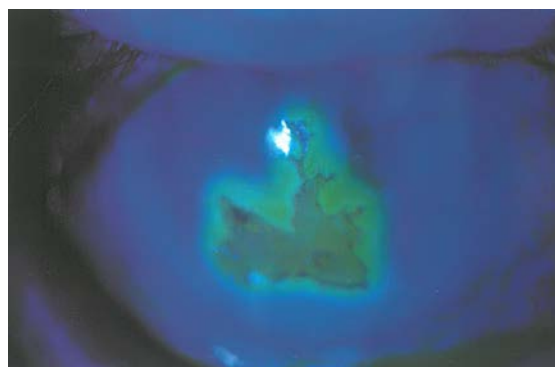


Εικόνα 21. Δενδριτικό έλκος

Μερικές φορές το δενδριτικό έλκος διευρύνεται και σχηματίζεται μεγαλύτερο έλλειμμα του επιθηλίου που λαμβάνει τη μορφή γεωγραφικού ή αμοιβαδοειδούς έλκους (συνήθως από ακατάλληλη χρήση στεροειδών) (Εικόνες 22,23).



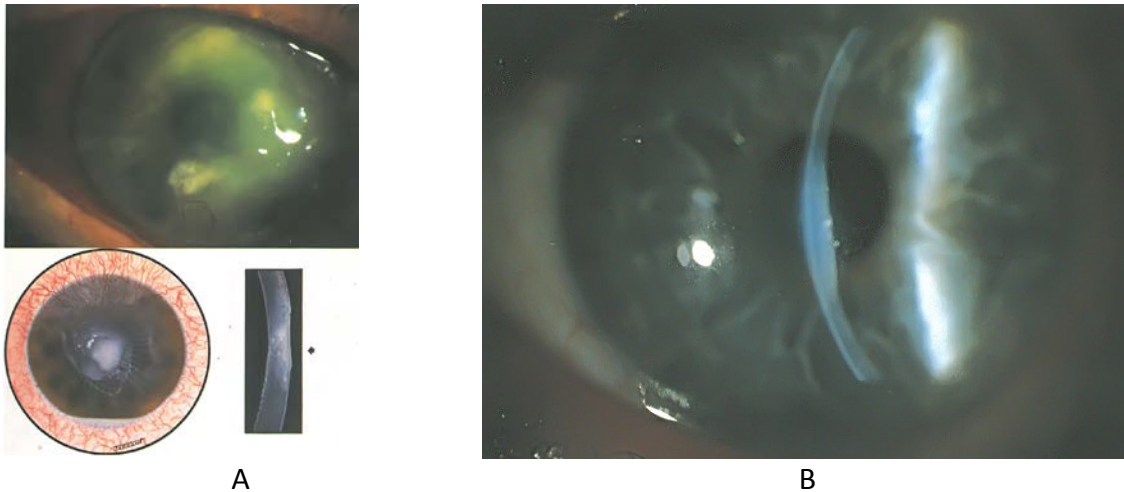
Εικόνα 22. Ερπητικό δενδριτικό έλκος. Χρώση με φλουορεσεΐνη



Εικόνα 23. Ερπητικό γεωγραφικό έλκος. Χρώση με φλουορεσεΐνη

Αρκετά σπάνια ο ιός διεισδύει ενεργά στον κερατοειδή και προκαλεί χαρακτηριστική τυροειδή νεκρωτική εμφάνιση που ονομάζεται **νεκρωτική κερατίτιδα του στρώματος**, καθώς επίσης κατόπιν εντόνου αντιδράσεως υπερευαισθησίας στο αντιγόνο προκαλείται η **δισκοειδής κερατίτιδα** στην οποία παρατηρούνται επιθηλιακό οίδημα καθώς και οίδημα του στρώματος στην κεντρική περιοχή του κερατοειδή (Εικόνες 24).

Θεραπεία: Acyclovir x 5 ανά ημέρα.



Εικόνα 24. α) Ερπητική νεκρωτική κερατίτιδα, β) Ερπητική δισκοειδής κερατίτιδα του στρώματος.

ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟ ΕΡΠΗ ΖΩΣΤΗΡΑ

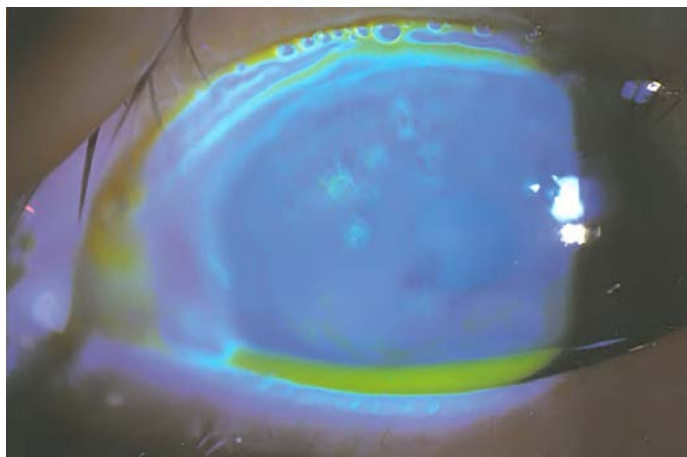
Προκαλείται από τον ανθρώπινο ιό του Έρπητος 3. Μορφολογικά ίδιος με τον ιό του απλού έρπητος αλλά διαφέρει αντιγονικά και κλινικά. Προσβάλλει άτομα μεγάλης ηλικίας και είναι σπάνιος στα παιδιά.

Από το σύνολο των περιπτώσεων έρπητος ζωστήρος το 15% περίπου αφορά προσβολή του οφθαλμικού κλάδου του τρίδυμου νεύρου.

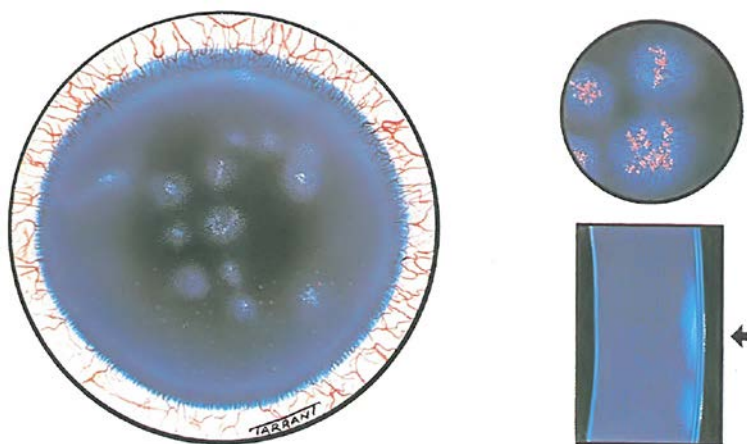
Κλινική εικόνα της προσβολής στον κερατοειδή. Παρατηρείται:

- 1. Στικτή επιθηλιακή κερατίτιδα** που αναπτύσσεται στο 50% των ασθενών εντός 1-2 ημερών από την εμφάνιση του εξάνθηματος. Θεωρείται ότι αποτελούνται από εξοιδημένα επιθηλιακά κύτταρα που περιέχουν τον ιό. Είναι συνήθως περιφερικές, πολλαπλές και αυτοϊώνται.
- 2. Μικροδενδριτικά έλκη:** Εμφανίζονται συνήθως εντός 4-6 ημερών, χρώννυνται με το ερυθρό της Βεγγάλης και σε αντίθεση με τα δενδριτικά έλκη του απλού έρπητα είναι συνήθως περιφερικά, ομοιάζουν περισσότερο με πλάκα και το σχήμα τους είναι περισσότερο ακτινοειδές παρά δενδριτικό (Εικόνα 25).
- 3. Νομισματοειδής κερατίτιδα:** Εμφανίζεται περίπου στο 30% των περιπτώσεων μετά την 10η ημέρα από το εξάνθημα. Παρατηρούνται πολλαπλές κοκκιώδεις εναποθέσεις οι οποίες περιβάλλονται από μια άλω στρωματικής θολερότητας (Εικόνα 26).
- 4. Δισκοειδής κερατίτιδα:** Εμφανίζεται στο 5% περίπου των περιπτώσεων, 3 περίπου εβδομάδες μετά το εξάνθημα παρατηρείται συνήθως στο κέντρο του κερατοειδή και συνήθως έπεται μετά από προσβολή νομισματοειδούς κερατίτιδας.

Θεραπεία: Οι ήπιες προσβολές όπως λίγα μικροδενδριτικά έλκη και μερικές περιπτώσεις νομισματοειδούς κερατίτιδας συνήθως αυτοπεριορίζονται. Βαρύτερη προσβολή αντιμετωπίζεται με τοπικά στεροειδή και συστηματική και τοπική χρήση acyclovir. Η διάρκεια πρέπει να διακόπτεται σταδιακά λόγω αυξημένης πιθανότητας υποτροπής αν συμβεί απότομη διακοπή.



Εικόνα 25. Μικροδενδριτικά έλκη σε έρπητα ζωστήρα που χρώνουνται με φλουορεσεΐνη



Εικόνα 26. Νομισματοειδής κερατίτιδα από έρπητα ζωστήρα

ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ

Μικροβιακή

Οφείλεται κυρίως στον σταφυλόκοκκο epidermidis, στον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, στον στρεπτόκοκκο της πνευμονίας, καθώς και τα Gram(-) όπως ο αιμόφιλος της γρίπης, η ψευδομονάδα και άλλοι.

Κλινικά Χαρακτηριστικά: Η εμφάνιση είναι οξεία με ερυθρότητα, αίσθημα καύσου, εκκρίσεις, φωτοφοβία και διηθήσεις κυρίως περιφερικές του κερατοειδή. Το πρωινό τα βλέφαρα μπορεί να είναι μεταξύ τους σαν αποτέλεσμα της νυχτερινής συλλογής εξιδρωμάτων.

Στην εξέταση με τη σχισμοειδή λυχνία παρατηρούμε υπεραιμία του επιπεφυκότα, βλεννοπυώδη έκκριση.

Θεραπεία: Συνήθως υποχωρεί και χωρίς θεραπεία μόνο που αυτό γίνεται με αρκετή καθυστέρηση. Χρησιμοποιούνται κολλύρια και οφθαλμικές αλοιφές.

Ιογενής

Όταν η νόσος βρίσκεται σε πλήρη έξαρση χαρακτηρίζεται από δύο σύνδρομα:

- α) Του φαρυγγοεπιπεφυκοτικού πυρετού που προκαλείται από αδενοϊούς τύπου 3 και 7.
- β) Την επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα που προκαλείται από αδενοϊούς τύπου 8 και 19. Στο 80% των περιπτώσεων συνυπάρχει και κερατοειδίτιδα.

Κλινική εικόνα: Η εμφάνιση της νόσου είναι οξεία με ερυθρότητα, φωτοφοβία και εκκρίσεις.

Κατά την εξέταση παρατηρείται μερικές φορές οίδημα βλεφάρων, θυλακιώδης αντίδραση στον βλεφαρικό επιπεφυκότα, πρωταία αδενοπάθεια. Στις πολύ σοβαρές περιπτώσεις παρατηρείται χύμωση και ψευδομεμβράνες. Ο κερατοειδής προσβάλλεται κυρίως στην επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα και η προσβολή αυτή ακολουθεί τρία στάδια:

Στάδιο I: Χαρακτηρίζεται από διάχυτη σικτή επιθηλιακή κερατίτιδα η οποία είτε υποχωρεί σε 2 εβδομάδες περίπου ή μεταπίπτει στο επόμενο στάδιο. Εμφανίζεται συνήθως εντός 7-10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Στάδιο II: Χαρακτηρίζεται από λευκές υποεπιθηλιακές θολερότητες που παρατηρούνται κάτω από τις επιθηλιακές αλλοιώσεις. Είναι η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού κατά του αντιγόνου του ιού.

Στάδιο III: Χαρακτηρίζεται από τις διηθήσεις στο πρόσθιο τμήμα του στρώματος του κερατοειδή.

Όπως προαναφέρθηκε η νόσος αυτοπεριορίζεται μετά από 2 εβδομάδες περίπου και τα αντιβιοτικά κολλύρια δεν έχουν θέση. Στα Στάδια II και III όταν υπάρχει έντονη δυσανεξία ή η οπτική οξύτητα έχει επιδεινωθεί χρησιμοποιούνται τοπικά κολλύρια στεροειδών.

Αλλεργική επιπεφυκίτιδα

Εποχιακή αλλεργική επιπεφυκίτιδα: Προκαλείται από αντιγόνα που μεταφέρονται με τον αέρα, π.χ. γύρη, σκόνη, τρίχες, μαλλί, χόρτο. Η ένωση των αντιγόνων με τα IgE αντισώματα προκαλεί την απελευθέρωση διαφόρων παραγόντων της φλεγμονής, όπως η ισταμίνη και τα λευκοτριένια, που με τη σειρά τους δημιουργούν τη χαρακτηριστική εικόνα της νόσου.

Παρατηρείται ελαφρά έως σοβαρή πολύ σπάνια χύμωση και θηλές στον επιπεφυκότα, συνυπάρχει κνησμός, ερυθρότητα, δακρύρροια, και σε σοβαρές περιπτώσεις οίδημα βλεφάρων.

Η θεραπεία συνίσταται στην ενστάλαξη κολλυρίων κορτιζόνης και σταθεροποιητών των ιστιοκυττάρων (χρωμογλυκικό νάτριο 2%, λοδοζαμίδη 0,1%).

Οξεία αλλεργική επιπεφυκίτιδα: Προκαλείται από την είσοδο μεγάλης ποσότητας αλλεργιογόνων στα επιπεφυκοτικά κολπώματα. Χαρακτηρίζεται από την οξεία εισβολή σοβαρής χύμωσης και οιδήματος των βλεφάρων. Αυτοπεριορίζεται (Εικόνα 27).



Εικόνα 27. Οξεία αλλεργική επιπεφυκίτιδα

Εαρινή κερατοεπιπεφυκίτιδα: Προσβάλλει παιδιά και νέους ενήλικες. Πιο συχνή στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες. Περίπου το 70% των ασθενών εμφανίζουν συνοδό ατοπία. Ανευρίσκεται ηωσινοφιλία και αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό.

Κλινική εικόνα: Συνίσταται από έντονο κνησμό των οφθαλμών με συνοδό δακρύρροια, αίσθημα ξένου σώματος και καύσου. Τα συμπτώματα εμφανίζονται ολόκληρο το χρόνο αλλά είναι πιο έντονα την άνοιξη και το καλοκαίρι.

Κλινικά κατατάσσεται σε 3 μορφές.

Η βλεφαρική εαρινή κερατοεπιπεφυκίτιδα: με διάχυτη υπερτροφία θηλών οι οποίες γίνονται μεγαλύτερες που μοιάζουν με λιθόστρωτο και με τελική κατάληξη ρήξη του συνδετικού ιστού των διαφραγμάτων να προκαλεί γιγαντιαίες θηλές.

Η εαρινή κερατοεπιπεφυκίτιδα του σκληροκερατοειδούς ορίου: επιπεφυκότας υπεραϊμικός και οιδηματώδης. Με το χρόνο η πάχυνση αποκτά διαφορετικό σχήμα και σχηματίζει βλενώδη οζίδια που αποτελούνται από θηλές του ΣΚΟ με λεία επιφάνεια στις κορυφές των οποίων ανευρίσκονται λευκές κηλίδες από ηωσινόφιλα (κηλίδες Τράντα).

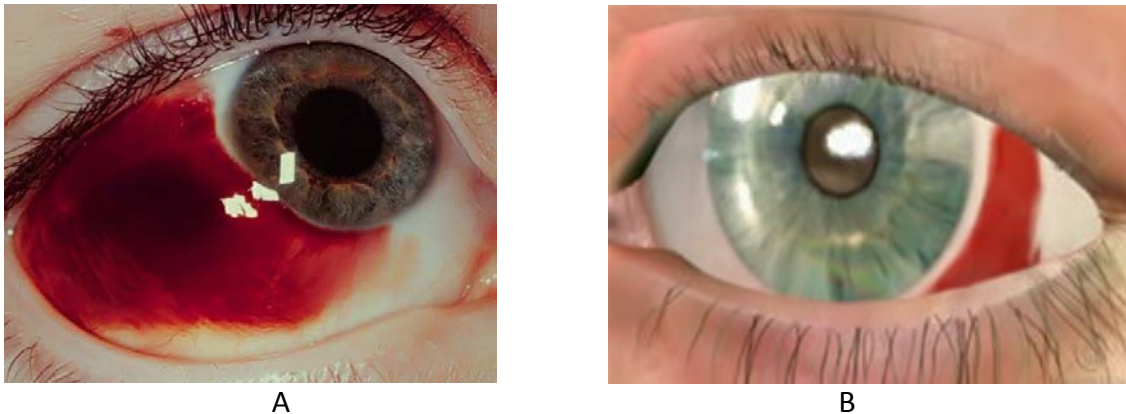
Θεραπεία: κολλύρια στεροειδών, χρωμογλυκικό νάτριο κλπ.

Υπόσφαγμα

Υπόσφαγμα ονομάζουμε τη συγκέντρωση μικρής ποσότητας αίματος κάτω από τον βολβικό επιπεφυκότα και συμβαίνει συνήθως μετά από ρήξη μικρών αγγείων στην περιοχή. Μπορεί να συμβεί αυτόματα μετά από έντονο βήχα ή έμετο, καθώς επίσης όταν κάποιος από ζεστό περιβάλλον εκτεθεί στο κρύο, οπότε η αγγειοδιαστολή των μικρών αγγείων ακολουθείται από αγγειοσύσπαση.

Ιάται από μόνο του χωρίς θεραπεία εντός ολίγων ημερών ή μερικές φορές και εβδομάδων.

Αν συμβαίνει πολύ συχνά μπορεί να υποκρύπτεται αρτηριακή υπέρταση, διαταραχή πηκτικότητας ή να σχετίζεται με τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων.



Εικόνα 28. Υπόσφαλμα: α) δεξιού οφθαλμού, β) αριστερού οφθαλμού

ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΒΛΕΦΑΡΩΝ

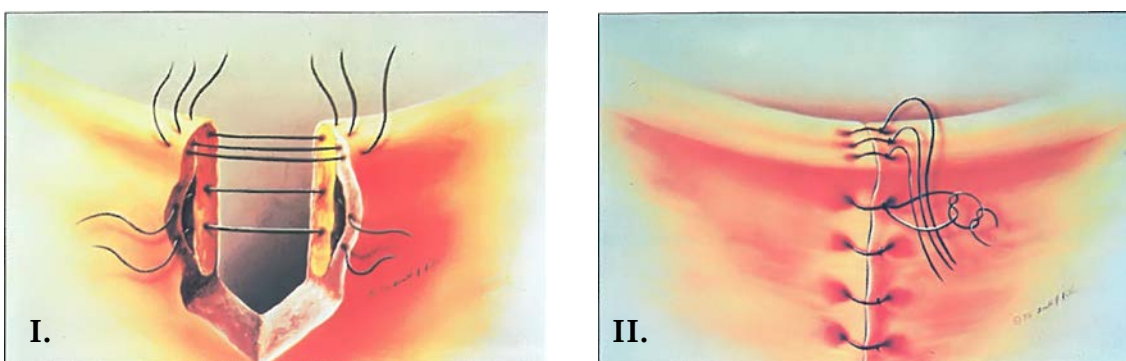
Τα τραύματα των βλεφάρων διαχωρίζονται σε θλαστικά και διατιτραίνοντα.

Τα δύο σπουδαιότερα ευρήματα στα θλαστικά τραύματα είναι το οίδημα και όταν συνυπάρχει ρήξη αγγείων επιπλέκεται με εκχύμωση η οποία μπορεί να είναι μικρής έκτασης ή διάχυτη.

Στα διατιτραίνοντα τραύματα οι επιφανειακές βλάβες που περιλαμβάνουν μόνο το δέρμα και τον υποκείμενο σφιγκτήρα αποκαθίστανται με απλή συρραφή του δέρματος (χρησιμοποιούνται ψιλά ράμματα, γίνεται επιμελής καθαρισμός των χειλέων και τέλεια συμπλησίαση των χειλέων κατά τη συρραφή) (Εικόνα 29).

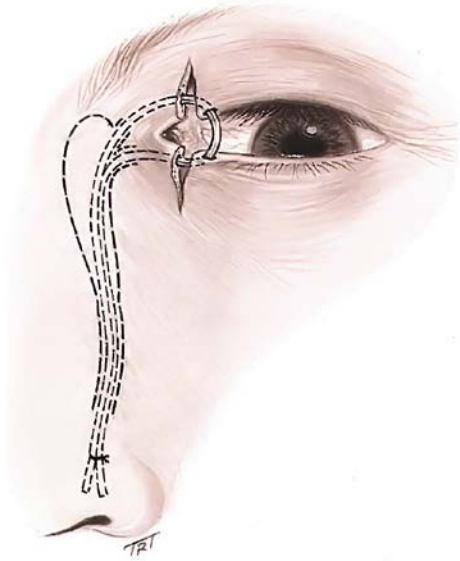
Στα βαθύτερα τραύματα απαιτείται λεπτομερής έλεγχος για ανεύρεση επιφανειακών ή εν τω βάθει ξένων σωμάτων, ανεύρεση κογχικού λίπους που φανερώνει ρήξη του κογχικού διαφράγματος καθώς και τον έλεγχο για την ακεραιότητα του ανελκτήρα του βλεφάρου. Σε περίπτωση διατομής του ανελκτήρα γίνεται προσεκτική συρραφή και ανατομική αποκατάστασή του με ράμματα 6.0 vicryl για αποφυγή μετατραυματικής πτώσης του βλεφάρου.

Στα διατιτραίνοντα τραύματα που επισυμβαίνει διατομή του βλεφαρικού χείλους χωρίς συμμετοχή των δακρυϊκών σωληναρίων απαιτείται ακριβής συμπλησίαση των χειλέων κατά τη συρραφή και κατάλληλη τάση. Αυτό επιτυγχάνεται στις περισσότερες περιπτώσεις με κατευθείαν επανασυρραφή των ταρσικών κολοβωμάτων.



Εικόνα 29. Τεχνική συρραφής σε διατομή του βλεφαρικού χείλους. I. Αρχική εικόνα, II. Τελική εικόνα.

Στα διατιτραίνοντα τραύματα με συμμετοχή των δακρυϊκών σωληναρίων η αντιμετώπιση συνίσταται με αποκατάσταση των τελικών χειλέων της διατομής και το έλλειμμα στη συνέχεια αντιμετωπίζεται με την τοποθέτηση σωληναρίων σιλικόνης που παραμένουν στη συγκεκριμένη θέση για διάστημα 6 μηνών περίπου (Εικόνα 30).



Εικόνα 30. Τοποθέτηση σωληναρίων σιλικόνης σε ρήξη άνω και κάτω δακρυϊκού σωληναρίου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clinical ophthalmology, Jack Kanski, fourth edition 1999
2. Ophthalmology, Myron Yanoff, Jay SDuker, 1992
3. Slide Atlas of ophthalmology. Editors: Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA.

Τι παραπέμπουν στον οφθαλμίατρο και τι προσδοκούν από αυτόν οι άλλες ειδικότητες

N. Βαλλιάνου

Επιμελήτρια Β', Α' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6955692119

E-mail: natalia.vallianou@hotmail.com

Περίληψη *

Η οπτική νευρίτιδα είναι μία οντότητα που εκδηλώνεται κλινικά με την τριάδα της μείωσης της όρασης, του μονόπλευρου περιοφθαλμικού άλγους και της δυσχρωματοψίας. Η αιτιολογία της ποικίλλει από ιδιοπαθή, απομυελινωτική, λοιμώδη, αυτοάνοση, τοξική, μεταβολική και σπανιότατα κληρονομική. Σε άτομα < 50 ετών, ιδίως νέες γυναίκες, η συχνότερη αιτία οπτικής νευρίτιδας είναι η απομυελινωτική στα πλαίσια ή όχι πολλαπλής σκλήρυνσης ή οπτικής νευρομυελίτιδας. Θεραπευτικώς, η χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης σε μεγάλες δόσεις ενδοφλεβίως είναι ενδεδειγμένη στην οπτική νευρίτιδα απομυελινωτικής αιτιολογίας. Αντιθέτως, η χορήγηση μικρών δόσεων πρεδνιζόνης από του στόματος έχει συσχετισθεί με αυξημένο αριθμό υποτροπών της οπτικής νευρίτιδας. Όσον αφορά τα άτομα > 50 ετών, η συχνότερη αιτία οπτικής νευρίτιδας είναι η σχετιζόμενη με την ηλικία εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νοσήματα για τα οποία υπάρχουν καινούργιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, τα τελευταία χρόνια, όπως είναι η χορήγηση αναστολέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. Ακόμη, στα αίτια μείωσης ή και πλήρους απώλειας της όρασης συμπεριλαμβάνονται το γλαύκωμα και η χοριοειδίτιδα. Στο γλαύκωμα προκαλείται βλάβη στο οπτικό νεύρο λόγω διαταραχής στην παραγωγή ή/και στην απαγωγή του υαλώδους υγρού του οφθαλμού. Στη χοριοειδίτιδα, δηλαδή τη φλεγμονή του χοριοειδούς χιτώνα του οφθαλμού, τα αίτια μπορεί να είναι λοιμώδη, ιδίως ιογενή, αλλά μπορεί να αποτελούν εκδήλωση-ενίοτε την πρώτη-αυτοάνοσων παθήσεων. Σε αυτή την ανασκόπηση, τα αίτια και οι θεραπευτικές επιλογές των ως άνω αναφερθέντων παθήσεων θα συζητηθούν με συντομία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 74, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: οπτική νευρίτιδα, απομυελινωτική, ισχαιμική, αγγειοιδική, γλαύκωμα, χοριοειδίτιδα

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Γ. Ιωαννίδης

Διευθυντής ΕΣΥ, Ενδοκρινολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041825

E-mail: gistma@otenet.gr

Εισαγωγή

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠ) είναι το πιο κοινό αίτιο της υπερασβαστιαϊμίας και θα πρέπει να θεωρείται ότι υπάρχει σε κάθε άτομο που βρίσκει αυξημένα επίπεδα ασβεστίου σε βιοχημικό έλεγχο. Από μία περίπτωση ανά 1000 κατοίκους που εκτιμάτο τη δεκαετία του 1970 η επίπτωση της νόσου στις ΗΠΑ και 4.3 περιπτώσεις ανά 1000 κατοίκους στη Σουηδία, στις αρχές της δεκαετίας του 1990 μετά και από την εισαγωγή της μέτρησης του ασβεστίου στις εξετάσεις ρουτίνας, ο επιπολασμός και η συχνότητα της νόσου δείχθηκε να είναι πολύ υψηλότερο από τις προηγούμενες εκτιμήσεις Έτσι η επίπτωση της νόσου στο γυναικείο πληθυσμό της Σουηδίας έφθασε τις 2.1 περιπτώσεις ανά 100 γυναίκες ηλικίας 55-75 ετών. Παράλληλα με την αυξημένη επίπτωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με την μέτρηση ρουτίνας του ασβεστίου, τροποποιήθηκε και η κλινική εικόνα της νόσου από μια συμπτωματική διαταραχή, με υπερασβαστιαϊμικά συμπτώματα, όπως νεφρολιθίαση, έκδηλη νόσος των οστών, ή συμπτώματα νευρομυϊκής δυσλειτουργίας, σε διαταραχή με ηπιότερα ή και μη ειδικά συμπτώματα. Έτσι εμφανίστηκε μια καινούργια μορφή πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού ο ασυμπτωματικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός που τουλάχιστον στην Βόρεια Αμερική και σε πολλά άλλα μέρη του κόσμου, χαρακτηρίζεται καλύτερα ως διαταραχή στην οποία δεν υπάρχουν ούτε ενδείξεις ούτε συμπτώματα που συνδέονται παραδοσιακά με υπερασβαστιαϊμία ή υπερέκκριση παραθορμόνης. Τα τελευταία δε χρόνια εντοπίστηκε μια καινούργια μορφή πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, ο νορμοασβεστιαϊμικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός που χαρακτηρίζεται από παραμένονσα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης με φυσιολογικά όμως σε επανειλημμένες μετρήσεις επίπεδων ασβεστίου. Για να τεθεί η διάγνωση της μορφής αυτής του υπερπαραθυρεοειδισμού θα πρέπει να αποκλειστούν όλα τα αίτια δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και τα επίπεδα της βιταμίνης D να είναι μεγαλύτερα από 30 ng/mL.

Υπό το φως της μετατόπισης του κλινικού προφίλ του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, καθώς και της αποκάλυψης νέων ασυμπτωματικών μορφών της νόσου αρχικά το 1990 σε διεθνές workshop σχετικά με τη διαχείριση του ασυμπτωματικού Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού αμφισβητήθηκε η μέχρι τότε επικρατούσα άποψη ότι χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να συνιστάται για όλους τους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Τότε θεσπίστηκαν και τα πρώτα κριτήρια στην διαχείριση και παρακολούθηση, του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Το 2002 έγινε ένα νέο συνέδριο για τον ασυμπτωματικό Πρωτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό στο οποίο βάσει των νέων δεδομένων της προηγούμενης δεκαετίας επανεξετάσθηκαν και τροποποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες για την χειρουργική και συντηρητική διαχείριση της νόσου.

Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 75, 2013.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Γ. Κ. Παπαγεωργίου

Αμ. Επ. Καθηγητής Χειρουργικής

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6944738334

E-mail: gerageo@gmail.com

Εισαγωγή

Ο Υπερπαραθυρεοειδισμός (ΥΠΘ) διακρίνεται σε τρία είδη, τον **πρωτοπαθή**, ο οποίος οφείλεται σε αυτόνομη υπερλειτουργία ενός ή περισσοτέρων αδένων, δηλαδή σε αδένωμα, αυτόνομη υπερπλασία ή καρκίνωμα, τον **δευτεροπαθή**, που οφείλεται σε αντισταθμιστική υπερπλασία συνήθως όλων των αδένων, λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και τον **τριτοπαθή**, όπου παρά την άρση του αιτίου του δευτεροπαθούς, δηλ. της νεφρικής ανεπάρκειας, η υπερλειτουργία ενός συνήθως αδένος παραμένει.

Φαίνεται ότι ο **πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός** είναι πολύ παλαιά αρρώστια, όπως δείχνουν μερικά ειδώλια με προφανείς τις οστεοδυστροφικές αλλοιώσεις που συνοδεύονται με μεγαλακρικά χαρακτηριστικά. Ευτυχώς σήμερα δεν βλέπουμε πιά τις βαριές οστικές βλάβες που ήταν συχνές πριν λίγα χρόνια, με τις μεγάλες παραμορφώσεις των οστών, τα αυτόματα κατάγματα, τους «φαιούς όγκους», και λιγότερο βλέπουμε τις ελαφρότερες οστικές αλλοιώσεις, που είναι η ψηκτροειδής διαμόρφωση των οστών του κρανίου στην προφίλ ακτινογραφία και οι υποπεριοστικές απορροφήσεις και κύστες στα οστά των άκρων χειρών. Σήμερα, τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι εξάντληση, αδυναμία, οστικοί πόνοι, κωλικοί του νεφρού και ανορεξία, οι δε συνοδές καταστάσεις είναι νεφρολιθίαση, αιματοουρία, υπέρταση και οιδήματα των αρθρώσεων.

Η συνολική επίπτωση του ΥΠΘ στο γενικό πληθυσμό είναι σχετικά μικρή, αγγίζοντας το 0,1%. Συχνότερη είναι στις γυναίκες και μάλιστα μετά την εμμηνόπαυση όπου πλησιάζει το 2%, ενώ στους άνδρες είναι πιο σπάνια, γύρω στο 0,05%.

Οι παραθυρεοειδείς παράγουν ένα πολυπεπτίδιο με 84 αμινοξέα την παραθορμόνη, η οποία είναι ο κυριότερος ρυθμιστής του μεταβολισμού του ασβεστίου στον οργανισμό.

Η δράση της παραθορμόνης είναι πολλαπλή:

- Αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο μέσω αύξησης της παραγωγής βιταμίνης D στους νεφρούς
- Κινητοποιεί το ασβέστιο από τα οστά
- Ελαττώνει την απώλεια φωσφόρου από τα ούρα και
- Αυξάνει την απώλεια φωσφόρου από τα ούρα.

Συνέπεια της αυξημένης και απρόσφορης εκκρίσεως παραθορμόνης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό είναι η υπερασβεστιαμία. Αυτή αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα του υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι συνηθέστερες αιτίες υπερασβεστιαμίας εκτός του υπερπαραθυρεοειδισμού είναι οι κακοήθεις νόσοι, η χρόνια χορήγηση διουρητικών, (θειαζιδών), η σαρκοείδωση, η νόσος του Paget, η παρατεταμένη ακινησία και η υπερβιταμίνωση Α και D.

Η διάγνωση της νόσου αποτελεί και την ένδειξη προς θεραπεία, που είναι η **χειρουργική αφαίρεση** του υπερλειτουργούντος αδενώματος ή των υπερλειτουργούντων υπερπλαστικών

αδένων. Η ανεύρεση όμως του παθολογικού αδένος είναι μερικές φορές δύσκολη ή αδύνατη, λόγω του μεγάλου ποσοστού εκτοπίας των παραθυρεοειδών και της δυσκολίας διακρίσεως μεταξύ αδενώματος και υπερπλασίας.

Οι μέθοδοι εντοπίσεως εφ' όσον παραλείψουμε αυτές που έχουν περιπέσει σε αχρηστία, είναι οι ακόλουθες: **Το σπινθηρογράφημα με Sestamibi** (99Tc-MIBI), και το σπινθηρογράφημα **SPECT Sestamibi**, το οποίο δίνει τρισδιάστατη εντόπιση στο χώρο, αλλά είναι πανάκριβο και όχι τόσο απαραίτητο. Μορφολογικές απεικονίσεις των παραθυρεοειδών μπορεί να έχουμε με **υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία ή MRI**, ενώ κυτταρολογική επιβεβαίωση γίνεται μετά από παρακέντηση του παραθυρεοειδούς με βελόνη, κατευθυνόμενη με υπερήχους (FNA).

Η θεραπεία όπως ελέχθη συνίσταται στην αφαίρεση του, ή των πασχόντων αδένων. Οι τεχνικές που έχουν περιγραφεί είναι κυρίως 4:

1. Αμφοτερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου
2. Ετερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου
3. Ραδιοϋποβοηθούμενη διερεύνηση με μικρή τομή
4. Ενδοσκοπική παραθυρεοειδεκτομή.

Εμμონή ή υποτροπή του ΥΠΘ: Η επανεμφάνιση της υπερασβεστιαμίας 6 μήνες μετά την χειρουργική διόρθωσή της θεωρείται υποτροπή της νόσου, ενώ η επανεμφάνιση σε μικρότερο χρονικό διάστημα θεωρείται εμμονή του υπερπαραθυρεοειδισμού, δηλαδή ανεπιτυχής επέμβαση. Ενώ πριν από την πρώτη επέμβαση οι δοκιμασίες εντοπίσεως θεωρούνται απλώς χρήσιμες αλλά όχι απαραίτητες, και η επιτυχία της εγχειρήσεως σε έμπειρα χέρια αγγίζει το 95%, πριν από τη δεύτερη επέμβαση πρέπει ο χειρουργός να είναι πολύ προσεκτικός και να χρησιμοποιήσει όλες τις απεικονιστικές μεθόδους που θα εξασφαλίσουν την επιτυχία της επεμβάσεως, η οποία είναι τεχνικώς πολύ πιο δύσκολη.

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι μια ασθένεια που συνήθως **διατρέχει ήπια** και πολλές φορές ανακαλύπτεται τυχαία, έτσι έχουν προκύψει διαφωνίες για το αν και τότε πρέπει να χειρουργείται.

Υπάρχουν επίσης διαφωνίες για το αν και τότε πρέπει να χειρουργείται ο **νορμασβεστιαμικός** αλλά και ο **ασυμπτωματικός ΥΠΘ**. επικρατεί η άποψη ότι εφ' όσον οι εγχειρητικοί κίνδυνοι είναι μικροί και γίνονται αποδεκτοί από τον άρρωστο, καλό είναι να χειρουργούνται.

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός οφείλεται κυρίως σε αδένωμα ή υπερπλασία σύμμετρη ή ασύμμετρη. **Ο καρκίνος** είναι σπάνιος και υπολογίζεται στο 1% των περιπτώσεων ΥΠΘ. Συνήθως είναι κλινικά βαρύς με PTH > 1000 pg/mL και ασβέστιο >13 mg/dL, αλλά όχι πάντα. Η ιστολογική διάγνωση της κακοήθειας είναι δύσκολη, όπως σε όλα τα ενδοκρινικά νεοπλασμάτα και πιο πολύ κρίνεται από τις μεταστάσεις.

Τέλος πρέπει να αναφερθούν οι περιπτώσεις **οικογενούς ΥΠΘ**, τότε δηλαδή που ο υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί ένα από τα συμπτώματα των συνδρόμων πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN I και II).

Το σύνδρομο MEN I αφορά την υπόφυση, τους παραθυρεοειδείς και το πάγκρεας. Χαρακτηρίζεται από όγκους του προσθίου λοβού της υποφύσεως που συνήθως εκφράζονται με σύνδρομο Cushing, υπερπλασία των παραθυρεοειδών και ενδοκρινικούς όγκους του ΓΕΣ, συνήθως ινσουλινώματα, γαστρινώματα, VIPώματα κ.τ.λ.

Το σύνδρομο MEN IIα, αφορά τα C κύτταρα του θυρεοειδούς τους παραθυρεοειδείς και την μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων. Εκδηλώνεται με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, υπερπλασία των παραθυρεοειδών και συνήθως φαιοχρωμοκυτώματα.

Η θεραπεία του ΥΠΘ στα σύνδρομα αυτά πρέπει να είναι υφολική παραθυρεοειδεκτομή ή ολική και αυτομεταμόσχευση γιατί η νόσος αφορά όλους τους αδένες (σύμμετρη ή ασύμμετρη υπερπλασία).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός λοιπόν είναι μία νόσος όχι πολύ συνήθης αλλά με ενδιαφέρουσα διαδρομή και αντιμετώπιση.

Η διάγνωσή της είναι σχετικά εύκολη, εφ' όσον τεθεί η υποψία, αλλά η θεραπεία της παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες ως προς την επιλογή της πλέον αξιόπιστης και αποτελεσματικής, αλλά και της λιγότερο τραυματικής μεθόδου. Οι διάφορες εκλεπτυσμένες μέθοδοι προεγχειρητικής εντοπίσεως φαίνεται να είναι απλώς χρήσιμες κατά την πρώτη επέμβαση, αλλά απαραίτητες σε περίπτωση υποτροπής και επανεπεμβάσεως. Το υψηλό ποσοστό έκτοπης θέσης των παραθυρεοειδών και η ασύμμετρη και ετερόχρονη υπερπλασία είναι τα σημεία που δυσκολεύουν την αντιμετώπιση της νόσου και οδηγούν σε αποτυχία της χειρουργικής θεραπείας, η οποία είναι και η μόνη μέθοδος οριστικής θεραπείας της νόσου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 76-78, 2013.**

Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός: Κλινική εικόνα-Διάγνωση

Ι. Γ. Κουτσουβέλης

Διευθυντής ΕΣΥ, Ε' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 2132041829

E-mail: ioanniskoutsouv@yahoo.gr

Περίληψη

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι ένα συχνό ενδοκρινικό νόσημα και μια από τις συχνότερες αιτίες υπερασβεστιαμίας. Προκαλείται από αυτόνομη υπερέκκριση της παραθορμόνης σε ένα ή περισσότερους παραθυρεοειδείς και πρέπει να διακρίνεται από την υπερέκκριση λόγω υπασβεστιαμίας όπως συμβαίνει στο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνίστανται σε εκείνες της υπερασβεστιαμίας αφενός, και στις δράσεις της παραθορμόνης στα όργανα στόχους αφετέρου. Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση περιγράφεται η κλινική εικόνα του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, οι διάφορες μορφές του, καθώς και η διαγνωστική διαδικασία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 79-85, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: υπερπαραθυρεοειδισμός, ασθέστιο, παραθορμόνη

ΓΕΝΙΚΑ

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥ) και η μεταστατική οστική νόσος αποτελούν τη συχνότερη αιτία υπερασβεστιαμίας στο γενικό πληθυσμό. Χαρακτηρίζεται από απρόσφορη υπερέκκριση παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες, σε συνθήκες έλλειψης εξωγενούς ερεθίσματος. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται σε νεόπλασμα (αδένωμα-80-85% καρκίνωμα-1%) ή υπερπλασία (15%) των παραθυρεοειδών αδένων. Σπανιότατα περιγράφεται έκτοπη έκκριση ΡΤΗ από μη παραθυρεοειδικό νεόπλασμα, κατάσταση η οποία, υπό την αυστηρή έννοια του ορισμού δεν αφορά σε ΠΥ, αλλά σε ΡΤΗ-εξαρτώμενη υπερασβεστιαμία. Συνήθως εμφανίζεται σποραδικά με αιχμή στις γυναίκες, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση, όπου ο επιπολασμός υπολογίζεται έως 2-3%. Η επίπτωση εξαρτάται από την ηλικία που κυμαίνεται από 7,7 έως 63 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος, ενώ παρατηρείται σαφής υπεροχή των γυναικών, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση σε αναλογία 3:1. Σπανιότερα αποτελεί εκδήλωση κληρονομικών νοσημάτων, τα οποία μεταβιβάζονται με σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, η αναγνώριση των οποίων είναι κρίσιμη, τόσο στην αντιμετώπιση όσο και στη γενετική καθοδήγηση (1).

Η εισαγωγή στην κλινική πράξη των σύγχρονων τεχνικών προσδιορισμού του ασβεστίου οδήγησε στην πρωιμότερη αλλά και συχνότερη ανίχνευση του ΠΥ, με συνέπεια την τροποποίηση της κλινικής εικόνας προς ηπιότερες μορφές. Η πρωιμότερη ανίχνευση της νόσου οδήγησε στην πληρέστερη κατανόηση της φυσικής πορείας της, αναδύοντας παράλληλα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Στον ΠΥ παρατηρείται επίκτητη αντίσταση του πάσχοντος παραθυρεοειδούς αδένος στη κατασταλτική δράση του ασβεστίου, με συνέπεια την αύξηση του οδού κατά 20-30%. Κατά συνέπεια η καμπύλη σχέσης ασβεστίου και PTH μετακινείται προς τα δεξιά. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται σε μείωση της λειτουργικότητας του CaS receptor στο αδένωμα ή και διαταραχή στη δομή της πρωτεΐνης (γλυκοζυλίωση, κλπ).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα του ΠΥ ποικίλλει και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μόνο της βιοχημικής διαταραχής με πλήρη έλλειψη συμπτωμάτων και σημείων, την ύπαρξη ήπιας συμπτωματολογίας χωρίς επιπλοκές, την εμφάνιση επιπλοκών χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα, την παρουσία έντονης συμπτωματολογίας, μέχρι την ακραία, αλλά σπάνια, παραθυρεοειδική κρίση. Η κλινική εικόνα είναι αποτέλεσμα της βασικής βιοχημικής διαταραχής, της υπερασβεστιαϊμίας, και της δράσης της PTH στα δύο κυριότερα όργανα-στόχους, τα οστά και τους νεφρούς (2).

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ (3)

Η ευκολότερη και διαδεδομένη χρήση του προσδιορισμού του ασβεστίου και φωσφόρου έχει σαν αποτέλεσμα όλο και περισσότεροι ασθενείς να διαγιγνώσκονται στο «ασυμπτωματικό στάδιο» της νόσου. Παρόλα αυτά ο σαφής ορισμός του ασυμπτωματικού υπερπαραθυρεοειδισμού αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι το 75-80% των ασθενών με ΠΥ κατά τη διάγνωση είναι ασυμπτωματικοί και τα τυχόν άτυπα ενοχλήματα, κυρίως νευροψυχιατρικά όπως ατονία, κόπωση, ήπια κατάθλιψη καθώς και άτυπα κοιλιακά ή οστικά άλγη, δεν σχετίζονται αιτιολογικά με τη νόσο. Στον αντίποδα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο αληθής ασυμπτωματικός ΠΥ είναι σπάνιος και ένα λεπτομερές ιστορικό και κλινική εξέταση αποκαλύπτει την ύπαρξη συμπτωμάτων και σημείων, τα οποία σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών υφίστανται μετεγχειρητικά (4).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Εκδηλώσεις από τους νεφρούς

- **Νεφρολιθίαση.** Αποτελεί κλασική εκδήλωση του ΠΥ, απόλυτη ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης, με ποσοστά μείωσης των υποτροπών που εγγίζουν το 90%. Χαρακτηρίζεται από σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου, με μέγεθος συνήθως <2 εκ. Η νεφρολιθίαση παραμένει ακόμη συχνή επιπλοκή του ΠΥ (15-20%) (5).
- **Νεφρασβέστωση.** Χαρακτηρίζεται από εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο νεφρικό παρέγχυμα, με αποτέλεσμα την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Παρατηρείται κυρίως σε μακροχρόνια σοβαρή υπερασβεστιαϊμία, γι' αυτό και είναι σχετικά σπάνια επιπλοκή.
- **Άλλες διαταραχές.** Η υπερασβεστιαϊμία προκαλεί διαταραχή της συμπεκνωτικής ικανότητας του νεφρού στο επίπεδο του άπω νεφρικού σωληναρίου, με αποτέλεσμα πολυουρία και πολυδιψία.

Εκδηλώσεις από τα οστά

Ο οστίτης ιστός αποτελεί κύριο όργανο-στόχο της PTH. Η δράση της πραγματοποιείται διαμέσου ειδικών υποδοχέων για την PTH, οι οποίοι εντοπίζονται στους οστεοβλάστες.

Συγκεκριμένα η PTH αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών κύρια στο σπογγώδες οστό, στις ενδοοστικές επιφάνειες έναντι των περιοστικών, μειώνει την απόπτωσή τους, ενώ παράλληλα αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών έμμεσα, μέσω της δράσης της ιντερλευκίνης-6, η οποία απελευθερώνεται από τους οστεοβλάστες. Συνεπεία των ανωτέρω, η PTH τόσο φυσιολογικά όσο και κατά τη θεραπευτική διαλείπουσα χορήγηση της ασκεί σημαντική αναβολική δράση, κύρια στο σπογγώδες οστό. Στην περίπτωση του ΠΥ, η αυξημένη, μακρόχρονη και συνεχής (όχι κατά παλμούς) έκκριση PTH οδηγεί σε μεγάλη αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, με τελικό αποτέλεσμα την οστική απώλεια.

- **Συνήθη ακτινολογικά ευρήματα – Ινώδης κυστική οστεΐτιδα.** Στα πλαίσια του ΠΥ περιγράφεται πληθώρα ακτινολογικών ευρημάτων, όπως υποπεριοστική απορρόφηση στις φάλαγγες των δακτύλων, στην ηβική σύμφυση, στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, στο περιφερικό άκρο της κλείδας, στην περιοχή των ακρωμιοκλειδικών αρθρώσεων και στο κρανίο. Οι αλλοιώσεις στο κρανίο δίνουν την χαρακτηριστική εικόνα του «αλατοπίπερου». Η χαρακτηριστικότερη αλλοίωση είναι οι οστικές κύστες, οι οποίες εντοπίζονται υποπεριοστικά. Σήμερα, λόγω της πρώιμης διάγνωσης, αυτή η οστική βλάβη είναι σπάνια (5%).
- **Οστεοπόρωση-οστεοπενία.** Όπως αναφέρθηκε, η επίδραση της PTH στον οστίτη ιστό χαρακτηρίζεται από διμορφισμό, με χαρακτηριστική αναβολική δράση στο σπογγώδες οστό (σπόνδυλος) και καταβολική δράση στο φλοιώδες (περιφερικό άκρο του αντιβραχίου), τα οποία επιβεβαιώνονται από ιστομορφομετρικές μελέτες. Η οστική πυκνομετρία αποτελεί την πλέον διαδεδομένη παρακλινική μέθοδο παρακολούθησης της επίδρασης της PTH στον οστίτη ιστό, βάσει της οποίας συχνά τίθεται η ένδειξη χειρουργικής θεραπείας. Κατά κανόνα παρατηρείται σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας στο φλοιώδες οστό-αντιβράχιο (>58% των ασθενών), ενώ λιγότερο συχνά παρατηρείται μείωση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στο σπογγώδες οστό (13% των ασθενών). Γενικά μπορεί να ειπωθεί ότι όταν ο ΠΥ είναι σοβαρός και ιδιαίτερα συμπτωματικός βλάπτονται όλα τα οστά και η μείωση της οστικής πυκνότητας τόσο στο φλοιώδες όσο και στο σπογγώδες οστό είναι ο κανόνας.
- **Κατάγματα:** Ο καταγματικός κίνδυνος είναι σαφώς αυξημένος σε ασθενείς με ΠΥ, έως και 5 ή και περισσότερα έτη πριν από τη διάγνωση. Γενικά παρατηρείται αυξημένη επίπτωση σε κατάγματα σπονδυλικής στήλης, πλευρών, οστών, λεκάνης και καταγμάτων Colle's, ενώ είναι ασαφή τα στοιχεία αναφορικά με τα κατάγματα ισχίου. Ο κίνδυνος παραμένει αυξημένος ακόμα και ένα έτος μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση και στη συνέχεια προσομοιάζει αυτόν του γενικού πληθυσμού (6).

Εκδηλώσεις από το Καρδιαγγειακό Σύστημα

Προοπτικές μελέτες από τη Σουηδία περιγράφουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με ΠΥ, η οποία παραμένει ακόμη και 15 έτη μετεγχειρητικά. Αντίθετα, μελέτες σε ασθενείς με ηπιότερη νόσο δεν διαπιστώνουν συνολικά αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετα σε όλες τις σειρές περιγράφεται αυξημένη συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με ΠΥ, η οποία όμως δεν βελτιώνεται μετά από τη χειρουργική θεραπεία (7).

Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα που είναι αποτέλεσμα της υπερασβεστιαμίας είναι η βράχυνση του διαστήματος QT, παράταση PR, διεύρυνση του κύματος T, κόμβωση του ST. Σε σοβαρότερη υπερασβεστιαμιά αναπτύσσεται κολποκοιλιακός αποκλεισμός (1^{ου} βαθμού, Wenckebach), διεύρυνση του QRS, ενώ σε πολύ βαριά υπερασβεστιαμιά μπορεί να εκδηλωθεί κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή ασυστολία. Χρΐζει προσοχής η χρήση δακτυλίτιδας από τους ασθενείς με ΠΥ, λόγω της συνέργειας με το ασβέστιο στον καρδιακό μυ, γι' αυτό και συνιστάται η διακοπή της.

Εκδηλώσεις από το Πεπτικό Σύστημα

Ανορεξία, δυσπεψία, ναυτία, εμετοί, δυσκοιλιότητα είναι τα συνήθη συμπτώματα, η ένταση των οποίων εξαρτάται τόσο από το βαθμό όσο και από τη χρονιότητα της υπερασβεστιαϊμίας. Αμφισβητούμενη είναι η σχέση του πεπτικού έλκους και της παγκρεατίτιδας με τον υπερπαραθυρεοειδισμό. Εξάιρεση αποτελεί το σύνδρομο MEN-1, όπου το έλκος (σ. Zollinger-Ellison) αποτελεί κλινική συνιστώσα του συνδρόμου, ενώ ο ΠΥ επιδεινώνει την υπεργαστριναιμία.

Εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις

Χονδρασβέσωση και προδιάθεση για ψευδοαρθρίτιδα παρατηρείται σε μεγαλύτερο ποσοστό από το γενικό πληθυσμό. Αμιγής ουρική αρθρίτιδα συμβαίνει σπανιότερα και οφείλεται σε συνυπάρχουσα υπερουριχαιμία, λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης συχνές είναι οι διάχυτες άτυπες αρθραλγίες στην άκρα χείρα ή και σε κεντρικότερες αρθρώσεις αγνώστου παθοφυσιολογικού μηχανισμού, οι οποίες παρέρχονται συνήθως μετά από θεραπευτική παρέμβαση.

Νευρομυϊκές εκδηλώσεις

Ο ΠΥ συνοδεύεται συχνά από χαρακτηριστικό νευρομυϊκό σύνδρομο που περιλαμβάνει εύκολη κόπωση, συμμετρική αδυναμία κεντρικών μυών (κυρίως κάτω άκρων, που εκδηλώνεται με αδυναμία έγερσης από την καθιστή θέση και δυσχέρεια ανόδου κλίμακας). Η πρώιμη διάγνωση του ΠΥ καθιστά σπάνια την πλήρη εκδήλωση του συνδρόμου. Παρατηρούνται κυρίως ήπιο αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης, παραισθήσεις και άτυπα μυϊκά άλγη. Η συμπτωματολογία βελτιώνεται μετά από επιτυχή χειρουργική επέμβαση.

Ψυχιατρικές εκδηλώσεις

Οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις είναι συχνές και η βαρύτητά τους εξαρτάται από τον βαθμό της υπερασβεστιαϊμίας. Συχνά παρατηρούνται κατάθλιψη, διαταραχές της μνήμης και συγκέντρωσης, μαθησιακές δυσκολίες, ανησυχία και φόβος. Σε σοβαρού βαθμού υπερασβεστιαϊμία μπορεί να παρατηρηθούν ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, έντονη υπνηλία μέχρι και κώμα. Σήμερα οι περισσότερες περιπτώσεις ΠΥ αφορούν στην ήπια μορφή της νόσου και οι συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές είναι αντίστοιχα άτυπες και ήπιες.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πρωταρχικό μέλημα στη διερεύνηση του ΠΥ είναι η τεκμηρίωση της υπερασβεστιαϊμίας. Σε ποσοστό έως και 50%, μια αρχικά αυξημένη τιμή δεν επιβεβαιώνεται κατά τον επανέλεγχο. Συνήθεις αιτίες είναι η παρατεταμένη περίσφιξη κατά την αιμοληψία (>60 sec), η οποία αυξάνει το ολικό (ως και 1 mg/dl) αλλά όχι και το ιονισμένο ασβέστιο, διαταραχές των επιπέδων της αλβουμίνης (διορθωμένο Ca = Ολικό Ca – 0,8 [αλβουμίνη (gr/dl) – 4] καθώς και διαταραχές του pH, οι οποίες επηρεάζουν το ιονισμένο ασβέστιο. Σημειώνεται ότι οι τιμές τόσο του ολικού όσο και του ιονισμένου ασβεστίου παρουσιάζουν νυχθημερινό ρυθμό (ολικό Ca: ελάχιστη 1-6 πμ, μέγιστη 10-11 πμ), ενώ η αιμοληψία μετά από παρατεταμένη παραμονή σε κατακεκλιμένη θέση οδηγεί σε μείωση της τάξεως των 0,2-0,8 mg/dl. Τέλος η συλλογή του αίματος για προσδιορισμό του ασβεστίου σε σωληνάρια που περιέχουν EDTA, κιτρικό ή οξαλικό, οδηγούν στο σχηματισμό συμπλοκών ασβεστίου και κατά συνέπεια υποεκτίμηση τόσο του ολικού όσο και του ιονισμένου ασβεστίου (4).

Η υπερασβεστιαμία ως εύρημα στη διάγνωση του ΠΥ χαρακτηρίζεται από χαμηλή ειδικότητα, η οποία ποικίλλει ανάλογα με τον ελεγχόμενο πληθυσμό (έξω – ενδονοσοκομειακό), τη διάρκεια της υπερασβεστιαμίας (μεγάλη – μικρή) καθώς και τις απόλυτες τιμές ασβεστίου. Αντίθετα η ευαισθησία είναι υψηλή ($\approx 90\%$). Ορισμένοι ασθενείς με ΠΥ (εως 10%) παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές ασβεστίου με αυξημένες τιμές iPTH, φαινόμενο που αποδίδεται είτε σε συνυπάρχουσα έλλειψη βιταμίνης D είτε σε αληθή νορμοασβεστιαμία (νορμοασβεστιαμικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός). Σπάνια πάντως οι ασθενείς με αληθή ΠΥ εμφανίζουν σταθερά φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου.

Η διάγνωση του ΠΥ τεκμηριώνεται με τον προσδιορισμό της iPTH, η οποία στο 85% των περιπτώσεων είναι αυξημένη, ενώ στο υπόλοιπο 15% είναι ανάρμοστα φυσιολογική για το επίπεδο του ασβεστίου. Οι περιπτώσεις αυξημένης iPTH χωρίς νεόπλασμα παραθυρεοειδών, με εξαίρεση τη λήψη λιθίου, θειαζικών διουρητικών και οικογενούς υπασβεστιουργικής υπερασβεστιαμίας, είναι σπάνιες και αποδίδονται σε έκτοπη παραγωγή iPTH από μη παραθυρεοειδικά νεοπλάσματα. Αντίστροφα περιγράφονται περιστατικά με χαμηλή PTH και ΠΥ, τα οποία αποδίδονται σε παραγωγή από τον όγκο θραυσμάτων PTH τα οποία διατηρούν τη βιολογική τους δράση.

Η ευαισθησία της iPTH στη διάγνωση του ΠΥ είναι υψηλή και εγγίζει το 90% . Αντίθετα η ειδικότητα είναι χαμηλή, καθώς σειρά καταστάσεων αυξάνουν τα επίπεδα της iPTH (μεγάλη ηλικία, άσκηση, στη διάρκεια του χειμώνα, κηκάρδιος ρυθμός με υψηλότερες τιμές το βράδυ, στέρωση πρωτεϊνών, anti-PTH αντισώματα, ετερόφιλα αντισώματα, φάρμακα). Ιδιαίτερη σημασία στα πλαίσια της διαγνωστικής διερεύνησης του ΠΥ, κύρια του ήπιου, όπου η ευαισθησία είναι χαμηλότερη ($\approx 75\%$), έχουν καταστάσεις οι οποίες συνοδεύονται από μείωση των τιμών της iPTH. Τέτοιες είναι η υπομαγνησισαμία, η εγκυμοσύνη (στο 2° και 3° τρίμηνο), φυλετικές διαφορές, προσδιορισμός της iPTH στον ορό, χωρίς άμεσο διαχωρισμό και κατάψυξη ή η επεισοδιακή έκκριση PTH.

Η διαπίστωση ότι τόσο φυσιολογικά όσο και σε σειρά παθολογικών καταστάσεων (υπερασβεστιαμία, ΧΝΑ) η PTH υφίσταται σημαντική αποδόμηση τόσο ενδοπαραθυρεοειδικά όσο και στην περιφέρεια οδήγησε στην ανάπτυξη μεθόδων οι οποίες ανιχνεύουν μόνο το ακέραιο μόριο της PTH ($1-84$, μέθοδοι «τρίτης γενιάς»), σε αντίθεση με τις κλασικές « $2^{\text{ης}}$ γενιάς», οι οποίες ανιχνεύουν τόσο το ακέραιο μόριο όσο και θραύσματα της PTH ($7-84$). Παρόλα αυτά η χρήση των νεότερων μεθόδων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό δεν σχετίζεται με μεγαλύτερη ευαισθησία. Ειδικότερα οι μέθοδοι δεύτερης γενιάς παρουσιάζουν ευαισθησία ανίχνευσης $89,6\%$ έναντι $90,1\%$ των μεθόδων $3^{\text{ης}}$ γενιάς.

Συνοδά βιοχημικά ευρήματα στα πλαίσια του ΠΥ τα οποία ενισχύουν τη διάγνωση είναι η ανεύρεση υπερασβεστιουρίας (40% , >250 mg/24h στις γυναίκες και >300 mg/24h στους άνδρες – ή >4 mg/Kg βάρους σώματος), υποφωσφοραιμίας (συνήθως low-normal, στο $1/3$ των περιπτώσεων <2.5 mg.dl), υπερφωσφατουρίας (40%), υπερχλωραιμίας (>102 mmol/L), λόγου $Cl/P > 33$, μεταβολικής οξέωσης, λόγω απώλειας διττανθρακικών στα ούρα (PTH-εξαρτώμενη δράση). Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης είναι φυσιολογικά ή λίγο αυξημένα, η οστεοκαλσίνη είναι φυσιολογική ή αυξημένη, οι δείκτες οστικής απορρόφησης μπορεί να είναι αυξημένοι, τα επίπεδα της $25(OH)D_3$ είναι φυσιολογικά ή χαμηλά, ενώ η $1,25(OH)D_3$ είναι φυσιολογική ή αυξημένη (30%), υποδηλώνοντας τη φυσιολογική δράση της PTH στη δραστηριότητα της 1α -υδροξυλάσης.

Ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση του ΠΥ έχει η αναγνώριση του καρκινώματος των παραθυρεοειδών αδένων καθώς και των κληρονομικών μορφών, καθώς τροποποιείται σημαντικά η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Σημεία ενδεικτικά καρκινώματος παραθυρεοειδών αδένων είναι η παρουσία ψηλαφητής μάζας στον τράχηλο, η πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου (>14 mg/dl), iPTH ($3-10$ φορές άνω του φυσιολογικού), η αύξηση της α και β υπομονάδας της χοριακής γοναδοτροπίνης (παρατηρείται

επίσης και σε νησιδιακούς όγκους), της αλκαλικής φωσφατάσης, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή η εμφάνιση παραθυρεοειδικής κρίσεως. Επίσης καταστάσεις που σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος παραθυρεοειδών είναι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ακτινοβόληση τραχήλου, ο μεμονωμένος οικογενής υπερπαραθυρεοειδισμός και ο κληρονομικός υπερπαραθυρεοειδισμός με όγκο της κάτω γνάθου (HPT-JT) (8). Αναφορικά με το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN-1), το οποίο αφορά στο 2-4% όλων των περιπτώσεων ΠΥ, χαρακτηρίζεται από ΠΥ (σχεδόν στο 100% μέχρι την ηλικία των 50 ετών) πρώιμης εμφάνισης (μέση ηλικία έναρξης 20-25 έτη), όγκους του εντερο-παγκρεατικού άξονα (γαστρίνωμα, ινσουλίνωμα), αδενώματα της αδενοϋπόφυσης (συνήθως προλακτίνωμα) και καρκινοειδείς όγκους (κύρια του θυμού και των βρόγχων). Η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού για MEN-1 ή ΠΥ, η εμφάνιση ΠΥ σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών, η παρουσία δύο ή περισσότερων νεοπλασμάτων σχετιζόμενων με το MEN-1, η αληθής υποτροπή του ΠΥ μετά από επιτυχή χειρουργική αντιμετώπιση, επιβάλλει το γενετικό έλεγχο του ασθενούς, την εκτίμηση ύπαρξης των υπόλοιπων διαταραχών του συνδρόμου και τον έλεγχο των συγγενών 1ου βαθμού. Αναφορικά με το σύνδρομο MEN-2, ο ΠΥ εμφανίζεται σε ποσοστό 20-30%, είναι ηπιότερος συγκριτικά με το σύνδρομο MEN-1, εκδηλώνεται όψιμα, ενώ όπως και στο MEN-1 χαρακτηρίζεται από συμμετοχή και των τεσσάρων παραθυρεοειδών αδένων. Δεδομένου ότι το σύνδρομο MEN-2 χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς (90%) και ετερόπλευρου ή αμφοτερόπλευρου φαιοχρωμοκυτώματος (50%), είναι προφανής η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης στους θεραπευτικούς χειρισμούς. Τέλος το σύνδρομο του ΠΥ με όγκο της κάτω γνάθου (HPT-JT) χαρακτηρίζεται από οστεοποιοί ίνωμα της γνάθου, νεφρικές βλάβες (καλοήθεις κύστες, πολυκυστικούς νεφρούς, αμαρτώματα και όγκο του Wilm's), ενώ συνοδεύεται από μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος παραθυρεοειδών (9).

Η εμφάνιση ΠΥ στις αναπαραγωγικές ηλικίες δεν είναι σπάνια (αναφέρεται έως 25% των περιπτώσεων ΠΥ). Αντίθετα ο αριθμός των περιστατικών ΠΥ που έχουν περιγραφεί στα πλαίσια της εγκυμοσύνης είναι μικρός, προφανώς υποεκτιμώντας την πραγματική συχνότητα της νόσου. Στα πλαίσια της εγκυμοσύνης, οι παρατηρούμενες φυσιολογικές μεταβολές στην ομοιόσταση του ασβεστίου μετριάζουν το βαθμό της υπερασβεστιαϊμίας (αύξηση της νεφρικής κάθαρσης, μεταφορά ασβεστίου στο έμβρυο), ενώ η μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης αποβολής οδηγούν σε υποεκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης της νόσου, η οποία προσεγγίζει αυτή του γενικού πληθυσμού. Η αναγνώριση του ΠΥ στην εγκυμοσύνη είναι κρίσιμη καθώς σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο μητρικών (67%) και εμβρυϊκών (80%) επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol* 1971;55:523-526.
2. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-158.
3. Bilezikian JP, Sillerberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350;1746-1751.
4. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011;365(25):2389-2397.
5. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2377-2385.
6. Vestergaard P, Frøkjær VG, Christiansen P, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*.2000;321:598-602.
7. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008;31:925-931.

8. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, et al. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008;23:1869-1880.
9. Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6316-6322.

Συντηρητική θεραπεία πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

Σ. Καουρή¹ και Γ. Ιωαννίδης²

¹Ειδικευόμενη Ιατρός, ² Διευθύντρια ΕΣΥ,
Ενδοκρινολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Γ. Ιωαννίδης

Τηλ. 2132041258

E-mail: gistma@otenet.gr

Περίληψη

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠ- ΡΗΡΤ) είναι μια κοινή ενδοκρινική διαταραχή με αυξημένη επίπτωση τα τελευταία έτη που συχνά παραμένει ασυμπτωματική. Όταν η νόσος είναι συμπτωματική, η ένδειξη παραθυρεοειδεκτομής είναι ισχυρή. Εάν όμως η νόσος είναι ασυμπτωματική υπάρχουν ερωτήματα για την αντιμετώπισή της. Τα κριτήρια αντιμετώπισης της νόσου έχουν αναθεωρηθεί το 2002 και το 2008 στο *International Workshop on Asymptomatic PHPT* και στο *the Third International Workshop on Asymptomatic PHPT* αντίστοιχα. Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες με βάση τα αποτελέσματα πολλών προοπτικών μελετών θέτουν τα κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Στη συνέχεια προτείνονται θεραπευτικές μη χειρουργικές θεραπείες που στόχο έχουν τη διατήρηση κυρίως της οστικής μάζας και την ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων (κυρίως της υπερασβεστιαϊμίας). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 86-93, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ασυμπτωματικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, διφωσφονικά, βιταμίνη D, καλσιομιμητικά

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠ) είναι μια κοινή ενδοκρινική διαταραχή που συχνά παραμένει ασυμπτωματική (1, 2). Η συχνότητα διάγνωσης της νόσου αυξήθηκε κατά 4-5 φορές τα τελευταία 30 έτη με την πρόοδο των εργαστηριακών τεχνικών και την ευκολότερη πρόσβαση των ασθενών σε εργαστηριακό έλεγχο (3). Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς συνιστούν το 80% περίπου επί του συνόλου (4, 5). Συνήθως ο ΠΥΠ ανακαλύπτεται στα πλαίσια βιοχημικού ελέγχου μετά από εύρεση μείωσης οστικής πυκνότητας ή νεφρολιθίασεως(6). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν οριακά αυξημένο ασβέστιο 1-1,5 mg/dl μεγαλύτερο από το ανώτερο φυσιολογικό για τη μέτρηση της μεθόδου(7). Τα συμπτώματα είναι συνήθως μη ειδικά και ασαφή και είναι δύσκολο να προσδιοριστούν με σαφήνεια λόγω της ποικιλίας που εμφανίζουν καθώς και της υποκειμενικότητας από την πλευρά του ασθενή. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν τα τυπικά συμπτώματα της νόσου (νεφρολιθίαση, βαριά οστεοπόρωση, ινώδης κυστική οστεΐτιδα καθώς και εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό –δυσκοιλιότητα-, τη ψυχική σφαίρα –αϋπνία, κατάθλιψη-, και εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό (7, 8). Αν και η πλειοψηφία των ασθενών με συμπτωματικό υπερπαραθυρεοειδισμό συνήθως αντιμετωπίζεται χειρουργικά, η ευρεία διάγνωση περιπτώσεων ασυμπτωματικού υπερπαραθυρεοειδισμού θέτει το ερώτημα της χειρουργικής ή όχι αντιμετώπισης. Επιπλέον υπάρχει μία μικρή ομάδα ασθενών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε παραθυρεοειδεκτομή αλλά εμφανίζουν εμμονή της νόσου για τους οποίους επίσης υπάρχει ένδειξη φαρμακευτικής αντιμετώπισης (9). Οι περισσότεροι ασυμπτωματικοί ασθενείς δεν εμφανίζουν επιδείνωση στις εκδηλώσεις της νόσου, όπως υπερασβεστιαϊμία, υπερασβεστιουρία, οστεοπόρωση ή/και νεφρολιθίαση και το ερώτημα είναι εάν πρέπει και τότε να χειρουργηθούν (4, 5, 10). Έτσι ο

στόχος είναι να προσδιοριστούν οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιδείνωσης της νόσου όπως επίσης και αυτοί με συμπτώματα οι οποίοι αναμένεται να ωφεληθούν μετά την παραθυρεοειδεκτομή (10). Η παραθυρεοειδεκτομή από έμπειρο χειρουργό όπως τονίζεται και στο 3^ο Διεθνές Workshop για τον ΠΥΠ (5, 11), είναι αποτελεσματική γιατί θεραπεύει τη νόσο, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης, βελτιώνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος. Σημειώνεται επίσης ότι με τις νεότερες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές (7, 12) η επέμβαση θεωρείται προσιτή σε περισσότερα άτομα (13-15)(πχ ασθενείς με βεβαρημένο καρδιολογικό ιστορικό). Εντούτοις παραμένουν ασθενείς οι οποίοι δεν είναι εύκολο να χειρουργηθούν ή δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν οπότε εντάσσονται στην κατηγορία στενής ιατρικής παρακολούθησης(5,10). Έχει παρατηρηθεί ότι μεγάλη υποομάδα των ασυμπτωματικών ασθενών (περίπου 70%) δεν εμφανίζουν επιδείνωση της νόσου όπως διαπιστώνεται από τα σταθερά βιοχημικά ευρήματα αλλά και από τη σταθερή οστική πυκνότητα όπως έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που είχαν διάρκεια τουλάχιστον 10 έτη (4). Βέβαια υπάρχει αμφισβήτηση αν τα δέκα χρόνια είναι αρκετά για να τεκμηριωθεί η σταθερότητα της οστικής πυκνότητας.. Σημειώνεται ότι με βάση νεότερες μελέτες φαίνεται ότι η πολυετής παρακολούθηση αυτών των ασθενών ενδεχομένως να κοστίζει πολύ περισσότερα από μία επέμβαση (3,16).

Με βάση τα ανωτέρω το 2002 στο NIH Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism, δόθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες και αναπτύχθηκαν κριτήρια για χειρουργική παρέμβαση (4). Τα κριτήρια αναθεωρήθηκαν το 2008 στην 3^ο International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism (4) μετά από συνέχιση της παρακολούθησης ασθενών και αύξησης των υπάρχοντων δεδομένων. Τα κριτήρια καθορίστηκαν με βάση την κλινική εμπειρία αλλά και την προοπτική παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι είχαν αυξημένες πιθανότητες να έχουν βλάβη οργάνων στόχων από το νόσημά τους. Συμπερασματικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του ασυμπτωματικού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού προτείνουν χειρουργική αντιμετώπιση στις ακόλουθες περιπτώσεις (4):

- Το ασβέστιο ορού να είναι 1.0 mg/dL (0.25 mmol/L) μεγαλύτερο από το ανώτερο όριο για τη μέθοδο
- GFR <60 mL/min
- Η οστική πυκνότητα στο ισχίο, στην ΟΜΣΣ και στην απώτερη κερκίδα να είναι μικρότερη από 2 σταθερές αποκλίσεις από την κορυφαία οστική μάζα σε άτομα του ίδιου φύλου και ηλικίας (T score <-2.5) και/ή προηγηθέν κάταγμα ευθραστότητας
- Ηλικία μικρότερη από 50 ετών

Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να καθυστερήσει σε άτομα τα οποία είναι >50 ετών και ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτώματα και με αυξημένο ασβέστιο ορού αλλά χαμηλότερο από <1.0 mg/dL (0.2 mmol/L) από το ανώτερο όριο της μεθόδου ή σε ασθενείς μη κατάλληλους για επέμβαση.

Οι χρησιμοποιούμενες μη χειρουργικές θεραπείες (17) αξιολογούνται ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων (18) (άρση βιοχημικών ανωμαλιών και ελάττωση οστεοπόρωσης). Οι διαθέσιμες θεραπείες στη φαρέτρα μας είναι 1) Τα διφωσφονικά 2) τα ασβεστομιμητικά (cinacalcet). 3) η ορμονική (οιστρογονική) θεραπεία υποκατάστασης 4) αναστολέας υποδοχέων οιστρογόνων (raloxifene).

Πρέπει να σημειωθεί ότι πριν από τη χορήγηση κάποιας θεραπείας συνιστάται έλεγχος για την επάρκεια των επιπέδων της βιταμίνης D. Η ανεπάρκειά της είναι συχνή σε άτομα με ΠΥΠ και μάλιστα έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχουν εντονότερες κλινικές εκδηλώσεις(19, 20). Χρειάζεται ωστόσο προσοχή γιατί η υποκατάσταση της βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει την υπερασβεστιαμία και την υπερασβεστιουρία (19, 21) αν και σε κάποιες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί φαίνεται ότι τα επίπεδα ασβεστίου δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει υποκατάσταση βιταμίνης D(22, 23) . Σημειώνεται όμως ότι σε 3 από τους 21

ασθενείς παρατηρήθηκε εκσεσημασμένη υπερασβεστιουρία (>400 mg/24 ώρα) οπότε συνιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με ασβέστιο ούρων στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερασβεστιουρίας και νεφρολιθίασης.

Όσον αφορά στις φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές στη μη χειρουργική αντιμετώπιση του ΠΥΠ έχουν χορηγηθεί οι ακόλουθες φαρμακευτικές ουσίες:

1. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφονικά αποτελούν εγκεκριμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης αφού μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος. Εμποδίζουν την οστική απορρόφηση και μπορεί να αποδειχθούν πολύ χρήσιμα στην αντιμετώπιση της οστεοπενίας που συνήθως διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με ασυμπτωματικό μη θεραπευμένο ΠΥΠ. Μετά την πρόσληψη τους είτε per os είτε iv, >50% απεκκρίνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς και το υπόλοιπο εναποτίθεται στα οστά (targeted therapy) κυρίως σε σημεία ενεργούς αναδόμησης (remodeling)(24). Η δραστική ουσία παραμένει ανενεργός μέχρι την επόμενη στιγμή οστικής αποδόμησης στην οποία προσροφάται από τους οστεοκλάστες(25). Εκεί αναστέλλουν ένα ένζυμο κλειδί, τη φαρνεσυλοπυροφωσφορική συνθάση. Η αναστολή της συνθάσης αυτής αναστέλλει το prenylation των GTPασων (Ras, Rho και Rac) τα οποία αποτελούν μόρια μετάδοσης σήματος (signalling molecules) σε βασικές οστεοκλαστικές λειτουργίες με αποτέλεσμα την ελάττωση της κυτταρικής απόπτωσης και τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του σκελετού και τη δημιουργία των ruffled border του οστού.

Για ασθενείς με ΠΥΠ και οστεοπενία ή οστεοπόρωση οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης, τα διφωσφονικά αποτελούν μια καλή εναλλακτική επιλογή.

Εντούτοις δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν με σαφήνεια ότι η οστική μάζα διατηρείται και ότι μειώνεται η εμφάνιση καταγμάτων. Έτσι όπως αναφέρθηκε και στις κατευθυντήριες οδηγίες, θεραπεία επιλογής σε οστεοπορωτικούς ασθενείς παραμένει η χειρουργική αντιμετώπιση (5).

Σε κάποιες μελέτες στις οποίες η αλενδρονάτη (26, 27) είχε δοθεί σε ασθενείς με ήπιο ΠΥΠ για ένα ή δύο έτη, η οστική πυκνότητα αυξήθηκε τόσο στο ισχίο όσο και στην ΟΜΣΣ (8, 26-28) αλλά όχι στην κερκίδα (27) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν καμία θεραπεία ή με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε 2 από τις μελέτες η οστική πυκνότητα αυξήθηκε κατά 7% με 8% στην ΟΜΣΣ και κατά 4% με 5% στον αυχένα του μηριαίου σε ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν λάβει (27). Σε δύο άλλες μελέτες (28, 29) υπήρχαν μικρές παροδικές αυξήσεις στην παραθορμόνη και ελαφρές μειώσεις στις τιμές ασβεστίου του ορού όπως και της απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα στους πρώτους μήνες μετά την έναρξη της αλενδρονάτης. Στη συνέχεια όμως οι τιμές επέστρεφαν στις αρχικές σε διάστημα περίπου 2 ετών από την έναρξη της μελέτης (30). Δεν είναι γνωστή ακόμη η επίδραση της χορήγησης διφωσφονικών πριν από την παραθυρεοειδεκτομή ή στη μετά το χειρουργείο αύξηση της οστικής μάζας. Σε μελέτες με ανασυνδυασμένη ΡΤΗ για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης η προηγηθείσα χορήγηση διφωσφονικών αμβλύνει τη βελτίωση στην οστική μάζα η οποία παρατηρείται με τη χορήγηση μόνο της. Τονίζεται με αυτό το δεδομένο, ότι η οστική ανασύνθεση (bone remodelling) είναι απαραίτητη προϋπόθεση έτσι ώστε να είναι αποτελεσματική η θεραπεία με ανασυνδυασμένη παραθορμόνη και να μειωθεί ο κίνδυνος κατάγματος. Με δεδομένο ότι τα διφωσφονικά μειώνουν τον οστικό μεταβολισμό άρα εμποδίζουν και την μετά-την παραθυρεοειδεκτομή αύξηση της οστικής μάζας όπως αποδείχτηκε και στις δύο τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες παρατήρησης αμφισβητείται εάν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΥΠ και οστεοπόρωση οι οποίοι είναι υποψήφιοι για επέμβαση. Όμως τα διφωσφονικά παραμένουν πιθανή θεραπεία σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση.

2. ΑΣΒΕΣΤΙΟΜΙΜΗΤΙΚΑ

Τα ασβεστιομιμητικά ενεργοποιούν τον υποδοχέα ασβεστίου στα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων εμποδίζοντας έτσι την έκκριση παραθορμόνης. Μόνο ένα ασβεστιομιμητικό σκεύασμα είναι διαθέσιμο στην παρούσα φάση, το cinacalcet (5, 17, 18, 31, 32). Το σκεύασμα έχει ένδειξη χορήγησης σε τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό αποτέλεσμα νεφρικής ανεπάρκειας, σε υπερασβεστιαμία συνέπεια καρκινώματος παραθυρεοειδών και σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία λόγω συμπτωματικού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, οι οποίοι όμως δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική αντιμετώπιση. Το cinacalcet μειώνει το ασβέστιο του ορού στην πλειοψηφία των ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Σε μία μελέτη (Peacock M et al 2005) η οποία είχε διάρκεια ένα έτος και συμπεριέλαβε 78 άτομα με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τα οποία διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες εκ των οποίων η μία έλαβε cinacalcet και η άλλη έλαβε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα που είχε λάβει cinacalcet παρατηρήθηκε ομαλοποίηση των τιμών ασβεστίου στο 73% των ασθενών σε σύγκριση με μόνο 5% στην ομάδα που είχε λάβει το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον τα επίπεδα της παραθορμόνης μειώθηκαν κατά 7,5% στην ομάδα του cinacalcet ενώ αντίθετα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξήθηκαν κατά 7,7%. Η οστική πυκνότητα παρέμεινε αμετάβλητη και στις δύο ομάδες και δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην αποβολή ασβεστίου ούρων 24ώρου. Σε επέκταση αυτής της μελέτης 45 ασθενείς (21 από την ομάδα cinacalcet και 24 από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου) έλαβαν όλοι cinacalcet (30mg-50mg 2 φορές τη μέρα) έως και 4,5 έτη. Το cinacalcet βρέθηκε να διατηρεί το ασβέστιο σε φυσιολογικά επίπεδα και παράλληλα να μειώνει τα επίπεδα παραθορμόνης σε 74-92% των ασθενών, χωρίς να υπάρχει μεταβολή στην οστική πυκνότητα (33, 34) παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν κατανέμονταν σε ένα ευρύ φάσμα (35) βαρύτητας της νόσου (33). Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν ναυτία, αρθραλγίες, διάρροια, μυαλγίες, και παραισθησίες (9).

Με βάση τα ανωτέρω, τονίζεται ότι το cinacalcet δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να αντικαταστήσει την παραθυρεοειδεκτομή με δεδομένο ότι η οστική μάζα παραμένει αμετάβλητη, τα επίπεδα της παραθορμόνης δεν ομαλοποιήθηκαν και τα δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση που έχει στη νεφρολιθίαση είναι ανεπαρκή. Εντούτοις σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να χειρουργηθούν και εμφανίζουν συννοσηρότητες αποτελεί μια αποδεκτή και σχετικά καλή εναλλακτική λύση (5, 18). Συμπερασματικά,, το cinacalcet δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε ασθενείς με ήπιο ασυμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

3. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ-ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

Η οιστρογονική θεραπεία θεωρείται αποτελεσματική σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΠΥΠ με δεδομένο ότι ευνοούν την μείωση της οστικής αποδόμησης (36). Σε δύο μελέτες φαίνεται ότι τα επίπεδα του ασβεστίου ελαττώθηκαν ελαφρά 0.5 μέχρι 1.0 mg/dL (0.12 μέχρι 0.24 mmol/L) και η οστική πυκνότητα αυξήθηκε οριακά (37). Σε μια άλλη μελέτη, συμμετείχαν 42 γυναίκες οι οποίες τυχαία διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα που έλαβε οιστρογόνα (0.625 mg/μέρα) μαζί με μεδροξυ-προγεστερόνη (5 mg/μέρα) και την άλλη ομάδα που είχε λάβει εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της μελέτης ήταν δύο έτη. Στην ομάδα που είχε λάβει εικονικό φάρμακο η οστική πυκνότητα μειώθηκε κατά 2,3 και 3,5% σε όλο το σώμα και στο αντιβράχιο αντίστοιχα ενώ αντίθερα στην ομάδα που είχε λάβει τη συνδυασμένη θεραπεία παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,3% και 3,4% στις αντίστοιχες θέσεις (38). Επιπλέον παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και στον αυχένα του μηριαίου στην ομάδα που έλαβε τη συνδυασμένη θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στα επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης στον ορό. Από τις 42

αυτές γυναίκες, οι 23 συμμετείχαν σε χρονική επέκταση της μελέτης για άλλα δύο έτη (δηλαδή συνολικά 4 έτη) στην οποία η ευεργετική επίδραση της ορμονικής θεραπείας με την επακόλουθη αύξηση της οστικής μάζας (39). Επιπλέον σε μια άλλη μικρή μελέτη φάνηκε ότι γυναίκες οι οποίες έλαβαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μετά την παραθυρεοειδεκτομή είχαν μεγαλύτερη αύξηση της οστικής μάζας (40). Παρά το ευεργετικό αποτέλεσμα τους, χρειάζεται προσοχή για τους κινδύνους που υπάρχουν από τη χορήγηση οιστρογόνων οι οποίοι περιλαμβάνουν κίνδυνο για καρκίνο μαστού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρομβώσεις ειδικότερα σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό οπότε η χορήγηση τους δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής αλλά γίνεται προσεκτικά μετά από συνεκτίμηση των παραγόντων κινδύνου.

4. ΡΑΛΟΞΙΦΕΝΗ

Η ραλοξιφένη (raloxifene) είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM). Ως εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων έχει δράση είτε εκλεκτικού αγωνιστή είτε εκλεκτικού ανταγωνιστή στους ιστούς που έχουν οιστρογονικούς υποδοχείς. Δρα ως αγωνιστής στα οστά και μερικώς στο μεταβολισμό της χοληστερόλης (μειώνει την ολική και την LDL χοληστερόλη) αλλά δεν δρα στον υποθάλαμο και στη μήτρα ενώ τους μαστούς δρα σαν ανταγωνιστής. Διατίθεται σε πολλές χώρες ως εγκεκριμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 18 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ασυμπτωματικό ΠΥΠ χορηγήθηκε ραλοξιφένη σε δοσολογία 60mg/μέρα για οκτώ συνολικά βδομάδες. Στη συνέχεια μετρήθηκε το ασβέστιο του ορού το οποίο βρέθηκε ελαττωμένο κατά 0.4 mg/dL (41). Εντούτοις χρειάζονται περισσότερα δεδομένα με προοπτικού τύπου μελέτες (42) έτσι ώστε η ραλοξιφένη να οριστεί ως θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του ασυμπτωματικού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.

Σημειώνεται ότι υπάρχουν κάποιες μελέτες με χορήγηση αναλόγων καλσιτριόλης τα οποία εμποδίζουν μεν την έκκριση της παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αλλά δεν ευνοούν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου (43).

Συμπερασματικά τονίζεται ότι η θεραπεία εκλογής για τον συμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό είναι η χειρουργική επέμβαση αφού συνήθως προσφέρει οριστική θεραπεία και παράλληλα προοδευτικά παρατηρείται αποκατάσταση της απώλειας της οστικής μάζας μετά την επέμβαση.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ασυμπτωματικό ΠΥΠ (>70%) δεν φαίνεται να εμφανίζουν επιδείνωση της νόσου σε παρακολούθησή τους δέκα έτη μετά τη διάγνωση. Οι υπόλοιποι φαίνεται να επιδεινώνονται και αποτελούν επίσης υποψήφιους για χειρουργική αντιμετώπιση. Τονίζεται, ότι η εμπειρία του χειρουργού αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την οριστική αντιμετώπιση της νόσου.

Σε πολλούς ασυμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν θεωρούνται υποψήφιοι για επέμβαση εφόσον δεν πληρούν τα κριτήρια που αναφέρθηκαν σαν εναλλακτική λύση παραμένει η αγωγή κυρίως με τα διφωσφονικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mihai R, Wass JA, Sadler GP. Asymptomatic hyperparathyroidism-need for multicentre studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68(2):155-164.
2. Langdahl BL, Ralston SH. Ralston, Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. QJM 2012;105(6):519-525.

3. Heath H 3rd, Hodgson SF and Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302(4):189-193.
4. Bilezikian JP, Khan AA and Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):335-339.
5. Khan A, Grey A and Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):373-381.
6. Jodar Gimeno E. Consensus and clinical practice guidelines in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr* 2009;56(Suppl 1):41-47.
7. Silverberg SJ and Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(9):494-503.
8. Syed Z and Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2000;6(5):385-388.
9. Wuthrich RP, Martin D and Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2007;37(12):915-922.
10. Bilezikian JP and Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350(17):1746-1751.
11. Walker MD and Silverberg SJ. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: Improves "bones" but not "psychic moans". *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1613-1615.
12. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999;341(17):1301-1302.
13. Politz D and Norman J. Hyperparathyroidism in patients over 80: clinical characteristics and their ability to undergo outpatient parathyroidectomy. *Thyroid* 2007;17(4):333-339.
14. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3001-3005.
15. Lowney JK, Weber B, Johnson S, et al. Minimal incision parathyroidectomy: cure, cosmesis, and cost. *World J Surg* 2000;24(11):1442-1445.
16. Zanocco K, Heller M and Sturgeon C. Cost-effectiveness of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17 (Suppl 1):69-74.
17. Díaz Guardiola P, Vega Piñero B, Alameda Hernando C, et al. (Primary hyperparathyroidism. An alternative to the surgery). *Endocrinol Nutr*, 2009;56(3):132-135.
18. Vestergaard P and Mosekilde L. Medical treatment of patients with primary hyperparathyroidism. *Ugeskr Laeger* 2009;171(33):2284-2287.
19. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2122-2126.
20. Redman C, Bodenner D and Stack B Jr. Role of vitamin D deficiency in continued hyperparathyroidism following parathyroidectomy. *Head Neck* 2009;31(9):1164-1167.
21. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, et al. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3541-3543.
22. Isidro ML and Ruano B. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. *Endocrine* 2009;36(2):305-310.
23. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1): 189-193.

24. Fleisch H. Mechanisms of action of the bisphosphonates. *Medicina (B Aires)* 1997;57(Suppl 1): 65-75.
25. Raviolo P, Galvagno G, Biarese V, et al. Diphosphonates. Current trends and therapeutic prospects. *Clin Ter.* 1989;129(1):31-41.
26. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2009;15(7):705-713.
27. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3319-3325.
28. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 2001;16(1). 113-119.
29. Chow CC, Chan WB, Li JK, et al., Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):581-587.
30. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, et al., Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10): 4482-4469.
31. Joy MS, AV Kshirsagar and Franceschini F. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother* 2004;38(11):1871-1880.
32. Nemeth EF. Calcimimetic and calcilytic drugs: just for parathyroid cells? *Cell Calcium* 2004;35(3):283-289.
33. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4860-4867.
34. Peacock M. Clinical effects of calcimimetics in hyperparathyroidism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4(4):414-415.
35. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10): 3803-3808.
36. Boucher A, D'Amour P, Hamel L, et al. Estrogen replacement decreases the set point of parathyroid hormone stimulation by calcium in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. 68(4): p. 831-836.
37. Marcus R, Madvig P, Crim M, et al. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1984;100(5):633-640.
38. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al., Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(5):360-368.
39. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2161-2166.
40. Rubin MR, Lee KH, McMahan DJ, et al. Longitudinal changes in bone density in hyperparathyroidism. 41. Rubin, M.R., et al., Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(3): p. 1174-1178.
42. Farford B, Presutti RJ and Moraghan TJ, Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82(3): p. 351-355.

43. Brown AJ, Finch J, and Slatopolsky E, Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. J Lab Clin Med, 2002. 139(5): p. 279-284.

Χειρουργική θεραπεία

Γ. Κ. Παπαγεωργίου

Αμ. Επ. Καθηγητής Χειρουργικής

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6944738334

E-mail: gerageo@gmail.com

Περίληψη

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΥΠΘ) είναι μια νόσος που σήμερα έχει κατανοηθεί και διαγιγνώσκεται εύκολα, εφόσον τεθεί η υποψία. Συνήθως είναι σποραδικός και οφείλεται σε μονήρες αδένωμα, η δε θεραπεία, εφόσον έχει προηγηθεί εντόπιση είναι σχετικά απλή και συνίσταται σε αφαίρεση του αδενώματος με μια από τις μεθόδους που αναφέρθηκαν. Στις λιγότερο όμως συχνές μορφές της σύμμετρης ή ασύμμετρης υπερπλασίας, καθώς και τις σπάνιες μορφές της οικογενούς νόσου (σύνδρομα MEN1 και MEN2), η θεραπεία είναι δύσκολη γιατί συνίσταται στην αναγνώριση όλων των αδένων και αφαίρεση των παθολογικών, με διατήρηση ενός υπολείμματος, που θα διατηρήσει φυσιολογικό το ασβέστιο και την παραθορμόνη. Αυτό δεν είναι καθόλου εύκολο, δεδομένου του μεγάλου ποσοστού εκτοπίας των αδένων και της ύπαρξης υπεραρίθμων. Το πρόβλημα είναι ότι ποτέ δεν μπορεί να είναι βέβαιος κανείς ότι πρόκειται περί μονήρους αδενώματος και όχι διπλού, ή υπερπλασίας, γιατί οι διεγχειρητική επιβεβαίωση του αποτελέσματος δεν είναι ασφαλής. Έτσι υπάρχει ένα ποσοστό αποτυχίας της εγχείρησης και εμμονής της νόσου, η δε δεύτερη προσπάθεια θεραπείας είναι τεχνικά πολύ δύσκολη. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 94-102, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: υπερασβεστιαμία, παραθορμόνη, αδένωμα, υπερπλασία

Η θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού συνίσταται στην αφαίρεση του πάσχοντος, ή των πασχόντων αδένων (1, 2). Εάν πρόκειται περί αδενώματος, αρκεί η αφαίρεσή του και μόνον (3). Εάν όμως πρόκειται περί πολλαπλής νόσου, δηλαδή, είτε διπλού αδενώματος, είτε υπερπλασίας σύμμετρης (οταν προσβάλλονται όλοι οι αδένες) ή ασύμμετρης, (όταν προσβάλλονται λιγότεροι), η θεραπεία δεν είναι τόσο απλή (4). Η δυσκολία έγκειται στην αξιοπιστία της προεγχειρητικής διαγνώσεως, αλλά και στην δυσκολία και αβεβαιότητα της διεγχειρητικής επαληθεύσεώς της. Η διάκριση αδενώματος και υπερπλασίας δεν είναι ασφαλής ούτε οπτικά, ούτε με την ταχεία βιοψία, η οποία μας επιβεβαιώνει απλώς αν πρόκειται για υπερπλαστικό παραθυρεοειδικό ιστό.

Οι τεχνικές που έχουν περιγραφεί για την θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι κυρίως 4: .

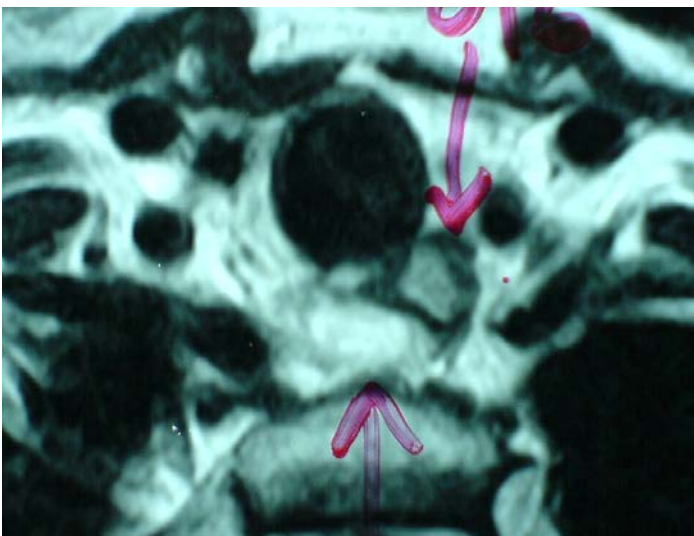
1. Αμφοτερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου
2. Ετερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου
3. Ραδιοϋποβοηθούμενη διερεύνηση με μικρή τομή
4. Ενδοσκοπική παραθυρεοειδεκτομή.

Ο όρος *minimally invasive technique or method* (ελάχιστα επεμβατική μέθοδος) είναι λιγάκι αόριστος γιατί αναφέρεται στην τρίτη συνήθως τεχνική, αλλά και στην τέταρτη από μερικούς συγγραφείς (5).

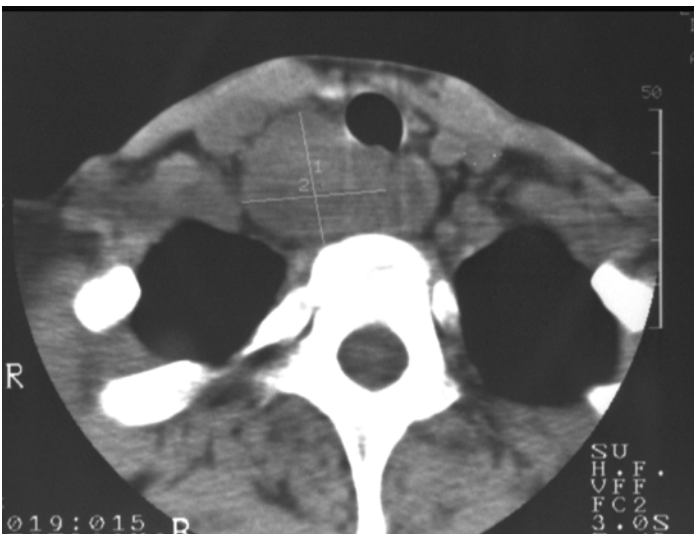
Η κλασική τεχνική της **πλήρους διερευνήσεως του τραχήλου** είναι η πλέον ασφαλής. Συνίσταται σε μικρή τραχηλική τομή 3 cm, κινητοποίηση των λοβών του θυρεοειδούς, αναγνώριση

κατά το δυνατόν όλων των αδένων και εκτομή του αδενώματος ή των υπερπλαστικών αδένων. Εάν ανευρεθούν 4 υπερπλαστικοί αδένες, υπάρχουν δύο επιλογές: Είτε αφαιρούνται όλοι και ένα μικρό κομμάτι παραθυροειδούς μεταμοσχεύεται στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ, ή σε ένα μυ του προσθίου αντιβραχίου, είτε αφαιρούνται οι τρεις παραθυροειδείς και από τον τέταρτο διαφυλάσσεται ένα μικρό τμήμα (3½-υφολική-) (6). Σημειωτέον ότι πριν αφαιρεθούν οι τρεις αδένες πρέπει πρώτα να εξασφαλισθεί η βιωσιμότητα του τμήματος του αδένος που θα παραμείνει. Η επιβεβαίωση του αποτελέσματος γίνεται με ταχεία βιοψία. Η μέθοδος ταχέως προσδιορισμού της PTH του πλάσματος μετά 15 λεπτά από την εκτομή είναι ένας τρόπος να επιβεβαιώνεται η επάρκεια της εκτομής. Η τιμή της πρέπει να πέσει στο ήμισυ τουλάχιστον της προεγχειρητικής. Δυστυχώς δεν είναι παντού διαθέσιμη και ούτε βέβαια αλάνθαστη (7, 8).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανεύρεση όλων των παραθυροειδών δεν είναι εύκολη. Σε μελέτη της Mayo Clinic επί 384 περιπτώσεων, έγινε προσπάθεια αναγνώρισης και των 4 αδένων, αλλά αυτό επετεύχθη στο 44%. Τα αποτελέσματα ήταν μονήρες αδένωμα 88%, διπλό αδένωμα 3% και σύμμετρη υπερπλασία 8% (6). Οι αδένες δεν είναι συχνά εμφανείς όπως στις εικόνες 1, 2.



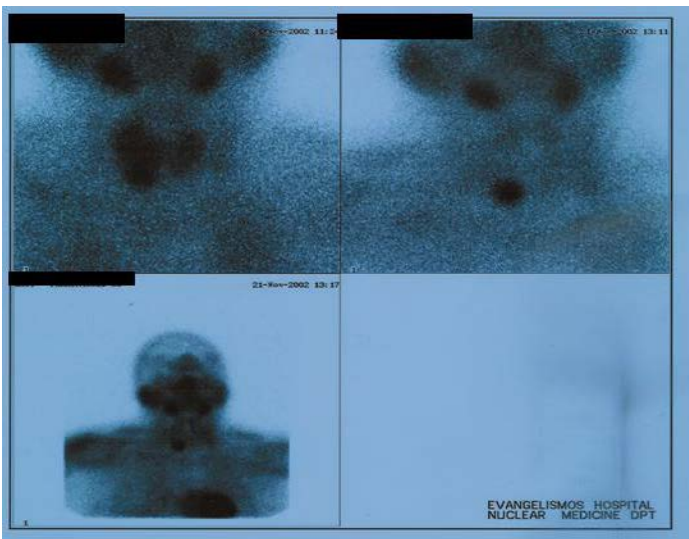
Εικόνα 1. Αδένωμα παραθυροειδούς



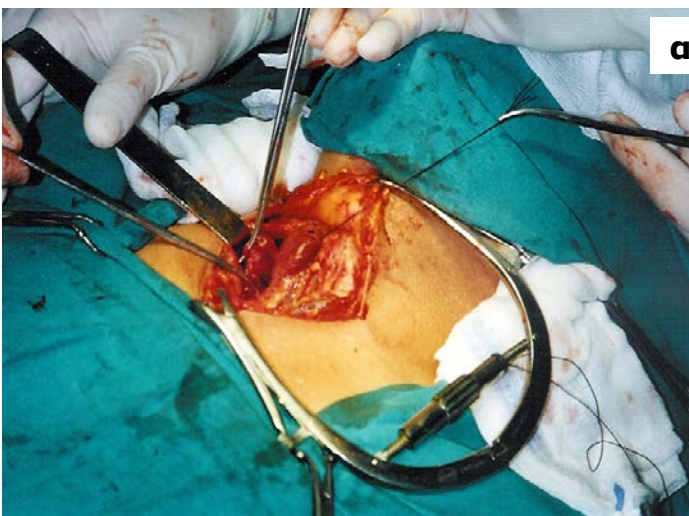
Εικόνα 2. Μεγάλη παραθυροειδική κύστις

Η ετερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου (8) στηρίζεται στην υψηλή επίπτωση του μονήρους αδενώματος και την υψηλή αξιοπιστία του σπινθηρογραφήματος με Sestamibi (9, 10,

11). Εφόσον ανευρεθεί ο παθολογικός αδένας στην πλευρά που είχε προεγχειρητικά εντοπισθεί, και ακολούθως ένας ακόμα φυσιολογικός, η διερεύνηση της άλλης πλευράς του τραχήλου κρίνεται περιττή. Οι θιασώτες της μεθόδου ισχυρίζονται ότι οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για ανεπιτυχή εγχείρηση (έκτοπος αδένας ή πολλαπλή υπερπλασία) αντιπροσωπεύουν μόνο το 2-7% (9) και είναι οι ίδιοι που κινδυνεύουν να έχουν ανεπιτυχείς δοκιμασίες εντοπίσεως. Στην δική μας εμπειρία η πολλαπλή υπερπλασία ανέρχεται στο 16-20%. Πολλοί πάντως θεωρούν ότι είναι ασφαλέστερο να διερευνάται και η άλλη πλευρά. Ιδίως γιατί η ταχεία βιοψία δεν μπορεί να μας διαβεβαιώσει αν πρόκειται για αδένωμα ή υπερπλασία, αλλά μόνο για παραθυρεοειδικό ιστό (12, 13). Ενδεχομένως να υπάρχει δεύτερος υπερλειτουργικών αδένας στην άλλη πλευρά που διέφυγε της εντόπισης. Ίσως η μέθοδος ταχείας προσδιορισμού της PTH στο περιφερικό αίμα ή τις φλέβες του τραχήλου, εφόσον γίνει εύχρηστη, να μπορεί να μας εξασφαλίσει από περαιτέρω εγχειρητικές διερευνήσεις. Η ετερόπλευρη μέθοδος, εκτός από την ταχύτητα της επεμβάσεως, αφήνει άθικτη την άλλη πλευρά του τραχήλου, οπότε είναι πιο εύκολη η διερεύνηση σε περίπτωση υποτροπής της νόσου (Εικόνες 3, 4 α,β).



Εικόνα 3. Ευκρινές αδένωμα παραθυρεοειδούς





Εικόνα 4 α, β. Αδένωμα παραθυρεοειδούς

Η **ελάχιστη τραυματική μέθοδος** (14) με την βοήθεια **ανιχνευτή ακτινοβολίας** βασίζεται στις ίδιες πεποιθήσεις με την προηγούμενη μέθοδο. Προηγείται scanning με Sestamibi, και μετά από 2-3 ώρες υπό τοπική αναισθησία γίνεται μικρή τομή 3 εκ στον τράχηλο και με την βοήθεια ενός λεπτού στυλεού που ανιχνεύει την ακτινοβολία, εντοπίζεται το αδένωμα το οποίο κατακρατεί ακόμα το ισότοπο και αφαιρείται (Εικόνα 5). Αναφέρεται ποσοστό επιτυχίας 90% (14, 15, 16) και η μέθοδος είναι θαυμάσια αποδεκτή από τους ασθενείς. Δεν συμφωνούν όμως οι περισσότεροι συγγραφείς οι οποίοι αναφέρουν υψηλό ποσοστό αποτυχίας και επιπλοκών, καθώς και μεγάλες τεχνικές δυσκολίες σε περιπτώσεις οποσθοθυρεοειδικής θέσης του αδένου (4, 17). Τελευταία δε και οι ίδιοι οι ενθουσιώδεις θιασώτες της μεθόδου διεπίστωσαν ότι μακροπρόθεσμα υπάρχει μεγάλο ποσοστό υποτροπών (18).

Τέλος η **ενδοσκοπική παραθυρεοειδεκτομή** είναι σημείο αντιλεγόμενων. Διακρίνεται στήν βιντεο υποβοηθούμενη (video assisted) που συνοδεύεται από μια μικρή τομή στον τράχηλο, και την αμιγώς ενδοσκοπική (19, 20). Οι θιασώτες της αναφέρουν ότι η καμπύλη εκμάθησης είναι μεν μεγάλη, αλλά τώρα έχει περιορισθεί ο εγχειρητικός χρόνος. Υπάρχουν περιορισμοί ως προς το μέγεθος του ή των παθολογικών αδένων (<3 cm). Επίσης η συνύπαρξη θυρεοειδίτιδος ή η προηγηθείσα εγχείρηση στον τράχηλο. Αποφεύγεται η εμφύσηση CO₂ στον τράχηλο που έδινε σοβαρά προβλήματα και το ποσοστό επιπλοκών και τα αποτελέσματα είναι ίδια με την ανοιχτή (19). Μόνο αναφέρεται υποτροπή της νόσου σε μεγαλύτερο ποσοστό μετά όμως από την παρέλευση οκταετίας (17). Οι ασθενείς δηλώνουν ικανοποιημένοι (21-24). Έχει συζητηθεί κατά πόσον η ένταση του ραδιενεργού σήματος στο σπινθηρογράφημα συνδέεται με το μέγεθος του υπερλειτουργούντος αδένου και φαίνεται ότι έχει, πράγμα που έχει σημασία για την ενδοσκοπική μέθοδο και τους περιορισμούς της (25).

Γενικά, η ενδοσκοπική μέθοδος είναι μια πρόοδος της τεχνολογίας που έφερε επανάσταση στην χειρουργική και δεν αμφισβητείται με κανένα τρόπο η υπεροχή της. Για την συγκεκριμένη όμως εγχείρηση, όπως και για την θυρεοειδεκτομή, δεδομένου του μεγάλου κόστους της εν σχέσει με την ανοιχτή μέθοδο, έχουμε να παρατηρήσουμε τα εξής: Η επανάσταση που έφερε η ενδοσκοπική (ή ελάχιστη τραυματική, ή λαπαροσκοπική) τεχνική συνίσταται κυρίως στα εξής:

1. Ελάττωση του τραύματος και των επιπλοκών από αυτό
2. Ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου
3. Ελάττωση της απώλειας αίματος
4. Μείωση του χρόνου νοσηλείας- γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς
5. Καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα

Από αυτά μόνο το πρώτο και το τελευταίο επιτυγχάνονται στην παρα- ή θυρεοειδεκτομή αν γίνει ενδοσκοπικά. Και πάλι, μια μικρή τομή στον τράχηλο 3-5 εκατοστών, αν επουλωθεί καλά έχει πολύ καλό αισθητικό αποτέλεσμα που γίνεται αποδεκτό από τους ασθενείς. Όπως και δεν αποκλείονται δύσμορφες ουλές και στις πολύ μικρές τομές της ελάχιστα επεμβατικής μεθόδου. Τώρα που ο οικονομικός παράγων έχει γίνει πολύ ουσιαστικός, είναι αμφίβολο αν τα προτερήματα της μεθόδου αντισταθμίζουν τα μειονεκτήματα.



Εικόνα 5. Ανιχνευτής ακτινοβολίας και στυλεός

Πολλαπλή ενδοκρινική υπερπλασία. Πρέπει να επανέλθουμε στις περιπτώσεις **οικογενούς ΥΠΘ**, τότε δηλαδή που ο υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί ένα από τα συμπτώματα των συνδρόμων πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN I και II).

Το σύνδρομο MEN I αφορά την υπόφυση, τους παραθυρεοειδείς και το πάγκρεας. Χαρακτηρίζεται από όγκους του προσθίου λοβού της υποφύσεως που συνήθως εκφράζονται με σύνδρομο Cushing, υπερπλασία των παραθυρεοειδών και ενδοκρινικούς όγκους του ΓΕΣ συνήθως ινσουλινώματα, γαστρινώματα, VIPώματα κ.τ.λ.

Το σύνδρομο MEN IIα, αφορά τα C κύτταρα του θυρεοειδούς τους παραθυρεοειδούς και την μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων. Εκδηλώνεται με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, υπερπλασία των παραθυρεοειδών και συνήθως φαιοχρωμοκυτώματα.

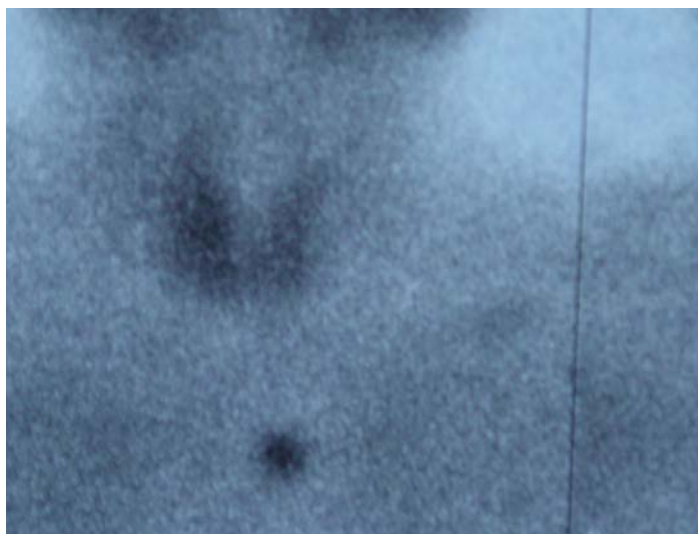
Η θεραπεία του ΥΠΘ στα σύνδρομα αυτά, πρέπει να είναι υφολική παραθυρεοειδεκτομή ή ολική και αυτομεταμόσχευση γιατί η νόσος αφορά πάντοτε όλους τους αδένες (26, 27).

Εμμονή ή υποτροπή του ΥΠΘ : Η επανεμφάνιση της υπερασβεστιαϊμίας 6 μήνες μετά την χειρουργική διόρθωση της θεωρείται υποτροπή της νόσου, ενώ η επανεμφάνιση σε μικρότερο χρονικό διάστημα θεωρείται εμμονή του υπερπαραθυρεοειδισμού, δηλαδή ανεπιτυχής επέμβαση (28). Ενώ πριν από την πρώτη επέμβαση οι δοκιμασίες εντοπίσεως θεωρούνται απλώς χρήσιμες αλλά όχι απαραίτητες (1) και η επιτυχία της εγχειρήσεως σε έμπειρα χέρια αγγίζει το 95%, πριν από τη δεύτερη επέμβαση πρέπει ο χειρουργός να είναι πολύ προσεκτικός.

Οι τοπικές συνθήκες είναι πολύ πιο δύσκολες λόγω των συμφύσεων και τότε πράγματι δικαιώνεται η άποψη της ετερόπλευρης διερεύνησης του τραχήλου κατά την πρώτη επέμβαση. (29). Πρέπει λοιπόν πρώτα να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με νέους προσδιορισμούς Ca, P και PTH, αφού πρώτα διορθωθούν όλες οι τυχόν ηλεκτρολυτικές ή υπολευκωματικές διαταραχές. Επί επιβεβαιώσεως υποτροπιάζοντος ή εμμένοντος ΥΠΘ πρέπει να εξαντληθούν οι μέθοδοι προεγχειρητικής εντοπίσεως. Εκτός από τα σπινθηρογράφημα (MIBI, Tl-Tc) υπερηχογράφημα, CT και MRI υπάρχει και η φλεβική δειγματοληψία για προσδιορισμό της πλευράς που υπάρχει ο

υπερλειουργών αδένας (30). Η εκλεκτική αρτηριογραφία είναι πολύ εξειδικευμένη και απαιτεί μεγάλη πείρα, αλλά μπορεί να φανεί χρήσιμη εφ' όσον είναι διαθέσιμη κατάλληλη ακτινολογική ομάδα (7). Κατά την επέμβαση γίνεται εξαντλητικός έλεγχος τόσο των συνήθων όσο και των ασυνήθων θέσεων (θύμος, καρωτιδική θήκη, οπισθοφάρυγγας, θυρεοειδικοί λοβοί) των αδένων. Αν οι συμφύσεις είναι στερρές, η προσπέλαση μπορεί να γίνει από άλλες θέσεις (επι τα εκτός των υφυοειδών μυών κ.α) Το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα και ο διεγχειρητικός φλεβικός προσδιορισμός PTH, αν είναι διαθέσιμα, είναι πολύ βοηθητικά. Στερνοτομή γίνεται μόνο σε μεσοθωρακική εντόπιση (Εικόνα 6) ή αν η τραχηλική διερεύνηση αποβεί επανειλημμένως άκαρπη και υπάρχει υψηλή υπερασβεστιαμία (29, 30).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι μια ασθένεια που συνήθως διατρέχει ήπια και πολλές φορές ανακαλύπτεται τυχαία. Έτσι έχουν προκύψει διαφωνίες για το αν και πότε πρέπει να χειρουργείται. Ο πίνακας δείχνει τις ενδείξεις σύμφωνα με το Consensus του N.I.H. το 1990.



Εικόνα 6. Ενδοθωρακικό αδένωμα Π/Θ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ ΥΠΘ

- Ασβέστιο ορού >11,5 mg%
- Κάθαρση κρεατινίνης <30% για την ηλικία, εν απουσία άλλης αιτίας
- Ασβέστιο ούρων 24ώρου >400mg
- Μείωση της οστικής μάζας άνω των 2 SD σε σύγκριση με ελέγχους κατά ηλικία και φύλο.
- Αν ο ασθενής επιθυμεί την εγχείρηση, ή είναι δύσκολη η μακροχρόνια παρακολούθηση.
- Ηλικία κάτω των 50 ετών.

(Consensus N.I.H. 1990) (31)

Δεν έχει τροποποιηθεί πρόσφατα αυτή η συμφωνία.

Υπάρχουν επίσης διαφωνίες για το αν και πότε πρέπει να χειρουργείται ο νορμασβεστιαμικός αλλά και ο ασυμπτωματικός ΥΠΘ. Επικρατεί η άποψη ότι εφ' όσον οι εγχειρητικοί κίνδυνοι είναι μικροί και γίνονται αποδεκτοί από τον άρρωστο καλό είναι να χειρουργούνται (32).

Αν η υπερασβεστιαμία πάρει υψηλές τιμές (άνω των 13 mg/ml) και δεν υποχωρεί εύκολα, πράγμα που συμβαίνει σε κακοήθεις νόσους ή βαρύ ΥΠΘ, πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα (33,

34). Πρέπει να γίνει ενυδάτωση του ασθενούς με NS και ακολούθως χορήγηση διουρητικών για άμεσα αποτελέσματα. Για διαρκέστερη δράση χορηγούνται διφωσφονικά άλατα (disodium Pamidronate) 15-60 mg σε 500 cc NS και επαναλαμβάνεται η χορήγηση. Λιγότερο δραστικά φάρμακα είναι η καλσιτονίνη, η μιθραμυκίνη, το νιτρικό γάλλιο ή τα κυτταροστατικά.

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός οφείλεται κυρίως σε αδένωμα ή υπερπλασία σύμμετρη ή ασύμμετρη. Έχει προταθεί και η καταστροφή του υπερλειτουργούντος παραθυρεοειδούς με laser, με την ραδιοκατευθυνόμενη μέθοδο, αντι της εκτομής, ή με υπερηχογραφική κατεύθυνση. Τα αποτελέσματα όμως είναι μέχρι στιγμής παροδικά (35).

Ο καρκίνος είναι σπάνιος και υπολογίζεται στο 1% των περιπτώσεων ΥΠΘ (36, 37). Συνήθως είναι κλινικά βαρύν με PTH > 1000 και ασβέστιο >13, αλλά όχι πάντα. Η ιστολογική διάγνωση της κακοήθειας είναι δύσκολη, όπως σε όλα τα ενδοκρινικά νεοπλασμάτα και πιο πολύ κρίνεται από τις μεταστάσεις. Συνιστάται χειρουργικά ευρεία εκτομή του αδένου μαζί με τον σύστοιχο θυρεοειδικό λοβό. Η πενταετής επιβίωση είναι 50% και η δεκαετής 13%, οι δε θάνατοι οφείλονται κυρίως στην υπερασβεστιαμία.

Ο συνδυασμός του υπερπαραθυρεοειδισμού με παγκρεατίτιδα, οξεία ή χρόνια, είναι ένα άλλο ζήτημα. Φαίνεται ότι υπάρχει γενικά μια συσχέτιση που έχει οδηγήσει σε προφυλακτικά μέτρα μετεγχειρητικά. Δεν είναι όμως αποδεδειγμένο ότι η μετεγχειρητική παγκρεατίτις είναι στατιστικά συχνότερη μετά την παραθυρεοειδεκτομή από ότι σε άλλες εγχειρήσεις (38) και δεν λαμβάνεται κανένα μέτρο προς αποφυγή της.

Η θέση μας είναι ότι σε περίπτωση που το υπερηχογράφημα (σε αξιόπιστο εργαστήριο) και το σπινθηρογράφημα του τραχήλου συμφωνούν για μονήρη νόσο (αδένωμα), η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι η ετερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου, ανεύρεση του αδενώματος, αναγνώριση του δεύτερου φυσιολογικού ή υποπλαστικού παραθυρεοειδούς και αφαίρεση του αδενώματος. Σε περίπτωση επιθυμίας του ασθενούς, ή ενδείξεων, θεωρούμε σωστή την ραδιοκατευθυνόμενη αναζήτηση και αφαίρεση του αδενώματος υπό τοπική αναισθησία. Σε περίπτωση διαπίστωσης ή υποψίας πολλαπλής νόσου, δηλαδή διπλού αδενώματος ή υπερπλασίας, ή σε περίπτωση οικογενούς νόσου, ενδείκνυται απόλυτα η αμφοτερόπλευρη διερεύνηση του τραχήλου η αναγνώριση κατά το δυνατόν όλων των αδένων και η αφαίρεση των παθολογικών, διατήρηση δε είτε ενός φυσιολογικού εάν υπάρχει (ασύμμετρη υπερπλασία) ή διατήρηση ενός μικρού τμήματος υπερπλαστικού αδένου (σύμμετρη ή ολική υπερπλασία). Στην τελευταία περίπτωση, μπορεί να επιλεχθεί και η ολική παραθυρεοειδεκτομή και αυτομεταμόσχευση. Η αμιγώς ενδοσκοπική, ή η βιντεοϋποβοηθούμενη (MIVAT) μέθοδοι, δεν πείθουν ότι με τα πλεονεκτήματά τους αντισταθμίζουν το υψηλό τους κόστος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roe S, Brown P, Pate L, et al: Initial cervical exploration for parathyroidectomy is not benefited by preoperative localization studies. *Am. Surg* 1998;64:503-507.
2. Body JJ: Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management. *Rev Med Brux*. 2012;33(4):263-267.
3. Maruani G, Cornière N, Nicolet L, et al: Primary hyperparathyroidism. *Rev Med Interne*. 2012 Nov 26. pii: S0248-8663(12)01109-5. doi: 10.1016/j.revmed.2012.10.369.
4. Al-Sobhi S, Clark O: Parathyroid Hyperplasia: Parathyroidectomy. *Textbook of Endocrine Surgery*, ed. O. Clark, Saunders 1997, p372.
5. Cheren'ko SM, Tovkaï OA, Sheptukha SA: Minimally invasive and endoscopic methods in surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism: advantages and limitations. *Klin Khir*. 2012 Jul;(7):16-19.
6. Duh QY: Surgical approach to Primary Hyperparathyroidism (Bilateral approach) In *Textbook of Endocrine Surgery*, ed. O. Clark, Saunders 1977, p357.

7. Proye C, Goropoulos A, Franz C. et al: Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) PTH in the surgical management of hyperparathyroidism: Sequential measurements in patients with multiglandular disease. *Surgery*. 1991 Dec;110(6):1035-1042.
8. Rastad J, Ridefelt P: Parathyroid hormone: Regulation of secretion and laboratory determination. In *Textbook of Endocrine Surgery*, ed. O.Clark, Saunders 1997, p284.
9. Duh QY, Uden P, Clark O: Unilateral neck exploration for primary Hyperparathyroidism: Analysis of a controversy using a mathematical model *World J.Surg*. 1992;16(4):654-661.
10. Lundgren E, Gillot A, Wiseman J, Beck J: The role of preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 1995 May;61(5):393-396.
11. Miller DL: Preoperative localization and interventional treatment of parathyroid tumors . When and how? *World J.Surg* 1991 Nov-Dec;15(6):706-715.
12. Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Monden M: Identification of pathologic parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surg. Today* 1998; 28: 604-607.
13. Murphy C, Norman J: The 20% rule: A simple instantaneous radioactivity measurement, defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126:1023-1028.
14. Lorenz K, Nguyen-Thanh P, Dralle H: Unilateral open and Minimally invasive procedures for primary hyperparathyroidism: A review of selective approaches *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385 (2):106-117.
15. van Ginhoven TM, Geilvoet W, de Herder WW, van Eijck CH. Outpatient surgical treatment of primary hyperparathyroidism *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156(23):A4408.
16. Melck AL, Armstrong MJ, Yip L, Carty SE. Case-controlled comparison of video-assisted and conventional minimally invasive parathyroidectomy. *Am Surg*. 2012 Jan;78(1):125-132.
17. Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery*. 2012 Dec;152(6):1008-1015.
18. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg*. 2012 Mar;214(3):260-269. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007.
19. Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford B: Endoscopic endocrine surgery in the neck: An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy *Surg. Endosc* 1998; 12:202-205.
20. Rubiko F, Pamoukian V, Zhu J, Deutsch H, Gagner M: Endoscopic endocrine neck surgery with carbon dioxide insufflation: The effect on intracranial pressure in a large animal model. *Surgery* 2000; 128:1035-1042.
21. Garimella V, Yeluri S, Alabi A, Samy AK. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy is a safe procedure to treat primary hyperparathyroidism. *Surgeon*. 2012 Aug;10(4):202-205.
22. Kandil E, Malazai AJ, Alrasheedi S, Tufano RP. Minimally invasive/focused parathyroidectomy in patients with negative sestamibi scan *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Mar;138(3):223-225.
23. Estrems P, Guallart F, Abreu P, Sopena P, Dalmau J, Sopena R. The intraoperative mini gamma camera in primary hyperparathyroidism surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012 Nov-Dec;63(6):450-457.
24. Kunstman JW, Udelsman R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg*. 2012;46:171-189.
25. Stack BC Jr, Moore ER, Belcher RH, et al. Hormone, relationships of parathyroid gamma counts, and adenoma mass in minimally invasive parathyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Dec;147(6):1035-1040.

26. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML: Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:141-144.
27. Heath H III: Familial benign hypercalcemia – from medical description to molecular genesis *World.J.Med*, 1994: 160:554-561.
28. Carty SE, Norton JA : Management of Patients with Persistent or Recurrent Primary HPT. *World J.Surg*. 1991;15:716-723.
29. Libánský P, Tvrdoň J, Broulík P, Kubinyi J, Fialová M, Adámek S, Lischke R. Repeated surgery for parathyroid carcinoma . *Rozhl Chir*. 2012 Nov;91(11):601-607.
30. Kang YS, Resen K, Clark O: Localization of abnormal parathyroid glands of the mediastinum with MRI. *Radiology* 1993;189:137-141.
31. Monica S. Eigelberger, MD,* W Keat Cheah, MD,* Philip H. G. Ituarte, PhD, MPH,* Leanne Streja, BS,† Quan-Yang Duh, MD,* and Orlo H. Clark, MD. *The NIH Criteria for Parathyroidectomy in Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism *Ann Surg*. 2004 April; 239(4): 528–535.
32. Wade TJ, Yen TW, Amin AL, Wang TS. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2012 Apr;36(4):761-766.
33. Welch K, McHenry CR. The role of transcervical thymectomy in patients with hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2012 Mar;203(3):292-295.
34. Grossman R, Jossart G: Hypercalcemic crisis. *Textbook of Endocrine Surgery* ed, O. Clark, Saunders 1977, p357.
35. Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, Valcavi R. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):1164-1168.
36. Saudelin K, Thompson N, Bondeson L: Dilemma in management of parathyroid carcinoma. *Surgery* 1991;110:978-986.
37. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1221-1238.
38. Bai HX, Giefer M, Patel M, et al. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):656-661.

Μικροβιαμία από πολυανθεκτικά παθογόνα: Πρόληψη-Αντιμετώπιση

Ε. Μάγεια

Λέκτορας, Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132043310

E-mail: elmagira@yahoo.com

Περίληψη *

Η αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτηρίδια αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο και προτεραιότητα της επιστημονικής κοινότητας για την αντιμετώπισή τους. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο περίπου 4.100.000 ασθενείς εμφανίζουν νοσοκομειακή λοίμωξη, με τον εκτιμώμενο αριθμό θανάτων να αγγίζει τις 37.000. Παρόμοιο πρόβλημα αντιμετωπίζουν και τα ελληνικά νοσοκομεία, τα οποία κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία, έρχονται αντιμέτωπα με τα ολοένα αυξανόμενα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής και την εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, ενώ η εκτεταμένη διασπορά παθογόνων στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες θέτει στο περιθώριο τις καρβαπενέμες. Από την άλλη, τα αντιβιοτικά έχουν τη δυνατότητα να ασκήσουν και να προκαλέσουν εκλεκτική πίεση στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ασθενούς και να την τροποποιήσουν προς την κατεύθυνση του αποικισμού δυνητικά παθογόνων μικροβίων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του ονομαζόμενου ενδογενούς αποικισμού. Η γνώση του μικροβιακού αποικισμού των ασθενών αποτελεί επίσης ένα σημαντικό μέρος της επιλογής αποτελεσματικής εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που δρουν συνεργικά με τη χρήση των αντιβιοτικών και σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για νοσοκομειακό αποικισμό και λοιμώξεις στους ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν ουσιαστικά σε τέσσερις βασικές ομάδες: παράγοντες που σχετίζονται με την υποκείμενη κατάσταση υγείας, με τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, με επεμβατικές τεχνικές και θεραπευτικές επιλογές, καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με το ρόλο της διασταυρούμενης μετάδοσης στη μετάδοση ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων. Η αναγνώριση των αποικισμένων ασθενών με MDR παθογόνα στο νοσοκομειακό περιβάλλον βοηθά στην τροποποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς άμυνας των ασθενών και στην εφαρμογή μέτρων πρόληψης λοιμώξεων που στοχεύουν στον έλεγχο της μετάδοσης μικροβίων και περιλαμβάνουν τη συνεχή έμφαση στην υγιεινή των χεριών, τις προφυλάξεις φραγμού με προσωπικό εξοπλισμό κατά την επαφή με τον ασθενή και τη διαρκή εκπαίδευση του προσωπικού. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 103, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: πολυανθεκτικά μικρόβια, ανθεκτικότητα, υγιεινή, αποικισμός

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Το Συμπόσιο των Επτά Σοφών της Αρχαιότητας (Η αναβίωση του συμποσίου στην σύγχρονη εποχή)

Χ. Λόλας

Καρδιοχειρουργός, Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Στοιχεία αλληλογραφίας:

E-mail: christoslolas1@yahoo.gr

Μόλις πήρα την τιμητική πρόσκληση από τον πρόεδρο της Επιστημονικής Ένωσης, αγαπητό συνάδελφο κ. Αποστόλου, να μιλήσω στην εκδήλωση της Επιστημονικής Ένωσης του Ευαγγελισμού με πλούσια παράδοση και μεγάλο έργο, χάρη στην προσπάθεια εκλεκτών συναδέλφων, άρχισα να ψάχνω το θέμα της ομιλίας. Να βρω ένα θέμα που αν δεν είναι καθαρά ιατρικό, να έχει γενικό ενδιαφέρον, να με αγγίζει σαν άνθρωπο και ίσως να έχει κάποια χρησιμότητα στο μέλλον.

Πήγα λοιπόν, πολύ πίσω και άνοιξα το πρώτο μου βιβλίο, με τίτλο «Από Δεκέμβρη σε Δεκέμβρη» (εκδόσεις Οδυσσεάς 1998). Σε αυτό έχω καταθέσει όλες σχεδόν τις εμπειρίες μου, από τα παιδικά χρόνια μέχρι σήμερα. Τα πρώτα χρόνια στο χωριό και στην πόλη, δύσκολα χρόνια και ακόμη πιο δύσκολα χρόνια για τους γονείς μας. Κατοχή, τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, εμφύλιος πόλεμος και ανασυγκρότηση της χώρας. Εμπειρίες και δυσκολίες που ζυμώθηκαν με τα πάθη της αρχαίας Ελλάδας των δώδεκα θεών, του χριστιανισμού και των αγώνων για την ελευθερία ανάμεσα στην Ανατολή και τη Δύση, Βορρά και Νότο.

Γεγονότα και εντάσεις που δημιούργησαν σε όλους εμάς, μια ιδιαίτερη αίσθηση, μια ενσυνείδητη αποδοχή αυτών των αντιφάσεων και αντινομιών, θα την έλεγα Ελληνικότητα, που διαφυλάσσεται στα βάθη της ψυχής, και εκφράζεται σε ατομικό και ομαδικό επίπεδο ανάλογα, ιδιαίτερα στις δύσκολες στιγμές.

Εύχομαι αυτή η Ελληνικότητα, η ομαδική Ελληνικότητα να εκφραστεί και να λειτουργήσει και στην αντιμετώπιση της σημερινής κρίσης που διερχόμαστε. Αυτή λοιπόν η Ελληνικότητα πιστεύω ότι με καθοδήγησε και με ενέπνευσε σε όλες τις δραστηριότητές μου. Να γίνω γιατρός σαν τον Ιπποκράτη και να γράψω. Όταν ασχολήθηκα με τον αθλητισμό να γράψω για τους Ολυμπιακούς Αγώνες και για τους Ανέμους αργότερα, λόγω της πλούσιας ελληνικής μυθολογίας για αυτούς και λόγω της απaráμιλλης ελληνικής φύσης.

Τέλος, επί τη ευκαιρία, ταξιδιών μου στην Περσία στο Ιράν ήταν η ελληνικότητα πάλι που με εμπνέει στο καινούριο μου βιβλίο, με τον τίτλο: «Έλληνες και Πέρσες βίοι παράλληλοι».

Ήταν αυτή ξανά η αίσθηση της ελληνικότητας που με έκανε να επιστρέψω από την ξενιτιά για να δουλέψω κατ' αρχάς στο πανεπιστήμιο και αργότερα εδώ στο νοσοκομείο του Ευαγγελισμού, όπου μαζί με τους συνεργάτες μου τα τελευταία 20 χρόνια υπηρετήσαμε πιστά. Εδώ ανοίξαμε τα φτερά μας, φιλοδοξώντας να κάνουμε το καλύτερο και να αξιοποιήσουμε τις γνώσεις που αποκτήσαμε, δεδομένων πάντα των συνθηκών που προσφέρονταν.

Ήταν επόμενο λοιπόν, η Ελληνικότητα αυτή, να με εμπνεύσει και το θέμα της ομιλίας μου που αναφέρεται στην αναβίωση στη σύγχρονη εποχή και την καθιέρωσή ως θεσμού, το συμπόσιο των επτά σοφών της αρχαιότητας.

Στην αυγή της τρίτης χιλιετηρίδας που ζούμε, βρισκόμαστε στο μεταίχμιο που οδηγεί από μια εποχή της ανθρωπότητας σε μια άλλη, τα πάντα από την πολιτική και την οικονομία έως την προστασία του περιβάλλοντος και την τεχνολογία και τις ανθρώπινες σχέσεις, επανεξετάζονται και αναθεωρούνται.

Ο άνεμος του φαινομένου της παγκοσμιοποίησης πνέει σε όλη τη Γη, αλλού είναι ούριος και χρήσιμος και αλλού γίνεται θυελλώδης και καταστροφικός. Οι εμπορικές συναλλαγές και οι γεωπολιτικές στρατηγικές είναι οι κινητήριες δυνάμεις του. Αν αφήσουμε τις δυνάμεις αυτές από μόνες είναι βέβαιο ότι θα δημιουργήσουν ανισότητες και εκμετάλλευση και θα προκαλέσουν κοινωνικές εξεγέρσεις, ακόμη και να αφανίσουν ολόκληρες εθνότητες. Προκύπτει λοιπόν, η ανάγκη να ενεργοποιηθούν κι άλλες δυνάμεις και ιδέες που θα προλάβουν ή θα αντιμετωπίσουν τις θύελλες που θα δημιουργηθούν κατά την παγκοσμιοποίηση.

Σε αυτή τη φάση, οι άνθρωποι βρίσκονται σε σύγχυση από τον βομβαρδισμό ποικίλων πληροφοριών του διαδικτύου και σε αλληλεξάρτηση, συνειδητοποιώντας το φαινόμενο της πεταλούδας. Έχουν χάσει πλέον την εμπιστοσύνη στις κυβερνήσεις από αριστερά είτε δεξιά και αναζητούν κάτι νέο που να εγγυηθεί την ελευθερία, την ισότητα και την κοινωνική δικαιοσύνη. Κάτι το νέο, που θα συστηματοποιήσει τις γνώσεις και θα επιλέγει το καλύτερο από το χειρότερο.

Σε αυτή λοιπόν την κρίσιμη φάση, ο άνθρωπος οφείλει να ενεργοποιήσει την νοημοσύνη που τον προίκισε η φύσις για να επιβιώσει σε όλες τις φάσεις της εξέλιξής του. Μια όλος εξέχουσα ιδιότητα του ανθρώπου, η οποία και αυτή εξελίσσεται όπως αναπαρίσταται στη σπείρα του σχήματος. Έμαθε με αυτή να καλλιεργεί τη γη, όργωσε τις θάλασσες και αστικοποιήθηκε σε μια πολύ μακρά περίοδο χιλιάδων ετών. Ήταν η Εποχή της Γεωργίας, έφτιαξε μηχανές εδώ και 2-3 αιώνες βελτιώνοντας τη ζωή του, ήταν η Βιομηχανική Εποχή και εδώ και μερικές δεκαετίες ανακάλυψε και μπήκε στο διαδίκτυο της ευρείας κ ταχείας επικοινωνίας, άλλα και της πληροφόρησης και της σύγχυσης. Διαπιστώνει κανείς ότι στην εξέλιξή της, η νοημοσύνη του ανθρώπου αποκτά κάποια επιτάχυνση, από μια φάση χιλιάδων ετών σε μια φάση μερικών αιώνων και τελικά σε μια φάση δεκαετιών.

Διαφαίνεται ότι σε αυτή τη συγχυτική φάση που διερχόμαστε αυτό μόνο που απομένει είναι σοφία, που είναι και αυτή έμφυτη στην ανθρώπινη φύση, να τον καθοδηγήσει στις ενέργειες εκείνες, που θα του επιτρέψουν την περαιτέρω ομαλή εξέλιξή του. Εισερχόμεθα επομένως, σε μια νέα εποχή που μπορούμε να ονομάσουμε, Εποχή της Σοφίας η οποία θα στηριχτεί στους ώμους της εποχής της πληροφορικής.

Η σοφία λοιπόν αυτή που εκφράστηκε στο συμπόσιο των επτά σοφών της αρχαιότητας και αποτέλεσε το βάθρο του αρχαίου ελληνικού πολιτισμού που γέννησε το Δυτικό πολιτισμό, είναι μια λέξη καταλύτης για την σημερινή μας εποχή. Σας θυμίζω ιστορικά ότι οι επτά σοφοί της αρχαιότητας, που ήταν περισσότεροι των επτά, ήταν Έλληνες από όλα τα μέρη του αρχαίου κόσμου, άνθρωποι παντογνώστες που εναποθήκευσαν στα συμπόσια τους την πρακτική σοφία του υγιούς κοινού νου για το σύνολο των ανθρωπίνων αξιών της ζωής.

Οι πιο συχνά αναφερόμενοι ήταν ο Θαλής ο Μηλίσιος, ο Σόλων ο Αθηναίος, ο Βίας ο Πριηνεύς, ο Πιττακός ο Μυτιληναίος, ο Χύλων ο Σπαρτιάτης, ο Κλεόβουλος ο Ρόδιος και ο Περίανδρος ο Κορίνθιος. Σύμφωνα με τον θρύλο οι επτά σοφοί συναντιόνταν στην αυλή ισχυρών ηγεμόνων άλλα και σε άλλους ιερούς τόπους, και στα συμπόσια τους συζητούσαν τα προβλήματα που απασχολούσαν την κοινωνία εκείνης της εποχής. Ήταν η σοφία αυτή, που τους έκανε να αντιληφθούν, ότι Έλληνες από διαφορετικές πόλεις-κράτη, είχαν μια κοινή γλώσσα, σέβονταν τους ίδιους θεούς, ώστε να αποκτήσουν μια κοινή συνείδηση στην αντιμετώπιση παντός κοινού εχθρού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα εκείνη την εποχή ήταν οι Πέρσες.

Στην σύγχρονη εποχή όμως που οι γνώσεις μας αυξάνονται ταχύτατα, με γεωμετρική πρόοδο, ο πολύγλωσσος ανθρώπινος νους αδυνατεί πλέον να συνειδητοποιήσει, και πόσο μάλλον να επεξεργαστεί την πληθώρα των γνώσεων αυτών, είναι πολύ δύσκολο να διακριθεί κάποιος παντογνώστης σοφός όπως στους αρχαίους χρόνους. Είναι δυνατό όμως να ξεχωρίσει

κανείς προσωπικότητες που έχουν διακριθεί σε ένα εξειδικευμένο και συγκεκριμένο τομέα της επιστήμης ή και της τέχνης που θα μπορούσε κανείς να τους χαρακτηρίσει πλέον σύγχρονους σοφούς.

Η ιδέα για την αναβίωση του συμποσίου των επτά σοφών του κόσμου, γεννήθηκε προ ετών και συζητήθηκε μεταξύ των φίλων και συναδέλφων, του αιμνήστου Παναγιώτη Σπύρου και Δημητρίου Μπουλαφέντη, του Ιωάννη Στίγιου και Διονύσιου Κόκκινου. Αφού καλλιεργήθηκε διαδόθηκε γρήγορα και ζητήθηκε με προθυμία από τον ιατρικό και άλλους φορείς, και τελικά υλοποιήθηκε με το πρώτο συμπόσιο των επτά σοφών του κόσμου που διενεργήθηκε για πρώτη φορά το Μάιο του 2007 με προσκεκλημένους του επτά σοφούς του κόσμου εις τον τομέα της καρδιοχειρουργικής, υλοποίησης που έγινε με την μείζονα προσφορά του μεγάλου ευεργέτη καπετάνιου Βασίλη Κωνσταντακόπουλο και του υιού του Αχιλλέα Κωνσταντακόπουλου, δημιουργών του σημαντικού θέρετρου Κόστα Ναβαρίνου, για την ανάδειξη του τουρισμού και μιας μεγάλης περιοχής της Ελλάδας, της Μεσσηνίας.

Η σύγχρονη Ελλάδα συμμετέχει στο παγκόσμιο γίνεσθαι, όπως έχει αποδείξει περίτρανα με την διοργάνωση των Ολυμπιακών Αγώνων της Αθήνας και όπως αποδεικνύουν οι δραστηριότητές της μέσα και έξω από την ενωμένη Ευρώπη. Το πλούσιο ιστορικό παρελθόν που την έχει εμπλουτίσει με εμπειρίες και σοφία, αποτελεί πάντοτε πηγή έμπνευσης για την σύγχρονη εποχή. Ως εκ τούτου έχει το δικαίωμα αλλά και την υποχρέωση να μοιραστεί την σοφία αυτή και να προτείνει νέους θεσμούς. Όπως λοιπόν, στην αρχαία εποχή η πνευματική δημιουργία των επτά σοφών αποτελούσε γέφυρα που συνέδεσε μεταξύ τους τα διάφορα ελληνικά φύλα και πόλεις-κράτη και οικοδόμησε μια ευρύτερη κοινωνία για εμάς τους Έλληνες, μια ιδανική πατρίδα έτσι και σήμερα στην εποχή της παγκοσμιοποίησης ευελπιστούμε η αναβίωση του θεσμού του Συμποσίου των επτά σοφών του σύγχρονου κόσμου στις επιστήμες και στις τέχνες να δράσει καταλυτικά και να συμβάλει στην ομαλή οικοδόμηση μια ευρύτερης κοινωνίας όπου το άτομο δε θα χάσει την ιδιαίτερη ταυτότητά του και θα διατηρήσει το δικαίωμα να έχει ανάλογα με τις δυνατότητές του, τον τρόπο ζωής και να πιστεύει στο θεό που επιθυμεί. Σας υπενθυμίζω μερικά γνωμικά των επτά σοφών της αρχαιότητας που θα μας οδηγήσουν προς την κατεύθυνση αυτή: «ορά το μέλλον», «πάσι διαλέγου», «ομόνοια δίωκε», «έχθρας διάλυε», «σοφοίς χρω χρήμασι», «να αποκτάς αυτά τα πράγματα όπως ευσέβεια, παιδεία, σωφροσύνη, φρόνηση, αλήθεια, πίστη, εμπειρία, επιδεξιότητα, στην εργασία, επιμέλεια, οικονομία, τέχνη».

Ευελπιστούμε ότι ο θεσμός των συμποσίων των επτά σοφών θα συνεχιστεί και θα καθιερωθεί εφόσον υπάρχουν άνθρωποι οραματιστές και πατριώτες όπως ο Καπετάν Βασίλειος και ο γιός του, Αχιλλέας που έχουν υποστηρίξει την προσπάθεια αυτή στο πρώτο συμπόσιο. Βρισκόμεθα στην διαδικασία διοργάνωσης το «Δευτέρου Συμποσίου των Επτά Σοφών του Κόσμου: στον τομέα της Κοσμογονίας και των νέων εξελίξεων των επιστημών της», το οποίο προγραμματίζεται για το φθινόπωρο του 2013 όπου θα προσκληθούν επτά από τους πιο διάσημους αστροφυσικούς και από τις συναφείς επιστήμες που ερευνούν την ορατή ύλη και την ενέργεια του μικρού και του μεγάλου κόσμου. (προβολή video από το 1^ο Συμπόσιο των Επτά Σοφών του Κόσμου στην καρδιοχειρουργική – διάρκεια 6'). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 104-106, 2013.**

ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**Α. Σωτηροπούλου¹, Θ. Κρατημένος², Β. Αναγνωστάκου³**

¹Νοσηλεύτρια, MSc, Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας, ²Ακτινολόγος, Επιμελητής Α',
³Ειδικευόμενη Ακτινολόγος, Ακτινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Α. Σωτηροπούλου

Τηλ. 2132041073

E-mail: katerinasotir@yahoo.gr

Περίληψη

Οι παθήσεις της θωρακικής αορτής αποτελούν συχνά καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς. Στις Η.Π.Α. 43-47.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από παθήσεις της αορτής και των κλάδων της, ενώ η συχνότητά τους συνεχώς αυξάνει. Αν και το ανοικτό χειρουργείο παραμένει η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση των παθήσεων αυτών, παρουσιάζει ακόμα και σήμερα αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα (1). Η χρήση των ενδοαυλικών προθέσεων με μόσχευμα (stent-graft) είναι μια εναλλακτική μέθοδος, ελάχιστα επεμβατική η οποία φαίνεται να κερδίζει συνεχώς έδαφος. Η παρέμβαση του νοσηλευτή ως μέλους της ομάδας στη Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας συμβάλλει στην όσα το δυνατόν καλύτερη έκβαση για τον ασθενή ενεργώντας τόσο στην προεπεμβατική του προετοιμασία όσο και διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 107-121, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ενδοαυλικό μόσχευμα, νοσηλευτική παρέμβαση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παθήσεις της κατιούσας θωρακικής αορτής, όπως το ανεύρυσμα και ο οξύς αορτικός διαχωρισμός τύπου Β, αντιμετωπίζονται όλο και περισσότερο με την μέθοδο αυτή. Πρώτος ο επεμβατικός Ακτινολόγος Dake, στο Stanford University το 1992 πραγματοποίησε επιτυχώς ενδοαγγειακή τοποθέτηση μοσχεύματος σε ασθενή με ανεύρυσμα της κατιούσας θωρακικής αορτής.

Παθήσεις της κατιούσας θωρακικής αορτής οι οποίες έχουν ένδειξη παρέμβασης αποτελούν :

1. Ανεύρυσμα (ατρακτοειδές, σακοειδές, μυκωτικό)
2. Επιπλεγμένος οξύς αορτικός διαχωρισμός τύπου Β με συνοδό ισχαιμία οργάνων, ρήξη ή διαφυγή.
3. Τραυματική ρήξη αορτής (μη ιατρογενής, ιατρογενής)
4. Τραυματικό ψευδοανεύρυσμα
5. Διατιτραίνον αορτικό έλκος
6. Ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα
7. Αορτοβρογχικό ή αορτοισοφαγικό συρίγγιο

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Ανεύρυσμα κατιούσας θωρακικής αορτής

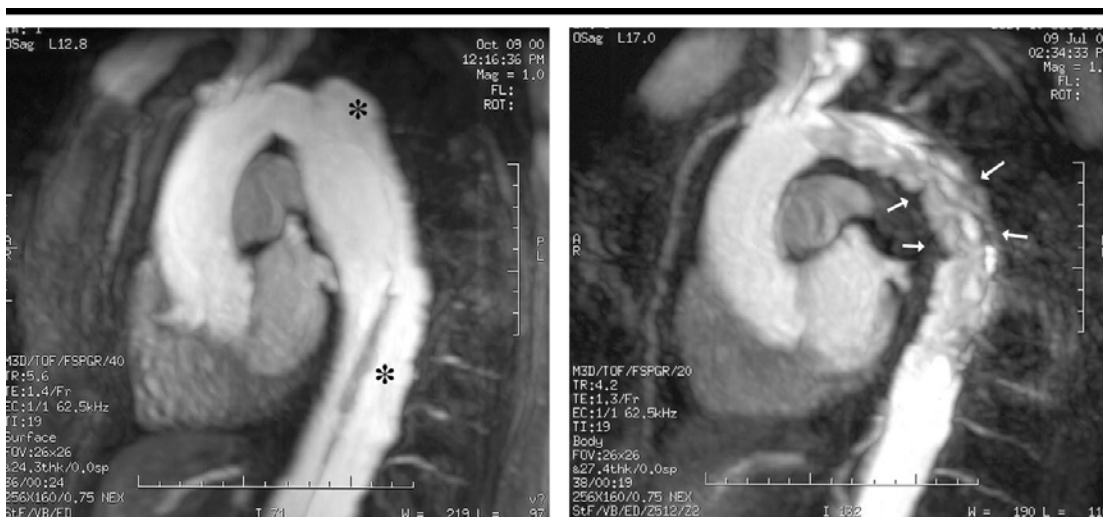
Ο διπλασιασμός της διαμέτρου της φυσιολογικής θωρακικής αορτής ή διάμετρος πάνω από 5,5 cm στον μέσο όρο των ασθενών θεωρείται ανεύρυσμα και συνήθως χρήζει αντιμετώπισης.

Οριακή διάμετρος πέρα από την οποία η πιθανότητα ρήξης ή διαχωρισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής αυξάνει δραματικά (43%) θεωρείται αυτή των 7cm, ενώ παρεμβάσεις σε ανευρύσματα διαμέτρου 6,5 cm θεωρείται ότι προλαμβάνουν το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των επιπλοκών. Ο καθορισμός των κριτηρίων εκείνων όπου μια παρέμβαση έχει σαφή ένδειξη δεν είναι εύκολος και εξαρτάται από την σχέση κινδύνου παρέμβασης και μελλοντικού οφέλους. Η ανάλυση των ετήσιων ποσοστών ρήξεως, διαχωρισμού και θανάτου υποδεικνύει πως τα συμβάματα αυτά είναι σαφώς συχνότερα όταν η διάμετρος της ανευρυσματικής αορτής ξεπεράσει τα 6 cm, ορίζοντας έτσι τα 6 cm ως το κατάλληλο μέγεθος παρέμβασης (2).

Εξαίρεση από την παραδοχή αυτή αποτελούν:

1. Συμπτωματικοί ασθενείς (άλγος στη ράχη, δύσπνοια, δυσφαγία, βραχνάδα, αρρυθμία). Τα συμπτωματικά ανευρύσματα (συνήθως είναι πάνω από 5cm) πρέπει να αντιμετωπίζονται ανεξαρτήτως μεγέθους, καθώς η παρουσία συμπτωμάτων προμηνύει ρήξη.
2. Ασθενείς με σύνδρομο Marfan, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, μεταστενωτικά ανευρύσματα, θετικό οικογενειακό ιστορικό αορτικής ρήξης ή διαχωρισμού. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται αυστηρότερα, σε μικρότερες διαμέτρους ανευρύσματος, ανάλογα με την κρίση του χειρουργού ή την ιδιαιτερότητα του αρρώστου.
3. Ρυθμός αύξησης διαμέτρου ανευρύσματος μεγαλύτερη των 5 mm το χρόνο.

Παρά το ότι η χρήση ενδοαυλικών προθέσεων για τα ανευρύσματα της κατιούσας θωρακικής αορτής (TEVAR) είναι κατοχυρωμένη οι ενδείξεις τους δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί. Η επιλογή αυτής της μεθόδου πρέπει να βασίζεται στον προβλεπόμενο κίνδυνο της επέμβασης ο οποίος πρέπει να είναι χαμηλότερος συγκριτικά με τον κίνδυνο του ανοικτού χειρουργείου ή της βέλτιστης συντηρητικής αγωγής. Παράγοντες οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν πριν την ενδοαγγειακή αντιμετώπιση είναι η ηλικία του ασθενούς, η συνοδός νοσηρότητα και η συμπτωματολογία (Εικόνα 1).



a.

b.

Εικόνα 1α, β. Χρήση ενδοαυλικών προθέσεων για τα ανευρύσματα της κατιούσας θωρακικής αορτής (TEVAR).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς με συνυπάρχουσα παθολογία, όπως π.χ. οι παθήσεις του αναπνευστικού, θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανοικτό χειρουργείο. Η αντιμετώπισή τους με λιγότερο επεμβατικές μεθόδους γίνεται καλύτερα ανεκτή, εμφανίζοντας χαμηλότερα ποσοστά πρώιμης θνητότητας και νοσηρότητας. Από την άλλη, σε νέους ασθενείς θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν πως η μακροχρόνια συμπεριφορά και αντοχή των μοσχευμάτων αυτών είναι άγνωστη, ενώ η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης με απεικονιστικές μεθόδους όπως η CT αυξάνουν το κόστος και την επίπτωση των συνεπειών της ακτινοβολίας. Τέλος η μορφολογία του ανευρύσματος, η καταλληλότητα των περιοχών καθήλωσης του μοσχεύματος (landing zones) αλλά και η εμπειρία του ενδοαγγειακού χειρουργού είναι σημαντικοί παράγοντες για την τεχνική επιτυχία και το τελικό αποτέλεσμα της επέμβασης.

Η ενδοαυλική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής δεν αποτελεί πανάκεια. Η πρώιμη θνητότητα και νοσηρότητα μπορεί να είναι χαμηλότερη, όμως τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν πως όσον αφορά τα ποσοστά απώτερης θνητότητας διαφορές μεταξύ ανοικτού χειρουργείου και ενδοαυλικής μεθόδου δεν υπάρχουν. Ο απλός ή ανεπίπλεκτος διαχωρισμός τύπου Β εμφανίζει καλή πρόγνωση χωρίς κανενός είδους παρέμβαση. Η πρώιμη επιβίωση είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική με χρήση μόνο συντηρητικών μέτρων, τα οποία κυρίως αποσκοπούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης με φαρμακευτική αγωγή (anti-impulse therapy). Η ενδοαυλική αντιμετώπιση δεν έχει θέση σε αυτές τις περιπτώσεις.

Σε αντίθεση με τον απλό διαχωρισμό ο επιπλεγμένος διαχωρισμός τύπου Β αποτελεί επείγουσα κατάσταση και συνοδεύεται από:

1. Ισχαιμία οργάνων (ήπαρ, σπλήνας, έντερο, νεφροί) ή των κάτω άκρων λόγω πλημμελούς άρδευσης. Στις περιπτώσεις αυτές ο ψευδής αυλός ασκεί πίεση στον μικρότερο εύρους αληθή, οδηγώντας στην κατάρρευσή του και στην περιφερική ισχαιμία (δυναμική απόφραξη).
2. Ρήξη της αορτής ή επικείμενη ρήξη (το τοίχωμα είναι πλέον πολύ λεπτό).
3. Επίμονο θωρακικό άλγος ή αιμοθώρακας.
4. Σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Όλες οι παραπάνω αποτελούν απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης.

Δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση και ο κίνδυνος θανάτου αν αντιμετωπιστούν συντηρητικά ή χειρουργικά είναι ιδιαίτερα υψηλός, ο πλέον κατάλληλος τρόπος αντιμετώπισης τους είναι με τοποθέτηση ενδοαυλικού μοσχεύματος.

Οι στόχοι που πρέπει να επιτευχθούν είναι:

1. Πρωταρχικά ο αποκλεισμός της πρωτογενούς ρωγμής του εγγύς στομίου του διαχωρισμού, καλύπτοντας όσο το δυνατόν μικρότερο τμήμα της κατιούσας θωρακικής αορτής, χωρίς απαραίτητα την εξάλειψη όλης της ροής από τον ψευδή αυλό.
2. Ο αποκλεισμός κάθε ανευρυσματικής διάταξης.
3. Διάνοιξη του αληθούς και εξάλειψη του ψευδούς αυλού.
4. Αποκατάσταση επαρκούς αιματικής ροής στους σπλαγχνικούς κλάδους, την περιφερική αορτή και τα κάτω άκρα.

Νοσηλευτική παρέμβαση

- Οδηγίες προεγχειρητικά στον ασθενή και εκπαίδευση για την σωστή προετοιμασία του.
- Συχνά παρατηρούνται μετά την ενδοφλέβια έγχυση του σκιαγραφικού μέσου ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως ναυτία και έμετος, και για αυτό συστήνεται η απουσία λήψης στερεάς τροφής τουλάχιστον για 4 ώρες πριν την εξέταση.

- Σε ασθενή με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να γίνεται καλή ενυδάτωση και να χορηγείται N ακετυλοκυστεΐνη.

Επίσης διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη να διακόπτουν τη χορήγηση 2 μέρες πριν την εξέταση. Τέλος, σε άτομα με αλλεργική προδιάθεση η χορήγηση χημειοπροφύλαξης με κορτικοστεροειδή και μεθυλπρεδνιζολόνης-αντιισταμινικών πριν την εξέταση θεωρείται αναγκαία (40 -50 mg ή 250 mg υδροκορτιζόνης με χορήγηση από το στόμα 12 και 2 ώρες πριν την CTA και 300mg σιμετιδίνης ή 50 mg ρανιτιδίνης σε 20-50 ml φυσιολογικό ορό 2 ώρες πριν και 50 mg διφαινυδραμίνη ακριβώς πριν την εξέταση).

- Ικανοποιητική ενυδάτωση, αντικατάσταση των αντιπηκτικών με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.
- Έλεγχος αρτηριακής πίεσης του ασθενή.
- Monitoring, αιμοδυναμική σταθερότητα στον ασθενή.
- Τοποθέτηση foley, ισοζύγιο υγρών.
- Φλεβικές και αρτηριακές γραμμές.
- Ρύθμιση των αναγκών του ασθενή και ψυχολογική υποστήριξη.
- Λήψη ιστορικού σε συνεργασία με την επεμβατική χειρουργική, ακτινολογική και αναισθησιολογική ομάδα.
- Λήψη μέτρων ακτινοπροστασίας.
- Οδηγίες για το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο και παρακολούθηση του ασθενή μετεγχειρητικά.

Για κάθε ιατρική πράξη απαιτείται η συναίνεση του ασθενή όπως και πριν από το χειρουργείο, τις παρεμβατικές πράξεις και την πραγματοποίηση μετάγγισης. Η ύπαρξη συναίνεσης επιτρέπει την πλήρη ενημέρωση του ασθενούς και των οικείων του για τον τρόπο της κάθε παρεμβατικής πράξης καθώς και για την πιθανότητα επιπλοκών, επιτρέποντας κάθε φορά να οδηγηθεί στην καταλληλότερη για αυτόν θεραπευτική επιλογή.

Ο νοσηλευτής μπορεί να παρέχουν και συμπληρωματική φροντίδα πέρα από τα κλινικά καθήκοντα όπως ενεργώντας σε έλεγχο ή triaging παραπομπών, βοηθώντας σε ερευνητικά πρωτόκολλα και συμβάλλοντας στη σωστή χρήση και χρέωση των υλικών, ώστε να συνδυάζεται το καλύτερο αποτέλεσμα με το μικρότερο δυνατό κόστος.

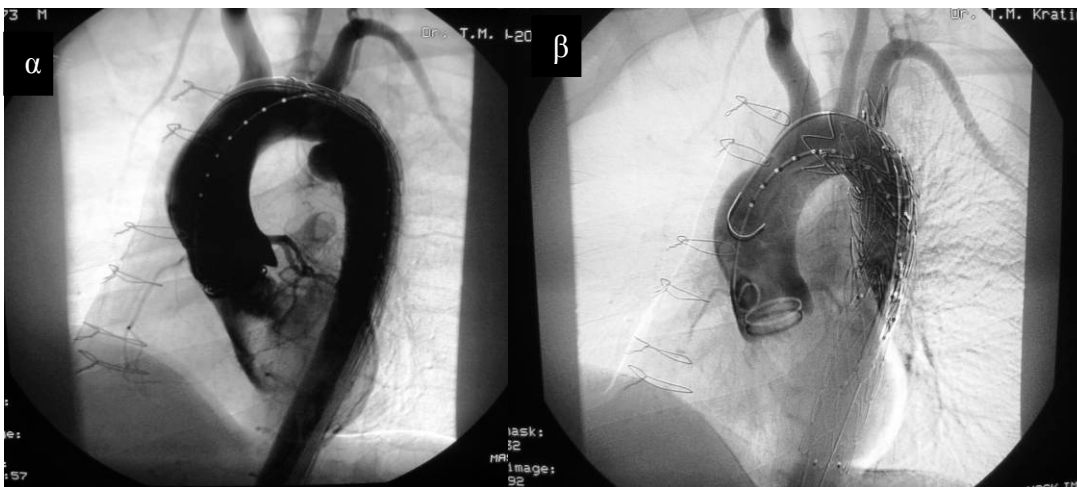
Παραδείγματα περιλαμβάνουν συμπληρωματική φροντίδα χωρίς το νοσηλευτικό προσωπικό να περιορίζεται σε αυτά, όπως είναι η συλλογή δεδομένων και αξιών μιλώντας με μέλη της οικογένειας. Στο εξωτερικό ιατρείο η συμπληρωματική φροντίδα θα μπορούσε να περιλαμβάνει την λήψη ζωτικών σημείων, την λήψη αίματος, την κατάρτιση των ασθενών και την εκπαίδευση για την σωστή παρακολούθησή τους προκειμένου να επιτευχθεί η βελτίωση της αξιοποίησης των πόρων του νοσοκομείου, να μειωθεί η αναμονή και η διαδικασία μεταφοράς του ασθενή με στόχο πάντα τη σωστή προετοιμασία παροχή και φροντίδα των ασθενών αλλά και την διασφάλιση ποιότητας της παρεχόμενης υπηρεσίας.

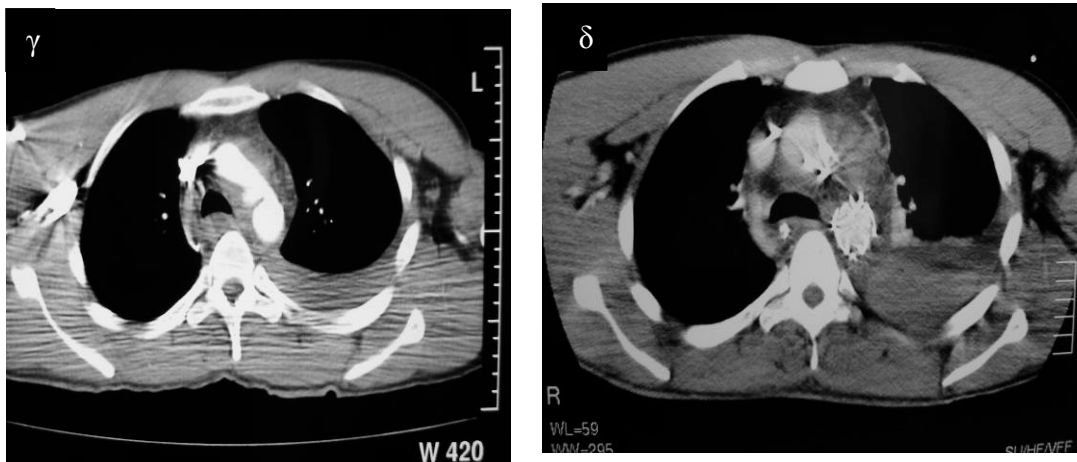
Τραυματικές ρήξεις ισθμού αορτής

Οι τραυματικές ρήξεις της αορτής παρατηρούνται στο 1% των τροχαίων ατυχημάτων και αποτελούν την 2^η συχνότερη αιτία θανάτου μετά τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Ο μηχανισμός της κάκωσης περιλαμβάνει την αιφνίδια και ισχυρή οριζόντια ή κάθετη επιβράδυνση του σώματος, την συμπίεση του θώρακα ή την σύνθλιψη του θωρακικού τοιχώματος με κάμψη της σπονδυλικής στήλης. Η κατιούσα θωρακική αορτή καθλώνεται στο τοίχωμα ενώ η καρδιά και τα μεγάλα αγγεία παραμένουν σχετικά κινητά με αποτέλεσμα την ρήξη του ισθμού, το σημείο δηλαδή κατάφυσης του αρτηριακού συνδέσμου (3).

Η θνητότητα της νόσου αν δεν αντιμετωπιστεί είναι υψηλή, 30% των ασθενών θα πεθάνουν τις πρώτες 6 ώρες, 40-50% στο πρώτο 24ωρο ενώ 90% μέσα σε 4 μήνες, για αυτό η έγκαιρη διάγνωση είναι υψίστης σημασίας. Εξέταση εκλογής για την διάγνωση αποτελεί πλέον η CT αγγειογραφία η οποία έχει υψηλή ευαισθησία (της τάξης του 100%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία. Από την στιγμή που η διάγνωση επιβεβαιώνεται, ο άρρωστος πρέπει να αντιμετωπιστεί. Η κλασική μέθοδος αντιμετώπισης των ασθενών αυτών είναι η χειρουργική αποκατάσταση με αριστερή οπισθοπλάγια θωρακοτομή στο 4^ο μεσοπλεύριο διάστημα, η οποία όμως παρά τις εξελίξεις των χειρουργικών τεχνικών εξακολουθεί να παρουσιάζει υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής θνητότητας (15-30%) και παραπληγίας (13-14%). Η ενδοαυλική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών αποτελεί μια ασφαλή και αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο με καλά αποτελέσματα, αν και σαφή υπεροχή όσον αφορά τα ποσοστά θνητότητας και παραπληγίας δεν έχουν ακόμα διαπιστωθεί. Πολλές φορές η ανάγκη αντιμετώπισης συνυπαρχόντων σοβαρών κακώσεων αποκλείει την χρήση ηπαρίνης η οποία είναι απαραίτητη για την καρδιοπνευμονική παράκαμψη που χρησιμοποιείται στα ανοικτά χειρουργεία, επομένως η αποκατάσταση των αορτικών τραυμάτων πρέπει να αναβληθεί. Μια τέτοια αναβολή από την άλλη μπορεί να αποβεί μοιραία για τον άρρωστο, οπότε η άμεση αντιμετώπιση με την ενδοαυλική μέθοδο είναι σε θέση να προλάβει θανατηφόρες επιπλοκές (4).

Περιορισμοί της ενδοαυλικής τοποθέτησης μοσχεύματος αποτελούν η θέση της ρήξης, η αγγειακή πρόσβαση (μικρή διάμετρος λαγονομηριαίων αρτηριών) και η διαθεσιμότητα του μοσχεύματος σε επείγουσα βάση (5). Επειδή συνήθως πρόκειται για νέους ασθενείς, η μορφολογία του αορτικού τους τόξου (οξεία γωνία) καθιστά δύσκολη κάποιες φορές την σωστή καθήλωση και προσαρμογή της ενδοπρόθεσης με αποτέλεσμα την παρουσία ενδοδιαφυγών τύπου I ή, ακόμα χειρότερα, την κατάρρευση του μοσχεύματος και την πλήρη απόφραξη της αορτής. Σημαντική προϋπόθεση αποτελεί και η ύπαρξη επαρκούς κεντρικής και περιφερικής ζώνης καθήλωσης του μοσχεύματος τουλάχιστον 1-2 cm. Τέλος, λόγω της θέσης της ρήξης, συχνά είναι απαραίτητη η κάλυψη της αριστερής υποκλειδίου έτσι ώστε να επιτευχθεί επαρκής κεντρική στεγανοποίηση του μοσχεύματος, αυξάνοντας το μήκος της κεντρικής ζώνης καθήλωσης. Η απόφραξη αυτή γίνεται συνήθως καλά ανεκτή από τον άρρωστο μιας και η βασική αρτηρία αιματώνεται από αμφότερες τις σπονδυλικές, ενώ το αριστερό άνω άκρο συνεχίζει να αρδεύεται ικανοποιητικά από παράπλευρους αρτηριακούς κλάδους (Εικόνα 2).





Εικόνα 2 (α,β,γ,δ). α) Αγγειογραφία για ρήξη ισθμού αορτής, β) Επιτυχής αποκατάσταση stent-graft ψευδοανευρύσματος, γ) Μετεπεμβατικός έλεγχος CT scan μετά από ψευδοανεύρυσμα και δ) Μετεπεμβατικός έλεγχος CT scan μετά από αποκατάσταση με stent-graft.

Νοσηλευτική παρέμβαση

Δεδομένης της βαρύτητας του περιστατικού, η νοσηλευτική παρέμβαση μπορεί σε πρώτο χρόνο να αφορά συνεργασία για διασωλήνωση, κάλυψη των αναγκών του ασθενή σε αίμα και παράγοντες που θα του εξασφαλίσουν ομαλή διεγχειρητική και μετεγχειρητική πορεία (6). Ο ασθενής σε αυτή την περίπτωση αποτελεί ένα πολυσύνθετο χειρουργικό πρόβλημα διότι έχει συνοδές κακώσεις θώρακα, κοιλίας και άκρων. Προέχει η αντιμετώπιση του ασθενή κατά προτεραιότητα και στο σύνολό των αναγκών του έτσι ώστε να εξασφαλιστεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα προς όφελός του.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΩΝ ΠΡΟΘΕΣΕΩΝ

Η ενδοαυλική μέθοδος αποκατάστασης παθήσεων της κατιούσας θωρακικής αορτής έχει αρκετά πλεονεκτήματα, έχει όμως και περιορισμούς.

Είναι μέθοδος λιγότερο επεμβατική, λιγότερο επώδυνη, ταχύτερη, που μπορεί να πραγματοποιηθεί και υπό τοπική αναισθησία, με καλά αποτελέσματα στα χέρια έμπειρων επεμβατιστών. Προσφέρει τη δυνατότητα γρήγορης κινητοποίησης των ασθενών και ελαχιστοποιεί την παραμονή τους στο νοσοκομείο ή τη ΜΕΘ. Επιπλέον αποτελεί μέθοδο ιδιαίτερα χρήσιμη σε επείγουσες καταστάσεις με λιγότερες περιεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ προσφέρεται ως καλή εναλλακτική επιλογή σε ακατάλληλους για ανοικτό χειρουργείο, υψηλού κινδύνου ασθενείς. Η αποφυγή της θωρακοτομής και ο αερισμός του αντίπλευρου από την βλάβη μόνο πνεύμονα μειώνει σημαντικά τις αναπνευστικές επιπλοκές, ενώ η αποφυγή αποκλεισμού της αορτής μειώνει σημαντικές επιπλοκές όπως είναι η παραπληγία, η νεφρική ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο περιφερικός εμβολισμός.

Πολλοί από τους ασθενείς προς αντιμετώπιση παρουσιάζουν ήδη μεγάλη απώλεια αίματος και η ενδοαυλική αντιμετώπισή τους περιορίζει κάθε επιπλέον απώλεια στο ελάχιστο (5).

Εκτός των πλεονεκτημάτων που αναφέρθηκαν, η μέθοδος συνοδεύεται και από περιορισμούς. Για την πραγματοποίηση της απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η ύπαρξη κατάλληλα διαμορφωμένων χώρων (υβριδικές αίθουσες χειρουργείου) καθώς και η διαθεσιμότητα των υλικών. Οι έμπειροι χειριστές της μεθόδου είναι λίγοι και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθησης δεν υπάρχουν. Απαιτεί κατάλληλη ανατομία αγγειακών κλάδων για την εισαγωγή και προώθηση, αλλά και για την αποτελεσματική τελική προσαρμογή και

καθήλωση του μοσχεύματος. Περιορισμοί της χρήσης της αποτελούν ακόμα η αλλεργία στα σκιαγραφικά μέσα και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ενώ με εξαίρεση ίσως τα ανευρύσματα, στις υπόλοιπες των περιπτώσεων δεν προσφέρει ριζική θεραπεία.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΛΑΒΗΣ, ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ

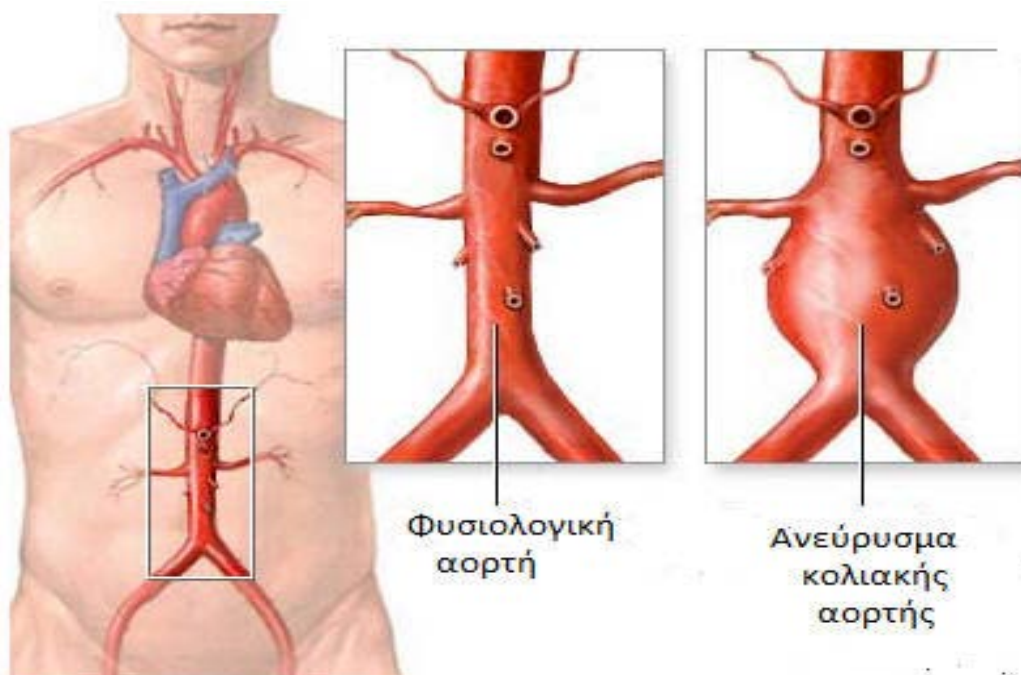
Αν ένας ασθενής κριθεί υποψήφιος για την τοποθέτηση ενδοαυλικής ενδοπρόθεσης, σειρά παραγόντων πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν. Ο βασικότερος είναι η τοποθεσία και η μορφολογία της βλάβης. Ο εγγύς αυχένας πρέπει να έχει ικανοποιητική διάμετρο, μήκος, γωνία και απουσία θρόμβου όπως και η περιφερική ζώνη καθήλωσης. Οι ζώνες καθήλωσης πρέπει να έχουν μήκος 1,5-2,5 cm έτσι ώστε να είναι δυνατή η στεγανοποίηση των άκρων πρόσφυσης του μοσχεύματος στο αορτικό τοίχωμα κατά την τοποθέτηση. Σημαντικό παράγοντα επίσης αποτελεί η απόσταση της βλάβης από την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου και της κοιλιακής αρτηρίας, επιθυμητό μήκος είναι αυτό των 1,5-2,5cm. Σε μερικές περιπτώσεις, για την καλύτερη επαφή μοσχεύματος-τοιχώματος, ο αποκλεισμός της αριστερής υποκλειδίου κρίνεται απαραίτητος. Γωνιωμένες, κωνικές ή θρομβωμένες ζώνες καθήλωσης έχουν ως αποτέλεσμα την κακή στεγανοποίηση. Ελικώσεις της κοιλιακής ή της θωρακικής αορτής ή έντονη γωνίωση του αορτικού τόξου, που συναντάται συνήθως στους νέους ασθενείς, αποτελούν ένα ακόμα πρόβλημα στην τοποθέτηση. Το αγγείο εισόδου της ενδαγγειακής συσκευής, δηλαδή η κοινή μηριαία αρτηρία αλλά και οι λαγόνιες αρτηρίες πρέπει να έχουν ικανοποιητική διάμετρο, όσο το δυνατόν λιγότερες ελικώσεις, αποτιτανώσεις και αθηρωματικές πλάκες (5). Τέλος η εγκάρσια διάμετρος των ζωνών καθήλωσης πρέπει να είναι τέτοια ώστε να υποστηρίζει το μόσχευμα όταν αυτό εκπτυχθεί. Κοντός, κωνικός εγγύς αυχένας με γωνία μικρότερη των 120° και σημαντικού βαθμού απόφραξη λαγόνιων αρτηριών αποτελούν αντένδειξη στη τοποθέτηση ενδοαυλικού μοσχεύματος (Εικόνα 3).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η ενδοαυλική μέθοδος, παρά την σχετική ασφάλειά της, δεν είναι άμοιρη επιπλοκών (7). Παρουσιάζει πρώιμες και αψώτερες επιπλοκές οι οποίες είναι :

1. Παραπληγία: Αν και τα ποσοστά παραπληγίας με την ενδοαυλική μέθοδο είναι χαμηλότερα από αυτά του ανοικτού χειρουργείου, συνεχίζει να αποτελεί σημαντική επιπλοκή. Φαίνεται πως η επίπτωση της παραπληγίας σχετίζεται με προηγούμενη επιδιόρθωση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής εξαιτίας της έλλειψης παράπλευρης κυκλοφορίας από τις οσφυϊκές ή τις υπογάστριες, ή αποκλεισμό μεγάλου τμήματος της θωρακικής αορτής που καταργεί αρκετές από τις βατές μεσοπλεύριες αρτηρίες. Μέτρα προστασίας του νωτιαίου μυελού, όπως η παροχέτευση του ENY, η χρήση στεροειδών και η πρόληψη της υπότασης πρέπει να χρησιμοποιούνται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (8).
2. Ενδοδιαφυγές: Αποτελούν μια ακόμα σημαντική επιπλοκή. Η συχνότητά εμφάνισής τους είναι μικρότερη από ότι στην επιδιόρθωση της κοιλιακής αορτής. Υπάρχουν 4 τύποι ενδοδιαφυγών, όμως αυτός που απαντάται συχνότερα κατά την τοποθέτηση μοσχευμάτων στην θωρακική αορτή είναι αυτός που προκύπτει από διαρροές στα σημεία πρόσφυσης του μοσχεύματος ή αλλιώς ενδοδιαφυγή τύπου I.
3. Εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερικά έμβολα: Κατά τους χειρισμούς τοποθέτησης του μοσχεύματος εμβολικό υλικό από αθηρωματικές πλάκες του τοιχώματος μπορεί να αποσπαστεί και να οδηγηθούν μέσω της κυκλοφορίας κεντρικά ή περιφερικά.

4. Ρήξη ψευδούς αυλού.
5. Νεφρική ανεπάρκεια από την χρήση σκιαγραφικού.
6. Ρήξη, μετακίνηση, κατάρρευση ή επιμόλυνση του μοσχεύματος.



Εικόνα 3. Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (www.incardiology.gr)

Το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής δεν είναι σπάνια πάθηση. Αφορά κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας, 60 ετών και άνω, γι' αυτό και τις περισσότερες φορές συνοδεύεται και από άλλες παθήσεις, κυρίως αγγειακές, όπως καρδιακές, νεφρικές και των κάτω άκρων, αλλά και αναπνευστικές, ή ακόμη συνυπάρχει με κάποια κακοήγη νεοπλασία.

Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής καλείται μία ευάλωτη περιοχή στην αορτή, το κύριο αγγείο που μεταφέρει αίμα από την καρδιά στο υπόλοιπο σώμα. Όταν το αίμα ρέει διαμέσου της αορτής, ασκείται πίεση στα τοιχώματα της αορτής, με αποτέλεσμα η τελευταία να διευρύνεται και να μοιάζει σαν φουσκωμένο μπαλόνι.

Εάν οι διαστάσεις της ανευρυσματικής περιοχής αυξηθούν σημαντικά, τότε υπάρχει μεγάλος κίνδυνος ρήξης του αγγείου. Συχνότερα τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής εντοπίζονται κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών. Το ανεύρυσμα σε πολλές περιπτώσεις επεκτείνεται και σε αγγεία της λεκάνης και των μηρών. Όταν το ανεύρυσμα προσεγγίσει τη διάμετρο των 5 εκ., τότε υπάρχει άμεση ένδειξη να αντιμετωπισθεί, διότι έχει πολύ αυξημένες πιθανότητες να ραγεί. Ο κίνδυνος ρήξης ενός ανευρύσματος με διαστάσεις <5 εκ., είναι περίπου ίδιος με τον κίνδυνο που αντιμετωπίζει ένας ασθενής που υποβάλλεται σε μέσης δυσκολίας χειρουργείο. Σε περίπτωση ρήξεως ανευρύσματος, η πιθανότητα επιβίωσης του ασθενούς είναι χαμηλή, με ένα ποσοστό 80-90% των ρήξεων να καταλήγουν σε θάνατο. Αυτοί οι θάνατοι μπορούν να αποφευχθούν, ένα γίνει εγκαίρως η διάγνωση και η αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων αυτών (9).

Συχνότητα ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

Περίπου 1 στους 250 ασθενείς άνω των 50 ετών θα πεθάνει από ραγέν ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής ανευρίσκεται σε περίπου 8% των ατόμων ηλικίας >65 ετών.

Οι άνδρες έχουν 4 φορές πιο μεγάλη πιθανότητα από τις γυναίκες να πάθουν ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Τα άτομα με τον μεγαλύτερο κίνδυνο είναι κυρίως καπνιστές άνδρες, ηλικίας >60 ετών οι οποίοι έχουν ιστορικό αθηρωματικής νόσου. Σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας είναι η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού (ιδίως η ύπαρξη γυναικών στην οικογένεια με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής). Οι καπνιστές έχουν 4 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο από τους μη καπνιστές να νοσήσουν από ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Το 50% των ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονται τελικά πεθαίνουν από αυτήν την αιτία (10).

Συμπτώματα ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

Το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής καλείται και σιωπηλός δολοφόνος, διότι συχνά δεν δίνει προφανή συμπτώματα στους ασθενείς. Τρία στα 4 ανευρύσματα δεν έχουν δώσει κανένα σύμπτωμα, μέχρι τη στιγμή που διαγιγνώσκονται. Σε περίπτωση ύπαρξης συμπτωματολογίας, τότε αυτή περιλαμβάνει τα ακόλουθα (11):

- Κοιλιακός πόνος συνεχής ή περιοδικός
- Πόνος στην πλάτη, με αντανάκλαση σε πόδια, γλουτούς και βουβωνική περιοχή
- Αίσθημα παλμών στην κοιλιακή χώρα

Όταν το ανεύρυσμα ραγεί, τότε η συμπτωματολογία τροποποιείται ως εξής:

- Έντονος πόνος στην πλάτη ή την κοιλιακή χώρα
- Ωχρότητα
- Ξηροστομία, υπερβολική δίψα
- Εμετός και ναυτία
- Εικόνα σοκ, με ρίγη, ναυτία, ιλιγγους, λιποθυμία, ιδρώτες, έντονη ταχυκαρδία και ξαφνική αδυναμία

Διάγνωση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

Η κλινική εικόνα του είναι τις περισσότερες φορές ανύπαρκτη, η δε διάγνωσή του τυχαία, κυρίως όταν ο ασθενής υποβάλλεται σε εξετάσεις για μια άλλη πάθηση. Ευθύς μόλις διαγνωσθεί, θεωρητικά η εξέλιξή του από πλευράς αυξήσεως της διαμέτρου είναι σταθερά αυξητική και η τελική κατάληξη είναι η ρήξη του ανευρύσματος, μια επιπλοκή η οποία τις περισσότερες φορές είναι θανατηφόρος.

Σε μερικές περιπτώσεις το ανεύρυσμα διαγιγνώσκεται με μία απλή φυσική εξέταση του ασθενούς, κατά την οποία ο ιατρός αισθάνεται το ανεύρυσμα σαν μία μαλακή, παλλόμενη μάζα στην κοιλιακή χώρα του ασθενούς (12).

Ωστόσο, η πιο διαδεδομένη διαγνωστική εξέταση είναι ο υπέρηχος στην περιοχή του ανευρύσματος. Άλλες μέθοδοι είναι η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η αρτηριογραφία.

Θεραπεία ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

1. Προσεκτική παρακολούθηση του ανευρύσματος

Μικρού μεγέθους ανευρύσματα, διαμέτρου <5 εκ., τα οποία δεν αυξάνονται ταχέως σε μέγεθος, ή που δεν προκαλούν συμπτωματολογία έχουν μειωμένη πιθανότητα ρήξεως και συχνά δεν απαιτούν άλλη θεραπεία, παρά την τακτική παρακολούθησή τους. Αυτή περιλαμβάνει τη

διενέργεια υπερηχογραφικού ελέγχου σε τακτά χρονικά διαστήματα για να καθοριστεί εάν και κατά πόσο το ανεύρυσμα έχει μεγαλώσει.

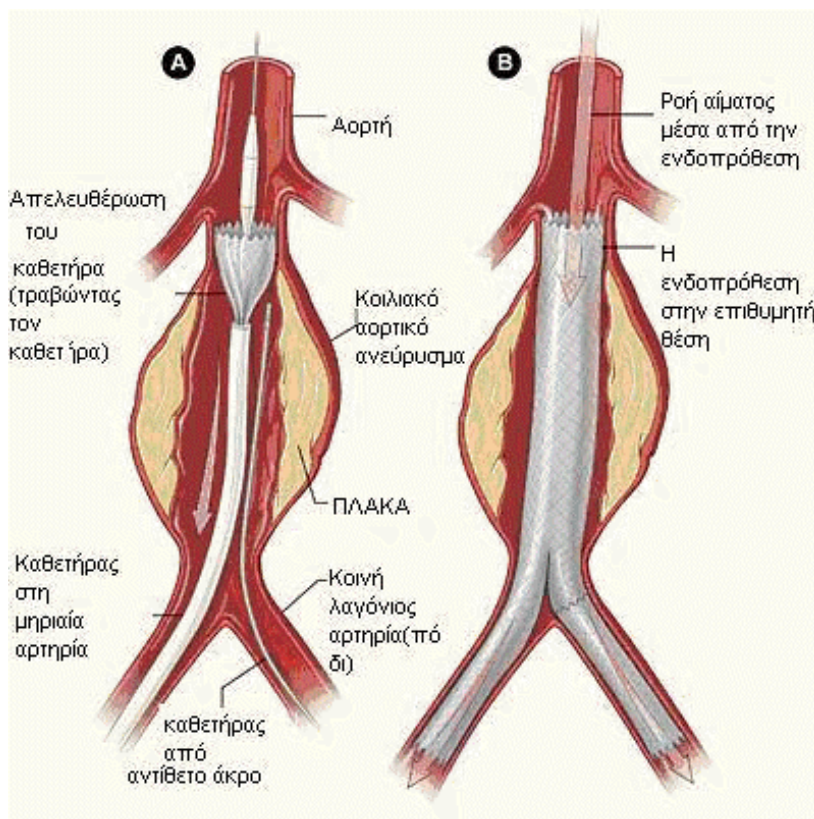
2. Χειρουργική Επέμβαση

Η πιο διαδεδομένη θεραπεία εκλογής που εφαρμόζεται σε μεγάλα, μη ραγέντα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής, είναι η ανοικτή χειρουργική επέμβαση, που διενεργείται από αγγειοχειρουργό (13).

Η διαδικασία περιλαμβάνει μία τομή ακριβώς κάτω από το στέρνο έως την ηβική σύμφυση. Ο χειρουργός συσφίγγει με λαβίδα την αορτή, διανοίγει το ανεύρυσμα και τοποθετεί ένα μόσχευμα το οποίο τελικά αποκαθιστά τη ροή του αίματος. Η ροή του αίματος περνάει τελικά από το μόσχευμα το οποίο και προστατεύει το ήδη αδύναμο αορτικό τοίχωμα από τις πιέσεις του καρδιακού παλμού.

Όταν ένα ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής (παθολογική διάταση του τοιχώματος της αορτής στην περιοχή της κοιλίας) αποκτήσει διάμετρο 5 εκατοστά ή περισσότερο, η πιθανότητα ρήξης του φτάνει στο 20%. Αυτή είναι μια επικίνδυνη κατάσταση, από την οποία μόνο 10% με 20% των ασθενών επιβιώνουν. Αν ένα κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα μεγαλώσει τόσο είναι απαραίτητο να αποκατασταθεί.

Το ανοικτό χειρουργείο ήταν παραδοσιακά η μέθοδος αποκατάστασης του κοιλιακού αορτικού ανευρύσματος. Εντούτοις το 1999 ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων ενέκρινε τη χρήση επικαλυμμένων ενδοπρόθεσεων (stent graft) για τα κοιλιακά αορτικά ανευρύσματα, παρέχοντας ως εναλλακτική μέθοδο μια ελάχιστα επεμβατική παρέμβαση (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Επεμβατική Αποκατάσταση (www.incardiology.gr)

Τι είναι η επικαλυμμένη ενδοπρόθεση (stent graft)

Στην αποκατάσταση κοιλιακού αορτικού ανευρύσματος με ενδοπρόθεση (stent graft), ένας επεμβατικός ακτινολόγος με μια ομάδα άλλων γιατρών (αναισθησιολόγος, αγγειοχειρουργός) εισάγουν έναν μακρύ, λεπτό σωλήνα (που λέγεται καθετήρας) μέσω μιας μικρής τομής στη βουβωνική περιοχή ως την περιοχή του ανευρύσματος. Μέσω του καθετήρα ο ακτινολόγος τοποθετεί ένα υφασμάτινο αυλό (μόσχευμα-graft) που είναι αρκετά μακρύς ώστε να εκτείνεται σε όλη την διατεταμένη περιοχή της αορτής. Ο αυλός αυτός συγκρατείται στην περιοχή από έναν νάρθηκα (stent) που είναι ένας μεταλλικός δικτυωτός σκελετός. Ο νάρθηκας (stent) ασκεί πίεση μεταξύ του μόσχευματος (graft) και της αρτηρίας ώστε το μόσχευμα (graft) να στερεώνεται σφιχτά στη θέση του. Το αίμα έτσι ρέει μέσα από το μόσχευμα και προσπερνά το ανεύρυσμα. Χωρίς την πίεση του ρέοντος αίματος το ανεύρυσμα δεν κινδυνεύει πια να ραγεί (δηλαδή να σπάσει) και τελικά συρρικνώνεται (3).

Αίτια τοποθέτησης ενδαγγειακής επικαλυμμένης ενδοπρόθεσης σε κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα

Οι επικαλυμμένες ενδοπροθέσεις κοιλιακών αορτικών ανευρυσμάτων χρησιμοποιούνται για την παράκαμψη μεγάλων ανευρυσμάτων στο κοιλιακό τμήμα της αορτής, που διαφορετικά θα έσπαγαν και θα προκαλούσαν επικίνδυνες καταστάσεις.

Δεν είναι όλοι κατάλληλοι για τοποθέτηση ενδοπρόθεσης. Άτομα που μπορεί να είναι κατάλληλα επιλέγουν αυτή την μέθοδο έναντι του χειρουργείου για τους ακόλουθους λόγους:

- Σημαντικά λιγότερες μέρες νοσηλείας (1-3 μέρες έναντι 5-7 μέρες μετά από χειρουργείο)
- Σημαντικά ταχύτερη ανάρρωση (μέσος όρος 11 μέρες έναντι 47 μετά από χειρουργείο)
- Αποφεύγονται οι κίνδυνοι που σχετίζονται με ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση
- Δεν μπορούν να λάβουν γενική αναισθησία
- Δεν μπορούν ή δεν θέλουν να λάβουν μετάγγιση αίματος που μπορεί να είναι απαραίτητη στη διάρκεια του χειρουργείου
- Δεν είναι υποψήφιοι για ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση λόγω άλλων προβλημάτων υγείας (14)

Κίνδυνοι από την αποκατάσταση κοιλιακού αορτικού ανευρύσματος με επικαλυμμένη ενδοπρόθεση

Υπάρχουν ορισμένοι κίνδυνοι από την αποκατάσταση ανευρύσματος με ενδαγγειακή επικαλυμμένη ενδοπρόθεση, οι οποίοι είναι σαφώς λιγότεροι από αυτούς που σχετίζονται με την χειρουργική αποκατάσταση (15).

Εφόσον ο καθετήρας εισάγεται μέσα στα αγγεία, υπάρχει ο κίνδυνος τραυματισμού του αγγείου, εκχύμωσης ή αιμορραγίας στο σημείο της παρακέντησης ή μόλυνσης της τομής. Σπάνια αλλά επικίνδυνη επιπλοκή είναι η αλλεργική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Είναι πιθανό η ενδοπρόθεση να μετακινηθεί ή να παρουσιάσει διαρροή μετά την αποκατάσταση. Αν κάτι τέτοιο συμβεί, αίμα συνεχίζει να ρέει μέσα στο ανεύρυσμα και δυνητικά μπορεί να προκληθεί μεγέθυνση του ανευρύσματος ή ρήξη αυτού. Διαρροές μπορεί να συμβούν στο 10% των ασθενών και οι περισσότερες περιπτώσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν μη χειρουργικά (3).

Καταστάσεις που πρέπει να γίνουν γνωστές κατά τη λήψη ιστορικού από το νοσηλευτικό προσωπικό

Πριν την εξέτασή σας ο επιβλέπων επεμβατικός ακτινολόγος σας πρέπει να γνωρίζει αν κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις σας αφορά:

- Προηγούμενη αντίδραση στο ιώδιο
- Προηγούμενη αντίδραση στην αναισθησία
- Διαταραχή της πηκτικότητας
- Καρδιοαναπνευστική νόσος
- Παρούσα εγκυμοσύνη

Οι νοσηλευτές φροντίζουν ώστε να δοθούν(7)

- Οδηγίες για την προετοιμασία
- Πλήρης προετοιμασία του παχέος εντέρου πριν τη διαδικασία (ειδικές οδηγίες)
- Προετοιμασία για διαμονή στο νοσοκομείο για ένα βράδυ
- Κάποιος να οδηγήσει για τη μεταφορά του ασθενούς προς και από το νοσοκομείο (9)

Τι να αναμένετε στη διάρκεια της διαδικασίας

Πριν την ημερομηνία της επέμβασης ο ασθενής υποβάλλεται σε προ-επεμβατικές εξετάσεις, που περιλαμβάνουν μια αξονική τομογραφία κοιλίας και πιθανώς αγγειογραφία. Οι εξετάσεις αυτές επιτρέπουν στον ακτινολόγο να απεικονίσει το ανεύρυσμα και να καθορίσει τον τύπο και το μέγεθος της ενδοπρόθεσης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Συμπληρώνονται κάποια έντυπα, ώστε ο ακτινολόγος να γνωρίζει το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και ένα έντυπο συγκατάθεσης.

Όταν ο ασθενής προσέλθει για την επέμβαση θα του ζητηθεί να φορέσει κατάλληλο ρούχο. Αφού απαντηθούν οι όποιες απορίες ο τεχνολόγος τοποθετεί έναν ενδοφλέβιο καθετήρα και συνδέει τον ασθενή με διάφορες συσκευές παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού του ρυθμού στη διάρκεια της διαδικασίας. Μπορεί να λάβει γενική ή επισκληρίδιο αναισθησία και η επέμβαση λαμβάνει χώρα στην αίθουσα αγγειογραφιών.

Το σημείο εισόδου στη βουβωνική περιοχή θα καθαριστεί. Ένα μηχάνημα ακτινοσκόπησης θα τοποθετηθεί πάνω από την κοιλιά του. Γίνεται τομή στη βουβωνική περιοχή και ένας καθετήρας εισάγεται στην αρτηρία. Χρησιμοποιώντας τις εικόνες της ακτινοσκόπησης, ο ακτινολόγος προωθεί τον καθετήρα ως τη θέση του ανευρύσματος. Η ενδοπρόθεση προωθείται μέσω του καθετήρα στη θέση του ανευρύσματος. Αφού απελευθερωθεί από τον καθετήρα, η ενδοπρόθεση διατείνεται στο απαραίτητο μέγεθος. Ο καθετήρας στη συνέχεια αποσύρεται και η τομή πιέζεται για να σταματήσει η αιμορραγία. Στη συνέχεια γίνεται αξονική τομογραφία και υπερηχογράφημα ώστε ο ακτινολόγος να επιβεβαιώσει ότι η ενδοπρόθεση έχει τοποθετηθεί στην κατάλληλη θέση (16).

Η διαδικασία διαρκεί από δύο ως τέσσερις ώρες. Ο ασθενής διαμένει στο νοσοκομείο δύο με τρεις νύχτες.

Ανάρρωση από την επέμβαση

Αμέσως μετά την επέμβαση ο ασθενής πρέπει να μείνει κλινήρης για 4 με 6 ώρες για να ξεκινήσει η επούλωση της τομής ή των τομών. Χρειάζεται εντατική ενυδάτωση ώστε το σώμα να αποβάλει το σκιαγραφικό που χορηγήθηκε στη διάρκεια της επέμβασης.

Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν ενοχλήσεις ή/και παρενέργειες για μερικές μέρες μετά την επέμβαση. Παρενέργειες είναι το οίδημα του άνω τμήματος του μηρού, αστάθεια των κάτω άκρων, ναυτία, έμετος, πόνος στο κάτω άκρο ή αίσθημα παλμών, καταβολή, απώλεια όρεξης και απουσία εντερικών ήχων που συνήθως υποχωρούν γρήγορα (16,17).

Πολλοί ασθενείς βγαίνουν από το νοσοκομείο την επόμενη μέρα της διαδικασίας. Εντούτοις, πολλές φορές μπορεί να απαιτηθεί μακρύτερη διαμονή. Οι περισσότεροι ασθενείς επιστρέφουν στη κανονική τους δραστηριότητα εντός δύο εβδομάδων μετά την επέμβαση.

Παρακολούθηση

Χρειάζεται ετήσια παρακολούθηση με αξονική τομογραφία μετεπεμβατικά σε 1, 3, 6 και 12 μήνες και με υπερηχογράφημα για να εξασφαλίσουμε ότι η ενδοπρόθεση έχει παραμείνει στη θέση της και ότι παρακάμπτεται ικανοποιητικά το αίμα από το ανεύρυσμα ώστε αυτό να συρρικνώνεται (17).

Νοσηλευτική παρέμβαση

Όπως σε κάθε ασθενή, έτσι και στον ασθενή που φτάνει στην Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας, εκτός των ιδιαίτερων αναγκών και καταστάσεων που πρέπει να αντιμετωπισθούν πρέπει να επιτευχθούν και οι παρακάτω στόχοι που αφορούν διεθνείς στόχους για την ασφάλεια των ασθενών όπως αυτοί τέθηκαν το 2006.

- Μείωση κινδύνου από πτώση. Σωστή μεταφορά σύμφωνα με την κατάσταση, την βαρύτητα και τους τραυματισμούς του ασθενή, τόσο στο χειρουργικό τραπέζι όσο και μετεγχειρητικά.
- Μείωση κινδύνου από νοσοκομειακές λοιμώξεις. Παρακολούθηση και καταγραφή του ποσοστού των λοιμώξεων από την επιτροπή, διαδικασία τοποθέτησης και περιποίησης κεντρικών φλεβικών γραμμών, απολύμανση των εργαλείων και των χώρων, ασηψία και ιδιαίτερη έμφαση στο πλύσιμο των χεριών του προσωπικού, το οποίο είναι εξαιρετικά σημαντικό για την πρόληψη λοιμώξεων.
- Διασφάλιση σωστού ασθενή και σωστής επέμβασης (ταυτοποίηση ασθενών). Η διαδικασία διασφάλισης πραγματοποιείται από την μεταφορά του από τον όροφο ως τα επείγοντα και μέχρι την επεμβατική αίθουσα και αφορά όλους τους εμπλεκόμενους ιατρούς, νοσηλευτές και τραυματιοφορείς. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν επικοινωνεί πρέπει να αναγράφεται στο βραχιόλι ονοματεπώνυμο και ημερομηνία γέννησης που θα συνοδεύει τον ασθενή παντού.
- Βελτίωση ασφάλειας φαρμάκων υψηλού κινδύνου. Τέτοια είναι η ινσουλίνη, τα οπιοειδή και ναρκωτικά, αμπούλες KCl και φωσφόρου, ηπαρίνη και διαλύματα NaCl πάνω από 0,9%. Τα φάρμακα αυτά, όπως και τα σκιαγραφικά που χρησιμοποιούνται στη Μονάδα επεμβατικής ακτινολογίας, φυλάσσονται σε ξεχωριστό χώρο από τα υπόλοιπα και η χρήση τους γίνεται μόνο από έμπειρο προσωπικό.
- Σωστή επικοινωνία και οδηγίες. Ως γενική αρχή, στο νοσοκομείο ισχύει ότι όλες οι οδηγίες για την νοσηλεία των ασθενών πρέπει να είναι γραπτές και ενυπόγραφες. Σε επείγουσα βάση η οδηγία δίνεται προφορικά, επιβεβαιώνεται δεύτερη φορά και κατόπιν εκτελείται.

Ο σωστός συντονισμός των ενεργειών που σχετίζονται με την αντιμετώπιση της κατάστασης του ασθενή έχει σαν γνώμονα τον ίδιο τον ασθενή στο σύνολό του, την προάσπιση και την διαφύλαξη της υγείας του. Με τον τρόπο αυτό κάθε ασθενής θα έχει λάβει την μέγιστη δυνατή φροντίδα κατά την νοσηλεία του και θα έχουν ικανοποιηθεί οι ανάγκες του με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρά την σημαντική πρόοδο της ενδαγγειακής χειρουργικής την τελευταία δεκαετία η ενδοαυλική μέθοδος TEVAR κερδίζει συνεχώς έδαφος. Τα πρώιμα αποτελέσματά της μεθόδου είναι μεν ενθαρρυντικά, τα μέσα όμως και μακροπρόθεσμα δημιουργούν αμφιβολίες και σκεπτικισμό. Η εξελισσόμενη αυτή μέθοδος έχει εφαρμοστεί κυρίως στην αντιμετώπιση θωρακικών ανευρυσμάτων και οξέων διαχωρισμών.

Η ενδοαυλική μέθοδος υπερτερεί έναντι της ανοικτής χειρουργικής μεθόδου στην αντιμετώπιση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής EVAR στην άμεση μετεπεμβατική θνητότητα, στην απώλεια αίματος, στο χρόνο νοσηλείας, στο χρόνο παραμονής στη μονάδα εντατικής ενώ υστερεί στο ποσοστό των επανεπεμβάσεων.

Οι σαφείς ενδείξεις της όμως παραμένει να διευκρινιστούν, ενώ η μακροπρόθεσμη ανθεκτικότητά των μοσχευμάτων παραμένει άγνωστη.

Αυτό που πρέπει ακόμα να σημειωθεί είναι πως οι επεμβάσεις αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται σε ειδικά διαμορφωμένες χειρουργικές αίθουσες με αρμονική συνεργασία καρδιοχειρουργών, αναισθησιολόγων, ακτινολόγων, καρδιολόγων και νοσηλευτών έτσι ώστε οι ανάγκες των ασθενών να καλύπτονται στο σύνολό τους. Τέλος οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με την μέθοδο αυτή πρέπει να παρακολουθούνται αυστηρά και δια βίου με απεικονιστικές μεθόδους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kokotsakis J, Kaskarelis I, Misthos P, et al. Endovascular versus open repair for blunt thoracic aortic injury: short-term results. *Ann Thorac Surg* 2007;84(6):1965-1970.
2. Neuhauser B, Greiner A, Jaschke W, et al. Serious complications following endovascular thoracic aortic stent-graft repair for type B dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):58-63.
3. Katzen BT, Dake MD, MacLean AA, et al. Endovascular repair of abdominal and thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 2005;112(11):1663-1675.
4. Gowda RM, Misra D, Tranbaugh RF, et al. Endovascular stent grafting of descending thoracic aortic aneurysms. *Chest* 2003;124(2):714-719.
5. Nienaber CA, Kische S, Ince H. Thoracic Aortic Stent-Graft Devices: Problems, Failure Modes, and Applicability. *Semin Vasc Surg* 2007;20(2):81-89.
6. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: Systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 2008;47(5):1094-1098.
7. Eggebrecht H, Baumgart D, Radecke K, et al. Aorto-esophageal fistula secondary to stent-graft repair of the thoracic aorta. *J Endovasc Ther* 2004;11:161-167.
8. Eggebrecht H, Schmermund A, Herold U, et al. Rapid progression of discrete type a intramural hematoma: prevention of a 'procedure-related' complication by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Endovasc Ther* 2005;12:252-257.
9. Braun S, Illescas F, Fagert T, Dunnick R. Measuring abdominal aortic aneurysms on digital subtraction arteriograms. *AJR* 1985;144:997-998.
10. Karmacharya J, Parmer S, Antezana J, et al. Outcomes of accessory renal artery Occlusion during endovascular aneurysm repair *J Vasc Surg* 2006;43:8-13.
11. Fink H, Lederle F, Roth C, et al. The accuracy of physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Medicine* 2000;160:833-836.
12. Kadoglou N, Liapis C. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin* 2004;20:419-432.

13. Murphy TP. Clinical interventional radiology: serving the patient. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:401-403.
14. Ghosh J, Murray D, Paravastu S, et al. Contemporary management of aorto-iliac aneurysms in the endovascular era. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(2):182-188.
15. Prusa, Wolff K, Sahal M, et al. Abdominal aortic aneurysms and concomitant diseases requiring surgical interventions. Simultaneous operation versus staged treatment using endoluminal stent grafting. *Arch Surgery* 2005;140:686-691.
16. Rydberg J, Kopecky K, Johnson M, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Assessment with multislice CT. *AJR* 2001;177:607-614.
17. Vammen S, Lindholt J, Ostergaard L, et al. Randomized double – blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg.* 2001;88:1066-1072.

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΠΑΡΕΝΟΧΛΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Σ. Τσιτιρίδης

Νοσηλεύτης ΤΕ, Τομέας Χειρουργείου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6932564494

E-mail: stavros.kajaani@gmail.com

Περίληψη

Ο μέσος άνθρωπος περνά ένα πολύ μεγάλο μέρος της ενήλικης ζωής του στον χώρο εργασίας, συναναστρεφόμενος άλλους ανθρώπους και αναπτύσσοντας σχέσεις συνεργασίας, άμιλλας, ανταγωνισμού, φιλίας. Ο χώρος εργασίας πρέπει να χαρακτηρίζεται από συνθήκες ηρεμίας και ασφάλειας έτσι ώστε κάθε εργαζόμενος να μπορεί να αποδώσει τα μέγιστα. Σε χώρους εργασίας όπως αυτόν του νοσοκομείου δημιουργούνται αναπόφευκτα μια σειρά από προβλήματα λόγω της φύσης της εργασίας, αλλά και λόγω του μεγάλου αριθμού ανθρώπων που εμπλέκονται στις διαδικασίες. Η Σεξουαλική Παρενόχληση (Σ.Π.) αποτελεί ένα από αυτά τα προβλήματα. Σημαντικό είναι να διευκρινιστεί πως θύμα και θύτης μπορεί να είναι και τα δύο φύλα και σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς(άντρας προς γυναίκα, άντρας προς άντρα, γυναίκα προς άντρα, γυναίκα προς γυναίκα). Η Σ.Π. αποτελούσε και αποτελεί πρόβλημα ταμπού για αυτό και η βιβλιογραφία που υπάρχει για αυτό το θέμα περιορίζεται στις 2-3 τελευταίες δεκαετίες. Ο φεμινισμός, η σεξουαλική απελευθέρωση, η θέσπιση νόμων για την ισότητα των δύο φύλων, ευνόησαν την δημοσιοποίηση περιστατικών Σ.Π. και κατέδειξαν τη συχνότητά της, τη σοβαρότητά και τη βαρύτητά της μέσα από τις επιπτώσεις της. Σκοπός κι αντικείμενο αυτής της εργασίας είναι: α) να εντοπίσει τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση κι εκδήλωση του φαινομένου της σεξουαλικής παρενόχλησης στον χώρο του νοσοκομείου, β) να καταδείξει την σημαντικότητα του μέσα από την διερεύνηση των συνεπειών της στο άτομο και στην εργασία του και γ) να προτείνει λύσεις και μέτρα πρόληψης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 122-129, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: σεξουαλική παρενόχληση-εργαζόμενοι νοσοκομείου, σεξουαλική παρενόχληση-νοσηλεύτριες, σεξουαλική παρενόχληση γιατροί-νοσηλευτές, παρενόχληση-γιατροί-ασθενείς-νοσηλευτές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χώρος εργασίας – ειδικά όταν περιλαμβάνει ομαδική εργασία – δημιουργεί τις συνθήκες για ανάπτυξη σχέσεων συνεργασίας, ανταγωνισμού, εξουσίας και εξάρτησης μεταξύ του προσωπικού. Παράλληλα με αυτές δημιουργούνται και σχέσεις λιγότερο υγιείς οι οποίες επηρεάζουν τόσο την ισορροπία των σχέσεων αυτών, όσο και την παραγωγικότητα και αποδοτικότητα των εργαζομένων.

Η σεξουαλική παρενόχληση αποτελεί ένα μεγάλο κεφάλαιο, γιατί πρόκειται για ένα σοβαρό πρόβλημα που έμεινε για καιρό σιωπηλά συγκαλυμμένο από ένοχη σιωπή και φόβο.

Ως σεξουαλική παρενόχληση ορίζεται οποιαδήποτε ανεπιθύμητη λεκτική, σωματική ή άλλης μορφής συμπεριφορά σεξουαλικού χαρακτήρα που αποσκοπεί ή έχει ως αποτέλεσμα την προσβολή της αξιοπρέπειας ενός προσώπου, κυρίως με τη δημιουργία εκφοβιστικού, εχθρικού, ταπεινωτικού ή επιθετικού περιβάλλοντος. Μπορεί να προέρχεται και από άνδρα και από γυναίκα, ακόμα και από άτομο του ίδιου φύλου με αυτόν που «παρενοχλείται».

Ο νόμος αποδέχεται ότι “η σεξουαλική παρενόχληση συνιστά απαράδεκτη διάκριση στην σημερινή κοινωνία και ως εκ τούτου πρέπει να τιμωρείται”, ορίζοντας πως είναι υποχρέωση των εργοδοτών να εξασφαλίζουν πως κανένας εργαζόμενος/η δεν θα δέχεται ανεπιθύμητη, προσβλητική σεξουαλική συμπεριφορά (Άρθρο 26, 3896/2010).

Ο χώρος του νοσοκομείου, αποτελώντας χώρο συνάθροισης πολλών επαγγελματιών υγείας διαφορετικών επιπέδων, αλλά και χώρο συγκέντρωσης πολλών ανθρώπων με την ιδιότητα του ασθενούς ή του συνοδού, δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την εμφάνιση περιστατικών σεξουαλικής παρενόχλησης (1,2,3).

ΤΥΠΟΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΠΑΡΕΝΟΧΛΗΣΗΣ

Υπάρχουν δύο τύποι σεξουαλικής παρενόχλησης:

- **QUID PRO QUO):** είναι η περίπτωση στην οποία ο προϊστάμενος ή άλλος ανώτερος ιεραρχικά, προσφέρει «προνόμια» ή απειλεί ανάλογα με την αντίδραση του θύματος στις «επιθυμίες» του. Περιλαμβάνει όλες εκείνες τις καταστάσεις κατά τις οποίες απαιτούνται «σεξουαλικές χάρες», για την εξασφάλιση εύνοιας (προαγωγή, μετάθεση, ευνοϊκό πρόγραμμα, κ.α.) ή την αποφυγή αρνητικών κυρώσεων (απόλυση, κακό πρόγραμμα, διασπορά δυσφημιστικών σχολίων, κ.α.) (4).
- **ΕΧΘΡΙΚΟ ΚΛΙΜΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** εδώ περιλαμβάνεται κάθε κατάσταση κατά την οποία το εργασιακό περιβάλλον καθίσταται εχθρικό ή τόσο «ερωτικό» ώστε να επηρεάζεται η εργασία του θύματος. Αυτός ο τύπος δεν μπορεί να αποτελέσει μεμονωμένο περιστατικό (4).

ΜΟΡΦΕΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΠΑΡΕΝΟΧΛΗΣΗΣ

Οι μορφές Σεξουαλικής Παρενόχλησης (Σ.Π.) είναι οι εξής:

- **ΛΕΚΤΙΚΗ:** Αυτή η μορφή μπορεί να περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ερωτικές ή ανήθικες προτάσεις, πίεση για σεξουαλική επαφή, προτάσεις για ραντεβού εκτός εργασίας με αδιευκρίνιστους σκοπούς, σχόλια σεξουαλικού περιεχομένου για το ντύσιμο το βλέμμα ή το σώμα. Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει διασπορά ψευδούς φημολογίας για την ζωή κάποιου, άσεμνες παρατηρήσεις, ή ακόμη και επίμονες ερωτήσεις για την ερωτική ζωή του
- **ΣΩΜΑΤΙΚΗ:** Είναι κάποιες φορές αμφίσημη ωστόσο είναι σημαντικό το πώς αισθάνεται ο αποδέκτης της. Εδώ περιλαμβάνονται το μασάζ στο λαιμό στους ώμους ή σε άλλα μέρη του σώματος, το άγγιγμα στα ρούχα, τα μαλλιά ή άλλα μέρη του σώματος, οι υποτιμητικοί θόρυβοι (π.χ. σφυρίγματα), οι χειρονομίες, τα «κοιτάγματα», η επιτηδευμένη έκθεση μερών του σώματος. Εύκολα μπορεί κάποιος να διακρίνει την Σ.Π. από τις φιλικές συμπεριφορές αφού οι τελευταίες σπάνια κάνουν το «θύμα» να αισθάνεται άβολα
- **ΑΛΛΗΣ ΜΟΡΦΗΣ:** Στην μορφή αυτή περιλαμβάνεται η Σ.Π. που γίνεται μέσω ηλεκτρονικών ή γραπτών μηνυμάτων. Η αποστολή e-mail με ερωτικό περιεχόμενο, η αποστολή γραπτών μηνυμάτων μέσω τηλεφώνου, η επίδειξη πορνογραφικού υλικού, σεξουαλικής γελοιογραφίας και φωτογραφιών έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια στην φαρέτρα αυτού που παρενοχλεί.

Είναι ίσως ανάγκη να διευκρινιστεί ότι το θύμα δεν είναι απαραίτητα γυναίκα, αν και η ΣΠ των γυναικών υπερέχει στατιστικά. Βέβαια αντίστοιχα κι ο θύτης δεν είναι απαραίτητα άνδρας. Μπορεί να υπάρχουν όλοι οι συνδυασμοί θύματος και θύτη, άνδρας – άνδρας, άνδρας – γυναίκα, γυναίκα – άνδρας, γυναίκα – γυναίκα (1).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα στατιστικά στοιχεία που υπάρχουν για την Ευρώπη αλλά και για τον υπόλοιπο κόσμο καταδεικνύουν την σημαντικότητα διερεύνησης του φαινομένου. Τα στοιχεία δε που αφορούν το νοσοκομείο είναι πολύ σημαντικά.

Στην Ευρώπη, 72% στην Γερμανία, 70% στην Αυστρία, 54% στην Μ. Βρετανία, 35% στην Γαλλία και 60% στην Ελλάδα, δηλώνουν ότι έχουν υποστεί Σ.Π. κατά την εργασία τους. Έρευνα σε 8 μεγάλα δημόσια νοσοκομεία της Τουρκίας, έδειξε ότι το 37,1% των ερωτηθέντων είχε υποστεί Σ.Π. ενώ το 80% από αυτούς δεν το κατήγγειλαν. Αντίστοιχα σε έρευνα που έγινε στην Ταϊβάν, σε 307 άτομα, 57% δήλωσαν πως έχουν παρενοχληθεί σεξουαλικά, 55,7% λεκτικά, 40,1% μη λεκτικά και το 39,1% σωματικά. Στο Ισραήλ, σε έρευνα σε 5 μεγάλα νοσοκομεία, σε φοιτητές και εργαζόμενους το 35% των ανδρών και το 26% των γυναικών δήλωσαν ότι δέχθηκαν Σ.Π. Στην Αυστραλία έρευνα σε 8 μεγάλα νοσοκομεία έδειξε πως το 34% των ανδρών και το 60% των γυναικών παρενοχλήθηκαν τα τελευταία δύο χρόνια (1,2,5,6).

ΠΡΟΦΙΛ ΘΥΜΑΤΟΣ - ΘΥΤΗ

Μέσα από έρευνες που έχουν γίνει και μελετώντας τα χαρακτηριστικά των εμπλεκόμενων σε περιστατικά Σ.Π. φαίνεται πως τόσο ο θύτης όσο και το θύμα συγκεντρώνουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά.

Σε ότι αφορά τον θύτη, αυτός συνήθως είναι άνδρας, μεγαλύτερος ηλικιακά, παντρεμένος, ιεραρχικά ανώτερος ή πολλές φορές ίσος με το θύμα. Συνήθως είναι αποδέκτης και φορέας του κοινωνικού και φυλετικού ρόλου του άνδρα-κυνηγού.

Το θύμα, είναι συνήθως γυναίκα, νεαρή, άγαμη, διαζευγμένη ή χήρα, κατώτερη ιεραρχικά ή και ομότιμη. Σε πολλές περιπτώσεις πρόκειται για νεοπροσληφθείσες γυναίκες.

Σημαντικό ρόλο παίζουν οι κοινωνικοί και οι φυλετικοί ρόλοι, που έτσι κι αλλιώς καθορίζουν συμπεριφορές. Έτσι π.χ. η γυναίκα έχει μάθει να αποδέχεται τον άνδρα σαν κυνηγό. Σε ανατολικές ή μουσουλμανικές κοινωνίες οι γυναίκες έχουν μάθει να δείχνουν μεγάλη ανοχή στην ανδρική βία. Ακόμη υπάρχει διαφορά μεταξύ των φύλων στη αντίληψη των διαφόρων πράξεων ή εκδηλώσεων της συμπεριφοράς. Έτσι μια χειρονομία ή ένα άγγιγμα για έναν άνδρα μπορεί να έχει ερωτική σημασία ενώ η γυναίκα μπορεί να το θεωρεί απλό δείγμα οικειότητας (1,7).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΣΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΠΑΡΕΝΟΧΛΗΣΗ

ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΑ: Τα κοινωνικά στερεότυπα επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις συμπεριφορές.

Η σέξι και «πρόθυμη» νοσηλεύτρια είναι ένα πρότυπο το οποίο έχει επικρατήσει για πάρα πολλά χρόνια. Αποκαλυπτικές στολές νοσηλεύτριας δεν απουσιάζουν ποτέ από τα αποκριάτικα πάρτι. Νοσηλεύτριες που χαριεντίζονται με γιατρούς και ασθενείς είναι κυρίαρχο θέμα σε δημοφιλείς σειρές, χολιγουντιανές ταινίες ακόμη και σε γελοιογραφίες. Όλα αυτά σχηματίζουν μια λανθασμένη εντύπωση που δημιουργεί προσδοκίες και προκαλεί συμπεριφορές που σαφώς δεν είναι αποδεκτές.

Οι νοσηλευτές είναι αποτυχημένοι γιατροί. Σε κοινωνίες όπου το επάγγελμα του Νοσηλευτή δεν είναι κοινωνικά καταξιωμένο ούτε καλά αμοιβόμενο, είναι λογικό κι αναμενόμενο η κοινή γνώμη να θεωρεί την επιλογή του συγκεκριμένου επαγγέλματος ως επιβεβλημένη ή ως «λύση ανάγκης». Το ίδιο το εκπαιδευτικό σύστημα, για μεγάλο χρονικό διάστημα, «πρότεινε» την Νοσηλευτική ως εναλλακτική λύση στους αποτυχόντες της Ιατρικής.

Οι νοσηλευτές, από την άλλη μεριά, είναι σύνηθες να θεωρούνται βοηθοί των γιατρών, σε βαθμό που, σε κάποιες περιπτώσεις φαίνεται και σαν να λειτουργούν έτσι. Αυτό μπορεί να δημιουργεί την αίσθηση πως οι νοσηλευτές κινούνται στην σκιά των γιατρών κι αυτό με την σειρά του δημιουργεί μια «ψευδή»(?) αίσθηση εξουσίας και επιβολής των μεν στους δε.

Στον αντίποδα, κάποιος όντας γιατρός σ' ένα τέτοιο σύστημα, σε μια κοινωνία που το επάγγελμα του γιατρού είναι καταξιωμένο και συνδυασμένο με κύρος εξουσία και χρήματα, γίνεται αυτόματα περιζήτητος «γαμπρός». Ακόμη δε περισσότερο όταν αυτή η υπεροχή αναγνωρίζεται και από τους συνεργάτες του. Πόσες φορές δεν έχει ακουστεί η κλισέ φράση δια στόματος ασθενών ή των συνοδών του ή ακόμη κι από το οικείο περιβάλλον των νοσηλευτών «να βρεις κι έναν γιατρό να παντρευτείς να τακτοποιηθείς». Η προσέγγιση ενός τέτοιου άντρα – στόχου πολλές φορές γίνεται άκομψα και με τρόπο που μπορεί να χαρακτηριστεί ως Σ.Π. Μόνο που οι κοινωνικοί ρόλοι και οι ρόλοι των φύλων δύσκολα θα επέτρεπαν σε κάποιον άντρα να «παραπονεθεί» γι' αυτό.

Σ' ένα ιατροκεντρικό σύστημα υγείας όπως είναι το Ελληνικό, δίνεται η αίσθηση της παντοδυναμίας των γιατρών συγκριτικά με τους νοσηλευτές. Σε μια σχέση που δεν φαίνεται να είναι ισότιμη, ασφαλώς υπάρχουν κάποιες οι οποίοι αισθάνονται πως μπορούν να συμπεριφέρονται κατά το δοκούν. Πράγμα που μπορεί να εφαρμόσουν και σε μια πιο «προσωπική» προσέγγιση (1,3,8,9,10).

ΚΥΚΛΙΚΟ ΩΡΑΡΙΟ

Τόσο το νοσηλευτικό όσο και το ιατρικό προσωπικό εργάζονται σε κυκλικό ωράριο. Μια από τις συνέπειες αυτού είναι η επίδραση στην κοινωνική ζωή, όπου είναι δύσκολο να ακολουθήσει κανείς την «κανονικότητα» των υπολοίπων που έχουν σταθερό ωράριο. Ο περιορισμός της κοινωνικής ζωής κατευθύνει τους αδέσμευτους στην αναζήτηση ερωτικού συντρόφου στον χώρο εργασίας.

Παράλληλα, το μοίρασμα συγκινησιακά φορτισμένων στιγμών (επείγοντα περιστατικά, θάνατοι), οι κοινές βάρδιες σε γιορτές κι αργίες, οι νυχτερινές βάρδιες μπορεί να φέρουν πιο κοντά τους συναδέλφους και να δημιουργήσουν ίσως προσδοκίες κι αισθήματα, όχι πάντα αμοιβαία. (3,8,10).

ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η εργασία στο χώρο της υγείας προϋποθέτει σωματική επαφή για την διεξαγωγή διαγνωστικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Αγγίγματα που μπορεί να παρεξηγηθούν ή να κάνουν κάποιον να αισθανθεί άβολα. Παρεξηγήσεις στις οποίες μπορεί κάποιος να θελήσει να δώσει συνέχεια ή να εκμεταλλευθεί.

ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ – ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΡΟΛΟΙ

Από έρευνες έχει αποδειχτεί ότι γυναίκες με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο παρενοχλούνται συχνότερα. Οι κοινωνικοί ρόλοι που υπάρχουν και είναι αποδεκτοί συμβάλλουν επίσης σημαντικά. Ο άνδρας αποδέχεται τον ρόλο του κυνηγού κι η γυναίκα αποδέχεται τον ρόλο του θηράματος. Έτσι ο μιν άνδρας ενθαρρύνεται να φλερτάρει, η δε γυναίκα κολακεύεται από αυτό. Τα όρια όμως συχνά ξεπερνιούνται και τότε το ερώτημα είναι πόσο εύκολα μπορεί να υπερασπιστεί έκαστος τον ρόλο και την θέση του (3,8).

ΚΩΔΙΚΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ-ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΙΣΜΟΣ

Σ έναν χώρο που το προσωπικό ανανεώνεται κατά διαστήματα (ειδικευόμενοι, φοιτητές γιατροί ή νοσηλεύτες) λειτουργεί πολύ καλά ο παραδειγματισμός/μιμητισμός και ο κώδικας συμπεριφοράς που μεταφέρουν οι παλαιότεροι στους νεότερους. Έτσι η αποδοχή προσβλητικών συμπεριφορών μεταφέρεται εύκολα σαν δεδομένη κατάσταση και σαν φυσιολογικά αποδεκτή στα νεότερα μέλη (1,3,8,9,10).

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΠΑΡΕΝΟΧΛΗΣΗΣ

Οι επιπτώσεις της Σ.Π. είναι πολλές και η βαρύτητά τους σχετίζεται με τον χαρακτήρα του θύματος, τον τρόπο που αντιμετωπίζει το πρόβλημα και φυσικά την μορφή της παρενόχλησης που έχει δεχτεί. Οι επιπτώσεις εντοπίζονται σε προσωπικό και επαγγελματικό επίπεδο.

Προσωπικό επίπεδο

- το άτομο που έχει παρενοχληθεί παρουσιάζει έλλειψη αυτοπεποίθησης μελαγχολία κι απογοήτευση
- Συχνά παρατηρείται αύξηση χρήσης ως και κατάχρηση αλκοόλ και καπνού
- Υψηλά επίπεδα άγχους
- απομόνωση
- αίσθημα αδυναμίας
- κατάθλιψη
- αϋπνίες, συμπληρώνουν τις αρνητικές επιπτώσεις της Σ.Π. στο θύμα
- επηρεάζεται η προσωπική ζωή του θύματος
- μειώνεται η επαγγελματική απόδοσή του
- αλλάζει η συμπεριφορά του

Χαρακτηριστικά αναφέρεται σε έρευνα το περιστατικό γυναίκας εργαζόμενης που δέχτηκε Σ.Π. και μετά το συμβάν άλλαξε τρόπο ντυσίματος (έγινε πολύ συντηρητική) και απέφευγε προσωπική επαφή με τους συναδέλφους της. Στο περιβάλλον της εργασίας υπάρχει και ο φόβος του στιγματισμού αυτού που θα μιλήσει, είτε γιατί θα βγάλει προς τα έξω ένα πρόβλημα που εκθέτει την ομάδα, είτε επειδή θα χρεωθεί μέρος της ευθύνης (1,2,3,11).

Επαγγελματικό επίπεδο

Η Σ.Π. δημιουργεί ένα εχθρικό κλίμα εργασίας με πολλούς τρόπους. Η εύνοια αυτού που υποκύπτει, ή η δυσμένεια αυτού που αρνείται να υποκύψει, δημιουργεί αίσθημα έλλειψης αξιοπιστίας και αξιοκρατίας, καταργεί το κίνητρο για απόδοση και εμποδίζει την καλή συνεργασία. Ο ίδιος ο εργαζόμενος αποδίδει λιγότερο γιατί είναι δυσαρεστημένος από τους ανωτέρους του ή τους συνεργάτες του.

Σε περίπτωση καταγγελίας, φυσικά δυσφημίζεται το νοσοκομείο, διασύρεται το προσωπικό και υπάρχει περίπτωση σοβαρής ζημίας οικονομικής φύσεως, εφόσον το θύμα

εγείρει απαιτήσεις. Είναι μια πραγματικότητα που τώρα αρχίζει να εμφανίζεται στην χώρα μας αλλά η διεθνής εμπειρία έχει να διδάξει πολλά. Νοσοκομεία σε Η.Π.Α. και Μ. Βρετανία έχουν κληθεί να καταβάλλουν αδρές αποζημιώσεις σε εργαζόμενους/νες που έχουν υπάρξει θύματα Σ.Π. επειδή η Διοίκηση του νοσοκομείου δεν έλαβε τα κατάλληλα μέτρα για να αποτρέψει το γεγονός.

Το θύμα χρησιμοποιεί περισσότερες αναρρωτικές άδειες και τις περισσότερες φορές επιδιώκει να μετακινηθεί από την θέση του ή ακόμη να υποβάλλει παραίτηση. Εφόσον αυτό συμβεί, η υπηρεσία καλείται να καλύψει την κενή θέση με άλλον νοσηλευτή/τρια που θα πρέπει να εκπαιδευτεί σε –ενδεχομένως – νέα καθήκοντα. Αντιστοίχως το θύμα θα πρέπει να εκπαιδευτεί στην νέα θέση και στα νέα καθήκοντα που θα αναλάβει. Αυτό σημαίνει διπλό κόστος για την υπηρεσία σε χρόνο και άρα και σε χρήμα (1,2,3,11).

ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Αναγνωρίζοντας τα πολλαπλά προβλήματα που δημιουργεί το φαινόμενο της Σ.Π. κρίνεται αναγκαίο να ληφθούν μέτρα τέτοια ώστε να αντιμετωπιστεί σε επίπεδο πρόληψης αλλά και να υπάρχει ετοιμότητα χειρισμού του προβλήματος αφού αυτό εκδηλωθεί. Τα μέτρα μπορεί να αφορούν τόσο το προσωπικό με την έννοια της ατομικής ευθύνης, όσο και την Διοίκηση με την έννοια της διαχείρισης του προβλήματος σαν πιθανό ή και σαν γεγονός.

Το άτομο

- Αντιδρά σε ότι αισθάνεται να το προσβάλλει. Εκφράζει λεκτικά την απarέσκειά του στις πράξεις, κινήσεις ή λεκτικές «επιθέσεις» του θύτη. Η ευγένεια κι η διακριτικότητα μπορεί να μην είναι πειστικά όπλα. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνει σαφές ότι δεν είναι ευπρόσδεκτες οι ενέργειές του/της.
- Δημιουργεί και συντηρεί στον χώρο εργασίας ένα προφίλ που θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από επαγγελματισμό, καλή γνώση του αντικειμένου εργασίας, σοβαρότητα, οριοθέτηση σχέσεων με ασθενείς και συνεργάτες. Έτσι θα δώσει το κύρος που δικαιούται ως προσωπικότητα κι ως επαγγελματίας καταρρίπτοντας στερεότυπα, αναβαθμίζοντας το επάγγελμα και θα αντιμετωπίσει πιθανά «προβλήματα από μια πιο ισχυρή θέση».
- Ενημερώνει τους συναδέλφους. Με αυτό τον τρόπο κάνει τους υπολοίπους κοινωνούς του προβλήματος. Εάν κι άλλοι συνάδελφοι έχουν αντιμετωπίσει το ίδιο πρόβλημα, μπορούν να δώσουν συμβουλές ενώ παράλληλα το ίδιο το θύμα «απενοχοποιείται». Επίσης αφού κοινοποιήσει το πρόβλημα μπορεί να έχει την υποστήριξη των συναδέλφων π.χ. να είναι πάντα παρόντες όταν παρευρίσκεται το άτομο που παρενοχλεί. Είναι επίσης πιθανό κάποιος άλλος να γνωρίζει τον σωστό τρόπο να το διαχειριστούν υπηρεσιακά.
- Ενημερώνει τον ανώτερό του ιεραρχικά για το πρόβλημα, μεταφέροντας έτσι ένα μέρος της ευθύνης για την λύση του προβλήματος σε αυτόν/η. Προκειμένου για συνάδελφο, είναι δυνατό για παράδειγμα, να μην κάνουν ίδιες βάρδιες τα άτομα μεταξύ των οποίων υπάρχει πρόβλημα. Προκειμένου δε για διαφορετικής ειδικότητας άτομα, μεταφέρεται το θέμα για επίλυση μεταξύ των ανωτέρων τους, π.χ. επίπληξη του θύτη από τον ανώτερό του(1,2,4,11).

Η Διοίκηση του νοσοκομείου

Στα καθήκοντα της Διοίκησης είναι η εξασφάλιση ενός ήρεμου και ασφαλούς περιβάλλοντος εργασίας για τους εργαζόμενους καθώς και η διαφύλαξη και προστασία της καλής φήμης του νοσηλευτικού ιδρύματος που διοικεί. Επιπλέον οφείλει να προστατέψει το

νοσοκομείο από πιθανές δικαστικές περιπέτειες, δικαστικά έξοδα και επιδίκαση προστίμων. Η διεθνής εμπειρία δείχνει μια αυξητική τάση εργαζομένων αλλά και ασθενών που καταφεύγουν σε ένδικα μέσα για καταγγελία μεταξύ άλλων και Σ.Π. με επιδίκαση τεραστίων ποσών εις βάρος των νοσοκομείων.

Στο πλαίσιο των ανωτέρω η Διοίκηση οφείλει να προβεί σε:

- Καθορισμό του τι είναι Σ.Π. – με παραδείγματα αν είναι εφικτό – έτσι ώστε να μπορεί κάθε εργαζόμενος να έχει μια εικόνα για το τι είναι και πώς εκδηλώνεται. Μ' αυτό τον τρόπο θα υπάρχει ένας κοινός κώδικας επικοινωνίας, ένα σαφές όριο το οποίο δεν θα πρέπει να ξεπερνιέται.
- Κατάρτιση πρωτοκόλλου για τον χειρισμό τέτοιων περιστατικών. Τα περιστατικά αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται με την σοβαρότητα που τους αναλογεί, άμεσα και αποτελεσματικά με ΕΔΕ, και με όλα τα προβλεπόμενα πειθαρχικά μέσα, εφόσον αποδειχθεί ενοχή.
- Εκπαίδευση των νεοπρολαμβανόμενων σχετικά με τους κανονισμούς, τα δικαιώματά τους και τα πρόσωπα στα οποία μπορούν να απευθύνονται για όποιο πρόβλημα προκύπτει.
- Καθιέρωση και εξασφάλιση συγκεκριμένης ευπρεπούς ενδυμασίας, όχι στα πλαίσια σεμνοτυφίας αλλά με στόχο την απουσία ερεθισμάτων για εκδήλωση περιστατικών Σ.Π. (διαφάνειες, μίνι, υπερβολικά στενά ρούχα)
- Θέσπιση σαφούς κανονισμού, με καθορισμό ρόλων κι αρμοδιοτήτων ώστε να αποφεύγεται η κατάχρηση εξουσίας και η εκμετάλλευση της θέσης κάποιου για σεξουαλικού τύπου ανταλλάγματα.
- Σε κάποια νοσηλευτικά ιδρύματα στις Η.Π.Α. , αποθαρρύνεται η δημιουργία ειδυλλίων μεταξύ εργαζομένων, μέτρο που φαίνεται πως δεν αποδίδει καλά, συναντώντας αντιδράσεις του προσωπικού (1,2,4,11).
-

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής καθίσταται φανερό πως το πρόβλημα της Σεξουαλικής Παρενόχλησης είναι όχι απλά υπαρκτό αλλά και εξαιρετικά σημαντικό κι επίκαιρο με σοβαρότατες επιπτώσεις στο θύμα (φυσικές και ψυχολογικές). Ευθύνη και χρέος όλων σε ατομικό επίπεδο αλλά και της Διοίκησης του εκάστοτε νοσηλευτικού ιδρύματος είναι να λάβουν όλα τα αναγκαία μέτρα τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση των συνεπειών της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Άννα Πηλαβάκη, Πρόεδρος ΔΣ Παρατηρητηρίου Ισότητας Κύπρου (ΠΙΚ). Σεξουαλική παρενόχληση στον εργασιακό χώρο – Ένας αθέατος εφιάλτης: 9/5/09 <http://pilavaki.com/syggrafiko%20ergo/aitia%20&%20tropoi%20antimetopisis%20sexoualikis%20parenoxlisis.pdf>.
2. Chuang SC, Lin HM. Nurses confronting sexual harassment in the medical environment. *Stud Health Technol. Inform.* 2006;122:349-352.
3. Λίμπυ Τάτα Αρσέλ. Δεν ανεχόμαστε την σεξουαλική παρενόχληση στον χώρο εργασίας. Εγχειρίδιο συμβουλευτικής προς εργαζόμενες, εργοδοσία και κοινωνικούς φορείς, Υπουργείο Εσωτερικών-Γραμματεία Ισότητας των Δύο Φύλων, Αθήνα, Δεκέμβριος 2011.
4. Leonard Berlin. Sexual harassment *AJR* 2006;87:288-293.
5. Αγγελική Σαρρή. Σεξουαλική παρενόχληση στον χώρο της υγείας Πτυχιακή Εργασία, ΑΘΗΝΑ, Σεπτέμβριος 2006.
6. Celic Y. Celik SS. Sexual harassment against nurses in Turkey *J Nurs Scholars.* 2007;39:200-206.

7. Hibino Y, Inagaki M, Ogino K. Sexual harassment of hospital nurses, Hokuriku Journal of Public Health. 2005;32:23-30.
8. Β. Αρτινοπούλου, Θ. Παπαθεοδώρου. Η σεξουαλική παρενόχληση στους χώρους εργασίας. Κέντρο Ερευνών για Θέματα Ισότητας (Κ.Ε.Θ.Ι.), 2004.
9. Μαρία Μαλλιαρού, Ελένη Μουστάκα, Παύλος Σαράφης, κ ά.: Κυκλικό ωράριο εργασίας. Επιπτώσεις στους νοσηλευτές 20/11/2010.
10. Theresa Brown, (R.N.). Why nurse stereotypes are bad for health. The New York Times (health/science). 2009; July1st 3:38pm <http://well.blogs.nytimes.com/2009/07/01/nurses-helpers-angels-or-something-more>.
11. Ronan Mc Greevy. Nurse stereotypes as sex objects persist on internet, study finds. The Irish News, Tuesday, July24, 2012.

Αντανακλαστική συγκοπή

Σ. Ξυδώνας¹, Α. Σιδέρης²

¹ Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', ² Καρδιολόγος, Διευθυντής, Καρδιολογική Μονάδα Εμφραγμάτων και Καρδιακής Ανεπάρκειας, Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Σωτήριος Ξυδώνας

Ολύμπου 72, 15234 Χαλάνδρι

Τηλ. 2132041400

E-mail: sotxyd@gmail.com

Περίληψη

Η αντανακλαστική συγκοπή ή νευρογενής εξ αντανακλαστικών συγκοπή είναι ο πιο συχνός και καλοήθης τύπος συγκοπής. Διαμεσολαβείται από ανώμαλα ενεργοποιημένα αντανακλαστικά με τον έντονο πόνο, την παρατεταμένη ορθοστασία, την έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες, την υπερκόπωση, τον φόβο τραυματισμού, τη φλεβοκέντηση, το βήχα κτλ. Μπορεί να υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα, χωρίς αυτό να είναι απαραίτητο. Το πλήρες ιστορικό, η φυσική εξέταση, το ΗΚΓ, η μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου, η ψυχιατρική εκτίμηση, το Holter ρυθμού, οι εμφυτευόμενοι καταγραφείς είναι χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση της αντανακλαστικής συγκοπής. Η λήψη υγρών και άλατος, οι ισομετρικές ασκήσεις, η μιδοδρίνη και η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη στο σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου είναι οι συνηθέστερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην νευρογενή συγκοπή. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 130-135, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Αντανακλαστική συγκοπή, νευρογενής εξ αντανακλαστικών συγκοπή, δοκιμασία ανακλίσεως

ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗ ΣΥΓΚΟΠΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συγκοπή ονομάζεται η παροδική απώλεια των αισθήσεων με απότομη έναρξη και πλήρη και σχεδόν πάντα ταχεία ανάνηψη. Συνήθως δεν υπάρχουν μάρτυρες του γεγονότος, ενώ ο βασικός μηχανισμός της είναι η βραχεία και απότομη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής ομότιμα και στα δύο ημισφαίρια.

Τα συγκοπτικά επεισόδια επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενίοτε προκαλούν τραυματισμούς, ενώ μπορεί να προμηνύουν την έλευση αιφνιδίου θανάτου. Η αντανακλαστική συγκοπή ή αλλιώς νευρογενής εξ αντανακλαστικών συγκοπή αποτελεί μακράν την πιο συχνή αιτία συγκοπής και τα αίτια της απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Παθοφυσιολογική ταξινόμηση συγκοπής

<p>1. Αντανακλαστική συγκοπή (Νευρογενής εξ αντανακλαστικών ή νευροκαρδιογενής συγκοπή) Αγγειοβαγοτονική συγκοπή Περιστασιακή (βήχας, πταρμός, κατάποση, ούρηση, αφόδευση, ζεστό περιβάλλον, πόνος, παρατεταμένη ορθοστασία, υπερκόπωση, φλεβοκέντηση, φόβος τραυματισμού) Σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου</p>
<p>2. Ορθοστατική συγκοπή και συνοδές διαταραχές του ANΣ Σύνδρομο πρωτοπαθούς ανεπάρκειας του ANΣ Διαταραχές δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του ANΣ Φάρμακα</p>
<p>3. Νευρολογικές διαταραχές παροδικά αγγειακά επεισόδια επιληψία σύνδρομα υποκλοπής ημικρανίες</p>
<p>4. Καρδιακή συγκοπή Αρρυθμίες Γενετικές διαταραχές Δυσλειτουργία βηματοδοτών και απινιδωτών Δομικές καρδιοπάθειες και καρδιοπνευμονικές παθήσεις Φαρμακευτική προαρρυθμία</p>

ΕΠΙΠΤΩΣΗ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα αίτια η θνητότητα και η νοσηρότητα της αντανακλαστικής συγκοπής είναι παρόμοιες με εκείνες υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας (1). Η πυροδότηση των ανώμαλων αντανακλαστικών που επιφέρουν την νευροκαρδιογενή συγκοπή συνήθως είναι ο έντονος πόνος, η παρατεταμένη ορθοστασία, η έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες, η υπερκόπωση, ο φόβος τραυματισμού, ο βήχας, ο έντονος τεινεσμός στην ούρηση ή στην αφόδευση κ.α. Ενίοτε οι ασθενείς αισθάνονται ζάλη, ναυτία, αίσθημα ζέστης και αδυναμίας για λίγα λεπτά πριν την εκδήλωση της συγκοπής χωρίς όμως να είναι απαραίτητη η παρουσία τους (2).

Οι συνήθεις τύποι παθολογικής απάντησης των αντανακλαστικών είναι: ο καρδιοανασταλτικός (αυξημένος τόνος παρασυμπαθητικού με φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή προχωρημένου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό), ο αγγειοκατασταλτικός (υπερευαίσθησία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ANΣ) σε διάφορα ερεθίσματα με αποτέλεσμα την ιδιαίτερα μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης, λόγω μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων) και ο μεικτός τύπος.

Το σύνδρομο του υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου αποτελεί μια ιδιαίτερη κατηγορία αντανακλαστικής συγκοπής και οφείλεται σε υπερευαίσθησία τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών σκελών του αντανακλαστικού του καρωτιδικού κόλπου. Τούτο οδηγεί σε ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού συστήματος και/ή απόσυρση του συμπαθητικού με επακόλουθο τη βραδυκαρδία και/ή την αγγειοδιαστολή. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών, σχετίζεται με τυχαία μηχανική πίεση του κόλπου, αναπαράγεται με τη μάλαξη του τελευταίου, ενώ αυξάνεται η επίπτωση του συνδρόμου με την αύξηση της ηλικίας (3). Η δοκιμασία της μάλαξης του καρωτιδικού κόλπου θεωρείται θετική Η δοκιμασία της μάλαξης

του καρωτιδικού κόλπου θεωρείται θετική όταν προκαλείται ασυστολία πάνω από 3 sec και/ή πτώση της αρτηριακής πίεσης πάνω από 50mmHg.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2009 όταν η αρχική εκτίμηση του ασθενή με συγκοπή περιλαμβάνει 1) λήψη λεπτομερούς ιστορικού (συνθήκες συγκοπής, έναρξη, τρόπος εισβολής της συγκοπής, τέλος αυτής, ατομικό αναμνηστικό, συννοσηρότητες), 2) φυσική εξέταση με έλεγχο ορθοστατισμού, 3) ΗΚΓ 12 απαγωγών, 4) μάλαξη καρωτιδικού κόλπου σε άτομα άνω των 40 ετών, 5) υπερηχογράφημα και 6) ψυχιατρική εκτίμηση, οι πιθανότητες διάγνωσης του αιτίου της συγκοπής είναι μεταξύ 23-50% (4,5).

Η πιο συχνή παρακλινική εξέταση που πραγματοποιείται σε ασθενείς με συγκοπή είναι η 24ωρη περιπατητική ΗΚΓραφία (Holter ρυθμού 24ώρου). Δυστυχώς η διαγνωστική αξία της εξέτασης αυτής είναι πολύ χαμηλή και δεν ξεπερνά το 4% (6-8). Είναι όμως ιδιαίτερα χρήσιμη, όταν χρησιμοποιείται σε άτομα με καθημερινά και πολλαπλά επεισόδια και υπάρχει υποψία ψυχογενούς συγκοπής, όπου το αρνητικό αποτέλεσμα συνηγορεί υπέρ της τελευταίας.

Η δοκιμασία ανακλίσεως (tilt test), φαρμακευτική και μη, αποτελεί την εξέταση με την ευρύτερη αποδοχή από τους ιατρούς για τη διάγνωση της αντανακλαστικής συγκοπής, παρά το γεγονός ότι κι εδώ η διαγνωστική αξία κυμαίνεται από 11 έως 87% (9-11). Πιθανώς η εξήγηση να πρέπει να αναζητηθεί στο γεγονός ότι ποικίλει η πιθανότητα θετικού αποτελέσματος πριν τη δοκιμασία (pre-test probability). Η ορθόσταση κατά την εξέταση φαίνεται να προκαλεί λίμναση αίματος στα κάτω άκρα με αποτέλεσμα να προκαλείται συγκοπή μέσω ενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων von Bezold-Jarisch.

Ιδιαίτερο βοήθημα στη διάγνωση της αντανακλαστικής συγκοπής φαίνεται τελευταία πως είναι οι πλήρως εμφυτευόμενοι καταγραφείς συνεχούς ΗΚΓραφήματος (loop recorders). Από τη μελέτη ISSUE-2, μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης της αποτελεσματικότητας των εμφυτευόμενων καταγραφένων στη διάγνωση των υποτροπιάζοντων επεισοδίων νευροκαρδιογενούς συγκοπής, γνωρίζουμε ότι είναι ασφαλές αλλά και αποτελεσματικό να εμφυτεύονται οι τελευταίοι νωρίς μέχρι να τεθεί η τελική διάγνωση (12).

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η δοκιμασία με αδενοσίνη δεν φαίνεται να προσφέρουν ιδιαίτερη βοήθεια στη διάγνωση της αντανακλαστικής συγκοπής.

Μεγάλη σημασία δίνεται τελευταία στην οργάνωση Μονάδων Διαχείρισης Συγκοπτικών Επεισοδίων και στη δημιουργία μοντέλων βαθμολόγησης κινδύνου (risk scores). Μελέτες, όπως η SEEDS (Syncope Evaluation in the Emergency Department Study), η OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio), η SFSR (San Francisco Syncope Rule), η STePs (Short Term Prognosis of Syncope), EGSYS (Evaluation of Guidelines in Syncope Study) και η ROSE (Risk stratification Of Syncope in the Emergency department) εμφανίζονται να έχουν σαν παράγοντες αυξημένου κινδύνου για συγκοπή την ηλικία πάνω από 65 έτη, ΗΚΓραφικές διαταραχές, ιστορικό με καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια, κοιλιακές αρρυθμίες, την απουσία πρόδρομων σημείων και/ή συμπτωμάτων και τιμές BNP πάνω από 300pg/ml (13-19).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της αντανακλαστικής συγκοπής στηρίζεται δυστυχώς σε αναδρομικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης. Είναι απαραίτητο να ενημερώνονται οι ασθενείς και οι οικείοι τους για την καλοήθεια της φυσικής πορείας της συγκοπής αυτής, για τα πιθανά πρόδρομα συμπτώματα, τους εκλυτικούς παράγοντες, αλλά και για την ανάγκη ταυτόχρονης αντιμετώπισης

άλλων συνοδών νοσημάτων. Οι ασκήσεις ισομετρικής συστολής, το κάθισμα οκλαδόν, η ορθία στάση με τα πόδια διασταυρωμένα και τους μυς των ποδιών σε ισομετρική σύσπαση αποτελούν συνήθεις συστάσεις από τους θεράποντες ιατρούς βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της (20).

Άλλες συνήθεις συστάσεις αποτελούν το αλάτι και η κατανάλωση υγρών προκειμένου να αυξηθεί ο ενδαγγειακός όγκος και να μειωθεί η πιθανότητα νευροκαρδιογενούς συγκοπής. Η φθοριοϋδροκορτιζόνη (fludrocortizone) χρησιμοποιείται ευρέως σε μερικούς νεαρούς ασθενείς με σχετικά καλά αποτελέσματα, παρά το γεγονός ότι η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη POST-II απέτυχε να αποδείξει την αξία της.

Ομοίως, από την πρώτη POST, πολυκεντρική και τυχαιοποιημένη μελέτη, δεν βρέθηκε κανένα όφελος από τη χρήση των β-αναστολέων στην αντανακλαστική συγκοπή σε σχέση με εικονικό φάρμακο (21). Η χρησιμοποίηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) θεωρείται ότι μειώνει την δυσανάλογα έντονη απάντηση στη σεροτονίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επομένως και τον αριθμό και τη συχνότητα επεισοδίων νευροκαρδιογενούς συγκοπής. Δυστυχώς τα αποτελέσματα των ήδη υπάρχοντων μικρών μελετών είναι αντικρουόμενα.

Η μιδοδρίνη, ένας α-αγωνιστής με αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, συστήνεται σε ασθενείς με αγγειοβαγοτονική συγκοπή. Φαίνεται ότι δρα μέσω αγγειοσύσπασης του αρτηριακού και του φλεβικού δικτύου, αυξάνοντας τη φλεβική επιστροφή και μειώνοντας τη λίμναση αίματος στα κάτω άκρα. Παρά τις σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες (υπέρταση και κατακράτηση ούρων) και το μικρό χρόνο ημιζωής της, υπάρχουν τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που επιβεβαιώνουν την αξία της ως φάρμακο στην αντανακλαστική συγκοπή (22-24).

Η μόνιμη βηματοδότηση σε ασθενείς με αντανακλαστικού τύπου συγκοπή φαίνεται να έχει θέση μόνο σε εκείνους στους οποίους έχει τεθεί η διάγνωση του υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου, όπου και αποτελεί και θεραπεία εκλογής. Σε τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και συγκρίνανε σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή και μόνιμο βηματοδότη τη λειτουργία DDD και ODO (VPS-II και SYNPACE) δεν μειώθηκε ο αριθμός των επεισοδίων (25,26). Αντίθετα ασθενείς, οι οποίοι είχαν καρδιακές παύσεις πάνω από 3 sec με συγκοπή ή πάνω από 6 sec χωρίς συγκοπή διαπιστωμένες από εμφυτευμένους μόνιμους καταγραφείς (Loop Recorders) φάνηκε να ωφελούνται όταν έλαβαν μόνιμο βηματοδότη σε θέση λειτουργίας (ON) σε σχέση με εκείνους που έλαβαν βηματοδότη αλλά σε θέση OFF (27).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντανακλαστική συγκοπή αποτελεί τη συχνότερη αιτία συγκοπής στο γενικό πληθυσμό, αλλά και την καλοηθέστερη μορφή με πολύ καλή πρόγνωση. Η δοκιμασία ανακλίσεως, αλλά και οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς μπορούν να συνεισφέρουν στη διάγνωση αλλά και στην τεκμηρίωση ανάγκης πιθανής εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη σε κάποιες υποκατηγορίες ασθενών με καρδιοανασταλτικού τύπου συγκοπή. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συμβατικά μέτρα, όπως η αυξημένη λήψη υγρών και άλατος και οι ισομετρικές ασκήσεις, και ενίοτε η λήψη μιδοδρίνης βοηθούν στη μείωση του αριθμού και της σοβαρότητας των επεισοδίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al: Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878–885.
2. Grubb BP: Clinical practice: neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 2005;352:1004–1010.

3. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al: Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive summary. *Eur Heart J* 2004;25:2054–2072.
4. Moya AR, Sutton R, Ammirati F, et al: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631–2671.
5. Crane SD: Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:23–27.
6. Linzer M, Yang EH, Estes NA, et al: Diagnosing syncope. Part 2: unexplained syncope. Clinical efficacy assessment project of the American College of Physician. *Ann Intern Med* 1997;127:76–86.
7. Clark PI, Glasser SP, Spoto Jr E: Arrhythmias detected by ambulatory monitoring: lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope. *Chest* 1980;77:722–725.
8. Lacroix D, Dubuc M, Kus T, et al: Evaluation of arrhythmic causes of syncope: correlation between Holter monitoring, electrophysiologic testing, and body surface potential mapping. *Am Heart J* 1991;122:1346–1354.
9. Mittal S, Lerman BB: Tilt testing: on the road to obsolescence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:925–926.
10. Moya A: Tilt testing and neurally mediated syncope: too many protocols for one condition or specific protocols for different situations. *Eur Heart J* 2009;30:2174–2176.
11. Kapoor W: Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 1992;268:2553–2560.
12. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al: International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232–2239.
13. Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al: Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004;110:3636–3645.
14. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, et al: Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;24:811–819.
15. Birnbaum A, Esses D, Bijur P, et al: Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med* 2008;52:151–159.
16. Quinn V, Stiell IG, McDermott DA, et al: Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2004;43:224–232.
17. Costantino G, Perego F, Dipaola F, et al: Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:276–283.
18. Del Rosso A, Ungar AR, Maggi R, et al: Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620–1626.
19. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, et al: The ROSE (Risk stratification Of Syncope in the Emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:713–721.
20. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al: PC-Trial investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Maneuvers Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652–1657.

21. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al: Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164–1170.
22. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, et al: Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45–49.
23. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, et al: Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88:80–83.
24. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, et al: Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:935–938.
25. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al: Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS-II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224–2229.
26. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al: A randomized, double-blind, placebocontrolled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741–1748.
27. Brignole M, Menozzi C, MD; Moya A, et al: Pacemaker Therapy in Patients With Neurally Mediated Syncope and Documented Asystole Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) A Randomized Trial. *Circulation* 2012;125:2566-2571.

Αρρυθμιολογική συγκοπή

Κ. Π. Λέτσας, MD, FESC

Επιμελητής Β', Β' Καρδιολογική Κλινική,
Εργαστήριο Ηλεκτροφυσιολογίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία επικοινωνίας:
Τηλ.: 2132041466-8
E-mail: k.letsas@mail.gr

Περίληψη

Ως συγκοπή ορίζεται η παροδική απώλεια της συνείδησης λόγω απότομης μείωσης της αιματικής ροής του εγκεφάλου και χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη, μικρή διάρκεια και αυτόματη άμεση αποκατάσταση. Τα συγκοπτικά επεισόδια είναι σε μεγάλο ποσοστό υποτροπιάζοντα και ως εκ τούτου η ανεύρεση της αιτίας είναι σημαντική. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην αρρυθμιολογική συγκοπή η οποία σε συγκεκριμένα νοσήματα θεωρείται προάγγελος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Η αρρυθμιολογική συγκοπή είναι αποτέλεσμα βραδυκαρδίας (σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγής) ή ταχυκαρδίας (υπερκοιλιακής ή κοιλιακής ταχυκαρδίας). Η συγκοπή στα πλαίσια μιας βραδυκαρδίας παρατηρείται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα. Η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (κολποκοιλιακή κομβική επανεισόδου, κολποκοιλιακή επανεισόδου δια μέσου δεματίου, κολπική ταχυκαρδία) σπάνια οδηγεί σε τυπική συγκοπή άτομα με φυσιολογικό μυοκάρδιο. Ωστόσο, μια αντίδρομη ταχυκαρδία στα πλαίσια συνδρόμου WPW μπορεί να οδηγήσει σε συγκοπή στην περίπτωση που παρουσιαστεί κολπική μαρμαρυγή. Η κοιλιακή ταχυκαρδία συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει αναφορά θα πρέπει να γίνει στα πρωτοπαθή ηλεκτρικά σύνδρομα (σύνδρομο μακρού QT, σύνδρομο βραχέος QT, σύνδρομο Brugada, κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, πρώιμη επαναπόλωση που σχετίζεται με κοιλιακή μαρμαρυγή) που παρατηρούνται σε νέα άτομα χωρίς δομική καρδιοπάθεια. Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε τα φαρμακευτικά αίτια μιας βραδυκαρδίας (β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, δακτυλίτιδα) ή ταχυκαρδίας (πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία σε έδαφος φαρμακευτικά επαγόμενου μακρού QT). Ο αποκλεισμός ή όχι δομικής καρδιοπάθειας είναι σημαντική παράμετρος στον διαγνωστικό αλγόριθμο της συγκοπής και γίνεται με την βοήθεια του υπερηχογραφήματος, της μαγνητικής τομογραφίας και της στεφανιογραφίας. Το ΗΚΓ επιφανείας, η περιπατητική καταγραφή ΗΚΓ, η δοκιμασία κοπώσεως και η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη μπορούν στην συνέχεια να αποκαλύψουν τα αρρυθμιολογικά αίτια μιας συγκοπής. Η εμφυτεύσιμη συσκευή καταγραφής του καρδιακού ρυθμού (Loop recorder) έχει ένδειξη όταν ο μηχανισμός του συγκοπτικού επεισοδίου παραμένει άγνωστος ακόμα και μετά τον πλήρη έλεγχο και τα κλινικά ή ΗΚΓ ευρήματα δείχνουν ότι το συγκοπτικό επεισόδιο είναι πιθανότερα αρρυθμιολογικής προέλευσης. Η εμφύτευση συσκευών (βηματοδότης, απινιδωτής) αποτελεί την συνήθη αντιμετώπιση ασθενών με διαγνωσμένη αρρυθμιολογική συγκοπή. Η κατάλυση αποτελεί την συνήθη πρακτική αντιμετώπισης στις υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και στις ιδιοπαθείς κοιλιακές ταχυκαρδίες. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 136, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: συγκοπή, αρρυθμίες, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Παθολογική καρδιακή δομή και καρδιοαναπνευστικές νόσοι

Δ. Μανωλάτος ¹, Χ. Κάββουρας ²

¹MD, επιμελητής Α', ²MD, Ειδικευόμενος,
Β' Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Κάββουρας Χαράλαμπος
Τηλ.: 2132041466
E-mail: kavourasch@yahoo.gr

Περίληψη

Η εμφάνιση συγκοπής είναι συχνό φαινόμενο, όχι μόνο σε άτομα με παθολογικό καρδιολογικό υπόστρωμα, αλλά και στο γενικό πληθυσμό. Η διαγνωστική προσέγγιση της συγκοπής υπόκειται σε περιορισμούς λόγω αφενός της σύγχυσης με καταστάσεις που μιμούνται τα συγκοπτικά επεισόδια και αφετέρου της πληθώρας των μηχανισμών που οδηγούν στη συγκοπή. Η πρόγνωση των συγκοπτικών επεισοδίων καλύπτει ευρύ φάσμα, αναλόγως του υποκείμενου παθολογικού υποστρώματος. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει στο: 1) Να ταξινομήσει τα καρδιολογικά αίτια συγκοπής 2) Να ιεραρχήσει τα διαγνωστικά μέσα που διατίθενται, βάσει της διαγνωστικής τους αξίας και 3) Να προβάλλει τις τρέχουσες τάσεις και προοπτικές στη διαγνωστική προσπέλαση των συγκοπτικών συμβαμάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 137-142, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: συγκοπή, πνευμονική εμβολή, στεφανιαία νόσος, μυοκαρδιοπάθειες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συγκοπή είναι η αιφνίδια και παροδική απώλεια της συνείδησης, παράλληλα με την απώλεια του μυϊκού τόνου. Στη συγκοπή συμβαίνει αυτόματη αποκατάσταση του ασθενούς, χωρίς την παρέμβαση ηλεκτρικών ή χημικών μέσων ανάνηψης. Στο σημείο αυτό η συγκοπή διαφοροποιείται από το διασωζόμενο αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (sudden cardiac death), όπου απαιτείται ιατρική παρέμβαση με φαρμακευτική ή/και ηλεκτρική αντιμετώπιση για τη διάσωση του ασθενούς.

Ανεξαρτήτως της υποκείμενης αιτίας, η κοινή εκλυτική συνισταμένη κάθε τύπου συγκοπής είναι μια αιφνίδια διαταραχή του μεταβολισμού του εγκεφάλου, η οποία οφείλεται σε μείωση της αιματικής εγκεφαλικής ροής και άρδευσης σε τέτοιο βαθμό, ώστε τελικά να προκύπτει απώλεια των αισθήσεων.

Η ετήσια επίπτωση της συγκοπής στο γενικό πληθυσμό είναι 6,2 στα 1000 άτομα/χρόνο, με βάση τα αποτελέσματα από τη μελέτη Framingham Heart Study (1). Η μέση ηλικία των ατόμων με συγκοπή ήταν τα 65,8 έτη. Μεταξύ των ατόμων με ιστορικό συγκοπής, το 78% παρουσίασαν μια φορά συγκοπή, ενώ το 22% παρουσίασαν υποτροπή της συγκοπής (18% μια υποτροπή, 3% δύο υποτροπές και 1% πάνω από τρεις υποτροπές).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής Ευρωπαϊκής μελέτης, στο σύνολο των αιτιών προσέλευσης ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία Νοσοκομείων, συγκοπή ανέφερε το 0,95% των ασθενών (2). Από αυτούς, ποσοστό 54% δε χρειάστηκε εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Ποσοστό μόνον 9% νοσηλεύτηκε σε Καρδιολογική Κλινική και το υπόλοιπο ποσοστό σε κλινικές άλλων ειδικοτήτων. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 8,1± 5,9 ημέρες και έγιναν 3,5 διαγνωστικές εξετάσεις ανά ασθενή. Κακώσεις που προκλήθηκαν κατά το συγκοπτικό επεισόδιο αναφέρονται

σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Ελαφρές κακώσεις των μαλακών μορίων καταγράφηκαν στο 20% των ασθενών, ενώ βαριές σωματικές κακώσεις με κατάγματα καταγράφηκαν στο 5,5% των ασθενών (1).

Μια αδρή ταξινόμηση των αιτίων της συγκοπής, που έχει και προγνωστικό χαρακτήρα, είναι:

1. Συγκοπή καρδιακής αιτιολογίας,
2. Συγκοπή μη καρδιακής αιτιολογίας
3. Συγκοπή ανεξήγητης αιτιολογίας (unexplained syncope)

Πρέπει να επισημανθεί ότι, η αιτιολογία της συγκοπής ποικίλει στις διάφορες ηλικιακές πληθυσμιακές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, στα άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών τα συχνότερα αίτια της συγκοπής είναι η αγγειοβαγοτονική και η περιστασιακή συγκοπή, ενώ τα καρδιογενή αίτια είναι μάλλον σπάνια. Στα άτομα ηλικίας 35-65 ετών, ως συνηθέστερα αίτια συγκοπής αναφέρονται τα αγγειοβαγοτονικής και καρδιογενούς αιτιολογίας. Στους ασθενείς άνω των 65 ετών, η αιτιολογία της συγκοπής είναι συνήθως πολυπαραγοντική, αλλά μπορεί να ενοχοποιούνται μεμονωμένα καρδιακά νοσήματα, η ορθοστατική υπόταση, η λήψη φαρμάκων, ενώ σπανιότερα είναι αγγειοβαγοτονικής αρχής (2).

ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΣΥΓΚΟΠΗΣ

1. Αρρυθμίες

- α) Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (SSS)
- β) Διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (1^ο βαθμού ΚΚΑ σε ηλικιωμένα άτομα, 2^ο και 3^ο βαθμού ΚΚΑ, εναλλαγή RBBB/LBBB)
- γ) Υπερκοιλιακές και Κοιλιακές ταχυαρρυθμίες
- δ) Δυσλειτουργία εμφυτεύσιμων συσκευών (βηματοδότες, απινιδιστές)

2. Δομικές καρδιακές ή καρδιοπνευμονικές παθήσεις

- α) Στεφανιαία νόσος.
- β) Βαλβιδοπάθειες.
- γ) Υπετροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.
- δ) Κολπικό μύξιμα
- ε) Διαχωρισμός αορτής.
- στ) Περικαρδίτιδα / επιπωματισμός.
- ζ) Πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Κατά τη διαδικασία της αρχικής εκτίμησης των ασθενών με απώλεια της συνείδησης, πρέπει να δοθεί απάντηση σε τέσσερα βασικά ερωτήματα:

1. αν η απώλεια των αισθήσεων ήταν αληθές επεισόδιο συγκοπής ή όχι,
2. αν τεκμαίρεται το αίτιο της συγκοπής με βάση το ιστορικό, τα αντικειμενικά ευρήματα, τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση και το απλό ΗΚΓ,
3. αν υπάρχει υποκείμενη καρδιακή νόσος ή άλλη σοβαρή πάθηση του καρδιαγγειακού συστήματος που επιβαρύνει την πρόγνωση,
4. αν υπάρχει ένδειξη για εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Ο αρχικός διαγνωστικός έλεγχος της συγκοπής περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού, την πλήρη κλινική εξέταση του ασθενούς, τη μέτρηση της ΑΠ σε ύπτια και όρθια θέση και το ΗΚΓ

επιφανείας. Τα παραπάνω στοιχεία καθορίζουν την πιθανή αιτία της συγκοπής σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών.

Η παρουσία παθολογικού υποστρώματος αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για καρδιολογικής αιτιολογίας συγκοπή, με ευαισθησία 95% και ειδικότητα 45%, ενώ η απουσία υποστρώματος μειώνει τις πιθανότητες καρδιακής προέλευσης της συγκοπής κάτω από 10% (4). Ειδικότερα, τα κλινικά ευρήματα που παραπέμπουν σε καρδιακής αιτιολογίας συγκοπή είναι τα ακόλουθα:

1. Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα εάν συνδυάζεται με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (χαμηλό ΚΕ).
2. Κλινικά σημεία σοβαρής ανατομικής καρδιακής νόσου (παθολογικοί τόνοι, φυσήματα)
3. Οξύ ή παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου
4. Αίσθημα παλμών μόλις πριν ή κατά τη συγκοπή
5. Συγκοπή κατά την άσκηση ή στην ύπτια θέση.
6. Σε ασθενείς με συγκοπή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια στροφής της κεφαλής συνιστάται η μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου. Παύλα άνω των 5 sec ή άνω των 3 sec με αναπαραγωγή των συμπτωμάτων ορίζεται ως σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού βολβού.

Τα ΗΚΓ ευρήματα που είναι ενδεικτικά ότι ο μηχανισμός της συγκοπής είναι αρρυθμιολογικός, είναι τα ακόλουθα:

1. Πλήρης, υψηλού βαθμού, Mobitz II κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ή Mobitz I κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ηλικιωμένα άτομα
2. Σοβαρή βραδυκαρδία σε κατάσταση εγρήγορσης (< 40 σφύξεις/λεπτό), φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, παύση>3sec.
3. Σύνδρομο προδιέγερσης.
4. Παθολογικό εύρος QT διαστήματος (μακρό ή βραχύ QT διάστημα)
5. Μορφολογία τύπου Brugada
6. Αρνητικά T κύματα στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές, κύματα «ε » και όψιμα δυναμικά ενδεικτικά αρρυθμιογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας.
7. Μεταβολές του διαστήματος ST ή του κύματος T που είναι ενδεικτικές ισχαιμίας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η ηχοκαρδιογραφική μελέτη, αν και σπανίως παρέχει σαφή διάγνωση για το μηχανισμό της συγκοπής, δίνει σημαντικές πληροφορίες για το υπόστρωμα και την πρόγνωση του ασθενούς.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Α) Ηλεκτροφυσιολογική Μελέτη (ΗΦΕ)

Η ΗΦΕ μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας και σε ασθενείς με μυοκαρδιακή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας (διαγνωστική απόδοση 50%) (3). Σε ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια, αντίθετα, η διαγνωστική απόδοση της εξέτασης είναι χαμηλή (< 10%).

Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι διαγνωστικός όταν αναδεικνύει:

1. Ιδιαίτερος παρατεταμένο χρόνο ανάνηψης φλεβοκόμβου, επί απρόσφορης φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας
2. Παράταση του H-V διαστήματος άνω των 100 ms
3. Δευτέρου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με την κολπική βηματοδότηση

4. Εισαγώγιμη μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία με συχνότητα άνω των 150 σφύξεων/λεπτό
5. Εισαγώγιμη εμμένουσα υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με αιμοδυναμική επιβάρυνση, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα, με συχνότητα άνω των 180 σφύξεων/λεπτό.

Η ΗΦΕ θεωρείται ότι παρέχει ικανοποιητικές διαγνωδτικές ενδείξεις όταν:

1. Το διάστημα Η-V είναι 70-100ms
2. Εισάγεται πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή σε άτομα με σύνδρομο Brugada ή αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας.
3. Επανελημμένως εισάγεται μη εμμένουσα κοιλιακή ή υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.

Μη διαγνωστικός είναι ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, όταν:

Εισάγεται πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή επί εδάφους ισχαιμικής ή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας.

B) Καταγραφείς καρδιακού ρυθμού (LOOP RECORDERS)

Οι παραπάνω συσκευές είναι συσκευές διαρκούς παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού και παρέχουν τη δυνατότητα αναδρομικής καταγραφής στη μνήμη τους των επεισοδίων που σχετίζονται με τη συγκοπή (6). Η ενεργοποίηση για την καταγραφή στη μνήμη της συσκευής γίνεται είτε από τον ίδιο ασθενή κατά την έναρξη ή την αποδρομή των συμπτωμάτων είτε αυτόματα όταν η καρδιακή συχνότητα μειωθεί ή αυξηθεί πέρα των προκαθορισμένων ορίων που τίθενται μέσω του εξωτερικού προγραμματιστή. Οι καταγραφείς καρδιακού ρυθμού είναι δύο ειδών: α) οι εξωτερικοί και β) οι εμφυτεύσιμοι.

Οι πρώτοι εξασφαλίζουν παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού για μερικές εβδομάδες, ενώ οι δεύτεροι μέχρι τρία χρόνια. Επιπρόσθετα, οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς δίνουν πληροφορίες για τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, καθώς και για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και το συνολικό χρόνο παραμονής της αρρυθμίας. Από τα δεδομένα των συσκευών φαίνεται ότι η επανεμφάνιση υποτροπής της συγκοπής είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με και χωρίς παθολογικό καρδιολογικό υπόστρωμα, αλλά οι μηχανισμοί που οδηγούν στη συγκοπή είναι διαφορετικοί στους δύο πληθυσμούς. Επί παθολογικού υποστρώματος, είναι συχνότερη η καταγραφή κολποκοιλιακού αποκλεισμού ή ταχυαρρυθμιών, ενώ επί φυσιολογικού υποστρώματος συχνότερα καταγράφονται επεισόδια βραδυκαρδίας ή απουσιάζουν παντελώς οι αρρυθμίες.

Η συχνότητα των συγκοπτικών επεισοδίων είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγων επανεμφάνισης συγκοπής (7). Αντιθέτως, η ηλικία, το φύλο, η βαρύτητα των πρόδρομων συμπτωμάτων, η απάντηση στη δοκιμασία ανάκλισης και η παρουσία ή απουσία παθολογικού καρδιολογικού υποστρώματος δεν έχουν ισχυρή προγνωστική αξία ως προς την πιθανότητα επανεμφάνισης συγκοπής. Εντούτοις, η παρουσία παθολογικού καρδιολογικού υποστρώματος σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα καταγραφής αρρυθμιολογικού συμβάματος κατά τη συγκοπή και συνεπώς με αυξημένο θεραπευτικό αντίκτυπο των καταγραφέων για τον ασθενή. Η διαγνωστική αξία των συσκευών αυτών είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

Παρότι θα περίμενε κανείς ότι οι καταγραφείς του καρδιακού ρυθμού θα αποτελούσαν το ιδανικό διαγνωστικό μέσο στη διερεύνηση της συγκοπής, φαίνεται ότι οι συσκευές αυτές δε στερούνται περιορισμών. Σχετικά πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι σε ικανό ποσοστό περιπτώσεων, που μπορεί να ανέρχεται ή και να ξεπερνάει το 30%, διαπιστώνεται απόκλιση μεταξύ των ηλεκτροκαρδιογραφικών καταγραφών και της εμφάνισης συγκοπής. Τούτο οφείλεται στο ότι μπορεί να συμβεί συγκοπή χωρίς να καταγραφεί αρρυθμιολογικό συμβάν, όπως επίσης ενδέχεται το αρρυθμιολογικό σύμβαμα να μην συνοδεύεται από συγκοπή. Στις περιπτώσεις αυτές, η διαγνωστική αξία των συσκευών μειώνεται κατά πολύ. Επιπρόσθετοι περιορισμοί σχετίζονται με:

- α) την αιφνίδια μείωση του ηλεκτρικού σήματος του επάρματος R, που οδηγεί σε εσφαλμένη αντίληψη ασυστολίας ή βραδυκαρδίας
- β) την παροδική απώλεια ικανοποιητικής αίσθησης του ΗΚΓ από τη συσκευή,
- γ) την προσμέτρηση στην καρδιακή συχνότητα του επάρματος T, που οδηγεί στην καταγραφή ψευδούς ταχυκαρδίας
- δ) την ανίχνευση μυοδυναμικών, που επίσης εκλαμβάνονται ως ταχυκαρδία ή μπορεί να συγκαλύψουν σοβαρή βραδυκαρδία ή ασυστολία.

Αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η εσφαλμένη διαπίστωση επεισοδίων μπορεί να υπερβεί το 70% των επεισοδίων. Εντούτοις, το γεγονός αυτό δεν αναιρεί την πραγματικότητα ότι μεταξύ του συνόλου των καταγεγραμμένων επεισοδίων συγκαταλέγονται και τα αληθώς παθολογικά, τα οποία θέτουν τη διάγνωση σε μεγάλο ποσοστό των υπό διερεύνηση ασθενών (8).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε ότι αφορά την περαιτέρω έκβαση και την πρόγνωση των ασθενών που εμφανίζουν συγκοπτικό επεισόδιο, αυτές εξαρτώνται άμεσα από την υποκείμενη αιτιολογία. Η συχνότητα εμφάνισης αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με συγκοπή καρδιακής αιτιολογίας, είναι υψηλότερη από εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς με συγκοπή μη καρδιακής ή ανεξήγητης αιτιολογίας (9). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η εμφάνιση συγκοπής συνδυάζεται με κακή πρόγνωση, ανεξάρτητα από το αίτιο που προκάλεσε τη συγκοπή (καρδιακό ή μη καρδιακό). Από μεταanalύσεις μελετών έχει φανεί ότι η ετήσια θνητότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη αν υπάρχουν οι παρακάτω 4 παράγοντες επικινδυνότητας 1) Ηλικία άνω των 45 ετών, 2) Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, 3) Ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών, 4) Παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας.

Ο κίνδυνος είναι της τάξης του 58-80% για το επόμενο έτος για τους ασθενείς που έχουν 3 από τους 4 παραπάνω παράγοντες κινδύνου και μόνο 4-7% για τους ασθενείς που δεν έχουν κανέναν από αυτούς. Επίσης, κακή πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με συγκοπή που αποδίδεται σε στένωση της αορτικής βαλβίδας, σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας και ορισμένα αρρυθμιολογικά σύνδρομα από διαυλοπάθειες (σύνδρομο μακρού-βραχύ QT, σύνδρομο Brugada). Από την άλλη μεριά, πολύ καλή πρόγνωση έχουν οι νεαροί ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια και φυσιολογικό ΗΚΓ, οι ασθενείς με νευρογενή συγκοπή και οι ασθενείς με ορθοστατική υπόταση (10).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διαγνωστική προσέγγιση της συγκοπής εξακολουθεί να παραμένει ισχυρή πρόκληση για τον κλινικό καρδιολόγο. Οι πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν τη δεσπόζουσα θέση του ιατρικού ιστορικού και της κλινικής εξέτασης στη διερεύνηση της συγκοπής. Η διευκρίνιση του καρδιακού υποστρώματος είναι επίσης σημαντική για την αποσαφήνιση του μηχανισμού της συγκοπής και τον προσδιορισμό της πρόγνωσης των ασθενών. Ειδικές και εξεζητημένες διαγνωστικές τεχνικές, που μέχρι πρότινος χρησιμοποιούνταν ως οι πλέον αποκαλυπτικές του μηχανισμού της συγκοπής, δεν αποδείχθηκαν ισχυρά διαγνωστικά μέσα, εκτός των περιπτώσεων που είχαν σαφή διαγνωστική και θεραπευτική ένδειξη. Στις περισσότερες όμως αυτών των περιπτώσεων, οι ενδείξεις έχουν τεθεί ήδη από το ιστορικό των ασθενών.

Αντιθέτως, οι καταγραφείς του καρδιακού ρυθμού κερδίζουν έδαφος, ως τα μέσα που εξασφαλίζουν το υψηλότερο ποσοστό χρονικής ταύτισης του συγκοπτικού επεισοδίου με την καταγραφή αρρυθμιολογικού συμβάματος. Παρά το γεγονός ότι υπόκεινται σε περιορισμούς ως προς τη λειτουργία και την ανάλυση των δεδομένων τους, ενδέχεται να υπερέχουν των άλλων

διαγνωστικών τεχνικών στη σχέση κόστους-ωφέλους, ιδίως μετά τη ραγδαία τεχνολογική τους εξέλιξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and management) of syncope. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1256-1306.
2. Soteriades E, Evans J, Larson M, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl Med* 2002;347:878-885.
3. Distertori M, Brignole M, Menozzi C, et al. On behalf of the Evaluation of Guidelines in Syncope Study (ECSYS) group. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5:283-291.
4. Ammirati F, Colivicchi F, Santini C, et al. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnosing algorithm in a multicentre prospective trial-the OESIL 2 study. *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
5. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-1928.
6. Solano A, Menozzi C, Maggi R, et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:116-119.
7. Pezawas T, Stix G, Kastner J, et al. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008;94(4):e17.
8. Lombardi F, Calosso E, Donato A, et al. Utility of implantable loop recorder (Reveal plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005;7:19-24.
9. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines on syncope. *Eur Heart J* 2009;567-579.
10. Benditt D, Nguyen J. Syncope: Therapeutic Approaches. *JACC* 2009;53:1741-1751.

Ψυχιατρικές συνιστώσες του συγκοπτικού επεισοδίου

Β. Τριανταφύλλου

Ψυχίατρος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Ψυχιατρικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Τηλ.:2132041294

E-mail: psychiatriko@evaggelismos-hosp.gr

Περίληψη

Τα συγκοπτικά επεισόδια με ψυχογενείς συνιστώσες ή με ψυχιατρικής φύσεως επιπτώσεις, ιδίως στις περιπτώσεις υποτροπών, είχαν υποτιμηθεί επί μεγάλο χρονικό διάστημα. Όμως, στις αρχές της δεκαετίας του 80, αρκετές δημοσιευθείσες μελέτες, κατέδειξαν ότι, κάποια ψυχικά νοσήματα ευθύνονται για το 1%-7% των εκδηλουμένων συγκοπτικών επεισοδίων (1). Ωστόσο, μελέτες της τελευταίας δεκαετίας υποστηρίζουν πως το ποσοστό αυτό, μεταξύ ασθενών με συγκοπτικά επεισόδια αγνώστου αιτιολογίας, ανέρχεται στο 26% περίπου (2,3). Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις λόγω μη διάγνωσης της υποκείμενης ψυχικής διαταραχής, ιδίως στις περιπτώσεις των υποτροπιαζόντων συγκοπτικών επεισοδίων, είναι ανάλογες αυτών που παρατηρούνται σε χρόνια νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτις ή η χρόνια οσφυαλγία. Επιπροσθέτως, το οικονομικό κόστος τόσο για τις Υπηρεσίες του Συστήματος Υγείας αλλά και για τους ίδιους τους ασθενείς είναι αρκετά υψηλό, καθώς υποβάλλονται σε πολλές και εξεζητημένες διαγνωστικές εξετάσεις, που όμως δεν απαντούν στο ερώτημα της αιτίας (περίπου στο 27%-30% των περιπτώσεων). Έτσι, οι πάσχοντες επιστρέφουν πάλι στα Εξωτερικά Ιατρεία ή στα Νοσοκομεία και οδηγούνται σε μία χρονιότητα. Συνεπώς, η ψυχιατρική εκτίμηση από τον ειδικευμένο ψυχίατρο αποτελεί μία καλή διαγνωστική πρακτική και μπορεί να αντιμετωπίσει επιτυχώς το πρόβλημα (4,5). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 143-149, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ψυχιατρική, συγκοπή, υποτροπή, άγνωστη αιτιολογία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το συγκοπτικό επεισόδιο είναι η αιφνίδια και παροδική απώλεια της συνείδησης και του ορθοστατικού τόνου εξαιτίας πρόσκαιρης ισχαιμίας του εγκεφάλου και χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη, σύντομη διάρκεια (5΄΄-10΄΄) και αυτόματη ανάνηψη χωρίς την ανάγκη ηλεκτρικής ή φαρμακευτικής καρδιοανάταξης (6).

Είναι ένα συχνό φαινόμενο των Τ.Ε.Π. στα Γενικά Νοσοκομεία καταλαμβάνοντας το 3% των περιστατικών. Εξ αυτών, το 19,2% οφείλεται σε ψυχολογικούς παράγοντες (5) ενώ το 3% των ψυχογενούς προέλευσης συγκοπτικών επεισοδίων δείχνει τάσεις επανάληψης (6).

Παθοφυσιολογικά, τα ψυχογενή συγκοπτικά επεισόδια κατατάσσονται στην κατηγορία των νευρο-αγγειοτονικών επεισοδίων-λόγω υπερδραστηριότητας του Α.Ν.Σ. με επικρατούντα τον τόνο του Παρασυμπαθητικού Συστήματος-χωρίς όμως να παρουσιάζουν σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές, όπως αποδεικνύεται από το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας ανάκλισης (Head Up Tilting Test) (ορθοστατική δυσανεξία χωρίς αιμοδυναμικές διαταραχές). Τα επεισόδια αυτά καλούνται «ψευδοσυγκοπή».

Μία άλλη κατηγορία ασθενών, με θετική δοκιμασία ανάκλισης και με τάση υποτροπής των συγκοπτικών επεισοδίων, αναπτύσσει δευτεροπαθώς ψυχικές διαταραχές φοβικού ή καταθλιπτικού τύπου των οποίων ο πυρήνας είναι το ενδεχόμενο επανάληψης της συγκοπής.

Τέλος, μία τρίτη κατηγορία ασθενών είναι εκείνοι που παρουσιάζουν συγκοπή, ως επακόλουθο των εξαρτήσεων τους από αλκοόλ και ουσίες ή ως ανεπιθύμητη ενέργεια των ψυχοφαρμάκων που λαμβάνουν. Αυτού του είδους τα επεισόδια προκαλούνται από την ορθοστατική υπόταση είτε λόγω εκφυλισμού και συνεπώς δυσλειτουργίας του Α.Ν.Σ., είτε στην άμεση δράση των ψυχοφαρμάκων επί του Α.Ν.Σ.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα μας απασχολήσουν οι ψυχιατρικές συνιστώσες των συγκοπτικών επεισοδίων, η σημειολογία και παθοφυσιολογία τους και οι τρόποι της αντιμετώπισης τους, διαγνωστικά και θεραπευτικά.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα συγκοπτικά επεισόδια είναι συχνό φαινόμενο στο ΤΕΠ των νοσοκομείων, αποτελώντας το 3% των περιστατικών τους και το 1%-6% των εισαγωγών στο νοσοκομείο (1,12).

Επίπτωση στον γενικό πληθυσμό είναι 3% αλλά πολλοί ερευνητές ανεβάζουν το ποσοστό στο 37% και μάλιστα στο ηλικιακό φάσμα κάτω των 45 ετών (7).

Από διεθνείς και ελληνικές μελέτες σε ασθενείς των ΤΕΠ προκύπτει ότι η κατά-νομή κατά φύλο είναι 31%-43,7% στους άνδρες και 47%-56% στις γυναίκες, αφορά δε στις ηλικίες από 13-80 ετών. Στις ηλικίες 13-43 ετών, τα συγκοπτικά επεισόδια είναι μη καρδιογενή, οφειλόμενα κατά 27% σε διάφορα νευρο-αγγειοτονικά σύνδρομα, κατά 15,3% σε ορθοστατική υπόταση και κατά 19,2% σε σωματομετατροπή (12). Τα περιστατικά αυτά δεν εισάγονται συνήθως στο νοσοκομείο.

Στις ηλικίες άνω των 55 ετών, τα συγκοπτικά επεισόδια είναι συνήθως καρδιογενούς αιτιολογίας κατά 89% και αυτά είναι τα περιστατικά που εισάγονται στο νοσοκομείο (12).

Παρά την διενέργεια πολλαπλών διαγνωστικών εξετάσεων, 30% των επεισοδίων παραμένουν χωρίς σαφή αιτιολογία και τείνουν σε υποτροπές. Στην ομάδα των πασχόντων από Σ.Ε. αγνώστου αιτιολογίας, η συχνότητα υποκείμενης ψυχικής διαταραχής ανέρχεται στο 26%. Τέλος αναφέρεται, ότι το 1%-7% όλων των Σ.Ε. είναι ψυχογενούς αιτιολογίας (13-16).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ

Η έναρξη του νευρο-αγγειοτονικού επεισοδίου σηματοδοτείται από πρόδρομα συμπτώματα, όπως, αίσθημα «κενού» κατά την κεφαλή, αίσθημα ναυτίας, εφίδρωση, θάμβος οράσεως ή σκότωμα, παροδική μείωση της ακοής ή εμβοή ώτων. Το άτομο έχει την αίσθηση ότι οι θόρυβοι του περιβάλλοντος έρχονται από μακριά, ότι «χάνει» τον περιβάλλοντα χώρο και χρόνο και τα πάντα σκοτεινιάζουν γύρω του (6).

Στο στάδιο αυτό, το καλούμενο και «προ-συγκοπή», μπορεί να αποφευχθεί η συγκοπή αν το άτομο, που βρίσκεται συνήθως στην όρθια στάση, οριζοντιωθεί και υπερυψωθούν τα κάτω άκρα. Με τον τρόπον αυτόν διευκολύνεται η επαναφορά του λιμνάζοντος στα κάτω άκρα αίματος προς την καρδιά, αποφευγομένης της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Αν δεν συμβεί αυτό, η κατάσταση εξελίσσεται σε συγκοπή, επέρχεται πτώση της αρτηριακής πίεσης, βραδυκαρδία, ισχαιμία εγκεφάλου, απώλεια συνείδησης και πτώση του ατόμου (6).

Το επεισόδιο διαρκεί περί τα 10'', το άτομο ανανήπτει αυτομάτως χωρίς να παρουσιάζει σύγχυση ή άλλα συμπτώματα, όπως αμνησία ή απώλεια ούρων.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Η απόδοση ενός συγκοπτικού επεισοδίου σε ψυχικούς παράγοντες συνιστά μία διάγνωση εξ αποκλεισμού. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει: 1) να ληφθεί ένα λεπτομερές ιστορικό, όπου θα

αναζητώνται η ύπαρξη προηγούμενων επεισοδίων τους τελευταίους έξι (6) μήνες, οι περιβαλλοντικές συνθήκες υπό τις οποίες συνέβη η συγκοπή, η τρέχουσα συναισθηματική κατάσταση του ασθενούς, η ύπαρξη ψυχιατρικού ιστορικού, η ύπαρξη ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων. 2) να γίνει ΗΚΓ και επιμελής καρδιολογική εξέταση 3) επί υπάρξεως αμφιβολιών η δοκιμασία ανακλινομένης τραπέζης αποβαίνει εξαιρετικά χρήσιμη 4) ψυχιατρική εκτίμηση εφ' όσον αποκλεισθούν τα παθολογικά αίτια. Να σημειωθεί ότι ένα καλό και λεπτομερές ιστορικό μπορεί να θέσει την διάγνωση στο 50% των περιπτώσεων (16), (Πίνακες 1,2,3).

Πίνακας 1. Διαγνωστικά Κριτήρια Νευρο-αγγειοτονικού Συγκοπτικού Επεισοδίου

1. Εκλυτικοί-Προδιαθεσικοί Παράγοντες
2. Πρόδρομα σημεία διάρκειας δευτερολέπτων
3. Ωχρότητα
4. Εφίδρωση
5. Βραχύτατη διάρκεια (10''-30'')
6. Απουσία σημείων «Ε»-κρίσης
7. Αυτόματη ανάνηψη χωρίς σύγχυση

Πίνακας 2. Εκλυτικοί Παράγοντες Νευρο-αγγειοτονικού Συγκοπτικού Επεισοδίου

1. Όρθια στάση ή καθιστή θέση επί μακρόν
2. Θερμό περιβάλλον
3. Συνωστισμός
4. Νηστεία
5. Έντονη συγκινησιακή φόρτιση
6. Φλεβοκέντηση
7. Θέα αίματος, οδοντιατρικών εργαλείων, συρίγγων κ.λπ.

Πίνακας 3. Προδιαθεσικοί Παράγοντες Νευρο-αγγειοτονικού Επεισοδίου

1. Καταπόνηση σωματική ή ψυχική
2. Έντονο άλγος
3. Ψυχική διαταραχή πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής
4. Προνοσηρή προσωπικότητα

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

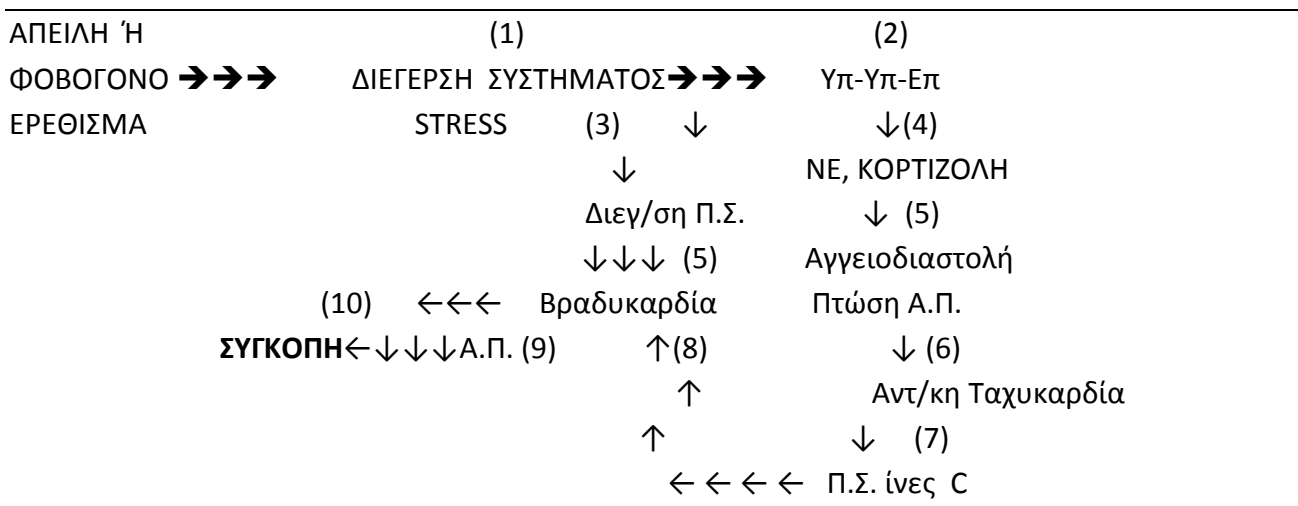
Είναι γενικά αποδεκτό σήμερα ότι ο μηχανισμός έκλυσης ενός συγκοπτικού επεισοδίου ψυχογενούς προέλευσης εδράζεται στα κυκλώματα του συστήματος του stress. Το σύστημα του stress αποτελείται από 1) το μεταιχμιακό σύστημα (προμετωπιαίος φλοιός-μεσολόβιο-ιππόκαμπος- αμυγδαλή) 2) τον υπο-μέλανα τόπο στο εγκεφαλικό στέλεχος, το ANΣ και τον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (17).

Το σύστημα του stress ενεργοποιείται όποτε απειλείται καθ' όιονδήποτε τρόπο η ομοιόσταση του οργανισμού. Η διέγερση του συστήματος οδηγεί σε αντιδράσεις και μεταβολές στην περιφέρεια που βελτιώνουν την ικανότητα προσαρμογής, την επίτευξη ομοιόστασης και τελικά την επιβίωση του οργανισμού. Οι μηχανισμοί προσαρμογής ενώπιον καταστάσεως κινδύνου είναι δύο: α) υπερεγρήγορηση → «πάλη ή φυγή» και β) απόσχιση (dissociation). Κάθε ένας από αυτούς ενεργοποιεί συγκεκριμένο συνδυασμό νευρωνικών κυκλωμάτων και προκαλεί αντίστοιχες νευροβιολογικές μεταβολές. Η ενεργοποίηση του υπομέλανα τόπου και του άξονα

Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια προκαλεί την έκκριση νορεπινεφρίνης και γλυκοκορτικοειδών που, συνεργικά, επιδρούν στο καρδιαγγειακό σύστημα ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση (εν προκειμένω η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή παροχή). Αν όμως η αντίδραση στο stress είναι υψηλής έντασης, μεγάλης συχνότητας και διάρκειας, οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί ή γίνονται δυσπροσαρμοστικοί ή καταρρέουν (17). Στις περιπτώσεις λοιπόν των συγκοπτικών επεισοδίων, που έχουν εμπλοκή ψυχικοί παράγοντες, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ίσως να λειτουργεί ως εξής:

- Το ερέθισμα διεγείρει το σύστημα του stress, εκκρίνονται κατεχολαμίνες και κορτιζόλη που δρώντας στα αγγεία προκαλούν αγγειοδιαστολή με επακόλουθο την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί αντανakλαστική ταχυκαρδία (διέγερση Συμπαθητικού), ώστε να αυξηθεί η παροχή αίματος στην περιφέρεια αφ' ενός αλλά και να αρθεί η αγγειοδιαστολή αφ' ετέρου. Ωστόσο λόγω και της κεντρικής διέγερσης του Παρασυμπαθητικού και της δευτερογενούς ενεργοποίησης των ινών C (παρασυμπαθητικές ίνες) των ογκοϋποδοχέων στο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας, υπερισχύει ο τόνος του Παρασυμπαθητικού, με αποτέλεσμα την βραδυκαρδία, την περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσης, την εξ αυτής εγκεφαλική ισχαιμία και τελικά την συγκοπή (9), (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Πιθανός Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός Ψυχογενούς Συγκοπής



ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Τα ψυχογενή συγκοπτικά επεισόδια έχουν καλοήγη πρόγνωση, από την άποψη της θνησιμότητας. Όμως, η μη διάγνωση της υποκειμένης ψυχοπαθολογίας, πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς (18) και η έλλειψη θεραπευτικής αντιμετώπισης έχουν ως αποτέλεσμα την υποτροπή των επεισοδίων. Οι υποτροπές είτε επιδεινώνουν την ήδη προϋπάρχουσα ψυχοπαθολογία είτε εποικοδομούν νέα ψυχοπαθολογία. Σε κάθε περίπτωση, η ποιότητα ζωής των πασχόντων επηρεάζεται σε τέτοιο βαθμό, ώστε να δημιουργείται αληθινή κατάσταση αναπηρίας. Το 75% των ασθενών αναγκάζεται να αναστείλει πολλές από τις καθημερινές δραστηριότητες ή και να αλλάξει επάγγελμα, το δε 73% αναπτύσσει επιπλέον άγχος ή κατάθλιψη. Επηρεάζονται επίσης οι σχέσεις με το στενό και ευρύτερο οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον, καθώς οι πάσχοντες αναπτύσσουν διάφορες συμπεριφορές αυτοπροστασίας ή αποφυγής καταστάσεων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ένα νέο συγκοπτικό επεισόδιο.

Τέλος, το οικονομικό κόστος, λόγω συχνών επισκέψεων σε διάφορες ιατρικές δομές και υπηρεσίες ανέρχεται σε αρκετές εκατοντάδες ευρώ ή δολάρια (19).

Η παραπομπή, συνεπώς, των ασθενών αυτών στον ειδικευμένο ψυχίατρο, μπορεί να συμβάλλει στην απελευθέρωση τους από την επαχθή αυτή κατάσταση, γιατί αντιμετωπίζοντας την υποκειμένη ψυχική διαταραχή, αίρεται και ο φαύλος κύκλος των επαναλαμβανόμενων συγκοπτικών επεισοδίων και του αυξημένου άγχους ή της κατάθλιψης (4,5).

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΩΡΗΤΙΚΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Τα ερωτήματα, γιατί ορισμένοι ασθενείς με αγχώδεις ή καταθλιπτικές διαταραχές αντιδρούν σε ψυχοπαιεστικές καταστάσεις με συγκοπή, καθώς και γιατί άλλα άτομα με ένα συγκοπτικό επεισόδιο στο αναμνηστικό τους, αναπτύσσουν άγχος ή κατάθλιψη και γίνονται επιρρεπείς, κατά κάποιον τρόπο, σε υποτροπές, δεν έχουν απαντηθεί ικανοποιητικά, ούτε έχουν κατανοηθεί πλήρως. Διάφορες ψυχολογικές και νευροβιολογικές θεωρίες προσπαθούν να δώσουν απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά. Συνοπτικά, αναφέρουμε τις κυριότερες εξ αυτών (19).

1. Θεωρία της καταστροφολογικής σκέψης ή θεωρία του φαύλου κύκλου:

Η κεντρική ιδέα της θεωρίας είναι η δημιουργία μηχανισμού θετικής ανατροφοδότησης μέσω αυθυποβολής που καθοδηγείται από την καταστροφολογική αντίληψη των πραγμάτων. Για παράδειγμα, η αντίληψη ενός σωματικού φαινομένου από το ευαίσθητοποιημένο υποκείμενο, όπως η εφίδρωση, που συμπτωματικά είναι και σύμπτωμα της προ-συγκοπής, προκαλεί αστραπιαία τον συλλογισμό: «Ίδρωσα, τώρα θα λιποθυμήσω και θα χτυπήσω στο κεφάλι».

Η σκέψη αυτή συνδέει το σωματικό φαινόμενο με το υποβόσκον άγχος, προϋπάρχον ή καινοφανές, και με το συμβάν «συγκοπή». Στην πορεία, το υποκείμενο θα εμφανίσει σημεία προ-συγκοπής ή και συγκοπή. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται η αγκύλη θετικής ανατροφοδότησης ή ο φαύλος κύκλος, μεταξύ σωματικής λειτουργίας-άγχους-γεγονότος. Ο ίδιος μηχανισμός τίθεται σε λειτουργία με ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα, όπως αίμα, ιατρικά εργαλεία κ.ά.

2. Θεωρία της προδιάθεσης στο stress:

Κατ' αυτήν, η συμπεριφορά του ανθρώπου θεωρείται αποτέλεσμα σύνθεσης βιολογικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (εμπειρίες ζωής) (19). Βρέθηκε, για παράδειγμα, σε παιδιά που επισκέφθηκαν το Τ.Ε.Π. λόγω λιποθυμικού επεισοδίου, ότι λειτουργούσαν σα συγκοινωνούντα δοχεία με τους γονείς τους, από την άποψη του άγχους. Το άγχος των παιδιών βρισκόταν σε ευθέως ανάλογη σχέση με το άγχος των γονέων. Τα συμπτώματα άγχους των παιδιών ερμηνεύθηκαν ως προϊόν ενδοβολής των γονεϊκών αγχωδών συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν τον οικογενή χαρακτήρα των αγχωδών διαταραχών.

3. Θεωρία της συντελεστικής (εξαρτημένης) μάθησης:

Εδώ, οι φοβικές, κυρίως, διαταραχές αντιμετωπίζονται ως προϊόν μάθησης μέσω διαφόρων τρόπων, όπως η άμεση σύζευξη, η παρατήρηση μέσω τρίτου, η πληροφόρηση με φοβογόνο υλικό, κλπ.

Οι θεωρίες σύζευξης περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο, το άτομο «μαθαίνει» να φοβάται. Οι ειδικού τύπου φοβίες (φοβία αίματος, ιατρικών εργαλείων) απαντώνται στα μέλη της ίδιας οικογένειας (19).

4. Νεύρο-βιολογική θεωρία:

Υποστηρίζει, ότι υπάρχει κάποια διαταραχή, σε μοριακό επίπεδο, των νευρωνικών κυκλωμάτων του συστήματος του stress (αμυγδαλή, υπομέλανας τόπος, ιππόκαμπος, προμετωπιαίος φλοιός). Συνέπεια αυτού, είναι η διαταραχή της ομοιοστατικής επικοινωνίας μεταξύ των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης και του GABA και η συνακόλουθη παρατεταμένη διέγερση του Παρασυμπαθητικού Συστήματος, το οποίο υπερισχύει, τελικώς, της διέγερσης του Συμπαθητικού Συστήματος.

Η διαταραχή αυτή, πιθανώς, να αποτελεί την κοινή νευρο-βιολογική βάση των αγχωδών διαταραχών.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ψυχιατρική, θεραπευτική παρέμβαση είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις εκείνες, που τα συγκοπτικά επεισόδια επαναλαμβάνονται και έχουν αποκλεισθεί τα οργανικά αίτια.

Η αποκάλυψη της υποκείμενης, συνήθως, ψυχικής διαταραχής θα μας κατευθύνουν στην αρμόζουσα για κάθε περίπτωση θεραπεία, φαρμακευτική ή ψυχοθεραπευτική ή συνδυασμένη θεραπεία, σε κάποιες ανθεκτικές καταστάσεις.

Η επιλογή ενός καταλλήλου φαρμάκου έχει το πλεονέκτημα της σχετικά ταχείας δράσης, δηλ. μείωση της έντασης των αγχωδών συμπτωμάτων και μείωση της συχνότητας των συγκοπτικών επεισοδίων μέχρι και πλήρους εξαφάνισής τους.

Ακόμη, η φαρμακευτική θεραπεία, καθιστά τον πάσχοντα δεκτικόν στην ψυχοθεραπεία, καθώς διά της μείωσης του άγχους, επέρχεται σημαντική βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών του πάσχοντος (4).

Ως πλέον αποτελεσματικά φάρμακα για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών έχουν αποδειχθεί, πέραν των κοινών αγχολυτικών, οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ιδίως οι φλουοξετίνη και σερτραλίνη. Άλλα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι οι β-αναστολείς, η θεοφυλλίνη κ.ά., με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αγγειο-βαγοτονικά συγκοπτικά επεισόδια, σ' ένα σημαντικό ποσοστό τους (~ 20%), υποκρύπτουν σαν αιτιολογική συνιστώσα, ελάσσονες κυρίως ψυχικές διαταραχές, όπως γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, διαταραχή πανικού, φοβική διαταραχή αλλά και αντιδραστικού τύπου αγχώδεις, καταθλιπτικές και σωματόμορφες διαταραχές. Η μη διάγνωση της υποκείμενης ψυχοπαθολογίας και η έλλειψη θεραπείας τους, οδηγεί σε υποτροπές των συγκοπτικών επεισοδίων κατά 30%. Οι υποτροπές ενισχύουν την υφισταμένη ψυχοπαθολογία, οικοδομούν νέα ψυχοπαθολογία και γενικώς οι πάσχοντες οδηγούνται σε αδιέξοδη χρονιότητα με ότι αυτό συνεπάγεται.

Η συμβολή της ψυχιατρικής στην διαγνωστική προσπέλαση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών μπορεί να αποβεί σωτήρια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gomes Andrighetto A et al: Medical Unexplained Syncope and its Relationship to Psychiatric Disorders Arq.Bras.Cardiol. 1999 June;72, n. 6 SaoPaolo.
2. Linzer M, Felder A, Hackel A, et al: Psychiatric Syncope: a new look to an old disease.Psychosomatics 1990;31(2):181-188.
3. Linzer M, Varia I, Pontinen M, et al: Medically Unexplained Syncope: Relationship to psychiatric illness. Am. J. Med. 1992; 92(1A): 18-25.

4. Leftheriotis D, Michopoulos I, Flevari P, et al: Minor Psychiatric Disorders and Syncope: The Role of Psychopathology in the Expression of the Vasovagal Reflex. *Psychother Psychosom.* 2008;77:372-376.
5. Ventura R, Maas R, Ruppel R, et al. Psychiatric condition in patient with recurrent unexplained syncope. *Europace.* 2001;3: 311-316.
6. Λιποθυμικό επεισόδιο: Ορισμός, διάγνωση,θεραπεία. *Kardiologiko Vima.* http://kardiologia.blogspot.gr/2012/09/blogpost_5033.html.
7. Savagge DD, Corwin L, McGee DL, et al: Epidemiologic features of isolated syncope: The Farmingham Study. *Stroke* 1985;16(4):626-629.
8. Bendit DG: Neurally mediated syncopal syndroms: pathophysiological concepts and clinical evaluation *PACE* 1997;20: 573. Google Scholar
9. Arthur W, Kaye GC: The pathophysiology of common causes of syncope *Postgrad. Med.* 2000;76:750-753.
10. Jeong H, Kapoor W: Psychiatric illness and syncope. *Cardiol. Clin.* 1977;15:269-275.
11. Grubb BP, Kosinski D. Tilt Table Testing: concepts and limitations. *PACE* 20: 781-787.
12. Πεππές Β., Παρίσης Θ. & συν: Επιδημιολογική καταγραφή και αξιολόγηση ασθενών με επεισοδιακή απώλεια συνείδησης στο Τ.Ε.Π. Θεραπευτική Κλινική Παν/μιου Αθηνών, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ». *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2010;27(2):202-207.
13. Day SC. , Cook EF, Funkenstein H, et al: Evaluation and Outcome of Emergency Room Patients with Transient Loss of Consciousness” *Am. J. Med.* 1982;73(1):15-23.
14. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, et al: A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N. Engl. J. Med.* 1983;309(4):197-204.
15. Eagl KA, Black HR, Cook EF, et al. Evaluation of prognostic classifications for patients with Syncope. *Am J Med.* 1985;79:455-460.
16. Ohlshanky B: Syncope: Overview and Approach to Management. Chapter 1.
17. Γιαννοπούλου Ι: Νευροβιολογικές εγγραφές του ψυχικού τραύματος κατά την διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας. *Ψυχιατρική* 2012;23(1):27-38.
18. Gracie J, Newton J, Norton M, et al: The Role of Psychological Factors in Response to Treatment in Neurocardiogenic (vasovagal) Syncope. *Europace.* 2006;8(8):636-643.
19. Gaynor D & Egan G : Vasovagal Syncope(The Common Faint): What Clinicians Need to Know” *Psychologist.* 2011;37(7):176-179.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΨΟΥΛΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**Δ. Γ. Καραμανώλης**

Συντονιστής Διευθυντής

Β' Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041634

E-mail: gastroev@otenet.gr**Εισαγωγή**

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια η διερεύνηση του λεπτού εντέρου αποτελούσε ένα μεγάλο πρόβλημα για τους κλινικού γιατρούς, δεδομένου ότι οι διαθέσιμες ενδοσκοπικές τεχνικές (ειλεοκολonosκόπηση, πρωθητική εντεροσκόπηση) δεν μπορούσαν να εκτιμήσουν τη νήστιδα και τον ειλέο σε όλο τους το μήκος, ενώ και οι ακτινολογικές τεχνικές όχι μόνο υπόκεινται σε πολλές περιορισμούς, αλλά φυσικά δεν μπορούν άμεσα να απεικονίσουν το βλενογόνο του λεπτού εντέρου. Έτσι η ανακάλυψη και ευρεία κυκλοφορία της ενδοσκοπικής κάψουλας στις αρχές της νέας χιλιετίας αποτέλεσε μια πραγματική επανάσταση στη διερεύνηση των παθήσεων του λεπτού εντέρου. Σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε η Ευρωπαϊκή Ενδοσκοπική Εταιρεία η εξέταση με την ενδοσκοπική κάψουλα του λεπτού εντέρου ενδείκνυται κυρίως για τη διερεύνηση ασθενών με αιμορραγία πεπτικού αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, αλλά και για τη διερεύνηση ασθενών με υποψία ή διαγνωσμένη νόσο Crohn, προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση και η βαρύτητα προσβολής του λεπτού εντέρου από τη νόσο. Η εξέταση είναι καλά ανεκτή για τον ασθενή και εφόσον έχει αποκλεισθεί η πιθανότητα εντερικής απόφραξης δεν παρουσιάζει επιπλοκές. Για το λόγο αυτό μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί παγκοσμίως περισσότερες από 650.000 διαγνωστικές εξετάσεις με ενδοσκοπική κάψουλα του λεπτού εντέρου και έχουν προκύψει περισσότερες από 1000 δημοσιεύσεις, γεγονός αξιοσημείωτο, αν σκεφτεί κανείς ότι πρόκειται για μια εξέταση που είναι διαθέσιμη εδώ και μια δεκαετία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 150, 2013.**

Εντερόκλυση: Μέθοδος εξέτασης του λεπτού εντέρου

I. Β. Καλογερόπουλος

Διευθυντής ΕΣΥ, Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041972-3

E-mail: johnkalog@yahoo.gr

Περίληψη

Ο ακτινολογικός έλεγχος του λεπτού εντέρου είναι πολύ σημαντικός στην εκτίμηση ασθενών με υποψία πάθησης αυτού. Ο ακτινοδιαγνώστης πρέπει να αναδείξει ή να επιβεβαιώσει τη νόσο, να εκτιμήσει την έκταση και τη σοβαρότητα αυτής, να αποκλείσει επιπλοκές και να ελέγξει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η κλασική εντερόκλυση, αναδεικνύοντας λεπτομέρειες του βλεννογόνου, επιτρέπει τη διάγνωση νόσων ακόμα και στα αρχικά στάδια. Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι (Υ.Τ., Μ.Τ., Υ/Τ.) είναι χρήσιμες στην εντόπιση τοιχωματικών αλλοιώσεων του εντέρου και στην ανάδειξη ευρημάτων στις εξωαυλικές δομές της κοιλίας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 151-157, 2013.**

Λέξεις ευρητηρίου: εντερόκλυση, λεπτό έντερο, νόσος Crohn

ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ. ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΑ ΑΥΤΗΣ

A. Πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα

Η μέθοδος αυτή εξέτασης του λεπτού εντέρου με καθετηριασμό της νήσιδας προσφέρει πολλά **πλεονεκτήματα** σε σχέση με την κλασική από του στόματος εξέταση: **α)** Παρακάμπτει τον σφιγκτηριακό μηχανισμό του πυλωρού επιτρέποντας στο σκιαγραφικό να προωθείται ως ενιαία στήλη στο Λ.Ε. Η ποσότητα και ο ρυθμός έγχυσης του σκιαγραφικού ελέγχονται απόλυτα. **β)** Οι εντερικές έλικες εξετάζονται ενώ βρίσκονται σε διάταση με αποτέλεσμα να είναι δυνατόν να απεικονισθούν μικρές ανωμαλίες του βλεννογόνου δύσκολα αναδεικνυόμενες με άλλη μέθοδο. **γ)** Βοηθά στο να αποκαλύπτονται μικρές στενώσεις του Λ.Ε. επιτείνοντας την προστενωτική διάταση. **δ)** Καθιστά εφικτό το μορφολογικό έλεγχο του βλεννογόνου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη ή νόσο του Whipple με το να καθυστερεί η κροκκύδωση και η διάσπαση του σκιαγραφικού. **ε)** Αναδεικνύοντας κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο τον βλεννογόνο και τις πτυχές του Λ.Ε., το πάχος των οποίων μετράται με ακρίβεια, θέττει με μεγάλη θετική προγνωστική αξία τη διάγνωση μιάς φυσιολογικής εξέτασης. **στ)** Η γρήγορη και σε μια φάση διεκπεραίωση της εξέτασης την καθιστά πιο εύκολα εφαρμόσιμη σε ασθενείς οι οποίοι μετακινούνται δύσκολα.

Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η απαιτούμενη εξάσκηση του ιατρού στην τεχνική και η απροθυμία του ασθενούς να υποστεί καθετηριασμό. Η σωστή όμως ενημέρωση για τη χρησιμότητα και το ακίνδυνο της εξέτασης, όπως και για τις διάφορες φάσεις της, εκτός του ότι αποτελεί υποχρέωση του ιατρού προς τον ασθενή, θα εξασφαλίσει τη συγκατάθεση και τη καλύτερη συνεργασία του (1-5).

B. Προετοιμασία του ασθενούς

Συχνά παραβλέπεται η πρωταρχική σημασία αυτής της φάσης στην εξέταση. Υπολείμματα τροφών στον στόμαχο θα δυσκολέψουν τον καθετηριασμό και θα προκαλέσουν ελλείμματα πλήρωσης. Κόπρανα στο παχύ έντερο και πιθανή παλινδρόμησή τους στον ειλεό, εκτός από τα

τεχνικά σφάλματα τα οποία προκαλούν, προβάλλουν κώλυμα στην προώθηση του σκιαγραφικού με αποτέλεσμα τη διάταση των ελίκων και τη παράταση του χρόνου εξέτασης. Επίσης, το ακάθαρτο παχύ έντερο μπορεί να προκαλέσει διάρροια στον ασθενή πριν ολοκληρωθεί η εξέταση(4,5).

Έχουν προταθεί πολλά σχήματα προετοιμασίας, τα οποία στηρίζονται κυρίως σε δίαιτα μικρού υπολείμματος και καθαρισμό του κόλου. Ο τελευταίος μπορεί να γίνει είτε με καθαρτικό υποκλεισμό είτε με χορήγηση αλατούχων ή ερεθιστικών δρώντων καθαρτικών, π.χ. γάλα μαγνησίας ή καστορέλαιο. Ο καθαρτικός υποκλεισμός μπορεί να προκαλέσει παλινδρόμηση περιεχομένου του παχέος εντέρου στον τελικό ειλεό, γι'αυτό πρέπει να γίνεται 1-2 ώρες πριν την εξέταση και όχι αμέσως πριν. Φάρμακα τα οποία επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου, όπως χολαγωγά, σπασμολυτικά και ηρεμιστικά, εάν είναι δυνατόν πρέπει να διακόπτονται στη φάση της προετοιμασίας. Η χορήγηση μετοκλοπραμίδης πριν από την εξέταση αναφέρεται ότι βοηθάει τον καθετηριασμό του 12δακτύλου.

Γ. Ο καθετηριασμός της νήστιδας

Τύποι καθετήρων υπάρχουν πολλοί και είναι συνήθως παραλλαγές του καθετήρα Bilbao-Dotter: τύπος Sellink, τύπος Herlinger, τύπος Nolan, οι οποίοι φέρουν τα ονόματα πρωτεργατών της μεθόδου. Όλοι οι καθετήρες είναι εύκαμπτοι, έχουν μήκος 125-145 εκ. και διάμετρο 10-14 F. Φέρουν συρμάτινο οδηγό ο οποίος τους δίνει την απαραίτητη για την προώθησή τους ακαμψία (5,6).

Με εξάσκηση μικρής ώσης το μαλακό κάτω άκρο του καθετήρα περνά συνήθως εύκολα στο δωδεκαδάκτυλο. Αυτό γίνεται αντιληπτό από την πορεία του καθετήρα, αλλά και από την χαρακτηριστική προς τα πίσω και κάτω γωνίωση την οποία υφίσταται στη μετάπτωση της 1ης προς τη 2η μοίρα του δωδεκαδακτύλου.

Η επιβεβαίωση σε περίπτωση αμφιβολίας γίνεται ακτινοσκοπικά τοποθετώντας τον ασθενή σε πλάγια θέση οπότε το άκρο του καθετήρα, ευρισκόμενο οπισθοπεριτοναϊκά, επιπροβάλλεται ή εφάπτεται της σπονδυλικής στήλης. Ο καθετήρας προωθείται χωρίς πρόβλημα στις υπόλοιπες μοίρες του δωδεκαδακτύλου ενώ το άκρο του συρμάτινου οδηγού διατηρείται στο πυλωρικό άντρο εμποδίζοντας τον καθετήρα να αναδιπλωθεί στον στόμαχο. Η άκρη του καθετήρα πρέπει να φθάσει μέχρι τη νηστιδοδωδεκαδακτυλική καμπή (σύνδεσμος του Treitz) ή ακόμα καλύτερα να την περάσει, πράγμα το οποίο θα εμποδίσει την παλινδρόμηση του σκιαγραφικού στον στόμαχο.

Δ. Χορήγηση του σκιαγραφικού

Μπορεί να γίνει με καταιωτήρα, με σύριγγα ή με ηλεκτρική αντλία. Οι δύο τελευταίες μέθοδοι προσφέρουν καλύτερα ρυθμιζόμενη ροή, η χορήγηση όμως του σκιαγραφικού με σύριγγα προϋποθέτει την απασχόληση ενός ακόμα ατόμου. Ο καταιωτήρας συνήθως τοποθετείται περί το ένα μέτρο υψηλότερα από την ακτινολογική τράπεζα. Στόχος της εξέτασης είναι να εκπτυχθούν οι έλικες, αλλά να μην διαταθούν τόσο ώστε να επέλθει παράλυση του λεπτού εντέρου. Αυτό επιτυγχάνεται με χορήγηση 75-100 κ.ε. περίπου σκιαγραφικού ανά λεπτό. Ο ρυθμός ροής, η πυκνότητα και η ποσότητα του σκιαγραφικού πρέπει να προσαρμόζονται στις ιδιομορφίες της κάθε εξέτασης (3,4,5). Ακτινογραφίες λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης: ορισμένες περιλαμβάνουν ολόκληρο το Λ.Ε. και άλλες είναι τοπικές με εφαρμογή πίεσης στις έλικες. Η εξέταση ολοκληρώνεται με την απεικόνιση του τελικού ειλεού και του τυφλού. Για να επιτευχθεί ο τελικός ειλεός και το τυφλό συνήθως δεν απαιτούνται περισσότερα από 30 λεπτά συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου καθετηριασμού.

Ε. Παραλλαγές της εντερόκλυσης

1. Εντερόκλυση απλής αντίθεσης: Ο J.L Sellink, ο οποίος διέδωσε τη μέθοδο αυτή, συστήνει διαφορετικές πυκνότητες σκιαγραφικού (28%, 34% και 42% β/ο), ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Συνήθως απαιτούνται 1.000-1.200 κ.ε. Η εξέταση γίνεται με διακεκομμένη ακτινοσκόπηση και λαμβάνονται ακτινογραφίες και πίεση(1,3,5).

2. Εντερόκλυση διπλής αντίθεσης με χορήγηση αέρα: Κατ'αρχήν γίνεται έγχυση εναιωρήματος βαρίου 60% β/ο και όταν αυτό φθάσει στο τυφλό εισάγεται αέρας μέσω του καθετήρα. Η ποσότητα του αέρα, η οποία απαιτείται είναι περίπου 1 λίτρο. Ο αέρας προκαλεί έντονη περισταλτική δραστηριότητα και προωθείται μέσω του βαρίου ταχύτητα φθάνοντας στον τελικό ειλεό συχνά μέσα σε ένα λεπτό. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει ένα μειονέκτημα: ο αέρας διέρχεται ταχέως δια του αυλού του εντέρου και δεν προλαβαίνει να διατείνει επαρκώς τα στενωμένα τμήματα. Είναι μία μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως στην Ιαπωνία σε αντίθεση με την Ευρώπη και την Αμερική (2,6,7,8). Η ελικοειδής μορφολογία του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργούνται μεγάλες διαφορές σκιαγραφικής αντίθεσης μεταξύ τμημάτων τα οποία περιέχουν λίμνες βαρίου και άλλων τα οποία περιέχουν αέρα, με αποτέλεσμα κακή απεικόνιση. Επίσης ο αέρας εάν δεν εισαχθεί αργά προκαλεί στον ασθενή έντονα κωλικοειδή άγλη. Η χορήγηση αέρα χρησιμοποιείται κυρίως σαν συμπλήρωμα της προηγούμενης μεθόδου όταν υπάρχει μεγάλη επικάλυψη ελίκων του ειλεού στην ελάσσονα πύελο .

3. Εντερόκλυση διπλής αντίθεσης με χορήγηση μεθυλοκυτταρίνης: Η μέθοδος αυτή, η οποία πρωτοεφαρμόστηκε από τον Trickey στο παχύ έντερο και διαδόθηκε σαν μέθοδος εξέτασης Λ.Ε. από τον Herlinger, βασίζεται στις ικανότητες της μεθυλοκυτταρίνης. Η ουσία αυτή αφού αναμιχθεί με νερό, δεν διαχέεται γρήγορα στο βάριο ούτε το κορκκυδώνει, αλλά προωθεί τη στήλη του σκιαγραφικού αφήνοντας μόνο ένα λεπτό στρώμα βαρίου στην επιφάνεια του Λ.Ε. Μετά από έγχυση 150-200 κ.ε. βαρίου 85% β/ο ακολουθούν 1-2 λίτρα διαλύματος μεθυλοκυτταρίνης 0,5%. Η εικόνα της διπλής αντίθεσης διατηρείται για αρκετά λεπτά. Η ουσία αυτή δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα (15,18,23). Παραλλαγή αυτής της τεχνικής είναι η αρχική χορήγηση μεγαλύτερης ποσότητας βαρίου (500 κ.ε.) μικρότερης πυκνότητας (50% β/ο) και ακολούθως η έγχυση του διαλύματος μεθυλοκυτταρίνης (8,9).

4. Διφασική εντερόκλυση: Αρχικά εγχύεται ποσότητα βαρίου περίπου 500 κ.ε. πυκνότητας (40% β/ο) και ακολουθεί είτε η έγχυση 1-2 λίτρων διαλύματος βαρίου μικρότερης πυκνότητας (10% β/ο) είτε η χορήγηση 1-2 λίτρων νερού . Με τον τρόπο αυτό λαμβάνονται εικόνες του Λ.Ε. τόσο με απλή όσο και με διπλή σκιαγραφική αντίθεση, εκμεταλλευόμενοι με τον τρόπο αυτό, όπως υποστηρίζουν μερικοί, τα πλεονεκτήματα της κάθε μεθόδου (8,9).

ΑΚΤΙΝΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ Λ.Ε. ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗΣ

Μεγάλο πλεονέκτημα της εντερόκλυσης είναι η ικανότητα να αναδεικνύει το φυσιολογικό Λ.Ε. απεικονίζοντας με ακρίβεια τα ανατομικά του στοιχεία και παρέχοντας τη δυνατότητα λεπτομερών μετρήσεων στις ακτινογραφίες (9). Απαραίτητη όμως προϋπόθεση είναι η διάταση των ελίκων, έτσι ώστε οι πτυχές και το τοίχωμά τους να ευθραισθούν. Αυτό θα προκαλέσει συνωστισμό στον περιορισμένο χώρο της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η διπλή σκιαγράφιση, αλλά κυρίως η πίεση των ελίκων κατά τη διάρκεια της εξέτασης βοηθούν στο να εξετασθεί κάθε έλικα χωριστά.

Τα πιο κάτω χαρακτηριστικά θέτουν τα κριτήρια για να ονομασθεί ένα Λ.Ε. φυσιολογικό:

1. Διάμετρος αυλού: Εξαρτάται από το ρυθμό έγχυσης του σκιαγραφικού. Για ρυθμούς 75-100 κ.ε./λεπτό η διάμετρος της νήσιδας είναι 4,5-4 εκ., στη μεσότητα του εντέρου

4-3,5 εκ. και στον ειλεό 3,5-3 εκ. Σημασία έχει επίσης η ελεύθερη ροή του σκιαγραφικού. Τυφλό γεμάτο κόπρανα θα προκαλέσει διάταση των ελίκων του ειλεού.

2. **Πάχος τοιχώματος:** Αυτό υπολογίζεται έμμεσα μετρώντας την απόσταση μεταξύ δύο ελίκων οι οποίες πορεύονται παράλληλα για ορισμένα εκατοστά. Η απόσταση μεταξύ των ελίκων είναι 2-3 χιλ., οπότε συνάγεται ότι το πάχος τοιχώματος είναι 1-1,5 χιλ)
3. **Σχήμα πτυχών:** Όταν οι έλικες έχουν επαρκώς εκπτυχθεί οι πτυχές παριστούν ευθείες γραμμές. Στη νήσιδα διατάσσονται παράλληλα ενώ στον ειλεό σχηματίζουν μεταξύ τους γωνίες. Η μετάπτωση των πτυχών προς το τοίχωμα είναι ομαλή και έχει σχήμα αποστρογγυλοποιημένης γωνίας.
4. Στον τελικό ειλεό μπορούν να παρατηρηθούν τόσο επιμήκεις, όσο και κάθετες πτυχές. Το μέγεθος των λαχνών του βλεννογόνου είναι μικρότερο της διακριτικής ικανότητας των ακτινογραφιών, με αποτέλεσμα αυτές να απεικονίζονται μόνον εάν παχυνθούν.
5. **Πάχος πτυχών:** Το πάχος των πτυχών της νήσιδας είναι περίπου 1,5-2 χιλ. και του ειλεού 1-1,5 χιλ. Ο Sellink αναφέρει ότι στην αρχή της νήσιδας οι πτυχές μπορεί να είναι λίγο παχύτερες χωρίς να υπάρχει εμφανής αιτία.
6. **Αριθμός πτυχών:** Αυτός ποικίλλει σημαντικά εξαρτώμενος από τον τόνο του τοιχώματος και την έκπτυξη των ελίκων. Γενικά σε μια ίντσα (25 χιλ.) στη νήσιδα ευρίσκονται συνήθως 4-7 πτυχές ενώ σε μια ίντσα (25 χιλ.) στον ειλεό 2-4 πτυχές .
7. **Άλλα χαρακτηριστικά:** Οι έλικες του Λ.Ε. πρέπει να είναι κινητές και να έχουν ελαστικότητα. Τα χαρακτηριστικά αυτά ελέγχονται κυρίως στην ακτινοσκόπηση εξασκώντας πίεση στις εντερικές έλικες.

Με την είσοδο της κάψουλας στο διαγνωστικό οπλοστάσιο, επήλθαν μεταβολές στη διαγνωστική προσέγγιση των παθήσεων του λεπτού εντέρου. Βέβαια πρέπει να γνωρίζουμε τις αντενδείξεις στη χρήση της κάψουλας και τα βασικά μειονεκτήματα της (13,14,15).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΨΟΥΛΑΣ

- Γνωστή στένωση Γ.Ε.Σ.
 - Διαταραχές κατάποσης
 - Ψευδοαπόφραξη
 - Διαταραχές κινητικότητας πεπτικού
-
- Εκκολπώματα
 - Πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις στη κοιλιά

ΚΑΨΟΥΛΑ-ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Μεγάλο μειονέκτημα της εντεροσκόπησης με κάψουλα είναι η αποτυχία να επισκοπήσει ολόκληρο το Λ.Ε. Με την υπάρχουσα μπαταρία των 8h σε μια σειρά 197 ασθενών το Λ.Ε. δεν εξετάστηκε πλήρως σε 59 ασθενείς (30%).
- Δεν μπορεί να προσδιορίσει την ακριβή εντόπιση των βλαβών
- Η κάψουλα δεν μπορεί να εκτιμήσει κινητικές διαταραχές, καθηλώσεις και ακαμψία ελίκων

Σήμερα είναι καλύτερα να κατηγοριοποιήσουμε τους ασθενείς που προσέρχονται για έλεγχο του λεπτού εντέρου σε 2 μεγάλες κατηγορίες.

1. Αδιευκρίνιστη αιμορραγία πεπτικού με αρνητική γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση

2. Συμπτωματολογία ύποπτη για φλεγμονές, ογκόμορφες εξεργασίες ή διαφόρων άλλων παθολογικών καταστάσεων (κοιλιακός πόνος, διάρροια, έμετοι, απώλεια βάρους, πυρετός, δυσαπορρόφηση).

Η πρώτη ομάδα αφορά ασθενείς με μικροσκοπική απώλεια αίματος από το ΓΕΣ, που η ακριβής αιτία παραμένει άγνωστη μετά τον συμβατικό ενδοσκοπικό έλεγχο (αρνητικές γαστροσκοπήσεις και κολonosκοπήσεις).

Μέχρι 30-50% των ασθενών που πάσχουν από ανεξήγητη απώλεια αίματος από το ΓΕΣ, παραμένουν αδιάγνωστοι μετά τον έλεγχο με γαστροσκοπήσεις, κολonosκοπήσεις και ακτινολογικές εξετάσεις(13). Βλάβες που διέφυγαν ή δεν εκτιμήθηκαν κατάλληλα κατά την αρχική ενδοσκόπηση είναι υπεύθυνες για το 30% των περιπτώσεων που χαρακτηρίστηκαν ως αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (20%γαστρο-10%κολono). Στην ομάδα αυτή εξέταση εκλογής είναι η κάψουλα. Στη μεγάλη πλειονότητα (~70%) το αίτιο είναι στο Λ.Ε. Αγγειοδυσπλασίες είναι υπεύθυνες για 70-80% αιμορραγιών Λ.Ε. Η διαγνωστική ικανότητα της κάψουλας είναι εξαιρετική σε ενεργό αιμορραγία 92%(10-14μ μετά 66%,3-4βδ. μετά 33%), ενώ η διαγνωστική ικανότητα της ENS είναι χαμηλή 15-20%(14,15).

Η δεύτερη ομάδα αφορά ασθενείς με συμπτώματα ύποπτα για φλεγμονές, ογκόμορφες εξεργασίες ή διάφορες άλλες παθολογικές καταστάσεις. Ο έλεγχος στις περιπτώσεις αυτές γίνεται με κάψουλα, κλασική εντερόκλυση, CT εντερόκλυση, CT εντερογραφία, MR εντερόκλυση και MR εντερογραφία

Η νόσος Crohn, η πιο χαρακτηριστική φλεγμονή του Λ.Ε., είναι μια χρόνια ιδιοπαθής κοκκιωματώδης εξεργασία που δημιουργεί δια-τοιχωματική φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος. Μπορεί να προσβάλλει όλο το Γ.Ε.Σ. (όχι κατά συνέχεια ιστού), αλλά ο τελικός ειλεός και το κεντρικό Π.Ε. αποτελούν τις συχνότερες εντοπίσεις. Τα ακτινολογικά ευρήματα περιγράφονται συνοπτικά κατωτέρω(9,12,16).

Αρχικό στάδιο:

- Πάχυνση πτυχών ομοιόμορφη και συμμετρική
- Εκτράχυνση λαχνών (coarse villous pattern)
- ΑΦΘΩΔΗ ΕΛΚΗ
 - πάντα υγιής βλεννογόνος ανάμεσα
 - μπορεί να συρρέουν ή διάσπαρτα ή παρακείμενα περιοχής με πιο σοβαρή νόσο

Η νόσος εξελίσσεται:

Εξελκώσεις

- ως «αγκάθια τριανταφυλλιάς»
- γραμμοειδείς, ερπητοειδείς, αστεροειδείς, επιμήκεις
- μεγάλα γραμμοειδή έλκη στο μεσεντέριο χείλος με συνοδό πάχυνση και σκλήρυνση → ψευδοεκκολπώματα + σακκοειδείς προσεκβολές στο αντιμεσεντέριο χείλος
- σχισμοειδείς (όλο το τοίχωμα)

Πλακόστρωτο

Διατοιχωματική εξέλκωση

- φλεγμονώδεις πόροι
- συρίγγια συνήθως ειλεοτυφλικά
 - έντερο-εντερικά
 - ειλεός-σιγμοειδές
 - ειλεός-ουροδ.-κύστη
 - ειλεός-κόλπος
 - ειλεός-δέρμα
- αποστήματα

Χρόνια φάση

Διατοιχωματική ίνωση → στένωση (μη αναστρέψιμη) → χειρουργείο

Στένωση (λόγω οιδήματος, φλεγμονής, σπασμού) → φάρμακα

Δ.Δ. με εντερόκλυση: μεταβλητότητα εύρους - ελκωτικές αλλοιώσεις → φλεγμονώδης αιτιολογία (αναστρέψιμη βλάβη) → φάρμακα

Χαρακτηριστικό της νόσου Crohn είναι η ασυνεχής και ασύμμετρη προσβολή.

Στην απεικόνιση βλαβών αρχικού σταδίου της νόσου υπερέχει σημαντικά η κάψουλα των ακτινολογικών μεθόδων. Η εντερόκλυση υπερέχει των άλλων ακτινολογικών μεθόδων στα αρχικά στάδια (14,17,18).

Βέβαια υπάρχουν κάποιοι προβληματισμοί και ερωτήματα όσο αφορά τη κάψουλα

- Αν όλες οι σχάσεις, διαβρώσεις, άφθες και έλκη του βλεννογόνου του Λ.Ε. οφείλονται στη νόσο
- Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη βρέθηκαν βλεννογόνιες σχάσεις σε 23% των υγείων ασυμπτωματικών εθελοντών (Δεν είχαν πάρει ΜΣΑΦ για 2 βδομάδες.)
- Μικρές διάσπαρτες βλάβες του βλεννογόνου του Λ.Ε. είναι συχνές σε υγιή άτομα και έχουν αμφίβολη αξία

Επομένως η διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητο να τεκμηριωθεί με βάση και άλλα ισχυρά διαγνωστικά κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα (15,19,20).

Η εντερόκλυση στη ν. Crohn έχει ευαισθησία 94-98% και ειδικότητα 89 -94%(20,21).

Τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου είναι σπάνια. Τα περισσότερα είναι μικρά και ασυμπτωματικά και τα πιο πολλά από αυτά είναι καλοήθη. Το 60-75% των συμπτωματικών νεοπλασμάτων είναι κακοήθη. Η διερεύνηση των νεοπλασμάτων γίνεται με κλασική εντερόκλυση, με CT εντερόκλυση, με CT εντερογραφία, MR εντερόκλυση και MR εντερογραφία. Η κλασική εντερόκλυση στα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου έχει ευαισθησία 61-95%(21).

Σε κλινική υποψία χωροκατακτητικής εξεργασίας του λεπτού εντέρου δεν δίνουμε αρχικώς κάψουλα λόγω πιθανολογούμενης στένωσης. Κάψουλα δίδεται στα συγγενή πολυποειδή σύνδρομα και χρησιμοποιείται για τη παρακολούθηση των ασθενών.

Συμπερασματικά απαιτείται στενή συνεργασία ακτινοδιαγνώστη και γαστρεντερολόγου για την επιλογή της κατάλληλης για τον κάθε ασθενή εξέτασης, ανάλογα με το κλινικό ερώτημα, σε συνδυασμό πάντα με το κόστος και τη διαθεσιμότητα των μεθόδων, κυρίως όμως με την εμπειρία του διαγνώστη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sellink JL, Miller RE. Radiology of the small bowel. Modern enteroclysis technique and atlas. Martinus Nijhoff Publishers 1982.
2. Herlinger H. A modified technique for the double contrast small bowel enema. Gastrointest Radiol 1978;3:201-207.
3. Nolan DJ, Marks CJ. The barium infusion in small intestinal obstruction. Clin Radiol 1981;32:651-655.
4. Maglinte DDT, Lappas JC, Kelvin FM, et al. Small bowel radiography: how, when and why? Radiology 1987;163:279-305.
5. Miller RE, Sellink JK. Enteroclysis: the small bowel enema. How to succeed and how to fail. Gastrointest Radiol 1979;4:469-483.
6. Nakamura Y, Tani K, Yao T et. al. X-ray examination of the small intestine by means of duodenal intubation – double contrast of small bowel. Stom Intest 1974;9:1461-1469.
7. Ekberk O. Double contrast examination of the small bowel. 1977;1:349-353.

8. Maglinte DDT, Miller RE, Lappas JC et al. The bi-phasic enteroclysis. *Appl Radiol* 1983;14:35-44.
9. Gore RM, Levine MS, Laufer I. *Textbook of gastrointestinal radiology*. Saunders Philadelphia, 1994.
10. Carucci L, Levine M. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:93-117.
11. Scotiniotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:391-421.
12. Wills JS, Lobis IF, Denstman FJ. Crohn's disease: State of the art. *Radiology* 1997;202:597-610.
13. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, et al. Technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:201-221.
14. Maglinte DDT, Sandrasegaran K, Chiorean M, et al. Radiologic investigations complement and add diagnostic information to capsule endoscopy of small-bowel diseases. *AJR* 2007;189:306-312.
15. Fork FT, Aabakken L. Capsule enteroscopy and radiology of the small Intestine *Eur Radiology* 2007;17:3103-3111.
16. Gore RM, Chahremani GG. Radiological investigation of acute inflammatory and infections bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:353-384.
17. Gourtsogiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorkus G, et al MR Imaging of small bowel intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis *Eur. Radiology* 2006;16:1915-1925.
18. Masselli G, Gualdi G. MR imaging of the small bowel *Radiology* 2012;264:333-346.
19. Hara K, Leighton JA, Sharma VK, et al. Imaging of small bowel disease: Comparison of capsule endoscopy, standard endoscopy, barium examination, and CT. *Radiographics* 2005;25:697-718.
20. Saibeni S, Rondonotti E, Iozelli A, et al. Imaging of the small bowel: a review of old and new techniques *World J. Gastroenterology* 2007 28;13(24):3279-3287.
21. Herrman KA. Diseases of the small bowel. *Syllabus International Diagnostic Course Davos* 2010;32-36.

Ενδοσκοπική κάψουλα για τη διερεύνηση του λεπτού εντέρου

N. Βιάζης

Επιμελητής Α', Β' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6977617000

E-mail: Nikos.Viazis@gmail.com

Περίληψη *

Η ενδοσκοπική κάψουλα για τον έλεγχο του λεπτού εντέρου είναι μια απλή, ασφαλής και μη επεμβατική εξέταση, η οποία παράλληλα έχει αποδειχθεί πολύ αξιόπιστη και καλά ανεκτή για τον ασθενή. Η ανακάλυψη της και η κυκλοφορία της το 2000 άλλαξε τα δεδομένα για τη διάγνωση και αντιμετώπιση πολλών παθήσεων του λεπτού έντερου, δεδομένου ότι μέχρι τότε δεν υπήρχε άλλος τρόπος απεικόνισης του βλεννογόνου του οργάνου αυτού. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε η Ευρωπαϊκή Ενδοσκοπική Εταιρεία η εξέταση με την ενδοσκοπική κάψουλα του λεπτού εντέρου ενδείκνυται για τη διερεύνηση ασθενών με αιμορραγία πεπτικού αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (απώλεια αίματος ή σιδηροπενική αναιμία της οποίας η αιτία δεν έχει διευκρινισθεί μετά από έλεγχο με γαστροσκόπηση και κολonosκόπηση), για τη διερεύνηση ασθενών με υποψία ή διαγνωσμένη νόσο Crohn, προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση και η βαρύτητα προσβολής του λεπτού εντέρου από τη νόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση ή άλλα σύνδρομα πολυποδίασης και τέλος σε ασθενείς με υποψία όγκου λεπτού εντέρου. Όσον αφορά στις επιπλοκές που σχετίζονται με την ενδοσκοπική κάψουλα, το πιο συχνό πρόβλημα είναι ο κίνδυνος κατακράτησης της κάψουλας, που συμβαίνει όταν παραμένει στο λεπτό έντερο για διάστημα μεγαλύτερο των 2 εβδομάδων. Η συχνότητα της εμφάνισης της συγκεκριμένης επιπλοκής ποικίλλει και κυμαίνεται από 0% στα υγιή άτομα, σε 1.5% σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, σε 5% των ασθενών με υποψία νόσου Crohn's και σε 21% των ασθενών με εντερική απόφραξη. Ένας ακόμα περιορισμός της κάψουλας είναι ότι επί του παρόντος δεν επιτρέπει τη λήψη βιοψιών, ενώ επίσης δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί ακριβώς σε ποιο σημείο της νήστιδας ή του ειλεού εντοπίζεται η απεικονιζόμενη βλάβη. Τέλος στο 20% περίπου των περιπτώσεων η κάψουλα δεν απεικονίζει ολόκληρο το λεπτό έντερο δεδομένου ότι η ζωή της μπαταρίας της (8 ώρες) τελειώνει πριν η κάψουλα φτάσει στο τυφλό. Συμπερασματικά, η εξέταση με ενδοσκοπική κάψουλα είναι μια πολύτιμη μέθοδος για τον έλεγχο παθήσεων του λεπτού εντέρου, η οποία σε συγκριτικές μελέτες έχει αποδειχθεί ισάξια ή και μεγαλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας από αντίστοιχες ακτινολογικές μεθόδους, με συνέπεια να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο από τις γαστρεντερολογικές μονάδες τόσο στην Ελλάδα, όσο και στο εξωτερικό. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 158, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: λεπτό έντερο, ενδοσκοπική κάψουλα, αιμορραγία πεπτικού, νόσος crohn

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μ. Παγώνη¹, Σ. Γιγάντες²

¹ Διευθύντρια ΕΣΥ, ² Επιμελητής Α',
Αιματολογική Κλινική-Λεμφωμάτων & Μονάδα ΜΜΟ Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Μ. Παγώνη

Τηλ.: 2132041733

E-mail: marianpagoni@yahoo.com

Εισαγωγή

Η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, η εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών και η αύξηση των μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ), και μάλιστα από εναλλακτικούς δότες, έχουν συμβάλλει στη βελτίωση της έκβασης και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα και συμπαγή νεοπλάσματα. Ωστόσο οι ασθενείς πληρώνουν το τίμημα της εντατικοποίησης της θεραπείας με επιπλοκές και τοξικότητα. Οι λοιμώξεις αποτελούν τη σοβαρότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας για τους ασθενείς αυτούς.

Από 40ετίας έχει αναγνωρισθεί ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων. Η ουδετεροπενία παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας ανοσοκαταστολής σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία για συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες.

Η συχνότητα και η βαρύτητα των λοιμώξεων εξαρτάται από το βαθμό (ή το «βάθος») της ουδετεροπενίας και την ταχύτητα εγκατάστασής της, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης και η έκβασή της, εξαρτώνται από τη διάρκεια της ουδετεροπενίας. Όταν ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων μειώνεται $<1000/\text{mm}^3$ αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων. Οι χαμηλές τιμές ουδετερόφιλων ($\leq 500/\text{mm}^3$) και η παρατεταμένη ουδετεροπενία (>10 ημέρες) αποτελούν τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης λοίμωξης. Εκτός των λοιμώξεων από Gram- και Gram+ βακτηρίδια οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζονται σε ολοένα αυξανόμενη συχνότητα και ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για τη νοσηρότητα και θνητότητα στους ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Η συχνότητα και η βαρύτητα της ουδετεροπενίας επηρεάζεται από το είδος και την ένταση του χημειοθεραπευτικού σχήματος, την ταυτόχρονη εφαρμογή ακτινοθεραπείας, τον τύπο και το στάδιο της υποκείμενης νόσου, το βαθμό διήθησης του μυελού των οστών και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως η ηλικία, η γενική κατάσταση (performance status) και τυχόν συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας.

Παράγοντες που επηρεάζουν περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και το φάσμα τους στον ουδετεροπενικό ασθενή περιλαμβάνουν:

- τη βλάβη των μηχανικών φραγμών (βλεννογονίτιδα από χημειοθεραπεία, αιμορραγική διάθεση, παρουσία κεντρικών φλεβικών ή άλλων καθετήρων)
- τη μεταβολή της χλωρίδας των ασθενών σαν αποτέλεσμα των πολλαπλών νοσηλειών και της εκτεταμένης χρήσης αντιμικροβιακών και αντιμυκητιακών φαρμάκων, τα οποία

είτε μεταβάλλουν τον αποικισμό του γαστρεντερικού, όπως οι λακτάμες και οι κινολόνες, είτε αλλοιώνουν την αντιμυκητιακή δραστικότητα των πολυμορφοπύρηνων, όπως οι σουλφοναμίδες και οι αμινογλυκοσίδες, ευνοούν την εμφάνιση συστηματικών μυκητιάσεων (ΣΜ)

- φαρμακευτικούς παράγοντες στα πλαίσια της χημειοθεραπείας που επηρεάζουν και άλλους βραχίονες της άμυνας όπως την κυτταρική ανοσία ή τη φαγοκυττάρωση και τη χυμική ανοσία (μονοκλωνικά αντισώματα, κορτικοειδή, φλουδαραβίνη)
- την ολική παρεντερική διατροφή
- οργανικές δυσλειτουργίες από τα υποκείμενα νοσήματα (νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια).

Ιδιαίτερα πολυπαραγοντικός είναι ο κίνδυνος, στους ασθενείς με ουδετεροπενία, σε έδαφος αλλογενούς μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.

Οι ασθενείς με ουδετεροπενία, που οφείλεται σε άλλα αίτια εκτός από αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία (φάρμακα, ιογενείς λοιμώξεις, συγγενή αίτια, HIV λοίμωξη) δεν έχουν τον ίδιο κίνδυνο λοιμώξεων, ίσως γιατί διατηρούν την ακεραιότητα των βλεννογόνων τους.

Η ουδετεροπενία με $WBC < 500/mm^3$ και ιδιαίτερα $< 100/mm^3$ συνοδεύεται από αδυναμία οργάνωσης φλεγμονώδους αντίδρασης και εκδήλωσης των τυπικών συμπτωμάτων και κλινικών σημείων των εστιακών λοιμώξεων, εκτός από την εμφάνιση πυρετού, ο οποίος δεν επηρεάζεται, παραμένοντας το μοναδικό σταθερό σημείο υποκείμενης λοίμωξης στον ασθενή με ουδετεροπενία.

Οι λοιμώξεις στους ουδετεροπενικούς ασθενείς οφείλονται κυρίως σε κοινά βακτήρια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου το γαστρεντερικό σωλήνα, εκτός από τους υφομύκητες που συχνότερα αποικίζουν και έχουν σαν πύλη εισόδου το αναπνευστικό.

Η εμπύρετη ουδετεροπενία στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων αποτελεί επείγουσα κατάσταση. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη χωρίς συμπτωματολογία και στο 25% βακτηριαμία, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα τις πρώτες 24-48 ώρες αν οφείλεται σε Gram αρνητικό παθογόνο και ιδιαίτερα *P. aeruginosa* (33-75%). Ως εκ τούτου συνιστάται η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, πρακτική, που κατοχυρώθηκε τα τελευταία 35 χρόνια διεθνώς και έχει σαν αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της θνητότητας (5-10%).



Οι συστηματικές μυκητιάσεις (ΣΜ) αποτελούν σοβαρή αιτία θνητότητας και νοσηρότητας μεταξύ των ασθενών με κακοήθεια. Ειδικότερα για τους αιματολογικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε εντατική χημειοθεραπεία ή αλλογενή μεταμόσχευση, οι ΣΜ αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου από λοιμώξεις. Η θνητότητα από λοιμώξεις, που οφείλονται σε *Candida* και *Aspergillus* είναι 40-50% ενώ από *Fusarium* και *Zygomycetes* >70%. Σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως στις περιπτώσεις αλλογενούς μεταμόσχευσης η επιβίωση ασθενών με ασπεργίλλωση είναι 30% στους έξι μήνες και 20% στον ένα χρόνο.

Από όλα τα παραπάνω στοιχεία καθίσταται φανερό η εξαιρετικά μεγάλη σημασία της πρόληψης των λοιμώξεων.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αντιμικροβιακή προφύλαξη ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς με ουδετεροπενία χωρίς πυρετό δεν συνιστάται.

Μέχρι και το 2004, από μετα-αναλύσεις για την από του στόματος αντιμικροβιακή προφύλαξη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, προέκυπτε, ότι παρά τη μείωση της συχνότητας των εμπύρετων επεισοδίων, τη μείωση των Gram αρνητικών και των τεκμηριωμένων λοιμώξεων και άρα τη μείωση της συνολικής διάρκειας νοσηλείας και χρήσης αντιβιοτικών, δεν κατάφερε να μειώσει ούτε τη συνολική ούτε τη σχετιζόμενη με τις λοιμώξεις θνητότητα. Παράλληλα φάνηκε να συνδέεται με ανάπτυξη αντοχής και αυξημένη τοξικότητα. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η παράλληλη χορήγηση αντιμικροβιακής προφύλαξης δεν ενισχύει το όποιο αποτέλεσμα προσφέρει η χορήγηση των αυξητικών παραγόντων.

Ωστόσο, το 2005 δημοσιεύθηκαν δύο μετα-αναλύσεις, που ανατρέπουν τα μέχρι τότε δεδομένα και δείχνουν μείωση της θνητότητας τόσο της συνολικής όσο και της σχετιζόμενης με λοιμώξεις, ιδιαίτερα με τη χορήγηση φθοριοκινολονών, κυρίως δε σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και αναμενόμενη μακρά περίοδο (≥ 7 ημέρες) βαθείας ουδετεροπενίας.

Έτσι, επιλεγμένες ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με ΜΑΚ και ασθενείς υπό χημειοθεραπεία με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας ≥ 7 ημέρες, φαίνεται ότι μπορεί να έχουν όφελος από την προφύλαξη με κινολόνες (per os ή IV). Η χορήγηση της χημειοπροφύλαξης θα πρέπει να διαρκεί μέχρι την αποκατάσταση των ουδετερόφιλων ($>500/\text{mm}^3$) ή μέχρι την εμφάνιση εμπύρετου επεισοδίου.

Προϋπόθεση αποτελεί, οι κινολόνες και κυρίως η σιπροφλοξασίνη, η οποία κατά κανόνα χορηγείται, να διατηρούν τη δραστικότητά τους έναντι των Gram αρνητικών του νοσοκομείου. Τα επιδημιολογικά δεδομένα του κέντρου θα πρέπει να καταγράφονται και να αξιολογούνται συστηματικά, λόγω της αυξανόμενης ανάπτυξης αντοχής των Gram- βακτηριδίων και των σταφυλόκοκκων στις κινολόνες. Η με πλασμίδια διαμεσολαβούμενη αντοχή των εντεροβακτηριοειδών στις κινολόνες, σχετίζεται στενά με βήτα λακταμάσες, οι οποίες αδρανοποιούν τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενεάς. Η σχετιζόμενη με κινολόνες ανάπτυξη υπερλοιμογόνων στελεχών *C. difficile* θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη.

Η προφύλαξη έναντι Gram+ βακτηριδίων δεν συνιστάται σαν σταθερή κλινική πρακτική. Επιπλέον δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση βανκομυκίνης για την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (Hickman), εκτός των περιπτώσεων που τοπικοί λόγοι του κέντρου επιτάσσουν το αντίθετο.

Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν έχει θέση σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας <7 ημερών, όπως οι ασθενείς, που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, και σε ασθενείς με χρόνια ουδετεροπενία λόγω νόσου (π.χ. απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και όχι λόγω της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τυχαιοποιημένες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης, σε δόση 400mg/ημέρα, μειώνει την επίπτωση των συστηματικών μυκητιάσεων, τη θνητότητα που οφείλεται σε ΣΜ και τη συνολική πρώιμη περιμεταμοσχευτική θνητότητα (ημέρα +110). Φαίνεται επίσης να μειώνει και την επαγόμενη από αντιγόνο candida γαστρεντερική μορφή GvHD και να προσφέρει πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με ΜΑΚ. Ο ρόλος της λοιπόν στην πρόληψη των επιπολής μυκητιάσεων και της συστηματικής καντιτίασης στους ασθενείς με ΜΑΚ έχει τεκμηριωθεί και ως εκ τούτου συνιστάται η χορήγησή της για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος.

Στους υπόλοιπους ασθενείς με ουδετεροπενία η χορήγηση αντιμυκητιακής προφύλαξης με φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή αμφοτερικίνη Β, παρά τη μείωση της ανάγκης για εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή και τη μείωση των συστηματικών μυκητιάσεων, κυρίως δε της καντιτίασης, δεν μπόρεσε να δείξει μείωση της θνητότητας. Σοβαρό πρόβλημα αποτελεί η εμφάνιση νέων παθογόνων ανθεκτικών στη φλουκοναζόλη, όπως *C. glabrata*, *C. Krusei*. Ανησυχία προκαλεί η αύξηση των υφομυκητιάσεων, διεθνώς, οι οποίες συνοδεύονται από μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα και για την πρόληψη των οποίων απαιτούνται άλλα αντιμυκητιακά με ευρύ φάσμα. Επίσης υπάρχουν αναφορές για αύξηση των μυκορμυκώσεων σε κέντρα, που εφαρμόζεται η προφύλαξη με βορικοναζόλη.

Στο τέλος του 2005 ανακοινώθηκαν οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες για την προφύλαξη με ποσακοναζόλη, σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών με υψηλό κίνδυνο συστηματικών μυκητιάσεων, όπως οι ασθενείς με ΜΑΚ και GvHD βαθμού III και IV και ασθενείς υπό θεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και παρατεταμένη (>7 ημέρες) ουδετεροπενία. Για πρώτη φορά, από τις μελέτες αυτές φαίνεται το πλεονέκτημα μείωσης της θνητότητας στην ομάδα της ποσακοναζόλης.

Εκτός από τις αζόλες, ως προφύλαξη έναντι των ΣΜ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η αμφοτερικίνη Β σε ενδοφλέβια παρ' ημέρα ή τρισεβδομαδιαία χορήγηση και οι κανδίνες.

Προφύλαξη για *pneumocystis jiroveci* δεν ενδείκνυται σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Σε κάθε περίπτωση η σύσταση για αντιμυκητιακή προφύλαξη δεν μπορεί να είναι καθολική για όλους τους ουδετεροπενικούς ασθενείς αλλά θα πρέπει να είναι τεκμηριωμένη και να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για κάθε ιδιαίτερη ομάδα ουδετεροπενικών ασθενών. Παράλληλα είναι αναγκαίο να λαμβάνονται υπόψη οι ιδιαίτερες συνθήκες και τα επιδημιολογικά δεδομένα του κέντρου.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΑΝΤΙΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Προφυλακτική αντιική αγωγή στους ουδετεροπενικούς ασθενείς δεν συνιστάται παρά μόνο αν συνυπάρχει και άλλου είδους ανοσοκαταστολή, ήτοι βλάβη της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας.

Προφυλακτική αγωγή με ακυκλοβίρη σε δόση 800mg/12ωρο συνιστάται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος και την ανάπλαση (ημέρα -8 έως ημέρα +28) και σε περιπτώσεις GvHD και χορήγησης κορτικοειδών.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αυξητικοί παράγοντες μπορεί να χορηγούνται σε εξατομικευμένη βάση σε σοβαρές και μη ελεγχόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και σε απειλητικές για τη ζωή βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η πνευμονία.

Προφυλακτικά οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με αναμενόμενη μακρά διάρκεια ουδετεροπενίας ($\geq 7-10$ ημέρες) και σημαντικό κίνδυνο για εμπύρετο επεισόδιο ($>40\%$). Η χορήγησή τους μπορεί να μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο για την αποκατάσταση των ουδετερόφιλων και τη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετων επεισοδίων, δεν έχει όμως αποδειχθεί ότι μειώνει τη συνολική θνητότητα.

Στην απόφαση για χορήγηση αυξητικών παραγόντων, εκτός από το κόστος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η τοξικότητα από την άσκοπη χορήγησή τους, όπως αλλεργικές αντιδράσεις, μερικές φορές σοβαρές, αναπνευστική δυσχέρεια, πυροδότηση δρεπανοκυτταρικής κρίσης, μυοσκελετικά άλγη και σύνδρομο Sweet.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΟΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Τα φάρμακα είναι ο ένας πόλος της πρόληψης. Ο άλλος, πιθανόν πιο σημαντικός, είναι οι συνθήκες νοσηλείας των ουδετεροπενικών ασθενών.

Νοσηλεία σε μονόκλινους θαλάμους είναι επιθυμητή αλλά όχι απαραίτητη. Καλό είναι οι ουδετεροπενικοί ασθενείς να ομαδοποιούνται (cohorting), ιδιαίτερα στην ελληνική πραγματικότητα με την ενδημία πολυανθεκτικών μικροβίων και την έντονη κοινωνικότητα στην περίοδο της νοσηλείας. Επίσης οι νοσηλευτές που ασχολούνται με αυτούς τους ασθενείς δεν θα πρέπει να ασχολούνται με άλλους παθολογικούς ασθενείς.

Συνιστάται και είναι σημαντική παράμετρος για την πρόληψη των λοιμώξεων, ο περιορισμός του επισκεπτηρίου. Αποκλείονται οι επισκέψεις από άτομα με έκθεση σε ιογενή λοίμωξη.

Η χρήση φίλτρων HEPA (High Efficiency Particulate Air) στα δωμάτια των ουδετεροπενικών ασθενών θεωρείται αποτελεσματική για την πρόληψη των υφομυκητιάσεων. Συνιστάται μαζί με περιβάλλον θετικής πίεσης (και >12 αλλαγές αέρα την ώρα) για τους ασθενείς με μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς δεν απαιτείται, αν και συνιστάται ιδιαίτερα αν βρίσκονται σε περιβάλλον κατασκευών ή ανακατασκευών.

Τα συστήματα laminar air flow δεν συνιστώνται αφού αμφισβητείται η αποτελεσματικότητά τους.

Η χρήση μάσκας, ποδιάς και γαντιών δεν κρίνονται απαραίτητα με τα σημερινά δεδομένα. ΟΜΩΣ για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς συνιστώνται προφυλάξεις επαφής και αυστηρή τήρηση των συνήθων μέτρων υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην υγιεινή των χεριών, με χρήση αλκοολικού διαλύματος πριν και μετά από κάθε επαφή με τον ασθενή, όλων όσων ασχολούνται μαζί του.

Συνιστάται η καθημερινή υγιεινή του δέρματος και του στόματος των ουδετεροπενικών ασθενών, με χρήση αντισηπτικών διαλυμάτων.

Οι πολλές μετακινήσεις του ασθενούς εντός του νοσοκομείου (για διαγνωστικές εξετάσεις κλπ) καλό είναι να αποφεύγονται.

Απαγορεύεται οποιοσδήποτε χειρισμός από το ορθό σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Σημειώνεται ότι η θερμομέτρηση γίνεται από το στόμα. Η θερμομέτρηση από το ορθό πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου για μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα και διάρροια, αιμορροϊδοπάθεια ή άλλες τοπικές βλάβες. Απαγορεύονται τα υπόθετα και οι υποκλυσμοί.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη φροντίδα των κεντρικών φλεβικών καθετήρων των ουδετεροπενικών ασθενών, η οποία πρέπει να γίνεται με χρήση αποστειρωμένων γαντιών και κατά το δυνατόν άσηπτες συνθήκες.

Συνιστάται ειδική διαίτα, που απαγορεύει όλα τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά και οτιδήποτε δεν είναι καλά βρασμένο, καλά ψημένο ή παστεριωμένο ή βρίσκεται με τη μορφή κονσέρβας ή συντηρημένου τροφίμου. Το νερό δεν απαιτείται να είναι εμφιαλωμένο ή να

βράζεται, όμως απαιτείται να γίνονται περιοδικοί έλεγχοι στο νερό του δικτύου. Η διαίτα του ουδετεροπενικού ασθενούς εφαρμόζεται με την έναρξη της χημειοθεραπείας και όχι με την εμφάνιση της ουδετεροπενίας.

Απαγορεύεται η παρουσία φυτών και λουλουδιών, φρέσκων και αποξηραμένων, στους θαλάμους των ουδετεροπενικών ασθενών.

Ο καθαρισμός του δωματίου γίνεται με προσοχή ώστε να μη δημιουργείται σκόνη.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

«ΚΑΛΛΙΟΝ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΕΙΝ ΤΟ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΕΙΝ»

Ιπποκράτης ο Κώος, 460 - 370 π.χ.

Οι λοιμώξεις αποτελούν σοβαρό πρόβλημα και πραγματική απειλή για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς υπό θεραπευτική αντιμετώπιση για κακοήθες νόσημα. Τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελούν δύσκολο εγχείρημα και δυστυχώς σε πολλές περιπτώσεις χωρίς ευτυχή κατάληξη.

Η πρόληψη είναι και θα πρέπει να αποτελεί το κυρίαρχο μέλημα όλων όσων ασχολούνται με αυτή την ομάδα ασθενών. Βέβαια είναι προφανές από τα πολλά «ΠΡΕΠΕΙ», «ΕΠΙΒΑΛΛΕΤΑΙ», «ΔΕΝ ΕΠΙΤΡΕΠΕΤΑΙ», «ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ», που υπάρχουν στις οδηγίες ότι αυτό δεν είναι καθόλου εύκολη διαδικασία.



Απλά πράγματα μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη των λοιμώξεων, όπως το πλύσιμο των χεριών, που αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο και μάλιστα χωρίς κόστος.

Σημαντικό κομμάτι στο παζλ της πρόληψης αποτελεί η συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων στην αντιμετώπιση του ουδετεροπενικού ασθενή, δηλαδή των νοσηλευτών, των γιατρών, του μικροβιολογικού εργαστηρίου, της επιτροπής ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων, της διοικητικής υπηρεσίας, αλλά και του περιβάλλοντος των ασθενών.

Η καταγραφή των λοιμώξεων, η γνώση των τοπικών επιδημιολογικών δεδομένων και της αντοχής είναι σημαντικά στοιχεία για το συνολικό σχεδιασμό της προφυλακτικής αγωγής.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να εκτιμάται η σχέση «κίνδυνος/όφελος», από την πιθανή λοίμωξη και την προφυλακτική χορήγηση των φαρμάκων, που περιλαμβάνει τόσο την τοξικότητα όσο και το κόστος. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 159-166, 2013.**

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:979-995.
2. Herbst C, Naumann F, Kruse EB, et al. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy (Review). This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2009, Issue 1. <http://www.thecochranelibrary.com>.
3. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol*, 1999; 17:796–805.
4. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003) *Hematologica*, 2006; 91:986-989.
5. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of Circulating Galactomannan Screening for Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:1297–306.
6. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1417–1427.
7. Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the Cutoff Value for the *Aspergillus* Double-Sandwich Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1329–1336.
8. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter Clinical Evaluation of the (1r3) b-d-Glucan Assay as an Aid to Diagnosis of Fungal Infections in Humans *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:654–659.
9. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-851.
10. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000;96:2055-2061.
11. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic Action of Oral Fluconazole against Fungal Infection in Neutropenic Patients A Meta-Analysis of 16 Randomized, Controlled Trials: *Cancer* 2000;89:1611–1625.
12. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, et al. Antifungal Prophylaxis for Severely Neutropenic Chemotherapy Recipients: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Cancer* 2002;94:3230–3246.
13. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, et al. Itraconazole Prevents Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients Treated for Hematologic Malignancies: Evidence From a Meta-Analysis of 3,597 Patients *J Clin Oncol* 2003;21:4615-4626.
14. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al: Posaconazole vs Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med*, 2007;356:348-359.
15. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-347.
16. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-1416.
17. Maertens JA, Frèreb P, Lass-Flörl C, et al. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients *Eur J Cancer* 2007;(supp)5:43–48.

18. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromized host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974-990.
19. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 1249–1272.
20. Levenga TH and Johanna N. H. Timmer-Bonte. Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignancies. *British Journal of Haematology*, 2007;138:146–152.
21. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *JCO*, 2007; vol 25 (21):3158-3167.

Η πρόληψη είναι στα χέρια μας !!!.....



Η νοσηλευτική προσέγγιση

Σ. Κωστούρου

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc,
Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132045831

E-mail: kostsofia@gmail.com

Περίληψη

Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με ουδετεροπενία είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στις λοιμώξεις. Η νοσηλευτική πρακτική είναι καθοριστικός παράγοντας των αποτελεσμάτων της φροντίδας αλλά η ποιότητα της επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από διοικητικούς και διαχειριστικούς παράγοντες. Οι νοσηλευτές που ασχολούνται με την άμεση φροντίδα των αρρώστων με ουδετεροπενία μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης από εξωγενείς πηγές. Επιπλέον οι νοσηλευτές επιτήρησης λοιμώξεων προσφέρουν συνεχή εκπαίδευση και είναι υπεύθυνοι για την επιτήρηση των διαδικασιών της νοσηλευτικής πρακτικής και επίσης των ποσοστών και των τάσεων των νοσοκομειακών λοιμώξεων με σκοπό την έγκαιρη εφαρμογή μέτρων περιορισμού της διασποράς παθογόνων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 167-185, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ουδετεροπενία, ανοσοκατεσταλμένος ασθενής, έλεγχος λοιμώξεων, πρόληψη, νοσηλευτική πρακτική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ουδετεροπενία, αποτελεί μια από τις πιο συχνές και σημαντικές επιπλοκές στη θεραπευτική του καρκίνου και είναι αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου πρόκλησης λοίμωξης. Οι λοιμώξεις στους ουδετεροπενικούς ασθενείς συνδέονται με αύξηση της νοσηρότητας, των ημερών νοσηλείας και του κόστους νοσηλείας και με αύξηση της θνητότητας. Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς είναι ευάλωτοι σε λοιμώξεις όχι μόνο από γνωστούς παθογόνους μικροοργανισμούς αλλά και από άλλους μικρής λοιμογόνου δύναμης που ανήκουν είτε στην ενδογενή χλωρίδα του ασθενούς είτε στο περιβάλλον. Οι λοιμώξεις που προκύπτουν εξαιτίας της ουδετεροπενίας είναι κυρίως βακτηριακές οι οποίες συχνά είναι πολυμικροβιακές και δυνατόν να συμβαίνουν διαδοχικά ή και ταυτόχρονα αλλά και μυκητιασικές (1,2). Η αντιμετώπιση τους εξαιτίας της ανοσοκαταστολής είναι εξαιρετικά δύσκολη, ειδικά μάλιστα αν καθυστερήσει η θεραπευτική παρέμβαση, για αυτόν το λόγο η πρόληψη των λοιμώξεων κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική. Όλες οι λοιμώξεις που προκύπτουν στους ουδετεροπενικούς ασθενείς δεν μπορούν να προληφθούν, οι λοιμώξεις όμως που προέρχονται από εξωγενείς πηγές παθογόνων όπως μετά από την επαφή ή την εισπνοή μολυσμένου αέρα, νερού, τροφής, εξοπλισμού φροντίδας, ή μετά από επαφή με άλλους άρρωστους, το προσωπικό υγείας ή και τους συγγενείς του, με την εφαρμογή συγκεκριμένων μέτρων μπορούν σε μεγάλο βαθμό να αποφευχθούν (2,3,4,5). Η πρόληψη των λοιμώξεων στους ασθενείς με ουδετεροπενία είναι επιπλέον σημαντική γιατί εξαιτίας της ανοσοκαταστολής παραμένουν αποικισμένοι για μεγάλα χρονικά διαστήματα, οπότε γίνονται οι ίδιοι οι ασθενείς, πηγή μετάδοσης παθογόνων σε άλλους ασθενείς, αν δε ληφθούν μέτρα περιορισμού της διασποράς (6). Η πρόληψη των λοιμώξεων συνεπώς πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στην παροχή νοσηλευτικής φροντίδας και επιτυγχάνεται με τη χρήση της σωστής

νοσηλευτικής πρακτικής, την τήρηση των Βασικών προφυλάξεων και την εφαρμογή των ειδικών μέτρων για την προστασία των ουδετεροπενικών ασθενών (6,7).

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Η ουδετεροπενία, δηλαδή η αριθμητική μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων, συχνά συνυπάρχει και με λειτουργικές διαταραχές αυτών, όπως με διαταραχή της χημειοταξίας και της φαγοκυττάρωσης, οι οποίες συμβάλουν περαιτέρω στην ανοσοκαταστολή του αρρώστου (8). Ο απόλυτος αριθμός των κοκκιοκυττάρων, η διάρκεια της ουδετεροπενίας, η τάση ελάττωσης ή αύξησης της, επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης λοίμωξης. Η μεγαλύτερη πτώση του αριθμού των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων, (ουδετεροφιλικό ναδίρ) οπότε και ο κίνδυνος για λοίμωξη είναι ιδιαίτερα υψηλός, συνήθως παρατηρείται 7 με 14 ημέρες μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας (9). Ο κίνδυνος λοίμωξης αυξάνει όταν ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεταξύ $1000-500\text{mm}^3$ (grade 3) ενώ όταν ο απόλυτος αριθμός τους είναι $< 500/\text{mm}^3$ (grade 4) και ιδιαίτερα όταν είναι $< 100/\text{mm}^3$, ο κίνδυνος λοίμωξης και εκδήλωσης σοβαρών επιπλοκών, είναι ιδιαίτερα υψηλός (1,4,10,9). Μαζί με την πτώση των λευκοκυττάρων και τις λειτουργικές διαταραχές τους δυνατόν να συνυπάρχουν και άλλες βλάβες του αμυντικού συστήματος, όπως η βλάβη των βλεννογόνιων προστατευτικών μηχανισμών, οπότε προκύπτουν λοιμώξεις από προέρχονται από ενδογενείς πηγές εξαιτίας της αλλόθεσης παθογόνων (1,9). Άλλος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης λοίμωξης σε ασθενείς με ουδετεροπενία, είναι η ύπαρξη ενδαγγειακών ή άλλων καθετήρων που συχνά φέρουν οι ασθενείς για τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και την κάλυψη των θεραπευτικών τους αναγκών. Οι καθετήρες προσφέρουν οδό άμεσης πρόσβασης στα παθογόνα γιατί παρακάμπτουν τον αμυντικό φραγμό του δέρματος. Η χρήση αγγειακού καθετήρα στους αρρώστους με ουδετεροπενία πενταπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης λοίμωξης (1). Η χορήγηση προφυλακτικά αντιβιοτικής αγωγής για την αποφυγή των λοιμώξεων, η οποία συχνά γίνεται σε ασθενείς με ουδετεροπενία, έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταβολή της χλωρίδας τους και τον αποικισμό τους από πολυανθεκτικά μικροβιακά στελέχη (1,11). Τέλος, σημαντικός παράγοντας αύξησης του κινδύνου λοίμωξης, είναι ότι οι ασθενείς χρειάζεται να παραμείνουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα στο νοσοκομείο ή να κάνουν συχνές εισαγωγές σε αυτό, συνεπώς εκτίθενται σε περιβάλλον με πολυανθεκτικά μικρόβια και σε διαδικασίες που εμπεριέχουν τον κίνδυνο του ανθρώπινου λάθους (9,10,12).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Η ποιότητα της νοσηλευτικής εργασίας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τα αποτελέσματα της φροντίδας και έχουν χαρακτηριστεί στη βιβλιογραφία αποτελέσματα της νοσηλευτικής φροντίδας, ως «nursing sensitive outcomes» δηλαδή άμεσα σχετιζόμενα και εξαρτημένα από το είδος και την ποιότητα της νοσηλευτικής πρακτικής (13,14). Η νοσηλευτική φροντίδα περιλαμβάνει μεγάλο εύρος διαδικασιών. Μερικά ενδεικτικά παραδείγματα, στα οποία φαίνεται η σύνδεση της νοσηλευτικής πρακτικής με την εκδήλωση ή μη λοιμώξεων είναι τα παρακάτω: η περιποίηση και αντισηψία της στοματικής κοιλότητας με το σωστό διάλυμα, στη σωστή συχνότητα, είναι νοσηλευτική πράξη με ισχυρή προληπτική δύναμη γιατί η εισρόφηση της μικροβιακής στοματικής χλωρίδας, συνδέεται με την εκδήλωση πνευμονίας σχετιζόμενης με την χρήση αναπνευστήρα (15). Η άμεση κάλυψη του σημείου εισόδου ενός αγγειακού καθετήρα, η αντισηψία του με τον ενδεδειγμένο τρόπο και με τα σωστά αντισηπτικά διαλύματα είναι νοσηλευτική πράξη που η πλημμελής εφαρμογή της, δυνατόν να οδηγήσει στην εκδήλωση βακτηριαιμίας, γιατί η χλωρίδα του δέρματος στο σημείο εισόδου ενός αγγειακού καθετήρα,

αποτελεί το συχνότερο αίτιο πρόκλησης βακτηριαμίας σχετιζόμενης με τη χρήση του (16). Η μη διατήρηση κλειστού του συστήματος παροχέτευσης ούρων, κατά τη λήψη δείγματος για εργαστηριακό έλεγχο ή κατά το άδειασμα του σάκου συλλογής, θα οδηγήσει σε επιμόλυνση και πρόκληση ουρολοίμωξης, γιατί η είσοδος παθογόνων μικροοργανισμών εντός της στείρας ουροδόχου κύστεως γίνεται και με ανάστροφη κίνηση των παθογόνων από το σάκο συλλογής ούρων (17). Η αφαίρεση των τριχών από το χειρουργικό πεδίο, με κούρεμα και σε χρόνο όσο το δυνατόν πιο κοντά στην ώρα της επέμβασης, είναι νοσηλευτική διαδικασία που θα αποτρέψει στην εκδήλωση χειρουργικής λοίμωξης σε σχέση με την αφαίρεση των τριχών και με ξύρισμα η οποία συνδέεται με αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης χειρουργικών λοιμώξεων (18).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της νοσηλευτικής εργασίας και συνδέονται με τον κίνδυνο εκδήλωσης λοίμωξης είναι: η έλλειψη νοσηλευτικού προσωπικού, η διοίκηση της νοσηλευτικής ομάδας, το επίπεδο εκπαίδευσης των νοσηλευτών, η χρήση μόνιμων νοσηλευτών ή με σύμβαση ορισμένου χρόνου, η εμπειρία των νοσηλευτών, ο φόρτος εργασίας και ο τρόπος οργάνωσης της νοσηλευτικής φροντίδας (19).

Η έλλειψη νοσηλευτικού προσωπικού, οδηγεί σε αύξηση της αναλογίας αρρώστων ανά νοσηλευτή, και είναι σημαντικός παράγοντα για την πρόκληση λοίμωξης (19,20). Μελέτες έχουν δείξει ότι η μετάδοση του MRSA και άλλων σημαντικών νοσοκομειακών παθογόνων, αυξάνει σε συνθήκες έλλειψης προσωπικού. Σε προοπτική μελέτη που έγινε σε αρρώστους ΜΕΘ και διήρκεσε 4 χρόνια φάνηκε (ακόμα και μετά από έλεγχο των συγχυτικών παραγόντων/πολυπαραγοντική ανάλυση) ότι η αύξηση της αναλογίας νοσηλευτών ανά άρρωστο, οδήγησε σε μείωση κατά 30% του κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης. Επιπλέον η μελέτη έδειξε ότι υπήρχε αύξηση στην επίπτωση των λοιμώξεων, όταν είχε προηγηθεί για 2-4 ημέρες, αιφνίδια, για διάφορους λόγους, μείωση του αριθμού των νοσηλευτών στις βάρδιες εργασίας(21). Τα ιδανικό επίπεδο αναλογίας νοσηλευτή ανά άρρωστο δεν έχει καθοριστεί, σίγουρα όμως δεν είναι κοινό για όλους τους νοσηλευτικούς χώρους και θα πρέπει να καθορίζεται σε σχέση με τη βαρύτητα των αρρώστων, τη μέση διάρκεια νοσηλείας και την ένταση εργασίας του κάθε νοσηλευτικού χώρου (19,20,21).

Η διοίκηση της νοσηλευτικής ομάδας, ο προϊστάμενος νοσηλευτών έχει τη γενική εποπτεία και την ευθύνη για την ποιότητα φροντίδας που παρέχεται στο τμήμα του, γι' αυτό και ο ρόλος του, θεωρείται ρόλος «κλειδί» για την τήρηση των συστάσεων σχετικά με την πρόληψη των λοιμώξεων, από την νοσηλευτική ομάδα της οποίας ηγείται(22,23). Έχουν ερευνηθεί διάφορες μορφές νοσηλευτικής ηγεσίας σε σχέση με τις λοιμώξεις. Η θετική προληπτική ηγεσία, αυτή που θέτει στόχους με σκοπό τη λύση προβλημάτων και σχεδιάζει την εφαρμογή τους μην αφήνοντας τίποτε στην τύχη, φαίνεται να υπερτερεί της ηγεσίας που αναλαμβάνει δράση μόνο «πυροσβεστικά» μετά την εκδήλωση του προβλήματος. Το επίπεδο εκπαίδευσης νοσηλευτών έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο πρόκλησης λοίμωξης και έχει διαπιστωθεί ότι όσο πιο καλά εκπαιδευμένοι είναι ο νοσηλευτής τόσο μειώνεται ο κίνδυνος πρόκλησης λοίμωξης (19,20).

Η χρήση μόνιμου ή μη νοσηλευτικού προσωπικού, αποτελεί επίσης παράγοντας που επηρεάζει την πιθανότητα εκδήλωσης λοίμωξης. Σε πολλές χώρες στα πλαίσια μείωσης του κόστους, η κάλυψη των έκτακτων αναγκών γίνεται από ιδιωτικές εταιρείες προσφοράς νοσηλευτικής εργασίας και υπάρχει ο όρος "float nurses" για τους νοσηλευτές που καλύπτουν τις έκτακτες ανάγκες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση μη μόνιμου νοσηλευτικού προσωπικού, συνδέεται με αύξηση των λοιμώξεων. Πιθανόν γιατί οι νοσηλευτές που δεν εργάζονται σε σταθερή βάση σε ένα νοσηλευτικό τμήμα στερούνται της εμπειρίας και της εκπαίδευσης που

παρέχεται στους μόνιμους εργαζομένους, δεν έχουν σταθερή επικοινωνία με τη θεραπευτική ομάδα και δεν είναι εξοικειωμένοι με τις ιδιαίτερες ανάγκες των αρρώστων του συγκεκριμένου χώρου και με τον εξοπλισμό του (14,19,20).

Ο τρόπος οργάνωσης της νοσηλευτικής εργασίας, έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει την πιθανότητα μετάδοσης παθογόνων. Δύο είναι οι κύριες μορφές οργάνωσης της νοσηλευτικής εργασίας: το σύστημα παροχής ολοκληρωμένης φροντίδας στον άρρωστο (cohorting αρρώστων) και το σύστημα παροχής νοσηλευτικής φροντίδας κατά δραστηριότητες (cohorting δραστηριοτήτων-διαδικασιών) (22,23,24). Στο cohorting αρρώστων κάθε νοσηλευτής αναλαμβάνει συγκεκριμένους ασθενείς στους οποίους παρέχει ολοκληρωμένη φροντίδα. Στο cohorting δραστηριοτήτων και διαδικασιών, σε κάθε νοσηλευτή αναθέτεται μια σειρά συγκεκριμένων δραστηριοτήτων τις οποίες αναλαμβάνει να εκτελέσει για όλους τους αρρώστους. Σύμφωνα με μαθηματικά μοντέλα, που χρησιμοποιούν την έννοια του βασικού αναπαραγωγικού αριθμού (R_0), ο οποίος αντιστοιχεί στον αριθμό των αρρώστων που μολύνονται από έναν αρχικό ασθενή, όταν δεν έχει προηγηθεί οποιουδήποτε μέτρο πρόληψης, η παροχή νοσηλευτικής φροντίδας με βάση τις δραστηριότητες, συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων και ο κίνδυνος είναι ανάλογος του αριθμού των νοσηλευτών που εμπλέκονται στη φροντίδα. Το cohorting αρρώστων συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων. Ως παράδειγμα, σύμφωνα με τα μαθηματικά μοντέλα πρόβλεψης μετάδοσης, αν στη βάρδια υπάρχουν δύο νοσηλευτές και κάθε νοσηλευτής αναλάβει τους μισούς αρρώστους στους οποίους και θα παρέχει ολοκληρωμένη φροντίδα, ο κίνδυνος μετάδοσης περιορίζεται στο 50%. Η παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας στους αρρώστους, αποτελεί δυναμική παρέμβαση σε περίπτωση εκδήλωσης επιδημίας, τότε για την εξάλειψη της συσταίνεται η απομόνωση (cohorting) των αρρώστων και η αποκλειστική χρήση νοσηλευτικού προσωπικού. Επίσης το cohorting αρρώστων συμβάλει στη μείωση του κινδύνου μετάδοσης και σε περιπτώσεις αυξημένου φόρτου εργασίας και συνωστισμού, τότε δηλαδή που σύμφωνα με τα μαθηματικά μοντέλα, η υγιεινή των χεριών από μόνη της δεν αρκεί για την αποφυγή μετάδοσης παθογόνων και αυτό γιατί περιορίζει τον αριθμό των επαφών άρα και τον αριθμό των ενδείξεων για υγιεινή των χεριών. (22,23,24,25).

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Οι νοσηλευτές δεν δρουν ανεξάρτητα μέσα στο σύστημα υγείας, οι δράσεις τους, το αποτέλεσμα της νοσηλευτικής φροντίδας επηρεάζεται από την όλη λειτουργία του οργανισμού μέσα στον οποίο εργάζονται και από τις δράσεις των άλλων επαγγελματικών ομάδων με τις οποίες συνεργάζονται στην παροχή φροντίδας (14,19).

Παράγοντες σε σχέση με την οργάνωση της λειτουργίας του οργανισμού που έχουν μελετηθεί και έχει φανεί ότι επηρεάζουν την ποιότητα της νοσηλευτικής εργασίας είναι: οι ρυθμοί διακίνησης των ασθενών, η πληρότητα των κλινών, η έλλειψη του απαραίτητου υλικού και εξοπλισμού. Οι υψηλοί ρυθμοί διακίνησης ασθενών όταν δεν συνοδεύονται με αντίστοιχη αύξηση του αριθμού των νοσηλευτών, οδηγούν σε μείωση της ποιότητας της νοσηλευτικής φροντίδας. Η αύξηση της πληρότητας σε κλίνες και η τοποθέτηση επιπλέον κλινών εντός των θαλάμων, ως προσπάθεια μείωσης της πίεσης για κάλυψη των αναγκών, δημιουργεί ιδανικές συνθήκες για διευκόλυνση της μετάδοσης παθογόνων. Ο συνωστισμός διευκολύνει την επαφή και την αερογενή διασπορά παθογόνων μεταξύ των αρρώστων, αυξάνει την επιμόλυνση των άψυχων επιφανειών εξαιτίας της πυκνής τοποθέτησης των κλινών και κάνει δύσκολη τη διατήρηση της υγιεινής του περιβάλλοντος. Η επίδραση των παραπάνω παραγόντων, έχει φανεί πάλι με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων, τα οποία δείχνουν ότι η πιστή τήρηση των συστάσεων

από του νοσηλευτές, δεν αρκεί από μόνη της για την αποτροπή της μετάδοσης σε συνθήκες συνωστισμού, αυξημένου φόρτου εργασίας και υψηλής πίεσης αποικισμού, δηλαδή μεγάλου αριθμού αποικισμένων ή νοσούντων ασθενών ή επιφανειών μολυσμένων με παθογόνα, γιατί τότε αυξάνει ο βασικός αναπαραγωγικός αριθμός άρα και η πιθανότητα μετάδοσης από πολλούς ασθενείς ταυτόχρονα (21,22,23,24,25,26).

Άλλος εξωτερικός της νοσηλευτικής παράγοντας, που επηρεάζει όμως την ποιότητα της νοσηλευτικής εργασίας, είναι η έλλειψη του απαραίτητου υλικού και εξοπλισμού που συστήνεται από διεθνείς οργανισμούς όπως του CDC, για την πρόληψη της μετάδοσης σημαντικών παθογόνων όπως τα πολυανθεκτικά μικρόβια. Σε αρκετές χώρες η συμμόρφωση στις συστάσεις για την εφαρμογή προφυλάξεων επαφής δηλαδή χρήση ρόμπας και γαντιών για κάθε επαφή με τον άρρωστο, και η εφαρμογή του μέτρου λήψης καλλιεργειών αποικισμού, προκειμένου στη συνέχεια να εφαρμοστεί απομόνωση, δεν μπορούν να εφαρμοστούν, λόγω υψηλού οικονομικού κόστους. Ένας ακόμη λόγος σχετικά με τις συστάσεις, ο οποίος φαίνεται να ευθύνεται για τη χαμηλή συμμόρφωση των εργαζομένων ακόμα και σε χώρες οικονομικά εύρωστες είναι η πολυπλοκότητα των συστάσεων, η όποια καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την εφαρμογή τους σε πραγματικές συνθήκες εργασίας (27,28).

Άλλος σημαντικός παράγοντας, ρυθμιστικός μάλιστα όλων των παραπάνω παραμέτρων, ο οποίος επηρεάζει την ποιότητα της νοσηλευτικής φροντίδα στο άμεσο κλινικό πεδίο, είναι η Διοίκηση του νοσοκομείου. Η Διοίκηση είναι υπεύθυνη για την σωστή οργάνωση και τη δίκαιη κατανομή των πόρων στο νοσοκομείο. Η διαχείριση των κλινών, η εξασφάλιση της σωστής αναλογίας νοσηλευτή ανά άρρωστο, η συνεχής τροφοδοσία των κλινικών τμημάτων με το απαραίτητο αναλώσιμο υλικό, η εξασφάλιση του απαραίτητου εξοπλισμού είναι μερικά ενδεικτικά στοιχεία, τα οποία δείχνουν τη συμβολή της Διοίκησης στην ποιότητα της νοσηλευτικής εργασίας σε σχέση με τον κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων στους ουδετεροπενικούς ασθενείς (22,23). Ένα ενδεικτικό παράδειγμα για τη συμβολή της Διοίκησης σχετικά με την πρόληψη των λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, είναι το παρακάτω: η ημερήσια νοσηλεία των εξωτερικών αρρώστων με ουδετεροπενία συστήνεται να γίνεται ξεχωριστά από τη νοσηλεία των νοσηλευόμενων ουδετεροπενικών αρρώστων, προκειμένου να αποφεύγεται ο συνωστισμός και η πιθανότητα μετάδοσης παθογόνων, αν δεν υπάρξει πρόνοια από τη Διοίκηση για ύπαρξη και λειτουργία ξεχωριστών χώρων, η νοσηλεία των αρρώστων συνδέεται με υψηλό κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων (2,29). Ένα δεύτερο παράδειγμα είναι, ότι για την αποφυγή της μετάδοσης παθογόνων στους ουδετεροπενικούς ασθενείς συστήνεται η νοσηλεία τους να γίνεται ιδανικά σε μονόκλινο θάλαμο, με εξοπλισμό αποκλειστικής χρήσης, αν η Διοίκηση δε συναινέσει για την εξασφάλιση των παραπάνω, η πρόληψη των λοιμώξεων σε κλινικό επίπεδο γίνεται ιδιαίτερα δυσχερής έως αδύνατη (6,29). Χωρίς τη συμβολή της Διοίκησης του νοσοκομείου οποιαδήποτε νοσηλευτική προληπτική ενέργεια, δεν μπορεί να υλοποιηθεί αποτελεσματικά (22,23,30).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Εκτίμηση του αρρώστου

Η παρακολούθηση του αρρώστου και η μέτρηση των ζωτικών του σημείων είναι ιδιαίτερα σημαντική νοσηλευτική διαδικασία, η οποία θα οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης (1,12). Κατά την παρακολούθηση του αρρώστου για λοίμωξη, εκτός την εκτίμηση των ζωτικών σημείων ο νοσηλευτής πρέπει να είναι σε εγρήγορση για ανίχνευση ρίγους, μυαλγίας, μείωσης της αποβολής των ούρων, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, λήθαργο τα οποία δυνατόν να υποδηλώνουν λοίμωξη (1,4,7,8). Απαραίτητη στη συνέχεια είναι η γραπτή τεκμηρίωση των νοσηλευτικών παρατηρήσεων, η οποία θα διασφαλίσει ότι σημαντικές

πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς θα γίνουν γνωστές σε όλη τη θεραπευτική ομάδα (7). Συχνά η μόνη εκδήλωση που μπορεί να υποδηλώνει λοίμωξη είναι ο πυρετός. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία εξαιτίας της ανοσοκαταστολής δεν μπορούν να εγείρουν επαρκή φλεγμονώδη απάντηση με εκδήλωση έντονης συμπτωματολογίας και τα συνήθη τοπικά σημεία λοίμωξης δυνατόν να απουσιάζουν πλήρως. Συνεπώς κατά την εκτίμηση του ασθενούς για την πιθανή λοίμωξη, ο νοσηλευτής πρέπει να αξιολογεί ακόμα και τα πιο ήπια κλινικά σημεία και συμπτώματα, και να ακούει με προσοχή τις παρατηρήσεις του ασθενούς για την κατάσταση του. Τέλος κατά την αξιολόγηση των ζωτικών σημείων για την αναγκαιότητα ή μη παρέμβασης, ο νοσηλευτής πρέπει να λαμβάνει υπόψη, ότι συχνά οι ασθενείς με ουδετεροπενία λαμβάνουν φάρμακα όπως, κορτικοστεροειδή, παρακεταμόλη, τα οποία δυνατόν να καλύπτουν την εκδήλωση πυρετού και τα άλλα σημεία της λοίμωξης (8). Η μέτρηση των ζωτικών σημείων και ο έλεγχος της οξυγόνωσης του αρρώστου με έλεγχο του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, πρέπει να γίνεται κάθε 4 ώρες και σε υποψία λοίμωξης η παρακολούθηση τους συστήνεται να γίνεται κάθε ώρα έως ότου να σταθεροποιηθεί ο άρρωστος (12).

Χορήγηση αντιβιοτικών

Η εκδήλωση μιας αρχόμενης λοίμωξης στους αρρώστους με ουδετεροπενία, θεωρείται πρόβλημα που απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση και έγκαιρη παρέμβαση. Έγκαιρη χορήγηση της αντιβιοτικής αγωγής, αποτελεί σημαντική νοσηλευτική διαδικασία γιατί η οποιαδήποτε καθυστέρηση μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία επιδείνωση της λοίμωξης, σε σηπτικό shock και σε θάνατο του αρρώστου μέσα σε λίγες ώρες (4,7,9,12). Η χορήγηση αντιβιοτικών ξεκινά εμπειρικά πριν την μικροβιολογική τεκμηρίωση του παθογόνου στη μέγιστη θεραπευτική δόση. Το είδος των αντιβιοτικών που χορηγούνται καθορίζεται ανάλογα με το πιο παθογόνο αναμένεται να ευθύνεται, σε σχέση με το είδος της κακοήθειας, το βαθμό και τη διάρκεια ανοσοκαταστολής του αρρώστου, αλλά και τη χλωρίδα του χώρου νοσηλείας του αρρώστου(7). Ιδανικά η έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται εντός μιας ώρας, μετά την έναρξη των ύποπτων συμπτωμάτων και δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση από τη νοσηλευτική ομάδα να προγραμματίζεται η χορήγηση για αργότερα (4,7,9,12).

Λήψη καλλιεργείων

Η εξακρίβωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού για τη λοίμωξη είναι ιδιαίτερα σημαντική, μελέτες όμως δείχνουν ότι η μικροβιολογική τεκμηρίωση του παθογόνου είναι εφικτή μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών με ουδετεροπενία(7). Η σωστή λήψη καλλιεργείων, με λήψη του κατάλληλου δείγματος, στη σωστή ποσότητα, στο σωστό χρόνο και με τήρηση της άσηπτης τεχνικής κατά τη λήψη, είναι ιδιαίτερα σημαντικά σημεία για την ύπαρξη αξιόπιστων αποτελεσμάτων και τη χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής. Η τήρηση της άσηπτης τεχνικής, θα οδηγήσει στην αποφυγή της επιμόλυνσης των καλλιεργείων από μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος του αρρώστου ή των χεριών των νοσηλευτών. Το δέρμα και οι βλεννογόνοι των αρρώστων, επειδή νοσηλεύονται επί μακρόν στο νοσοκομείο δυνατόν να είναι παροδικά αποικισμένο από παθογόνους μικροοργανισμούς. Η ανεύρεση εξαιτίας επιμόλυνσης μικροοργανισμών της χλωρίδας του δέρματος ή παθογόνων που πιθανόν να είναι αποτέλεσμα παροδικού αποικισμού θα οδηγήσει σε άσκοπη και μη κατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών (6). Η λήψη των καλλιεργείων πρέπει να γίνεται άμεσα πριν την έναρξη των αντιβιοτικών ή πριν την τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγής που λαμβάνουν. Λαμβάνονται 2-3 set καλλιεργείων από διαφορετικά σημεία, με σκοπό την αύξηση της πιθανότητας εύρεσης κάποιου παθογόνου ιδίως των μυκήτων. Αν ο ασθενής έχει φλεβικό καθετήρα, τότε κάποιες καλλιέργιες πρέπει να λαμβάνονται και από αυτόν, προκειμένου να αποκλειστεί η περίπτωση να είναι ο καθετήρας η

αιτία του πυρετού. Η λήψη αίματος γίνεται μέσα από κάθε αυλό του καθετήρα και προηγείται απολύμανση του άκρου ίδια με αυτήν που εφαρμόζεται κατά την αντισηψία του δέρματος (31,32).

Τήρηση των Βασικών προφυλάξεων

Σκοπός των συστάσεων που ονομάζονται «Βασικές Προφυλάξεις» είναι η ταχεία απομόνωση των μολυσματικών παραγόντων και η παροχή φροντίδας σε ασφαλές περιβάλλον για όλους, ασθενείς και εργαζόμενους. Οι βασικές προφυλάξεις περιλαμβάνουν τα εξής μέτρα: υγιεινή των χεριών, άσηπτη τεχνική ή καθαρή τεχνική ανάλογα με τη διαδικασία, χρήση προστατευτικής ενδυμασίας ανάλογα με τη διαδικασία, υγιεινή περιβάλλοντος με έμφαση στις συχνά αγγιζόμενες επιφάνειες, εφαρμογή των μέτρων της ετικέτας του βήχα, εμβολιασμός των επαγγελματιών υγείας για την εποχική γρίπη, σωστή διαχείριση των αιχμηρών και εμβολιασμός των επαγγελματιών υγείας για την ηπατίτιδα Β (6).

Η υγιεινή των χεριών, θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για την αποφυγή της μετάδοσης παθογόνων (6,11,33). Τα χέρια με ή χωρίς γάντια αποικίζονται και μεταφέρουν παθογόνα από άρρωστο σε άρρωστο, όχι μόνο όταν κάνουμε ρυπαρές δραστηριότητες, όπως όταν ερχόμαστε σε επαφή με βιολογικά υγρά αλλά και όταν γίνονται σχετικά καθαρές δραστηριότητες, όπως η λήψη των ζωτικών σημείων ή όταν αγγίζουμε αντικείμενα και άψυχες επιφάνειες στο άμεσο περιβάλλον του αρρώστου (34,35). Η παροχή φροντίδας σε περιοχές με υψηλό μικροβιακό φορτίο όπως στη βουβωνική χώρα, στο αναπνευστικό σύστημα, σε μολυσμένα ανοιχτά τραύματα και περιοχές με εκκρίσεις ή δερματοπάθειες οδηγούν με υψηλότερη πιθανότητα στη μόλυνση των χεριών. Ο κίνδυνος μόλυνσης των χεριών αυξάνεται παράλληλα με τη διάρκεια της φροντίδας γιατί επιπλέον μολύνεται και η ενδυμασία (35). Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, πέντε είναι οι στιγμές κατά την παροχή φροντίδας, που θα πρέπει να εφαρμόζεται η υγιεινή των χεριών: πριν την επαφή με τον άρρωστο, πριν την άσηπτη ή καθαρή διαδικασία, μετά την επαφή με βιολογικά υγρά, μετά την επαφή με τον άρρωστο και μετά την επαφή με επιφάνειες στο άμεσο περιβάλλον του αρρώστου (36). Ένα άλλο σημαντικό μέτρο των Βασικών προφυλάξεων, είναι η εφαρμογή καθαρής ή άσηπτης τεχνικής στις διάφορες νοσηλευτικές διαδικασίες (6). Η άσηπτη τεχνική θα εμποδίσει την είσοδο παθογόνων σε φυσιολογικά στείρες περιοχές του σώματος όταν γίνονται επεμβατικές διαδικασίες. Η καθαρή τεχνική εμποδίζει τον αποικισμό του αρρώστου από παθογόνα κατά την παροχή φροντίδας, ιδιαίτερα όταν γίνονται διαδικασίες στους βλεννογόνους όπως π.χ. η τοποθέτηση ενός ρινογαστρικού σωλήνα, η χορήγηση per os φαρμάκων η σίτιση του αρρώστου. Επιπλέον η καθαρή τεχνική θα μειώσει τη διασπορά παθογόνων στις επιφάνειες του νοσηλευτικού χώρου σε διαδικασίες όπως αλλαγή των κλινοσκεπασμάτων(6). Ένα άλλο σημαντικό μέτρο των Βασικών προφυλάξεων είναι διαδικασίες καθαρισμού και απολύμανσης ή αποστείρωσης, τις οποίες η ικανότητα επιβίωσης των παθογόνων στις επιφάνειες και στα αντικείμενα καθιστά αναγκαίες (37,38). Οι διαδικασίες παροχής ασφαλούς εξοπλισμού και εργαλείων, είναι νοσηλευτικές διαδικασίες υψηλής υπευθυνότητας. Ο επαναχρησιμοποιούμενος εξοπλισμός όπως τα πιεσόμετρα, τα στηθοσκόπια, τα μηχανάκια μέτρησης σακχάρου αίματος μπορεί αποτελέσουν πηγή μετάδοσης παθογόνων αν δεν αποκλειστικής χρήσης για τον ασθενή ή δεν ακολουθήσει η διαδικασία απολύμανσης μετά τη χρήση τους (6,39). Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται σε επεμβατικές διαδικασίες, όπως αυτός που χρησιμοποιείται στις αλλαγές τραυμάτων ή στην τοποθέτηση ενδαγγειακών καθετήρων, πρέπει να υπόκειται σε αποστείρωση (39). Στον καθαρισμό των επιφανειών ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις επιφάνειες που αγγίζονται συχνά από τον άρρωστο ή τους εργαζόμενους γιατί αυτές έχουν το υψηλότερο μικροβιακό φορτίο (36). Ο νοσηλευτής επιβλέπει και φροντίζει για τη διατήρηση ενός καθαρού και στεγνού περιβάλλοντος με τα απαραίτητα μόνο αντικείμενα και την αποφυγή χρήσης αντικειμένων με πορώδεις

επιφάνειες, για την διευκόλυνση του καθαρισμού και τη μείωση της συσσώρευσης σκόνης. Επίσης για την αποτροπή των λοιμώξεων από υδατογενή παθογόνα φροντίζει για τη διατήρηση ενός καθαρού και στεγνού περιβάλλοντος, απομακρύνει αντικείμενα που παραμένουν νωπά μετά τον καθαρισμό, φροντίζει για το άμεσο καθαρισμό και στέγνωμα των δοχείων των διαφόρων υγρών μεταξύ των χρήσεων (29). Ο καθαρισμός των επιφανειών επιτελείται από τους εργαζόμενους καθαριότητας του νοσοκομείου, την επίβλεψη της εργασίας τους όμως έχει ο προϊστάμενος νοσηλευτών. Στις βασικές προφυλάξεις συγκαταλέγεται και ο εμβολιασμός των επαγγελματιών υγείας για αποφυγή της εκδήλωσης λοιμώξεων όπως η εποχική γρίπη, οι οποίες μπορούν να προληφθούν όχι μόνο για τη δική τους προστασία αλλά και για την προστασία των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (6,11,29). Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό, ότι οι συστάσεις των «Βασικών Προφυλάξεων» για τον έλεγχο και την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων, είναι ίδιες για όλους τους ασθενείς και για όλους τους χώρους νοσηλείας ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι ουδετεροπενίας.

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις: πρόληψη βακτηριαμίας από τη χρήση καθετήρα

Οι βακτηριαμίες από τη χρήση καθετήρα, αποτελούν συχνή λοίμωξη στους ασθενείς με ουδετεροπενία. Οι ενδαγγειακοί καθετήρες, προσφέρουν για τα παθογόνα, οδό άμεσης πρόσβασης στην κυκλοφορία του αίματος. Η σωστή νοσηλευτική φροντίδα κατά την τοποθέτηση και χρήση των καθετήρων έχει φανεί ότι μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη των λοιμώξεων από τη χρήση καθετήρα σε ποσοστό 100% (16). Η άσηπτη τεχνική κατά την αλλαγή των επιθεμάτων και η αντισηψία του δέρματος του σημείου εισόδου σύμφωνα με τις συστάσεις του CDC, θα αποτρέψει την πρόκληση βακτηριαμίας από μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος τα οποία αποτελούν την πιο συχνή αιτία πρόκλησης βακτηριαμίας στους καθετήρες μικρής διάρκειας χρήσης (11,16). Η σύνδεση του καθετήρα με μολυσμένες συσκευές έγχυσης, συνδετικά και διαλύματα μολυσμένα κατά τον εμπλουτισμό τους αποτελεί την πιο συχνή αιτία πρόκλησης βακτηριαμίας στους καθετήρες μεγάλης διάρκειας χρήσης, τύπου Hickman (16). Στον καθετήρα πρέπει να συνδέονται μόνο αποστειρωμένες συσκευές και συνδετικά ενώ πριν από οποιαδήποτε χρήση θα πρέπει να γίνεται απολύμανση του άκρου του καθετήρα με οινόπνευμα 70%. Ο εμπλουτισμός των διαλυμάτων για ενδοφλέβια έγχυση για να είναι ασφαλής θα πρέπει να γίνεται με άσηπτη τεχνική, με χρήση φιαλιδίων φαρμάκων, συρίγγων και βελόνων αποκλειστικής χρήσης για κάθε ασθενή (6). Αν χρησιμοποιηθούν φιαλίδια πολλαπλών χρήσεων, όπως αυτά της ηπαρίνης, θα πρέπει κάθε φορά πριν τη χρήση να απολυμαίνεται το πώμα του φιαλιδίου και να χρησιμοποιείται αποστειρωμένη βελόνα η οποία δεν θα πρέπει να παραμένει εκτεθειμένη πάνω στο φιαλίδιο μετά τη λήψη (40). Η διαδικασία του εμπλουτισμού για να είναι ασφαλής θα πρέπει να γίνεται σε καθαρό δωμάτιο, παρουσία μόνο των απαραίτητων ατόμων για την αποφυγή αερογενούς μόλυνσης και για τη διευκόλυνση της καθαρότητας του ο πάγκος εργασίας θα πρέπει να έχει τα απαραίτητα μόνο αντικείμενα. Πριν από οποιοδήποτε εμπλουτισμό πρέπει να προηγείται απολύμανση του πάγκου με αλκοολούχο διάλυμα και υγιεινή των χεριών. Για τα διαλύματα συνεχούς έγχυσης, όπως αυτά της παρεντερικής σίτισης, ο νοσηλευτής επιπλέον πρέπει να φορά κατά τον εμπλουτισμό της, αποστειρωμένα γάντια και μάσκα για την αποφυγή επιμόλυνσης από επαφή ή αερογενώς. Τα παθογόνα σε περίπτωση τυχαίας επιμόλυνσης των διαλυμάτων κατά τον εμπλουτισμό τους, αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται εντός του διαλύματος μετά από 1 έως 4 ώρες οπότε για την αποφυγή της χορήγησης μολυσμένων διαλυμάτων, συστήνεται εκτός της άσηπτης τεχνικής, ο εμπλουτισμός τους να γίνεται όσο το δυνατόν πιο κοντά στην ώρα έγχυσης (40). Μια ιδιαίτερα σημαντική διαδικασία, είναι η αποφυγή έκθεσης του σημείου εισόδου του καθετήρα και των συνδετικών του στο νερό κατά το καθημερινό μπάνιο του αρρώστου. Η έκθεση στο νερό η οποία συνδέεται με αύξηση του κινδύνου λοίμωξης όπως από

Gram-, άτυπα μυκοβακτηρίδια κλπ., συνεπώς ο καθετήρας πρέπει να καλύπτεται με αδιάβροχο υλικό και αν κατά λάθος υπάρξει διαβροχή θα πρέπει να στεγνώνεται άμεσα μετά το μπάνιο (29).

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τη λοίμωξη από *Clostridium difficile*

Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θεωρούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου για εκδήλωση λοίμωξη από *Clostridium difficile*, γιατί τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα καταστρέφουν τον εντερικό βλεννογόνο ενώ τα αντιβιοτικά που λαμβάνουν οι ουδετεροπενικοί ασθενείς καταστρέφουν την εντερική χλωρίδα οπότε είναι πιο εύκολος ο αποικισμός του βλεννογόνου από το παθογόνο (1,11,41). Η νοσηλεία των αρρώστων με λοίμωξη από *C.difficile* απαιτεί συγκεκριμένες νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τον έλεγχο της λοίμωξης και τον περιορισμό της μετάδοσης της λοίμωξης σε άλλους αρρώστους. Οι σπόροι του *C.difficile* επιβιώνουν για πάνω από 6 μήνες σε συνθήκες περιβάλλοντος (37,38). Απαραίτητα μέτρα για τον περιορισμό της διασποράς του *C.difficile* είναι τα εξής: Χρήση καθαρής τεχνικής κατά την αλλαγή των κλινোসκεπασμάτων, χρήση σποροκτόνων απολυμαντικών όπως υποχλωριούχου Na σε διάλυση 1000ppm για την υγιεινή του περιβάλλοντος, υγιεινή των χεριών με νερό και σαπούνι γιατί οι σπόροι του *Clostridium difficile* είναι ανθεκτικοί στο οινόπνευμα, χρήσης ρόμπας και γαντιών μιας χρήσης κατά τη φροντίδα του αρρώστου. Τα παραπάνω μέτρα θα πρέπει εφαρμόζονται με την υποψία της λοίμωξης και πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση σε κάθε ουδετεροπενικό ασθενή που εκδηλώνει διάρροια (1,29,41).

Απομόνωση του αρρώστου

Η εφαρμογή απομόνωσης στους αρρώστους με ουδετεροπενία γίνεται πρωτίστως για την προστασία τους, από δυνητικές πηγές παθογόνων του περιβάλλοντος, αλλά και γιατί η νοσηλεία σε κοινό θάλαμο ευνοεί τη μετάδοση παθογόνων (6,11). Ο ασθενής με ουδετεροπενία, ιδανικά θα πρέπει να νοσηλεύεται από σε μονόκλινο δωμάτιο το οποίο θα πρέπει να διαθέτει δική του τουαλέτα και μπάνιο και εξοπλισμό όπως πιεσόμετρα, στηθοσκόπια, θερμόμετρα κλπ αποκλειστικής χρήσης για τον ασθενή (11,29). Σε περίπτωση έλλειψης αρκετών μονόκλινων θαλάμων, για την προστασία των ουδετεροπενικών ασθενών, θα πρέπει κατά προτεραιότητα να απομονώνονται σε αυτούς, ασθενείς που αναμένεται να έχουν ουδετεροπενία για μεγάλο χρονικό διάστημα ή ασθενείς που έχουν εκδηλώσει GVHD (2,11,29). Σε ορισμένα νοσηλευτικά κέντρα κατά την είσοδο στο θάλαμο απομόνωσης ουδετεροπενικού ασθενούς γίνεται χρήση απλής χειρουργικής μάσκας από τους εργαζόμενους και τους επισκέπτες ως τμήμα των «Βασικών Προφυλάξεων». Για την απομόνωση των ουδετεροπενικών αρρώστων που είναι οι ίδιοι φορείς μεταδοτικών παθογόνων, εφαρμόζονται προφυλάξεις αντίστοιχες του τρόπου μετάδοσης του παθογόνου (6). Στην περίπτωση λοίμωξης από πολυανθεκτικά μικρόβια συστήνεται μαζί με την απομόνωση του αρρώστου και την υγιεινή των χεριών και η εφαρμογή προφυλάξεων επαφής δηλαδή η χρήση ρόμπας και γαντιών μιας χρήσης για κάθε νοσηλευτική διαδικασία (6). Η τήρηση των συστάσεων των προφυλάξεων επαφής δεν είναι τόσο απλή και όχι μόνο για οικονομικούς λόγους όπως προαναφέρθηκε (27,28). Η διάρκεια αποικισμού από πολυανθεκτικά μικρόβια δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένη, φαίνεται όμως ότι είναι ιδιαίτερα μεγάλη, άρα και η αναγκαιότητα της εφαρμογής των προφυλάξεων επαφής. Ανεξάρτητα από το βαθμό ανοσοκαταστολής του αρρώστου, για τον αποικισμό από πολυανθεκτικά μικρόβια αναφέρεται ότι «once colonized always colonized» (6). Πηγή μετάδοσης δεν είναι μόνο οι ασθενείς με λοίμωξη, αλλά και οι ασυμπτωματικά αποικισμένοι ασθενείς μάλιστα το αδιάγνωστο ποσοστό των αρρώστων με πολυανθεκτικά μικρόβια, είτε γιατί δεν έγινε λήψη καλλιέργειας είτε γιατί δεν έγινε σωστά η λήψη της, είναι αρκετά υψηλό. Μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό των αδιάγνωστα αποικισμένων με εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (*Vancomycin resistant enterococcus/VRE*) είναι περίπου 90%, αυτών με σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (*methicillin-resistant*

Staphylococcus aureus/MRSA) κυμαίνεται από 30-90%, ενώ για τα Gram- κυμαίνεται περίπου στο 69% (42). Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η εφαρμογή των προφυλάξεων επαφής είναι αρκετά περίπλοκη και αναποτελεσματική αν περιοριστεί στην εφαρμογή τους μόνο στους γνωστά αποικισμένους ασθενείς. Η σταθερή εφαρμογή των βασικών προφυλάξεων δηλαδή η αυστηρή υγιεινή των χεριών και η αποφυγή άσκοπης επαφής με τις επιφάνειες σε συνδυασμό με τη σωστή χρήση της προστατευτικής ενδυμασίας ανάλογα με τη διαδικασία, φαίνεται να είναι μια πιο εφικτή στην εφαρμογή της πρόταση αντιμετώπισης του προβλήματος της διασποράς παθογόνων (6,43). Για τη διευκόλυνση της συμμόρφωσης στις βασικές προφυλάξεις, οι νοσηλευτές θα πρέπει εκτός του θαλάμου να διατηρούν συγκεντρωμένο τον εξοπλισμό που απαιτείται όπως αλκοολούχα διαλύματα για την υγιεινή των χεριών και προστατευτική ενδυμασία και να παρέχεται απρόσκοπτα το συγκεκριμένο υλικό στα νοσηλευτικά τμήματα (6,29).

Προστατευτική απομόνωση

Η απομόνωση που εφαρμόζεται για την προστασία των αρρώστων με σοβαρή ουδετεροπενία, ονομάζεται «Προστατευτική» ή «Αντίστροφη» απομόνωση. Η προστατευτική απομόνωση προστατεύει τους αρρώστους από έκθεση σε παθογόνα περιβαλλοντικών πηγών (6,11). Κυρίως εφαρμόζεται για παθογόνα που μεταδίδονται αερογενώς, με εισπνοή, όπως οι σπόροι ασπέργιλλου, οι οποίοι με μικρή μολυσματική δόση ίση με 1CFU/m³ μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη στους αρρώστους με σοβαρή ουδετεροπενία. Η νοσηλεία σε «προστατευτική» απομόνωση επιβάλλεται σε περίπτωση εκτέλεσης κατασκευαστικών έργων ή έργων ανακαίνισης, γιατί τότε αυξάνει κατά πολύ η επιβάρυνση του αέρα με σπόρους ασπεργίλλου άρα και ο κίνδυνος λοίμωξης. Ο θάλαμος προστατευτικής απομόνωσης είναι θάλαμος ελεγχόμενου αερισμού και διαθέτει παράθυρα και οι πόρτες που κλείνουν αεροστεγώς. επίσης είναι θάλαμος αερισμού θετικής πίεσης. Η διαφορά πίεσης αερισμού του θαλάμου σε σχέση με τη πίεση που επικρατεί στο διάδρομο και στους γειτονικούς χώρους, δεν επιτρέπει την είσοδο αέρα κατά το άνοιγμα και κλείσιμο της εισόδου του και διατηρείται σταθερά θετική >2,5 Pa. Ο αέρας εντός του θαλάμου ανανεώνεται συχνά με ≥ 12 αλλαγές αέρα/h για να διατηρείται χαμηλό φορτίο αιρούμενων σωματιδίων (11). Για τη διευκόλυνση της διατήρησης των ειδικών συνθηκών αερισμού συστήνεται ο θάλαμος προστατευτικής απομόνωσης να διαθέτει γυάλινο χώρισμα είτε στην πόρτα είτε στον τοίχο προκειμένου να γίνεται η νοσηλευτική παρακολούθηση του αρρώστου χωρίς να χρειάζεται να ανοίγει η πόρτα. Ο εισερχόμενος αέρας του θαλάμου φιλτράρεται και καθαρίζεται μέσω φίλτρων υψηλής αποτελεσματικότητας στη συγκράτηση αιωρούμενων σωματιδίων διαμέτρου $\geq 0,3\mu\text{m}$ (HEPA/high efficiency particulate air: αποτελεσματικότητας 99,97%,). Η νοσηλευτική διεύθυνση της κλινικής είναι υπεύθυνη για την επίβλεψη της συντήρησης του θαλάμου. Συνεργάζεται με την τεχνική υπηρεσία για την τακτική συντήρηση του συστήματος αερισμού και να τηρεί σχετικό αρχείο της όλης διαδικασίας. Αν δεν υπάρχει επάρκεια θαλαμών θετικής πίεσης, η νοσηλεία των αρρώστων με σοβαρή ουδετεροπενία μπορεί να γίνει σε μονόκλινο δωμάτιο με την τοποθέτηση φορητών φίλτρων HEPA σε κεντρικό σημείο εντός του θαλάμου, για τον καθαρισμό του αέρα, η αποτελεσματικότητα όμως αυτής της πρακτικής δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί (2,6,11,29). Σπόροι του ασπέργιλλου δυνατόν να υπάρχουν και στον ιματισμό ειδικά αν γίνονται κατασκευαστικά έργα στο νοσοκομείο και δε λαμβάνεται μέριμνα για την ασφαλή μεταφορά του, από τα πλυντήρια στην κλινική και για την ασφαλή φύλαξη του και την προστασία του από την έκθεση σε σκόνη. Η σωστή διαχείριση του ιματισμού είναι ευθύνη των νοσηλευτών. Εντός του θαλάμου προστατευτικής απομόνωσης απαγορεύεται η χρήση αληθινών φυτών είτε σε γλάστρα είτε σε βάζο αλλά και ψεύτικων διακοσμητικών (29). Το στάσιμο νερό των βάζων και το χώμα των γλαστρών, αποτελεί πηγή ανάπτυξης για μύκητες και περιέχει υψηλό αριθμό Gram-μικροβίων,

ενώ τα ψεύτικα διακοσμητικά συγκρατούν σκόνη και δύσκολα καθαρίζονται. Ο ασθενής όταν πρέπει να βγει από την προστατευτική απομόνωση και γίνονται κατασκευαστικά έργα στο νοσοκομείο συστήνεται να φορά μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας επιπέδου P3/N95 αν και δεν έχουν ελεγχθεί οι μάσκες αυτές για την αποτελεσματικότητα τους στην συγκράτηση σπόρων Ασπεργίλου (11). Η χρήση απλής χειρουργικής μάσκας όσον αφορά την προστασία για τους σπόρους Ασπεργίλου δεν προσφέρει καμία προστασία (11). Η χρήση απλής χειρουργικής μάσκα συστήνεται μόνο για την προστασία λοιμώξεων που μεταδίδονται με σταγονίδια όπως η εποχική γρίπη (6). Για την προστασία του αρρώστου εντός του θαλάμου προστατευτικής απομόνωσης, απαγορεύεται η είσοδος συγγενών ή επαγγελματιών υγείας με μεταδοτικό νόσημα. Στους επαγγελματίες υγείας των τμημάτων που νοσηλεύονται ουδετεροπενικοί ασθενείς και έχουν κάποιο μεταδοτικό νόσημα χορηγείται άδεια ή τους γίνεται προσωρινή ανάθεση άλλων καθηκόντων προκειμένου να μην εμπλακούν άμεσα στην παροχή φροντίδας στον άρρωστο (6). Οι νοσηλευτές ενημερώνουν το επισκεπτήριο και το ελέγχουν καθημερινά για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, ιδιαίτερα δε κατά τη χειμερινή περίοδο οπότε η πιθανότητα λοίμωξης από ιούς του αναπνευστικού είναι αυξημένη (2,6,29).

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για την προστασία της στοματικής κοιλότητας

Οι ασθενείς με ουδετεροπενία, συχνά παρουσιάζουν βλάβες στον στοματικό βλεννογόνο, με συνέπεια να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης είτε τοπικής είτε συστηματικής από μικρόβια της χλωρίδας του στόματος όπως οι *viridians streptococci* και η *Candida* (3,8,11). Η βλεννογονίτιδα αποτελεί συχνό πρόβλημα στους ασθενείς με ουδετεροπενία προκαλεί πόνο και δυσφαγία με αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη τροφής από τον ασθενή (44). Το πρόβλημα της βλεννογονίτιδας επιτείνεται από τη ξηροστομία η οποία αποτελεί συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της χημειοθεραπείας(1). Οι βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο, συνήθως παρατηρούνται 5 με 10 ημέρες μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και αποκαθίστανται σταδιακά με την άνοδο του αριθμού των ουδετερόφιλων $>500/\text{mm}^3$. Εκτός από τη χημειοθεραπεία, η χορήγηση ακτινοθεραπείας με την καταστροφή των αιμοφόρων αγγείων που προκαλεί, η εκδήλωση GVHD με εντόπιση στο γαστρεντερικό, η αναζωπύρωση παθογόνων που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση, όπως ο απλός έρπης, είναι μερικές ακόμη αιτίες βλάβης του στοματικού βλεννογόνου στους ασθενείς με ουδετεροπενία άρα και αυξημένου κίνδυνου λοίμωξης. Η υγιεινή της στοματικής κοιλότητας θεωρείται απαραίτητη για την μείωση της μικροβιακής χλωρίδας και την αποφυγή των λοιμώξεων, την ταχεία επούλωση των βλαβών και την ανακούφιση του αρρώστου από το αίσθημα δυσφορίας και τον πόνο που προκαλούν οι βλάβες. Η υγιεινή της στοματικής κοιλότητας γίνεται μετά τη χρήση φαγητού και πριν ο ασθενής κοιμηθεί, χρησιμοποιώντας μαλακή οδοντόβουρτσα αν είναι ανεκτή από τον ασθενή, διαφορετικά χρησιμοποιείται γάζα και ήπια οδοντόκρεμα (44). Για τη μείωση του μικροβιακού φορτίου επίσης συστήνεται στον ασθενή, να ξεπλένει το στόμα του με χλιαρό φυσιολογικό ορό, αποστειρωμένο νερό ή αραιωμένη σε χλιαρό νερό μαγειρική σόδα, 4-5 φορές ή και συχνότερα κατά τη διάρκεια της ημέρας (44). Συχνά οι ασθενείς με ουδετεροπενία αν συνυπάρχει και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων τότε σε περίπτωση εκδήλωσης αιμορραγίας στο στοματικό βλεννογόνο εφαρμόζεται σταθερή πίεση με αποστειρωμένη γάζα εμβαπτισμένη σε φυσιολογικό ορό. Για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας και της δυσφορίας που προκαλεί, ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή να ενυδατώνει συχνά τα χείλη του και τον ενθαρρύνει να αναπνέει από τη μύτη και όχι από το στόμα. Αρκετοί ασθενείς ανακουφίζονται πίνοντας μικρές γουλιές νερό σε τακτά διαστήματα ενώ άλλοι μασώντας μικρά κομμάτια πάγου. Τέλος ο νοσηλευτής φροντίζει ώστε ο ασθενής να διατηρεί ένα καλό επίπεδο ενυδάτωσης και καταγράφει το ισοζύγιο προσλαμβανόμενων και αποβαλλομένων υγρών (2,11,12,29). Όσον αφορά την πρόσληψη τροφής η οποία εξαιτίας της φλεγμονής και του πόνου που προκαλεί είναι εξαιρετικά δύσκολη

συστήνεται στον ασθενή να τρέφεται με μαλακές ήπιες τροφές και να αποφεύγει τροφές ερεθιστικές για το βλεννογόνο του στόματος όπως πικάντικες, όξινες ή πολύ καυτές (44). Για την πρόληψη των λοιμώξεων η σταθερή προληπτική χρήση αντιμικροβιακών και αντιμυκητιασικών διαλυμάτων στη στοματική κοιλότητα δε συστήνεται. Η υγιεινή των χεριών θεωρείται απαραίτητη για την πρόληψη της μετάδοσης παθογόνων της χλωρίδας του στόματος όπως η *Candida* σε άλλους ουδετεροπενικούς ασθενείς γιατί είναι δυνατόν να μεταδοθούν αν μετά την παροχή φροντίδας και ιδίως μετά την ολοκλήρωση της στοματικής υγιεινής δεν γίνει υγιεινή των χεριών (29).

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για την προστασία δέρματος

Η διάσπαση του δέρματος στους ασθενείς με ουδετεροπενία μπορεί να προκύψει εξαιτίας τραύματος από της συνεχή κατάκλιση, εξαιτίας της διήθησης από όγκο, της κυτταροτοξικής επίδρασης της χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας και της χρήσης επεμβατικών διαγνωστικών ή θεραπευτικών τεχνικών (π.χ. ενδαγγειακών καθετήρων) (11,29). Ο νοσηλευτής οφείλει να παρακολουθεί τα σημεία πίεσης για την αποφυγή τραύματος από κατάκλιση και να εκτιμά κάθε 8 ώρες την γενική κατάσταση του δέρματος. Φροντίζει ώστε ο ασθενής να διατηρεί ένα καλό επίπεδο υγιεινής με καθημερινό πλύσιμο του σώματος με ήπιο καθαριστικό και προσεκτικό στέγνωμα χωρίς τριβή, για τη μείωση του αριθμού των παθογόνων που αποικίζουν το δέρμα. Παράλληλα φροντίζει για την ενυδάτωση του δέρματος με ενυδατικές κρέμες για τη διατήρηση της ακεραιότητας του και την ανακούφιση από τον κνησμό. Η χρήση των ενυδατικών κρεμών πρέπει να γίνεται με τρόπο που να εμποδίζει την επιμόλυνση τους, γιατί έχει καταγραφεί στη βιβλιογραφία πρόκληση επιδημίας από χρήση ενυδατικής κρέμας, η οποία είχε επιμολυνθεί λόγω κακής πρακτικής (2). Επιπλέον επειδή το περίνεο είναι σημείο συχνής εντόπισης δερματικών λοιμώξεων, φροντίζει ώστε ο ασθενής μετά από κάθε χρήση της τουαλέτας, να εφαρμόζει σωστή υγιεινή με πλύσιμο με νερό και σαπούνι και προσεκτικό στέγνωμα χωρίς τριβή, με κίνηση από μπροστά προς τα πίσω αν πρόκειται για γυναίκα ασθενή (7,8,9,11,29).

Εκπαίδευση του αρρώστου

Η καθημερινή και συνεχής επαφή του νοσηλευτή με τους αρρώστους, του παρέχει τη δυνατότητα εκπαίδευση τους με σκοπό ο ασθενής με ουδετεροπενία να είναι ενεργός συμμετέχων στη θεραπευτική του, η οποία συνήθως είναι μακράς διάρκειας και ψυχοφθόρα για τον ίδιο και τους οικείους του. Ο ασθενής πρέπει να εκπαιδευτεί έτσι ώστε να γνωρίζει ποιες πρακτικές πρέπει να ακολουθεί και ποιες να αποφεύγει για να μην εκτίθεται σε λοιμογόνους παράγοντες. Πρέπει να ξέρει πότε αναμένεται να συμβεί η μεγαλύτερη πτώση των λευκών του αιμοσφαιρίων μετά τη θεραπεία προκειμένου να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός και τον κίνδυνο λοίμωξης ανάλογα με το βαθμό της ουδετεροπενίας (2,29,8). Διδάσκεται τη σημαντικότητα της υγιεινής των χεριών, πότε απαραίτητως πρέπει να πλένει τα χέρια του και το πόσο σημαντικό είναι τα στεγνώνει καλά με χρήση πετσέτας αποκλειστικής χρήσης από τον ίδιο. Διδάσκεται για τη σημαντικότητα της διατήρησης της υγιεινής του σώματος του και της διατήρησης καλού επιπέδου ενυδάτωσης του και την αποφυγή πρακτικών που μπορεί να δημιουργήσουν μικροτραυματισμούς, όπως το ξύρισμα οι άντρες ή χρήση τη ταμπόν κατά την εμμηνορρυσία οι γυναίκες. Επιπλέον διδάσκεται ώστε να αποφεύγει τη κοινή χρήση εξοπλισμού κατά τη σίτιση όπως ποτήρια, κουτάλια κλπ και τη σημαντικότητα της υγιεινής του στόματος όσον αφορά το πότε και πως πρέπει να εφαρμόζεται. Επειδή η έγκαιρη αντιμετώπιση αρχόμενης λοίμωξης είναι ιδιαίτερα σημαντική ο ασθενής εκπαιδευτεί ώστε να γνωρίζει ποια είναι τα σημεία και τα συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη και να τα αναφέρει άμεσα στο γιατρό ή το νοσηλευτή

του αν νοσηλεύεται ή να προσέλθει γρήγορα στο νοσοκομείο. Ο ασθενής που μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας βγαίνει εκτός νοσοκομείου, διδάσκεται ώστε να αποφεύγει τους χώρους όπου γίνονται κατασκευαστικά έργα ή υπάρχει συνωστισμός και να αποφεύγει άτομα με μεταδοτικά νοσήματα ή με άτομα στα οποία έγινε εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς. Επίσης ο ασθενής διδάσκεται για το είδος των τροφών που μπορεί να τρώει και για τον τρόπο μαγειρέματος τους προκειμένου να είναι ασφαλής η λήψη τους. Η αποφυγή των επισκέψεων από άτομα που νοσούν γίνεται μέχρι να ολοκληρωθεί ο κύκλος της λοίμωξης αν έχουν εκδηλώσει συμπτώματα ή μέχρι να ολοκληρωθεί ο χρόνος επώασης σε περίπτωση έκθεσης σε άτομο που είχε μεταδοτικό νόσημα. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία δέχονται πληθώρα πληροφοριών και στοιχείων πολλά από τα οποία δυνατόν να μην τα συγκρατήσουν σωστά λόγω της ψυχολογικής επιβάρυνσης. Για τη διασφάλιση της εκπαίδευσης των ασθενών και τη διευκόλυνση της κατανόησης συστήνεται στην εκπαίδευση να συμμετέχουν και οι οικείοι τους και εκτός από την προφορική εκπαίδευση, η νοσηλευτική ομάδα να δίνει στους ασθενείς τις απαραίτητες πληροφορίες και σε έντυπη μορφή (2,29).

Παρεμβάσεις νοσηλευτή επιτήρησης λοιμώξεων

Εκπαίδευση

Στα πλαίσια των καθηκόντων των νοσηλευτών επιτήρησης λοιμώξεων είναι και η εκπαίδευση των εργαζομένων στις ασφαλείς πρακτικές για την πρόληψη των λοιμώξεων. Ασφαλής πρακτική είναι αυτή που βασίζεται σε επιστημονικά τεκμηριωμένη γνώση και ως εκ τούτου είναι η μόνη αποδεκτά σωστή πρακτική. Για πολλές από τις διαδικασίες και τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις υπάρχουν συστάσεις από επιστημονικούς φορείς, η γνώση και εφαρμογή των οποίων, είναι προϋπόθεση για τη βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας. Οι Νοσηλευτές και οι άλλοι εργαζόμενοι για να είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη των λοιμώξεων θα πρέπει να γνωρίζουν ποιες είναι οι πρακτικές υψηλού κινδύνου για τη μετάδοση παθογόνων και ποιες οι συστάσεις για την παροχή ασφαλούς φροντίδας. Η συνεχής εκπαίδευση είναι απαραίτητη για την απόκτηση της νέας γνώσης και την εγκατάλειψη παρωχημένων πρακτικών. Συχνά οι διαδικασίες και πρακτικές στη καθημερινή νοσηλευτική πρακτική δε βασίζονται στην τεκμηριωμένη γνώση αλλά στην παράδοση και τις συνήθειες του κάθε κλινικού χώρου. Η εκπαίδευση των νοσηλευτών και των εργαζομένων στο χώρο του νοσοκομείου και παράλληλα η κατάρτιση πρωτοκόλλων για τις διαδικασίες φροντίδας θα οδηγήσει στην έλλειψη διακύμανσης, στην αποφυγή λαθών, και στην ευκολότερη εντόπιση σημείων που θέτουν σε κίνδυνο την ποιότητα της διαδικασίας (6,30).

Επιτήρηση των λοιμώξεων

Μια από τις κύριες αρμοδιότητες του νοσηλευτή επιτήρησης είναι η επιτήρηση των λοιμώξεων. Η επιτήρηση θεωρείται απαραίτητο στοιχείο ενός προγράμματος πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι επιτήρησης: η επιτήρηση αποτελέσματος και η επιτήρηση διαδικασιών. Η επιτήρηση αποτελέσματος παρέχει στοιχεία σχετικά με τα ποσοστά λοιμώξεων στο νοσοκομείο, παρακολουθεί τις διακυμάνσεις εκδήλωσης επιδημιολογικά σημαντικών παθογόνων όπως: των πολυανθεκτικών μικροβίων, του *C.difficile*, των λοιμώξεων από λεγεωνέλλα ή ασπέργιλλο στους ουδετεροπενικούς ασθενείς. Η επιτήρηση αποτελέσματος αποτελεί ιδιαίτερα επίπονη διαδικασία, απαιτεί τη συγκέντρωση πληθώρας δεδομένων από διάφορες πηγές όπως από το μικροβιολογικό εργαστήριο, το ακτινολογικό εργαστήριο, το φαρμακείο του νοσοκομείου και από το φάκελο του αρρώστου κλπ. Η εφαρμογή προληπτικών παρεμβάσεων για την αποφυγή ή μείωση των λοιμώξεων, γίνεται σε δεύτερο χρόνο μετά την αξιολόγηση των πληροφοριών που παρέχει. Στην αξιολόγηση της επιτήρησης αποτελέσματος δεν αναδεικνύεται τόσο η συμμετοχή της ποιότητας ή μη της εργασίας του εργαζόμενου γιατί

συναξιολογούνται και άλλες παράμετροι στην πρόκληση λοίμωξης όπως η εργασία των άλλων επαγγελματιών κατηγοριών εκτός των νοσηλευτών, το υλικό ή ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται, η υποκείμενη κατάσταση του αρρώστου, ο φόρτος εργασίας (45,46). Η επιτήρηση διαδικασιών, παρακολουθεί διαδικασίες που σχετίζονται με την πρόληψη των λοιμώξεων, και βοηθά στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων που εφαρμόζονται. Πλεονέκτημα της επιτήρησης διαδικασιών είναι ότι συμβάλει στην άμεση βελτίωση της φροντίδας, γιατί φροντίζει με την άμεση σύσταση και επισήμανση της σωστής πρακτικής στην ταχεία διόρθωση των λαθών. Αποτελεί ένα σημαντικό συνεχές εκπαιδευτικό εργαλείο, το οποίο βοηθά στην ταχεία μεταφορά της γνώσης στο άμεσο πεδίο της φροντίδας. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της επιτήρησης διαδικασιών είναι ότι οι εργαζόμενοι νοιώθουν περισσότερο υπόλογοι για το τελικό αποτέλεσμα της φροντίδας, γιατί παρουσιάζεται μέχρι σε πιο σημείο μπορεί ένας εργαζόμενος να επηρεάσει το τελικό αποτέλεσμα, δηλαδή την εκδήλωση ή μη λοίμωξης μέσω της επισήμανσης του λάθους και της παρουσίασης του τρόπου που ο ίδιος κάνει τις διαδικασίες (45,46). Η επιτήρηση διαδικασιών γίνεται με τη χρήση ειδικών εργαλείων ελέγχου (audit tools) με τα οποία ελέγχονται αναλυτικά τα βήματα της διαδικασίας που επιτηρείται (47). Υπάρχουν έτοιμα εργαλεία ελέγχου τα οποία μπορεί να χρησιμοποιήσει ο νοσηλευτής επιτήρησης λοιμώξεων αλλά μπορεί με βάση την αξιολόγηση των αναγκών του νοσοκομείου να προβεί στη δημιουργία εργαλείων για την επιτήρηση διαδικασιών που απαιτούν άμεση βελτίωση. Η επιτήρηση διαδικασιών μπορεί να γίνει και με τη χρήση της «Δέσμης» μέτρων (bundle). Μια Δέσμη μέτρων αποτελείται από 4 με 5 απλά μέτρα, κάθε ένα από τα οποία είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο για την αποτελεσματικότητα του στην πρόληψη των λοιμώξεων και στοχεύει σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Η δέσμη βασίζεται στην παραδοχή ότι λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης της μετάδοσης των παθογόνων, κανένα μέτρο από μόνο του δεν είναι καθοριστικά αποτελεσματικό στην αποφυγή της λοίμωξης ενώ η ταυτόχρονη εφαρμογή των σημαντικών προληπτικών μέτρων αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης του επιθυμητού αποτελέσματος (48). Για παράδειγμα η Δέσμη μέτρων για την πρόληψη της βακτηριαιμίας από τη χρήση καθετήρα απαρτίζεται από τα εξής επιμέρους μέτρα: υγιεινή των χεριών πριν την τοποθέτηση του κεντρικού καθετήρα, αντισηψία του σημείου εισόδου με γλυκονική χλωρεξιδίνη 2%, πλήρη ενδυμασία του ατόμου που θα κάνει την εισαγωγή του καθετήρα με σκούφο, μάσκα, αποστειρωμένη ρόμπα και γάντια, πλήρης κάλυψη του αρρώστου με μεγάλο αποστειρωμένο πεδίο και τέλος καθημερινή αξιολόγηση της αναγκαιότητας ύπαρξης του καθετήρα για έγκαιρη αφαίρεση. Μία επιτυχής προσπάθεια εφαρμογής της παραπάνω Δέσμης μέτρων η οποία και οδήγησε σε μείωση των ποσοστών βακτηριαιμίας από τη χρήση καθετήρα κατά 60%-70% έγινε από τον Pronovost σε 108 ΜΕΘ στις ΗΠΑ και τα υψηλά ποσοστά μείωσης της λοίμωξης παρέμειναν ακόμα και 4 χρόνια μετά την εφαρμογή της Δέσμης (49,50).

Επιτήρηση καθαριότητας

Στις αρμοδιότητες του νοσηλευτή επιτήρησης λοιμώξεων, είναι η εκπαίδευση των εργαζομένων της καθαριότητας και η επίβλεψη των σχετικών διαδικασιών. Παρέχει εκπαίδευση στους εργαζομένους της καθαριότητας σχετικά με τις διαδικασίες καθαρισμού, τη σωστή χρήση των απολυμαντικών και πως πρέπει αυτά να προσαρμόζονται για την κάλυψη εκτάκτων αναγκών, όπως σε συρροή κρουσμάτων από επιδημιολογικά σημαντικά παθογόνα, κατά την εκτέλεση κατασκευαστικών έργων ή σε περίπτωση διασποράς μολυσματικού υλικού. Τέλος εκπαιδεύει τους εργαζόμενους για τη σωστή απολύμανση του εξοπλισμού καθαριότητας μετά τη χρήση του προκειμένου αυτός να παραμένει ασφαλής και μην αποτελεί πηγή διασποράς παθογόνων. Τα παθογόνα επιβιώνουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα πάνω στις επιφάνειες οι οποίες εμπλέκονται στη μετάδοση τους όχι άμεσα αλλά έμμεσα όταν αγγίζονται με τα χέρια και στη

συνέχεια δεν ακολουθεί υγιεινή των χεριών (37,38). Επιπλέον οι επιφάνειες εμπλέκονται στη μετάδοση παθογόνων είτε μέσω άμεσης επαφής, είτε μέσω της δημιουργίας αερολύματος (29). Το επίπεδο καθαριότητας για το νοσοκομειακό τμήμα στο οποίο παρέχεται άμεσα φροντίδα στους ουδετεροπενικούς ασθενείς είναι αποδεκτό μόνο όταν το 100% των επιφανειών είναι καθαρό. Οι οριζόντιες επιφάνειες, οι επιφάνειες που αγγίζονται συχνά και τα σημεία όπως οι γρίλιες των παραθύρων, αλλά και τα σημεία όπου δυνατόν να υπάρχουν πουλιά πρέπει να είναι καθαρά ελεύθερα από σκόνη, πούπουλα και περιττώματα πουλιών (29). Στους χώρους όπου νοσηλεύονται ουδετεροπενικοί ασθενείς, θα πρέπει να αποφεύγεται η ύπαρξη ψευδοροφών γιατί συγκεντρώνεται σε αυτές αρκετή σκόνη η οποία δύσκολα καθαρίζεται. Η επιτήρηση της καθαριότητας γίνεται σε συνεργασία με τον Προϊστάμενο νοσηλευτών, ο οποίος οφείλει να γνωρίζει ποια είναι η σωστή διαδικασία καθαρισμού προκειμένου να έχει την εποπτεία της. Επιπλέον ο Προϊστάμενος νοσηλευτών φροντίζει ώστε να υπάρχουν τα κατάλληλα απολυμαντικά στο τμήμα του, σύμφωνα με τις συστάσεις των νοσηλευτών επιτήρησης λοιμώξεων. Η επιτήρηση της καθαριότητας γίνεται με οπτική αξιολόγηση και με τη χρήση διαφόρων δεικτών. Η οπτική αξιολόγηση είναι υποκειμενικός τρόπος αξιολόγησης και γίνεται με τη χρήση εργαλείων ελέγχου (audit tools) με τα οποία γίνεται ποσοτικοποίηση των παρατηρήσεων και παρακολούθηση της βελτίωσης ή μη μετά τις συστάσεις (47). Μια οπτικά καθαρή επιφάνεια δε σημαίνει ότι είναι και μικροβιολογικά ή χημικά καθαρή γι' αυτό χρησιμοποιούνται στην επιτήρηση και διάφοροι δείκτες όπως ο έλεγχος της παραμονής ATP στις επιφάνειες μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας καθαρισμού και ο έλεγχος της παραμονής φθορίζουσας ουσίας και οι δύο δείκτες ελέγχουν την εκτέλεση ή μη της διαδικασίας καθαρισμού (50). Η λήψη καλλιεργειών ως μεθοδολογία για την επιτήρηση της καθαριότητας των νοσοκομειακών επιφανειών δε συστήνεται ως ρουτίνα παρά μόνο σε περίπτωση εκδήλωσης επιδημίας (51).

Παρεμβάσεις για την προστασία των αρρώστων από υδατογενή παθογόνα

Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρόκλησης λοίμωξης από παθογόνα τα οποία μπορούν να αναπτυχθούν στο σύστημα ύδρευσης του νοσοκομείου, των οποίων η πρόληψη είναι ιδιαίτερης σημασίας για τους ασθενείς με ουδετεροπενία. Υδατογενή παθογόνα τα οποία συχνά προκαλούν λοίμωξη στους ουδετεροπενικούς ασθενείς ενδεικτικά είναι τα εξής: *Legionella pneumophila*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, *Penicillium spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* και άλλα Gram-, nontuberculous mycobacteria, και amoeba-associated bacteria (52). Η πρόκληση λοίμωξης, γίνεται μετά από πόση του νερού ή μετά από εισπνοή μολυσμένων υδρατμών κατά τις διαδικασίες υγιεινής του αρρώστου αλλά και κατά τη χρήση υγραντήρων οξυγόνου και νεφελποιητών φαρμάκων. Επίσης η πρόκληση λοίμωξης γίνεται μετά από επαφή με εργαλεία και επιφάνειες, για τον καθαρισμό των οποίων χρησιμοποιείται το νερό του νοσοκομείου (29,52). Ο νοσηλευτής επιτήρησης λοιμώξεων φροντίζει να γίνονται σε τακτά διαστήματα οι εξής διαδικασίες επιτήρησης: μικροβιολογικός έλεγχος του νερού, έλεγχος του συστήματος ύδρευσης για *Legionella* και μέτρηση της χλωρίωσης του νερού και σε περίπτωση χρήσης δεξαμενών ύδατος επιτηρεί τις διαδικασίες προληπτικού καθαρισμού τους. Το CDC συστήνει ο έλεγχος για *Legionella* να γίνεται μόνο σε τμήματα νοσηλείας ασθενών υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα όμως με ειδικούς που ασχολούνται με την ύδρευση, ο έλεγχος όλου του συστήματος παροχής νερού του νοσοκομείου, είναι η ασφαλέστερη πρακτική, γιατί ανάλογα με τη ζήτηση και την πίεση ροής, μετακινείται από τον έναν χώρο στον άλλον ποσότητα νερού, άρα και τα παθογόνα που δυνατόν να έχουν αναπτυχθεί. Η συχνότητα του ελέγχου στα διάφορα τμήματα γίνεται μετά από εκτίμηση του κινδύνου λοίμωξης και στόχος της είναι, η έγκαιρη ανίχνευση μικροβιακής ανάπτυξης για την εφαρμογή των διαδικασιών εξυγίανσης. Η πλήρης απουσία της *Legionella*, σε ένα υδραυλικό σύστημα που ήδη λειτουργεί και έχει αναπτυχθεί το μικρόβιο, είναι ανέφικτη, για αυτό ο στόχος

είναι, η διατήρηση όσο το δυνατόν χαμηλότερων επιπέδων. Σε τμήματα που νοσηλεύονται ουδετεροπενικοί ασθενείς τα επίπεδα *Legionella* συστήνεται να διατηρούνται <250cfu/L και το έναυσμα για εφαρμογή διαδικασιών εξυγίανσης είναι η ανίχνευση επιπέδων γύρω στις 50cfu/L (52). Οι διαδικασίες εξυγίανσης σε ανίχνευση υδατογενών παθογόνων είναι: η χλωρίωση του νερού, και η αύξηση της θερμοκρασίας του και νοσηλευτής επιτήρησης συνεργάζεται με τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου προκειμένου να γίνουν οι παραπάνω ενέργειες. Αν η ανίχνευση παθογόνων περιορίζεται μόνο τοπικά συστήνει το άνοιγμα της βρύσης για την αποφυγή χρήσης στάσιμου νερού η όποια ευνοεί την ανάπτυξη παθογόνων. Η χρήση βρυσών των οποίων η λειτουργία δεν γίνεται χειροκίνητα, παρόλο που ευνοεί την αποφυγή επαναμόλυνσης των χεριών κατά το κλείσιμό της, έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη υδατογενών παθογόνων, γιατί η πίεση του νερού είναι μικρότερη και μετά το κλείσιμο της παραμένει εντός της στάσιμη στήλη νερού (50). Ένα άλλο μέτρο το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί, είναι η χρήση φίλτρων τοπικά για τη συγκράτηση παθογόνων των οποίων όμως αν η απολύμανση και η αντικατάσταση δεν είναι η ενδεδειγμένη μπορεί να λειτουργήσουν τα ίδια ως reservoir μετάδοσης (50). Τέλος ο νοσηλευτής λοιμώξεων, κάνει επιτήρηση πληθώρας διαδικασιών που γίνονται στο νοσοκομείο και για τις χρησιμοποιείται το νερό όπως: η απολύμανση του εξοπλισμού οξυγονοθεραπείας και η χρήση αποστειρωμένου ύδατος στο γέμισμα των υγραντήρων οξυγόνου και η απολύμανση των βρυσών έτσι ώστε να τηρούνται οι συστάσεις (47).

Παρεμβάσεις για την προστασία των αρρώστων από παθογόνα κατά την εκτέλεση κατασκευαστικών έργων

Η διενέργεια κατασκευαστικών έργων στο νοσοκομείο, εμπεριέχει τον κίνδυνο πρόκλησης λοιμώξεων από μύκητες γιατί απελευθερώνονται σπόροι τους σε μεγάλες ποσότητες. Μικροβιολογικός έλεγχος του αέρα σε χώρους νοσηλείας ουδετεροπενικών αρρώστων δε συστήνεται να γίνεται σε τακτά διαστήματα από το νοσηλευτή λοιμώξεων, παρά μόνο σε περίπτωση επιδημίας. Η μεθοδολογία της διαδικασίας μικροβιολογικού ελέγχου του αέρα δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένη, αναφέρεται όμως ότι για την ύπαρξη αξιόπιστων αποτελεσμάτων θα πρέπει να ελέγχεται όγκος αέρα το λιγότερο 1000 l (11). Πριν από οποιοδήποτε κατασκευαστικό έργο εντός του νοσοκομείου, συστήνεται να γίνεται από το νοσηλευτή επιτήρησης λοιμώξεων, την τεχνική Υπηρεσία και τους άμεσα εμπλεκόμενους στα κατασκευαστικά έργα, εκτίμηση του κινδύνου πρόκλησης λοίμωξης στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή διασποράς της σκόνης με κατασκευή εμποδίων σταθερών και αδιαπέραστων από σκόνη και τοποθέτηση κολλητικού τάπητα στην έξοδο του εργοταξίου φια τη συγκράτηση της σκόνης των υποδημάτων. Λαμβάνεται μέριμνα για την τροφοδοσία των τμημάτων που νοσηλεύονται ουδετεροπενικοί ασθενείς με υλικά και εξοπλισμό έτσι ώστε να προστατεύονται από την έκθεση σε σκόνη. Απομονώνεται η περιοχή των έργων έτσι ώστε να μη χρησιμοποιείται για τη διέλευση πολιτών, ασθενών και εργαζομένων. Τέλος δίνονται συστάσεις να αποφεύγεται η περιοχή των κατασκευαστικών έργων από τους ουδετεροπενικούς ασθενείς, και από τους εργαζόμενους των τμημάτων νοσηλείας τους. Τέλος δίνει συστάσεις και επιβλέπει την εντατικοποίηση των διαδικασιών καθαρισμού των περιοχών που εκτίθενται στην σκόνη (29).

Συμπέρασμα

Οι λοιμώξεις συνδέονται με αύξηση της νοσηρότητα και της θνητότητας στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, ομάδα ασθενών έτσι και αλλιώς ιδιαίτερα καταβεβλημένων από μακροχρόνιες και επίπονες θεραπευτικές πρακτικές. Η πρόκληση λοιμώξεων που θα μπορούσαν να αποφευχθούν είναι απαράδεκτη και ασύμβατη με την έννοια της παροχής φροντίδας υγείας

σύμφωνα με το “first do no harm”. Η νοσηλευτική φροντίδα, πρέπει να προάγει την υγεία των αρρώστων και σε καμία περίπτωση να μη λειτουργεί ως αιτία επιβάρυνσης για αυτό η πρόληψη των λοιμώξεων που μπορούν να αποφευχθούν, πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στην παροχή φροντίδας. Βέβαια η πρόληψη είναι επίπονη διαδικασία και σίγουρα δεν είναι αποκλειστικής ευθύνης μιας μόνο επαγγελματικής ομάδας ούτε μόνο των ειδικών που ασχολούνται με την πρόληψη των λοιμώξεων. Η πρόληψη και ευθύνη, και για την επίτευξη των καλλίτερων δυνατών αποτελεσμάτων, απαιτείται ομαδική προσέγγιση και καλή συνεργασία όλων όσων εμπλέκονται στη νοσηλεία των ουδετεροπενικών αρρώστων: Διοίκησης, Επιτροπής Νοσοκομειακών λοιμώξεων, Επαγγελματιών που εμπλέκονται στην άμεση παροχή φροντίδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *CID*, 2011;53(8):798-806.
2. Hayes-Lattin B, Leis JF, Maziarz RT. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:373-381.
3. Donksey C. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *CID* 2004; 39:219-226.
4. Viscoli C, Vamier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *CID* 2005; 40:S240-245.
5. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *Journal of Hospital Infection*, 2003;54:258-266.
6. Centres for Diseases Control and Prevention (CDC). Precautions: Preventing transmission of infectious agents in Healthcare settings 2007. Available for <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf> accessed 3-10-2012.
7. Sipsas N, Bodey G, Kontogiannis D. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;13(6):1103-1113.
8. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *CID* 2004; 39:S53-55.
9. Nirenberg A, Bush AP, Davis A, et al. Neutropenia: state of knowledge part I. *Oncology Nursing Forum* 2006;33(6):1193-1201.
10. Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press. 1999.
11. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing Infectious Complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 15:1143-1238.
12. Clinical guideline. NICE, National Collaborating Center for Cancer. Neutropenic sepsis: Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. September 2012: 1-262.
13. Lasey S, Cox K. Nursing: key to quality improvement. *Pediatr Clin N. Am* 2009;56:975-985.
14. Ingersoll G. Nurse-sensitive outcomes of advanced practice. *Journal of Advanced Nursing*, 2000;32(5):1272-1281.
15. Morrow L, Kollef M. Recognition and prevention of nosocomial pneumonia in the intensive care unit and infection control in mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010;(38)8:S352-S362.
16. Centres for Diseases Control and Prevention (CDC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. 2011. Available for: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf> accessed 1/11/2012.

17. Healthcare Infection Control Practices advisory committee (HICPAC). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Available for: <http://safecarecampaign.org/Media/pdf/cdc-hicpac.pdf>. accessed 1/11/2012.
18. Anderson D, Kaye K, Classen D et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:S51-S61.
19. Hugonnet S. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Arch Pediatric Adolosc Med* 2006;160(8):832-836.
20. Stone P, Pogorzelska M, Kunches L, et al. Hospital staffing and health-care associated infections: A systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:937-944.
21. Hugonnet S, Chevrolet JC, Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35:76-81.
22. Griffiths P, Renz A, Hughes J, et al. Impact of organization and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *Journal of Hospital Infection* 2009; 73: 1-14.
23. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J et al. The importance of leadership in preventing Health-care associated infection: results of a multisite qualitative study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(9): 901-907.
24. Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect Dis* 2006;6:39-45.
25. Bonten M, Austin D, Lipsitch M. Understanding the spread of Antibiotic resistant pathogens in Hospitals: Mathematical models as tools for control. *CID* 2001;33:1739-1746.
26. Beggs C, Noakes C, Shepherd S, et al. The influence of nursing cohorting on hand hygiene effectiveness. *Am J Infect Control* 2006; 34:621-626.
27. Raka L. Lowbury Lecture 2008: infection control and limited resources-searching for the best solutions. *Journal of Hospital Infection* 2009;72: 292-298.
28. Zimmerman P. Help or hindrance? Is current infection control advice applicable in low-and middle –income countries? A review of the literature. *Am J Infect Control* 2007;35:494-500.
29. Yokoe D, Casper C, Dubberke E et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplantation*, 2009;44:495-507.
30. Brannnigan E.T, Murray E, Holmes A. Where does infection control fit into a hospital management structure? *Journal of Hospital Infection* 2009; 73:392-396.
31. Pien B, Sundaram P, Raoof N et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *The American Journal of Medicine*. 2010; 123:819-828.
32. Towns ML, Jarvis WR, Hsuph P. Guideline on blood cultures. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2010;43(4):347-349.
33. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *Journal of Hospital Infection*.2009;73:305-315.
34. Fuller C, Savage J, Besser S et al. ‘The dirty hand in the latex glove’: a study of hand hygiene compliance when gloves are worn. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(12):1194-1199.
35. Pittet D, Allegranzi B, Sax H et al. Evidence-based model for transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006;6:641-652.
36. World Health Organization (WHO). Hand hygiene, technical reference manual. 2009.
37. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
38. Otter J, Yezli S, French G et al. The role played by contamination surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(7): 687-699.
39. Centres for Diseases Control and Prevention (CDC).Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities.2008.

40. Dolan S, et al. APIC position paper: safe injection, infusion, and medication vial practices in health care. *Am J Infect Control* 2012;38:167-172.
41. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee (PIDAC). Best practices document for the management of *Clostridium difficile* in all health care settings 2009.
42. Harris D et al. What infection control interventions should be undertaken to control multi-resistant gram negative bacteria? *CID* 2006;43:S57-61.
43. Allegranzi B, et al. The first Global Patient Safety challenge “clean care is safer care’: from launch to current progress and achievements. *Journal of Hospital Infection* (2007)65(S2): 15-123.
44. Walsh LJ. Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. *Australian Dental Journal* 2010;55(1 suppl):66-77.
45. Lee T, Montgomery O, Marx J et al. Recommended practices for surveillance: association for professionals in infection control. *Am J Infect Control* 2007;35:427-440.
46. Pronovost P, Nolan T, Zeger S et al. How can clinicians measure safety and quality in acute care? *Lancet* 2004; 363:1061-1067.
47. Infection Control Nurses Association (ICNA). Audit tools for monitoring infection control standards 2004.
48. Institute for Healthcare Improvements (IHI). Available for <http://www.ihl.org/explore/Bundles/Pages/default.aspx>. Accessed 10-9-2010.
49. Pronovost P. Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* 2008;36:S171-175.
50. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Eng J Med* 2006;355:2725-2732.
51. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee (PIDAC). Best practices for environmental cleaning for prevention and control of infections in all healthcare settings.2009. Available for www.pidac.ca Accessed 12-9-2012.
52. Exner M, Kramer A, Lajoie L, et al. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control* 2005;33:s26-40.
53. Freije MR. Formulating a risk reduction strategy for waterborne pathogens in hospital water systems. *American Journal of Infection Control*.2005;33:S50-53.

Ιατρική προσέγγιση σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

Ι. Α. Τζάννου

Επικουρική Ιατρός, Αιματολογική Κλινική &
Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Τηλ.: 2132041103

Email: iftzannou@hotmail.com

Περίληψη

Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια είναι μια ομάδα ασθενών με ιδιαίτερη ευπάθεια στις λοιμώξεις και παρά τη σημαντική πρόοδο στην υποστηρικτική αγωγή, οι λοιμώξεις παραμένουν η βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Οι λοιμώξεις που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της ουδετεροπενίας οφείλονται σε βακτήρια, μύκητες και σπανιότερα σε ιούς, όμως σε >50% των περιπτώσεων δεν καθίσταται δυνατή η ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου. Η πηγή της λοίμωξης είναι ενδογενής στο 80% των περιπτώσεων, ενώ για το 20% ευθύνονται εξωγενή παθογόνα που προέρχονται κυρίως από τα χέρια του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού. Η προσπάθεια για την πρόληψη των λοιμώξεων έχει στόχο την αποφυγή έκθεσης του ουδετεροπενικού ασθενούς σε παθογόνα και την ενίσχυση της άμυνάς του. Αρχίζει ήδη πριν από την εγκατάσταση της ουδετεροπενίας με προσεκτική λήψη του ιστορικού, με έμφαση στην προηγηθείσα έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες, και διενέργεια τυχόν απαραίτητων επεμβατικών πράξεων εν ψυχρώ, πριν την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας. Τα γενικά μέτρα ουδετεροπενίας αναφέρονται στις συνθήκες νοσηλείας, την καθημερινή ιατρονοσηλευτική φροντίδα, την ατομική υγιεινή, τη διαίτα και τους κανόνες επισκεπτηρίου. Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των ασθενών με παρατεταμένη ουδετεροπενία στις νοσοκομειακές λοιμώξεις, είναι απαραίτητη η γνώση και η τήρηση από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των βασικών μέτρων πρόληψης (*bundles*). Τέτοιου είδους λοιμώξεις για τις οποίες υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες από το Center for Disease Control (CDC) είναι λοιμώξεις σχετιζόμενες με κεντρικό ενδαγγειακό καθετήρα, γαστρεντερικού από *Clostridium difficile*, σχετιζόμενες με ουροκαθετήρα, κατώτερου αναπνευστικού και λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς παθογόνους μικροοργανισμούς. Σημαντική θέση στην αποφυγή των λοιμώξεων αυτών κατέχει και η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών. Η προληπτική χορήγηση παραγόντων έναντι των συχνότερων παθογόνων (μικροβίων, μυκήτων και ιών) και αυξητικών παραγόντων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου φάνηκε ότι μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 186-202, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ουδετεροπενία, αιματολογικές κακοήθειες, πρόληψη λοιμώξεων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην υποστηρικτική αγωγή των ασθενών με κακοήθη αιματολογικά νοσήματα. Εντούτοις, οι λοιμώξεις παραμένουν η βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Τόσο το νόσημα καθαυτό όσο και η ανοσοκαταστολή από την ειδική θεραπεία προδιαθέτουν σε ανάπτυξη λοιμώξεων (1). Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση λοίμωξης στους ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία είναι η ουδετεροπενία, δηλαδή απόλυτος αριθμός πολυμορφοκυττάρων <500/mm³ ή <1000/mm³ που αναμένεται να μειωθούν σε < 500/mm³ εντός 24 έως 48 ωρών (2). Ήδη από το

1966 αναγνωρίστηκε ο κίνδυνος ανάπτυξης λοιμώξεων σε ασθενείς με ουδετεροπενία. Ο κίνδυνος αυτός δε, φάνηκε ότι μεγιστοποιείται όταν ο αριθμός των ουδετεροφύλων είναι μικρότερος από 100/mm³. Η εμφάνιση πυρετού 38.3 C° σε μια μέτρηση ή >38 C° και διάρκειας >1 ώρας (από το στόμα), που δεν οφείλεται σε φάρμακα ή μετάγγιση ή στην υποκείμενη νεοπλασία, ορίζεται ως εμπύρετος ουδετεροπενία (3). Σημαντικό ποσοστό ασθενών με ουδετεροπενία μετά από χημειοθεραπεία επιπλέκονται με εμπύρετο. Συγκεκριμένα, για τις αιματολογικές κακοήθειες, το ποσοστό των ασθενών που θα εμφανίσουν εμπύρετο ουδετεροπενία μετά από έναν ή περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) υπερβαίνει το 80% (4). Από τους ασθενείς αυτούς, περισσότεροι από 50% έχουν επιβεβαιωμένη ή κρυπτηγενή λοίμωξη, παρά το γεγονός ότι πολύ συχνά η λοίμωξη αυτή δεν συνοδεύεται από τυπικά κλινικά συμπτώματα (5). Στην προσπάθεια πρόληψης των λοιμώξεων, βασικούς άξονες συνιστούν η αποφυγή έκθεσης του ουδετεροπενικού ασθενούς σε παθογόνα, η ενίσχυση της άμυνας του και η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση οποιασδήποτε λοίμωξης εν τω γεννάσθαι.

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΕΠΙ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ

Ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων στους ουδετεροπενικούς ασθενείς ποικίλει είναι ανάλογα με το βαθμό της ουδετεροπενίας, την ταχύτητα εγκατάστασης και τη διάρκειά της. Η βαρύτητα της ουδετεροπενίας εξαρτάται από την ένταση της χορηγηθείσας χημειοθεραπείας, τη σύγχρονη χορήγηση ή μη ακτινοθεραπείας, το είδος και το στάδιο του υποκείμενου νοσήματος και το βαθμό διήθησης του μυελού των οστών. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ίδιο τον ασθενή που προδιαθέτουν σε εμφάνιση λοιμώξεων είναι η προχωρημένη ηλικία (>65 ετών), η κακή κατάσταση ικανότητας και η παρουσία συνοδών παθήσεων (6).

Στους ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, εκτός από την ουδετεροπενία, συχνά συνυπάρχουν και άλλες αιτίες που αυξάνουν την ευαισθησία τους στις λοιμώξεις. Το βασικό νόσημα καθεαυτό είναι δυνατό να προκαλεί ανοσοανεπάρκεια, όπως πχ συμβαίνει στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία ή στο Πολλαπλούν Μυέλωμα όπου παρατηρείται ελάττωση των γ-σφαιρίνων. Επίσης, η ανατομική εντόπιση μιας συμπαγούς εστίας, είναι δυνατόν να σχετίζεται με συγκεκριμένες λοιμώξεις (πχ λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού, λόγω ευμεγέθους λεμφώματος μεσοθωρακίου). Η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία προκαλούν βλάβη στο βλεννογόνο του στόματος, το αναπνευστικό επιθήλιο, το ουροθήλιο με αποτέλεσμα απώλεια της άμυνας μέσω των φυσιολογικών ανατομικών φραγμών και εμφάνιση λοιμώξεων μετά από διείσδυση μικροβίων της φυσιολογικής χλωρίδας του ασθενούς στην κυκλοφορία. Οι πολλαπλές νοσηλείες και επανειλημμένη έκθεση σε αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα, οδηγούν σε μεταβολή της φυσιολογική χλωρίδας των ασθενών. Στα πλαίσια διάφορων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, χορηγούνται κορτικοειδή, ανάλογα των πουρινών και νεότεροι παράγοντες στόχευσης, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, που οδηγούν σε περαιτέρω εξασθένιση της άμυνας, μέσω καταστολής της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας (7,8).

Στην πράξη, σύμφωνα με το National Comprehensive Cancer Network (NCCN), οι ασθενείς διακρίνονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εμπυρέτου ουδετεροπενίας, ανάλογα με διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων το υποκείμενο νόσημα, η χορηγούμενη χημειοθεραπεία και η αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας (9) (Πίνακας 1).

Το σύστημα βαθμολόγησης του Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC score) αποτελεί ένα επιπλέον εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου σοβαρών επιπλοκών σε ουδετεροπενικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 16 ετών, με βάση το φορτίο νόσου. Η εκτίμηση επαναλαμβάνεται μετά 24 ώρες νοσηλείας προκειμένου να καθοριστεί οριστικά το επίπεδο κινδύνου (Πίνακας 2) (10).

Πίνακας 1. Εκτίμηση κινδύνου για εμφάνιση εμπυρέτου ουδετεροπενίας

Ομάδα κινδύνου	Νόσημα/ θεραπεία	Κίνδυνος εμπυρέτου ουδετεροπενίας
Χαμηλού	<ul style="list-style-type: none"> Κλασική ΧΜΘ συμπαγών όγκων Διάρκεια ΟΠ <7 ημ 	Χαμηλός
Ενδιάμεσου	<ul style="list-style-type: none"> Αυτόλογη-ΜΑΚ ΧΛΛ Λέμφωμα Ανάλογα πουρινών Πολλαπλούν μύελωμα Διάρκεια ΟΠ 7-10 ημ 	Υψηλός Εξατομικεύση ανάλογως κλινικής κατάστασης του ασθενούς Ανάλογα πουρινών: ενδιάμεσος κίνδυνος επί μονοθεραπείας, υψηλός όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες
Υψηλού	<ul style="list-style-type: none"> Αλλο-ΜΑΚ ΟΜΛ Alemtuzumab GvHD υπό στεροειδή Διάρκεια ΟΠ >10 ημ 	Υψηλός Εξατομικεύση αναλόγως φάσης βασικού νοσήματος, διάρκειας ουδετεροπενίας και ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

Πίνακας 2. Εκτίμηση κινδύνου σοβαρών επιπλοκών επί ουδετεροπενίας

Κριτήριο	Βαθμολογία
Βαρύτητα νόσου <ul style="list-style-type: none"> Απουσία / ήπια συμπτώματα Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα 	5 3
Απουσία υπότασης	5
Απουσία ΧΑΠ	4
Συμπαγής όγκος ή αιματολογική κακοήθεια χωρίς ιστορικό μυκητιασικής λοίμωξης	4
Εξωτερικός ασθενής	3
Χωρίς αφυδάτωση	3
Ηλικία <60	2
Βαθμολογία >20: κίνδυνος για σοβαρές επιπλοκές <5% & θνητότητα <1% Θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68%, ευαισθησία 71%	

ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Για την πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων, ιδιαίτερη σημασία έχει η γνώση των επιδημιολογικών δεδομένων, τα οποία συνεχώς μεταβάλλονται. Οι λοιμώξεις στους ουδετεροπενικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΜΘ για αιματολογικά νοσήματα, οφείλονται σε βακτήρια, μύκητες και σπανιότερα σε ιούς, που κατά κύριο λόγο ευθύνονται για λοιμώξεις μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ). Κατά τις δεκαετίες του 1950 και 1960, στο μεγαλύτερο ποσοστό καλλιιεργειών από ουδετεροπενικούς ασθενείς απομονώνονταν gram (-) μικρόβια. Μετά το 1980, αυξήθηκε η συχνότητα των gram+ παθογόνων, ενώ τα τελευταία χρόνια gram- και πολυανθεκτικά παθογόνα φαίνεται να είναι υπεύθυνα για βακτηριαμίες των ουδετεροπενικών ασθενών με αυξανόμενη συχνότητα (11-13). Επίσης, αξιοσημείωτη είναι η συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση θανατηφόρων μυκητιασικών λοιμώξεων και η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών candida και ασπέργιλλου, καθώς και νέων ειδών μυκήτων (Πίνακας 3).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι στην πλειοψηφία των επεισοδίων ουδετεροπενικού πυρετού (50-70%), δεν καθίσταται δυνατή η ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου.

Η συχνότερη πύλη εισόδου για τους λοιμογόνους παράγοντες είναι το γαστρεντερικό σύστημα και δευτερευόντως το αναπνευστικό. Η πηγή της λοίμωξης είναι ενδογενής στο 80% των περιπτώσεων και οφείλεται στη φυσιολογική χλωρίδα του ασθενούς, ενώ για το 20% ευθύνονται εξωγενή παθογόνα που προέρχονται κυρίως από τα χέρια του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού από επισκέπτες ή άλλους ασθενείς, καθώς και από το νοσοκομειακό περιβάλλον, τον ιατρικό εξοπλισμό, τις τροφές και τα φάρμακα.

Πίνακας 3. Υπεύθυνα παθογόνα για λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

Βακτήρια	Μύκητες	Ιοί
<ul style="list-style-type: none"> • Gram+: Staph. Epidermidis, Staph. Aureus, Streptococcus spp, Enterococcus spp, Corynebacterium spp • Gram-: Pseudomonas spp, Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Acinetobacter spp, Citrobacter spp 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillus spp • Candida spp (albicans, non-albicans) • Mucorales • Non-Aspergillus hyalohyphomycosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simplex virus I & II • Varicella Zoster Virus • Respiratory Syncytial Virus • Influenza A, B

Τα γενικά μέτρα ουδετεροπενίας είναι απαραίτητα μετά την εγκατάσταση της ουδετεροπενίας και σκοπό έχουν τη μείωση της πιθανότητας απόκτησης νέων παθογόνων από το περιβάλλον του νοσοκομείου και την καταστολή των δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών που ήδη υπάρχουν στον ασθενή, είτε ως φυσιολογική χλωρίδα είτε ως αποικισμός. Ο ακρογωνιαίος λίθος στην πρόληψη των λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, αλλά και σε όλες τις νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι η σχολαστική υγιεινή των χεριών, η οποία περιλαμβάνει αντισηπτικά διαλύματα και σαπούνι. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του CDC, υγιεινή των χεριών απαιτείται πριν από την επαφή με τον ασθενή, πριν από κάθε καθαρό ή άσηπτο χειρισμό στον ασθενή, μετά από την επαφή με τον ασθενή, μετά από έκθεση στα σωματικά του

υγρά ή μετά από επαφή με το άμεσο άψυχο περιβάλλον του ασθενούς. Στην περίπτωση χρήσης γαντιών, πλύσιμο των χεριών απαιτείται τόσο πριν την εφαρμογή όσο και μετά την αφαίρεσή τους (18-21).

Η νοσηλεία σε μονόκλινο θάλαμο είναι αναγκαία μόνο για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ειδικά προστατευτικά μέτρα (γάντια, μάσκα, ποδιά) δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό στην καθημερινή φροντίδα του ασθενούς. Ο δε ασθενής χρειάζεται να φέρει προστατευτική μάσκα μόνο όταν βρίσκεται εκτός του θαλάμου (22). Το επισκεπτήριο είναι σκόπιμο να είναι περιορισμένο, δηλαδή 1-2 άτομα ανά νοσηλεύόμενο, ενώ κρίνεται σκόπιμο να ελέγχονται τα άτομα που εισέρχονται στους θαλάμους των ασθενών και να απαγορεύεται η είσοδος, σε όσους παρουσιάζουν συμπτώματα μεταδοτικού νοσήματος (πυρετός, ρινική συμφόρηση, βήχας, έμετος, διάρροια, εξάνθημα) (17). Τα φυτά δεν επιτρέπονται στους θαλάμους, διότι παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με λοιμώξεις, έχουν απομονωθεί είδη ασπεργίλλου τόσο σε φρέσκα όσο και σε αποξηραμένα φυτά, ενώ gram(-) βακτήρια βρίσκονται στο νερό των ανθοδοχείων (23,24).

Όσον αφορά στη δίαιτα ουδετεροπενίας δεν έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι πράγματι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων ή θανάτου (25). Παρόλα αυτά, σε πολλά είδη φαγητού, κυρίως λαχανικά και κρέας, καθώς και από το νερό έχουν απομονωθεί gram(-) μικρόβια και είδη ασπεργίλλου, γεγονός που έχει οδηγήσει στην ευρεία εφαρμογή της διαίτας αυτής (26,27). Επίσης δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες σχετικά με ποιες τροφές περιλαμβάνει η δίαιτα αυτή, αλλά κάθε κέντρο ακολουθεί τους δικούς του κανόνες. Σε γενικές γραμμές, η δίαιτα ουδετεροπενίας υπαγορεύει κατανάλωση καλά μαγειρεμένου φαγητού, έως 48 ώρες μετά την παρασκευή του και όχι περισσότερο από 20 λεπτά μετά το σερβίρισμα. Απαγορεύονται τα ωμά ή αποξηραμένα φρούτα και τα λαχανικά, εκτός εάν ξεφλουδίζονται προτού καταναλωθούν. Επιτρέπεται η κατανάλωση παστεριωμένων χυμών και γαλακτοκομικών εντός 48 ωρών αφού ανοιχθούν (28,29) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Δίαιτα ουδετεροπενίας

Τροφές	Να αποφεύγονται	Επιτρέπονται
Γάλα-Γιαούρτι	<ul style="list-style-type: none"> Μη παστεριωμένο γάλα-γιαούρτι Ροφήματα-γιαούρτι με προβιοτικά Ανοιγμένες συσκευασίες 	<ul style="list-style-type: none"> Παστεριωμένο, συσκευασμένο γάλα Γάλα σε σκόνη Παστεριωμένο γιαούρτι
Τυρί	<ul style="list-style-type: none"> Μαλακά τυριά (πχ φέτα) Blue cheese Τυριά από μη παστεριωμένο γάλα 	<ul style="list-style-type: none"> Σκληρά τυριά- μαγειρεμένα ή συσκευασμένα Επεξεργασμένα μαλακά τυριά
Αυγά	<ul style="list-style-type: none"> Ωμά ή σπασμένα Σπιτικά φαγητά που περιέχουν ωμά αυγά (πχ μαγιονέζα) 	<ul style="list-style-type: none"> Καλά βρασμένα ή τηγανισμένα Τυποποιημένες τροφές που περιέχουν ωμά αυγά
Κρέας-Ψάρι	<ul style="list-style-type: none"> Ωμό ψάρι Οστρακοειδή Ωμό ή όχι καλά ψημένο κρέας 	<ul style="list-style-type: none"> Καλά ψημένο ψάρι ή κρέας Ψάρι ή κρέας σε κονσέρβα
Ψωμί-Δημητριακά	<ul style="list-style-type: none"> Δημητριακά με ξηρούς καρπούς ή αποξηραμένα φρούτα 	<ul style="list-style-type: none"> Όλα τα υπόλοιπα δημητριακά Ρύζι, μακαρόνια Ψωμί

Φρούτα-Λαχανικά	<ul style="list-style-type: none"> • Άπλυτα φρούτα • Ωμά λαχανικά • Έτοιμες σαλάτες • Αποξηραμένα φρούτα 	<ul style="list-style-type: none"> • Φρέσκα φρούτα καλά πλυμένα και ξεφλουδισμένα • Κομπόστα • Λαχανικά μαγειρεμένα ή κονσέρβα
Γλυκά-Σνακ	<ul style="list-style-type: none"> • Γλυκά που περιέχουν ξηρούς καρπούς ή φρούτα • Παγωτό χύμα 	<ul style="list-style-type: none"> • Φρέσκα κέικ και κρέμες (<24 ώρες) • Παγωτό συσκευασμένο • Συσκευασμένα μπισκότα, σοκολάτα
Ποτά	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλικό νερό • Μεγάλες συσκευασίες χυμών φρούτων 	<ul style="list-style-type: none"> • Νερό βρύσης • Ποτά σε μεταλλικό δοχείο • Χυμοί σε συσκευασία tetrapack • Αλκοολ (με ιατρική άδεια) • Καφές, τσάι, σοκολάτα ρόφημα
Διάφορα	<ul style="list-style-type: none"> • Μη μαγειρεμένα μυρωδικά, καρυκεύματα • Ξηροί καρποί • Παγάκια 	<ul style="list-style-type: none"> • Μαγειρεμένα καρυκεύματα • Σούπες • Αλάτι • Ψημένοι ξηροί καρποί

Ιδιαίτερη σημασία έχει η καθημερινή φροντίδα του δέρματος και της στοματικής κοιλότητας. Κάθε ασθενής που υποβάλλεται σε ΧΜΘ είναι σημαντικό να κάνει καθημερινά λουτρό καθαριότητας με ουδέτερο σαπούνι, με ιδιαίτερη έμφαση στις πτυχές και την περιοχή του περινέου, η οποία πρέπει επιπλέον να καθαρίζεται σχολαστικά μετά από κάθε κένωση, ούρηση και κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως.(17,30) Για τη διατήρηση της ακεραιότητας του δέρματος, τη βελτίωση της ξηρότητας και τη μείωση του κνησμού που συχνά εμφανίζονται μετά από ΧΜΘ, συνιστάται συστηματική χρήση ενυδατικής κρέμας. Πλύσεις στόματος με διάλυμα φυσιολογικού ορού, αποστειρωμένου νερού ή διττανθρακικού νατρίου είναι σκόπιμο να πραγματοποιούνται 4-6 φορές ημερησίως, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα. Εφόσον δεν υπάρχουν αιμορραγικές εκδηλώσεις, ο ασθενής μπορεί να βουρτσίζει τα δόντια του μετά από κάθε γεύμα και τουλάχιστον 3 φορές την ημέρα. Οι τεχνητές οδοντοστοιχίες χρησιμοποιούνται μόνο κατά τη διάρκεια των γευμάτων και καθαρίζονται αμέσως μετά. Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό έχει την υποχρέωση να εκπαιδεύει, να ελέγχει και να συμβουλεύει τον ουδετεροπενικό ασθενή για την περιποίηση του δέρματος και της στοματικής κοιλότητας. Στα πλαίσια της καθημερινής εξέτασης του ασθενούς, γίνεται προσεκτική επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας και του δέρματος, μη εξαιρουμένου του περινέου για τυχόν φλεγμονώδεις εστίες ή λύσεις της συνέχειας των ιστών (15,31,32).

ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Η αντιμετώπιση των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και ειδικότερα με οξεία λευχαιμία συνήθως απαιτεί μακροχρόνια νοσηλεία. Οι ουδετεροπενικοί αυτοί ασθενείς εκτίθενται σε ποικιλία αντιβιοτικών φαρμάκων, ενώ συχνά φέρουν κεντρικούς ενδαγγειακούς καθετήρες και ουροκαθετήρες. Ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις. Το πρόβλημα είναι σοβαρότερο στις χώρες της Μεσογείου, όπου η επίπτωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων ανέρχεται στο 12% για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Στην προσπάθεια προστασίας των ουδετεροπενικών ασθενών από λοιμώξεις, θα πρέπει, λοιπόν, να

δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στην αποφυγή και των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Για το λόγο αυτόν, θεωρείται απαραίτητη η γνώση και η τήρηση από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των βασικών μέτρων (bundles) για την πρόληψη συγκεκριμένων λοιμώξεων.

Λοιμώξεις σχετιζόμενες με κεντρικό ενδαγγειακό καθετήρα (Central line associated blood stream infections -CLABSI)

Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς και ειδικά όσοι έχουν υποβληθεί σε αλλο-ΜΑΚ είναι οι πιο ευαίσθητοι σε λοιμώξεις που σχετίζονται με κεντρικό ενδαγγειακό καθετήρα. Τα περισσότερα δεδομένα για τις CLABSI προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, όμως φαίνεται ότι ανάλογα είναι τα στοιχεία και για τους ασθενείς που νοσηλεύονται εκτός ΜΕΘ. Οι CLABSI συχνά επιβάλλουν την αφαίρεση του κεντρικού καθετήρα, οδηγούν σε παράταση της νοσηλείας για διάμεσο χρόνο 25 ημερών και σπάνια έχουν ως αποτέλεσμα το θάνατο (33).

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη CLABSI, εκτός από την ουδετεροπενία, έχουν αναγνωριστεί η τοποθέτηση του καθετήρα σε μηριαία φλέβα, το υψηλό μικροβιακό φορτίο στην περιοχή εισαγωγής ή στα σημεία σύνδεσης με τη συσκευή έγχυσης, η μεγάλη διάρκεια παραμονής του καθετήρα και η αυξημένη συχνότητα χειρισμών (34-36). Το Center for Disease Control (CDC) προτείνει πέντε βασικά μέτρα πρόληψης έναντι των CLABSI. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που χειρίζεται ασθενείς υψηλού κινδύνου οφείλει να γνωρίζει και να τηρεί τους κανόνες αυτούς. Συγκεκριμένα, κατά την τοποθέτηση του ενδαγγειακού καθετήρα απαιτείται καλή αντισηψία των χεριών και χρήση όλων των προστατευτικών μέτρων, δηλαδή μάσκας, αποστειρωμένων γαντιών, ποδιάς και καλύμματος κεφαλής. Το δέρμα του ασθενούς καθαρίζεται με αντισηπτικό διάλυμα χλωρεξιδίνης. Συνιστάται αποφυγή τοποθέτησης του καθετήρα σε μηριαία φλέβα, εφόσον αυτό είναι δυνατό. Τέλος, ενδαγγειακοί καθετήρες που δεν είναι πλέον απαραίτητοι ή εμφανίζουν σημεία φλεγμονής πρέπει να αφαιρούνται το συντομότερο (34,37).

Επιπρόσθετα χρήσιμα μέτρα για την πρόληψη των CLABSI είναι η αντισηψία των στομιών του καθετήρα για 15 sec πριν από κάθε χειρισμό κατά την καθημερινή πρακτική και η κάλυψη της πύλης εισόδου του καλύπτεται με αποστειρωμένη γάζα (38). Ειδικά η χρήση σπόγγων εμποτισμένων με χλωρεξιδίνη φάνηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης CLABSI, έναντι των απλών επιθεμάτων (39,40). Η τοπική εφαρμογή αντιβιοτικών δε συνιστάται, δεδομένου ότι αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης μυκήτων και ανθεκτικών παθογόνων στην περιοχή. Η αντικατάσταση των κεντρικών ενδαγγειακών καθετήρων ανά τακτά χρονικά διαστήματα δεν προφυλάσσει από λοιμώξεις, θεωρείται όμως σκόπιμη, η τακτική αντικατάσταση των συσκευών έγχυσης από τις οποίες χορηγούνται προϊόντα αίματος ή παρεντερική σίτιση (34).

Λοιμώξεις γαστρεντερικού από *Clostridium difficile* (CDI)

Η CDI είναι μια ενδοκοιλιακή λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από διαρροϊκό σύνδρομο και κοιλιακό άλγος, σχετίζεται δε με προηγηθείσα έκθεση σε αντιβιοτικά. Το *Clostridium difficile* προκαλεί λοιμώξεις σε 10% των ουδετεροπενικών ασθενών και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στις κλινικές, επειδή μεταδίδεται εύκολα, διότι δημιουργεί σπόρια που είναι ανθεκτικά στα κλασικά αντισηπτικά και τα αλκοολούχα διαλύματα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αντισηψία χεριών. Τα σπόρια αυτά επιμολύνουν το νοσοκομειακό περιβάλλον (41,42). Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά το 2000 έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των κρουσμάτων στην Ευρώπη. Σύμφωνα με στοιχεία του CDC, 10%-30% των τροφίμων ιδρυμάτων μακράς φροντίδας είναι ασυμπτωματικοί φορείς *C. Diff*, ενώ το 1/3 των αποικισμένων ασθενών θα παρουσιάσει CDI εντός δύο εβδομάδων από τη λήψη αντιβιοτικού (43).

Το *Cl. Diff.* μεταδίδεται πολύ εύκολα τόσο από τα χέρια του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού όσο και από τα αντικείμενα που βρίσκονται στο περιβάλλον του ασθενούς.

Επομένως, η σωστή υγιεινή των χεριών του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού έχει ύψιστη σημασία. Ο κλινικός ιατρός είναι σημαντικό να αποφεύγει κατά το δυνατόν τη χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών, ενώ οι ιατροί του μικροβιολογικού εργαστηρίου έχουν υποχρέωση να ενημερώνουν άμεσα τους θεράποντες επί θετικών καλλιιεργειών, ώστε να απομονώνεται ο ασθενής που παρουσιάζει CDI (43-45). Πάντως, το CDC προτείνει να απομονώνονται όλοι οι ασθενείς που εμφανίζουν περισσότερες από τρεις διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών. Στην εκτίμηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, ο θεράπων ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν ότι η ανίχνευση τοξίνης του κλωστηριδίου στα κόπρανα έχει ευαισθησία 70-80% και, όπου είναι διαθέσιμη, η PCR είναι προτιμητέα.

Μέτρα επαφής εφαρμόζονται καθ' όλη τη διάρκεια του διαρροϊκού συνδρόμου, κατά προτίμηση έως 48 ώρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Τα άτομα που εισέρχονται στο θάλαμο του ασθενούς πρέπει να χρησιμοποιούν γάντια και ποδιές, τα οποία αφαιρούνται άμεσα πριν την έξοδο από το θάλαμο. Πριν την έξοδο από το θάλαμο είναι σημαντικό το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό. Σε μονάδες δε με αυξημένη επίπτωση CDI, συνιστάται η ευρεία χρήση γαντιών (43,44,46).

Λοιμώξεις σχετιζόμενες με ουροκαθετήρα (Catheter Associated Urinary Tract Infections (CAUTI)).

Η CAUTI είναι η συχνότερη ενδονοσοκομειακή λοίμωξη. Μπορεί να προκαλέσει βακτηριαμία που οδηγεί στο θάνατο 10% των ασθενών (47). Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη CAUTI έχουν αναγνωριστεί ή ανοσοκαταστολή, το θήλυ φύλο, η ηλικία >65 ετών και ο παρατεταμένος καθετήριασμός. Η αποτελεσματικότερη μέθοδος πρόληψης των λοιμώξεων αυτών είναι η αποφυγή του άσκοπου καθετήριασμού (48). Για το λόγο αυτόν, οι ουροκαθετήρες πρέπει να τοποθετούνται αυστηρά σύμφωνα με τις ενδείξεις, δηλαδή επί οξείας επίσχεσης ούρων, σε βαρέως πάσχοντες για την ακριβή μέτρηση των ούρων, παρηγορητικά σε τερματικούς ασθενείς και σε ειδικές περιεγχειρητικές ή μετατραυματικές περιπτώσεις. Όποτε αυτό είναι εφικτό, προτιμώνται εναλλακτικές μέθοδοι, όπως ο διαλείπων καθετήριασμός ή ο εξωτερικός ουροκαθετήρας (49-52).

Όταν η τοποθέτηση ουροκαθετήρα κριθεί αναγκαία, συνιστάται η χρησιμοποίηση καθετήρα κατά το δυνατόν μικρότερης διαμέτρου και κλειστό σύστημα παροχέτευσης των ούρων. Κατά την τοποθέτηση πρέπει να ακολουθούνται σχολαστικά τα μέτρα αντισηψίας με πλύσιμο χεριών, χρήση αποστειρωμένων γαντιών και εφαρμογή αντισηπτικού στο στόμιο της ουρήθρας. Μεγάλη σημασία έχει η διατήρηση συνεχούς της ροής των ούρων καθ' όλη τη διάρκεια παραμονής του ουροκαθετήρα. Η χρήση αντιβιοτικών για προφύλαξη κατά την τοποθέτηση και τακτική αντικατάσταση του ουροκαθετήρα έχουν εγκαταλειφθεί. Επίσης, δεν είναι σκόπιμη η αντισηψία του έξω στομίου της ουρήθρας και η τοποθέτηση αντισηπτικών ή αντιβιοτικών στον ασκό συλλογής, καθώς αυτές οι πρακτικές φαίνεται ότι προάγουν τον αποικισμό από παθογόνους μικροοργανισμούς και την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (48,50,53,54).

Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (πνευμονία)

Το κατώτερο αναπνευστικό αποτελεί τη συχνότερη εστία λοίμωξης στους ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια. Ο κίνδυνος ανάπτυξης νοσοκομειακής πνευμονίας αυξάνεται περισσότερο παρουσία υπολευκωματιναιμίας, αποικισμού του ανώτερου αναπνευστικού ή του στομάχου, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, πολυοργανικής ανεπάρκειας και έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης (55).

Σύμφωνα με τα βασικά μέτρα για την πρόληψη της νοσοκομειακής πνευμονίας, προτείνεται ο ασθενής να βρίσκεται σε ημικαθιστική θέση έναντι της ύπτιας θέσης, για την καλύτερη αναπνευστική λειτουργία. Παράλληλα, τα φάρμακα που καταστέλλουν το αντανακλαστικό του

βήχα (πχ μείζονα αναλγητικά) είναι καλό να χρησιμοποιούνται σε ελάχιστο βαθμό (56,57). Κατά την οξυγονοθεραπεία και τη βρογχοδιαστολή χρησιμοποιείται αποστειρωμένο ύδωρ, το ανανεώνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Οι πλύσεις της στοματικής κοιλότητας με διάλυμα χλωρεξιδίνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα παθογόνα. Τη μεγαλύτερη σημασία στην πρόληψη της νοσοκομειακής πνευμονίας έχει η αποφυγή της διασωλήνωσης. Σε περίπτωση αναπνευστικής ανεπάρκειας, προτιμάται ο μη επεμβατικός αερισμός. Αν παρόλα αυτά η διασωλήνωση είναι αναπόφευκτη, η προσπάθεια αποσωλήνωσης γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα (55).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλο-ΜΑΚ και είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι σε λοιμώξεις αναπνευστικού συνιστάται να νοσηλεύονται σε ειδικούς θαλάμους όπου ο αέρας ανανεώνεται 12 φορές ανά ώρα και όπου έχουν τοποθετηθεί φίλτρα HEPA (High efficiency Particulate Air), για προστασία από τους μύκητες του περιβάλλοντος. Ειδικά σε περίοδο οικοδομικών εργασιών, ο κίνδυνος λοίμωξης από ασπέργιλλο είναι ακόμα πιο αυξημένος. Προκειμένου να μην εκτίθενται οι ουδετεροπενικοί ασθενείς στη σκόνη του εργοταξίου, τοποθετούνται ειδικοί φραγμοί που σφραγίζουν αεροστεγώς (17,24,58,59).

Τέλος, για την πρόληψη της πνευμονίας στην ευαίσθητη ομάδα των ουδετεροπενικών ασθενών με αιματολογική κακοήθεια, είναι σημαντικό το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να υποβάλλεται με συνέπεια στον ετήσιο αντιγριππικό εμβολιασμό.

Λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς παθογόνους μικροοργανισμούς (Multidrug resistant organisms -MDRO)

Το πρόβλημα της ανάπτυξης πολυανθεκτικών στελεχών στα νοσηλευτικά ιδρύματα λαμβάνει ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις, καθώς περίπου 20% των νοσοκομειακών λοιμώξεων οφείλεται σε MDRO. Τα μικρόβια αυτά είναι ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά και σε ορισμένες περιπτώσεις σχεδόν σε όλα. Οι λοιμώξεις από τέτοιου είδους παθογόνα προκαλούν τα ίδια συμπτώματα όπως τα αντίστοιχα ευαίσθητα παθογόνα, όμως λόγω των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών, οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.(60) Η ομάδα των ασθενών που θίγεται περισσότερο είναι και σε αυτήν την περίπτωση οι υψηλού κινδύνου ανοσοκατασταλαμένοι ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα. Η αντοχή που αναπτύσσεται από τα μικρόβια είναι το αποτέλεσμα της πίεσης που ασκείται από τη χρήση των αντιβιοτικών. Έτσι, λοιπόν, όλο και συχνότερο διαπιστώνονται λοιμώξεις ή αποικισμός από MRSA, VRE, Gram(-) μικρόβια που παράγουν ESBLs, *Klebsiella spp* και άλλα εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *C. difficile* ανθεκτικό στη μετρονιδαζόλη (61,62).

Η αντοχή των μικροβίων είναι κατά κύριο λόγο συνέπεια της λανθασμένης χρήσης αντιβιοτικών, παρόλο που αντοχή είναι δυνατόν να προκύψει και υπό την ενδεδειγμένη αντιβιοτική αγωγή. Πάντως, υπολογίζεται ότι περίπου 50% των χορηγούμενων αντιβιοτικών πιθανώς είναι τα ακατάλληλα. Συχνά παρατηρείται χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς που δεν τα έχουν ανάγκη και αντίθετα καθυστέρηση χορήγησης αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες. Επίσης, δεν είναι σπάνια η υπέρ του δέοντος συνταγογράφηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών ή η χρήση περιορισμένου φάσματος αντιβιοτικών σε βαριές λοιμώξεις. Λάθη διαπιστώνονται και στη δοσολογία των φαρμάκων, με χορήγηση υψηλότερης ή μικρότερης δόσης από την ενδεδειγμένη για το συγκεκριμένο ασθενή, όπως επίσης και στη διάρκεια χορήγησης του αντιβιοτικού. Τέλος, ενώ η αντιβιοτική αγωγή οφείλει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα του αντιβιογράμματος και την κλινική εικόνα του ασθενούς, αυτό δεν αποτελεί πάντα κοινή πρακτική. (63-65) Η κακή πρακτική στη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών είναι αποκλειστική ευθύνη του ιατρού και ο ιατρός υποχρεούται να φροντίσει να τη διορθώσει.

Όσον αφορά στον περιορισμό της διασποράς των λοιμώξεων από MDRO, απαιτείται κατ' αρχάς ταχεία αναγνώριση και απομόνωση των αποικισμένων ασθενών. Ασθενείς με λοίμωξη ή

αποικισμό από το ίδιο στέλεχος είναι δυνατόν να νοσηλεύονται στον ίδιο θάλαμο. Κατά την παραμονή στο θάλαμο το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και οι επισκέπτες πρέπει να χρησιμοποιούν ποδιά και γάντια, τα οποία αφαιρούνται πριν την έξοδο από το συγκεκριμένο θάλαμο. Ο ιατρικός εξοπλισμός (στηθοσκόπιο, πιεσόμετρο) χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για κάθε ασθενή με MDRO και κατά προτίμηση παραμένουν εντός του θαλάμου του. Φυσικά, η σχολαστική υγιεινή των χεριών αποτελεί και σε αυτήν την περίπτωση βασική αρχή για την πρόληψη των λοιμώξεων (17,61,62).

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Η μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα από τις λοιμώξεις στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, έστρεψε το ενδιαφέρον στη διενέργεια μελετών για τη χρησιμότητα συγκεκριμένων φαρμάκων που μπορούν να οδηγήσουν σε περιορισμό των λοιμώξεων. Η προφύλαξη έναντι των λοιμώξεων στους ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα περιλαμβάνει προληπτική χορήγηση παραγόντων έναντι των συχνότερων παθογόνων (μικροβίων, μυκήτων και ιών) και αυξητικών παραγόντων.

Αυξητικοί παράγοντες των ουδετεροφίλων (Granulocyte colony stimulating factors- GCSF)

Σε διάφορες μελέτες και μετα-αναλύσεις εξετάστηκε η χρήση των αυξητικών παραγόντων ως πρωτογενής προφύλαξη, δηλαδή μετά από χορήγηση ΧΜΘ, αλλά πριν από την εγκατάσταση της ουδετεροπενίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι GCSF μειώνουν τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, την επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4 και τη συχνότητα εμπυρέτου ουδετεροπενίας. Τα συμπεράσματα όμως ήταν αντικρουόμενα όσον αφορά στη θνητότητα. Οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες υπαγορεύουν την εφαρμογή πρωτογενούς προφύλαξης με αυξητικό παράγοντα μόνο σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, δηλαδή με εκτιμώμενο κίνδυνο εμφάνισης εμπυρέτου ουδετεροπενίας >20%. Δευτερογενής προφύλαξη χορηγείται μετά από ΧΜΘ μόνο σε ασθενείς που παρουσίασαν εμπύρετο ουδετεροπενία σε προηγούμενο κύκλο θεραπείας, ανεξάρτητα της ομάδας κινδύνου. Ο ρόλος της χορήγησης GCSF θεραπευτικά σε ήδη ουδετεροπενικούς ασθενείς και σε συνδυασμό με αντιβιοτικά σε ασθενείς χωρίς πυρετό ή με εμπύρετο ουδετεροπενία εξετάστηκε σε προοπτικές μελέτες. Δεν αποδείχθηκε θεραπευτικό όφελος, διότι παρατηρήθηκε μεν μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και του πυρετού κατά 2-5 ημέρες, χωρίς να επηρεάζεται, όμως, η διάρκεια της νοσηλείας, το ποσοστό των θετικών αιμοκαλλιτεργειών και η συνολική επιβίωση (66-69).

Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών

Στη δεκαετία του 1980 διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η χρησιμότητα της χορήγησης φθοριοκινολονών νωρίς μετά την εγκατάσταση της ουδετεροπενίας ως προφύλαξη έναντι των εμπυρέτων λοιμώξεων. Σε δύο μετα-αναλύσεις, όπου αναλύονται τυχαίοποιημένες μελέτες με χορήγηση κινολόνης έναντι εικονικού φαρμάκου, άλλου αντιβιοτικού ή καμίας αγωγής, αναδεικνύεται η υπεροχή των κινολονών όσον αφορά στη θνητότητα, τη θνητότητα σχετιζόμενη με λοίμωξη, την επίπτωση εμπυρέτων επεισοδίων και τη συχνότητα κλινικά ή εργαστηριακά τεκμηριωμένων λοιμώξεων (70,71). Η λεβοφλοξασίνη και η σιπροφλοξασίνη έχουν μελετηθεί επαρκώς και έχουν αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματικές (73). Το γεγονός ότι η αυξημένη χρήση κινολονών έχει οδηγήσει σε αύξηση των ανθεκτικών στελεχών σε νοσηλευόμενους ασθενείς, καθώς και η ισχυρή συσχέτιση των κινολονών με ανάπτυξη CDI και MRSA, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην εκτίμηση κινδύνου-οφέλους από την προφυλακτική χρήση των κινολονών (73-77). Το NCCN στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του συνιστά προφυλακτική χορήγηση

κινολόνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμπύρετο ουδετεροπενία, δηλαδή σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας βαθμού 4 μεγαλύτερη από 7 ημέρες (78). Η προσθήκη αντιβιοτικών έναντι gram (+) μικροβίων, παρότι μειώνει την εμφάνιση λοιμώξεων από σταφυλόκοκκο και στελέχη πρασινίζοντα στρεπτόκοκκου, δεν έχει επίπτωση στη θνητότητα σχετιζόμενη με λοίμωξη και ως εκ τούτου δε συνιστάται (79).

Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών

Είναι σαφές ότι δεν έχουν όλοι οι αιματολογικοί ασθενείς τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικών μυκητιάσεων. Η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών έχει ένδειξη σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας μεγαλύτερη των 7 ημερών, δηλαδή κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ΧΜΘ εφόδου για οξεία λευχαιμία και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη ή αλλογενή ΜΑΚ (6). Η χρήση της φλουκοναζόλης στην πρόληψη των λοιμώξεων από *Candida* φάνηκε αποτελεσματική και καλά ανεκτή. Ωστόσο, η ευρεία χορήγηση της οδήγησε στην εμφάνιση νέων παθογόνων ανθεκτικών στη φλουκοναζόλη, όπως *C.glabrata*, *C.krusei* (80). Ακόμη, η φλουκοναζόλη δεν είναι αποτελεσματική έναντι των υφομυκήτων, ιδιαίτερα *aspergillus* spp. Έτσι υπάρχει μία αυξανόμενη τάση να χορηγούνται για προφύλαξη άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα, όπως ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη (81,82).

Προφύλαξη για τον ασπέργιλλο συνιστάται σε ασθενείς με ΟΜΛ που υποβάλλονται σε ΧΜΘ και ο κίνδυνος εμφάνισης συστηματικής ασπεργίλλωσης ξεπερνάει το 6%. Για τους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ΜΑΚ, η προφύλαξη έναντι του ασπέργιλλου δε θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική. Παρόλα αυτά, προτείνεται σε περιπτώσεις αναμενόμενης διάρκειας ουδετεροπενίας μεγαλύτερης από 15 ημέρες, σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία ήδη πριν την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση και ως δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με ιστορικό ασπεργίλλωσης (6,17).

Η βέλτιστη διάρκεια της προφύλαξης δεν έχει καθοριστεί σαφώς, φαίνεται όμως, ότι στην οξεία λευχαιμία και την αυτο-ΜΑΚ πρέπει να καλύπτει την περίοδο από την έναρξη της θεραπείας έως την επίτευξη αριθμού ουδετεροφύλων $>500/\text{mm}^3$, ενώ στην αλλο-ΜΑΚ τουλάχιστον έως την ημέρα +75 (83).

Προφυλακτική χορήγηση αντιικών

Οι ενδείξεις προφυλακτικής αντιικής αγωγής σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα είναι περιορισμένες και αναφέρονται στον ιό του απλού έρπητα και της γρίπης. Τα αποτελέσματα των μελετών για τη χρησιμότητα της προφύλαξης έναντι του ιού ανεμεβλογιάς-έρπητα ζωστήρα είναι αντικρουόμενα. Το NCCN συνιστά χορήγηση ακυκλοβίρης σε όλους τους ασθενείς με HSV IgG αντισώματα στον ορό που υποβάλλονται σε ΧΜΘ εφόδου για ΟΜΛ ή σε αλλο-ΜΑΚ (84,85). Προφυλακτική αγωγή με αναστολείς της νευραμινιδάσης προτείνεται για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς μετά από έκθεση στον ιό της γρίπης και εν μέσω επιδημίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες είναι ίσως οι πιο ευαίσθητοι ασθενείς σε λοιμογόνους παράγοντες. Εκτός από την ουδετεροπενία, η κυτταρική και χυμική ανοσοκαταστολή, λόγω του υποκείμενου νοσήματος και της χορηγηθείσας θεραπείας αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Ο θεράπων ιατρός οφείλει να βρίσκεται σε εγρήγορση όσον αφορά στην πρόληψη των λοιμώξεων, οι οποίες εξακολουθούν και αποτελούν βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους αιματολογικούς ασθενείς. Η καλή

γνώση του ιστορικού, με έμφαση στο υποκείμενο νόσημα, τις συνοδές παθήσεις, το βαθμό της ανοσοκαταστολής και την προηγούμενη έκθεση σε παθογόνα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την επιλογή της κατάλληλης προφυλακτικής και θεραπευτικής αγωγής. Επιστημονικές εταιρείες και οργανισμοί με αντικείμενο μελέτης τις αιματολογικές νεοπλασίες και τις λοιμώξεις εκδίδουν ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ενδεδειγμένη φροντίδα των εν λόγω ασθενών γενικά και την πρόληψη των λοιμώξεων ειδικότερα. Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των μονάδων νοσηλείας είναι οφείλει να ενημερώνεται σχετικά, να φροντίζει για τη σωστή εφαρμογή των μέτρων πρόληψης και να εκπαιδεύει τους ασθενείς και το περιβάλλον τους. Η καθημερινή λεπτομερής φυσική εξέταση του ασθενούς είναι απαραίτητη προκειμένου να αναγνωρίζονται εγκαίρως τυχόν εστίες λοίμωξης και να χορηγείται η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή. Για την πρόληψη των λοιμώξεων και ιδιαίτερα για την αποφυγή ανάπτυξης MDRO, έχει μεγάλη σημασία η σωστή χρήση των αντιβιοτικών. Η επιλογή του βέλτιστου αντιβιοτικού και στη συνέχεια η τροποποίηση της αγωγής γίνεται με βάση κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα και τη γνώση των παθογόνων του νοσοκομείου. Η προληπτική χρήση αντιβιοτικών, αντιμυκητιασικών και αυξητικών παραγόντων μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή συγκεκριμένων λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Όμως, το ουσιαστικότερο, αποτελεσματικότερο και παράλληλα το ευκολότερο μέτρο για την πρόληψη των λοιμώξεων παραμένει η σωστή υγιεινή των χεριών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(Supplement 4):S240-S245.
2. Safdar A, Armstrong D. Infections in Patients With Hematologic Neoplasms and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral, and Splenic Defects. *Clin Infect Dis* 2011;53:798–806.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S32–37.
5. DiNubile MJ. Fever and neutropenia: still a challenge. *Contemp Intern Med* 1995;7(1):35-37, 41-45.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–e93.
7. Engelhard D, Elshoov H, Or R, et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: a 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:565-570.
8. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256- 264.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ -Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections V.2.2009.
10. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–3051.
11. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S25–31.
12. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial

- bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103–1110.
13. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–728.
 14. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132:391–402.
 15. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 1999;7:17-20.
 16. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100:2026-2046.
 17. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15: 1143-1238.
 18. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet*. 2000;356:1307-1312.
 19. Widmer AF. Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? *Clin Infect Dis*. 2000;31:136-143.
 20. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-45.
 21. Bischoff WE, Reynolds TM, Sessler CN, et al. Handwashing compliance by health care workers: the impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Arch Intern Med*. 2000;160:1017-1021.
 22. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guide line for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007;35: S65-S164.
 23. Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-42.
 24. Benet T, Nicolle MC, Thiebaut A, et al. Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:682-686.
 25. Jubeliber SJ. The Benefit of the Neutropenic Diet: Fact or Fiction? *The Oncologist* 2011;16:704 –707.
 26. Casewell M, Phillips I. Food as a source of *Klebsiella* species for colonization and infection of intensive care patients. *J Clin Path* 1978;31:845– 849.
 27. Pizzo PA, Purvis DS, Waters C. Microbiologic evaluation of food items. *J Am Diet Assoc* 1982;81:272–279.
 28. Smith LH, Besser SG. Dietary restrictions for patients with neutropenia: a survey of institutional practices. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:515–520.
 29. Wilson BJ. Dietary recommendations for neutropenic patients. *Semin Oncol Nurs* 2002;18:44 – 49.
 30. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic

- graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:375-396.
31. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-831.
 32. Schubert MM, Peterson DE, Lloid ME. Oral complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Oxford, England: Blackwell Science, Inc.;1999 p. 751-763.
 33. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Hlth Rep* 2007;122:160-166.
 34. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-29.
 35. Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:2413–22.
 36. Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muder RR. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:842–845.
 37. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355:2725–2732.
 38. Maki DG, Stolz SS, Wheeler S, Mermel LA. A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. *Crit Care Med* 1994; 22:1729–1737.
 39. Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, et al. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann Hematol*. 2009;88:267-272.
 40. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, et al. Chlorhexidine- impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301: 1231-1241.
 41. Schalk E, Bohr UR, Konig B, Scheinpflug K, Mohren M. Clostridium difficile-associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2009.
 42. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, Elefsiniotis I. Infection Probability Score: a predictor of Clostridium difficile-associated disease onset in patients with haematological malignancy. *Eur J Oncol Nurs* 2011;15:404-409.
 43. Barbut F, Jones G, Eckert C. Epidemiology and control of Clostridium difficile infections in healthcare settings: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:370-376.
 44. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, et al. Strategies to prevent CDI in acute care hospitals. *Infect Control. Hosp Epidemiol* 2008;29:S81-S92.
 45. Abbott SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, et al. Proposed checklist of hospital interventions to decrease the incidence of healthcare-associated Clostridium difficile infection *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1062–1069.
 46. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent Clostridium difficile BI strain in a university hospital using a comprehensive “bundle” approach. *Clin Infect Dis* 2007;45:1266-1273.
 47. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(Suppl 1):S44–S48.
 48. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of

- Catheter- Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:625–663.
49. Munasinghe RL, Yazdani H, Siddique M, et al. Appropriateness of use of indwelling urinary catheters in patients admitted to the medical service. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:647–649.
 50. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Web page. http://www.cdc.gov/hicpac/cauti/001_cauti.html.
 51. Gardam MA, Amihod B, Orenstein P, et al. Overutilization of indwelling urinary catheters and the development of nosocomial urinary tract infections. *Clin Perform Qual Health Care* 1998; 6:99–102.
 52. Lo E, Nicolle L, Classen D, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(Suppl 1):S41–S50.
 53. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD005428.
 54. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004201.
 55. The American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;71:388–416.
 56. FA, Frame SB, Branson RD. The acute effects of body position strategies and respiratory therapy in paralyzed patients with acute lung injury. *Crit Care* 2001;5:81–87.
 57. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851–1858.
 58. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53:1-36.
 59. Cooper EE, O'Reilly MA, Guest DI, Dharmage SC. Influence of building construction work on Aspergillus infection in a hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24: 472-476.
 60. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/ CSR/DRS/2001.2.
 61. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006. Atlanta, GA: CDC; 2006.
 62. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital-acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ*, 1998, 317:652– 654.
 63. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, et al. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001; 41:149-154.
 64. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:864-867.
 65. Ansari F, Erntell M, Goossens H, et al. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1496-1504.
 66. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:3158–3167.
 67. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;

42:2433–2453.

68. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187- 3205.
69. Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C. Use of colony-stimulating factors for chemotherapy-associated neutropenia: review of current guidelines. *Semin Hematol* 2007;44(3):148-156.
70. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-118.
71. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-995.
72. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977–987.
73. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1087–1093.
74. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 111–118.
75. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, et al. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am J Med* 2006; 119:e19–25.
76. Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, et al. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2192–2196.
77. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254–1260.
78. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, et al. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4821-4828.
79. Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4127–4137.
80. Yoshinobu Kanda, Rie Yamamoto, Aki Chizuka, et.al: Prophylactic Action of Oral Fluconazole against Fungal Infection in Neutropenic Patients: A Meta–Analysis of 16 Randomized, Controlled Trials: *Cancer* 2000;89:1611–1625.
81. Eric J. Bow, Michel Laverdiere, Nathalie Lussier,et.al Antifungal Prophylaxis for Severely Neutropenic Chemotherapy Recipients: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Cancer* 2002;94:3230–3246.
82. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25:5471–5489.
83. Johan A. Maertens, Pascale Frèreb, Cornelia Lass-Flörlc, Werner Heinzd,Oliver A. Cornelye: Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients *Eur J Cancer* 2 0 0 7; (supp) 5: 43-48.
84. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99:773–776.
85. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006; 107:1800–1805.

86. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:964–967.
87. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1300–1306.

Πρόληψη λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με κακοήθη συμπαγή νεοπλάσματα

Ε. Πατήλα

Διευθύντρια ΕΣΥ, Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041824

E-mail: elisavet_patila@yahoo.gr

Περίληψη

Η ουδετεροπενία αποτελεί σοβαρή απειλή για τους ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία. Εκθέτει αυτούς στον κίνδυνο λοιμώξεων –με μοιραία δυνητικά έκβαση- αλλά και οδηγεί σε καθυστερήσεις ή μειώσεις των δόσεων της θεραπείας, γεγονός που μπορεί να υποβαθμίσει το αποτέλεσμα. Ο κίνδυνος για εμπύρετη ουδετεροπενία θα πρέπει να εκτιμάται για κάθε ασθενή ξεχωριστά, λαμβάνοντας υπ' όψιν το είδος της χημειοθεραπείας, παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τη νόσο καθώς και το στόχο της θεραπείας. Η πρωτογενής προφύλαξη με αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες, μειώνει τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της προκαλούμενης από τη χημειοθεραπεία ουδετεροπενίας και υποστηρίζει τη χορήγηση μυελοτοξικής χημειοθεραπείας. Προκειμένου να ταυτοποιηθεί η ομάδα των ασθενών που έχει τη μέγιστη ωφέλεια από τη χορήγηση των αιμοποιητικών παραγόντων, έχουν οριστεί διεθνώς κατευθυντήριες οδηγίες που ορίζουν ότι η χορήγησή τους συνιστάται όταν ο κίνδυνος για εμπύρετη ουδετεροπενία εκτιμάται $\geq 20\%$, ενώ όταν κυμαίνεται από 10 έως 20%, η χρήση τους εξαρτάται και εξαρτάται από παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή και τη νόσο του. Η πρωτογενής και δευτερογενής χορήγηση των αυξητικών παραγόντων επίσης ενδείκνυται όταν η διατήρηση της έντασης της θεραπείας έχει μεγάλη σημασία για την πιθανότητα ίασης. Η έγκαιρη έναρξη και η κατάλληλη διάρκεια της θεραπείας με αυξητικούς παράγοντες έχουν σημασία στην επιτυχία, ενώ η προσθήκη τους στην αντιβίωση κατά την ήδη εγκατεστημένη εμπύρετη ουδετεροπενία, συνιστάται όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για σοβαρές επιπλοκές, όπως σήψη ή σηπτικό σοκ. Με τα υπάρχοντα δεδομένα δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ των διαφόρων αυξητικών παραγόντων. Προοπτικές μελέτες απαιτούνται για την εκτίμηση της σημασίας της χορήγησης πλήρων δόσεων χημειοθεραπείας, με κατάλληλη υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες στη συνολική επιβίωση. Η ενσωμάτωση της προοπτικής εκτίμησης του κινδύνου για ουδετεροπενία στις μελέτες αυτές θα βελτιστοποιήσει το συνδυασμό κόστους-αποτελέσματος. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 203-216, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, πρωτογενής προφύλαξη, δευτερογενής προφύλαξη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μυελοκαταστολή είναι η κυριότερη δόσοπεριοριστική τοξικότητα της συστηματικής χημειοθεραπείας που δίδεται για την αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων, ενώ εξάλλου η σοβαρή ουδετεροπενία θέτει τους ασθενείς σε σοβαρό κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (1,2). Ως «σοβαρή ουδετεροπενία» ορίζεται ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων <500 κύτταρα/ mm^3 ή όταν αυτός αναμένεται να πέσει <500 κύτταρα/ mm^3 στις επόμενες 48 ώρες (3).

Είναι επίσης γνωστό ότι η διάρκεια και η σοβαρότητα της προκαλούμενης από τη χημειοθεραπεία ουδετεροπενίας είναι παράγοντες που οδηγούν σε εμπύρετη ουδετεροπενία, που ορίζεται ως η θερμοκρασία $>38,3^{\circ}\text{C}$ (μια έστω θερμομέτρηση) ή η παραμένουσα θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ για πάνω από μια ώρα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα αλλά και κόστος (4). Η ουδετεροπενία μπορεί δυνητικά να αποφευχθεί. Εάν έχει προηγηθεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, η μείωση της δόσης είναι μια δυνατότητα προκειμένου να αποφευχθεί νέο επεισόδιο, γεγονός που όμως μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ιδίως όταν δίδεται συμπληρωματικά ή με σκοπό την ίαση (5). Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό, από τη δεκαετία του '90 ότι η χρήση των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων (Granulocyte-Colony-Stimulating Factors, GCSF's) και των αντιβιοτικών, μπορεί να ελαττώσει την επίπτωση της ασυμπτωματικής ή και της εμπύρετης ουδετεροπενίας(6,7), αλλά δεν είναι πρακτικό ή οικονομικά συμφέρον να χορηγείται πρωτογενής προφύλαξη σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία(8). Για το λόγο αυτό, γίνεται προσπάθεια από όλους τους οργανισμούς για την αντιμετώπιση του καρκίνου (EORTC, ASCO, NCCN), να οριστούν διεθνώς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθότερη χρήση των GCSF's προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη προφύλαξη/αντιμετώπιση αυτής της σοβαρής και δυνάμει μοιραίας παρενέργειας της χημειοθεραπείας (9,10,11,12).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ

Η κακή έκβαση και ο πρόωρος θάνατος ενός ασθενούς κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας από μη ελεγχόμενη ουδετεροπενική λοίμωξη, αποτελεί μεγάλη ανησυχία για τον κλινικό ογκολόγο, ο οποίος για το λόγο αυτό οφείλει να πάρει όλα τα απαραίτητα μέτρα για να την προλάβει. Η ένταση (δοσολογία, συχνότητα) του χορηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος αποτελεί έναν από τους πρώτους παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενική λοίμωξη, δεδομένου ότι τα σχήματα διαφέρουν ως προς τη δυνητική μυελοτοξικότητά τους. Υψηλές δόσεις ανθρακυκλίνης σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού(13), ή οι ιδιαίτερα μυελοτοξικοί συνδυασμοί που δίδονται στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα(14), ακολουθούνται συνηθέστατα από σοβαρή εμπύρετη ή μη ουδετεροπενία. Εντούτοις, τα ποσοστά της μυελοκαταστολής και η σχετική ένταση της δόσης δεν αναφέρονται συχνά με ακρίβεια στις κλινικές μελέτες τυχαίας κατανομής της χημειοθεραπείας (15) και όταν αναφέρονται ποικίλλουν πολύ, με αποτέλεσμα να είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια ο κίνδυνος ουδετεροπενικής επιπλοκής των συνηθών χημειοθεραπευτικών σχημάτων(16). Ενδεικτικά, υπάρχει πίνακας που έχει δημοσιευθεί από την EORTC (9) και το NCCN (12), που κατατάσσει τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα που δίδονται στους συμπαγείς όγκους, αναλόγως του κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία. Έτσι, διακρίνονται σε υψηλού κινδύνου ($\geq 20\%$), ενδιάμεσου κινδύνου (10-20%) και χαμηλού κινδύνου ($< 10\%$).

Ο τύπος του καρκίνου και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς είναι επίσης σημαντικά στην εκτίμηση του κινδύνου ουδετεροπενίας και των επιπλοκών της. Ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες κινδυνεύουν περισσότερο από ασθενείς με συμπαγείς όγκους, τόσο λόγω της υποκείμενης κακοήθειας, όσο και λόγω της έντασης της χημειοθεραπείας που απαιτείται. Μεταξύ ασθενών με τον ίδιο τύπο καρκίνου, η προχωρημένη νόσος, η μεγάλη ηλικία (≥ 65 έτη), το θήλυ φύλο, το πτωχό επίπεδο δραστηριότητας, η κακή θρέψη, προηγούμενη νοσηλεία για εμπύρετη ουδετεροπενία, χαμηλό ναδίρ λευκών στον πρώτο κύκλο και άλλα, αποτελούν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου (9,17,18).

Οι ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία αποτελούν ετερογενή πληθυσμό στον οποίο εμπεριέχεται μια ομάδα με χαμηλό κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές ή θάνατο, η οποία θα

μπορούσε να αντιμετωπιστεί και εξωνοσοκομειακά. Με σκοπό να ταυτοποιηθεί ο πληθυσμός αυτός χαμηλού κινδύνου, έχει οριστεί ο MASCC risk-index score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) από τον Klastreski (πίνακας 1). Όταν το score αυτό είναι ≥ 21 , θεωρείται ότι ο ασθενής διατρέχει χαμηλό κίνδυνο για σοβαρή ουδετεροπενική λοίμωξη, με θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68% και ευαισθησία 71%(19).

Πίνακας 1: Εκτίμηση κινδύνου για σοβαρή εμπύρετη ουδετεροπενία (Klastreski et al, JCO 2000)

Table 1 – MASCC risk index.	
Characteristic	Score
Burden of illness	
No or mild symptoms	5
Moderate symptoms	3
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour/lymphoma or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status at onset of fever	3
Age < 60 years	2
MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.	

Πρωτογενής Προφύλαξη

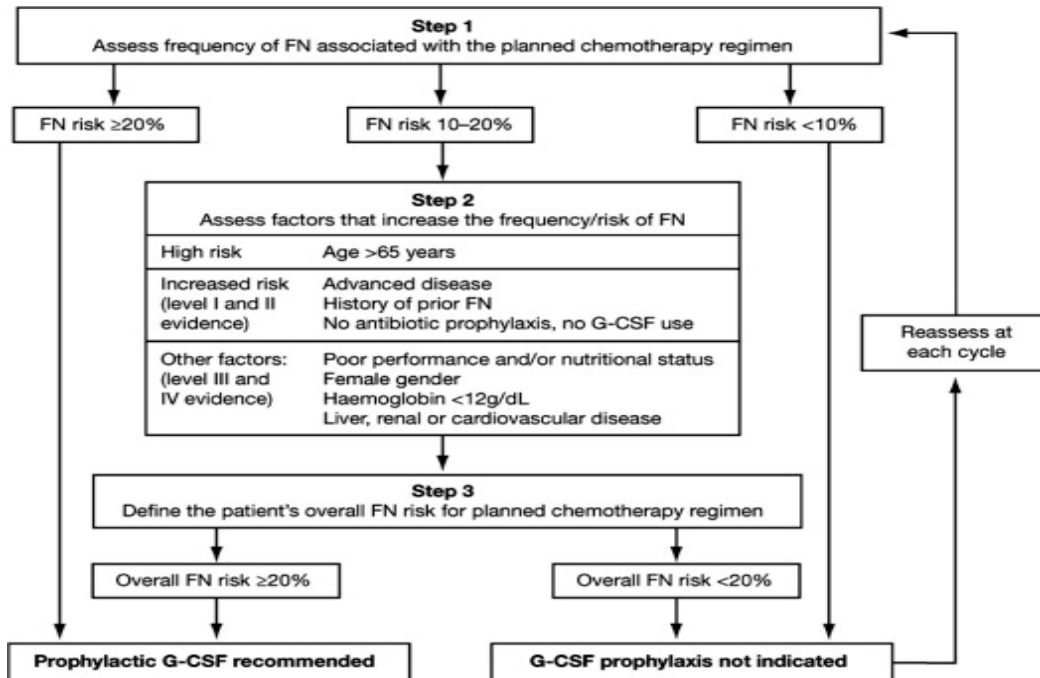
Η πρωτογενής προφύλαξη αναφέρεται στη χρήση των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας. Έχει ως σκοπό τη μείωση της σοβαρότητας και της διάρκειας της ουδετεροπενίας, καθώς και του κινδύνου εμπύρετης ουδετεροπενίας και την ανάγκη για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, γεγονός που είναι γνωστό από το 1991(20). Επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρώπη και την Αμερική υποδεικνύουν ότι η πρωτογενής προφύλαξη με αυξητικούς παράγοντες πρέπει να χορηγείται όταν ο κίνδυνος για εμπύρετη ουδετεροπενία εκτιμάται $\geq 20\%$ (9,10,11,12).

Πριν από το 2006, η πρωτογενής προφύλαξη συνίστατο σε χημειοθεραπευτικά σχήματα με κίνδυνο για εμπύρετη ουδετεροπενία $\geq 40\%$ (21). Εντούτοις, νεώτερα δεδομένα από τυχαίες κατανομής μελέτες έδειξαν ότι η πρωτογενής προφύλαξη ήταν cost-effective, όταν ο ουδετεροπενικός κίνδυνος κάποιου χημειοθεραπευτικού σχήματος ξεπερνούσε το 20%(21,22). Βεβαίως, αυτό το όριο μπορεί στο μέλλον να αλλάξει δεδομένου του υψηλού κόστους, της ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Συνήθη σχήματα με κίνδυνο για εμπύρετη ουδετεροπενία $\geq 20\%$ είναι συνδυασμοί ανθρακυκλινών – ταξανών για καρκίνο του μαστού (23), συνδυασμοί ταξανών – πλατίνας – 5FU για γαστρικό καρκίνο και καρκίνο κεφαλής τραχήλου (24,25), καθώς και τα εντατικοποιημένα σχήματα που δίδονται για το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (26). Ενδεικτικός κατάλογος που κατατάσσει τα χημειοθεραπευτικά σχήματα αναλόγως του κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία έχει δημοσιευθεί από το NCCN και EORTC(9,12).

Για χημειοθεραπευτικά σχήματα ενδιαμέσου κινδύνου (10–20%) για εμπύρετη ουδετεροπενία, η ανάγκη για πρωτογενή προφύλαξη εξαστομικεύεται (9). Παράγοντες όπως η προχωρημένη νόσος, το πτωχό PS η συν-νοσηρότητα, η κακή κατάσταση θρέψης και άλλα, θα πρέπει να συνυπολογίζονται (9,17). Επίσης, όλοι οι ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για πρωτογενή προφύλαξη καθότι η μεγάλη ηλικία θεωρείται παράγοντας αυξημένου κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία (27). Αντιθέτως, όταν ο ουδετεροπενικός κίνδυνος είναι χαμηλός (<10%), δεν προτείνεται η πρωτογενής προφύλαξη (9,12). Η EORTC προτείνει αλγόριθμο για την εκτίμηση της αναγκαιότητας χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης (πίνακας 2). Γίνεται επίσης προσπάθεια να οριστούν κλινικά μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία, προς διευκόλυνση του κλινικού ογκολόγου πριν την απόφαση χορήγησης αυξητικών παραγόντων. Ένα τέτοιο προβλεπτικό μοντέλο προτείνεται από τους Lyman et al. (15), μετά αξιολόγηση αναδρομικών στοιχείων από 4.458 ασθενείς θεραπευμένους για διάφορους καρκίνους. Σύμφωνα με αυτό, προβλέφθηκαν ουδετεροπενικές επιπλοκές στο 34% των ασθενών που χαρακτηρίστηκαν υψηλού κινδύνου και στο 4% των ασθενών χαμηλού κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία, με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 59% της μεθόδου. Έλαβαν υπ' όψιν την ηλικία, το επίπεδο δραστηριότητας, τη συν-νοσηρότητα και το χαμηλό αριθμό ουδετεροφίλων. Το πρόβλημα με τα μοντέλα αυτά, είναι ότι στερούνται πιστοποίησης, γιατί βασίζονται σε αναδρομικά στοιχεία μικρών μελετών (18). Απαιτούνται λοιπόν για το σκοπό αυτό, προοπτικές μεγάλου μεγέθους μελέτες.

Πίνακας 2: Αλγόριθμος χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSFs (EORTC 2011) (FN → Febrile Neutropenia)



Η μείωση της δόσης της χημειοθεραπείας αποτελεί εναλλακτική πρόταση της χορήγησης αυξητικών παραγόντων, προκειμένου να αποφευχθεί η εμπύρετη ουδετεροπενία. Η στρατηγική αυτή, όμως, είναι πιθανώς καταστροφική στις περιπτώσεις που οι πλήρεις δόσεις της χημειοθεραπείας έχουν δυνητικά σκοπό την ίαση, ή έστω την επιμήκυνση της επιβίωσης. Έτσι, η χορήγησή τους επιβάλλεται όταν η μείωση της έντασης της θεραπείας συνδέεται με πτωχή

πρόγνωση ή όταν η ένταση της θεραπείας έχει πλεονέκτημα στην επιβίωση (9,17,18,23).

Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι πιο συχνή κατά τον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας και αυτό υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της χορήγησης αυξητικών παραγόντων από τον πρώτο κύκλο στους κατάλληλους ασθενείς(28), δεδομένου ότι μειώνει κατά 60% την επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε σχέση με τη χορήγηση μετά τον πρώτο κύκλο ανάλογα με τον ερευνητή, σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν μέτριας βαρύτητας χημειοθεραπευτικά σχήματα για συμπαγείς όγκους ή NHL (29). Εμπύρετη ουδετεροπενία συμβαίνει στο 4% των ασθενών με χορήγηση παράγοντα με τον πρώτο κύκλο, σε σύγκριση με 10% αυτών που άρχισαν μετά τον πρώτο κύκλο (29).

Χορήγηση Αιμοποιητικών Αυξητικών Παραγόντων και Συνολική Επιβίωση

Δεδομένα από πολλές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν αναντίρρητα την ωφέλεια από την πρωτογενή προφύλαξη όσον αφορά στη συχνότητα της εμπύρετης ουδετεροπενίας και των λοιμώξεων, όμως το ερώτημα παραμένει αν αυτό μεταφράζεται σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση 17 κλινικών μελετών (30), συγκρίθηκε η πρωτογενής προφύλαξη με αυξητικούς παράγοντες vs. placebo ή καθόλου προφύλαξη, σε 3.093 ασθενείς. Καταγράφηκε 46% μείωση του ουδετεροπενικού κινδύνου, 45% μείωση της σχετιζόμενης με λοίμωξη θνητότητας και 40% μείωση της πρώιμης, όλων – αιτίων θνητότητας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, δεν κατέστη όμως δυνατό να καταγραφεί στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική και χωρίς νόσο επιβίωση με την πρωτογενή προφύλαξη, παρότι αυξήθηκε η ένταση της θεραπείας. Μεγαλύτερη ωφέλεια ίσως παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους (30).

Αντιθέτως, η μετά-ανάλυση 148 κλινικών μελετών από τους Sung et al. , πρωτογενής προφύλαξη vs. placebo, έδειξε μικρή ή καθόλου μείωση της πρώιμης θνητότητας ή της σχετιζόμενης με λοίμωξη θνητότητας(31). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια πρόσφατη ανασκόπηση από την Cochrane Database 13 κλινικών μελετών σε ασθενείς με NHL, όπου επίσης δε βρέθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση με τη λήψη GCSF ή GMCSF (33).

Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται στη μεθοδολογία της κάθε κλινικής μελέτης ή στις διαφορές στόχων και κριτηρίων εισαγωγής των ασθενών, καθώς και στη χρήση ή μη GCSF έναντι του GMCSF που θεωρείται λιγότερο αποτελεσματικό, όπως επίσης στη σωστή ή μη χορήγηση των παραγόντων (στη μετά-ανάλυση Kuderer συμπεριελήφθησαν μελέτες στις οποίες δίδονταν οι παράγοντες συνεχώς και μέχρι την αποκατάσταση των λευκών)(9). Η δυνατότητα να δοθούν εντατικότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων, σε περιπτώσεις χημειοευαίσθητης νόσου όπως ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικό πλεονέκτημα στην επιβίωση, όπως φάνηκε στην αυστριακή μελέτη των Pirker et al (26).

Είναι προφανές ότι στις περιπτώσεις που η ένταση της χημειοθεραπείας έχει αντίκτυπο στην επιβίωση, συνιστάται η χορήγηση αυξητικών παραγόντων ως υποστηρικτικής αγωγής (9,11,12).

Χορήγηση Αυξητικών Παραγόντων με Σύγχρονη Χημειοακτινοθεραπεία

Σε ορισμένους συμπαγείς όγκους, η χημειοθεραπεία δίδεται παράλληλα με τοπικοπεριοχική ακτινοθεραπεία, με σκοπό τον καλύτερο έλεγχο της νόσου και παράταση της επιβίωσης. Ο συνδυασμός αυτός αυξάνει την επίπτωση ουδετεροπενικού πυρετού. Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων πρέπει να αντιμετωπίζεται με περίσκεψη, λόγω παρενεργειών, όπως περιγράφηκε σε μελέτη της SWOG στην οποία 215 ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του

πνεύμονα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία με ή χωρίς GMCSF(33). Θρομβοπενία grade 3 και 4 καθώς και περισσότεροι, σχετιζόμενοι με τη θεραπεία θάνατοι, παρατηρήθηκαν στο σκέλος του GMCSF.

Σε άλλη μελέτη σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας για τοπικοπεριοχικά προχωρημένο στοματοφαρυγγικό και υποφαρυγγικό καρκίνο, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε προφυλακτική χορήγηση GCSF, είχαν σημαντικά μειωμένο τοπικό έλεγχο της νόσου(34). Παρότι δεν είναι σαφές ότι αυτό ισχύει για όλους τους ακανθοκυτταρικούς καρκίνους κεφαλής – τραχήλου, δε συνιστάται η συγχορήγηση παραγόντων σε σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία σε καρκίνο κεφαλής – τραχήλου.

Δευτερογενής Προφύλαξη με Αιμοποιητικούς Αυξητικούς Παράγοντες

Η δευτερογενής προφύλαξη αναφέρεται στη χορήγηση αυξητικών παραγόντων στους επόμενους χημειοθεραπευτικούς κύκλους, μετά από επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας σε προηγούμενο κύκλο, καθότι αυτό αποτελεί υψηλό παράγοντα κινδύνου. Η δευτερογενής προφύλαξη μειώνει αυτόν τον κίνδυνο κατά 50% περίπου(20). Επίσης, περιλαμβάνει και την προφυλακτική χρήση παραγόντων προκειμένου να επισπευσθεί η ανάρρωση από την ουδετεροπενία του χορηγούμενου κύκλου, επιτρέποντας έτσι τη χορήγηση του επόμενου κύκλου εγκαίρως, ώστε να διατηρηθεί η ένταση της θεραπείας χωρίς μείωση δόσεων. Εντούτοις, η μείωση δόσεων μετά από ένα επεισόδιο σοβαρής εμπύρετης ουδετεροπενίας, θα πρέπει να θεωρείται πρώτης εκλογής θεραπευτικός χειρισμός, εκτός και αν η χημειοθεραπεία δίδεται με στόχο την ίαση σε δυνητικά ίασιμα νεοπλάσματα (λέμφωμα, όγκο από γεννητικά κύτταρα, πρώιμο καρκίνο μαστού).

Έτσι, σύμφωνα με τις EORTC, ASCO και NCCN κατευθυντήριες οδηγίες(9,11,12), η δευτερογενής προφύλαξη με αυξητικούς παράγοντες χορηγείται όταν υπάρχει ουδετεροπενική επιπλοκή (πυρετός, καθυστέρηση θεραπείας) μετά από προηγούμενο κύκλο χημειοθεραπείας για τον οποίο δεν είχε ληφθεί πρωτογενής προφύλαξη και εφόσον η μείωση της έντασης της θεραπείας μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το αποτέλεσμα της θεραπείας.

Θεραπευτική Χρήση των Αιμοποιητικών Αυξητικών Παραγόντων στην Ουδετεροπενία

A. Ουδετεροπενία χωρίς πυρετό

Δεν υπάρχει καθιερωμένος ρόλος των αυξητικών παραγόντων σε απύρετους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία μετά χημειοθεραπεία. Αυτό αποτυπώθηκε σε μια παλιά μελέτη 138 απύρετων ασθενών με σοβαρή ουδετεροπενία που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν GCSF vs. placebo. Η διάρκεια της ουδετεροπενίας ήταν λίγο μικρότερη με GCSF, ενώ δεν επηρεάστηκε καθόλου ο αριθμός των νοσηλειών ή των λοιμώξεων με θετικές καλλιέργειες(35).

B. Εμπύρετη ουδετεροπενία

Η χρήση των αυξητικών παραγόντων στην εγκατεστημένη εμπύρετη ουδετεροπενία είναι αμφιλεγόμενη. Παρότι η διάρκεια της ουδετεροπενίας, του πυρετού και η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία μειώνονται λίγο σε κλινικές μελέτες τυχαίας κατανομής (36), δύο μετά – αναλύσεις καταλήγουν στο ότι δεν υπάρχει όφελος στην επιβίωση με τη θεραπευτική χορήγηση παραγόντων στην εμπύρετη ουδετεροπενία (37,38).

Προκειμένου να ταυτοποιηθούν οι ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές της εμπύρετης ουδετεροπενίας (σήψη, σηπτικό σοκ), έχουν οριστεί κλινικά προβλεπτικά μοντέλα αυξημένου κινδύνου (12,17,39). Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη αυξητικών παραγόντων στην αντιβιοτική αγωγή. Συνήθη χαρακτηριστικά που λαμβάνονται υπ' όψιν στα προβλεπτικά, αυτά, μοντέλα, είναι η ηλικία (≥ 65), ο τύπος του καρκίνου, η παρατεταμένη (> 10 ημέρες) ή βαθεία (< 100 κύτταρα/ mm^3)

ουδετεροπενία, το χαμηλό MASCC index score(21)(πίνακας1), η συννοσηρότητα (καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσος) και λοιμώδεις επιπλοκές (υπόταση, πνευμονία, βακτηριαίμια, μυκητιασική λοίμωξη) (4,12,17).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες EORTC και ASCO (9,11), δεν προτείνεται η χρήση των αυξητικών παραγόντων ως ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία, αλλά μόνο σε αυτούς υψηλού κινδύνου για επιπλοκές σχετιζόμενες με τη λοίμωξη ή σε όσους έχουν προγνωστικούς παράγοντες για κακή έκβαση.

Το NCCN, εκτός των ασθενών υψηλού κινδύνου, προτείνει τη συνέχιση της χορήγησης των αυξητικών παραγόντων σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν προφυλακτικά κατά την εμφάνιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας, ή σε αυτούς που δεν είχαν πάρει πρωτογενή προφύλαξη, καθώς και σε αυτούς που παραμένουν ουδετεροπενικοί και εμπύρετοι, μη ανταποκρινόμενοι στα αντιβιοτικά(9,12). Εντούτοις, η Infectious Diseases Society of America (IDSA) τάσσεται εναντίον της χρήσης αυξητικών παραγόντων κατά την εμπύρετη ουδετεροπενία, λόγω του κόστους και των πιθανών παρενεργειών(40).

Είδη Αιμοποιητικών Αυξητικών Παραγόντων

Από τη δεκαετία του '90 έχουν κυκλοφορήσει δύο μορφές αυξητικών παραγόντων, το GCSF (Granulocyte – Colony – Stimulating Factor) και το GMCSF (Granulocyte – Macrophage – Colony – Stimulating Factor) με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας και των επιπλοκών της. Μορφές GCSF που διατίθενται στο εμπόριο είναι το Filgrastim και το Lenograstim (γλυκοζυλιωμένη μορφή), ενώ στην Ευρώπη κυκλοφορούν γενόσημα το Filgrastim, το TEVA– Filgrastim (Tevagrastim) και το Zarzio-Filgrastim. Τελευταίως, επίσης, έχει κυκλοφορήσει η πεγκυλιωμένη μορφή του Filgrastim (Pegfilgrastim).

Τρόποι Χορήγησης Αιμοποιητικών Αυξητικών Παραγόντων

Η δοσολογία των αυξητικών παραγόντων είναι 5μg/kg/day για τα Filgrastim, 250 μg/m² /day για το GMCSF (Sargramostim) και 263 μg/day για το Lenograstim.

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά 24 έως 72 ώρες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας και να συνεχίζεται μέχρι να αποκατασταθεί ο αριθμός των ουδετεροφίλων (5000 – 10000 κύτταρα/mm³), πράγμα για το οποίο χρειάζεται περίπου 9 – 11 δόσεις (9,21).

Περιορισμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα μπορεί να έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με μικρότερο κόστος και καλύτερη ανοχή για τον ασθενή, δεν έχουν όμως συγκριθεί σε τυχαίες κατανομής μελέτες με τα καθιερωμένα σχήματα(41), ενώ συχνά ενοχοποιούνται για αποτυχίες της προφυλακτικής αγωγής(42). Εξαιτίας της ευαισθησίας των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυελικών κυττάρων στη μυελοτοξική χημειοθεραπεία, οι αυξητικοί παράγοντες πρέπει να διακόπτονται αρκετές μέρες πριν τον επόμενο κύκλο χημειοθεραπείας και να μη δίδονται την ίδια μέρα της χημειοθεραπείας(43).

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, η μυελοκαταστολή είναι πολύ βαθειά όταν οι αυξητικοί παράγοντες δίδονται πριν ή και την ίδια μέρα με τη χημειοθεραπεία. Για τον ίδιο λόγο, δε θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με την ακτινοθεραπεία, ιδίως όταν το πεδίο περιλαμβάνει ενεργό μυελό των οστών(43).

- **Σύγκριση GCSF – GMCSF**

Σύγκριση μεταξύ GCSF και GMCSF δεν έδειξε σε αρκετές μελέτες στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανοχή (44, 45), ενώ σε δύο αναδρομικές μελέτες (46,47) και σε μια ανασκόπηση(48), το GMCSF ήταν λιγότερο αποτελεσματικό του GCSF στη μείωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας και με περισσότερες παρενέργειες. Η χρήση του GMCSF έχει πρακτικά διακοπεί στην Ευρώπη και στην Αμερική χρησιμοποιείται στις αιματολογικές κακοήθειες(12).

- **Σύγκριση Filgrastim – Lenograstim**

Οι δύο μη πεγκυλιωμένες μορφές GCSF φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελέσματα(9), παρότι σε μια μετά-ανάλυση βρέθηκε υπεροχή του Filgrastim στη μείωση του κινδύνου εμπύρετης ουδετεροπενίας χωρίς όμως στατιστικά σημαντική μείωση των λοιμώξεων και της σχετιζόμενης θνητότητας (49).

- **Γενόσημα Filgrastim**

Τα δύο γενόσημα του Filgrastim που διατίθενται σήμερα εγκεκριμένα στην Ευρώπη, θεωρείται ότι έχουν παρόμοια δράση αλλά όχι πανομοιότυπη με το πρωτότυπο Filgrastim (50). Για το λόγο αυτό, η αλλαγή από Filgrastim σε γενόσημο θεωρείται αλλαγή στη θεραπεία (51).

- **Pegfilgrastim**

Το Pegfilgrastim, η πεγκυλιωμένη μορφή του Filgrastim, έχει μακρά διάρκεια δράσης που επιτρέπει την εφάπαξ χορήγησή του (6mg), 24-72 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία και με μεσοδιάστημα 14 τουλάχιστον ημερών πριν την επόμενη δόση χημειοθεραπείας. Θεωρείται ότι αυτή η δόση ισοδυναμεί σε αποτέλεσμα με 10 – 14 ημέρες θεραπείας με Filgrastim, με προφανή πλεονεκτήματα στην ανοχή – συμμόρφωση του ασθενούς. Μπορεί να δοθεί μόνο στη προφύλαξη και όχι στη θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Πολλές τυχαίες κατανομής μελέτες ισοδυναμίας, έχουν δείξει ότι το Pegfilgrastim είναι το ίδιο αποτελεσματικό με τη Filgrastim για την πρωτογενή προφύλαξη(52,53).

- **Σύγκριση Pegfilgrastim / Filgrastim / Lenograstim**

Στην τελευταία ανασκόπηση της EORTC(9), προκύπτει ότι παρά την αποτελεσματικότητα – ευκολία στη χορήγηση της Pegfilgrastim, όπως φαίνεται σε μια μετά-ανάλυση(54) και σε δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης(55,56), δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαίες κατανομής μελέτες σύγκρισης μεταξύ των πεγκυλιωμένων και μη μορφών του Filgrastim. Έτσι, η γενική κατεύθυνση παραμένει ότι οι Pegfilgrastim, Filgrastim και Lenograstim έχουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα και συνιστάται η χορήγηση οποιασδήποτε από αυτές, όπου απαιτείται. Τα γενόσημα της Filgrastim τώρα διατίθενται στην Ευρώπη.

Παρενέργειες των Αιμοποιητικών Αυξητικών Παραγόντων:

Συνήθεις παρενέργειες των αυξητικών παραγόντων είναι μυοσκελετικά άλγη, οστικά άλγη και αρθραλγίες, ήπιας-μέτριας βαρύτητας, αντιμετωπιζόμενα συνήθως με κοινά αναλγητικά(18). Συμβαίνουν, όπως φάνηκε στη μετά-ανάλυση των Kuderer et al., στο 20% των ασθενών που λαμβάνουν GCSF σε σύγκριση με 10% της ομάδας ελέγχου(30). Δε φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενες και δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ πεγκυλιωμένων μορφών και μη (54).

Ένα ποσοστό ασθενών παρουσιάζει λευκοκυττάρωση ($WBC > 100 \times 10^9/l$) μετά τη λήψη των GCSFs (18). Τα επίπεδα του Pegfilgrastim είναι αμελητέα τη 12^η μέρα, άρα είναι απίθανο να προκαλείται λευκοκυττάρωση από αυτό (57).

Ο νεοπλασματικός δείκτης CA 15,3 που χρησιμοποιείται στον καρκίνο του μαστού, μπορεί να αυξάνεται από τους αυξητικούς παράγοντες(58). Το ψευδώς θετικό, αυτό, εύρημα, μπορεί να οφείλεται στην ουδετεροφιλία ή σε αύξηση του MUC1 αντιγόνου (58).

Τέλος, με τη χρήση των αυξητικών παραγόντων έχει καταγραφεί μικρή αύξηση του κινδύνου δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών, σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες (59), με την επιφύλαξη ότι υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών (π.χ. ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη), αυξάνουν αυτές καθαυτές τον προαναφερθέντα κίνδυνο. Σε πρόσφατη μετά – ανάλυση(60), βρέθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση κακοηθειών (οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα), με τη χορήγηση εντατικοποιημένης χημειοθεραπείας και αυξητικών παραγόντων, σε σύγκριση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία χωρίς αυξητικούς

παράγοντες, πράγμα όμως που δε συνέβη με τη θνητότητα. Έτσι, η σχέση κινδύνου/οφέλους, εξακολουθεί να ευνοεί τη χρήση τους, δεδομένου ότι διευκολύνουν τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και προλαβαίνουν την απειλητική εμπύρετη ουδετεροπενία (60,61).

Χορήγηση Αντιβιοτικών για την Πρόληψη Ουδετεροπενικών Λοιμώξεων

Το 2008, το NCCN δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των ουδετεροπενικών λοιμώξεων (62). Η προφυλακτική χορήγηση φθοριοκινολονών συνιστάται σε υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ομάδες ασθενών, κυρίως με αιματολογικές κακοήθειες και υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, στους οποίους η διάρκεια της ουδετεροπενίας αναμένεται μεγαλύτερη των 7 ημερών(62). Δεδομένου του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής, δε συνιστάται προφύλαξη με αντιβίωση σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους που λαμβάνουν συνήθεις δόσεις χημειοθεραπείας και στους οποίους η διάρκεια της ουδετεροπενίας αναμένεται μικρότερη των 7 ημερών(7). Παρομοίως, η IDSA(40),ASCO (11) και EORTC (9), συνιστούν να μη δίδεται προφύλαξη με αντιβίωση ως ρουτίνα, με εξαίρεση τους υψηλού κινδύνου ασθενείς ή αυτούς που κινδυνεύουν από σοβαρές ουδετεροπενικές επιπλοκές.

ΣΥΝΟΨΗ

- Η εντατική κυτταροτοξική θεραπεία συχνά προκαλεί βαθεία ουδετεροπενία, που μπορεί να καταλήξει σε εμπύρετη ουδετεροπενία ή, δυνητικά, θανατηφόρο λοίμωξη.
- Η πρωτογενής προφύλαξη με αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες μειώνει τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας που προκαλεί η χημειοθεραπεία και άρα τον κίνδυνο για εμπύρετη ουδετεροπενία, υποστηρίζοντας έτσι τη χορήγηση μυελοτοξικής χημειοθεραπείας.
- Ο κίνδυνος για εμπύρετη ουδετεροπενία θα πρέπει να εκτιμάται για κάθε ασθενή ξεχωριστά και πριν από κάθε χημειοθεραπευτικό κύκλο, λαμβάνοντας υπ' όψιν το είδος του χημειοθεραπευτικού σχήματος, παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τη νόσο αλλά και το σκοπό της θεραπείας.
- Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, πρωτογενής προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων συνιστάται όταν το χορηγηθέν χημειοθεραπευτικό σχήμα εκτιμάται ως υψηλού κινδύνου ($\geq 20\%$) για εμπύρετη ουδετεροπενία. Όταν το χορηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα εκτιμάται ως μετρίου κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία (10 – 20%), η προφυλακτική χορήγηση GCSFs εξαρτάται από παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή και τη νόσο. Δεν προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση GCSF's σε χαμηλού κινδύνου χημειοθεραπευτικά σχήματα.
- Στις περιπτώσεις που η ένταση της θεραπείας έχει μεγάλη σημασία, όπως σε δυνητικά ιάσιμα χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα, δίδονται GCSFs με σκοπό να είναι εφικτή η χορήγηση της θεραπείας. Παρότι η πρακτική αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των μυελικών – σχετιζόμενων με τη θεραπεία– νεοπλασιών, ο απόλυτος αυτός κίνδυνος παραμένει μικρός και δεν υπερβαίνει το όφελος από τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία.
- Η Filgrastim και τα γενόσημά της, η Lenograstim και η Pegfilgrastim, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, θεωρείται ότι έχουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα, αρκεί να χορηγούνται την κατάλληλη στιγμή και για το κατάλληλο χρονικό διάστημα.
- Σε ασθενείς που έχουν ήδη ένα επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από προηγούμενο κύκλο ανακουφιστικής χημειοθεραπείας, προτείνεται μείωση ή καθυστέρηση της δόσης ως

πρώτης επιλογής στρατηγική και όχι χορήγηση αυξητικών παραγόντων ως ρουτίνα. Αντιθέτως, οι αυξητικοί παράγοντες θα πρέπει να προτιμώνται ως δευτερογενής προφύλαξη σε περιπτώσεις χημειοθεραπείας με σκοπό την ίαση, αντί της μείωσης των δόσεων.

- Δε συνιστάται η χορήγηση αυξητικών παραγόντων σε ήδη υπάρχουσα σοβαρή ουδετεροπενία χωρίς πυρετό, μετά χημειοθεραπεία.
- Δε συνιστάται ως ρουτίνα η προσθήκη των αυξητικών παραγόντων στην αντιβίωση κατά την εμπύρετη ουδετεροπενία, παρά μόνον όταν συνυπάρχουν παράγοντες υψηλού κινδύνου για σοβαρές επιπλοκές σχετιζόμενες με τη λοίμωξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η χρήση των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων έχει αποτελέσει σπουδαίο βήμα στην αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων, καθιστώντας εφικτή τη χορήγηση της χημειοθεραπείας με σχετική ασφάλεια. Προκειμένου να ταυτοποιηθούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία, που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χορήγηση των παραγόντων, γίνεται προσπάθεια να αναπτυχθούν σχετικά προβλεπτικά μοντέλα/αλγόριθμοι, για τη βοήθεια του κλινικού ογκολόγου. Προοπτικές μελέτες με αυτό το αντικείμενο απαιτούνται προκειμένου ο συνδυασμός κυτταροτοξικής θεραπείας και υποστηρικτικής αγωγής με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, να έχει το βέλτιστο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 03:1916-1924.
2. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116:5555-5563.
3. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. Available from: <http://ctep.cancer.gov>.
4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258–2266.
5. Szucs TD, Leonard R, Pettengell R, et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2006;14:901-909.
6. Crawford J. Neutrophil growth factors. *Curr Hematol Rep*. 2002;1:95–102.
7. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977–987.
8. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2991-2997.
9. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47:8-32.
10. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v248–251.

11. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–205.
12. Crawford J, Allen J, Armitage J, et al. Myeloid Growth Factors. *J Natl Compr Cnc Netw* 2011; 9:914 – 932.
13. Leonard RC, Miles D, Thomas R, et al. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:2062-2068.
14. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005;23:7974–7984.
15. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10:427–437.
16. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, et al. Chemotherapy – induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *JNCCN* 2003;1:440-454.
17. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(6):851-863.
18. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer*. 2010 May; 18(5): 529–541.
19. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying lowrisk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–3051.
20. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164–70.
21. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American society of clinical oncology growth factors expert panel. *J Clin Oncol*.2000;18:3558–3585.
22. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178–1184.
23. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433–2453.
24. Ajani JA. Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen. *Cancer* 2008;113:945–955.
25. Posner M, Vermorken JB. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008;35:221–228.
26. Pirker R, Ulsperger E, Messner J V, et al. Achieving full-dose, on-schedule administration of ACE chemotherapy every 14 days for the treatment of patients with extensive small-cell lung cancer. *Lung* 2006;184:279–285.
27. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colonystimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:2264–2272.

28. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:109–118.
29. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12:1416–1424.
30. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:3158–167.
31. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007;147:400–411.
32. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD003189.
33. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:1632-1641.
34. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1161-1171.
35. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; 336:1776-1780.
36. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:31-38.
37. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181-188.
38. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198–214.
39. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:1917-1927.
40. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-93.
41. Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:6908-6918.
42. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother* 2006;40:402–407.
43. Skarlos DV, Timotheadou E, Galani E, et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2009;77(2):107-112.

44. Beveridge RA, Miller JA, Kales AN, et al. A comparison of efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Invest* 1998; 16:366-373.
45. Stull DM, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:83-87.
46. Wong SF, Chan HO. Effects of a formulary change from granulocyte colony-stimulating factor to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on outcomes in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2005 Mar;25(3):372-378.
47. Milkovich G, Moleski RJ, Reitan JF, et al. Comparative Safety of Filgrastim versus Sargramostim in Patients Receiving Myelosuppressive Chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:1432-1440.
48. Dubois RW, Pinto LA, Bernal M, et al. Benefits of GM-CSF versus placebo or G-CSF in reducing chemotherapy-induced complications: a systematic review of the literature. *Supportive Cancer Ther.* 2004;2(1):34-41.
49. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002;112:406-411.
50. Engert A, del Giglio A, Bias P, et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a metaanalysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009;32:599-604.
51. Gascon P, Fuhr U, Sorgel F, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21:1419-1429.
52. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-731.
53. Fox E, Widerman BC, Hawkins DS, et al. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim versus filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:7361-7367.
54. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2283-2295.
55. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain – results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18:280-286.
56. Morrison VA, Wong M, Hershman D, et al. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007;13:337-348.
57. Yang BB, Hill R, Hollifield A, et al. Pegfilgrastim serum concentrations on the twelfth day after dosing are unlikely to stimulate granulopoiesis: a retrospective analysis of 6 clinical trials in a variety of cancer populations. *Blood.* 2003;102:Abstract 1918.
58. Pentheroudakis G, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, et al. The neutrophil, not the tumor: serum CA 15-3 elevation as a result of granulocyte-colony-stimulating factor-induced neutrophil MU1C overexpression and neutrophilia in patients with breast carcinoma receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2004;101:1767-1775.
59. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:196-205.

60. Lyman GH, Dale DC, Wolff D, et al. Standard versus dose-intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor for malignant lymphoma: evaluation of risk for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008;112:Abstract 2390.
61. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:183–186.
62. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Comr Canc Netw* 2008;6:122-174.

Η χρήση των αυξητικών παραγόντων στο νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»: Κόστος – Όφελος

Α. Λασκαράκης

Ειδικευόμενος Ιατρός Ογκολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 2132041823

E-mail: aplaskarakis@gmail.com

Περίληψη

Το κόστος των υπηρεσιών υγείας, και ειδικότερα αυτό που σχετίζεται με την αντιμετώπιση του καρκίνου, συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως με το κόστος νοσηλείας των ασθενών να αποτελεί την μεγαλύτερή του συνιστώσα. Η εμπύρετος ουδετεροπενία παραμένει μία από τις πιο επίφοβες και σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να παρουσιάσει ένα ασθενής κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας για κακοήγη νεοπλασματική ή αιματολογική νόσο και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και τη θεραπεία της εμπύρετου ουδετεροπενίας με αποδεδειγμένη επιτυχία και αποτελεσματικότητα. Τα φαρμακο-οικονομικά τόσο της εμπύρετου ουδετεροπενίας όσο και των αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος τα τελευταία έτη. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παραθέσει διεθνή δεδομένα σχετικά με την επίπτωση και το κόστος της εμπύρετου ουδετεροπενίας αλλά και τη χρήση αυξητικών παραγόντων στη θεραπεία ασθενών με κακοήγη νεοπλασματική ή αιματολογική νόσο, αλλά και να παρουσιάσει κάποια επιμέρους στοιχεία σχετικά με το θέμα που αφορούν το νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός». **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 217-226, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: εμπύρετος ουδετεροπενία, αυξητικοί παράγοντες κοκκιοκυττάρων, κόστος, αποτελεσματικότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κόστος των υπηρεσιών υγείας έχει αυξηθεί δραματικά ξεπερνώντας ετησίως το \$1 τρισεκατομμύριο στις ΗΠΑ με τα \$ 150 δις από αυτά να αφορούν τις δαπάνες υγείας για τον καρκίνο (1-3). Η νοσοκομειακή δαπάνη αντιπροσωπεύει το 40-50% της συνολικής δαπάνης υγείας για τον καρκίνο (2). Άλλες βασικές συνιστώσες της συνολικής δαπάνης υγείας για τον καρκίνο αντιπροσωπεύουν οι αμοιβές των επαγγελματιών υγείας, η φαρμακευτική δαπάνη και η δαπάνη για ιατρική φροντίδα στο σπίτι (4-5). Το άμεσο ιατρικό κόστος στη θεραπεία του καρκίνου είναι συνήθως μεγαλύτερο κατά την αρχική περίοδο διάγνωσης και θεραπείας με τη νοσοκομειακή δαπάνη να αφορά περίπου το 50% (6).

Μια από τις πιο επικίνδυνες και συχνές επιπλοκές της χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) αποτελεί η μυελοκαταστολή (7). Η εμφάνιση πυρετού επί εδάφους ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΜΘ για κακοήγη νεοπλασματική ή αιματολογική νόσο απαιτεί άμεση εισαγωγή σε νοσοκομείο για αξιολόγηση και θεραπεία (8). Η εμπύρετος ουδετεροπενία (Febrile Neutropenia, FN) αποτελεί σημαντικό παράγοντα αύξησης του κόστους θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο (9). Οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων (Granulocyte-Colony Stimulating Factors, G-CSF) έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μείωση της διάρκειας αλλά και

επικινδυνότητας της ουδετεροπενίας. Αποδείχτηκε επίσης ότι μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης FN και διευκολύνουν τη χορήγηση πλήρους έντασης ΧΜΘ σε ασθενείς με καρκίνο (10). Η χρήση αυτών των παραγόντων στην καθημερινή κλινική πράξη έχει υποστηριχθεί από μελέτες που υπολόγισαν τη χρησιμότητά τους στη μείωση του κινδύνου της FN (11-14). Τα φαρμακοοικονομικά των αυξητικών παραγόντων συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις οικονομικές επιπτώσεις της εμπύρετου ουδετεροπενίας, που οφείλονται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου (15-17).

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ: ΕΠΙΠΤΩΣΗ –ΚΟΣΤΟΣ

Ορισμός

Ως ουδετεροπενία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι κάτω από 500 κύτταρα/ μicroL ή όταν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων αναμένεται να πέσει κάτω από 500 κύτταρα/ μicroL εντός των επόμενων 48 ωρών (18). Σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι μικρότερος των 100 κυττάρων/ μicroL .

Ως πυρετός σε έναν ουδετεροπενικό ασθενή ορίζεται συνήθως η παρουσία τιμής θερμοκρασίας μεγαλύτερης των 38,3 βαθμών C σε μία μέτρηση ή παρουσία τιμής θερμοκρασίας πάνω από 38 βαθμούς C που διατηρείται για πάνω από 1 ώρα (18). Ωστόσο η απουσία πυρετού δεν αποκλείει την παρουσία λοίμωξης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, ιδίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή.

Παράγοντες κινδύνου Εμπύρετου Ουδετεροπενίας (FN)

Ο κίνδυνος εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας έχει άμεση σχέση με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της ουδετεροπενίας και είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια του πρώτου ή δεύτερου κύκλου ΧΜΘ (7, 19, 20). Από τη μελέτη 577 ασθενών με Non Hodgkin λέμφωμα (NHL) που έλαβαν ΧΜΘ με σχήμα κυκλοφωσφαμίδης–δοξορουβικίνης–βινκριστίνης–πρεδνιζολόνης (CHOP) αναδείχτηκε ότι το 58% των ασθενών παρουσίαζαν υψηλή πιθανότητα εμφάνισης ενός τουλάχιστον επεισοδίου FN κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας (21). Παράγοντες κινδύνου για πρώιμη εμφάνιση FN αποτελούσαν: 1. η ηλικία > 65 έτη, (2) το χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης, 3. η ύπαρξη καρδιολογικής ή ηπατικής νόσου και 4. η αποτυχία πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF. Παρόμοια αποτελέσματα αναδείχθηκαν από μία άλλη μελέτη 1355 ασθενών με NHL που έλαβαν ΧΜΘ με CHOP ή CHOP-RITUXIMAB (22).

Όπως αναδείχθηκε σε μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών σχετικά με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση FN, οι πιο σημαντικοί είναι: 1. η μεγάλη ηλικία, 2. το γυναικείο φύλο, 3. το κακό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και διατροφής, 4. το χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης, 5. ο χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων πριν την έναρξη της ΧΜΘ, 6. η διήθηση του μυελού των οστών από τη νεοπλασία (23). Από τους παραπάνω παράγοντες για FN η μεγάλη ηλικία (πάνω από 65 έτη) είναι εκείνος ο ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας που αναγνωρίζεται σε κάθε μελέτη (24).

Τέλος από την ανάλυση δεδομένων μιας προοπτικής μελέτης 729 γυναικών που ελάμβαναν συμπληρωματική θεραπεία για καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου, με ή χωρίς προφυλακτική χορήγηση G-CSF αναδείχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για FN η ηλικία πάνω από 65 έτη, η λευκή φυλή, η χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη, η επιφάνεια μάζας σώματος (BSA) $\leq 2 \text{ m}^2$, και ο χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων πριν την έναρξη της ΧΜΘ (25).

Παράγοντες κινδύνου για επικίνδυνες επιπλοκές της FN

Η εμπύρετος ουδετεροπενία είναι μια κατάσταση που συνοδεύεται από μεγάλη νοσηρότητα και αξιοσημείωτο ποσοστό θνησιμότητας. Ένας σημαντικός αριθμός παραμέτρων χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό περιπτώσεων υψηλού κινδύνου. Το πιο διαδεδομένο σύστημα αξιολόγησης περιπτώσεων FN υψηλού κινδύνου είναι αυτό του Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), που επιτρέπει στον κλινικό γιατρό να εκτιμήσει άμεσα τη βαρύτητα της περίπτωσης χωρίς να έχει στη διάθεσή του τον αριθμό των ουδετερόφιλων και χωρίς να χρειάζεται να ξέρει το στάδιο της υποκείμενης κακοήθους νόσου. Σύμφωνα με αυτό αξιολογούνται συγκεκριμένοι παράγοντες όπως: 1. η παρουσία συμπτωμάτων, 2. η απουσία υπότασης και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, 3. το θετικό ιστορικό λοίμωξης από μύκητα στο παρελθόν, 4. η απουσία αφυδάτωσης, 5. η ηλικία του ασθενούς κάτω από 20 έτη και 6. το περιβάλλον έναρξης του πυρετού (κοινότητα ή νοσοκομείο). Αποτέλεσμα ≥ 21 συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών (26).

Επίπτωση Εμπύρετου Ουδετεροπενίας – Θνησιμότητα – Κόστος

Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που αφορούσε δεδομένα από 7 Πολιτείες των ΗΠΑ το 1999 εξετάστηκαν: 1. ο συνολικός αριθμός των επεισοδίων FN που εισήχθησαν σε νοσοκομείο, 2. τα κόστη και η μέση διάρκεια νοσηλείας, 3. οι επιπλοκές και η θνησιμότητα και 4. η στατιστική συσχέτιση ανάλογα με τον τύπο της υποκείμενης κακοήθειας. Η εμπύρετος ουδετεροπενία ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και κυρίως λευχαιμία και Non-Hodgkin λέμφωμα. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 53,8 έτη και το 47% ήταν άνδρες. Τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς που νοσηλεύονταν λόγω FN κυμαίνονταν μεταξύ 3,4% - 10,5% και συνδέονταν κυρίως με καρκίνο του πνεύμονα (10,5%), λευχαιμία (8,2%) και καρκίνο του στομάχου (7,8%). Η μέση διάρκεια νοσηλείας λόγω FN ήταν 9,2 ημέρες και το μέσο κόστος νοσηλείας ήταν \$ 13.372. Οι ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια εμφάνιζαν τη μεγαλύτερη μέση διάρκεια νοσηλείας, περίπου 10,8 ημέρες, και τριπλάσιο κόστος νοσηλείας σε σχέση με ουδετεροπενικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Ανάμεσα στους ασθενείς με συμπαγή νεοπλασμάτα, τέσσερις κατηγορίες παρουσίαζαν τη μεγαλύτερη επίπτωση FN: Ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος, πνεύμονα, ωοθηκών και στομάχου. Το ποσοστό θνησιμότητας για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με FN λόγω ΧΜΘ ήταν: 6,8% ή 1 θάνατος για κάθε 14 νοσηλευόμενους ασθενείς (27).

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από την ανάλυση δεδομένων σχετικά με περιστατικά FN από 115 ακαδημαϊκά ιατρικά κέντρα στις ΗΠΑ την περίοδο 1995-2000. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 11,21 ημέρες, η διάμεση 6 ημέρες, ενώ το μέσο κόστος νοσηλείας ανά επεισόδιο ήταν για μεν τους ασθενείς με συμπαγή όγκο \$ 12.300, ενώ για ασθενείς με λευχαιμία \$ 37.590 (28).

Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών υπογραμμίζουν την ανάγκη για λήψη μέτρων πρόληψης της FN που, εκτός από δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, επηρεάζει και το δυνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα μέσω μειώσεων στην ένταση και καθυστερήσεων στη χορήγηση της ΧΜΘ, ενώ αποτελεί και μία αρκετά μεγάλη συνιστώσα του κόστους υγείας των ασθενών με καρκίνο.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (G-CSF)

Προφυλακτική χορήγηση G-CSF

Οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) χρησιμοποιούνται μετά από χορήγηση του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας με σχήμα υψηλής πιθανότητας πρόκλησης ουδετεροπενίας (πρωτογενής πρόληψη). Επίσης χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των

επόμενων κύκλων χημειοθεραπείας επί θετικού ιστορικού εμπύρετου ουδετεροπενίας σε προηγούμενο κύκλο (δευτερογενής πρόληψη).

Η πιθανότητα επεισοδίου εμπύρετου ουδετεροπενίας σε ασθενείς που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία είναι πρωταρχικός παράγοντας που καθορίζει την προληπτική χρήση G-CSF. Η επίπτωση FN σε ασθενείς που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία εκτός από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν προηγουμένως επηρεάζεται και από την ένταση της χημειοθεραπείας, την παρουσία και την έκταση του τραύματος στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού, την υποβόσκουσα βλάβη στο μυελό των οστών του ασθενούς και κατά συνέπεια στην αιμοποιητική δυνατότητα των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και την ταυτόχρονη (με την χημειοθεραπεία) χορήγηση ακτινοθεραπείας.

Πρωτογενής Προφύλαξη

Αφορά στη χρήση G-CSF κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας με στόχο τη πρόληψη ουδετεροπενίας και επιπλοκών της. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της επίπτωσης του ουδετεροπενικού πυρετού και της ανάγκης για νοσηλεία. Χρησιμοποιείται επίσης για τη διατήρηση της έντασης και «πυκνότητας» της ΧΜΘ ειδικά στις περιπτώσεις με όφελος επιβίωσης (συμπληρωματική ΧΜΘ) ή σε περιπτώσεις που η έκπτωση στην ένταση της χημειοθεραπείας είναι γνωστό ότι συνοδεύεται με μείωση της επιβίωσης.

Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) αλλά και του National Comprehensive Cancer Network (NCCN), συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF όταν η αναμενόμενη επίπτωση ουδετεροπενικού πυρετού είναι $\geq 20\%$ με το δοθέν σχήμα ΧΜΘ (18, 29-31). Με βάση τις προηγούμενες οδηγίες το πιο πάνω ποσοστό ήταν 40% (32). Η τροποποίηση επήλθε ως αποτέλεσμα μελετών με κανόνες τυχαίας κατανομής στις οποίες αναδείχθηκε ότι η πρωτογενής προφύλαξη ήταν οικονομικά αποτελεσματική όταν ο κίνδυνος FN μετά από ΧΜΘ υπερέβαινε το 20% (23, 34). Πολλαπλές μελέτες με κανόνες τυχαίας κατανομής καταδεικνύουν το όφελος της πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF στην επίπτωση της FN των συνοδών λοιμώξεων και στη διάρκεια νοσηλείας (34, 35-38). Σε μια μετα-ανάλυση 3.493 ασθενών από 17 μελέτες με κανόνες τυχαίας κατανομής βρέθηκε 46% μείωση του κινδύνου FN, 45% μείωση της σχετιζόμενης με λοίμωξη θνησιμότητας και 40% μείωση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια κατά τη διάρκεια της περιόδου χημειοθεραπείας. Ωστόσο δεν ήταν δυνατό να καταδειχθεί η επίδραση της πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF στη συνολική επιβίωση και στο ελεύθερο προόδου νόσου διάστημα (38).

Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες η χορήγηση G-CSF για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά ΧΜΘ για καρκίνο με σχήμα χαμηλής πιθανότητας $< 10\%$ πρόκλησης FN δεν συστήνεται. Ωστόσο μπορεί να είναι κατάλληλη για σχήματα με πιθανότητα πρόκλησης FN $10-20\%$ και παρουσία παραγόντων κινδύνου που αναφέρθηκαν και πιο πριν (30-31).

Η πρωτογενής πρόληψη μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΜΘ με σκοπό την ίαση (όπως λέμφωμα, συμπληρωματική θεραπεία για καρκίνο μαστού, καρκίνο όρχεως), ώστε να περιοριστεί η πιθανότητα μείωσης της έντασης της ΧΜΘ λόγω FN (39-41). Τέλος, υψηλού κινδύνου ασθενείς όπως υπολογίζονται π.χ. από MASCC Score που υποβάλλονται σε ΧΜΘ με λιγότερο μυελοτοξικά σχήματα μπορεί επίσης να ωφελούνται από προφυλακτική χορήγηση G-CSF (42).

Δευτερογενής Προφύλαξη με G-CSF

Η δευτερογενής προφύλαξη αναφέρεται στη χορήγηση G-CSF σε επόμενους χημειοθεραπευτικούς κύκλους όταν έχει προηγηθεί επεισόδιο εμπύρετου ουδετεροπενίας, γεγονός που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη και νέου επεισοδίου FN στο

μέλλον με ποσοστό υποτροπής 50-60% (43, 44). Η δευτερογενής προφύλαξη μειώνει αυτόν τον κίνδυνο στο μισό (35).

Στο σκεπτικό της δευτερογενούς προφύλαξης περιλαμβάνεται και η χρήση G-CSF ώστε να επιταχυνθεί η ανάκαμψη των ουδετερόφιλων λόγω προηγούμενου σχήματος ΧΜΘ, αποτρέποντας την καθυστέρηση στη χορήγηση της ΧΜΘ. Ωστόσο η μείωση στη δοσολογία του χημειοθεραπευτικού σχήματος πρέπει να είναι η πρωταρχική θεραπευτική επιλογή μετά από επεισόδιο FN, εκτός εάν η ΧΜΘ χορηγείται με σκοπό την ίαση (32).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ

Η χρήση αυξητικών παραγόντων σε ασθενείς με FN παραμένει διφορούμενη. Αν και η διάρκεια της ουδετεροπενίας, του πυρετού και της διάρκειας νοσηλείας μειώθηκαν σε κάποιες τυχαιοποιημένες μελέτες (45-47), δύο μετά-αναλύσεις κατέληξαν ότι δεν υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης που να σχετίζεται με τη χρήση G-CSF (48). Σύμφωνα με τις οδηγίες του ASCO δεν συστήνεται η χρήση G-CSF σαν θεραπεία ρουτίνας στην αρχή της FN αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιπλοκές (μεγάλη διάρκεια FN > 10 ημέρες, σοβαρή FN < 100 κύτταρα/microL, μεγάλη ηλικία, ανεξέλεγκτη κύρια κακοήθη νόσο, πνευμονία, υπόταση, σήψη και διηθητική ασπεργίλλωση) (30). Τέλος σύμφωνα με οδηγίες EORTC 2010 τόσο το filgrastim όσο και το lenograstim αλλά και το pegfilgrastim έχουν κλινική αποτελεσματικότητα και κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πρόληψη της FN και των επιπλοκών της όπου ενδείκνυται. Επίσης τα βιοϊσοδύναμα (biosimilars) του filgrastim έχουν πάρει έγκριση στην Ευρώπη. Η επιλογή του χρησιμοποιούμενου σκευάσματος αποτελεί προσωπική επιλογή του κλινικού ιατρού (31).

ΦΑΡΜΑΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ

Το κόστος των G-CSF σε συνδυασμό με το ευρύ πεδίο χρήσης τους στην κλινική Ογκολογία/Αιματολογία έχει πυροδοτήσει πλήθος οικονομικών αναλύσεων παράλληλα με τις αναλύσεις που γίνονται για τις κλινικές τους ενδείξεις. Εξάλλου σκοπός όλων των συστημάτων υγείας είναι να επιτυγχάνεται το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης με το χαμηλότερο κόστος δαπανών υγείας. Από την άλλη πλευρά ένας από τους στόχους των οικονομικών υγείας είναι η ανάδειξη της προστιθέμενης αξίας των νέων προϊόντων, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στη βελτίωση κλινικών δεικτών, τα μειωμένα κόστη νοσηλείας, το κέρδος στην παραγωγικότητα και την ποιότητα ζωής. Συνήθη ερωτήματα που καλούμαστε να απαντήσουμε με τη χρήση των οικονομικών των υγείας είναι εάν το προϊόν έχει θεραπευτική αξία, εάν είναι σημαντικό για το γιατρό, εάν είναι οικονομικό και τι σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας έχει.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση τα φαρμακο-οικονομικά των G-CSF είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τα οικονομικά της FN αφού το μεγαλύτερο μέρος του περιορισμού του κόστους υγείας που «πιστώνεται» στα συγκεκριμένα σκευάσματα, έχει να κάνει με την πρόληψη και τον περιορισμό της διάρκειας της νοσηλείας λόγω FN. Ωστόσο τέτοιες οικονομικές αναλύσεις περιπλέκονται από αριθμό παραγόντων όπως η ασύμμετρη κατανομή της διάρκειας νοσηλείας και του κόστους που σχετίζεται με την FN. Η χρήση κλινικών προβλεπτικών μοντέλων μέσω των οποίων θα επιλέγονται οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για στοχευμένη θεραπεία θα είναι πιο χρήσιμη κλινικά και θα αυξήσει τη σχέση κόστους- οφέλους (24, 25).

Κατηγορίες Κόστους

Το πιο σημαντικό οικονομικό μέγεθος για τη λήψη κλινικής απόφασης και υλοποίησης της πολιτικής στο χώρο της υγείας είναι το συνολικό αθροιστικό κόστος (total cumulative cost). Αυτό λαμβάνει υπόψη τόσο το «επίπεδο δραστηριότητας» (activity level) στην πορεία του χρόνου όσο και τα «μοναδιαία κόστη» (49, 50). Το «επίπεδο δραστηριότητας» αντιπροσωπεύει το ποσό των διαφόρων πόρων που χρησιμοποιήθηκαν και το χρόνο που δαπανήθηκε κατά τη παροχή υγειονομικής φροντίδας. Η έννοια του «άμεσου κόστους» χρησιμοποιείται βασικά στην κοινωνική οικονομική αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας και αποτελείται από: (1) το «άμεσο ιατρικό κόστος» που είναι το κόστος με το οποίο επιβαρύνεται το σύστημα υγείας. Περιλαμβάνει δαπάνες για πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία, αποκατάσταση (π.χ. αμοιβές ιατρών, νοσήλεια, φάρμακα), (2) το «άμεσο μη ιατρικό κόστος» περιλαμβάνει δαπάνες που πραγματοποιεί ο ίδιος ο ασθενής (αποκλειστική νοσοκόμα, συμμετοχή στα φάρμακα). Άλλη κατηγορία κόστους είναι το «έμμεσο κόστος» που αντανακλά την αξία των αγαθών και των υπηρεσιών που θα μπορούσαν να παραχθούν αν το άτομο δεν είχε αρρωστήσει. Σχετίζεται με τη νοσηρότητα, το θνησιμότητα αλλά και τη θεραπεία της ασθένειας. Στο έμμεσο κόστος εμπίπτει και το «κοινωνικό κόστος» και αφορά κυρίως την απώλεια χρόνου και εισοδήματος των φίλων και συγγενών του ασθενούς λόγω απουσίας από την εργασία τους όταν τον περιθάλπουν. Τέλος υπάρχει και το «αόρατο ή κρυφό κόστος» (intangible cost) που συνδέεται με τις κοινωνικές και ψυχολογικές επιπτώσεις που βιώνει ο ασθενής λόγω της ασθένειας.

Αποτίμηση Αποτελεσματικότητας Υπηρεσιών Υγείας

Η αποτίμηση της αποτελεσματικότητας των υπηρεσιών υγείας γίνεται με το συνδυασμό μεγαλύτερης επιβίωσης- κερδισμένων ετών ζωής με καλύτερη ποιότητα ζωής με οικονομικά ωφέλιμο τρόπο (49). Το παραπάνω εκφράζεται με την έννοια του «ποιοτικώς σταθμισμένου έτους ζωής» (quality adjusted life year – QALY) που σχετίζει την ποιότητα ζωής με την ποσότητα ζωής. Η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει πάντα σύγκριση μεταξύ τουλάχιστον 2 θεραπειών. Η διαφορά στο κόστος πάθησης με το καινούργιο φάρμακο και την αποτελεσματικότητα του νέου φαρμάκου συγκρίνεται με το κόστος και την αποτελεσματικότητα του παλαιού. Το πηλίκο που προκύπτει από τη διαφορά των 2 θεραπειών αποτελεί τον οριακό λόγο Κόστους-Αποτελεσματικότητας (ICER) ο οποίος συνήθως εκτιμάται σε €/QALY.=

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ G-CSF ΣΤΟ Ο.Τ. ΤΟΥ Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στα πλαίσια προσπάθειας υπολογισμού της σχέσης κόστους –αποτελεσματικότητας από τη χρήση αυξητικών παραγόντων στο Ο.Τ. του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» καταγράφηκαν μεγέθη που αφορούσαν το κόστος χρήσης των αυξητικών παραγόντων στο τμήμα για τη περίοδο ενός έτους από 01/01/12 – 31/12/12.

Στο διάστημα αυτό το συνολικό κόστος των G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim, filgrastim biosimilars) που καταναλώθηκαν στο Ο.Τ. σύμφωνα με επίσημα στοιχεία του φαρμακείου του νοσοκομείου ήταν € 50.000 . Την ίδια περίοδο το κόστος χρήσης των δύο αντιβιοτικών (Ceftazidime, Amikacin) που κατεχοχρήν χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της FN, ήταν € 5091 και € 215 αντίστοιχα.

Την ίδια χρονική περίοδο καταγράφηκαν μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος εισιτηρίων-εξιτηρίων και της κωδικοποίησης κατά ICD-10, 4992 εισαγωγές στο Ο.Τ. και αναγνωρίστηκαν τουλάχιστον 15 περιστατικά ουδετεροπενίας, ενώ άλλα 10 περιστατικά καταγράφηκαν από το

ηλεκτρονικό αρχείο εργαστηριακών εξετάσεων. Το 60% των ασθενών ήταν άνδρες και η μέση ηλικία τους ήταν 62,6 έτη. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος.

Το μέσο διάστημα νοσηλείας (ΜΔΝ) υπολογίστηκε ότι ήταν 10 ημέρες για κάθε περιστατικό. Με βάση το παραπάνω δεδομένο έγινε προσπάθεια υπολογισμού του κόστους νοσηλείας των περιστατικών FN με τη χρήση και των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλείων (ΚΕΝ). Επί απουσίας ΚΕΝ για FN, επιλέχθηκε το ΚΕΝ που αφορά «Νεόπλασμα με επιπλοκές» με ΜΔΝ 6 ημέρες και κόστος € 970. Έγινε αναγωγή του κόστους νοσηλείας σε διάρκεια 10 ημερών οπότε προέκυψε υποθετικό κόστος € 1.616 ανά επεισόδιο FN. Το συνολικό ποσό για τις 25 περιπτώσεις FN είναι € 40.416.

Εάν κανείς προσθέσει σε αυτό το ποσό τις περίπου € 50.000 που δαπανήθηκαν για αγορά G-CSF και αντιβιοτικών τότε θα μπορούσε να υποτεθεί ότι το συνολικό κόστος αντιμετώπισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας στο Ο.Τ. ήταν περίπου € 95.700.

Ωστόσο υπάρχουν αρκετοί «συμβιβασμοί» στον παραπάνω συλλογισμό:

1. Το ποσό της φαρμακευτικής δαπάνης που υπολογίστηκε δεν αντιστοιχεί πλήρως στο πραγματικό, καθώς ένα τμήμα των φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε σε άλλες θεραπείες.
2. Δεν έχει υπολογιστεί το άμεσο αλλά και το έμμεσο κόστος της εμπύρετου ουδετεροπενίας.
3. Δεν υπάρχει εξειδικευμένο ΚΕΝ για την FN, ενώ παράλληλα το κόστος αρκετών φαρμάκων (εκτός των αντιβιοτικών και των G-CSF) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της FN δεν εμπεριέχεται στο ΚΕΝ.
4. Το συνολικό ποσοστό της FN του τμήματος αναμένει κανείς να είναι υψηλότερο.
5. Υπάρχει έλλειψη στην παρούσα φάση ικανού αριθμού μηχανογραφημένων στοιχείων που είναι απαραίτητα στη σύνταξη αξιόπιστης οικονομικής μελέτης κόστους – αποτελεσματικότητας.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το κόστος των υπηρεσιών υγείας και ειδικότερα αυτό που έχει σχέση με την νοσηλεία για θεραπεία του καρκίνου αυξάνεται ραγδαία. Μία από τις πιο επικίνδυνες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές της χημειοθεραπείας είναι η εμπύρετος ουδετεροπενία, κατάσταση που απαιτεί άμεση και συχνά πολυέξοδη, μακροχρόνια νοσηλεία ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση στα αρχικά στάδια ΧΜΘ, επηρεάζοντας την ένταση της θεραπείας και θέτοντας κατά συνέπεια σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι G-CSFs έχουν επιδείξει αυξημένη αποτελεσματικότητα όταν χρησιμοποιούνται προφυλακτικά πρωτογενώς ή δευτερογενώς κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, μειώνοντας τον κίνδυνο FN και τις ανάγκες για μείωση των δόσεων της χημειοθεραπείας. Έχουν αποδειχθεί δραστικοί κατά τη θεραπευτική χορήγηση σε ασθενείς με FN μειώνοντας τη διάρκεια της ουδετεροπενίας και της νοσηλείας. Επιπλέον πολλές οικονομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι G-CSF είναι αποτελεσματικοί αναφορικά με το κόστος (cost effective) σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις.

Βελτιωμένα προβλεπτικά μοντέλα που θα βασίζονται σε δεδομένα από προοπτικές μελέτες θα παρέχουν πιο ακριβή δεδομένα όσον αφορά τη στοχευμένη και κοστολογικά αποτελεσματικότερη (cost effective) αυτών των παραγόντων στο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vincenzino JV. Health care costs market forces and reform. *Oncology* 1995;9:367-374.

2. Schuette HL, Tucker TC, Brown ML, et al. The costs of cancer care in the United States: implications for action. *Oncology* 1995;11:19–22.
3. Centers for Medicare and Medicaid Services, 2002. Annual Report, US Government Printing Office; 2003.
4. Brown ML. The national economic burden of cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1811-1814.
5. Baker MS, Kessler LC, et al. Site-specific treatment costs in cancer. In cancer care and cost. Health Administration Press; 1989.
6. Gaumer GL, Stavins J. Medicare use in the last 90 days of life. *MedCare* 1991;29:725-742.
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1966;64:328-340.
8. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
9. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, et al. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 1998;34:1857-1864.
10. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002;112:406-411.
11. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, et al. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:488-493.
12. Lyman GH, Balducci L. A cost analysis of hematopoietic colony stimulating factors. *Oncology* 1995;9:85-91.
13. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558–3585.
14. Balducci L, Lyman GH, Ozer H. Patients aged >70 are at high risk of neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:1583-1585.
15. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Granulopoiesis stimulating agents: economic impact on the management of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1998;10:291-298.
16. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Economic analyses of the use of the colony-stimulating factors. *Curr Opin Hematol* 1999;6:145-151.
17. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of G-CSF in the management of elderly cancer patients. *Curr Opin Hematol* 2002;9:207-214.
18. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
19. Meza L, Baselga J, Holmes J, et al. Incidence of febrile neutropenia is directly related to duration of severe neutropenia after myelosuppressive chemotherapy. *Proc ASCO* 2002;21:255b.
20. Paridaens R, Lyman GH, Leonard R, et al. Szucs: delivering optimal adjuvant chemotherapy in primary breast cancer: the role of rHuG-CSF. *Eur J Cancer* 2003;1(Suppl 9):1–12.
21. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. For the ANC Study Group. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leukemia Lymphoma* 2003;44:2069-2076.
22. Lyman GH, Delgado D. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2003;98:2402-2409.

23. Lyman GH. Balancing the benefit and cost of colony-stimulating factors: a current perspective. In: Ozered H, editor. *Advances in the management of chemotherapy-induced neutropenia. Seminars in Oncology*, vol. 30 (Suppl 13), 2003. p. 10–17.
24. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice: from risk factors to risk models. In: Lyman GH, editor. *Risk models in oncology. Oncology* 17;2003:8-13.
25. Agboola O, Crawford J, Dale DC, et al. Risk models for neutropenic complications associated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Proc ASCO* 2002;21:66a.
26. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18: 3038-3051.
27. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103(9):1916-1924.
28. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supp Cancer Ther* 2003;1:23-35.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May 15, 2012).
30. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187-3205.
31. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47:8.
32. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-3585.
33. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2991- 2997.
34. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23:1178- 1184.
35. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:164- 170.
36. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993; 82:2329- 2339.
37. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:7974-7984.
38. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:3158-3167.
39. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80:1430-1436.

40. Rivera E, Erder MH, Moore TD, et al. Targeted filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma: toward the implementation of a risk model. *Cancer* 2003; 98:222-228.
41. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998; 16:716.
42. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann Oncol* 2009; 20:513-519.
43. Haim N, Shulman K, Goldberg H, Tsalic M. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol* 2005; 22:229-232.
44. Chouaid C, Bassinet L, Fuhrman C, et al. Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 1998; 16:2700-2707.
45. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:492-501.
46. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:619-627.
47. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:31-38.
48. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181-188.
49. Lyman GH. Methodological issues related to health economic analysis in controlled clinical trials. In: Crowley J, editor. *Handbook of statistics in clinical oncology*. Marcel Dekker; 2001. p. 291-320.
50. Lyman GH. The economics of randomized controlled trials. *Curr Oncol Rep* 2001;3(5):396-403.

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Σ. Νανάς

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ
Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6973036448

Email: sernanas@gmail.com

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι στις μέρες μας μια νόσος με ολοένα αυξανόμενο επιπολασμό που τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας. Παρά την πρόοδο των μέσων αντιμετώπισης η νόσος χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ιδιαίτερα δυσχερής είναι η διαχείριση των ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια όπου τα φαρμακευτικά μέσα έχουν πτωχά αποτελέσματα. Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτέλεσε μία καλή επιλογή για αυτή την ομάδα των ασθενών, όμως τα τελευταία χρόνια η περαιτέρω μείωση της προσφοράς μοσχευμάτων έχει ως συνέπεια η λύση αυτή να προσφέρεται σε όλο και λιγότερους. Από δεκαετιών υπήρξε μεταξύ των επιστημόνων έντονη η αναζήτηση τρόπων μηχανικής υποβοήθησης της κυκλοφορίας, προσπάθειες που απέδωσαν με την επινόηση συσκευών, όπως η ενδοαορτική αντλία, που χρησιμοποιείται ευρέως μέχρι σήμερα. Πρόσφατα η αλματώδης ανάπτυξη της τεχνολογίας έδωσε την δυνατότητα εξέλιξης συσκευών που μπορούν να υποστηρίξουν την κυκλοφορία για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι συσκευές αυτές υποστηρίζουν την Αριστερή (LVAD) ή και την Δεξιά (BiVAD) κοιλία. Έχουν ένδειξη να χρησιμοποιηθούν ως γέφυρα για μεταμόσχευση, υποβοηθώντας την καρδιακή λειτουργία κατά το διάστημα αναμονής στην μεταμοσχευτική λίστα που ολοένα παρατείνεται, ως γέφυρα για απόφαση, σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση και ως γέφυρα προκειμένου να καταστεί ένας ασθενής υποψήφιος για μεταμόσχευση. Ιδιαίτερη σημασία έχει η χρήση, εντός ένδειξης, των συσκευών αυτών ως γέφυρα προς ανάνηψη, καθώς αποφορτίζουν την πάσχουσα καρδιά με εξαιρετικά σε κάποιες περιπτώσεις αποτελέσματα και ως θεραπεία προορισμού σε ασθενείς ακατάλληλους για άλλου είδους παρέμβαση, στους οποίους αύξησαν εντυπωσιακά την επιβίωση. Η διαρκής πρόοδος της βιοτεχνολογίας με την ανάπτυξη νέων, πιο αξιόπιστων, με βέλτιστη ιστοσυμβατότητα υλικών και την κατασκευή συσκευών με ολοένα μικρότερο μέγεθος και μεγαλύτερη αντοχή, ευκολότερη και ασφαλέστερη παροχή ενέργειας, προσδίδουν την βεβαιότητα ότι στο μέλλον θα υπάρχει η δυνατότητα εμφύτευσης συσκευών που θα αντέχουν στο χρόνο και θα παρουσιάζουν λιγότερες επιπλοκές τόσο άμεσες, κατά την χειρουργική τους τοποθέτηση όσο και απώτερες. Όσον αφορά το κόστος, που αποτελεί ένα βασικό πρόβλημα για την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου, υπάρχουν ενδείξεις ότι νέες συσκευές που βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο θα το μειώσουν σημαντικά. Οραματιζόμενοι το μέλλον, με ασφάλεια προβλέπουμε ότι ο ρόλος της μηχανικής υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας θα καταστεί πρωταγωνιστικός στην αντιμετώπιση της επιδημίας της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελώντας μια αισιόδοξη προοπτική αυξάνοντας την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 227, 2013.**

Μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας στην τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια

Μ. Ζ. Τσαματσούλης¹, Α. Γ. Κολιοπούλου¹, Χ. Ε. Χαρίτος²

¹ Επιστημονικός Συνεργάτης, ² Συντονιστής Διευθυντής,
Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Χρήστος Ε. Χαρίτος
Τηλ. 2132041593
E-mail: charitosch@otenet.gr

Περίληψη

Η εφαρμογή χρόνιας μηχανικής υποβοήθησης της κυκλοφορίας στα τελικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας έχει ένδειξη σε ασθενείς υποψήφιους για καρδιακή μεταμόσχευση που επιδεινώνονται δραματικά, παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σε ασθενείς που έχουν ένδειξη, αλλά ταυτόχρονα και αντένδειξη για καρδιακή μεταμόσχευση, αλλά και σε εξαιρετικές περιπτώσεις σε ασθενείς που έχουν πιθανότητες μυοκαρδιακής ανανήψεως. Οι συσκευές υποστηρίξεως που διαθέτουμε σήμερα είναι μικρού όγκου, καλής βιοσυμβατότητας και μεγάλης αντοχής, γεγονός που επιτρέπει την ευχερέστερη εμφύτευσή τους, την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών και την αύξηση της επιβίωσης. Για να έχει όμως τα καλύτερα αποτελέσματα η διαδικασία αυτή, το κόστος της οποίας δεν είναι ευκαταφρόνητο, θα πρέπει η συσκευή να εμφυτεύεται στον σωστό χρόνο και μετά από σωστή επιλογή των ασθενών. Ασθενείς σε καταπληξία και βλάβες περιφερικών οργάνων από χαμηλή καρδιακή παροχή και φλεβική στάση, υποστηριζόμενοι με υψηλές δόσεις ινοτρόπων και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, δεν είναι κατάλληλοι και πρέπει να αποκλείονται από την χρόνια μηχανική υποβοήθηση. Σήμερα η καρδιακή ανεπάρκεια σε απορρύθμιση που απαιτεί επανειλημμένες εισαγωγές στα νοσοκομεία ή χορήγηση ινοτρόπων αποτελεί και το περίγραμμα του σωστού χρόνου εμφύτευσεως της συσκευής. Η διαδικασία της χρόνιας μηχανικής υποβοήθησης, ιδιαίτερα επίπονη τον πρώτο καιρό, απαιτεί την ψυχική και συναισθηματική σταθερότητα του ασθενούς, αλλά και την στήριξη του από το στενό του περιβάλλον. Η οποιαδήποτε παρέκκλιση από τα θεσπισμένα κριτήρια μπορεί να έχει καταστροφικά αποτελέσματα. Την αδυναμία της καρδιακής μεταμοσχεύσεως να δώσει λύση στον συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό ασθενών σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας, λόγω του περιορισμένου αριθμού των καρδιακών μοσχευμάτων, έρχεται να αναπληρώσει δυναμικά η μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 228-244, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας, συσκευή υποστηρίξεως των κοιλιών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί πλέον επιδημία για τις αναπτυσσόμενες και αναπτυσσόμενες χώρες. Παρά τις αναγνωρισμένες προόδους στην αντιμετώπιση των ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, ο επιπολασμός και η επίπτωσή της αυξάνει συνεχώς. Μέχρι πρόσφατα η καρδιακή μεταμόσχευση αποτελούσε την πιο αποτελεσματική, αλλά και την μοναδική θεραπευτική διέξοδο για την ομάδα των ασθενών αυτών. Όμως, ο αριθμός των καρδιακών μεταμοσχεύσεων όχι μόνον δεν αυξάνεται, αλλά αντίθετα, προοδευτικά ελαττώνεται,

Σημείωση: Η παρούσα εργασία δεν έχει προηγουμένως ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί

αδυνατώντας να καλύψει ακόμη και ένα ελάχιστο ποσοστό ασθενών που έχουν απόλυτη ένδειξη να μεταμοσχευθούν.

Η μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας (ΜΥΚ) με την εμφύτευση συσκευών υποβοηθήσεως της αριστεράς κοιλίας (Left Ventricular Assist Device – LVAD), της δεξιάς κοιλίας (Right Ventricular Assist Device - RVAD) ή αμφοτέρων των κοιλιών (BiVentricular Assist Device - BiVAD) απασχολούσε την επιστημονική κοινότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μέσα στα τελευταία 50 περίπου έτη, από την πρώτη επιτυχημένη κλινική εφαρμογή μιας τέτοιας συσκευής υποβοηθήσεως μέχρι σήμερα, η βιοτεχνολογία έχει επιτελέσει τρομακτικές προόδους, κατασκευάζοντας συσκευές υποστηρίξεως που πλέον έχουν διευρύνει εντελώς τον ορίζοντα και τους προσανατολισμούς της μηχανικής υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται σήμερα, συναγωνίζονται απόλυτα τα αποτελέσματα των καρδιακών μεταμοσχεύσεων, έτσι ώστε πολλοί να ισχυρίζονται ότι στο αμέσως προσεχές μέλλον τα νέα LVAD, RVAD ή BiVAD που ευρίσκονται σε προκλινική ή πειραματική έρευνα θα είναι ικανά να αντικαταστήσουν τις καρδιακές μεταμοσχεύσεις.

Η ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Είναι αδιαμφισβήτητο πως στις μέρες μας αντιμετωπίζουμε, χωρίς ίσως και να το έχουμε συνειδητοποιήσει, μια πρωτόγνωρη επιδημία, την καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρόγνωση που την συνοδεύει, ιδιαίτερα στα τελικά της στάδια, είναι δυσμενέστατη, ενώ το οικονομικό κόστος για την αντιμετώπισή της είναι δυσβάστακτο. Στα προχωρημένα στάδια στην αντιμετώπισή της συμβάλλουν και η καρδιολογία και η καρδιοχειρουργική: Η κλασική καρδιολογία με καινούργια ινότροπα φάρμακα που δοκιμάζονται σε περιορισμένο ακόμη κλινικό επίπεδο, η επεμβατική καρδιολογία με τους εμφυτεύσιμους απινιδιστές και τον επανασυγχρονισμό της καρδιακής συστολής και η καρδιοχειρουργική με τις επεμβάσεις υψηλού κινδύνου επαναιματώσεως του μυοκαρδίου στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και αναδιαμορφώσεως της αριστεράς κοιλίας ή στεγανοποίησεως της ανεπαρκούς μιτροειδούς βαλβίδος στην διατατική ή ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Με τις μεθόδους αυτές είναι αποδεδειγμένο πως διακόπτεται ή επιβραδύνεται η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Δυστυχώς, όμως, παρά τα διαθέσιμα αυτά μέτρα, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών θα οδηγηθεί στα τελικά στάδια, με εξαιρετικά πτωχό προσδόκιμο επιβιώσεως. Για παράδειγμα, στη μελέτη REMATCH η επιβίωση τέτοιων ασθενών στον πρώτο χρόνο ήταν 25% και μόνον 8% στην 2ετία (1). Από την παρακολούθηση 140 ασθενών στην Γ' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών η επιβίωση ήταν 50% στο πρώτο 6μηνο και μόλις 38% το πρώτο έτος. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς εμφανίζουν δυσανεξία ή ανοχή στην κλασική φαρμακευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας, κάκιστη ποιότητα ζωής με δύσπνοια στην παραμικρή προσπάθεια, ή ακόμη και εν ηρεμία, περιφερικά οιδήματα, βαριά καρδιακή καχεξία, ενώ απαιτούν πολλές νοσοκομειακές νοσηλείες και συχνά επανειλημμένες εισαγωγές στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Σύμφωνα με αναλογικούς προσδιορισμούς ο αριθμός των ασθενών που φθάνουν κατ' έτος σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας στον τόπο μας προσεγγίζει ή και υπερβαίνει τους 1500. Μέχρι πρόσφατα, για ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς, μοναδική και αποτελεσματική διέξοδο αποτελούσε η καρδιακή μεταμόσχευση. Για τους υπολοίπους, η παρηγορητική θεραπεία μέχρι το τέλος, ήταν η μόνη επιλογή.

Η ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η πρώτη καρδιακή μεταμόσχευση έγινε τον Δεκέμβριο του 1967 από τον Christian Barnard στο Cape Town της Νοτίου Αφρικής. Όμως τον αρχικό ενθουσιασμό ακολούθησε η απογοήτευση των πενήκτων αποτελεσμάτων, με συνέπεια μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του '70 ελάχιστες

μόνον καρδιακές μεταμοσχεύσεις να έχουν πραγματοποιηθεί. Η εφαρμογή της διαδερμικής βιοψίας για την μελέτη της απορρίψεως και η εισαγωγή της κυκλοσπορίνης στην φαρέτρα της ανοσοκαταστολής, έδωσαν την ώθηση για την επανεκκίνηση των καρδιακών μεταμοσχεύσεων, που αναπτύχθηκαν με ρυθμούς εντυπωσιακούς μέχρι και τα μέσα της δεκαετίας του '90. Έκτοτε άρχισε η προοδευτική ελάττωσή τους σε παγκόσμιο επίπεδο σύμφωνα με τα δημοσιεύόμενα στοιχεία του International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), αλλά και ευρωπαϊκό επίπεδο. Οι λόγοι της μείωσης αυτής είναι πολλοί και όχι απόλυτα ξεκαθαρισμένοι. Γεγονός, όμως, είναι πως στο μητρώο π.χ. της Eurotransplant που καλύπτει 7 χώρες της Κεντρικής Ευρώπης με πληθυσμό 125 εκατομμυρίων κατοίκων, από το 1991 έως και το 2011, μέσα σε 20 περίπου έτη, οι καρδιακές μεταμοσχεύσεις ελαττώθηκαν κατά 30%. Αντίθετα, την ίδια χρονική περίοδο, στον ίδιο χώρο παρατηρήθηκε κατακόρυφη άνοδος κατά 160% των ασθενών που αναμένουν καρδιακό μόσχευμα (Εικόνα 1) (2). Με τα τρέχοντα δεδομένα της Eurotransplant ο μέσος χρόνος αναμονής για την καρδιακή μεταμόσχευση ανέρχεται σήμερα στους 15 μήνες. Σύμφωνα με τα δεδομένα της REMATCH η επιβίωση στους 15 μήνες ανέρχεται μόλις στο 16%, πρακτικά δηλαδή, οι περισσότεροι ασθενείς θα καταλήξουν προτού εξευρεθεί το κατάλληλο μόσχευμα. Τόσο η επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών, όσο και η ποιότητα της ζωής αλλάζουν ριζικά μετά την μεταμόσχευση. Επομένως, η καρδιακή μεταμόσχευση ενώ δίνει λύση στην τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, εκ των πραγμάτων δεν αποτελεί και την λύση του προβλήματος. Στην αρνητική πλευρά της μεταμοσχεύσεως είναι βέβαια οι μετεγχειρητικές επιπλοκές που περιορίζουν διαχρονικά την επιβίωση. Η αναγκαιότητα της ανοσοκαταστολής με όλες τις συνέπειες που αυτή επιφέρει, όπως την αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων και νεοπλασιών, αλλά και η διαδικασίας οξείας και χρόνιας απορρίψεως αποτελούν μειονεκτήματα τα οποία σαφώς επηρεάζουν την επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών. Στα δεδομένα του ISHLT που δημοσιεύονται κατ' έτος διαπιστώνεται πως η επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών 5, 10, 15 και 20 έτη μετά την καρδιακή μεταμόσχευση ήταν, αντίστοιχα, 68,4%, 51,4%, 34,8%, και 21,5% (3).



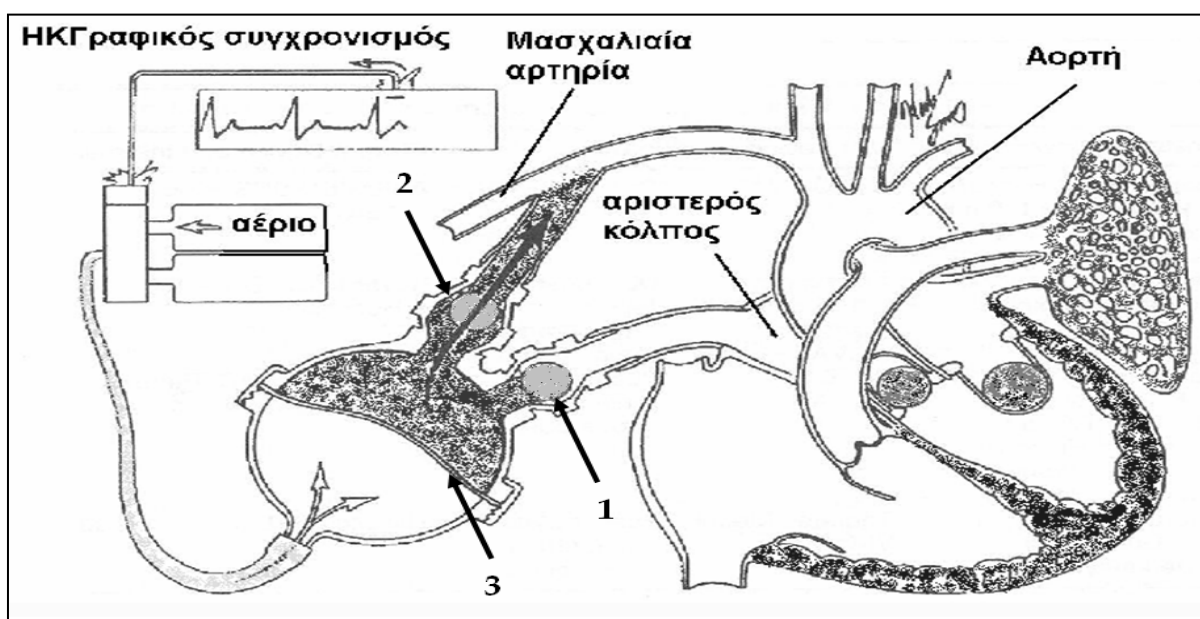
Εικόνα 1. Η εξέλιξη των καρδιακών μεταμοσχεύσεων και του καταλόγου αναμονής για μεταμόσχευση στην Ευρώπη (<http://www.eurotransplant.org>)

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι πρώτες εφαρμογές VADs σε πειραματικό επίπεδο έγιναν την δεκαετία του 1930 από τους Carrel – Lindberg και Demikov. Μετά την χρησιμοποίηση στην κλινική πράξη της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας από τον Gibbon το 1953, έγινε αντιληπτή, αλλά και αναγκαία, η

κατασκευή συσκευής που θα ήταν ικανή να διατηρήσει στην ζωή ή ακόμη και να βοηθήσει στην ανάνηψη ασθενείς που αδυνατούσαν να αποσυνδεθούν από την εξωσωματική κυκλοφορία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Το 1966 παρουσιάζεται από τον DeBakey η πρώτη επιτυχημένη κλινική εφαρμογή LVAD σε 37χρονη ασθενή που εκδήλωσε αδυναμία απογαλακτισμού από την εξωσωματική κυκλοφορία μετά από αντικατάσταση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος (Εικόνα 2) (4).

Μέσα στο χρονικό διάστημα των 50 περίπου ετών που διέρρευσε από τότε, η βιοτεχνολογία με τις τρομακτικές προόδους που παρουσίασε σε καίριους τομείς όπως στην κατασκευή απόλυτα βιοσυμβατών υλικών, ή στην φύση και την μεταφορά της απαιτούμενης ενέργειας, προσέφερε VADs απόλυτα αξιόπιστα, μικρά σε όγκο και επομένως εύκολα εμφυτεύσιμα, με μεγάλη αντοχή και διάρκεια ζωής, ικανά να υποκαταστήσουν πλήρως την λειτουργικότητα των κοιλιών. Με τα δεδομένα αυτά έχει αλλάξει σήμερα ριζικά ο τρόπος αντιμετώπισης των ασθενών σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας.



Εικόνα 2. Η πρώτη συσκευή υποστηρίξεως της κυκλοφορίας (LVAD) που εμφυτεύθηκε το 1966 από τον DeBakey με θετικά αποτελέσματα. Λειτουργούσε με πεπιεσμένο αέρα που κινούσε παλινδρομικά ένα ελαστικό διάφραγμα (3). Ο αγωγός πληρώσεως με αίμα της συσκευής συνδέονταν με τον αριστερό κόλπο και ο αγωγός εξόδου με την μασχαλιαία αρτηρία. Η μονόδρομη ροή του αίματος από τον αριστερό κόλπο στην αορτή ελέγχονταν με δύο βαλβίδες (1,2). Η συσκευή εμφυτεύθηκε σε 37χρονη γυναίκα που παρουσίαζε αδυναμία αποσυνδέσεως από την εξωσωματική κυκλοφορία, μετά από επέμβαση αντικαταστάσεως της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος. Αφαιρέθηκε με επιτυχία την 10^η μετεγχειρητική ημέρα, μετά την ανάνηψη της μυοκαρδιακής λειτουργίας.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η εμφύτευση VAD σε ασθενείς που ευρίσκονται σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας ακολουθεί μία από τις παρακάτω ενδείξεις - στρατηγικές. Πρέπει να τονισθεί πως οι στρατηγικές αυτές δεν ακολουθούνται αυστηρά. Για παράδειγμα ένας ασθενής στον οποίο εμφυτεύεται μόνιμα συσκευή υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας μπορεί να γίνει υποψήφιος για μεταμόσχευση επειδή οι συν-νοσηρότητες που τον απέκλειαν από την μεταμόσχευση υποχώρησαν με την αποκατάσταση της καρδιακής παροχής. Και αντίθετα, ένας υποψήφιος για μεταμόσχευση που

υποστηρίζεται με VAD μπορεί να γίνει ακατάλληλος μετά την εμφύτευση του VAD από της επιπλοκές που εμφανίσθηκαν, από την εξέλιξη των συν-νοσηροτήτων, ή ακόμη και από την προσωπική προτίμηση του ίδιου του ασθενούς.

1. Γέφυρα για μεταμόσχευση (Bridge to Transplantation – BTT)

Σήμερα αποτελεί την συχνότερη πρακτική σε όσους ασθενείς εφαρμόζεται ΜΥΚ. Η μέθοδος εξελίχθηκε σαν απόρροια της μεγάλης ελλείψεως καρδιακών μοσχευμάτων αφενός και της αναγκαιότητας για επείγουσα αντιμετώπιση αφετέρου, αφού τα καρδιακά μοσχεύματα δεν είναι ούτε εύκολα, αλλά ούτε άμεσα διαθέσιμα. Ο ασθενής κρίνεται σαν υποψήφιος για καρδιακή μεταμόσχευση και αναμένει την εξεύρεση του καταλλήλου μοσχεύματος. Ο παρατεταμένος χρόνος αναμονής, ιδιαίτερα σε μεγαλόσωμους ασθενείς, με anti-HLA αντισώματα ή δύσκολη ομάδα αίματος, που έχουν εξαιρετικές δυσκολίες στην εξεύρεση μοσχεύματος και η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας προοδευτικά ή αιφνίδια, συνήθως μετά από επεισόδια λοιμώξεων ή σοβαρών αρρυθμιολογικών διαταραχών, καθιστούν επιτακτική, συχνά μάλιστα σε επείγουσα βάση, την ΜΥΚ, διαφορετικά είναι δεδομένη η σύντομη απώλεια του ασθενούς. Ο προοδευτικά αυξανόμενος χρόνος αναμονής για μεταμόσχευση και τα θετικά αποτελέσματα της πρακτικής αυτής έχουν οδηγήσει στην αύξηση του αριθμού των ασθενών που φθάνουν στην καρδιακή μεταμόσχευση με μηχανική υποστήριξη. Πράγματι, από τα στοιχεία του ISHLT προκύπτει ότι, ενώ το 2006 το ποσοστό των ασθενών αυτών ήταν 21,6%, το 2010, μέσα, δηλαδή, σε μία 5ετία, ήταν 35,8%, παρατηρήθηκε, δηλαδή, μια σημαντική αύξηση κατά 65,7% (3).

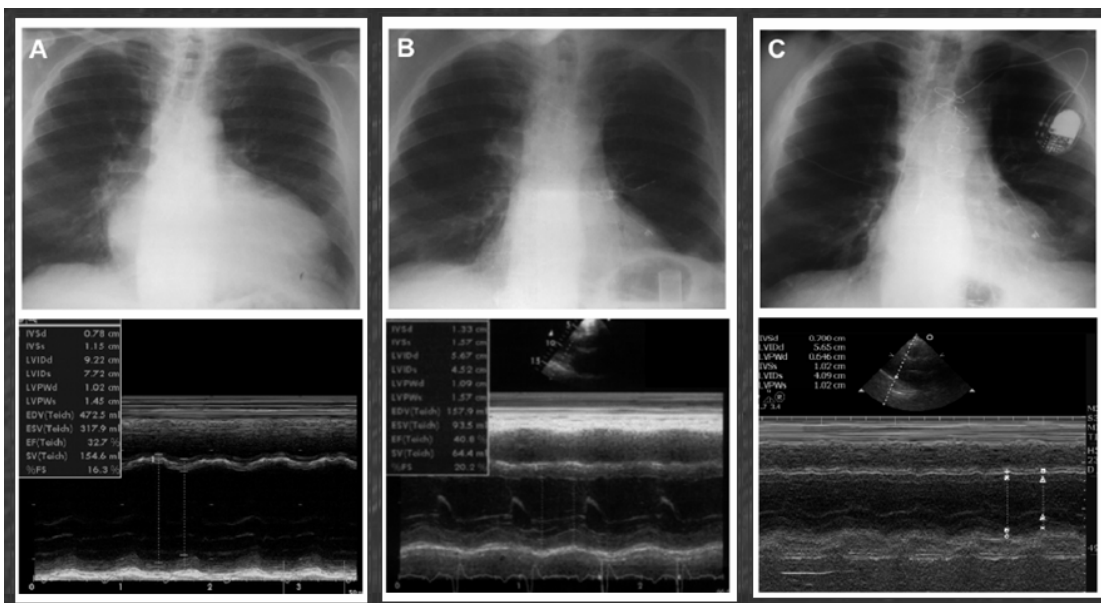
Η ΜΥΚ βοηθά τους υποψήφιους για μεταμόσχευση ασθενείς ποικιλοτρόπως. Εκτός από την αύξηση της καρδιακής παροχής, ελαττώνει τις πνευμονικές αντιστάσεις, αποκαθιστά την επηρεασμένη λειτουργικότητα των περιφερικών οργάνων, κυρίως του ήπατος και των νεφρών, την διαταραγμένη ισορροπία του νευρο-ορμονικού άξονα, βελτιώνει την θρέψη και επιτρέπει την πλήρη κινητοποίηση, την έξοδο από το νοσοκομείο και την παραμονή κατ' οίκον, με όλα τα θετικά επακόλουθα. Μολονότι οι ασθενείς που μεταμοσχεύονται μετά από ΜΥΚ αποτελούν μία από τις υψηλού κινδύνου ομάδες, όπως προκύπτει πάλι από τα αρχεία του ISHLT, η επιβίωσή τους ελάχιστα υπολείπεται το πρώτο μετά την μεταμόσχευση εξάμηνο των άλλων ασθενών (LVAD ασθενείς = 89,7%, Χωρίς LVAD / Χωρίς Ινότροπα = 91,1%, Χωρίς LVAD / με Ινότροπα = 92,4%), ενώ στη συνέχεια ακολουθεί σχεδόν παράλληλη με τις άλλες ομάδες επιβίωση, τουλάχιστον για τα 5 πρώτα έτη μετά την μεταμόσχευση (3).

Μειονέκτημα της τακτικής αυτής αποτελεί βεβαίως το γεγονός ότι ο ασθενής εκτίθεται σε μία επιπλέον μείζονα καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία και όλα τα συνεπακόλουθά της, ενώ ευαισθητοποιείται στα HLA αντισώματα των μεταγίσεων.

2. Γέφυρα για ανάρρωση (Bridge to Recovery – BTR)

Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η ΜΥΚ με την αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό την ανατομία και λειτουργία του μυοκαρδίου. Η προσωρινή μηχανική υποβοήθηση του ασθενούς που εμφανίζει αδυναμία απογαλακτισμού από την εξωσωματική κυκλοφορία αποτελεί γνωστή επιπλοκή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Όμως και σε ορισμένους ασθενείς, ακόμη και σε προχωρημένα στάδια χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, είναι εφικτή η ανάνηψη και μάλιστα τέτοιας εκτάσεως ώστε να είναι δυνατός ο απογαλακτισμός του ασθενούς από την μηχανική υποβοήθηση και τελικά η αφαίρεση της συσκευής. Πράγματι, η πλήρης ανάρρωση ενός θνήσκοντος ασθενούς μετά από παροδική μηχανική υποστήριξη με LVAD αποτελεί μία από τις πλέον εντυπωσιακές και ενθαρρυντικές εμπειρίες στην σύγχρονη αντιμετώπιση των ασθενών σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας (Εικόνα 3).

Σε συνολικά 6 δημοσιευμένες μελέτες που μελέτησαν προοπτικά την δυνατότητα μυοκαρδιακής ανάρρωσης των ασθενών μετά από μηχανική υποστήριξη με LVAD διαπιστώνεται ότι σε σύνολο 145 ασθενών, με μέσο χρόνο υποστήριξεως τους 6,5 μήνες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας που επέτρεψε την αφαίρεση της συσκευής μόνον στο 28% από αυτούς. Στους περισσότερους που ανένηψαν το θετικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε για ικανό χρονικό διάστημα (5). Ένα σημαντικό μειονέκτημα των μελετών αυτών είναι ότι η μηχανική υποβοήθηση έγινε ως επί το πλείστον με τις συσκευές της πρώτης γενεάς των LVAD παλμικής ροής, οι οποίες πλέον ανήκουν στην ιστορία. Και αυτό γιατί η εντύπωση που επικρατεί, χωρίς να τεκμηριώνεται απόλυτα, είναι ότι οι παλμικής ροής συσκευές έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι των συσκευών συνεχούς ροής που μεταφράζονται σε καλύτερα αποτελέσματα ως προς την διαδικασία μυοκαρδιακής ανανήψεως. Μία επίσης σημαντική παρατήρηση είναι ότι οι σε πολλούς ασθενείς οι ωφέλιμες μεταβολές που διαπιστώνονται στο κυτταρικό, ιστικό, οργανικό και συστηματικό επίπεδο μετά την ΜΥΚ τελικά δεν οδηγούν πάντοτε σε μυοκαρδιακή ανάνηψη. Γεγονός είναι πάντως πως η μυοκαρδιακή ανάνηψη αποτελεί το πλέον ενδιαφέρον και επισταμένα εξεταζόμενο πεδίο στον τομέα της μηχανικής υποβοηθήσεως. Ποιά αιτιοπαθολογία καρδιακής ανεπάρκειας ασθενείς είναι σε θέση να ανανήψουν, υπάρχει χρονικό διάστημα διάρκειας της καρδιακής ανεπάρκειας πέραν του οποίου αποκλείεται η ανάνηψη, ποιος τύπος αποφορτίσεως ευνοεί την ανάνηψη, υπάρχουν επιπρόσθετες φαρμακευτικές αγωγές ή χειρισμοί στην λειτουργία της αντλίας που ευοδώνουν ή επιταχύνουν την ανάνηψη, ποια είναι η βέλτιστη χρονική διάρκεια μηχανικής υποστήριξεως ή ποιοι είναι οι αξιόπιστοι δείκτες που βεβαιώνουν την διαδικασία της ανανήψεως αποτελούν κρίσιμα και εν πολλοίς αναπάντητα ερωτήματα.



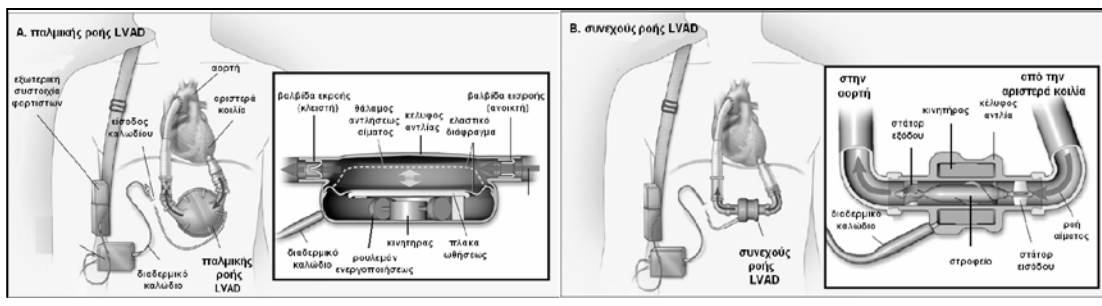
Εικόνα 3. Μυοκαρδιακή ανάρρωση: Ασθενής 59 ετών με Ιδιοπαθή Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας (A) με Τελοδιαστολική Διάμετρο Αριστεράς Κοιλίας (LVEDD) 92mm και Κλάσμα Εξωθήσεως (EF) 15%, υποβάλλεται σε εμφύτευση LVAD με την συσκευή HeartMate XVE. Μετά από 14 εβδομάδες συνεχούς υποστήριξεως η αριστερά κοιλία εμφανίζει εντυπωσιακή βελτίωση της συσταλτικότητας (EF=55%) και ανάστροφη αναδιαμόρφωση (LVEDD=57mm), γεγονός που επιτρέπει την αφαίρεση της συσκευής (B). Μετά από 7 έτη διατηρείται ακέραια η ανατομία και λειτουργία της αριστεράς κοιλίας με LVEDD=57mm και EF=50% (C) (5).

3. Μόνιμη υποβοήθηση (Destination Therapy – DT)

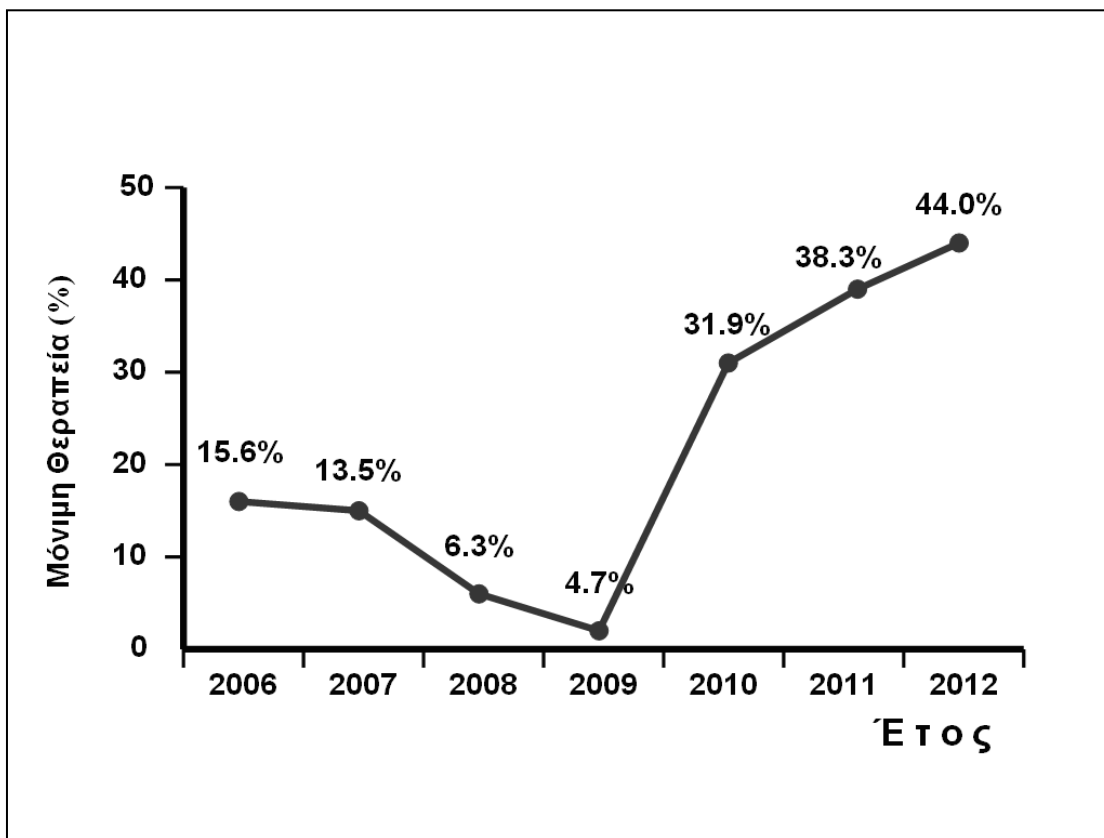
Οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής δεν είναι υποψήφιοι ούτε για μεταμόσχευση, αλλά ούτε και για μυοκαρδιακή ανάρρωση και η εμφύτευση της συσκευής MYK γίνεται σαν οριστικό και μόνιμο μέσο αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Πρακτικά η στρατηγική αυτή ξεκίνησε μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης REMATCH που δημοσιεύθηκαν το 2001. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 129 ασθενείς σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια που είχαν αντένδειξη για καρδιακή μεταμόσχευση σε δύο ομάδες: οι ασθενείς της πρώτης ομάδος αντιμετώπισθηκαν με εμφύτευση συσκευής υποστηρίξεως της αριστεράς κοιλίας παλμικής ροής (LVAD - HeartMate – XVE, Thoratec®, Plesanton) και της δεύτερης ομάδος με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν σαφές: Οι ασθενείς της πρώτης ομάδος είχαν πολύ καλύτερη επιβίωση, αλλά και ποιότητα ζωής. Ένα έτος αργότερα, το 2002, το FDA στηριζόμενο στα αποτελέσματα της REMATCH έδωσε την έγκρισή του για την χρησιμοποίηση της συσκευής αυτής με την ένδειξη της μόνιμης θεραπείας σε ασθενείς που είχαν ένδειξη, αλλά ταυτόχρονα και αντένδειξη για καρδιακή μεταμόσχευση, πρακτικά δηλαδή, σαν εναλλακτική λύση της καρδιακής μεταμόσχευσης. Είχε προηγηθεί το 1998 η έγκριση του FDA για την ίδια συσκευή με την τακτική της γέφυρας για μεταμόσχευση. Με την έγκριση του FDA πολλά πλέον κέντρα στις ΗΠΑ, στηριζόμενα τα δεδομένα της REMATCH, άρχισαν να εμφυτεύουν την συσκευή HeartMate-XVE. Έτσι το 2006 από το σύνολο των ασθενών στους οποίους εμφυτεύθηκε LVAD, στο 15,6% η στρατηγική ήταν για μόνιμη υποβοήθηση. Όμως γρήγορα έγινε αντιληπτό ότι η συγκεκριμένη συσκευή HeartMate - XVE εμφανίζει λειτουργικά προβλήματα που κλόνισαν σημαντικά την αξιοπιστία της. Πράγματι το 2007 δημοσιεύονται στο *Circulation* τα αποτελέσματα από την εμφύτευσή της σε 280 ασθενείς, που ακολούθησε την δημοσίευση της μελέτης REMATCH και την έγκριση του FDA (6). Τα αποτελέσματα αυτά δεν θα μπορούσαν να θεωρηθούν ενθαρρυντικά: νοσοκομειακή θνησιμότητα μετά την εμφύτευση του LVAD 27%, θνησιμότητα 55% μετά από ένα μέσο χρόνο υποστηρίξεως μόλις 10,4 μηνών και πιθανότητα 73% σοβαρής βλάβης της συσκευής μέσα στο πρώτα δύο χρόνια που υποχρέωσε σε αντικατάσταση της συσκευής, ή προκάλεσε τον θάνατο του ασθενούς. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαίωσαν την άποψη πως η συσκευή αυτή δεν είναι σε θέση να υποστηρίξει για παρατεταμένο χρονικό διάστημα τον ασθενή. Το αποτέλεσμα ήταν και μέσα στα επόμενα τρία χρόνια η τακτική αυτή πρακτικά να εγκαταλειφθεί αφού δεν υπήρχε διαθέσιμη αξιόπιστη συσκευή.

Η κατασκευάστρια εταιρεία είχε προφανώς κατανοήσει πολύ νωρίτερα τα προβλήματα αυτά. Αλλάζοντας ριζικά την αρχιτεκτονική, μειώνοντας δραστικά τον όγκο και ελαχιστοποιώντας τα κινητά μέρη του συστήματος, παρουσίασε τη δεύτερης γενιάς, συνεχούς ροής, αντλία HeartMate-II, που εμφυτεύθηκε για πρώτη φορά το 2003 (Εικόνα 4).

Το 2009 δημοσιεύθηκαν στο *New England Journal of Medicine* τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης εμφυτεύσεως των συσκευών παλμικής ροής HeartMate – XVE ή συνεχούς ροής HeartMate – II σε 200 ασθενείς. Η επιβίωση των ασθενών με την HeartMate – II δύο έτη μετά την εμφύτευση υπερείχε σημαντικά έναντι αυτής των ασθενών με την HeartMate – XVE (58% έναντι 24%, $p=0.008$) (7). Μία εξίσου σημαντική διαπίστωση ήταν η λειτουργική αξιοπιστία της συσκευής HeartMate – II. Με τα δεδομένα της μελέτης αυτής το FDA έδωσε αμέσως μετά την δημοσίευση αυτή, την έγκρισή του για την εμφύτευση της HeartMate – II με την ένδειξη της μόνιμης υποβοήθησης. Με μία αξιόπιστη πια συσκευή στα χέρια τους οι διάφορες ομάδες προχώρησαν ταχύτατα στην εμφύτευσή της. Το αποτέλεσμα ήταν, τρία μόλις έτη αργότερα και σύμφωνα με τα στοιχεία του INTERMACS, να εκτιναχθεί η συχνότητα εμφυτεύσεως LVAD με την ένδειξη της μόνιμης υποβοηθήσεως από το 4,7% στο 38,3% (Εικόνα 5) (8).



Εικόνα 4. Συσκευές υποστηρίξεως αριστεράς κοιλίας (Α) πρώτης (HeartMate – XVE) και (Β) δεύτερης (HeartMate – II) γενεάς. Η συσκευή HeartMate – XVE είχε πολλά κινητά μέρη και δύο βαλβίδες. Ο όγκος της αντλίας ήταν 450 ml και η παροχή της 3 -10 L/min σε παλμική ροή. Αντίθετα, η HeartMate – II έχει μόνο ένα κινητό μέρος, στερείται βαλβίδων, ο όγκος της αντλίας είναι μόνο 63 ml και η παροχή της, επίσης 3 – 10 L/min, αλλά σε συνεχή ροή.



Εικόνα 5. Εμφύτευση συσκευών υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας με την ένδειξη της οριστικής και μόνιμης θεραπείας (Destination Therapy) στην διάρκεια των ετών 2006 – 2012 σύμφωνα με τα δεδομένα του INTERMACS (*INTERMACS, Quarterly Report, June 2012, <http://www:intermacs.org>*).

Γέφυρα για απόφαση (Bridge to Decision)

Στους ασθενείς που ευρίσκονται σε καρδιογενή καταπληξία δεν μπορεί, αλλά ούτε και πρέπει να εφαρμοσθεί μία από τις παραπάνω τακτικές. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να έχει προηγηθεί καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με άγνωστο στη συνέχεια επίπεδο εγκεφαλικής λειτουργίας ή να έχει εγκατασταθεί πολυοργανική ανεπάρκεια εξαιτίας της χαμηλής καρδιακής παροχής, καθιστώντας απαγορευτική μια μείζονα καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση

εξωσωματικής κυκλοφορίας για την εμφύτευση VAD. Στις περιπτώσεις αυτές ακολουθείται μια ενδιάμεση τακτική. Ο ασθενής υποστηρίζεται με ένα σύστημα βραχυχρονίου υποστηρίξεως (IABP, ECMO, CentriMag, Impella) και ελέγχονται συνεχώς η καρδιακή και εγκεφαλική λειτουργία καθώς και η κατάσταση των περιφερικών οργάνων. Η ανέπαφη εγκεφαλική λειτουργία και η λειτουργική αποκατάσταση των περιφερικών οργάνων, το ιδανικότερο σενάριο, δίνουν την δυνατότητα της αξιολογήσεως εν συνεχεία για μία από τις προαναφερθείσες τακτικές, εφόσον δεν διαπιστώνεται βελτίωση της καρδιακής παροχής.

ΚΡΙΣΙΜΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την θετική έκβαση της εμφυτεύσεως συσκευών υποστηρίξεως της κυκλοφορίας πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά ορισμένοι κανόνες, διαφορετικά και τα αποτελέσματα δεν θα είναι θετικά, αλλά και το κόστος δυσβάστακτο, χωρίς το αναμενόμενο όφελος.

1. Κριτήρια εμφυτεύσεως συσκευών υποστηρίξεως

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση VAD σαν γέφυρα για μεταμόσχευση ισχύουν όλα τα κριτήρια της καρδιακής μεταμοσχεύσεως. Είναι προφανές ότι αν ο ασθενής δεν πληροί τα κριτήρια της καρδιακής μεταμοσχεύσεως, αυτόματα δεν μπορεί να προχωρήσει σε εμφύτευση VAD με προορισμό την μεταμόσχευση. Η παρατεταμένη υποάρδευση της χαμηλής καρδιακής παροχής προκαλεί βλάβες σε διάφορα όργανα ή συστήματα, που αποτελούν αιτίες διαγραφής ενός υποψηφίου για μεταμόσχευση ασθενούς από την μεταμοσχευτική λίστα. Η νεφρική ή η ηπατική βλάβη, η υποθρεψία ή ακόμη και η καχεξία και οι διαταραχές της αιμοστάσεως αποτελούν γνωστές και συνηθισμένες εικόνες της τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας. Με την εμφύτευση της συσκευής υποστηρίξεως, αυξάνεται η καρδιακή παροχή και βελτιώνεται η αιμάτωση των περιφερικών οργάνων. Έτσι μπορεί να αποκατασταθούν βλάβες εξ ισχαιμίας των οργάνων αυτών και ο ασθενής να ενταχθεί εκ νέου στην μεταμοσχευτική λίστα αναμονής. Το αυτό ισχύει και για τις καρδιακής αιτίας αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις. Οι αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις, μείζον κριτήριο ακαταλληλότητας για καρδιακή μεταμόσχευση μπορεί να υποχωρήσουν σημαντικά με την συνδυασμένη μηχανική και φαρμακευτική υποστήριξη και ο ασθενής να καταστεί κατάλληλος για μεταμόσχευση. Για τον λόγο αυτό τα κριτήρια εμφυτεύσεως VAD σαν γέφυρα για την καρδιακή μεταμόσχευση θα πρέπει να είναι πιο χαλαρά σε σχέση με τα κριτήρια της καρδιακής μεταμοσχεύσεως.

Τα κριτήρια για την εμφύτευση VAD με στόχο την μυοκαρδιακή ανάνηψη στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι εξαιρετικά ρευστά, αφού στην περιοχή αυτή όλα είναι υπό έρευνα. Η από καιρού εγκαταστημένη καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμικής αιτιολογίας μυοκαρδιοπάθεια και η μεγάλη αναδιαμόρφωση των κοιλιών θεωρείται ότι αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και τέτοιοι ασθενείς έχουν μικρές πιθανότητες μυοκαρδιακής ανανήψεως μετά την εμφύτευση VAD. Στους ασθενείς που θεωρούνται καλοί υποψήφιοι για μυοκαρδιακή ανάρρωση, η εμφύτευση VAD θα πρέπει να συνοδεύεται με όλες τις άλλες επεμβάσεις που μπορούν να βελτιώσουν την καρδιακή λειτουργία, όπως επαναιμάτωση του μυοκαρδίου ή διόρθωση βαλβιδικών δυσλειτουργιών (ανεπάρκεια μιτροειδούς – τριγλώχινος).

Για τους ασθενείς στους οποίους εμφυτεύεται μηχανική υποβοήθηση για μακροχρόνιο – μόνιμη θεραπεία (destination therapy) ισχύουν, με ελάχιστες μεταβολές, τα κριτήρια της REMATCH. Οι ασθενείς, δηλαδή, είναι σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας, χρειάζονται καρδιακή μεταμόσχευση, αλλά ταυτόχρονα είναι ακατάλληλοι γι' αυτήν (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κριτήρια Εμφυτεύσεως Συσκευών Υποστηρίξεως για Μόνιμη Θεραπεία (Destination Therapy)

1. Προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια (NYHA IV)
2. Κλάσμα Εξωθήσεως < 25%
3. Καρδιοαναπνευστική κόπωση με $peakVO_2 < 14 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$
4. Ακαταλληλότητα για Καρδιακή Μεταμόσχευση
 - Προχωρημένη ηλικία
 - Νοσογόνος παχυσαρκία
 - Πνευμονική υπέρταση
 - Εκτεταμένη και βαριά περιφερική αγγειοπάθεια
 - Ινσουλινοάντοχος σακχαρώδης διαβήτης
 - Νεφρική ανεπάρκεια

2. Τύπος συσκευών μηχανικής υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας

Οι συσκευές ΜΥΚ που διαθέτουμε σήμερα είναι σε θέση να υποστηρίξουν την αριστερά, την δεξιά ή και τις δύο κοιλίες. Η επιλογή του τύπου θα εξαρτηθεί από την στρατηγική με την οποία εφαρμόζεται η ΜΥΚ, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα δεδομένα του INTERMACS από τα οποία προκύπτει ότι τόσο η θνησιμότητα, όσο και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές των ασθενών που υποστηρίζονται με LVAD είναι στατιστικά μικρότερες από την θνησιμότητα και νοσηρότητα των ασθενών που υποστηρίζονται με BiVAD (8). Επομένως, στους ασθενείς που εφαρμόζεται ΜΥΚ σαν γέφυρα για μεταμόσχευση, προσωρινά, δηλαδή, μέχρι της εξουρέσεως καρδιακού μοσχεύματος, μπορεί να εμφυτευθεί LVAD ή BiVAD, ανάλογα με την λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας. Αντίθετα, στους ασθενείς που εφαρμόζεται ΜΥΚ μόνιμα (destination therapy), η εμφύτευση LVAD είναι μονόδρομος.

3. Βέλτιστος χρόνος εμφυτεύσεως των συσκευών ΜΥΚ

Ο σωστός χρόνος εμφυτεύσεως συσκευής ΜΥΚ αποτελεί ένα από τα πλέον κρίσιμα σημεία στην όλη διαδικασία. Η πολύ πρώιμη εμφύτευση εκθέτει αδικαιολόγητα τον ασθενή στις επιπλοκές της συσκευής, ενώ η πολύ καθυστερημένη συνοδεύεται από εξαιρετικά υψηλή περιεγχειρητική θνησιμότητα, με οικονομικό κόστος, και από τις δύο αυτές ακραίες τακτικές, δυσβάστακτο. Επομένως, η εμφύτευση συσκευής ΜΥΚ θα πρέπει να γίνει στον σωστό χρόνο.

Το INTERMACS έχει ταξινομήσει τους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια σε 7 στάδια, με βάση κλινικά δεδομένα (Πίνακας 2). Το κάθε στάδιο εκτός από την βαρύτητα του ασθενούς παρέχει και προγνωστικές πληροφορίες. Οι ασθενείς του σταδίου 1, σε καρδιογενή καταπληξία, υποστηριζόμενοι με ινότροπα και μηχανική υποβοήθηση βραχείας διάρκειας (IABP, ECMO) έχουν πιθανότητα επιβιώσεως μερικών ωρών και θα πρέπει να αντιμετωπισθούν άμεσα. Αντίθετα, οι ασθενείς του σταδίου 7 είναι περιπατητικοί, η καρδιακή ανεπάρκεια ελάχιστα τους περιορίζει, δεν υποστηρίζονται με ινότροπα και η προβλεπόμενη επιβίωσή τους υπερβαίνει το έτος. Μέσα σε 6 έτη από την χρησιμοποίηση της ταξινομήσεως αυτής διαπιστώνεται μια σημαντική διαφοροποίηση στον χρόνο εφαρμογής της ΜΥΚ. Το 2006 το 80% των ασθενών ήταν INTERMACS 1 ή 2. Από τότε μέχρι σήμερα η εφαρμογή ΜΥΚ σε INTERMACS 1 ασθενείς έχει μειωθεί κατακόρυφα, παραμένει περίπου σταθερή η αναλογία των ασθενών INTERMACS 2, ενώ σημαντικά αυξάνεται η συχνότητα εμφυτεύσεως συσκευών στους ασθενείς INTERMACS 3 και 4. Επομένως, η τάση που επικρατεί σήμερα είναι η εμφύτευση VAD σε πρωϊμότερα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας. Την πρακτική αυτή προσπαθεί να αξιολογήσει η μελέτη REVIVE που οργανώθηκε από το National Institute of Health των ΗΠΑ και είναι σε εξέλιξη (9).

Πίνακας 2. Ταξινόμηση κατά INTERMACS των ασθενών σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας

Κατηγορία	Περιγραφή	Αιμοδυναμική Εικόνα
1	Σοβαρή, καρδιογενής καταπληξία	Υπόταση παρά την χορήγηση ινοτρόπων και την IABP, με σοβαρή υποάρδευση των οργάνων
2	Προοδευτική επιδείνωση παρά τα ινότροπα	Χορήγηση ινοτρόπων με αποδεκτές αρτηριακές πιέσεις και προοδευτική επιδείνωση στη θρέψη, την νεφρική λειτουργία και την κατακράτηση υγρών
3	Σταθερή, αλλά ινοτροποεξαρτώμενη	Σταθερή εικόνα με μικρές ή μεσαίες δόσεις ινοτρόπων, αλλά και αδυναμία απογαλακτισμού με εμφάνιση υποτάσεως, επιδεινώσεως των συμπτωμάτων ή της νεφρικής λειτουργίας
4	Συμπτώματα στην ηρεμία	Δυνατότητα διακοπής των ινοτρόπων, αλλά με υποτροπιάζουσα συμπτωματολογία και συνήθως κατακράτηση υγρών
5	Αδυναμία ασκήσεως	Σοβαρός περιορισμός στη δραστηριότητα, χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία, με περιορισμένη κατακράτηση υγρών και ήπια νεφρική βλάβη
6	Περιορισμένη άσκηση	Μικρότερος περιορισμός στην άσκηση, με εύκολη κόπωση, χωρίς κατακράτηση υγρών
7	Προχωρημένη NYHA III	Χωρίς παρούσα ή πρόσφατη κατακράτηση υγρών, NYHA II ή III

4. Επιλογή ασθενών για εμφύτευση μηχανικής υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας

Τα κριτήρια επιλογής των υποψηφίων για ΜΥΚ ασθενών δεν είναι στατικά και अपαράβατα. Απαιτείται συχνή επανεκτίμηση, ανάλογα με τις μεταβολές της κλινικής εικόνας. Γενικά, το πρώτο βήμα είναι η εκτίμηση της βαρύτητας της κλινικής εικόνας και το δεύτερο, η αξιολόγηση του περιεγχειρητικού κινδύνου. Στο πρώτο βήμα εξαιρετική βοήθεια παρέχει η κατηγοριοποίηση του INTERMACS που προαναφέρθηκε. Στο δεύτερο, θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν οι απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις. Απόλυτες αντενδείξεις αποτελούν η μη αναστρέψιμη νευρολογική, ηπατική ή νεφρική βλάβη, η μη συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή και η ψυχιατρική αστάθεια. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, που πάντοτε πρέπει να εξετασθεί, η νοσογόνος παχυσαρκία ή αντίθετα η υποθρεψία, μυοσκελετικά προβλήματα που εμποδίζουν την κινητοποίηση, συστηματικά νοσήματα, η σήψη ή κακοήθειες που επηρεάζουν σημαντικά το προσδόκιμο επιβιώσεως, σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χαμηλό νοητικό επίπεδο και η απουσία ισχυρού στηρικτικού περιβάλλοντος. Από διάφορες ομάδες έχουν προταθεί χρήσιμα μαθηματικά συστήματα που υπολογίζουν προεγχειρητικά με ικανή προσέγγιση τον περιεγχειρητικό κίνδυνο (Scores) (6,10).

Στην προεγχειρητική αξιολόγηση του ασθενούς θα πρέπει με ιδιαίτερη προσοχή να εκτιμηθούν:

- α. Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας
- β. Η ανατομία και λειτουργία ενδοκαρδιακών συστημάτων
- γ. Η ηπατική λειτουργία
- δ. Η νεφρική λειτουργία

- ε. Η αιμόσταση
- στ. Η θρέψη
- ζ. Η παχυσαρκία
- η. Η ψυχική και πνευματική κατάσταση

α. Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας

Η έναρξη της λειτουργίας ενός LVAD επιβαρύνει τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας. Αυτό οφείλεται στην αύξηση της φλεβικής επιστροφής, επακόλουθο της αύξησης της καρδιακής παροχής, στην μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά, στην αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, σαν αποτέλεσμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας και των μεταγγίσεων και στην διάταση του τριγλωχινικού δακτυλίου εκ της διατάσεως της δεξιάς κοιλίας που οδηγεί σε αύξηση της παλινδρομήσεως αίματος προς τον δεξιό κόλπο. Επομένως, αν η δεξιά κοιλία προεγχειρητικά δυσπραγεί, είναι πολύ πιθανόν διεγχειρητικά ή αμέσως μετεγχειρητικά, να εκδηλώσει οξεία κάμψη. Η εκδήλωση της επιπλοκής αυτής αυξάνει δραματικά από 19% έως 43% την περιεγχειρητική θνησιμότητα, την νοσηρότητα, την νοσηλεία, αλλά και το κόστος της όλης αντιμετώπισης. Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση LVAD είναι τόσο καταστροφική, όσο και οι αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακή μεταμόσχευση.

Η προεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας μπορεί να γίνει με υπερηχοκαρδιογραφικούς, αιμοδυναμικούς, αιματολογικούς – βιοχημικούς και κλινικούς δείκτες. Από τους πλέον αξιόλογους δείκτες αποτελεί ο δείκτης έργου της δεξιάς κοιλίας (Right Ventricular Stroke Work Index – RVSWI) που υπολογίζεται με την κατωτέρω εξίσωση :

$$RVSWI = \frac{(\text{mean PAP} - \text{mean RAP}) \times \text{Stroke Volume}}{BSA}$$

όπου PAP = Πίεση Πνευμονικής Αρτηρίας, RAP = Πίεση Δεξιού Κόλπου, BSA = Επιφάνεια σώματος. Τιμές του δείκτη έργου της δεξιάς κοιλίας μικρότερες των 300 mmHgcm² αποτελούν δυσμενέστατο προγνωστικό παράγοντα, όπως και τα υπερηχογραφικά ευρήματα μεγάλης διατάσεως της δεξιάς κοιλίας, υποκινησιών, ή σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας της τριγλώχινος.

Στη διάρκεια της εμφυτεύσεως του LVAD καταβάλλεται ιδιαίτερη φροντίδα για την προστασία της δεξιάς κοιλίας. Χορηγούνται αγγειοδιασταλτικά της πνευμονικής κυκλοφορίας, με κύριο εκπρόσωπο το NO, υποστηρίζεται η συσταλτικότητα με ινότροπα που δεν αυξάνουν τις πνευμονικές αντιστάσεις (milrinone, levosimendan) και αποφεύγονται οι μεταγγίσεις. Από πλευράς χειρουργικής, κρισιμότερα σημεία αποτελούν η διάνοιξη του στέρνου που μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό των καρδιακών κοιλοτήτων οι οποίες σχεδόν πάντοτε είναι διατεταμένες ή συμπύονται με το στέρνο όταν πρόκειται για επανεγχείρηση και η ελαχιστοποίηση των χρόνων παραμονής στην εξωσωματική κυκλοφορία και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αν αυτή επιβάλλεται. Ο τραυματισμός και η εμβολή αέρος, θρόμβων ή αθηρώματος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να έχουν ολέθριες συνέπειες στην όλη προσπάθεια. Οι γνώσεις και οι εμπειρίες που αποκτήθηκαν τα τελευταία χρόνια οδήγησαν σε μια εντυπωσιακή μεταβολή στην ΜΥΚ: ενώ το 2006, σύμφωνα με τα δεδομένα του INTERMACS στο 25% των ασθενών στους οποίους εμφυτεύονταν LVAD ήταν στον ίδιο χρόνο αναγκαία και η υποστήριξη της δεξιάς κοιλίας με RVAD, μετά από 6 μόλις χρόνια το ποσοστό αυτό ελαχιστοποιήθηκε στο 5%.

Εφόσον κρίνεται προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά ότι απαιτείται χρόνια υποστήριξη και της δεξιάς κοιλίας, στον ασθενή εμφυτεύεται αμφικοιλιακό σύστημα και βεβαίως ο ασθενής αποκλείεται από την μόνιμο υποστήριξη, αναμένοντας το καρδιακό μόσχευμα. Η αμφικοιλιακή υποστήριξη έχει πολύ υψηλότερη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε σχέση με την υποστήριξη μόνο

της αριστεράς κοιλίας (11). Σε ορισμένες περιπτώσεις που υπάρχει ελπίδα ανανήψεως της δεξιάς κοιλίας, μπορεί να τοποθετηθεί ένα βραχυχρόνιο σύστημα προσωρινής υποστηρίξεως, όπως ECMO ή Levitronix το οποίο και να αφαιρεθεί μετά παρέλευση ημερών, όταν αποκατασταθεί η λειτουργικότητά της.

β. Η ανατομία και λειτουργία ενδοκαρδιακών συστημάτων

Σε γενικές γραμμές, οι συγγενούς, υπερτροφικής, διηθητικής ή περιοριστικής αιτίας μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν σχετικές αντενδείξεις για την εμφύτευση συσκευής ΜΥΚ. Ιδιαίτερη όμως προσοχή και αντιμετώπιση απαιτούν οι παρακάτω κλινικές οντότητες:

- I. Παθήσεις της αορτικής βαλβίδος
- II. Παθήσεις της μιτροειδούς βαλβίδος
- III. Παθήσεις της τριγλώχινος βαλβίδος
- IV. Επικοινωνίες
- V. Ενδοκοιλοτικοί θρόμβοι

I. Παθήσεις της αορτικής βαλβίδος

Η στένωση της αορτικής βαλβίδος δεν αποτελεί πρόβλημα στην λειτουργία του LVAD. Αντίθετα, η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται στον χρόνο της εμφυτεύσεως με στεγανοποίηση ή αντικατάσταση της βαλβίδος. Διαφορετικά, μέσω της ανεπαρκούς αορτικής βαλβίδος αναπτύσσεται βραχυκύκλωμα που εκμηδενίζει την απόδοση της συσκευής. Η στεγανοποίηση του αορτικού στομίου είναι προφανές πως καθιστά τον ασθενή απόλυτα εξαρτώμενο από την συσκευή. Η οποιασδήποτε αιτίας έστω και σύντομη διακοπή της λειτουργίας της μηδενίζει άμεσα την καρδιακή παροχή με όλες τις γνωστές συνέπειες. Πρόβλημα, επίσης, αποτελεί και η παρουσία μηχανικής βαλβίδος στην αορτική θέση, λόγω της μεγάλης θρομβογενέσεως. Ο κανόνας είναι να αντικαθίσταται η μηχανική βαλβίδα από ιστική. Επειδή όμως η αντικατάσταση συνοδεύεται από υψηλή περιεγχειρητική θνησιμότητα, ορισμένοι χειρουργοί την αποφεύγουν, εντατικοποιώντας την αντιπηκτική αγωγή και ελαττώνοντας την αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας, αυξάνοντας έτσι την ροή δια της μηχανικής προσθέσεως.

II. Παθήσεις της μιτροειδούς βαλβίδος

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος, συνηθέστατη στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και η παρουσία προσθετικής βαλβίδος, μηχανικής ή ιστικής δεν αποτελεί πρόβλημα. Πρόβλημα αποτελεί η στένωση της μιτροειδούς, η οποία δεν επιτρέπει την πλήρωση της αριστεράς κοιλίας και κατ' επέκταση και της συσκευής. Το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με ευρεία βαλβιδοτομή ή ακόμη και αφαίρεση της βαλβίδος όταν είναι ασβεστωμένη.

III. Παθήσεις της τριγλώχινος βαλβίδος

Η ανεπάρκεια της τριγλώχινος βαλβίδος πρέπει να αντιμετωπίζεται με εξαιρετική προσοχή. Σε πολλούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η βαλβίδα παρουσιάζει οργανικές βλάβες που προέρχονται από την παρουσία βηματοδοτικών ή απινιδωτικών ηλεκτροδίων ή σπανιότερα από ενδομυοκαρδιακές διαγνωστικές βιοψίες. Στις περιπτώσεις αυτές η βαλβίδα θα πρέπει να διορθώνεται με πλαστική (διόρθωση DeVega) ή τοποθέτηση δακτυλίου ή εν ανάγκη να αντικαθίσταται από βιοπροσθετική, γιατί μια σημαντική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Η επέμβαση μπορεί να γίνει χωρίς ισχαιμία, με πάλλουσα καρδιά. Αντίθετα, η σοβαρή, λειτουργική ανεπάρκεια της βαλβίδας, που οφείλεται σε διάταση του δακτυλίου και της δεξιάς κοιλίας αποτελεί σημαντικό δείκτη ανεπάρκειας της δεξιάς

κοιλίας και γι' αυτό η παρουσία της από πολλούς θεωρείται αντένδειξη για την εμφύτευση LVAD.

IV. Επικοινωνίες

Ένα αθώο μικρό έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή ένα ανοικτό ωοειδές τρήμα μπορεί να αποδειχθούν καταστροφικά μετά την εμφύτευση, οδηγώντας σε αποκορεσμό του αρτηριακού αίματος. Με την λειτουργία του LVAD ελαττώνονται οι πιέσεις μέσα στον αριστερό κόλπο και αυξάνονται στον δεξιό. Το αποτέλεσμα είναι να εισέρχεται φλεβικό αίμα δια της επικοινωνίας στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες. Το έλλειμμα πρέπει να συγκλείεται υποχρεωτικά στην διάρκεια εμφυτεύσεως του LVAD.

V. Ενδοκοιλοτικοί θρόμβοι

Ο σχηματισμός θρόμβων ιδιαίτερα στην κορυφή της αριστεράς κοιλίας μετά από ένα εκτεταμένο πρόσθιο και κορυφαίο έμφραγμα δεν είναι ασυνήθης. Κατά την διάνοιξη της κορυφής της αριστεράς κοιλίας για την τοποθέτηση του καθετήρος εισροής του αίματος (inflow cannula) θα πρέπει να γίνεται επιμελής έλεγχος και αφαίρεση των θρόμβων, διαφορετικά υπάρχει ο κίνδυνος της αιματογενούς διασποράς και των περιφερικών εμβολών ή της θρομβώσεως της συσκευής.

γ. Η ηπατική λειτουργία

Η καρδιακή ανεπάρκεια επιβαρύνει σημαντικά την ηπατική λειτουργία με την ελάττωση της ηπατικής αιματικής παροχής και της φλεβικής στάσεως που προκαλεί συμφόρηση. Η δυσλειτουργία του ήπατος προκαλεί διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού και περιεγχειρητική απώλεια αίματος που απαιτεί μεταγγίσεις με όλες τις συνέπειες που αυτές επιφέρουν, ιδιαίτερα στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Η βελτίωση της καρδιακής παροχής, ακόμη και με την IABP και η ελάττωση της συμφορήσεως με εντατικοποίηση της διουρήσεως ή εν ανάγκη με συνεχή αιμοδιήθηση, αποτελούν μέτρα που βοηθούν στην προεγχειρητική αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας και στην πρόληψη επικίνδυνων μετεγχειρητικών επιπλοκών.

δ. Η νεφρική λειτουργία

Στους περισσότερους ασθενείς η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται ή και αποκαθίσταται μετά την εφαρμογή ΜΥΚ, εφόσον η νεφρική βλάβη είναι απότοκος της χαμηλής καρδιακής παροχής ή της φλεβικής στάσεως. Όμως σε πολλούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η νεφρική βλάβη οφείλεται στις ίδιες αιτίες που προκάλεσαν και την καρδιακή ανεπάρκεια, συνήθως ισχαιμικής αρχής, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η αρτηριακή υπέρταση. Δεν υπάρχει γενικός κανόνας που να απαγορεύει την εμφύτευση συσκευής ΜΥΚ σε ασθενείς με εγκατεστημένη νεφρική βλάβη και σπειραματική διήθηση κάτω από ένα επίπεδο. Η επιλογή όμως των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με εξαιρετική προσοχή. Οι τακτικές αιμοκαθάρσεις των ασθενών αυτών αυξάνουν τον κίνδυνο των μικροβιακών λοιμώξεων και της σηψαιμίας οι οποίες μπορεί να μολύνουν εν συνεχεία και την αντλία με καταστρεπτικές συνέπειες.

ε. Οι διαταραχές πήξεως

Τόσο οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, όσο και τα εμβολικά επεισόδια αποτελούν συχνές επιπλοκές της ΜΥΚ, περιορίζοντας δραστικά την ποιότητα ζωής, αλλά και την επιβίωση των υποστηριζόμενων ασθενών. Οι περισσότερες από τις σήμερα εμφυτευόμενες αντλίες απαιτούν την συνδυασμένη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ασθενείς με παρατεταμένους

χρόνους INR ή θρομβοπενία δεν θα πρέπει να θεωρούνται κατάλληλοι για την εμφύτευση συσκευής ΜΥΚ. Στις αντλίες που χρησιμοποιούνται σήμερα τα αιμορραγικά επεισόδια είναι συχνότερα από τα εμβολικά. Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει στις αιμορραγίες του πεπτικού στους ασθενείς που υποστηρίζονται με αντλίες συνεχούς ροής. Εκδηλώνονται σαν αιμορραγίες του βλεννογόνου, παρατηρούνται κυρίως σε αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες και αποδίδονται στην κατάτμηση των πολυμερών του παράγοντος Von-Willebrand (12).

στ. Η θρέψη

Η ανορεξία, η δυσαπορρόφηση και η καχεξία αποτελούν συχνές εικόνες της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας. Η κακή θρέψη αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου και οι καχεκτικοί ασθενείς δεν αποτελούν το καλύτερο υλικό για την ΜΥΚ. Η προσπάθεια που πρέπει να καταβάλλεται είναι να πεισθούν και οι θεράποντες ιατροί, αλλά και οι ίδιοι οι ασθενείς να προχωρήσουν στην εμφύτευση ΜΥΚ προτού εγκατασταθεί η καχεξία, η οποία προδιαθέτει σε δυσχερή αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα και εν συνεχεία κινητοποίηση, σε καθυστερημένη ή πλημμελή επούλωση των χειρουργικών τραυμάτων, σε αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων και τελικά σε αυξημένη θνησιμότητα. Χαμηλές τιμές λευκωματινών, ολικών λευκωμάτων, λεμφοκυττάρων ή χοληστερόλης αποτελούν δείκτες κακής θρέψεως που θα πρέπει πάντοτε να συνυπολογίζονται στην απόφαση για εμφύτευση συσκευής ΜΥΚ, με οποιονδήποτε στόχο. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βοηθηθούν και να βελτιωθούν ώστε να προχωρήσουν στην ΜΥΚ με κατάλληλα διαιτολόγια.

ζ. Η παχυσαρκία

Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ιδιαίτερα υψηλή μεταξύ των παχύσαρκων ασθενών. Δεδομένου δε ότι οι παχύσαρκοι συνήθως αποκλείονται από την καρδιακή μεταμόσχευση, αποτελούν μια εν δυνάμει δεξαμενή ασθενών, υποψήφιων για ΜΥΚ. Η παχυσαρκία αυξάνει τις πιθανότητες της μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, της καθυστερημένης επουλώσεως ή της φλεγμονής των χειρουργικών τραυμάτων και της σήψεως. Στους παχύσαρκους ασθενείς ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η επούλωση στο σημείο εξόδου του αγωγού καλωδίου. Συνήθως οι παχύσαρκοι ασθενείς αμέσως μετά το χειρουργείο χάνουν ένα σημαντικό ποσοστό του σωματικού βάρους, το οποίο όμως ανακτούν και μάλιστα αυξημένο σε σύντομο χρονικό διάστημα. Οι αυξομειώσεις των διαμέτρων του κοιλιακού τοιχώματος εμποδίζουν την επούλωση ή και προκαλούν την αποκόλληση των ιστών στο συγκεκριμένο σημείο, ενεργοποιώντας έτσι την διαδικασία φλεγμονής. Η φλεγμονή και εν συνεχεία η διαπύηση στο σημείο εξόδου του καλωδίου αποτελούν την «αχίλλειο πτέρνα» στην όλη διαδικασία της ΜΥΚ.

η. Η ψυχική και πνευματική κατάσταση

Οι διαδικασίες της ΜΥΚ με την προεγχειρητική αξιολόγηση και την προετοιμασία ώστε ο ασθενής να οδηγηθεί στο χειρουργείο στην δυνατόν καλύτερη κατάσταση, αλλά και με την μετεγχειρητική αντιμετώπιση της ανανήψεως και των επιπλοκών είναι ιδιαίτερα πιεστικές και μάλιστα σε ασθενείς που έχουν επί μακρόν υποφέρει από όλες τις συνέπειες της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο ασθενής με τις εμπειρίες των πολλαπλών νοσηλειών, πολλές από τις οποίες σε μονάδες εντατικής θεραπείας, υποβάλλεται σε μια μεγάλης βαρύτητας επέμβαση, πρέπει να παραμείνει και πάλι για πολλές ημέρες στο νοσοκομείο, αλλά και μετά την έξοδό του και για το πρώτο αρχικά διάστημα οι εξετάσεις του στο νοσοκομείο είναι συχνότερες. Οποιοδήποτε επομένως ψυχιατρικό πρόβλημα, όπως κατάθλιψη, χρήση αλκοόλης ή τοξικών ουσιών, ή διαταραχές της συμπεριφοράς, έστω και μικρό, θα πρέπει να αξιολογείται, διαφορετικά είναι δυνατόν να προκαλέσει τραγικά επακόλουθα.

Η εμφύτευση συσκευής ΜΥΚ αλλάζει ριζικά τον τρόπο ζωής του ασθενούς. Απαιτούνται καθημερινή προσεκτική και επισταμένη περιποίηση στο σημείο εξόδου του αγωγού ηλεκτροδίου, συχνή φόρτιση των συσσωρευτών, τακτική λήψη της φαρμακευτικής και ιδιαίτερα της αντιπηκτικής αγωγής, σωματική άσκηση, σωστή διατροφή, αποφυγή αυξησεως του σωματικού βάρους, κατάλληλος τρόπος καθαριότητας του σώματος, ελεγχόμενη επαγγελματική και σεξουαλική δραστηριότητα. Συχνότατα και ιδίως το πρώτο μετά την επέμβαση διάστημα, ο ασθενής δεν είναι σε θέση ούτε όλα τα ανωτέρω να φροντίζει, αλλά ούτε και το νοσοκομείο να επισκέπτεται στις προγραμματισμένες επισκέψεις του. Αν, επομένως, το νοητικό επίπεδο του ασθενούς είναι χαμηλό, απουσιάζει ή δεν είναι στηρικτικό το συγγενικό του περιβάλλον, υπάρχουν σοβαρότατοι λόγοι που αποτελούν σαφή αντένδειξη ΜΥΚ. Εξαιρετική σημασία έχουν επίσης και οι συνθήκες διαβιώσεως του ασθενούς. Κατοικία μακράν δευτεροβαθμίου ιατρικής περιθάλψεως, χωρίς συνθήκες υγιεινής ή παροχής ηλεκτρικού ρεύματος καθιστούν απαγορευτική την ΜΥΚ.

ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Είναι αδιαμφισβήτητο ότι η πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία δέκα χρόνια στον τομέα της ΜΥΚ είναι εντυπωσιακή. Την πρόοδο αυτή απεικονίζει σαφώς η σημαντική ελάττωση της περιεγχειρητικής θνησιμότητας και της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και η εξίσου σημαντική αύξηση της επιβιώσεως των ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση συσκευών ΜΥΚ. Η πρόοδος αυτή οφείλεται και στην προοδευτικά προστιθέμενη εμπειρία και γνώσεις για την καλύτερη αντιμετώπιση, αλλά κυρίως στα σημαντικά επιτεύγματα της βιοτεχνολογίας. Οι συσκευές που διαθέτουμε σήμερα σε σχέση με αυτές που εμφυτεύονταν πριν από δέκα έτη είναι πολύ μικρότερες σε όγκο, με πολύ καλύτερη βιοσυμβατότητα και αντοχή. Το αποτέλεσμα είναι να εμφυτεύονται πολύ ευκολότερα, το χειρουργικό τραύμα να είναι μικρότερο και έτσι να ελαττώνεται η πιθανότητα φλεγμονών και λοιμώξεων των τομών ή της θήκης, η αιμόλυση και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια να είναι σαφώς λιγότερα και τα λειτουργικά προβλήματα της συσκευής ελάχιστα ακόμη και μετά από μακροχρόνια λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε, στην μελέτη REMATCH, δημοσιευμένη τον Νοέμβριο του 2001, η επιβίωση των ασθενών που υποστηρίχθηκαν με LVAD ήταν 52% και 23% το πρώτο και δεύτερο μετά την εμφύτευση έτος. Στην τελευταία αναφορά του INTERMACS που ανακοινώθηκε τον Ιούνιο του 2012 η επιβίωση του συνόλου των ασθενών στους οποίους εμφυτεύθηκε LVAD ήταν αντίστοιχα 79% και 68%. Παρατηρείται, δηλαδή, εντυπωσιακή αύξηση της επιβιώσεως κατά 52% τον πρώτο χρόνο και 195% τον δεύτερο. Με αυτήν την δυναμική που έχει αποκτήσει η ΜΥΚ, τα αμέσως επόμενα χρόνια η επιβίωση των ασθενών που υποστηρίζονται με LVAD θα είναι παραπλήσια με την επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιακή μεταμόσχευση. Βασιζόμενοι στην λογική αυτή πολλοί υποστηρίζουν πως σε λίγα χρόνια η ΜΥΚ θα αντικαταστήσει πλήρως τις καρδιακές μεταμοσχεύσεις. Η πρόταση αυτή θα πρέπει να θεωρηθεί παρακινδυνευμένη. Υπάρχουν ασθενείς που έχουν αντένδειξη για καρδιακή μεταμόσχευση και πράγματι η ΜΥΚ αποτελεί την μοναδική διέξοδό τους. Υπάρχουν όμως και ασθενείς υποστηριζόμενοι με LVAD οι οποίοι παρουσιάζουν επιπλοκές, όπως εξέλιξη της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας ή φλεγμονή της συσκευής και οι οποίοι σαν μοναδική διέξοδο έχουν την καρδιακή μεταμόσχευση. Συνεπώς και οι δύο θεραπείες είναι αναγκαίες για τους ασθενείς σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι εξελίξεις που σημειώνονται στον τομέα της Μηχανικής Υποβοηθήσεως της Κυκλοφορίας είναι εντυπωσιακές. Οι συσκευές που διαθέτουμε σήμερα εμφανίζουν πολύ καλή βιοσυμβατότητα και εξαιρετική αντοχή, γεγονός που επιτρέπει την μακροχρόνια λειτουργία τους με πολύ λιγότερες επιπλοκές και ταυτόχρονα πολύ καλύτερη επιβίωση. Η ελάττωση του αριθμού των διαθέσιμων μοσχευμάτων και τα θετικά αποτελέσματα της μηχανικής υποβοηθήσεως έχουν αυξήσει δραματικά τον αριθμό των ασθενών στους οποίους εμφυτεύεται συσκευή υποστηρίξεως της αριστεράς κοιλίας με την στρατηγική της μόνιμης, δια βίου θεραπείας. Η σωστή, βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων, επιλογή των ασθενών στους οποίους μπορεί να εφαρμοσθεί επιτυχώς μηχανική υποβοήθηση αλλά και ο βέλτιστος χρόνος εμφυτεύσεως, προτού επέλθει η καρδιογενής καταπληξία και η αποδιοργάνωση όλων των ζωτικών λειτουργιών, έχουν εξαιρετική σημασία και αποτελούν και τα πλέον βασικά σημεία της όλης διαδικασίας, η οποία απαιτεί κόπο, αλλά έχει και υψηλό κόστος. Είναι βέβαιο πως στο αμέσως προσεχές μέλλον ο ρόλος της μηχανικής υποβοηθήσεως της κυκλοφορίας θα είναι πρωταγωνιστικός στην αντιμετώπιση της επιδημίας της καρδιακής ανεπάρκειας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group : Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345:1435–1443.
2. Eurotransplant. Annual report 2011, [http:// www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org).
3. International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT): Annual report 2012, <http://www.isHLT.org>.
4. DeBakey M. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. *Am J Cardiol* 1971; 27: 3 – 11.
5. Drakos SG, Kfoury AG, Stehlik J, et al. Bridge to recovery: understanding the disconnection between clinical and biological outcomes. *Circulation* 2012; 126: 230-241.
6. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007; 116: 497 – 505.
7. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009; 361:2241-2251.
8. INTERMACS Registry. InterMACS Quarterly Reports, Statistical Summaries 2007 - 2012, [http://www: interMACS.org](http://www.interMACS.org).
9. REVIVE – IT: The Evaluation of VAD Intervention before inotropic therapy, <http://clinical trials.gov>.
10. Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, et al. Combination evaluation of preoperative risk indices predicts requirement of biventricular assist device. *Circ J.* 2012; 76: 2785 – 2791.
11. Cleveland JC Jr, Naftel DC, Reece TB, et al. Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:862–869.
12. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1207 – 1213.

ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ

I. Ακριβός

Συντονιστής Διευθυντής Β' Οθροπεδικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 2132045433,

E-mail: inakrivo@gmail.com

Εισαγωγή

Οι κακώσεις του πυελικού δακτυλίου κατηγοριοποιούνται σε **σταθερές**, οι οποίες έχουν καλή πρόγνωση και αντιμετωπίζονται συντηρητικά και **ασταθείς**, οι οποίες είναι σοβαρές βλάβες και συχνά συνοδεύονται από αιμοδυναμική αστάθεια η δε θεραπεία τους είναι κατά κανόνα χειρουργική.

Ιδιαίτερα οι ασταθείς κακώσεις συνιστούν μια ιδιαίτερη θεραπευτική πρόκληση, αφού αν και κατά κανόνα κλειστές, είναι κακώσεις πολύ υψηλής ενέργειας οι οποίες προκαλούνται από μεγάλες δυνάμεις που αναπτύσσονται στον τόπο του ατυχήματος.

Ως συνέπεια των ανωτέρω, οι ασταθείς κακώσεις συνοδεύονται συχνά και από άλλες, επικίνδυνες για τη ζωή, κακώσεις άλλων περιοχών του σώματος οι οποίες είναι πιθανόν να συγκαλύπτουν την καθ' εαυτή πυελική κάκωση ή ακόμη και την συνεπεία αυτής προκαλούμενη μεγάλη αιμορραγία. Η ίδια εξ' άλλου η κάκωση του πυελικού δακτυλίου είναι δυνατόν να προκαλέσει βλάβες των ευγενών οργάνων τα οποία περικλείει ή με τα οποία ευρίσκεται σε γειτνίαση.

Αυτός ο συνδυασμός των κακώσεων είναι συχνά θανατηφόρος. Σύμφωνα με την μέχρι στιγμής υπάρχουσα βιβλιογραφία σε περιπτώσεις θανάτου η συνηθέστερη αιτία ήταν η συνύπαρξη βλαβών της κεφαλής. Ο συνδυασμός πυελικής κάκωσης και βλαβών νευρικών στοιχείων για τις οποίες να απαιτείται και νευροχειρουργική παρέμβαση είχε θνητότητα 50% ενώ ο συνδυασμός με ενδοπεριτοναϊκή βλάβη και αιμορραγία για την οποία απαιτήθηκε λαπαροτομία, ανέβαζε την θνητότητα στο 52%. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες οι 3 ανωτέρω κακώσεις (δηλ. πυελική κάκωση, ενδοκρανιακή και περιτοναϊκή βλάβη) συνυπήρχαν, η επιβίωση ήταν μικρότερη του 10%. Ευτυχώς σε περιπτώσεις στις οποίες η κάκωση του πυελικού δακτυλίου συνοδεύονταν από θωρακική, ουρολογική ή άλλη κάκωση του μυοσκελετικού συστήματος η θνητότητα ήταν 20%.

Τα ανωτέρω καθιστούν επιτακτική όχι μόνο την άμεση αλλά και ολιστική αντιμετώπιση των ασταθών πυελικών κακώσεων από μια ομάδα εξειδικευμένων και κυρίως στενά συνεργαζομένων ορθοπαιδικών και ιατρών άλλων ειδικοτήτων κάθε ένας από τους οποίους πρέπει να έχει σφαιρική άποψη τόσο για τη διάγνωση όσο και την αντιμετώπιση.

Στόχος της θεραπείας είναι α) η επιβίωση του τραυματία με άμεσες συντονισμένες ενέργειες με τη χρήση θεραπευτικών αλγορίθμων (βλ. ανωτέρω) και β) η σε δεύτερο χρόνο οριστική αντιμετώπιση των ορθοπαιδικών, συχνά αναπηρικών, προβλημάτων που είναι συνέπεια της στρατηγικής θέσης του πυελικού δακτυλίου, αλλά και τυχόν άλλων, μη χρηζόντων επείγουσας αντιμετώπισης, συνοδών βλαβών.

Αναφορικά με τον β' στόχο, που αφορά κυρίως την σε δεύτερο χρόνο ορθοπαιδική αντιμετώπιση, σύμφωνα με την μέχρι στιγμής βιβλιογραφία πρέπει να αναφερθούν τα εξής:

1. Το άλγος που παραμένει μετά από τέτοιες κακώσεις είναι συνήθως οσφυϊκό ή ιερολαγόνιο συνεπεία ιερολαγονίου εξαρθήματος και ολιγώτερον κατάγματος του ιερού οστού. Αν το οπίσθιο ιερολαγόνιο σύμπλεγμα δεν αποκατασταθεί το άλγος παραμένει μόνιμα.
2. Η πύρωση των πυελικών καταγμάτων σε πλημμελή θέση προκαλεί όχι μόνο λοξότητα της πυέλου και πιθανά προβλήματα τοκετού αλλά και ανώμαλη βάρδιση.
3. Η μη πύρωση προκαλεί μόνιμο άλγος.
4. Οι νευρολογικές επιπλοκές, λόγω και της γειτνίασης του ιερού πλέγματος, είναι συχνότερες απ' ό,τι θα ανέμενε κανείς.
5. Είναι δυνατόν να εγκατασταθεί μόνιμη ουρογεννητική δυσλειτουργία σε περιπτώσεις βλαβών του ουρογεννητικού συστήματος.

Οι νέες απόψεις, οι σύγχρονες ταξινομήσεις (κυρίως εκείνη του Tile) που βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση, οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι και οι νέες χειρουργικές τεχνικές (από ορθοπαιδικούς μάλιστα με εξειδίκευση) αντιστοιχούν πράγματι σε ανάλογα καλύτερα αποτελέσματα;

Η απάντηση είναι ναι και όχι! Γιατί ναι μεν τα χειρουργικά αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά αλλά εξ ίσου εντυπωσιακά παραμένουν τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, όπως προαναφέρθηκε, γεγονός το οποίο καταδεικνύει α) την ανάγκη για ακόμη καλύτερη κατανόηση αυτών των κακώσεων β) βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών γ) κυρίως όμως για μια περισσότερο σφαιρική και συντονισμένη αντιμετώπιση των κακώσεων αυτών από ομάδα και όχι από μόνο ένα χειρουργό. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 245-246, 2013.**

Ανατομία του πυελικού δακτυλίου

Δ. Λούπας

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Ορθοπεδικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041729

E-mail: borthopediki@evaggelismos-hosp.gr

Περίληψη

Πυελική ζώνη:

A) Σκελετικά στοιχεία της πυελικής ζώνης: Ο σκελετός της πυελικής ζώνης σχηματίζεται στον ενήλικο από ένα μόνο μεγάλο οστόν, το **Ανώνυμο**. Το ανώνυμο οστόν προκύπτει από τη συνένωση τριών επιμέρους οστών, του **λαγονίου**, του **ηβικού** και του **ισχιακού**. Μέχρι περίπου το 18^ο έτος της ζωής, τα 3 αυτά οστά χωρίζονται ακόμα μεταξύ τους από συγχονδρώσεις. Στο λαγόνιο οστόν διακρίνονται η **πτέρυγα** και το **σώμα** ενώ η ωτοειδής επιφάνεια προς την μέση γραμμή χρησιμεύει για το σχηματισμό της **ιερολαγόνιας** άρθρωσης. Από το λαγόνιο εκφύονται ή καταφύονται: ο λαγόνιος μυς, οι γλουτιαίοι μύες, ο έξω λοξός, ο έσω λοξός, οι εγκάρσιοι κοιλιακοί μύες, ο ραπτικός, ο τείνων την πλατεία περιτονία, ο βουβωνικός σύνδεσμος (πρόσφυση), ο ορθός μηριαίος, ο λαγονομηριαίος σύνδεσμος, οι ιερολαγόνιοι σύνδεσμοι, οι ισχιοϊεροί σύνδεσμοι. Το ηβικό οστόν συνορεύει προς τα πίσω και άνω με το σώμα του λαγονίου και προς τα πίσω και κάτω με την κεφαλή του ισχιακού οστού. Το σώμα του ηβικού σχηματίζει το πρόσθιο τμήμα της κοτύλης. Στο όριο λαγονίου-ηβικού, το **λαγονοκτενικό όγκωμα**, προσφύεται ο ομώνυμος σύνδεσμος. Από το σώμα του ηβικού οστού ξεκινούν ο άνω και ο κάτω κλάδος του ηβικού οστού. Το **ισχιακό οστόν** συμμετέχει με το σώμα του στο σχηματισμό της κοτύλης και με τον κλάδο του στο σχηματισμό του οπισθίου κάτω χείλους του θυροειδούς τρήματος. Η ισχιακή άκανθα χωρίζει την μείζονα από την ελάσσονα ισχιακή εντομή, το ουραίο τμήμα της οποίας αποτελεί το ισχιακό κύρτωμα. Η **κοτύλη** βρίσκεται στο παχύτερο σημείο του ανώνυμου οστού και σχηματίζεται από τα σώματα των 3 οστών που συνενώνονται για να σχηματίσουν το ανώνυμο οστόν.

B) Αρθρώσεις πυελικής ζώνης: Στην **ιερολαγόνια** άρθρωση η ωτοειδής επιφάνεια του ιερού και η ομώνυμη επιφάνεια του λαγονίου ενώνονται με αμφιάρθρωση. Στην πρόσθια πλευρά οι **πρόσθιοι ιερολαγόνιοι** σύνδεσμοι γεφυρώνουν την αρθρική σχισμή. Οι ισχυροί **μεσόστεοι ιερολαγόνιοι** σύνδεσμοι πορεύονται πίσω από την άρθρωση από το ιερό κύρτωμα προς το λαγόνιο κύρτωμα. Ραχιαίως φέρονται οι **οπίσθιοι ιερολαγόνιοι** σύνδεσμοι με πλατιές και βραχείες δέσμες από το πλάγιο χείλος του ιερού οστού προς το λαγόνιο κύρτωμα και προς την οπίσθια κάτω λαγόνια άκανθα, ενώ οι επιφανειακές μακρές ινώδεις δεσμίδες καταλήγουν στην οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα. **Σύνδεσμοι μεταξύ Ιερού και Ανώνυμου οστού:** Στην ιερολαγόνια άρθρωση η πίεση που ασκείται στο οστόν από το βάρος του σώματος μεταβιβάζεται στα ανώνυμα οστά, είτε άμεσα μέσω των αρθρικών επιφανειών της ιερολαγόνιας άρθρωσης, ή έμμεσα με τους ιερολαγόνιους συνδέσμους, με τους οποίους το ιερό οστόν κρέμεται στα πλάγια τμήματα του πυελικού δακτυλίου. Κάτω από το βάρος του σώματος το ιερό οστόν έχει την τάση να στρέφεται γύρω από το μετωπιαίο άξονα, έτσι που το «ακρωτήριο των μαιευτήρων» να αποκλίνει προς τα εμπρός και κάτω ενώ η κορυφή του ιερού οστού φέρεται προς τα πίσω και άνω της πυέλου. Η κίνηση αυτή εμποδίζεται σε μεγάλο βαθμό από δύο ισχυρούς συνδέσμους, τον μείζονα και τον ελάσσονα ισχιοϊερό σύνδεσμο. Ο **ελάσσων ισχιοϊερός σύνδεσμος** πορεύεται ως τριγωνική ινώδης πλάκα από το πλάγιο χείλος του ιερού οστού και του κόκκυγα προς την ισχιακή άκανθα και χωρίζει το μείζον από το έλασσον ισχιακό τμήμα. Ο **μείζων ισχιοϊερός σύνδεσμος** έχει

ευρεία έκφυση από το πλάγιο χείλος του ιερού οστού και του κόκκυγα, ενώ οι άνω δεσμίδες του προέρχονται από την οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα. Ο σύνδεσμος καταφύεται στο ισχιακό κύρτωμα, αφορίζει δε μαζί με τον ελάσσονα ισchioϊερό σύνδεσμο τη **μείζονα ισχιακή εντομή** για το σχηματισμό του **μείζονος ισχιακού τρήματος** και την **ελάσσονα ισχιακή εντομή** για το σχηματισμό του **ελάσσονος ισχιακού τρήματος**. Από το μείζον ισχιακό τμήμα εξέρχεται ο απιοειδής μυς, ο οποίος χωρίζει τούτο σε υπεραπιοειδές και υπαπιοειδές τμήμα. Στην **ηβική σύμφυση** τα δύο ηβικά ενώνονται με το δίσκο της ηβικής σύμφυσης που αποτελείται στον ενήλικο σχεδόν αποκλειστικά από ινώδη χόνδρο. Ο **άνω ηβικός σύνδεσμος** συνδέει το άνω χείλος των ηβικών οστών, ο **κάτω ηβικός σύνδεσμος** επενδύει την ηβική καμάρα, ενώ και οι δύο αυτοί σύνδεσμοι συντήκονται στερεά με το περίοστεο του ηβικού οστού και το περιχόνδριο της ηβικής συμφύσεως. Η ιστολογική δομή της συμφύσεως αντιστοιχεί στις πολλαπλές και μεταβαλλόμενες μηχανικές απαιτήσεις. Ο χονδρικός ιστός δέχεται πιέσεις, οι κάθετες δέσμες ινιδίων δέχονται δυνάμεις έλξεως και οι λοξές ινώδεις δέσμες αντιστέκονται στις δυνάμεις ωθήσεως. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 247-248, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ανατομία, πύελος, κατάγματα λεκάνης

Μηχανισμός κάκωσης, ταξινόμηση, διάγνωση

Π. Γεωργιάδου ¹, Γ. Πρωτοπαπαδάκης ², Π. Καλαντζής ³

¹ Διευθύντρια, ^{2,3} Ειδικευόμενος Ιατρός,
Β' Ορθοπεδικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:

Π. Γεωργιάδου

Τηλ: 2106083186, 6977436474

E-mail: vigeorgi@otenet.gr

Περίληψη *

Τα κατάγματα του πυελικού δακτυλίου αποτελούν το 2% έως 8% όλων των καταγμάτων του σκελετού, ποσοστό το οποίο βαίνει αυξανόμενο καθώς αυξάνεται ο αριθμός των τροχαίων ατυχημάτων υψηλής ενέργειας και οι απόπειρες αυτοκτονίας- συνήθως πτώσεις από ύψος. Η θνητότης που συνοδεύει τη μεμονωμένη κάκωση του πυελικού δακτυλίου εξαρτάται από τη βαρύτητα αυτής και ανέρχεται στο 15%-25% για τα κλειστά κατάγματα και στο 50% για τα ανοιχτά. Η βαρύτητα της βλάβης εξαρτάται από τον μηχανισμό κάκωσης, ο οποίος παρέχει στοιχεία σχετικά με τον τύπο και τη μορφή του κατάγματος. Δηλαδή, αν πρόκειται για κακώσεις υψηλής ή χαμηλής ενέργειας, αμβλύ ή διατιτραίνον τραύμα καθώς και περιγραφή της κατεύθυνσης της δύναμης παραμόρφωσης. Οι δυνάμεις παραμόρφωσης κατηγοριοποιούνται σε: πλάγιες δυνάμεις συμπίεσης (αποτέλεσμα κυρίως τροχαίων ατυχημάτων), προσθιοπίσθιες (απότοκες μετωπικών συγκρούσεων), κάθετες δυνάμεις διάτμησης (οφειλόμενες κυρίως σε πτώση από ύψος) και τέλος συνδυασμένες δυνάμεις παραμόρφωσης. Η γνώση και η κατανόηση του μηχανισμού ρήξης του πυελικού δακτυλίου απετέλεσε τη βάση για τα περισσότερα συστήματα ταξινόμησης αυτής, ο αριθμός των οποίων ανέρχεται περίπου στα πενήντα. Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα σήμερα είναι: 1) Η κατάταξη κατά Tile η οποία στηρίζεται κυρίως στο βαθμό αστάθειας, 2) Η κατάταξη κατά Young-Burgess, η οποία στηρίζεται στη κατεύθυνση της δύναμης παραμόρφωσης και 3) Η κατάταξη κατά AO/OTA. Η διάγνωση γίνεται κυρίως ακτινολογικά με την κλασική προσθιοπίσθια προβολή καθώς και τις ειδικές προβολές άνω και κάτω στομίου της λεκάνης (inlet και outlet views). Η αξονική τομογραφία θεωρείται απαραίτητη για την εκτίμηση μιας ρήξης ή κατάγματος του οπισθίου δακτυλίου. Η καλύτερη κατανόηση των τύπων των κακώσεων της πυέλου, και του μηχανισμού κάκωσης, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εκτίμηση της βαρύτητας, της αστάθειας και των πιθανών συνοδών κακώσεων, με σκοπό την άμεση παρέμβαση για σταθεροποίηση του πυελικού δακτυλίου, και διάσωση του ασθενούς και τη χάραξη στρατηγικής για την οριστική αντιμετώπιση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 249, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: κακώσεις πυελικού δακτυλίου, ταξινόμηση, μηχανισμός, αστάθεια

Εμβιομηχανική αστάθεια και αιμοδυναμική αστάθεια, αντιμετώπιση πολυτραυματία (Αρχές Θεραπείας Α')

Κ. Παπαγιαννάκος¹, Π. Κακαβάς², Α. Πρίφτης³

¹ Ορθοπεδικός Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ, ^{2,3} Ειδικευόμενος, Β' Ορθοπεδικό Τμήμα, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Κ. Παπαγιαννάκος

Τηλ.: 2132041729

E-mail: kostasparagia@yahoo.com

Περληπτικό κείμενο

Ο πυελικός δακτύλιος μπορεί να επηρεάζεται από τη δράση εξωγενών δυνάμεων, όπως έξω στροφή, πλευρική συμπίεση (έσω στροφή) και κάθετες διατμητικές δυνάμεις, ενώ σε μεγάλες βίαιες κακώσεις της πυέλου οι δυνάμεις που επενεργούν είναι σύνθετες.

1. **Έξω στροφής:** Δεν υπάρχει παρεκτόπιση σε εγκάρσιο επίπεδο. Μικρότερη βία θα προκαλέσει ρήξη των πρόσθιων ιερολαγονίων συνδέσμων και μικρό άνοιγμα της ηβικής σύμφυσης, ενώ μεγαλύτερη βία θα προκαλέσει ρήξη του οπίσθιου συνδεσμικού συστήματος με αποτέλεσμα αστάθεια της πυέλου σε εγκάρσιο επίπεδο.
2. **Πλευρικής συμπίεσης:** Αποτέλεσμα κακώσεων υψηλής βίας, που εφαρμόζεται απευθείας στη λαγόνια ακρολοφία ή επί του μείζονος τροχαντήρος του μηριαίου. Έτσι, η βλάβη στα οπίσθια στοιχεία έχει ως αποτέλεσμα συμπίεση του σπογγώδους οστού, όπως στο πρόσθιο τμήμα του ιερού και ρήξη οπισθίων συνδεσμικών στοιχείων. Όμως, λόγω συνυπάρχουσας ακεραιότητας του εδάφους της πυέλου, διατηρείται η σταθερότητα της πυέλου.
3. **Διατμητικές:** Αυτές που εφαρμόζονται κάθετα στον οπίσθιο πυελικό δακτύλιο με αποτέλεσμα εκσεσημασμένη μετατόπιση του οστού και μεγάλες ρήξεις των μαλακών δομικών στοιχείων. Περαιτέρω εφαρμογή των δυνάμεων αυτών θα προκαλέσει αστάθεια του πυελικού δακτυλίου και επακόλουθη μετατόπιση αμφοτέρων των πρόσθιων και οπισθίων στοιχείων.

Έτσι τα κατάγματα της πυέλου μπορεί να είναι σταθερά, μερικώς σταθερά (στροφικά ασταθή, κατακόρυφα σταθερά) ή τελείως ασταθή (κατακόρυφα). Κατ' αυτόν τον τρόπο η σταθερότητα του πυελικού δακτυλίου εξαρτάται από την ακεραιότητα των συνδεσμικών στοιχείων (κυρίως των οπισθίων), των μυών και της περιτονίας της πυέλου.

Οι κακώσεις της πυέλου συνεπεία υψηλής ενεργείας τραυματισμού μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Περίπου 15-30% των ασθενών με υψηλής ενέργειας κακώσεις πυέλου είναι αιμοδυναμικά ασταθείς. Η αιμορραγία είναι η κύρια αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς σε ποσοστό 6-35%. Για αυτό το λόγο απαιτείται αποτελεσματική εκτίμησή της και άμεση αντιμετώπιση, με τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων.

Το 60-80% από τους ασθενείς αυτούς έχουν συνυπάρχουσες κακώσεις του μυοσκελετικού, 12% έχουν κακώσεις ουρογεννητικού και 8% βλάβες οσφυοϊερού πλέγματος.

Η εκτίμηση και αντιμετώπιση του υποογκαιμικού shock είναι απαραίτητη μετά την εξασφάλιση βατότητας των αεροφόρων οδών και την αποκατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η υπόταση σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ARDS και πολυοργανική ανεπάρκεια. Επίσης, υπόταση συνδυαζόμενη με τυφλό τραύμα δυνατόν να είναι αποτέλεσμα

υποογκαιμίας, σήψης, καρδιολογικής ή νευρολογικής δυσλειτουργίας. Αιμορραγία συνεπεία καταγμάτων πυέλου είναι συχνά η μόνη αιτία απώλειας αίματος στον πολυτραυματία.

Σε περιπτώσεις συνεχιζόμενης αιμορραγίας συνεπεία καταγμάτων πυέλου πρέπει να γίνεται προσωρινή σταθεροποίηση της πυέλου αμέσως μετά την αρχική ανάνηψη.

Σύμφωνα με τις αρχές του ATLS διακρίνονται 4 κατηγορίες αιμορραγίας:

1. Απώλεια αίματος <15% του συνολικού όγκου αίματος
2. Απώλεια αίματος 15-30% (750-1.500 ml)
3. Απώλεια αίματος 30-40% (1.500-2.000 ml)
4. Απώλεια αίματος > 40% (> 2.000 ml)

Αναφορικά με την αντιμετώπιση των κακώσεων της πυέλου σε αιμοδυναμικά ασταθείς πολυτραυματίες χρησιμοποιούνται με επιτυχία:

1. Στρατιωτικά παντελόνια anti-shock
2. Ειδικές ζώνες πυέλου ή σεντόνια
3. Πρόσθια εξωτερική οστεοσύνθεση, ιδίως σε βλάβες τύπου «ανοικτού βιβλίου»
4. C-clamp
5. Αγγειογραφία–εμβολισμός αγγείων
6. Επιπωματισμός πυέλου
7. Αναζωογόνηση μέσω χορήγησης υγρών
8. Προϊόντα αίματος και ανασυνδυσασμένος παράγων VIIA

Η εφαρμογή σταθερού πρωτοκόλλου αντιμετώπισης του πολυτραυματία με συνυπάρχουσες κακώσεις πυέλου ελάττωσε τη θνησιμότητα από 66,7% σε 18,7% ενώ κατά άλλους από 31% σε 15%. Με βάση άλλα πρωτόκολλα η θνησιμότητα έπεσε από 35% σε 7%.

Συμπερασματικά, η επιτυχής αντιμετώπιση της αιμοδυναμικής αστάθειας στον πολυτραυματία με κακώσεις πυέλου επιτυγχάνεται με τη βοήθεια και συνεργασία ειδικοτήτων. Η βοήθεια του ορθοπαιδικού συνίσταται στην αναγνώριση-ταυτοποίηση της κάκωσης της πυέλου και άμεση σταθεροποίηση της πυέλου, η οποία είναι απαραίτητη για τη συνέχιση της προσπάθειας διάσωσης του ασθενούς. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 250-251, 2013.**

Διαγνωστική και θεραπευτική αγγειογραφία (Ειδικές αντιμετώπισεις)

Θ. Μ. Κρατημένος

Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Επεμβατικός Ακτινολόγος, Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας,
Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041072

E-mail: tkratimenos@gmail.com

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια η Επεμβατική Ακτινολογία με τον εκλεκτικό ενδαρτηριακό εμβολισμό, έχει καθιερωθεί ως μια αξιόπιστη μέθοδος με ελάχιστες επιπλοκές για την αντιμετώπιση ασθενών με αρτηριακή αιμορραγία συνεπεία κακώσεων του πυελικού δακτυλίου, μειώνοντας σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας αυτών των ασθενών. Παρουσιάζεται η εμπειρία της Μονάδας Επεμβατικής Ακτινολογίας του Ακτινοδιαγνωστικού Τμήματος του Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» σε ένα δείγμα ασθενών που έχουν παραπεμφθεί προς αντιμετώπιση τα τελευταία τρία χρόνια. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 252-256, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: κακώσεις πυέλου, ενδαρτηριακός εμβολισμός, επεμβατική ακτινολογία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Επεμβατική Ακτινολογία με τη μέθοδο της διαγνωστικής ενδαρτηριακής αγγειογραφίας είναι σε θέση να αναδείξει πιθανή τρώση αρτηριακών κλάδων ως αποτέλεσμα κακώσεων του πυελικού δακτυλίου ή συχνότερα να επιβεβαιώσει ευρήματα ενδεικτικά εσωτερικής αιμορραγίας, που έχουν ήδη αναδειχθεί με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η Αξονική Τομογραφία, σε ασθενείς με τραύμα της ελάσσονος πυέλου.

Τα τελευταία χρόνια η μέθοδος του εκλεκτικού διακαθετηριακού εμβολισμού για την αντιμετώπιση αιμορραγίας που οφείλεται σε τρώση αρτηριακών κλάδων, οι οποίοι έχουν υποστεί βλάβη μετά από κατάγματα του πυελικού δακτυλίου, κερδίζει έδαφος διεθνώς σε όλα τα μεγάλα κέντρα τραύματος και σε συνδυασμό με άλλες συμπληρωματικές τεχνικές φαίνεται να έχει συμβάλει καθοριστικά στη μείωση της θνησιμότητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας του Ακτινοδιαγνωστικού Τμήματος του Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», προσφέρει 24ωρη ετοιμότητα σε καθημερινή βάση, ανεξάρτητα από τις Γενικές εφημερίες του Νοσοκομείου και είναι εφοδιασμένη με ένα ψηφιακό αγγειογράφο PHILIPS INTEGRIS, ο οποίος συνοδεύεται από δύο μόνιτορ εντός της αίθουσας επεμβάσεων και ένα σύστημα εγχυτή Medrad 6000. Σε ειδικά προφυλαγμένο από την ακτινοβολία χώρο, είναι εγκατεστημένη μια κονσόλα επεξεργασίας των εξετάσεων με ξεχωριστό μόνιτορ, ενώ μέσω ενός μεγάλου μολυβδύαλου υπάρχει οπτική επαφή με την κυρίως αίθουσα, ώστε να είναι δυνατή η παρακολούθηση σε καθεστώς ακτινοπροστασίας των όσων διαδραματίζονται στην κύρια αίθουσα.

Η Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας βρίσκεται στον ίδιο όροφο με το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου, με αποτέλεσμα να είναι εφικτή η ταχύτατη μεταφορά των προς αντιμετώπιση ασθενών. Στην αίθουσα του Ψηφιακού Αγγειογράφου υπάρχουν όλες οι απαραίτητες δομές για την παρακολούθηση και την υποστήριξη των ασθενών, ενώ το Τμήμα διαθέτει ικανή παρακαταθήκη υλικών, ώστε να είναι σε θέση να αντιμετωπίσει οποιοδήποτε περιστατικό είτε διαγνωστικά είτε θεραπευτικά άμεσα.

Μόνο τα τρία τελευταία έτη (2010, 2011 και 2012), συνολικά 122 ασθενείς με τραύμα ελάσσοнос πυέλου έχουν παραπεμφθεί στη Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας λόγω σημαντικής πτώσης του αιματοκρίτη. Από αυτούς οι 35 δεν εμφάνισαν ενεργό εξαγγείωση σκιαγραφικού κατά τη διαγνωστική αγγειογραφία, ενώ στους υπόλοιπους 87 η διαγνωστική αγγειογραφία ήταν θετική για εξαγγείωση σκιαγραφικής ουσίας. Συγκεκριμένα οι 79 είχαν τρώση αρτηριακών κλάδων λόγω κακώσεων του πυελικού δακτυλίου και οι 8 λόγω κακώσεων των συμπαγών οργάνων της άνω κοιλίας (ήπαρ, νεφροί).

Σημειούται πως για τους ασθενείς με αρνητικές διαγνωστικές αγγειογραφίες, είτε δεν είχε προηγηθεί Αξονική Τομογραφία, είτε στην Αξονική Τομογραφία είχε αναδειχθεί μικρής έκτασης αιμάτωμα. Από τους υπόλοιπους 79 ασθενείς, στους 76 ετέθη διάγνωση τρώσης αρτηριακών κλάδων συνεπεία κακώσεων του πυελικού δακτυλίου, και σε 3 απεικονίστηκε μετατραυματικό ψευδοανεύρυσμα στις έξω λαγόνιες αρτηρίες, ενώ στους 55 η διαγνωστική ενδαρτηριακή αγγειογραφία ήταν θετική για εξαγγείωση σκιαγραφικού ήδη από τη μέση έγχυση στην κοιλιακή αορτή. Στους υπόλοιπους 24 απαιτήθηκε ο υπερεκλεκτικός καθετηριασμός των έσω λαγονίων αρτηριών για να αναδειχθεί η εξαγγείωση σκιαγραφικού.

Όλοι οι ασθενείς με ενεργό εξαγγείωση σκιαγραφικού αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τη μέθοδο του αρτηριακού εκλεκτικού διακαθετηριακού εμβολισμού, ενώ στους 3 με μετατραυματικό ψευδοανεύρυσμα έξω λαγονίας αρτηρίας, έγινε τοποθέτηση επικαλυμένου ενδοαυλικού νάρθηκα με αποκατάσταση του αυλού των αρτηριών.

Όλες οι διαγνωστικές αγγειογραφίες έγιναν με τη μέθοδο Seldinger, την προώθηση οδηγού ηπαρινισμένου σύρματος J 0.035', ακολούθως τοποθετήθηκε θηκάρι αγγειογραφίας 5 ή 6F, διαμέσου του οποίου προωθήθηκε προσχηματισμένος καθετήρας rigtail 5F στο ύψος του Αλληρείου τρίποδα και ακολούθησε μέση έγχυση. Ανάλογα με τα ευρήματα ακολούθησε σε όλες τις περιπτώσεις εκλεκτικός καθετηριασμός των έσω λαγονίων αρτηριών και στη συνέχεια υπερεκλεκτικός καθετηριασμός των κλάδων που εμφάνιζαν ενεργό εξαγγείωση σκιαγραφικού με χρήση υδρόφιλου σύρματος J Terumo 0,035' και στη συνέχεια υδρόφιλου προσχηματισμένου καθετήρα cobra, vertebral ή Simons 5F. Ο καθετήρας προωθήθηκε κάθε φορά όσο εγκύτερα στο σημείο της εξαγγείωσης ήταν εφικτό, ώστε να επηρεαστούν από τον εμβολισμό που θα ακολουθούσε, οι όσο λιγότεροι δυνατό αριθμητικά κλάδοι.

Σημειούται πως για τον εκλεκτικό καθετηριασμό της πάσχουσας έσω λαγονίου αρτηρίας, προτιμήθηκε για τεχνικούς λόγους η μέθοδος της ετερόπλευρης προσπέλασης (όπου είχε προηγηθεί ΑΤ που έδειχνε το σημείο αιμορραγίας), δηλαδή αν η αιμορραγία ήταν σε κλάδο της δεξιάς έσω λαγονίας αρτηρίας γινόταν αρχικά καθετηριασμός της αριστερής κοινής μηριαίας αρτηρίας.

Τα εμβολικά υλικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν βιοσφαιρίδια διαφόρων διαμέτρων 100μm-1300μm (embosphere, Celonova/Risalco), μεταλλικά σπειράματα (coils/ Balt, Alpha), χειρουργικός σπόγγος καθώς και βιολογική κόλλα. Κριτήριο για την επιλογή των εμβολικών υλικών ήταν το μέγεθος του τρωθέντος αρτηριακού κλάδου. Έτσι για μικρούς περιφερικούς κλάδους των έσω λαγονίων αρτηριών προτιμήθηκαν κυρίως βιοσφαιρίδια διαφόρων διαμέτρων, ενώ για κεντρικότερα αρτηριακά στελέχη έγινε χρήση κυρίως μεταλλικών σπειραμάτων.

Σημειούται ότι σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις υπήρχαν δύο ή και περισσότεροι αρτηριακοί κλάδοι με ενεργό εξαγγείωση σκιαγραφικού ομόπλευρα, ενώ σε 12 ασθενείς απεικονίστηκε ταυτόχρονη εξαγγείωση από κλάδους αμφότερων των έσω λαγονίων αρτηριών, οπότε απαιτήθηκαν διαδοχικές προσπάθειες εμβολισμού.

Στους ασθενείς με μετατραυματικό ψευδοανεύρυσμα έξω λαγονίας αρτηρίας τοποθετήθηκε επικαλυμένος ενδοαυλικός νάρθηκας (cover-stent) μεγέθους 8Χ40 σε δύο ασθενείς και 7Χ40 σε ένα ασθενή, ακολούθησε διάνοιξή τους με καθετήρες μπαλόνια μεγέθους 7Χ40 και 6Χ40 αντίστοιχα, με επιτυχή αγγειογραφική αποκατάσταση του αυλού των αρτηριών και στις 3 περιπτώσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το τραύμα ευθύνεται για το 10% των θανάτων παγκοσμίως, ενώ αποτελεί τη βασική αιτία θανάτου στις νεαρότερες ηλικίες του πληθυσμού, με το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας να αφορά στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Άλλα αίτια μπορεί να είναι η τραυματική ρήξη της θωρακικής αορτής, κακώσεις του θώρακα ή των συμπαγών οργάνων της άνω κοιλίας, καθώς και τα κατάγματα του πυελικού δακτυλίου με συνοδό αιμορραγία (1).

Η αιμορραγία που προκαλείται από τις κακώσεις του πυελικού δακτυλίου συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνησιμότητας ιδίως αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, με ποσοστά που ακόμη και σήμερα αγγίζουν το 40%. Λόγω των εξαιρετικά μεγάλων δυνάμεων που απαιτούνται για τη δημιουργία κακώσεων του πυελικού δακτυλίου, σε ένα ποσοστό 11-20% συνυπάρχουν και άλλες κακώσεις, κυρίως των συμπαγών οργάνων της άνω κοιλίας, αλλά και του θώρακα και της κεφαλής (2).

Η απειλητική για τη ζωή του ασθενούς αιμορραγία στις κακώσεις του πυελικού δακτυλίου οφείλεται στα οστικά κατάγματα, σε τρώση των φλεβικών πλεγμάτων της πυέλου, σε ρήξη μείζονων φλεβικών στελεχών της ελάσσονος πυέλου και σε τρώση κλάδων ή ακόμη και κύριων στελεχών των λαγονίων αρτηριών ειδικά των έσω λαγονίων. Με την εξωτερική σταθεροποίηση της ελάσσονος πυέλου (π.χ. περίδεση), οι περισσότερες περιπτώσεις αιμορραγίας που οφείλονται στα οστικά κατάγματα ή σε τρώση φλεβικών στελεχών ελέγχονται. Σε ασθενείς ωστόσο με ρήξη αρτηριακών κλάδων η εξωτερική σταθεροποίηση της λεκάνης μόνο δεν επιτυγχάνει τον έλεγχο της αιμορραγίας και υπάρχει σημαντικός κίνδυνος θανάτου (3).

Τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει ως μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών ο διακαθετηριακός ενδοαρτηριακός εμβολισμός από τους επεμβατικούς Ακτινολόγους, μέθοδος η οποία έχει συμβάλει στο σημαντικό περιορισμό των ποσοστών θνησιμότητας αυτών των ασθενών, περιορίζοντάς τα στο 10% περίπου στα μεγάλα κέντρα τραύματος διεθνώς (4). Μεγάλη σημασία για την επιτυχή έκβαση της αντιμετώπισης αυτών των περιπτώσεων έχει ο χρόνος επέμβασης, καθώς έχει αποδειχθεί ότι οι άρρωστοι που μπαίνουν σε κατάσταση υπολιγαϊμίας, ακόμα και μετά από επιτυχή εμβολισμό του αιμορραγούντος αρτηριακού κλάδου, έχουν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Αν η κατάσταση του αρρώστου το επιτρέπει, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μια αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, πριν ο ασθενής οδηγηθεί στη σουίτα του αγγειογράφου (5).

Η AT είναι μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και την ανάδειξη του σημείου αιμορραγίας, συνεπεία κακώσεων του πυελικού δακτυλίου, καθώς έχει ειδικότητα (85-98)%, ευαισθησία (66-90)% και ακρίβεια (87-98)%, ενώ υπάρχει πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της AT και της αγγειογραφίας (6). Το τελευταίο είναι εξαιρετικά σημαντικό για τον επεμβατικό Ακτινολόγο που θα κληθεί να αντιμετωπίσει το περιστατικό, καθώς του επιτρέπει να κατευθυνθεί υπερεκλεκτικά

προς εκείνους τους αρτηριακούς κλάδους που έχει πρωτίτερα υποδείξει η ΑΤ ως πιθανά σημεία εξαγγείωσης, γλιτώνοντας πολύτιμο χρόνο για τον άρρωστο.

Στη Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας του Ακτινοδιαγνωστικού Τμήματος του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», τα τρία τελευταία έτη (2010-2012), έχουν παραπεμφθεί συνολικά 122 ασθενείς με τραύμα ελάσσονος πυέλου και πτώση του αιματοκρίτη. Από αυτούς οι 35 δεν εμφάνισαν ενεργό εξαγγείωση σκιαγραφικού κατά τη διαγνωστική αγγειογραφία, ενώ από τους υπόλοιπους στους 76 αναδείχθηκε ενεργός εξαγγείωση σκιαγραφικού από αρτηριακούς κλάδους των έσω λαγονίων αρτηριών, ενώ υπήρχαν και 3 με μετατραυματικό ψευδοανεύρυσμα έξω λαγονίου αρτηρίας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε υπερεκλεκτικός καθετηριασμός και επιτυχής ενδαρτηριακός εμβολισμός των αιμορραγούντων αρτηριακών κλάδων. Ανάλογα με το μέγεθος των ραγέντων αρτηριακών στελεχών χρησιμοποιήθηκαν και αντίστοιχα εμβολικά υλικά, με γενικό κανόνα τη χρήση μεταλλικών σπειραμάτων στους μεγάλους κλάδους και των βιοσφαιριδίων διαφόρων διαμέτρων στους μικρούς, ενώ σπάνια έγινε χρήση χειρουργικού σπόγγου (4 περιστατικά σε συνδυασμό και με βιοσφαιρίδια) και κόλλας (1 περιστατικό).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο έλεγχος της αιμορραγίας ήταν επιτυχής σε 74 περιπτώσεις, ενώ σε δύο ασθενείς απαιτήθηκε και δεύτερη προσπάθεια λόγω επαναιμορραγίας. Σε έναν ασθενή σε δεύτερο χρόνο τοποθετήθηκε ενδαγγειακά μόσχευμα στην κατιούσα θωρακική αορτή λόγω συνυπάρχουσας τραυματικής ρήξης ισθμού της αορτής. Από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στη Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας του Ακτινοδιαγνωστικού Τμήματος του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» τα τρία τελευταία έτη, δε σημειώθηκε θάνατος στην αγγειογραφική σουίτα, καθώς 3 ασθενείς που παρουσίασαν ανακοπή κατά τη διάρκεια του εμβολισμού, ανατάχθηκαν επιτυχώς. 5 συνολικά ασθενείς απεβίωσαν, οι δύο λόγω επιπλοκών από συνυπάρχουσες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις μέσα στις επόμενες 3 ημέρες, ένας από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη 24 ώρες μετά τον εμβολισμό, ένας από σήψη και ένας από πολυοργανική ανεπάρκεια 22 ημέρες μετά, κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Σε κανέναν ασθενή της μελέτης δεν παρατηρήθηκε αλλεργική αντίδραση ή νεφρική ανεπάρκεια λόγω του σκιαγραφικού. Επίσης δεν καταγράφηκαν ισχαιμικές αλλοιώσεις στους γλουτιαίους μυς ή νέκρωση δέρματος στις αρδευόμενες περιοχές από τους εμβολισθέντες κλάδους. Αντίστοιχα αποτελέσματα καταγράφονται στις μεγαλύτερες αντίστοιχες δημοσιευμένες μελέτες διεθνώς (7,8).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι κακώσεις του πυελικού δακτυλίου συνοδεύονται συχνά από αιμορραγία και απαιτούν αντιμετώπιση από Χειρουργούς τραύματος, Ορθοπεδικούς και επεμβατικούς Ακτινολόγους. Η Επεμβατική Ακτινολογία με τη μέθοδο του ενδαρτηριακού εμβολισμού έχει κατορθώσει τα τελευταία χρόνια να καθιερωθεί ως η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση ασθενών με αρτηριακή αιμορραγία συνεπεία κακώσεων του πυελικού δακτυλίου, μειώνοντας σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας αυτών των ασθενών. Είναι κρίσιμης σημασίας η ταχεία αντιμετώπιση, καθώς ο χρόνος μετράει εις βάρος του πολυτραυματία, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την παρουσία Μονάδων Επεμβατικής Ακτινολογίας με 24ωρη καθημερινή ετοιμότητα σε όλα τα νοσοκομεία που είναι κέντρα τραύματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Frevert S, Dahl B, Lönn L. Update on the roles of angiography and embolisation in pelvic fracture. *Injury* 2008; 39(11):1290-1294.
2. White CE, Hsu JR, Holcomb JB. Haemodynamically unstable pelvic fractures. *Injury* 2009; 40(10):1023-1030.
3. Hagiwara A, Minakawa K, Fukushima H, et al. Predictors of death in patients with life-threatening pelvic hemorrhage after successful transcatheter arterial embolization. *J Trauma* 2003;55:696-703.
4. Dyer GS, Vrahas MS. Review of the pathophysiology and acute management of haemorrhage in pelvic fracture. *Injury* 2006;37(7):602-613.
5. Pereira SJ, O'Brien DP, Luchette FA, et al. Dynamic helical computed tomography scan accurately detects hemorrhage in patients with pelvic fracture. *Surgery* 2000;128(4):678-685.
6. Yoon W, Kim JK, Jeong YY, et al. Pelvic Arterial Hemorrhage in Patients with Pelvic Fractures: Detection with Contrast-enhanced CT. *Radiographics* 2004;24:1591-1605.
7. Auerbach AD, Rehman S, Kleiner MT. Selective transcatheter arterial embolization of the internal iliac artery does not cause gluteal necrosis in pelvic trauma patients. *J Orthop Trauma* 2012;26(5):290-295.
8. Papakostidis C, Kanakaris N, Dimitriou R, et al. The role of arterial embolization in controlling pelvic fracture haemorrhage: a systematic review of the literature. *Eur J Radiol* 2012;81(5):897-904.

Τραυματικές κακώσεις κατώτερου ουροποιητικού

Χ. Μοιράγιας ¹, Π. Ρουμπέσης ¹, Δ. Μαλόβρουβας ²

¹ Ειδικευόμενος Ιατρός, ²Συντονιστής Διευθυντής
Ουρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Χρήστος Μοιράγιας

Τηλ.: 6937501712

E-mail: chr-md@hotmail.com

Περίληψη *

Οι τραυματικές κακώσεις του κατώτερου ουροποιητικού που σχετίζονται με τις κακώσεις του πυελικού δακτυλίου αφορούν την ουροδόχο κύστη και την οπίσθια ουρήθρα. Το 1/3 των ασθενών με κάταγμα πυέλου θα πάσχει και από ρήξη της ουροδόχου κύστεως, ενώ κάκωση της οπίσθιας ουρήθρας συνυπάρχει σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10-30%. Η ρήξη της ουροδόχου κύστης, διακρίνεται σε ενδοπεριτοναϊκή και εξωπεριτοναϊκή. Η ενδοπεριτοναϊκή ρήξη αποτελεί απόλυτη ένδειξη για άμεση χειρουργική αποκατάσταση, ενώ η εξωπεριτοναϊκή ρήξη αντιμετωπίζεται συνήθως συντηρητικά με την τοποθέτηση διουρηθρικού καθετήρα foley. Η ύπαρξη μακροσκοπικής αιματουρίας, υπερηβικού άλγους, ή/και η εικόνα οξείας κοιλίας σε ενδεχόμενη ενδοπεριτοναϊκή ρήξη, θέτουν την υποψία κάκωσης. Η διάγνωση τίθεται με την διενέργεια ανιούσας κυστεογραφίας. Οι κακώσεις της ουρήθρας αφορούν σχεδόν αποκλειστικά την οπίσθια μοίρα της και κύρια κλινικά ευρήματα αποτελούν η ύπαρξη αιματουρίας ή/και επίσχεσης των ούρων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη διενέργεια ανιούσας ουρηθρογραφίας. Η άμεση αντιμετώπιση περιλαμβάνει είτε την προσεκτική τοποθέτηση διουρηθρικού καθετήρα σε περιπτώσεις ήπιας κάκωσης, είτε την τοποθέτηση υπερηβικού καθετήρα σε κακώσεις μεγαλύτερου βαθμού και οριστικής αντιμετώπισης σε δεύτερο χρόνο. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 257, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ουροδόχος κύστη, οπίσθια ουρήθρα, ανιούσα ουρηθρογραφία, κακώσεις πυελικού δακτυλίου.

Εμβιομηχανική αστάθεια με Αιμοδυναμική σταθερότητα: Χειρουργική αντιμετώπιση

Δρ. Χ. Γαρνάβος

Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ,
Β' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Χ. Γαρνάβος

Τηλ.:2132041729

E-mail: cgarn@otenet.gr

Περίληψη

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασταθών κακώσεων του πυελικού δακτυλίου εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, συνοδές κακώσεις και συνυπάρχοντα παθολογικά προβλήματα και τον μηχανισμό της κάκωσης. Ενδεδειγμένη γνώση της ανατομίας και της εμβιομηχανικής της πυέλου είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την αρχική ή την οριστική αντιμετώπιση των σοβαρών αυτών τραυματισμών, καθόσον οι τραυματισμοί της πυέλου προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η παρούσα μελέτη είναι μία ανασκόπηση των χειρουργικών τεχνικών που εφαρμόζονται για την σταθεροποίηση των ασταθών κακώσεων του πυελικού δακτυλίου σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, επικεντρώνοντας στις σύγχρονες αντιλήψεις με έμφαση στην αρχική εκτίμηση που περιλαμβάνει την αναγνώριση συνοδών βλαβών και υποκλινικών προβλημάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 258-264, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: αστάθεια πυελικού δακτυλίου, χειρουργική αποκατάσταση ασταθές πυελικού δακτυλίου, κάκωση λεκάνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εμβιομηχανικώς ασταθής είναι ο πυελικός δακτύλιος που υφίσταται παραμόρφωση όταν, μετά από τραυματισμό, δεν δύναται να αντιρροπήσει φυσιολογικά φορτία ή δυνάμεις. Η αστάθεια της πυέλου μπορεί να είναι αποτέλεσμα αμιγώς συνδεσμικής, αμιγώς οστικής ή -και το συνηθέστερον- συνδυασμού συνδεσμικής και οστικής τραυματικής βλάβης. Ο βαθμός της αστάθειας καθορίζεται από το ποια και πόσα συνδεσμικά και οστικά στοιχεία συμμετέχουν στον τραυματισμό. Για παράδειγμα, αν έχει συμβεί ρήξη μόνο της ηβικής σύμφυσης, τότε μπορεί η σύμφυση να «ανοίξει» μέχρι 2-2.5 εκατοστά μετά φόρτιση, χωρίς όμως πραγματική εμβιομηχανική αστάθεια. Αν η ρήξη της ηβικής σύμφυσης συνοδεύεται και από ρήξη οπίσθιων συνδεσμικών στοιχείων, όπως του μείζονος ή ελάσσονος ισχιοϊερού και προσθίου ιερολαγωνίου συνδέσμων, το αποτέλεσμα θα είναι μεγαλύτερη διάσταση της ηβικής σύμφυσης και μικρή στροφική αστάθεια. Σε σοβαρότερους τραυματισμούς, που ρίχνονται τόσο η ηβική σύμφυση όσο και οι ισχιοϊεροί και οι πρόσθιοι και οπίσθιοι ιερολαγώνιοι σύνδεσμοι παράγεται σημαντική στροφική και αξονική αστάθεια. Όπως ήδη επισημάνθηκε, οι οστικές βλάβες προκαλούν παρόμοια αστάθεια, της οποίας η βαρύτητα είναι ανάλογη της έκτασης του οστικού τραυματισμού. Κατάγματα του λαγονίου, κάταγμα-εξάρθρωμα της μιας ή και των δύο ιερολαγονίων αρθρώσεων, κατάγματα δια του ιερού ή συνδυασμοί των ανωτέρω, μπορούν να δημιουργήσουν συνθήκες πλήρους αστάθειας, παρόμοιας με αυτή που προκαλείται απο εκτεταμένες συνδεσμικές ρήξεις.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα που προκαλείται μετά από σοβαρό τραυματισμό του πυελικού δακτυλίου, όπου υπάρχει εμβιομηχανική αστάθεια, είναι η εκτεταμένη αιμορραγία [μέχρι 75% των περιπτώσεων (1)], που συχνά απειλεί και την ζωή των τραυματισμένων ασθενών. Εκ των κύριων καθκόντων των λειτουργιών υγείας είναι ο έλεγχος της αιμορραγίας και η αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας εφαρμόζοντας τις αρχές του ATLS (Advanced Trauma Life Support) αλλά και με επεμβατικές μεθόδους (αρτηριακός εμβολισμός δια αγγειογραφίας, εφαρμογή επείγουσας εξωτερικής οστεοσύνθεσης, χειρουργικό packing). Άλλες σημαντικές βλάβες που συχνά συνυπάρχουν είναι κακώσεις ουροδόχου κύστης/ουρήθρας (12%) και του οσφυοϊερού πλέγματος (8%) (2,3). Όταν αποκατασταθεί η αιμοδυναμική σταθερότητα και συνυπολογίζοντας τυχόν συνυπάρχουσες βλάβες, ο ορθοπαιδικός χειρουργός θα πρέπει να αντιμετωπίσει την εμβιομηχανική αστάθεια καθώς ο ασταθής πυελικός δακτύλιος επιτείνει τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας αλλά και αυξάνει κατακόρυφα τις πιθανότητες σημαντικών και πολλές φορές μη αναστρέψιμων επιπλοκών.

Όπως συμβαίνει με κάθε τραυματισμό του σκελετού δύο είναι οι κύριες παράμετροι που θα καθορίσουν τον τρόπο αντιμετώπισης ενός ασταθούς πυελικού δακτυλίου: η αστάθεια και η παρεκτόπιση. Η χρήση ενός καταξιωμένου συστήματος ταξινόμησης θα επιτρέψει στον έμπειρο χειρουργό να προβλέψει την πορεία προς αποκατάσταση της τραυματισμένης πυέλου λαμβάνοντας υπ'όψιν τις πιθανές επιπλοκές και ανεπιθύμητα συμβάντα. Η ταξινόμηση λοιπόν του τραυματισμού του πυελικού δακτυλίου καθορίζει τον βαθμό της αστάθειας και κατ'επέκταση υπαγορεύει τον τρόπο αντιμετώπισης. Η πλειονότητα των εξαρτημάτων είναι εξ ορισμού ασταθή και απαιτούν ανάταξη και σταθεροποίηση. Κατάγματα του οπισθίου τμήματος του πυελικού δακτυλίου, με ελάχιστη παρεκτόπιση, μπορεί να είναι σταθερά και να δύνανται να αντιμετωπισθούν επιτυχώς συντηρητικά αλλά μπορεί να είναι ασταθή και να μη πωρωθούν ή να πωρωθούν σε μη παραδεκτή θέση αν αφεθούν χωρίς χειρουργική θεραπεία. Σε αμφίβολες περιπτώσεις, που δεν μπορεί να εκτιμηθεί επαρκώς με τις κλινικές δοκιμασίες και τις παρακλινικές εξετάσεις ο βαθμός της αστάθειας του πυελικού δακτυλίου, θα πρέπει να γίνεται δοκιμασία σταθερότητας υπό αναισθησία.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΠΥΕΛΟΥ

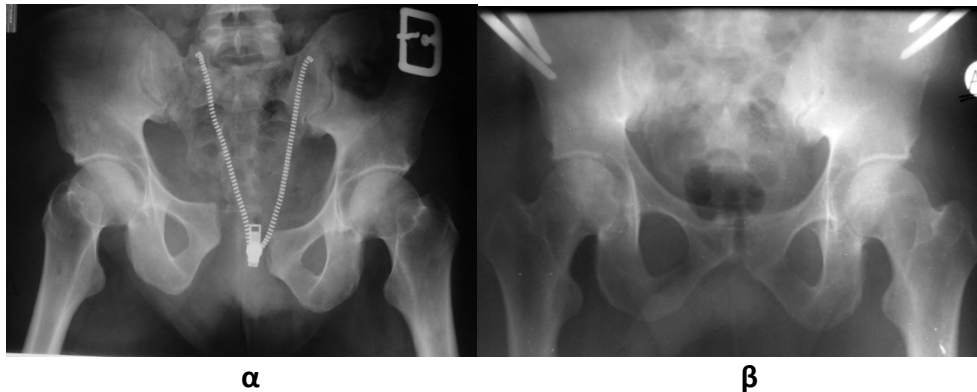
Όταν η διάσταση της ηβικής σύμφυσης είναι μεγαλύτερη των 2.5 εκατοστών, υπάρχει ένδειξη για χειρουργική αποκατάσταση. Κατάγματα/εξαρτηρήματα δια των ιερολαγωνίων αρθρώσεων έχουν σημαντική επίπτωση επιπλοκών, όπως χρόνιος πόνος και μη πώρωση αν δεν αντιμετωπισθούν χειρουργικά, ώστε να αποκατασταθεί η ανατομία και η εμβιομηχανική σταθερότητα (4-7).

Εξωαρθρικά κατάγματα πλησίον της ιερολαγωνίου αρθρώσεως συμβαίνουν στο λαγόνιο ή στο ιερό και επί σημαντικής παρεκτοπίσεως προκαλούν αστάθεια και επί πλέον έχουν την τάση να παρεκτοπίζονται περαιτέρω αν δεν αντιμετωπισθούν χειρουργικά. Όταν λοιπόν η αρχική παρεκτόπιση δεν είναι παραδεκτή, «κλειστή» ανάταξη, εφαρμογή εξωτερικής οστεοσύνθεσης για τον έλεγχο στροφικής αστάθειας και πιθανόν σκελετική έλξη από το περιφερικό μηριαίο, μπορεί να είναι αρκετά για την διόρθωση της παραμόρφωσης αλλά ακινητοποιούν τον ασθενή για αρκετές εβδομάδες. Εκτός αν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις, τα παρεκτοπισμένα/ασταθή κατάγματα του οπίσθιου πυελικού δακτυλίου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Ο ασθενής θα πρέπει να έχει επίγνωση της σοβαρότητας του προβλήματος και των πιθανών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από την εφαρμογή τόσο της συντηρητικής όσο και της χειρουργικής θεραπείας.

Η άμεση αντιμετώπιση αιμοδυναμικά σταθερού ασθενή με ασταθή πυελικό δακτύλιο γίνεται συνήθως με την χρήση συσκευής εξωτερικής οστεοσύνθεσης, που σταθεροποιεί την πύελο και διευκολύνει την μετακίνηση και νοσοκομειακή φροντίδα του ασθενούς (8). Μετά την άμεση σταθεροποίηση της πυέλου ο χειρουργός μπορεί να σχεδιάσει την οριστική αντιμετώπιση, μετά από μελέτη και εκτίμηση της πυελικής βλάβης αλλά και άλλων συνοδών κακώσεων, καταστάσεως των μαλακών μορίων που περιβάλλουν την πύελο και παθολογικών προβλημάτων του ασθενούς.

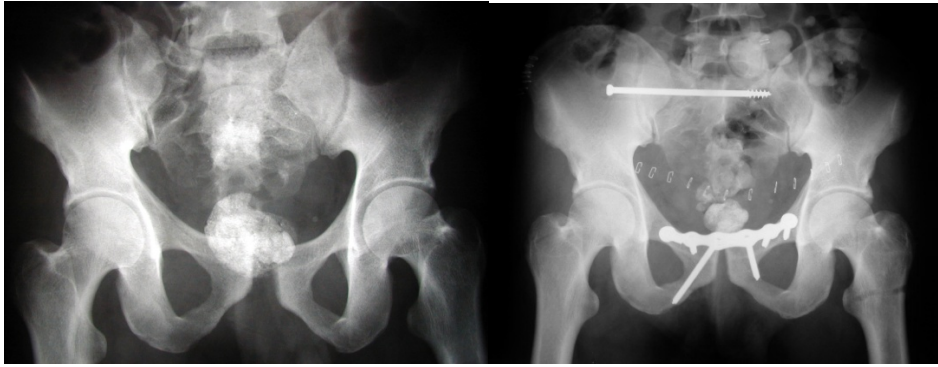
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

1. Ρήξη της ηβικής σύμφυσης: Με δύο τρόπους μπορεί να αντιμετωπισθεί χειρουργικά η ρήξη της ηβικής σύμφυσης, που έχει προκαλέσει διάσταση >2.5 εκατοστών. Η χρήση της εξωτερικής οστεοσύνθεσης προτιμάται από πολλούς, καθώς είναι κλειστή μέθοδος (μικρές χειρουργικές τομές για την είσοδο των βελονών), είναι τεχνικά ευκολότερη, μπορεί να γίνει στην οξεία φάση ακόμα και εκτός της χειρουργικής αίθουσας και η αφαίρεσή της μπορεί να γίνει στο εξωτερικό ιατρείο χωρίς αναισθησία (Εικόνα 1α,β).



Εικόνα 1(α,β). Διάσταση της ηβικής σύμφυσης >2.5 εκατ. που αντιμετωπίσθηκε άμεσα με την χρήση προσθίας εξωτερικής οστεοσύνθεσης (δεξιά εικόνα)

Η εξωτερική οστεοσύνθεση επιτρέπει περιορισμένη μόνο κινητοποίηση του ασθενούς για όσο διάστημα εφαρμόζεται (συνήθως 6 – 10 εβδομάδες) και η χρήση της για την οριστική σταθεροποίηση της ασταθούς πυέλου δεν είναι άμοιρη προβλημάτων, όπως η επιμόλυνση στα σημεία εισόδου των βελονών και η απώλεια της ανάταξης και σταθεροποίησης, καθώς με την πάροδο των ημερών το σύστημα μπορεί να χαλαρώσει. Επίσης, ο όγκος και η θέση του πλαισίου της εξωτερικής οστεοσύνθεσης προκαλεί δυσανεξία και ενοχλεί ιδιαίτερα τους ασθενείς. Για τους λόγους αυτούς προτείνεται, η αντικατάσταση της εξωτερικής οστεοσύνθεσης με εσωτερική οστεοσύνθεση με πλάκα-βίδες, μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά (Εικόνα 2α,β).



α

β

Εικόνα 2(α,β). Διάσταση της ηβικής σύμφυσης που αντιμετωπίστηκε οριστικά με την χρήση εσωτερικής οστεοσύνθεσης (δεξιά εικόνα)

2. Κατάγματα/εξαρθήματα της ιερολαγονίου άρθρωσης: Παρεκτοπισμένα κατάγματα και/ή εξαρθήματα δια ή πλησίον της μιας ή και των δύο ιερολαγονίων αρθρώσεων προκαλούν εμβιομηχανική αστάθεια και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Όπως και στην περίπτωση της χειρουργικής αντιμετώπισης των ρήξεων της ηβικής σύμφυσης, οι κακώσεις της ιερολαγονίου μπορούν να αντιμετωπισθούν χειρουργικά τόσο με «ανοικτές» όσο και με «κλειστές» τεχνικές.

Ανοικτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση επιτυγχάνεται με την χρήση ισχυρών πλακών/βιδών ή συσφιγκτικών κοχλιών μετά από εκτεταμένη προσπέλαση, παρασκευή και ανάταξη του εξαρθήματος ή του κατάγματος, υπό άμεση όραση και ακτινοσκοπική υποβοήθηση (Εικόνες 3α,β,γ, 4α,β).

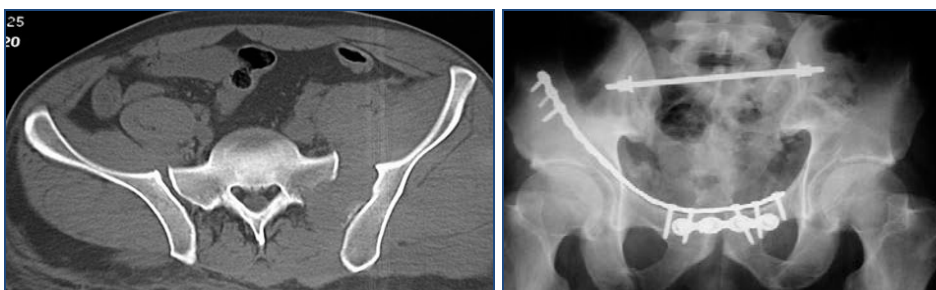


α

β

γ

Εικόνα 3. α. Διάσταση της δεξιάς ιερολαγονίου, όπως απεικονίζεται στην απλή ακτινογραφία και **β.** στην αξονική τομογραφία. **γ.** Η αποκατάσταση με εσωτερική οστεοσύνθεση με (πλάκες-βίδες).



α

β

Εικόνα 4: α. Διάσταση της αριστερής ιερολαγονίου όπως απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία. **β.** Η αποκατάσταση με συσφιγκτικό κοχλία

Η «ανοικτή» οστεοσύνθεση των κακώσεων του οπισθίου πυελικού δακτυλίου με πλάκα βίδες ή συσφιγκτικούς κοχλίες έχει ως μειονεκτήματα την εργώδη και αιματηρή προσπέλαση, την παράταση του χειρουργικού χρόνου, την προβληματική επούλωση του τραύματος και σημαντική επίπτωση φλεγμονών. Οι Matta-Tornetta και Routt et al εισήγαγαν την τεχνική της οστεοσύνθεσης των καταγμάτων του ιερού και των εξαρτημάτων της ιερολαγωνίου άρθρωσης με διαδερμικές βίδες, που τοποθετούνται με την χρήση ακτινοσκοπικού μηχανήματος (9, 10). Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι τεκμηριωμένα στην διεθνή βιβλιογραφία, με κυριώτερα αυτά της μείωσης της απώλειας αίματος και της επίσης της μείωσης της συχνότητας των φλεγμονών. Τα μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι άμεσα σχετιζόμενα με την ποιότητα της ανάταξης και την διόρθωση της ανισοσκελίας (Εικόνα 5α,β,γ).



α



β



γ

Εικόνα 5. α) Πλήρης εμβιομηχανική αστάθεια με ρήξη της ηβικής σύμφυσης και κάταγμα του ιερού, όπως φαίνεται και στην αξονική τομογραφία **(β)**. **γ)** Ανατομική αποκατάσταση με οστεοσύνθεση της ηβικής και διαδερμικές ιερολαγόνιες βίδες.

Η επαρκής σταθεροποίηση των ασταθών βλαβών του οπισθίου πυελικού δακτυλίου με βίδες διαδερμικά, μπορεί να μην είναι εφικτή αν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική ανάταξη της βλάβης. Για να είναι αυτό εφικτό θα πρέπει η οστεοσύνθεση να γίνει όσο το δυνατόν πιο ενωρίς (πρώτες 48 ώρες από την κάκωση). Η ανάγκη για ταχεία εφαρμογή της μεθόδου έχει κατ' εξοχήν τονισθεί από τους Routt και Simonian.(11) Η ανάταξη της πυελικής βλάβης θεωρείται ικανοποιητική αν η παρεκτόπιση είναι μικρότερη του 1 εκατοστού. Αν αυτό δεν επιτευχθεί, τότε συνιστάται ανοικτή ανάταξη. Η ανάταξη των οπισθίων στοιχείων του πυελικού δακτυλίου έχει σαν αποτέλεσμα (τις περισσότερες φορές) την ανάταξη και των προσθίων κακώσεων. Όμως η οστεοσύνθεση των κακώσεων της ηβικής σύμφυσης είναι απαραίτητο συμπλήρωμα της οπίσθιας σταθεροποίησης. Αυτή η πρόσθια σταθεροποίηση, αν και επιθυμητό, δεν είναι απαραίτητο να γίνεται κατά τον ίδιο χειρουργικό χρόνο. Αν έχει γίνει τοποθέτηση υπερηβικού

καθετήρα, η αναμονή ολίγων ημερών για την εσωτερική οστεοσύνθεση της ηβικής σύμφυσης δεν δημιουργεί πρόβλημα.

Όταν μαζί με την διάσταση της σύμφυσης, συνυπάρχει και κάταγμα κλάδου του ηβικού ή του ισχιακού, φαίνεται ότι η καλύτερη πρακτική είναι να σταθεροποιείται μόνο η διάσταση, καθώς το περίστωο των ηβοισχιακών κλάδων είναι συνήθως ακέραιο και η ανάταξη του κατάγματος γίνεται αυτόματα με την ανάταξη της οπισθίας βλάβης και της ηβικής σύμφυσης (10).

Κατά τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί μελέτες που προτείνουν την χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας για την ασφαλέστερη τοποθέτηση των διαδερμικών βιδών (12,13).

Ανεξάρτητα από τον τρόπο οστεοσύνθεσης, η κινητοποίηση των ασθενών από το κρεβάτι στην καρέκλα αρχίζει άμεσα τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Περαιτέρω κινητοποίηση και φόρτιση εξαρτάται από την βαρύτητα της κάκωσης, τις συνυπάρχουσες κακώσεις και τον τρόπο αντιμετώπισής τους. Ενδεικτικά πάντως, ασθενείς με μονόπλευρες σχετικά απλές κακώσεις του οπισθίου πυελικού δακτυλίου, που αντιμετωπίσθηκε με διαδερμικές βίδες και με διάσταση της ηβικής σύμφυσης, που αντιμετωπίσθηκε με εσωτερική οστεοσύνθεση, κινητοποιούνται άμεσα με βακτηρίες μασχάλης και χωρίς φόρτιση στην πάσχουσα πλευρά για 6-8 εβδομάδες (ανάλογα με την βαρύτητα και την έκταση του τραυματισμού ο χρόνος μη φόρτισης μπορεί να φθάσει και μέχρι 12 εβδομάδες).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Γενικές επιπλοκές όπως φλεγμονή, γαστρεντερικά, ουρολογικά ή αγγειακά προβλήματα έχουν σπάνια αναφερθεί. Νευρολογικές επιπλοκές από τραυματισμούς ριζών έχουν αναφερθεί σε διάφορα ποσοστά αλλά συνήθως υποχωρούν μετά την επανατοποθέτηση των βιδών. Σε μία μεγάλη σειρά 177 ασθενών (240 βίδες), που υπεβλήθησαν σε διαδερμική οστεοσύνθεση για βλάβη του οπίσθιου πυελικού δακτυλίου οι Routt et al ανέφεραν 5 περιπτώσεις αστοχίας βιδών εκ των οποίων μία προκάλεσε νευραπραξία της O5 ρίζας. Ο συγγραφέας αναφέρουν ότι αντιμετώπισαν προβλήματα λόγω κακής ποιότητας της ακτινοσκοπικής εικόνας σε 9 περιπτώσεις υπέρβαρων ασθενών και σε 9 περιπτώσεις, όπου υπήρχε σκιαγραφικό στην κοιλιά των ασθενών. Επίσης ανέφεραν δυσκολία εισαγωγής των βιδών στους υπέρβαρους ασθενείς λόγω ανεπαρκούς μήκους των εργαλείων. Τέλος, σε 2 από τους ασθενείς δεν επήλθε πόρωση του κατάγματος του ιερού και χρειάσθηκε να υποβληθούν σε περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις (14).

Προβλήματα όπως λύγιση ή θραύση των βιδών, η απώλεια της ανάταξης, η ποιότητα της βάδισης, ο επιμένων πόνος, η μη επιστροφή στην εργασία κλπ αναφέρονται σε διαφορετικά ποσοστά σε όλες τις κλινικές μελέτες. Δύσκολα μπορούμε να αξιολογήσουμε την αληθινή συχνότητα αυτών των προβλημάτων καθώς η εμφάνισή τους εξαρτάται όχι μόνο από την ποιότητα της ανάταξης και της οστεοσύνθεσης αλλά και από πολλούς άλλους παράγοντες όπως την βαρύτητα της κάκωσης, την συνύπαρξη και άλλων κακώσεων του πυελικού δακτυλίου και τον τρόπο και χρόνο αντιμετώπισής τους, την συνύπαρξη και άλλων βλαβών στην πύελο αλλά και γενικότερα σε άλλες περιοχές του σώματος και τέλος από το φύλο, την ηλικία, την απασχόληση και τις προσδοκίες των ασθενών. Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι τα μακροχρόνια λειτουργικά αποτελέσματα φαίνεται ότι εξαρτώνται κύρια από την ποιότητα της ανάταξης και την διατήρησή της, όπως δείχθηκε από τους Matta και Tornetta (1996) (10).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Flint LM, Jr, Brown A, Richardson JD, et al. Definitive control of bleeding from severe pelvic fractures. *Ann Surg*1979 Jun;189(6):709-716.
2. Gilliland MD, Ward RE, Barton RM, et al. Factors affecting mortality in pelvic fractures. *J Trauma*1982 Aug;22(8):691-693.
3. Papadopoulos IN, Kanakaris N, Bonovas S, et al. Auditing 655 fatalities with pelvic fractures by autopsy as a basis to evaluate trauma care. *J Am Coll Surg*2006 Jul;203(1):30-43.
4. Dunn AW, Morris HD. Fractures and dislocations of the pelvis. *J Bone Joint Surg Am*1968 Dec;50(8):1639-1648.
5. Huittinen VM, Slatis P. Fractures of the pelvis. Trauma mechanism, types of injury and principles of treatment. *Acta Chir Scand*1972;138(6):563-569.
6. Peltier LF. Complications Associated with Fractures of the Pelvis. *J Bone Joint Surg Am*1965 Jul;47:1060-1069.
7. Holdsworth FW. Dislocation and fracture-dislocation of the pelvis. *J Bone Joint Surg Br*1948 Aug;30B(3):461-466.
8. Pohlemann T, Bosch U, Gansslen A, et al. The Hannover experience in management of pelvic fractures. *Clin Orthop Relat Res*1994 Aug(305):69-80.
9. Routt ML MM, Kregor PK, Mayo KM. Percutaneous Iliosacral screws with the patient supine technique. *Operat Tech Orthop* 1993;3:35-45.
10. Matta JM, Tornetta P, 3rd. Internal fixation of unstable pelvic ring injuries. *Clin Orthop Relat Res*1996 Aug(329):129-140.
11. Routt ML, Jr., Simonian PT. Closed reduction and percutaneous skeletal fixation of sacral fractures. *Clin Orthop Relat Res*1996 Aug(329):121-128.
12. Arand M, Kinzl L, Gebhard F. Computer-guidance in percutaneous screw stabilization of the iliosacral joint. *Clin Orthop Relat Res*2004 May(422):201-207.
13. Tonetti J, Carrat L, Lavallee S, et al. Percutaneous iliosacral screw placement using image guided techniques. *Clin Orthop Relat Res*1998 Sep(354):103-110.
14. Routt ML, Jr, Simonian PT, Mills WJ. Iliosacral screw fixation: early complications of the percutaneous technique. *J Orthop Trauma*1997 Nov;11(8):584-589.

Νοσηλευτικές Ιδιαιτερότητες στη Μεταμόσχευση νεφρού – Ποιότητα Ζωής Μεταμοσχευμένων

Α Μπαλάσκα¹, Δ Πιστόλας²

¹ Νοσηλεύτρια TE, MSc, Κλινική Συντονίστρια Μεταμοσχεύσεων,
² Νοσηλεύτρια TE, MSc, PhD©, Κλινικός Συντονιστής Μεταμοσχεύσεων
Μονάδα Μεταμόσχευσης Οργάνων Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Α. Μπαλάσκα

Τηλ.: 2107201032, 6942492203

E-mail: balaskaK@gmail.com

Περίληψη

Εισαγωγή: Το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας είναι μια χρόνια κατάσταση η οποία μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των θυμάτων της. Ο ρόλος του Νοσηλευτή στην πρόληψη, τη φροντίδα και την εκπαίδευση του μεταμοσχευμένου ασθενούς, είναι ουσιαστικής σημασίας. Η νοσηλευτική παρακολούθηση του μεταμοσχευμένου ασθενή διακρίνεται στην βασική νοσηλευτική παρακολούθηση και στην εξειδικευμένη νοσηλευτική παρακολούθηση που περιλαμβάνει: την διατήρηση της ισορροπίας των υγρών και της νεφρικής λειτουργίας, την έγκαιρη κινητοποίηση, την πρόληψη των λοιμώξεων, την αξιολόγηση για απόρριψη, την διαχείριση ανοσοκατασταλτικών και άλλων φαρμάκων. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού προάγει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών σε σχέση με την αιμοκάθαρση. **Σκοπός:** η αξιολόγηση της μεταβολής της ποιότητας ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού καθώς και η διερεύνηση των παραγόντων που την επηρεάζουν. **Μέθοδος:** Η έρευνα έγινε σε μια ομάδα ασθενών [N 121, προ-μέτρηση (πριν την μεταμόσχευση) και μετά-μέτρηση (12 μήνες μετά την μεταμόσχευση)]. Η συλλογή των δεδομένων έγινε με συνέντευξη και χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο KDQOL-SF (Kidney Disease Quality of Life Short Form). **Αποτελέσματα:** Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (71%) και διέμεναν μόνιμα στην περιοχή των Αθηνών (57%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 51 έτη (SD=11) ενώ ο χρόνος αναμονής για μόσχευμα ήταν 4,7 έτη (SD=3,1). Σε 99 ασθενείς τοποθετήθηκε πτωματικό μόσχευμα. Η ποιότητα ζωής μετά την μεταμόσχευση παρουσίασε θεαματική βελτίωση (σε κλίμακα 0-100, Q πριν =40,13 - Q μετά= 81,55 $p<0,0001$). **Συμπέρασμα:** Η συνέχιση της έρευνας σε συστηματική βάση θα δώσει πολύτιμα συμπεράσματα για περιοχές που πρέπει να γίνουν παρεμβάσεις αλλά και για τους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 265-281, 2013.**

Λέξεις ευρητηρίου: ποιότητα ζωής, μεταμόσχευση νεφρού, Νοσηλευτικές παρεμβάσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 25 χρόνια, η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, η χρήση νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων-περισσότερο αποτελεσματικών με λιγότερες επιπλοκές- καθώς και η εξέλιξη της επιστήμης της ανοσολογίας είχε ως αποτέλεσμα να θεωρείται η μεταμόσχευση

νεφρού ως επέμβαση ρουτίνας στην αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Το 75% των μοσχευμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο προέρχονται από πτωματικό δότη ενώ το 25% από ζωντανό δωρητή. Η ιστορία της μεταμόσχευσης νεφρού αρχίζει το 1902 στη Βιέννη από τον Ullman και τον Alexis Carrel στη Ν. Υόρκη όπου πραγματοποίησαν μεταμόσχευση νεφρού από ένα πειραματόζωο σε ένα άλλο.

Τα νεφρικά μοσχεύματα προέρχονται από δύο πηγές:

α) Από πτωματικούς δότες (εγκεφαλικά νεκρούς ασθενείς μετά από την πιστοποίηση του εγκεφαλικού τους θανάτου από τριμελή ομάδα ιατρών και την συγκατάθεση των συγγενών τους). Η κυριότερη αιτία θανάτου των πτωματικών δοτών είναι το κρανιοεγκεφαλικό τραύμα και η εγκεφαλική αιμορραγία. Εγκεφαλικός θάνατος (brain death) είναι η μη αναστρέψιμη βλάβη του εγκεφάλου, με μόνιμη απώλεια όλων των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους. Είναι πλέον αποδεκτό, ότι θάνατος του εγκεφάλου σημαίνει θάνατος του ατόμου, δηλαδή, το βιολογικό τέλος κάθε ατόμου. Αν και η έννοια του εγκεφαλικού θανάτου είχε διατυπωθεί από το 1959 στη Μ. Βρετανία, ωστόσο το 1968, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Harvard, ΗΠΑ, καθιερώθηκε ο ορισμός του εγκεφαλικού θανάτου και καθορίστηκαν όλες εκείνες οι δοκιμασίες, με τις οποίες οι γιατροί θα μπορούν να τον διαπιστώσουν με ασφάλεια. Άνθρωποι με εγκεφαλικό θάνατο δεν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά ως ζώντες. Οι εγκεφαλικά νεκροί ασθενείς υποβάλλονται σε κατάλληλη υποστήριξη ώστε να διατηρηθούν τα όργανα τους στην καλύτερη δυνατή βιολογική κατάσταση, προκειμένου να μπορούν να προσφέρουν ζωή σε άλλους ανθρώπους.

β) Από ζωντανούς δότες (Η αφαίρεση οργάνων από ζωντανό δότη επιτρέπεται μόνον όταν πρόκειται να δοθεί το νεφρικό μόσχευμα προς μεταμόσχευση: α) στον/η σύζυγο, β) σε ασθενή με τον οποίο ο δότης συνδέεται με σύμφωνο ελεύθερης συμβίωσης, σύμφωνα με τα οριζόμενα στο ν. 3791/2008, άνω των τριών ετών, γ) σε συγγενή μέχρι και τον τέταρτο βαθμό εξ αίματος, σε ευθεία ή πλαγία γραμμή, δ) σε συγγενή μέχρι δεύτερο βαθμό εξ αγχιστείας, ε) σε πρόσωπο με το οποίο έχει προσωπική σχέση και συνδέεται συναισθηματικά. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται άδεια με δικαστική απόφαση, που εκδίδεται με τη διαδικασία της εκούσιας δικαιοδοσίας, ύστερα από έλεγχο όλων των προϋποθέσεων αφαίρεσης οργάνου από ζώντα πρόσωπο και επιπλέον της ψυχικής υγείας του δυνητικού δότη. Η αφαίρεση γίνεται μόνο από ενήλικο πρόσωπο (1,2,3).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η νοσηλευτική παρακολούθηση του μεταμοσχευμένου ασθενή διακρίνεται στην βασική νοσηλευτική παρακολούθηση που δεν διαφέρει με την παρακολούθηση οποιουδήποτε ασθενή που αναρρώνει από ένα χειρουργείο, και στην εξειδικευμένη νοσηλευτική παρακολούθηση που περιλαμβάνει:

- την διατήρηση της ισορροπίας των υγρών και της νεφρικής λειτουργίας
- την έγκαιρη κινητοποίηση
- την πρόληψη των λοιμώξεων
- την αξιολόγηση για απόρριψη
- την διαχείριση ανοσοκατασταλτικών και άλλων φαρμάκων

Ζωτικά σημεία του ασθενούς (αρτηριακή πίεση, σφύξεις, κεντρική φλεβική πίεση, θερμοκρασία) προσλαμβάνόμενα και αποβαλλόμενα υγρά παρατηρούνται και καταγράφονται στο φύλλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης του ασθενή (Πίνακες 1,2,3). Γίνονται συχνές παρατηρήσεις για αιμορραγία από το χειρουργικό τραύμα ή την παροχέτευση αυτού, ελέγχονται πρόωρα σημεία απόρριψης του μοσχεύματος θρόμβωσης ή ρήξεως αυτού καθώς και οποιουδήποτε προβλήματος μπορεί να παρουσιάσει ο ασθενής.

Πίνακας 1. Φύλλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΥΗΣ Γ.Ν.Α. « Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ » ΝΤΕ.Σ. ΤΜΗΜΑ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΦΥΛΛΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ΗΛΙΚΙΑ: _____																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ΗΜ/Ν/ΙΑ: _____ ΗΜ. ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ: _____																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ΔΙΑΓΝΩΣΗ: _____																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ΑΛΛΕΡΓΙΑ: _____																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ΣΥΝΟΛΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ						ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ, ΥΓΡΑ, ΦΑΡΜΑΚΑ, ΑΝΑΛΓΗΤΗ, ΔΙΑΦΟΡΑ)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width:10%;">ΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ</th> <th style="width:10%;">ΣΦΥΣΜΟΣ</th> <th style="width:10%;">ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ</th> <th colspan="10">ΕΛΕΓΧΟΙ</th> </tr> <tr> <td>34</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>CVP (PVR)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>PAP (O₂ / O₂)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>80</td> <td>80</td> <td>PW (SVR)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>37</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>CO₂ (VO₂ / MCO₂)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>38</td> <td>120</td> <td>120</td> <td>PvO₂ (SvO₂)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>140</td> <td>140</td> <td>ΕΙΔ. ΑΝ. (ΜΠ)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>160</td> <td>160</td> <td>Va (Vmax)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>41</td> <td>180</td> <td>180</td> <td>Vt (Vt/Vt)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>42</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>F</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>PEEP (Ppeak / Pplateau)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>FIDU</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Pi</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>PACO₂</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>PaO₂</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>HCO₃</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΟΥΡΑ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Ε-Θ ΟΥΡΩΝ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>LEVIN/ΕΜΒΕΥΣΗ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΙΣ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΚΕΝΟΣΩΣ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΣΥΝΟΛΟ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td>Σ:ΩΡΟΥ</td><td></td><td></td><td>Σ:ΩΡΟΥ</td><td></td><td></td><td>Σ:ΩΡΟΥ</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΥΠΕΡ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΥΠΟ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΠΕΡΙΤΟΝΙΚΕΣ ΠΛΥΣΕΙΣ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ΣΥΝΟΛΟ</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td>Σ:ΩΡΟΥ</td><td></td><td></td><td>Σ:ΩΡΟΥ</td><td></td><td></td><td>Σ:ΩΡΟΥ</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>													ΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ	ΣΦΥΣΜΟΣ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	ΕΛΕΓΧΟΙ										34	40	40	CVP (PVR)																			35	60	60	PAP (O ₂ / O ₂)																			36	80	80	PW (SVR)																			37	100	100	CO ₂ (VO ₂ / MCO ₂)																			38	120	120	PvO ₂ (SvO ₂)																			39	140	140	ΕΙΔ. ΑΝ. (ΜΠ)																			40	160	160	Va (Vmax)																			41	180	180	Vt (Vt/Vt)																			42	200	200	F																						PEEP (Ppeak / Pplateau)																						FIDU																						Pi																						PACO ₂																						PaO ₂																						HCO ₃																						ΟΥΡΑ																						Ε-Θ ΟΥΡΩΝ																						LEVIN/ΕΜΒΕΥΣΗ																						ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΙΣ																						ΚΕΝΟΣΩΣ																						ΣΥΝΟΛΟ					Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ											ΥΠΕΡ																						ΥΠΟ																						ΠΕΡΙΤΟΝΙΚΕΣ ΠΛΥΣΕΙΣ																						ΣΥΝΟΛΟ					Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ							
ΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ	ΣΦΥΣΜΟΣ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	ΕΛΕΓΧΟΙ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
34	40	40	CVP (PVR)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
35	60	60	PAP (O ₂ / O ₂)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
36	80	80	PW (SVR)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
37	100	100	CO ₂ (VO ₂ / MCO ₂)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
38	120	120	PvO ₂ (SvO ₂)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
39	140	140	ΕΙΔ. ΑΝ. (ΜΠ)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
40	160	160	Va (Vmax)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
41	180	180	Vt (Vt/Vt)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
42	200	200	F																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			PEEP (Ppeak / Pplateau)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			FIDU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Pi																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			PACO ₂																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			PaO ₂																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			HCO ₃																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΟΥΡΑ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Ε-Θ ΟΥΡΩΝ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			LEVIN/ΕΜΒΕΥΣΗ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΙΣ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΚΕΝΟΣΩΣ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΣΥΝΟΛΟ					Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
			ΥΠΕΡ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΥΠΟ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΠΕΡΙΤΟΝΙΚΕΣ ΠΛΥΣΕΙΣ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			ΣΥΝΟΛΟ					Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ			Σ:ΩΡΟΥ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

Πίνακας 2. Φύλλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ - ΑΝΑΓΚΕΣ ΑΡΡΩΣΤΟΥ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΕΚΤΕΛΕΣΗ - ΠΑΡΑΚΟΛ.				ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΙΣ
				ΑΤΟΜ. ΥΠΕΡ	ΓΥΡΩΣΙΑ	ΑΝΑΡΡΩΣΗ	ΣΥΓ. ΔΙΑΒΑΣΗ	
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ								
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ								
ΛΗΨΗ O₂	ΜΑΣΚΑ VENTURI <input type="checkbox"/> ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΟΣ <input type="checkbox"/> ΡΙΝΙΚΟΣ ΚΑΘΗΤΡΑΣ <input type="checkbox"/> ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ <input type="checkbox"/> ΜΑΣΚΑ ΕΠΑΝΕΙΣΠΝΟΗΣ <input type="checkbox"/> T. PEECE <input type="checkbox"/>		ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ <input type="checkbox"/>					
ΦΛΕΒΙΚΕΣ	ΙΣΦΡΑΓΓΙΔΑ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>		Α/Α ΘΩΡΑΚΟΣ <input type="checkbox"/>					
ΓΡΑΜΜΕΣ	ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΔΙΟΣ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>		Η.Κ.Γ. <input type="checkbox"/>					
	ΜΗΡΙΑΙΑ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>	7 - 3						3 - 11
ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΠΙΣΗ	PER OS <input type="checkbox"/> ΝΗΣΤΙΔΟΣΤΟΜΙΑ <input type="checkbox"/>							11 - 7
	LEVIN <input type="checkbox"/> ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ <input type="checkbox"/>							
	FEED. TUBE <input type="checkbox"/>							
ΚΑΘΗΤΡΑΣ	ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΣ <input type="checkbox"/>							
	SWAN GANZ <input type="checkbox"/>							
	ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΕΡΚΙΔΙΚΗ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	ΜΗΡΙΑΙΑ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	ΑΙΜΟΔΙΟΗΣΙΣ <input type="checkbox"/>							
	TROCATH (ΠΕΡΙΤ. ΠΛΥΣΕΩΝ) <input type="checkbox"/>							
	FOLLEY <input type="checkbox"/>							
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΤΡΑΥΜΑ	ΚΕΦΑΛΙ <input type="checkbox"/> ΘΩΡΑΚΑΣ <input type="checkbox"/> ΚΟΙΛΙΑ <input type="checkbox"/>							
	ΑΝΩ ΑΚΡΟ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/> ΝΑΡΟΗΚΕΣ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/> ΝΑΡΟΗΚΕΣ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	ΣΚΕΛ. ΕΛΕΗ Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΙΣ	ΗΑΕΜΟΝΑC Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/> ENY							
	BILLow Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/> COLOSTOMIA							
	PENROSE Δ <input type="checkbox"/> Α <input type="checkbox"/>							
	LEVIN <input type="checkbox"/>							
ΚΑΤΑΚΛΙΣΕΙΣ								
	ΒΙΒΛΙΑΡΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ <input type="checkbox"/>	ΥΠΟΓΡΑΦΗ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ					ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΦΑΡΜΑΚΩΝ <input type="checkbox"/>							

Πίνακας 3. Φύλλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΙΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΠΩΛ. ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Α' ΚΕΡΟΝΟΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΜΟΝΑΔΟΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ
ΑΝ. ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΣΤΗΡ. ΔΡΑΣΗΣ/ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΡΧΙΤΟΥ:

ΟΝΟΜΑ: _____ ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ: _____ ΟΝΟΜΑ: _____ ΗΛΙΚΙΑ: _____ ΔΙΑΤΡΟΦΗ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΗΣΕΩΣ: _____ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΣ: _____ ΔΙΑΤΡΟΦΗ: _____ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ: _____ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΜΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ: _____ ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ: _____

ΑΡ. ΙΣΤ. _____

TISSUE TYPING < CROSS MATCH _____

M. L. C. _____

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΗΣΕΩΣ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΣ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΜΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	
Ημερομηνία Π Α Τ Ρ Ε Α Ν Τ Η Κ Ρ Α Η Ι Σ Σ Ποσόν ούρων 24ωρου Ο Υ Ρ Α Σίτησις Ουρία Cr Ουρικό οξύ Na K Ca Mg Α Ι Μ Α Μπαταρίες Hb Ht Αιμοκρ Π Α Ε Αιμοπετίλια Prednisolone Imuran θ Ρ Α Π Π Α Ε Ι Α Επίσκεψη CYA	Ημερομηνία					
	Ημερομηνία					
	Μείγματα					
	Συρίτες					
	Θεραπευτική					
	A. Π.					
	Βάρους					
	Ποσόν ούρων 24ωρου					
	E. B.					
	M. Π.					
Na/K						
Λιπίδια						
Ουρία						
Σίτησις						
Ουρία						
Cr						
Ουρικό οξύ						
Na						
K						
Ca						
Mg						
Αιμ. Φωσφ.						
Μπαταρίες						
Hb						
Ht						
Αιμοκρ						
Π						
Α						
Ε						
Αιμοπετίλια						
Prednisolone						
Imuran						
CYA						
Αντιβιοτικά						
Επίσκεψη						
Καλλιέργειες						
Επίσκεψη						
CYA						

Την επόμενη της επεμβάσεως πραγματοποιείται:

- ακτινογραφία θώρακος
- πλήρες ηλεκτροκαρδιογράφημα
- πλήρης εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος, πλήρης βιοχημικός έλεγχος, ΤΚΕ, επίπεδα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων)
- γενική και καλλιέργεια ούρων
- υπερηχογράφημα νεφρικού μοσχεύματος για έλεγχο της αιματώσεως του και για τυχόν ύπαρξη συλλογής πέριξ αυτού
- τέλος ένα scanning νεφρικού μοσχεύματος 24 με 48 ώρες μετά την επέμβαση, προκειμένου να υπάρχει μια βάση αναφοράς σχετικά με την λειτουργία του μοσχεύματος (4,5,6).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

1. Διατήρηση της ισορροπίας των υγρών και της νεφρικής λειτουργίας.

Στον μεταμοσχευμένο ασθενή πραγματοποιείται:

- Ωριαία μέτρηση προσλαμβανομένων και αποβαλλομένων υγρών
- Τακτική μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης
- Παρακολούθηση ανά ώρα των ζωτικών σημείων
- Καθημερινή ζύγιση του ασθενή
- Έλεγχος της σπαργής του δέρματος και της υγρασίας των βλεννογόνων
- Εξέταση και εκτίμηση της ουρίας της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών ορού ανά 24h
- Έλεγχος και παρακολούθηση της σύστασης ούρων
- Συλλογή ούρων 24h για κάθαρση κρεατινίνης λεύκωμα και ηλεκτρολύτες.

Αιματηρή διούρηση είναι αναμενόμενη αρχικά αλλά σταδιακά το χρώμα των ούρων καθαρίζει στις επόμενες ημέρες. Η αιματουρία οφείλεται συνήθως στην τομή που γίνεται στην ουροδόχο κύστη για την εμφύτευση του ουρητήρα του μοσχεύματος στο τοίχωμα της κύστης. Μπορεί να χρειαστούν πλύσεις του καθετήρα folley περιοδικά ή με συνεχή ροή. Ο μεταμοσχευμένος νεφρός συνήθως ξεκινά να δίνει ούρα αμέσως μετά την επέμβαση ή σε μερικές ημέρες μετά από αυτή (εξαρτάται από την ηλικία του δότη το χρόνο ψυχρής ισχαιμίας του μοσχεύματος, την διεγχειρητική υπόταση, το αρνητικό ισοζύγιο υγρών κ.α).

Ο όγκος των ούρων μπορεί να αυξηθεί γρήγορα, έχοντας ως αποτέλεσμα την άφθονη διούρηση. Κατά τη διάρκεια αυτής της πολυουρικής φάσης, αφυδάτωση, υπογκαιμικό σοκ και ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να αναπτυχθούν. Η αντιμετώπιση της πολυουρικής φάσης συνίσταται στην έγκαιρη αναγνώρισή της από το νοσηλευτικό προσωπικό και στην αντικατάσταση των υγρών σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες. Ο ασθενής ίσως αισθανθεί σπασμό της κύστης και πόνο στην φάση αυτή διότι η κύστη δεν ήταν συνηθισμένη να δέχεται μεγάλη ποσότητα ούρων για κάποιο χρονικό διάστημα προεγχειρητικά. Αν ο μεταμοσχευμένος νεφρός αποτύχει να δώσει επαρκή ούρα για αρκετές ημέρες μετά την επέμβαση, και οι τιμές κρεατινίνης και ουρίας αίματος είναι αυξημένες, αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ίσως χρησιμοποιηθούν έως ότου η νεφρική λειτουργία βελτιωθεί. Εάν συστηθεί περιτοναϊκή κάθαρση ο χειρουργός πρέπει να είναι σίγουρος ότι το περιτόναιο δεν έχει τρωθεί κατά την επέμβαση. Περιορισμοί στα υγρά και τους ηλεκτρολύτες απαιτούνται έως ότου επιτευχθεί επαρκής όγκος και ποιότητα ούρων. Μόλις η λειτουργία του νεφρού σταθεροποιηθεί η ωριαία μέτρηση μπορεί να διακοπεί. Ο καθετήρας αφαιρείται κανονικά στις 4-5 ημέρες μετά την μεταμόσχευση. Το άτομο ενθαρρύνεται να κενώνει συχνά και να αποφεύγει την υπερδιόγκωση της κύστης για να μην πιέζεται η περιοχή της ουρητηρικής εμφυτεύσεως. Εάν τα νεφρά του ασθενούς διατηρήθηκαν, πρέπει να δοθεί προσοχή στη συνήθη διούρηση καθώς εκτιμάται η λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος (7,8,9).

2. Έγκαιρη κινητοποίηση

- Αφαίρεση του Levin στομάχου την επόμενη της επεμβάσεως
- Έγερση του ασθενή 24 ώρες μετά το χειρουργείο
- Διδασκαλία του ασθενή να αποφεύγει την καθιστική θέση για πολύ ώρα, διότι μπορεί να αναδιπλωθεί ο ουρητήρας, να εξασκηθεί τάση στα σημεία αναστόμωσης και να περιστραφεί το μόσχευμα.

Ο ασθενής 24 ώρες μετά την επέμβαση ενθαρρύνεται να εγερθεί από το κρεβάτι για την διατήρηση άριστης πνευμονικής λειτουργίας, την μείωση του μετεγχειρητικού πόνου, την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, την γρηγορότερη κινητοποίηση του εντέρου, την επιτάχυνση της επούλωσης του τραύματος, την συντόμωση του χρόνου επιστροφής σε πλήρη διαίτα.

Η πρώτη έγερση μετά την επέμβαση γίνεται με προσοχή παρουσία δυο νοσηλευτών στην άκρη του κρεβατιού προς αποφυγή υποτασικών επεισοδίων αφού πριν τοποθετηθούν ελαστικές κάλτσες στα κάτω άκρα του ασθενή.

3. Πρόληψη λοιμώξεων

Ο μεταμοσχευμένος ασθενής λαμβάνει σχήμα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων με αποτέλεσμα να βρίσκεται σε κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα καταστέλλεται, φυσιολογική έντονη απάντηση στη λοίμωξη ίσως να μην συμβεί.

Το δέρμα του ασθενή και ο στοματικός βλεννογόνος εξετάζονται συχνά για ερυθρότητα, οίδημα, ξηρότητα, θερμότητα και ευαισθησία. Η θερμοκρασία λαμβάνεται ανά τρεις ώρες και ο ασθενής προτρέπει να αναφέρει κάθε πόνο ή αίσθημα δυσφορίας. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, γενική και καλλιέργεια ούρων παρακολουθούνται τακτικά, σε περίπτωση προβλήματος λαμβάνονται τα ανάλογα μετρά. Ο ασθενής δε λαμβάνει προληπτικά χημειοθεραπεία.

Η εμφάνιση λοίμωξης συνήθως αφορά:

- Το ουροποιητικό.
- Το αναπνευστικό.
- Το χειρουργικό τραύμα, την παροχέτευση αυτού και τους ενδοαγγειακούς καθετήρες.

Μέτρα πρόληψης

Ουροποιητικό:

Η κύρια αιτία εμφάνισης λοίμωξης του ουροποιητικού είναι η χρησιμοποίηση του καθετήρα της ουροδόχου κύστεως. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την πρόληψη της είναι:

- Χρήση καθετήρα folley αναλόγου μεγέθους
- Εισαγωγή του καθετήρα με άσηπτες, ατραυματικές συνθήκες
- Αποφυγή περιποίησης της βάλανου με διάλυμα rovidone- iodine
- Αλλαγή του καθετήρα όταν είναι αποφραγμένος
- Χρήση κλειστού κυκλώματος συλλογής ούρων
- Παραμονή του σάκου συλλογής των ούρων σε χαμηλότερο επίπεδο από την ουροδόχο κύστη
- Κένωση του ουροσυλλέκτη κάθε 8 ώρες
- Φροντίδα για επαρκή διούρηση

Ο καθετήρας της ουροδόχου κύστεως συνήθως αφαιρείται την 4 με 5 ημέρα εφόσον υπάρχει ικανοποιητική διούρηση, ο ασθενής ενθαρρύνεται να πηγαίνει στην τουαλέτα για ούρηση τις πρώτες ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα ανά μισή ώρα.

Αναπνευστικό:

Αιτία εμφάνισης λοίμωξης του αναπνευστικού αποτελούν η ύπαρξη παθήσεως πριν την επέμβαση, η ερεθιστική επίδραση του αναισθητικού, η εισρόφηση εμεσμάτων, οι επιπλοκές αναπνοές εξαιτίας του πόνου που προκαλούν οι βαθιές αναπνοές στο χειρουργικό τραύμα, η κατάχρηση του καπνίσματος, η παχυσαρκία, η καχεξία κ.α Τα μέτρα πρόληψης της αφορούν:

- Έγκαιρη έγερση του ασθενή
- Αναπνευστική φυσικοθεραπεία
- Χρήση προωθητικού σπιρόμετρου ή φιάλης εμφύσησης
- Καθημερινή περιποίηση της στοματικής κοιλότητας με χρήση μαλακής οδοντόβουρτσας
- Χρήση στοματικών διαλυμάτων με αντιμυκητιασική ουσία
- Ακτινογραφία θώρακος

Χειρουργικό τραύμα- παροχέτευση τραύματος- ενδαγγειακοί καθετήρες:

Το ποσοστό εμφάνισης λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος ανέρχεται σε ποσοστό 5%. Το τραύμα μπορεί να θεωρηθεί μολυσμένο εάν παροχετεύει πυώδες υλικό ακόμη και χωρίς επιβεβαίωση από την καλλιέργεια. Τα μέτρα πρόληψης αφορούν:

- Πλύσιμο των χεριών πριν και μετά την περιποίηση του τραύματος
- Άσηπτη τεχνική στην περιποίηση του
- Αποφυγή χρήσης ιωδιούχου ποβιδόνης (π.χ betadine)
- Χρήση κατάλληλου αντισηπτικού σκευάσματος
- Τακτική επισκόπηση για εμφάνιση ερυθρότητας, οιδήματος, πόνου
- Σταθεροποίηση της παροχέτευσης τραύματος
- Έλεγχος του κενού αέρος της φιάλης συλλογής της παροχέτευσης (Haemmonac)
- Τακτικές αρμέξεις της παροχέτευσης για αποφυγή απόφραξής της
- Παραμονή του Haemmonac σε επίπεδο χαμηλότερο από το επίπεδο του τραύματος
- Έλεγχος της ποσότητας και της σύστασης του περιεχομένου της παροχέτευσης
- Έγκαιρη αφαίρεση της παροχέτευσης
- Έγκαιρη αφαίρεση των ραμμάτων του χειρουργικού τραύματος
- Δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες τις πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση

Ενδαγγειακοί καθετήρες:

Το σημείο εισόδου του καθετήρα στο δέρμα αποτελεί συχνή πύλη εισόδου βακτηρίων.

Μέτρα που λαμβάνονται για την πρόληψη:

- Άσηπτη τεχνική κατά την τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών γραμμών
- Πλύσιμο των χεριών πριν και μετά την περιποίηση τους
- Αντικατάσταση των συσκευών χορήγησης υγρών συμπεριλαμβανομένων των συνδετικών κάθε 48ωρες
- Καθαρισμός του σημείου εισόδου (treey way) με αλκοόλη 70% η ιωδιούχο ποβιδόνη πριν από την επέμβαση στο σύστημα
- Έλεγχος των συσκευών χορήγησης διαλυμάτων για διαρροές, σπασίματα και ορατές αλλοιώσεις
- Επισκόπηση για σημεία λοίμωξης όπως τοπική φλεγμονή, ερυθρότητα, οίδημα, πόνο
- Γρήγορη αφαίρεση όλων των ενδαγγειακών καθετήρων. Haemmonac.(10,11,12,13)

4. Αξιολόγηση για απόρριψη

Είναι η διαδικασία κατά την οποία ο οργανισμός αναγνωρίζει το μόσχευμα ως ξένο σώμα. Διακρίνεται σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια. Ο νοσηλευτής της μονάδος οφείλει να είναι συνεχώς άγρυπνος για πρόωρη εκδήλωση της διαδικασίας απόρριψης. Σημεία και συμπτώματα μπορεί να είναι:

- Διόγκωση και αυξανόμενη ευαισθησία του μοσχεύματος
- Αύξηση των λευκοκυττάρων
- Υπέρταση
- Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού και N, K ούρων
- Πυρετός
- Γενική αδιαθεσία
- Πονοκέφαλος
- Ανορεξία
- Μείωση της διούρησης

Ο ασθενής αρχικά γίνεται αγχώδης και κατόπιν εμφανίζει σταδιακή απάθεια και λήθαργο. Ο μεταμοσχευμένος νεφρός διογκώνεται εμφανίζεται οίδημα και γίνεται υπεραιμικός. Θρόμβωση επέρχεται στα νεφρικά αγγεία και η νέκρωση των ιστών ακολουθεί λόγω ισχαιμίας.

Μέτρα πρόληψης:

- Σωστή διαχείριση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
- Αναγραφή και άμεση αναφορά των σημείων απόρριψης
- Έλεγχος της θερμοκρασίας του ασθενή
- Έλεγχος των λευκοκυττάρων ορού
- Έλεγχος της ποσότητας και της ποιότητας των ούρων
- Έλεγχος των τιμών της κρεατινίνης του Ν και Κ αίματος και ούρων
- Έλεγχος της περιμέτρου του μηρού
- Διδασκαλία του ασθενή να παρατηρεί και να αναφέρει τα σημεία και συμπτώματα της απόρριψης.

Η διαδικασία της απόρριψης στις ημέρες μας μπορεί να αντιμετωπιστεί μετά την έγκαιρη διάγνωση της με την χορήγηση αντιαπορριπτικών σχημάτων φαρμακευτικής αγωγής.

5. Διαχείριση ανοσοκατασταλτικών και άλλων φαρμάκων

Ο μεταμοσχευμένος ασθενής λαμβάνει μια σειρά φαρμάκων:

1. Ανοσοκατασταλτικά για την πρόληψη της απόρριψης
2. Αντιόξινα για την πρόληψη του έλκους λόγω του stress και της κορτιζόνης
3. Χημειοπροφυλακτικά
4. Διουρητικά
5. Αναλγητικά
6. Αντιυπερτασικά
7. Αντιδιαβητικά
8. Αντικά κ.α.

Ο νοσηλευτής οφείλει να γνωρίζει τη δράση των φαρμάκων αυτών να γνωρίζει τις φυσικοχημικές, φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες τους. Οφείλει να γνωρίζει την αλληλεπίδραση των συγκεκριμένων φαρμάκων, όρος που χρησιμοποιείται για να δηλώσει ότι η χορήγηση μιας ουσίας με μια άλλη μπορεί να τροποποιεί την ανταπόκριση του ασθενούς στο φάρμακο. Η ουσία μπορεί να είναι φάρμακο, τρόφιμο ή άλλη ουσία όπως καπνός ή οινόπνευμα.

Το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μπορεί να είναι δυσάρεστο για τον ασθενή ή ευνοϊκό. Στην περίπτωση των δυσάρεστων αλληλεπιδράσεων το φάρμακο παύει να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές.

Για την πρόληψη της αλληλεπίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει:

- η χορήγηση των φαρμάκων να γίνεται σε διαφορετικούς χρόνους
- να χορηγείται πριν ή μετά την λήψη τροφής, ανάλογα με το φάρμακο, (π.χ. κυκλοσπορίνη και FK506 πριν την λήψη τροφής)
- να αποφεύγονται τροφές που επηρεάζουν την συγκέντρωση της θεραπευτικής φαρμακευτικής ουσίας στο αίμα (π.χ. tacrolimus με γκρέιπ φρουτ)
- έλεγχος των επιπέδων φαρμάκων στο αίμα κυρίως των ανοσοκατασταλτικών (κυκλοσπορίνη πριν την χορήγηση της και δυο ώρες μετά, FK 506 12 ώρες μετά)
- εξατομίκευση δασολογικών σχημάτων φαρμακοθεραπείας
- στενή παρακολούθηση του ασθενή για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών
- τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα δεν πρέπει να συνθλίβονται πριν την χορήγησή τους

Πάντοτε υπάρχει πιθανότητα να έρθουμε σε επαφή με αλληλεπίδραση με το πρώτο περιστατικό παγκοσμίως και ας η μέχρι σήμερα εμπειρία αναφέρει ότι δεν υπάρχει. Σε περίπτωση αλληλεπίδρασης οφείλουμε να ενημερώσουμε των Ε.Ο.Φ. συμπληρώνοντας την ειδική κίτρινη κάρτα (14,15-23).

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Παρόλα αυτά η μεταμόσχευση αποτελεί μία κρίσιμη κατάσταση για τη ζωή του ατόμου και της οικογένειάς του. Κάθε ασθένεια έχει τις επιπτώσεις της και επηρεάζει με μοναδικό τρόπο το άτομο και την οικογένεια. Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού είναι άτομα με χρόνια σωματικά προβλήματα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να δημιουργούνται συχνά επιπτώσεις σημαντικές στον ψυχισμό των ασθενών.

Ποια είναι όμως η επίπτωση της μεταμόσχευσης στον ασθενή; Στις μέρες μας η επίπτωση της μεταμόσχευσης στον ασθενή παρουσιάζεται με τη μελέτη της ποιότητας ζωής που έχει αναγνωρισθεί ως ένας σημαντικός δείκτης αποτελέσματος της φροντίδας υγείας. Σχεδόν κάθε έρευνα, μέχρι τώρα για την ποιότητα ζωής έχει δείξει ότι η επιτυχής μεταμόσχευση προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για μια ζωή σχεδόν φυσιολογική και σχετίζεται με την καλύτερη δυνατή ικανοποίηση από τη ζωή. Υποκειμενικά, η ποιότητα (αν και, αντίθετα με την εντύπωση μερικών ασθενών, όχι η ποσότητα) της ζωής αυξάνεται.

Τι σημαίνει όμως ο όρος ποιότητα ζωής;

Ο Αριστοτέλης στα Ηθικά Νικομάχεια 1993 έκανε αναφορά στον όρο ευδαιμονία, υποστήριξε δε ότι έχει καθαρά υποκειμενικό χαρακτήρα και εξαρτάται από τις προσωπικές αξίες κάθε ατόμου ξεχωριστά. Αξίες που δύσκολα αξιολογούνται μιας και είναι διαφορετικές για κάθε άτομο. Σύμφωνα με τον Camprell το 1976 ποιότητα ζωής είναι η ικανοποίηση της ζωής με πλευρές (διαστάσεις) που είναι σημαντικές για το ίδιο το άτομο. Σύμφωνα με τον Γ.Πιντέρη (2006) από την ημέρα που γεννιόμαστε οι τρεις παλαιότεροι συναισθηματικοί μας γνώριμοι είναι ο Φόβος, ο Πόνος και η Ανακούφιση. Οτιδήποτε μας απαλλάσσει από το φόβο και το πόνο μας προκαλεί ανακούφιση. Έτσι ένα από τα σημαντικότερα κριτήρια, για το τι αποτελεί ποιότητα ζωής είναι αυτό που μας προσφέρει ανακούφιση. Κατά προέκταση και το συναίσθημα της άνεσης είναι παράγωγο του πρωταρχικού συναισθήματος της ανακούφισης. Ένας πρακτικότερος όμως ορισμός της ποιότητας ζωής είναι αυτός του Jones ο οποίος τονίζει ότι ποιότητα ζωής είναι η ποσοτικοποίηση της επίδρασης της νόσου στην καθημερινή ζωή και ευεξία με ένα επίσημο και τυποποιημένο τρόπο. Τέλος σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως ποιότητα ζωής ορίζεται η «πλήρης κατάσταση της φυσικής, διανοητικής και κοινωνικής υγείας και όχι η απουσία της ασθένειας ή αδυναμίας».

Η αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής σύμφωνα με τον Higginson (2001) συμβάλει:

- Στην αναγνώριση προβλημάτων και τον καθορισμό προτεραιοτήτων
- Στην διευκόλυνση της επικοινωνίας με τον ασθενή
- Στον έλεγχο για προβλήματα που δεν είναι εμφανή και
- Στην παρακολούθηση των αλλαγών ή της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Οι Muecher and Becker (2005) υποστηρίζουν ότι ένα από τα οφέλη των ερευνών που αφορούν την ποιότητα ζωής είναι ότι έχουν ξεκινήσει να αναγνωρίζουν ψυχολογικούς παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν επίσης τα αποτελέσματα. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η ποιότητα ζωής δεν αφορά μια μονοδιάστατη αντίληψη, αλλά ένα σύμπλεγμα αλληλοεπιδρώντων παραγόντων ικανοποιητικής λειτουργίας σε τέσσερις βασικούς τομείς οι οποίοι περιλαμβάνουν τις ακόλουθες διαστάσεις:

- Την ψυχολογική
- Την κοινωνική
- Την επαγγελματική και
- Τη σωματική.

Έτσι λοιπόν εξετάζοντας κανείς αυτές τις διαστάσεις διερευνά την ποιότητα ζωής, των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, αλλά και τις ψυχοκοινωνικές της προεκτάσεις. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια πριν υποβληθούν σε μεταμόσχευση

νεφρού υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση και αναγκάζονται να προσαρμόζονται σε ένα μεγάλο αριθμό περιορισμών και τροποποιήσεων που απορρέουν από τη φύση της θεραπείας τους (24,25,26).

Από την άλλη η επιτυχής μεταμόσχευση σχετίζεται με έναν αριθμό κερδών που περιλαμβάνουν:

- Μεγαλύτερη ευκαιρία για εργασία
- Μεγαλύτερη ενέργεια
- Αποδεδειγμένη μεταβολή ψυχισμού και συγκέντρωσης
- Ελευθερία από αυστηρή δίαιτα
- Επιστροφή, τις περισσότερες φορές, στη σεξουαλική ικανότητα
- Δυνατότητα εγκυμοσύνης (Balaska2006)

Η μεταμόσχευση νεφρού προσφέρει τη δυνατότητα της πλήρους φυσικής αποκατάστασης παρά το γεγονός ότι η θεραπευτική ανοσοκατασταλτική αγωγή μπορεί να έχει διάφορες παρενέργειες και αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις επιδρούν στην ψυχική σφαίρα των ασθενών και μπορεί να απορρέουν, είτε από τον επικείμενο φόβο της απόρριψης, είτε λόγω των συνεχών επισκέψεων των ασθενών στο εξωτερικό ιατρείο παρακολούθησης του μεταμοσχευτικού κέντρου για τον έλεγχο της υγείας τους και τη μέτρηση των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Πριν τη μεταμόσχευση ψυχιατρικές διαταραχές όπως κατάθλιψη, άγχος και ανησυχία ως αποτέλεσμα της νεφρικής ανεπάρκειας παρουσιάζονται συχνά. Σε μελέτη στις Η.Π.Α και στην Ευρώπη σε 5.356 νεφροπαθείς ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εξωνεφρική κάθαρση, κατάθλιψη παρουσίασε το 20% των ασθενών σύμφωνα με τα ιατρικά αρχεία. Η κατάθλιψη παρουσιάστηκε περισσότερο στις γυναίκες, τους νέους ασθενείς και τους Καυκάσιους με μικρότερο ποσοστό συμμετοχής των παντρεμένων αντρών και των εργαζομένων.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, μελέτες έδειξαν ότι σημαντικά επεισόδια κατάθλιψης και ανησυχίας – ποσοστό περίπου 50%- συνεχίζουν να υπάρχουν κατά τη διάρκεια της πρόωρης μετεγχειρητικής περιόδου, από το φόβο της απόρριψης του μοσχεύματος καθώς και των προβλημάτων από την λήψη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής (τριχοφυία, τριχόπτωση, υπερτροφία ούλων, γαστρεντερικές διαταραχές κα.). Έξι με δώδεκα μήνες μετά την επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού με την σημαντική μείωση του πόνου, την αποδέσμευση από την εξωνεφρική κάθαρση, την αποδέσμευση από τους διατροφικούς περιορισμούς, παρουσιάζεται βελτίωση της ψυχολογικής καταστάσεως και μείωση της κατάθλιψης. Η ψυχοκοινωνική υποστήριξη που πρέπει να παρέχεται από την επιστημονική κοινότητα και την οικογένεια, βοηθά τους μεταμοσχευμένους ασθενείς να δεχθούν την κατάσταση της υγείας τους και να θέσουν ρεαλιστικούς στόχους για το μέλλον (Balaska 2006) (27,28,29,30).

Η εργασία αποτελεί ένα από τα βασικά γνωρίσματα του ανθρώπου γιατί μέσω αυτής μπορεί να επιτύχει την κοινωνική και οικονομική του καταξίωση. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, λόγω της ιδιαιτερότητας της θεραπείας τους, αλλάζουν τον τρόπο ή ακόμη και το αντικείμενο της εργασίας τους με αποτέλεσμα την οικονομική εξάρτηση από άλλους και την χαμηλή αυτοεκτίμηση. Με μια επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού ο μεταμοσχευμένος ασθενής είναι σε θέση να επιστρέψει στην εργασία του και να ασχοληθεί με το αντικείμενο που τον εκφράζει. Μπορεί να υπάρχουν ελάχιστοι περιορισμοί σε σχέση με τους υπόλοιπους ανθρώπους, όμως το αποτέλεσμα αυτής της δυνατότητας είναι η αύξηση της αυτοεκτίμησης του ατόμου και η βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα και άλλων μελετών, η επαγγελματική επανένταξη οδηγεί στην μειωμένη κατάθλιψη και την αυξανόμενη κοινωνική ολοκλήρωση. Επομένως αυτό αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό στόχο μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

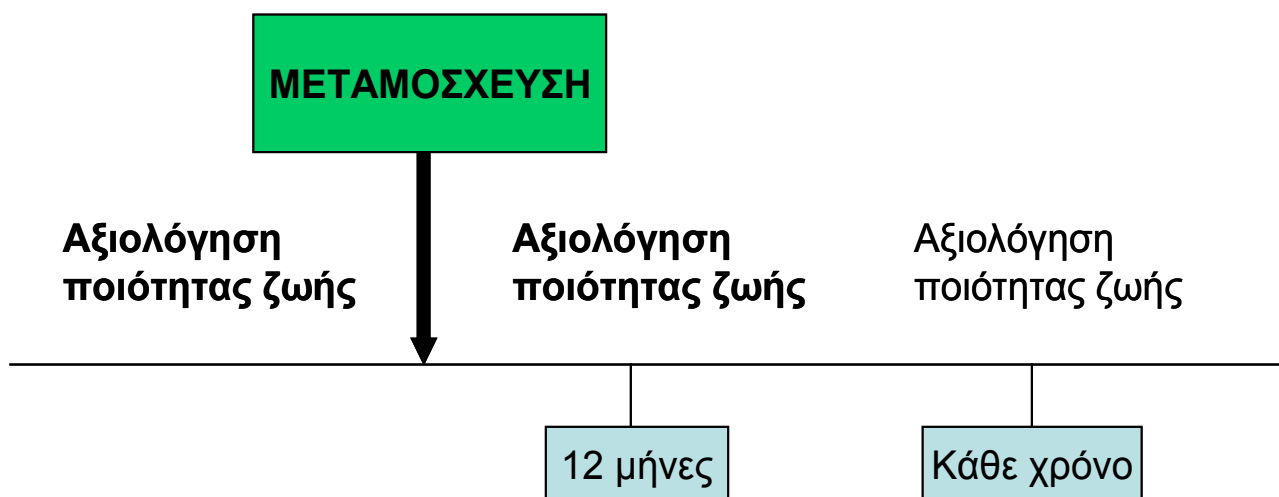
Η κακή σωματική κατάσταση που αφορά την σωματική λειτουργία όπου περιλαμβάνει εκδηλώσεις όπως πόνος, ναυτία, κόπωση, κνησμός κα. , χαρακτηρίζει τους περισσότερους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση και επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Η επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει στο μέγιστο την σωματική λειτουργία με τον περιορισμό του πόνου, της ναυτίας, του κνησμού, της κόπωσης, με αποτέλεσμα την βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες θα πρέπει να τονιστεί ότι υψηλότερη ποιότητα ζωής παρουσιάζεται στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα (τριών μόλις ετών) από την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης, σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μέσα σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ειδικά στις διαστάσεις της φυσικής και κοινωνικής λειτουργίας, τις γενικές αντιλήψεις υγείας, και τον σωματικό πόνο. Οι ίδιες μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς που έχουν μεταμοσχευθεί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών ετών από την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης παρουσιάζονται να έχουν μεγαλύτερη κοινωνική υποστήριξη (οικογένεια-οικείο περιβάλλον) καθώς και καλύτερη κοινωνική δραστηριότητα διότι η ιδιαιτερότητα της θεραπείας τους δεν πρόλαβε να τους απομονώσει από την οικογένεια, τους φίλους και το κοινωνικό περιβάλλον.

Αξίζει εδώ να τονιστεί ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς αντιλαμβάνονται ότι η ποιότητα ζωής τους είναι χαμηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού αλλά την υπολογίζουν υψηλότερη έναντι των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (31,32,33).

Στον Ελληνικό χώρο και συγκεκριμένα στην Μονάδα Μεταμόσχευσης Οργάνων του Γ.Ν.Α « Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» ξεκίνησε συστηματική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία με εξωνεφρική κάθαρση και υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού. Οι μετρήσεις έγιναν με την χρήση ερωτηματολογίων τα οποία συμπληρώθηκαν πριν την μεταμόσχευση, δώδεκα μήνες μετά την επέμβαση και συνεχίζουν να μετρούνται ανά έτος διατήρησης του μοσχεύματος (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Πρωτόκολλο μελέτης



Η συλλογή των δεδομένων έγινε με συνέντευξη και χρησιμοποιήθηκε το KDQOL-SF (Kidney Disease Quality Of Life Short Form) το οποίο αποτελείται από δύο ερωτηματολόγια, ένα ειδικό για τη νεφρική νόσο (KDQOL, 41 ερωτήσεις, 11 περιοχές) και ένα γενικό (SF-36, 36 ερωτήσεις, 8 περιοχές). Από την ανάλυση των δεδομένων παρουσιάζεται θεαματική βελτίωση της ποιότητας ζωής 12 μήνες μετά την επιτυχή μεταμόσχευση. Το ειδικό για τη νόσο ερωτηματολόγιο (KDQOL) έδειξε μεγάλη βελτίωση ως προς τα συγκεκριμένα συμπτώματα και τα προβλήματα που δημιουργεί η νόσος, ενώ το γενικό ερωτηματολόγιο (SF-36) έδειξε συγκριτικά μια μεγαλύτερη

βελτίωση ως προς την συναισθηματική και κοινωνική κατάσταση και λειτουργικότητα (πίνακες 5,6,7).

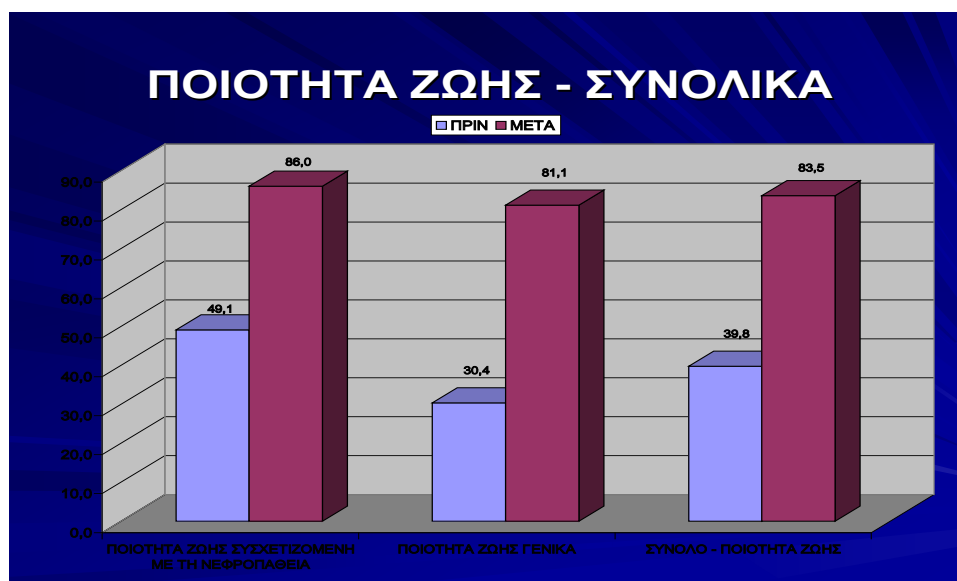
Πίνακας 5. Αποτελέσματα μελέτης (Balaska2006)

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΣΟ (KDQOL)			
	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΔΙΑΦΟΡΑ
1. ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	42,6	93,5	50,9
2. ΕΠΙΠΤΩΞΕΙΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ	36,2	83,7	47,5
3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΛΟΓΩ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ - ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ	17,3	85,9	68,7
4. ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	30,3	65,6	35,3
5. ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ	63,9	90,4	26,5
6. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ	55,4	85,6	30,2
7. ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	36,3	77,7	41,4
8. ΥΠΝΟΣ	48,9	82,4	33,5
9. ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ	60,4	97,9	37,5
10. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΤΟΥ Τ.Ν.	84,4	88,3	3,9
11. ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ	78,6	94,8	16,1

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μελέτης (Balaska2006)

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ – ΓΕΝΙΚΑ (SF-36)			
	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΔΙΑΦΟΡΑ
1. ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	55,8	76,7	20,9
2. ΦΥΣΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ - ΡΟΛΟΣ	10,2	61,7	51,6
3. ΠΟΝΟΣ	45,5	90,2	44,7
4. ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	34,4	84,0	49,6
5. ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ - ΡΟΛΟΣ	39,6	93,8	54,2
6. ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ	30,9	78,1	47,3
7. ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΤΗΤΑ	25,9	83,0	57,0
8. ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΥΓΕΙΑΣ	23,4	98,4	75,0

Πίνακας 7. Αποτελέσματα μελέτης (Balaska2006)



Τα αποτελέσματα λοιπόν αυτής της μελέτης μας έδειξαν ότι είναι γενικά αποδεκτό ότι η επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού προάγει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών

- α) με την αίσθηση ελευθερίας που τους προσφέρει, καθώς αποδεσμεύονται από την εξωνεφρική κάθαρση και από τους περιορισμούς που αφορούν την λήψη νερού και τροφής,
- β) με την βελτίωση του σωματικού ειδώλου (βελτίωση του χρώματος, μείωση των μυικών πόνων)
- γ) με την δυνατότητα τεκνοποίησης (εμφάνιση εμμήνου ρήσεως στις μεταμοσχευμένες γυναίκες) και
- δ) με την αύξηση της αυτοπεποίθησης σε σχέση με την μηχανική ή φαρμακευτική υποστήριξη τους για τη διατήρηση στη ζωή (Balaska2006).

Θα ήταν όμως λάθος να θεωρούμε ότι ακόμα και μια επιτυχημένη μεταμόσχευση είναι πανάκεια. Ενώ οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού προάγει σημαντικά την ποιότητα υγείας των ασθενών σε σχέση με την αιμοκάθαρση, αξίζει να αναφερθούν ορισμένοι παράγοντες που δημιουργούν ψυχοκοινωνικά προβλήματα ακόμη και σ' αυτή την ομάδα ασθενών.

Μετά τη μεταμόσχευση ο ασθενής με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου χρειάζεται να νιώθει ότι η ζωή είναι ωραία. Μια επιτυχημένη μεταμόσχευση είναι, σε τελική ανάλυση, το κοντινότερο στην φυσιολογικότητα που μπορεί ποτέ να επιτύχει ο ασθενής και συχνά είναι η πολυπόθητη «απάντηση» στα προβλήματά του. Έτσι από ψυχολογικής άποψης, ο ασθενής έχει ανάγκη να νιώσει ότι η ζωή του μεταμορφώθηκε. Μερικές φορές η πραγματικότητα είναι κάπως διαφορετική.

Αυτοί που επιθυμούν να επιστρέψουν στην εργασία τους βρίσκουν ότι, αν και θεωρούνται ικανοί από τους γιατρούς, αλλά και είναι από πλευράς υγείας, η άποψη των πιθανών εργοδοτών είναι λιγότερο ενθουσιώδης. Πολλοί βρίσκουν δυσκολίες να βρουν δουλειά σε συναγωνισμό με άλλους.

Μερικές φορές οι σχέσεις γίνονται δύσκολες, μια και επιδεικνύεται λιγότερη ανοχή από τους συντρόφους και τις οικογένειες. Ο αιμοκαθαρόμενος ασθενής έχει κάθε λόγο να ισχυρίζεται ότι η ζωή είναι βάρος, αλλά αργά και σταθερά αποσύρεται η συμπάθεια για το μεταμοσχευμένο, που θα πρέπει να είναι «ευγνώμων για το δώρο της ζωής» το οποίο, αν και δεν λέγεται φανερά, φαίνεται ότι αποκτήθηκε με τον θάνατο του πτωματικού δότη ή με τη θυσία ενός ζώντα συγγενή.

Αυτό ίσως είναι βαρύ δώρο, που φέρνει μαζί του το βάρος της ευθύνης του να κάνεις τη θυσία των άλλων να αξίζει. Ασθενείς που χάνουν τα μοσχεύματα νιώθουν συχνά ότι απογοήτευσαν όχι μόνον την ομάδα υγείας, αλλά επίσης και τον δότη και την οικογένεια του δότη (34,35-39).

Αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, αν όλα πάνε καλά υπάρχει μια φάση ευφορίας, που υποβοηθείται και από τα στεροειδή ανοσοκατασταλτικά και το ξαφνικό «καθάρισμα» του μυαλού που αναφέρεται από πολλούς ασθενείς, κάτι που ποτέ δεν έχει εξηγηθεί πλήρως. Αυτό αναμιγνύεται με το άγχος της απόρριψης του μοσχεύματος. Μια από τις πιο δύσκολες πλευρές αυτού του σταδίου είναι η ξαφνική απομάκρυνση του συνειδητού ελέγχου. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν τον έλεγχο της υγείας τους μέσω της τήρησης της δίαιτας και του περιορισμού των υγρών, της τακτικής συνεδρίας, της επιμελούς φροντίδας της φίστουλας και της μέτρησης του βάρους και της αρτηριακής πίεσης. Αρχικά μετά την μεταμόσχευση θεωρούν ότι η κατάσταση αλλάζει και ξεφεύγει από τον δικό τους έλεγχο. Εκτός από την τακτική λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και του επανελέγχου, θεωρούν ότι η συνεισφορά τους στην επιβίωση του μοσχεύματος είναι μηδαμινή. Είναι, όπως ήταν πριν, στο έλεος παραγόντων πέρα από τον έλεγχο τους, του δικού τους ανοσοποιητικού μηχανισμού και των επιδράσεων ενός ξένου σώματος, που τώρα πρέπει να γίνει αποδεκτό ως τμήμα του εαυτού τους. Δεν είναι περίεργο που πολλοί ασθενείς γίνονται πολύ προληπτικοί (φυσιολογική αντίδραση σε δυνάμεις που δεν μπορούν να επηρεαστούν από τη λογική ή τις πράξεις). Το άγχος εδώ μπορεί να γίνει ως και έμμονη ιδέα και ίσως μεταφερθεί από τη μεταμόσχευση, αυτή καθαυτή, σε άλλες κρίσεις θεμάτων υγείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοκατασταλτικών ίσως προκαλέσουν άγχος, αλλά σε μερικούς ασθενείς έχουν σημαντική ψυχολογική επίδραση και, σε πολύ λίγους προκαλούν ψυχωτική αντίδραση. Οι πιο συνηθισμένες αντιδράσεις είναι στο σωματικό είδωλο. Αλλαγές, τύπου Cushing, στην εμφάνιση προκαλούν άγχος και στα δύο φύλλα. Οι τρίχες του προσώπου και οι αλλαγές στην υφή της τρίχας είναι πιο αγχογόνες στις γυναίκες. Η υπερτροφία των ούλων επίσης και στα δύο φύλλα δημιουργεί αισθήματα δυσφορίας. Πολλοί άνδρες επιλέγουν να αφήσουν γένια μετά τη μεταμόσχευση, κυρίως για να καλύψουν το «σεληνοειδές προσωπείο». Αύξηση του βάρους, ως αποτέλεσμα της αύξησης της όρεξης από τα στεροειδή, περιπλέκει το πρόβλημα του σωματικού ειδώλου. Η κυκλοσπορίνη έχει πολλά πλεονεκτήματα ως ανοσοκατασταλτικό, αλλά οι ασθενείς μπορεί να είναι πολύ αγχωμένοι από τον τρόπο που σχετίζεται μερικές φορές με το φάρμακο.

Για αυτούς του ασθενείς λοιπόν θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα καλό συμβουλευτικό πρόγραμμα, περιλαμβάνοντας πρόσβαση σε αποτρίχωση προσώπου, θεραπεία για αλλαγές στη δομή του δέρματος και συμβουλές στη φροντίδα του δέρματος για αποφυγή δημιουργίας κακοηθών αλλαγών, λόγω της έκθεσης στον ήλιο. Θα πρέπει επίσης οι ασθενείς να γνωρίζουν ότι καθώς μειώνεται η δόση του φαρμάκου τα συμπτώματα υποχωρούν αλλά και ότι έχουν την δυνατότητα αλλαγής ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου εφόσον δεν μπορούν να αντέξουν κάποια από τις ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες. Σύμφωνα με την Thomas 2002 η δημιουργία θετικού σωματικού ειδώλου μετά τη μεταμόσχευση είναι εξίσου σημαντική με την αιμοκάθαρση. (40,41-44).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νεφρική μεταμόσχευση, είναι γενικά αποδεκτή σαν η πιο ιδανική εναλλακτική θεραπεία μετά την αιμοκάθαρση. Σε πολλές περιπτώσεις είναι η μόνη λύση για εκατοντάδες ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορούν να συνεχίσουν τον Τεχνητό Νεφρό για διάφορους λόγους. Στις μέρες μας με την βελτίωση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, έχει γίνει μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία. Η ποιότητα ζωής συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους κάθαρσης, βελτιώνεται θεαματικά μετά την επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Η

αποδέσμευση από το μηχάνημα τεχνητού νεφρού, έχει τεράστια ψυχολογική επίδραση στον ασθενή. Η επιστροφή στη φυσιολογική ζωή με πλήρη συμμετοχή στην εργασία, η επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες και της ικανότητας τεκνοποίησης και στα δύο φύλλα, είναι μερικά από τα ευεργετικά στοιχεία της μεταμόσχευσης. Στην περίπτωση της επιτυχούς μεταμόσχευσης νεφρού, ο λήπτης επανέρχεται σε μια υγιή και χρήσιμη ζωή. Εάν αποτύχει η μεταμόσχευση, ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει στην κάθαρση και να ελπίζει σε μια δεύτερη επιτυχή, κάτι που δεν είναι σπάνιο. **Ο ρόλος του Νοσηλευτή** στην πρόληψη, τη φροντίδα και την εκπαίδευση του μεταμοσχευμένου ασθενούς, είναι ουσιαστικής σημασίας. Η μεταμόσχευση χρειάζεται συνεχή νοσηλευτική επαγρύπνηση για την επισήμανση οποιουδήποτε σημείου ή συμπτώματος, που μπορεί να εμφανίσει ο ασθενής στην άμεση αλλά και στην απώτερη μετεγχειρητική περίοδο. Ο Νοσηλευτής θεωρείται ο βασικός συντελεστής κάθε θεραπευτικής προσπάθειας, αλλά και ο συνδετικός κρίκος μεταξύ ασθενούς και θεραπόντων ιατρών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://www.transplantation.gr/article>.
2. Νόμος υπ' αριθμ: 3984.
3. Μεταμόσχευση Νεφρού Μαυροματίδης Κ.
4. Παθολογική και χειρουργική Νοσηλευτική τόμος 1 β έκδοσή 1997.
5. Ιφου Α προεγχειρητική και μετεγχειρητική φροντίδα νεφροπαθούς. Ειδικά Προβλήματα της Αιμοκάθαρσης: Επ. Έκδοσης: Ζηρογιάννης Λ, Κατιρτζόγλου Α, Αγραφιώτης Θ, Θάνου Α, Αθήνα 1991, 334-340.
6. Εξέταση του χειρουργικού ασθενούς, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 1991; 654-661.
7. http://virvidakis.gr/nefrikh_aneparkeia.htm.
8. Agoda LYC and Eggers PW. Renal replacement therapy in the United States: Data from the United States Renal Data System. Am J.Kidney Dis 1995;25:119.
9. Chugh KS and Jha V Differences in the care of E.S.R.D patients worldwide: Required resources and future outlook. Kidney Int.1995;48-57.
10. Amend William JC, Vincenti Flavio, and Tomlanovich Stephen J: Handbook of Kidney Transplantation, Third Edition, Gabriel M.Danovitch Lippincott Williams &Wilkins 2001; 163-181.
11. Βεργούλας Γ: Μεταμόσχευση νεφρού, Εκδόσεις Γ Βεργούλας, Θεσσαλονίκη 2000;223-246.
12. Nettina SM: Renal and urinary disorders, The Lippincott Manual of Nursing Practice, sixth ed. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996;686-688.
13. Royle Joan A, Walsh Mike: Watson's Medical-Surgical Nursing and Related Physiology, Fourth Edition Bailliere Tindall, 1992;648-654.
14. Wallace MA: Renal Transplantation. AORN J. Dec 1998;68(6),964-993.
15. Χατζηγιαννάκης Ε: Μεταμοσχεύσεις Οργάνων, Εσωτερική Παθολογία, Ράπτη Σωτήριου Α, Τόμος 4ος, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα 1998;2432-2435.
16. Χατζηγιαννάκης Ε: 5^ο Ελλαδο-Κυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, Οκτώβριος 2001, Λευκωσία, Κύπρος.
17. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, 1ος τόμος, Β' έκδοση, Αθήνα 1997,125-127 και 424-426.
18. Κωστάκης Α: Μεταμοσχεύσεις Ιστών και Οργάνων Δώρο Ζωής, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα 2004;173-204.
19. Αποστολάκης Ε: Καρδιοχειρουργική η περιεγχειρητική αγωγή 2003, ISBN-960-92193-0-6, 765-784.
20. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, Σχεδιασμός Νοσηλευτικής Φροντίδας 1997: τρίτη έκδοση Λαγός Αθήνα, 107-112.

21. Η Νοσηλευτική στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, επιμέλεια-έκδοση Κ. Παπακωνσταντίνου, Α Καραμπίνης, Γ Μπαλτόπουλος Αθήνα, 2006, 403-416.
22. Λελέκης Μ, Γεργαλιάνος-Κακολύρης Π, Λαζανάς Κ. Μ: Πολιτική αντιβιοτικών Θεωρία και Πράξη 2005, ISBN- 960-88929-0-2, 190-211.
23. Kutner NG, et al: Fulfilling the promise-linking rehabilitation interventions with E.S.R.D. patient outcomes, *Dial. And Transpl.*1997;26(5):282-292.
24. Μερκούρης Α, Πιστόλας Δ, Παπαγιαννάκη Β, Διακομοπούλου Ε, Αργυρίου Μ, Ουζουνίδου Αικ, Αποστολάκης Ε: Ποιότητα ζωής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. *Το Βήμα του Ασκληπιού* 2003;3:147-158.
25. Muechrer JR and Becker BN: Life after Transplantation:New Transitions in Quality of Life and Psychological Distress: *Seminar in Dialysis* 2005;18(2):124-131.
26. Olbrisch MG, Levenson JL: Psychosocial assessment of organ transplant candidates:Current status and methodological and philosophical issues. *Psychosomatics* 1995;36:236-243.
27. Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J And Fangmann J: Changes in Quality of Life After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005;37, 1618-1621.
28. Παπαγεωργίου Δ: Αξιολόγηση των προσεγγίσεων διασφάλισης της ποιοτικής νοσηλευτικής φροντίδας στη βάση συστημάτων μέτρησης της ποιότητας. *Νοσηλευτική* 1998;37(4):353-360.
29. Palmer BF: Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease, *Adv.Ren.Replace Ther.* 2003;10:48-60.
30. Balaska A, Moustafellos P, Gourgiotis S, Pistolas D, Hadjiyannakis E, Vougas B, Drakopoulos S. Changes in Health- Related Quality of Life in Greek Adult Patients 1 Year After Successful Renal Transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation* 2006;2: 521-524.
31. Palmer B.F: Sexual dysfunction in uremia. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1999;10:1381-1388.
32. Petrie K: Psychological well-being and psychiatric disturbance in dialysis and renal transplant patients. *British Journal of medical psychology*,1989;62:251-258.
33. Πιντέρης Γ: Δεν ξέρω τι θέλω! Η ψυχολογία των αναγκών μας. 14η έκδοση, Εκδόσεις Θυμάρι, Αθήνα 2006.
34. Sagduyu A, Senturk V, Sezer S, Emiroglu R, Ozel S: Psychiatric Problems, Quality of Life and Compliance in Patients Treated with Haemodialysis and Renal Transplantation, *Turkish Journal of Psychiatry*, 2006;17(1):1-10.
35. Shayamsunder AK, Patel SS, Jain V, Peterson RA: Sleepiness, sleeplessness and pain in end-stage renal disease:Distressing Symptoms for Patients, *Seminars in Dialysis*,2005;18(2):109-118.
36. Stout JP, Auer J, and Kinsey J: Sexual and marital relationships and dialysis patients. *Perit. Dial. Bulletin*,1985;7:97-99.
37. Thomas N: *Renal Nursing*, Second edition, Bailliere Tindall, London U.K. 2002.
38. US Department of Health and Human Services: Quidance for the content of premarket notifications for water purification components and systems for hemodialysis, Rockulle, MD, Public Health Service, F.D.A.,1997.
39. Videbeck DS and Schultz MJ: *Psychiatric nursing care plans*. Lippincott press, New York 1998: 95-105.
40. Wainwright SP, Fallon M, Gould D: Psychosocial recovery from adult kidney transplantation: a literature review. *Journal of clinical Nursing* 1999, 8:223-245.
41. Welch JL: Hemodialysis patient beliefs by stage of fluid adherence. *Res.Nurs.Health*,2001, 24:105-112.
42. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of life Assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Soc Sci. Med.* 1998;46:1569-1585.
43. Whooley M.A, Simon G.E: Managing depression in medical outpatients. *N. Engl. J. Med.*2000;343:1942-1949.

44. Wuerth D, Finkelstein S.H, Finkelstein F.O: The identification and treatment of depression in patients maintained on dialysis. *Seminars in dialysis*,2005;18(2):142-146.

Νοσηλευτικά προβλήματα κατά τη φροντίδα ασθενών με φυματίωση

Δ. Τσιμπούκη

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, Νοσοκομειακές Λοιμώξεις
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 2132045831

E-mail: tsimpdimitra@yahoo.gr

Περίληψη

Η φυματίωση παραμένει ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας παγκοσμίως. Το 1/3 του πληθυσμού της γης, δηλαδή 1,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι, έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Η σημαντικότερη πηγή μετάδοσης είναι η επαφή με ασθενή που πάσχει από ενεργό πνευμονική ή λαρυγγική φυματίωση. Το μυκοβακτηρίδιο tuberculosis βρίσκεται σε αερομεταφερόμενα σταγονίδια μικρού μεγέθους (1-5μm) που με φυσιολογικές συνθήκες διατηρούνται αερομεταφερόμενα εντός ενός δωματίου ή κτιρίου για αρκετά λεπτά ή ώρες. Η πρωταρχική πηγή λοίμωξης είναι οι πνεύμονες. Τα εισπνεόμενα σταγονίδια, λόγω του μικρού τους μεγέθους, αφού διεισδύσουν στις κυψελίδες, φαγωκυττώνονται από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Στην πρώιμη φάση της λοίμωξης, τα μυκοβακτηρίδια που φαγωκυττώνονται, αναπαράγονται ενδοκυτταρικά και μπορεί να περάσουν τον κυψελιδικό φραγμό και να προκαλέσουν συστηματική λοίμωξη. Η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού ολοκληρώνεται περίπου τρεις μήνες μετά την έκθεση. Τα μυκοβακτηρίδια δεν εξουδετερώνονται σε όλους τους ξενιστές αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις επιβιώνουν σε μη αναπαραγωγική κατάσταση κι αυτό ονομάζεται λανθάνουσα φυματίωση. Οι ασθενείς με υποψία ή τεκμηριωμένη φυματίωση απομονώνονται σε θαλάμους αρνητικής πίεσης που διαθέτουν επιπρόσθετα φίλτρα HEPA (high efficiency particulate air). Οι επαγγελματίες υγείας που έρχονται σε επαφή με αυτούς τους ασθενείς, χρησιμοποιούν μέτρα αναπνευστικής προστασίας. Οι ασθενείς με φυματίωση απομονώνονται έως ότου έχουν 3 συνεχόμενα δείγματα πτυέλων αρνητικά για οξεάντοχα και η απόσταση των δειγμάτων μεταξύ τους να είναι 8-24 ώρες. Για την αποφυγή της πολυανθεκτικής φυματίωσης είναι σημαντικό να επιτηρούνται οι ασθενείς κατά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Οι επαγγελματίες υγείας που έρχονται σε επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση, πρέπει να ελέγχονται περιοδικά ανάλογα με τον κίνδυνο έκθεσης. Η διερεύνηση γίνεται με δερμοαντίδραση mantoux αλλά και με ανίχνευση ιντερφερόνης-γ με δοκιμασία ELISA σε φρέσκο αίμα. Η επίτευξη του στόχου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για ανίχνευση του 70% των περιπτώσεων και επιτυχή θεραπεία του 85% αυτών, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τους νοσηλευτές. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 282-291, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: φυματίωση, απομόνωση, λανθάνουσα φυματίωση, ανίχνευση ιντερφερόνης-γ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση παραμένει ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας παγκοσμίως. Οι μετακινήσεις πληθυσμών και η λοίμωξη από τον ιό του AIDS έχουν συμβάλει στην αύξηση της επίπτωσης και, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 1/3 του πληθυσμού της Γης, δηλαδή 1,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι, έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το CDC έχουν εκδώσει σχετικές οδηγίες τις οποίες κατά διαστήματα επικαιροποιούν. Οι επαγγελματίες υγείας, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης, λόγω της συχνότερης επαφής τους με άτομα που έχουν ενεργό φυματίωση (1-3). Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε επαγγελματίες υγείας αναφέρουν ότι η θετικοποίηση κυμαίνεται από 26,7 έως 69,5% (4-7).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΟΥ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ

Η φυματίωση είναι μια μεταδοτική νόσος και η σημαντικότερη πηγή μετάδοσης είναι οι ασθενείς με πνευμονική ή λαρυγγική φυματίωση. Η λοίμωξη προκαλείται από την άμεση εισπνοή σταγονιδίων από ασθενείς με ενεργό φυματίωση (8).

Το μυκοβακτηρίδιο tuberculosis βρίσκεται σε αερομεταφερόμενα σταγονίδια που καλούνται πυρήνες σταγονιδίων και παράγονται όταν άτομα που έχουν λαρυγγική ή πνευμονική φυματίωση βήχουν, φταρνίζονται, μιλάνε δυνατά ή τραγουδάνε. Τα σωματίδια είναι μεγέθους 1-5μm και με φυσιολογικές συνθήκες αέρα διατηρούνται αερομεταφερόμενα εντός ενός δωματίου ή κτιρίου για αρκετά λεπτά ή ώρες.

Η μετάδοση γίνεται αερογενώς και όχι μέσω επαφής με επιφάνειες (3).

Ο κίνδυνος λοίμωξης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες:

- Τη λοιμογονικότητα της πηγής
- Την εγγύτητα της επαφής
- Το φορτίο των εισπνεόμενων βακίλων
- Την κατάσταση του ανοσοποιητικού του ξενιστή
- Τη χρονική διάρκεια της έκθεσης (8)

Χαρακτηριστικά του ασθενή που αυξάνουν τη μολυσματικότητα είναι:

- Η παρουσία βήχα
- Η παρουσία σπηλαίων στην ακτινογραφία
- Η αδυναμία κάλυψης του στόματος και της μύτης κατά το βήχα
- Η υποβολή σε διαδικασίες που προκαλούν βήχα ή αεροζόλ

Η λοίμωξη συμβαίνει όταν ευπαθή άτομα εισπνέουν πυρήνες σταγονιδίων που περιέχουν μυκοβακτηρίδια tuberculosis και τα οποία διασχίζουν το στόμα, τη μύτη, το ανώτερο αναπνευστικό και τους βρόγχους για να φτάσουν στις κυψελίδες (3).

Η πρωταρχική πηγή λοίμωξης είναι οι πνεύμονες. Τα εισπνεόμενα σταγονίδια, λόγω του μικρού τους μεγέθους, αφού διεισδύσουν στις κυψελίδες, φαγοκυττώνονται από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα.

Στην πρώιμη φάση της λοίμωξης, τα μυκοβακτηρίδια που φαγοκυττώνονται, αναπαράγονται ενδοκυτταρικά και μπορεί να περάσουν τον κυψελιδικό φραγμό και να προκαλέσουν συστηματική λοίμωξη (8).

Η διασπορά σε όλο το σώμα γίνεται μέσω αποστράγγισης της λέμφου ή αιματογενώς.

Αυτή η ενδοκυτταρική αναπαραγωγή και ταυτόχρονη διάδοση των παθογόνων σε πνευμονικούς λεμφικούς κόμβους και σε άλλα εξωπνευμονικά σημεία συμβαίνει πριν από την ανάπτυξη προσαρμοστικής απάντησης. Αυτό εξηγεί την ειδική ικανότητα του μυκοβακτηριδίου

tuberculosis να δημιουργεί προστατευτική κόγχη, όπου μπορεί να αποφύγει την απάντηση του ανοσοποιητικού και να ζει επ' αόριστον.

Η κυτταρική απάντηση αυτών που προσβάλλονται από το μυκοβακτηρίδιο αναπτύσσεται 2-12 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη και σταματάει τον πολλαπλασιασμό των βακίλων. Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού σχηματίζουν κοκκιώματα τα οποία ανακόπτουν τη δημιουργία νεκρωτικού ιστού και την αναπαραγωγή και εξάπλωση των βακίλων.

Τα περισσότερα μυκοβακτηρίδια σκοτώνονται από τα κοκκιώματα και έτσι προλαμβάνεται η εξέλιξη της νόσου. Παρόλα αυτά, τα παθογόνα δεν εξαλείφονται πλήρως σε όλους τους ξενιστές. Τα μυκοβακτηρίδια αναπτύσσουν στρατηγικές για να αποφεύγουν την ανοσιακή απάντηση και να επιβιώνουν σε μη αναπαραγωγική φάση (8). Αυτή η κατάσταση που οι βάκιλοι παραμένουν βιώσιμοι στο σώμα για πολλά χρόνια ονομάζεται λανθάνουσα φυματίωση. Τα άτομα με λανθάνουσα φυματίωση είναι ασυμπτωματικά και δεν είναι μολυσματικά (3).

Αυτή η υπόθεση τεκμηριώνεται από την ανεύρεση DNA μυκοβακτηριδίων σε πνευμονικό ιστό ατόμων που πέθαναν από άλλη αιτία και όχι από φυματίωση.

Έχει διαγνωστεί ενεργοποίηση φυματίωσης από τον πατέρα στο γιο, 30 χρόνια μετά την έκθεση(8).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Τα συνήθη προβλήματα που παρουσιάζονται κατά τη νοσηλεία ασθενών με φυματίωση και θα αναπτυχθούν είναι:

- Έγκαιρη αναγνώριση και απομόνωση ασθενών με υποψία ή τεκμηριωμένη φυματίωση
- Σωστή εφαρμογή των μέτρων αναπνευστικής προστασίας για πρόληψη της διασποράς
- Διασφάλιση σωστής λήψης φαρμακευτικής αγωγής εντός και εκτός νοσοκομείου για αποφυγή δημιουργίας ανθεκτικών
- Περιοδική διερεύνηση των νοσηλευτών για έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο tuberculosis με βάση την αξιολόγηση κινδύνου

Απομόνωση ασθενών με φυματίωση

Απομονώνεται κάθε ασθενής με υποψία ή τεκμηριωμένη φυματίωση. Σημαντικό ρόλο παίζει η σωστή διαλογή ασθενών από την είσοδό τους στα επείγοντα. Η υποψία μπαίνει για κάθε ασθενή που έχει συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης στους πνεύμονες ή τους αεραγωγούς με βήχα για πάνω από 3 εβδομάδες, απώλεια όρεξης, ανεξήγητη απώλεια βάρους, αιμόπτυση, πυρετό, νυχτερινές εφιδρώσεις και πόνο στο στήθος.

Ο ασθενής με υποψία ή επιβεβαιωμένη φυματίωση θα πρέπει να μπει σε απομόνωση με αρνητική πίεση αέρα (All δωμάτιο). Στο δωμάτιο αρνητικής πίεσης ο ογκομετρικός ρυθμός εξαέρωσης απαιτείται να είναι μεγαλύτερος από αυτόν της παροχής αέρα στο θάλαμο. Η αρνητική πίεση μπορεί να ελεγχθεί με τη μέθοδο του καπνού, πριν την είσοδο του ασθενή. Αν δεν υπάρχει All δωμάτιο ο ασθενής μπαίνει σε απλή απομόνωση με κλειστή την πόρτα του δωματίου. Επιπρόσθετα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και φίλτρα HEPA (high efficiency particulate air) τα οποία μειώνουν πολύ τη μολυσματικότητα του αέρα. Τα All δωμάτια πρέπει να πληρούν τις εξής προϋποθέσεις:

- Να είναι δωμάτια ενός ασθενή
- Να έχουν πάνω από 6 και έως 12 εναλλαγές αέρα την ώρα
- Να είναι Ομαδοποιημένα οριζόντια ή κάθετα (3)

Πρόληψη διασποράς

Οι επαγγελματίες υγείας και οι επισκέπτες που έρχονται σε επαφή με ασθενείς με φυματίωση οφείλουν να χρησιμοποιούν αναπνευστική προστασία. Οι συσκευές αναπνευστικής προστασίας θα πρέπει να πληρούν τις εξής προϋποθέσεις:

- Να είναι πιστοποιημένες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας(NIOSH).
- Να διαθέτουν μη μηχανοκίνητη συσκευή με φίλτρο σωματιδίων που να είναι N-Rή P, 95,99, ή 100.
- Η σωστή εφαρμογή της μάσκας στον κάθε επαγγελματία υγείας επηρεάζεται από τον τύπο του προσώπου. Απαιτείται δοκιμή καταλληλότητας πριν τη χρήση

Η χρήση μέτρων αναπνευστικής προστασίας δεν εξαλείφει αλλά μειώνει πολύ τον κίνδυνο έκθεσης. Επιπρόσθετα μέτρα που λαμβάνονται είναι:

- Ο ασθενής θα πρέπει να φοράει χειρουργική μάσκα την οποία αλλάζει όταν υγραίνεται. Αν δεν μπορεί να φορέσει μάσκα, να χρησιμοποιεί κάτι προστατευτικό όταν βήχει.
- Περιορισμός των επισκεπτών και των επαγγελματιών υγείας που εισέρχονται για μείωση διασποράς.
- Όταν ασθενής με υποψία ή επιβεβαιωμένη φυματίωση μεταφέρεται κάπου αλλού, φοράει χειρουργική μάσκα και αυτός που τον μεταφέρει φοράει μάσκα N95.

Επίσης όταν πρόκειται αυτός ο ασθενής να υποβληθεί σε κάποια διαδικασία, φροντίζουμε αυτή να είναι η τελευταία διαδικασία της ημέρας, ώστε να υπάρχει αρκετός χρόνος για μείωση της συγκέντρωσης των σταγονιδίων (3).

Η έγκαιρη αναγνώριση και απομόνωση των ασθενών με φυματίωση και η τήρηση των μέτρων αναπνευστικής προστασίας αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη της διασποράς.

Σε προοπτική μελέτη επιτήρησης που έγινε σε δύο γενικά νοσοκομεία της Νέας Υόρκης μεταξύ των ετών 1995-1997, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των μέτρων πρόληψης της διασποράς του μυκοβακτηριδίου tuberculosis. Ως προληπτικά μέτρα ορίστηκαν η λήψη μέτρων αναπνευστικής προστασίας από τους επαγγελματίες υγείας και τους επισκέπτες καθώς και η έγκαιρη απομόνωση των ασθενών. Ακολούθως αξιολογήθηκε η μεταβολή στη δερμοαντίδραση mantoux στους επαγγελματίες υγείας. Στη διάρκεια της μελέτης νοσηλεύτηκαν συνολικά 365 ασθενείς με ενεργό φυματίωση εκ των οποίων 312 είχαν πνευμονική φυματίωση. Από τους ασθενείς που απομονώθηκαν με υποψία φυματίωσης (4233 ασθενείς), μόνο το 8,6% είχε ενεργό φυματίωση. Εντούτοις 19% των ασθενών με πνευμονική φυματίωση δεν τέθηκαν σε απομόνωση από την πρώτη μέρα. Τα μέτρα αναπνευστικής προστασίας με χρήση μάσκας N95, τα εφάρμοσε το 65% των νοσηλευτών με διακύμανση στο σύνολο των επαγγελματιών υγείας και των επισκεπτών 44,2-97,5%. Στους νοσηλευτές που εργάζονταν σε πτέρυγες που νοσηλεύονταν ασθενείς με φυματίωση, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη mantoux. Επομένως, αν και υπήρξαν ανεπάρκειες στην εφαρμογή των μέτρων, δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν στη διασπορά του μυκοβακτηριδίου προς τους επαγγελματίες υγείας (βασιζόμενοι στις μεταβολές της mantoux) ούτε προς άλλους ασθενείς, όπως προκύπτει από τη γενετική τυποποίηση.

Αυτό συνηγορεί υπέρ της σημασίας των μέτρων στην πρόληψη της διασποράς του μυκοβακτηριδίου, ακόμη κι όταν δεν μπορούν να εφαρμοστούν πλήρως σε κάθε περίπτωση (9).

Διάστημα απομόνωσης ασθενών με φυματίωση

Η Αμερικανική εταιρεία Θώρακος, το CDC και το IDSA, εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες το 2005 για τον έλεγχο της φυματίωσης. Οι Νοσηλεύόμενοι ασθενείς με πνευμονική φυματίωση θεωρούνται μεταδοτικοί και παραμένουν απομονωμένοι, έως και δύο ημέρες μετά από τρία συνεχόμενα δείγματα πτυέλων αρνητικά για οξείαντοχα (10).

- Τουλάχιστον ένα δείγμα πολύ πρωινό λόγω του ότι οι αναπνευστικές εκκρίσεις λιμνάζουν όλο το βράδυ.
- Απόσταση μεταξύ δειγμάτων 8-24 ώρες (3).

Έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες σχετικά με το διάστημα που ο υπό θεραπεία ασθενής πρέπει να παραμείνει απομονωμένος. Ενδεικτικά αναφέρουμε μελέτη που έγινε σε Κλινική φυματίωσης για διάστημα 2 ετών. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν αρχικά 196 ασθενείς που παρακολουθούνταν στην κλινική κατά το διάστημα της θεραπείας τους. Από το σύνολο των υπό θεραπεία ασθενών, αυτοί που πληρούσαν όλα τα κριτήρια και αποτέλεσαν το πραγματικό δείγμα ήταν τελικά 98 ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο μέσος χρόνος αρνητικοποίησης του δείγματος πτυέλων ήταν οι 24 μέρες με διάστημα εμπιστοσύνης τις 10-53 ημέρες. Η παράταση του χρόνου αρνητικοποίησης μελετήθηκε σε σχέση με την παρουσία σπηλαίων στην ακτινογραφία, την κλίμακα θετικοποίησης για οξεάντοχα στο αρχικό δείγμα πτυέλων (4+ έναντι 1+) και την αντοχή στα φάρμακα. Κατά τη στατιστική επεξεργασία, αυτά που αναδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικά για την παράταση του χρόνου παραμονής θετικών πτυέλων ήταν η υψηλή κλίμακα θετικοποίησης του αρχικού δείγματος πτυέλων για οξεάντοχα (4+) και η αντοχή στα φάρμακα (10).

Διασφάλιση σωστής λήψης φαρμακευτικής αγωγής

Η αύξηση της πολυανθεκτικής φυματίωσης και προσφάτως ο κίνδυνος της εξαιρετικά ανθεκτικής φυματίωσης θέτουν ακόμη μία πρόκληση για τον έλεγχο της φυματίωσης παγκοσμίως. Η θεραπευτική αγωγή που συστήνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχει αποδειχτεί πολύ αποτελεσματική τόσο στην πρόληψη όσο και στη διασπορά της φυματίωσης. Κακή συμμόρφωση με τη θεραπεία αποτελεί μείζονα φραγμό για τον έλεγχο της φυματίωσης. Οι νοσηλευτές έχουν επίγνωση των συνεπειών της κακής συμμόρφωσης, τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς, όσο και για την κοινότητα αλλά και για το σύστημα υγείας συνολικά. Ο ρόλος τους είναι καθοριστικός στην επιτυχία τέτοιων προγραμμάτων, κυρίως μέσω της άμεσης επιτήρησης θεραπείας DOT (directly observed therapy).

Η προσέγγιση που συστήνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας απαιτεί έναν παρατηρητή που παρακολουθεί τον ασθενή καθώς καταπίνει το χάπι του. Η επιτυχία της θεραπείας για τη φυματίωση εξαρτάται από την τακτική παρακολούθηση του καθορισμένου θεραπευτικού σχήματος. Οι νοσηλευτές έχουν μεγάλη ευθύνη να διασφαλίσουν την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Με δεδομένο ότι μεγάλο μέρος της θεραπείας για τη φυματίωση λαμβάνεται στο σπίτι, οι νοσηλευτές αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ συστήματος υγείας και κοινότητας. Μερικές νοσηλευτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στη θεραπεία είναι:

- Αξιολόγηση της συμμόρφωσης χρησιμοποιώντας μη απειλητικές ερωτήσεις.
- Ερωτήσεις για παρενέργειες από τη θεραπεία αλλά και πώς επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.
- Ενημέρωση των ασθενών για την ασθένεια, τη σημασία της συμμόρφωσης με τη θεραπεία αλλά και τη διαχείριση των παρενεργειών.
- Συστάσεις συνθημάτων και υπενθυμίσεων καθώς και λεπτομερές πρόγραμμα. Συνδυασμός της θεραπείας με καθημερινές συνήθειες, χρήση κουτιών φαρμάκων, χρονόμετρα, ξυπνητήρια, βομβητές κ.ο.κ.
- Χρήση γραφημάτων που δείχνουν την επίδραση της θεραπείας σε κλινικούς δείκτες π.χ. μετατροπή των πτυέλων από θετικά σε αρνητικά, κλινική βελτίωση, αύξηση βάρους.
- Ενθάρρυνση των ασθενών να καλλιεργούν θεραπευτικές σχέσεις με τους επαγγελματίες υγείας.
- Συζητήσεις με ομάδες συνομηλίκων και μέλη της οικογένειας (11).

Κατηγοριοποίηση κινδύνου για διερεύνηση πιθανής έκθεσης

Οι επαγγελματίες υγείας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης, λόγω της συχνότερης επαφής τους με άτομα που έχουν ενεργό φυματίωση. Ο έλεγχος της έκθεσης κρίνεται απαραίτητος για την πρόληψη της μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου στους χώρους υγείας, τόσο στους ασθενείς, όσο και στους επαγγελματίες υγείας. Το CDC μεταξύ άλλων εξέδωσε οδηγίες για τον έλεγχο των επαγγελματιών υγείας οι οποίες βασίζονται στην αξιολόγηση κινδύνου έκθεσης (υψηλός, ενδιάμεσος, χαμηλός) (2,3).

Η συχνότητα διερεύνησης των επαγγελματιών υγείας για πιθανή έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο εξαρτάται από τον αριθμό των νοσηλευόμενων ασθενών με ενεργό φυματίωση ανά έτος (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση κινδύνου με βάση των αριθμό των ασθενών με ενεργό φυματίωση που νοσηλεύονται ανά έτος.

Νοσοκομείο	Χαμηλός κίνδυνος	Μεσαίος κίνδυνος	Κίνδυνος διασποράς
Διαθέσιμες κλίνες <200	<3 ασθενείς φυματίωση/έτος	με ≥3 ασθενείς με φυματίωση/έτος	Κάθε 8-10 εβδομάδες έως λήξεως κινδύνου
Διαθέσιμες κλίνες >200	<6 ασθενείς φυματίωση/έτος	με ≥6 ασθενείς με φυματίωση/έτος	Κάθε 8-10 εβδομάδες έως λήξεως κινδύνου

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας ελέγχονται κατά την πρόσληψή τους είτε με δερμοαντίδραση mantouxδύο βημάτων είτε με εξέταση αίματος.

Οι επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε τμήματα χαμηλού κινδύνου δεν χρειάζεται να μπουν σε πρόγραμμα περιοδικής διερεύνησης.

Οι επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε τμήματα μεσαίου κινδύνου ελέγχονται κάθε χρόνο.

Αν υπάρχει έκθεση χωρίς προστατευτικά μέτρα, ο έλεγχος γίνεται κατά την έκθεση και 8-10 εβδομάδες μετά το τέλος της έκθεσης.

Η διερεύνηση δυνητικής διασποράς γίνεται κάθε 8-10 εβδομάδες μέχρι τη λήξη του κινδύνου. Στη συνέχεια το τμήμα κατηγοριοποιείται ως μεσαίου κινδύνου για τουλάχιστον ένα χρόνο (3).

Διερεύνηση νοσηλευτών για φυματίωση

Ο έλεγχος της έκθεσης σε φυματίωση γίνεται με δερματικό τεστ φυματίνης και με εξέταση αίματος για έκκριση ιντερφερόνης-γ. Το δερματικό τεστ φυματίνης για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος εξέτασης εξαιτίας του χαμηλού κόστους και της σχετικής ευκολίας στη χορήγησή της. Εντούτοις παρουσιάζει πολλά μειονεκτήματα, σημαντικότερο των οποίων είναι η χαμηλή ειδικότητα. Η χαμηλή ειδικότητα του δερματικού τεστ φυματίνης οφείλεται στο γεγονός ότι τα αντιγόνα του πρωτεϊνικού παραγώγου που εμπεριέχονται στο τεστ υπάρχουν και σε άτυπα μυκοβακτηρίδια καθώς και σε στελέχη του

εμβολίου BCG, με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται μεγαλύτερος αριθμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων(12-14).

Από το 2005 το FDA έχει εγκρίνει ως εξέταση για τον έλεγχο της λανθάνουσας φυματίωσης την ανίχνευση ιντερφερόνης-γ με δοκιμασία ELISA σε φρέσκο αίμα. Αυτά τα τρίτης γενιάς τεστ (Quantiferon TB Gold in-Tube) μετρούν την παραγωγή ιντερφερόνης-γ από τα T-κύτταρα μέσω ενεργοποίησης στο εργαστήριο με πεπτίδια αντιπροσωπευτικά πρωτεϊνών του μυκοβακτηριδίου tuberculosis όπως το ESAT-6, CFP-10 και το TB7.7. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι παρούσες σε όλα τα μυκοβακτηρίδια tuberculosis, απύσες από τα στελέχη του εμβολίου BCG καθώς και από άτυπα μυκοβακτηρίδια και διεγείρουν μετρήσιμη απελευθέρωση ιντερφερόνης-γ στα άτομα που έχουν προσβληθεί. Η συγκεκριμένη μέθοδος εξέτασης πλεονεκτεί έναντι του δερματικού τεστ γιατί δεν επηρεάζεται από προηγούμενο εμβολιασμό και είναι λιγότερο πιθανό να επηρεαστεί από άτυπα μυκοβακτηρίδια (15-18). Έτσι επιτυγχάνεται υψηλότερη ειδικότητα και τουλάχιστον ίδια ευαισθησία με το δερματικό τεστ (19).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της ιντερφερόνης-γ για τον έλεγχο της λανθάνουσας φυματίωσης σε σχέση με το αποτέλεσμα του δερματικού τεστ στους επαγγελματίες υγείας έχει οδηγήσει σε μείωση του αριθμού των πραγματικά εκτεθέντων άρα και του αριθμού των επαγγελματιών υγείας που χρειάζονται προφυλακτική αγωγή. Η προφυλακτική αγωγή για την εκρίζωση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης απαιτεί μακρόχρονη λήψη φαρμάκων και συνοδεύεται από αρκετές παρενέργειες (20).

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

Μετά-ανάλυση δημοσιευμένων αγγλόφωνων μελετών για χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος μετά το 1960 και για χώρες υψηλού εισοδήματος μετά το 1990 που φτάνουν έως και το 2005 παρουσιάζει ενδιαφέροντα αποτελέσματα σχετικά με την επίπτωση της φυματίωσης ως επαγγελματικής νόσου στους εργαζόμενους στο χώρο της υγείας.

Η μέση επίπτωση της λανθάνουσας φυματίωσης στους επαγγελματίες υγείας, όπως προκύπτει από τη δερμοαντίδραση mantoux, είναι 63% στις χώρες με χαμηλά έως μέτρια εισοδήματα(διακύμανση 33-79%), 24% στις χώρες με υψηλά εισοδήματα (διακύμανση 4-46%) αλλά καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την πιθανότητα έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο όπως αυτή εκτιμάται από τις ετήσιες εισαγωγές ασθενών με φυματίωση και την ύπαρξη ή απουσία επαρκών μέτρων πρόληψης της διασποράς του μυκοβακτηριδίου. Έτσι, ο κίνδυνος αυξάνει δραματικά όταν τα προληπτικά μέτρα είναι ανεπαρκή ή νοσηλεύονται πολλοί ασθενείς με φυματίωση, γίνεται μέτριος όταν σε νοσοκομεία με τα ίδια προληπτικά μέτρα νοσηλεύονται λίγοι ασθενείς με φυματίωση ή σε νοσοκομεία με επαρκή προληπτικά μέτρα νοσηλεύεται μεγάλος αριθμός ασθενών. Τέλος ο κίνδυνος των επαγγελματιών υγείας μειώνεται όταν εφαρμόζονται επαρκή μέτρα ελέγχου και νοσηλεύεται μέτριος αριθμός ασθενών. Θετική δοκιμασία mantoux έχει συνδεθεί και με μη επαγγελματικούς παράγοντες όπως η μεγάλη ηλικία, η γέννηση σε ξένη χώρα και ο εμβολιασμός με BCG.

Οι επαγγελματίες υγείας ανάλογα με το βαθμό έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο π.χ. Πνευμονολογική Κλινική, και το βαθμό ενασχόλησής τους με τον ασθενή παρουσιάζουν αντίστοιχα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης λανθάνουσας φυματίωσης, υψηλότερα από αυτά των διοικητικών υπαλλήλων.

Ο κίνδυνος έκθεσης είναι τρεις φορές υψηλότερος σε σχέση με άλλους επαγγελματίες στο Η.Β. αλλά δείχνει παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού στις Η.Π.Α., κάτι όμως που αποτελεί υποεκτίμηση του πραγματικού κινδύνου. Στην ουσία οι επαγγελματίες υγείας όφειλαν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά φυματίωσης από το γενικό πληθυσμό, λόγω του ότι είναι υγιείς εργαζόμενοι με υψηλότερο κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και μικρής σχετικά ηλικίας. Όταν αυτοί

οι παράγοντες σταθμίζονται τότε φαίνεται ότι η νοσηρότητα στους επαγγελματίες υγείας είναι 2-3 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη(21).

Σε επιδημιολογική προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην κομητεία του San Francisco μεταξύ των ετών 1993-2003 έγινε προσπάθεια διερεύνησης της επίπτωσης της φυματίωσης στους επαγγελματίες υγείας ως σχετιζόμενης με το χώρο εργασίας, βάσει της μοριακής δομής των στελεχών του μυκοβακτηριδίου.

Από την ενδεκαετή αυτή μελέτη προέκυψε ότι, από ένα σύνολο 2510 περιστατικών, 31 ασθενείς (1,2%) ήταν εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 37 έτη και το 35% αυτών ήταν άνδρες. Φαίνεται πιο πιθανό η εμφάνιση της φυματίωσης στους επαγγελματίες υγείας να συμβαίνει σε νεαρότερη ηλικία συγκριτικά με άλλους ασθενείς και να συνδέεται με το γυναικείο φύλο. Παρότι στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση, ανεξάρτητα από το εργασιακό περιβάλλον, προκύπτει ως ενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης, γεγονός είναι ότι υπάρχει συσχέτιση με τον επαγγελματικό χώρο. Από τους 31 ασθενείς που ήταν επαγγελματίες υγείας, στους 10 (32%) υπάρχει σύνδεση με επαγγελματική έκθεση. Η μετάδοση σχετιζόμενη με το χώρο εργασίας παρατηρήθηκε σε τουλάχιστον 10 (32%) εργαζόμενους. Ο Επιτολασμός της φυματίωσης στους επαγγελματίες υγείας παρέμεινε σταθερός σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, παρά τη σημαντική μείωση στο γενικό πληθυσμό του San Francisco. Προς το τέλος της μελέτης, δηλ. από το 1999 έως και το 2003 διαγνώστηκαν 7 περιπτώσεις εργαζομένων με φυματίωση και μόνο μια αναφέρθηκε ως σχετιζόμενη με το χώρο εργασίας, κάτι που φανερώνει τη μείωση των περιστατικών φυματίωσης ως επαγγελματικής νόσου κατά τη διάρκεια της υπό μελέτης περιόδου(22).

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι ο κίνδυνος των επαγγελματιών υγείας επηρεάζεται από το είδος της εργασίας τους και την έκθεσή τους στο μυκοβακτηρίδιο. Για το λόγο αυτό απαιτείται συχνή διερεύνηση για έγκαιρη ανίχνευση. Πολλές μελέτες συγκλίνουν στο ότι αυτοί που έχουν διαγνωστεί πρόσφατα με λανθάνουσα φυματίωση έχουν 8 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ενεργό φυματίωση τον πρώτο χρόνο μετά τη μόλυνση. Το 82% των ατόμων με ενεργό φυματίωση ενεργοποίησαν τη νόσο εντός 2 ετών από τη μόλυνση(20).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο κίνδυνος της επαγγελματικής έκθεσης στη φυματίωση δεν ήταν ευρέως αποδεκτός μέχρι το 1940. Οι πρώτες οδηγίες του CDC για πρόληψη διασποράς εκδόθηκαν το 1982 και από τότε ανανεώνονται περιοδικά (23). Οι κατευθυντήριες οδηγίες του CDC για το 2005 καταδεικνύουν ότι η φυματίωση που δεν αναγνωρίζεται έγκαιρα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου διασποράς στους χώρους υγείας. Η καθυστέρηση στη διάγνωση οδηγεί σε διασπορά και προς άλλους ασθενείς και προς επαγγελματίες υγείας(24).

Στην Ελλάδα η φυματίωση είναι ένα υποχρεωτικά δηλούμενο νόσημα από το 1950. Τα ποσοστά δήλωσης είναι από τα χαμηλότερα στην Ευρώπη. Πολλές μελέτες όμως αναφέρουν σημαντική υποδήλωση. Σε μελέτη που συγκρίνονται τα δηλωθέντα περιστατικά φυματίωσης (δεδομένα ΚΕΔΥ ή ΚΕΕΛΠΝΟ) με τους ασθενείς που έλαβαν αντιφυματική αγωγή (δεδομένα ΕΟΦ) μεταξύ των ετών 2004-2008 αποκαλύπτεται ότι η υποδήλωση φτάνει το 80% με επίπτωση στη φυματίωση 30 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, που είναι εξαπλάσια από τη δηλωθείσα. Η μελέτη αυτή ολοκληρώθηκε πριν την οικονομική κρίση που αναμένεται να πυροδοτήσει νέες προκλήσεις για την επιτήρηση της νόσου (25).

Κάθε χρόνο εμφανίζονται περίπου 8,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης παγκοσμίως. Η επίπτωση της φυματίωσης αυξάνεται περίπου κατά 0,4% ανά έτος με μεγαλύτερη αύξηση στην υπό-Σαχάρια Αφρική και την πρώην Σοβιετική Ένωση.

Υπάρχει τεκμηρίωση ότι η επίτευξη του στόχου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, για ανίχνευση του 70% των περιπτώσεων και επιτυχή θεραπεία του 85% αυτών που ανιχνεύτηκαν, εξαρτάται από την παρουσία ενός αφοσιωμένου εργατικού δυναμικού πρώτης γραμμής για την υγεία. Τα συστήματα υγείας σε όλο τον κόσμο απασχολούν περίπου 13 εκατομμύρια νοσηλευτές. Αυτοί οι νοσηλευτές μπορούν να αποτελέσουν τρομερή δύναμη στον έλεγχο της φυματίωσης.

Η ικανότητα των νοσηλευτών να μεγιστοποιήσουν τη συμβολή τους στον έλεγχο και τη φροντίδα της φυματίωσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διοικητική υποστήριξη. Τα εφόδια για την πρόληψη, τη φροντίδα και τη θεραπεία της φυματίωσης περιλαμβάνουν χρόνο, εξοπλισμό, υλικά και φάρμακα (11).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rabahi M, Junqueira – Kipnis A, Dos –Reis M, et al. Humoral response to HspX and GlcB to previous and recent infection by Mycobacterium tuberculosis. *BMC Infectious Diseases* 2007;7:148-157.
2. Severo K, Oliveira J, Carneiro M, et al: Latent tuberculosis in nursing professionals of a Brazilian hospital. *Journal of occupational Medicine and Toxicology* 2011;6:15-19.
3. CDC MMWR: Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. Dec 2005, Vol 54: RR-17.
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm?s_cid=rr5417a1_e
4. Sterling Tr, Haas Dw. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from Health Care Workers. *New England J Med* 2006;13:118-121.
5. Lopes L, Teles A, Souza A, et al. Tuberculosis risk among nursing professionals from Central Brazil. *A J Infec Control* 2008;36:148-151.
6. Oliveira S, Honner M, Paniago A, et al. Evaluation of reactivity to tuberculin skin testing among workers of the public health system. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007;15:6-11.
7. Costa J, Silva R, Sa R, et al. Results of five-year systematic screening for latent tuberculosis infection in healthcare workers in Portugal. *J Occup Med Toxicol* 2010;5:22-29.
8. Suhail A. Pathogenesis, Immunology and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical and Developmental Immunology* 2011, doi:10.1155/2011/814943.
9. Tocars J, Mckinley G, Otten J, et al. Use and efficacy of tuberculosis infection control practices at hospitals with previous outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Control HospEpidemiol* 2001;22(7):449-455.
10. Horne D, Johnson C, Oren E, et al. How Soon Should Patients with Smear-Positive Tuberculosis Be Released from Inpatient Isolation? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:78-84.
11. Ghebrehiwet T. Expanding the role of nurses in TB prevention, care and treatment. *International Council of Nurses* 2007:531-549.
12. Jasmer R, Nahid P, Hopewell P. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-1866.
13. Andersen P, Munk M, Pollock J, et al. Specific immunebased diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-1104.
14. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Serial Testing of Health Care Workers for Tuberculosis Using Interferon Assay. *Respir Crit Care Med* 2006;174(3):353-357.
15. Brock I, Weldingh K, Lillebaeck T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-69.
16. Pai M, Riley LW, Colford J. Interferon-assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infectious Disease* 2004;4:761-766.
17. Mazurek GH, Villarino Me. Guidelines for using the quantiferon TB test for diagnosing Latent Mycobacterium tuberculosis infection. January 31, 2003/52(RR02).15-18.

cdc <http://www.cdc.gov/preview/mmwrhtml/rr5202a2.htm>.

18. ECDC GUIDANCE: Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. March 2011.
19. Shablon A, Beckmann G, Harling M, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2009;4(1):209-217.
20. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *BibITuberc* 1970, 26:28-106.
21. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *The international journal of tuberculosis and lung disease* 2007;11(6):593-605.
22. Ong A, Ruboy I, Gonzalez L, et al. Tuberculosis in healthcare workers: A molecular epidemiologic study in San Francisco. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(5):453-458.
23. Welbel S, French A, Bush P, et al. Protecting health care workers from tuberculosis: A 10-year experience. *Am J Infect Control* 2009;37(8):668-673.
24. Harris T, Sullivan M, Proops D. Delay in diagnosis leading to nosocomial transmission of tuberculosis at a New York City health care facility. *Am J Infect Control* 2012. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.015. Online published July 3rd, 2012.
25. Lytras T, Spala G, Bonovas S, et al. Evaluation of tuberculosis underreporting in Greece through comparison with anti-tuberculosis drug consumption. *Plos One* 2012;7(11), doi: 10.1371/journal.pone.0050033. Epub 2012 Nov 21.

Μουσικοθεραπεία: Ο ρόλος της στην χαλάρωση των ασθενών στη ΜΕΘ

Π. Μαγγούλια¹, Α. Ουζουνίδου²

¹ Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD, Διασυνδεδετική Ψυχιατρική, ² Νοσηλεύτρια ΠΕ, Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Πολυξένη Μαγγούλια
Ορφέως 59, Αθήνα 11854, Ελλάδα
Τηλ: 6944434250
E-mail: pmangoulia@gmail.com

Περίληψη *

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι ένα από τα πιο στρεσογόνα περιβάλλοντα για τους ασθενείς, σε σχέση με τις υπόλοιπες νοσοκομειακές δομές. Οι ασθενείς στη ΜΕΘ καλούνται να αντιμετωπίσουν όχι μόνο την βαρύτερη νόσο, αλλά και ένα πλήθος στρεσογόνων παραγόντων. Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι η συνήθης πρακτική για τον έλεγχο του στρες, είναι όμως ακριβή και οδηγεί τελικά σε αύξηση του κόστους νοσηλείας. Η μουσικοθεραπεία σαν νοσηλευτική παρέμβαση θεωρείται ότι μπορεί να προάγει την άνεση των ασθενών και να ελέγξει τις σωματικές και ψυχολογικές αντιδράσεις τους. **ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου της μουσικοθεραπείας στην χαλάρωση των ασθενών σε ΜΕΘ, καθώς και η επισήμανση τυχόν κενών στη βιβλιογραφία για μελλοντικές έρευνες. **ΜΕΘΟΔΟΣ:** Έγινε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για την μουσικοθεραπεία στην μηχανή αναζήτησης της Google και στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, PUBMED, CINAHL, AMED και PSYCINFO. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι μελέτες έδειξαν ότι η μουσική μπορεί να επιδράσει σε πλήθος σωματικών και ψυχολογικών παραμέτρων και ότι είναι αποτελεσματική στην μείωση του στρες και στην προαγωγή της χαλάρωσης των ασθενών. Διαφορετικά είδη μουσικής, καθώς και οι ιδιαίτερες προτιμήσεις του κάθε ατόμου μπορεί να έχουν διαφορετικό αποτέλεσμα. Επίσης, η χρήση ζωντανής μουσικής από ειδικά εκπαιδευμένο μουσικοθεραπευτή θεωρείται σημαντικότερη από την ηχογραφημένη. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η μουσικοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές κουλτούρες ανά τους αιώνες για να μειώσει την αντίληψη των ασθενών για τον πόνο, το άγχος και την κατάθλιψη και για να προάγει την χαλάρωση τους. Η μουσική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα σημαντικό θεραπευτικό βοήθημα στην κλινική πρακτική. Το κλειδί προς αυτή την κατεύθυνση είναι η ευαισθητοποίηση και η σωστή εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 292, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: μουσικοθεραπεία, μουσική, χαλάρωση, ασθενείς, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Εισαγωγή - Γενικές αρχές

Δ. Ροντογιάννη

Συντονίστρια Διευθύντρια
Παθολογοανατομικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132043127

E-mail: pathanat@evaggelismos-hosp.gr

Η κληρονομική προδιάθεση του καρκίνου έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης μελέτης. Ο καρκίνος σήμερα θεωρείται γενετική ασθένεια, με την έννοια ότι το «πάσχον» υλικό είναι το γενετικό υλικό. Είναι γνωστόν ότι το DNA των καρκινικών κυττάρων παρουσιάζει «βλάβες» οι οποίες ονομάζονται μεταλλάξεις και οι οποίες έχουν ως συνέπεια μικρές ή μεγάλες μεταβολές στην φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Πλήθος γενετικών «βλαβών»-μεταλλάξεων αναγνωρίζεται σήμερα ότι εμπλέκονται στη καρκινογένεση.

Οι μεταλλάξεις μπορεί να ταξινομηθούν:

1. Ανάλογα με το είδος καρκίνου που προκαλούν :

- α) κληρονομούμενο καρκίνο-μεταλλάξεις στα γαμετικά κύτταρα
- β) σποραδικό καρκίνο-μεταλλάξεις στα σωματικά κύτταρα

2. Ανάλογα με το είδος του γονιδίου του οποίου τη λειτουργία επηρεάζουν:

Μεταλλάξεις σε α) Ογκογονίδια β) Ογκοκατασταλτικά γ) επιδιορθωτικά γονίδια

3. Ανάλογα με το είδος- μέγεθος της βλάβης:

- α) Χρωμοσωμιακές βλάβες (αριθμητικές, δομικές)
- β) Σημειακές (αντικαταστάσεις, ελλείψεις κλπ)

4. Ανάλογα με το είδος της λειτουργίας που επιτελούν τα γονίδια που υφίστανται τις μεταλλάξεις:

- α) γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου,
- β) στη ρύθμιση της απόπτωσης,
- γ) στην μετάδοση ενδοκυτταρικών μηνυμάτων,
- δ) παράγοντες μεταγραφής κ.α.

Πριν ακόμα από την αποκωδικοποίηση του DNA είχε ανακαλυφθεί ότι οι κοινοί τύποι καρκίνου έχουν αυξημένη συχνότητα μέσα σε οικογένειες και ειδικά σε συγγενείς πρώτου βαθμού ενώ μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων έχουν πλέον αναδείξει ότι η υψηλή αυτή επικινδυνότητα είναι κυρίως γενετική. Ένα μικρό μέρος της υπάρχουσας αυτής επικινδυνότητας έχει εξηγηθεί από σπάνιες μεταλλάξεις σε γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας (high-penetrance genes). Τα πιο σημαντικά από αυτά τα γονίδια είναι τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 για τον καρκίνο του μαστού και τον καρκίνο των ωοθηκών, τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair

genes) για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και καρκίνο του ενδομητρίου και το γονίδιο CDKN2A για το μελάνωμα.

Τα κυριότερα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα είναι ο κληρονομικός μη σχετιζόμενος με πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC/Lynch), η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP), ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών (HBOC) και η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 (MEN2). Το ποσοστό των κληρονομούμενων μορφών καρκίνου είναι περιορισμένο: το 7% του καρκίνου του μαστού και το 10% του καρκίνου των ωοθηκών οφείλεται στα ογκοκατασταλτικά γονίδια BRCA1, BRCA2. Το 5% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου οφείλεται σε μεταλλάξεις 5 ογκοκατασταλτικών γονιδίων και λιγότερο του 1% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου σε μεταλλάξεις του γονιδίου FAP ενώ μεταλλάξεις του ογκογονιδίου RET ευθύνονται για τους όγκους στα πλαίσια του συνδρόμου MEN2 και το 25% όλων των μυελοειδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου.

Περιγραφή των κληρονομούμενων συνδρόμων:

1. Ο κληρονομικός μη σχετιζόμενος με πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC). Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι: Καρκίνωμα παχέος εντέρου (ορθοκολικός καρκίνος), καρκίνωμα ενδομητρίου καθώς και καρκινώματα του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος του χοληφόρου πόρου και της νεφρικής πυέλου. Τα σχετιζόμενα γονίδια είναι MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6, τα οποία αποτελούν τα γονίδια επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA.
2. Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP). Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι: Πολυποδίαση και καρκίνωμα του παχέος εντέρου, καρκινώματα του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, υπερπλασία του κεχρωσμένου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, δεσμοειδείς όγκοι, οστεώματα του προσωπικού κρανίου, (σύνδρομο Gardner) καρκίνωμα θυρεοειδούς, και όγκοι εγκεφάλου (Σύνδρομο Turcot). Το σχετιζόμενο γονίδιο είναι το γονίδιο APC τα προϊόντα του οποίου ρυθμίζουν την κατανομή της β-κατενίνης στην κυτταρική επιφάνεια.
3. Κληρονομούμενος καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών: Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι: Καρκινώματα του μαστού και των ωοθηκών καθώς και ανδρικού καρκινώματος μαστού, προστατικό αδενοκαρκίνωμα και καρκίνωμα παγκρέατος. Τα σχετιζόμενα γονίδια είναι BRCA1 και BRCA2 τα προϊόντα των οποίων επανορθώνουν την κατάτμηση της διπλής έλικας του DNA, ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο και ρυθμίζουν την έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων.
4. Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 (MEN2): Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι: Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς φαιοχρωμοκύττωμα υπερπαραθυρεοειδισμός, (MEN2A) πολλαπλά νευρινώματα βλεννογόνων, γαγγλιονευρώματα (MEN 2B). Το σχετιζόμενο γονίδιο είναι το γονίδιο RET το προϊόν του οποίου είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας με λειτουργία τυροσινικής κινάσης.

Βάσει των παραπάνω επισημαίνεται ότι τα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα αποτελούν μικρό ποσοστό των καρκινωμάτων συνολικά και ότι η παρουσία του κληρονομούμενου γονιδίου δεν οδηγεί υποχρεωτικά στην ανάπτυξη καρκινώματος καθόσον πρέπει και άλλα γενετικά γεγονότα να συμβούν, όμως αυξάνει σοβαρά την επικινδυνότητα, πχ το καρκίνωμα του μαστού αναπτύσσεται με μεγαλύτερη συχνότητα στα άτομα φορείς των μεταλλάξεων των BRCA1 και BRCA2, περίπου σε ποσοστό 56-87% ενώ η συχνότητα του ίδιου καρκινώματος στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται σε ποσοστό 11%.

Εν αντιθέσει με τα σπάνια κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα το ποσοστό των οποίων στο συνολικό αριθμό των καρκινωμάτων υπολογίζεται έως 10% ,το ποσοστό των σποραδικών καρκινωμάτων εκτιμάται περίπου 70%.

Η ενδιάμεση ομάδα καρκινωμάτων μεταξύ των κληρονομούμενων και των σποραδικών αποτελείται από καρκινώματα τα οποία εμφανίζουν οικογενή προδιάθεση. Το ποσοστό τους εκτιμάται περίπου 20-25% των συνολικών καρκινωμάτων. Η διαδικασία της καρκινογένεσης σχετίζεται ως γνωστόν με τον συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ιδιαίτερα για τα καρκινώματα αυτής της ενδιάμεσης ομάδας γίνονται σήμερα προσπάθειες οι οποίες στρέφονται αφ' ενός στην πληρέστερη καταγραφή όλων των γενετικών βλαβών που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και αφ' ετέρου στην όσο γίνεται πιο συνολική μελέτη τους είτε ανά είδος όγκου, οργάνου, είτε ανά είδος λειτουργίας στο οποίο συμμετέχουν.

Ταυτόχρονα η συνεχής μελέτη της αλληλεπίδρασης των γενετικών βλαβών με τους παράγοντες του «περιβάλλοντος» επιχειρεί να ρίξει φως στο τρόπο με τον οποίο επάγονται αυτές οι βλάβες και στο αν και με ποιο τρόπο μπορούν να αποφευχθούν.

Οι νέες τεχνολογίες γονοτυπικής ανάλυσης (genotyping) μέσω μικροσυστοιχιών DNA (DNA microarrays) έχουν επιτρέψει στους ερευνητές να «σαρώσουν» ολόκληρο το γονιδίωμα σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών και υγιών ανθρώπων με σκοπό την αναζήτηση κοινών αλληλομόρφων που επιφέρουν γενετική προδιάθεση. Οι μελέτες γενομικής συσχέτισης (genome-wide association studies) αναλύουν στατιστικά εκατομμύρια μονοσημειακούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms) αλλά και ποικιλίες αριθμητικών αντιγραφών (Copy Number Variants), με αποτέλεσμα συνολικά πάνω από 6,000 αλληλόμορφα σε συγκεκριμένα σημεία του γονιδιώματος να έχουν συσχετιστεί με διάφορους τύπους καρκίνου. Ωστόσο, τα αλληλόμορφα αυτά είναι κοινά και έχουν μικρή επίπτωση στην εκτίμηση της επικινδυνότητας ειδικά αν δεν ληφθούν υπόψιν όλοι οι συνυπάρχοντες προδιαθεσιακοί παράγοντες σε ένα γονιδίωμα.

Ο σκοπός των νέων μελετών είναι η ανακάλυψη σπάνιων αλληλομόρφων που θα εξηγήσουν περισσότερο την «ελλειπή κληρονομικότητα» (missing heritability) του καρκίνου, μέσω της εφαρμογής νέων τεχνολογιών αποκωδικοποίησης νέας γενιάς του DNA (next-generation sequencing) και της ανάλυσης του πλήθους δεδομένων που παράγουν. Παράλληλα, η συστηματική ανάλυση των καρκινικών γονιδιωμάτων μπορεί να παρέχει περισσότερες πληροφορίες για τις σωματικές μεταλλάξεις και την ετερογένεια που χαρακτηρίζουν ένα όγκο. Αποτελεί σημαντική πρόκληση η συσχέτιση των γαμετικών αλληλομόρφων που προκαλούν προδιάθεση στον καρκίνο με τις μεταλλάξεις οδηγούς (driver mutations) στα σωματικά κύτταρα οι οποίες μπορούν να δημιουργηθούν μέσω περιβαλλοντικών παραγόντων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 293-295-165, 2013.**

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chung C, Chanock J. Current status of genome-wide association studies in cancer. *Hum Genet* 2011;130:59–78.
2. Frank S. Genetic predisposition to cancer—insights from population genetics. *Nature* 2004;5:764-772.
3. Neklason DW: Gaps in our Knowledge of Genetics underlying Common Familial Cancer, *Hereditary Genetics* 2012, S:2.
4. Ε Γιαννουλάτου: Μέθοδοι Βιοπληροφορικής/Βιοστατιστικής για τον προσδιορισμό των κληρονομικών γενετικών προδιαθεσιακών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου. 38 Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Αθήνα Μάιος 2012.
5. Ε Δημητριάδης: Κληρονομικότητα και καρκίνος Γενετική Μοριακή Προσέγγιση. 38 Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Αθήνα Μάιος 2012.

Κληρονομικότητα και καρκίνος: Ιστοπαθολογική προσέγγιση

Γ. Καραγκούνης¹, Θ. Αργυράκος²

¹ Ειδικευόμενος Ιατρός, ² Επιμελητής Β'
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Θ. Αργυράκος
E-mail: lohengrin_e@yahoo.gr

Περίληψη

Η διάκριση των όρων κληρονομικός και οικογενής καρκίνος και η προσπάθεια ορισμού των περιπτώσεων κληρονομικού καρκίνου κυρίως βάσει συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων και λιγότερο βάσει κλινικών κριτηρίων αποτελεί την κύρια προσπάθεια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας τα τελευταία χρόνια για να αποσαφηνίσει τα γενετικά σύνδρομα ανάπτυξης νεοπλασιών και να ομαδοποιήσει τους ασθενείς βάσει προγνωστικών και γενετικών παραμέτρων. Το σύνδρομο Lynch ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου που δεν σχετίζεται με πολυποδίαση, αποτελεί πλέον το πρότυπο μελέτης αυτών των συνδρόμων και η ενδελεχής μελέτη του αποκαλύπτει τη δυσκολία με την οποία εντάσσεται πλέον ένας ασθενής σε αυτό. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα νεοπλάσματα που αναπτύσσονται στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων φέρουν συγκεκριμένα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν στον παθολογοανατόμο να υποψιαστεί την παρουσία του συνδρόμου διαχωρίζοντάς τα από τις σποραδικές περιπτώσεις ακόμα και επί απουσίας των κλινικών κριτηρίων και επιπρόσθετα με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας σε ορισμένες περιπτώσεις να κατευθύνει τη μοριακή μελέτη προς συγκεκριμένους γονιδιακούς τόπους. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 296-317, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: οικογενής καρκίνος, κληρονομικός καρκίνος, σύνδρομο Lynch, BRCA1, BRCA2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη δεκαετία του 1990 υπήρχε η τάση οι όροι οικογενής και κληρονομικός καρκίνος να χρησιμοποιούνται αδιαχώριστα, τα τελευταία δέκα χρόνια όμως τουλάχιστον, κυρίως διαμέσου της μελέτης της κληρονομικής μορφή καρκίνου του παχέος εντέρου στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch, οι δύο όροι διαχωρίστηκαν σαφώς και τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στις διαφορετικές κατηγορίες έγιναν περισσότερο αυστηρά. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) στην έκδοση του 2010 για τα νεοπλασματικά νοσήματα του γαστρεντερικού σωλήνα διαχωρίζει πλέον τον «Οικογενή Καρκίνο του Παχέος εντέρου με άγνωστη γενετική βάση Χ» από το σύνδρομο Lynch (1).

Σύμφωνα λοιπόν με τον ορισμό κατά το National Cancer Institute του NIH ως *οικογενείς (familial)* χαρακτηρίζονται οι μορφές καρκίνου που συσσωρεύονται σε οικογένειες (clustering of cancers) συχνότερα από ότι σε σποραδικές / τυχαίες περιπτώσεις, εμφανίζονται συχνότερα σε νεαρή ηλικία και είναι ενδεικτικές ύπαρξης εντός της οικογένειας κάποιας εκ γενετής (germline) μετάλλαξης που αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση του καρκίνου στις οικογένειες αυτές σε συνδυασμό πάντα με περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες. Ο γενικός αυτός ορισμός δεν

προϋποθέτει την εντόπιση του πιθανού γονιδίου που προκαλεί αυτή τη συσσώρευση νεοπλασιών και οι πρώτου βαθμού συγγενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ανεξάρτητα από την εντόπιση του πιθανού γονιδίου.

Αντίθετα, ο κληρονομικός (*hereditary*) καρκίνος αφορά σε μετάλλαξη ενός ή ομάδας συγκεκριμένων γονιδίων και έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση συγκεκριμένων νεοπλασιών εντός των οικογενειών που φέρουν τη μετάλλαξη. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του κληρονομικού καρκίνου περιλαμβάνουν 1. Πολλαπλούς καρκίνους σε στενούς συγγενείς σε μια ή περισσότερες γενεές, 2. Συνδυασμούς νεοπλασιών που χαρακτηρίζουν γνωστά σύνδρομα καρκίνου όπως: μαστού και ωοθηκών, παχέος εντέρου και ενδομητρίου, μελανώματος και παγκρέατος, μαστού και σαρκωμάτων, μαστού και θυρεοειδούς αδένου, 3. Εμφάνιση του καρκίνου σε νεαρή ηλικία (40-50 ετών), 4. Εμφάνιση πολλαπλών νεοπλασιών σε ένα συγκεκριμένο άτομο, 5. Παρουσία αμφοτερόπλευρων νεοπλασιών π.χ. μαστού, νεφρού κτλ σε ένα άτομο, 6. Σπάνιες εντοπίσεις νεοπλασιών (π.χ. καρκίνος μαστού σε άρρεν άτομο), 7. Παρουσία ανωμαλιών που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο (σύνδρομο δυσπλαστικού σπίλου και μελάνωμα). Τα δύο πρότυπα και πλέον μελετημένα σύνδρομα κληρονομικού καρκίνου είναι ο καρκίνος μαστού και ωοθηκών λόγω μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 και ο καρκίνος του παχέος εντέρου λόγω μεταλλάξεων των γονιδίων MLH1/PMS2 και MSH2/MSH6 στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch.

Οι κληρονομικές μορφές καρκίνου εκτός από τα κυρίως κλινικά γνωρίσματα που τις χαρακτηρίζουν και επιτρέπουν τον εντοπισμό τους συχνά και σε διαφορετικό βαθμό, χαρακτηρίζονται από ιστοπαθολογικές και ανοσοϊστοχημικές ιδιαιτερότητες που επιτρέπουν στον παθολογοανατόμο να υποψιαστεί ότι ένα νεόπλασμα είναι δυνατόν να εντάσσεται στα πλαίσια ενός τέτοιου συνδρόμου. Η προσπάθεια του παρόντος άρθρου είναι να συγκεντρώσει τα παθολογοανατομικά (μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά) γνωρίσματα των κληρονομικών μορφών καρκίνου, προβάλλοντας τη συμβολή του παθολογοανατόμου στον εντοπισμό και κατά συνέπεια στην πρόληψη κληρονομικών μορφών καρκίνου.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι περισσότερες περιπτώσεις (95%) του καρκινώματος παχέος εντέρου (ΚΠΧ) είναι **σποραδικές** (χωρίς οικογενειακό ιστορικό). Στις περιπτώσεις αυτές οι μεταλλάξεις στα ενέχοντα γονίδια συμβαίνουν τυχαία (σωματικές μεταλλάξεις) και αφορούν σε περιπτώσεις χρωμοσωμιακής αστάθειας (απώλεια ή διπλασιασμός ολόκληρων χρωμοσωμάτων) καθώς και σε σωματικές μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσης (MMR) και στα δύο αλληλία, που συμβαίνουν σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς κυττάρων, οι οποίοι οδηγούνται στην νεοπλασία. Οι μεταλλάξεις αυτές συμβαίνουν σε συγκεκριμένους κυτταρικούς υποπληθυσμούς (σωματικές) και συνεπώς δεν κληρονομούνται. Στη συντριπτική πλειοψηφία των σποραδικών καρκινωμάτων με υψηλόβαθμη μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H), οι μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA (MMR) οφείλονται σε υπερμεθυλίωση του γονιδίου MLH1 (12). Κατά WHO/2012 η υπερμεθυλίωση του MLH1 είναι υπό μελέτη για το εάν πρέπει να ενταχθεί στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch. Αντίθετα, η μεθυλίωση του γονιδίου BRAF (V600E) που ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά και παρατηρείται στο 40-60% των σποραδικών MSI όγκων και στο 70% των σποραδικών όγκων με απουσία μετάλλαξης του MLH1, δεν παρατηρείται ποτέ στο σύνδρομο Lynch, συνεπώς η ανίχνευση αυτής της μεθυλίωσης σε ένα μικροδορυφορικά ασταθή όγκο αποκλείει το ενδεχόμενο ο όγκος να εντάσσεται στα πλαίσια Lynch (13).

Αντίθετα, στις **κληρονομούμενες** περιπτώσεις (περίπου το 5% των περιπτώσεων) οι μεταλλάξεις είναι εκ γενετής (germline) δηλαδή ανιχνεύονται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού καθώς έχουν κληρονομηθεί από τους γονείς. Στα σύνδρομα αυτά περιλαμβάνονται τα: σύνδρομο Lynch I και II, το σύνδρομο οικογενούς αδενωμάτωσης πολυποδίασης (FAP), το σύνδρομο πολυποδίασης που σχετίζεται με το γονίδιο MYH, το σύνδρομο Peutz-Jeghers και το σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης (JPS).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH

Γενικά

Το σύνδρομο Lynch είναι η συχνότερη μορφή κληρονομούμενου ΚΠΧ και αφορά στο 3-5% όλων των περιπτώσεων ΚΠΧ. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από προδιάθεση κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, για ανάπτυξη νεοπλασιών που στο μεγαλύτερο ποσοστό αφορούν σε ΚΠΧ, μονήρη ή πολλαπλό, σύγχρονο ή μετάρηρο (18%) και σε καρκίνωμα του ενδομητρίου ενώ σε μικρότερο ποσοστό αφορά σε νεοπλάσματα των σημηματογόνων αδενίων, ουροθηλιακά καρκινώματα του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, νεοπλάσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, ωοθηκικά νεοπλάσματα και νεοπλάσματα του συστήματος ήπατος - χοληφόρων (2,3,4,5). Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις συνυπάρχει μικροδορυφορική αστάθεια υψηλού βαθμού, δηλαδή σε τουλάχιστον δύο μικροδορυφορικές αλληλουχίες. Μετά τις πρώτες περιγραφές του συνδρόμου γρήγορα έγινε αντιληπτό ότι μόνο περίπου οι μισοί ασθενείς που πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου κατά Amsterdam I+II, αφορούσαν στο πλέον γενετικά σαφώς καθορισμένο σύνδρομο Lynch, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούσαν στον, σύμφωνα με την WHO/2010, Οικογενή Καρκίνο του Παχέος εντέρου Χ (6,7). Σύμφωνα λοιπόν με τα νέα διαγνωστικά κριτήρια, ως σύνδρομο Lynch ορίζεται η ετερόζυγη κατάσταση παρουσίας σε τουλάχιστον ένα από τα 4 γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair genes, MLH1 στο χρωμόσωμα 3p21, PMS2 στο χρωμόσωμα 7p22, MSH2 στο χρωμόσωμα 2p16 και MSH6 στο χρωμόσωμα 2p16) εκ γενετής (germline) (στο σύνολο των κυττάρων) μετάλλαξη, με συνοδό επιπρόσθετη σωματική μετάλλαξη που οδηγεί σε εξαφάνιση ή σίγανση του φυσιολογικού αλληλίου. Ομόζυγη κατάσταση της μετάλλαξης των MMR χαρακτηρίζει εμφάνιση νεοπλασιών στην παιδική ηλικία κυρίως αιματολογικού τύπου ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Από την άλλη πλευρά, μελέτες σε συγκεκριμένες οικογένειες και κυρίως σε γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας, απέδειξαν ότι υπάρχουν ομάδες ασθενών που δεν πληρούν τα κλινικά κριτήρια Amsterdam I+II για το σύνδρομο Lynch και οι οποίες αναπτύσσουν νεοπλάσματα που χαρακτηρίζονται βιολογικά από τις μεταλλάξεις των επιδιορθωτικών γονιδίων συνεπώς σαφώς εντάσσονται στα πλαίσια του Lynch (8). Κατά τη WHO/2010 λοιπόν αποσαφηνίζεται το σύνολο των ασθενών που αφορούν στο σύνδρομο αυτό του οποίου η διάγνωση συνήθως τίθεται μετά την ηλικία των 35 ετών (1). Με βάση τα νέα κριτήρια, ασθενείς που πληρούν τα κλινικά κριτήρια κατά Amsterdam και στους οποίους δεν ανευρίσκεται μετάλλαξη των επιδιορθωτικών γονιδίων ή είναι μικροδορυφορικά σταθεροί εντάσσονται στα πλαίσια του Οικογενούς Καρκίνου Παχέος Εντέρου Χ (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Lynch κατά WHO/2010

Όρος	Κλινικός ορισμός	Γενετική ανάλυση
Κληρονομικός καρκίνος μη σχετιζόμενος με πολυποδίαση -HNPCC	Amsterdam I+II	Μόνο κλινικά κριτήρια
Οικογενής καρκίνος παχέος εντέρου τύπου X	Amsterdam I	Άγνωστη γενετική βάση
Σύνδρομο Lynch	Συσώρευση σε οικογένειες καρκίνου παχέος εντέρου και άλλων νεοπλασιών	-MMR mutation -Απενεργοποίηση του MSH2 λόγω διαγραφής εξονίων του TACSTD1 -Μεθυλίωση του MLH1 (υπό εξέταση εάν θα ενταχθεί η μετάλλαξη αυτή)
<u>Πιθανό</u> Lynch	Συσώρευση σε οικογένειες καρκίνου παχέος εντέρου και άλλων νεοπλασιών	MSI και απουσία ανοσοϊστοχημικής έκφρασης MMR Απουσία μεθυλίωσης MLH1
<u>Υποπτο</u> για Lynch	Bethesda, Amsterdam I+II κριτήρια	Κλινικά κριτήρια

Οι περισσότερες μεταλλάξεις στο σύνδρομο Lynch εντοπίζονται στα γονίδια MLH1 και MSH2 αλλά υπάρχουν και οικογένειες με σύνδρομο Lynch στις οποίες δεν εντοπίζεται μετάλλαξη σε κανένα από αυτά τα γονίδια. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν απώλεια σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο της πρωτεΐνης MSH2 λόγω διαγραφής των 3' εξονίων του γονιδίου EPCAM/TACSTD1, το οποίο βρίσκεται προς το κεντρομερικό άκρο του γονιδίου MSH2 και η διαγραφή του οποίου σχετίζεται με υπερμεθυλίωση του επαγωγέα του γονιδίου MSH2 που σταματά τη μεταγραφή αυτού και οδηγεί σε απουσία της πρωτεΐνης MSH2. Κατά WHO/2010 μεταλλάξεις του γονιδίου EPCAM/TACSTD1 είναι σαφώς ενδεικτικές παρουσίας συνδρόμου Lynch και τείνουν να ενταχθούν σε αυτό (1, 14, 15).

Μικροδορυφορική αστάθεια και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα στους ασθενείς με σύνδρομο Lynch

Οι ασθενείς με σύνδρομο Lynch όπως και ορισμένες σποραδικές περιπτώσεις (συνολικά περίπου το 15% των περιπτώσεων ΚΠΧ) συχνά χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορικές αστάθειες (microsatellite instabilities). Ως μικροδορυφορικές αστάθειες ορίζονται μεταλλάξεις εισαγωγής ή διαγραφής βάσεων στις μικροδορυφορικές αλληλουχίες οι οποίες είναι επεκτάσεις (stretches) του DNA στις οποίες ένα νουκλεοτίδιο ή σε ορισμένες περιπτώσεις δύο ή τρία νουκλεοτίδια επαναλαμβάνονται στο γονιδίωμα. Οι επαναλαμβανόμενες μονάδες μπορεί να φτάνουν έως αρκετές εκατοντάδες σε αριθμό οπότε το μήκος της μικροδορυφορικής αλληλουχίας ποικίλει. Υπάρχουν περίπου 500.000 μικροδορυφορικές αλληλουχίες στο ανθρώπινο γονιδίωμα είτε σε άγνωστου σημασίας περιοχές, είτε εντός των μεταφραζόμενων γονιδιακών αλληλουχιών (coding microsatellites). Κλασσικά οι αλληλουχίες αυτές εντοπίζονται εντός των ιντρονίων των γονιδίων αλλά και σε επαγωγείς γονιδίων, σε μη μεταφραζόμενες περιοχές καθώς και στα μεταφραζόμενα εξόνια. Παραδείγματα γονιδίων που περιέχουν μεταφραζόμενες / coding αλληλουχίες που αποτελούν στόχο

στο ΚΠΧ με μικροδορυφορική αστάθεια είναι τα γονίδια επιδιόρθωσης (RAD50, MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, BLM, PMS2), τα γονίδια απόπτωσης (APAF1, BAX, BCL10, Caspase-5), τα γονίδια μεταβίβασης σήματος (*signal transduction* / TGFβRII, ACTRII, IGFIIIR, WISP-3), τα γονίδια κυτταρικού κύκλου (PTEN, RIZ) και μεταγραφικοί παράγοντες (TCF-4) (9). Σύμφωνα με την κοινή συμφωνία κατά NIH/1997 το τεστ για τον έλεγχο μικροδορυφορικής αλληλουχίας του ΚΠΧ, το περίφημο *BETHESDA panel*, περιλαμβάνει τον έλεγχο δύο μονονουκλεοτιδικών αλληλουχιών (BAT25, BAT26) και τριών δινουκλεοτιδικών αλληλουχιών (D2S123, D5S346, D17S250) (10). Σύμφωνα με αυτό το τεστ οι ασθενείς διαχωρίζονται σε υψηλού βαθμού μικροδορυφορικά ασταθείς (MSI-H) με ≥ 2 μεταλλαγμένες αλληλουχίες, σε χαμηλού βαθμού μικροδορυφορικά ασταθείς (MSI-L) με μόνο 1 μικροδορυφορική αλληλουχία μεταλλαγμένη και σε μικροδορυφορικά σταθερούς (MSS) όταν καμία αλληλουχία δεν παρουσιάζει μετάλλαξη. Ενώ σχεδόν όλοι οι MSI-H όγκοι έχουν μεταλλάξεις των MMR (και οι περιπτώσεις αυτές αφορούν σε όλες τις περιπτώσεις Lynch και στο 15% των σποραδικών καρκινωμάτων), οι περισσότεροι εάν όχι όλοι από τους MSI-L όγκους δεν έχουν μετάλλαξη κανενός MMR.

Αντίστροφα, $>80\%$ των ασθενών με σύνδρομο Lynch έχουν μικροδορυφορικές αστάθειες. Αιτίες απουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας σε έναν ασθενή με σύνδρομο Lynch μπορεί να είναι 1. Ανεπαρκής αριθμός δεικτών μικροδορυφορικών αλληλουχιών, 2. Ανεπαρκής αριθμός κυττάρων όγκου στο αναλυόμενο δείγμα, 3. Περίπτωση *rhepocory*, δηλαδή ανάπτυξη σποραδικού όγκου σε ασθενή με σύνδρομο Lynch. Σε πρακτικό επίπεδο ασθενείς με υψηλόβαθμη μικροδορυφορική αστάθεια (≥ 2 αλληλουχίες) δεν χρειάζονται περαιτέρω μελέτη καθώς παρουσιάζουν πολύ μεγάλη πιθανότητα να έχουν σύνδρομο Lynch. Οι ασθενείς με χαμηλόβαθμη μικροδορυφορική αστάθεια πρέπει να υποστούν περαιτέρω ανάλυση για πιθανές μεταλλάξεις στα γονίδια MLH1 ή/και MSH2 (το σύνδρομο Muir-Torre: με νεοπλάσματα των εξαρτημάτων του δέρματος) ή MSH6 ή/και PMS2 (το σύνδρομο Turcot, το οποίο χαρακτηρίζεται από κολονικούς πολύποδες και καρκινωμα παχέος εντέρου και το οποίο αποτελεί ή υποποικιλία του Lynch οπότε χαρακτηρίζεται από συνεμφάνιση γλοιοβλαστώματος με μεταλλάξεις στα γονίδια MLH1 και PMS2 είτε υποποικιλία της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης οπότε χαρακτηρίζεται από συνεμφάνιση μυελοβλαστώματος με μεταλλάξεις στο γονίδιο APC) (16).

Ο μεγάλος πολυμορφισμός της αλληλουχίας BAT26 ειδικά στους αφρικανικούς πληθυσμούς (ψευδώς θετικά ευρήματα αστάθειας) οδήγησε τους Suraweera et al στην πρόταση ενός νέου πενταπλού panel αλληλουχιών (BAT25, BAT26, NR21, NR22 και NR24) για τον έλεγχο της μικροδορυφορικής αστάθειας (11). Με την είσοδο του νέου αυτού panel εξέτασης της μικροδορυφορικής αστάθειας, η παρατηρούμενη μικροδορυφορική σταθερότητα στους ασθενείς με ανοσοϊστοχημική απουσία της πρωτεΐνης και μετάλλαξη του γονιδίου MSH6 αποδόθηκε σε αδυναμία του Bethesda panel να εντοπίσει την μικροδορυφορική αστάθεια στους ασθενείς αυτούς καθώς με το πενταπλό panel των Suraweera et al οι ασθενείς με απουσία της MSH6 αποδεικνύονται τελικά ως έχοντες υψηλόβαθμη μικροδορυφορική αστάθεια (17).

Η προσφορά όμως της ανοσοϊστοχημείας στη διάγνωση του συνδρόμου Lynch δεν περιορίζεται μονάχα στον εντοπισμό των πρωτεϊνών που δεν εκφράζονται ώστε να ακολουθήσει προσπάθεια εντοπισμού των μεταλλάξεων των αντίστοιχων γονιδίων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι πρωτεΐνες αυτές λειτουργούν ως ζεύγη (MLH1/PMS2, MSH2/MSH6), μετάλλαξη του πρώτου γονιδίου οδηγεί σε εξαφάνιση αμφοτέρων των πρωτεϊνών του ζεύγους καθώς το δεύτερο μέλος του ζεύγους δεν είναι αρκετά σταθερό ώστε να υπάρχει από μόνο του. Αντίθετα, μετάλλαξη του δεύτερου μέλους του ζεύγους δεν οδηγεί απαραίτητα σε ανοσοϊστοχημική εξαφάνιση της δεύτερης πρωτεΐνης του ζεύγους. Η παρατήρηση αυτή αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου για

την ανίχνευση του συνδρόμου Lynch εφόσον χρησιμοποιούνται και οι τέσσερις ανοσοϊστοχημικοί δείκτες.

Πρόσφατες μελέτες προτείνουν τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο της πρωτεΐνης EPCAM (TACSTD1/tumor-associated calcium signal transducer 1ή CD326) σε περιπτώσεις απουσίας σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο της πρωτεΐνης MSH2 καθώς έχει αποδειχτεί ότι στο 20% των περιπτώσεων της απουσίας της πρωτεΐνης MSH2 δεν διαπιστώνεται μετάλλαξη του γονιδίου MSH2 αντίθετα διαπιστώνεται μετάλλαξη του γονιδίου TACSTD1 που οδηγεί αφενός σε υπερμεθυλίωση του επαγωγέα του γονιδίου MSH2 και επακόλουθη ανοσοϊστοχημική απώλεια της αντίστοιχης πρωτεΐνης και αφετέρου σε απουσία της πρωτεΐνης EPCAM/CD326 στα κύτταρα του καρκινώματος, η δε απουσία αυτή είναι ανοσοϊστοχημικά ανιχνεύσιμη (14, 15).

Ανοσοϊστοχημική μελέτη σε αδενώματα του παχέος εντέρου

Σε ότι αφορά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο σε αδενώματα του παχέος εντέρου, μελέτες σε μεγάλο αριθμό αδενωμάτων από ασθενείς με σύνδρομο Lynch απέδειξαν ότι εφόσον το αδένωμα έχει υψηλόβαθμη δυσπλασία και λαχνωτή συνιστώσα υπάρχει πολύ καλή συσχέτιση (περίπου 80%) ανάμεσα στην ανοσοϊστοχημική απώλεια της πρωτεΐνης και την υποκείμενη εκ γενετής (germline) μετάλλαξη ακόμα και σε μικρά αδενώματα ή τα προερχόμενα από το άπω κόλον. Συμπερασματικά λοιπόν: 1. Οι υψηλόβαθμες αδενωματώδεις αλλοιώσεις είναι οι πλέον πιθανές να αποδείξουν την υποκείμενη μετάλλαξη του γονιδίου επιδιόρθωσης και 2. Η διατήρηση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης σε υψηλόβαθμες αλλοιώσεις απομακρύνει πολύ από το ενδεχόμενο ύπαρξης υποκείμενης μετάλλαξης. Αντίθετα χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις χωρίς λαχνωτή συνιστώσα παρουσίαζαν σε σημαντικό ποσοστό διατήρηση της έκφρασης των επιδιορθωτικών πρωτεϊνών παρά το γεγονός ότι ο ασθενής έπασχε από Lynch. Επιπρόσθετα η ευαισθησία της ανοσοϊστοχημικής ανίχνευσης της μετάλλαξης παρουσίαζε διακύμανση από 90% στις περιπτώσεις ασθενών με μετάλλαξη του MLH1 στο 35% των ασθενών με μετάλλαξη του MSH6, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες μελέτες που αποδεικνύουν ότι ασθενείς με μεταλλάξεις του MSH6 παρουσιάζουν έναν εξασθενημένο *φαινότυπο* του συνδρόμου. Σημειώνεται ότι στην ίδια μελέτη ανευρέθηκαν ελάχιστες περιπτώσεις με ανοσοϊστοχημική ανίχνευση μεταλλαγμένης πρωτεΐνης MLH1, με μετάλλαξη missense, καθώς επίσης δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στα αδενώματα του εγγύς και άπω κόλου. Σε ότι αφορά τα οδοντωτά αδενώματα σημειώνεται ότι η πιθανότητα ανίχνευσης της υποκείμενης μετάλλαξης αυξάνει στα κλασικά οδοντωτά αδενώματα (traditional serrated adenomas) σε σχέση με τα επίπεδα οδοντωτά αδενώματα (sessileserrated adenomas) κατά WHO/2010 (18).

Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά καρκινώματος παχέος εντέρου στα πλαίσια συνδρόμου Lynch

Η συμβολή του παθολογοανατόμου στη διάγνωση του συνδρόμου Lynch αποκτά ιδιαίτερη σημασία στις περιπτώσεις που ο ασθενής δεν πληρεί τα κλινικά κριτήρια κατά Amsterdam και Bethesda συνεπώς δεν υπάρχει ένδειξη μοριακού ελέγχου. Στις περιπτώσεις αυτές αμιγή ιστοπαθολογικά ευρήματα μπορεί να οδηγήσουν τον παθολογοανατόμο στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο των πρωτεϊνών των γονιδίων MMR. Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου που αναπτύσσονται επί εδάφους συνδρόμου Lynch εντοπίζονται συχνότερα στο δεξιό κόλο (60%) αλλά και στο αριστερό κόλον ειδικά στους ασθενείς με μεταλλάξεις του MSH6 και PMS2 ενώ είναι βλεννώδους συστάσεως συχνότερα στη μετάλλαξη του MSH2 και στα σποραδικά MSI-H. Καρκινώματα στο αριστερό άπω κόλον σε ασθενείς με αποδεδειγμένο Lynch δεν αποκλείεται να είναι rhenocopies δηλαδή σποραδικά καρκινώματα μη σχετιζόμενα με τις υποκείμενες μεταλλάξεις. Σε

μορφολογικό επίπεδο τα καρκινώματα που αναπτύσσονται στο σύνδρομο Lynch δεν διαχωρίζονται από τα αυτά με υψηλόβαθμη μη-Lynch σχετιζόμενη μικροδορυφορική αστάθεια. Τα καρκινώματα αυτά είναι χαμηλής διαφοροποίησης, με περίγραπτα όρια, χωρίς δεσμοπλαστική αντίδραση, συχνά με συγκυτιακό / «μυελοειδές» πρότυπο ανάπτυξης ενώ παρατηρούνται πολυάριθμα ενδοεπιθηλιακά CD3+, CD8+ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα τα οποία ειδικά όταν ξεπερνούν το 10% των νεοπλασματικών κυττάρων, αποτελούν το πλέον ειδικό από τα μορφολογικά ευρήματα που υποδεικνύουν ότι ο όγκος εντάσσεται στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch ιδιαίτερα όταν υπάρχει μετάλλαξη του MLH1. Αδενώματα όταν υπάρχουν δεν είναι πολυάριθμα και στο σύνδρομο Lynch είναι κλασσικού τύπου ενώ στα καρκινώματα με υψηλόβαθμη μικροδορυφορική αστάθεια πολύ συχνά είναι οδοντωτού τύπου. Επιπρόσθετα το καρκίνωμα συνοδεύεται από ικανού βαθμού λεμφοπλασματοκυτταρική αντίδραση η οποία θυμίζει νόσο του Crohn (Crohn-like) ενώ δεν έχει τις κλασσικές μικρές φλεγμονώδεις (dirty) νεκρώσεις του σποραδικού καρκινώματος (1).

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗ

Η κλασσική μορφή του συνδρόμου αδενωμάτων πολυποδίασης χαρακτηρίζεται από μετάλλαξη του γονιδίου APC το οποίο είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q21. Με κλασσικές μεθόδους η μετάλλαξη του APC, η οποία κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, ανιχνεύεται μόνο στο 30% των περιπτώσεων ενώ εάν πραγματοποιηθεί μονοαλληλική ανάλυση μετάλλαξης το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 95%. Το κύριο εύρημα σε αυτούς τους ασθενείς είναι η εμφάνιση πολυάριθμων (>100) πολυπόδων στο παχύ έντερο που πρωτοεμφανίζονται στην εφηβεία με συνοδό παρουσία πολυπόδων και στο ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναγνωρίζονται 3 υπότυποι της οικογενούς αδενωμάτων πολυποδίασης: 1. Η εξασθενημένη / attenuated μορφή (AFAP) στην οποία ο αριθμός των πολυπόδων δεν ξεπερνά τους 30 με χαρακτηριστική απουσία αυτών από το ορθό (rectal sparing) και εμφάνιση σε μεγαλύτερη ηλικία, 2. Το σύνδρομο Gardner στο οποίο συνυπάρχουν οστεώματα της γνάθου και όγκοι μαλακών μορίων, όπως λιπώματα και ινώματα και 3. Το σύνδρομο Turcot στο οποίο συνυπάρχουν νεοπλασμάτα του κεντρικού νευρικού συστήματος (μυελοβλάστωμα).

ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ MYH

Οφείλεται στο αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο MYH στο οποίο ανευρίσκονται δύο μεταλλάξεις, οι Y165C και G382D, και κύριο εύρημα αποτελεί η παρουσία αρκετών πολυπόδων (<100) οι οποίοι σε σημαντικό ποσοστό είναι οδοντωτοί (υπερπλαστικοί ή οδοντωτά αδενώματα) χωρίς όμως ο ασθενής να πληρεί τα κριτήρια της οδοντωτής πολυποδίασης (serrated polyposis). Τα καρκινώματα που εμφανίζονται στους ασθενείς αυτούς συχνά είναι βλεννώδη, με ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα και μικροδορυφορική αστάθεια λόγω υπερμεθυλίωσης του MLH1 δηλαδή προσομοιάζουν με τα καρκινώματα του συνδρόμου Lynch (16).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ PEUTZ-JEGHERS

Εξαιρετικά σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος που οφείλεται στη μετάλλαξη STK11 (serine threonine kinase 11) και χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη αμαρτωματωδών πολυπόδων στο γαστρεντερικό σωλήνα με ανάπτυξη στη συνέχεια καρκινωμάτων σε μαστό και γαστρεντερικό

σωλήνα. Οι ασθενείς εμφανίζουν μελανές ή καφεοειδείς κηλίδες στο στόμα, στα χείλια, στα δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών οι οποίες εξαφανίζονται σταδιακά με την πάροδο των χρόνων. Οι αμαρτωματώδεις πολύποδες Peutz-Jeghers χαρακτηρίζονται από κεντρικό πυρήνα λείων μυικών ινών που καλύπτεται από βλεννογόνο με λαχνωτή επιφάνεια με συνοδο άνοδο των λείων μυικών ινών μεταξύ των αδενίων γεγονός που όταν συνυπάρχει με ισχαιμική νέκρωση του πολύποδα, ειδικά όταν επισυμβεί εγκολεασμός ή βλεννογονική πρόπτωση αυτού, προβληματίζει διαγνωστικά καθώς δημιουργούνται εικόνες ψευδοδιήθησης (10%) με παρουσία λιμνών βλέννας στον υποβλεννογόνο χιτώνα και αδενικούς σχηματισμούς έως και τον ορογόνο χιτώνα που διαχωρίζονται από καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα με τρομερή δυσκολία. Η ενδοπιθηλιακή δυσπλασία είναι πολύ σπάνια σε αυτούς τους πολύποδες και είναι γενικά αποδεκτό σε παγκόσμιο επίπεδο ότι σε πολλές περιπτώσεις οι ψευδοδιηθητικές εικόνες υπερδιαγιγνώσκονται ως αδenoκαρκινώματα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ

Σπάνια αυτοσωμική επικρατητική νόσος με παρουσία πολυάριθμων αμαρτωματώδων πολυπόδων εντός του κόλου αλλά και στο στόμαχο, το λεπτό έντερο και το πάγκρεας. Οι πολύποδες κλασικά αποτελούνται από στρώμα με κυστική διάταξη των αδενίων, άφθονο χόριο χωρίς καθόλου παρουσία λείων μυικών ινών κάτι που τους διαχωρίζει από τους πολύποδες Peutz-Jeghers στους οποίους οι λείες μυικές ίνες ανεβαίνουν εντός του χορίου ορισμένες φορές προσδίδοντας την εντύπωση ψευδοδιηθητικής ανάπτυξης των αδενίων. Δεν υπάρχει ιστοπαθολογική διαφορά ανάμεσα στους σποραδικούς νεανικούς πολύποδες από αυτούς που αναπτύσσονται στα πλαίσια του συνδρόμου. Οι νεανικοί πολύποδες είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν εστίες δυσπλασίας οι οποίες πιθανολογείται ότι δίνουν γένεση στα καρκινώματα. Η μετάλλαξη συμβαίνει στο γονίδιο BMPRIA (bone morphogenetic protein receptor, type I) ή στο γονίδιο SMAD4 ενώ μελετούνται και άλλα πιθανά γονίδια.

Νεανικοί αμαρτωματώδεις πολύποδες παρατηρούνται επίσης στο σύνδρομο Cowden (πολλαπλά αμαρτώματα, μακροκεφαλία, τριχειλημώματα, καρκινώματα του θυρεοειδούς, του μαστού, της μήτρας, και του δέρματος), το σύνδρομο Bannayan-Ruvalcaba-Riley (που χαρακτηρίζεται από νοητική καθυστέρηση, λιπωμάτωση, αιμαγγειώματα, και γεννητική μελάγχρωση) και στο σύνδρομο Gorlin (πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα, σκελετικές ανωμαλίες, οδοντογενείς κερατινοκύστες, μακροκεφαλία, ενδοκράνιες αποτιτανώσεις, και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΜΑΣΤΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ BRCA-1 ΚΑΙ BRCA-2 ΓΟΝΙΔΙΑ

Γενικά

Τα σύνδρομα BRCA1, BRCA2 κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών.

Ιστολογικός τύπος καρκινωμάτων μαστού BRCA1, BRCA2

Τα περισσότερα κληρονομικά καρκινώματα μαστού (περίπου 70-80%) είναι μη-ειδικού τύπου διηθητικά καρκινώματα (NST - no special type). Όμως, καρκινώματα με μυελοειδή χαρακτηριστικά παρατηρούνται σε αυξημένο ποσοστό σε ασθενείς με εκ γενετής μεταλλάξεις στο BRCA-1 γονίδιο. Ποικίλες αναλύσεις έχουν δείξει ότι προγνωστικά χαρακτηριστικά του φαινοτύπου του BRCA-1

γονιδίου συμπεριλαμβάνουν: απωθητικά όρια, λεμφοκυτταρική διήθηση και υψηλό αριθμό μιτώσεων, αλλά όχι τον ίδιο τον μυελοειδή φαινότυπο επ' ακριβώς - και για αυτό τον λόγο οι όγκοι BRCA-1 θεωρούνται χαμηλής διαφοροποίησης, "μυελοειδούς τύπου" καρκινώματα.

Σε αντίθεση με το BRCA-1 καρκίνωμα, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά που να έχουν συσχετιστεί επαρκώς με τα BRCA-2 καρκινώματα καθώς και τα μη-BRCA1/2 καρκινώματα (τα BRCA-X) - τα οποία φαίνεται να είναι μορφολογικά ετερογενή. Πολυπαραγοντικές μελέτες των μορφολογικών χαρακτηριστικών υποδηλώνουν ότι τα απωθητικά όρια, η έλλειψη σχηματισμού σωληνίων και η χαμηλή διαφοροποίηση έχουν υψηλή συσχέτιση με τους BRCA2 όγκους. Τα λοβιακά, σωληνώδη και σωληνολοβιακά καρκινώματα (συνολικά επονομαζόμενα ως "σωληνο-λοβιώδης ομάδα") καθώς και τα πλειομορφικά λοβιακά καρκινώματα έχουν συσχετιστεί σε μικρές μελέτες με μεταλλάξεις στο BRCA2 γονίδιο, εν τούτοις αυτό το εύρημα δεν έχει υποστηριχθεί σε μεγαλύτερες μελέτες. Υπάρχουν στοιχεία ότι το BRCA2 γονίδιο μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο σε ορισμένα σποραδικά λοβιακά καρκινώματα μαστού. Επίσης έχει αναφερθεί συσχέτιση του λοβιακού καρκινώματος με τον οικογενή καρκίνο του μαστού σε ασθενείς που δεν φαίνεται να έχουν μεταλλάξεις ούτε στο BRCA-1 αλλά ούτε και στο BRCA-2 γονίδιο.

Ιστολογική διαβάθμιση

Γενικά, τόσο οι σχετιζόμενοι με το BRCA-1 όγκοι όσο και αυτοί που σχετίζονται με το BRCA-2, είναι χαμηλότερης διαφοροποίησης από τα σποραδικά καρκινώματα του μαστού. Οι BRCA-1 σχετιζόμενοι όγκοι χαρακτηρίζονται από υψηλότερο ιστολογικό βαθμό κακοηθείας (Nottinghamscore) και στις 3 παραμέτρους που μελετούνται (σχηματισμός σωληνίων, πλειομορφισμός και μιτωτική δραστηριότητα), ενώ οι σχετιζόμενοι με το BRCA-2 γονίδιο συνήθως δεν σχηματίζουν σωλήνια, έχουν υψηλότερο αριθμό μιτώσεων, αλλά μπορεί να μην έχουν υψηλή πυρηνική πλειομορφία. Τα BRCA-X καρκινώματα αφορούν στις σποραδικές περιπτώσεις των καρκίνων.

Υποδοχείς στεροειδών ορμονών

Οι BRCA-1 όγκοι είναι πιο πιθανόν να είναι αρνητικοί για οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς (ER και PR negative) (σε ένα ποσοστό 70-90% των περιπτώσεων) συγκρινόμενα με τα σποραδικά καρκινώματα του μαστού (περίπου 30% των περιπτώσεων). Αξίζει να σημειωθεί ότι ER θετικοί όγκοι μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με εκ γενετής (germline) μεταλλάξεις του BRCA-1 γονιδίου (περίπου 10-30% των περιπτώσεων). Σε αντίθεση, η συχνότητα έκφρασης των ER και PR στους σχετιζόμενους με τα BRCA-2 και BRCA-X γονίδια όγκους δεν είναι σημαντική, σε σχέση με τους σποραδικούς όγκους.

HER2 και TP53

Οι BRCA-1 και BRCA-2 σχετιζόμενοι καρκίνοι σπάνια υπερεκφράζουν ή ενισχύουν το HER2 (περίπου 3%), ενώ οι BRCA-1 όγκοι συχνά υπερεκφράζουν και φέρουν μεταλλάξεις της TP53 (στο 90%) σε αντίθεση με τους BRCA-2 όγκους.

Άλλοι βιολογικοί δείκτες

Οι BRCA-1 όγκοι συνήθως δεν εκφράζουν BCL2 ή Cyclin D1 (ER-σχετιζόμενα γονίδια) και δεν φέρουν ενίσχυση του CCND1. Εν τούτοις εκφράζουν p27 και cyclin E1, όπως κάνουν και άλλοι high grade και βασικού-τύπου (basal-like) όγκοι. Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 είναι συνήθως υψηλός, ενώ έχει αναφερθεί και υπερέκφραση του EGFR και ενίσχυση του MYC γονιδίου.

Συσχέτιση με τον "τριπλά αρνητικό" και τον βασικού τύπου φαινότυπο

Η πλειοψηφία των τριπλά αρνητικών όγκων σε οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς καθώς και στο HER2, είναι είτε βασικού τύπου (39-54%) είτε claudin 3,4,7-low(25-39%) και ακολουθούν οι όγκοι με ενίσχυση του HER2 (7-14%), οι αυλικού τύπου B (4-7%), οι αυλικού τύπου A (4-5%) και οι κλασσικού τύπου (1%). Οι BRCA-1 όγκοι είναι συχνά τριπλά αρνητικοί (triple negative) ενώ ένα υψηλό ποσοστό (70%) αυτών συχνά επιδεικνύει έναν "βασικού τύπου" φαινότυπο (με έκφραση βασικών/μυοεπιθηλιακών δεικτών όπως κερατίνη 5/6, κερατίνη 14, ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (SMA), EGFR, P-cadherin, caveolin 1, Vimentin κτλ). Τόσο στα ER θετικά όσο και στα ER αρνητικά BRCA-1-σχετιζόμενα καρκινώματα, αυτά με την απώλεια της φυσιολογικής μορφής (wild type) του BRCA-1 αλληλίου εξέφραζαν συχνότερα βασικού τύπου κερατίνες.

Μελέτη που διερεύνησε την επίπτωση των BRCA1/2 μεταλλάξεων σε ομάδες τριπλά αρνητικών (ER,PR,HER2) όγκων μαστού, έδειξε ότι το 15% είχε μεταλλάξεις στο BRCA-1 και το 4% στο BRCA-2 (Πίνακας 2).

Χαρακτηριστικό	BRCA1	BRCA2
Εσωτερικός μοριακός υπότυπος	>80% βασικού τύπου, σπάνια αυλικού B τύπου (ER+, ψηλός δείκτης πολλαπλασιασμού). Υποκατηγορία των βασικού τύπου είναι claudin 3, 4, 7-low υπότυπος πλούσιος σε κύτταρα stem ^{21,22}	Κυρίως αυλικού τύπου A και B (κατά την PAM50 γονιδιακή ανάλυση) με θετικούς ER, PR, GATA3, CD24, ErCAM, MUC1, keratins 18 και 19 και το luminal gene cluster
TP53 μεταλλάξεις	>90%	29-64%
Ενίσχυση του HER2	<5%	<5%
Ενίσχυση του CCND1	0-22%	24-60%
Ενίσχυση του MYB	29%	0%

Μπορεί η ιστοπαθολογία να βοηθήσει στην λήψη αποφάσεων σε κλινικό επίπεδο;

Με τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται ότι οι σχετιζόμενοι με το BRCA-1 γονίδιο, αλλά όχι με το BRCA2 ή BRCAx, όγκοι του μαστού έχουν συγκεκριμένο και ξεχωριστό μορφολογικό φαινότυπο, και σε αυτό θα μπορούσε να βασιστεί η ταυτοποίηση φορέων εκ γενετής μεταλλάξεων στον γενικό πληθυσμό και συνεπώς η καθοδήγηση αυτών προς γενετικό έλεγχο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη παθολογοανατομικών ευρημάτων σε ήδη υπάρχοντα μοντέλα προσδιορισμού κινδύνου

(risk estimation models), βελτιώνει την ικανότητα πρόγνωσης της κατάστασης του BCRA-1 γονιδίου, καθώς και την ανεύρεση άλλων παθογενετικών αλληλουχιών στο γονιδίωμα. Η ταυτοποίηση ενός BRCA1/2 φαινοτύπου σε ένα καρκίνωμα μαστού θα μπορούσε στο μέλλον να βοηθήσει τον κλινικό στην λήψη απόφασης για θεραπεία με anti-PARP (πολυ ADP-ριβοπολυμεράσες), ανθρακυκλίνες, cisplatin ή taxanes. Αυτοί οι όγκοι φαίνεται να είναι πολύ ευαίσθητοι σε αναστολείς των PARP (19,20).

Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά ωθηκικής νεοπλασίας που σχετίζεται με τα γονίδια BRCA1, BRCA2

Όλοι οι υπότυποι επιθηλιακής νεοπλασίας έχουν αναφερθεί στα πλαίσια συνδρόμου BRCA1 εκτός από τους στρωματικούς όγκους και τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων που σε σπάνες περιπτώσεις που αναπτύσσονται στα πλαίσια συνδρόμου BRCA1 φαίνεται ότι αφορούν σε σποραδική νεοπλασία. Το θηλώδες ορώδες αδενοκαρκίνωμα είναι το συχνότερα παρατηρούμενο καρκίνωμα στα πλαίσια συνδρόμου BRCA1.

ΛΟΙΠΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ

Σύνδρομο Li-Fraumeni

Αυτοσωμικό επικρατές κληρονομούμενο σύνδρομο που σχετίζεται με εκ γενετής μεταλλάξεις του TP53 γονιδίου και χαρακτηρίζεται από όγκους μαλακών μορίων, μαστού, εγκεφάλου και φλοιού επινεφριδίων. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για συγκεκριμένο ιστοπαθολογικό φαινότυπο σε αυτά τα νεοπλάσματα.

Σύνδρομο Αταξίας-Τηλαγγειεκτασίας

Αυτοσωμικό υπολειπόμενο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία, οφθαλμοκινητική απραξία, χοραιοαθέτωση, λοιμώξεις παραρινίων και πνεύμονα, ανοσοανεπάρκεια, στείρωση και μεγάλη ευαισθησία στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Το μεταλλαγμένο γονίδιο ATM είναι το αίτιο αυτού του συνδρόμου. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τους φαινοτύπους των νεοπλασμάτων που αναπτύσσονται στο σύνδρομο αυτό.

Σύνδρομο Cowden/PTEN σύνδρομο αμαρτώματος

Αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο προκαλούμενο από εκ γενετής μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN το οποίο χαρακτηρίζεται από πολλαπλά αμαρτώματα στο γαστρεντερικό σύστημα, στο νευρικό σύστημα και στο σύστημα βλεννογόνων-χορίου καθώς και καρκινώματα μαστού, ενδομητρίου και θυρεοειδούς.

Οι αμαρτωματώδεις πολύποδες προσομοιάζουν στους νεανικούς πολύποδες και αποτελούνται από μείγμα συνδετικού ιστού, λείων μυικών ινών, λίπος και σε ορισμένες περιπτώσεις γαγγλιονευρωματώδη στοιχεία και λεμφική υπερπλασία. Τα αδένια είναι επιμηκυσμένα ή κυστικά διατεταμένα και το στρώμα κατά θέσεις πολύ υπερπλαστικό. Στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται γλυκογονική ακάνθωση στον οισοφάγο.

Τα καρκινώματα μαστού που παρατηρούνται στο σύνδρομο αυτό στην πλειονότητά τους είναι διηθητικά μη ειδικού τύπου αλλά αρκετά από αυτά αναπτύσσονται σε έδαφος πυκνά ινωτικού και αμαρτωματώδους τύπου. Επίσης συχνά είναι πολυεστιακά και αμφοτερόπλευρα και πολύ συχνά

παρουσιάζουν αποκρινή μετάπλαση, εντούτοις είναι Her-2 αρνητικά, εύρημα που δεν απαντάται συχνά στα κλασικά αποκρινή καρκινώματα του μαστού. Πολύ συχνότερα παρατηρούνται στο σύνδρομο αυτό καλοήθεις αλλοιώσεις όπως ινοκυστική νόσος και αμαρτώματα.

Για τα νεοπλάσματα του ενδομητρίου στο σύνδρομο Cowden δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ενώ στην παρεγκεφαλίδα αναπτύσσεται το δυσπλαστικό παρεγκεφαλιδικό γαγγλιοκύττωμα (νόσος Lhermitte-Duclos).

Σύνδρομο Lynch

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα καρκινώματα μαστού στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch εντούτοις βιβλιογραφικές αναφορές περιγράφουν όγκους χαμηλής διαφοροποίησης, υψηλού μιτωτικού δείκτη, με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και συχνές λεμφοκυτταρικές αντιδράσεις (19).

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΔΙΑΧΥΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Γενικά

Αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος διαχύτου τύπου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου καρκίνωμα και λοβιακό καρκίνωμα μαστού. Στο σύνδρομο αυτό παρατηρούνται εκ γενετής μεταλλάξεις του γονιδίου CDH1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη E-cadherin.

Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Παρατηρούνται πολλαπλές εστίες διηθητικού (T1a) καρκινώματος από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signetring) τα οποία χαρακτηριστικά είναι μιτωτικά ανενεργά και μικρού μεγέθους, κοντά στον αυχένα των γαστρικών βοθρίων, ενώ το μέγεθος αυξάνει καθώς πλησιάζουν την επιφάνεια. Ο αριθμός των πολλαπλών εστιών στους γαστρικούς αυτούς βλεννογόνους ποικίλει έως 100 συνεπώς η ιστολογική εξέτασή τους προϋποθέτει ολική έγκλειση του βλεννογόνου. Δεν υπάρχει ιδιαίτερη προτίμηση για κάποια ανατομική θέση του στομάχου. Το μέγεθος των εστιών ποικίλει από 0.1mm έως 10mm. Χαρακτηριστική η απώλεια της έκφρασης της E-cadherin αποτελεσμα της απενεργοποίησης αλλά όχι απευθείας μετάλλαξης του φυσιολογικού αλληλίου που υφίσταται το secondhit σε μεταφραστικό επίπεδο. Στα στομάχια ασθενών με το σύνδρομο που δεν έχουν ακόμα αναπτύξει καρκίνο παρατηρούνται ήπια χρόνια γαστρίτιδα η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις προσλαμβάνει χαρακτήρες λεμφοκυτταρικής / ακροχορδονώδους γαστρίτιδας, υπερπλασία των γαστρικών βοθρίων με εστιακά σφαιροειδή αλλαγή/δυσπλασία καθώς και κενοτοπίωση του επιφανειακού επιθηλίου. Εντερική μετάπλαση δεν παρατηρείται.

Πρόδρομες αλλοιώσεις

1. Insitu καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου που χαρακτηρίζεται από παρουσία κυττάρων signetring εντός της βασικής μεμβράνης που εκτοπίζουν τα φυσιολογικά κύτταρα.
2. Πρότυπο με παζετοειδή επέκταση των κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου κάτω από το διατηρούμενο επιθήλιο των αδενίων αλλά εντός της βασικής μεμβράνης. Σε όλες αυτές τις αλλοιώσεις απουσιάζει η E-cadherin. Σημειώνεται ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι πρόδρομες

αυτές αλλοιώσεις δεν εντοπίζονται καθόλου ή παρατηρούνται σε μεγάλη απόσταση από την διηθητική συνιστώσα.

Πρόληψη

Στους ασθενείς με γνωστή μετάλλαξη του γονιδίου CDH1 προτείνεται προφυλακτική ολική γαστρεκτομή μετά την ηλικία των 20 ετών, καθώς ο ενδοσκοπικός έλεγχος είναι πρακτικά αδύνατος ακόμα και με χρωμοενδοσκόπηση ή με τη λήψη >24 δειγμάτων από το γαστρικό βλεννογόνο, καθόσον ο γαστρικός βλεννογόμος δεν παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις ενώ ακόμα και με τη χρωμοενδοσκόπηση γίνονται αντιληπτές μόνο εστίες μεγέθους >4mm (19).

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ MEN2

Ορισμός

Το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και οφείλεται σε εκ γενετής μεταλλάξεις του γονιδίου RET. Χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη ενδοκρινών όγκων σε θυρεοειδή, επινεφρίδιο και παραθυρεοειδείς αδένες. Διαχωρίζεται κλινικά σε 3 υπομάδες: 1. Το οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (FMTC), 2. το MEN2A και 3. το MEN2B. Ο αριθμός Κληρονομικότητας Mendel για τον Άνθρωπο (MIM number) για το FMTC είναι 155240, για το MEN2A είναι 171400 και για το MEN2B είναι 162300. Το MEN2A είναι επίσης γνωστό ως σύνδρομο Sipple ενώ το MEN2B ως MEN3 ή σύνδρομο Wagenmann-Froboese. Η ακριβής συχνότητα του MEN2 είναι άγνωστη, ορισμένες μελέτες περιγράφουν 1 περίπτωση στις 30.000, ενώ η κληρονομική μορφή του μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς αντιπροσωπεύει το 25% όλων των μυελοειδών θυρεοδικών καρκινωμάτων που με τη σειρά τους αντιπροσωπεύουν το 5-10% των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένος.

Διαγνωστικά κριτήρια

Οι ασθενείς με MEN2A είναι δυνατό να αναπτύξουν φαιοχρωμοκύττωμα και/ή πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοδισμό. Οι ασθενείς με MEN2B αναπτύσσουν φαιοχρωμοκύττωμα, νευρώματα στη γλώσσα, και/ή γαγγλιονευρωμάτωση στο έντερο, μαρφανοειδή φαινότυπο (marfanoid habitus) και εμμύελες νευρικές ίνες στον κερατοειδή χωρίς όμως να παρατηρούνται πάντοτε ή να προαπαιτούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου, ενώ δεν αναπτύσσουν υπερπαραθυρεοδισμό. Εξορισμού ασθενείς με FMTC αναπτύσσουν μόνο μυελοειδές καρκίνωμα. Η οριστική διάγνωση του MEN2 βασίζεται στην απόδειξη παρουσίας εκ γενετής μετάλλαξης στο γονίδιο RET. Σύμφωνα με την κοινή οδηγία πρέπει να γίνεται έλεγχος της μετάλλαξης του RET σε όλους τους ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς καθώς και σε αυτούς με φαιοχρωμοκύττωμα, ανεξάρτητα από την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό ή παρουσία άλλων κλινικών εκδηλώσεων.

Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς

Αναπτύσσεται στο 70% των ασθενών με MEN2A μέχρι την ηλικία των 70 ετών ενώ σε ασθενείς με MEN2B έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυελοειδούς καρκινώματος και σε παιδιά. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά δεν διαφέρουν από τις σποραδικές περιπτώσεις. Εντούτοις, το μυελοειδές καρκίνωμα που αναπτύσσεται στα πλαίσια MEN2 εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία, είναι

αμφοτερόπλευρο και πολυκεντρικό, κλασικά περιγράφτο χωρίς κάψα με προτίμηση στο μέσο και ανώτερο 1/3 των λοβών όπου και παρατηρείται η μεγαλύτερη πυκνότητα των παραθυλακικών κυττάρων C. Επίσης, χαρακτηριστικά στους ασθενείς με MEN2 παρατηρείται υπερπλασία παραθυλακικών κυττάρων. Τόσο εγγύς του όγκου όσο και αρκετά άπω αυτού. Ιστολογικά η υπερπλασία των παραθυλακικών κυττάρων Σύμφωνα με τους περισσότερους συγγραφείς ορίζεται ως: 1. Διάχυτη, η οποία ορίζεται ως η παρουσία περισσότερων από 50 κυττάρων ανά χαμηλό (x100) πεδίο μικροσκόπησης σε αμφοτέρους τους λοβούς, ή 2. Οζώδης, η οποία ορίζεται ως αθροίσεις 6 ή περισσότερων κυττάρων σε αρκετές εστίες σε αμφοτέρους τους λοβούς. Συνεπώς η ανίχνευση μιας τέτοιας υπερπλασίας σε ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα είναι μια εξαιρετική ένδειξη ότι το καρκίνωμα εντάσσεται στα πλαίσια MEN2. Αντίθετα, εστίες υπερπλασίας παραθυλακικών κυττάρων C, αντιδραστικής αρχής, είναι δυνατόν να παρατηρούνται πλησίον αδενωμάτων ή θηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου χωρίς να σχετίζονται με MEN2 ή να έχουν δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής.

Οι ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα στα πλαίσια MEN φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από τις σποραδικές περιπτώσεις (24).

Φαιοχρωμοκύττωμα

Μόνο στο 10% των περιπτώσεων MEN2 το φαιοχρωμοκύττωμα προηγείται της εμφάνισης του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένου, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις είναι σύγχρονο ή μετάχρονο του μυελοειδούς. Η πλειοψηφία των ασθενών με MEN2A ή MEN2B παρουσιάζουν αμφοτερόπλευρη διάχυτη ή οζώδη υπερπλασία της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων πριν εμφανιστεί το φαιοχρωμοκύττωμα. Ως διάχυτη υπερπλασία χαρακτηρίζεται η υπερπλασία της μυελώδους μοίρας έως και την ουρά του επινεφριδίου και πάνω από το φυσιολογικό λόγο φλοιώδους / μυελώδους μοίρας = 4:1 με συνοδό x2-3 φορές αύξηση του όγκου και του βάρους του μυελού. Στις οζώδεις περιπτώσεις, όζοι μεγέθους >1εκ θεωρούνται φαιοχρωμοκύττωμα ενώ μικρότεροι όζοι κατατάσσονται ως οζώδης μυελώδης υπερπλασία. Συνηθέστερα το πρότυπο είναι μεικτό με οζώδεις και διάχυτες περιοχές ενώ οι όζοι δεν έχουν κάψα, εμφανίζουν πρότυπο ανάπτυξης όζου εντός όζου ή συγχώνευση γειτονικών όζων.

Τα φαιοχρωμοκυττώματα στο MEN2 είναι συνήθως πολυκεντρικά και αμφοτερόπλευρα και εντοπίζονται στα επινεφρίδια με σπάνιες περιπτώσεις εξωεπινεφριδιακών φαιοχρωμοκυττωμάτων. Ιστοπαθολογικά δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά από τις σποραδικές περιπτώσεις εκτός από τη συχνότερη εμφάνιση με νησιδιακό (insular) πρότυπο ανάπτυξης, την παρουσία μεγάλων κυττάρων με κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα, έντονα πυρήνια και σφαιρίδια υαλίνης καθώς επίσης και μελανίνη στο κυτταρόπλασμα. Ανοσοϊστοχημικά, παρατηρείται στις MEN2 περιπτώσεις μεγαλύτερος αριθμός S-100+ στηρικτικών (sustentacular) κυττάρων ενώ η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της πρωτεΐνης RET δεν διαχωρίζει τις σποραδικές περιπτώσεις, καθώς και σε αυτές είναι δυνατόν να ανιχνεύεται η πρωτεΐνη στα πλαίσια σωματικής και όχι εκ γενετής μετάλλαξης. Στα φαιοχρωμοκυττώματα στα πλαίσια MEN2 αναφέρεται μικρότερο ποσοστό κακοήθων περιπτώσεων ενώ τα κριτήρια κακοήθειας σε περιπτώσεις χωρίς μεταστάσεις δεν είναι επαρκή όπως και στις σποραδικές περιπτώσεις. Σύνθετα φαιοχρωμοκυττώματα με νευροβλαστική ή γαγγλιονευροβλαστική συνιστώσα έχουν επίσης περιγραφεί.

Υπερπαραθυρεοειδισμός

Δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές από τις σποραδικές περιπτώσεις εντούτοις είναι δυνατόν στα πλαίσια MEN2 να είναι υπερπλαστικοί οι δύο από τους 4 αδένες (ψευδοαδενωμάτωση). Η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά σε οζώδη υπερπλασία. Υπερπλαστικά παρατηρούνται τα κύρια (chief) κύτταρα, ενώ λιγοστά κύτταρα μπορεί να είναι διαυγή, εύρημα που δεν πρέπει να συγχέεται με την διαχύτου τύπου διαυγοκυτταρική υπερπλασία που δεν παρατηρείται στα πλαίσια MEN2. Τα οξύφιλα κύτταρα, αποτέλεσμα συσσώρευσης μιτοχονδρίων στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων, είναι δυνατόν να συμμετέχουν στην υπερπλασία. Το συνηθέστερο πρότυπο ανάπτυξης είναι αυτό του οζώδους ψευδοαδενικού τύπου με παρουσία κεντρικού ψευδοαυλού με ηωσινοφιλικό υλικό στο κέντρο.

Στα πλαίσια του MEN2 είναι δυνατόν επίσης να παρατηρηθεί νόσος Hirschprung καθώς και δερματικός αμυλοειδικός λειχήνας (23).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ MEN1

Ορισμός

Αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πολυεστιακούς ενδοκρινείς όγκους σε παραθυρεοειδείς, ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος, πρόσθια υπόφυση, φλοιό των επινεφριδίων, ενδοκρινείς ιστούς εντός του θύμου αδένος, των βρόγχων και σπάνιες ογκόμορφες αλλοιώσεις σε δέρμα, κεντρικό νευρικό σύστημα και μαλακά μόρια. Αριθμός MIM 131100. Επίσης γνωστό ως σύνδρομο Wermer ή οικογενές σύνδρομο Zollinger-Ellison. Το γονίδιο MEN1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q13.

Διαγνωστικά κριτήρια

Η παρουσία δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια χαρακτηρίζει τον ασθενή με MEN1

1. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός με υπερπλασία πολλών αδένων και / ή αδένωμα ή υποτροπιάζων πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.
2. Δωδεκαδακτυλικοί και / ή παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι, λειτουργικοί ή μη λειτουργικοί (γαστρίνωμα, ινσουλίνωμα, γλυκαγόνωμα) και μη λειτουργικοί όγκοι ή γαστρικοί όγκοι.
3. Αδένωμα πρόσθιας υπόφυσης, λειτουργικό και μη λειτουργικό πολυορμονικό.
4. Όγκοι του φλοιού του επινεφριδίου λειτουργικοί και μη.
5. Θυμικοί και / ή βρογχικοί ενδοκρινείς όγκοι (*foregut* καρκινοειδή).
6. Συγγενής πρώτου βαθμού με MEN1.

Αδενώματα υπόφυσης

Παρατηρούνται στο 40% των ασθενών ενώ οι ορμονικοί υπότυποι είναι κατά σειρά: προλακτινώματα (60%), σωματοτρόπα αδενώματα (10%), κορτικοτρόπα (15%) και μη εκκριτικά (15%). Περίπου το 80% αφορά σε μακροαδενώματα (>10mm) και το 1/3 είναι διηθητικά μακροαδενώματα. Πολυκεντρικότητα του αδενώματος ή υπερπλασία της υποφύσεως συμβαίνουν εξαιρετικά σπάνια ενώ συχνά τα αδενώματα εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά περισσότερες της μιας ορμόνες.

Ενδοκρινείς όγκοι δωδεκαδακτύλου και παγκρέατος

1. Σύνδρομο Zollinger-Ellison

Αποτελεί αποτέλεσμα υπερέκκρισης γαστρίνης από δωδεκαδακτυλικό ή σπάνια παγκρεατικό γαστρίνωμα. Συνηθέστερα στα πλαίσια MEN1 τα γαστρινώματα εντοπίζονται στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο και είναι πολλαπλά με μείζονα διάμετρο <1εκ συνεπώς εντοπίζονται πολύ δύσκολα ενδοσκοπικά ή διεγχειρητικά.

2. Ινσουλίνωμα

Ο δεύτερος πιο συχνός ενδοκρινής όγκος στα πλαίσια του MEN1. Το 10% των ασθενών με ινσουλίνωμα εντάσσεται στα πλαίσια MEN1.

3. Το VIPoma και το γλυκαγόνωμα παρατηρούνται σε λιγότερο από 5% των ασθενών με MEN1 εντούτοις χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά κακοήθους συμπεριφοράς.

Το πάγκρεας συμμετέχει στο MEN1 στο 30-75% των περιπτώσεων και η πλειοψηφία των ασθενών έχει πολλαπλά μη λειτουργικά **μικροαδενώματα** (<0.5 εκ) με κύρια εντόπιση την ουρά του παγκρέατος. Συνήθως όταν διαγιγνώσκεται το MEN1 υπάρχουν μεγαλύτεροι όγκοι στο πάγκρεας που μπορεί να είναι κυστικοί και οι οποίοι όταν χαρακτηρίζονται από εναπόθεση αμυλοειδούς συνηθέστερα παράγουν ινσουλίνη. Σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο εκφράζουν πολλαπλές ορμόνες όπως και τα αδενώματα της υπόφυσης. Η κλινική συμπεριφορά τους δεν καθορίζεται από τις ορμόνες που ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά καθώς συχνά τα παραγόμενα πεπτίδια είναι μη λειτουργικά. Συχνά σε ιστολογικό επίπεδο παρατηρούνται ευρήματα **νησιδιοβλάστωσης** δηλαδή μικρές φωλεές ενδοκρινών κυττάρων που «προεξέχουν» από τους αυλούς, καθώς και αθροίσεις κυττάρων που μοιάζουν με νησίδια και χαρακτηρίζονται από κυτταρική ανομοιομορφία και ανώμαλη κατανομή των 4 τύπων κυττάρων. Οι αλλοιώσεις αυτές συνηθέστερα συνυπάρχουν με αποφρακτική παγκρεατίτιδα στα πλαίσια μεγάλων ενδοκρινών όγκων που αποφράσσουν τους πόρους και δεν αποτελούν τις πρόδρομες αλλοιώσεις των ενδοκρινών όγκων.

4. Έχουν αναφερθεί επίσης πολλαπλά **σωματοστατινώματα** στο δωδεκαδάκτυλο αλλά είναι πολύ σπάνια.

Αλλοιώσεις του φλοιού των επινεφριδίων

Παρατηρούνται στο 20-40% των ασθενών με MEN1 και είναι υπερπλαστικές, αμφοτερόπλευρες και μη λειτουργικές ενώ η μείζονα διάμετρός τους δεν ξεπερνά τα 3εκ.

Θυμικοί και βρογχικοί καρκινοειδείς όγκοι

Παρατηρούνται στο 5-10% των ασθενών με MEN1 και η προέλευση τους είναι το foregut, συνηθέστερα δε παρατηρούνται σε άρρενες και έχουν πτωχή πρόγνωση συνεπώς στα πλαίσια της παραθυρεοειδεκτομής στους ασθενείς αυτούς είναι ορθό να γίνεται και εκτομή του θύμου. Τα βρογχικά καρκινοειδή παρατηρούνται συχνότερα σε γυναίκες.

Γαστρικά ECLomas

Μικροί όγκοι αποτελούμενοι από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα συχνότερα αντιδραστικά στην υπεργαστριναιμία. Το κακόηθες δυναμικό είναι πολύ μικρό (5%).

Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος

Συχνότερα στα πλαίσια MEN1 έχουν παρατηρηθεί επενδυμώματα της σπονδυλικής στήλης (23).

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 ή νόσος VonRecklinghausen

Αυτοσωματική επικρατής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλά νευροϊνώματα, κηλίδες café au lait, φακίδες, γλοιώματα του οπτικού νεύρου, οστικές αλλοιώσεις και αμαρτώματα της ίριδος. Προκαλείται από το γονίδιο NF1 στο χρωμόσωμα 17q11.2.

Διαγνωστικά κριτήρια

Παρουσία δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα ευρήματα:

1. Έξι ή περισσότερες κηλίδες café au lait (>1.5εκ στους μετεφηβιακούς ασθενείς, >0.5εκ στους προ-εφηβιακούς).
2. Δύο ή περισσότερα νευροϊνώματα ή ένα ή περισσότερα δεσμιδωτά (plexiform) νευροϊνώματα
3. Φακίδες σε μασχάλες ή βουβώνα
4. Πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα του οπτικού νεύρου («οπτικό γλοίωμα»)
5. Δύο ή περισσότερα αμαρτώματα ίριδας (οζία Lisch)
6. Δυσπλασία ή απουσία του σφηνοειδούς οστού ή δυσπλασία/λέπτυνση του φλοιού των μακρών οστών
7. Συγγενής πρώτου βαθμού με νευροϊνωμάτωση τύπου 1

Νευροϊνώματα

Τα δερματικά και τα δεσμιδωτά (plexiform) νευροϊνώματα χαρακτηρίζονται από παρουσία μεγάλου αριθμού σιτευτικών κυττάρων. Τα δεσμιδωτά χαρακτηριστικά προκαλούν διάχυτη διόγκωση των νεύρων της πύελου και σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλούν σχηματισμό ογκόμορφης αλλοίωσης, έχουν δε πιθανότητα 10% κακοήθους εξαλλαγής.

Κακοήθεις όγκοι από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων

Συνήθως προσλαμβάνουν μορφολογία όγκου Tritton με συνοδό ραβδομυοβλαστική διαφοροποίηση καθώς και άλλα ετερόλογα στοιχεία.

Γλοιώματα

Τα συνηθέστερα στα πλαίσια NF1 είναι τα πιλοκυτταρικά αστροκύττωμα του οπτικού νεύρου και είναι αμφοτερόπλευρα (24).

Νευροϊνωμάτωση τύπου 2

Ορισμός

Αυτοσωμική επικρατής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικές και δυσπλαστικές αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, **αμφοτερόπλευρα ακουστικά σβαννώματα** ως κύριο κλινικό εύρημα, καθώς και σβαννώματα άλλων κρανιακών νεύρων, της σπονδυλικής στήλης και πολλαπλά μηνιγγιώματα της σπονδυλικής στήλης ή μηνιγγοαγγειωμάτωση,

αμαρτώματα της γλοίας, οπτικές ανωμαλίες και νευροπάθειες. Το αίτιο είναι μεταλλάξεις του γονιδίου NF2 στο χρωμόσωμα 22q12.

Σβαννώματα

Τα σβαννώματα στα πλαίσια NF2 εμφανίζονται σε νεαρότερη ηλικία ενώ αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν το κύριο εύρημα του NF2, δηλαδή τα αμφοτερόπλευρα ακουστικά σβαννώματα. Τα δερματικά σβαννώματα μπορεί να είναι πολλαπλά και αρκετά από αυτά εμφανίζονται ως πολυλοβωτά κατά μήκος νεύρων κυρίως στις ρίζες του νωτιαίου μυελού.

Μηνιγγιώματα

Αποτελούν το δεύτερο κύριο χαρακτηριστικό της NF2 στους παιδιατρικούς πληθυσμούς. Συνήθως αφορούν σε *gradeline* οπλάσματα αλλά έχουν ψηλότερο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού και πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά.

Γλοιώματα

Το 80% των γλοιωμάτων στα πλαίσια NF2 αναπτύσσονται ενδομυελικά στον νωτιαίο μυελό ή στην ιππουρίδα και το 75% αυτών αφορούν σε πολλαπλά επενδυμάτα κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης. Σπανιότερα ανευρίσκονται αστροκυττώματα διαχύτου και πιλοκυτταρικού τύπου.

Μηνιγγοαγγειωμάτωση

Διαταραχή του εγκεφαλικού φλοιού που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη μηνιγγοθηλιακών και ινοβλαστικών κυττάρων σαν πλάκα, που αναπτύσσονται χαρακτηριστικά γύρω από τα αγγεία ως μονήρης ή σπανιότερα πολλαπλή αλλοίωση. Η μηνιγγοαγγειωμάτωση παρατηρείται συνηθέστερα σε παιδιά με επιληπτικές κρίσεις και επίμονους πονοκεφάλους.

Σβαννωμάτωση

Σποραδική ή αυτοσωμική επικρατής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλά σβαννώματα στην σπονδυλική στήλη χωρίς παρουσία ακουστικών σβαννωμάτων και χωρίς άλλες ενδείξεις νευροϊνωμάτωσης 1 ή 2. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν την παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο SMARCB1/INI1 με μηχανισμούς διαφορετικούς από αυτούς που παρατηρούνται στους ραβδοειδείς όγκους της παιδικής ηλικίας (24).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ VONHIPPEL-LINDAU

Ορισμός

Αυτοσωμική επικρατής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εκ γενετής μεταλλάξεις του γονιδίου VHL στο χρωμόσωμα 3p25-26 στα πλαίσια του οποίου αναπτύσσονται αιμαγγειοβλαστώματα της παρεγκεφαλίδος και του αμφιβληστροειδή, διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, κυσταδένωμα της επιδιδυμίδος, νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος και όγκοι του ενδολεμφικού ασκού.

Αιμαγγειοβλάστωμα

Ενώ τα σποραδικά αιμαγγειοβλαστώματα συμβαίνουν αποκλειστικά στην παρεγκεφαλίδα, τα αιμαγγειοβλαστώματα στα πλαίσια του συνδρόμου VHL συμβαίνουν στην παρεγκεφαλίδα, στο στέλεχος, στην σπονδυλική στήλη και στις νευρικές ρίζες ενώ πολλαπλά αιμαγγειοβλαστώματα συμβαίνουν αποκλειστικά στους ασθενείς με VHL (24).

Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Εκτός από το σύνδρομο VHL, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα είναι δυνατόν να αναπτύσσεται στα πλαίσια και άλλων γενετικών συνδρόμων (Πίνακας 3).

Στα πλαίσια της VHL αναπτύσσονται πολλαπλά αμφοτερόπλευρα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα ενώ στα πλαίσια του θηλώδους κληρονομικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος αναπτύσσονται πολλαπλά θηλώδη νεφροκυτταρικά καρκινώματα τύπου 1. Ιδιαίτερη μνεία χρειάζεται στα νεφροκυτταρικά καρκινώματα με ταυτόχρονη θηλώδη και διαυγή μορφολογία που φέρουν την μετάθεση του γονιδίου Χρ11.2 και χαρακτηριστικά εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά την πρωτεΐνη συγχώνευσης TFE3. Τα καρκινώματα αυτά παρατηρούνται σε μικρή ηλικία αλλά δεν υπάρχουν αναφορές παρουσίας σε αυτά εκ γενετής μετάλλαξης (25).

Σύνοψη

Τα ιστοπαθολογικά γνωρίσματα των νεοπλασιών που αναπτύσσονται στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων βοηθούν στην αναγνώριση των ασθενών που εντάσσονται στα πλαίσια του εκάστοτε συνδρόμου ακόμα και όταν λείπουν τα κλινικά κριτήρια που τα καθιστούν ορατά.

Πίνακας 3. Γενετικά σύνδρομα με συμμετοχή νεφροκυτταρικού καρκινώματος

Σύνδρομο	Γονίδιο Πρωτεΐνη	Χρωμόσωμα	Νεφρός	Δέρμα	Άλλα
von Hippel-Lindau	VHL pVHL	3p25	Πολλαπλά αμφοτερόπλευρα διαυγοκυτταρικά νεφροκυτταρικά καρκινώματα και κύστεις	-	αιμαγγειοβλαστώματα της παρεγκεφαλίδος και του αμφιβληστροειδή, φαιοχρωμοκύττωμα, κυσταδένωμα της επιδιδυμίδος, νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος και όγκοι του ενδολεμφικού ασκού
Κληρονομικό θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα	c-MET HGF-R	7q31	Πολλαπλά αμφοτερόπλευρα θηλώδη νεφροκυτταρικά καρκινώματα τύπου 1	-	-
Κληρονομική λειομυωμάτωση και νεφροκυτταρικό καρκίνωμα	FH FH	1q42-43	Θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, όχι τύπου 1	Οζία (λειομυώματα)	Λειομυώματα και λειομυοσαρκώματα μήτρας
Birt-Hogg-	BHD	17p11.2	Πολλαπλά	Ινοτριχοθυ	Πνευμονικές κύστεις,

Dubé	Folliculin		χρωμόφοβα νεφροκυτταρικά καρκινώματα, κλασσικά διαυγοκυτταρικά, θηλώδη νεφροκυτταρικά και ογκοκυτταρικοί όγκοι	λακιώματα προσώπου	αυτόματοι πνευμοθώρακες
Tuberous sclerosis	TSC1 Hamartin TSC2 Tuberin	9q34 16p13	Πολλαπλά, αμφοτερόπλευρα αγγειομυολιπώματα και λεμφαγγειολειομυωμάτωση	Αγγειοϊνώματα και υπονύχια ινώματα	Καρδιακά ραβδομυώματα, αδενωματώδεις πολύποδες του λεπτού εντέρου, πνευμονικές και νεφρικές κύστεις, υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα
Μετάθεση χρωμοσώματος 3	Άγνωστη		Πολλαπλά αμφοτερόπλευρα διαυγοκυτταρικά νεφροκυτταρικά καρκινώματα	-	-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. WHO classification of tumours of the digestive tract. IARC Press, Lyon, 2010.
2. Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:919–932.
3. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen HJ: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999, 81:214–218.
4. Lynch HT, de la Chapelle A: Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999, 36:801–818.
5. Watson P, Lynch HT: The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer Res* 1994, 14:1635–1639.
6. Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P, et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995;346:1200–1201.
7. Jass JR, Pokos V, Arnold JL, et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med* 1996;74:547–551.
8. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009;137:404–409.
9. B. Iacopetta, F. Grieco, and B. Amanuel, “Microsatellite instability in colorectal cancer,” *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, vol. 6, no. 4, pp. 260–269, 2010.
10. C. R. Boland, S. N. Thibodeau, S. R. Hamilton et al. “A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of

- international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer,” *Cancer Research*, vol. 58, no. 22, pp. 5248–5257, 1998.
11. N. Suraweera, A. Duval, M. Reperant et al., “Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR,” *Gastroenterology*, vol. 123, no. 6, pp. 1804–1811, 2002.
 12. J. G. Herman, A. Umar, K. Polyak et al., “Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95, no. 12, pp. 6870–6875, 1998.
 13. X. Bessa, B. Balleste, M. Andreu et al., “A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 6, no. 2, pp. 206–214, 2008.
 14. Musulen E, Blanco I, Carrato C, Fernandez-Figueras MT, Pineda M, Capella G, Ariza A. Usefulness of epithelial cell adhesion molecule expression in the algorithmic approach to Lynch syndrome identification. *Hum Pathol.* 2012 Sep 28. pii: S0046-8177(12)00225-0. doi: 10.1016/j.humpath.2012.06.006. [Epub ahead of print]
 15. Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, Thomas BC, Mensink KA, Gallinger S, Holter S, Newcomb PA, Potter JD, Jenkins MA, Hopper JL, Long TI, Weisenberger DJ, Haile RW, Casey G, Laird PW, Le Marchand L, Thibodeau SN. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn.* 2011 Jan;13(1):93-99. Epub 2010 Dec 23.
 16. Centelles JJ. General aspects of colorectal cancer. *ISRN Oncol.* 2012;2012:139268. doi: 10.5402/2012/139268. Epub 2012 Nov 14.
 17. You JF, Buhard O, Ligtenberg MJ, Kets CM, Niessen RC, Hofstra RM, Wagner A, Dinjens WN, Colas C, Lascols O, Collura A, Flejou JF, Duval A, Hamelin R. Tumours with loss of MSH6 expression are MSI-H when screened with a pentaplex of five mononucleotide repeats. *Br J Cancer.* 2010 Dec 7;103(12):1840-1845.
 18. Walsh, Daniel D Buchanan, Sally-Ann Pearson, Mark Clendenning, Mark A Jenkins, AungKo Win, Rhiannon J Walters, Kevin Spring, Belinda Nagler, Erika Pavluk, Sven T Arnold, Jack Goldblatt, Jill George, Graeme Suthers, Kerry Phillips, John L Hopper, Jeremy R Jass, John A Baron, Dennis Ahnen, Stephen Thibodeau, Noralane Lindor, Susan Parry, Neal Walker, Christophe Rosty, Joanne P Young *Mod Pathol*. Immunohistochemical Testing of Conventional Adenomas for Loss of Expression of Mismatch Repair proteins in Lynch Syndrome Mutation Carriers: a Case Series from the Australasian Site of the Colon Cancer Family. *Mod Pathol.* 2012 May; 25(5): 722–730.
 19. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO classification of tumours of the Breast. IARC Press, Lyon, 2012.
 20. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 January ; 21(1): 134–147. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
 21. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.
 22. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011 Feb;5(1):5-23. Epub 2010 Nov 24.
 23. DeLellis AR, Lloyd VR, Heitz PU, Eng C. World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics of tumors of Endocrine Organs, IARC Press, Lyon, 2004.

24. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Classification of Tumors of the Central Nervous System. 4th edition, IARC Press, Lyon, 2007.
25. Eble JN, Sauter G, Epstein JN, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC press, Lyon, 2004.

Κληρονομικότητα και Αιματολογικά νοσήματα. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια/πολλαπλούν μυέλωμα

Σ. Δελήμπαση¹, Ε. Ξένου²

¹ Επιμελήτρια Α', ² Ειδικευόμενη Ιατρός
Αιματολογική Κλινική-Λεμφωμάτων-ΜΜΟ Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Σωσάνα Δελήμπαση

Τηλ.: 2132041721

E-mail: sodeli@yahoo.com

Περίληψη

Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημασίας (MGUS), είναι από τις πιο συνηθισμένες προκαρκινικές οντότητες στο γενικό πληθυσμό. Η αιτία του MGUS και του πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ) είναι άγνωστη. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση MGUS σε συγγενείς ασθενών με λεμφικές και πλασματοκυτταρικές κακοήθειες, θέτοντας την υπόνοια ύπαρξης κοινών υποκείμενων γενετικών επιδράσεων. Τα τελευταία χρόνια επιπλέον μελέτες εξετάζουν παράγοντες κινδύνου και βιολογικά χαρακτηριστικά που μπορεί να ενέχονται στην κληρονομικότητα του MGUS και του ΠΜ. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 318-323, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: μονοκλωνική γαμμαπάθεια, ΠΜ, βιολογικά χαρακτηριστικά κληρονομικότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημασίας (MGUS) είναι μία από τις πιο συνηθισμένες προκαρκινικές οντότητες. Είναι ο πρόδρομος του πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ) και άλλων πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών. Το MGUS χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό <3g/dl, μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών <10% και απουσία κλινικών εκδηλώσεων δηλ. υπερασβεστιαμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, αναιμίας, και/ή οστικών αλλοιώσεων, που μπορούν να αποδοθούν σε πλασματοκυτταρική δυσκρασία (1).

Περίπου το 3% του γενικού πληθυσμού άνω των 50 ετών έχει MGUS. Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία, κυμαινόμενη από 1.7% στις ηλικίες από 50-59, έως και >5% στις ηλικίες 70 ετών και άνω. Ο ρυθμός εξέλιξης του MGUS είναι 1% το χρόνο. Το MGUS είναι συχνότερο στους άνδρες. Οι Ασιάτες έχουν μικρότερη επίπτωση MGUS από τους Καυκάσιους, ενώ οι Αφρικανικής καταγωγής φαίνεται ότι έχουν 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη επίπτωση από τους λευκούς. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των φυλών μπορεί να σημαίνουν πιθανές διαφορές σε περιβαλλοντικούς και/ή γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη MGUS (2). Λίγες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση ΠΜ σε συγγενείς ασθενών με ΠΜ. Από πρόσφατες μελέτες προκύπτει ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση MGUS σε οικογένειες που έχουν >1 ασθενή με λεμφική ή πλασματοκυτταρική δυσκρασία. Επίσης γίνεται προσπάθεια να συσχετισθεί η ύπαρξη και άλλων στερεών όγκων σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Σε πρόσφατες μελέτες εξετάζονται πιθανοί μηχανισμοί και μονοπάτια που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών σε κάποιες οικογένειες. Στη συνέχεια θα επιχειρηθεί μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το οικογενές MGUS και το ΠΜ καθώς και μελλοντικές κατευθύνσεις με ερευνητικό ενδιαφέρον.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ MGUS ΚΑΙ ΠΜ

Οι περισσότερες μελέτες αφορούν οικογένειες με πολλαπλές περιπτώσεις ΠΜ, MGUS και άλλων αιματολογικών κακοηθειών και οι περισσότερες από αυτές έχουν γίνει σε οικογένειες της λευκής φυλής. Μία από τις πρώτες σημαντικές μελέτες περιλαμβάνει 8 οικογένειες με 2 πάσχοντες από μονοκλωνική γαμμαπάθεια (MGUS, ΠΜ, ή Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, WM). Ελέγχθηκαν οι συγγενείς 2 γενεές πριν τον πάσχοντα, καθώς και οι συγγενείς των επόμενων γενεών που ήταν άνω των 20 ετών. Έτσι συγκεντρώθηκαν 4370 μέλη της οικογένειας. Σύνδεση αυτών των μελετών με το Icelandic Cancer Registry, ανέδειξε 22 πάσχοντες από μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Από τα 4370 μέλη της οικογένειας 350 συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού έδωσαν ορό για περαιτέρω έλεγχο, αποκαλύπτοντας άλλες 9 περιπτώσεις μονοκλωνικής γαμμαπάθειας. Μελέτες σαν αυτή έθεσαν σοβαρά την υποψία της κληρονομικότητας όσον αφορά τις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, αλλά δεν μπορούσαν να απαντήσουν σαφώς στο ερώτημα αν δεν επρόκειτο για τυχαίο εύρημα, διότι δεν εξετάστηκε πληθυσμός αναφοράς (3,4).

Η μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα που έδωσε συγκριτικά αποτελέσματα, ήταν μία έρευνα που έγινε σε Σουηδούς και εξέτασε τον αυξημένο κίνδυνο πλασματοκυτταρικών και λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών σε συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με και χωρίς MGUS. Αυτή η έρευνα συμπεριέλαβε 14261 συγγενείς, 4458 ασθενών με MGUS και βρήκε αυξημένο κίνδυνο MGUS ανάμεσα στους συγγενείς των πασχόντων, σε σύγκριση με 58387 συγγενείς ατόμων χωρίς MGUS (σχετικός κίνδυνος [RR] = 2.8;95% CI, 1.4-5.6). Επιπρόσθετα αυξημένος κίνδυνος για ΠΜ βρέθηκε σε συγγενείς ασθενών με MGUS. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν την ύπαρξη γενετικών προδιαθεσικών παραγόντων ή από κοινού μοιραζόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων ή και τα δύο (5).

Μία παρόμοια μελέτη έγινε στη Mayo Clinic για να εκτιμηθεί η επίπτωση του MGUS στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΜ και MGUS. Μελετήθηκαν συγγενείς 232 ασθενών με ΠΜ και 97 με MGUS. Εξετάστηκαν δείγματα από 911 συγγενείς με ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ορού. MGUS αποκαλύφθηκε στο 6 % των συγγενών. Με τη χρήση της μελέτης επίπτωσης του MGUS στο Olmsted County, βρέθηκε ότι οι συγγενείς είχαν αυξημένη επίπτωση MGUS με risk ratio 2.6 (95% CI, 1.9-3.4) σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αυτός αφορούσε και τους συγγενείς των ασθενών με ΠΜ και αυτών με MGUS. Η επίπτωση του MGUS στους συγγενείς πρώτου βαθμού δεν διέφερε ως προς τον ισότυπο της παραπρωτεΐνης του ασθενούς. Επίσης φάνηκε ότι η επίπτωση του MGUS αυξανόταν με την ηλικία, όπως και στον πληθυσμό αναφοράς. Αντίθετα με άλλες μελέτες στη συγκεκριμένη όλοι οι συγγενείς των πασχόντων από MGUS καθώς και οι συγγενείς του πληθυσμού αναφοράς ελέγχθηκαν για MGUS. Για το λόγο αυτό η μελέτη παρείχε ισχυρή απόδειξη ότι ο κίνδυνος MGUS ήταν σημαντικά αυξημένος στους συγγενείς πρώτου βαθμού των πασχόντων (6).

Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε λευκούς. Ωστόσο υπάρχουν και μερικές σε Αφροαμερικανούς που με τα αποτελέσματα τους μπορούν να υποστηρίξουν κάποια κληρονομική προδιάθεση. Στη μελέτη μίας οικογένειας αναφέρονται 5 άτομα με ΠΜ και 3 με MGUS σε 2 γενεές. Ένα από τα μέλη της οικογένειας είχε απογόνους με 2 διαφορετικές συντρόφους που ανέπτυξαν ΠΜ και MGUS (7). Μία άλλη έρευνα επικεντρώθηκε στην εξέταση των συγγενών 6 Αφροαμερικανών με ΠΜ και 2 με MGUS. Από τους 58 συγγενείς πρώτου βαθμού 21 βρέθηκαν να έχουν κάποια πλασματοκυτταρική δυσκρασία (12 ΠΜ, 8 MGUS, 1 αμυλοείδωση). Παρά το μικρό μέγεθος αυτών των μελετών και την απουσία πληθυσμών σύγκρισης και οι δύο υποδεικνύουν υποκείμενους γενετικούς παράγοντες που μπορεί να παίζουν ρόλο στην ευαισθησία των Αφροαμερικανών.

ΟΙΚΟΓΕΝΕΣ MGUS ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΛΕΜΦΟΥΨΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μερικές υποκατηγορίες MGUS έχουν συνδεθεί με άλλες διαταραχές εκτός του ΠΜ, όπως το IgM MGUS με τη μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (WM). Έτσι πραγματοποιήθηκαν μερικές μελέτες, που εξετάζουν το MGUS μαζί με τη συνύπαρξη άλλων λεμφοΰπερπλαστικών διαταραχών στην ίδια οικογένεια. Μία μεγάλη σουηδική μελέτη επεδίωξε να καθορίσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοΰπερπλαστικής διαταραχής σε μια οικογένεια που οι συγγενείς πρώτου βαθμού έπασχαν από WM ή λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL). Μελετήθηκαν 1539 ασθενείς με WM και 605 με LPL που διαγνώσθηκαν από το 1958 μέχρι το 2005, καθώς και 8279 άτομα ως πληθυσμός αναφοράς. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών (n=6177) και του πληθυσμού αναφοράς (n=24609), συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι συγγενείς των ασθενών βρέθηκε ότι είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη WM/LPL, non-Hodgkin λεμφώματος, χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και MGUS (8). Σε μία προηγούμενη σουηδική μελέτη που έγινε σε συγγενείς 4458 ασθενών με MGUS βρέθηκε αυξημένη επίπτωση άλλων λεμφοΰπερπλαστικών διαταραχών πέραν του ΠΜ και του MGUS. Βρέθηκε αυξημένη επίπτωση WM/LPL και ΧΛΛ. Επιπλέον οι συγγενείς των ασθενών με IgA/IgG MGUS είχαν αυξημένο κίνδυνο για LPL και WM, ενώ οι συγγενείς των ασθενών με IgM MGUS είχαν αυξημένο κίνδυνο μόνο για ΧΛΛ (9). Μία άλλη σουηδική μελέτη εξέτασε τον κίνδυνο ανάπτυξης στερεών όγκων στους συγγενείς ασθενών με MGUS. Η μελέτη εξέτασε 4458 ασθενείς με MGUS και 17 505 μάρτυρες καθώς και τους συγγενείς πρώτου βαθμού (14 621 και 58 387 αντίστοιχα). Οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με MGUS φάνηκε να έχουν αυξημένη επίπτωση για συμπαγείς όγκους με μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου κύστεως, μελανώματος και καρκίνου του πνεύμονος. Το μειονέκτημα αυτής της μελέτης είναι πως οι ασθενείς με MGUS δεν ανευρέθηκαν μετά από screening του πληθυσμού, αλλά η διάγνωση έγινε όταν οι ασθενείς επισκέφτηκαν το γιατρό για κάποια άλλη πάθηση (10). Συμπερασματικά η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταδεικνύει ότι εκτός από το ΠΜ και άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, οι συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες έχουν 2-4 φορές αυξημένο κίνδυνο για λεμφοΰπερπλαστικά νοσήματα όπως LPL/WM και ΧΛΛ ανάλογα με τον τύπο της παραπρωτεΐνης στον ασθενή. Αντίθετα δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση στερεών όγκων.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ MGUS ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΩΝ

Ανάλυση συσχέτισης στο σύνολο του γονιδιώματος

Λίγες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν εξερευνήσει τη γενετική επίδραση στο MGUS. Μία τέτοια μελέτη έχει μελετήσει 11 οικογένειες ασθενών με WM. Από τα 122 μέλη των οικογενειών που μελετήθηκαν, 10 ήταν επιβεβαιωμένες περιπτώσεις IgM MGUS και 34 επιπλέον είχαν WM. Οι ερευνητές γονοτύπησαν και ανέλυσαν 1058 δείκτες μικροσυστοιχιών χρησιμοποιώντας παραμετρικές και μη παραμετρικές μεθόδους. Σε μία ανάλυση όπου οι ασθενείς με MGUS και WM είχαν σημειωθεί ως "επηρεασμένοι" βρέθηκε συσχέτισμός με τα χρωμοσώματα 1q και 4q. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτή η πληροφορία μπορεί να είναι χρήσιμη στο να αναγνωριστούν γονίδια που λειτουργούν ως προδιαθεσικοί παράγοντες και για τις δύο οντότητες. Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα είναι πρώιμα και μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί σε αυτές τις περιοχές γονίδια ούτε για το MGUS ούτε για WM (11).

Βιολογικοί παράγοντες και οικογενές MGUS

Μία πρόσφατη σειρά μελετών των Grass και συν έδειξε ότι η υπερφωσφορυλίωση των παραπρωτεϊνών συνδέεται με το οικογενές και με το μη οικογενές MGUS. Σε μία μελέτη

συλλέχθηκαν δείγματα ορών από 252 ασθενείς με MGUS/ΠΜ και από 252 υγιείς μάρτυρες. Το Paratag-7 (P-7), ένας από τους στόχους των IgA και IgG paratag πρωτεϊνών με άγνωστη λειτουργία αναλύθηκε με DNA sequencing, SDS PAGE και Western blotting. Δεν φάνηκαν σημαντικές μεταλλάξεις στο P-7 σε καμία περίπτωση. Ωστόσο οι 35 από τους 252 ασθενείς(13.9%) είχαν υπερφωσφορυλίωση του P-7 και μία ειδική P-7 πρωτεΐνη. Σε αυτή τη μελέτη μελετήθηκαν 8 οικογένειες(7 με ΠΜ, 1 με 2 περιπτώσεις MGUS).Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτή η υπερφωσφορυλίωση κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα. Οι ερευνητές προτείνουν ότι η υπερφωσφορυλίωση μπορεί να επάγει αυτοανοσία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη MGUS ή ΠΜ (12). Όταν εξετάστηκαν 161 ασθενείς με IgM MGUS ή WM από 3 κέντρα, ο ορός 18 ασθενών (11%) αντέδρασε θετικά για P-7 ενώ μόνο 4 (2%) αντέδρασε θετικά από τους υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα οδήγησαν τους ερευνητές να συμπεράνουν ότι αυτός ο δείκτης συνδέεται με 6.2 φορές αυξημένο κίνδυνο (P=0.001) για IgM MGUS ή WM. Ερευνώντας περαιτέρω τους 161 ασθενείς, ανακαλύφθηκαν 4 οικογένειες με πολλαπλές περιπτώσεις με MGUS/WM. Και οι 25 συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού εξετάστηκαν και βρέθηκαν να έχουν υπερφωσφορυλιωμένο P-7. Το υπερφωσφορυλιωμένο P-7 φάνηκε ότι κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα (13). Μία τελική μελέτη έγινε για να προσδιορίσει τη επίπτωση του υπερφωσφορυλιωμένου P-7 σε οικογένειες με ιστορικό MGUS/ΠΜ. Μελετώντας 31 υγιείς και 10 ασθενείς με MGUS/ΠΜ από 4 οικογένειες, οι Grass και συν βρήκαν ότι το υπερφωσφορυλιωμένο P-7 ήταν ο στόχος για τις paratag πρωτεΐνες στα μέλη 2 οικογενειών. Επίσης βρέθηκε ότι η paratag πρωτεΐνη-8 (P-8) ήταν οντογονικός στόχος για 4 άτομα μίας άλλης οικογένειας. Αυτή η παραπρωτεΐνη ήταν επίσης υπερφωσφορυλιωμένη και κληρονομείτο κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα. Επιπλέον υπερφωσφορυλιωμένες paratag πρωτεΐνες βρέθηκαν και σε άλλους ασθενείς, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η υπερφωσφορυλίωση των paratag πρωτεϊνών μπορεί να αποτελεί το υπόστρωμα της παθογένειας των MGUS/ΠΜ και η υπερφωσφορυλίωση των P-7, P-8 μπορεί να είναι πιο εμφανής στο οικογενές ΠΜ/MGUS (14). Οι παραπάνω μελέτες έχουν περιορισμούς γιατί δεν συγκρίνουν συστηματικά την επίπτωση της υπερφωσφορυλιωμένης P-7 ή P-8 στο σποραδικό έναντι του οικογενούς MGUS/ΠΜ σε καλά καθορισμένες κοορτές. Για το λόγο αυτό χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

Υπεραπαντητικά Β λεμφοκύτταρα

Ένας από τους προτεινόμενους φαινότυπους που μπορεί να υπάρχει στο MGUS είναι αυτός του υπεραπαντητικού Β λεμφοκυττάρου, που εμφανίζεται όταν το μιτογόνο rokeweed προστεθεί in vitro προκαλώντας αυξημένη παραγωγή IgG, IgA και IgM. Άτομα από 8 οικογένειες με πολλαπλές περιπτώσεις MGUS/ΠΜ εξετάστηκαν για τον παραπάνω φαινότυπο. Από τα 62 υγιή μέλη της οικογένειας, 7 ήταν IgG υπεραπαντητές, 4 ήταν IgM και 1 IgG και IgM. Οκτώ από αυτούς ανήκαν σε μία οικογένεια, 2 σε μία άλλη και 2 σε 2 διαφορετικές οικογένειες. Επιπλέον, 10 είχαν αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων, αλλά όχι αρκετή για να ταξινομηθούν ως υπεραπαντητές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τα υπεραπαντητικά Β λεμφοκύτταρα θα μπορούσαν να αποτελούν ένα υποθετικό φαινότυπο για τις οικογενείς μονοκλωνικές γαμμαπάθειες. Έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί αποτελούν τη βάση για την παραγωγή μονοκλωνικών πληθυσμών πλασματοκυττάρων σε μέλη της ίδιας οικογένειας που μοιράζονται ένα κληρονομούμενο υπεραπαντητικό Β λεμφοκυτταρικό φαινότυπο (4).

Γενετική ποικιλομορφία σχετιζόμενη με το ΠΜ

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες γενετικής ποικιλομορφίας και MGUS ή για την εξέλιξή του σε ΠΜ αρκετές μελέτες έχουν γίνει για τη γενετική επιδημιολογία του ΠΜ. Αυτές ποικίλουν από αρχικές μελέτες περιοχών ελλείψεων και αυξήσεων ,απώλειας ετεροζυγωτίας μέχρι την

πρώτη μελέτη όλου του γονιδιώματος (genome –wide association study), (GWAS) του ΠΜ και τις μελέτες sequencing του DNA του όγκου. Για παράδειγμα σε μία πρόσφατη μελέτη οι Charman και συν εξέτασαν τις αλληλουχίες του γονιδιώματος του όγκου ασθενών με ΠΜ και υγιών μαρτύρων και βρήκαν μεταλλάξεις σε γονίδια κλειδιά, όπως αυτά που ενέχονται στη μεθυλίωση των ιστονών και στο μονοπάτι του NF-kb. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει 30 μελέτες που εξέτασαν τη σύνδεση μεταξύ πολυμορφισμών και κινδύνου ανάπτυξης μυελώματος, εντούτοις λίγες έχουν αναπαραχθεί. Η πιο κατανοητή μελέτη γενετικής ποικιλομορφίας και ΠΜ είναι η πρόσφατη μελέτη GWAS του ΠΜ που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Γερμανία και αφορούσε 1675 ασθενείς και 5903 μάρτυρες. Τρεις νέες περιοχές (loci) αναγνωρίστηκαν και 2 από αυτές φάνηκε να έχουν σημασία στο σύνολο του γονιδιώματος, στο 3p22.1 (rs1052501) και στο 7p15.3 (rs4487645). Η αναγνώριση γενετικών διαφορών στο ΠΜ θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιθανούς θεραπευτικούς στόχους. Όπως αναφέρεται από τους ερευνητές πολύ καλή χαρτογράφηση και λειτουργική ανάλυση είναι απαραίτητη για να καθορίσει τους υποθετικούς θεραπευτικούς στόχους. Παράλληλα τρέχουν πολλές μελέτες επικεντρώνοντας σε υποψήφιους πολυμορφισμούς ενός μόνο νουκλεοτιδίου σε γονίδια, συμπεριλαμβανομένων της επιδιόρθωσης του DNA και της ανοσοολογικής απάντησης. Ωστόσο απαραίτητη είναι η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων σε περισσότερους αρρώστους (15,16,17).

Κοινή γενετική προδιάθεση

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, οι μελέτες δείχνουν συγκέντρωση MGUS με ΧΛΛ, LPL/WM, και NHL και ΠΜ με ΟΛΛ και ΧΛΛ σε οικογένειες. Ο αυξημένος κίνδυνος αιματολογικών κακοηθειών, ιδίως Β κυτταρικής προέλευσης, στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΜ και MGUS υποστηρίζει την ύπαρξη κοινής γενετικής προδιάθεσης.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Πολλές πλευρές του οικογενούς MGUS και του ΠΜ χρήζουν συνεχούς διερεύνησης. Θα πρέπει αρχικά να διερευνηθεί η αυξημένη επίπτωση του MGUS και του ΠΜ στα άτομα της αφρικανικής φυλής. Δεύτερον πρέπει επίσης να αναγνωριστούν γονίδια που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτες προδιάθεσης για τη ανάπτυξη MGUS ή ΠΜ, όπως στη μελέτη GWAS. Τρίτον χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για τα υπεραπαντητικά Β λεμφοκύτταρα και για την υπερφωσφορυλιωμένη P-7, διότι η πιστοποίηση αυτών των ευρημάτων θα μπορούσε να έχει κλινική εφαρμογή στον έλεγχο των μελών μιας οικογένειας. Τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καλύτερη κλινική αντιμετώπιση του οικογενούς MGUS και του ΠΜ, καθώς και στην αναγνώριση πιθανών νέων θεραπευτικών στόχων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma, and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121(5):749-757.
2. Kyle R, Therneau T, Rajkumar S, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-1639.
3. Bizzaro N, Pasini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in 5 siblings. *Haematologica.* 1990; 75(1):58-63.
4. Steingrimsdottir H, Einarsdottir H, Haraldsdottir V, Ogmundsdottir H. Familial monoclonal gammopathy: hyper-responsive B cells in unaffected family members. *Eur J Haematol.* 2011; 86(5):396-404.

5. Landgren O, Kristinsson S, Goldin L, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood*. 2009; 114(4):791-795.
6. Vachon C, Kyle R, Therneau T, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114(4):785-790.
7. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 2006; 107(3):904-906.
8. Kristinsson S, Bjorkholm M, Goldin L, McMaster M, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008; 112(8):3052-3056.
9. Lindqvist E, Goldin L, Landgren O, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood*. 2011; 118(24):6284-6291.
10. Kristinsson S, Goldin L, Bjorkholm M, Turesson I, Landgren O. Risk of solid tumors and myeloid hematological malignancies among first-degree relatives of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2009; 94(8):1179-1181.
11. McMaster M, Goldin L, Bai Y, et al. Genomewide linkage screen for Waldenstrom macroglobulinemia susceptibility loci in high-risk families. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(4):695-701.
12. Grass S, Preuss K, Ahlgrimm M, et al. Association of a dominantly inherited hyperphosphorylated paraprotein target with sporadic and familial multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(10):950-956.
13. Grass S, Preuss K, Pfreundschuh M. Autosomaldominant inheritance of hyperphosphorylated paratag-7. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1):12.
14. Grass S, Preuss K, Wikowicz A, et al. Hyperphosphorylated paratarg-7: a new molecularly defined risk factor for monoclonal gammopathy of undetermined significance of the IgM type and Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2011; 117(10):2918-2923.
15. Chapman M, Lawrence M, Keats J, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011; 471(7339):467-472.
16. Hosgood H, Baris D, Zhang Y, et al. Genetic variation in cell cycle and apoptosis related genes and multiple myeloma risk. *Leuk Res*. 2009; 33(12):1609-1614.
17. Hayden P, Tewari P, Morris D, et al. Variation in DNA repair genes XRCC3, XRCC4, XRCC5 and susceptibility to myeloma. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(24):3117-3127.

Κληρονομικότητα και νεοπλασμάτα Ενδοκρινών αδένων

Μ. Τζανέλα¹, Α. Ασημακοπούλου²

¹ Επιμελήτρια Α', ² Ειδικευόμενη Ιατρός
Ενδοκρινολογικό Τμήμα - Διαβητολογικό κέντρο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Μαριλένα Τζανέλα

Ενδοκρινολογικό τμήμα – Διαβητολογικό κέντρο

Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Τηλ.2132041825, Fax: 2132041828

E-mail: mtzanel@med.uoa.gr

Περίληψη

Οι νεοπλασίες των ενδοκρινών αδένων που εμφανίζονται με οικογενή κατανομή είναι ιδιαίτερα σπάνιες. Αφορούν κυρίως τον θυρεοειδή, τους παραθυρεοειδείς, τα επινεφρίδια, τα ορμονοπαραγωγά κύτταρα του γαστρεντερικού και την υπόφυση. Χαρακτηρίζονται από ένα αρχικό στάδιο υπερπλασίας των κυττάρων και είναι ενδιαφέρον ότι γενικά έχουν ηπιότερη πορεία από τις αντίστοιχες σποραδικές νεοπλασίες. Επιπλέον, δεδομένου ότι προέρχονται από ορμονοπαραγωγά κύτταρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων χαρακτηρίζονται από έκκριση ορμονών που προκαλούν κλινική συμπτωματολογία, αλλά και αποτελούν ειδικούς νεοπλασματικούς δείκτες, πολύτιμους στην παρακολούθηση των ασθενών. Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς είναι ίσως η πλέον μελετημένη οικογενής ενδοκρινική νεοπλασία. Συναντάται ως οικογενές μυελοειδές ή στα πλαίσια συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN 2). Οφείλεται σε διάφορες μεταλλάξεις του RET πρωτοογκογονιδίου. Το φαιοχρωμοκύττωμα-παραγαγγλίωμα αποτελεί σπάνια νεοπλασία των κυττάρων της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων και των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών παραγαγγλίων και συναντάται στα πλαίσια του συνδρόμου MEN ή άλλων συνδρόμων (νόσος von Hippel–Lindau, νευροϊνωμάτωση τύπου 1, σύνδρομο φαιοχρωμοκυττωμάτων/παραγαγγλίωμάτων σχετιζόμενο με μεταλλάξεις της σουκκινικής δευδρογενάσης, σύνδρομο Carney κ.α). Τα υποφυσιακά αδενώματα μπορεί να είναι οικογενή στα πλαίσια του συνδρόμου MEN 1. Επιπλέον οικογενή υποφυσιακά αδενώματα εμφανίζονται σε οικογένειες με μεταλλάξεις του AIP γονιδίου. Οι νεοπλασίες αυτές παρά την σπανιότητά τους έχουν εξαιρετική σημασία για δύο κυρίως λόγους: Αφενός, δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της νεοπλασματικής διεργασίας δεδομένου ότι στις περισσότερες από αυτές είναι γνωστή η παθογόνος μετάλλαξη. Αφετέρου, σε πολλές περιπτώσεις έχει διαπιστωθεί συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου, ώστε να μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την πρόγνωση. Και βέβαια, ο μοριακός έλεγχος στους απογόνους επιτρέπει σε πολλές περιπτώσεις την πρόληψη και στις υπόλοιπες την έγκαιρη διάγνωση της νεοπλασίας με συχνή παρακολούθηση των φορέων της μετάλλαξης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 324-341, 2013.**

Λέξεις ευρητηρίου: πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία(MEN), RET-πρωτοογκογονίδιο, φαιοχρωμοκύττωμα, παραγαγγλίωμα, γονίδιο AIP

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νεοπλασίες των ενδοκρινών αδένων που εμφανίζονται με οικογενή κατανομή είναι ιδιαίτερα σπάνιες. Αφορούν κυρίως τον θυρεοειδή, τους παραθυρεοειδείς, τα επινεφρίδια, τα ορμονοπαραγωγά κύτταρα του γαστρεντερικού και την υπόφυση. Χαρακτηρίζονται από ένα αρχικό στάδιο υπερπλασίας των κυττάρων και είναι ενδιαφέρον ότι γενικά έχουν ηπιότερη πορεία από τις αντίστοιχες σποραδικές νεοπλασίες. Επιπλέον, δεδομένου ότι

προέρχονται από ορμονοπαραγωγά κύτταρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων χαρακτηρίζονται από έκκριση ορμονών που προκαλούν κλινική συμπτωματολογία, αλλά και αποτελούν ειδικούς νεοπλασματικούς δείκτες, πολύτιμους στην παρακολούθηση των ασθενών.

Στην περίπτωση ανάπτυξης ενδοκρινικών νεοπλασμάτων στα πλαίσια οικογενούς συνδρόμου οι μεταλλάξεις που ευθύνονται για την νόσο κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και ανευρίσκονται στο γενετικό υλικό όλων των κυττάρων του πάσχοντα. Επίσης οι περισσότερες καταστάσεις συνδέονται με την απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, εκτός από την οικογενή μορφή του μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς και του MEN2 που συνδέονται με την ενεργοποίηση του RET ογκογονιδίου.

ΜΥΕΛΟΕΙΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς είναι ίσως η πλέον μελετημένη οικογενής ενδοκρινική νεοπλασία. Αποτελεί το 5-10% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων ενώ μια εστία μυελοειδούς Ca θυρεοειδούς μπορεί να ανευρεθεί τυχαία στο 0.5-1% των θυρεοειδεκτομών για πολυοζώδη βρογχοκήλη. Προέρχεται από τα παραθυλακίωδη ή C κύτταρα του θυρεοειδή, τα οποία έχουν νευροενδοκρινική προέλευση (εμβρυϊκή νευρική ακρολοφία) και παράγουν καλσιτονίνη. Στο 25% των περιπτώσεων είναι οικογενές.

Το κληρονομούμενο ΜΚΘ παρουσιάζεται με τρεις υποτύπους α) ως μορφή της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN2A, β) της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN2B και γ) ως οικογενές (FMTC). Στον κληρονομικό τύπο ΜΚΘ οι όγκοι διαγιγνώσκονται αρκετά νωρίτερα, ακόμη και σε παιδιά, τείνουν δε να είναι πολυεστιακοί και αμφοτερόπλευροι (1). Της εμφάνισης του καρκίνου προηγείται πάντα υπερπλασία C κυττάρων, που θεωρείται προκαρκινική κατάσταση (2).

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ RET-ΟΓΚΟΓΟΝΟΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Για την εμφάνιση των κληρονομικών μορφών υπεύθυνες είναι διάφορες μεταλλάξεις, που παρατηρούνται στο RET (REarranged during Transfection) πρωτο-ογκογονίδιο (3).

Το RET κωδικοποιεί ένα μεμβρανικό υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης, που εκφράζεται κυρίως στα πρόδρομα κύτταρα της νευρικής ακολουθίας και παίζει ρόλο κλειδί στην κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση και επιβίωση των κυττάρων. Το RET είναι απαραίτητο για την πρώιμη ανάπτυξη του συμπαθητικού, παρασυμπαθητικού και εντερικού νευρικού συστήματος. Ταξινομείται ως πρωτο-ογκογονίδιο διότι μια πειραματικά επαγόμενη ή τυχαία υπερδραστήρια μετάλλαξη ενός μόνο αλληλόμορφου του γονιδίου μπορεί να οδηγήσει σε νεοπλασματική μετατροπή του. Υπερδραστήριες μεταλλάξεις του απαντώνται σε ένα αριθμό καρκίνων συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου MEN2 και του οικογενούς ΜΚΘ.

Το RET εκφράζεται σε μια ποικιλία νευρικών κυττάρων μεταξύ των οποίων τα C κύτταρα του θυρεοειδή και της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων. Το ανθρώπινο RET γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10 και αποτελείται από 21 εξόνια. Κωδικοποιεί ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα τυροσινικής κινάσης, που χαρακτηρίζεται από τρία διαφορετικά τμήματα: α) το εξωκυττάριο, το οποίο αποτελεί την περιοχή πρόσδεσης ενός συνδέτη (π.χ. ενός αυξητικού παράγοντα), αποτελείται από μια περιοχή που περιέχει μόρια προσκόλλησης (περιοχή ομοιάζουσα τις καντρίνες) και μια περιοχή πλούσια σε κυστεΐνη. β) το

διαμεμβρανικό τμήμα και γ) το ενδοκυττάριο τμήμα το οποίο παρουσιάζει δραστηριότητα κινάσης.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΟΥ RET

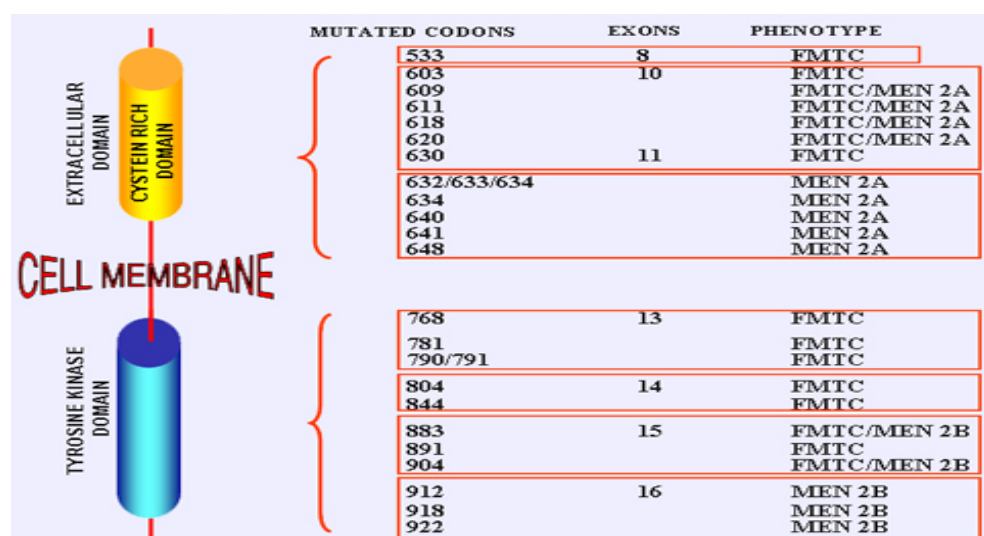
Στο MEN2A οι μεταλλάξεις είναι κατά το πλείστον εντοπισμένες στα εξόνια 10 και 11 της εξωκυττάριας περιοχής του RET πρωτο-ογκονιδίου (Εικόνα 1).

Λιγότερο συχνά οι μεταλλάξεις αφορούν τα εξόνια 16, 13, 14, 15 και 8. Μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 634 είναι οι πιο συχνές και απαντώνται στο 85% των ασθενών με MEN 2A και στο 30% των ασθενών με οικογενές ΜΚΘ. Οι μεταλλάξεις μπορεί επίσης να αφορούν την περιοχή της τυροσινικής κινάσης και απαντώνται στο σύνδρομο MEN2A. Στο οικογενές ΜΚΘ οι πιο συχνές μεταλλάξεις αφορούν την εξωκυττάρια πλούσια σε κυστεΐνη περιοχή (90% των πασχόντων) και λιγότερο την περιοχή της καντερίνης και της τυροσινικής κινάσης. Το MEN2B συνήθως προκαλείται από μεταλλάξεις στα εξόνια 15 και 16 και όλες αφορούν την περιοχή της κινάσης της τυροσίνης.

Στο 50% των ασθενών με MEN 2B μπορούν να εμφανισθούν de novo μεταλλάξεις του RET. Έτσι πολλοί ασθενείς με MEN 2B δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

Είναι ενδιαφέρον ότι μερικές γαμετικές μεταλλάξεις του RET, όπως η μετάλλαξη στο κωδικόνιο 804, μπορούν να εμφανισθούν με μια ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων που μπορεί να αφορούν εμφάνιση της νόσου σε μεγάλη ηλικία και με μια σχετικά ήπια πορεία ή μερικές φορές περισσότερο επιθετική νόσο. Για να εμφανισθεί σύνδρομο MEN 2, οι ανωτέρω αναφερόμενες μεταλλάξεις είναι απαραίτητο να είναι είτε ομοζυγώτες ή εάν είναι ετεροζυγώτες χρειάζονται μια δεύτερη γαμετική ή σωματική μετάλλαξη του RET, που μπορεί να ερμηνεύσει τη διαφορετική κλινική πορεία.

Σωματικές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου RET μπορεί να εντοπισθούν και στο σποραδικό ΜΚΘ. Περιορίζονται στα C κύτταρα και είναι παρούσες στο 40-50% των σποραδικών ΜΚΘ. Αναφέρεται ότι ασθενείς με σποραδικό ΜΚΘ που παρουσιάζουν μια σωματική μετάλλαξη στο RET του όγκου έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με εκείνους που έχουν αρνητικό RET όγκο (4).



MUTATED CODONS	EXONS	PHENOTYPE
533	8	FMTC
603	10	FMTC
609		FMTC/MEN 2A
611		FMTC/MEN 2A
618		FMTC/MEN 2A
620		FMTC/MEN 2A
630	11	FMTC
632/633/634		MEN 2A
634		MEN 2A
640		MEN 2A
641		MEN 2A
648		MEN 2A
768	13	FMTC
781		FMTC
790/791		FMTC
804	14	FMTC
844		FMTC
883	15	FMTC/MEN 2B
891		FMTC
904		FMTC/MEN 2B
912	16	MEN 2B
918		MEN 2B
922		MEN 2B

Εικόνα 1. Γνωστές μεταλλάξεις του RET-ογκογονιδίου και φαινότυποι

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η επιθετικότητα της νόσου συνδέεται με την κλινική εικόνα, με το εάν πρόκειται για σποραδική ή οικογενής μορφή και τον τύπο της μετάλλαξης του RET. Αυτό είναι πολύ σημαντικό καθώς αποτελεί προβλεπτικό δείκτη της πορείας της ασθένειας και καθορίζει τον χρόνο και το εύρος της χειρουργικής επέμβασης στον τράχηλο.

Από το 1993 ο έλεγχος των RET γαμετικών μεταλλάξεων έχει καθιερωθεί για τον εντοπισμό της κληρονομικής φύσης ενός μυελοειδούς όγκου. Οι γενετικές δοκιμασίες για έλεγχο μεταλλάξεων του RET γονιδιώματος έχουν μεγάλη ευαισθησία (ως 100%) και ειδικότητα αναγνώρισης των ατόμων με μεταλλάξεις. Ο γενετικός έλεγχος για τη διαπίστωσή των μεταλλάξεων πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με θετικό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου καθώς και σε εκείνους με υπερπλασία των C κυττάρων. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων γίνεται στο DNA των λευκών αιμοσφαιρίων από περιφερικό αίμα. Σε περίπτωση που σε κάποιο ασθενή διαπιστωθεί μετάλλαξη του RET, ο έλεγχος πρέπει να επεκταθεί στους συγγενείς πρώτου βαθμού διότι υπάρχει 50% κίνδυνος να είναι φορείς μεταλλάξεων. Μέλη οικογενειών, τα οποία διαπιστώνεται ότι έχουν κληρονομήσει την RET μετάλλαξη, είναι υποψήφια για προφυλακτική θυρεοειδεκτομή διότι είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα αναπτύξουν ΜΚΘ κάποια στιγμή της ζωής τους και συνήθως πριν την ηλικία των 30 ετών. Ο γενετικός έλεγχος για RET μεταλλάξεις ενδείκνυται, επίσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν τη σποραδική μορφή της νόσου.

Ο συνιστώμενος χρόνος για την προφυλακτική θυρεοειδεκτομή, ανάλογα με την θέση της μετάλλαξης φαίνεται στον πίνακα 1, καθώς και ο συνιστώμενος τρόπος παρακολούθησης (5).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η μέτρηση της καλσιτονίνης του ορού είναι ο πιο ειδικός και ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση του ΜΚΘ. Αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης ορού σε συνδυασμό με υπεραπάντηση στις δοκιμασίες διέγερσης σχετίζεται πάντα με ΜΚΘ (6). Προεγχειρητική βασική ή διεγερμένη τιμή καλσιτονίνης $\geq 100\text{pg/ml}$ θα πρέπει να θεωρείται ύποπτη για ΜΚΘ (Πίνακας 2).

Πίνακας 1. Αντιμετώπιση-Παρακολούθηση των φορέων των μεταλλάξεων του RET

ΣΗΜΕΙΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ	ΕΞΩΝΙΟ 13,14,15	ΕΞΩΝΙΟ 10	ΕΞΩΝΙΟ 11
ΗΛΙΚΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ	ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 5 ΕΤΩΝ	ΙΣΩΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 5ΕΤΩΝ	ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 5 ΕΤΩΝ
ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΚΘ ΣΕ Ν1(ΗΛΙΚΙΑ)	10 ΕΤΩΝ	21 ΕΤΩΝ	5 ΕΤΩΝ
ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΚΘ (U/S,CT)	>3-5	>3-5	>3-5
ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΦΑΙΟ	ΑΠΟ 20 ΕΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	ΑΠΟ 20 ΕΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	ΑΠΟ 20 ΕΤΩΝ ΕΤΗΣΙΩΣ
ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΥΠ	ΑΠΟ 20 ΕΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	ΑΠΟ 20 ΕΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	ΑΠΟ 20 ΕΤΩΝ ΕΤΗΣΙΩΣ

Πίνακας 2. Εκτίμηση δοκιμασίας διέγερσης στη διάγνωση του ΜΚΘ

<u>Μέγιστη τιμή καλσιτονίνης στη δοκιμασία διέγερσης (ng/lt)</u>	<u>Κλινική σημασία</u>
<10	Απουσία νόσου
10-100	Πιθανά ψευδώς θετικά
100-500	Πιθανά υπερπλασία C-κυττάρων
500-1000	Πιθανά μυελοειδές
>1000	Μυελοειδές

Πρόσφατα η Ευρωπαϊκή Θυρεοειδολογική Εταιρεία συμπεριέλαβε τη μέτρηση της καλσιτονίνης στη διαγνωστική εκτίμηση των όζων του θυρεοειδή.

Αντίθετα η Αμερικανική Θυρεοειδολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες της δεν συστήνει αλλά και δεν αποτρέπει τη μέτρηση της καλσιτονίνης του ορού σε ασθενείς με θυρεοειδικούς όζους (7). Η αιμοληψία για μέτρηση της καλσιτονίνης γίνεται το πρωί με άδειο στομάχι ώστε να αποφεύγεται η διέγερσή της από τη γαστρίνη. Αν και τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να παράγουν ένα πλήθος ουσιών όπως καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, χρωμογρανίνη, ACTH, αμυλοειδές, σωματοστατίνη, σεροτονίνη και αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο μόνο η καλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης όγκου για τη διάγνωση, σταδιοποίηση, μετεγχειρητική παρακολούθηση και πρόγνωση σε ασθενείς με ΜΚΘ.

Ο προεγχειρητικός εργαστηριακός έλεγχος για ΜΚΘ σε περίπτωση ύποπτης ή θετικής FNA και αυξημένης καλσιτονίνης έχει τρεις σκοπούς: 1) την εκτίμηση της έκτασης της νόσου, τοπικής ή μεταστατικής με σκοπό τον καλύτερο σχεδιασμό της χειρουργικής θεραπείας 2) τη διάγνωση νοσημάτων που συνυπάρχουν με μυελοειδές όπως φαιοχρωμοκύττωμα και πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στο πλαίσιο MEN2, τα οποία θα τροποποιούσαν τη χειρουργική θεραπεία και θα καθόριζαν θεραπευτικές προτεραιότητες και 3) την εντόπιση φορέων με RET μεταλλάξεις, ώστε ο έλεγχος, στη συνέχεια, των μελών των οικογενειών τους να επιτρέψει την πρώιμη διάγνωση και θεραπεία και άλλων τυχόν πασχόντων (8).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ολική θυρεοειδεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΜΚΘ και αυτό διότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κληρονομούμενο ΜΚΘ έχουν αμφοτερόπλευρη ή πολυεστιακή νόσο και διάχυτη υπερπλασία C κυττάρων. Το ΜΚΘ συνήθως εξαπλώνεται στους λεμφαδένες του κεντρικού διαμερίσματος γι αυτό και συστήνεται η εκτομή τους. Μετεγχειρητικά, είναι απαραίτητη η χορήγηση θυροξίνης σε δόση υποκατάστασης και όχι καταστολής καθώς τα C-κύτταρα είναι ανεξάρτητα από την TSH. Έτσι ο στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση του ευθυρεοειδισμού με επίπεδα TSH 0.5-2.5 mIU/L.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η παρακολούθηση των ασθενών με ΜΚΘ περιλαμβάνει, εκτός από την κλινική εξέταση, τον προσδιορισμό της καλσιτονίνης και του καρκινοεμβυϊκού αντιγόνου στον ορό.

Η μέτρηση των προαναφερομένων δεικτών είναι σημαντική για την παρακολούθηση των ασθενών και αντανακλά την παρουσία και την έκταση της υπολειμματικής νόσου, στην πλειονότητα των περιπτώσεων (8). Η συγκέντρωσή της καλσιτονίνης στον ορό μειώνεται αργά μετεγχειρητικά και φθάνει στο κατώτερο σημείο αρκετούς μήνες μετά την επέμβαση. Έτσι η πρώτη μετεγχειρητική μέτρησή της θα πρέπει να γίνεται 2-3 μήνες μετά τη θυρεοειδεκτομή. Αν η μετεγχειρητική βασική ή διεγερμένη καλσιτονίνη είναι χαμηλή τότε η νόσος θεωρείται ότι βρίσκεται σε βιοχημική ύφεση, η ύπαρξη υπολειμματικής νόσου αποκλείεται και ο ασθενής τίθεται σε μακρά παρακολούθηση. Σε περίπτωση που η καλσιτονίνη ορού παραμένει υψηλή μετά το εξάμηνο από το χειρουργείο, αυτό αποτελεί ένδειξη υπολειμματικής νόσου.

Ο εντοπισμός της νόσου επιβάλλει αρχικά προσεκτική εξέταση του τραχήλου με υπερηχογράφημα. Εάν ο έλεγχος επιβεβαιώσει την ύπαρξη τοπικής νόσου, εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας στον τράχηλο ο ασθενής οδηγείται σε συμπληρωματικό ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό στα πάσχοντα διαμερίσματα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ MEN 2

Το σύνδρομο MEN2A είναι η πιο συχνή κληρονομική διαταραχή, στην οποία το ΜΚΘ παρατηρείται στο σύνολο των περιπτώσεων, ενώ το φαιοχρωμοκύττωμα και ο υπερπαραθυρεοειδισμός συναντώνται μόνο στο 50% και 20% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, ενώ τα δυο φύλλα πλήττονται με την ίδια συχνότητα (9).

Στο σύνδρομο MEN2B, το ΜΚΘ συνοδεύεται από φαιοχρωμοκύττωμα, γαγγλιονευρινωμάτωση, σκελετικές ανωμαλίες, μαρφανοειδές προσώπιο, και σπανιότερα υπερπαραθυρεοειδισμό. Η νόσος κληρονομείται κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα. Το οικογενές ΜΚΘ συνήθως δε συνοδεύεται από άλλα νεοπλασμάτα (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN2.(επίπτωση 1/40.000)

	FMTC	MEN2A	MEN2B
ΜΚΘ	100	100	100
ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ C-ΚΥΤΤΑΡΩΝ	100	100	100
ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ	0	10-60	50
ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	0	10-30	0
ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	0	<10	0
ΜΑΡΦΑΝΟΕΙΔΕΣ ΠΡΟΣΩΠΕΙΟ	0	0	100
ΓΑΓΛΙΟΝΕΥΡΩΜΑΤΩΣΗ	0	0	60-90
ΝΕΥΡΩΜΑΤΑ	0	0	70-100
ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ	<20->50	<20	<10
RET ΕΞΟΝΙΑ	10,11,13,14,15	10,11	16 (15)

Το σύνδρομο MEN2A οφείλεται σε μεταλλάξεις του RET. Πριν από την ανακάλυψη της ύπαρξης του MEN2, ο αιφνίδιος θάνατος από φαιοχρωμοκύττωμα ήταν συχνός σε αυτές τις οικογένειες. Το MEN2B, εμφανίζει θνητότητα σε νεαρότερη ηλικία από το MEN2A. Οι δυο κύριες νοσολογικές οντότητες του συνδρόμου MEN2A είναι το MKΘ και η γαγγλιονευρινωμάτωση.

Η εμφάνιση διάρροιας από τους παραγώμενες ουσίες από το μυελοειδές σε συνδυασμό με την γαστρεντερική δυσπραγία μειώνουν πολύ την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός ΣΤΟ MEN2A

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται στο 20-30% του MEN2A. Η κλινική εικόνα είναι αυτή της υπερασβεστιουρίας με ή χωρίς νεφρολιθίαση. Τα κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης δεν διαφέρουν από αυτά των σποραδικών μορφών. 1^{θής} ΥΠΘ παρατηρείται επίσης στο MEN1 συνήθως από υπερπλασία.

ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ ΣΤΟ MEN 2

Η διάγνωση του στηρίζεται στην μέτρηση των μεταβολιτών των κατεχολαμινών σε συλλογή ούρων 24h, (μετανεφρίνες και νορμετανεφρίνες), καθώς και την μέτρηση των μετανεφρινών στο πλάσμα. Με τον συνδυασμό των τριών αυτών παραμέτρων η ειδικότητα και η ευαισθησία αυξάνονται.

Πρόκειται για καλοήθεις και αμφοτερόπλευρους ενδοεπινεφριδιακούς όγκους, τουλάχιστον στο 50% των ασθενών. Το ποσοστό κακοήθους εξαλλαγής είναι μικρότερο από 5%, τουλάχιστον στους ενήλικες. Η διάγνωση τίθεται συνήθως μεταξύ των 40 και 50 χρόνων.

Τα φαιοχρωμοκυττώματα που ανευρίσκονται στο MEN2 εκφράζουν το ένζυμο φαινυλαιθηνολαμίνη N-μεθυλτρανσφεράση που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της νορεπινεφρίνης σε επινεφρίνη (10). Σαν αποτέλεσμα έχουμε την υπερέκκριση κυρίως επινεφρίνης. Στα ούρα λοιπόν βρίσκουμε κυρίως μετανεφρίνες, κάτι που δεν συμβαίνει στο VHL ή στα σχετιζόμενα με την SDHx περιστατικά. Μετά την βιοχημική απόδειξη της ύπαρξης της νόσου σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα ακολουθεί η απεικόνιση (αξονική ή μαγνητική τομογραφία, ή σπινθηρογράφημα με MIBG).

Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής στα ετερόπλευρα φαιοχρωμοκυττώματα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ MEN 1 (11)

Στον ορισμό του MEN1 συνυπάρχουν συνδυασμοί πάνω από 2 διαφορετικών ενδοκρινικών και μη νεοπλασμάτων. Ένας πρακτικός ορισμός είναι η συνύπαρξη 2 από τους 3 κύριους ενδοκρινικούς όγκους (αδενώματα παραθυρεοειδών, εντεροπαγκρεατικοί όγκοι, και όγκοι υποφύσεως).

Άλλες μη ενδοκρινικές βλάβες που μπορούν να εμφανισθούν, είναι το αγγειοίωμα, το λίπωμα, το κολαγόνωμα (εικόνα 2), το μελάνωμα και καλοήθεις ή και κακοήθεις όγκοι του ΚΝΣ (Πίνακας 4).



Εικόνα 2. Κολλαγονώματα σε ασθενή με MEN1

Πίνακας 4. Εκτίμηση ποσοστών εμφάνισης (στην ηλικία των 40 ετών) κλινικών εκδηλώσεων στο σύνδρομο MEN1

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	ΜΗ-ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
ΑΔΕΝΩΜΑ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ (90%)	ΛΙΠΩΜΑΤΑ
ΕΝΤΡΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΑΓΓΕΙΟΙΝΩΜΑΤΑ ΠΡΟΣΩΠΟΥ (85%)
ΓΑΣΤΡΙΝΩΜΑ (40%)	ΚΟΛΛΑΓΟΝΩΜΑΤΑ (70%)
ΙΝΣΟΥΛΙΝΩΜΑ (10%)	ΕΠΕΝΔΥΜΩΜΑ (1%)
ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΠΑΡΑΓΩΓΟΙ (20%)	
ΓΛΥΚΑΓΟΝΩΜΑ, ΒΙΠΟΜΑΤΑ, ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΩΜΑ (2%)	
ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ	
ΒΡΟΓΧΩΝ, ΘΥΜΟΥ (καθένας 2%)	
ΓΑΣΤΡΙΚΟΙ ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΟΓΚΟΙ	
ΟΓΚΟΙ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ	
ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑ (20%)	
ΣΩΜΑΤΟΤΡΟΠΑ, ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΠΑΡΑΓΩΓΑ (καθένας 5%)	
ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΦΑ (2%), TSH (σπάνια)	
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ	
ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ	
ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ	

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Το οικογενές MEN1 ορίζεται όπως παραπάνω, συν την ύπαρξη ενός συγγενή πρώτου βαθμού με τουλάχιστον έναν από τους παραπάνω όγκους. Ο Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι η πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια. Το γονίδιο που καθορίζει το MEN1 βρίσκεται στο 11q13, και αποτελείται από 10 εξώνια. Κωδικοποιεί την μενίνη μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου. Η μενίνη συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα Jun-D στο σύμπλεγμα AP1, και ελέγχει πολλές κυτταρικές

λειτουργίες όπως την μίτωση, τον αναδιπλασιασμό του DNA, την μεταγραφή, την απόπτωση και την απάντηση του κυττάρου σε χημικά και φυσικά stress.

Συγκεκριμένα αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ανασταλτικού ογκογονιδίου MEN 1 (που παράγει την μενίνη) προκαλούν το σύνδρομο MEN 1. Το σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν αναγνωριστεί έως σήμερα σε ασθενείς με το σύνδρομο.

Η προσβολή συγκεκριμένων οργάνων σε οικογένειες με το σύνδρομο είναι τυχαία. Αυτό με άλλα λόγια σημαίνει ότι οι φορείς του γονιδίου σε μια οικογένεια πρέπει περιοδικά να ελέγχονται προς την κατεύθυνση των μη εκδηλωμένων σημείων του συνδρόμου. Ασθενείς που δεν εμφανίζουν την μετάλλαξη του γονιδίου MEN1, παρουσιάζουν ένα άτυπο κλινικό σύνδρομο το οποίο υποδηλώνει είτε γενετική ετερογένεια είτε ύπαρξη άγνωστης μετάλλαξης.

Στην κλινική πράξη, η γενετική ανάλυση είναι χρήσιμη για τον έλεγχο κλινικά των έκδηλων μορφών του συνδρόμου MEN1, αλλά η διάγνωση του MEN1, δεν μπορεί να αποκλεισθεί αν δεν ανευρεθεί κάποια μετάλλαξη του γονιδίου MEN1(11).

Με τα παραπάνω δεδομένα, σε γενετικό έλεγχο πρέπει να υποβάλλονται:

1. Οι αντιπροσωπευτικές κλινικά περιπτώσεις
2. Οι συγγενείς των φορέων κάποιας μετάλλαξης του MEN, έστω και εάν δεν έχουν εκδηλώσει νόσο
3. Κάποιες άτυπες κλινικά αλλά ύποπτες για MEN1 περιπτώσεις. Για παράδειγμα η εμφάνιση όγκου ενός ή περισσότερων παραθυρεοειδών πριν την ηλικία των 30 χρόνων, υποτροπιάζων πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, γαστρίνωμα ή άλλος παγκρεατικός όγκος.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟ MEN1

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στο MEN1 είναι η πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια, και αγγίζει το 100% των περιπτώσεων μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Σε αντίθεση το MEN1, ο συγγενής ΠΥΠ είναι σπάνιο στο γενικό πληθυσμό καθώς βρίσκεται σε ποσοστό 2-4% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι ασθενείς συνήθως έχουν αδενώματα στους 3 ή και στους 4 παραθυρεοειδείς. Πιθανολογείται ένα πρώιμο στάδιο υπερπλασίας.

Η απάντηση στο ερώτημα του εύρους της χειρουργικής εκτομής παραμένει διφορούμενη. Σχεδόν ολική παραθυρεοειδεκτομή σε συνδυασμό με σχεδόν ολική θυμεκτομή είναι η εγχείρηση εκλογής στους ασθενείς αυτούς. Απαιτείται η παραμονή παραθυρεοειδικού ιστού μικρού όγκου (περίπου 50 μγ), για την αποφυγή μόνιμου μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού. Ο ιστός μπορεί να παραμείνει είτε στην ανατομική του θέση είτε να εμφυτευτεί στο βραχίονα. Η εξειδικευμένη χειρουργική ομάδα μπορεί να επιτύχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας χωρίς μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό. Παρόλα αυτά συστήνεται η κρυσυντήρηση παραθυρεοειδικού ιστού. Μέχρι την ηλικία των 8-12 ετών μετά από επιτυχή παραθυρεοειδεκτομή στους ασθενείς με MEN1, το 50% θα υποτροπιάσει. Γι αυτό οι επαναλαμβανόμενες χειρουργικές επεμβάσεις είναι συχνές.

ΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΣΤΟ MEN 1

Οι όγκοι αυτοί μπορούν να δώσουν συμπτώματα από την υπερέκκριση ορμονών και μετά την ηλικία των 40 χρόνων. Οι βλάβες είναι συνήθως πολυεστιακές, μικρές ή μεγάλες,

καλοήθεις ή και καρκινώματα με μεταστάσεις. Εξορμούνται από οποιοδήποτε σημείο του παγκρέατος ή του εντέρου.

Τα γαστρινώματα απαντώνται συνήθως στο 12δάκτυλο(12). Οι εντεροπαγκρεατικοί όγκοι παράγουν ανάλογα με την προέλευση τους διάφορες ορμόνες, με τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις: χρωμογρανίνη Α ή Β, γαστρίνη, γλυκαγόνη, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, ινσουλίνη, προινσουλίνη, σωματοστατίνη, σεροτονίνη, VIP,καλσιτονίνη, κ.α. Τα παραπάνω μόρια αποτελούν χρήσιμους βιοχημικούς δείκτες για τον έμπειρο ενδοκρινολόγο.

Ένας τυπικός πρώτος έλεγχος σε ασθενή που υποψιαζόμαστε νευροενδοκρινή όγκο του ΓΕΣ, περιλαμβάνει γλυκόζη νηστείας, γαστρίνη, ινσουλίνη, γλυκαγόνη και χρωμογρανίνη Α. Η σημασία της κλινικής εξέτασης, της καταγραφής των συμπτωμάτων και του ιστορικού παραμένει αναντικατάστατη.

Μετά την κλινική και βιοχημική διάγνωση της νόσου, ακολουθεί η επιβεβαίωση με απεικόνιση της περιοχής. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος έχει τα καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την μαγνητική ή την αξονική τομογραφία. Με τα παραπάνω δεδομένα ο ασθενής οδηγείται σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου εάν αυτή είναι δυνατή. Με εξαίρεση το ινσουλίνωμα οι υπόλοιποι όγκοι ελέγχονται ικανοποιητικά με την φαρμακευτική αγωγή. Παρόλαυτα η συνολική θνητότητα στο σύνδρομο MEN1 είναι σε υψηλά επίπεδα λόγω των νεοπλασμάτων αυτών.

ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ ΣΤΟ MEN1

Τα αδενώματα του προσθίου λοβού της υποφύσεως, είναι παρόντα στο 10%-60% των περιπτώσεων του συνδρόμου MEN1(13). Τα 2/3 αφορούν μικροαδενώματα (<1εκ.). Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί όλα τα είδη των αδενωμάτων εκτός από το γοναδοτροφίνωμα. Στους φορείς της μετάλλαξης, το πρώτο βήμα διερεύνησης είναι η μέτρηση της προλακτίνης, και του IGF1, καθώς και περιοδικοί έλεγχοι με MRI υποφύσεως. Η θεραπεία δεν διαφέρει από αυτή των σποραδικών αδενωμάτων της υπόφυσης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για το MEN1 (11), προτείνουν ένα αντιπροσωπευτικό πρόγραμμα παρακολούθησης στους μη νοσούντες φορείς γνωστής μετάλλαξης υπεύθυνης για MEN1, ή σε άτομα με υψηλή υποψία για εκδήλωση της νόσου (Πίνακας 5).

ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑ-ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑ

Το φαιοχρωμοκύττωμα-παραγαγγλίωμα αποτελεί νεοπλασία των κυττάρων της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων και των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών παραγαγγλίων, και στο 10% περίπου είναι οικογενές, στα πλαίσια του συνδρόμου MEN2 ή άλλων σπανιότερων συνδρόμων (νόσος von Hippel–Lindau, νευροϊνωμάτωση τύπου 1, σύνδρομο φαιοχρωμοκυττωμάτων/παραγαγγλίωμάτων σχετιζόμενο με μεταλλάξεις της σουκκινικής δευδρογενάσης, σύνδρομο Carney κ.α).

Συνήθως παράγουν μεγάλες ποσότητες κατεχολαμινών. Η θεραπεία είναι χειρουργική.

Πίνακας 5. Παρακολούθηση ατόμων υψηλού κινδύνου για MEN1

ΟΓΚΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ(ΕΤΗ)	ΕΤΗΣΙΟΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑ ΤΡΙΕΤΙΑ
ΑΔΕΝΩΜΑ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ	8	Ca, PTH	ΟΧΙ
ΓΑΣΤΡΙΝΩΜΑ	20	Γαστρίνη, βασική και με διέγερση με σεκρετίνη	ΟΧΙ
ΙΝΣΟΥΛΙΝΩΜΑ	5	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη	
ΑΛΛΟΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ (Αρχικού εμβρυικού εντέρου)	20	Χρωμογρανίνη Α, Γλυκαγόνη, Προινσουλίνη	Octreoscan, MRI Ενδοσκοπικός U/S
ΥΠΟΦΥΣΗ	5	PRL,IGF1	MRI
ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ ΓΕΣ	20	ΤΙΠΟΤΑ	Ενδοσκοπικός U/S

ΝΟΣΟΣ VON HIPPEL–LINDAU (VHL)

Γαμετική μετάλλαξη που απενεργοποιεί το γονίδιο VHL, στη χρωμοσωματική θέση 3p 25.5.οδηγεί στην εκδήλωση της νόσου, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα (14). Η επίπτωση της δεν ξεπερνά τις 1περίπτωση ανά 36.000 άτομα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων κληρονομείται από ένα πάσχοντα γονέα, ενώ το 15-20% είναι αποτέλεσμα μια de novo μετάλλαξης. Η νόσος εκδηλώνεται με πλειάδα διαφορετικών όγκων όπως διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ή κύστεις νεφρών, φαιοχρωμοκύττωμα-παραγαγγίωμα, παγκρεατικούς όγκους, και αιμαγγειώματα ή και αιμαγγειοβλάστωματα του αμφιβληστροειδούς, των νεφρών, του νωτιαίου μυελού και του παγκρέατος.

Περίπου το 10-26% των ασθενών με VHL αναπτύσσουν φαιοχρωμοκύττωμα ή παραγαγγίωμα. Η πιθανότητα ανάπτυξης αυτών των όγκων επηρεάζεται από την γενετική ετερογένεια και έχουν αναγνωριστεί τέσσερις διαφορετικοί κλινικοί φαινότυποι του συνδρόμου: τύπος1,2Α,2Β,2C. Τα φαιοχρωμοκυττώματα αποτελούν την πιο συχνή εκδήλωση στους τύπους 2Α και 2Β, ενώ απουσιάζουν πλήρως στον τύπο 1 και αποτελούν την μοναδική εκδήλωση του τύπου 2C.(15)

Μία από τις κύριες δράσεις του προϊόντος του γονιδίου VHL είναι να καταστέλλει την έκφραση του VEGF (vascular endothelium growth factor), που προκαλεί ανάπτυξη του ενδοθηλίου και άλλων παραγόντων που επάγονται από την υποξία όπως ο HIF. Απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί το γονίδιο VHL σταθεροποιεί τα συμπλέγματα μέσω HIF με αποτέλεσμα την υπερέκκριση του VEGF και την προαγωγή της αγγειογένεσης σε διάφορα νεοπλασμάτα (16).

Τα φαιοχρωμοκυττώματα είναι είτε ετερόπλευρα, συχνότερα όμως αμφοτερόπλευρα (>50%) και εν γένει πιο συχνά από τα παραγαγγιώματα. Η συχνότητα της εξαλλαγή τους σε κακοήθεια υπολογίζεται σε ποσοστό λιγότερο από 5% των περιπτώσεων. Τα συγκεκριμένα φαιοχρωμοκυττώματα παράγουν σχεδόν μόνο νορεπινεφρίνη (σε αντίθεση με αυτά που απαντώνται στο MEN2), λόγω της χαμηλής έκφρασης σε φαινυλαιθινολαμίνη N-μεθυλτρανσφεράση. Οι θεραπευμένοι ασθενείς και οι οικογένειες

τους υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο όπως προτείνεται από το πρωτόκολλο Cambridge, δηλαδή κάθε χρόνο, εξέταση κατεχολαμινών στο πλάσμα ή και των μεταβολίτων τους στα ούρα, υπερηχογράφημα κοιλίας (νεφρά –πάγκρεας-επινεφρίδια), μαγνητική εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης, οφθαλμολογική εξέταση και κάθε 2 χρόνια, μαγνητική τομογραφία κοιλίας.

(NEUROFIBROMATOSIS TYPE1, nf1, von Recklinghausen)

Η νευροινωμάτωση οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου 17 στην θέση 17q12.2, το οποίο είναι υπεύθυνο για την σύνθεση μιας πρωτεΐνης της νευροινωματίνης. Η τελευταία φαίνεται να συμμετέχει στην αποφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Ras-GPT, προϊόν του πρωτο-ογκογονιδίου *ras*, διαδραματίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο ρόλο ογκοκατασταλτικό. Η επίπτωση είναι περίπου 1 περίπτωση ανά 35.000 άτομα. Το 30- 50% των περιπτώσεων όμως προέρχονται από νέες, αυτόματες μεταλλάξεις, με αρνητικό κληρονομικό ιστορικό (17,18).

Η νευροινωμάτωση μπορεί να διαγνωσθεί νωρίς στην παιδική ηλικία με την κλινική εικόνα των νευροινωμάτων, των *café au lait* κηλίδων (εικόνα 3), καθώς και οπτικά γλοιώματα, τα οζίδια το Lish στην ίριδα και τις οστικές δυσπλασίες. Τα φαιοχρωμοκυττώματα και τα παραγαγγλιώματα εμφανίζονται την τέταρτη με πέμπτη δεκαετία της ζωής (μέση ηλικία τα 42 έτη) όπως και στον γενικό πληθυσμό, αλλά έχουν κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής σε ποσοστό 10 %.

Η κακοήθεια σε αυτές τις περιπτώσεις ορίζεται με την ύπαρξη απομακρυσμένης μετάστασης. Οι πιο συχνές μεταστάσεις αφορούν τα οστά, το ήπαρ και τους πνεύμονες.

Η πενταετής επιβίωση σε κακοήθη φαιοχρωμοκυττώματα–παραγαγγλιώματα είναι μικρότερη από το 50%. Τέλος τα φαιοχρωμοκυττώματα αυτά παράγουν και επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη.



Εικόνα 3. Café au lait κηλίδες σε ασθενή με NF

ΟΙΚΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΤΩΜΑΤΩΝ/ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑΤΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΗΣ ΣΟΥΚΚΙΝΙΚΗΣ ΔΕΥΔΡΟΓΕΝΑΣΗΣ

Κατά την τελευταία δεκαετία, μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις διαφορετικές υπομονάδες του συμπλέγματος της σουκκινικής δευδρογενάσης (SDH) έχουν συνδεθεί με οικογενές σύνδρομο φαιοχρωμοκυττωμάτων/παραγαγγλιωμάτων. Ο γενετικός έλεγχος έχει δείξει ότι περίπου το 30% των φαιοχρωμοκυττωμάτων /παραγαγγλιωμάτων οφείλεται σε κληρονομικές μεταλλάξεις σχετιζόμενες με το RET.

Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του RET οδηγούν σε αμφοτερόπλευρα συχνά υποτροπιάζοντα φαιοχρωμοκυτώματα, χαμηλού κινδύνου κακοήθειας.

Η σουκκινική δευδρογενάση (16, 17), είναι ένα μιτοχονδριακό ενζυμικό σύμπλεγμα που αποτελείται από τέσσερις υποομάδες: SDHA, SDHB, SDHC, και SDHD. Το ένζυμο, γνωστό και ως μιτοχονδριακό σύμπλεγμα 2 υπεισέρχεται στον αερόβιο μεταβολισμό μέσω της κυκλοφορίας ηλεκτρονίων στον κύκλο του Krebs. Οι μεταλλαγμένες υποομάδες του γονιδίου της SDH οδηγούν σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό παραγαγγλιονικών κυττάρων ως απάντηση στην χρόνια υποξία που δημιουργείται.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της SDHD είναι υπεύθυνες για το PGL1 σύνδρομο, ενώ στο γονίδιο της SDHC για το ονομαζόμενο PGL 3 και της SDHB για το PGL 4. Τα χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων οικογενών μορφών διαφέρουν όπως φαίνεται και στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Μεταλλάξεις SDHX σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου

Gene with germline mutation	Syndrome	Proportion of all PCCs/PGLs (%)	Mean age at presentation (years; range)	Penetrance of PCC/PGL (%)	Frequency of PCC (%)	Frequency of PGL (%; sPGL/psPGL)	Frequency of malignancy (%)	Frequency of bilateral PCC (%)	Frequency of multiple PGLs (%)
SDHD	PGL1	7.1	35.0 (10-96)	86 ^b	23.9	91.5 (22.0/84.4)	3.5	0	56.4
SDHAF2	PGL2	~0	32.2 (20-59)	~100 ^b	0	100 (0/100)	0	NA	86.7
SDHC	PGL3	0.5	42.7 (13-73)	U	~0 ^c	100 (7.1/92.9)	~0 ^c	U	16.7
SDHB	PGL4	5.5	32.7 (6-77)	77	25.2	77.5 (70.7/24.4)	30.7	0	20.8
SDHA	-	<3	40.0 (27-55)	U	16.7	83.3 (50.0/33.3)	0-14.3	0	0

Πρόσφατη δημοσίευση (19), περιγράφει καινούργια γενετική μετάλλαξη (c.298_301delACTC), στο γονίδιο της SDHD σε ασθενή με φαιοχρωμοκύττωμα, πολλαπλά παραγαγγλιώματα και σωματοτρόφο αδένωμα της υπόφυσης. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας για τον γενετικό τόπο της σουκκινικής δευδρογενάσης D, η απευαισθητοποίηση της πρωτεΐνης στο ίδιο το σωματοτρόφο αδένωμα, και η μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της σουκκινικής δευδρογενάσης που βρέθηκε υποστηρίζουν ισχυρά την ανάμειξη της SDH στο σχηματισμό του συγκεκριμένου αδενώματος της υπόφυσης.

Τέλος οι ενδείξεις για γονιδιακό έλεγχο σε ασθενείς με διαγνωσθέν φαιοχρωμοκύττωμα είναι:

- 1. Οικογενειακό ιστορικό
- 2. Κλινικά στοιχεία οικογενούς νοσήματος
- 3. Υψηλοί δείκτες κακοήθειας (π.χ. Kί67)
- 4. Ηλικία <30 ετών
- 5. Παραγαγγλιώματα κοιλίας

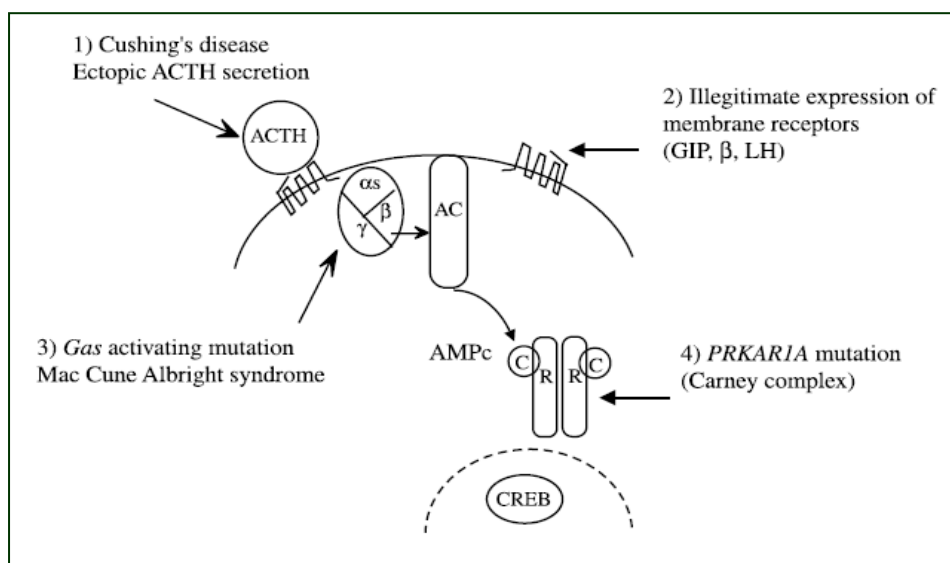
ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ CARNEY

Το σύμπλεγμα Carney μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από :

1. PPNAD (primary pigmented nodular adrenocortical disease) – πρωτοπαθής μελαγχρωματική μικροζώδης αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων που συνδυάζεται με σύνδρομο Cushing (25-30% ασθενών)

2. όγκους υπόφυσης (GH,PRL)
3. όγκους θυρεοειδούς (θυλακίωδη αδενώματα, θηλώδες Ca)
4. όγκους όρχεων
5. καρδιακά μυξώματα, υποδόρια μυξώματα
6. υπέρχρωση του δέρματος

Έχει ενοχοποιηθεί χρωμοσωμική ανωμαλία στο χρωμόσωμα 17. Οι διαταραχές του γονιδίου 17q συνδέονται με μεταλλάξεις της R1α ρυθμιστικής ομάδας της c AMP-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης A(PKA), του γονιδίου PPKAR1α (20). Η πρωτεΐνη αυτού του γονιδίου δρα ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο σε πολλούς ιστούς ελλοτώνοντας την δραστικότητα της PKA. Απώλεια της λειτουργίας της PPKAR1α ρυθμιστικής υποομάδας επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη καλοήθων όγκων σε πολλαπλούς ιστούς (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Μεταλλάξεις και κλινικά σύνδρομα

Γενετικός έλεγχος προτείνεται σε όσους έχουν σημεία της νόσου, καθώς και στους συγγενείς τους (21). Οι πάσχοντες πρέπει να ελέγχονται ετησίως για τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Τα καρδιακά μυξώματα αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των υπολοίπων εκδηλώσεων της νόσου εξαρτάται από το είδος του όγκου, το μέγεθος, την ύπαρξη ή όχι ορμονικής υπερρέκρισης και την πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής. Η μικροζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων αντιμετωπίζεται με αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Πρόσφατα γνωστοποιήθηκε η ύπαρξη ενός ασθενή με σύμπλεγμα Carney και καρκίνωμα επινεφριδίων (22). Ταυτοποιήθηκε μια μετάλλαξη της PRKA1 η οποία ως τώρα είχε περιγραφεί σε άλλους συμπαγείς όγκους όχι των επινεφριδίων και όχι στα πλαίσια κληρονομούμενης νεοπλασίας. Τα παραπάνω πιστοποιούν την ανάγκη συχνής παρακολούθησης των ασθενών με Carney.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Ο καρκίνος των επινεφριδίων εμφανίζεται σπάνια στα γενετικά σύνδρομα. Εκτός από εκδήλωση στο MEN1 και το σύμπλεγμα Carney, στον παρακάτω πίνακα φαίνεται και η εμφάνιση του σε δυο ακόμα πιο σπάνιες κληρονομούμενες νόσους.

Πίνακας 6. Καρκίνος των επινεφριδίων και γενετικά σύνδρομα

Genetic syndrome	gene	Location	Cause of sporadic adrenocortical carcinoma	manifestations
Li–Fraumeni	<i>TP53</i>	17p13	TP53 germline mutations in children TP53 somatic mutations in adults 17p13 LOH	Soft tissue sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, ACC
Beckwith–Wiedemann	<i>CDKN1C</i> <i>IGF-2</i> <i>H19</i>	11p15	11p15 paternal isodisomy IGF-2 overexpression	Omphalocele, macroglossia, macrosomia, Wilms tumor
MEN-1	<i>menin</i>	11q13	very rare menin 11q13LOH	
Carney complex	<i>PRKAR1A</i>	17q22-24	PRKAR1A	

Το σύνδρομο Li–Fraumeni (LFS) αποτελεί κακοήθεια που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και συνδέεται με γαμετική μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53. Τυπικά εμφανίζει σάρκωμα, όγκους του ΚΝΣ, του μαστού, λευχαιμία και καρκίνο των επινεφριδίων.

Το 2001 ο Chompret και οι συνεργάτες του (23) ανέπτυξαν τροποποιημένα κριτήρια για την διάγνωση της νόσου, όπου ήταν πιθανό ένας ασθενής με καρκίνωμα επινεφριδίου να έχει την γαμετική μετάλλαξη του Tr53 ανεξάρτητα από την ηλικία του ή το οικογενειακό του ιστορικό. Τα δεδομένα όμως της μεταγενέστερης βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι σε γενετικό έλεγχο θα πρέπει να υποβάλλονται μόνο οι νεότεροι ασθενείς <40 ετών με καρκίνο επινεφριδίων καθώς σε αυτούς και στα παιδιά, η γαμετική μετάλλαξη είναι πιο συχνή, καταλήγοντας ότι σε έναν ενήλικα η ύπαρξη καρκινώματος των επινεφριδίων δεν υποδεικνύει LFS (24).

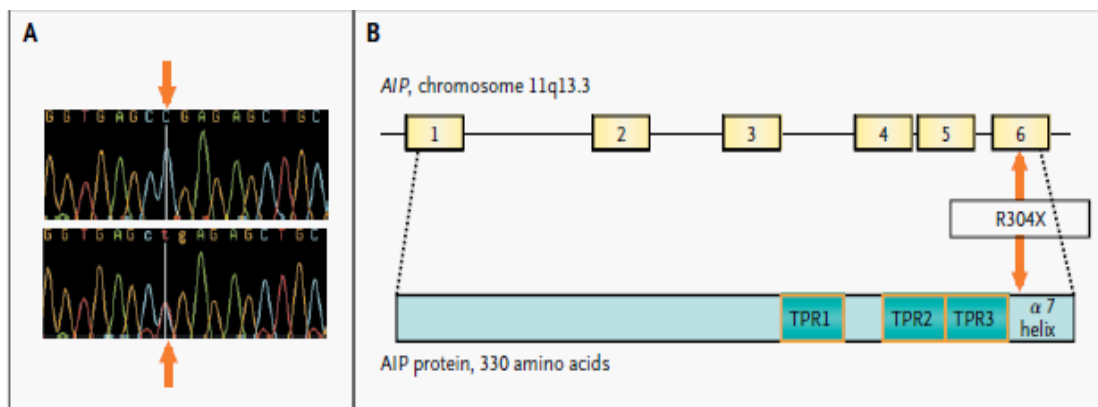
ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

Οι όγκοι της υπόφυσης αποτελούν το 10-15% του συνόλου των ενδοκρανιακών όγκων και στην συντριπτική τους πλειοψηφία αποτελούνται από αδενώματα. Εκκρίνουν ορμόνες προκαλώντας χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα ή δεν παράγουν ορμόνες και προκαλούν συμπτώματα μέσω πίεσης παρακείμενων δομών ή/και διαταράσσουν την λειτουργία της υπόφυσης. Ενίοτε αυτοί οι όγκοι μπορεί να είναι τοπικά επιθετικοί. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι οικογενείς, όπως στα ήδη περιγραφόμενα MEN1 ή στο σύμπλεγμα Carney (πίνακας 8).

Πίνακας 7. Αδενώματα της υπόφυσης-γεννητικά σύνδρομα

	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ
MEN1	40% PA	12p13	CDKN1B	P27-menin
CARNEY (CNC)	Μyxomas, PPNAD,.....	17q 23q24	PRKAR 1A ή 2p16	PRKAR 1A
Mc-Cune Albright	FD,café-au-lait spots,.....	20q13.3	GNAS	Gsa
ISF	Οικογενή μεμονωμένα σωματοτρόπα αδενώματα υπόφυσης	11q13	AIP	AIP
FIPA	Οικογενή μεμονωμένα αδενώματα υπόφυσης (GH/PRL...)	11q13	AIP	AIP

Ξεχωριστή κλινική οντότητα είναι τα οικογενή μεμονωμένα αδενώματα της υπόφυσης, μια οντότητα που έχει προκαλέσει έντονο ενδιαφέρον στην ενδοκρινολογική κοινότητα παγκοσμίως. Τα μεμονωμένα οικογενή αδενώματα της υπόφυσης (familial isolated pituitary adenoma, FIPA), κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, και αφορούν οικογένειες με ≥ 2 περιπτώσεις αδενωμάτων υπόφυσης (απουσία MEN/CNC). Εκκρίνουν στην πλειονότητα τους αυξητική ορμόνη (75%) ή προλακτίνη, αλλά έχουν περιγραφτεί και μη λειτουργικά αδενώματα της υπόφυσης. Οι άνδρες πλήττονται πιο συχνά και η ηλικία διάγνωσης είναι κατά 10 έτη μικρότερη από ότι τα σποραδικά αδενώματα. Τέλος δεν παρουσιάζουν πλήρη διεισδυτικότητα ενώ στην ίδια οικογένεια μπορεί να συνυπάρχουν διαφορετικά ως προς την ορμονική δραστηριότητα αδενώματα. Στο 20% των οικογενειών με FIPA έχουν περιγραφτεί ετερόζυγες μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο της AIP (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Μεταλλάξεις της AIP

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι μεταλλάξεις του AIP οδηγούν σε ανάπτυξη υποφυσιακού όγκου, δεν είναι αποσαφηνισμένος αλλά έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί. Η AIP συνδέεται με έναν υποδοχέα τον AHR ο οποίος υπάρχει σε πολλά σημεία του οργανισμού. Αποτελεί δε τον υποδοχέα και της διοξίνης, που είναι γνωστό καρκινογόνο. Η σύνδεση με τη διοξίνη οδηγεί σε αυξημένη πυρηνική μεταφορά του AHR, και στη συνέχεια δίνει το έναυσμα για μια σειρά ενεργοποίησης μεταγραφικών και άλλων παραγόντων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρει από αυτή των σποραδικών μορφών. Η κλινική σημασία της ανεύρεσης μιας τέτοιας μετάλλαξης σε ασθενή με αδένωμα της υπόφυσης ή στους συγγενείς του είναι η επιβεβαίωση της ανάγκης για συχνότερη παρακολούθηση, καθώς τα αδενώματα αυτά είναι συχνά διηθητικά, μεγαλύτερου μεγέθους συχνότερα πολυορμονοπαραγωγά, χρήζουν συχνότερα επανεπέμβασης και έχουν αυξημένη επίπτωση υποφυσιακής ανεπάρκειας. Τέλος εάν πρόκειται για σωματοτρόπα αδενώματα παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και χαμηλότερα ποσοστά βιοχημικής και απεικονιστικής ανταπόκρισης στην φαρμακευτική θεραπεία (26).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νεοπλασίες αυτές παρά την σπανιότητα τους έχουν εξαιρετική σημασία για δύο κυρίως λόγους: Αφενός, δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της νεοπλασματικής διεργασίας σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο δεδομένου ότι στις περισσότερες από αυτές είναι γνωστή η παθογόνος μετάλλαξη. Αφετέρου, σε πολλές περιπτώσεις έχει διαπιστωθεί συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου, ώστε να μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την πρόγνωση εκτός από τα κυτταρομορφολογικά ευρήματα και από τον μοριακό έλεγχο των ασθενών. Και βέβαια, ο μοριακός έλεγχος στους απογόνους επιτρέπει σε πολλές περιπτώσεις την πρόληψη (πχ προληπτική θυρεοειδεκτομή στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς) και στις υπόλοιπες την έγκαιρη διάγνωση της νεοπλασίας με συχνή παρακολούθηση των φορέων της μετάλλαξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vania Nose. Familial thyroid cancer: a review. *Modern Pathology* 2011, 24: S19–S33.
2. Wolfe HJ, DeLellis RA. Familial medullary thyroid carcinoma and C cell hyperplasia. *Clin Endocrinol Metab* 1981, 10:351–365.
3. Boikos SA, Stratakis CA, Molecular mechanisms of medullary thyroid carcinoma: current approaches in diagnosis and treatment. *Histol Histopathol* 2008, 23: 109-116.
4. Chiefari E, Russo D, Giuffrida D, et al. Analysis of RET proto-oncogene abnormalities in patients with MEN 2A, MEN 2B, familial or sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1998, 21:358–364.
5. N. Wohllk 374 et al. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 , 24: 371–387.
6. Colombo Carla, et all. Comparison of Calcium and Pentagastrin Tests for the Diagnosis and Follow-Up of Medullary Thyroid Cancer *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 905–913.
7. Cooper David S, et all. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid*.2009 19: (11):1167-214.

8. Kloos RT, Eng Ch, Evans DB et al Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. *Thyroid* 2009, 19:(6): 565-612
9. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res.* 2007; 68(Suppl 5):101–104.
10. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones (Athens)*. 2009
11. Branti Maria Luisa et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(12):5658–5671
12. Pipeleers-Marishal M, et al. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N.J. Eng. Med* 1990 Mar 15;322(11):723-7.
13. Corbetta S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1997 Nov;47(5):507-12.
14. Iliopoulos O. Von Hippel-Lindau disease: genetic and clinical observations. *Front Horm Res* 2001, 28:131-66.
15. Hes FJ, Höppener JW, Lips CJ. Clinical review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:969–974.
16. Welander Jenny et al. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas *Endocrine-Related Cancer* (2011) 18 R253–R276.
17. Karasek David et al. Genetic Testing for Pheochromocytoma *Curr Hypertens Rep.* 2010 December ; 12(6): 456–464.
18. Bausch B, Borozdin W, Neumann HP. European-American Pheochromocytoma Study Group: Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2006; 354:2729–2731 I.
19. Xekouki Paraskevi et al. Succinate Dehydrogenase (SDH) D Subunit (SDHD) Inactivation in a Growth-Hormone-Producing Pituitary Tumor: A New Association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):E357–E366.
20. Rossella Libe et al. Molecular genetics of adrenocortical tumours *European Journal of Endocrinology* (2005) 153 477–487.
21. Bertherat J. *Orphanet encyclopedia* February 2006.
22. Emilie Morin, Ozgur Mete, Jonathan D. Wasserman, Anthony Michael Joshua, Sylvia L. Asa, and Shereen Ezzat .Carney Complex with Adrenal Cortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2):351–359.
23. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugie´res L, Page´s S, Feunteun J, Bonaïti-Pellie´ C 2001 Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 38:43–47.
24. Leonie J. M. Herrmann, Britta Heinze, Martin Fassnacht, Holger S. Willenberg, Marcus Quinkler, Nicole Reisch, Martina Zink, Bruno Allolio, and Stefanie Hahner TP53 Germline Mutations in Adult Patients with Adrenocortical Carcinoma *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):E476–E485.
25. Vierima O et al, 2006 Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 312:1228–1230.
26. Leontiou C. et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas *J Clin Endocrinol Metab*, November 2010, 95(11):E373–E383.

Κληρονομικότητα στην εμφάνιση κακοήθων συμπαγών νεοπλασμάτων

Δρ. Μ. Μ. Βασλαματζής

Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041824

E-mail: michaelvaslamatzis@gmail.com

Περίληψη

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στα κυριότερα συμπαγή νεοπλάσματα (μαστού, ωοθηκών, παχέος εντέρου, παγκρέατος, ενδομητρίου, στομάχου), τα οποία επί ειδικών, γονιδιακής αρχής, συνθηκών, μπορεί να εμφανίζονται με ιδιαιτέρως αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες οικογένειες. Στην μελέτη γίνεται αναφορά στην κλινική εικόνα και τις ιδιαιτερότητες στην εμφάνιση των οικογενών αυτών νεοπλασμάτων και τις μεθόδους παρακολούθησης και ελέγχου των ατόμων με γενετική επιβάρυνση και τις δόκιμες στο παρόν, θεραπευτικές μεθόδους για πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση των καρκινωμάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 342-360, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: οικογενή σύνδρομα, συμπαγή κακοήθη νεοπλάσματα, γονίδια BRCA1, BRCA2, γονιδιακές μεταλλάξεις της γενετικής σειράς, καρκίνωμα μαστού, στομάχου, εντέρου, ωοθηκών, παγκρέατος, οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση, σύνδρομα Peutz-Jeghers, νεανικής πολυποδίασης, Li-Fraumeni, Lynch syndrome. Screening, surveillance and treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οικογενές ιστορικό κακοήθων νεοπλασμάτων μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση άλλων κακοήθων νεοπλασμάτων με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινωμάτων παγκρέατος σε ασθενείς με οικογενές καρκίνωμα του μαστού ή με κληρονομικό καρκίνωμα εντέρου σε ασθενείς χωρίς πολυποδίαση (1, 2, 3) Αντίστοιχη συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ καρκινωμάτων του παγκρέατος και δευτέρων πρωτοπαθών λεμφωμάτων ή καρκινωμάτων της ωοθήκης (4).

Κλινικά δεδομένα, τα οποία εγείρουν την υπόνοια, καρκινώματος με οικογενή χαρακτηριστικά, είναι: (5)

1. Εμφάνιση του καρκινώματος σε ηλικία, νεώτερη της διάμεσης, παρατηρουμένης στον γενικό πληθυσμό για το συγκεκριμένο καρκίνωμα.
2. Ανάπτυξη περισσότερων του ενός καρκινωμάτων, διαφορετικού ιστολογικού υποτύπου.
3. Οικογενειακό ιστορικό καρκινωμάτων στην οικογένεια, σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού.
4. Υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρκινωμάτων στην οικογένεια.
5. Εμφάνιση καρκινωμάτων σε οικογένεια, με ιστορικό γεννήσεως παιδιών, με συγγενείς ανωμαλίες.

Τα γενετικά δεδομένα με τα οποία ταυτοποιείται κληρονομική ή οικογενής προδιάθεση για ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασμάτων αποτελεί ιδιαιτέρως ενδιαφέροντα και ταχέως εξελισσόμενο τομέα της Κλινικής Ογκολογίας. Ένας online σχετικός κατάλογος οικογενών συνδρόμων δημοσιεύθηκε από το National Center for Biotechnology Information και είναι προσίτος σε σύνδεση online στο: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

Μεταξύ των πολλών οικογενών συνδρόμων, τα γνωστότερα αφορούν στα καρκινώματα μαστού και ωοθηκών και συνδέονται με τις μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 και στα σχετιζόμενα με καρκινώματα του εντέρου, όπως είναι τα σύνδρομα αδενωματούδους και αμαρτωματούδους πολυποδιάσεως και το σύνδρομο Lynch. Τα νοσήματα μπορεί να διαγνωσθούν είτε κατά την εξέταση μεμονωμένου ασθενούς, είτε κατά την εκτίμηση αποτελεσμάτων από προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου. Ο κατάλογος των υπεύθυνων, πιστοποιημένων, εργαστηρίων τα οποία πραγματοποιούν γενετικούς ελέγχους, υπάρχει online από το Genetic Testing Resource (<http://www.genetests.org>). Αντιστοίχως ο κατάλογος των γενετικών συμβούλων, είναι προσιτός, επίσης online, στην διεύθυνση: <http://www.nsgc.org>.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ BRCA1 και BRCA2 ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Παρατηρήθηκε ότι τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 εμπλέκονται στην αποκατάσταση του DNA, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση και ότι μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών προδιαθέτουν για καρκινώματα μαστού, ωοθηκών, παγκρέατος, χοληφόρων, στομάχου και προστάτου (3, 6).

Η παρουσία μεταλλάξεων του BRCA1 ή του BRCA2 από πολλών ετών σχετίζεται με εμφάνιση καρκινώματος μαστού σε νεώτερες ηλικίες ή σε γυναίκες με επιβαρυνμένο οικογενές ιστορικό (7). Σε πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη αποδείχθηκε ότι παρά το ότι η συχνότητα μεταλλάξεων του BRCA είναι παρόμοια μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, εντούτοις οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις επάγουν διαφορετική συχνότητα δεύτερων πρωτοπαθών κακοήθων στους πληθυσμούς αυτούς (8).

Μολονότι οικογενές ιστορικό καρκινωμάτων μαστού ή/και ωοθηκών είναι σύνηθες σε ασθενείς οι οποίες διαγιγνώσκονται με καρκινώματα μαστού ή ωοθηκών, φαίνεται ότι < 10% όλων των καρκινωμάτων μαστού και <15% όλων των καρκινωμάτων ωοθήκης συνδέονται με κληρονομούμενες γενετικές μεταλλάξεις (9, 10, 11, 12). Η πλειονότητα των κληρονομούμενων καρκινωμάτων μαστού και ωοθηκών συνδέεται με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 και λιγότερο συχνά με άλλα κληρονομούμενα σύνδρομα, όπως τα Li-Fraumeni και Cowden, που συνδέονται με μεταλλάξεις στα γονίδια TP53 και PTEN αντιστοίχως ή τα σύνδρομα Lynch, Peutz-Jeghers και Ataxia Telangiectasia (13, 14).

Οι μεταλλάξεις αυτές της γενετικής σειράς, μεταβιβάζονται με αυτοσωματικά χαρακτηριστικά και συνδέονται, όπως ήδη αναφέρθηκε, με εμφάνιση καρκινώματος μαστού σε ηλικίες, συνήθως προ των 50 ετών, αλλά και με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άλλων νεοπλασμάτων, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πολλαπλών ή αμφοτερόπλευρων κακοήθων νεοπλασμάτων και με χρωμοσωμικές μεταλλάξεις με μεγάλη διεισδυτικότητα (11). Η διάμεση ηλικία διαγνώσεως καρκινώματος μαστού είναι μικρότερη σε γυναίκες με μετάλλαξη του BRCA1 σε σχέση με τις φέρουσες μετάλλαξη του BRCA2: 43 έναντι 47 έτη σε μία μελέτη (13).

Σε meta-analysis δέκα μελετών, αποδείχθηκε ότι ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης καρκινώματος μαστού γυναικών ως την ηλικία των 70 ετών είναι 57% (95% CI, 47% - 66%) για φορείς της μεταλλάξεως BRCA1 και 49% (95% CI, 40% - 57%), για φορείς της μεταλλάξεως BRCA2 (15).

Ο έλεγχος για πρώιμη διάγνωση καρκινώματος μαστού σε γυναίκες, εκτίθεται στην συνέχεια λεπτομερώς. Εν προκειμένω θα πρέπει να τονισθεί ότι η αυτοεξέταση, η ανά 6μηνο κλινική εξέταση και η απεικόνιση των μαστών αποτελούν τους βασικότερους τρόπους αποτελεσματικού ελέγχου των μαστών, στις γυναίκες.

Η ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

Η ευαισθησία της μαστογραφίας στην ανίχνευση πρωίμων καρκινωμάτων μαστού σε γυναίκες φορείς των μεταλλάξεων BRCA1 ή BRCA2, φαίνεται χαμηλότερη σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της εξετάσεως σε άλλες ομάδες γυναικών, που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την νόσο (16, 17). Η χαμηλότερη ευαισθησία της μαστογραφίας σε φορείς των μεταλλάξεων, ενδεχομένως οφείλεται (16, 18.):

1. Στην διαφορά των μορφολογικών εικόνων των μαστών στις συγκεκριμένες γυναίκες. Υπενθυμίζουμε ότι ο έλεγχος αρχίζει νωρίτερα και η αντίθεση του «παθολογικού» ιστού με τους πέριξ, από τους οποίους λείπει, η ίνωση, είναι δύσκολη.
2. Στο ότι η διάγνωση ιστοπαθολογικών μορφών, όπως η άτυπη πορογενής ή λοβιακή υπερπλασία ή το λοβιακό καρκίνωμα *in situ*, είναι εξαιρετικά επισφαλής με την μαστογραφία. Έτσι πολλές γυναίκες οδηγούνται υπερθεραπευόμενες(?) σε προφυλακτική μαστεκτομή.

Εξάλλου πρέπει να είναι σαφές ότι η αρνητική μαστογραφία, δεν καλύπτει την γυναίκα, για το διάστημα ενός έτους στο οποίο, η εξέταση θα επαναληφθεί. Σε μελέτη, 12 γυναίκες από 165 με επικίνδυνες BRCA μεταλλάξεις, ανέπτυξαν καρκίνωμα μαστού, στο ενδιάμεσο των δύο μαστογραφιών, διάστημα (11). Για τον λόγο αυτό, έχει ήδη προταθεί (για πρώτη φορά, πολύ τεκμηριωμένα από το Πανεπιστήμιο του Toronto, Canada, το 2001) η πραγματοποίηση μαστογραφιών ανά 6μηνο στην ομάδα γυναικών υψηλού κινδύνου (19).

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ

Άνδρες φορείς των γενετικών μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2 έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκινωμάτων, κυρίως μαστού και προστάτου. Ο κίνδυνος καρκινώματος μαστού σε άνδρες φορείς της μεταλλάξεως του γονιδίου BRCA1 είναι σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, ενώ για τους φορείς της μεταλλάξεως του γονιδίου BRCA2 είναι <10%. Υπενθυμίζεται ότι ο δια βίου κίνδυνος καρκινώματος μαστού σε άνδρες χωρίς τις παραπάνω μεταλλάξεις είναι περίπου 0.1% (14).

Άνδρες υψηλού κινδύνου με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 θα πρέπει να εντάσσονται σε προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, στα οποία συστήνεται (20):

1. Ανά μήνα αυτοεξέταση των μαστών.
2. Κλινική εκτίμηση των μαστών ανά εξάμηνο.
3. Μαστογραφία κατά την έναρξη του προγράμματος παρακολούθησεως.
4. Επανάληψη της μαστογραφίας, εφόσον η πρώτη δείχνει γυναικομαστία ή ή παρεγχυματικές ή αδενικές σκιερότητες.
5. Ένταξη των ατόμων σε προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, για πρώιμη ανάδειξη καρκινώματος του προστάτου.

ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ *in situ*

Μολονότι υπάρχουν αντικρουόμενες πληροφορίες το πορογενές καρκίνωμα *in situ* [ductal carcinoma *in situ* (DCIS)], παρατηρείται με εξίσου αυξημένη συχνότητα μεταξύ φορέων BRCA 1 και BRCA2 και σε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με μη φορείς, αλλά εξ άλλου λόγου, υψηλού κινδύνου (21, 22, 23).

ΔΕΥΤΕΡΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΜΑΣΤΟΥ

Φορείς της μεταλλάξεως του BRCA, που ανέπτυξαν καρκίνωμα μαστού, έχουν αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως δευτέρων καρκινωμάτων μαστού. Τα ποσοστά γυναικών οι οποίες εμφανίζουν ετερόπλευρο καρκίνωμα μαστού μετά 5 και 10 έτη, από το πρώτο καρκίνωμα είναι 11 – 20% και 25 – 27%, αντιστοίχως (13, 34, 24, 25, 26, 27). Εντούτοις η εμφάνιση δευτέρων πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε όλη την διάρκεια της ζωής ανέρχεται στο 65% για φορείς της μεταλλάξεως του BRCA1 και 50% για φορείς του BRCA2. Ο κίνδυνος εμφάνισης ετερόπλευρου καρκινώματος μαστού εξαρτάται επίσης από την ηλικία διαγνώσεως του πρώτου καρκινώματος. Σε αναδρομική μελέτη με > 2000 γυναίκες με μετάλλαξη BRCA και καρκίνωμα μαστού φαίνεται ότι όσες είχαν μετάλλαξη του BRCA1 εμφάνιζαν ετερόπλευρο καρκίνωμα μαστού σε ποσοστό 63%, 25 χρόνια μετά το πρώτο καρκίνωμα, εφόσον αυτό διαγιγνώσκετο σε ηλικία < 40 ετών. Το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 20% όταν η πρώτη διάγνωση αφορούσε σε γυναίκες > 50 ετών (28).

Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών στον πάσχοντα μαστό, πέραν των αυξημένων διαγνώσεων, γενικώς, που συνδέονται με το αυξημένο χρονικό διάστημα παρακολουθήσεως των ασθενών. Πρέπει, εντούτοις, να γίνει σαφές ότι τα περισσότερα ομόπλευρα μετάχρονα καρκινώματα είναι δεύτερα πρωτοπαθή καρκινώματα, παρά υποτροπές του αρχικού νεοπλασματος (14, 26, 29).

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΩΟΘΗΚΩΝ

Ο κίνδυνος καρκινωμάτων των ωοθηκών είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με μετάλλαξη του BRCA1 σε σχέση με όσες εμφανίζουν μετάλλαξη του BRCA2 γονιδίου (13, 14, 27). Η αθροιστική πιθανότητα αναπτύξεως καρκινώματος των ωοθηκών έως της ηλικίας των 70 ετών, είναι 40-50% για τις φορείς της μεταλλάξεως BRCA1 και 10-25% για φορείς της μεταλλάξεως BRCA2 (10, 30, 31).

Ο κίνδυνος καρκινώματος εκ του φαλλοπιανού πόρου ή πρωτοπαθούς καρκινώματος του περιτοναίου, είναι σημαντικά αυξημένος σε γυναίκες φορείς των μεταλλάξεων (24). Οι μεταλλάξεις του BRCA1 συνοδεύονται από πρωιμότερη εμφάνιση της νόσου. Σε μελέτη η διάμεση ηλικία εμφάνισης καρκινώματος ωοθήκης σε φέρουσες μετάλλαξη BRCA1 και BRCA2 είναι 52 και 62 έτη, αντίστοιχα (32). Εντούτοις ο συνολικός κίνδυνος καρκινώματος ωοθήκης σε γυναίκες < 30 ετών, είναι πολύ χαμηλός (30).

Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία γυναίκες με καρκίνωμα ωοθηκών και μετάλλαξη του BRCA έχουν καλύτερη έκβαση σε σχέση με όσες με καρκίνωμα δεν έχουν την μετάλλαξη (14).

ΑΛΛΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Δεδομένου ότι το BRCA1 και το BRCA2 εμπλέκονται στην αποκατάσταση του DNA, την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση, εξηγείται γιατί οι μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών προδιαθέτουν εκτός από καρκινώματα του μαστού, των ωοθηκών και σε κακοήθη νεοπλασμάτα άλλων οργάνων, όπως παγκρέατος, στομάχου, χοληφόρων και προστάτου (14, 24, 33, 34). Οικογενή καρκινώματα, άλλα εκτός μαστού και ωοθηκών συνδέονται με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2 (35, 36, 37).

Φορείς της μεταλλάξεως BRCA2, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκινωμάτων της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων, του προστάτου, του παγκρέατος και κακοήθων μελανωμάτων (38, 39, 40). Εντούτοις μελέτες οι οποίες να καθορίζουν ακριβώς τον κίνδυνο αναπτύξεως των παραπάνω κακοήθων νεοπλασμάτων σε φορείς των μεταλλάξεων BRCA 1 και 2, δεν έχουν καταλήξει σε ανάλογα, μεταξύ τους, αποτελέσματα (14).

Άνδρες με μετάλλαξη του BRCA2, έχουν 5-7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνωμα προστάτου, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος σε άνδρες φορείς της μεταλλάξεως BRCA1, σε μελέτη από το Cancer Research, Sutton, Surrey, UK, φαίνεται λιγότερο ευκρινής. Δεδομένου ότι ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης καρκινώματος του προστάτου σε άνδρες ηλικίας < 50 ετών είναι μικρός και η επιβίωση των ασθενών που διαγιγνώσκονται με αρχικό στάδιο του συγκεκριμένου νεοπλασματος, δεν αυξάνει σημαντικά, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι προγράμματα μαζικού προληπτικού ελέγχου (screening), σε φορείς μεταλλάξεων του BRCA, δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική σημαντικότητα (41).

Η συσχέτιση βαθμού κινδύνου καρκινώματος παχέος εντέρου σε φορείς της μεταλλάξεως BRCA δεν είναι η ίδια σε όλες τις σχετικές μελέτες. Για τον λόγο αυτό, μελέτες μαζικού προληπτικού ελέγχου πρέπει να γίνονται στους συγκεκριμένους υποπληθυσμούς, με κριτήρια ισχύοντα στον γενικό πληθυσμό, αλλά και έμφαση στην πληροφορία ενδεχόμενου οικογενειακού ιστορικού της υπό εξέταση ομάδος (42).

Πολλές μελέτες έχουν καταλήξει σε αυξημένο κίνδυνο παγκρεατικού καρκινώματος, σε φορείς των μεταλλάξεων BRCA1 και (κυρίως) BRCA2 (33, 40, 43). Δεδομένα της Breast Cancer Linkage Consortium κατέληξαν σε σχετικό κίνδυνο παγκρεατικού καρκινώματος 2.26 και 3.51 σε φορείς μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2 αντιστοίχως (33, 44). Μολονότι ο συνολικός κίνδυνος καρκινώματος του παγκρέατος είναι χαμηλός στον γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος αυτός αυξάνει στην υποομάδα των ατόμων με τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις (45).

Εκτός του κινδύνου καρκινωμάτων μαστού, ωοθήκης, προστάτου και παγκρέατος, η σύνδεση μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και 2 και άλλων κακοήθων νεοπλασμάτων, έχει χαρακτηριστικά περιγραφής περιστατικών, συνήθως σε νεαρότερες, της συνήθους, ηλικίας.

Το 2002, η Breast Cancer Linkage Consortium ανακοίνωσε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά καρκινωμάτων του σώματος της μήτρας (σχετικός κίνδυνος 2.65) και τραχήλου μήτρας (σχετικός κίνδυνος 3.72) σε φορείς της μεταλλάξεως BRCA1 (33).

Ορισμένες μελέτες αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος στομάχου σε φορείς μεταλλάξεων του BRCA (24).

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, σύμφωνα με τις οποίες η χρήση tamoxifen στα πλαίσια συμπληρωματικής θεραπείας σε γυναίκες με καρκίνωμα μαστού, μπορεί να αυξάνει δυσανάλογα τον κίνδυνο καρκινώματος του ενδομητρίου σε φορείς των μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2 (46). Είναι ενδιαφέρον ότι ένας σπάνιος υπότυπος νεοπλασματος της μήτρας, το ορώδες σάρκωμα της μήτρας, παρατηρείται σε γυναίκες με μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 (47, 48). Ο κίνδυνος καρκινώματος της μήτρας πρέπει να εκτιμάται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά, με βάση το προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό. Οπωσδήποτε όμως τα δεδομένα, ως τώρα δεν δικαιολογούν την συμβουλή υστερεκτομής σε γυναίκες, φορείς των μεταλλάξεων.

Το 1999, η Breast Cancer Linkage Consortium κατέληξε (14), ότι φορείς μεταλλάξεως του BRCA2 είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκινωμάτων στομάχου (σχετικός κίνδυνος 2.59), της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων (σχετικός κίνδυνος 4.97) και μελανωμάτων δέρματος (σχετικός κίνδυνος 2.58).

Υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων παρατηρείται σε ασθενείς με οικογενές ιστορικό καρκινωμάτων μαστού και ωοθηκών, καρκινώματος μαστού σε άνδρες και αμφοτερόπλευρο καρκίνωμα μαστού (7, 49, 50). Σε συγκριτική πληθυσμιακή μελέτη, η συχνότητα επικίνδυνων μεταλλάξεων του BRCA, απεδείχθη σχεδόν ταυτόσημη σε διαφορετικούς πληθυσμούς, αλλά οι επικίνδυνες μεταλλάξεις συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο δευτέρων κακοήθων νεοπλασμάτων (8).

Σε μελέτη στην Κορέα αποδείχθηκε η αυξημένη πιθανότητα αναπτύξεως δευτέρων πρωτοπαθών κακοήθων νεοπλασμάτων σε μέλη οικογενειών φορέων των μεταλλάξεων του BRCA, σχέση η οποία ως τώρα δεν έχει ερευνηθεί επισταμένα (3).

Πρόσφατα στο Samsung Medical Center, Korea, ελέγχθηκαν αναλυτικά μεταξύ Απριλίου 2008 – Μαΐου 2011 238 από 272 (που πληρούσαν τα κριτήρια και είχαν αρχικά ενταχθεί στην μελέτη) άτομα διάμεσης ηλικίας 41 (21-68) ετών με τα εξής χαρακτηριστικά: οικογενειακό ιστορικό καρκινωμάτων μαστού ή ωθηκών το οποίοι οι πάσχουσες εμφάνισαν σε ηλικία ≤ 40 ετών, αμφοτερόπλευρο καρκίνωμα μαστού ή καρκίνωμα μαστού σε άρρεν μέλος της οικογένειας.

Στην μελέτη σύμφωνα με τον σχεδιασμό, περιελήφθησαν όλα τα μέλη των οικογενειών που είχαν σχέση 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού με τους πάσχοντες. Εφόσον κατεγράφετο μέλος των οικογενειών με καρκίνωμα εκτός μαστού ή ωθηκών, η οικογένεια παρεκολουθείτο με τους κανόνες της γενετικής συμβουλευτικής, για άλλο νεόπλασμα. Από τους ασθενείς αρνήθηκαν να ενταχθούν στο πρόγραμμα οι 34, ώστε, τελικώς τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν από 238 ασθενείς.

Μελετήθηκαν 271 μέλη από 156 οικογένειες με ιστορικό κακοήθων νεοπλασμάτων, εκτός μαστού και ωθηκών. Μεταξύ των 156 ασθενών οι 37 (23.7%) είχαν μετάλλαξη του BRCA. Η μετάλλαξη ανιχνεύθηκε σε 12 από 82(14.6%) ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό ($p=0.0996$). Πολλαπλές περιπτώσεις αναπτύξεως καρκινωμάτων σε μία οικογένεια, παρατηρήθηκε σε 70 οικογένειες. Μεταξύ αυτών οι 24 (34.3%) ήταν οικογένειες με BRCA (+) ασθενείς, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο του αναμενομένου, όπως έδειξε ανάλυση με βάση το chi-square test ($p=0.0996$). Υπήρχαν μέλη δύο οικογενειών με ιστορικό άλλων καρκινωμάτων, θυρεοειδούς και μήτρας. Οι ασθενείς των οικογενειών αυτών με καρκινώματα μαστού ή άλλα καρκινώματα είχαν μεταλλάξεις του BRCA1, στον γενετικό έλεγχο. Η μητέρα των διδύμων είχε, επίσης την μετάλλαξη.

Από τους 238 επιλέξιμους ασθενείς της μελέτης, μεταλλάξεις του BRCA είχαν οι 49 (20.6%), οι 23 (9.7%) του BRCA1, οι 25 (10.5%) του BRCA2, ενώ μία ασθενής είχε μετάλλαξη αμφοτέρων (3). Η κατανομή των παραγόντων κινδύνου στις ομάδες BRCA (-) και BRCA (+) δίδονται στον Πίνακα 1. Η ομάδα ασθενών με BRCA (+) εμφάνιζε υψηλότερο ποσοστό οικογενών καρκινωμάτων και αμφοτερόπλευρων καρκινωμάτων μαστού. Στην μελέτη υπήρχαν 27 (55.1%) ασθενείς ≥ 2 παράγοντες κινδύνου στην ομάδα των ασθενών με BRCA (+) έναντι 43 (22.8%) της ομάδας με BRCA (-): $p<0.0001$.

Πίνακας 1. Κατανομή των παραγόντων κινδύνου στις ομάδες BRCA (-) ΚΑΙ BRCA (+)

	BRCA (-): n=189 No (%)	BRCA (+): n=49 No (%)	P
Ηλικία (εύρος)	41(21-67)	39(24-68)	0.3401
Παράγοντες κινδύνου			
Οικογενές ιστορικό ΚΜ ή ΚΩ	121(64)	43(87.8)	0.0014
Ηλικία ≤ 40 ετών στην διάγνωση	91(48.2)	27(55.1)	0.3856
Αμφοτερόπλευρο ΚΜ	16(8.5)	10(20.4)	0.0169
Φύλο: Άρρεν	5(2.7)	0	0.5864
Νο παραγόντων κινδύνου			<0.0001
Ένας	146(77.2)	22(44.9)	
Περισσότεροι	43(22.8%)	27(55.1%)	

ΚΜ – καρκίνωμα μαστού, ΚΩ – καρκίνωμα ωθηκών.

Οι μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 συνδέθηκαν στην μελέτη, ως ανεμένετο με εμφάνιση καρκινώματος μαστού σε νεαρότερες ηλικίες (3).

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έχει παρατηρηθεί ότι άτομα στην ίδια οικογένεια, φορείς της ίδιας μεταθέσεως, μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους κακοήθων νεοπλασμάτων και διαφορετική ηλικία εμφάνισης της νόσου. Φαίνεται ότι αυτό συμβαίνει λόγω της θέσεως των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2, της αλληλεπιδράσεως των γονιδίων μεταξύ τους και της γενετικής ποικιλίας των άλλων γονιδίων που έχει, εξατομικευμένα, κάθε μέλος της οικογενείας. Στους παράγοντες αυτούς θα πρέπει να συνυπολογίζονται η ηλικία, δεδομένα σχετιζόμενα με την αναπαραγωγή και τις ορμόνες της περιόδου αυτής και διαφορετικοί παράγοντες του τρόπου ζωής των ατόμων (34, 51, 52).

ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παράγοντες σχετιζόμενοι με την αναπαραγωγή και χρήση αντισυλληπτικών έχουν μελετηθεί σε σχέση με την πιθανότητα να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκινωμάτων μαστού και ωθηκών σε φορείς των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA 1 και BRCA2. Γυναίκες με έναρξη της εμμήνου ρύσεως προ της ηλικίας των 12 ετών και καθυστερημένη διακοπή της, έχουν γενικώς, αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρκινώματος μαστού. Γυναίκες φορείς της μεταλλάξεως BRCA2, που απέκτησαν το πρώτο τους παιδί σε προχωρημένη ηλικία, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού, σε σχέση με όσες τεκνοποίησαν για πρώτη φορά προ της ηλικίας των 20 ετών. Αντιθέτως γυναίκες με μετάλλαξη του BRCA 1 γονιδίου, που απέκτησαν το πρώτο παιδί τους μετά την ηλικία των 30 ετών, έχουν μειωμένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού, σε σχέση με τις γυναίκες με την συγκεκριμένη μετάλλαξη, οι οποίες τεκνοποίησαν προ της ηλικίας των 20 ετών (53). Σε μελέτη από το Lund University Hospital, Lund, Sweden, αποδείχθηκε ότι γυναίκες με μετάλλαξη του BRCA1 που είχε χαρακτηριστικά αυξημένης επικινδυνότητας για καρκίνωμα μαστού προφυλάσσονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, εφόσον θηλάσσουν για > 12 μήνες (54).

Το θέμα δεν έχει οριστικά λήξει, δεδομένων και αντιθέτων αποτελεσμάτων από μελέτες, όπως μία στα μέσα της 10ετίας του 1990 στο McGill University, Montreal, Canada, που κατέληξε ότι ο κίνδυνος καρκινώματος ωθηκών είναι υψηλότερος σε φορείς του BRCA1 που είχαν καθυστερημένη εμμηνόπαυση και χαμηλότερος επί αυξημένης ηλικίας της τελευταίας τεκνοποιίας (55).

Έως πρόσφατα υπήρχε η άποψη ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά, ενδεχομένως αυξάνουν τον κίνδυνο καρκινώματος του μαστού σε φορείς των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Εντούτοις σε meta-analysis, η άποψη αυτή δεν επιβεβαιώθηκε, ιδίως για το χρονικό διάστημα για το οποίο η γυναίκα λαμβάνει συστηματικά αντισυλληπτικά και για τα επόμενα 10 χρόνια από την διακοπή τους. Στην μελέτη αποδείχθηκε ότι ο συνολικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκινώματος μαστού σε γυναίκες φορείς των μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2 που έλαμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά, δεν ήταν αυξημένος σε σχέση με όσες ουδέποτε εξετέθησαν στους παράγοντες αυτούς: (SRR 1.13, 95% CI 0.88–1.45.). Σε σύγκριση με γυναίκες οι οποίες δεν πήραν ποτέ αντισυλληπτικά, οι γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2, οι οποίες σταμάτησαν τα φάρμακα, είχαν, 10 χρόνια μετά την διακοπή τους, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος μαστού (SRR 1.46, 95% CI 1.07–2.07). Από του στόματος αντισυλληπτικά κυκλοφορούντα και χρησιμοποιούμενα έως το 1975, συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού (SRR 1.47, 95% CI 1.06–2.04). Τα αποτελέσματα ανετράπησαν πλήρως (SRR 1.17, 95% CI 0.74–1.86), με την χρήση των νεώτερων αντισυλληπτικών, τα τελευταία χρόνια (56).

Η βραχεία χρήση των, τελευταία χρησιμοποιούμενων, αντισυλληπτικών από γυναίκες με μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2, φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο καρκινώματος των ωοθηκών (57, 58), ιδίως σε ορισμένες υποομάδες των φορέων και κυρίως στην ομάδα των γυναικών που έλαβε αντισυλληπτικά, προ της πρώτης τελειόμηνης κυήσεως (59).

Εντούτοις και ανασκοπώντας την πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία, έχω την εντύπωση ότι ακόμα και σήμερα η χρήση αντισυλληπτικών σε γυναίκες με μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2, δίνει αντικρουόμενα αποτελέσματα, στην προφύλαξη ή όχι από το καρκίνωμα των ωοθηκών. Γνώμη μου είναι ότι σε γυναίκες που (μετά από λογική, πνευματική, διεργασία), δεν επιθυμούν πλέον να τεκνοποιήσουν, να συστήνεται η προφυλακτική σαλπινγγοωθηκτομή. Η τελική απόφαση να λαμβάνεται, μετά από λεπτομερή συζήτηση της ενδιαφερόμενης με τον γυναικολόγο της.

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η ακριβής εντόπιση της μεταλλάξεως και οι γενετικές ποικιλίες της, φαίνεται ότι έχουν ουσιώδη ρόλο στην λειτουργικότητα των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 και στον εξ αυτών επαγόμενο κίνδυνο καρκινωμάτων. Μεταλλάξεις στην κεντρική περιοχή του γονιδίου BRCA2, που ονομάζεται περιοχή κινδύνου για καρκίνωμα ωοθήκης (ovarian cancer cluster region), σε σύγκριση με μεταλλάξεις στην περιοχές 5' ή 3', συνοδεύονται από χαμηλότερο κίνδυνο καρκινώματος μαστού, αλλά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος ωοθηκών σε γυναίκες και μειωμένο κίνδυνο καρκινώματος προστάτου σε άνδρες φορείς της μεταλλάξεως (60, 61). Εντούτοις, προς το παρόν, ο εξατομικευμένος κίνδυνος με βάση τις θέσεις των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2, δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

Ορισμένα ειδικά γονίδια τα οποία τροποποιούν την διεισδυτικότητα άλλων γονιδίων, ονομάζονται τροποποιητικά γονίδια (modifier genes). Τα γονίδια αυτά μπορεί να επηρεάζουν και την έκφραση άλλων γονιδίων, όπως τα BRCA1 ή BRCA2. Γενετική ποικιλία, ιδίως αφορώσα την ενδοκρινική σηματοδότηση και τις οδούς αποκαταστάσεως του DNA, μπορεί να τροποποιεί τον κίνδυνο εμφανίσεως κακοήθων νεοπλασμάτων που επάγεται από τις μεταλλάξεις του BRCA. Το κλασικότερο παράδειγμα αποτελεί το ιικό ογκογονίδιο 1 του Harvey rat sarcoma (HRAS1), που είναι δυνητικός γενετικός τροποποιητής. Άτομα φέροντα, σπάνια αλληλία του HRAS1 και με επαναλαμβανόμενες περιοχές πολυμορφισμού βρέθηκαν να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού, ενώ σε μία μελέτη ο κίνδυνος για καρκίνωμα ωοθηκών σε φέρουσες την μετάλλαξη του BRCA1 και έχουσες ένα ή δύο σπάνια HRAS1 αλληλόμορφα ήταν διπλάσιος εκείνη των φορέων με ένα μόνο κοινό HRAS1 αλληλίο (62).

Άλλο γονίδιο, με δυνητική τροποποιητική ικανότητα, στην έκφραση των μεταλλάξεων των BRCA1 και BRCA2, είναι το CYP1A1, το οποίο κωδικοποιεί για ένζυμο, εμπλεκόμενο στον μεταβολισμό των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων και την υδροξυλίωση της estradiol. Ειδική ποικιλία αλληλίων, βρέθηκε στο 14% των φορέων με καρκίνωμα μαστού και στο 22% περίπου των φορέων που δεν νοσούσαν, ποσοστά τα οποία μεταφράζονται σε παρεχόμενη προφύλαξη περίπου 40% (63).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ LI-FRAUMENI

Το Li Fraumeni syndrome (LFS) είναι σύνδρομο κληρονομούμενο με αυτοσωματικά επικρατούντα χαρακτηριστικά, το οποίο εκδηλώνεται με την εμφάνιση συγκεκριμένων κακοήθων νεοπλασμάτων σε νεαρή παιδική ηλικία και αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως πολλαπλών κακοήθων νεοπλασμάτων. Τα νεοπλάσματα που συνδέονται με το LFS είναι τα σαρκώματα

μαλακών μορίων, τα οστεοσαρκώματα, οι λευχαιμίες, οι όγκοι εγκεφάλου, τα καρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων και τα καρκινώματα του μαστού. Η πλειονότητα των περιπτώσεων του Li-Fraumeni, οφείλονται σε μεταλλάξεις της γενετικής σειράς του γονιδίου p 53 gene -TP53 (64).

Το καρκίνωμα του μαστού είναι από τα συχνότερα κακοήθη νεοπλάσματα στο LFS και συνήθως διαγιγνώσκεται προ της ηλικίας των 45 ετών (11, 65). Επιδημιολογικές μέθοδοι ελέγχου, όπως η μαστογραφία και η μαγνητική μαστογραφία των μαστών έχουν αμφισβητούμενο κλινικό όφελος εξαιτίας της πιθανής ακτινοευαισθησίας που συνοδεύει τις μεταλλάξεις του TP53 γονιδίου (66). Εντούτοις οι περισσότεροι συγγραφείς, συστήνουν την ανά 6μηνο κλινική εξέταση των μαστών και την ανά έτος μαστογραφία ή/ και μαγνητική μαστογραφία, με έτος ενάρξεως για την μεν κλινική εξέταση τα 20-25 έτη ή 5-10 έτη νωρίτερα της νεώτερης ηλικίας διαγνώσεως καρκινώματος μαστού σε μέλος της οικογένειας, για δε την μαστογραφία ή/και την μαγνητική μαστογραφία τα 30-35 έτη (11).

Η Γενετική Συμβουλευτική περιλαμβάνει την επιβεβαίωση, με βάση τα αποδεκτά κριτήρια, του LFS, την ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου TP53 και τον καθορισμό εξατομικευμένων κριτηρίων, με βάση χαρακτηριστικά (κυρίως ηλικιακά) εμφανίσεως του καρκινώματος του μαστού σε άλλα μέλη της οικογένειας και την ύπαρξη ή όχι μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 (11).

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΗΣ CHEK2

Οι μεταλλάξεις γενετικής σειράς του γονιδίου, το οποίο ελέγχει την κινάση 2, όπως το CHEK2*1100delC, φαίνεται ότι συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού, 2-3 φορές περισσότερο από εκείνο, συγκρίσιμης ομάδας πληθυσμού. Το θέμα φαίνεται ότι απασχολεί ιδιαίτερως την διεθνή κοινότητα και έχουν δημοσιευθεί πολύ ενδιαφέρουσες μελέτες έως και τον Δεκέμβριο του 2012 (67, 68, 69).

Ανάλογες μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο 5% των ασθενών με καρκίνωμα μαστού, χωρίς οικογενειακή επιβάρυνση και χωρίς μεταλλάξεις του BRCA γονιδίου. Πληθυσμιακές μελέτες, οι οποίες αποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις του 1100delC είναι σχετικώς συχνές και οφείλονται σε γονίδιο με χαμηλή διεισδυτικότητα επί καρκινώματος του μαστού, έχουν αρχίσει να γίνονται από τα πρώτα χρόνια της 10ετίας του 2000, με πρωτοπόρες τις Σκανδιναυϊκές χώρες (70). Ετερόζυγες μεταλλάξεις της γενετικής σειράς παρατηρούνται σε άτομα με σύνδρομο Li-Fraumeni (64).

Εντούτοις το πλήρες φάσμα των κακοήθων νεοπλασμάτων του μαστού σε σχέση με τον ακριβή κίνδυνο που επάγονται από τις μεταλλάξεις του CHEK2 και η εμπλοκή των μεταλλάξεων αυτών στην επιλογή και τα αποτελέσματα των (κατά το μάλλον ή ήττον εξειδικευμένων) θεραπειών, δεν έχει έως σήμερα διευκρινισθεί με λεπτομέρειες. Δεδομένων αυτών, ο έλεγχος του CHEK2 σε καθημερινή βάση δεν συνιστάται, τουλάχιστον ως σήμερα (71).

Η ΑΤΑΧΙΑ-ΤΕΛΑΝΓΙΕΚΤΑΣΙΑ(AT)

Η αταξία τηλαγγειεκτασία είναι νόσος κληρονομούμενη με αυτοσωματικά υπολειπόμενα χαρακτηριστικά. Οι πάσχοντες εμφανίζουν προοδευτική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (αταξία), διαστολή των αγγείων των οφθαλμών και του δέρματος (τηλαγγειεκτασία), ανοσοανεπάρκεια, χρωμοσωμική αστάθεια, αυξημένη ευαισθησία σε ιονίζουσα ακτινοβολία και προδιάθεση για καρκίνο, ιδίως λεμφώματα και λευχαιμίες. Το ελαττωματικό γονίδιο στην AT έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 11q22.3 και περιγράφεται ως ATM γονίδιο (AT Mutated). Το ATM εμπλέκεται στην ανίχνευση και παρακολούθηση των βλαβών του DNA. Επί βλαβών του DNA, η κινάση του

ATM, φωσφορυλιώνει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, η οποία σταματά την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου.

Ο κατάλογος συμπαγών όγκων που συνδέονται με την AT περιλαμβάνει καρκινώματα μαστού, στομάχου, ωθηκών και μελανώματα. Επιπλέον, πολλά στοιχεία συγκλίνουν σε μέτριο κίνδυνο καρκινώματος του μαστού σε φέρουσες μετάλλαξη (ετεροζυγώτες) της ATM (72, 73, 74). Ασθενείς με AT εμφανίζουν ευαισθησία σε ιονίζουσα ακτινοβολία και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες οι οποίοι προκαλούν θραύση της διπλής έλικας του DNA. Άτομα με ετεροζυγωτία AT, φαίνεται ότι εμφανίζουν μικρότερη ευαισθησία στους παραπάνω παράγοντες (75).

Έλεγχος για μεταλλάξεις του ATM δεν γίνεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Εντούτοις συγγενείς ατόμων με AT, πρέπει να πληροφορούνται για τον αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού, τον οποίον έχουν και για τις διαθέσιμες / προσφορότερες στρατηγικές πληθυσμιακού ελέγχου για την νόσο.

ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ COWDEN

Το σύνδρομο Cowden (γνωστό και ως σύνδρομο πολλαπλών αμαρτωμάτων) είναι νόσος μεταδιδόμενη με επικρατούντα αυτοσωματικά χαρακτηριστικά, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος μαστού σε νεαρή ηλικία, μήτρας και μη μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς (76).

Περισσότερες από το 75% των γυναικών με σύνδρομο Cowden εμφανίζουν καλοήθεις παθήσεις του μαστού, όπως η υπερπλασία των πόρων, η ενδοπορική θηλωμάτωση, η αδένωση, η λοβιακή ατροφία, η ινοαδενωμάτωση και οι ινοκυστικές διαταραχές. Καρκίνωμα μαστού αναπτύσσουν το 25% - 50% των γυναικών φορέων. Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες εμφανίζουν την νόσο, ευρισκόμενες σε προεμμηνοπαυσιακή φάση και δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκινώματος μαστού (14, 76, 77).

Το σύνδρομο Cowden συνοδεύεται από μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN. Για πρώιμη διάγνωση του καρκινώματος του μαστού, επί συνδρόμου Cowden, οι ειδικοί επί του θέματος, συστήνουν την ανά 6μηνο κλινική εξέταση των μαστών από τα 20-25 έτη ή 5-10 έτη νωρίτερα της νεώτερης ηλικίας διαγνώσεως καρκινώματος μαστού σε μέλος της οικογένειας και την ανά έτος μαστογραφία ή/ και μαγνητική μαστογραφία, με έτος ενάρξεως τα 30-35 έτη. Ο ρόλος της προληπτικής αμφοτερόπλευρης μαστεκτομής έχει ιδιαίτερη θέση στο σύνδρομο (78, 79, 80, 81).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ PEUTZ-JEGHERS

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS) μεταδίδεται με αυτοσωματικά κυρίαρχα χαρακτηριστικά. Οφείλεται σε μετάλλαξη στην γενετική σειρά, μιας κινάσης με ιδιότητες serine threonine, της (STK11), η οποία εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19p13.3. Οι έχοντες το σύνδρομο εμφανίζουν αμαρτωματώδεις πολύποδες στο γαστρεντερικό σωλήνα και μελανίνη στους βλεννογόνους του στόματος και του δέρματος στα χείλη και στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, βρίσκονται δε σε αυξημένο κίνδυνο για γαστρεντερικά (λεπτό έντερο, στομάχι, παχύ έντερο, πάγκρεας) και εξωγαστρεντερικά (πνεύμονα, μαστού, μήτρας και ωθηκών) καρκινώματα. Ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης καρκινωμάτων σε ασθενείς με PJS είναι 93% έως την ηλικία των 65 ετών. Ο αντίστοιχος αθροιστικός κίνδυνος για καρκίνωμα μαστού σε γυναίκες ηλικιών 15 – 64 ετών είναι 55%, απολύτως παρόμοιος με τον παρατηρούμενο σε φέρουσες μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Ο κίνδυνος καρκινώματος των ωθηκών είναι 20%, μολονότι ορισμένα από τα καρκινώματα αυτής της κατηγορίας είναι μη επιθηλιακά νεοπλάσματα, με χαρακτηριστικά όγκων sex cord. Τα άτομα με κλινικά χαρακτηριστικά PJS ή/και με STK11 μετάλλαξη θα πρέπει να

υποβάλλονται σε τακτικούς ελέγχους για καρκίνωμα παχέος εντέρου και άλλων συναφών κακοήθων νόσων, όπως ήδη συνιστάται από διεθνώς ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (82).

ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ CDH1 ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΙΑΧΥΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (INHERITED CDH1 MUTATIONS AND HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER SYNDROME — HDGC)

Το κληρονομικό διαχύτως αναπτυσσόμενο καρκίνωμα στομάχου είναι κληρονομική μορφή διαχύτου διηθητικού καρκινώματος του στομάχου, που χαρακτηρίζεται από ηλικιακά καθυστερημένη εμφάνιση και κακή πρόγνωση. Το σύνδρομο, οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της cadherin-1 (CDH1), που παρατηρούνται έως και σε 50% των συγγενών πρώτου βαθμού με πάσχοντες, έχει υψηλή διεισδυτικότητα, με πιθανότητα εμφάνισης κατά την διάρκεια της ζωής > 80%. Μπορεί, εξάλλου, να συνοδεύεται από ανάπτυξη λοβιακού καρκινώματος μαστού σε γυναίκες, με αθροιστικό κίνδυνο εμφάνισης κατά την διάρκεια της ζωής > 60% σε ορισμένες οικογένειες, και καρκινώματος του παχέος εντέρου. Άτομα υψηλού κινδύνου για HDGC, με μετάλλαξη CDH1, πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά με γαστροσκοπήσεις ανά έτος ή και συχνότερα από της ηλικίας των 35 ετών. Το θέμα της προφυλακτικής γαστρεκτομής πρέπει να εξετάζεται με σοβαρότητα...Τα θήλεα μέλη των οικογενειών θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανότητα ανάπτυξης καρκινώματος μαστού. Ο έλεγχος θα πρέπει να αρχίζει σε ηλικία 35 ετών και να περιλαμβάνει πέραν της κλινικής εξετάσεως, δύο φορές τον χρόνο και ανά έτος μαστογραφία ή μαγνητική τομογραφία μαστού (11, 83, 84).

Νεότερα δεδομένα προέκυψαν από την συνεργασία των επιστημονικών τμημάτων: Ογκογενετικής του Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France; και Ογκολογίας μαστού του Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou, People's Republic of China. Σύμφωνα με αυτά οι μεταλλάξεις της CDH1 της γενετικής σειράς μπορούν επίσης να επάγουν διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα μαστού, επί απουσίας διάχυτου καρκινώματος στομάχου, ώστε να υποτίθεται βασίμως ότι το συγκεκριμένο (διαχύτως αναπτυσσόμενο καρκίνωμα στομάχου) κακόηθες νεόπλασμα δεν είναι υποχρεωτικό χαρακτηριστικό γνώρισμα των οικογενειών με CDH1 μεταλλάξεις (85).

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΕΠΙ ΜΗ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΕΩΣ [HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER (HNPCC)]

Το HNPCC, που, επίσης, φέρεται στην Διεθνή Βιβλιογραφία και ως σύνδρομο Lynch, συνιστά σύνδρομο με μεγάλη συμμετοχή κακοήθων νεοπλασμάτων, η ανάπτυξη των οποίων οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις των επιδιορθωτικών γονιδίων, MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2. Οι φορείς των μεταλλάξεων βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκινωμάτων του παχέος εντέρου και του ενδομητρίου και, λιγότερο συχνά, καρκινωμάτων των ωοθηκών, του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του χοληφόρου συστήματος, των ουρητήρων της νεφρικής πυέλου και του εγκεφάλου (86, 87). Το σύνδρομο μεταδίδεται με επικρατούντα αυτοσωματικά, χαρακτηριστικά και επάγει καρκινώματα στους φέροντες την μετάλλαξη, σε πολύ υψηλή συχνότητα: 80% κατά την διάρκεια του προβλεπόμενου βίου τους (88).

Τα καρκινώματα του εντέρου επί συνδρόμου Lynch, διακρίνονται από τα σποραδικά καρκινώματα, δεδομένου ότι παρουσιάζονται σε νεαρότερη ηλικία και εντοπίζονται κυρίως, στο δεξιό κόλον. Η διάμεση ηλικία των πασχόντων είναι τα 48 έτη, μολονότι δεν είναι ασυνήθη καρκινώματα σε άτομα στην δεκαετία των 20 ετών. Το 10% των ασθενών εμφανίζονται με σύγχρονα, πρωτοπαθή καρκινώματα του παχέος εντέρου, διαχωριζόμενα από φυσιολογικό

εντερικό βλεννογόνο ή με μετάχρονα καρκινώματα, 6 μήνες μετά την διάγνωση του πρώτου νεοπλασματος, με βλάβη εκτός της αναστομώσεως, όπως ο ίδιος ο Lynch HT, περιέγραψε προ, περίπου, 20 ετών (89). Σχεδόν όλα τα καρκινώματα που εντάσσονται στο σύνδρομο του Lynch, έχουν υψηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας, έναντι μόνον 15% των σποραδικών καρκινωμάτων του εντέρου.

Η εξέταση εκλογής για την παρακολούθηση των ασθενών του συνδρόμου Lynch είναι η κολονοσκόπηση. Η πρώτη κολονοσκόπηση πρέπει να γίνεται στην ηλικία των 20-25 ετών ή 10 έτη προ της μικρότερης ηλικίας διαγνώσεως καρκινώματος εντέρου στην οικογένεια. Σε οικογένειες με μετάλλαξη του γονιδίου MSH6, η πρώτη κολονοσκόπηση στα μέλη της μπορεί να γίνεται από ηλικίας 30 ετών. Η υπάρχουσα εκτίμηση είναι ότι τακτικός έλεγχος με κολονοσκοπήσεις, μελών οικογενειών με σύνδρομο του Lynch δίνει 14 χρόνια επί πλέον επιβίωση, σε σχέση με άτομα τα οποία δεν τίθενται σε κλινική παρακολούθηση (90).

Ολική ή μερική κολεκτομή και συνεχιζόμενη παρακολούθηση συνιστάται για άτομα, τα οποία εμφάνισαν καρκίνωμα παχέος εντέρου ή προχωρημένου ιστολογικού βαθμού αδενώματα: μεγάλα, λαχνωτά ή με μεγάλο βαθμού δυσπλασία (91).

Είναι ενδιαφέρον ότι χημειοπροφύλαξη με ασπιρίνη για > 2 έτη, φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο καρκινώματος στην μελέτη CAPP2 με 937 ασθενείς με σύνδρομο Lynch, μετά από σύγκρισή τους με ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (92).

Πολλές οικογένειες με σύνδρομο Lynch εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα εξωεντερικών όγκων, από τους οποίους συνηθέστεροι είναι το καρκίνωμα του ενδομητρίου, που παρατηρείται με συχνότητα 60%, στα θήλεα μέλη των οικογενειών με το σύνδρομο (93). Άλλες θέσεις πρωτοπαθών καρκινωμάτων, επί του συνδρόμου, είναι οι ωοθήκες, ο στόμαχος, το έντερο, το ήπαρ, τα χοληφόρα και το ουροθηλιακό επιθήλιο του ουροποιητικού συστήματος (94).

Οι γενετικές ιδιαιτερότητες του ενδομητρικού καρκινώματος επί συνδρόμου Lynch συνίσταται στην συχνή, ύπαρξη σε αυτό της μεταλλάξεως MSH6, σε σχέση με τις μεταλλάξεις των MSH2 ή MLH1, που παρατηρούνται σε καρκινώματα του εντέρου (95). Φαίνεται ότι άτομα με τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου και μεταλλάξεις του PMS2 γονιδίου έχουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν κακόηθες νεόπλασμα σε σχέση με τους έχοντες μεταλλάξεις των MLH1 ή MSH2 γονιδίων (94, 96, 97).

Το σύνδρομο Muir-Torre είναι ποικιλία του συνδρόμου Lynch, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία σημηματογόνων αδενικής υφής όγκων, με ή χωρίς κερατοακανθώματα και διαταραχές της οράσεως (98, 99, 100).

Αν και οι πληροφορίες είναι περιορισμένες, ορισμένες μελέτες έχουν καταλήξει ότι το καρκίνωμα του μαστού αποτελεί μέρος του φάσματος των HNPCC-συνοδών όγκων, ωστόσο, το μέγεθος του κινδύνου και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου δεν έχουν με σαφήνεια καθορισθεί (101, 102, 103).

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ PALB2

Μεταλλάξεις σε γονίδιο γνωστό ως εταίρος και εντοπιστής του BRCA2 (PALB2) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος του παγκρέατος και φαίνεται να αυξάνουν 2-3 φορές τον κίνδυνο καρκινώματος μαστού σε γυναίκες. Υπολογίζεται ότι ο δια βίου κίνδυνος καρκινώματος μαστού σε έχουσες την μετάλλαξη ανέρχεται σε 18 – 35%. (104, 105, 106).

Ο κίνδυνος αναπτύξεως καρκινώματος μαστού σε άνδρες είναι επίσης αυξημένος. Σε μελέτη που περιελάμβανε 1144 ασθενείς με οικογενή καρκινώματα μαστού, από όσους δεν εμφάνιζαν μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2, το 3.4% είχαν μεταλλάξεις του PALB2. Στην μελέτη κανείς από τους 172 Ashkenazi Jewish ασθενείς οι οποίοι ελέγχθηκαν (οι Ashkenazi Jewish

έχουν υψηλά ποσοστά μεταλλάξεων του BRCA), δεν απεδείχθη ότι είχε την μετάλλαξη PALB2 (107, 108).

Μολονότι οι πληροφορίες και τα αποτελέσματα για τον κίνδυνο αναπτύξεως κακοήθων νεοπλασμάτων σε φορείς των μεταλλάξεων του συγκεκριμένου γονιδίου επιτρέπουν συζητήσεις και αμφισβητήσεις, ο υπεύθυνος γιατρός που θα έχει άτομο με θετικό αποτέλεσμα για την συγκεκριμένη μετάλλαξη, θα πρέπει να πράττει με την γνώση της αυξημένης πιθανότητας καρκινώματος παγκρέατος που έχει το άτομο αυτό.

ΑΛΛΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΝΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Εκτός των προπεριγραφέντων γονιδίων, έχουν ταυτοποιηθεί και άλλα συνήθη, χαμηλής διεισδυτικότητας αλληλία τα οποία έχουν ταυτοποιηθεί ότι έχουν μικρή αυξητική επίδραση στον κίνδυνο καρκινώματος του μαστού. Στον τομέα αυτόν, ιδιαίτερης σημαντικότητας είναι οι μελέτες της Simon Stacey et al από το Κέντρο Γενετικής Sturlugata, Reykjavik, Iceland. (109, 110, 111, 112).

Ένα διεθνές consortium που μελέτησε γενετικά εκατοντάδες περιπτώσεις καρκινωμάτων μαστού και αντίστοιχες ομάδες ελέγχου, με πλήρη γονιδιακή ανάλυση για τους πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου [genome-wide analysis for single nucleotide polymorphisms (SNPs)], ταυτοποίησε τέσσερα νέα, γονίδια δυνητικώς εμπλεκόμενα στην καρκινογένεση (111). Ήδη με βάση την ανεύρεση των συγκεκριμένων SNPs σε γονίδια, γίνονται εντατικές προσπάθειες καθορισμού παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη καρκινώματος μαστού χρησιμοποιώντας πλέον γονιδιακά κριτήρια (112).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999; 80:1830–1837.
2. Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, Kinnard M, Greenson JK, Fryzek JP, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:640–644.
3. Noh JM, Choi DH, Baek H, et al. Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary. *J Breast Cancer*. 2012 September; 15(3): 283–287.
4. Cote ML, Schenk M, Schwartz AG, et al. Risk of other cancers in individuals with a family history of pancreas cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2007; 38:119–126.
5. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jul 15; 90(14):1039-1071. Update in *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008; (38):1-93.
6. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. (Abstract). *MedGenMed*. 2005; 29, 7(2):60.
7. Ahn SH, Son BH, Yoon KS, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations. *Cancer Lett*. 2007; 245:90–95.
8. Haffty BG, Choi DH, Goyal S, et al. Breast cancer in young women (YBC): prevalence of BRCA1/2 mutations and risk of secondary malignancies across diverse racial groups. *Ann Oncol*. 2009; 20:1653–1659.
9. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(20):2143 – 2153.

10. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010; 119(1): 7-17.
11. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(5):562 -594.
12. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(12):702 -707.
13. van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(3):643 -651.
14. Peshkin BN, Isaacs C, Raby BA, Dizon DS, Duda RB. Characteristics of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. <http://www.uptodate.com>, 2012, Literature review current through: Oct 2012. | This topic last updated: Aug 15, 2012.
15. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11):1329 - 1333.
16. Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Apr 2;95(7):556-558.
17. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):3900-3907. doi: 10.1002/cncr.25971. Epub 2011 Mar 1.
18. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2000 Sep; 63(1):53-60.
19. Baxter N; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ.* 2001 Jun 26; 164(13):1837-1846.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org. Accessed on May 15, 2012.
21. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, et al. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2007; 25(6):642-647.
22. Smith KL, Adank M, Kauff N, et al. BRCA mutations in women with ductal carcinoma in situ. *Clin Cancer Res* 2007; 13(14):4306-4310.
23. Arun B, Vogel KJ, Lopez A, et al. High prevalence of preinvasive lesions adjacent to BRCA1/2-associated breast cancers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2(2):122-127. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0050.
24. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18):1365 – 1372.
25. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2328-2335.
26. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, et al. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(12):708-717. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.175. Epub 2010 Nov 9.
27. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2010; 10; 28(14): 2404-2410. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2495. Epub 2010 Apr 5.
28. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5887-5892. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9430. Epub 2009 Oct 26.

29. Seynaeve C, Bosch CT, Brekelmans LC, et al. Local recurrence following lumpectomy and irradiation in familial and hereditary vs sporadic breast cancer patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:119a.
30. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5):1117-1130. Epub 2003 Apr 3.
31. Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006; 24:(6):863-871.
32. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355:9220:2015-2220.
33. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: (18):1358-1365.
34. Goldgar, D, Eeles, R, Easton, D, et, al. BRCA1 syndrome. In: World Health organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Tavassoli, FA, and Devilee, P (Eds), IARC Press, Lyon 2003. p. 338 - 345.
35. Lal G, Liu G, Schmocker B, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. *Cancer Res.* 2000; 60:409–416.
36. Shih HA, Nathanson KL, Seal S, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res.* 2000; 6:4259–4264.
37. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:214–221.
38. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):735-742.
39. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(23):1811-1814.
40. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(3):433-438. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5546. Epub 2008 Dec 8.
41. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011; 107(1):28-39. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09648.x. Epub 2010 Sep 14.
42. Fletcher RH, Ramsey Sc D, LaMont JT, Sokol HN. Screening for colorectal cancer: Strategies in patients with possible increased risk due to family history. www.uptodate.com. Literature review current through: Dec 2012. | This topic last updated: Νοε 7, 2012.
43. Kim DH, Crawford B, Ziegler J, Beattie MS. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2009; 8(2):153-158. doi: 10.1007/s10689-008-9220-x. Epub 2008 Oct 15.
44. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15):1310-1316.
45. del Castillo CF, Jimenez RE, Tanabe KK, et al. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer. www.uptodate.com. Literature review current through: Dec 2012. | This topic last updated: June 29, 2012.
46. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1):7-10. Epub 2006 Sep 8.

47. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2):521-524.
48. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(10):1097-1100. Epub 2006 May 2.
49. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:1215–1223.
50. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1480–1490.
51. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002 Feb; 2(2):113-123.
52. Eeles, R, Piver, S, Lakhani, SR, et al. BRCA2 syndrome. In: World Health organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Tavassoli, FA, and Devilee, P (Eds), IARC Press, Lyon 2003. p. 346-354.
53. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al, for the EMBRACE; GENEPSO; GEO-HEBON; IBCCS Collaborators Group. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 19; 98(8): 535-544.
54. Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jul 21; 96(14):1094-1098.
55. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer.* 1995 Dec 20; 64(6): 394-398.
56. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Aug;46(12):2275-2284. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018. Epub 2010 May 27.
57. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3831-3836. Epub 2007 Jul 16.
58. Pasanisi P, Hédelin G, Berrino J, et al. Oral contraceptive use and BRCA penetrance: a case-only study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; Jul;18(7):2107-2113. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0024. Epub 2009 Jun 23.
59. Jernström H, Loman N, Johannsson OT, et al. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer* 2005; 41(15): 2312 – 2320. Epub 2005 Aug 22.
60. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; Feb;68(2):410-419. Epub 2001 Jan 19.
61. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; Mar; 68(3):700-710. Epub 2001 Feb 15.
62. Phelan CM, Rebbeck TR, Weber BL, et al. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nat Genet* 1996; 12(3):309-311.
63. Brunet JS, Vesprini D, Abrahamson J, et al. Breast cancer risk in BRCA1/BRCA2 carriers is modified by the CYP1A1 gene (abstract). *Am J Hum Genet* 1998; 63:A247.57.
64. Evans DG, Wen PY, Michael E Ross ME. Li-Fraumeni syndrome <http://www.uptodate.com>, Literature review current through: Dec 2012. | This topic last updated: June 18, 2012.
65. Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(8):606-611.

66. Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, et al. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer*. 2010 Dec;9(4):647-654. doi: 10.1007/s10689-010-9368-z.9:647.
67. Schmidt MK, Tollenaar RA, de Kemp SR, et al. Breast cancer survival and tumor characteristics in premenopausal women carrying the CHEK2*1100delC germline mutation. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):64-69. Epub 2006 Nov 28.
68. Guénard F, Pedneault CS, Ouellette G, et al. Evaluation of the contribution of the three breast cancer susceptibility genes CHEK2, STK11, and PALB2 in non-BRCA1/2 French Canadian families with high risk of breast cancer. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010 Aug;14(4):515-526. doi: 10.1089/gtmb.2010.0027.
69. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4308-4316. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7336. Epub 2012 Oct 29.
70. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, et al. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. *Cancer Res* 2001; 61(15):5718-5722.
71. Offit K, Garber JE. Time to check CHEK2 in families with breast cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26(4):519-520. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8503. Epub 2008 Jan 2.
72. Broeks, A, van'tVeer, LJ, Borresen-Dale, AL, Hall, J. Ataxia telangiectasia syndrome. In: World Health organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Tavassoli, FA, and Devilee, P (Eds), IARC Press, Lyon 2003. p.361-365.
73. Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 1;97(11):813-822.
74. Paglia LL, Laugé A, Weber J, et al. ATM germline mutations in women with familial breast cancer and a relative with haematological malignancy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(2):443-452. doi: 10.1007/s10549-009-0396-z. Epub 2009 Apr 29.
75. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, et al. Radiation exposure, the ATM Gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Natl Cancer Inst* 2010; *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7; 102(7):475-483. doi: 10.1093/jnci/djq055. Epub 2010 Mar 19.
76. Stanich PP, Lindor NM, Patnaik MM, et al. PTEN hamartoma tumor syndrome, including Cowden syndrome. <http://www.uptodate.com>, Literature review current through: Dec 2012. | This topic last updated: May 22, 2012.
77. Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, et al. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol*. 1998 Jan; 29(1):47-53.
78. FitzGerald MG, Marsh DJ, Wahrer D, et al. Germline mutations in PTEN are an infrequent cause of genetic predisposition to breast cancer. *Oncogene* 1998; 17(6):727-731.
79. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001; 38(3):159-164.
80. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2):400-407. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-228318:400.
81. Ponti G, Nasti S, Losi L, et al. Brooke-Spiegler syndrome: report of two cases not associated with a mutation in the CYLD and PTCH tumor-suppressor genes. *J Cutan Pathol* 2012; 39(3):366-371. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01813.x. Epub 2011 Nov 12.

82. Lembo AJ, Rutgeerts P, Hilpa Grover S. Overview of Peutz-Jeghers syndrome. <http://www.uptodate.com>, 2012, Literature review current through: Dec 2012. | This topic last updated: 12 Oct 2012.
83. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer*. 2010 3(1):1-10. doi: 10.1007/s10120-009-0531-x. Epub 2010 Apr 7.
84. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul; 47(7):436-444. doi: 10.1136/jmg.2009.074237.
85. Xie ZM, Li LS, Laquet C, et al. Germline mutations of the E-cadherin gene in families with inherited invasive lobular breast carcinoma but no diffuse gastric cancer. *Cancer*. 2011 Jul 15;117(14):3112-3117. doi: 10.1002/cncr.25876. Epub 2011 Jan 26.
86. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Mar;37(1):109-133, Table of Contents. doi: 10.1016/j.ogc.2010.03.003.
87. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clin Cancer Res*. 2010 Apr 1;16(7):2214-2224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3058. Epub 2010 Mar 9.
88. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Accuracy of diagnostic strategies and implications to patients with colorectal cancer and their families. Evidence Report/Technology Assessment (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No 290-02-0022). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 May; (150):1-180.
89. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1535-1549.
90. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med*. 1998 Nov 15; 129(10):787-796.
91. Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, et al. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg*. 2010 Sep; 252(3):507-511; discussion 511-3. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f20bd2.
92. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al, and CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2081-2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0. Epub 2011 Oct 27.
93. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*. 1997 Jan;6(1):105-110.
94. Mecklin JP, Järvinen HJ. Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer*. 1991 Sep 1;68(5):1109-1112.
95. Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet*. 1999 Oct;23(2):142-144.
96. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3):677-685.
97. Lynch HT, Smyrk TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1998 May 21;338(21):1537-1538.

98. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg.* 1967 Mar;54(3):191-195.
99. South CD, Ponti G, Losi L, Di Gregorio C, et al. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas: role of clinical features, microsatellite instability, and immunohistochemistry. *Cancer.* 2005 Mar 1;103(5):1018-1025.
100. Hampel H, Comeras I, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 20; 100(4):277-281. doi: 10.1093/jnci/djm291. Epub 2008 Feb 12.
101. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 1;16(7):2214-2224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3058. Epub 2010 Mar 9.
102. Buerki N, Gautier L, Kovac M, et al. Evidence for breast cancer as an integral part of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012 51(1):83-91. doi: 10.1002/gcc.20935. Epub 2011 Oct 27.
103. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 20; 30(9):958-964. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5590. Epub 2012 Feb 13.
104. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004 Apr 1;64(7):2634-2638.
105. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature.* 2007 Mar 15; 446(7133):316-319. Epub 2007 Feb 7.
106. Erkkö H, Dowty JG, Nikkilä J, et al. Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res.* 2008 Jul 15; 14(14):4667-4671. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0210.
107. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2007 Feb; 39(2):165-167. Epub 2006 Dec 31.
108. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res.* 2011 Mar 15;71(6):2222-2229. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3958. Epub 2011 Feb 1.
109. Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M, et al, and The Breast Cancer Association Consortium. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nat Genet.* 2007 Mar; 39(3): 352-358. Epub 2007 Feb 11.
110. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Genet.* 2007 Jul; 39(7):865-869. Epub 2007 May 27.
111. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature.* 2007 Jun 28;447(7148):1087-1093.
112. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, et al. Common variants on chromosome 5p12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Genet.* 2008 Jun; 40(6):703-706. doi: 10.1038/ng.131. Epub 2008 Apr 27.
113. Fletcher O, Johnson N, Orr N, et al. Novel breast cancer susceptibility locus at 9q31.2: results of a genome-wide association study. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 2; 103(5):425-435. doi: 10.1093/jnci/djq563. Epub 2011 Jan 24.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ Η ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΕΣ Η ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Δρ. Μ Παραρά

Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια
Τμήματος Αιμοδοσίας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 2132041314

E-mail: aimodosia@evaggelismos-hosp.gr

Εισαγωγή

Η εξέλιξη της Ιατρικής σήμερα έχει αυξήσει το προσδόκιμο της επιβίωσης.

Ηλικιωμένα άτομα, τα οποία για διαφόρους λόγους-φλεβοθρομβώσεις, μαρμαρυγή των κόλπων-λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή και πρόκειται να υποβληθούν σε εγχείρηση ή επεμβατική διαγνωστική εξέταση, αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα αρρώστων, που χρειάζεται προεγχειρητική και μετεγχειρητική φαρμακευτική ρύθμιση και επιτήρηση.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνότερα ως αντιαιμοπεταλιακά είναι η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη, ενώ ως αντιπηκτικά, τα από του στόματος κουμαρινικά.

Σημαντικός παράγων για την επιλογή της διακοπής ή αντικατάστασης αυτών των φαρμάκων, στις περιπτώσεις προγραμματισμένης ή επείγουσας χειρουργικής ή ενδοσκοπικής επέμβασης είναι ακόμη ένα ανοικτό θέμα που συζητείται ευρέως.

Διατυπώνεται η άποψη (1) ότι οι ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, εάν υποβληθούν σε μικρή επεμβατική διαδικασία, μετά από βραχεία (5 ημέρες) διακοπή του αντιπηκτικού ο κίνδυνος νέας θρόμβωσης είναι πολύ χαμηλός (0,7%).

Άλλη ομάδα ερευνητών, θεωρεί ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης κατά την διακοπή του αντιπηκτικού, είναι μεγάλος (0,016 %), εάν δεν καλυφθεί ο ασθενής με ηπαρίνη στο μεσοδιάστημα (2).

Ομοίως, αμφιλεγόμενες είναι οι απόψεις που αφορούν την διακοπή ή όχι των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, πριν από μία χειρουργική επέμβαση. Αναφέρεται (3) ότι η συνέχιση της κλοπιδογρέλης μόνης ή και σε συνδυασμό με ασπιρίνη, δεν προκαλεί αιμορραγική επιπλοκή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις περιφερικών αρτηριών. Αντιθέτως υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρεται ότι η απότομη διακοπή της ασπιρίνης (4) ενέχει σοβαρούς κινδύνους νέας θρομβοεμβολικής επιπλοκής. Η διακοπή της ασπιρίνης κρίνεται μάλλον αναγκαία πριν από χειρουργικές επεμβάσεις στο κρανίο, σπονδυλική στήλη, μέσον ους, οπισθοβολβικώς, και πιθανώς στην διουρηθρική προστατεκτομή.

Τα συμπεράσματα που απορρέουν από τις μελέτες που αφορούν τόσο τα από του στόματος αντιπηκτικά, όσο και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι τα εξής:

1. Πρέπει να εφαρμόζεται για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά ειδική προεγχειρητική στρατηγική (4).

2. Η διακοπή των κουμαρινικών πρέπει να στηρίζεται κατά κύριο λόγο στο αίτιο για το οποίο εφαρμόζεται αυτή η αγωγή π.χ προηγηθείσα χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδος, κολπική μαρμαρυγή κ.λ.π.
3. Η αντικατάσταση των κουμαρινικών από ηπαρίνη, ομοίως πρέπει να εκτιμάται ανάλογα με τον σχεδιασμό της χειρουργικής παρέμβασης που επίκειται π.χ. για την εξαγωγή δοντιού , εάν το προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς το επιτρέπει , τότε μπορεί να γίνει διακοπή του αντιπηκτικού για 48 ώρες , χωρίς ενδιάμεση χορήγηση ηπαρίνης. Σύμφωνα όμως με άλλους ερευνητές, η συνέχεια των κουμαρινικών δεν προβλέπεται να δημιουργήσει πρόβλημα αιμορραγίας π.χ. κατά την εξαγωγή δοντιού.
4. Η αντικατάσταση των κουμαρινικών επιβάλλεται οπωσδήποτε για μείζονες επεμβάσεις. Συνεπώς για κάθε ασθενή που θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική εξέταση και βρίσκεται υπό αγωγή είτε με από του στόματος αντιπηκτικά, είτε με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, θα πρέπει να απαντηθούν προηγουμένως συγκεκριμένα ερωτήματα (5):
 - α) Υπάρχει ενδεχομένως κίνδυνος θρομβοεμβολής ή και αιμορραγίας?
 - β) Υπάρχει απόλυτη ένδειξη διακοπής των από του στόματος αντιπηκτικών?
 - γ) Εάν είναι απόλυτη η ένδειξη διακοπής των κουμαρινικών, πότε πρέπει να γίνει η διακοπή?
 - δ) Εάν διακοπεί η χορήγηση των αντιπηκτικών, πότε απαιτείται η αντικατάσταση με ηπαρίνη?
 - ε) Πως και σε ποια δόση θα δοθεί πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση η ηπαρίνη?
 - στ) Πότε και σε ποια δόση θα επανέλθει ο ασθενής στην από του στόματος αντιπηκτική αγωγή του.

Είναι φανερό ότι η απόφαση διακοπής ή αντικατάστασης των φαρμάκων αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής, μολονότι ακολουθεί κανόνες δοσολογίας, όμως θα πρέπει κάθε φορά να εξατομικεύεται, ώστε να προλαμβάνονται επεισόδια αιμορραγικά ή επεισόδια θρομβώσεων. Η απόφαση διακοπής φαρμάκου, η αντικατάστασή του, η δοσολογία, η επανέναρξη από του στόματος αγωγής, θα πρέπει να αποφασίζεται από τον εξειδικευμένο Αιματολόγο με την απόλυτη συνεργασία του χειρουργού. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 361-362, 2013.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garcia DA, Regan S, Henault LE. Risk of thromboembolism with short –term interruption of warfarin therapy. Arch. Intern Med 2008;168 (1):63-69.
2. Kovich O, Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cytaneous operation. J.Am.Acad. Dermatol. 2003;48:233-237.
3. Stone DH, Goodney PP et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. J.Vasc.Surg. 2011;54:779-784.
4. Gerstein NS, Schulman PM et al. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively? Clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. Ann Surg. 2012;255:811-819.
5. James D. Douketis Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence- based and practical approach. Blood 2011;117:5044-5049.

Διαχείριση ασθενών που βρίσκονται υπό αντιαιμοπεταλιακή ή σύγχρονη αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες ή επείγουσες χειρουργικές και ενδοσκοπικές επεμβάσεις

Μ. ΕΛ Άλυ

Αιματολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132043048

E-mail: dralimw@yahoo.com

Περίληψη

Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών βρίσκονται υπό μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για διάφορες παθήσεις όπως προσθετικές βαλβίδες, κολπική μαρμαρυγή ή θεραπεία θρομβοεμβολικής νόσου. Στην Αμερική μόνο, πάνω από δυόμιση εκατομμύρια άνθρωποι βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά. Ο αριθμός αυτός αυξάνεται λόγω της γήρανσης του πληθυσμού αλλά και της αύξησης των καταστάσεων που χρίζουν αντιπηκτικής αγωγής π.χ. κολπική μαρμαρυγή. Αρκετοί ασθενείς χρειάζεται να υποβληθούν σε χειρουργικές επεμβάσεις ή αιματηρές διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ο χειρισμός των ασθενών στις καταστάσεις αυτές αποτελεί πρόκληση. Πρέπει να εκτιμηθεί σωστά ο αιμορραγικός κίνδυνος από την επέμβαση στην περίπτωση συνέχισης της αντιπηκτικής αγωγής αλλά και ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου εάν διακοπεί η αντιπηκτική αγωγή. Επί σειρά ετών ακολουθείται η πρακτική της "γεφύρωσης" της αντιπηκτικής αγωγής με χορήγηση ηπαρίνης (κλασικής ή χαμηλού μοριακού βάρους) λόγω της άμεσης δράσης αλλά και μικρού χρόνου ημιζωής. Για απλές εξαγωγές οδόντων, βιοψίες δέρματος και ενδοσκοπήσεις χωρίς βιοψία και εγχείρηση καταρράκτου δεν συστήνεται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής εάν το INR βρίσκεται εντός των θεραπευτικών ορίων. Στην περίπτωση άμεσης χειρουργικής επέμβασης μπορεί να γίνει αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών με χορήγηση συμπυκνωμένων προθρομβινικών συμπλεγμάτων, βιταμίνης Κ ή φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος. Στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και πρόκειται να υποβληθούν σε υψηλού κινδύνου χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για χρονικό διάστημα ανάλογα με το φάρμακο, εάν όμως η επέμβαση είναι επείγουσα επιβάλλεται η χορήγηση αιμοπεταλίων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 363, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, προσθετικές βαλβίδες, θεραπεία «γεφύρωσης»

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ)

Κ. Νούτσης

Συντονιστής Διευθυντής Δερματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041247

E-mail: cwnoutsis@gmail.com

Εισαγωγή

Κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. διαγιγνώσκονται 19 εκατομμύρια και παγκοσμίως περισσότερα από 300 εκατομμύρια νέα περιστατικά σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Τα νοσήματα αυτά αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ποικιλία συμπτωμάτων και σημείων κυρίως από τα γεννητικά όργανα, καθώς επίσης κοιλιακά άλγη, δερματικά εξανθήματα και συστηματικά συμπτώματα. Για την πρόληψη της εξαπλώσεως και των επιπλοκών των νοσημάτων αυτών, η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι μεγίστης σπουδαιότητας. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση των νοσημάτων αυτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτηθούν για τα συμπτώματα, τη διάρκεια τους, το προηγούμενο ιστορικό ΣΜΝ, τις πρόσφατες σεξουαλικές επαφές, τη χρήση αντισυλληπτικών, τις σεξουαλικές πρακτικές και οι γυναίκες επιπλέον για το ιστορικό εμμηνορρυσίας. Θα πρέπει να ελεγχθούν οι τυχόν υπάρχουσες δερματικές βλάβες και το έκκριμα ουρήθρας και τραχήλου μήτρας. Μεγάλης σπουδαιότητας είναι ο έλεγχος του δέρματος και των λεμφαδένων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σύφιλη και βλεννόρροια. Η παρουσία σηπτικής αρθρίτιδας και αρθραλγίας αποτελούν ένδειξη γονοκοκκικής αρθρίτιδας και διάχυτης γονοκοκκικής λοιμώξεως. Τα ΣΜΝ διαχωρίζονται σε δυο κατηγορίες: Πρώτον σε εκείνα με έλκη των γεννητικών οργάνων και δεύτερον σε εκείνα με έκκριμα των γεννητικών οργάνων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 364, 2013.**

Σύφιλη: Παλαιότερα και νεότερα δεδομένα

Μ. Καραμάνου¹, Κ. Νούτσης²

¹Ειδικευόμενη Δερματολόγος, Δερματολογικό τμήμα, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

²Συντονιστής Διευθυντής Δερματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Μαριάννα Καραμάνου,

Μ. Ασίας 75, Γουδή 11527

Τηλ: 6973606804

E-mail: mkaramanou@med.uoa.gr

Περίληψη

Η σύφιλη είναι λοιμώδης νόσος χρόνιας διαδρομής με ποικιλία συστηματικών εκδηλώσεων. Προκαλείται από το βακτήριο *ωχρά σπειροχαίτη* (*Treponema pallidum* var. *pallidum*) και μεταδίδεται κυρίως μέσω της σεξουαλικής επαφής. Χαρακτηριστικό της σύφιλης είναι οι μεγάλες λανθάνουσες περίοδοι υποκλινικής νόσησης. Η νόσος εμφανίστηκε στην Ευρώπη στα τέλη του 15ου αιώνα ενώ στις αρχές του 20^{ου} είχε λάβει επιδημικές διαστάσεις. Σήμερα, η σύφιλη είναι νόσημα με παγκόσμια διασπορά ενώ η επίπτωση της, τα τελευταία 20 χρόνια, ακολουθεί καθοδική πορεία στις περισσότερες προηγμένες χώρες, ενώ είναι πολύ υψηλή στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η ανακάλυψη της πενικιλίνης και η εισαγωγή της στη θεραπευτική της σύφιλης πριν από πενήντα χρόνια έδωσε την οριστική λύση στη θεραπεία της νόσου, αν και τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο προβληματισμό έχει προκαλέσει η εμφάνιση αντοχής του *Treponema pallidum* στις μακρολίδες, ένα αντιβιοτικό δεύτερης γραμμής στη θεραπεία της νόσου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 365-372, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: σύφιλη, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, *ωχρά σπειροχαίτη*, πενικιλίνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για αιώνες η σύφιλη κέντριζε το ενδιαφέρον των ιατρών και των επιστημόνων μιας και είχε την ικανότητα να μιμείται πολλά νοσήματα.

Η σύφιλη εμφανίστηκε στην Ευρώπη στα τέλη του 15^{ου} αιώνα και εξαπλώθηκε με ταχύτατο ρυθμό, εισβάλλοντας στις διάφορες χώρες κατά μήκος των μεγάλων αξόνων επικοινωνίας που καλύπτονταν από το στρατό ενώ τα πρώτα στάδια της νόσου παρουσίαζαν ιδιαίτερος βαριές εκδηλώσεις για τα δεδομένα της εποχής.

Η επιδημία της σύφιλης στην Ευρώπη συνέπεσε με την επιστροφή του Χριστόφορου Κολόμβου (1451-1506) από την Αμερική, το 1493, κάνοντας πολλούς να πιστέψουν ότι η ασθένεια μεταφέρθηκε στην ευρωπαϊκή ήπειρο με τα πληρώματα των πλοίων του Κολόμβου.

Ωστόσο σύμφωνα με την αντίληψη των ιατρών και φιλοσόφων του 19^{ου} αιώνα η σύφιλη υπήρχε στους αρχαίους χρόνους ως αφροδίσιο νόσημα. Όμως, καμιά πληροφορία από γραπτά κείμενα, προφορική παράδοση ή εικονογραφία, δεν στηρίζει το ενδεχόμενο ύπαρξης αυτής της ασθένειας στους αρχαίους πληθυσμούς και μόνο εικασίες μπορούν να γίνουν. Πιθανές αναφορές όψιμης δερματικής σύφιλης υπάρχουν σε γραπτά κείμενα των αρχαίων πολιτισμών, όμως ασθένειες που εκδηλώνονται με δερματικές βλάβες, όπως η λέπρα, θα μπορούσαν να έχουν δώσει τροφή για ανάλογες περιγραφές (1).

Οι σύγχρονες μελέτες σε αρκετά εργαστήρια πάνω στη μοριακή γενετική και την ανοσολογία του *T. pallidum* θα μπορούσαν να συμβάλουν στην επίλυση των ερωτημάτων για τη σχετικότητα των τρεπονημάτων στον άνθρωπο, γεγονός που έχει μεγάλη σημασία για τη διαμόρφωση προγραμμάτων για την οριστική εξάλειψη της σύφιλης και άλλων τρεπονηματικών ασθενειών (2).

Ωστόσο, η καταγωγή της σύφιλης θα παραμείνει στο επίκεντρο των συζητήσεων για τους μελλοντικούς ερευνητές και ιστορικούς της ιατρικής. Διατηρείται, λοιπόν, η θεωρία, σύμφωνα με την οποία αυτή η εξαιρετικά μολυσματική νόσος πρωτοεμφανίζεται στην Ισπανία, ακριβώς με την επιστροφή του Χριστόφορου Κολόμβου, και πλήττει σταδιακά όλη τη Γηραιά Ήπειρο.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΦΙΛΗΣ

Η σύφιλη είναι λοιμώδης νόσημα οφειλόμενο στο *Treponema pallidum* (ωχρά σπειροχαίτη). Χαρακτηρίζεται από έντονες κλινικές εκδηλώσεις αλλά και περιόδους ασυμπτωματικής λανθάνουσας κατάστασης (3).

Η νόσος μεταδίδεται συνήθως κατά τη σεξουαλική επαφή πλην της συγγενούς μορφής (διαπλακουντιακός τρόπος μετάδοσης). Η πιθανότητα μετάδοσης μετά από επαφή με μολυσμένο άτομο εκτιμάται γύρω στο 30% (4).

Η σύφιλη καθίσταται συστηματική ελάχιστο χρόνο μετά τη μόλυνση. Οι κατ' εξοχήν μολυσματικές βλάβες είναι οι υγρώσους βλεννογονο-δερματικές (στόμα, γεννητικά όργανα) της πρωτογόνου και δευτερογόνου σύφιλης (έλκος, συφιλιδικές πλάκες, πλατέα κονδυλώματα) (5).

Η συχνότητα της συφιλιδικής λοίμωξης στις γυναίκες έχει ιδιαίτερη σημασία αφού συμβάλλει στην αύξηση της συγγενούς μορφής της νόσου. Η μετάδοση στο κύημα γίνεται την 9^η εβδομάδα. Επί μη θεραπείας της μητέρας, η περίοδος μολυσματικότητας για το κύημα διαρκεί συνήθως οκτώ χρόνια.

Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν λάβει αγωγή, η νόσος, συστηματική από την έναρξή της, εξελίσσεται χρονίως, προσβάλλει τα περισσότερα όργανα και έχει την τάση να μιμείται άλλες νόσους (3).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΦΙΛΗΣ

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η σύφιλη αποτελούσε μια πραγματική κοινωνική μάστιγα. Χαρακτηριστικό είναι πως από το 17^ο αιώνα και μέχρι τις αρχές του 20^{ου}, υπολογίζεται πως η νόσος είχε προσβάλει σχεδόν το 16% του πληθυσμού του Παρισιού (6).

Το 1941, ξεκινά διεθνώς, η καταγραφή των κρουσμάτων της σύφιλης. Σύμφωνα με τα επίσημα στατιστικά στοιχεία, μετά το 1947 και την εισαγωγή της πενικιλίνης στη θεραπευτική της νόσου, η συχνότητα εμφάνισης της πρωτογόνου και δευτερογόνου σύφιλης μειώθηκε αισθητά (7).

Ωστόσο, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) το 1999 εκδηλώθηκαν 100.000 νέες περιπτώσεις σύφιλης σε ενήλικους στη Β. Αμερική, 140.000 στη Δ. Ευρώπη, 370.000 στη Β. Αφρική και στη Μέση Ανατολή και από 3-4 εκατομμύρια σε Λατινική Αμερική-Καραϊβική, Υποσαχάρια Αφρική και Νότια-Νοτιοανατολική Ασία (8).

Η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με πολλούς παράγοντες: κακή υγειονομική περίθαλψη, πολιτικές και στρατιωτικές ταραχές, πορνεία και φτώχεια, ομο/αμφιφυλοφιλία (MSM), αυξανόμενη επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά, χρήση ουσιών, όπως αμφεταμίνες (ecstasy) και γ-υδροξυβουτυρικό (GHB), πολλαπλούς συντρόφους σε τουριστικές χώρες, μετανάστευση από ενδημικές περιοχές, επαφές με πόρνες και χρήση ψυχοτρόπων ουσιών (9).

Στις βιομηχανικές χώρες υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι από το 1996 και μετά την εισαγωγή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ορισμένες ομάδες ομοφυλόφιλων έχουν επανέλθει σε μη ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές («safe sex fatigue»), με αποτέλεσμα την επαναδιασπορά της σύφιλης (8).

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 στις ΗΠΑ, σε αντίθεση με τις δυτικοευρωπαϊκές χώρες, παρατηρήθηκε αύξηση της νόσου στα αστικά κέντρα και τις νότιες αγροτικές περιοχές. Έκτοτε, ο αριθμός των περιπτώσεων σύφιλης μειωνόταν συνεχώς και το 2000 έφτασε στο χαμηλότερο σημείο.

Σήμερα στις ΗΠΑ η νοσηρότητα στους άνδρες είναι 3,5 φορές μεγαλύτερη από αυτή των γυναικών. Η επίπτωση ανάμεσα στους αφροαμερικανούς, τους ισπανόφωνους και τους MSM (όμο/αμφιφυλόφιλους) είναι 5-25 φορές μεγαλύτερη από τις άλλες πληθυσμιακές ομάδες αποτελώντας δείκτη επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς.

Ο αριθμός των αναφερομένων περιπτώσεων σύφιλης στη Ρωσική Ομοσπονδία αυξήθηκε δραματικά - από 7911 περιπτώσεις το 1990 στις 392.616 το 1997- ενώ παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν και σε άλλες χώρες της Ανατολικής Ευρώπης. Έκτοτε, οι αριθμοί παρουσίασαν μικρή μόνο μείωση. Με την εξάπλωση της σύφιλης στη Ρωσία και στις χώρες του πρώην Ανατολικού Συνασπισμού και την παράλληλη μετανάστευση, ή το *trafficking* γυναικών για την απασχόλησή τους στη βιομηχανία του σεξ, η νόσος ξαναγίνεται πρόβλημα της Δυτικής Ευρώπης (8).

Από το 1996, η σύφιλη άρχισε να παρουσιάζει κάποιες ανοδικές τάσεις υπό μορφή μικρο-επιδημιών στις βόρειες και τις δυτικές χώρες της ΕΕ.

Στην Ελλάδα, τα διαθέσιμα στοιχεία αφορούν στη σχετική επίπτωση της νόσου κατά τη δεκαετία του 1990 (Κέντρο αναφοράς ΣΜΝ/AIDS, Νοσ. «Α. Συγγρός»). Σε μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 1995-1999, σε δείγμα 22065 ατόμων που εξετάστηκαν ορολογικά για σύφιλη (τρεπονημικές και μη τρεπονημικές δοκιμασίες), η νόσος ανιχνεύθηκε στο 2% των Ελλήνων και στο 8, 2% των αλλοδαπών (10).

Το σύνολο των περιστατικών πρώιμης σύφιλης που πληρούν τον ορισμό κρούσματος και δηλώθηκαν προς το γραφείο HIV Λοίμωξης & ΣΜΝ με ατομικά δελτία δήλωσης ανέρχεται για το 2010 σε 241 περιστατικά, (160 από το Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» – Ιατρείο ΣΜΝ, 46 από το Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης και 35 από άλλες πηγές (11).

Τέλος, στην Ασία και την Αφρική, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ), και ιδίως εκείνα που χαρακτηρίζονται από έλκη των γεννητικών οργάνων, σχετίζονται επιδημιολογικά με τη λοίμωξη HIV, με αυξημένο επιπολασμό στις ιερόδουλες (8).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΦΙΛΗΣ

Το *T. pallidum* είναι ένας προκαρυωτικός οργανισμός που ανήκει σε μια κατηγορία βακτηριδίων, τις σπειροχαίτες. Έχει μορφή νηματοειδή και μοιάζει με «τιρμπουσόν» μήκους 5-20μ. και πάχους 0,1-0,2μ. Το βακτηρίδιο παρουσιάζει ομοιόμορφη περιστροφική κίνηση και αποτελείται από 4-14 απότομες και συμμετρικές σπείρες (12).

Ο πολλαπλασιασμός του πραγματοποιείται με εγκάρσια διαίρεση και ο χρόνος που απαιτείται είναι 30-33 ώρες, γεγονός που αυξάνει το χρόνο επώασης σε 10-90 ημέρες. Ωστόσο, ο συνηθισμένος χρόνος είναι 3-5 εβδομάδες (12).

Το *T. pallidum* δεν διαφέρει από τα είδη *Treponema carateum* και *Treponema pertenuae*, τα οποία προκαλούν τις νόσους *pinta* και *yaws* αντίστοιχα (3).

Το *T. pallidum* εισέρχεται στις επιφάνειες των βλεννογόνων και του δέρματος που παρουσιάζει λύση της συνέχειας, και με το λεμφικό σύστημα διασπείρεται συστηματικά. Γύρω από το τρεπόνημα συρρέουν λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα που οδηγούν σε εκφυλιστική

ενδαρτηρίτιδα των αιμοφόρων αγγείων. Στη συνέχεια, ινοβλάστες αντικαθιστούν λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα προκαλώντας ίνωση και ουλές. Παρόλο που οι τοπικές ανοσολογικές διαδικασίες φαίνονται να περιορίζουν την πρωτογόνο λοίμωξη, η δευτερογενής σύφιλη αποδεικνύει ότι η απόκριση του ξενιστή παραμένει ελλιπώς κατανοητή. Διαταραγμένη ανοσία, όπως στη λοίμωξη από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές αντιδράσεις του *T. pallidum* στον ανθρώπινο ξενιστή, με κλινικές και θεραπευτικές συνέπειες (3).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

I. Πρωτογόνος σύφιλη

Η περίοδος επώασης κυμαίνεται συνήθως από 2 έως 6 εβδομάδες, ενώ σπάνια μπορεί να διαρκέσει 3 μήνες.

Στο σημείο του αρχικού ενοφθαλμισμού, αναπτύσσεται συφιλιδικό έλκος και εντοπισμένη λεμφαδενοπάθεια. Συνήθως, αυτό συμβαίνει στην πρωκτογεννητική περιοχή ή στο στόμα, και περιγράφεται ως μονήρες έλκος, ανώδυνο, σκληρής υφής με καθαρή βάση και ορώδες έκκριμα (8).

II. Δευτερογόνος σύφιλη (πολυσυστηματική διασπορά της λοίμωξης)

Εμφανίζεται 1-6 μήνες μετά την πρωτογόνο σύφιλη σε άτομο που δεν έχει λάβει θεραπευτική αγωγή. Παρουσιάζει πολλές εκδηλώσεις, μεταξύ των οποίων η πιο κοινή είναι το γενικευμένο, μη κνησμώδες, εξάνθημα. Το αρχικό εξάνθημα είναι πάντοτε κηλιδώδες (συφιλιδική ροδάνθη), ενώ τα όψιμα εξανθήματα είναι: το κηλιδο-βλατιδώδες, το αποκλειστικά οζώδες, το ελκωτικό ή το φλυκταινο-ελκωτικό (κακοήθης σύφιλη).

Άλλα χαρακτηριστικά της νόσου είναι η αλωπεκία, τα πλατέα κονδυλώματα (*condylomata lata*), οι βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο, η μηνιγγίτιδα, η ηπατίτιδα (συφιλιδικός ίκτερος), η ιρίτιδα, η σπληνομεγαλία, η αγγειοσπειραματονεφρίτιδα και η περιοστίτιδα (7).

III. Λανθάνουσα σύφιλη

Χωρίζεται στην πρώιμη (<1 έτος) και όψιμη (>1 έτος) αναλόγως του χρόνου εκδήλωσης (9).

IV. Τριτογόνος σύφιλη

Αυτή η μορφή απουσιάζει σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ή λαμβάνουν τυχαία αντιτρεπονημική αντιβιοτική αγωγή για άλλες ασθένειες.

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία προκύπτει ότι σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένα άτομα με λοίμωξη HIV, το όψιμο στάδιο της σύφιλης, όπως η ασυμπτωματική ή συμπτωματική νευροσύφιλη, μπορεί να παρουσιάσει ταχύτερη έναρξη (3).

Στην τριτογόνο (όψιμη) σύφιλη, η πιο χαρακτηριστική βλάβη είναι το συφιλιδικό κομμώμα (χρόνος επώασης 2 έτη), που εντοπίζεται κατά 80% στο δέρμα, 10% στη στοματική κοιλότητα και 10% στα οστά (5).

Επίσης μπορεί να εμφανιστεί:

- καρδιαγγειακή σύφιλη (χρόνος επώασης 10 έτη) που μπορεί να προκαλέσει σακοειδή ανευρύσματα στην ανιούσα αρτητή ή αρτηρίτιδα στην έκφυση των στεφανιαίων αρτηριών.
- νευροσύφιλη (χρόνος επώασης 15 έτη) που μπορεί να προκαλέσει αλλαγή προσωπικότητας, χαρακτηριστική κινητική αταξία και βάδισμα, αποπληξία, οφθαλμικά συμπτώματα, ακράτεια ούρων, κεφαλαλγία, ζάλη, απώλεια όρασης και εστιακές κρίσεις (5).

V. Συγγενής σύφιλη

Οι έγκυες γυναίκες με πρώιμη σύφιλη που δεν έχουν λάβει αγωγή, θα μεταδώσουν τη νόσο στο 70-100% των νεογνών, το 1/3 των οποίων θα είναι θνησιγενές.

Οι εκδηλώσεις στο νεογνό περιλαμβάνουν εγκεφαλίτιδα, δερματικό εξάνθημα, καταρροή (οστεοχονδρίτιδα των ρινικών οστών), αδυναμία ανάπτυξης, πνευμονία, ηπατομεγαλία, και αργότερα βλάβη των κρανιακών νεύρων. Κατά κανόνα εμφανίζεται η *τριάδα του Hutchinson* (οδόντες του Hutchinson, κερατοειδίτιδα και κώφωση) (7).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η πρώιμη σύφιλη διαγιγνώσκεται με την ανεύρεση του *T. pallidum* σε υλικό που λαμβάνεται από υγρές βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων, ή από υλικό μετά από παρακέντηση διηθημένου λεμφαδένα, με τη δοκιμασία σκοτεινού οπτικού πεδίου ή τη δοκιμασία άμεσου ανοσοφθορισμού (13).

Ο ορολογικός έλεγχος χρησιμοποιείται ευρέως για την διάγνωση της σύφιλης και περιλαμβάνει τις εργαστηριακές δοκιμασίες με τις οποίες ανιχνεύεται η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *T. pallidum* στον ορό του αίματος του ασθενούς (οροαντιδράσεις) και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

Ανάλογα με το είδος των αντισωμάτων, οι δοκιμασίες διακρίνονται σε μη τρεπονημικές (μη ειδικές) και σε τρεπονημικές (ειδικές) (14).

Οι οροαντιδράσεις αποτελούν τις κύριες διαγνωστικές εξετάσεις για όλα τα στάδια της σύφιλης, με εξαίρεση το οροαρνητικό παράθυρο, διάρκειας 30-35 ημερών από τη μόλυνση.

Η διάγνωση της νόσου θεωρείται ως πιθανή με μια θετική μη τρεπονηματική δοκιμασία, η οποία έχει επιβεβαιωθεί από μια τρεπονημική.

Σήμερα, οι μη τρεπονημικές δοκιμασίες που εφαρμόζονται είναι η VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin) και η TRUST (Toluidin Red Unheated Serum Test). Πρόκειται για κροκυδωτικές δοκιμασίες που τιτλοποιούνται εύκολα και με ακρίβεια, ενώ σε όλες χρησιμοποιείται ως αντιγόνο το σύμπλεγμα καρδιολιπίνης-χοληστερόλης-λεκιθίνης. Ψευδώς αρνητικές μη τρεπονηματικές δοκιμασίες έχουν ανευρεθεί κατά τη διάρκεια της πολύ πρώιμης λοίμωξης ή στην όψιμη σύφιλη. Ψευδώς θετικές μη τρεπονηματικές δοκιμασίες αναφέρονται σε ποσοστό 1-2%, ενώ ένας μικρός αριθμός οφείλεται στις ενδημικές μη αφροδίσιες τρεπονηματώσεις, όπως η ενδημική σύφιλη, η *yaws*, η *pinta*, ενώ άλλες εμφανίζονται ιδιοπαθώς σε απόλυτα υγιή άτομα (15).

Στις τρεπονημικές δοκιμασίες ανιχνεύονται ειδικά αντισώματα και χρησιμοποιούνται ως αντιγόνο το *T. pallidum* ή κλάσματά του. Οι συγκεκριμένες δοκιμασίες είναι πιο πολύπλοκες, αλλά επιτυγχάνουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ελαφρώς υψηλότερη ειδικότητα στο πρώτο και το όψιμο στάδιο της νόσου. Εφαρμόζονται για την επιβεβαίωση των θετικών μη ειδικών οροαντιδράσεων και είναι η FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption), η παραλλαγή της FTA-absDS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption-Double Staining), η TRHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay) και η παραλλαγή της MHA-TP (Micro Haemagglutination Assay for antibodies to TR. pallidum). Επίσης, εφαρμόζεται η τεχνική ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) (15).

Η Captia (IgG) EIA είναι έμμεση ανοσοενζυμική αντίδραση. Αποτελεί την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη δοκιμασία ελέγχου του IgM αντισώματος έναντι του *T. pallidum* και, όταν είναι θετική σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί ακόμα σε θεραπεία, υποδηλώνει ενεργό νόσο. Αποτελεί την πρώτη ορολογική δοκιμασία που θετικοποιείται και θεωρείται ως εξέταση εκλογής για την πρωτογόνο και τη συγγενή σύφιλη (14,15).

Με την Western blot ανιχνεύονται αντισώματα έναντι ειδικών αντιγονικών πρωτεϊνών του *T. pallidum*. Η δοκιμασία παρουσιάζει πολύ υψηλή ευαισθησία στην πρωτογόνο (97%), δευτερογόνο (100%), πρώιμη λανθάνουσα (100%), όψιμη λανθάνουσα (100%), συγγενή σύφιλη (83%) και στη νευροσύφιλη (100%) (14).

Τέλος, στις σπάνιες περιπτώσεις που η διάγνωση δεν επιβεβαιώνεται με τις παραπάνω δοκιμασίες, την κλινική εξέταση ή τον ορολογικό έλεγχο, η βιοψία δέρματος και η ιστολογική εξέταση βλαβών πρωτογόνου, δευτερογόνου και τριτογόνου σύφιλης αποτελούν τις καταλληλότερες εργαστηριακές εξετάσεις (13).

Η ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗ, ΤΟ ΜΟΝΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΦΙΛΗΣ

Στα 450 χρόνια που προηγήθηκαν της πρώτης χορήγησης πενικιλίνης, η γουαϊάκη, ο υδράργυρος, το ιωδιούχο κάλιο, το αρσενικό και το βισμούθιο κατείχαν μοναδική θέση στη θεραπευτική της νόσου, παρά την αμφίβολη αναποτελεσματικότητά τους και τη μεγάλη τους τοξικότητα

Το 1943, ο John Mahoney (1889-1957), Διευθυντής του Εργαστηρίου Ερευνών Αφροδισίων Νοσημάτων (Venereal Disease Research Laboratory) των ΗΠΑ, και οι συνάδελφοί του χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την πενικιλίνη στη θεραπεία της σύφιλης (16).

Αρχικά, η εισαγωγή της πενικιλίνης προκάλεσε σύγχυση και τα βαρέα μέταλλα δεν εξαλείφθηκαν άμεσα από τις θεραπευτικές συνήθειες. Αγνοώντας τη φυσική πορεία της νόσου, οι συφιλιδολόγοι προτίμησαν τις κλασσικές μεθόδους θεραπείας. Ωστόσο, τα έτη 1945-1950 σηματοδότησαν την περίοδο της ταχείας μετάβασης και η πενικιλίνη καθιερώθηκε ως το μόνο αποτελεσματικό μέσο θεραπείας (17).

Η ενδομυϊκή χορήγηση πενικιλίνης παραμένει η αντιμικροβιακή θεραπεία εκλογής για όλα τα στάδια της σύφιλης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής του *T. pallidum* στην πενικιλίνη.

Εναλλακτικά αντιβιοτικά φάρμακα για όσους είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη είναι η τετρακυκλίνη, η δοξυκυκλίνη ή η ερυθρομυκίνη.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο προβληματισμό έχει προκαλέσει η εμφάνιση αντοχής του *T. pallidum* στις μακρολίδες, που έχει εμφανιστεί σε διάφορες χώρες μεταξύ των οποίων η Κίνα και η Αμερική. Η εμφάνιση αντοχής στις μακρολίδες θέτει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της σύφιλης ενώ κρίνεται σκόπιμο οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το αντιβιοτικό να παρακολουθούνται στενά για την περίπτωση της θεραπευτικής αποτυχίας.

Η εξέλιξη αυτή δικαιολογεί την τοποθέτηση αυστηρότερων περιορισμών σχετικά με τη χρήση της αζιθρομυκίνης, ένα φάρμακο που κάποτε θεωρήθηκε την πιο πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση στη θεραπεία της σύφιλης, ειδικά για άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη (18).

Εντούτοις, σε αλλεργικούς στην πενικιλίνη, οι σημερινές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν απευαισθητοποίηση και κατόπιν χορήγηση πενικιλίνης.

Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται τα κυριότερα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα (Πίνακας 1), (19).

Πίνακας 1. Θεραπεία της σύφιλης-Κυριότερα θεραπευτικά σχήματα

Στάδιο συφιλιδικής μόλυνσης	Προτεινόμενη θεραπεία
Πρώιμη σύφιλη (Πρωτογόνος, Δευτερογόνος)	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2.4 εκ.μον. i.m. εφάπαξ <i>Σε νεογνά και παιδιά</i> Βενζαθινική πενικιλίνη G 50,000 units/kg IM, εφάπαξ Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες (Δεν ισχύει για ασθενείς με HIV λοίμωξη) Doxycycline 100mg x2 για 14 ημέρες
Όψιμη σύφιλη	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2.4 εκ.μον. i.m, 1 ένεση τη βδομάδα για 3 εβδομάδες <i>Σε νεογνά και παιδιά</i> Βενζαθινική πενικιλίνη G 50,000 units/kg i.m., 1 ένεση τη βδομάδα για 3 εβδομάδες
Νευροσύφιλη	Κρυσταλλική Πενικιλίνη G 18–24εκ. μον.i.v /ημέρα για 10-15ημέρες
Τριτογόνος Σύφιλη (εκτός νευροσύφιλης)	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2.4 εκ.μον. i.m, 1 ένεση τη βδομάδα για 3 εβδομάδες

Στις περιπτώσεις πρώιμου και συγγενούς συφιλίδος η παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος γίνεται με τις μη τρεπονημικές οροαντιδράσεις 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Στην όψιμη σύφιλη ο έλεγχος γίνεται με τις μη τρεπονημικές οροαντιδράσεις 3, 6, 12, 24 και 36 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Στην νευροσύφιλη ο ορολογικός έλεγχος γίνεται επί τουλάχιστον 3 χρόνια (19).

Τα κριτήρια για επανάληψη της θεραπείας είναι τα εξής:

1. Επιμονή ή επανεμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων
2. Τετραπλασιασμός του τίτλου των μη τρεπονημικών οροαντιδράσεων
3. Διατήρηση σε υψηλά επίπεδα του τίτλου των μη τρεπονημικών οροαντιδράσεων επί ένα έτος.

Η επαναληπτική θεραπεία πρέπει να είναι αυτή της όψιμου συφιλίδος.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως παρά την καθυστέρηση ανάπτυξης ανοσίας κατά τη διάρκεια της φυσικής λοίμωξης, σε πειραματικό στάδιο βρίσκεται η κατασκευή εμβολίου για τη σύφιλη. Οι επιστήμονες εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης με κεκαθαρμένα μονά αντιγόνα ή συνδυασμούς αντιγόνων (20).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η σύφιλη αποτέλεσε ένα από τα κύρια αφροδίσια νοσήματα που έπληξαν την ανθρωπότητα για περισσότερους από 5 αιώνες. Αρχικά αναπτύχθηκε ως μια ξεχωριστή ηθικο-κλινική οντότητα, μια ατομική δυστυχία, αποτελώντας αντικείμενο ηθικολογικών κηρυγμάτων και εύκολη λεία κερδοσκοπίας. Στα χρόνια που ακολούθησαν, η σύφιλη συνέχισε να μαίνεται σε όλο τον κόσμο. Η μεγάλη ειρωνεία είναι ότι η μαγική ανακάλυψη της πενικιλίνης δεν εξάλειψε τη νόσο ενώ η απουσία ενός εμβολίου καθιστά δύσκολο τον έλεγχο της σύφιλης που πλέον

εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό στην αναγνώριση των ασθενών και στη θεραπεία αυτών και των συντρόφων τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lancereaux E: *Traité historique et pratique de la syphilis*. Baillière, Paris. 1866, pp.8-25.
2. Grmek M: Οι ασθένειες στην αυγή του Δυτικού πολιτισμού. Νικολαΐδου Α., μτφρ. Χατζηνικολή, Αθήνα, 1989, σσ 199-224.
3. Waugh MA: In: Katsabas A., Lotti T. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer, Heidelberg, 1999, pp.512-518.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines on Sexually Transmitted Diseases*. CDC, Atlanta, 2010. pp.26-40.
5. Braun-Falco O: *Dermatology*. Springer, Munich, 2000, pp.260-270.
6. Berche P: *Une histoire des microbes*. John Libbey Eurotext, Paris, 2007, pp35-37.
7. Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al: *Sexually transmitted diseases*, 3rd ed. McGraw Hill, USA, 1999, pp.3-18, 298-302.
8. Κυριάκης ΚΠ: Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2005, σσ 11-18.
9. Κυριάκης ΚΠ, Παπαρίζος Β, Φραγκούλη Ε. κ.α.: Συχνότητες ανίχνευσης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων σε συμπτωματικούς ασθενείς με ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών. *Ιατρική* 2004, 85: 394-399.
10. Κυριάκης ΚΠ, Βουνάτσου Μ, Φραγκούλη Ε. κ.α.: Οι κατά φύλο και εθνικότητα ροπές επίπτωσης της σύφιλης στην περιοχή Αθηνών κατά την πενταετία 1995-1999. *ΔΕΜΕ* 2004,49:61-66.
11. ΚΕΕΛΠΝΟ: Ενημερωτικό δελτίο.2012, 18: 2-5.
12. Eyquem A., Alouf J., Montagnier L et al: *Traité de microbiologie clinique*. Piccin, Padova, 2003, p.22.
13. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K., et al. (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Mc Graw Hill, New York, 1999, pp. 2551-2581.
14. Ράλλης Ε: Κλινική αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων και δοκιμασιών για τα ΣΜΝ πλην AIDS Στο: Κυριάκης ΚΠ. Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα,2005, σσ.68-89.
15. Χατζηβασιλείου Μ. Επίκτητη σύφιλη των ενηλίκων (Εργαστηριακή διάγνωση και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς). *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ* 2001; 12:163-178.
16. Mahoney JF., Arnold RC., Harris A: Penicillin treatment of early syphilis a preliminary report. *American Journal of Public Health*, 1943, 33: 1389-1395.
17. Καραμάνου Μ: Πέντε αιώνες θεραπευτικού αγώνα κατά της σύφιλης. Διδακτορική Διατριβή. Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, ΕΚΠΑ. Αθήνα, 2012.
18. Stamm LV: Global Challenge of Antibiotic-Resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 February; 54(2): 583–589.
19. Janier M : *Les infections sexuellement transmissibles*. Masson, Paris, 2009.
20. Cullen PA, Cameron CE: Progress towards an effective syphilis vaccine: the past, present and future *Expert Rev Vaccines*. 2006 Feb;5(1):67-80.

Γονοκοκκική και μη ειδική ουρηθρίτιδα

Σ. Τζοβάρας¹, Κ. Νούτσος²

¹Ειδικευόμενος Ιατρός, ²Συντονιστής Διευθυντής
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Τζοβάρας Στέφανος

Τηλ: 6977399189,

E-mail: stefanostzovaras@yahoo.gr

Περίληψη

*Οι λοιμώξεις της ουρήθρας χωρίζονται στην γονοκοκκική ή ειδική ουρηθρίτιδα, και στη μη γονοκοκκική ή μη ειδική ουρηθρίτιδα. Ιστορικά ο όρος μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα χρησιμοποιήθηκε για να διαχωρίσει από την μελετημένη και μείζονος συμπτωματολογίας γονόρροια, μία ομάδα αγνώστου τότε, ετερογενούς και δύσκολα προσδιοριζόμενης αιτιολογίας ασθενειών, με συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γονόρροιας. Σήμερα ο διαχωρισμός αυτός δεν είναι ικανοποιητικός επειδή οι μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα αποτελεί παγκοσμίως ένα σημαντικό ποσοστό σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και επιπλέον γνωρίζουμε τους περισσότερους αιτιολογικούς παράγοντες που την προκαλούν (1). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 373-383, 2013.***

Λέξεις ευρετηρίου: γονόρροια, ουρηθρίτιδα, λοιμώξεις, ειδική

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από τον γονόκοκκο *Neisseria Gonorrhoea* (από τον Albert Neisser που τον ανακάλυψε το 1879) (2). Το τέταρτο συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα παγκοσμίως, μετά τις λοιμώξεις από τριχομονάδες, χλαμύδια και HPV (3). Αίτια της ευρείας διάδοσης της νόσου είναι η υψηλή μολυσματικότητα 50-70%, ο σύντομος χρόνος επώασης, η έλλειψη μη μολυσματικού διαστήματος και τα υψηλά ποσοστά ασυμπτωματικών ασθενών (άνδρες 2-5%, γυναίκες 40-50 %) (4) (Πίνακας 1) (Σχήμα 1).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης κατά την επαφή είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη από τον άνδρα προς την γυναίκα από ότι αντίστροφα. Μετάδοση της λοίμωξης από επαφή με μολυσμένα αντικείμενα (π.χ. τουαλέτα), είναι πιθανή μόνον σε κορίτσια προεφηβείας, (*vulvovaginitis infantum*), που δεν έχουν αποκτήσει ακόμα όξινο ΡΗ στον κόλπο, (5). Για αυτόν τον λόγο στα πλαίσια της αντιμετώπισης της λοίμωξης σε ανήλικα άτομα, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ο έλεγχος πιθανής σεξουαλικής κακοποίησης. Μετάδοση σε νεογνά κατά τον τοκετό προκαλεί γονοκοκκική οφθαλμία που πριν την προφυλακτική ενστάλαξη νιτρικού αργύρου στον επιπεφυκότα από τον Crede το 1884 αποτελούσε τη συχνότερη αίτια τύφλωσης (6). Με τη βοήθεια επιφανειακών πρωτεϊνών, οι κόκκοι προσκολλώνται στα επιθηλιακά κύτταρα της ουρογεννητικής οδού. Ταυτόχρονα προκαλείται καταστροφή των γειτονικών επιθηλιακών κυττάρων από άλλα συστατικά της

κυτταρικής μεμβράνης των κόκκων (πρωτεογλυκάνες, λιποπολυσακχαρίδια). Οι κόκκοι περικλείονται από ψευδοπόδια των επιθηλιακών κυττάρων και με μετάδοση της πρωτεΐνης 1 στον ξενιστή, προσλαμβάνονται από αυτόν, και εισχωρούν στον υποβλεννογόνο συνδετικό ιστό. Τελικά μέσω φαγοκυττάρωσης από κοκκιοκύτταρα επιστρέφουν στην επιφάνεια. Αυτή η γονορροϊκή πυώδης έκκριση χαρακτηρίζει την ιστολογική και την κλινική εικόνα (7). Ο γονοκόκκος προσβάλλει κυλινδρικά επιθήλια. Στον άνδρα σκαφοειδή βόθρο της ουρήθρας, προστάτη, επιδιδυμίδα. Στη γυναίκα Bartholinίους αδένες, ουρήθρα, τράχηλο, σάλπιγγες, ορθό και φάρυγγα μπορούν να προσβληθούν. Αιδοίο, κόλπος ενδομήτριο και ουροδόχος κύστης δεν προσβάλλονται. Αν και υπάρχει απάντηση του ανοσοποιητικού με ανοσοσφαιρίνες όλων των τύπων δεν δημιουργείται ανοσία και επαναμόλυνση είναι δυνατή αμέσως μετά την ίαση.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Στον άνδρα προκαλείται πρόσθια ουρηθρίτιδα με φλεγμονή του σπυγγώδους σώματος του πέους που εκδηλώνεται με εμφανή αυτόματη πυώδη έκκριση παχύρρευστου κρεμώδους κίτρινου ή κιτρινοπράσινου πύου (λεκέδες προδότες στα εσώρουχα), και δυσουρία. Όταν υπάρχει φίμωση, το στόμιο της ουρήθρας γίνεται ερυθματώδες και οιδηματώδες. Στην γυναίκα η οξεία γονόρροια είναι στο 50% ασυμπτωματική ή παρουσιάζει ήπια συμπτώματα και αυτό εγκυμονεί τον κίνδυνο για χρόνια εξέλιξη της νόσου. Σε αντίθεση με την γονόρροια στον άνδρα είναι πιθανή η ταυτόχρονη έναρξη της λοίμωξης σε περισσότερα σημεία με ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, και πρωκτίτιδα (8). Άλλα συμπτώματα είναι αυξημένη κολπική απέκκριση, δυσουρία και άλγος κάτω κοιλίας. Μηνορραγία ή άτακτη εμμηνορροια παρατηρείται όταν προσβάλλεται το ενδομήτριο. Κατά την εγκυμοσύνη υπάρχει ο κίνδυνος της πρόωρης ρήξης των υμένων, της χοριοαμνιονίτιδας, της σηπτικής αποβολής, και της νεογνικής οφθαλμίας που αναφέρθηκε προηγουμένως. Για αυτόν τον λόγο συνιστάται έλεγχος για γονόρροια στις πρώτες εβδομάδες της κύησης και σε ομάδες υψηλού κινδύνου επανέλεγχος την 36^η με 38^η εβδομάδα της κύησης (9). Η παιδική γονοκοκκική αιδοιοκολπίτιδα χαρακτηρίζεται από κνησμό, δυσουρία, και βλέννη. Λόγω των πόνων μπορεί να οδηγήσει σε αντιδραστική κατακράτηση ούρων, ανορεξία, αϋπνία, και δυσκοιλιότητα. Έντονο ερύθημα και οίδημα του επιθήλιου στα μικρά και μεγάλα χείλη και στην ουρήθρα. Η έσω επιφάνεια των μηρών μπορεί να είναι ερυθρή από ερεθισμό λόγω της βλέννης (10). Κατά την κύηση και τον τοκετό υπάρχει 50% πιθανότητα μετάδοσης της νόσου. Πρόωρη ρήξη υμένων και πρόωρος τοκετός διευκολύνουν την μετάδοση. Τα συμπτώματα εμφανίζονται άμεσα κατά τη διάρκεια του τοκετού ή λίγες ώρες μετά. Μέσα σε 5 ημέρες εκδηλώνεται οξεία πυώδης επιπεφυκίτιδα, που χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά επώδυνους οφθαλμούς, τραχύ οίδημα με πυώδες έκκριμα που με το άνοιγμα των βλεφάρων αδειάζει αυτόματα και στους 2 οφθαλμούς. Η λοίμωξη χωρίς θεραπεία εξαπλώνεται στον κερατοειδή χιτώνα με έλκωση και διήθηση και στη συνέχεια προκαλεί γλαύκωμα, σταφύλωμα και τύφλωση. Η γονοκοκκική οφθαλμία ήταν η αιτία τύφλωσης του 50% των τυφλών του 19ου αιώνα πριν την εισαγωγή της προφύλαξης με νιτρικό άργυρο από τον Crede (11). Ένα ποσοστό 50% των γυναικών με γονόρροια εμφανίζουν συμπτώματα και στον πρωκτό. Ως μεμονωμένη εντόπιση αφορά μόνον στο 5% των γυναικών, και στο 40% των ομοφυλόφιλων. Στις γυναίκες συνήθως είναι ασυμπτωματική, ενώ στους άνδρες 2 στους 3 έχουν συμπτώματα, όπως κνησμό, πρωκτίτιδα, άλγος, τεινεσμός, δυσκοιλιότητα και σπάνια έκκριμα και τοπικό ερύθημα. Στον φάρυγγα η μετάδοση γίνεται μέσω στοματικής σεξουαλικής επαφής, πολύ

σπάνια μέσω φιλίου. Σε μεγάλο ποσοστό έως και 90% παραμένει ασυμπτωματική, και για τον λόγο αυτό πρέπει στη γονόρροια να παίρνουμε πάντα και φαρυγγικό επίχρισμα(12).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Στον άνδρα οι συχνότερες επιπλοκές είναι φλεγμονή των αδένων του Tyson και των βολβοουρηθραίων αδένων με πόνο στο περίνεο, αίσθημα ξένου σώματος στον πρωκτό και συρίγγια. Παραουρηθρίτιδα με άλγος στον σκαφοειδή βόθρο. Περιουρηθρίτιδα, όπου σε συνδυασμό με απόστημα των αδένων του Littre, προκαλεί περιουρηθρική ίνωση και στενώσεις της ουρήθρας, περιουρηθρικό απόστημα με συρίγγια. Προστατίτιδα με πυρετό στην οξεία φάση της, και δυσουρία, ατελή κένωση της κύστης, αίσθημα καύσους ουρήθρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας στη χρόνια φάση της. Επιδιδυμίτιδα με υψηλό πυρετό, έντονο πόνο στο όσχεο το οποίο εμφανίζεται ερυθρό και διογκωμένο. Αποτέλεσμα της επιδιδυμίτιδας είναι στενώσεις με ολιγοσπερμία σε μονόπλευρη προσβολή και αζωοσπερμία σε αμφοτερόπλευρη προσβολή και κατά συνέπεια στειρότητα (13). Στην γυναίκα η λοίμωξη ανεβαίνει από το ενδομήτριο στις σάλπιγγες και από εκεί στις ωθήκες, πύελο και περιτόναική κοιλότητα. Προκαλεί συνήθως μονόπλευρη βαρθολονίτιδα με επώδυνους όζους στα μεγάλα χείλη του αιδοίου, οίδημα και ερύθημα στα μικρά, και δυσκολία στη βάδιση. Κυστίτιδα με δυσουρία. Σαλπινγίτιδα, πυελική φλεγμονώδη νόσο που αποτελεί και τη συχνότερη αιτία στειρότητας στον τρίτο κόσμο. Υψηλό πυρετό, δυσπαρευνία. Γονοκοκκική περιηπατίτιδα με συμπτώματα παραπλήσια της οξείας χολοκυστίτιδας (συνήθως από *Chlamydia trachomatis*). Λαπαροσκοπικά διαπιστώνονται χαρακτηριστικές συμφύσεις που μοιάζουν με χορδές βιολιού. Οι συστηματικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη με σύνδρομο αρθρίτιδας – δερματίτιδας, συχνότερα σε γυναίκες στο 2^ο τρίμηνο της κύησης, με πυρετό, αρθραλγίες, βλατιδοφλυκταινώδες αιμορραγικό εξάνθημα στα κάτω άκρα. Σπάνια παρουσιάζεται ενδοκαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα. Ασύμμετρη πολυαρθραλγία, στη συνέχεια αρθρίτιδα με πυώδες έκκριμα σε μεμονωμένες αρθρώσεις (γόνατα, αγκώνες, κνήμες, δάχτυλα) και ερυθρό φλεγμένον δέρμα πάνω από τις αρθρώσεις. Χωρίς αγωγή η νόσος περνά στη χρόνια ολιγοσυμπτωματική μορφή της. Στον άνδρα υπάρχει μείωση του εκκρίματος (πρωινές “Bojour” σταγόνες). Σπάνια επέρχεται αυτόματη ίαση, συνήθως ήπια χρόνια γονοκοκκική ουρηθρίτιδα με υφέσεις και εξάρσεις. Στη γυναίκα πιο σημαντικές επιπλοκές είναι η χρόνια εξαρτηματίτιδα με κοιλιακό άλγος, ανωμαλίες κύκλου, συμφύσεις, υδροσάλπιγγα, τάση για εξωμήτριο κύηση και στειρότητα(14).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Άμεση μικροσκόπηση εκκρίματος ουρήθρας και ταυτόχρονα λήψη από ορθό και φάρυγγα. Στην οξεία φάση παρατηρούνται 10 με 20 κόκκοι ανά ζεύγη ενδολευκοκυτταρικά και λίγα επιθηλιακά κύτταρα. Αντίστροφη εικόνα καθώς και άλλα βακτήρια στη χρόνια φάση. Επαναλαμβανόμενο ζέσταμα σε λυχνία Bunsen και χρώση μπλε του μεθυλενίου σε περίπτωση που πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη άλλων κατά Gram θετικών κόκκων, επανάληψη της μικροσκόπησης σε χρώση Gram. (Οι γονόκοκκοι παίρνουν το κατά Gram αρνητικό ερυθρό χρώμα). Καλλιέργεια πρέπει να γίνεται εντός 24 ωρών από τη στιγμή της λήψης, μέσα σε 18-48 ώρες δημιουργούνται γκριζόλευκες αποικίες υγρές, γυαλιστερές. Η λήψη πραγματοποιείται από την ουρήθρα, τον τράχηλο της μήτρας, τον φάρυγγα, και τον πρωκτό. Οι συνθήκες που πρέπει να επικρατούν είναι θερμοκρασία 35-36° C, pH 6,75-7,5, 4-6% CO₂ (φλόγα από κερί), υψηλή ατμοσφαιρική υγρασία (15).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑΣ

Λόγω της ασκούμενης σε μεγάλη έκταση προφυλακτικής θεραπείας με χαμηλές δόσεις πενικιλίνης σε ιερόδουλες και στρατιώτες στη Ν.Α. Ασία και στην Αφρική έχει αναπτυχθεί ανθεκτικότητα σε αυτές (16). Στην απλή γονόρροια προτιμάται η εφάπαξ αγωγή. Κεφτριαξόνη που προστατεύει ταυτόχρονα και από συφιλιδική λοίμωξη ενδείκνυται σε δόση 1g i.m. και για την εγκυμοσύνη. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί σπεκτινομυκίνη 2g i.m. Μερικοί τύποι γονοκόκκου εμφανίζουν αντοχή στην σπεκτινομυκίνη και στη σιπροφλοξασίνη. Όταν παρουσιάζονται τοπικές επιπλοκές, ή χρόνια ουρηθρίτιδα συνιστάται η επιμήκυνση της αγωγής. Λόγω της συχνής ταυτόχρονης λοίμωξης με Chlamydia, Ureaplasma, δίδεται συχνά και ταυτόχρονη αγωγή με μακρολίδες (αζιθρομυκίνη 1g p.o.) ή τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 p.o. /d.). Τα αποστήματα απαιτούν χειρουργικό καθαρισμό. Σε φαρυγγίτιδα χορηγείται κεφτριαξόνη. Σε πρωκτίτιδα κεφτριαξόνη ή σπεκτινομυκίνη. Λοίμωξη στην εγκυμοσύνη κεφτριαξόνη 250mg και σε ταυτόχρονη λοίμωξη από Chlamydia ερυθρομυκίνη 500mg x 4/7d, ενώ τετρακυκλίνες και κινολόνες αντενδεικνύονται. Στα παιδιά απαιτείται εισαγωγή σε κλινική. Σε παιδιά άνω των 45kg μπορούν να δοθούν δόσεις ενηλίκων. Επιστροφή στο σπίτι μόνον όταν η επανεξέταση δείξει ίαση και η ασφάλεια του παιδιού στο σπίτι είναι εξασφαλισμένη. Στην νεογνική οφθαλμική γονόρροια χορηγούνται 25-50mg/kg/7d κεφτριαξόνης, ή πενικιλίνη 2x10M.IE i.v. Προστασία του υγιούς οφθαλμού σε μονόπλευρη λοίμωξη, και τοπικά πολλές πλύσεις με φυσιολογικό ορό (17).

ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑ

Η μη ειδική ουρηθρίτιδα αποτελούσε στο παρελθόν μια σπάνια νόσο, σήμερα εμφανίζεται 10 φορές συχνότερα από τη γονόρροια και είναι η συχνότερη εξ επαφής μεταδιδόμενη λοίμωξη της γεννητικής περιοχής. Τα αίτια είναι λοιμώξεις από Chlamydia Trachomatis ορότυποι D-K, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalis, Candida albicans, HSV. Άλλα αίτια είναι μηχανικοί τραυματισμοί από ιατρικούς χειρισμούς π.χ. καθετηριασμός, άθληση, υπερβολές στο σεξ. Χημικός τραυματισμός από αντισηπτικά διαλύματα. Προδιαθετικοί παράγοντες είναι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, μπαχαρικών, ανθρακούχων ποτών, αντισηπτικά διαλύματα. ανατομικές ανωμαλίες, φίμωση, νεοπλασίες, χρόνιος ερεθισμός από κονδυλώματα, λειχήνας, σακχαρώδης διαβήτης, φυματίωση, N.Behcet (18).

Chlamydia Trachomatis

Παγκοσμίως το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, και συχνότερο αίτιο γυναικείας στειρότητας. Πρόκειται για μικρά gram αρνητικά βακτηρίδια των επιθηλίων του ουρογεννητικού και του επιπεφυκότα (19). Τα χλαμύδια είναι υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα που αναπτύσσονται σε δύο φάσεις με ένα εξωκυτταρικό μολυσματικό σωματίο και ένα ενδοκυτταρικό, βλαστικό σωματίο. Αυτός ο κύκλος ξεκινά όταν μολυσματικά, μεταβολικά αδρανή βασικά σωματίια (EBs) προσκολλώνται στο κύτταρο ξενιστή, απορροφώνται από αυτό και παραμένουν μέσα του σε κυτταρικό κενό, όπου και διαφοροποιούνται σε μεταβολικά ενεργά βλαστικά σωματίια. Μετά από 8-12 κύκλους πολλαπλασιασμού τα ενδοκυττάρια σωματίια διαφοροποιούνται σε εξωκυττάρια, και 48-72 ώρες μετά την μόλυνση απελευθερώνονται στην επιφάνεια (20)(Πίνακας2).

Κλινική Εικόνα: Σε ποσοστό 50% των ανδρών η λοίμωξη παραμένει ασυμπτωματική. Όταν υπάρχει εκδήλωση της νόσου, αυτή είναι μία πρόσθια ουρηθρίτιδα με υδαρές έκκριμα και δυσουρία μία με τρεις εβδομάδες μετά την επαφή με μολυσμένο σύντροφο. Πρωκτίτιδα με έκκριμα και αίσθημα δυσφορίας εμφανίζεται σε πρωκτική επαφή. Σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι στους άνδρες, που πλησιάζει το 70%, οι γυναίκες παραμένουν ασυμπτωματικές, ενώ εάν υπάρχουν συμπτώματα, αυτά συνήθως είναι άλγος κάτω κοιλίας, αιμορραγία μετά την συνουσία, έκκριμα και δυσουρία. Πυώδης τραχηλίτιδα ή/και αιμορραγία κατά την επαφή. Οι φαρυγγικές λοιμώξεις συνήθως είναι ασυμπτωματικές. Σε οφθαλμικές λοιμώξεις που μπορεί να μην συνδέονται και με σεξουαλική επαφή παρουσιάζεται επιπεφυκίτιδα.

Επιπλοκές: Στους άνδρες περιουρηθρικό απόστημα, στένωση ουρήθρας, ανιούσα λοίμωξη με επιδιδυμίτιδα – ορχίτιδα. Χωρίς θεραπεία 10–40% των γυναικών αναπτύσσουν χρόνια πυέλικο άλγος. Η πλειοψηφία είναι ασυμπτωματικές ή έχουν ήπια μη τυπικά συμπτώματα. Αποτέλεσμα είναι στειρότητα, έκτοπη κύηση, χρόνια πυέλικο άλγος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεγμονώδους πυελικής νόσου αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των επαναμολύνσεων. Σύνδρομο Fitz–Hugh–Curtis: περιηπατίτιδα με άλγος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, λαπαροσκοπικά συμφύσεις που μοιάζουν με χορδές βιολιού. Κάθετη μετάδοση προκαλεί επιπεφυκίτιδα, πνευμονία. 1–3% των ενηλίκων αναπτύσσει αντιδραστική αρθρίτιδα. Η τριάδα του συνδρόμου Reiter: ουρηθρίτιδα, αρθρίτιδα και επιπεφυκίτιδα μπορεί να μην έχει την πλήρη εικόνα. Επιπρόσθετα μπορεί να υπάρχουν άλλες εκδηλώσεις όπως γυροειδής βαλανίτιδα, έλκη στοματικού και πρωκτικού βλεννογόνου, βλεννορραγική κερατοδερμία (21).

Διάγνωση: Στους άνδρες πρωινά ούρα δίνουν εξίσου ακριβές αποτέλεσμα με ουρηθρικό έκκριμα χωρίς την επίπονη λήψη. Στις γυναίκες προτιμάται το τραχηλικό επίχρισμα, παρόλο που τα πρωινά ούρα και το επίχρισμα από τον κόλπο θεωρούνται εξίσου καλά. Διαγνωστικά σε πιθανή προσβολή του φάρυγγα, του πρωκτού ή του επιπεφυκότα συνιστάται η καλλιέργεια και ο άμεσος ανοσοφθορισμός. Η καλλιέργεια έχει μεγάλη ακρίβεια αλλά ευαισθησία 60-80%. Στον ανοσοφθορισμό χρησιμοποιούνται μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των βασικών σωματιδίων των χλαμυδίων.

Θεραπεία: Απλές λοιμώξεις αντιμετωπίζονται με τετρακυκλίνες ή μακρολίδες. Η Αζιθρομυκίνη εφάπαξ είναι απλή και βολική για τον ασθενή αγωγή. Σε περίπτωση χορήγησης δοξυκυκλίνης πρέπει να γίνεται ενημέρωση των ασθενών για φωτοευαισθησία. Έλεγχος για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και θεραπεία όλων των συντρόφων. Παρά τα υψηλά ποσοστά επιτυχίας των θεραπευτικών αγωγών, αναφέρεται αντοχή στην θεραπεία καθώς και υψηλό ποσοστό επαναμόλυνσης. Για αυτόν το λόγο συνιστάται η επανεξέταση των ασθενών 4-6 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας, ιδίως στις έγκυες γυναίκες και σε ασθενείς με επιπλοκές (22).

Ureaplasma Urealyticum – Mycoplasma Hominis

Τα μυκοπλάσματα είναι οι μικρότεροι προκαρυωτικοί οργανισμοί με μέγεθος 300-500nm. Στερούνται κυτταρικού τοιχώματος. Δώδεκα είδη σχετίζονται με τον άνθρωπο. *M. hominis* και *Ureaplasma urealyticum*, βρίσκονται στο υγιές γεννητικό σύστημα και είναι αιτία λοίμωξης, όπως μπορεί να είναι και το *M. genitalium*. Ουσιαστικά όμως μόνον το *Ureaplasma* που διαλύει το ουρικό οξύ, μπορεί να προκαλέσει ουρηθρίτιδα, ίσως και προστατίτιδα. Η ουρηθρίτιδα χαρακτηρίζεται από λευκό ορώδες έκκριμα, όξινο pH, δυσουρία με κνησμό και καύσο. Η λοίμωξη επηρεάζει και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων όχι όμως σε τέτοιο βαθμό που να αποτελεί αιτία στειρότητας (23).

Διάγνωση: Διαγνωστικές μέθοδοι βασιζόμενες στην PCR είναι ο ταχύτερος τρόπος προσδιορισμού του αιτίου. Αντισώματα που σταθεροποιούν το συμπλήρωμα μπορεί να παρατηρηθούν. Στην άμεση μικροσκόπηση τα κατά Gram αρνητικά βακτήρια δεν μπορούν να αναγνωρισθούν λόγω μεγέθους και λόγω δυσκολίας στη χρώση. Και στην καλλιέργεια το πρόβλημα της αναγνώρισης παραμένει για το πολύ μικρό *Ureaplasma Urealyticum* (24).

Θεραπεία: Τετρακυκλίνη 500mgx4/7d, μινουσικλίνη 100mgx2/7d, δοξυκυκλίνη. Εναλλακτικά ερυθρομυκίνη 500mg x 4/7d/ (25).

Trichomonas vaginalis

Πρωτόζωο που κινείται μέσω μαστίγιων που φέρει και έχει την ικανότητα να προσκολλάται στον βλεννογόνο. Υπό αναερόβιες συνθήκες πολλαπλασιάζεται με διαδική διαίρεση.

Συνηθέστερη στη 2η και 3η δεκαετία, η μόλυνση μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία ακόμα και σε βρέφη. Στους άνδρες εμφανίζεται σπανιότερα (αυτοπεριοριζόμενη νόσος). Ενήλικες, ιδιαίτερα άνδρες, μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Μπορεί να απομονωθεί από το 15% των ανδρών με μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. Συχνά συνδέεται με γονόρροια. Η μετάδοση γίνεται με σεξουαλική επαφή, με επώαση 4-21 ημερών. Μη-σεξουαλική μετάδοση έχει αναφερθεί από νερά σε λεκάνη τουαλέτας (26).

Κλινική εικόνα: Εισβάλλει στο κόλπο και την ουρήθρα των γυναικών, μετά προσκολλάται στο επιθήλιο. Προκαλεί αιδοιοκολπίτιδα με χαρακτηριστικό ωχροκίτρινο, αφρώδες έκκριμα. Άλγος αιδοίου και κνησμό με φλεγμονή και οίδημα του περιβάλλοντος δέρματος, σπάνια μόλυνση των αδένων Skene ή Bartholin. Άφθονο έκκριμα με κολπικό πόνο ή ερεθισμό και συχνουρία με δυσάρεστη οσμή και μερικές φορές φυσαλίδες ή με στικτή αιμορραγία. Το pH του εκκρίματος είναι συνήθως υψηλότερο από το κανονικό 4.5. Στους άνδρες, εμφανίζεται ως μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα σε ποσοστό έως 5% ή ως βαλανίτιδα, επιδιδυμίτιδα. Μπορεί να βρίσκεται στον προστάτη χωρίς συμπτώματα(27).

Διάγνωση: Στις γυναίκες, η διάγνωση γίνεται συνήθως εύκολα με άμεση μικροσκόπηση ή καλλιέργεια τραχηλικού, ουρηθρικού ή κολπικού εκκρίματος. Στους άνδρες, εξέταση φυγοκεντρημένων ούρων ή προστατικού εκκρίματος μετά από μασάζ δίνει μόνο περιστασιακά θετικά αποτελέσματα, και σε πολλούς άνδρες, δεν είναι δυνατόν να γίνει διάγνωση. Οι σύντροφοι πρέπει πάντοτε να εξετάζονται και αυτοί (28).

Θεραπεία: Μετρονιδαζόλη 500 mg x2/d/5d ή άπαξ 1,5 - 2g. Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γαστρεντερικές διαταραχές είναι συχνές, όπως και η κολπική καντιτίαση . Προκαλεί διαταραχές στην πήξη του αίματος και πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Πρέπει να αποφεύγεται στο 1ο τρίμηνο της κύησης και να δίδεται με προσοχή στα επόμενα. Κλοτριμαζόλη 100 mg/d κολπικά για 6 ημέρες. Τοπικά πλύσεις με 20 κ. εκ. ξύδι διαλυμένα σε 1 λίτρο θερμού ύδατος, μπορεί να βοηθήσουν (29,30).

Ασινετοβακτήριο-Βιλλονέλα

Το *Acinetobacter calcoaceticus* είναι αερόβιο Gram αρνητικό βακτηρίδιο και η *Veillonella* αναερόβιο Gram- αρνητικό. Και τα δύο είναι ανθεκτικά βακτηρίδια που προκαλούν σπάνια ουρηθρίτιδες. Η αντιμετώπιση τους απαιτεί αντιβιοτική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα π.χ. τετρακυκλίνες για 4 εβδομάδες (31).

Σταφυλόκοκκοι-Στρεπτόκοκκοι- Εσχερίχια Κόλι

Οι σταφυλόκοκοι είναι δύσκολο να διαχωριστούν από τους γονόκοκκους. Μπορεί και αυτοί να βρίσκονται σε ζεύγη. Είναι όμως μεγαλύτεροι σε μέγεθος και έχουν εντονότερο χρώμα. Θετικοί σε χρώση Gram. Η Εσχερίχια Κόλι (Gram+) μπορεί να προκαλέσει κυστίτιδα, προστατίτιδα, επιδιδυμίτιδα, πυελονεφρίτιδα. Η Διάγνωση γίνεται με καλλιέργεια και η θεραπεία βάσει αντιβιογράμματος.

Candida

Η Candida μπορεί να προκαλέσει χρόνια ουρηθρίτιδα όταν υπάρχει βλάβη στο επιθήλιο ή προδιαθετικοί παράγοντες όπως σακχαρώδης διαβήτης, ανοσοκαταστολή. Η διάγνωση γίνεται με άμεση μικροσκόπηση και καλλιέργεια. Θεραπευτικά φλουκοναζόλη 100mg/7d, ιτρακοναζόλη 200 mg/7d (32).

HSV-CMV

Ιογενής ουρηθρίτιδα, μπορεί να προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα και τον κυτταρομεγαλοϊό αλλά και από άλλους ιούς, μπορεί όμως να εμφανιστεί και σαν σύμπτωμα σε ερυθρά ή σε ανεμοβλογιά. Θεραπευτικά Ασυκλοβίρη 200mgx5/5d (33).

Τραύματα

Μηχανικά, χημικά τραύματα, ιατρικές πράξεις όπως καθετηριασμός, χειρισμοί και από τον ίδιο τον ασθενή όπως ο αυνανισμός, ανικανοποίητα σεξουαλικά ερεθίσματα με παροδικό οίδημα και άλγος της επιδιδυμίδας (epididymitis erotica) μπορεί και αυτά να προκαλέσουν μη ειδική ουρηθρίτιδα. Θεραπευτικά συνιστάται η απομάκρυνση του εκλυτικού παράγοντα και συμπτωματική αντιμετώπιση (34).

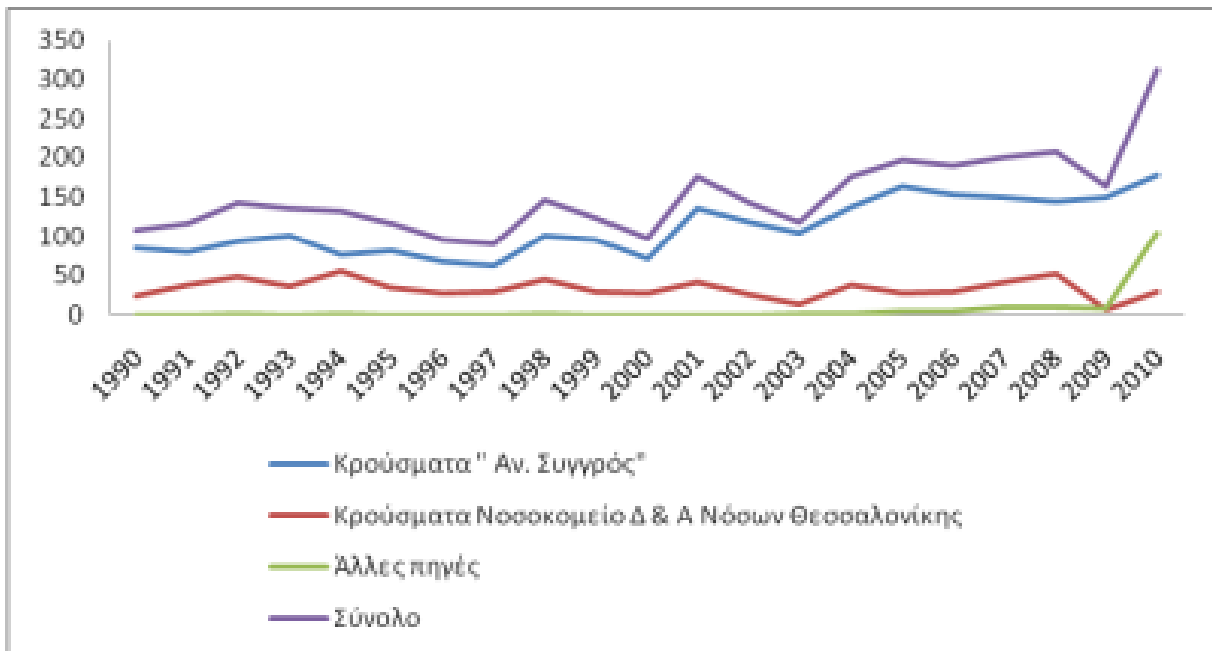
Συμπέρασμα

Οι ουρηθρίτιδες αποτελούν το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Κατά την αναζήτηση του αιτιολογικού παράγοντα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μεγάλη συχνότητα ταυτόχρονης λοίμωξης. Η διάγνωση πρέπει να γίνεται έγκαιρα για να αποφύγουμε την μετάβαση στην ασυμπτωματική ή ολιγοσυμπτωματική νόσο που είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτή και οδηγεί σε επιπλοκές όπως η στειρότητα. Η αναγνώριση του αιτιολογικού παράγοντα εξασφαλίζει την επιλογή της σωστής θεραπευτικής αγωγής, που θα οδηγήσει σε ίαση. Μετά το πέρας της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται επανέλεγχος για επιβεβαίωση της επιτυχίας της θεραπείας. Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα σε όλους τους σεξουαλικούς συντρόφους. Ουρηθρίτιδα στην παιδική ηλικία απαιτεί έλεγχο για πιθανή σεξουαλική κακοποίηση, θεραπεία σε παιδιατρική κλινική και επιστροφή στο σπίτι μόνον όταν κρίνεται ότι δεν υπάρχει κίνδυνος για το παιδί.

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικά δεδομένα για τα κρούσματα γονόρροιας που καταγράφηκαν στην Ελλάδα κατά τα έτη 1990-2010, ανά έτος και ανά Μονάδα Υγείας που πραγματοποίησε τη διάγνωση

Έτος	Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»	Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης	Άλλες Μονάδες Υγείας	Σύνολο
1990	85	23	0	108
1991	79	38	0	117
1992	94	48	1	143
1993	100	37	0	137
1994	76	56	1	133
1995	82	35	0	117
1996	68	28	0	96
1997	62	29	0	91
1998	100	46	1	147
1999	95	29	0	124
2000	70	28	0	98
2001	135	42	0	177
2002	118	26	0	144
2003	105	13	1	119
2004	138	38	1	177
2005	164	28	5	197
2006	154	30	6	190
2007	150	41	10	201
2008	145	53	10	208
2009	150	6	8	164
2010	178	29	105	312

Τα κρούσματα του έτους 2010 (πράσινη σκίαση) δηλώθηκαν από τα νοσοκομεία απευθείας στο ΚΕΕΛΠΝΟ, ενώ τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν την περίοδο 1990-2009 προέρχονται από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Γονόκοκκου (Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ)



Σχήμα 1. Κρούσματα γονόρροιας που καταγράφηκαν στην Ελλάδα κατά την περίοδο 1990–2010, ανά έτος και ανά Μονάδα Υγείας στην οποία πραγματοποιήθηκε η διάγνωση

Τα κρούσματα του έτους 2010 δηλώθηκαν από τα νοσοκομεία απευθείας στο ΚΕΕΛΠΝΟ, ενώ τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν την περίοδο 1990-2009 προέρχονται από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Γονόκοκκου (Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ).

Πίνακας 2. Χλαμυδιακή λοίμωξη: Συγκεντρωτικά δεδομένα ανά Μονάδα Υγείας που πραγματοποιεί τη δήλωση, που πληρούν τον ορισμό κρούσματος. Κατά έτος δήλωσης, 2008-2010

Έτος	Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»	Μαιευτήριο Έλενα Βενιζέλου	Άλλες Μονάδες Υγείας	Σύνολο
2008	71			71
2009	64	35	211	327
2010	72	44	541	657
ΣΥΝΟΛΟ	148	79	752	984

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Die unspezifische Urethritis des Mannes. In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
4. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
5. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
6. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
8. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
13. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
14. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
16. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Gonorrhoe (Tripper). In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
17. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
18. Fritz P, Zangerle R, Sary A: Die unspezifische Urethritis des Mannes. In: Dermatologie Venerologie, Fritz, ed. Springer Verlag Innsbruck 2003.
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
20. Hay RJ, Adriaans B M: Bacterial Infections. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.
21. Hay RJ, Adriaans B M: Bacterial Infections. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.
22. Hay RJ, Adriaans B M: Bacterial Infections. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.

23. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
24. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
25. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
26. Vega-Lopez F, Hay RJ: Parasitic Worms and Protozoa. Bunker C B, Neill S M: The Genital, Perianal and Umbilical Regions. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.
27. Vega-Lopez F, Hay RJ: Parasitic Worms and Protozoa. Bunker C B, Neill S M: The Genital, Perianal and Umbilical Regions. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.
28. Vega-Lopez F, Hay RJ: Parasitic Worms and Protozoa. Bunker C B, Neill S M: The Genital, Perianal and Umbilical Regions. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.
29. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie. Ed. Springer Verlag 1995.
30. Vega-Lopez F, Hay RJ: Parasitic Worms and Protozoa. Bunker C B, Neill S M: The Genital, Perianal and Umbilical Regions. In: Rook's Textbook of Dermatology. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al, ed. Wiley-Blackwell 2010.
31. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
32. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
33. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.
34. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H H: Bakterielle Infektionen. In: Dermatologie und Venerologie, ed. Springer Verlag 1995.

Δερματολογικές Εκδηλώσεις στην HIV Λοίμωξη

A. Δήμου

Ειδικευόμενη Ιατρός, Δερματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6945585424

E-mail: anastasiadimou@yahoo.gr

Περίληψη

Οι δερματικές εκδηλώσεις κατά την διαδρομή της HIV λοίμωξης είναι αρκετά συχνές. Εμφανίζονται στο 80% των ασθενών σε προχωρημένο στάδιο, αλλά δεν είναι ασυνήθεις και σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρωϊμότερα στάδια της νόσου (σε ποσοστό 50%). Το εύρος των δερματολογικών παθήσεων που εμφανίζουν τα HIV θετικά άτομα είναι αξιοσημείωτο: εξάνθημα οροαναστροφής, ιογενή εξανθήματα, μυκητιάσεις και βακτηριακές λοιμώξεις. Στο φάσμα των δερματικών εκδηλώσεων περιλαμβάνονται ακόμα οι βλάβες των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, οι παρασιτώσεις, τα νεοπλάσματα του δέρματος και των βλεννογόνων καθώς και άλλες μη ειδικές δερματοπάθειες όπως: η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, η ξηροδερμία, το έκζεμα κ.λπ. Ωστόσο η εισαγωγή της αντιρετροϊκής αγωγής HAART στη θεραπευτική της HIV λοίμωξης έχει βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, συμβάλλοντας στη μείωση των ευκαιριακών, συστηματικών και δερματικών λοιμώξεων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 384-397, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: HIV λοίμωξη, δερματοπάθειες, εξάνθημα οροαναστροφής, μυκητιασικές λοιμώξεις, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δερματολογικές εκδηλώσεις κατά την διαδρομή της HIV λοίμωξης είναι πολύ συχνές. Εμφανίζονται σε ποσοστό 80% των ασθενών σε προχωρημένα στάδια, χωρίς να είναι ασυνήθεις και σε πρωιμότερες φάσεις της νόσου, όπου συναντώνται σε ποσοστό 50%.

Το εύρος των δερματολογικών παθήσεων περιλαμβάνει: βακτηριακά και ιογενή νοσήματα, μυκητιάσεις, παρασιτώσεις, νεοπλάσματα. Στις συχνότερες δερματολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται: η στοματική καντιντίαση, η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, η ξηρότητα του δέρματος, η ηωσινοφιλική δερματίτιδα, ο δερματοβλεννογόνιος έρπης, το σάρκωμα Kaposi, η κνήφη.

Το εξάνθημα της οροαναστροφής ή εξάνθημα οξείας πρώιμης πολυσυμπτωματικής λοίμωξης ανευρίσκεται στο 75% των συμπτωματικών HIV πρωτολοιμώξεων. Πρόκειται για ένα κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που υποδέεται το εξάνθημα της δευτερογόνου συφιλίδος. Εντοπίζεται κυρίως στον κορμό, ενίοτε όμως προσβάλλει και τους βλεννογόνους. Συνδυάζεται με βαρεία γριπώδη συνδρομή και σύνδρομο ανάλογο της λοιμώδους μονοπυρήνωσης (1).

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Πρόκειται για συνήθεις δερματοπάθειες που εμφανίζουν ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά και σπανίως οφείλονται σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Έτσι οι βλάβες είναι

ιδιαίτερα εκτεταμένες, εξελίσσονται ραγδαία, υποτροπιάζουν με ασυνήθιστο τρόπο ή ανθίστανται στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα και επιπλέον, όταν το άτομο ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου, αποτελούν στοιχεία πιθανής οροθετικότητας.

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Τρεις κατηγορίες ιών περιλαμβάνονται ως υπεύθυνες για την εμφάνιση εξανθήματος σε HIV θετικά άτομα α) ερπητοϊοί, β) ιοί HPV, γ) POX ιοί (μολυσματική τέρμινθος) και σπανιότερα: λοιμώξεις από CMV, Epstein Bar, ανεμευλογιά (VZV).

ΑΠΛΟΣ ΈΡΠΗΣ

Οι ερπητοϊοί του απλού έρπητα είναι οι: HSV-1 και HSV-2. Η πρωτολοίμωξη έχει βαρύτερη κλινική εικόνα, διότι ο οργανισμός δεν έχει δημιουργήσει αντισώματα. Του εξανθήματος προηγείται αίσθημα καύσου, πόνος και εν συνεχεία οι χαρακτηριστικές συρρέουσες φυσαλίδες σε ερυθματώδη βάση. Σε επιμόλυνση των φυσαλίδων, αυτές μετατρέπονται σε φλύκταινες. Σε 3-4 μέρες ξηραίνονται και σχηματίζονται εφελκίδες που πέφτουν μέσα σε 8-9 μέρες χωρίς να αφήσουν ουλή. Στις πρώιμες φάσεις της HIV λοίμωξης, η λοίμωξη από απλό έρπητα είναι βραχεία, όπως και επί φυσιολογικών ατόμων και δεν εγείρει υποψία HIV λοίμωξης. Αντιθέτως ο χρόνιος δερματοβλεννογόنيος απλός έρπης με άτυπη, ασυνήθιστα εκτεταμένη και ανθεκτική σε θεραπεία βλάβη και ιδίως όταν αφορά άτομο με επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά ή ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου στοιχειοθετεί κλινικό στοιχείο ύποπτο για HIV λοίμωξη. Στην περίπτωση αυτή επιβάλλεται εργαστηριακή διερεύνηση με καλλιέργεια, αναζήτηση αντιγόνου με ανοσοφθορισμό και ιστολογική εξέταση. Η προσβολή με ερπητοϊό-1 εντοπίζεται στα χείλη, μπορεί όμως να προσβάλλει και άλλα σημεία, στο άνω ήμισυ του σώματος, όπως κορμός, ιεροκοκκυγική χώρα, γεννητική περιοχή, πρόσωπο και άκρα (στα δάχτυλα των χεριών). Στις σπανιότερες εξωδερματικές εντοπίσεις ανήκουν ο οφθαλμός (ερπητική επιπεφυκίτιδα – κερατίτιδα), η ερπητική εγκεφαλίτιδα (προσβάλλεται ο κροταφικός λοβός). Οι βλάβες εμφανίζονται σαν χρόνιες πολλαπλές εξελκώσεις, επώδυνες και συρρέουσες (2).

Θεραπευτικά χορηγείται per os ασυκλοβίρη 1 gr/ημερησίως ή 15mg/kg/ ημερησίως IV μέχρι την υποχώρηση των βλαβών. Σε ανοχή των στελεχών στην ασυκλοβίρη χορηγείται foscavir. Ως θεραπεία συντήρησης σε συχνές υποτροπές χορηγείται ασυκλοβίρη 600-800 mg/ημερησίως για μακρό χρονικό διάστημα (3).

ΈΡΠΗΤΑΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ

Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε φάση της διαδρομής της HIV λοίμωξης ή μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση που σχετίζεται με HIV λοίμωξη. Σε κάθε περίπτωση ζωστήρα που εμφανίζεται σε άτομο ηλικίας κάτω των 60 ετών, ιδίως αν ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου πρέπει να γίνεται πρόταση για ορολογικό έλεγχο προκειμένου να αποκλειστεί η λοίμωξη. Η κλινική εκδήλωση δεν διαφέρει εκείνης των φυσιολογικών ατόμων. Του εξανθήματος προηγούνται για μερικές μέρες πρόδρομα συμπτώματα: πόνος (σαν μαχαιριά – διαξιφιστικός), αίσθημα καύσου ή κνησμού σε συγκεκριμένη περιοχή που αντιστοιχεί στο προσβεβλημένο νευροτόμιο, μαζί με γενικά συμπτώματα: πυρετός, κακουχία, κεφαλαλγία. Το εξάνθημα αρχίζει με την εμφάνιση κηλίδων και βλατίδων που αντιστοιχούν στα σημεία φλεγμονής των περιφερικών νεύρων και που μέσα σε 24 ώρες μετατρέπονται σε φυσαλίδες και αργότερα σε φλύκταινες. Μπορεί να συνυπάρχει συνοδός

λεμφαδενίτιδα και πυρετός. Σε 7-10 μέρες οι βλατίδες αποξηραίνονται και εφελκιδιοποιούνται. Η εφελκίδα αποπίπτει σε 2-3 μέρες χωρίς να αφήσει ουλή. Σε μερικές περιπτώσεις καταλείπονται μελαγχρώσεις. Στο 50% των περιπτώσεων το εξάνθημα εντοπίζεται στον κορμό, σε περιοχές νευροτομιών της σπονδυλικής στήλης. Συχνά εντοπίζεται όμως και στο πρόσωπο που αντιστοιχεί στον 1^ο κλάδο του τριδύμου. Σε προσβολή του οφθαλμοκινητικού κλάδου έχουμε εξάνθημα στην περιοχή του οφθαλμού, με έντονο οίδημα βλεφάρων, επέκταση στο σύστοιχο πλάγιο της ρινός και συχνή προσβολή του κερατοειδούς. Σε προσβολή του 2^{ου} και 3^{ου} κλάδου του τριδύμου έχουμε συμπτώματα στις παρειές, στην γνάθο και τον στοματοφάρυγγα. Στο σύνδρομο Ramsey – Hunt έχουμε προσβολή κλάδων του προσωπικού και του ακουστικού νεύρου και συνδυάζεται με ερπητικό εξάνθημα στον έξω ακουστικό πόρο και πιθανή προσβολή του τυμπάνου με αποτέλεσμα κώφωση και ιλίγγους (4). Μεθερπητική νευραλγία εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς και σπανιότατα σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης γενικευμένου έρπητα ζωστήρα που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε σηψαιμία ή θάνατο. Στις βαριές αυτές περιπτώσεις μπορεί να έχουμε και προσβολές σπλάγχων, ενώ τέλος στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα ο εντοπισμένος έρπητας ζωστήρας εμφανίζει νεκρώσεις με γαγγραινοποίηση.

Σε ποσοστό 20% παρατηρούνται υποτροπές. Ο πολυμεταμερικός χαρακτήρας του εξανθήματος και η εμφάνιση νεκρωτικών βλαβών αποτελούν δείκτες προχωρημένης ανοσοανεπάρκειας (5).

Θεραπευτικά χορηγείται ασυκλοβίρη ενδοφλέβια 30mg/kg/ημερησίως ή 500mg/m² επιφανείας σώματος για 7-10 μέρες. Σε ανοχή χορηγείται foscavir (1).

ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΗ ΤΕΡΜΙΝΘΟΣ

Η μολυσματική τέρμινθος οφείλεται σε ροκ ιό. Το εξάνθημα συνίσταται σε στρογγυλές, ημισφαιρικές βλατίδες 3-6mm, ρόδιου ή λευκορόδιου χρώματος, μαλακής συστάσεως με ομφαλωτό κέντρο. Η δερματοπάθεια αυτή έχει πολύ βαρύτερη μορφή και εξάπλωση σε άτομα HIV θετικά. Εκλεκτικά εντοπίζονται σε πρόσωπο και εφήβαιο. Η κλινική τους εικόνα ομοιάζει με δερματική κρυπτοκόκκωση ή ιστοπλάσμωση ή βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, γεγονός που καθιστά αναγκαία την εκτέλεση ιστολογικής εξέτασης.

Θεραπευτικά: γίνεται κρουπηξία με υγρό άζωτο ή αφαίρεση με λαβίδα ή ξέστρο. Οι υποτροπές σήμερα είναι σπάνιες λόγω της χρήσης των τριπλών αντιρετροϊκών σχημάτων (6).

ΟΞΥΤΕΝΗ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΕΣ ΜΥΡΜΗΚΙΕΣ

Τα οξυτενή κονδυλώματα εντοπίζονται στα γεννητικά όργανα, στο περίνεο και στον δακτύλιο καθώς και στον πρωκτό. Στους άντρες πιο συχνά προσβάλλονται η βαλανοποσθική αύλακα και η πόσθη, καθώς και το στόμιο της ουρήθρας. Στις γυναίκες προσβάλλονται τα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου καθώς και η είσοδος του κόλπου.

Πρωτοεμφανίζονται ως μικρά βλατιδώδη επάρματα με ομαλή ή κοκκιώδη επιφάνεια μαλακής σύστασης. Με τον καιρό μεγεθύνονται και καθίστανται μισχωτά ή με αποπλατυσμένη βάση, ανώμαλη ή θηλωματώδη επιφάνεια και χρώμα ρόδινο ή γκριζωπό. Πολλαπλασιαζόμενα συνενώνονται και παίρνουν ανθοκραμβοειδή μορφή. Στην μποβενοειδή βλατιδωση (η ονομασία της νόσου οφείλεται στην ιστολογική της ομοιότητα με τη νόσο του Bowen, που είναι καρκίνωμα in situ) πρόκειται για συρρέουσες ερυθρωπές

ή καφεοειδείς βλατίδες στην βάλανο ή την πόσθη σε άντρες και στο περίνεο ή στην είσοδο του κόλπου σε γυναίκες και σχετίζονται με καρκινώματα τραχήλου.

Τα οξυτενή κονδυλώματα σε πάσχοντες από AIDS εμφανίζονται εκτεταμένα και βλαστικά. Ορισμένοι γενότυποι των HPV εμφανίζουν ογκογόνο δραστηριότητα και συνδέονται με δυσπλασίες και καρκίνους των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, κίνδυνος ο οποίος αυξάνεται με την πρόοδο της ανοσοανεπάρκειας (7). Θεραπευτικά αντιμετωπίζονται με κρυοθεραπεία, διαθερμοπηξία, Laser, χειρουργική αφαίρεση, τοπική χρήση ποδοφυλοτοξίνης, θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες π.χ. ιντερφερόνη. Οι υποτροπές είναι συχνές και έτσι κάθε προσπάθεια εκρίζωσης πρέπει να συνδυάζεται με τακτική παρακολούθηση (8).

Κοινές ή ομαλές μυρμηκιές: Πρόκειται για ανώδυνα, υποστρόγγυλα επάρματα, γκριζωπά ή χρώματος που προσομοιάζει με εκείνο του φυσιολογικού δέρματος, διαμέτρου 2-4 mm, με ανώμαλη, κοκκιώδη επιφάνεια. Εντοπίζονται στην ραχιαία επιφάνεια των άκρων χειρών, ιδιαίτερα στα δάχτυλα, αλλά και στα κάτω άκρα και σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Μια συχνή εντόπιση αποτελεί το περιωνύχιο. Είναι μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που μεταδίδονται με αυτοενοφθαλμισμό. Είναι δυνατό να εμφανιστούν σε σημεία τραυματισμού και λύσεως της συνεχείας του δέρματος, εμφανίζοντας φαινόμενο Koebner, οπότε παρουσιάζουν γραμμοειδή διάταξη. Οι υποτροπές είναι αρκετά συχνές. Θεραπευτικά προτείνεται η κρυοθεραπεία ή η αφαίρεση με Laser (3).

Τριχωτή λευκοπλακία: Οφείλεται στον ιό Epstein – bar. Αποτελεί τον πιο αξιόπιστο κλινικό δείκτη της λοίμωξης HIV στο στόμα, αφού απαντά σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και κυρίως όταν τα T4 λεμφοκύτταρα είναι κάτω από 300/mm³. Κλινικά χαρακτηρίζεται από λευκές ή γκριζόλευκες πτυχωτές βλάβες που διατάσσονται κάθετα προς τον προσθοπίσθιο άξονα των πλαγίων χειλέων της γλώσσας, συνήθως αμφοτερόπλευρα. Μπορεί ακόμα να επεκτείνονται στην κάτω επιφάνεια ή και στην ράχη της γλώσσας, ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστούν στον βλεννογόνο της παρειάς. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί σε HIV (-) αρνητικά άτομα. Θεραπευτικά ενδείκνυται η χορήγηση ακυκλοβίρης per os σε πολύ χαμηλή δόση 3gr/ημερησίως συγχρόνως με τοπικά ρετινοειδή ακόμη και χειρουργική επέμβαση (3).

ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ

Οι μυκητιάσεις διακρίνονται σε επιπολής και εν τω βάθει.

Μυκητιάσεις από Candida

Αποτελεί τη συχνότερη μυκητίαση, με συνηθέστερη εντόπιση στην στοματική κοιλότητα, αλλά και στη γεννητική περιοχή ή περιπρωκτικώς. Σπανιότερα προσβάλλει τις πτυχές υπό μορφή παρατρίμματος, το ψιλό δέρμα και το τριχωτό της κεφαλής υπό μορφή φλυκταινώδους θυλακίτιδας, ή το περιωνύχιο και δευτεροπαθώς τα νύχια. Σε βαρύτερες περιπτώσεις η Candida μπορεί να προσβάλλει τον οισοφάγο αλλά και τους πνεύμονες, καθώς και άλλα όργανα και αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα ο ασθενής κινδυνεύει άμεσα. Πολύ σημαντικό είναι η θεραπεία να γίνεται με την σωστή στρατηγική έτσι ώστε να μην αναπτυχθούν ανθεκτικά στελέχη. Ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες ευνοούν την ανάπτυξη της Candida και την δημιουργία παθολογικών εκδηλώσεων. Η ταξινόμηση γίνεται ανάλογα με την εντόπιση (9).

Η στοματίτιδα: μπορεί να είναι:

α) ψευδομεμβρανώδης μορφή με ερυθματώδεις βλάβες που καλύπτονται από άφθονο λευκό επίχρισμα, εντοπίζεται στο βλεννογόνο των παρειών, στην γλώσσα και στην υπερώα.

β) οξεία ατροφική καντιντίαση, που αποτελεί κυρίως επιπλοκή της θεραπείας με αντιβιοτικά, εντοπίζεται οπουδήποτε στο στοματικό βλεννογόνο και υπάρχει διάχυτη ερυθρότητα, ευαισθησία σε θερμό, υγρό και τροφές, ενώ σε προσβολή της γλώσσας, η τελευταία γίνεται στίλβουσα, λεία, με επιπέδωση των θηλών.

γ) χρόνια ατροφική αποτελεί τον πιο συχνό τύπο στοματικής καντιντίαςης γιατί συνδέεται με άτομα που έχουν οδοντοστοιχίες. Εμφανίζεται σαν χρόνιο ερύθημα και οίδημα υπερώας, είναι ασυμπτωματική και συνήθως συνοδεύεται από γωνιακή χειλίτιδα.

δ) χρόνια υπερτροφική καντιντίαση (τύπου λευκοπλακίας) εμφανίζεται συχνά στην έσω επιφάνεια της μιας ή και των 2 παρειών και λιγότερα συχνά στη γλώσσα. Οι βλάβες ποικίλουν από μικρές, λευκές, ημιδιαφανείς πλάκες έως μεγάλες, πυκνές, αδιαφανείς, είναι συνήθως ασυμπτωματική και το επίχρισμα δεν αποτρίβεται εύκολα από τις βλάβες. Όταν στις πλάκες συνυπάρχουν λευκές και ερυθρές περιοχές πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση της κακοήθους εξαλλαγής (9).

Η κολπική καντιντίαση: Κλινικά εμφανίζεται ως αιδοιοκολπίτιδα, δηλαδή ως διάχυτη ερυθρότητα δέρματος και βλεννογόνου με δορυφορικά φλυκταινίδια, ενώ πολύ συχνά συνυπάρχει κρεμώδης έκκριση από κόλπο και λευκό επίχρισμα στον τράχηλο της μήτρας (3).

Η βαλανοποσθική καντιντίαση: Χαρακτηρίζεται από διαβρώσεις, φλυκταινίδια, οίδημα και λεπτή απολέπιση της περιοχής (3).

Η καντιντίαση δέρματος εντοπίζεται μεταξύ των πτυχών (μηρογεννητικές, μεσογλουτιαία, υπομαζικές, μεσοδακτύλιες) όπου εμφανίζονται ερυθματώδεις, διαβρωτικές, πολυκυκλικές, σαφώς αφοριζόμενες πλάκες, με διαβροχή που περιβάλλονται από δορυφορικά φλυκταινίδια (9).

Η καντιντίαση ονύχων – περιονυχίου: χαρακτηρίζεται από επώδυνο, φλεγμονώδες οίδημα του περιονυχίου και παρατηρούνται επιμήκεις ή κάθετες γραμμώσεις ονυχαίου δίσκου – ευθραυστότητα και ονυχόλυση (3).

Η χρόνια δερματοβλεννογόνια καντιντίαση: είναι επίμονη υποτροπιάζουσα λοίμωξη στόματος, δέρματος και ονύχων και συνδυάζεται με ενδοκρινικές διαταραχές και διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας (9).

Θεραπευτικά σε ήπιες περιπτώσεις στοματικής καντιντίαςης δίνονται διαλύματα αμφοτερικίνης Β ή μυκοστατίνης, σε περιπτώσεις όμως που η λοίμωξη δεν ελέγχεται με τοπικούς παράγοντες χορηγούνται per os φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, αμφοτερικίνη Β (9).

Μυκητιάσεις από δερματόφυτα: προσβάλλουν

α) **τα νύχια** όπου η βλάβη ξεκινά από το ελεύθερο άκρο με δυσχρωμία λευκή έως κίτρινη και επεκτείνεται βραδέως και μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο το δίσκο του όνυχου ο οποίος γίνεται παχύς, αδιαφανής και κίτρινος, ενώ υπάρχει και έντονη υπονύχια υπερκεράτωση,

β) **το ψιλό δέρμα** όπου η λοίμωξη χαρακτηρίζεται από μία ή περισσότερες ερυθματολεπιδώδεις στρογγυλές πλάκες με φυσαλιδώδη περιφέρεια, οι πλάκες αυτές είναι κνησμώδεις και καθώς αυξάνονται σε μέγεθος εμφανίζουν τάση κεντρικής ίασης και περιφερικής επέκτασης,

γ) **τις μεσοδακτύλιες πτυχές**, που αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο και εντοπίζεται εκλεκτικά μεταξύ 4^{ου} – 5^{ου} δακτύλου. Η μεσοδακτύλια πτυχή είναι λευκή λόγω διαβροχής της επιδερμίδας η οποία αποκολλάται και έτσι δημιουργούνται επώδυνες κνησμώδεις ρωγμές και διαβρώσεις,

δ) **τις μηρογεννητικές πτυχές**, είναι πιο συχνή στους άντρες, εμφανίζεται με την μορφή ερυθματώδους πλάκας ετερόπλευρης αρχικά και αμφοτερόπλευρης αργότερα που επεκτείνεται περιφερικά ενώ το κέντρο τείνει προς ίαση ή γίνεται μελαγχρωματικό. Η

επιφάνεια της πλάκας καλύπτεται από λέπια και εφελκίδες, η δε περιφέρεια είναι φυσαλιδώδης,

ε) **το τριχωτό της κεφαλής.** Η λοίμωξη μπορεί να πάρει την μορφή του άχορα, που αποτελεί μια νόσο πολύ μεταδοτική που ευνοείται από τις κακές συνθήκες υγιεινής, δεν έχει τάση αυτόματης ίασης και χαρακτηρίζεται από κυπελλοειδείς σχηματισμούς, τα σκυφία, με χρώμα κιτρινωπό και δυσάρεστη οσμή. Στις θέσεις αυτές δημιουργείται νέκρωση και ουλές μετά την υποχώρηση των βλαβών με συνέπεια την μόνιμη αλωπεκία. Οι πλάκες αυτές είναι ερυθρηματώδεις και καλύπτονται από γκριζο λέπια και έχουν ασαφή όρια.

Πρόκειται για συνηθισμένες λοιμώξεις, οι οποίες εμφανίζονται και σε φυσιολογικά άτομα. Στην περίπτωση HIV (+) ατόμων η κλινική εικόνα μπορεί να μην διαφέρει από υγιείς. Ενίοτε όμως αναπτύσσονται εκτεταμένες και άτυπες μορφές που όταν παρατηρούνται σε άτομα υψηλού κινδύνου θέτουν τις υπόνοιες για την αναζήτηση της νόσου. Η διάγνωση, εκτός από την κλινική εικόνα θα γίνει με αναζήτηση του μύκητα σε λέπια, τρίχες, ρινίσματα νυχιών και καλλιέργεια σε συνήθη θρεπτικά υλικά (πιο συχνά αναπτύσσεται *T.Rubrum*) (10).

Θεραπευτικά στις δερματικές βλάβες χορηγούνται τοπικά αντιμυκητιασικά (ιμιδαζολικά παράγωγα, τερμπιναφίνη) ενώ σε περίπτωση βαριάς προσβολής νυχιών ή σε εντόπιση στο τριχωτό της κεφαλής χορηγούνται *per os* ιτρακοναζόλη, τερμπιναφίνη, φλουκοναζόλη, γκριζεοφλουβίνη (3).

Ποικιλόχρους πιτυρίαση

Πρόκειται για μια επιπολής μη φλεγμονώδη δερματομυκητίαση. Χαρακτηρίζεται από κηλίδες και πλάκες υπο- ή υπερ- μελαγχρωτικές με λεπτή πιτυρώδη απολέπιση (σημείο ροκανιδίου). Οφείλεται στον ζυμομύκητα πιτυρόσπορο *ovale* (*Malassezia Furfur*). Ο μύκητας αυτός σαπροφυτεί στο δέρμα μετά την έναρξη της λειτουργίας των σημηματογόνων αδένων. Εξωγενείς παράγοντες, όπως η υψηλή θερμοκρασία, η υγρασία, τα τροπικά κλίματα αλλά και ενδογενείς, όπως το λιπαρό δέρμα, η υπεριδρωσία, η κληρονομικότητα αλλά και η ανοσοκαταστολή ευνοούν την μετατροπή αυτού σε παθογόνο. Αγαπά τα νέα άτομα ηλικίας 18-45 ετών και εντοπίζεται εκλεκτικά στον θώρακα και τους ώμους. Οι βλάβες αρχικά έχουν ένα ρόδινο χρώμα και αργότερα γίνονται σκουρότερες, παίρνοντας τελικά ένα ανοικτό καφέ χρώμα. Είναι δυνατόν ο ίδιος ασθενής να εμφανίζει ποικιλομορφία των βλαβών, η οποία εξαρτάται από την έκθεση στον ήλιο, την πυκνότητα των λεπιών και την βαρύτητα της λοίμωξης. Σε HIV (+) ασθενείς έχουν περιγραφεί διάχυτες μορφές. Θεωρείται ένα αθώο νόσημα, που δημιουργεί όμως αισθητικά προβλήματα λόγω των συχνών υποτροπών.

Θεραπευτικά χορηγούνται τοπικά αντιμυκητιασικά *spray*, κρέμες και διαλύματα. Σε επιπλεγμένες καταστάσεις χορηγούνται από του στόματος παράγωγα των αζολών. Οι υποτροπές και οι αναμολύνσεις είναι αρκετά συχνές (10).

Δερματική κρυπτοκόκκωση και ιστοπλάσμωση

Δερματική κρυπτοκόκκωση: Η δερματική εντόπιση των κρυπτοκόκκων είναι σπάνια. Οι βλάβες μοιάζουν με εκείνες της μολυσματικής τερμίνθου υπό μορφή ομφαλωτών βλατίδων, οζιδίων, ή ελκώνονται και υποδύονται τις ερπητικές βλάβες. Η κυτταρολογική εξέταση κατά Tzanck και κυρίως η δερματική βιοψία θέτουν τη διάγνωση.

Δερματοβλεννογόνια ιστοπλάσμωση: αφορά το 1/10 των διάσπαρτων ιστοπλασμών. Οι κλινικές εικόνες εμφανίζουν πολυμορφισμό: οζίδια, ερυθρηματώδεις ερυσιπελατοειδείς πλάκες, ελκώσεις δέρματος και βλεννογόνων, ομφαλωτές βλατίδες

(όπως σε μολυσματική τέρμινθο), κηλιδοβλατιδώδη, βλατιδοφλυκταινώδη εξανθήματα και ψευδοθυλακίτιδες (3).

Βακτηριακές Λοιμώξεις

Οι κοινές βακτηριακές λοιμώξεις είναι συχνότερες. Εμφανίζονται με την μορφή θυλακίτιδας, υποδερματικού αποστήματος, εκθύματος, ερυσιπέλατος, κυτταρίτιδας, πυομοστίτιδας και μολυσματικού κηρίου. Οφείλονται συνήθως σε στρεπτόκοκκους ή χρυσίζοντες σταφυλόκοκκους και σπανιότερα στον αιμόφιλο της ινφλουέντζας. Εμφανίζονται με τις εξής μορφές :

Θυλακίτις: είναι φλεγμονή του τριχικού θυλάκου η οποία προκαλείται κυρίως από τον σταφυλόκοκκο, και σε σπάνιες περιπτώσεις από Gram (-) βάκιλλους. Ανάλογα με την προσβαλλόμενη περιοχή διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βάθει. Η επιπολής θυλακίτιδα είναι μια ιδιαίτερα συνηθισμένη πάθηση, η οποία αφορά το στόμιο του τριχικού θυλάκου. Η βλάβη ξεκινά ως μια μικρή θολωτή φλύκταινα περιβαλλόμενη από ερυθρά άλω. Οι βλάβες ιώνται σε 7-10 ημέρες χωρίς ουλή. Εντοπίζονται στο τριχωτό της κεφαλής, στον αυχένα, τους βραχίονες, τους μηρούς, τους γλουτούς. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η τριβή, η υγρασία και η κακή υγιεινή. Στην εν τω βάθει θυλακίτιδα η διαταραχή αφορά το βάθος του τριχικού θυλάκου, εντοπίζεται κυρίως στο τριχωτό της κεφαλής και συνοδεύεται από καταστροφή του τριχικού θυλάκου και μόνιμη ουλωτική αλωπεκία. Θεραπευτικά σε ήπιες περιπτώσεις χορηγούνται μόνο τοπικά αντισηπτικά και μόνο στα βαρύτερα περιστατικά χορηγούνται τοπικά ή συστηματικά αντιβιοτικά (11).

Μολυσματικό κηρίο: πρόκειται για μια επιπολής μεταδοτική λοίμωξη του δέρματος. Προκαλείται από στρεπτοκόκκους και σταφυλοκόκκους. Υπάρχουν δύο μορφές, το πομφολυγώδες κηρίο που οφείλεται μόνο στο σταφυλόκοκκο και το μη πομφολυγώδες κηρίο που οφείλεται στον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, στον στρεπτόκοκκο ή και στους δύο. Το μη πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο αρχίζει ως μια φυσαλίδα με λεπτό τοίχωμα σε ερυθματώδη βάση η οποία όμως σπάζει γρήγορα, ξηραίνεται και δημιουργείται μια κιτρινωπή-καφέ εφελκίδα σα σταγόνα μελιού (μελιτόχρους). Οι πλάκες επεκτείνονται προοδευτικά χωρίς κεντρική ίαση ενώ στην περιφέρεια εμφανίζονται νέα στοιχεία. Το πρόσωπο και κυρίως η περιοχή γύρω από την μύτη και το στόμα προσβάλλονται συχνότερα. Υπάρχει τάση για αυτοΐαση μέσα σε διάστημα 2-3 εβδομάδων, χωρίς ουλή, επειδή η προσβολή είναι επιδερμική. Στο πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο, οι πομφόλυγες δεν σπάζουν εύκολα, μεγεθύνονται και φτάνουν τα 1-2 εκ ενώ διαρκούν 2-3 ημέρες. Το περιεχόμενό τους αρχικά είναι διαυγές ενώ αργότερα γίνεται θολερό. Μετά την ρήξη δημιουργούνται διαβρώσεις καλυπτόμενες από καφεοειδείς εφελκίδες. Η μορφή αυτή εντοπίζεται στο πρόσωπο αν και μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Οι επιπλοκές αν και σπάνιες περιλαμβάνουν την οξεία σπειραματονεφρίτιδα, λεμφαγγειΐτιδα, λεμφαδενίτιδα, ερυσιπέλας μέχρι και σηψαιμία. Θεραπευτικά, τα τοπικώς εφαρμοζόμενα αντιβιοτικά (μουπιροσίνη, γενταμυκίνη, ερυθρομυκίνη) αποτελούν συνήθως επαρκή αγωγή σε εντοπισμένο και πρώιμο μολυσματικό κηρίο. Η συστηματική χορήγηση αμοξυκιλλίνης σε συνδυασμό με κλαβουλανικό οξύ (για σταφυλοκοκκικό κηρίο) και ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη (για στρεπτοκοκκικό κηρίο) έχουν άριστα αποτελέσματα σε περιπτώσεις διάσπαρτων βλαβών (11).

Έκθυμα: είναι μια πυοδερματίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται από την δημιουργία στερρά προσκολλημένων εφελκίδων κάτω από τις οποίες παρατηρούνται ελκώσεις. Οφείλεται στον κοαγκουλάση (+) σταφυλόκοκκο, στον στρεπτόκοκκο, ή και στα δύο. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η κακή υγιεινή, η καχεξία, η χρήση ναρκωτικών ουσιών, οι μικροτραυματισμοί. Η νόσος ξεκινά με την εμφάνιση πομφολύγων ή

φλυκταινών σε ερυθηματώδη βάση, οι οποίες σπάζουν γρήγορα και δημιουργούνται εφελκίδες, οι οποίες επεκτείνονται προς την περιφέρεια. Η αφαίρεση των εφελκίδων αποκαλύπτει ελκώσεις οι οποίες επουλώνονται μετά από μερικές εβδομάδες αφήνοντας ουλή. Προσβάλλονται κυρίως οι μηροί, οι κνήμες, οι γλουτοί. Θεραπευτικά χορηγούνται αντιβιοτικά ανάλογα με παθογόνο αίτιο, συνιστάται καλή διατροφή αλλά και καλή υγιεινή της περιοχής (11).

Κυτταρίτιδα: είναι μια διαπυητική φλεγμονή του υποδορίου ιστού που προκαλείται συχνότερα από στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους. Συνήθως έπεται εμφανούς τραύματος. Στα κάτω άκρα η δερματοφυτία του άκρου ποδός αποτελεί την κύρια πύλη εισόδου. Το ήπιο τοπικό ερύθημα και η ευαισθησία, η κακουχία και το ρίγος, το ξαφνικό αίσθημα ψύχους και ο πυρετός μπορεί να είναι παρόντα κατά την έναρξη της νόσου. Το ερύθημα μπορεί ταχέως να καταστεί έντονο και να εξαπλωθεί. Η περιοχή εμφανίζεται διηθημένη και παρουσιάζει εντύπωμα κατά την πίεση. Μερικές φορές το κεντρικό τμήμα καθίσταται οζώδες και περιβάλλεται από φυσαλίδα που ρήγνυται και αποβάλλει πυώδες νεκρωτικό υλικό. Είναι δυνατόν να επακολουθήσει η ανάπτυξη γάγγραινας, μεταστατικών αποστημάτων και βαριάς σήψης, ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Θεραπευτικά χορηγείται εμπειρική θεραπεία για σταφυλόκοκκους και στρεπτόκοκκους. Ενδοφλέβια χορήγηση πενικιλινών ανθεκτικών στην πενικιλιλινάση ή κεφαλοσπορινών πρώτης γενιάς είναι συνήθως αποτελεσματική. Σε μη ανταπόκριση εγείρεται η υποψία ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων (MRSA), οπότε και κρίνεται αναγκαία η εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών (11).

Υποδερματικά αποστήματα οφειλόμενα σε σταφυλόκοκκους και μυκοβακτηρίδια

Πυομυοσίτιδα: Χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό αποστημάτων μέσα στις εν τω βάθει μεγάλες γραμμωτές μυϊκές ίνες και εκδηλώνεται με πυρετό και μυαλγία. Εμφανίζεται σε ασθενείς με AIDS. Η πιο συχνή θέση εντόπισης είναι ο μηρός, ενώ στους ασθενείς με AIDS προσβάλλεται συνήθως ο τετρακέφαλος μυς και ο δελτοειδής. Στα όψιμα ευρήματα της νόσου συγκαταλέγονται το οίδημα, το ερύθημα, η κιτρινωπή ή ιώδης δυσχρωμία. Θεραπευτικά συνιστάται παροχέτευση του αποστήματος και χορήγηση της κατάλληλης συστηματικής αντιβιοτικής αγωγής (11).

Βακτηριακή Αγγειομάτωση: περιγράφει μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αγγειακές δερματικές βλάβες που μοιάζουν με πυογόνα κοκκίωματα. Προκαλείται από δυο μικροοργανισμούς, τη Bartonella Henseale (αιτία της νόσου εξ ονύχων γαλής) και τη Bartonella quinta (αιτία του πυρετού των χαρακωμάτων). Οι βλάβες που προκαλούνται από αυτούς τους δύο παράγοντες είναι πανομοιότυπες. Η νόσος παρουσιάζεται πρωταρχικά σε έδαφος ανοσοκαταστολής, ειδικά σε AIDS. Ο αριθμός των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων είναι μικρότερος από 50/ml. Παρουσιάζονται διαφορετικές μορφές δερματικών βλαβών, με συχνότερες εκείνες που μοιάζουν με πυογόνα κοκκίωματα που περιβάλλονται από λεπιδώδες περιτραχήλιο. Πιο σπάνια εμφανίζονται υποδόριες πλάκες, μάζες και εξελκώσεις. Οι βλάβες είναι ευαίσθητες και αιμορραγούν εύκολα. Η λοίμωξη θα πρέπει να θεωρείται πολυσυστηματική. Σε διασπορά του μικροοργανισμού σε σπλαχνικές θέσεις έχουμε προσβολή των λεμφαδένων, του ήπατος, του σπλήνα και των οστών. Η Bartonella Henseale σχετίζεται με προσβολή των λεμφαδένων, του ήπατος, του σπλήνα, ενώ η Bartonella quinta προκαλεί οστική νόσο και ανάπτυξη υποδορίων μαζών. Οι οστικές βλάβες είναι συνήθως λυτικές βλάβες, όπως και σε οστεομυελίτιδα. Εάν οφείλεται σε Bartonella Henseale υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε γάτα ενώ εάν οφείλεται σε Bartonella quinta υπάρχει συσχέτιση με αστέγους και φθειρίαση. Ο χρόνος επώασης είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να διαρκεί και χρόνια. Διακρίνεται από το πυογόνο κοκκίωμα λόγω της παρουσίας ουδετερόφιλων σε όλη την έκταση της βλάβης (στο πυογόνο κοκκίωμα ανευρίσκονται μόνο στην επιφάνεια). Χωρίς θεραπεία μπορεί να εξελιχθεί και σε

θανατηφόρα λόγω σπλαγχνικής νόσου ή αναπνευστικής ανεπάρκειας από αποφρακτικές βλάβες. Η διάγνωση γίνεται με ανίχνευση αντισωμάτων με έμμεσο ανοσοφθορισμό. Θεραπευτικά η βακτηριδιακή αγγειομάτωση ανταποκρίνεται εξαιρετικά σε χορήγηση ερυθρομυκίνης, δοξυκυκλίνης, μινοκυκλίνης, τετρακυκλίνης, αζιθρομυκίνης, κλαριθρομυκίνης. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την έκταση της σπλαγχνικής προσβολής. Σε ηπατική και σπληνική προσβολή συνιστώνται 3-6 μήνες θεραπείας ενώ σε οστική προσβολή 6 μήνες θεραπείας (11).

Δερματικές βλάβες από μυκοβακτηρίδια: εμφανίζονται με την μορφή όζων, χρόνιων ελκώσεων ή αποστημάτων. Η διάγνωση τίθεται ιστολογικά με χρώση Ziehl – Nielsen, ενώ η ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου γίνεται με καλλιέργεια. Πρέπει να σημειωθεί πως το εμβόλιο BCG μπορεί να προκαλέσει συστηματική λοίμωξη σε HIV ασθενείς (3).

Σύφιλη και άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: είναι συχνά σε HIV ασθενείς λόγω επικινδυνότητας στη σεξουαλική τους συμπεριφορά. Έτσι εμφανίζουν σύφιλη, βλενόρροια, μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, οξυτενή κονδυλώματα, γεννητικό έρπητα, ηπατίτιδα Β, ψώρα, φθειρίαση εφηβαίου. Άλλωστε τα ίδια αυτά τα νοσήματα λόγω των ελκώσεων που προκαλούν εκθέτουν το άτομο σε μεγαλύτερο κίνδυνο για HIV λοίμωξη. Η σύφιλη διατηρεί τον κλινικό της πολυμορφισμό, ειδικά η δευτερογόνος που υποδύεται οποιοδήποτε εξάνθημα άλλου νοσήματος (3).

Παρασιτώσεις: ενδιαφέρον παρουσιάζουν η ψώρα και η φθειρίαση εφηβαίου που συγκαταλέγονται στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Στην περίπτωση της ψώρας έχουμε την εμφάνιση κνησμώδους εξανθήματος, που κλινικά εκδηλώνεται με ερυθρηματολεπιδώδεις, υπερκερατωσικές πλάκες σε παλάμες, πέλματα, αγκώνες, γόνατα προκαλώντας αφόρητο νυχτερινό κνησμό και ερυθροδερμία (νορβηγική ψώρα). Η μορφή αυτή είναι ιδιαίτερα μολυσματική και είναι πολύ σημαντικό να διαγνωσθεί και να θεραπευτεί εγκαίρως. Θεραπευτικά χορηγούμε βενζοϊκό βενζύλιο 25% για 3 συνεχόμενα βράδια, το οποίο επαλείφεται μετά από λουτρό σε όλο το σώμα από το λαιμό και κάτω και εν συνεχεία καθημερινή αλλαγή εσωρούχων και κλινοσκεπασμάτων. Είναι πολύ σημαντικό να εφαρμοσθεί συγχρόνως η ίδια αγωγή και στα υπόλοιπα άτομα του περιβάλλοντος. Σε φθειρίαση εφηβαίου υπάρχει έντονος κνησμός ενώ μπορούμε εύκολα να διακρίνουμε το παράσιτο και τα ωάρια του. Κλινικά έχουμε γαλαζωπές ή γκριζωπές κηλίδες στο εφηβαίο, στο υπογάστριο, στους γλουτούς και στα ανώτερα σημεία των μηρών. Θεραπευτικά χορηγούμε παρασιτοκτόνα όπως μαλαθείο, περμεθρίνη, πυρεθρίνες (3).

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

Σάρκωμα Kaposi: Αποτελεί πολυεστιακή ευκαιριακή νεοπλασία με πολυμορφία κλινικών βλαβών από το δέρμα και τους βλεννογόνους και αγγειογενή εμφάνιση. Είναι το συχνότερο νεόπλασμα σε ασθενείς με AIDS. Οι πρώιμες βλάβες εμφανίζονται συνηθέστερα στα δάχτυλα των ποδιών και τα πέλματα, ως ιώδεις ή κυανόμαυρες κηλίδες, ή επιφάνειες μεγαλύτερες που εξαπλώνονται και συρρέουν για να σχηματίσουν τελικά οζίδια ή πλάκες. Οι βλάβες έχουν ελαστική σύσταση, ενώ μπορεί να συνυπάρχει σημαντικό οίδημα του προσβεβλημένου σκέλους. Πολύ αργότερα εμφανίζονται κηλίδες ή οζίδια σε βραχίονες, άκρες χείρες και σπάνια στο πρόσωπο, στα ώτα, τον κορμό, τα γεννητικά όργανα, τη στοματική κοιλότητα ιδίως στη μαλακή υπερώα. Η πορεία είναι βραδέως εξελισσόμενη και μπορεί να προκαλέσει διόγκωση των κάτω άκρων λόγω λεμφοειδήματος. Παρόλα αυτά μπορεί να υπάρχουν και περίοδοι ύφεσης, στα αρχικά στάδια της νόσου οπότε και τα οζίδια υποστρέφουν αυτόματα. Μετά την υποστρόφη τους μπορεί να καταλείπουν ατροφική ή

μελαγχρωματική ουλή. Ειδικότερα σε HIV λοίμωξη οι δερματικές βλάβες ξεκινούν ως μία ή αρκετές ερυθρές έως ερυθροϊώδεις κηλίδες που ταχέως εξελίσσονται σε βλατίδες, οζίδια και πλάκες. Υπάρχει προτίμηση σε κεφαλή, τράχηλο, κορμό και βλεννογόνους ενώ αναμένεται κεραυνοβόλος εξελισσόμενη πορεία με οζώδη και συστηματική προσβολή. Μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της λοίμωξης από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την βιοψία, όπου υπάρχει χαρακτηριστική ιστοπαθολογική εικόνα, υπερπλασία των αγγείων που περιβάλλουν προϋπάρχοντα αγγεία και εξαρτηματικές δομές. Η προϋπάρχουσα δομή μπορεί να προβάλλει εντός του αγγειακού χώρου σχηματίζοντας το σημείο του ακρωτηρίου. Ανευρίσκονται σκούρα ρόδινα σφαιρίδια, εξαγγειωμένα ερυθροκύτταρα και αιμοσιδηρίνη.

Θεραπευτικά, όλοι οι τύποι είναι ακτινοευαίσθητοι, έτσι η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται με επιτυχία. Η τοπική εκτομή, η κρυοθεραπεία, οι τοπικές εγχύσεις χημειοθεραπευτικών ή IFN και η καταστροφή με Laser χρησιμοποιούνται για προβληματικές εντοπισμένες βλάβες. Η έγχυση εντός των βλαβών διαλύματος βινκριστίνης προκαλεί υποστροφή των όγκων ακόμα και για διάστημα 8 μηνών. Αποτελεσματικοί έχουν αποδειχθεί και παράγοντες όπως οι IFN, η βινπλαστίνη και η D-ακτινομυκίνη. Σε HIV λοίμωξη οι αναστολείς πρωτεάσης έχουν αγγειογενετικές δράσεις και αυτό υποδηλώνει ότι η υποχώρηση του σαρκώματος προκαλείται από τη συνολική βελτίωση ανοσολογικής λειτουργίας και όχι από τις επιμέρους δράσεις των αντιρετροϊκών (5).

Λεμφώματα

B Λεμφώματα: κλινικά οι βλάβες εμφανίζονται ως μονήρεις ή εντοπισμένες ερυθρές ή ιώδεις βλατίδες, οζίδια ή πλάκες. Γενικά οι μονήρεις ή εντοπισμένες βλάβες χαρακτηρίζουν την πρωτοπαθή νόσο και οι διάσπαρτες βλάβες υποδηλώνουν δευτεροπαθή προσβολή του δέρματος. Οι βλάβες σε κεφαλή και τράχηλο έχουν άριστη πρόγνωση ενώ στις κνήμες έχουν τη χειρότερη. Ιστολογικά υπάρχει διάχυτη διήθηση του χορίου από μεγάλες κεντροβλάστες και ανοσοβλάστες.

Νόσος Hodgkin: στις περισσότερες περιπτώσεις οι βλάβες ξεκινούν από τους λεμφαδένες και από εκεί επεκτείνονται στο δέρμα είτε παλλίνδρομα είτε κατά συνέχεια ιστού. Οι βλάβες συνίστανται από βλατίδες ή οζίδια με ή χωρίς εξέλκωση. Μπορεί να εμφανιστούν και βλάβες που θυμίζουν φυματίωση του δέρματος. Συχνότερα στους ασθενείς υπάρχουν μη ειδικά συμπτώματα όπως γενικευμένος και σοβαρός κνησμός, που είναι δυνατόν να προηγείται επί πολλούς μήνες. Ως αποτέλεσμα του ξεσμού μπορεί να εμφανιστούν δευτεροπαθής οζώδης κνήφη και μελάγχρωση. Η επίκτητη ιχθύαση, η αποφολιδωτική δερματίτιδα, ο γενικευμένος σοβαρός έρπης ζωστήρας αποτελούν δερματικά ευρήματα σε ασθενείς με νόσο Hodgkin (3).

Άλλα νεοπλάσματα

Τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του δακτυλίου, στόματος και τραχήλου της μήτρας αναπτύσσονται πιο συχνά σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι δυσπλασίες του πρωκτού και του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ συχνές επίσης. Με τεχνικές υβριδισμού ανιχνεύονται οι ογκογόνοι γενότυποι των HPV στους περισσότερους από τους ασθενείς αυτούς.

Άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις

Δεν είναι ειδικές, όταν όμως εμφανίζονται με ιδιαίτερος χρόνια πορεία είναι ιδιαίτερα εκτεταμένες και αφορούν και άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, θέτουν την υποψία της HIV λοίμωξης. Οι συνηθέστερες είναι:

Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα εμφανίζεται με την μορφή ερυθρηματο-λεπιδωδών βλαβών στις σμηγματορροϊκές περιοχές κεντρικά του προσώπου, προστερνική χώρα και τριχωτό της κεφαλής. Πιστεύεται ότι αποτελεί αντίδραση του ξενιστή προς ένα ζυμομύκητα, τον *Pityrosporum*. Σε ορισμένες περιπτώσεις προσεγγίζει την εικόνα της ψωρίασης. Πρόκειται για μια χρόνια, επιφανειακή, φλεγμονώδη πάθηση, που χαρακτηρίζεται από απολέπιση σε ερυθρηματώδη βάση. Τα λέπια συνήθως είναι κιτρινωπά και έχουν λιπαρή όψη. Ο κνησμός είναι έντονος. Ο αριθμός των ζυμομυκήτων έχει συσχετισθεί με τη σοβαρότητα της νόσου και η μείωση του πληθυσμού τους εμφανίζεται ως ανταπόκριση στη θεραπεία. Ιστολογικά η επιδερμίδα εμφανίζει τη συνηθισμένη ακάνθωση με κάποια λέπτυνση των υπερθηλαίων πλακών, παρατηρούνται διάφοροι βαθμοί σπογγίωσης και εξωκυττάρωσης λεμφοκυττάρωσης, χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παρουσία εστιακής λεπιδώδους εφελκίδας που προσφύεται στο θυλακικό στόμιο. Θεραπευτικά δίνονται σχήματα ανάλογα με αυτά που δίνονται σε φυσιολογικά άτομα, όπως σαμπουάν με σελήνιο, κετοκοναζόλη, ψευδάργυρο, σαλικυλικό οξύ, πίσσα, αντιμυκητιασικά τοπικά και από του στόματος και τοπικά κορτικοστεροειδή (10).

Έκζεμα – Ξηρότητα – Ιχθύαση

Η ξηροδερμία παρατηρείται στο 35% των ασθενών με AIDS. Είναι πιο έντονη τους χειμερινούς μήνες και σε ατοπικά άτομα. Είναι εμφανέστερη στην πρόσθια επιφάνεια κνημών και επιδεινώνεται με την πρόοδο της νόσου. Θεραπευτικά συνιστώνται τοπικά ενυδατικά προϊόντα, μετά το μπάνιο. Σε βαρύτερες περιπτώσεις προστίθενται ήπια κορτικοστεροειδή σε τοπικά μίγματα με ενυδατικά έκδοχα (3).

Η επίκτητη ιχθύαση είναι σπάνια και παρατηρείται σε προχωρημένες φάσεις της ανοσοανεπάρκειας. Τα λέπια είναι εμφανέστερα στη ράχη και τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων (5).

Ψωρίαση: η πρωτοπαθής βλάβη της κοινής ψωρίασης αναγνωρίζεται από τρία βασικά χαρακτηριστικά, 1. αποτελεί μια σαφώς αφοριζόμενη και επηρμένη πλάκα, λόγω της υπερπλασίας της επιδερμίδας, 2. Καλύπτεται από παχιά αργυρόχροα λέπια, χαλαρά προσκολλημένα, οφειλόμενα στην ανώμαλη κερατινοποίηση, 3. έχει έντονα ερυθρό χρώμα λόγω του διευρυσμένου τριχοειδικού δικτύου. Το μέγεθος της βλάβης ποικίλλει από λίγα χιλιοστά έως εκατοστά, ενώ το σχήμα είναι συνήθως κυκλικό, ωοειδές ή ακανόνιστο. Μικρές πλάκες συνενώνονται, σχηματίζοντας μεγαλύτερες. Η συνηθέστερη θέση εντόπισης αφορά τις εκτατικές επιφάνειες των αγκώνων και των γονάτων, το τριχωτό κεφαλής, την οσφυϊέρα χώρα και περιομφαλικά. Η κοινή κατά πλάκας ψωρίαση είναι συνήθως ασυμπτωματική αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από άλγος ή κνησμό. Οι βλάβες επιμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί όμως να μεταπέσουν σε ένα οξύ, ασταθές στάδιο που χαρακτηρίζεται από απότομη εμφάνιση μικρών και μεγάλων πλακών, πολλαπλών φλυκταινών, ή καθολικής ερυθρότητας και απολέπισης. Τρία είναι τα κλινικά σημεία με ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία, το σημείο Auspitz ή σημείο αιματηράς δρόσου, το οποίο αναφέρεται στην εμφάνιση στικτής αιμορραγίας μετά από την απομάκρυνση των λεπιών από την επιφάνεια της πλάκας, λόγω τραυματισμού των διατεταμένων επιφανειακών τριχοειδών. Η μηχανική απομάκρυνση των λεπιών με ξέστρο συμβαίνει με την μορφή μικρών κομματιών και προσομοιάζει με την αποφλοιώση ενός κεριού, αυτό αποτελεί και το σημείο του στεατοκηρίου και τέλος το φαινόμενο Koebner ή ισομορφικό φαινόμενο εκλύεται στο 20% των ασθενών συνήθως στην οξεία φάση της νόσου. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ψωριασικής βλάβης σε κλινικά υγιές σημείο του δέρματος μετά από τραυματισμό. Ανάλογα με την εντόπιση της ψωρίασης έχουμε τις εξής μορφές: ψωρίαση τριχωτού κεφαλής, προσώπου, παλαμών πελμάτων, πτυχών, βλεννογόνων, ονύχων, σταγονοειδής ψωρίαση, φλυκταινώδης, γενικευμένη (von Zumbush), ερυθροδερμική, αρθροπαθητική. Η κλινική διάγνωση είναι εύκολη λόγω της

χαρακτηριστικής μορφολογίας και εντόπισης των βλαβών. Ιστοπαθολογικά υπάρχει έντονη ακάνθωση, επιμήκυνση επιδερμικών ακανθών, απουσία κοκκιώδους στιβάδας. Θεραπευτικά, η τοπική θεραπεία περιλαμβάνει την χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, με προσοχή όμως, να μη διακόπτονται απότομα, λόγω φαινομένου rebound, χρήση ανθραλίνης, η οποία είναι ασφαλής ακόμα και για παρατεταμένη χρήση, χωρίς παρενέργειες, η δράση της είναι αντιμυτιωτική αλλά και αντιφλεγμονώδης, η πίσσα, καλσιποτριόλη, ταραζοτένη, η οποία ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, μειώνει την απολέπιση, προκαλώντας όμως έντονη ερεθιστικότητα, το σαλικυλικό οξύ, τοπικά μαλακτικά και ενυδατικές ουσίες αλλά και η φωτοθεραπεία – PUVA, που είναι ο συνδυασμός ψωραλενίων και UVA ακτινοβολίας. Ακόμα χρησιμοποιούνται ρετινοειδή, όπως ετρετινάτη και ασιτρετίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, γλυκοκορτικοειδή, υδροξυουρία και αζαθειοπρίνη (12).

Σύνδρομο Reiter: είναι μια χαρακτηριστική κλινική τριάδα, αρθρίτιδα – επιπεφυκίτιδα – ουρηθρίτιδα. Συστηματικά προσβάλλονται η γαστρεντερική οδός, οι νεφροί, το κεντρικό νευρικό σύστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι δυνατόν να εμφανιστεί πρώτο οποιοδήποτε μέρος της τριάδας, συνοδευόμενο από πυρετό, αδυναμία, απώλεια βάρους. Αν και η αρχική ουρηθρίτιδα μπορεί να είναι βακτηριακής αιτιολογίας, οι όψιμες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μια μη βακτηριακή ουρηθρίτιδα που χαρακτηρίζεται από επώδυνη διούρηση και πυουρία. Συνοδές εκδηλώσεις αποτελούν η κυστίτιδα, η προστατίτιδα, οι εξελκώσεις στο αιδοίο, η επιπεφυκίτιδα, η κερατίτιδα, και η ασύμμετρη αρθρίτιδα, που προσβάλλει τις περιφερικές αρθρώσεις, ιδίως εκείνες που υποβαστάζουν το βάρος του σώματος. Η δερματική προσβολή ξεκινά με μικρές σταγονοειδείς υπερκερατωσικές, εφελκιδωποιημένες ή φλυκταινώδεις βλάβες σε γεννητικά όργανα, σε παλάμες και πέλματα. Η προσβολή της βάλανου του πέους (γυροειδής βαλανίτις) εμφανίζεται στο 25% των ασθενών. Οι βλάβες στα πέλματα και στον κορμό είναι υπερκερατωσικές ή εφελκιδωποιημένες. Ο βλεννογόνος των παρειών, της υπερώας και των χειλέων αναπτύσσει επώδυνες, αβαθείς, ερυθρηματώδεις διαβρώσεις. Οι όνυχες καθίστανται πεπαχυσμένοι και εύθρυπτοι με υπονύχια υπερκεράτωση. Το σύνδρομο εμφανίζεται μετά από μια λοιμώδη ουρηθρίτιδα ή διαρροϊκή πάθηση. Θεραπευτικά, οι βλεννογονοδερματικές βλάβες είναι αυτοπεριοριζόμενες και υφίενται με την εφαρμογή τοπικών στεροειδών. Η αρθροπάθεια αντιμετωπίζεται με ανάπαυση και ΜΣΑΦ. Αντιβιοτικά όπως η δοξυκυκλίνη είναι αποτελεσματικά. Σε επίμονη αρθροπάθεια χορηγείται μεθοτρεξάτη και οι επίμονες δερματικές βλάβες αντιμετωπίζονται με ασιτρετίνη ή κυκλοσπορίνη. Το infliximab είναι αποτελεσματικό σε βαριές περιπτώσεις του συνδρόμου (13).

Ηωσινοφιλική Θυλακίτιδα: χαρακτηρίζεται από κνησμώδεις, θυλακικές βλατιδοφλύκταινες, μεγέθους 1-2mm. Οι βλάβες εμφανίζουν τάση ομαδοποίησης, δημιουργώντας πλάκες. Νέες βλάβες είναι δυνατόν να αναπτυχθούν στις παρυφές των πλακών, οδηγώντας σε περιφερική εξάπλωση, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα κεντρική ίαση. Η συχνότερη θέση είναι το πρόσωπο, ειδικά οι παρειές. Ακόμα συχνά προσβάλλονται ο κορμός, το τριχωτό κεφαλή, τα άκρα. Θεραπευτικά χορηγούνται τοπικά κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και υπεριώδες φως, 3-5 συνεδρίες την εβδομάδα (3).

Κνήφη – Οζώδης κνήφη: Εμφανίζεται υπό την μορφή βλατιδοφυσαλίδων, που αποκεφαλίζονται και διαβρώνονται ταχύτατα, ποικίλου μεγέθους, που ανευρίσκονται διάσπαρτες, κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες άκρων και στην συνέχεια στον κορμό. Ο κνησμός είναι έντονος και ως εκ τούτου παρατηρείται δευτεροπαθής λειχηνοποίηση και δευτερογενείς επιμολύνσεις. Η εξέλιξη είναι χρόνια και απρόβλεπτη και η θεραπεία συμπτωματική. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή μήπως υποκρύπτεται συστηματική αιτία και κυρίως πρέπει να αποκλειστεί νόσος Hodgkin ή άλλο λέμφωμα. Σε αποτυχία της θεραπείας,

με τοπικά κορτικοστεροειδή, προτείνεται η PUVA. Ακόμα δίνονται αντιβιοτικά και αντιισταμινικά (3).

Μελαγχρώσεις δέρματος και βλεννογόνων: παρατηρούνται συχνά στην πορεία της λοίμωξης και μπορεί να εντοπίζονται στο βλεννογόνο του στόματος ή στα νύχια ή μπορεί να εμφανίζονται γενικευμένες. Οι τρεις κυριότεροι παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η λήψη φαρμάκων, στερητικοί (σε έλλειψη βιταμίνης Β12 και φυλλικού οξέος) και η επινεφριδική ανεπάρκεια. Αξίζει να σημειωθεί, πως κατά την εξέλιξη της HIV λοίμωξης σημειώνονται ακόμα αλλοιώσεις τριχών και νυχιών (3).

Φαρμακευτικά εξανθήματα και ενανθήματα

Είναι αρκετά συχνά στους ασθενείς με HIV λόγω της μεγάλης ποικιλίας αλλά και της ποσότητας των φαρμάκων που λαμβάνουν. Ενοχοποιούνται: η ανεπάρκεια του κυτταρικού σκέλους του ανοσολογικού συστήματος, η γενετική προδιάθεση του ατόμου, ενζυματικές ανεπάρκειες αλλά και η άμεση δράση του HIV. Η συχνότητα των φαρμακευτικών αντιδράσεων αυξάνεται όσο η ανοσοανεπάρκεια γίνεται εντονότερη, μέχρι 25 CD4/mm³ και όταν τα λεμφοκύτταρα πέσουν ακόμη περισσότερο οι φαρμακευτικές αντιδράσεις γίνονται σπανιότερες. Οι αντιδράσεις εμφανίζονται μεταξύ 8^{ης} και 12^{ης} μέρας της θεραπείας υπό την μορφή διάχυτου κηλιδοβλατιδώδους κνησμού εξανθήματος που μπορεί να συνοδεύεται και από πυρετό. Σε ποσοστό 60-70% υποχωρεί αυτομάτως χωρίς αλλαγή στην θεραπεία. Η αυτόματη αυτή υποχώρηση του εξανθήματος δικαιολογεί την διατήρηση της θεραπείας για λίγες ημέρες. Σπανίως όμως παρατηρείται δυσμενής εξέλιξη με την εμφάνιση βαρέως πομφολυγώδους εξανθήματος με την μορφή συνδρόμου των Stevens Johnson ή ακόμη και τοξική επιδερμική νεκρόλυση με άμεσο κίνδυνο για την ζωή του ασθενούς. Στην πράξη διακοπή της θεραπείας επί φαρμακευτικού εξανθήματος επιβάλλεται στις παρακάτω εκδηλώσεις, πομφολυγώδες εκτεταμένο εξάνθημα, σε προσβολή των βλεννογόνων, σε αιματολογικές ή σπλαγχνικές διαταραχές (3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Με τις σύγχρονες θεραπείες (τριπλά και τετραπλά σχήματα που περιέχουν αναστολείς των πρωτεασών), οι ανοσολογικοί δείκτες και το ιικό φορτίο αλλά κυρίως η ποιότητα ζωής των ασθενών έχουν βελτιωθεί σημαντικά. Η βελτίωση των ανοσολογικών παραμέτρων έχει μειώσει στο ελάχιστο τις ευκαιριακές λοιμώξεις, τόσο τις συστηματικές όσο και τις δερματικές. Έτσι η τριχωτή λευκοπλακία, η στοματική και οισοφαγική καντιντίαση, ο χρόνιος δερματοβλεννογόνιος έρπητας, ο γενικευμένος αιμορραγικός έρπητας ζωστήρας, το επιθετικό AIDS Kaposi αποτελούν σημεία προχωρημένης ανοσοανεπάρκειας αλλά και ένδειξη HIV λοίμωξης, εάν το άτομο προσέρχεται για κάποια από τις παραπάνω δερματολογικές εκδηλώσεις για 1^η φορά στο γιατρό, μη γνωρίζοντας ότι είναι HIV θετικός.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατσάμπας Α (επιμέλεια εκδοσης). Μαθήματα Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας. Αθήνα: Πασχαλίδης; 2001.
2. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med. 1981;305(24):1439-1444.
3. James WD, Elston DM, Berger TG, et al. Andrews' diseases of the skin clinical dermatology. London: Saunders Elsevier; 2011.

4. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, et al.: The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Oct 1;40(2):169-174.
5. Matis WL, Triana A, Shapiro R, et al.: Dermatologic findings associated with Human Immunodeficiency Virus infection. *Journal of the American Academy of Dermatology* nov.1987; 17:746-751.
6. Gur I. The epidemiology of molluscum contagiosum in HIV- seropositive patients: a unique entity of insignificant finding. *Int JSTD AIDS.* 2008; 19:503–506.
7. Frisch M, Biggar IJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500–1510.
8. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, et al.: Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66:16–19.
9. Cassone A, Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS.* 2012; 26:1457-1472.
10. Aftergut, K, Cockerell, CJ Update on the cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol. Clin.* 17, 445–447 (1999)
11. Berger BJ, Hussain F, Roistacher K. Bacterial infections in HIV-infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8:449–65.
12. Leal L, Ribera M, Dauden E, et al.: Psoriasis and HIV infection, *Actas Dermosifiliogr,* 2008;99:753–63.
13. Altman EM, Centeno LV, Mahal M, et al.: AIDS-associated Reiter's syndrome. *Ann Allergy.* 1994; 72:307–16

Συστηματική θεραπεία HIV λοίμωξης

Σ. Γιαλή

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α', Ε' Παθολογική κλινική -
Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Σ. Γιαλή

Τηλ. 2132041242

E-mail: gialisofia@gmail.com

Περίληψη

Η πιθανότητα απόκτησης και μετάδοσης της HIV λοίμωξης αυξάνει παρουσία και άλλων ΣΜΝ. Τεστ για τον ιό HIV πρέπει πάντα να συνιστάται για άτομα που έχουν διαγνωστεί με, ή υπάρχει υποψία ότι έχουν, κάποιο ΣΜΝ. Η έναρξη χορήγησης υψηλής αποτελεσματικότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) οδήγησε στη μετατροπή της HIV λοίμωξης από θανατηφόρο νόσημα σε χρόνια νόσο. Η εκκρίωση του HIV ιού δεν είναι μεν δυνατή, η λοίμωξη όμως μπορεί να ελεγχθεί με τη διαβίου θεραπεία. Πότε ξεκινάμε θεραπεία? Κατευθυντήριες Οδηγίες από Διεθνείς Ιατρικές Εταιρείες και Οργανισμούς για τη Μελέτη και Αντιμετώπιση του AIDS, συνεχώς αναθεωρούνται και συμπληρώνονται:

- Αναγκαία κρίνεται η έναρξη θεραπείας σε συμπτωματικούς ασθενείς, με καθοριστικές για το AIDS καταστάσεις, με $CD4 \leq 200$ cells/ μ L, το συντομότερο δυνατό
- και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με $CD4 \leq 350$ cells/ μ L.
- Ανεξάρτητα τιμής $CD4$ ένδειξη για θεραπεία έχουν οι ασθενείς με νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV – με ηπατίτιδα Β που χρήζει αγωγής - οι έγκυες γυναίκες για πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης.
- Σε ασθενείς με $CD4$ μεταξύ 350 και 500 c/ μ L, μελέτες για έναρξη θεραπείας επιβεβαιώνουν μείωση θνητότητας / θνησιμότητας από επιπλοκές σχετιζόμενες ή μη με AIDS. Συνιστάται σε ασθενείς με κακοήθειες – με ηπατίτιδα C – με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Διχογνωμία για την ανάγκη έναρξης αγωγής, σε ασθενείς με $CD4 > 500$ c/ μ L και σε πρωτολοίμωξη.

Τα αντιρετροϊκά φάρμακα δρουν σε συγκεκριμένους στόχους του κύκλου ζωής του ιού HIV (αναστέλλουν ένζυμα και διακόπτουν τον πολλαπλασιασμό του) ή στη φάση εισόδου στα $CD4$ T-λεμφοκύτταρα: Νουκλεοσιδικοί (NRTIs) και Νουκλεοτιδικοί (NtRTIs) αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), Αναστολείς πρωτεάσης (PIs), Αναστολείς εισόδου (αναστολείς σύντηξης και ανταγωνιστές συνυποδοχέων), Αναστολείς ιντεγκράσης (INI). Τα κλασσικά σχήματα HAART, που προτείνονται για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, περιέχουν συνδυασμό δυο NRTIs με ένα PI ή NNRTI ή INI. Για κάθε προτεινόμενο συνδυασμό υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η θεραπευτική επιλογή πρέπει πάντα να εξατομικεύεται (συγκατάθεση, συμμόρφωση, άλλα νοσήματα, φαρμακευτική αγωγή και συνήθειες ζωής του ασθενούς). Κύριος στόχος της θεραπείας, πέρα από τη μέγιστη μακρόχρονη ιική καταστολή και την ανοσολογική αποκατάσταση, είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 398-405, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ), HIV/AIDS, αντιρετροϊκή θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την αναγνώριση του Συνδρόμου Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (ΣΕΑΑ, AIDS) στις αρχές της δεκαετίας του 80 μέχρι σήμερα, η ανάπτυξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, υπήρξε ένα από τα πιο σημαντικά επιτεύγματα στην ιστορία της ιατρικής. Η χορήγηση υψηλής αποτελεσματικότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) – συνδυασμός δυο ή τριών φαρμάκων - από τα μέσα της δεκαετίας του 90, οδήγησε στη μετατροπή ενός θανατηφόρου νοσήματος σε χρόνια νόσο, με σχεδόν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Και μολονότι με την τρέχουσα αντιρετροϊκή αγωγή η εκρίζωση του HIV ιού δεν είναι δυνατή, η λοίμωξη μπορεί να ελεγχθεί με τη δια βίου θεραπεία (1).

ΣΧΕΣΗ HIV ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΑ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΣΜΝ)

Η λοίμωξη HIV εξακολουθεί να αποτελεί παγκόσμια, ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με τη σεξουαλική μετάδοση να αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες μόλυνσης με τον ιό HIV.

Η παρουσία και άλλων ΣΜΝ αυξάνει τόσο την πιθανότητα απόκτησης όσο και την πιθανότητα μετάδοσης της HIV λοίμωξης (2).

- Άτομα μολυσμένα και με άλλα ΣΜΝ έχουν δυο έως πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες από τα μη μολυσμένα άτομα, να αποκτήσουν HIV λοίμωξη αν εκτεθούν στον ιό μέσω σεξουαλικής επαφής. Τα ΣΜΝ φαίνεται αυξάνουν την ευαισθησία στη μόλυνση με HIV με δυο μηχανισμούς: 1) τα έλκη των γεννητικών οργάνων (π.χ. σύφιλη, έρπης ή μαλακό έλκος) διασπούν τη συνέχεια του δέρματος ή των βλεννογόνων, και δημιουργούν πύλη εισόδου για τον ιό HIV, και 2) η φλεγμονή που προκύπτει από έλκη γεννητικών οργάνων ή μη-ελκωτικά ΣΜΝ (χλαμύδια, γονόρροια, τριχομονάδες), αυξάνει τη συγκέντρωση κυττάρων στις εκκρίσεις των γεννητικών οργάνων που μπορούν να χρησιμεύσουν ως στόχοι για τον HIV (π.χ. CD4+ κύτταρα).
- HIV οροθετικά άτομα μολυσμένα και με άλλα ΣΜΝ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μολύνουν με HIV ιό τους σεξουαλικούς τους συντρόφους. Μελέτες σε άνδρες με HIV λοίμωξη και γονόρροια, καταγράφουν 1) περισσότερο από διπλάσιες πιθανότητες να ανιχνεύεται ιός HIV στις γεννητικές εκκρίσεις τους και 2) δέκα φορές υψηλότερη μέση συγκέντρωση του ιού στο σπέρμα, συγκριτικά με άνδρες με μόνον HIV λοίμωξη, ενώ η θεραπεία της γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας μειώνει τη συγκέντρωση του ιού στο σπέρμα κατά τα δυο τρίτα.

Αν και τα στοιχεία από τις μελέτες παρέμβασης δεν έχουν καταφέρει να δείξουν ότι ο εντοπισμός και η θεραπεία των ΣΜΝ μπορεί να μειώσει την μετάδοση του HIV (3), είναι ανάγκη να αναπτυχθούν κοινά προγράμματα πρόληψης του HIV ιού και των ΣΜΝ σε εθνικό επίπεδο, προκειμένου να ελεγχθούν και οι δυο επιδημίες.

Τεστ για τον ιό HIV πρέπει πάντα να συνιστάται για άτομα που έχουν διαγνωστεί με, ή υπάρχει υποψία ότι έχουν, κάποιο ΣΜΝ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ HIV

Κύριο στόχο της θεραπείας αποτελεί η καταστολή του HIV ιϊκού πολλαπλασιασμού, σε επίπεδα χαμηλότερα από τα όρια ανίχνευσης του HIV-RNA με τις σύγχρονες μεθόδους μέτρησης. Επιπλέον στόχους αποτελούν η αύξηση ή η διατήρηση σε ικανοποιητικά επίπεδα του αριθμού των CD4 T-λεμφοκυττάρων - η μείωση της χρόνιας φλεγμονής, της ανοσολογικής ενεργοποίησης και των επιπλοκών της - η μείωση της θνητότητας / θνησιμότητας που οφείλεται στον HIV - η αύξηση της επιβίωσης σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής - η μείωση της μετάδοσης του ιού - η αναστολή της ανάπτυξης αντοχής.

Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας έχει ιδιαίτερη σημασία. «Πότε ξεκινάμε θεραπεία;» Το ερώτημα, από το 1987 όταν το πρώτο φάρμακο η Ζιδοβουδίνη (AZT) εισήχθη ως θεραπεία, μέχρι σήμερα με περισσότερα από τριάντα φάρμακα και συνδυασμούς στη θεραπευτική μας φαρέτρα, εξακολουθεί να μας απασχολεί και να αποτελεί αντικείμενο μελετών σε εξέλιξη.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η περιπλοκότητα της HAART και οι συνεχείς εξελίξεις στον τομέα αυτό, έχουν οδηγήσει στην έκδοση Κατευθυντήριων Οδηγιών από διεθνείς Ιατρικές Εταιρείες και Οργανισμούς για τη Μελέτη και Αντιμετώπιση του AIDS (European AIDS Clinical Society-EACS (4), British HIV Association-BHIVA (5), U.S. Department of Health and Human Services-DHHS (6) κ.α.) και στην Ελλάδα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων - ΚΕΕΛΠΝΟ (7), που συνεχώς αναθεωρούνται και συμπληρώνονται.

Η διαβάθμιση των συστάσεων γίνεται με βάση, τόσο το βαθμό νοσηρότητας της HIV νόσου, όσο και την παρουσία ή τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων συννοσηροτήτων. Ο αριθμός των CD4 T-λεμφοκυττάρων αποτελεί καθοριστικό κριτήριο.

1. Όλες οι διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες συμφωνούν ότι σε συμπτωματικούς ασθενείς, με καθοριστικές για το AIDS καταστάσεις (όπως καιροσκοπικές λοιμώξεις, φυματίωση κ.α.), με $CD4 \leq 200$ cells/ μ L, είναι αναγκαία η έναρξη θεραπείας το συντομότερο δυνατό.
2. Αδιαμφισβήτητα, αναγκαία κρίνεται η χορήγηση HAART σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με $CD4 \leq 350$ cells/ μ L.
3. Ανεξάρτητα της τιμής των CD4 ένδειξη για αντιρετροϊκή θεραπεία έχουν οι ασθενείς με:
 - νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV,
 - ηπατίτιδα Β που χρήζει αγωγής,
 - νευρογνωσιακή δυσλειτουργία προκαλούμενη από τον ιό HIV,
 - λέμφωμα Hodgkin,
 - κακοήθειες που προκαλούνται από τον ιό HPV
 - και οι έγκυες γυναίκες για πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης.

Επιπλέον οι **Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες (EACS)** κρίνουν δέον όπως εξετάζεται **(C)** η χρήση ART και σε:

- λοιπούς καρκίνους που δεν καθορίζουν το AIDS και που χρήζουν χημειοθεραπείας και / ή ακτινοθεραπείας,
 - αυτοάνοσο νόσημα - χωρίς άλλη αιτία,
 - υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (>20% ο εκτιμώμενος δεκαετής κίνδυνος) ή ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος,
 - και πρωτολοίμωξη.
4. Σε ασθενείς με $CD4$ μεταξύ 350 και 500 cells/ μ L, αποτελέσματα μελετών για έναρξη θεραπείας επιβεβαιώνουν τη μείωση θνητότητας / θνησιμότητας από επιπλοκές σχετιζόμενες ή μη με το AIDS.

Οι **Κατευθυντήριες Οδηγίες της EACS** συνιστούν **(R)** έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας σε:

 - συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C,
 - και ηπατίτιδα Β που δεν χρήζει αγωγής με θετικό HbeAg

και κρίνουν δέον όπως εξετάζεται **(C)** η χρήση ART σε:

 - ασυμπτωματική λοίμωξη,
 - και ηπατίτιδα Β που δεν χρήζει αγωγής.
 5. Σε ασθενείς με $CD4 > 500$ cells/ μ L καταγράφεται διχογνωμία για την ανάγκη έναρξης αγωγής.
 - Οι συστάσεις για έναρξη αγωγής στηρίζονται στον συνεχή ανεξέλεγκτο ιϊκό πολλαπλασιασμό και τις επιπτώσεις από την επακόλουθη χρόνια φλεγμονή – στην

ανάγκη μείωσης της μεταδοτικότητας του ιού – στη βελτίωση (πιο αποτελεσματικά και λιγότερο τοξικά) των σύγχρονων αντιρετροϊκών φαρμάκων.

- ο Επιφυλάξεις προκύπτουν από την απουσία επαρκών βιβλιογραφικών δεδομένων – από τις μακροχρόνιες επιπλοκές της αντιρετροϊκής αγωγής.

Οι **Κατευθυντήριες Οδηγίες της EACS** κρίνουν δέον όπως εξετάζεται (C) η χρήση ART σε ηπατίτιδα C για την οποία δεν είναι εφικτή η χορήγηση θεραπείας.

Οι **Κατευθυντήριες Οδηγίες του DHHS** συστήνουν αντιρετροϊκή θεραπεία σε όλους τους ασθενείς με HIV λοίμωξη, με διαβάθμιση σύστασης για CD4 μεταξύ 350 και 500 cells/μL (AII) και για CD4 >500 cells//μL (BIII)

6. Περιορισμένα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα και καταγράφεται διχογνωμία και για την ανάγκη έναρξης αγωγής σε πρωτολοίμωξη.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους, ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕΕΛΠΝΟ) 2011 (αναμένονται επικαιροποιημένες οδηγίες).

Πίνακας 1. Συστάσεις για την έναρξη θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους HIV ασθενείς

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ	<ul style="list-style-type: none"> • Εάν καιροσκοπικές λοιμώξεις, CD4 <200 ή στάδιο C κατά CDC: έναρξη το συντομότερο δυνατό.
ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ	<ul style="list-style-type: none"> • CD4 <350: συστήνεται θεραπεία • CD4 350-500: <ul style="list-style-type: none"> ο Συστήνεται θεραπεία εάν υπάρχει συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C, με ηπατίτιδα B που απαιτεί θεραπεία, με νεφροπάθεια σχετιζόμενη με HIV, ή άλλη ανεπάρκεια συγκεκριμένου οργάνου, ηλικία >50 ετών, εγκυμοσύνη ή κακοήθεια. ο Θεραπεία μπορεί να δοθεί αν ιικό φορτίο (VL) >10⁵c/ml ή αν υπάρχει υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος. • CD4 >500: <ul style="list-style-type: none"> ο Η θεραπεία γενικά αναβάλλεται, ανεξάρτητα από το επίπεδο του HIV RNA. Στενή παρακολούθηση των CD4 εάν VL >10⁵c/ml. ο Η θεραπεία μπορεί να δοθεί σε παρουσία των παραπάνω συννοσηροτήτων (βλέπε CD4 350-500) • Ανεξάρτητα του αριθμού των CD4 και του HIV RNA, η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε εξατομικευμένη βάση, ειδικά εάν ο ασθενής επιθυμεί την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.

Σε πρωτολοίμωξη

Συνιστάται θεραπεία εάν:

- υπάρχουν συμπτώματα που ορίζουν το AIDS
- και επιβεβαιωμένα CD4 <350/μL τον 3ο μήνα, ή αργότερα.

Πιθανή έναρξη θεραπείας εάν:

- σοβαρή νόσος / εμμένουσα συμπτωματολογία (ιδιαίτερα από το ΚΝΣ)

Εάν σκεφτόμαστε έναρξη θεραπείας στη φάση της πρωτολοίμωξης, οι ασθενείς είναι προτιμότερο να συμμετέχουν σε κλινική δοκιμή.

Η θεραπεία είναι προαιρετική εάν βασίζεται μόνο σε θεωρητικές απόψεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αναμονή μέχρι τον 6ο μήνα (με παρακολούθηση των CD4 και του επιπέδου του HIV

RNA στο πλάσμα), και εφαρμογή των κριτηρίων για την έναρξη της θεραπείας που ισχύουν για τη χρόνια HIV λοίμωξη. Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη θεραπεία ως μέσο πρόληψης της μετάδοσης του HIV.

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι εφόρου ζωής.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, στενή παρακολούθηση.

ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα αντιρετροϊκά φάρμακα στρέφονται εναντίον συγκεκριμένων στόχων του κύκλου ζωής του ιού HIV (αναστέλλουν ένζυμα και διακόπτουν τον πολλαπλασιασμό του) ή δρουν στη φάση εισόδου του ιού στα CD4 T-λεμφοκύτταρα.

1. Νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors- NRTIs): Ζιντοβουδίνη (ZDV, AZT), Διδανοσίνη (ddI), Σταβουδίνη (d4T), Λαμβουδίνη (3TC), Αμπακαβίρη (ABC), Εμτρισταμπίνη (FTC), Ζαλσιταμπίνη (ddC).

Συνδυασμοί: ZDV + 3TC, ZDV + 3TC + ABC, 3TC + ABC.

και Νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors- NtRTIs): Τενοφοβίρη (TDF)

Συνδυασμοί: TDF + FTC

Οι πρώτοι αντιρετροϊκοί παράγοντες που κυκλοφόρησαν στην αγορά (AZT 1987)

Μπορεί να προκαλέσουν ποικιλία από μακροπρόθεσμες παρενέργειες, όπως μυελοτοξικότητα, γαλακτική οξέωση, πολυνευροπάθεια και παγκρεατίτιδα - μεταβολικές διαταραχές, ειδικά λιποατροφία - μιτοχονδριακή τοξικότητα (με σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεμονωμένων φαρμάκων). Αποβάλλονται από τους νεφρούς.

2. Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors- NNRTIs): Εφαβιρένζη (EFV), Νεβιραπίνη (NVP), Ντελαβιρδίνη (DLV), Ετραβιρίνη (ETV), Ριλπιβιρίνη (RPV).

Εισήχθησαν στη θεραπεία μεταξύ 1996 και 1998. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής είναι πολύ υψηλός και μπορεί να αναπτυχθεί πολύ γρήγορα, με εκτεταμένη διασταυρούμενη ανοχή μεταξύ τους. Ηπατοτοξικότητα, διαταραχές ΚΝΣ (το EFV), συχνές αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Αναστολείς πρωτεάσης (Protease Inhibitors- PIs): Ινδιναβίρη (IDV), Ριτοναβίρη (RTV), Σακιναβίρη (SQV), Φωσαμπρεναβίρη (FPV), Νελφίναβιρίνη (NFV), Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (LPV/r), Αταζαναβίρη (ATV), Τιπραναβίρη (TPV), Νταρουναβίρη (DRV).

Από το 1995 οι PIs αποτέλεσαν επανάσταση στη θεραπεία της HIV λοίμωξης, αποτελεσματικές ακόμη και παρουσία πολλών μεταλλάξεων ανοχής, με τους ritonavir-boosted συνδυασμούς PIs να είναι περισσότερο αποτελεσματικοί.

Εκτός από γαστρεντερικές παρενέργειες, σε μακροχρόνια θεραπεία δείχνουν καλή ανεκτικότητα, και σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό όλοι συνδέονται με λιποδυστροφία και δυσλιπιδαιμία. Όλοι οι PIs είναι αναστολείς του συστήματος CYP3A4 και αλληλεπιδρούν με πολλά άλλα φάρμακα.

4. Αναστολείς εισόδου:

➤ Αναστολείς σύντηξης (Fusion Inhibitors- FIs): Ενφουβιτρίδη (ENF). Χορηγείται παρεντερικά, σε προθεραπευμένους ασθενείς με ιολογική αποτυχία και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές.

➤ Ανταγωνιστές CCR5 (CCR5 Inhibitors): Μαβιροκ (MVC). Για να χρησιμοποιηθεί χρειάζεται έλεγχος τροπισμού του HIV για τον συνυποδοχέα CCR5.

5. Αναστολείς ιντεγκράσης (Integrase inhibitors- INI): Ραλετεγκραβίρη (RAL)

Στην αγορά από το 2007 με καλή αποτελεσματικότητα και ανοχή ως τώρα.

Νεώτερα φάρμακα στις γνωστές κατηγορίες αναμένεται να κυκλοφορήσουν, ενώ νέες κατηγορίες φαρμάκων ερευνώνται (με στόχους ένζυμα διαφορετικά από τα γνωστά και διαφορετικές φάσεις στον κύκλο ζωής του ιού, γονιδιακή θεραπεία και ανοσοτροποποίηση).

Η επιλογή του αρχικού θεραπευτικού σχήματος (συνδυασμός δυο ή τριών φαρμάκων από δυο διαφορετικές ομάδες) σε πρωτοθεραπευόμενους (naïve) ασθενείς έχει ιδιαίτερη σημασία. Πρέπει να είναι το πιο ισχυρό και ταυτόχρονα το καλύτερα ανεκτό.

Μέχρι τώρα, όλα τα κλασσικά σχήματα HAART περιείχαν πάντα δύο νουκλεοσιδικούς ή νουκλεοτιδικούς αναστολείς (ως “ραχοκοκαλιά”, backbone nukes). Αν και αυτό οφείλεται κυρίως σε ιστορικούς λόγους, τα στοιχεία για συνδυασμούς χωρίς NRTIs εξακολουθούν να είναι περιορισμένα, και σήμερα δεν υπάρχουν συστάσεις για άλλες στρατηγικές στα αρχικά προτεινόμενα σχήματα.

Για κάθε προτεινόμενο συνδυασμό υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

A) Συνδυασμός 2 NRTIs + PIs: πολλά και μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας, υψηλός γενετικός φραγμός – περισσότερα χάπια, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, μακροχρόνια τοξικότητα (λιποδυστροφία, δυσλιπιδαιμία).

B) Συνδυασμός 2 NRTIs + NNRTIs: εφάμιλλη (ίσως καλύτερη) καταστολή ιϊκού πολλαπλασιασμού, λίγα χάπια (και ένα χάπι) – λιγότερα δεδομένα για σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, χαμηλός γενετικός φραγμός, γρήγορη ανάπτυξη διασταυρούμενης αντοχής, συχνές αλλεργικές αντιδράσεις.

Γ) Συνδυασμός 2 NRTIs + INI: καλή αποτελεσματικότητα και ανοχή, λίγες αλληλεπιδράσεις – δις ημερησίως, σχετικά χαμηλός γενετικός φραγμός, δεν έχουμε μακρόχρονα δεδομένα.

Γονοτυπικός έλεγχος αντοχής και καθορισμός του υποτύπου συστήνεται κατά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης, διαφορετικά πριν την έναρξη του πρώτου θεραπευτικού σχήματος. Εάν δεν διατίθεται, το σχήμα πρώτης γραμμής θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ritonavir-boosted PI.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας στην επιλογή μας, είναι ο ίδιος ο ασθενής μας. Χρειάζεται να δοθεί ο απαραίτητος χρόνος για την προετοιμασία του, ώστε να επιτευχθεί η πλήρης αποδοχή και συμμόρφωση του. Τα υποκείμενα νοσήματα, οι πιθανές συλλοιμώξεις, η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή και οι συνήθειες ζωής, είναι παράγοντες που ο καθένας ξεχωριστά πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαδικασία επιλογής του θεραπευτικού μας σχήματος. Απώτερος στόχος, πέρα από τη μέγιστη μακρόχρονη ιϊκή καταστολή και την ανοσολογική αποκατάσταση, είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μας, και αυτό μόνον η εξατομικευμένη θεραπευτική επιλογή μπορεί να το επιτύχει.

Στις Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνονται ακόμη διάφορες στρατηγικές αντιμετώπισης:

- Για **τροποποίηση της αγωγής σε ασθενείς που έχουν επιτύχει ιϊκή καταστολή** (επιβεβαιωμένο ιϊκό φορτίο πλάσματος <50 c/ml). Έχει ένδειξη
 - σε περίπτωση άμεσης εμφάνισης τοξικότητας ή προς αποφυγή ενδεχόμενης τοξικότητας/τερατογένεσης
 - για πρόληψη μακροπρόθεσμων τοξικοτήτων
 - και για απλοποίηση σχήματος
- Σε **ιολογική αποτυχία** - επιβεβαιωμένη μέτρηση HIV RNA >50 αντίγραφα /ml, 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (έναρξη ή τροποποίηση) σε ασθενείς που συνεχίζουν αντιρετροϊκή αγωγή.
- Σε **έγκυες γυναίκες** όπου ο στόχος της θεραπείας είναι η πλήρης ιϊκή καταστολή κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα κατά τον τοκετό.
- Σε **TB/HIV συλλοιμώση** όπου χρειάζεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση των αντι-TB φαρμάκων και της ART λόγω των δυνητικών αλληλεπιδράσεων.

- Σε **συλλοίμωση HIV και ηπατίτιδα Β ή C** με ανάγκη ταυτόχρονης θεραπείας και των δυο ιογενών λοιμώξεων, όπου η θεραπευτική μας επιλογή περιορίζεται από τις αλληλεπιδράσεις και την δυνητική ηπατοτοξικότητα ορισμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων.

Η ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ (POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS, PEP)

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα διεθνή δεδομένα, τα οποία βασίζονται σε έρευνες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα και σε περιπτώσεις επαγγελματικής έκθεσης στον HIV, η χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής μετά από επαγγελματική έκθεση στον HIV (κυρίως υγειονομικοί λειτουργοί) ή μη επαγγελματική (κάθε επαφή με σωματικά υγρά όπως αίμα, σπέρμα κ.α. ατόμου με κίνδυνο για λοίμωξη από τον HIV), μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού.

Γενικά η χορήγηση PEP γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη του εκτεθειμένου, και αφού συνυπολογισθούν αφενός η μολυσματικότητα της πηγής και ο τύπος και η βαρύτητα της έκθεσης, και αφετέρου οι κίνδυνοι της αγωγής (8).

Πίνακας 2. Προφύλαξη μετά από έκθεση συνιστάται αν: (ΚΕΕΛΠΝΟ 2011) (7)

	Τύπος της έκθεσης	Άτομο - πηγή
Αίμα	Υποδόριος ή ενδομυϊκός τραυματισμός με IV ή IM βελόνα, ή ενδοαγγειακή συσκευή	HIV + ή άγνωστη οροθετικότητα αλλά γνωστοί παράγοντες κινδύνου για HIV
	<ul style="list-style-type: none"> • Διαδερμικός τραυματισμός με αιχμηρό αντικείμενο, βελόνα IM ή SC, βελόνα χειρουργικών ραμμάτων • Επαφή > 15min βλεννογόνου ή μη άθικτου δέρματος 	HIV +
Γεννητικές εκκρίσεις	Πρωκτική ή κολπική σεξουαλική επαφή	HIV + ή άγνωστη οροθετικότητα αλλά γνωστοί παράγοντες κινδύνου για HIV
	Παθητική στοματική επαφή με εκσπερμάτιση	HIV +
Χρήση IV ναρκωτικών ουσιών	Κοινή χρήση σύριγγας, βελόνας, υλικού προετοιμασίας ή οποιουδήποτε άλλου υλικού	HIV +

- Συνιστάται γρήγορος έλεγχος του ατόμου-πηγή για HIV (αν δεν είναι γνωστό). Εάν ο ασθενής-πηγή είναι HIV+ και λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή, έλεγχος γονοτυπικής αντοχής εάν είναι ανιχνεύσιμο το ιικό φορτίο
- Εξατομίκευση της PEP σύμφωνα με το ιστορικό θεραπείας που έχει λάβει το άτομο-πηγή και τους προηγούμενους ελέγχους αντοχής του.
- Έναρξη προφύλαξης ιδανικά σε < 4 ώρες από την έκθεση και όχι αργότερα από 48 ώρες. Διάρκεια της προφύλαξης 4 εβδομάδες.
- Καθιερωμένο σχήμα προφύλαξης μετά από έκθεση TDF/FTC (εναλλακτικά ZDV/3TC) + LPV/r
- Πλήρης έλεγχος σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, σε περίπτωση σεξουαλικής έκθεσης

Παρακολούθηση:

- Ορολογικός έλεγχος HIV, HBV και HCV, τεστ κυήσεως (γυναίκες) εντός 48 ωρών από την έκθεση.
- Επανεκτίμηση της ένδειξης για έναρξη προφυλακτικής αγωγής από ειδικό στην HIV λοίμωξη, εντός 48-72 ωρών.
- Εκτίμηση ανοχής του σχήματος προφύλαξης
- Έλεγχος τρανσαμινασών και ορολογικός έλεγχος για HCV τον πρώτο μήνα εάν η πηγή είναι HCV+ (γνωστό ή πιθανό), και ορολογικός έλεγχος για σύφιλη μετά από ένα μήνα από τη σεξουαλική επαφή.
- Επανεκτίμηση με HIV ELISA μετά από 2 και 4 μήνες.

Η αντιρετροϊκή αγωγή δεν μπορεί σε καμιά περίπτωση να υποκαταστήσει τις συμπεριφορές οι οποίες προφυλάσσουν από την έκθεση στον HIV.

Διχογνωμία αναπτύσσεται τελευταία, για τη θέση της αντιρετροϊκής θεραπείας για προφύλαξη από HIV μόλυνση (Pre-exposure prophylaxis, PrEP).

Με δεδομένα από μελέτες που έδειξαν σαφή μείωση του κινδύνου HIV μόλυνσης, το CDC (Κέντρο Έλεγχου Λοιμώξεων των Η.Π.Α) ενέκρινε υπό προϋποθέσεις, τη χορήγηση TDF/FTC στους οροαρνητικούς συντρόφους «ετεροδιαφορετικών» ζευγαριών, ανδρών που έχουν σχέση με άνδρες (MSM) (9) και ανδρών και γυναικών με ετεροφυλικές σχέσεις (10).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HIV 2012/2013; www.hivbook.com.
2. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases - United States. MMWR 47(RR-12):1-24.
3. Padian NS, et al. Weighing the gold in the gold standard: challenges in HIV prevention research. AIDS 2010, 24:621-635.
4. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines; November 2012; www.europeanaidscinicalsociety.org.
5. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Medicine 2012, 13(Suppl2):1-85.
6. DHHS Guidelines 2012; Thompson MA et.al. JAMA 2012;308:387-402.
7. ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕΕΛΠΝΟ) Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. 2011. www.keelrno.gr.
8. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής μετά από μη επαγγελματική έκθεση στον HIV. ΚΕΕΛΠΝΟ 2008.
9. CDC. MMWR 2011;60:65-68.
10. CDC. MMWR 2012;61:586-589.

Κονδυλώματα (HPV)

A. Αλεξίου ¹, Κ. Νούτσης ²

¹ Ειδικευόμενος Δερματολόγος, ² Συντονιστής Διευθυντής
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αλεξίου Ανδρέας

Τηλ. 2132041247

E-mail: andreas.alexiou@hotmail.com

Περίληψη

Τα οξυτενή κονδυλώματα αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ένα αποτελεσματικό εμβόλιο που στοχεύει στους συχνότερους τύπους εναντίον της HPV λοίμωξης, θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Μέχρι σήμερα οι μελέτες δείχνουν ότι τα εμβόλια HPV1 VLP είναι γενικώς ασφαλή, καλώς ανεκτά, παρέχουν ανοσία και είναι αποτελεσματικά εναντίον της HPV λοίμωξης και της νόσου που αυτή προκαλεί. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 406-412, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: οξυτενή κονδυλώματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) είναι μια μεγάλη κατηγορία ιών (Human Papilloma Viruses). Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα τουλάχιστον 189 διαφορετικοί τύποι PV, από τους οποίους οι 120 προσβάλλουν τον άνθρωπο (HPV) και οι 40 είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενοι.

Οι HPV ιοί ανήκουν στην οικογένεια των Papovaviridae και απαρτίζονται από διπλή κυκλική έλικα DNA, που βρίσκεται εσωτερικά και την κάψα, που βρίσκεται εξωτερικά. Η κάψα του HPV προφυλάσσει το DNA του και αποτελείται από πρωτεΐνες. Το μολυσματικό τμήμα του ιού είναι το DNA του, το οποίο εισέρχεται στο ανθρώπινο κύτταρο προκαλώντας τη λοίμωξη (1).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η HPV λοίμωξη είναι μια από τις πιο συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους (ΣΜΝ) μεταξύ νέων, σεξουαλικά ενεργών ατόμων. Το 70-80% του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού θα υποστεί τουλάχιστον μια HPV λοίμωξη μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Η λοίμωξη με έναν τύπο HPV αυξάνει την προδιάθεση για επιλοίμωξη από άλλους HPV ιούς. Τα ποσοστά λοίμωξης μεταξύ των δύο φύλων είναι παρόμοια, αλλά η νοσηρότητα και η θνησιμότητα διαφέρουν (2).

Ο ιός μεταδίδεται μετά από στενή επαφή, τριβή και μικροτραυματισμούς, οπότε και επιτυγχάνεται η εισχώρηση του ιού στο επιθήλιο. Σπάνια, είναι δυνατή η μετάδοση του ιού HPV από αντικείμενα ή τα χέρια στη γεννητική χώρα (3,4, 5). Οι ασυμπτωματικοί άνδρες αποτελούν σημαντικό reservoir μετάδοσης της λοίμωξης στις γυναίκες (6).

Η εντόπιση στον τράχηλο της μήτρας στις γυναίκες είναι η πιο σημαντική εκδήλωση της HPV λοίμωξης. Αρκετά μικρότερα ποσοστά αφορούν το αιδοίο, τον κόλπο και τον πρωκτό (7, 8, 9). Οι τύποι 6 και 11 προκαλούν περίπου το 90% των οξυτενών κονδυλωμάτων, ωστόσο, μόνο το 1-5% των φορέων HPV νοσεί εμφανίζοντας κλινικά εμφανείς βλάβες (10, 11).

Μεταξύ των υποτύπων HPV διακρίνονται μερικοί με ογκογόνο δραστηριότητα (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85) (12). Οι τύποι 16 και 18 συσχετίζονται με το 70% των καρκίνων της μήτρας στις γυναίκες (7).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι γεννητικών (οξυτενών) κονδυλωμάτων (κλασσικά, υπερκερατωσικά, ομαλά, βλατιδώδη, επίπεδα). Γενικά, η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από επίπεδες βλάβες ή μικρά οζίδια, σε υγρές περιοχές (δέρμα, βλεννογόνοι). Κυριότερες θέσεις εντόπισης αποτελούν το πέος, η αιδοιοκολπική χώρα, ο τράχηλος της μήτρας, ο πρωκτός, το όσχεο και η έσω επιφάνεια των μηρών. Σπανιότερα εμφανίζονται στα χείλη, το στόμα και το λάρυγγα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματικά και ανώδυνα. Περιστασιακά, σε μεγαλύτερες βλάβες ενδέχεται να εμφανιστεί κνησμός ή αιμορραγία (Εικόνα 1).



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οξυτενή κονδυλώματα. Πολλαπλές βλάβες πέους.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τους σπύλους, τους τριχο-σημηματογόνους αδένες, τη μολυσματική τέρμινθο, τα θηλώματα (skintags), τη σημηματορροϊκή υπερκεράτωση, τον ομαλό λειχήνα, την ψώρα και τα πλαταία κονδυλώματα (δευτερογόνος σύφιλη). Στη διάγνωση των οξυτενών κονδυλωμάτων, πέρα από την κλινική εικόνα, βοηθά το τεστ οξεικού οξέως, κατά το οποίο οι ύποπτες βλάβες λευκάζουν. Η λήψη ιστοτεμαχιδίου δέρματος επιβεβαιώνει τη διάγνωση και η τυποποίηση του ιού προσδιορίζει ενδεχόμενο ογκογόνο στέλεχος. Το Τεστ Pap αποτελεί εξέταση ρουτίνας και screening για τον καρκίνο του τράχηλου της μήτρας, ωστόσο ο ρόλος του για την орθοπρωκτική χώρα είναι αμφιλεγόμενος(13, 14).

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η διάγνωση HPV βλαβών προκαλεί ψυχολογικό stress. Κατά την ενημέρωση των ασθενών θα πρέπει να τονίζεται ότι ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η σεξουαλική επαφή, οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές, ο χρόνος επώασης είναι αρκετοί μήνες (3 κατά

μέσο όρο), συνήθως είναι αδύνατος ο προσδιορισμός της χρονικής περιόδου της λοίμωξης και ότι η εμφάνιση HPV βλαβών σε μια μακρόχρονη σχέση δεν σημαίνει απαραίτητα απιστία (15).

Εφόσον η χρήση προφυλακτικού δεν είναι συνεχής, ο ερωτικός σύντροφος θα πρέπει να θεωρείται μολυσμένος. Δεν υπάρχουν ωστόσο αρκετά δεδομένα για σαφείς οδηγίες. Η προστασία από την HPV λοίμωξη με τη χρήση προφυλακτικού είναι αμφιλεγόμενη λόγω της αυξημένης μεταδοτικότητας του ιού, καθώς και της εξάπλωσης του ιού πέριξ των βλαβών (η περιοχή 1.5cm πέριξ της βλάβης θεωρείται μολυσμένη). Η χρήση προφυλακτικού δεν εξαλείφει τον κίνδυνο λοίμωξης, ωστόσο φαίνεται να τον μειώνει. Άνδρες που χρησιμοποιούν προφυλακτικό παρουσιάζουν μειωμένους χρόνους υποτροπής HPV βλαβών πέους σε σχέση με εκείνους που δεν χρησιμοποιούν, πιθανώς λόγω μη συνεχιζόμενης επανέκθεσης στον ιό. Επίσης, λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο του προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή για την πρόληψη άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων η χρήση του θα πρέπει να ενθαρρύνεται (16, 17).

Η πρόληψη και η πρόβλεψη υποτροπής της HPV λοίμωξης είναι δύσκολη. Μολονότι οι βλάβες μπορεί να έχουν θεραπευτεί, είναι πιθανή η εμμένουσα ή περιστασιακή ανάπτυξη του ιού (υποκλινικές βλάβες). Δεν υπάρχει η δυνατότητα επιβεβαίωσης της μεταδοτικότητας σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Τα κονδυλώματα είναι πιθανό να υποτροπιάσουν, κυρίως σε ασθενείς με πολλαπλούς τύπους HPV. Αντίθετα, τα ποσοστά υποτροπής είναι χαμηλότερα σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν imiquimod. Από μελέτες που αφορούν τη δυσπλασία τραχήλου της μήτρας, φαίνεται πως ο ιός εμμένει κατά μέσο όρο 1-2 έτη, στην κλινική πράξη όμως, εφόσον δεν υπάρξει υποτροπή εντός μερικών μηνών, ο ασθενής θεωρείται θεραπευμένος. Συμπερασματικά, δεν είναι ξεκάθαρο πόσο καιρό μετά από τη μόλυνση θα εμφανιστούν κονδυλώματα καθώς και πόσο καιρό μετά από τη θεραπεία θα πάψει μεταδίδεται ο ιός από τη θεραπευμένη περιοχή (18, 19, 20, 21).

Ο κίνδυνος εξαλλαγής των πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι χαμηλός. Σε περίπτωση εμφάνισης νέων βλαβών συνιστάται έλεγχος προς αποκλεισμό πιθανής κακοήθειας (ο γυναικολογικός έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται στους προτεινόμενους χρόνους). Αντίθετα, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης high-gradesquamousintra-epitheliallesions (H-SILs) αιδοιοκολπικής χώρας, τραχήλου μήτρας και πρωκτού στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς συνιστώνται έλεγχοι ανά τακτικά χρονικά διαστήματα (22) (Εικόνα 2).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Γιγάντια κονδυλώματα (Buschke-Lowenstein) πρωκτού.

Ο αποκλεισμός, η διάγνωση και η θεραπεία άλλων ΣΜΝ στους ασθενείς και τους ερωτικούς συντρόφους τους αποτελεί το πρώτο ουσιαστικό βήμα. Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται έλεγχος οποιασδήποτε τοπικής λοίμωξης (π.χ από *T. Vaginalis* ή *C. Albicans*). Μερικές φορές οι βλάβες HPV υποστρέφουν μετά τον έλεγχο της τοπικής φλεγμονής. Επίσης, είναι σημαντική η εντόπιση παραγόντων (παθήσεις ανοσοποιητικού, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κάπνισμα, ορμονικές διαταραχές λόγω εγκυμοσύνης ή αντισυλληπτικών) που δυσχεραίνουν τον έλεγχο της λοίμωξης HPV.

Δεν υπάρχει αντιϊκή θεραπεία. Οι ασθενείς παραμένουν φορείς του ιού. Μολονότι η υποστροφή σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς ενδεχομένως να είναι αυτόματη (κυτταρική ανοσία), η θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο δευτερογενούς μετάδοσης και προσφέρει ψυχολογική ανακούφιση. Είναι σημαντικό να γίνει επεξήγηση της χρονιότητας των θεραπειών, των συχνών υποτροπών, της σημασίας των τακτικών επανελέγχων καθώς και διαβεβαίωση για τη μόνιμη υποστροφή των βλαβών (15).

Οξυτενή κονδυλώματα κατά την κύηση

Η παρουσία HPV βλαβών κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της, αφού δε συσχετίζεται με επιπλοκές όπως ο πρόωρος τοκετός, το μικρό βάρος ή η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Η υποτροπή είναι συνήθης, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα κονδυλώματα υποστρέφουν μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Η θεραπεία των κονδυλωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης δε φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης, που είναι σε κάθε περίπτωση χαμηλός. Για αυτούς τους λόγους η μη επεμβατική προσέγγιση είναι θεμιτή επί εδάφους μικρών και ασυμπτωματικών βλαβών, αφού ο κίνδυνος ενδεχόμενης θεραπευτικής επέμβασης κατά την κύηση είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης της HPV λοίμωξης στο νεογνό κατά τον τοκετό, μετά από θεραπεία. Η καισαρική τομή δεν ενδείκνυται, παρά μόνο σε ασθενείς με υπερμεγέθεις βλάβες, οπότε υπάρχει κίνδυνος απόφραξης και/ή αιμορραγίας.

Η μετάδοση του HPV από τη μητέρα στο νεογνό μπορεί να προκαλέσει θηλωμάτωση του αναπνευστικού στο νεογνό, η οποία συσχετίζεται με τους τύπους HPV 6 και 11, εμφανίζεται με συχνότητα 7/1000 μεταξύ 3 μηνών ως 5 ετών, καθώς και πρωκτογεννητικά κονδυλώματα που εμφανίζονται σε ηλικίες μέχρι 2-3 ετών, με χαμηλό κίνδυνο, σε κάθε περίπτωση, μετάδοσης (23). Οξυτενή κονδυλώματα στα παιδιά

Όσον αφορά τα κονδυλώματα στην παιδική ηλικία, μολονότι η σεξουαλική κακοποίηση πρέπει να αποκλειστεί σε κάθε περιστατικό ξεχωριστά, δεν θα πρέπει να τίθεται υποψία μέχρι τη συλλογή περισσότερων στοιχείων (ιστορικό, εξέταση ασθενή και μελών οικογένειας, τυποποίηση HPV επί ενδείξεων). Είναι πιθανή η λοίμωξη κατά τη γέννηση καθώς και ο αυτοενοφθαλμισμός (HPV2) (24).

Θεραπευτικές επιλογές

Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χρήση τοπικών σκευασμάτων (podophylotoxin, imiquimod), για τα οποία θα πρέπει να υπογραμμίζεται πως ενδέχεται να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της αντισύλληψης κατά τη χρήση προφυλακτικού, την κρυοθεραπεία, την ηλεκτροχειρουργική, το TCA, το shaving, τη χειρουργική αφαίρεση και τα laser (25).

Εμβολιασμός HPV

Ο εμβολιασμός αποτελεί ένα σημαντικό όπλο για την προστασία κατά της HPV λοίμωξης και των συσχετιζόμενων νοσημάτων. Τα εμβόλια περιέχουν μόνο πρωτεΐνες της κάψας του ιού και όχι γενετικό υλικό (DNA), κατά συνέπεια δεν μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο. Είναι διαθέσιμα δύο εμβόλια HPV L1 VLP. Το πρώτο εμβόλιο (Cervarix, GlaxoSmithKline) προσφέρει προστασία για τους τύπους 16 και 18, ενώ το δεύτερο (Gardasil, Merck) για τους τύπους 6, 11, 16, 18. Η παρεχόμενη προστασία είναι πάνω από 90% για τους τύπους 16 και 18, ενώ για τους

τύπους 6 και 11 είναι περίπου 99%. Αμφότερα συνιστώνται σε γυναίκες 9-26 ετών. Νέα στοιχεία αποδεικνύουν ότι τα εμβόλια είναι αποτελεσματικά, στην πρόληψη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και στις γυναίκες ως 45 ετών (26-29), όμως ο βαθμός προφύλαξης είναι καλύτερος σε νεαρές γυναίκες, πριν την έναρξη σεξουαλικών σχέσεων. Τα εμβόλια δεν προστατεύουν από ενδεχόμενη μόλυνση από διαφορετικούς τύπους HPV ιούς. Ωστόσο, λόγω μοριακής συγγένειας προς τους τύπους 16, 18, μελέτες δείχνουν διεύρυνση της παρεχόμενης προστασίας του εμβολιασμού και σε ορισμένους άλλους τύπους HPV, όπως οι τύποι 31 και 52 (30, 31). Το Gardasil είναι το μόνο που έχει πάρει έγκριση για άνδρες 9-26 ετών (32).

Η χορήγηση του εμβολίου γίνεται σε τρεις ενδομυϊκές δόσεις εντός 6 μηνών και η συνιστώμενη ηλικία χορήγησης είναι η εφηβική. Ο εμβολιασμός δεν αντικαθιστά το τεστ Παρ. Η ελάχιστη προστασία είναι 5ετούς διάρκειας. Δεν είναι γνωστό αν χρειάζεται αναμνηστική δόση. Τα εμβόλια είναι κατηγορίας Β όσον αφορά τη χορήγησή τους κατά τη διάρκεια της κύησης (33, 34).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα οξυτενή κονδυλώματα αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ένα αποτελεσματικό εμβόλιο που στοχεύει στους συχνότερους τύπους εναντίον της HPV λοίμωξης, θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Μέχρι σήμερα οι μελέτες δείχνουν ότι τα εμβόλια HPV1 VLP είναι γενικώς ασφαλή, καλώς ανεκτά, παρέχουν ανοσία και είναι αποτελεσματικά εναντίον της HPV λοίμωξης και της νόσου που αυτή προκαλεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bernard HU, Burk RD, Chen Z et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010, 401(1):70-79.
2. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):813-819.
3. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *ObstetGynecol* 1989; 74:950-954.
4. Gutman LT, Herman-Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: Comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993; 91:31-38.
5. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A et al. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect* 1995; 115:169-176.
6. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1060-1067.
7. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004 Aug 20;111(2):278-285.
8. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J ObstetGynecol* 1995; 172:1331-1339.
9. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1626-1636.
10. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest*. 2006 May;116(5):1167-1173.
11. Garland SM, Steben M, Sings HL et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009 Mar 15;199(6):805-814.

12. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-1956.
13. Eaman E, Ludwig MJ, Safranek S. Clinical inquiries. Does anal cancer screening reduce morbidity and mortality in men who have sex with men? *J FamPract*. 2012 Jul;61(7):427-428.
14. Katz M, Katz K, Bernestein K. We need data on anal screening effectiveness before focusing on increasing it. *Am J Public Health*. 2010 November; 100(11): 2016.
15. McMillan A: A young woman with genital lumps. In: Sexually Transmissible infections in clinical practice, McMillan A, ed. Springer-Verlag, London 2009.
16. Cottler L, Garvin EC, Callahan C. Condom use and the risk of HPV infection. *N Engl J Med*. 2006 Sep 28;355 (13):1388-1389; author reply 1389.
17. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2645-2654.
18. Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G et al. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J UrolNephrol* 2000; 205 (suppl):194–200.
19. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:462-469.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *Journal of Pediatrics* 1998;132:277-284.
21. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 1998;338:423-428.
22. Frega A, Stentella P, Tinari A et al. Giant condyloma acuminatum or buschke-Lowenstein tumor: review of the literature and report of three cases treated by CO2 laser surgery. A long-term follow-up. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr;22(2B):1201-1204.
23. McMillan A: A pregnant woman with genital warts. In: Sexually Transmissible infections in clinical practice, McMillan A, ed. Springer-Verlag, London 2009.
24. McMillan A: A young girl with anogenital lumps. In: Sexually Transmissible infections in clinical practice, McMillan A, ed. Springer-Verlag, London 2009.
25. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J ClinAesthetDermatol*. 2012 Jun;5(6):25-36.
26. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-1702.
27. Ault KA, FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-1868.
28. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New*
29. Einstein MH, Baron M, Levin MJ et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009;5(10):705–719.
30. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-2170.

31. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *Journal of Infectious Diseases* 2009;199:926-935.
32. Gilbert P, Brewer NT, Reiter PL et al. HPV Vaccine Acceptability in Heterosexual, Gay, and Bisexual Men. *ReiterAm J Mens Health*. 2011 July; 5(4): 297–305.
33. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.
34. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J ClinAesthetDermatol*. 2012 Jun;5(6):25-36.

Ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση. Τι νεότερο στην αντιμετώπιση της

Δρ. Θ Αποστόλου

Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132045267

E-mail: tapostolou@ath.forthnet.gr

Περίληψη

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα σε όλο τον αναπτυσσόμενο κόσμο με σοβαρή συνοδό νοσηρότητα. Υπάρχει δε μια συνεχής και διαρκής συσχέτιση μεταξύ συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή θνητότητα, μια συσχέτιση που ξεκινά ήδη από χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί μερικές φορές ένα δύσκολο έργο και χρειάζεται σημαντικές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής αλλά και στα χορηγούμενα φάρμακα. Σαν ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται η ΑΠ η οποία δεν ρυθμίζεται στα επίπεδα στόχου που έχουν τεθεί για κάθε κατηγορία ασθενών παρά την λήψη 3 ή και περισσότερων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού σκευάσματος. Τα ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης δεν είναι ακριβώς γνωστά αλλά φαίνεται ότι 3-12% των ασθενών με ΑΥ που βρίσκονται υπό θεραπεία παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην αγωγή. Το ποσοστό αυτό φτάνει το 30%, κυρίως σε ειδικές ομάδες ασθενών (διαβητικοί, αρτηριοσκληρυντικοί κ.α.). Κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ανθεκτικής υπέρτασης παίζει η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Με σκοπό λοιπόν το σημαντικό περιορισμό της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, αναπτύχθηκαν επεμβατικές μέθοδοι που στοχεύουν είτε στους καρωτιδικούς τασεοϋποδοχείς, είτε στη συμπαθητική νεύρωση του νεφρού με τη μείωση των προσαγωγών και των απαγωγών υπεδραστήριων νεύρων και καταστολή έτσι της υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ με αποτέλεσμα την μείωση της ΑΠ. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και μάλιστα ίσως επιτραπεί και η χρήση αυτών των μεθόδων και σε ασθενείς με μετρίου βαθμού υπέρταση με στόχο την αποφυγή λήψης μακρόχρονης φαρμακευτικής αγωγής. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 413-416, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: αρτηριακή υπέρταση, ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, κεντρικό νευρικό σύστημα, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, νεφρική απονεύρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα σε όλο τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Ήδη υπάρχουν πέραν του 1 δις υπερτασικοί ασθενείς παγκοσμίως ενώ υπολογίζεται ότι το έτος 2025 ο αριθμός θα ανέλθει σε 1.5 δις. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι πάνω από 2.8 εκατομμύρια Έλληνες έχουν υπέρταση.

Μετά από αρκετές αναθεωρήσεις κατά την διάρκεια των χρόνων έχουν πλέον καθιερωθεί τα φυσιολογικά όρια της αρτηριακής πίεσης στα επίπεδα ΑΠ<140/90 mm Hg. Παρόλα

αυτά, τα συγκεκριμένα όρια δεν είναι απόλυτες καθαρές γραμμές αλλά φαίνεται ότι για επίπεδα ΑΠ πέραν των 130/80 mmHg αυξάνεται προοδευτικά η καρδιαγγειακή θνητότητα. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μια σοβαρή απειλή δημόσιας υγείας μια και η ύπαρξή της (ΑΠ >140/90 mm Hg) συνδέεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Συνοδεύει το 69% των ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, το 77% των ασθενών με πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (2-3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος). Υπάρχει δε μια συνεχής και διαρκής συσχέτιση μεταξύ συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή θνητότητα μια συσχέτιση που ξεκινά ήδη από χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Γι' αυτό ήδη από το 2003 (2003 ESH/ESC Guidelines) ορίστηκαν επίπεδα ΑΠ σαν άριστα από 120 (συστολική) έως 80 (διαστολική), και φυσιολογικά από 120-129 (συστολική) και 80-84 (διαστολική). Είναι συνεπώς απαραίτητο να θεραπεύουμε τους ασθενείς με ΑΥ αλλάζοντας τις προσωπικές συνήθειες των ατόμων (διακοπή καπνίσματος, απώλεια βάρους, άσκηση κλπ) όπως και χορηγώντας φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία της υπέρτασης δε, με σταθερότητα συνοδεύεται από σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής και νεφρικής νοσηρότητας και θνητότητας, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και συνοδό νοσηρότητα.

Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν αρκετές δυσκολίες στη ρύθμιση της ΑΠ με τη σημαντικότερη την χορήγηση αρκετών φαρμάκων εφόρου ζωής και αρκετά συχνά την ανθεκτικότητα απάντησης στη θεραπεία. Σε ένα ποσοστό τουλάχιστον πέραν του 15-20% των υπερτασικών ασθενών, η ρύθμιση της ΑΠ δεν μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό μόνο δύο φαρμάκων. Στις περισσότερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί όπως HOT (60%), LIFE (90%), ALLHAT (63%) κλπ οι περισσότεροι ασθενείς χρειάστηκαν πέραν του 1 φαρμάκου για την ρύθμιση της ΑΠ. Παρά λοιπόν την αυστηρή παρακολούθηση των ασθενών με ΑΥ και την χορήγηση πολλών φαρμάκων ένα ποσοστό αυτών δεν ρυθμίζεται και χρειάζεται πάνω από 3 ή και 4 φάρμακα.

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σαν ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται η ΑΠ η οποία δεν ρυθμίζεται στα επίπεδα στόχου που έχουν τεθεί για κάθε κατηγορία ασθενών παρά την λήψη 3 ή και περισσότερων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού σκευάσματος. Τα ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης δεν είναι ακριβώς γνωστά αλλά φαίνεται ότι 3-12% των ασθενών με ΑΥ που βρίσκονται υπό θεραπεία παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην αγωγή. Για κάποιους άλλους συγγραφείς το ποσοστό αυτό φτάνει το 30%, κυρίως σε ειδικές ομάδες ασθενών (διαβητικοί, αρτηριοσκληρυντικοί κ.α.) αλλά φαίνεται κάποιο ποσοστό να εξηγείται από κακές κυρίως προσαρμογές και συμμόρφωση των ασθενών σε καθορισμένες θεραπείες. Ακριβώς επειδή είναι γνωστό ότι η ΑΥ συνοδεύεται από σοβαρή καρδιαγγειακή θνητότητα, είναι απαραίτητο να θεραπευθούν οι συγκεκριμένοι ασθενείς με κάθε προσπάθεια.

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Έτσι, πριν χαρακτηρίσει κανείς ανθεκτική σε θεραπεία την αρτηριακή υπέρταση, θα πρέπει να ασχοληθεί με την πιθανότητα της μη συμμόρφωσης του ασθενή στην χορηγούμενη αγωγή όπως διατροφικές εκτροπές, με κυριότερη την υπερφόρτιση όγκου (υπερβολική πρόσληψη άλατος, ανεπαρκής θεραπεία με διουρητικά κ.α.). Θα πρέπει να αναζητηθεί η πιθανότητα ανεπαρκούς δόσης χορηγούμενων φαρμάκων, οι ακατάλληλοι συνδυασμοί φαρμάκων, η συν-χορήγηση φαρμάκων με αιμοδυναμικές παρενέργειες, η περίσσεια βάρους και τα δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης.

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ανθεκτικής υπέρτασης παίζει η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αύξηση της ΑΠ και επιπλοκών μέσω ενεργοποίησης ΚΝΣ οφείλεται στην υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), που οδηγεί σε ενεργοποίηση του συστήματος Ρενίνης Αγγειοτασίνης και Αλδοστερόνης (ΡΑΑ), της φλεγμονής, της υπέρτασης, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ήδη από το μακρινό παρελθόν (δεκαετία 50) είχε τονισθεί ο ρόλος του ΚΝΣ στην διατήρηση της ΑΠ και μάλιστα είχαν σχεδιαστεί και φαρμακευτικές αγωγές για την καταστολή αυτού του συστήματος στην ΑΥ. Παράλληλα είχαν δοκιμασθεί και χειρουργικές θεραπείες των νευρικών γαγγλίων, με καλά αποτελέσματα στην μείωση της ΑΠ, αλλά με αρκετές χειρουργικές παρενέργειες που οδήγησαν σε εγκατάλειψη αυτών των θεραπειών. Τα τελευταία χρόνια όμως, με την πρόοδο της τεχνολογίας και κατάλληλες συνθήκες και εμπειρία σε επεμβατικές αιμοδυναμικές μεθόδους έγιναν σημαντικές προσπάθειες αναβίωσης μεθόδων καταστολής του ΚΝΣ.

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ

Με σκοπό λοιπόν το σημαντικό περιορισμό της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, αναπτύχθηκαν επεμβατικές μέθοδοι που στοχεύουν είτε στους καρωτιδικούς τασεοϋποδοχείς, είτε στη συμπαθητική νεύρωση του νεφρού με τη μείωση των προσαγωγών και των απαγωγών υπεδραστήριων νεύρων. Για τους καρωτιδικούς τασεοϋποδοχείς η χρησιμοποιούμενη συσκευή μοιάζει αρκετά με τον κλασικό βηματοδότη της καρδιάς. Επειδή δε προϋποθέτει αρκετή εμπειρία και φαίνεται να συνοδεύεται από κάποια μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών παρά τα ικανοποιητικά της αποτελέσματα, η προσοχή έχει δοθεί περισσότερο στην μέθοδο της νεφρικής απονεύρωσης. Η κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού γίνεται με εισαγωγή ειδικού καθετήρα στις νεφρικές αρτηρίες, μέσω της μηριαίας κυρίως αρτηρίας, όπως γίνεται στην κλασική εκτέλεση της στεφανιογραφίας, και χρήση υψίσυχνου ρεύματος στις νευρικές απολήξεις του τοιχώματος των νεφρικών αρτηριών. Αυτή η μέθοδος επιτυγχάνει νεφρική απονεύρωση, με άμεσο αποτέλεσμα την μείωση της αρτηριακής πίεσης και μείωση χορηγήσεως μεγάλου αριθμού φαρμάκων. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών είναι πολύ ικανοποιητικά με συνέπεια την συζήτηση εφαρμογής της μεθόδου σε λιγότερο βαριά αρτηριακή υπέρταση με σκοπό την μείωση ή και αποφυγή της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ

Τα κριτήρια επιλογής υποψηφίων προς τέτοια θεραπεία ακόμη είναι αυστηρά και πρέπει να αποκλείσει κανείς όλες εκείνες τις καταστάσεις που οδηγούν σε ανθεκτική υπέρταση, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω. Οι μελέτες HTN-1 και HTN-2 έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων ΑΠ. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά από νεφρική απονεύρωση ήταν ένα εξαρτώμενο από το χρόνο φαινόμενο, παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών μετά από 6-12 μήνες, με "καθυστερημένη" μείωση, ακόμη και μετά από 3 χρόνια. Μέχρι τώρα δεν αναφέρθηκαν δεδομένα για πιθανή εκ νέου νεύρωση των νεφρικών αρτηριών μετά την απονεύρωση. Οι επιπλοκές από την μέθοδο αυτή δεν είναι συχνές και έχουν αναφερθεί μικρές και σπάνιες παρενέργειες που σχετίζονται με την ίδια τη διαδικασία (διαχωρισμός νεφρικής αρτηρίας που διορθώθηκε με τοποθέτηση ενδαρτηριακού καθετήρα, υπόταση). Φάνηκε επίσης σε μια πιο μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών με νεφρική απονεύρωση, η μείωση της μικρολευκωματινουρίας και της μάζας της αριστερής κοιλίας. Σε πρόσφατη δε δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης Symplicity HTN-2 ένα χρόνο μετά την έναρξη της μελέτης και μετά

από διασταύρωση των ασθενών του βραχίονα ελέγχου και πραγματοποίηση και σε αυτούς νεφρικής απονεύρωσης, η μείωση της ΑΠ ήταν σημαντική και σε αυτούς.

Συμπερασματικά η μέθοδος εκλεκτικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών όπως και γενικά η καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, φαίνεται να δίνει ελπιδοφόρα μηνύματα θεραπείας της ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης με ελάχιστες επιπλοκές, που με την πάροδο του χρόνου και την απόκτηση κλινικής εμπειρίας ίσως οδηγηθούμε σε σημαντικές βελτιώσεις αντιμετώπισης γενικά της αρτηριακής υπέρτασης.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-1762.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document; *J Hypertens*. 27;. 2009: 2121-2158.
4. Collaborators (39) Krum H, Barman N, Schlaich M, et al: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Symplcity HTN-1 Investigators. Hypertension*. 2011;57(5):911-917.
5. Shah S, Jimenez MA, Fishel RS. Irrigated radiofrequency ablation catheter and electro-anatomical mapping with computerized tomography integration for renal artery sympathetic denervation. *J Invasive Cardiol*. 2012;24 (12):308-310.
6. Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial.*Lancet*. 2010;4;376(9756):1903-1909.
7. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; for the Symplcity HTN-2 Investigators . Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension: One-Year Results From the Symplcity HTN-2 Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2012; 18:126(25):2976-2982.
8. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Massaro JM, Negoita M, Oparil S, Rocha-Singh K, Straley C, Townsend RR, Bakris G.Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial.*Clin Cardiol*. 2012 Sep;35(9):528-535.
9. Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D et al Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: first experience in Greece with significant ambulatory blood pressure reduction. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(3):237-241.
10. George L, Bakris, Mitra K, Nadim, Hermann Haller, Eric G. Lovett. Baroreflex Activation Therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal. *J Am Soc Hypertens*; 6:2012:152-158.

ΜΕΤΡΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΞΟΡΘΟΛΟΓΙΣΜΟ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ: ΚΟΣΤΟΣ - ΟΦΕΛΟΣ

I. Πόρτολος

Νοσοκομειακός Φαρμακοποιός,
Διευθυντής Φαρμακείου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041267

E-mail: pharmakeio@evaggelismos-hosp.gr

Εισαγωγή

Με τον όρο εξορθολογισμός εννοούμε την εφαρμογή αρχών ορθολογισμού, δηλαδή την ανεύρεση των στοιχείων ορθής κρίσης (ορθολογιστικά) που στην συγκεκριμένη περίπτωση αφορούν την φαρμακευτική δαπάνη.

Μεταξύ των προτεινόμενων μέτρων όπως είναι η Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση, τα Θεραπευτικά Πρωτόκολλα η αναγραφή της δραστικής ουσίας, η Νοσοκομειακή Συσκευασία κ.λπ. σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα γενόσημα φάρμακα τα βιοομοειδή, και η εξατομίκευση της ατομικής δόσης.

Τα γενόσημα φάρμακα είναι **ουσιωδώς όμοια** με τα **πρωτότυπα φάρμακα αναφοράς** και κυκλοφορούν στην αγορά μετά τη λήξη της προστασίας ευρεσιτεχνίας (πατέντα) του πρωτότυπου φαρμάκου η οποία είναι συνήθως 10 έως 15 χρόνια. Επομένως είναι φάρμακα σχετικά παλαιά και χαμηλού κόστους αφού η τιμή τους είναι χαμηλότερη κατά 20% της ήδη χαμηλής τιμής του πρωτοτύπου (50% μείωση της αρχικής τιμής) που έχασε την πατέντα.

Τα βιοομοειδή φάρμακα είναι βιολογικά φάρμακα που σχεδιάζονται και παρασκευάζονται έτσι ώστε να είναι **παρεμφερή** με τα **ήδη υπάρχοντα βιολογικά φάρμακα αναφοράς**. Τα βιοομοειδή φάρμακα δεν είναι γενόσημα φάρμακα. Τα γενόσημα έχουν απλούστερη χημική δομή και είναι πανομοιότυπα με τα φάρμακα αναφοράς. Τα βιοομοειδή φάρμακα έχουν κατά κανόνα χαμηλότερη τιμή από τα φάρμακα αναφοράς.

Η εξατομίκευση της δόσης βασίζεται κυρίως στη φαρμακογονιδιωματική, τη μελέτη των γενετικών διαφοροποιήσεων που μπορεί να επηρεάσουν τη θεραπευτική αγωγή. Κυριότερος σκοπός είναι η βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και η φαρμακευτική θεραπεία να είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος. Με την εξατομίκευση της δόσης ενός φαρμάκου θα προκύψει όφελος τόσο στην φαρμακευτική δαπάνη όσο και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα του ασθενούς.

Τι συμβαίνει όμως από την θεωρία στην πράξη; Τι αντιμετωπίζει ο κλινικός γιατρός; Υπάρχουν στρεβλώσεις στην θεραπεία του ασθενούς, και εάν αυτό διαπιστωθεί πώς αντιμετωπίζεται; **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 417, 2013.**

Μέτρα ελέγχου για τον εξορθολογισμό της φαρμακευτικής δαπάνης Ο ρόλος των γενοσήμων και των βιοομοειδών φαρμάκων

Β. Παπανδρέου

Νοσοκομειακός Φαρμακοποιός, MSc, PhD
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Φαρμακείο Νοσοκομείου Ευαγγελισμός,

Υψηλάντου 45-47, 10676 Αθήνα

Τηλ: 2132041351

E-mail: vpapandr@gmail.com

Περίληψη

Η ορθολογική και δίκαιη κοινωνικά κατανομή των υγειονομικών πόρων σε συνδυασμό με την ποιοτική αναβάθμιση της φροντίδας υγείας αποτελούν τις σύγχρονες προκλήσεις, στις οποίες καλείται να πάρει θέση η διεθνής επιστημονική κοινότητα. Στις περισσότερες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, εφαρμόζονται διάφοροι συνδυασμοί πολιτικών συγκράτησης της φαρμακευτικής δαπάνης. Μέτρα όπως η συνασφάλιση, η διαχείριση της καινοτομίας, η εφαρμογή φαρμακευτικών προϋπολογισμών, η διενέργεια διαγωνισμών, η συνταγογράφηση με βάση τη δραστική ουσία, η καθολική εφαρμογή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, το σύστημα υποκατάστασης, η αξιολόγηση των τεχνολογιών της υγείας, η αποζημίωση και τα μέτρα εκπτώσεων, επιστροφών, απόσβεσης και μηχανισμού αυτόματων επιστροφών αποτελούν τεχνικές που έχουν εφαρμοστεί ευρύτατα στις Ευρωπαϊκές χώρες με θετικά αποτελέσματα στους προϋπολογισμούς υγείας τους. Με αυτόν τον τρόπο εξοικονομούνται πόροι. Ο ρόλος των γενοσήμων και των βιοομοειδών στην παραπάνω εξοικονόμηση είναι ουσιαστικός. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 418-427, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Φαρμακευτική δαπάνη, γενόσημα, βιοομοειδή, εξορθολογισμός, πολιτικές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως φαρμακευτική δαπάνη ορίζεται σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική η δαπάνη για φάρμακα και λοιπά φαρμακευτικά είδη τα οποία χορηγούνται στην πρωτοβάθμια ή αλλιώς μη ιδρυματική περίθαλψη.

Η φαρμακευτική δαπάνη διακρίνεται σε δημόσια, που περιλαμβάνει τα έξοδα της κοινωνικής ασφάλισης ή και του δημόσιου εθνικού συστήματος υγείας για φάρμακα και ιδιωτική, που περιλαμβάνει την ίδια δαπάνη (out-of-pocket payment), τη συμμετοχή των ασφαλισμένων στο κόστος (copayments), καθώς και την αποζημίωση μέρους της δαπάνης από τις ιδιωτικές ασφαλιστικές εταιρείες.

Η καθολική κάλυψη των πολιτών σε υγειονομικές υπηρεσίες, η γήρανση του πληθυσμού, οι αυξανόμενες προσδοκίες των πολιτών για υψηλής ποιότητας υπηρεσίες υγείας, οι πληθωριστικές τάσεις και η αύξηση του πλούτου είχαν ως αποτέλεσμα τη ραγδαία αύξηση των δαπανών παροχής υπηρεσιών υγείας. Η αγορά του φαρμάκου εμφανίζει έντονες μονοπωλιακές τάσεις σε εκτεταμένα πεδία εφαρμογής εξαιτίας της κατοχύρωσης της ευρεσιτεχνίας και από την παρουσία της ασφάλισης, η οποία ευθύνεται για την έλλειψη ευαισθησίας ως προς τις τιμές,

χαρακτηριστικά τα οποία επιτείνουν τις στρεβλώσεις και θεμελιώνουν την ανάγκη κρατικής παρέμβασης

Σε ένα μακροοικονομικό περιβάλλον αυστηρής δημοσιονομικής πειθαρχίας, όπου οι προϋπολογισμοί είναι πλέον κλειστοί και ανελαστικοί, το διαρκώς αυξανόμενο κόστος της παροχής υπηρεσιών υγείας προκαλεί έντονη ανησυχία. Το ζητούμενο προς επίλυση πρόβλημα είναι η αποδοτική χρήση και η δίκαιη κατανομή των πόρων. Ο περιορισμός των διαθέσιμων πόρων σε αντιδιαστολή με την αυξημένη ζήτηση υψηλής ποιότητας υπηρεσιών υγείας δημιουργούν την ανάγκη για καλύτερη οργάνωση, πιο αποτελεσματική και πιο ορθολογική διαχείριση των συστημάτων υγείας και των πόρων που διατίθενται σε αυτό. Ουσιαστικά, απαιτείται η αριστοποίηση της χρήσης των διαθέσιμων πόρων στην εφαρμογή μιας φαρμακευτικής θεραπείας με σκοπό την καλύτερη προστασία του ασθενή από τη νόσο και το θάνατο.

ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΣΥΓΚΡΑΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ

Εισαγωγή συνασφάλισης (συμμετοχή ασθενών)

Ο σκοπός της συμμετοχής των ασθενών στο κόστος των φαρμάκων είναι διττός. Αφενός εξυπηρετεί στην εύρεση πόρων για τη χρηματοδότηση των φαρμάκων, που αποζημιώνονται από τα εθνικά συστήματα υγείας, αφετέρου λειτουργεί ως μηχανισμός μείωσης του «εκ των υστέρων ηθικού κινδύνου».

Η συμμετοχή των ασθενών στο κόστος του φαρμάκου αποτελεί σημαντικό εργαλείο συγκράτησης της δαπάνης καθώς είναι δυνατό να επηρεάσει τη ζήτηση φαρμάκων από τους ασθενείς. Έχει αποδειχτεί ότι τα χαμηλά ή μηδενικά ποσοστά συμμετοχής των ασθενών στο κόστος οδηγούν στην υψηλή κατανάλωση φαρμάκων και ενδεχομένως σε απώλεια ευημερίας (1).

Σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης προβλέπεται κάποια μορφή συμμετοχής των ασθενών. Η πιο συνηθισμένη από αυτές συναντάται με τη μορφή ενός ποσοστού συνασφάλισης επί της τιμής αποζημίωσης των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Σε κάποιες χώρες οι ασθενείς καταβάλλουν ένα πάγιο ποσό για κάθε συνταγογραφούμενο φάρμακο ή ιατρική συνταγή. Επιπλέον, σε κάποιες χώρες προβλέπεται η έμμεση συμμετοχή των ασθενών, μέσω του συστήματος των τιμών αναφοράς, όπου η διαφορά μεταξύ της λιανικής τιμής πώλησης των φαρμάκων και της τιμής αναφοράς καταβάλλεται από τον ασθενή ως επιπρόσθετη συμμετοχή.

Διαχείριση της καινοτομίας

Από τα διαθέσιμα στοιχεία προκύπτει ότι η συμβολή της καινοτομίας συνιστά τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα αύξησης της φαρμακευτικής δαπάνης, δεδομένου ότι το 75% των πωλήσεων αφορούν σε σκευάσματα της τελευταίας δεκαετίας σύμφωνα με το ΙΦΕΤ (2009). Να σημειωθεί ότι η έννοια νέο φάρμακο δεν περιλαμβάνει μόνο νέες δραστικές ουσίες, αλλά και νέες συσκευασίες και φαρμακοτεχνικές μορφές.

Η διασφάλιση της τεκμηριωμένης συνταγογράφησης από την πλευρά των γιατρών μπορεί να συμβάλλει αφ' ενός στη συγκράτηση της φαρμακευτικής δαπάνης μέσω της μείωσης της κατανάλωσης και του εξορθολογισμού της συνταγογράφησης και αφ' ετέρου στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των παρεχόμενων θεραπειών και στο σεβασμό των προτιμήσεων των ασθενών.

Η αποζημίωση έπεται από προ-έγκριση (prior authorization) από ειδικό γιατρό για συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών καθώς και θεραπεία κατά στάδια (step therapy) αποτελούν μέτρα, τα οποία έχουν εφαρμοστεί στις ΗΠΑ. Στόχος είναι η διασφάλιση της συνταγογράφησης

των φαρμάκων για τις ενδείξεις για τις οποίες το φάρμακο έχει εγκριθεί και υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και τη δραστικότητα του. Αφορά κυρίως ασθένειες για τις οποίες υπάρχουν θεραπευτικά υποκατάστατα (2).

Ένα επιπλέον μέτρο αποτελεί η υπό όρους αποζημίωση, που συνδέεται με περαιτέρω τεκμηρίωση (coveragewiththeevidencedevelopment) με συμφωνίες καταμερισμού του κινδύνου (risk-sharingagreements). Στο πλαίσιο των συμφωνιών αυτών το φάρμακο αποζημιώνεται για ασθένειες που πληρούν προκαθορισμένα κριτήρια. Αν δεν επιτευχθούν οι αναμενόμενες εκβάσεις, τότε επέρχεται μείωση της τιμής του φαρμάκου ή και επιστροφή μέρους του κόστους θεραπείας από τη φαρμακευτική εταιρεία. Ανάλογες συμφωνίες καταμερισμού του κινδύνου έχουν συναφθεί στη Μεγάλη Βρετανία για ειδικά βιοτεχνολογικά προϊόντα (3).

Προϋπολογισμοί

Στα πλαίσια του εξορθολογισμού και ελέγχου της φαρμακευτικής δαπάνης, ορισμένες χώρες έχουν προχωρήσει στην εφαρμογή φαρμακευτικών προϋπολογισμών, οι οποίοι καθορίζονται είτε σε επίπεδο γιατρού (Μεγάλη Βρετανία, Σλοβακία, Γερμανία) είτε σε εθνικό επίπεδο (Γαλλία). Η εφαρμογή των προϋπολογισμών συνοδεύεται από συστήματα κινήτρων και ποινών στους συνταγογράφους ιατρούς, τα φαρμακεία αλλά και τις φαρμακευτικές εταιρείες, προκειμένου να αποφεύγονται οι υπερβάσεις (4).

Έχει αποδειχτεί ότι οι φαρμακευτικοί προϋπολογισμοί είναι περισσότερο αποτελεσματικοί εφόσον συνοδεύονται από στοχοθεσία και οικονομικά κίνητρα ή αντικίνητρα για τους ιατρούς και τους λήπτες αποφάσεων ανάλογα με το βαθμό επίτευξης των τιθέμενων στόχων.

Διαγωνισμοί

Οι διαγωνισμοί αποτελούν μία συνηθισμένη μέθοδο προμήθειας στα νοσοκομεία, η οποία ξεκίνησε πρόσφατα να χρησιμοποιείται στην Ολλανδία και τη Γερμανία και για την προμήθεια εξωνοσοκομειακών φαρμάκων. Κατά τη διενέργεια ενός διαγωνισμού αναζητείται η χαμηλότερη τιμή και επιλέγεται με βάση αυτήν ο προμηθευτής. Τα κριτήρια επιλογής των προμηθευτών καθώς και επιμέρους ζητήματα, τα οποία αφορούν στην αποκλειστικότητα της κάλυψης της αγοράς από το μειοδότη προμηθευτή ή στη δυνατότητα κάλυψης της αγοράς και από άλλους προμηθευτές στην ίδια τιμή, καθορίζονται από αυτόν που διενεργεί το διαγωνισμό. Στην Ολλανδία οι διαγωνιστικές διαδικασίες έχουν αντικαταστήσει το σύστημα εσωτερικών τιμών αναφοράς και διενεργούνται και στην εξωνοσοκομειακή αγορά (5,6).

Έχει αποδειχτεί ότι οι διαγωνισμοί οδηγούν στη μείωση των τιμών των φαρμάκων εντούτοις είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αδυνατούν να ελέγξουν τη δαπάνη που προέρχεται από τα εντός πατέντου φάρμακα. Ταυτόχρονα οι διαγωνισμοί ενέχουν τον κίνδυνο της αποδυνάμωσης του ανταγωνισμού, και τελικά τη δημιουργία μονοπωλίων.

Στο Βέλγιο η μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης, που προήλθε από διαγωνισμούς στον εξωνοσοκομειακό τομέα αντισταθμίστηκε με τη μετατόπιση της συνταγογράφησης σε νεότερες και ακριβότερες, προστατευμένες με πατέντο δραστικές ουσίες (4).

Συνταγογράφηση με Δραστική Ουσία (International Nonproprietary Name, INN)

Στις περισσότερες χώρες ο τρόπος συνταγογράφησης παραμένει στη διακριτική ευχέρεια των ιατρών και πραγματοποιείται είτε με τη δραστική ουσία είτε με την εμπορική ονομασία των φαρμάκων. Η υποχρεωτική συνταγογράφηση με τη δραστική ουσία συναντάται στη Λιθουανία και στην Πορτογαλία και αποσκοπεί στην προώθηση των φθηνότερων γενοσήμων φαρμάκων. Σε

αρκετές περιπτώσεις πάντως έχει παρατηρηθεί ότι με τη λήξη του πατέντου ενός πρωτοτύπου φαρμάκου και την εισαγωγή γενοσήμων στην αγορά, η συνταγογράφηση μετακινείται σε ακριβότερα εντός πατέντου φάρμακα με τις ίδιες θεραπευτικές ενδείξεις. Για το λόγο αυτό η Γερμανία, το Βέλγιο και η Ολλανδία έχουν εφαρμόσει υποχρεωτικές ποσοστώσεις συνταγογράφησης γενοσήμων φαρμάκων στις θεραπευτικές κατηγορίες που υπάρχουν γενόσημα φάρμακα (7).

Ηλεκτρονική συνταγογράφηση

Η διόγκωση των δαπανών υγείας οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στην ανεπαρκή μέτρηση και στον πλημμελή έλεγχο και αξιολόγηση των παρεχομένων υπηρεσιών. Η έλλειψη μηχανοργάνωσης στο σύνολο του συστήματος υγείας δυσχεραίνει τον έλεγχο των δαπανών και καθιστά αδύνατη την καταγραφή του όγκου της κατανάλωσης προϊόντων και υπηρεσιών υγείας. Το παγκόσμιο πρόβλημα της αντιμετώπισης της αυξανόμενης φαρμακευτικής δαπάνης οδήγησε πολλά δημόσια ή και ιδιωτικά συστήματα υγείας στο συνδυασμό της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης με άλλες εφαρμογές πληρωμών ή ελέγχου των πληρωμών. Κεφαλαιώδους σημασίας είναι επίσης η διασύνδεση της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης με τη δημιουργία και την τροφοδότηση μιας βάσης δεδομένων των φαρμακευτικών δαπανών.

Η ανάγκη μείωσης των φαρμακευτικών δαπανών οδήγησε στο σχεδιασμό εφαρμογών για τον ποιοτικό και τον ποσοτικό έλεγχο του συστήματος πολίτης-ιατρός-φαρμακοποιός-ασφαλιστικός φορέας υγείας. Η χρήση ηλεκτρονικής κάρτας (Αυστρία, Γαλλία, Ιταλία, Σλοβενία, Γερμανία) εμφανίζει πολλά οφέλη. Ασκεί πολυεπίπεδο έλεγχο, οδηγεί σε μείωση των δαπανών, εξαλείφει τις απάτες καθώς και τις οικονομικές υπερβάσεις και τη σπατάλη. Παράλληλα προσφέρει πλήρη διαφάνεια προς τους φορείς υγείας και τους ασφαλισμένους και περιορισμό των λαθών. Οδηγεί τελικά σε εκσυγχρονισμό των παρεχομένων υπηρεσιών και σε στρατηγικά συμπεράσματα σχετικά με την άσκηση της πολιτικής της υγείας (8).

Υποκατάσταση

Το σύστημα υποκατάστασης στα φαρμακεία αποτελεί μια μέθοδο που αποσκοπεί στην προώθηση των φθηνότερων φαρμακευτικών προϊόντων ανά θεραπευτική κατηγορία. Ορισμένες χώρες προωθούν τη φαρμακευτική υποκατάσταση στο επίπεδο του φαρμακοποιού με τον καθορισμό οικονομικών κινήτρων, έτσι ώστε ο φαρμακοποιός να έχει οικονομικό όφελος ανάλογα με την εξοικονόμηση που επιτυγχάνεται. Το μέτρο αυτό απαιτεί και ανάλογες υποδομές σε μηχανογραφικά συστήματα.

Κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις

Στις περισσότερες χώρες υπάρχουν δημοσιευμένες οδηγίες συνταγογράφησης, οι οποίες δεν είναι δεσμευτικές και αποσκοπούν στην ενθάρρυνση των ιατρών, ώστε να συνταγογραφούν τις οικονομικότερες και καταλληλότερες θεραπευτικές επιλογές ανά περίπτωση. Η αποτελεσματική εφαρμογή των κατευθυντηρίων οδηγιών προϋποθέτει την ύπαρξη συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης και ορθής ενημέρωσης των ιατρών, των φαρμακοποιών και των ασθενών αναφορικά με το οικονομικό και θεραπευτικό όφελος από την ορθή συνταγογράφηση.

Αξιολόγηση της Τεχνολογίας της Υγείας

Οι τεχνολογίες υγείας αφορούν στην εφαρμογή επιστημονικών γνώσεων στους τομείς της υγειονομικής περίθαλψης και της πρόληψης ασθενειών. Η αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας (ΑΤΥ) είναι μια πολυεπιστημονική διαδικασία που συνοψίζει, με συστηματικό, διαφανή, αντικειμενικό και αποτελεσματικό τρόπο, πληροφορίες σχετικές με τα ιατρικά, κοινωνικά,

οικονομικά και δεοντολογικά ζητήματα που αφορούν στη χρήση των τεχνολογιών αυτών. Στόχος της είναι η διαμόρφωση ασφαλών και αποτελεσματικών πολιτικών για την υγεία που έχουν επίκεντρο τον ασθενή και επιδιώκουν την παροχή βέλτιστων υπηρεσιών.

Η οικονομική αξιολόγηση της τεχνολογίας και των υπηρεσιών υγείας προσπαθεί να υπολογίσει το κόστος χρήσης μιας νέας τεχνολογίας και της οικονομικές της επιπτώσεις στο σύστημα και στην κοινωνία και να τις συγκρίνει με το υγειονομικό και οικονομικό όφελος, που προκύπτει από τη χρήση αυτή (9).

Ανεξάρτητα από τους στόχους πολιτικής, η ΑΤΥ πρέπει να βασίζεται πάντα στη διαφάνεια, την έρευνα και τις επιστημονικές μεθόδους. Μερικά παραδείγματα τεχνολογιών υγείας είναι οι μέθοδοι διάγνωσης και θεραπείας, ο ιατρικός εξοπλισμός, τα φαρμακευτικά προϊόντα, οι μέθοδοι αποκατάστασης και πρόληψης και τα συστήματα οργάνωσης και υποστήριξης εντός των οποίων παρέχεται υγειονομική περίθαλψη.

Στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ, η ΑΤΥ παίζει καθοριστικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων με βάση τεκμηριωμένα στοιχεία για θέματα υγείας, με την παροχή σημαντικών πληροφοριών τα οποία χρησιμοποιούνται τόσο για την τιμολόγηση όσο και για την αποζημίωση των φαρμάκων. Το Βέλγιο, η Ιρλανδία, η Αγγλία, η Γερμανία η Πορτογαλία αποτελούν παραδείγματα χωρών, όπου χρησιμοποιείται ευρέως ενώ στη Γαλλία, την Ισπανία στην Τσεχία, τη Σλοβακία και στη Σλοβενία ξεκινά τώρα να χρησιμοποιείται ως συστηματικό εργαλείο της οργάνωσης των Υπηρεσιών Υγείας. Στη Γερμανία συγκεκριμένα, όπου τα νέα φάρμακα τιμολογούνται ελεύθερα, αν ο παραγωγός δεν μπορεί να αποδείξει ότι το νέο φάρμακο διαθέτει κάποιο επιπρόσθετο θεραπευτικό πλεονέκτημα δεν αποζημιώνεται περισσότερο από το αντίστοιχο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας που ήδη κυκλοφορεί. Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, έχει δημιουργηθεί ένας οργανισμός, ο EUnetHA (<http://www.eunetha.eu/>), ο οποίος είναι το αποτέλεσμα της συνεργασίας των επιμέρους Ευρωπαϊκών οργανισμών Αξιολόγησης της Τεχνολογίας της Υγείας. Ο οργανισμός αυτός, διαμέσου μιας πλατφόρμας ανταλλαγής πληροφοριών και καλής πρακτικής, επεξεργάζεται διεθνώς αποδεκτά πρότυπα αξιολόγησης (10).

Στην Ελλάδα δεν υπήρξαν συντονισμένες προσπάθειες ελέγχου και αξιολόγησης της τεχνολογίας υγείας. Ωστόσο, ο ρόλος της ΑΤΥ έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος μεταξύ όσων χαράζουν πολιτική υγείας στη χώρα μας και προβλέπεται η ίδρυση ενός κυβερνητικού φορέα για έλεγχο της ποιότητας, την οικονομική αποτίμηση των υπηρεσιών υγείας και την αξιολόγηση νέων και καινοτόμων τεχνολογιών (11).

Αποζημίωση

Περιλαμβάνει ένα σύστημα καταλόγων συνταγογραφούμενων φαρμάκων (θετικές ή αρνητικές λίστες). Οι φαρμακευτικές ουσίες που περιλαμβάνονται στις θετικές λίστες αποζημιώνονται πλήρως ενώ αυτές που βρίσκονται στις αρνητικές λίστες δεν αποζημιώνονται. Η ένταξη ενός φαρμάκου στη θετική λίστα προαπαιτεί την υποβολή σχετικών μελετών, που αφορούν στην κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και στην οικονομική αποδοτικότητα των φαρμάκων (Αυστρία και Ολλανδία). Η μείωση του αριθμού των σκευασμάτων στις θετικές λίστες ή αντίστοιχα η αύξηση αυτών που περιλαμβάνονται στην αρνητική λίστα οδηγεί σε μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης. Πρέπει να δοθεί προσοχή στην περίπτωση που ένα φάρμακο της αρνητικής λίστας περιλαμβάνει ουσίες που βρίσκονται στη θετική λίστα. Σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει πιθανότητα να υπάρξει αύξηση της δαπάνης, όπως στην Ισπανία, όταν εξαιρέθηκαν από τη θετική λίστα κάποια ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα (12).

Πολιτική εκπτώσεων – επιστροφών – απόσβεσης και μηχανισμού αυτόματων επιστροφών

Πρόκειται για μηχανισμούς, που υποχρεώνουν τις φαρμακευτικές εταιρείες και τους φαρμακοποιούς να επιστρέφουν στο κράτος ένα ποσό από τα έσοδά τους.

Η πολιτική απόσβεσης (payback) απαιτεί από τις φαρμακευτικές εταιρείες να επιστρέφουν ένα μέρος των εσόδων τους στην περίπτωση, που αυτά υπερβαίνουν έναν προκαθορισμένο μέγιστο προϋπολογισμό που έχει τεθεί στη δημόσια φαρμακευτική δαπάνη.

Τα μέτρα των εκπτώσεων και των επιστροφών έχουν εφαρμοστεί από τα κράτη σε φαρμακευτικές εταιρείες, φαρμακαποθήκες και φαρμακοποιούς έτσι ώστε αυτοί να επιστρέφουν ένα ποσοστό των κερδών τους. Η επιστροφή (rebate) δεν είναι απαραίτητο να συνδυάζεται με ένα προκαθορισμένο προϋπολογισμό, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του μέτρου της απόσβεσης. Εναλλακτικά μπορεί να εφαρμοστεί αντί να επιβληθούν μειώσεις στις τιμές.

Ο μηχανισμός των αυτόματων επιστροφών (clawback), που συχνά συγχέεται με την απόσβεση, συνήθως εφαρμόζεται στο επίπεδο των φαρμακοποιών. Διαμέσου του μηχανισμού αυτού, οι επιπλέον εκπτώσεις, που επιτυγχάνονται στα φαρμακεία, επιστρέφουν τελικά στο κράτος διαμέσου της μείωσης του περιθωρίου κέρδους των φαρμακείων.

Πρόκειται για συμφωνίες καταμερισμού του οικονομικού ρίσκου όπου συμμετέχουν όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς και μειώνεται η πιθανότητα υπέρβασης του τιθέμενου προϋπολογισμού. Οι μηχανισμοί αυτοί στηρίζονται στην παραδοχή, ότι οι εταιρείες, οι φαρμακαποθήκες και οι φαρμακοποιοί διαχειρίζονται τον όγκο των πωλήσεων των φαρμάκων και ότι μπορεί να τους ζητηθεί ευθύνη για την αύξηση του όγκου των πωλήσεων.

Στις περισσότερες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν χρησιμοποιηθεί αυτές οι πολιτικές μείωσης της φαρμακευτικής δαπάνης κατά το παρελθόν. Στη Γαλλία οι φαρμακοβιομηχανίες πληρώνουν ετήσια επιστροφή στα Γαλλικά ασφαλιστικά ταμεία. Στη Γερμανία μέσα στο 2010, η κυβέρνηση αύξησε το ποσοστό επιστροφής επί του συνολικού τζίρου των φαρμακευτικών εταιρειών από 6% σε 16%. Στην Ολλανδία οι φαρμακοποιοί, μέσω του μηχανισμού αυτόματων επιστροφών επιστρέφουν περίπου το 6.8% του τζίρου τους. Στην Ισπανία έχει καθιερωθεί ποσοστό έκπτωσης ίσο με 7.5% στα φάρμακα εντός πατέντου και 4% στα ορφανά φάρμακα. Αντίστοιχα στην Πορτογαλία έχει εφαρμοστεί έκπτωση ίση με 6% στα συνταγογραφούμενα φάρμακα (13).

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των παραπάνω μηχανισμών είναι ότι ειδικά σε χώρες με υψηλά ποσοστά αύξησης της φαρμακευτικής δαπάνης, που είναι δύσκολο να υπάρξει ασφαλής πρόβλεψη ή που δεν μπορεί να επιτευχθεί περαιτέρω μείωση των τιμών των φαρμακευτικών ουσιών, αποτελούν εξαιρετικά χρήσιμες τεχνικές για τον περιορισμό του κόστους.

Άλλα μέτρα περιλαμβάνουν τη συμμετοχή του ασθενή στη λήψη αποφάσεων, την ομαδοποίηση της διαχείρισης των ασθενών, τη μετακίνηση μέρους των υπηρεσιών στον ιδιωτικό τομέα, τη χρήση νέων μοντέλων χρηματοδότησης υπηρεσιών και τον έλεγχο στην εισαγωγή, χρήση και τιμολόγηση της τεχνολογίας υγείας.

Γενόσημα

Δεδομένης της επίδρασης των φαρμάκων εντός ευρεσιτεχνίας στη διόγκωση της φαρμακευτικής δαπάνης, η αύξηση της χρήσης των γενοσήμων συμβάλλει αποφασιστικά στη μείωση του κόστους.

Διεθνείς οργανισμοί όπως η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και η Ευρωπαϊκή Ένωση Παραγωγών Γενοσήμων (EGA) υποστηρίζουν ότι υπάρχει σημαντικό δυνητικό όφελος για τα συστήματα υγείας από την προώθηση και τη σωστή χρήση των γενοσήμων φαρμάκων και αυτό το συμπέρασμα προκύπτει από πληθώρα μελετών έγκριτων φορέων αλλά και της ίδιας της Ευρωπαϊκής

Επιτροπής. Στα πλαίσια αυτά η προώθηση της χρήσης των γενοσήμων έχει αποτελέσει έναν από τους βασικούς στόχους της φαρμακευτικής πολιτικής σε πολλές χώρες όπως και στην Ελλάδα.

Η προαγωγή των γενοσήμων φαρμάκων είναι δυνατόν να προωθηθεί διάμεσου της υλοποίησης συγκεκριμένων μέτρων και παρεμβάσεων όπως η μείωση του χρόνου και του κόστους έγκρισής τους. Πολλές χώρες, προκειμένου να επισπεύσουν τις διαδικασίες και το χρόνο έγκρισης των γενοσήμων, επιτρέπουν την έναρξη των σχετικών μελετών και αιτήσεων πριν τη λήξη της πατέντας ευρεσιτεχνίας των πρωτοτύπων φαρμάκων. Σε κάποιες άλλες χώρες δίνονται ειδικά κίνητρα, όπως υψηλότερη τιμή, περίοδος αποκλειστικότητας κλπ, στα πρώτα γενόσημα φάρμακα, που εισάγονται στην αγορά, ώστε να προάγεται ο ανταγωνισμός και να επιταχύνεται η εισαγωγή τους μετά τη λήξη της πατέντας.

Στις περισσότερες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης η τιμή των γενοσήμων φαρμάκων συνδέεται με αυτήν των πρωτοτύπων, με μέσο όρο τιμής, που κυμαίνεται στο 20%-35% επί της τιμής των πρωτοτύπων. Εξαιτίας του ανταγωνισμού ή και άλλων παρεμβάσεων (διαγωνισμοί, ειδικές συμφωνίες, εκπτώσεις μετά από διαπραγμάτευση) αυτές οι τιμές είναι δυνατό να μειωθούν και σε κατώτερα επίπεδα.

Στην Αυστρία και τη Νορβηγία εφαρμόζονται πολιτικές, που αναγκάζουν με νομοθετικές ρυθμίσεις, το πρωτότυπο προϊόν να επανακαθορίσει την τιμή του σε χαμηλότερα επίπεδα από όταν διέθετε άδεια ευρεσιτεχνίας. Στην Αυστρία το πρωτότυπο φάρμακο μειώνει την τιμή του κατά 30% τρεις μήνες μετά την κυκλοφορία του πρώτου γενοσήμου στην αγορά ενώ στη Νορβηγία εφαρμόζεται κλιμακωτή μείωση της τιμής του πρωτοτύπου με την πάροδο συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος μετά την κυκλοφορία του πρώτου γενοσήμου (4).

Η εφαρμογή συγκεκριμένων ποσοτώσεων συνταγογράφησης (prescriptionquotas) γενοσήμων φαρμάκων στις θεραπευτικές κατηγορίες όπου υπάρχουν και κυκλοφορούν γενόσημα φάρμακα είναι απόρροια της υποκατάστασης των φθηνότερων φαρμακοθεραπειών από καινοτόμες και ακριβότερες θεραπείες. Στη Γερμανία καθορίζονται ετήσιοι στόχοι ανά ιατρό για το ποσοστό των γενοσήμων που οφείλουν να συνταγογραφήσουν. Στην Ολλανδία τα ασφαλιστικά ταμεία της χώρας συνάπτουν συμφωνίες με τους συμβεβλημένους ιατρούς για τη συνταγογράφηση ενός συγκεκριμένου ποσοστού γενοσήμων, προβλέποντας την οικονομική επιβράβευση αυτών που πετυχαίνουν το στόχο.

Η εγχώρια βιομηχανία έχει μια πολύ αξιόλογη παρουσία και δραστηριότητα στην ελληνική και διεθνή φαρμακευτική αγορά, η οποία είναι δυνατόν να ενισχυθεί περαιτέρω προκειμένου να προσφέρει θέσεις εργασίας και πόρους στην ελληνική οικονομία και να γίνει ανταγωνιστική ώστε να διεκδικήσει μερίδια από τη διεθνή αγορά. Ειδικότερα σε χώρες με ταχύτατα αναπτυσσόμενο ρυθμό ανάπτυξης, όπως οι χώρες της ανατολικής Ευρώπης, οι ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες θα μπορούσαν να διεκδικήσουν ένα σημαντικό μερίδιο αγοράς.

Βιοομοειδή

Οι βιολογικοί παράγοντες κατέχουν σημαντική θέση στις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Εντούτοις, τα πλεονεκτήματα, που προκύπτουν από τη χρήση τους, συνδέονται άμεσα με μεγάλη αύξηση του κόστους των θεραπειών και προκαλούν ασφυκτική πίεση στους προϋπολογισμούς υγείας.

Τα βιοομοειδή είναι βιολογικές φαρμακευτικές ουσίες με τον ίδιο μηχανισμό δράσης με τους πρωτότυπους βιολογικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου. Διαφέρουν από τα γενόσημα καθότι οι κλασικές μελέτες βιοσοδυναμίας δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε προϊόντα βιολογικής προέλευσης.

Ο μελλοντικός ρόλος των βιοομοειδών στον εξορθολογισμό της φαρμακευτικής δαπάνης εμφανίζεται καθοριστικός. Η διαθεσιμότητα σε χαμηλού κόστους βιοομοειδή είναι δυνατόν να

οδηγήσει στην αυξημένη πρόσβαση των ασθενών σε αυτά, λόγω της αύξησης των εγκεκριμένων ενδείξεων, που προς το παρόν δεν αποζημιώνονται, εξαιτίας της αυξημένης τιμής στις μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας.

Το κόστος ανάπτυξης και παραγωγής των βιοομοειδών είναι σημαντικά υψηλότερο από το αντίστοιχο κόστος των γενοσήμων και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το μικρότερο περιθώριο μείωσης των τιμών τους. Εντούτοις το συνολικό κόστος μιας θεραπείας με βιολογικό παράγοντα είναι τόσο υψηλή, που ακόμα και μια ήπια μείωση της τιμής θα έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική εξοικονόμηση πόρων (14).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αξιολογεί βιοομοειδή φάρμακα προκειμένου να χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας. Στις αξιολογήσεις του Οργανισμού δεν περιλαμβάνονται συστάσεις σχετικά με το αν ένα βιοομοειδές φάρμακο μπορεί να χορηγείται εναλλάξ με το φάρμακο αναφοράς (15).

Τόσο οι φαρμακευτικές εταιρείες πρωτοτύπων βιολογικών παραγόντων όσο και οι φαρμακευτικές εταιρείες βιοομοειδών βασίζονται σε επιστημονικά επιχειρήματα προκειμένου να αιτιολογήσουν τη δυνατότητα αυτόματης αντικατάστασης ή την υποκατάσταση.

Οι κάτοχοι των πρωτοτύπων υπογραμμίζουν τον κίνδυνο στην υγεία, που μπορεί να επιφέρει η υποκατάσταση ειδικά όταν αυτή είναι από το πρωτότυπο στο βιοομοειδές. Ισχυρίζονται ότι, εξαιτίας των χαρακτηριστικών της διαδικασίας παραγωγής, ένα βιοομοειδές δεν μπορεί να είναι ταυτόσημο με το πρωτότυπο, παρά μόνο παρόμοιο ή ισοδύναμο. Κάτω από αυτό το πρίσμα ένα βιοομοειδές θα έπρεπε να παρουσιάζει τις ίδιες κλινικές αποδείξεις με το πρωτότυπο και αυτό βέβαια θα αύξανε το κόστος. Από την άλλη πλευρά οι κάτοχοι βιοομοειδών ισχυρίζονται ότι δεν είναι ηθικό να διεξάγονται μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας για ήδη γνωστά μόρια, των οποίων ο μηχανισμός δράσης είναι πλήρως διευκρινισμένος. Αυτός είναι και ο λόγος που οι κλινικές μελέτες για τα βιοομοειδή σχεδιάζονται για να αποδείξουν τη συγκρισιμότητά τους με τα πρωτότυπα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΕΥΚΡΙΝΗΣΗΣ ΟΡΩΝ

Εκ των υστέρων ηθικός κίνδυνος (ex postmoralhazard): Οι ασθενείς χρησιμοποιούν την ασφάλεια προς όφελός τους και καλύπτουν δαπάνες υγείας, τις οποίες, αν δεν ήταν ασφαλισμένοι, δεν θα κάλυπταν με δικά τους χρήματα.

Καινοτομία (νέο φάρμακο): Στο κείμενο χρησιμοποιείται για τα πρωτότυπα φάρμακα, τα οποία προστατεύονται με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.

Φαρμακοτεχνικές μορφές: Η φαρμακοτεχνική μορφή είναι ο συνδυασμός της μορφής με την οποία παρουσιάζει ο παρασκευαστής ένα φαρμακευτικό προϊόν (μορφή παρουσίασης) και της μορφής με την οποία αυτό χορηγείται, συμπεριλαμβανομένης της φυσικής μορφής (μορφή χορήγησης). Αν η φυσική μορφή με την οποία το προϊόν παραδίδεται από τον παρασκευαστή διαφέρει από εκείνη με την οποία χορηγείται / χρησιμοποιείται από τον ασθενή, δηλαδή αν χρειάζεται μετασχηματισμός του προϊόντος πριν αυτό χορηγηθεί / χρησιμοποιηθεί, τότε και τα δύο αυτά πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να αποδίδονται με τον όρο. Αν το προϊόν έχει ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά που έχουν σχέση με τη χρήση του, αυτά πρέπει να εμπερικλείονται στον όρο.

Υπό όρους αποζημίωση, που συνδέεται με περαιτέρω τεκμηρίωση (coverage with evidence development): Το μέτρο αυτό έχει εφαρμοστεί στις ΗΠΑ από τη Medicare και κατά το οποίο οι ασθενείς αποκτούν προσωρινή πρόσβαση σε καινοτόμες ιατρικές παρεμβάσεις. Στο πλαίσιο των συμφωνιών αυτών το φάρμακο αποζημιώνεται για ασθενείς που πληρούν προκαθορισμένα

κριτήρια. Αν δεν επιτευχθούν οι αναμενόμενες εκβάσεις, τότε επέρχεται μείωση της τιμής του φαρμάκου ή/και επιστροφή μέρους του κόστους θεραπείας από τη φαρμακευτική εταιρεία.

Κύριο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (πατέντο): Το δίπλωμα, που προστατεύει το προϊόν (προϊόν: δραστική ουσία ή σύνθεση δραστικών ουσιών ενός φαρμάκου) αυτό καθ' αυτό, τη μέθοδο παραγωγής ενός προϊόντος ή μια χρήση του προϊόντος, και το οποίο ο δικαιούχος του προορίζει για τη διαδικασία απόκτησης πιστοποιητικού.

Ορφανά φάρμακα: Τα "ορφανά φάρμακα προορίζονται για τη διάγνωση, την πρόληψη ή την θεραπεία παθήσεων που συνεπάγονται κίνδυνο για τη ζωή ή είναι πολύ σοβαρές, είναι σπάνιες και ο επιπολασμός τους στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι χαμηλότερος από 5 κρούσματα ανά 10.000 άτομα. Οι φαρμακευτικές εταιρείες δεν είναι πρόθυμες να αναπτύξουν τέτοια φάρμακα υπό συνθήκες συνθήκες αγοράς, καθώς το κόστος παραγωγής και εμπορίας τους δεν θα μπορούσε να καλυφθεί από τις αναμενόμενες πωλήσεις των φαρμάκων χωρίς την παροχή κινήτρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κυριόπουλος Γ, Σισσούρας Α: Ισότητα ή ελευθερία στην αγορά των υπηρεσιών υγείας. Ενιαίος Φορέας Υγείας: Αναγκαιότητα και αυταπάτη. Εκδόσεις Θεμέλιο Αθήνα, 1997.
2. Robinson JC: Insurers' strategies for managing the use and cost of biopharmaceuticals. *HealthAff (Millwood)* 2006; 25:1205-1217.
3. OECD Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. OECD publishing 2008.
4. Μανιαδάκης Ν: Μελέτη της αγοράς και των πολιτικών που αφορούν τα γενόσημα φάρμακα στην Ευρώπη: Φαρμακευτικοί προϋπολογισμοί. Travel Times Publishing, Αθήνα.
5. Leopold, C, Habl C, Vogler S: 'Tendering of Pharmaceuticals in EU Member States and EEA countries. Results from the country survey.' ÖBIG Forschungsund PlanungsGesmbH, Vienna 2008, Accessed on: http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/Final_Report_Tendering_June_08.pdf.
6. Kanavos P, Seeley E, Vandoros S: 'Tender systems for outpatient pharmaceuticals in the European Union: evidence from the Netherlands, Germany and Belgium'. DG Enterprise and Industry, European Commission, Brussels, Belgium 2009.
7. Espin J, Rovira J: 'Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe', commissioned by DG Enterprise and Industry, European Commission 2007: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/study_pricing_2007/andalusian_school_public_health_report_pricing_2007_en.pdf.
8. <http://www.opengov.gr/ypoiar/wp-content/uploads/.pdf>.
9. Μανιαδάκης Ν, Φραγκουλάκης Β, Πρεζεράκος Π: Αξιολόγηση υπηρεσιών υγείας. Σύγκριση κόστους νέων τεχνολογιών στην υγεία. Κοινωνία οικονομία και υγεία Ιούλιος-Δεκέμβριος 2007, 1: 92-106.
10. Sorenson C: 'Use of Comparative Effectiveness Research in Drug Coverage and Pricing Decisions: A Six-Country Comparison'. The Commonwealth Fund, 2010, July.
11. Liaropoulos L, Kaitelidou D: Health Technology Assessment in Greece. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2010, 16:429-448.
12. Puig-Junoy J: 'The impact of generic reference pricing interventions in the statin market', *Health Policy*, 2007 Vol. 84(1): 14-29.
13. Espin J, Rovira J: Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe, 2007 commissioned by DG Enterprise and Industry, European

Commission: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/study_pricing_2007/andalusian_school_public_health_report_pricing_2007_en.pdf.

14. Shapiro RJ, Singh K, Mukim M: The Potential American Market for Generic Biological Treatments and the Associated Savings. February 2008. [Access: 18 April 2010].

15. http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf.

Εξατομίκευση της δόσης: Κόστος – Όφελος

B. Παπαδοπούλου, MSc, PhD

Νοσοκομειακός Φαρμακοποιός, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Τηλ: 2132041351

E-mail: vaspap@pharm.uoa.gr

Περίληψη

Η εξατομίκευση της δόσης αποτελεί το βασικότερο σκοπό της εξατομικευμένης ιατρικής και βασίζεται κυρίως στη φαρμακογονιδιοματική, τη μελέτη δηλαδή των γενετικών διαφοροποιήσεων που μπορεί να επηρεάσουν τη θεραπευτική αγωγή. Με τον τρόπο αυτό βελτιώνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα, μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η φαρμακευτική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος. Οι γονιδιακές διαφοροποιήσεις μπορεί να μεταβάλουν το ρυθμό και το βαθμό του μεταβολισμού, πχ διαφοροποιήσεις του CYP450, τη φαρμακευτική ανταπόκριση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μελέτη του κόστους-όφελους από την εξατομίκευση της δόσης μέσω της φαρμακογονιδιοματικής έδειξε ότι η σχέση κόστους-όφελους είναι σημαντική σε φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη και μεγάλη μεταβλητότητα, όταν οι παρενέργειες του φαρμάκου είναι σοβαρές, σε χρόνιες παθήσεις, στις οποίες η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι δύσκολο να υπολογισθεί. Αντίθετα, σε παθήσεις με πιστοποιημένα μέτρα μέτρησης του αποτελέσματος ή οξείες καταστάσεις, η σχέση κόστους-όφελους δεν είναι πάντα σημαντική. Αυτό που θα πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη είναι το κόστος του γονιδιακού ελέγχου. Η ογκολογία θα αποτελέσει ένα από τα καταλληλότερα πεδία για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής λόγω της μεγάλης τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και τη σοβαρότητα των κλινικών αποτελεσμάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 428-440, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Εξατομίκευση δόσης, φαρμακογονιδιοματική, κόστος-όφελος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της εξατομικευμένης ιατρικής είναι η εξατομίκευση της θεραπευτικής αγωγής, χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που προέρχονται από το ιστορικό του ασθενή, το περιβάλλον και κυρίως τη γενετική διαφοροποίηση. Με λίγα λόγια, η εξατομικευμένη ιατρική είναι η χρήση των γονιδιοματικών δεδομένων ενός ασθενούς για την βέλτιστη επιλογή θεραπευτικής αγωγής, τον προσδιορισμό της προδιάθεσης κάποιου ασθενούς σε μια συγκεκριμένη γενετική νόσο, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (1).

Ένα από τα βασικότερα εργαλεία της εξατομικευμένης ιατρικής είναι η φαρμακογονιδιοματική, η μελέτη δηλαδή των γενετικών διαφοροποιήσεων που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων και οι πρωτεΐνες που καθορίζουν την κυτταρική ανταπόκριση στα φάρμακα (υποδοχείς) κωδικοποιούνται από γονίδια και μπορούν επομένως να ποικίλουν στην έκφραση, το βαθμό δράσης και στη λειτουργία όταν υπάρχουν γενετικές διαφοροποιήσεις. Η γνώση αν ένας ασθενής είναι φορέας οποιασδήποτε διαφοροποίησης μπορεί βοηθήσει το θεράποντα ιατρό να εξατομικεύσει τη φαρμακευτική αγωγή, να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, να αυξήσει την

αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και να παρέχει αποτελεσματική θεραπεία σε σχέση με το κόστος. Η φαρμακογονιδιωματική έχει περιγραφεί και ως εξής «χορηγώντας την κατάλληλη δόση του σωστού φαρμάκου, στον κατάλληλο ασθενή, στο σωστό χρόνο» (2).

Τα πέντε κύρια σημεία που να βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της φαρμακογονιδιωματικής σε σχέση με το κόστος είναι: 1. Με τη χρήση της φαρμακογονιδιωματικής αποφεύγονται σοβαρές κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις. 2. Η παρακολούθηση της φαρμακευτικής ανταπόκρισης με τη χρήση των υπαρχόντων μελετών είναι δύσκολη. 3. Υπάρχει μια καλά δομημένη σχέση ανάμεσα στο γονότυπο και το φαινότυπο. 4. Τα γενετικά τεστ είναι γρήγορα και σχετικά φθηνά και 5. Η γονιδιακή διαφοροποίηση είναι σχετικά συχνή. Έχει παρατηρηθεί ότι η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να βελτιώσει την υγεία του ασθενή με αποτελεσματικό τρόπο σε σχέση με το κόστος (cost-effective). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι δε μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλα τα εμπορικά σκευάσματα (3).

Με βάση τα ως τώρα δεδομένα, μπορεί να θεωρηθεί ότι η χρήση της φαρμακογονιδιωματικής ενδεχομένως θα εξαπλωθεί και θα οδηγήσει σε μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης.

Φαρμακογονιδιωματική

Η φαρμακογονιδιωματική ορίζεται ως η γενετική αιτιολογία της διαφορικής ανταπόκρισης ενός ατόμου/ασθενούς σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή, με απώτερο σκοπό την επίτευξη εξατομικευμένης θεραπείας. Ο όρος φαρμακογενετική αναφέρεται στην αλληλεπίδραση ενός γονιδίου (συντά ένα εμπλέκεται στο μηχανισμό του φαρμάκου) με ένα φάρμακο ενώ η φαρμακογονιδιωματική είναι πιο ευρύς όρος και αναφέρεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκου και οποιουδήποτε γονιδίου ή πολλαπλών περιοχών του γονιδιώματος (4).

Η έρευνα στον τομέα της γενετικής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή πρόβλεψη εμφάνισης κάποιων ασθενειών, την εξατομίκευση της εξέτασης και κάποιες φορές την αποφυγή εκδήλωσης μιας ασθένειας. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, η γενετική μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση παθήσεων και στη συνέχεια στην εξατομίκευση της θεραπείας και τη στρατηγικής αντιμετώπισης της νόσου. Η πρόοδος που παρουσιάζει η εξατομικευμένη ιατρική βασίζεται στη γνώση του πώς ο γονότυπος ενός ασθενή επηρεάζει το φαινότυπό του. Χρησιμοποιώντας τις αρχές της εξατομικευμένης ιατρικής, οι ιατροί έχουν τη δυνατότητα να προχωρήσουν πέρα από τη λογική του «one size fits all», όπως ίσχυε στο παρελθόν, και να οδηγηθούν στη θεραπεία που είναι κατάλληλη για ξεχωριστές κατηγορίες ασθενών.

Γονίδια που σχετίζονται

Υπάρχουν αρκετά γονίδια υπεύθυνα για τις διαφορές στο μεταβολισμό των φαρμάκων και τη φαρμακευτική ανταπόκριση. Ανάμεσα στα πιο γνωστά είναι τα γονίδια του κυτοχρώματος P450 (CYP), που κωδικοποιούν τα ένζυμα που ελέγχουν τον μεταβολισμό περισσότερο από το 70% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Τα άτομα που παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις σε συγκεκριμένα CYP γονίδια συχνά δε μεταβολίζουν με τον ίδιο ρυθμό ή στον ίδιο βαθμό τα φάρμακα όπως η πλειοψηφία των ανθρώπων, και αυτό μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση με πολλούς τρόπους. Άλλα γονίδια που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την φαρμακευτική απόκριση κωδικοποιούν τους υποδοχείς για κανονιστικά μόρια όπως νευροδιαβιβαστές, ορμόνες, κυτοκίνες και παράγοντες αύξησης, και κυτταρικές πρωτεΐνες όπως ένζυμα, διαβιβαστές, φορείς, αντλίες ιόντων, δομικές πρωτεΐνες, και παράγοντες μεταγραφής. Διαφοροποιήσεις σε αυτά τα γονίδια μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ανταπόκριση και σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις μέσω της αδρανοποίησης, της αλληλεπίδρασης ή της ενεργοποίησης λάθος μηχανισμών, οι οποίοι πρέπει να λειτουργούν σωστά ώστε ο οργανισμός να ανταποκρίνεται κατάλληλα στη

φαρμακευτική αγωγή, ή μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που θα οδηγήσουν στη διακοπή λήψης του σκευάσματος (5).

Φάρμακα που η δράση τους επηρεάζεται από γονιδιακές διαφοροποιήσεις

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται φάρμακα που παρουσιάζουν μειωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα και/ή θέματα ασφάλειας σε ασθενείς με γενετικές διαφοροποιήσεις. Οι διαφοροποιήσεις αυτές συχνά καθιστούν το φάρμακο ανασφαλές και ακατάλληλο για αυτούς τους ασθενείς. Η λίστα περιλαμβάνει παραδείγματα φαρμάκων που επηρεάζονται από κληρονομικές γενετικές διαφοροποιήσεις και από διαφοροποιήσεις που εμφανίζονται και είναι παρούσες σε καρκινικούς ιστούς (2).

Πίνακας 1: Φάρμακα που η δράση τους επηρεάζεται από τη γονιδιακή διαφοροποίηση

Φάρμακο	Γονίδιο	Φάρμακο	Γονίδιο
Clopidogrel	CYP2C19	Azathiopurine	TPMT
Atomoxetine	CYP2D6	Irinotecan	UGT1A1
Codeine	CYP2D6	Cetuximab	EGFR
Tamoxifene	CYP2D6	Erlotinib	EGFR
Warfarin	CYP2C9, VKORC1	Imatinibmesylate	C-KIT
Abacavir	HLA-B*5701	Panatumumab	KRAS
Carbamazepine	HLA-B*1502	Trastuzumab	Her2/neu

Μεταβολικός φαινότυπος

Ο μεταβολικός φαινότυπος περιγράφει την ικανότητα του ασθενή να μεταβολίζει συγκεκριμένα φάρμακα και βασίζεται στον αριθμό και τον τύπο λειτουργικών αλληλουχιών συγκεκριμένων γονιδίων που φέρει ο ασθενής. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν συνήθως τα ένζυμα του CYP. Ο μεταβολικός φαινότυπος κυμαίνεται από «αργός», και χρησιμοποιείται για να περιγράψει ασθενείς με μικρή ή μη λειτουργική δραστηριότητα ενός επιλεγμένου CYP γονιδίου, σε «πολύ γρήγορο», που περιγράφει ασθενείς με αισθητά αυξημένη δραστηριότητα ενός επιλεγμένου CYP γονιδίου. Ανάλογα με τον τύπο της CYP γενετικής διαφοροποίησης που υπάρχει, τον μεταβολικό φαινότυπο του ασθενή και το είδος του φαρμάκου (ενεργός φαρμακολογικός παράγοντας, ανενεργό προφάρμακο), η θεραπευτική ανταπόκριση είναι συχνά σε χαμηλότερα από τα επιθυμητά επίπεδα (suboptimal).

Οι φτωχοί μεταβολίτες, για παράδειγμα, δε μπορούν να μεταβολίσουν επαρκώς συγκεκριμένα φάρμακα, οδηγώντας ενδεχομένως σε τοξικά επίπεδα του ενεργού φαρμάκου ή σε μειωμένη μετατροπή του προφαρμάκου σε ενεργό μεταβολίτη. Αντιθέτως, στους πολύ γρήγορους μεταβολίτες, το ενεργό φάρμακο απενεργοποιείται γρήγορα, προκαλώντας μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση, ενώ στην περίπτωση του προφαρμάκου, αυτό μεταβολίζεται πολύ γρήγορα δίνοντας προκαλώντας νωρίτερα την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος (5,6).

Ορισμένα φάρμακα μιμούνται την επίδραση των γενετικών διαφοροποιήσεων, προκαλώντας αλλαγές στο μεταβολικό φαινότυπο. Για παράδειγμα η κινιδίνη είναι αναστολέας της δράσης του CYP2D6. Επομένως, ένας ασθενής που λαμβάνει κινιδίνη θεωρείται αργός μεταβολίτης για το CYP2D6, όπως θα συνέβαινε με κάποιον που είναι φορέας της διαφοροποίησης μειωμένης δράσης για το CYP2D6. Επομένως, οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που απαιτούν τη δράση του CYP2D6, όπως είναι οι ατομοξετίνη, ταυτόχρονα με την κινιδίνη, δε θα τα μεταβολίζουν με τον ίδιο ρυθμό με τους υπόλοιπους ανθρώπους. Εκτός από τα φάρμακα, υπάρχουν και τροφές που μιμούνται της γενετικές διαφοροποιήσεις. Ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα είναι ο χυμός του γκρέιπφρουτ, που είναι αναστολέας του CYP3A4. Έτσι, άτομα που καταναλώνουν συχνά χυμό γκρέιπφρουτ και λαμβάνουν φάρμακα που

μεταβολίζονται στο CYP3A4, όπως η διαζεπάμη, θα παρουσιάζουν διαφορές στο ρυθμό μεταβολισμού (2).

ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός μιας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας (7)

Οι μέθοδοι για την οικονομική αξιολόγηση, και κυρίως η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-όφελους χρησιμοποιούνται ευρέως στις επιστήμες υγείας. Παρόλα αυτά, για τη φαρμακογονιδιωματική έχουν διεξαχθεί λίγες μελέτες μέχρι σήμερα.

Τα βασικά στάδια για τη διεξαγωγή μιας οικονομικής μελέτης είναι τα παρακάτω.

Στάδιο 1: Ορισμός του ζητήματος και του πλαισίου της μελέτης

Το ερώτημα πρέπει να είναι σαφές και περιεκτικό και να μπορεί να απαντηθεί.

Βιβλιογραφική έρευνα

Ορισμός πιθανών παρεμβάσεων, όπως οι προοπτικές της ανάλυσης για την πολιτεία (κοινωνικές υπηρεσίες, ασφαλιστικά ταμεία), ορισμός του πληθυσμού (συμπεριλαμβανομένου και του επιπολασμού της νόσου ή της μετάλλαξης), ορισμός του χρονικού ορίζοντα ώστε να περιλαμβάνει όλες τις μελλοντικές επιδράσεις των παρεμβάσεων

Στάδιο 2: εκτίμηση κόστους, ωφέλειας/επιδράσεων, και αποτελέσματος

Καθορισμός της βάσης δεδομένων και του τύπου του μοντέλου που θα εφαρμοσθεί.

Εκτιμήσεις για το κόστος, το όφελος και τα αποτελέσματα

Προσαρμογή του κόστους με το όφελος σε σχέση με το χρόνο

Περιγραφή του εννοιολογικού μοντέλου χρησιμοποιώντας ένα διάγραμμα ροής για τη λήψη αποφάσεων

Στάδιο 3: υπολογισμός και παρουσίαση αποτελεσμάτων

Υπολογισμός και παρουσίαση των πρώιμων αποτελεσμάτων

Διεξαγωγή ανάλυσης ευαισθησίας για να εκτιμηθεί η επίδραση της αλλαγής των εισερχόμενων δεδομένων και του μοντέλου.

Στάδιο 4: επεξήγηση αποτελεσμάτων και ένταξη τους στο πλαίσιο της μελέτης.

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας παρέχει ένα ποσοτικοποιημένο πλαίσιο για την εκτίμηση των πολύπλοκων και συχνά αντικρουόμενων μηχανισμών που εμπλέκονται στην αξιολόγηση της φαρμακευτικής περίθαλψης. Βοηθάει να διασφαλιστεί ότι τόσο το κόστος όσο και οι επιδράσεις που προέρχονται από τη θεραπευτική παρέμβαση έχουν εκτιμηθεί επαρκώς. Η χρήση των μελετών κόστους-όφελους έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης αύξησης της θεραπευτικής δαπάνης και της επιθυμίας να παρέχεται η βέλτιστη θεραπεία με το χαμηλότερο κόστος (3).

Στον τομέα της περίθαλψης χρησιμοποιούνται διάφοροι τύποι οικονομικής αξιολόγησης: ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (cost-minimization), κόστους-αποτελέσματος (cost-consequences), κόστους-όφελους (cost-benefit), κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness) και κόστους-χρησιμότητας (cost-utility). Αυτές οι μελέτες διαφέρουν κυρίως στον τρόπο που υπολογίζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όπως οι μονάδες, ο αριθμός και η σοβαρότητα των ιατρικών συμβάντων, η ποιότητα του προσδόκιμου ζωής. Παρόλο που η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας είναι ένα συγκεκριμένο είδος οικονομικής αξιολόγησης, ο όρος χρησιμοποιείται ευρέως για να αναφέρεται σε όλα τα είδη οικονομικής αξιολόγησης της ιατρικής περίθαλψης. Η πιο αποδεκτή ανάλυση είναι αυτή του κόστους-χρήσης, και ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι επειδή έχει ως μέτρο τα οφέλη που έχει ο ασθενής (ποιότητα ζωής) και επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών παρεμβάσεων. Σε επίσημες αναλύσεις κόστους-

χρησιμότητας, το κόστος του χρόνου του θεράποντα ιατρού, ο χρόνος που χάνει ο ασθενής από τη δουλειά του, το συνολικό κόστος περίθαλψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής καθώς και η ποιότητα ζωής του ασθενή αλλά και της οικογένειάς του, λαμβάνονται υπ' όψη (7). Είναι επίσης σημαντικό η παρέμβαση να συγκρίνεται με τις σύγχρονες ιατρικές πρακτικές σε μια incremental ανάλυση. Ο incremental λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER: incremental cost-effectiveness analysis) ορίζεται ως:

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

Όπου C_2 και E_2 είναι το κόστος και η αποτελεσματικότητα της νέας παρέμβασης και C_1 και E_1 είναι το κόστος και η αποτελεσματικότητα της καθιερωμένης θεραπείας. Οι ιατρικές παρεμβάσεις θεωρούνται αποτελεσματικές σε σχέση με το κόστος όταν παρέχουν θεραπευτικά πλεονεκτήματα με κόστος συγκρίσιμο με τις κοινά αποδεκτές θεραπείες. Ένας γενικός κανόνας είναι ότι παρεμβάσεις που δίνουν 1 ποιοτικό χρόνο ζωής (QALY (1) ισοδύναμο με 1 χρόνο απόλυτης υγείας) για λιγότερο από 50.000\$ θεωρούνται αποτελεσματικές σε σχέση με το κόστος, όσες στοιχίζουν 50.000 με 100.000\$ για κάθε ποιοτικό χρόνο ζωής είναι υπό εξέταση αποτελεσματικές σε σχέση με το κόστος ενώ για κόστος μεγαλύτερο από 100.000\$ ανά χρόνο δε θεωρούνται αποτελεσματικές.

Το κόστος-αποτελεσματικότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται στην περίθαλψη ελέγχεται από σημαντικούς παράγοντες: το κόστος και την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης, τη θνητότητα και τη θνησιμότητα της νόσου, το κόστος θεραπείας και τις συνέπειες του. Στη συνέχεια συνοψίζονται οι παράγοντες αυτοί σε σχέση με τη φαρμακογονιδιωματική.

Το κόστος του γενετικού ελέγχου περιλαμβάνει πολύ περισσότερα, πέρα από το κόστος της εξέτασης μεμονωμένα. Επιπλέον επισκέψεις, συμβουλές σε θέματα γενετικής, επιπλέον διαγνωστικές μέθοδοι είναι αρκετά σημαντικές και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη. Οι εξετάσεις που έχουν άμεση εφαρμογή κατά την περίθαλψη του ασθενή είναι πιο επαρκείς σε σχέση με άλλες που απαιτούν επιπλέον επισκέψεις. Γενικά, οι παρεμβάσεις που χρεώνονται μια μόνο φορά προσφέρουν μακροπρόθεσμα οφέλη, όπως οι ανοσολογικές μελέτες, είναι πιο οικονομικές και πιο αποτελεσματικές σε σχέση με το κόστος. Η φαρμακογονιδιωματική αρκετές φορές εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία. Πράγματι, ένα από τα πλεονεκτήματα των γενετικών ελέγχων στην πρόβλεψη της φαρμακευτικής ανταπόκρισης είναι ότι η πληροφορία μπορεί να χρησιμοποιηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενή. Η πιθανή μελλοντική χρήση των πληροφοριών, που προέρχονται από το γενετικό έλεγχο, σε άλλες περιπτώσεις αντισταθμίζει το συνολικό κόστος της εξέτασης. Αυτό είναι πολύ πιθανό να συμβεί όταν η γενετική διαφοροποίηση επηρεάζει περισσότερο από ένα φάρμακο, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των μεταβολικών ενζύμων του P450.

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει το κόστος είναι και ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της εξέτασης και τη λήψη αποτελεσμάτων. Σε περιπτώσεις όπως μια οξεία φλεγμονή, η καθυστέρηση των αποτελεσμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές. Αντίθετα, στην ογκολογία, η διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων σε διάστημα μιας εβδομάδας θα έχει ελάχιστη επίδραση στην έκβαση του συνολικού κόστους θεραπείας.

Τα γενετικά τεστ για την ανίχνευση πολυμορφισμού των γονιδίων είναι αρκετά ακριβή, με ευαισθησία και ακρίβεια που φτάνει κοντά στο 99% όταν χρησιμοποιούνται απευθείας αλληλουχίες. Ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο σχετίζεται ο γονότυπος με τον κλινικό φαινότυπο είναι εξίσου σημαντικός. Ο βαθμός της φαινοτυπικής έκφρασης του γενετικού πολυμορφισμού είναι γνωστός και ως διεισδυτικότητα των γονιδίων. Έτσι, γονίδια με υψηλή διεισδυτική ικανότητα είναι καλύτεροι «υποψήφιοι» για να χρησιμοποιηθούν σε φαρμακογονιδιωματικές μελέτες κόστους-αποτελέσματος.

¹ «ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής» (QALYs, Quality-Adjusted Life Years)

Οι μελέτες μπορεί να βασίζονται είτε σε φαρμακοδυναμικά είτε σε φαρμακοκινητικά κριτήρια. Η αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών αντισταθμίζει το κόστος της εξέτασης και είναι επωφελές για τον ασθενή. Επομένως, φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος, που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές και ζημιογόνες ανεπιθύμητες ενέργειες και έχουν σημαντική ενδοατομική διακύμανση, είναι καλύτεροι υποψήφιοι σε μελέτες με φαρμακοκινητικά κριτήρια. Από την άλλη πλευρά, η χρήση φαρμακοδυναμικών κριτηρίων θα είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος σε ακριβές και μακροχρόνιες θεραπείες ή για φάρμακα που απευθύνονται σε γενετικά αναγνωρίσιμους υποπληθυσμούς.

Η αύξηση του κόστους-όφελους της φαρμακογονιδιωματικής κατά την πρόβλεψη της τοξικότητας ή της αποτελεσματικότητας εξαρτάται από τη δυνατότητα ακριβούς εξέτασης του ασθενή για εμφάνιση τοξικών επιδράσεων και ελέγχου της φαρμακευτικής ανταπόκρισης και την εξατομίκευση της θεραπείας αναλόγως. Για τον έλεγχο των τοξικών επιπέδων χρησιμοποιούνται τα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα, ενώ για τη μέτρηση της φαρμακευτικής ανταπόκρισης σε χρόνιες παθήσεις χρησιμοποιούνται δείκτες όπως η αρτηριακή πίεση στην υπέρταση, τα επίπεδα λιπιδίων στην υπερχοληστερολαιμία, το σάκχαρο στο διαβήτη. Όταν υπάρχουν γρήγοροι, οικονομικοί και αξιόπιστοι τρόποι για την παρακολούθηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος η φαρμακογονιδιωματική δεν αυξάνει σημαντικά το όφελος. Αντίθετα, η φαρμακογονιδιωματική θα είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος σε παθήσεις που η παρακολούθηση της φαρμακευτικής ανταπόκρισης και της εξέλιξης της νόσου είναι δύσκολη.

Τέλος, το κόστος-όφελος στις περιπτώσεις των προληπτικών σαρωτικών ελέγχων, όπως είναι και περίπτωση της φαρμακογονιδιωματικής, εξαρτάται από το πόσο διαδεδομένη είναι η νόσος. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, σημαντικός παράγοντας είναι η συχνότητα διαφοροποίησης της αλληλουχίας στον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο έλεγχος διαφοροποιημένων αλληλουχιών που δεν εμφανίζονται συχνά θα είναι αποτελεσματικός σε σχέση με το κόστος μόνο στην περίπτωση που τα κλινικά και οικονομικά πλεονεκτήματα από την ταυτοποίηση των ασθενών με τη διαφοροποιημένη αλληλουχία είναι πολύ σημαντικά (3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι Veenstra και Higashito 2000, στην προσπάθεια εκτίμησης του κόστους-όφελους της φαρμακογονιδιωματικής, όρισαν ένα πλαίσιο κριτηρίων: τη σοβαρότητα του κλινικού αποτελέσματος, τη δυνατότητα παρακολούθησης της φαρμακευτικής ανταπόκρισης, τη σχέση γονότυπου-φαινότυπου, τα χαρακτηριστικά προσδιορισμού, και τη συχνότητα διαφοροποίησης της αλληλουχίας. Τα κριτήρια αυτά, πριν να χρησιμοποιηθούν σε επίσημες μελέτες κόστους-όφελους, αποτελούν χρήσιμες ενδείξεις σχετικά με το ποιες παρεμβάσεις διασφαλίζουν μια πλήρη και αποτελεσματική ως προς το κόστος ανάλυση. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης, που θα είναι πιο πιθανό να οδηγήσουν σε κλινικά χρήσιμες και οικονομικά αξιόπιστες παρεμβάσεις στην περίθαλψη του ασθενή.

Τα αποτελέσματα της μελέτης τους, βασιζόμενα σε φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά κριτήρια, αναλύονται στη συνέχεια (3).

Φαρμακοδυναμικά κριτήρια

Καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι Kuivenhovenetal (8) μελέτησαν τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στη διαφοροποίηση της αλληλουχίας του ενζύμου cholesteryestertransferprotein (CETP), ενός ενζύμου που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης, με την ανταπόκριση στη χορήγηση πραβαστατίνης. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η φαρμακευτική ανταπόκριση, που

υπολογίζεται από τη μέτρηση της εσωτερικής διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων, σχετίζεται με το CETP γονότυπο και όχι με τα επίπεδα λιπιδίων. Επομένως, τα φαρμακευτικά αποτελέσματα μπορεί να είναι προβλέψιμα με βάση το CETP γονότυπο και όχι τα επίπεδα των λιπιδίων που είναι ο δείκτης που μετράται.

Σύμφωνα με το πλαίσιο κριτηρίων που έθεσαν οι Kuivenhonenetal παρατηρείται ότι η εφαρμογή του θα είχε πολλές προοπτικές. Παρόλο που το αποτέλεσμα της χορήγησης πραβαστατίνης σε ένα ασθενή που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία θα είναι αρχικά η υπερλιπιδαιμία για ένα δυο μήνες, που ουσιαστικά είναι χαμηλού κινδύνου, το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό της αλληλεπίδρασης γονιδίου-φαρμάκου είναι ότι το αποτέλεσμα δε σχετίζεται με τα επίπεδα λιπιδίων. Επομένως, η χρήση κλασικών μεθόδων ελέγχου θα είναι προβληματική και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (έμφραγμα ή θάνατος) δε θα είναι μόνο σοβαρά από κλινικής άποψης αλλά και δαπανηρά. Ο γονότυπος που δεν ανταποκρίνεται είναι σχετικά υψηλός, 16%, αλλά περεταίρω μελέτες απαιτούνται ώστε να τεκμηριωθεί η σχέση και να εκτιμηθεί η με το κλινικό αποτέλεσμα.

Μολυσματικές παθήσεις

Η χρήση γονιδιακού ελέγχου για την ταυτοποίηση του γονότυπου του ιού κατά την θεραπεία της ηπατίτιδας C με ιντερφερόνη και ριμπιβιρίνη (συνδυαστική θεραπεία) είναι ένα καλό παράδειγμα εφαρμογής φαρμακοδυναμικών κριτηρίων. Παρόλο που εξετάζεται το γονιδίωμα του ιού και όχι του ασθενή, πολλές κλινικές και οικονομικές εφαρμογές μοιάζουν. Εν συντομία, ασθενείς με πιο virulent ιικό γονότυπο (γονότυπος 1) ανταποκρίνονται καλύτερα σε αγωγή διάρκειας 48 σε σχέση με αγωγή 24 εβδομάδων, ενώ ασθενείς χωρίς γονότυπο 1 ανταποκρίνονται το ίδιο σε θεραπεία είτε 24 ή 48 εβδομάδων (3). Είναι αποτελεσματικό ως προς το κόστος να μελετάται ο ιικός γονότυπος και να προσαρμόζεται η διάρκεια θεραπείας σε αυτόν; Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες είναι. Η μελέτη των Younossietal απέδειξε ότι πιο αποτελεσματική μέθοδος σε σχέση με το κόστος είναι η γονιδιακή μελέτη. Σε μια άλλη, ξεχωριστή μελέτη αποδείχτηκε ότι η γονιδιακή μελέτη εξοικονόμησε 750\$ ανά ασθενή χωρίς να υπάρξει μείωση στην αποτελεσματικότητα σε σχέση με μια 12μηνιαία εμπειρική θεραπεία και πρόσθεσε 0,33 QALY's ανά ασθενή σε σύγκριση με 6μηνιαία εμπειρική θεραπεία και λόγο ICER 3.500%/QALY (22). Επομένως, η χρήση της φαρμακογονιδιωματικής οδηγεί σε παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς αλλά με τρόπο αποτελεσματικό σε σχέση με το κόστος. Η εφαρμογή του γενετικού ελέγχου σε αυτή την περίπτωση είναι αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος για πολλούς λόγους: η 6μηνιαία χορήγηση θεραπείας ενώ δεν είναι απαραίτητη είναι ακριβή, η αποτυχία επίτευξης του επιθυμητού αποτελέσματος οδηγεί σε αύξηση της μελλοντικής θνησιμότητας και θνητότητας και κοστίζει ακριβώς, η πρόβλεψη σταθεροποιημένου αποτελέσματος είναι δύσκολο να γίνει με άλλο τρόπο και ο επιπολασμός του γονότυπου 1 είναι υψηλός, 60% (9).

Η εκτίμηση του ιικού γονότυπου μπορεί να είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη στην εξατομίκευση των θεραπευτικών συνδυασμών στην HIVλοίμωξη. Σε αρκετές μελέτες υποστηρίζεται ότι η μελέτη του HIV γονότυπου στην ανοχή στους αναστολείς πρωτεάσης, μετά από αποτυχία της θεραπείας, είναι αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος (3).

Με βάση τα έως τώρα δεδομένα, φαίνεται ότι ο γενετικός έλεγχος στις μολυσματικές παθήσεις θα είναι μια αποτελεσματική εφαρμογή της γονιδιωματικής ως προς το κόστος. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για τα καρκινικά κύτταρα στην ογκολογία και τα εξατομικευμένα θεραπευτικά σχήματα.

Φαρμακοκινητικά κριτήρια

Στον τομέα της φαρμακοκινητικής έχει γίνει εκτενέστερη έρευνα σε σχέση με τα φαρμακοδυναμική και το ρόλο τους στη φαρμακογονιδιωματική. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η γενετική διαφοροποίηση πολλών ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό ευθύνεται για το διαφορές που παρουσιάζονται στην φαρμακευτική απόκριση από άτομο σε άτομο.

Βαρφαρίνη (10,11)

Η αντιθρομβωτική βαρφαρίνη παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα στη φαρμακευτική απόκριση που μπορεί να βασίζεται είτε στη νόσο, είτε τη διατροφή ή ακόμα και σε αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Ωστόσο, ο κύριος λόγος είναι ο πολυμορφισμός που παρουσιάζουν τα ένζυμα που μεταβολίζουν τη βαρφαρίνη, στο κυτόχρωμα P450, και κυρίως το ένζυμο CYP2C9. Άτομα με μειωμένη δράση του ενζύμου CYP2C9 έχουν περισσότερες πιθανότητες να υποστούν αιμορραγικά επεισόδια και απαιτείται η δόση εφόδου σε αυτές τις περιπτώσεις να είναι μικρότερη και να γίνεται συχνά μέτρηση των επιπέδων βαρφαρίνης στο αίμα. Οι γενετικές πληροφορίες ωστόσο μπορεί να βοηθήσουν το γιατρό να προσαρμόσει τη δόση έναρξης.

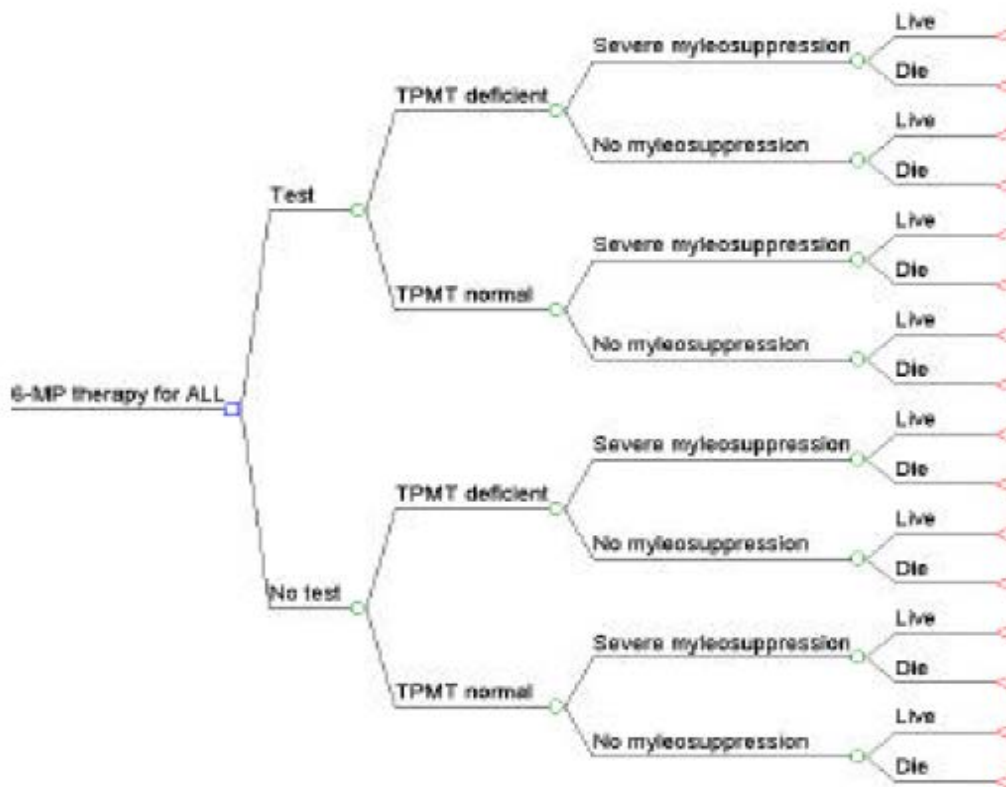
Ο επιπολασμός των ετερόζυγων είναι σχετικά υψηλός, περίπου 30%, αλλά ασθενείς με μηδενικό αλληλόμορφο εμφανίζονται σπάνια (1%). Επιπλέον, σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια παρατηρούνται σπάνια σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή γιατί κατά τη θεραπεία με βαρφαρίνη υπάρχει στενή παρακολούθηση και παράλληλα εξατομίκευση της δόσης. Οι γενετικοί έλεγχοι θεωρητικά θα διευκόλυναν τη διεργασία αυτή με αποτελεσματικό τρόπο σε σχέση με το κόστος. Ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η εξέταση των ασθενών για το CYP2C9 γονότυπο θα έχει ωφέλιμη σε σχέση με το κόστος, για αυτό θα πρέπει να γίνουν επιπλέον επιδημιολογικές μελέτες για να εξεταστεί η σχέση ανάμεσα στο γονότυπο CYP2C9 και τον κίνδυνο αιμορραγικού επεισοδίου.

Λευχαιμία στα παιδιά (9)

Ο πολυμορφισμός του ενζύμου θειοπουρίνη S-μεθυλτρανσφεράσης (TPMT), παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του αντιλευχαιμικού παράγοντα 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής αναιμίας (ΟΛΛ) στα παιδιά. Το TPMT είναι υπεύθυνο για την αδρανοποίηση της 6-MP, και έλλειψη του σχετίζεται με σοβαρή αιμοποιητική τοξικότητα όταν στους ασθενείς χορηγείται η ίδια τυποποιημένη δόση.

Επειδή οι επιπτώσεις της υπερδοσολογίας 6-MP είναι σοβαρές, αλλά και λόγω της σπουδαιότητας του συνολικού κόστους θεραπείας της ΟΛΛ, ο έλεγχος των παιδιών για να διαπιστωθεί ο γονότυπος για το TPMT πριν την έναρξη της θεραπείας αποτελεί ένα από τα καλύτερα παραδείγματα της φαρμακογονιδιωματικής.

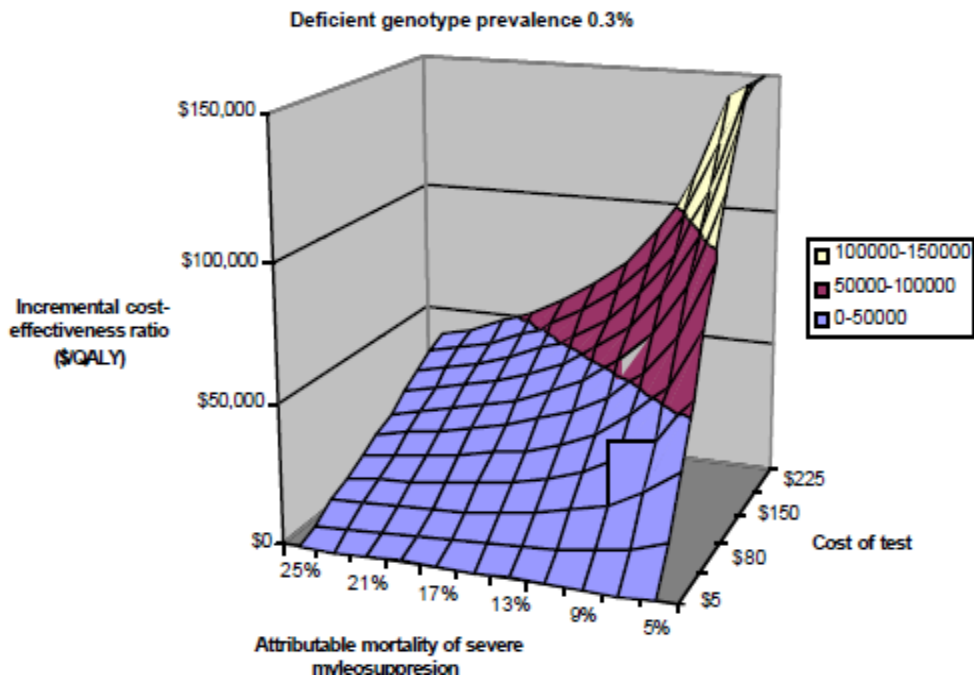
Οι Veenstraetal ανέπτυξαν ένα απλοποιημένο αναλυτικό μοντέλο για τη λήψη αποφάσεων ώστε να εκτιμηθεί το πιθανό κόστος-όφελος από το γενετικό έλεγχο των παιδιών πριν τη χορήγηση 6-MP. Η ανάλυση της απόφασης (decisionanalysis) παρέχει μια ποσοτικοποιημένη μέθοδο αξιολόγησης των αποφάσεων και μπορεί να ενσωματώσει πληροφορίες από πολλές πηγές (12). Όπως φαίνεται και από το σχήμα (Σχήμα 1), τα παιδιά είτε εξετάζονται ως προς το γονότυπο και η δόση της 6-MP τροποποιείται αναλόγως, είτε η χορήγηση γίνεται εμπειρικά με βάση την κανονικοποιημένη δόση. Μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή αιμοποιητική τοξικότητα, που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Η πιθανότητα εμφάνισης αιμοποιητικής τοξικότητας εξαρτάται από το γονότυπο και από τον εάν ο γονότυπος ήταν γνωστός και η δόση είχε τροποποιηθεί αναλόγως. Εξετάζοντας τις κλινικές περιπτώσεις και το κόστος τους με βάση την πιθανότητα εμφάνισης, μπορούμε να καθορίσουμε τη στρατηγική που θα οδηγήσει στο καλύτερο αποτέλεσμα σε σχέση με το κόστος.



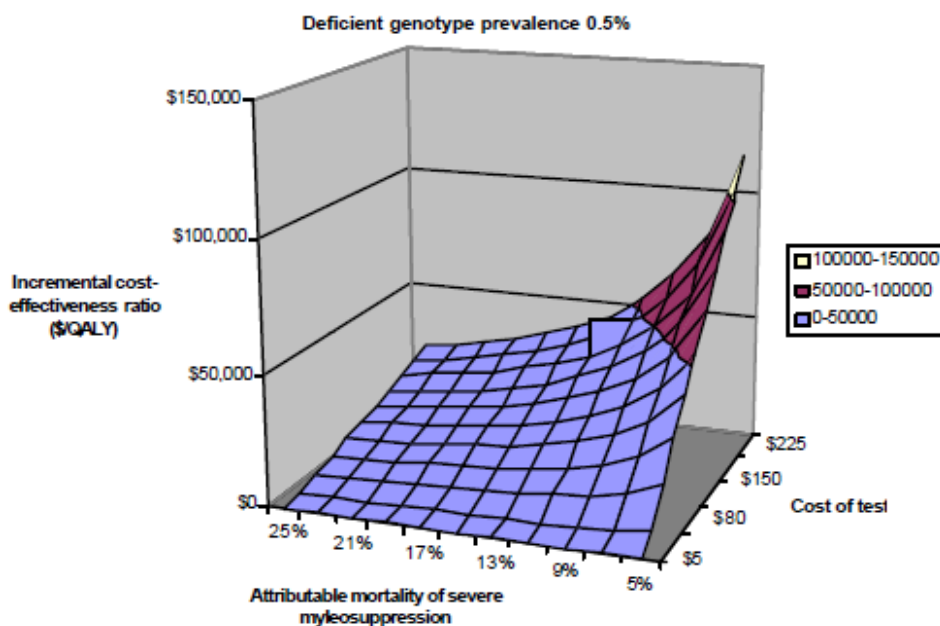
Σχήμα 1: Μοντέλο αποφάσεων για την εκτίμηση της υποθετικής αποτελεσματικότητας σε σχέση με το κόστος του γονοτυπικού ελέγχου του TPMT κατά τη θεραπεία με 6-MP σε παιδιά με ΟΛΛ.

Θεωρήθηκε η ακόλουθη περίπτωση, ως περίπτωση αναφοράς: οι ασθενείς που δεν πεθαίνουν από μυελοκαταστολή είχαν προσδόκιμο ηλικίας 10 QALY's, το κόστος θεραπείας της μυελοκαταστολής ήταν 5.000\$ και η πιθανότητα εμφάνισης μυελοκαταστολής ήταν 90% για ασθενείς που δεν ελέγχθηκαν και 10% για ασθενείς που ελέγχθηκαν γενετικά. Οι παράμετροι ποίκιλαν στο βαθμό ευαισθησίας, το κόστος του τεστ από 5\$ έως 250\$, η θνητότητα λόγω μυελοκαταστολής από 5 έως 25% και ο επιπολασμός των ασθενών με ελλειπή γονότυπο για το TPMT 0,3%, 0,5% και 1,0%. Αυτές οι τρεις παράμετροι είναι αντιπροσωπευτικές των τριών διαστάσεων που επηρεάζουν το κόστος-όφελος της φαρμακογονιδιωματικής: οικονομικό (κόστος της εξέτασης), γενετικό (συχνότητα πολυμορφισμού) και κλινικό (θνητότητα από μυελοκαταστολή).

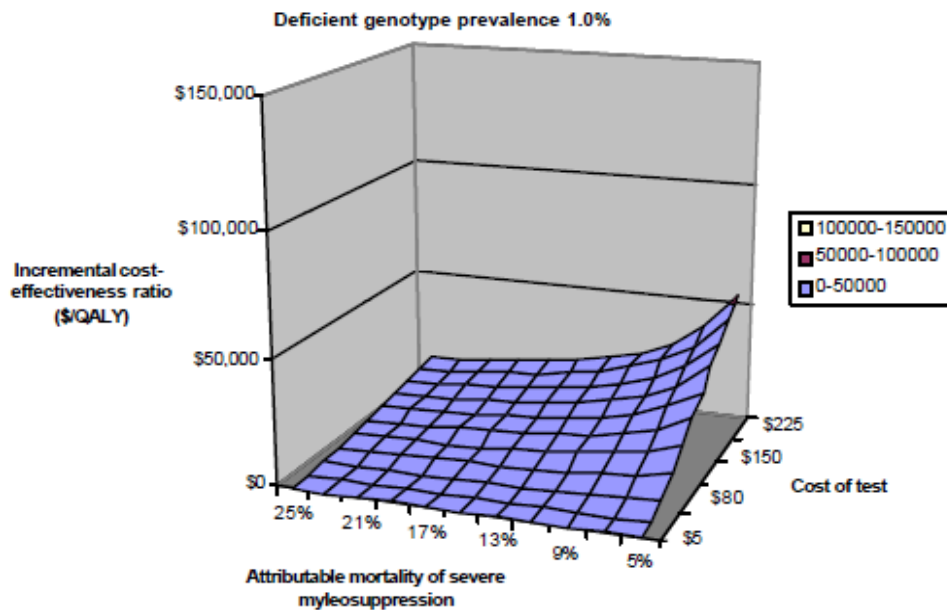
Από το σχήμα (Σχήμα 2) παρατηρείται εμφανώς ότι η διαφοροποίηση των αλληλόμορφων γονιδίων έχει σημαντική επίδραση στο κόστος-όφελος. Όταν η συχνότητα αλληλόμορφης αλληλουχίας είναι 1,0% το κόστος-όφελος του γενετικού ελέγχου πέφτει πιο κάτω από το σύνηθες σημείο αποκοπής 50.000\$/QALY. Μειώνοντας τη συχνότητα στο 0,5% υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ο έλεγχος να μην είναι αποτελεσματικός ως προς το κόστος. Τέλος, συχνότητα 0,3% που αντιστοιχεί στην πραγματική συχνότητα του αλληλόμορφου γονότυπου για το TPMT, το κόστος-όφελος του γενετικού ελέγχου δεν είναι εμφανές. Στην περίπτωση αυτή, το κόστος του τεστ έχει σημαντική επίδραση στο λόγο του κόστους-όφελους επειδή, κατά μέσο όρο, θα πρέπει να ελεγχθούν περίπου 300 παιδιά για να εξακριβωθεί αν έχουν έλλειψη του TPMT. Επιπλέον, σε αύξηση της επακόλουθης θνητότητας από μυελοκαταστολή (πχ 20%) ο γενετικός έλεγχος είναι αποτελεσματικός σε σχέση με το κόστος για όλες τις υποθετικές περιπτώσεις. Από την απλή αυτή ανάλυση προκύπτει ότι ο γενετικός έλεγχος των παιδιών που με οξεία λεμφοβλαστική αναιμία πριν τη χορήγηση 3-μερκαπτοπουρίνης μπορεί να είναι αποτελεσματικός ως προς το κόστος.



Σχήμα 2α: Επίδραση του κόστους του γενετικού ελέγχου και της σοβαρότητας του κλινικού αποτελέσματος στην υποθετική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του γονιδιακού ελέγχου TPMT, όταν ο επιπολασμός των ασθενών με ελλιπή γονότυπο για το TPMT 0,3%.



Σχήμα 2β: Επίδραση του κόστους του γενετικού ελέγχου και της σοβαρότητας του κλινικού αποτελέσματος στην υποθετική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του γονιδιακού ελέγχου TPMT, όταν ο επιπολασμός των ασθενών με ελλιπή γονότυπο για το TPMT 0,5%.



Σχήμα 2γ: Επίδραση του κόστους του γενετικού ελέγχου και της σοβαρότητας του κλινικού αποτελέσματος στην υποθετική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του γονιδιακού ελέγχου TPMT, όταν ο επιπολασμός των ασθενών με ελλιπή γονότυπο για το TPMT 1,0%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι σαφές ότι η χρήση της φαρμακογονιδιοματικής στην εξατομίκευση της φαρμακευτικής θεραπείας θα έχει τόσο κλινικά όσο και οικονομικά οφέλη. Παρόλα αυτά, τα οφέλη μπορεί να αντισταθμίζονται από το επιπλέον κόστος του γενετικού ελέγχου, που θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς για να εφαρμοστεί μόνο σε λίγους. Από μελέτες φάνηκε ότι η φαρμακογονιδιοματική μπορεί να είναι αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος μόνο σε συγκεκριμένους συνδυασμούς ασθένειας, φαρμάκου, γονιδίων και χαρακτηριστικών του τεστ, και ότι το κόστος-όφελος πρέπει να εκτιμάται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

Στο μέλλον προβλέπεται ότι οι αρχές της φαρμακογονιδιοματικής θα βρίσκουν εφαρμογή σε φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη και μεγάλη μεταβλητότητα στην ανταπόκριση, σε φάρμακα στα οποία είναι δύσκολο να υπολογίζεται η ανταπόκριση, και σε μοριακές διαγνώσεις ασθενειών, κυρίως στον τομέα γενετικών subtyping ασθενειών. Η ογκολογία θα αποτελέσει ένα από τα καταλληλότερα πεδία για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιοματικής λόγω της μεγάλης τοξικότητας και των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και τη σοβαρότητα των κλινικών αποτελεσμάτων.

Το κόστος-όφελος της φαρμακογονιδιοματικής, με βάση φαρμακοδυναμικά κριτήρια, σε χρόνιες παθήσεις, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστεριναιμία, εξαρτάται από ένα πολύ σημαντικό παράγοντα, την αξιοπιστία του surrogate marker που χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η πορεία της νόσου και η φαρμακευτική ανταπόκριση (13).

Η φαρμακογονιδιοματική μπορεί να μην είναι αποτελεσματική για παθήσεις όπως η υπέρταση, όπου εξατομίκευση της δόσης του φαρμάκου αποτελεί ήδη κομμάτι της εφαρμοζόμενης πρακτικής-μέσω της παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης προσαρμόζεται η δόση και επιλέγεται το φάρμακο. Από την άλλη πλευρά μπορεί να είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος σε παθήσεις όπως το άσθμα, όπου τα αποτελέσματα μιας κρίσης είναι οξεία και κοστίζουν (πχ. Εισαγωγή στο νοσοκομείο) και ο έλεγχος των συμπτωμάτων μπορεί να γίνει με διεργασίες δοκιμής και λάθους. Παθήσεις όπως η νόσος Alzheimer, η κατάθλιψη, είναι επίσης πιθανοί υποψήφιοι καθώς ο έλεγχος της ανταπόκρισης στο φάρμακο είναι δύσκολο να γίνει και

κοστίζει αρκετά. Καθώς αυξάνεται συνεχώς ο αριθμός εναλλακτικών φαρμάκων, η φαρμακογονιδιωματική θα είναι πολύ σημαντική για την επιλογή του καταλληλότερου.

Με βάση το γονότυπο μπορούν να αναπτυχθούν φαρμακοτεχνικά σκευάσματα που θα προορίζονται για συγκεκριμένο ασθενή. Τέτοιου είδους σκευάσματα είναι πιθανό να μην έχουν περάσει επιτυχώς τους κανονιστικούς ελέγχους λόγω εμφάνισης παρενεργειών σε κάποιους ασθενείς, ωστόσο μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικά σε σχέση με το κόστος όταν χορηγούνται σε συγκεκριμένο πληθυσμό.

Οι Lichteretal (14) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής είναι αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος «κάποιες φορές» και ότι ίσως αν είναι πιο αποτελεσματική κυρίως σε χρόνιες παθήσεις, εφόσον με αυτό τον τρόπο θα αποφεύγεται η χορήγηση περιττής θεραπείας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι Veenstraetal (**Σφάλμα! Άγνωστη παράμετρος αλλαγής.**) θεωρούν ότι σε χρόνιες παθήσεις η εφαρμογή θα είναι επωφελής μόνο όταν δεν υπάρχουν πιστοποιημένα μέσα μέτρησης του φαρμακευτικού αποτελέσματος. Οι ίδιοι αναφέρουν ότι σε οξείες παθήσεις ίσως δεν είναι εφαρμόσιμη γιατί ο συμψηφισμός του κόστους θα είναι χαμηλός. Αντιθέτως, θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε οξείες καταστάσεις μόνο στην περίπτωση που η έκβαση της νόσου ή οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου είναι σοβαρές. Οι Lichteretal αναφέρονται και στην προθυμία της πολιτείας να πληρώσει για την εξατομικευμένη φαρμακευτική θεραπεία.

Ο Riouxl (15) κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα με τους Veenstraetal. Συμπέρανε ότι η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να εφαρμοστεί καλύτερα σε παθήσεις απειλητικές για τη ζωή, ή σε χρόνιες παθήσεις για τις οποίες η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι δύσκολο να προσδιορισθεί. Επίσης, διευκρίνισε τη σημασία του πολυμορφισμού στη φαρμακογονιδιωματική.

Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης των Veenstraetal είναι ότι η απαίτηση για το γενετικό έλεγχο ενδέχεται να μη συσχετίζεται αρκετά με το κόστος-όφελος. Επιπλέον, η τιμή των γενετικών τεστ και των φαρμάκων που αναπτύσσονται για γενετικά ειδικούς υποπληθυσμούς μπορεί να μην είναι ωφέλιμα σε σχέση με το κόστος. Οι αναλύσεις κόστους αποτελεσματικότητας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πηγή πληροφόρησης για την κατανομή των πόρων σε επίπεδο πληθυσμού. Οι αποφάσεις σχετικά με την εξατομίκευση της θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνουν και την ατομική επιλογή του ασθενή για το αν θα κάνει το γενετικό έλεγχο. Υπάρχουν ακόμα και ηθικά διλήμματα σχετικά με την εφαρμογή του γενετικού τεστ, όπως προσωπικά δεδομένα που μπορεί να συνδέονται με την ασφάλεια ζωής, την εργασία.

Συνοψίζοντας, η φαρμακογονιδιωματική έχει πολλές δυνατότητες να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φαρμακευτικής θεραπείας. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της θα έχουν καλή σχέση κόστους-όφελους για συγκεκριμένους συνδυασμούς παθήσεων, γονιδίων, φαρμάκου, χαρακτηριστικών του γενετικού ελέγχου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Collins FS: The future of personalizes medicine, NIH Medline Plus, 2010, 5: 2-3.
2. American Medical Association, Arizona CERT, Critical Path institute, 2-12.
- 3.Veenstra DL, Higashi MK: Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics, AAPS Pharmsci, 2000: 1-11.
- 4.Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: Translating functional genomics into therapeutics, Science, 1999, 286:487-491.
- 5.Μαχαίρας Π, Ρέππας Χ: Βιοφαρμακευτική,1997: 267.
- 6.Belle DJ, Singh H: Genetic factors in drug metaboilism, Am Fam Physician, 2008, 77 (11)1553-1560.

7. Phillips KA et al: An introduction to cost-effectiveness and cost-benefit analysis of pharmacogenomics, *Pharmacogenomics*, 2003, 4 (3) 231-239.
8. Kuivenhoven et al: The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis, *N Engl J Med*, 1998, 338: 86-93.
9. Veenstra DL, Tran C, Lum B et al: The cost-effectiveness of genetic screening and combination therapy for hepatitis C. Paper, presented at: Drug Information Association 2nd Annual Workshop on Pharmaceutical Outcomes Research; May 11-12, 2000; Seattle, Washington.
10. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, et al: Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics*, 1994;4:39-42.
11. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al: Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 1999;353:717-719.
12. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD et al: Primer on medical decision analysis: Part 1—Getting started. *Med Decis Making*, 1997, 17:123-125.
13. Temple R: Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA*. 1999, 282:790-795.
14. Lichter JB, Kurth JH. The impact of pharmacogenetics on the future of healthcare. *Curr Opin Biotechnol*. 1997, 8:692-695.
15. Rioux PP: Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst, Pharm*. 2000, 57:887-898.

Γενόσημα φάρμακα – Από τη θεωρία στην κλινική πράξη

N. Αλεβιζόπουλος¹, A. Λασκαράκης²

¹ Παθολόγος-Ογκολόγος, ² Ειδικευόμενος,
Ογκολογικό τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:

Νεκτάριος Αλεβιζόπουλος

Τηλ.: 2132041823

E-mail: nalevizopoulos@gmail.com

Περίληψη

Η διείσδυση των γενοσήμων φαρμάκων στο χώρο της υγείας στις μέρες μας οφείλεται κατά κύριο λόγο στην οικονομική και αξιόπιστη θεραπευτική λύση που φαίνεται να υπόσχονται. Το πλεονέκτημά ότι επιφέρουν ισότιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τα πρωτότυπα, με τον παράλληλο περιορισμό των φαρμακευτικών δαπανών προβάλλεται ιδιαίτερα για να πειστούν οι φορείς υγείας στη διάδοση και εδραίωση της προτιμήσεως τους. Θεωρητικά έχει εξασφαλιστεί ο έλεγχος της βιοϊσοδυναμίας τους και επιτρέπεται η ελεύθερη κυκλοφορία τους με τη χρονική λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας των πρωτοτύπων. Η ανάγκη ευρείας αποδοχής των συγκεκριμένων φαρμάκων από το σύνολο της ελληνικής ιατρικής κοινότητας θα πρέπει να βασιστεί σε επαρκείς και τεκμηριωμένες ιατρικές ενδείξεις ασφαλούς χορηγήσεως τους και λίαν αποτελεσματικής δραστηριότητάς τους. Κανείς δεν μπορεί να προσπεράσει τις φωνές ενστάσεων ή τους φόβους στη χρήση τους που οφείλουν ν' αποδειχτούν από τη φαρμακοβιομηχανία ως ανυπόστατοι ή αβάσιμοι. Ένα επαρκές δίκτυο ελέγχου ποιότητας και ασφαλείας τους μέσα από καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές, θα διασφαλίσει τα εχέγγυα της εδραίωσης της χρήσης τους. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 441-458, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: γενόσημα, πρωτότυπα, φάρμακα, συνταγογράφηση, βιοϊσοδυναμία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γενόσημα φάρμακα (Generic drugs)

Ως Γενόσημα θεωρούνται τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από περισσότερες της μιας φαρμακευτικής εταιρείες όταν κανένα δίπλωμα ευρεσιτεχνίας δεν εξακολουθεί να προστατεύει την πατέντα της πρωτότυπης ουσίας.

Τα Γενόσημα φάρμακα (**Generic drugs**) δεν αποτελούν απλά ένα αντίγραφο του πρωτότυπου, καινοτόμου φαρμάκου αλλά θεωρητικά είναι βιοϊσοδύναμα, και εμφορούν τις ίδιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες δραστικής ουσίας με αυτές του πρωτοτύπου.

Οφείλουν και πρέπει να ελέγχονται ότι περιέχουν την ίδια δραστική ουσία στην ίδια δυναμική δραστικής αποτελεσματικότητας συγκρινόμενα με τα πρωτότυπα και απαιτείται να πληρούν τα ίδια φαρμακολογικά πρότυπα απορρόφησης, βιοδιαθεσιμότητας, ασφάλειας και δραστηριότητας για να εξασφαλίσουν την άδεια κυκλοφορίας τους. Μολονότι συχνά εμπεριέχουν διαφορετικά ανενεργά συστατικά - έκδοχα, θεωρούνται ταυτόσημα από πλευράς δοσολογίας, δυναμικής, τρόπου χορήγησης και ασφάλειας τοξικότητας και παρενεργειών, προκειμένου να διασφαλιστεί η εξ ίσου αποτελεσματική χρήση τους στην περίπτωση διερεύνησης επιθυμητών φαρμακολογικών στόχων που τα πρωτότυπα φάρμακα έχουν καταγράψει 1.

Βάσει νομικών διατάξεων απαγορεύεται ρητώς να φέρουν πανομοιότυπο ή παραπλήσιο εμπορικό όνομα, σχήμα και χρώμα με το πρωτότυπο φάρμακο (2).

Είναι κοινή πολιτική υγείας των κυβερνήσεων των περισσότερων χωρών να προωθούν παγκοσμίως την ολοένα αυξανόμενη χρήση γενόσημων με στόχο την μείωση στις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης, ενώ καταγράφεται εντατική προσπάθεια δημιουργίας προϋποθέσεων παραγωγής και κυκλοφορίας γενόσημων, τα οποία ομολογουμένως είναι φθηνότερα και εξίσου αποτελεσματικά με τα πρωτότυπα φάρμακα. Παρακάτω θα γίνει μια συνοπτική παρουσίαση και αποσαφήνιση όρων που καθημερινά πλέον έχουν περάσει στο λεξιλόγιο των διαλόγων στους φορείς υγείας που καλούνται να επαυξήσουν τη χρήση των γενόσημων και να άρουν τις τυχόν αναστολές και φόβους που γεννά η επιβολή της χρήσης τους στις συνταγογραφικές οδηγίες.

Η έννοια της Πατέντας και τα Γενόσημα φάρμακα

Η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) έχει επιδείξει το υψηλότερο επίπεδο μέτρων προστασίας για την παραγωγή και διασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων. Σ' αυτή την κατεύθυνση εντάσσεται το γνωστό «δίπλωμα ευρεσιτεχνίας» με δεκαπενταετή διάρκεια που επεκτάθηκε σε εικοσαετή στη δεκαετία του 1990, με την πρόσθετη δυνατότητα παράτασης για επιπλέον 5 έτη με το συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας, Supplementary Protection Certificate (SPC), που καθιερώθηκε το 1992 στην προσπάθεια να προστατευθούν οι φαρμακευτικές εταιρείες για να αποσβέσουν τα έξοδα έρευνας και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων (2).

Η τακτική αυτή όμως της προστασίας των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, που δύναται να παραταθεί για ποικίλες χρονικές περιόδους αποτέλεσε αντικείμενο εκμετάλλευσης των φαρμακευτικών εταιρειών οι οποίες δημιουργώντας μικρές έως ασήμαντες αλλαγές στα φαρμακευτικά προϊόντα ως προς τον τρόπο χρήσης, δοσολογίας, σύνθεσης, και επέκτασης των ενδείξεων χωρίς ωστόσο να επιπροστίθεται θεραπευτική αξία, πέτυχαν άλλοτε άλλη χρονική επέκταση της ισχύος του διπλώματος και συνεπακόλουθα παράταση του μονοπωλίου τους στην αγορά, δυναμιτίζοντας οιαδήποτε προσπάθεια ανταγωνιστικής παραγωγής της ίδιας δραστικής ουσίας. (Πίνακας 1).

- Αλλαγές στην βασική σύνθεση, με προσθήκη νέου ή εναλλακτικού συστατικού.
- Τροποποίηση στις μεθόδους θεραπείας, που μπορεί να περιλαμβάνει νέα χρήση γνωστών συστατικών, σε διαφορετική δοσολογία ή σε συνδυαστική χρήση με άλλα φάρμακα.
- Τροποποίηση στη μέθοδο απελευθέρωσης και τον τρόπο στόχευσης της δραστικής ουσίας.
- Διαφορετικές μορφές κυκλοφορίας
- Διαφορετικές συσκευές για τον έλεγχο και τη διαχείριση του φαρμάκου.
- Πρόσθετη πληροφόρηση για ανευρεθέντες γονιδιακούς δείκτες που ευοδώνουν την θεραπευτική ανταπόκριση.

Η επί ετών παραμονή τους στην αρένα της αγοράς προκάλεσε μακροχρόνια διατήρηση αυξημένης τιμής του φαρμάκου και αποδυνάμωση μέσω της σταθερής συνεχούς αποκλειστικής και άνευ ανταγωνιστών παρουσίας τους, των μηχανισμών ελέγχου ποιότητας και ασφάλειας, έχοντας ισχυροποιήσει μονοπωλιακά σχεδόν την διακίνηση συγκεκριμένων δραστικών ουσιών μέσω συγκεκριμένων κυκλωμάτων διακίνησης. Η οποιαδήποτε προσπάθεια ετέρων φαρμακευτικών εταιρειών υπερκερασμού της ισχύουσας συνήθειας καθίστατο λίαν εργώδης, αναποτελεσματική και δυσχερής.

Μέτρα επέκτασης του χρονικού κύκλου ζωής πρωτοτύπων φαρμάκων

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ισχύει εκτός της έννοιας της πατέντας, και το καθεστώς περιόδου αποκλειστικότητας δεδομένων, στο οποίο οι ελεγκτικές αρχές δεν επιτρέπουν να γνωστοποιούν

τα επιστημονικά στοιχεία του φακέλου ενός πρωτότυπου φαρμάκου. Η πρακτική αυτή λειτουργεί διασφαλίζοντας επιπρόσθετα τα εμπορικά και οικονομικά συμφέροντα των εταιρειών πρωτοτύπων και αποτρέπει την υποβολή αιτήσεων για την παραγωγή γενοσήμων φαρμάκων. Με τον τρόπο αυτό ένας πρόσθετος χρόνος αποκλειστικής εμπορικής εκμετάλλευσης κερδίζεται από τις εταιρείες πρωτοτύπων φαρμάκων μέχρι να δηλωθεί και να εισαχθεί το αντίγραφο φάρμακο στην αγορά.

Η έννοια της αποκλειστικότητας των δεδομένων εισήχθη ως αναγκαίο μέτρο το 1987 στην ΕΕ για να ξεπερασθεί το πρόβλημα της ανεπαρκούς προστασίας που παρείχαν τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας προϊόντων, σε ορισμένες χώρες (1,2). Στο διάστημα περιόδου αποκλειστικότητας δεδομένων δεν επιτρέπεται στις ρυθμιστικές αρχές να προβούν σε αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ενός υποψήφιου προς έγκριση γενόσημου φαρμάκου, διασφαλίζοντας την εμπορική κυκλοφορία του πρωτότυπου ενώ ο φάκελος του προς έγκριση γενόσημου δε δύναται να περιλαμβάνει τα επιστημονικά δεδομένα από το φάκελο του πρωτότυπου με το οποίο οφείλει να συγκριθεί Head to Head. Τα επιστημονικά δεδομένα των πρωτοτύπων φαρμάκων όταν δεν ανακοινώνονται ώστε να χρησιμοποιηθούν και να αξιοποιηθούν από τους κατασκευαστές γενοσήμων, κατανοεί κανείς ότι μπορεί να απουσιάζουν βασικά στοιχεία – κλειδιά επιτυχούς παραγωγής και ποιότητας. Έτσι τα αντίγραφα εγκρίνονται με την αξία τους, βάσει των δεδομένων ανάπτυξης τους κάτω από τις ίδιες συνθήκες και πρότυπα που ορίζει η ΕΕ. Επιπρόσθετα, οι ρυθμιστικές αρχές αξιολογούν τον φάκελο των γενοσήμων έναντι των πρωτοτύπων μόνο μετά τη λήξη της περιόδου αποκλειστικότητας. Τα γενόσημα θεωρείται ότι περιέχουν δοκιμασμένες, ασφαλείς και αποτελεσματικές ουσίες, και θεωρούνται περιττές οι πειραματικές δοκιμές σε ζώα και οι κλινικές εφαρμογές σε μελέτες, σε αντίθεση με τα ισχύοντα στα πρωτότυπα και πιθανότατα η αποστέρηση της αναγκαιότητας ελέγχου τους σε κλινικές δοκιμές να οδηγεί σε εσφαλμένη ή υπερεκτίμηση της δραστικής αποτελεσματικότητας τους in vivo.

Σύμφωνα με την κοινοτική οδηγία 2001/83/ΕΕ (3), η αποκλειστικότητα δεδομένων εγγυάται την εμπορική κυκλοφορία των πρωτοτύπων φαρμάκων για 6 ή 10 χρόνια. Η αποκλειστικότητα δεδομένων μπορεί να επεκταθεί για ακόμη 6 χρόνια από την European Marketing Authorization στην Αυστρία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία, και στη Νορβηγία και για 10 χρόνια ακόμη στο Βέλγιο, στη Γερμανία, στη Γαλλία, στην Ιταλία, στο Λουξεμβούργο, στην Ολλανδία, στη Σουηδία και στη Μ. Βρετανία. Στη νεότερη ευρωπαϊκή φαρμακευτική νομοθεσία το 2004, η αποκλειστικότητα δεδομένων οριοθετήθηκε χρονικά, για όλα τα μέλη της ΕΕ, στα 8 χρόνια συνδυαστικά με μια πρόσθετη παράταση 2 ετών. Η συνολικά 10ετής αποκλειστική εμπορική εκμετάλλευση ενός πρωτότυπου φαρμάκου μπορεί να διευρυνθεί κατά ένα χρόνο το μέγιστο, εφόσον, κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ετών από τα 10 συνολικά, αξιολογηθεί και αποδειχθεί ότι το πρωτότυπο φάρμακο φέρει νέες θεραπευτικές αξίες οι οποίες εγγυώνται σημαντικότερο κλινικό αποτέλεσμα συγκριτικά με υπάρχουσες θεραπείες. Αυτό το μοντέλο των (8+2+1) ετών εφαρμόζεται σε κάθε νέα δραστική φαρμακευτική ουσία που παράγεται και ισχύει για όλα πλέον τα κράτη μέλη ΕΕ(1,2).

Στην πράξη ο φάκελος έγκρισης ενός γενόσημου φάρμακου υποβάλλεται μετά από τον 8ο χρόνο κυκλοφορίας του πρωτότυπου, αλλά το προϊόν δεν μπορεί να κυκλοφορήσει πριν το τέλος του 10ου. Από τα παραπάνω, κατανοεί απόλυτα κανείς ότι η ύπαρξη ενός γενόσημου φάρμακου είναι άμεσα συνυφασμένη με τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ενός πρωτότυπου φαρμάκου. Το γενόσημο φάρμακο μπορεί τελικά να κυκλοφορήσει εφόσον πληρούνται οι κάτωθι προϋποθέσεις: (1,2)

- Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας δεν ευρίσκεται σε ισχύ.
- Δεν υπάρχει νομικό πρόσωπο ή εταιρεία κάτοχος ενός τέτοιου διπλώματος.
- Σε χώρες όπου το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας δεν ισχύει ή δεν είναι αναγνωρίσιμο.

- Δεν υπάρχει διένεξη ή αμφισβήτηση των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ορισμένων εταιριών καινοτόμων φαρμάκων από εταιρείες ενδιαφέροντος ανάπτυξης γενοσήμων. (1).

Η ιστορία των γενοσήμων φαρμάκων

Από το 1970, ο Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων Αμερικής (FDA) καθιέρωσε το μηχανισμό για την αναθεώρηση και έγκριση γενοσήμων φαρμάκων ANDA (Abbreviated New Drug Application), για φαρμακευτικά προϊόντα που είχαν ήδη εγκριθεί το χρονικό διάστημα μεταξύ 1938 και 1962. Για τα φάρμακα που εγκρίθηκαν μετά το 1962, οι εταιρείες γενοσήμων φαρμάκων υποχρεώθηκαν να αποδεικνύουν πλήρως την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων τους μέσω κλινικών δοκιμών. Μετά το 1978, οι εταιρείες υποχρεώθηκαν μόνο στην αναφορά των δημοσιευμένων εκθέσεων των δοκιμών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Καμία από αυτές τις στρατηγικές δεν ήταν λίαν ικανοποιητική αφού στη μεν πρώτη το κόστος κλινικών δοκιμών ήταν αρκετά υψηλό, στη δε δεύτερη τα επιστημονικά στοιχεία που έπρεπε να τεκμηριωθούν δεν ήταν πάντα διαθέσιμα ή δεν είχαν δημοσιοποιηθεί (1,2).

Από το 1984 εξουσιοδοτήθηκε πλήρως ο FDA να ελέγχει και να εγκρίνει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των γενοσήμων φαρμάκων για όλα τα πρωτότυπα φάρμακα που είχαν λάβει έγκριση μετά το 1962. (4). Οι αιτήσεις προς παραγωγή γενοσήμων φαρμάκων προωθούνται συντομότερα διότι πλέον δεν απαιτείται να περιέχουν προ-κλινικά και κλινικά δεδομένα για τεκμηρίωση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τους. Πρέπει μόνο να τεκμηριώνεται επιστημονικά ότι το προϊόν τους είναι βιοϊσοδύναμο με το καινοτόμο, αναμένοντας την πλήρη θεραπευτική ισοδυναμία των δύο προϊόντων. (1)

Στις μέρες μας, ένα γενόσημο φάρμακο δύναται να λάβει FDA έγκριση όταν:

- Περιέχει ίδιο ενεργό συστατικό με το καινοτόμο φάρμακο, αν και τα έκδοχα μπορούν να ποικίλουν και να διαφοροποιούνται.
- Παρουσιάζει την ίδια δραστηριότητα, στην ίδια δόση όταν χορηγείται με τον ίδιο τρόπο με το καινοτόμο.
- Είναι πλήρως βιοϊσοδύναμο.
- Καλύπτει πλήρως και αυστηρώς όλες τις προϋποθέσεις ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ποιότητας.
- Ευρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με τα πρότυπα Good Manufacturing Practice (καλή πρακτική παραγωγής) που ορίζεται από τον FDA.
- Βασικοί παράμετροι που πρέπει πλήρως να ικανοποιούνται σε μια αναφορά στο ANDA, είναι η ορθή αξιολόγηση βιοϊσοδυναμίας, χημικής και μικροβιολογικής καθαρότητας, προκειμένου ο έλεγχος ποιότητας ως προς τις δυνατότητες κατασκευής του προϊόντος να είναι επιστημονικά αποδεκτός για να δοθεί θετική εισήγηση παραγωγής της προτεινόμενης ετικέτας (1,5-7).

•

Βιοϊσοδυναμία γενοσήμων φαρμάκων

Χρήσιμο είναι να διασαφηνιστούν ορισμένοι όροι που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται στη βιβλιογραφία, όπως φαρμακευτικά ισοδύναμα, φαρμακευτικά εναλλακτικά και η έννοια της θεραπευτικής ισοδυναμίας.

Ο όρος «φαρμακευτικά ισοδύναμα» χρησιμοποιείται όταν δύο προϊόντα έχουν την ίδια ποσοτική περιεκτικότητα της ίδιας δραστικής ουσίας /ών, την ίδια δοσολογική μορφή και πληρούν τα ίδια συγκριτικά πρότυπα. Φαρμακευτική ισοδυναμία δε σημαίνει υποχρεωτικά βιοϊσοδυναμία διότι διαφορές σε έκδοχα ή διαφορές στην παραγωγική διαδικασία μπορεί να οδηγήσουν σε γρηγορότερη ή πιο αργή διαλυτοποίηση ή απορρόφηση.

«Φαρμακευτικά εναλλακτικά προϊόντα», είναι προϊόντα που περιέχουν διαφορετικά άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, σύμπλοκα ή παράγωγα ενός δραστικού μορίου ή διαφέρουν στη δοσολογική μορφή ή στην περιεκτικότητα. Η δε έννοια της θεραπευτικής ισοδυναμίας αναφέρεται σε φάρμακα που έχουν το ίδιο ενεργό συστατικό, το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, την ίδια ασφάλεια και την κατάλληλη ετικέτα.

«Βιοϊσοδύναμα» φαρμακευτικά προϊόντα, είναι δύο προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία εφόσον βέβαια είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα ή φαρμακευτικά εναλλακτικά προϊόντα και η βιοδιαθεσιμότητά τους εμπίπτει εντός αποδεκτών προκαθορισμένων ορίων μετά από τη χορήγηση της ίδιας μοριακής δόσης (1,2,7).

Ως **γενόσημο φάρμακο** σύμφωνα με την Οδηγία 2001/83/ΕΕ ορίζεται ένα φαρμακευτικό προϊόν που παρουσιάζει:

1. Την ίδια ποσοτική και ποιοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, όπως το φάρμακο αναφοράς. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θα θεωρούνται ως μία και αυτή δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητες τους διαφέρουν σημαντικά από απόψεως ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας. Απαραίτητη είναι η κατάθεση συμπληρωματικών στοιχείων για την τεκμηρίωση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας. Εάν δεν τεκμηριώνεται κατά την αξιολόγηση ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δε διαφοροποιείται από το προϊόν αναφοράς, τότε το υπό έγκριση προϊόν δε μπορεί να χαρακτηριστεί γενόσημο και θα πρέπει να κατατεθεί συνοδευόμενο από τα σχετικά προκλινικά και κλινικά δεδομένα κατά περίπτωση, άρθρο 10(3), ακόμα και ως πλήρης φάκελος (άρθρο 8.3).
2. Την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς. Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.
3. Βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας. Ο αιτών μπορεί να απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής μελετών βιοδιαθεσιμότητας, εάν μπορεί να αποδείξει ότι το γενόσημο φάρμακο πληροί τα σχετικά κριτήρια, όπως ορίζονται στην παρούσα Κατευθυντήρια Οδηγία.

Στις Η.Π.Α. η βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων ορίζεται από το FDA. Σύμφωνα με το FDA βιοϊσοδύναμα θεωρούνται τα φαρμακευτικά ισοδύναμα ή εναλλακτικά προϊόντα τα οποία εμφανίζουν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα (8). Η αποδεδειγμένη βιοϊσοδυναμία ενός γενόσημου φαρμάκου αποτελεί αδιαμφισβήτητο το κλειδί για την έγκρισή του και κατ'επέκταση την εμπορική διάθεσή του. Το βασικό στοιχείο σε μια ρυθμιστική μελέτη βιοϊσοδυναμίας του FDA είναι η σύγκριση των επιπέδων αίματος του προτεινόμενου νέου φαρμάκου με το φάρμακο αναφοράς. Αυτή η σύγκριση εξετάζεται κατά τη διάρκεια της χορήγησης μιας απλής δόσης, για δύο περιόδους, για δύο θεραπείες ενώ πραγματοποιούνται και δύο μελέτες διασταύρωσης κάτω από συνθήκες νηστείας.

Στην ουσία, ένας μικρός αριθμός (24 με 36) υγιών εθελοντών λαμβάνει μια απλή δόση του γενόσημου ή του πρωτότυπου φαρμάκου, και έπειτα τα δείγματα του αίματος αναλύονται με προσοχή μέσω ενός προκαθορισμένου προγράμματος. Εν συνεχεία, συγκρίνονται τα ποσοστά απορρόφησης, τα οποία πρέπει να κυμαίνονται αυστηρά στο 20-25% σε σχέση με τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα.

Από τη στιγμή που αποδειχθεί επιστημονικά και επικυρωθεί η βιοϊσοδυναμία ενός γενόσημου φαρμάκου, η εταιρεία μπορεί να το παράγει και να το δηλώσει χρησιμοποιώντας την Abbreviated New Drug Application, ANDA (4).

Ωστόσο δεν λείπουν και οι ισχυρισμοί ότι οι αποδεκτές μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι πολύ απλοϊκές (9-12). Οι περισσότεροι από αυτούς υποστηρίζουν ότι, ο μοναδικός περιορισμός που μελετάται όπως η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, μετά από τη χορήγηση μιας απλής

δόσης γενόσημου φαρμάκου, να είναι ίδια ή παραπλήσια με την ίδια δόση του πρωτότυπου φαρμάκου. Παράγοντες όπως η χορήγηση πολλαπλών δόσεων, οι επιδράσεις των γευμάτων στην απορρόφηση, οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των νέων φαρμάκων, καθώς και η θεραπευτική ισοδυναμία δε λαμβάνονται υπόψη και δε θεωρείται ότι πρέπει να συνεξετάζονται.

Η θεραπευτική ισοδυναμία πρέπει να αποτελεί όμως το μείζον ζήτημα προς τεκμηρίωση τόσο για την ασφάλεια των ασθενών όσο και για τους ιατρούς, και ως εκ τούτου βάσει των επιχειρημάτων των πολέμιων της χρήσης των γενοσήμων υποστηρίζεται η αναγκαιότητα αιτιολόγησης και απόδειξης της θεραπευτικής ισοδυναμίας με παρόμοιες μελέτες, με αυτές που εφαρμόζονται και απαιτούνται για τα φάρμακα αναφοράς. Οι ίδιες δυσκολίες που απαιτείται να ξεπεραστούν από τα φάρμακα αναφοράς για να λάβουν έγκριση, θα πρέπει να υπερκεραστούν και από τα γενόσημα για να επιτευχθεί το ισάξιο επίπεδο εμπιστοσύνης αναφορικά με την ισοδυναμία τους (12).

Ο προβληματισμός βιοισοδυναμίας των φαρμάκων, είναι εξίσου σημαντικός με την αναγκαιότητα συμμόρφωσης όλων των φαρμακευτικών εταιρειών στις αποφάσεις / συστάσεις του FDA αναφορικά με τη διεξαγωγή σχεδίων μελέτης προς έγκριση κυκλοφορίας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η περίπτωση κυκλοφορίας της αμιοδαρόνης. Η εταιρεία γενόσημου πρότεινε μια δόση 200mg από του στόματος σε 36 άνδρες, με δείγματα αίματος προς έλεγχο στάθμης σε περιοδικές λήψεις μέχρι 336 ώρες μετά τη λήψη της δραστικής ουσίας (13). Ο FDA ζήτησε μεταβολή του πρωτοκόλλου, με χορήγηση μιας δόσης 400mg και λήψη δειγμάτων αίματος μέχρι και 28 ημέρες μετά τη λήψη. Ο FDA υπογράμμισε το γεγονός ότι ο μεταβολισμός της αμιοδαρόνης είναι μη γραμμικός σε χορήγηση υψηλότερων δόσεων ($\geq 600\text{mg}$). Ο γενικός κατασκευαστής χωρίς να συμμορφωθεί στις προτάσεις του FDA μελέτησε μια δόση των 200mg για πάνω από 4 εβδομάδες, και το γενόσημο φάρμακο τελικά εγκρίθηκε.

Μια λογική ανησυχία ότι η τυποποιημένη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας μπορεί να μην αποδεικνύει πλήρως την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των γενοσήμων φαρμάκων πάντοτε παραμένει.

Μύθοι & πραγματικότητες για τα γενόσημα φάρμακα

Σύμφωνα με την European Generic medicines Association (EGA), υπάρχουν αρκετές παρερμηνείες για σημαντικά ζητήματα που αφορούν την φαρμακοβιομηχανία. (1,2):

1. **Μύθος:** Η ανάπτυξη και κατοχύρωση ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα.

Πραγματικότητα: ο χρόνος ανάπτυξης, δήλωσης και κατοχύρωσης ενός νέου φαρμάκου έχει μειωθεί στην πάροδο των ετών. Συγκεκριμένα ο μέσος χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη φαρμάκου έχει μειωθεί έως και 40 μήνες στα προηγούμενα 20 χρόνια, παρέχοντας στις εταιρείες πρωτοτύπων επιπλέον 3,5 χρόνια αποκλειστικότητας στην αγορά. Παρά την αντίθετη άποψη των φαρμακοβιομηχάνων οι χρόνοι ανάπτυξης και κυκλοφορίας έχουν μειωθεί εντυπωσιακά τα τελευταία χρόνια, βάσει στατιστικών στοιχείων από τον FDA.

2. **Μύθος:** Τα νεότερα φάρμακα, στις ακριβότερες τιμές και με το διαφορετικό marketing αγοράς παρέχουν καλύτερη θεραπεία στους ασθενείς. (Πίνακας 2)

Πραγματικότητα: Τα περισσότερα «νέα» και υψηλότερου κόστους φάρμακα δεν είναι κατ' ανάγκη και καινοτόμα και συνήθως παρέχουν περιορισμένη επιπρόσθετη θεραπευτική αξία.

Από το 1998 μέχρι το 2002, 415 νέα φάρμακα εγκρίθηκαν από τον FDA, με το 14% μόνο να είναι αληθινά καινοτόμα. Το 9% ήταν παλαιά φάρμακα που είχαν υποστεί τροποποιήσεις και βελτιώσεις βάσει οδηγιών του FDA. Ποσοστό 77% αποτελούσαν τα γενόσημα

- φάρμακα. Η έρευνα αυτή, όπως φαίνεται και στο επόμενο γράφημα, (Πίνακας 3) δείχνει τη σταδιακή μείωση στη διάρκεια των ετών του αριθμού δραστικών μορίων (14).
3. **Μύθος:** Οι φαρμακευτικές εταιρείες καινοτόμων φαρμάκων, αποτελούν το κύριο πεδίο έρευνας και ανάπτυξης νέας φαρμακοτεχνολογίας.
Πραγματικότητα: Τα επιστημονικοί ιδρύματα, τα ερευνητικά ινστιτούτα και τα πανεπιστήμια συμβάλλουν αποφασιστικά στην πρόοδο της έρευνας. Οι ερευνητές του δημόσιου επιστημονικού τομέα, είναι αυτοί που αντιμετωπίζουν την περισσότερο δαπανηρή βασική έρευνα που βοηθά τη φαρμακοβιομηχανία στη συνέχεια να επωφεληθεί τα αποτελέσματα της. Δημοσιοποιημένες εκθέσεις καταγράφουν ότι μόνο 14% των συνολικών εξόδων της βιομηχανίας φαρμάκων δαπανάται στη βασική έρευνα, ενώ 38% πήγε στην εφαρμοσμένη έρευνα και 48% ξοδεύτηκε στη ανάπτυξη προϊόντος(15). Οι φαρμακευτικές εταιρείες, πλέον στηρίζονται ολοένα και λιγότερο στις δικές τους έρευνες για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Όλο και περισσότερο, στηρίζονται στον ακαδημαϊκό κόσμο, τις μικρές νεοσύστατες Βιοτεχνολογικές εταιρείες και στα εθνικά ιδρύματα υγείας. Τουλάχιστον το 1/3 των φαρμάκων που πωλούνται από σημαντικές φαρμακευτικές εταιρείες, προέρχονται από άδειες που χορηγούν τα πανεπιστημιακά ιδρύματα και οι επιχειρήσεις Βιοτεχνολογίας (14).
4. **Μύθος:** Οι πωλήσεις φαρμάκων επηρεάζονται δυσμενώς από τις πολιτικές συγκράτησης δαπανών.
Πραγματικότητα: Παρά τις κρατικές πολιτικές συγκράτησης δαπανών οι πωλήσεις φαρμάκων παραμένουν ανεπηρέαστες. Το 2005 οι πωλήσεις των φαρμάκων παγκοσμίως σημείωσαν σημαντική άνοδο, εξαιτίας της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, της ευημερίας των λαών, της ύπαρξης καινοτόμων φαρμάκων και της υποβολής νέων αιτήσεων για υπάρχοντα προϊόντα (14,15).
5. **Μύθος:** Οι πωλήσεις των πρωτοτύπων φαρμάκων δεν αρκούν για να γίνει η απόσβεση του κόστους Έρευνας και Ανάπτυξης.
Πραγματικότητα: οι φαρμακευτικές εταιρείες εύκολα καλύπτουν το κόστος Έρευνας και Ανάπτυξης. (Πίνακας 4).
6. **Μύθος:** Οι υψηλές δαπάνες των μεγάλων φαρμακοβιομηχανιών για την Έρευνα και Ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων, τους δίνουν το ευεργέτημα της μεγαλύτερης προστασίας συγκριτικά με τις υπόλοιπες βιομηχανίες.
Πραγματικότητα: Η βιομηχανία φαρμάκων απολαμβάνει την υψηλότερη επιστροφή κεφαλαίου από οποιαδήποτε άλλη βιομηχανία, βάσει ερευνών της βιομηχανικής επιστήμης.
7. **Μύθος:** Οι φαρμακευτικές καινοτομίες είναι περισσότερο προστατευμένες στις Η.Π.Α. παρά στην Ευρώπη.
Πραγματικότητα: Τα φαρμακευτικά προϊόντα με πατέντα απολαμβάνουν μεγαλύτερη προστασία και εμπορική αποκλειστικότητα στην αγορά, έναντι του ανταγωνισμού των γενοσήμων φαρμάκων, στην Ευρώπη και όχι στις Η.Π.Α. Συγκεκριμένα η προστασία των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας στις Η.Π.Α, αναγνωρίζεται σε χαμηλά επίπεδα, γεγονός που οδήγησε σε μεγαλύτερο ανταγωνισμό από τις εταιρείες γενοσήμων. Η ενίσχυση των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας – πατέντας στην ΕΕ, συντέλεσε στην μείωση της καινοτομίας κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου.
8. **Μύθος:** Τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας στην Ευρώπη δεν παρέχουν αρκετή προστασία στη φαρμακευτική έρευνα.
Πραγματικότητα: Η προστασία που παρέχουν τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας για την έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμάκων στην Ευρώπη, είναι η ισχυρότερη αδιαμφισβήτητα.

9. Μύθος: Οι ευρωπαϊκές φαρμακευτικές εταιρείες γενοσήμων φαρμάκων, παράγουν τα προϊόντα τους χρησιμοποιώντας μόνο τα επιστημονικά δεδομένα από τα φάρμακα αναφοράς.

Πραγματικότητα: Τα γενόσημα φάρμακα εγκρίνονται ανάλογα με την αξία των δικών τους επιστημονικών στοιχείων κάτω από τις ίδιες αυστηρές απαιτήσεις της ΕΕ, όπως ισχύει και για τα πρωτότυπα φάρμακα αν και εφόσον οι ελεγκτικοί μηχανισμοί λειτουργούν επαρκώς και με αυστηρούς κανόνες. (Πίνακας 5)

10. Μύθος: Οι εταιρείες γενοσήμων φαρμάκων, δεν ξοδεύουν πόρους και χρήματα για Έρευνα και Ανάπτυξη προϊόντων.

Πραγματικότητα: Οι εταιρείες γενοσήμων φαρμάκων ξοδεύουν κατά μέσο όρο το 6 έως 16% της κερδοφορίας τους, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις πλησιάζει και το 30%. Η βιομηχανία παραγωγής γενοσήμων συμμετέχει στις αναγνωρισμένες μορφές φαρμακευτικής καινοτομίας και στην παραγωγή και ανάπτυξη προσιτών και υψηλής ποιότητας ισοδύναμων φαρμάκων, επενδύοντας επίσης στη βελτίωση των διαδικασιών παραγωγής με χαμηλότερες τιμές. Οι εταιρείες γενοσήμων καταβάλλουν αυξημένη προσπάθεια να αναπτύξουν νέες συνθέσεις, νέες μεθόδους στόχευσης φαρμάκου, και νέες δοσολογίες για τα πολύ καλά μελετημένα φάρμακα. Μερικά από τα νέα χημικά μόρια που έχουν ανακαλυφθεί από τις ευρωπαϊκές εταιρείες γενοσήμων είναι η Azithromycin (αντιβιοτικό), το Glatiramer Acetate (ανοσοτροποποιητικό, για σκλήρυνση κατά πλάκας), το Rasagiline (νόσο Parkinson), και η Deferiprone (β-Θαλασσαιμία)

Η συντομευμένη διαδικασία έγκρισης γενοσήμων φαρμάκων

Η διαδικασία εγγραφής των υποψήφιων προς έγκριση φαρμάκων αρχίζει αμέσως μετά από την περίοδο αποκλειστικότητας δεδομένων και ονομάζεται παροχή Bolaf (16, 17). Τα γενόσημα φάρμακα στην προσπάθεια εκμετάλλευσης των οικονομικών πλεονεκτημάτων που υπόσχονται και σε αντιστάθμισμα των ετών καθυστέρησης διαδικασιών αδείας παραγωγής και κυκλοφορίας απολαμβάνουν μια ειδικά συντομευμένη διαδικασία έγκρισης. Με την υιοθέτηση της συντομευμένης διαδικασίας έγκρισης μάρκετινγκ καθίσταται σαφές ότι: α) εξοικονομείται πολύτιμος χρόνος, β) αποφεύγεται η επανάληψη περιττών δοκιμών σε ανθρώπους ή ζώα, χωρίς να είναι απόλυτα ηθικό γ) δεν αποκτούν σε καμία περίπτωση ανταγωνιστικό πλεονέκτημα οι κατασκευαστές γενοσήμων φαρμάκων. Η μείωση του χρόνου της εμπορικής αποκλειστικότητας ενός φαρμάκου, αποσκοπεί στην προστασία της καινοτομίας και στην απρόσκοπτη πρόσβαση των ασθενών σε φθηνά και ποιοτικά φάρμακα. Μέτρα που προσπαθούν να αμβλύνουν την ετών καθυστέρηση τους και τη διαφύλαξη των έως τότε συμφερόντων των εταιρειών πρωτοτύπων.

Τα οικονομικά οφέλη από τη χρήση γενοσήμων φαρμάκων

Δεν μπορεί ωστόσο κανείς να παραγνωρίσει τα οφέλη που προκύπτουν από την χρήση γενοσήμων, πολλαπλά και ουσιώδη για τα εθνικά συστήματα υγείας. Η εξοικονόμηση πόρων που συντελείται, λόγω της χαμηλότερης τιμής τους έναντι των πρωτοτύπων, τα καθιστά προσιτά τόσο θεραπευτικά όσο και οικονομικά. Η παρουσία τους στη φαρμακευτική αγορά λειτουργεί ενθαρρυντικά στη μείωση των τιμών με δύο τρόπους (1,2):

1. Διατιμώνται φθηνότερα σε ποσοστό 20-90% σε σχέση με τα πρωτότυπα προϊόντα.
2. Η ποιότητά τους σε συνδυασμό με την ανταγωνιστική τους τιμή δημιουργούν υγιές κλίμα ανταγωνισμού στην αγορά, με αποτέλεσμα οι εταιρείες καινοτόμων φαρμάκων να εξαναγκάζονται σε επαναδιαπραγμάτευση της τιμής μετά ή ακόμη και πριν τη λήξη της πατέντας τους.

Ένα επιπρόσθετο όφελος από την ύπαρξη γενοσήμων αποτελεί η ενίσχυση του ανταγωνισμού και η κατάργηση των μονοπωλίων. Το διαχρονικό μονοπώλιο θα παρείχε λίγα κίνητρα στις επιχειρήσεις καινοτόμων φαρμάκων για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Όπως σε όλους τους τομείς, ο ανταγωνισμός συμβάλλει αποφασιστικά στην προώθηση της καινοτομίας.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα οι ΗΠΑ, καθώς είναι η χώρα που συνδυάζει το υψηλότερο ποσοστό καινοτομίας φαρμάκων μαζί με ένα από τα υψηλότερα ποσοστά παγκοσμίως διείσδυσης γενοσήμων φαρμάκων στην αγορά υγείας (πάνω από 60% του όγκου πωλήσεων).

Ο ανταγωνισμός στις ΗΠΑ ενισχύθηκε με την προώθηση μιας σειράς αλλαγών και νομικών διατάξεων που αφορούσαν: α) τη χρονική ισχύ των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, β) την επίσπευση των εγκρίσεων των γενοσήμων και γ) τη χορήγηση αδειών για την Έρευνα και Ανάπτυξη γενοσήμων φαρμάκων πριν τη λήξη της πατέντας των φαρμάκων αναφοράς, στην κατεύθυνση ενθάρρυνσης των φαρμακευτικών εταιριών να αυξήσουν την καινοτομία τους και να επενδύσουν σημαντικά κεφάλαια στην Έρευνα βελτιώνοντας την ανταγωνιστικότητα τους

Γενικότερα ο ανταγωνισμός εξασφαλίζει λιγότερη εξάρτηση από τις πολυεθνικές εταιρείες για την παροχή φαρμάκων στην Ευρώπη και ενθαρρύνει την ίδρυση και ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών εταιριών.

Συνοψίζοντας από την εξοικονόμηση χρημάτων λόγω της ευρείας χρήσης γενοσήμων, κατά το πρόγραμμα πολιτικών υγείας πολλών κρατών, είναι δυνατή η αποταμίευση χρηματικού ποσού, που μπορεί να διατεθεί στην κάλυψη των θεραπευτικών και υλικοτεχνικών αναγκών των δημόσιων οργανισμών υγείας (1, 2). Σ αυτή την κατεύθυνση εντάσσονται ποικίλα μέτρα ενίσχυσης της προώθησης της αγοράς τους.

Τρόποι ενίσχυσης της αγοράς γενοσήμων φαρμάκων

Τα κράτη μέλη της ΕΕ θεωρώντας ως ιδιαίτερα σημαντικά τα οικονομικά οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση γενοσήμων προϊόντων, προσπάθησαν να θωρακίσουν και να ενισχύσουν περαιτέρω την αναπτυξιακή διαδικασία αγοράς γενόσημου και να διερευνήσουν τρόπους για να αυξηθεί η διείσδυση τους σε μεμονωμένες αγορές (18).

Ορισμένοι από τους βασικότερους τρόπους ενίσχυσης είναι οι κάτωθι (19, 20):

1. **Καθιέρωση και υιοθέτηση μιας σταθερής πολιτικής γενοσήμων.** Η πολιτική παρέμβαση είναι αναγκαία για την ανάπτυξη μιας ανταγωνιστικής αγοράς γενοσήμων φαρμάκων. Η πολιτική γενοσήμων οφείλει να περιλαμβάνει μέτρα στήριξης της προσφοράς (τιμολόγηση και αποζημίωση) και μέτρα στήριξης της ζήτησης (κίνητρα για ιατρούς, φαρμακοποιούς και ασθενείς).
2. **Ενθάρρυνση της διαφοροποίησης και της ανταγωνιστικότητας των τιμών.** Συστήματα τιμολόγησης που ενθαρρύνουν την ανταγωνιστικότητα των τιμών και προσφέρουν προσιτή και ποιοτική υγειονομική περίθαλψη στους ασθενείς είναι αναγκαία να θεσμοθετηθούν και να υποστηριχθούν. Συστήματα που διαμορφώνονται με στόχο την μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της φαρμακοβιομηχανίας γενοσήμων, έτσι ώστε να είναι σε ανταγωνιστική θέση στις παγκόσμιες αγορές.
3. **Έγκαιρη και έγκυρη διάδοση πληροφοριών τιμολόγησης στους λειτουργούς της υγείας και στους ασθενείς.** Η διαφορά τιμών μεταξύ πρωτοτύπων και γενοσήμων φαρμάκων θα ήταν χρήσιμο να κοινοποιείται ευρέως έγκαιρα, ώστε να δίνεται το απαιτούμενο χρονικό διάστημα στους ιατρούς να ελέγξουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τους προ της συνταγογράφησης, στους φαρμακοποιούς να προωθούν, και να επιδοκιμάζουν την σχετική ιατρική πρακτική, και στους ασθενείς να ενημερωθούν για την βιοϊσοδυναμία και την ασφάλεια των γενοσήμων. Η συλλογή και η διάδοση των πληροφοριών, δέον είναι να πραγματοποιείται από τους εθνικούς οργανισμούς υγείας και φαρμάκων, μέσω της

- δημοσίευσης ενός οδηγού τιμολόγησης ή να συμπεριληφθούν σε ιατρικές βάσεις δεδομένων και σε ηλεκτρονικά συστήματα συνταγογράφησης με εύκολη κοινή πρόσβαση.
4. **Ενίσχυση της εμπιστοσύνης και της αξιοπιστίας των γενοσήμων.** Πρέπει να πειστούν οριστικά και πλήρως ιατροί, φαρμακοποιοί και ασθενείς για τη βιοϊσοδυναμία μεταξύ γενοσήμων και πρωτοτύπων φαρμάκων. Βασική προϋπόθεση αποτελεί η πολυδιάστατη και εκτενής ενημέρωση των έμμεσα και άμεσα εμπλεκόμενων, για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των γενοσήμων. Οι εθνικοί οργανισμοί υγείας μπορούν να διαδραματίσουν έναν ουσιώδη ρόλο, όπως με δημοσιεύσεις σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά καταλόγων με όλα τα δραστικά συστατικά για τα οποία τα γενόσημα φάρμακα έχουν εγκριθεί από τις αρμόδιες ελεγκτικές αρχές.
 5. **Παροχή κινήτρων στους ιατρούς για τη συνταγογράφηση γενοσήμων.** Η συνταγογράφηση από τους ιατρούς διαδραματίζει κύριο ρόλο στην διάδοση και εξάπλωση της χρήσης των γενοσήμων και των πρωτοτύπων φαρμάκων. Οι κυβερνήσεις των χωρών πρέπει να συστήνουν στους ιατρούς να συνταγογραφούν χαμηλού κόστους φάρμακα, εάν και εφόσον αυτά έχουν ελεγχθεί επαρκώς και φέρουν στοιχεία και επιστημονικά δεδομένα ισοδύναμης δραστηριότητας με τα πρωτότυπα, εκτός εάν υπάρχουν βάσιμοι λόγοι, πλήρως τεκμηριωμένοι, της προτιμήσεως των πρωτοτύπων, ανεξαρτήτου κόστους.
 6. **Εξάλειψη οικονομικών ανικινήτρων των φαρμακοποιών από την προώθηση γενοσήμων φαρμάκων.** Οι φαρμακοποιοί ως γνωστόν λαμβάνουν συγκεκριμένα ποσοστά από τις πωλήσεις φαρμάκων. Γι' αυτόν το λόγο επειδή οι πωλήσεις πρωτοτύπων φαρμάκων είναι οικονομικά συμφέρουσες γι' αυτούς, θα πρέπει να λαμβάνουν μια ικανοποιητική οικονομική ανταμοιβή σε περίπτωση που προωθούν τις πωλήσεις γενοσήμων φαρμάκων.
 7. **Παροχή κινήτρων στους ασθενείς για χρήση γενοσήμων φαρμάκων.** Οι κυβερνήσεις των χωρών πρέπει να προτρέπουν τους ασθενείς να επιζητούν τα γενόσημα φάρμακα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη μορφή οικονομικών κινήτρων που να μειώνουν τη συμμετοχή σε όσους επιλέγουν γενόσημα φάρμακα. Επιπλέον, οι φορείς υγείας οφείλουν να ενημερώνουν τους πολίτες τους σχετικά με την αξία των γενοσήμων φαρμάκων μέσω διαφημιστικών εκστρατειών και επιμορφωτικών προγραμμάτων.
 8. **Επέκταση και διεύρυνση του δικτύου ελέγχων των γενοσήμων.** Η διαρκής και ενδεδειγμένη διαδικασία ελέγχου της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των γενοσήμων με παράλληλη κοινοποίηση των αποτελεσμάτων των διενεργηθέντων ελέγχων ώστε να είναι ευρέως γνωστή η σχετική πληροφορία, θα επαυξήσει την εμπιστοσύνη όλων των ενδιαφερομένων και θα αποχρωματίσει τη σκοτεινή πλευρά των αναποτελεσματικών και επικίνδυνων φαρμάκων που η αγορά γενοσήμων με ιδιαίτερη καχυποψία έχει επωμισθεί. Δε θα μπορούσε κανείς να προσπεράσει ασχολίαστα τη διαδικασία συνταγογράφησης σ'όλα τα στάδια της και να μην υπογραμμίσει συγκεκριμένες παραμέτρους της.

Οδηγίες συνταγογράφησης φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων

Κατ' εφαρμογή του Π.Δ 67/2000: οι συνταγογραφούντες ιατροί, οι ελεγκτές καθώς και οι φαρμακοποιοί, ως λειτουργοί της δημόσιας υγείας, πρέπει να ελέγχουν την έκδοση και την εκτέλεση της συνταγής με μοναδικό κίνητρο και στόχο τη θεραπεία και την ασφάλεια των ασθενών τους. Αυτό μεταφράζεται στο ότι η χορήγηση ενός φαρμάκου πρέπει να αιτιολογείται επαρκώς από τον συνταγογραφούντα, που εξασφαλίζεται με την αναγραφή στη συνταγή της σαφούς και πλήρους διάγνωσης της νόσου του ασθενούς ή οποιοσδήποτε άλλου συνηγορητικού στοιχείου υπέρ της χορήγησης του συγκεκριμένου φαρμάκου. Η αιτιολόγηση αυτή πρέπει να ελέγχεται από τον ελεγκτή εάν αυτό προβλέπεται, και από το φαρμακοποιοί που θα εκτελέσει τη

συνταγή ανεμπόδιστα, απρόσκοπτα και σε απόλυτη συμφωνία με στέρεα επιστημονικά δεδομένα. Παραλείψεις, σφάλματα ή λάθη πρέπει να επισημαίνονται στον συνταγογραφούντα που παραμένει ο κύριος υπεύθυνος της συνταγογράφησης.

Σε γενικές γραμμές όλοι οι ιατροί υποχρεούνται:

- Να συνταγογραφούν φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα σύμφωνα με τους κανόνες της ιατρικής ηθικής και δεοντολογίας.
- Η συνταγογράφηση πρέπει να είναι ορθολογική και αιτιολογημένη, με στόχο τη βελτίωση της υγείας των ασθενών και να μην αντανακλά σε καμιά περίπτωση κακές παγιωμένες συνταγογραφικές συμπεριφορές.
- Να προτιμάται η συνταγογράφηση φαρμάκων αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας που περιλαμβάνονται στον Κατάλογο Συνταγογραφούμενων Ιδιοσκευασμάτων, και να αποφεύγονται φάρμακα τα οποία έχουν χαρακτηριστεί «πιθανώς αποτελεσματικά».
- Η συνταγογράφηση ιδιοσκευασμάτων ως «αναντικατάστατα» που βρίσκονται εκτός λίστας θα πρέπει να συνοδεύεται από πλήρως αιτιολογημένη γνώμάτευση, που δικαιολογεί επαρκέστατα την προτίμηση τους και τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα τους.
- Να ελέγχουν την διασφάλιση ύπαρξης ή όχι σε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών (ηλικιωμένοι, παιδιά) που μπορεί να είναι διαφορετικής συχνότητας ή έντασης σοβαρότητας.
- Να αποφεύγεται η άσκοπη πολυφαρμακία και η αλόγιστη υπερσυνταγογράφηση.
- Η συνταγογράφηση πρέπει να βασίζεται πάντοτε στην τεκμηριωμένη ιατρική γνώση με πάγια επιστημονικά δεδομένα, η οποία εξασφαλίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας καθώς και τη νομιμότητα για τους συνταγογραφούντες και ελεγκτές ιατρούς και τους εκτελούντες τη συνταγή φαρμακοποιούς.

Τούτο σημαίνει ότι κάθε ιατρός υποχρεούται να συνταγογραφεί φάρμακα αποκλειστικά και μόνο εντός των εγκεκριμένων ενδείξεων από τον ΕΟΦ. Η χορήγηση φαρμάκων εκτός ενδείξεων συνιστά πάντα «κλινική δοκιμή» και απαιτεί ως εκ τούτου άδεια από τον ΕΟΦ και υπάγεται στις διατάξεις της Υπουργικής Απόφασης Α6/Ι0983/12.12.84.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη συνταγογραφική συμπεριφορά των ιατρών

Η συνταγογράφηση δεν είναι πάντοτε όμως αιτιολογημένη και ορθολογική, ενώ συχνά δε βασίζεται στην τεκμηριωμένη ιατρική γνώση. Αντιθέτως αντανακλά παγιωμένες συνήθειες οι οποίες προκαλούν σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις τόσο στην υγεία των ασθενών όσο και στην οικονομική ευρωστία του εκάστοτε συστήματος υγείας. Οι παράγοντες και οι παράμετροι που ωθούν τον εκάστοτε ιατρό στη συνταγογράφηση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου, είναι αρκετοί. (21–24).

Η συνταγογράφηση είναι μια πολυσύνθετη, ατομική διαδικασία, η οποία διαμορφώνεται από μια πλειάδα παραμέτρων οι οποίες μπορεί να έχουν εξακριβωθεί ονομαστικά αλλά είναι δύσκολο να σταθμιστούν ποιοτικά και ποσοτικά. Έτσι λοιπόν παράγοντες οι οποίοι έχουν απειροελάχιστη επιρροή στη συνταγογραφική συμπεριφορά των ιατρών, έχουν αναγνωριστεί όπως είναι η ηλικία, το φύλο των ιατρών ή των ασθενών, τα κοινωνικά και οικονομικά χαρακτηριστικά της περιοχής, το σύστημα αποζημίωσης των θεραπειών, ενώ έχουν υπογραμμιστεί και παράγοντες οι οποίοι δυναμικά τροποποιούν τις συνταγογραφικές συνήθειες, όπως το επίπεδο σπουδών, η επαγγελματική εμπειρία, οι διάφορες κοινωνικές συνθήκες κ.ά. (21–24). Οι κυριότερες και σημαντικές παράμετροι που δρουν στη διαδικασία της συνταγογράφησης είναι:

- οι βιοϊατρικές,
- η επιστημονική ενημέρωση,
- η ιδιοσυγκρασία και η προσωπικότητα του ασθενούς,

- τιμή-κόστος φαρμάκου,
- η διαφήμιση,
- η δύναμη της συνήθειας,

Βιοϊατρικές παράμετροι: σε αυτές περιλαμβάνονται η αποτελεσματικότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η δοσολογία, ο τρόπος χορήγησης και τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών του φαρμάκου. Σε έρευνες που έλαβαν χώρα στην Ελλάδα (21 – 25), αποδείχθηκε ότι ο Έλληνας ιατρός διαμορφώνει τη συνταγογραφική συμπεριφορά κατά κύριο λόγο με βάση τις βιοϊατρικές παραμέτρους και λιγότερο με τις υπόλοιπες. Ειδικότερα, η κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αποτελεί αδιαμφισβήτητο τον σημαντικότερο παράγοντα που πρέπει να λαμβάνει υπόψη του κατά τη συνταγογράφηση και έπεται η μορφή και η ημερήσια δοσολογία ή τρόπος χορήγησης του φαρμάκου. Η ασφάλεια του φαρμάκου είναι και πρέπει να διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο στην επιλογή σκευασμάτων συνταγογράφησης. Σε ποσοστό 90% οι Έλληνες ιατροί αλλάζουν τη συνταγογραφική τους συμπεριφορά σε περίπτωση όπου ένα φαρμακευτικό σκεύασμα προκαλέσει παρενέργειες, βάσει έρευνας. Η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου σε συνδυασμό με το μικρό ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελούν το βασικότερο συνδυασμό κριτηρίων συνταγογράφησης (25). Η επιστημονική ενημέρωση πρέπει να κατέχει δεσπόζουσα θέση στο χώρο της συνταγογράφησης. Αποτελεί μια απολύτως χρήσιμη διαδικασία, και συνδυαστικό κρίκο μεταξύ της παραγωγικής διαδικασίας και της πώλησης των φαρμάκων. Πρέπει να πραγματοποιείται με διάφορους τρόπους αλλά ουσιαστικά ο σκοπός της να είναι ένας: η πληροφόρηση των λειτουργών υγείας για τα δρώμενα και τις εξελίξεις. Οι πηγές και ο τρόπος πληροφόρησης των ιατρών ποικίλουν με συνέπεια το αποτέλεσμα της συνταγογράφησης να διαφέρει κάθε φορά. Μερικές από τις πιο σημαντικές πηγές ενημέρωσης είναι (26, 28): α) ο ιατρικός επισκέπτης, β) η διεθνής βιβλιογραφία, γ) οι καταχωρήσεις σε επιστημονικά περιοδικά και σε ιστοσελίδες, στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο, ε) τα ιατρικά συνέδρια.

Οι Έλληνες ιατροί για άντληση πληροφοριών σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες δείχνουν να εμπιστεύονται πρωτίστως τον ΕΟΦ.

Τα προγράμματα και οι στρατηγικές ενημέρωσης που απευθύνονται σε ιατρούς και βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα μπορούν να προκαλέσουν αλλαγή του τρόπου συνταγογράφησης τους (29-31).

Ιδιοσυγκρασία και προσωπικότητα ασθενούς: κάθε ιατρός προτού επιλέξει και υποδείξει στον ασθενή τη θεραπεία που θα πρέπει να ακολουθήσει και τα φάρμακα που θα του συνταγογραφήσει, οφείλει να συνυπολογίσει έναν ιδιαίτερο αστάθμητο παράγοντα, την προσωπικότητα του ασθενούς.

Οι Έλληνες ιατροί λαμβάνουν υπόψη αυτό το γεγονός και εξετάζουν και συνυπολογίζουν σε μεγάλο βαθμό τις προτιμήσεις των ασθενών τους κατά τη συνταγογράφηση. Ανάλογα την ηλικία του ασθενούς αλλά και την ιδιοσυγκρασία του, οι ιατροί προσπαθούν να επιλέγουν θεραπείες και να συνταγογραφούν φάρμακα, των οποίων ο τρόπος λήψης, η φαρμακομορφή και η δοσολογία θα τον διευκολύνει, έτσι ώστε η θεραπευτική αγωγή να τηρηθεί στο ακέραιο.

Τιμή και κόστος φαρμάκου: είναι αντιληπτό ότι το κόστος μιας φαρμακευτικής αγωγής λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τους ασθενείς, τους ασφαλιστικούς φορείς και τις κυβερνήσεις γενικότερα. Αναμφίβολα, το εύρος των φαρμακευτικών δαπανών διογκώνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια και αυτό οφείλεται τόσο στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης όσο και στην αυξητική τάση που δείκτη εξάρτησης ηλικιωμένων, ο οποίος μετρά τις μεταβολές στην ηλικιακή σύνθεση του πληθυσμού. Επιπλέον η εξέλιξη της φαρμακευτικής δαπάνης στην Ελλάδα συνδέεται με την αύξηση της κατανάλωσης φαρμάκων ως αποτέλεσμα των κοινωνικοοικονομικών και δημογραφικών παραγόντων. Αναλυτικότερα, η γήρανση του πληθυσμού, οι νέες ανακαλύψεις και η κυκλοφορία νέων δραστικών ουσιών, καθώς και η

εισαγωγή νέας τεχνολογίας αποτελούν παράγοντες που συντελούν στην αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης. Πάντως αξίζει να σημειωθεί ότι οι πολίτες έχουν ευαισθητοποιηθεί με το θέμα του κόστους των φαρμάκων και ρωτούν συχνά για το πόσο θα τους στοιχίσει η φαρμακευτική αγωγή (30-32).

Η δύναμη της συνήθειας με τον ιατρό να συνταγογραφεί και να δείχνει έμπρακτη εμπιστοσύνη σε συγκεκριμένα φάρμακα που τον έχουν πείσει για τη θεραπευτική τους αξία, είναι άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει την συνταγογράφηση.

Η συνταγογράφηση γενοσήμων φαρμάκων γενοσήμων φαρμάκων είναι ιδιάζουσα, διότι αρκετοί ιατροί παραμένουν ακόμη επιφυλακτικοί στο ενδεχόμενο συνταγογράφησης τους, αν και σε παγκόσμιο επίπεδο παρατηρείται στροφή καθώς ενθαρρύνεται δυναμικά η συνταγογράφηση τους.

Ήδη παγκοσμίως αρκετές έρευνες (27-34) έχουν εκπονηθεί με σκοπό να αποσαφηνιστούν οι αμφιβολίες και οι προβληματισμοί των ιατρών σχετικά με τη μικρή αποδοχή και κατ'επέκταση την περιορισμένη συνταγογράφηση των γενοσήμων φαρμάκων.

Παράγοντες διαμόρφωσης συνταγογράφησης

Πέραν αυτών, οι ιατροί θεωρούν ότι ορισμένοι δευτερογενείς παράγοντες μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση και στην αυξημένη συνταγογράφηση ενός γενόσημου φαρμάκου. Κατά σειρά προτεραιότητας: 1) το όνομα-κύρος φαρμακευτικής εταιρείας, 2) η άρτια επιστημονική ενημέρωση από ιατρικό επισκέπτη, 3) το έντυπο υλικό με στοιχεία κλινικών δοκιμών του φαρμάκου, 4) οι δυνατότητες επιμόρφωσης και ενημέρωσης μέσω αξιόλογων επιστημονικών συνεδρίων, 5) τα βελτιωμένα χαρακτηριστικά των φαρμάκων, 6) η προσωπικότητα και ο χαρακτήρας του ιατρικού επισκέπτη, 7) η λειτουργικότητα και η ευκολία πλοήγησης των ιστοσελίδων των φαρμακευτικών εταιρειών, 8) οι διαφημιστικές ενέργειες όπως οι καταχωρήσεις φαρμάκων σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά και 9) η συχνότητα των επισκέψεων των ιατρικών επισκεπτών στο χώρο των ιατρών. Σημαντικές δευτερογενείς παράμετροι που πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη και να προβληματίσουν τα Τμήματα Μάρκετινγκ και Πωλήσεων των αντίστοιχων φαρμακευτικών εταιρειών.

Αντίλογοι ενίσχυσης της αγοράς γενοσήμων φαρμάκων

Δεν απουσιάζουν ωστόσο, παρά την αυξημένη προσπάθεια λόγω των παραπάνω οικονομικών οφελών τα τελευταία χρόνια, και οι σημαντικοί προβληματισμοί για τα γενόσημα φαρμάκων στενού θεραπευτικού δείκτη, ειδικά σε ενδείξεις όπως φάρμακα ογκολογικών, αιματολογικών ασθενών, ρευματολογικών παθήσεων ή μεταμοσχευθέντων ασθενών. Μεγάλες επιστημονικές ιατρικές εταιρείες έχουν εκδώσει συστάσεις για τα γενόσημα, που αφορούν τα σχετικά φάρμακα. Στην ευαίσθητη αυτή ομάδα φαρμάκων περιλαμβάνονται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κυτταροτοξικά φάρμακα και μονοκλωνικά αντισώματα.

Βασικό επιχείρημα εναντίωσης των επιστημονικών εταιρειών είναι ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που απαιτούνται στην διαδικασία έγκρισης γενοσήμων φαρμάκων στενού θεραπευτικού δείκτη αφορούν, δυστυχώς, μικρές μόνο μελέτες σε υγιείς εθελοντές. (35-41) Οι οργανισμοί των συγκεκριμένων ασθενών είναι ιδιαίτερα επιβαρυνμένοι με μεγάλο βαθμού συνοσηρότητα και λήψη πολλών φαρμάκων. Η συνοσηρότητα αυτή, απαιτεί την εφαρμογή και άλλων φαρμακευτικών θεραπειών, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την βιολογική ομοιότητα των ασθενών αυτών, αλλά και ενδεχομένως την ανοσοκατασταλτική τροποποιητική θεραπεία τους. Ως εκ τούτου οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που γίνονται σε υγιείς πληθυσμούς, δεν λαμβάνουν υπ' όψιν τις αντικειμενικές δυσκολίες και τις συνοσηρότητες των ασθενών αυτών και δεν δίνουν απάντηση στο πώς και με ποιό τρόπο θα λειτουργήσει ένα γενόσημο φάρμακο παρουσία και των άλλων φαρμάκων διαχείρισης της συνοσηρότητας.

Το αποδεκτό εύρος φαρμακοκινητικής διακύμανσης των γενοσήμων σε σχέση με το πρωτότυπο αποτελεί ιδιαίτερης σημασίας παράμετρο για τα φάρμακα στενού θεραπευτικού δείκτη. Πρόσφατα (Αύγουστος 2010) ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency -EMA) περιόρισε το αποδεκτό εύρος διακύμανσης των γενοσήμων στενού θεραπευτικού δείκτη από 80%-125% σε 90%-111%. Και πάλι όμως μπορεί να έχουμε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της δραστικής ουσίας στο αίμα, όταν γίνονται αλλαγές με ένα γενόσημο, που κινείται στο όριο του 90% του πρωτοτύπου ή με ένα άλλο που επιτυγχάνει επίπεδα στο όριο του 111% του πρωτοτύπου, με πιθανές συνοδές κλινικές επιπτώσεις, όπως εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών, λόγω υπερανοσοκαταστολής ή μη ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με κακοήγη νόσο που εκτίθενται σε υποθεραπευτικές δόσεις.

Προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι διαφορετικά γενόσημα σκευάσματα δεν απαιτούν απόδειξη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ τους, μολονότι η αντικατάσταση μεταξύ αυτών των σκευασμάτων επιτρέπεται και, ως εκ τούτου, είναι πιθανό να συμβεί, άλλο ένα γεγονός υπαινικτικό της προχειρότητας και της μη ύπαρξης αυστηρών προϋποθέσεων ελέγχου ασφάλειας και ποιότητας των προταθέντων προς χρήση, οικονομικότερων σκευασμάτων .

Κανείς δεν είναι πραγματικά αντίθετος στη χρήση των γενοσήμων, δεδομένου ότι τέτοιων κατηγοριών και παθήσεων φάρμακα είναι ιδιαίτερα ακριβά ενώ η δια βίου θεραπεία των ασθενών αυτών συνδέεται με υψηλό οικονομικό κόστος. Αναγνωρίζεται απ' όλους ότι η εξοικονόμηση χρημάτων από τη δαπάνη για τέτοια φάρμακα θα ωφελήσει την υγειονομική περίθαλψη και την κοινωνία γενικότερα. Απομένει όμως να αποδειχθεί το οικονομικό αυτό όφελος στην κλινική πρακτική, καθώς άλλοι παράγοντες, που συνοδεύουν μια τέτοια αλλαγή σε τόσο ιδιαίτερες χρόνιες και αυστηρά εξειδικευμένες αγωγές ανεβάζουν το κόστος, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη και η σημαντική επίσης δαπάνη από την αντιμετώπιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες μπορεί να προκύψουν από μια τέτοια αλλαγή (π.χ. μη ικανοποιητικός έλεγχος της κακοήθειας, παρατεταμένες νοσηλείες, αυξημένη εμφάνιση τοξικοτήτων και παρενεργειών με επιπρόσθετη ανάγκη παρατεταμένης νοσηλευτικής ή άλλης υποστήριξης κλπ) ή ακόμη και το καταστροφικό αποτέλεσμα της πιθανότητας απώλειας και της ζωής σε ογκολογικούς, ρευματολογικούς ή μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Επίλογος – Συμπερασματικές σκέψεις

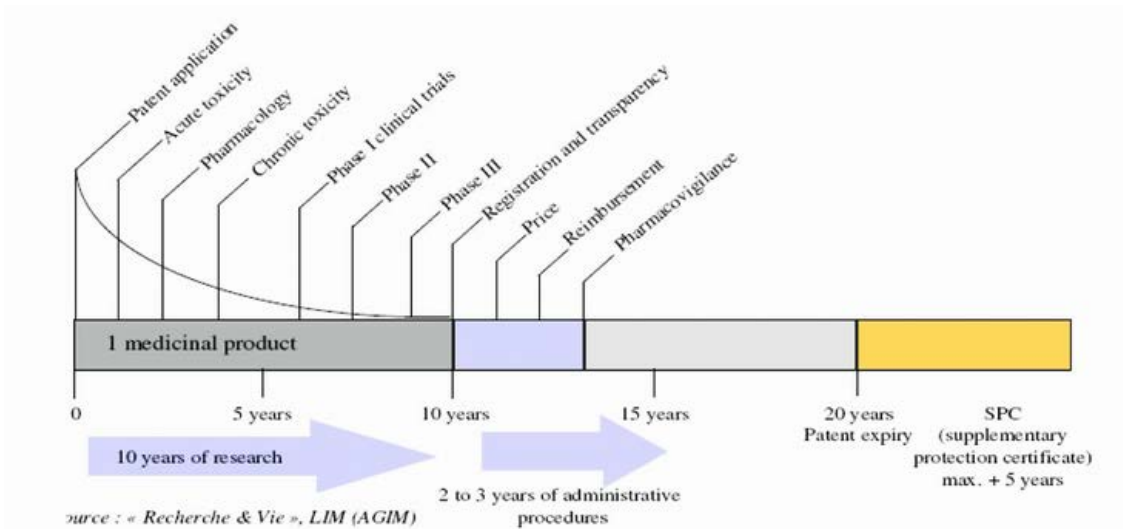
Κανείς δε θα ήταν πραγματικά αντίθετος στη επέκταση της χρήσης των γενοσήμων για τους πολυποίκιλους λόγους που η πολιτική υγείας προτείνει εάν και εφόσον οι ύπαρξη συγκεκριμένων προϋποθέσεων διασφαλιζόταν. Η πλέον απαραίτητη συνθήκη για την ασφάλη και με ελεγχόμενο τρόπο αντικατάσταση ενός πρωτότυπου από ένα γενόσημο σκεύασμα είναι να γίνεται σε συγκεκριμένα πλαίσια και κάτω από σαφείς προϋποθέσεις όπως:

1. Η αλλαγή από το πρωτότυπο σκεύασμα στο γενόσημο, αλλά και η αλλαγή μεταξύ διαφορετικών γενοσήμων, πρέπει να γίνεται μόνο από εξειδικευμένους και έμπειρους ιατρούς.
2. Κάθε αλλαγή πρέπει να παρακολουθείται στενά ούτως ώστε να διασφαλιστεί η επίτευξη του σωστού θεραπευτικού παραθύρου.
3. Τα διάφορα γενόσημα σκευάσματα είναι μεν βιοϊσοδύναμα με το πρωτότυπο, όχι όμως και μεταξύ τους. Αν στο μέλλον χρειασθεί να αντικατασταθεί το ένα γενόσημο με κάποιο άλλο γενόσημο, η βιοϊσοδυναμία μεταξύ τους είναι αβέβαιη και γι' αυτό προτείνουμε όπως ο εξειδικευμένος θεράπων ιατρός, όταν συνταγογραφεί γενόσημο, να χρησιμοποιεί την εμπορική τους ονομασία.
4. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την αντικατάσταση της θεραπείας με γενόσημο σκεύασμα, θα πρέπει να εκπαιδεύονται στο πώς να αναγνωρίζουν τις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές της ίδιας δραστικής ουσίας και, όταν συμβαίνει

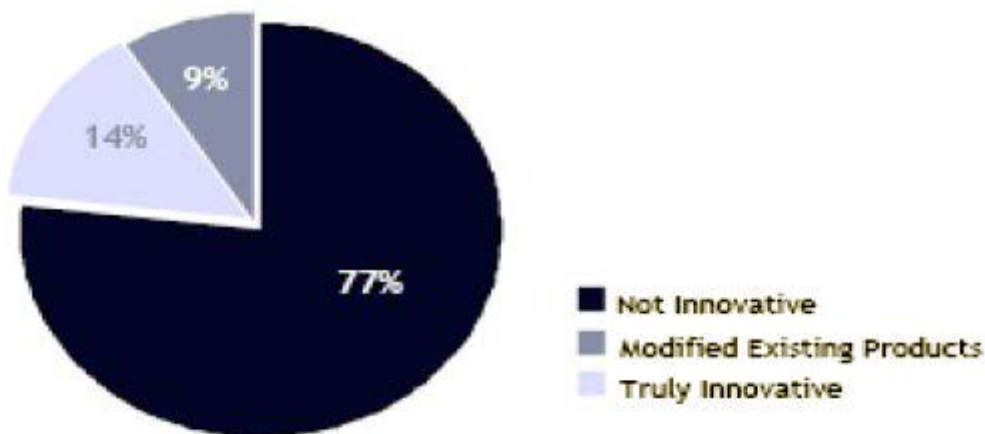
αυτό, να ενημερώνουν άμεσα τον εξειδικευμένο θεράποντα ιατρό για τυχόν μη ελεγχόμενη αντικατάσταση.

5. Νέες, αλλά και παλαιότερες μορφές γενοσήμων φαρμάκων, που κυκλοφορούν ήδη στην αγορά και δεν έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τις αναθεωρημένες αυστηρότερες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) θα πρέπει να αποθαρρύνονται.
6. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διερευνηθούν πλήρως τα οφέλη και οι περιορισμοί της αντικατάστασης.

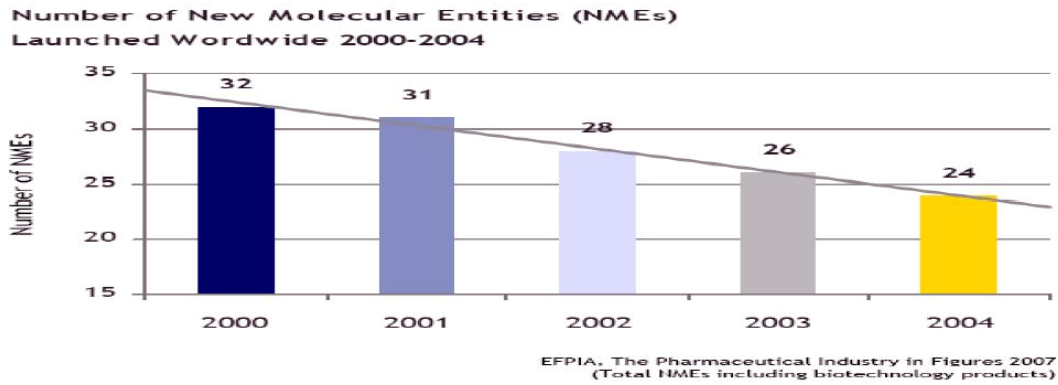
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΠΙΝΑΚΕΣ



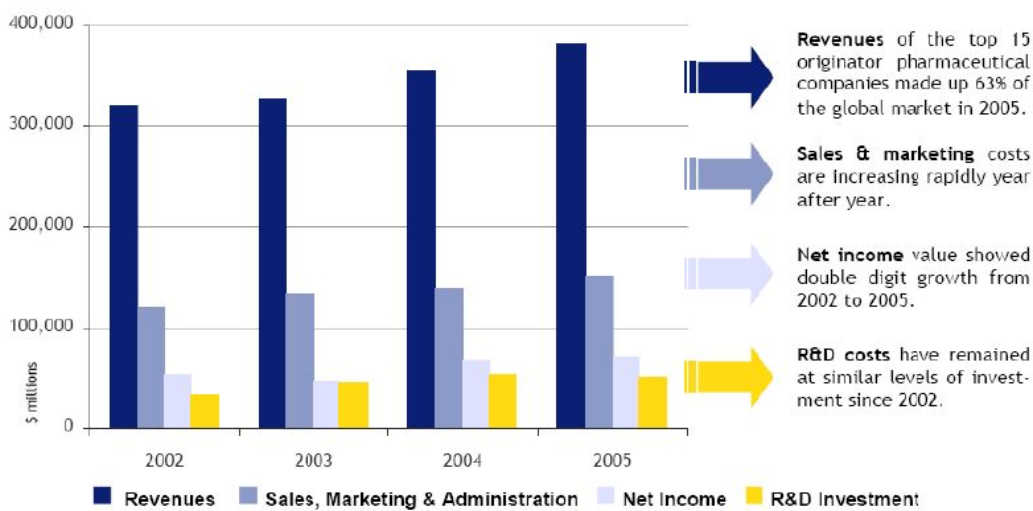
Πίνακας 1. Απεικονίζει αναλυτικά τα στάδια ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου και το χρονικό διάστημα που παρέχει η πατέντα.



Πίνακας 2. Ποσοστό εμφάνισης πραγματικά καινοτόμων φαρμάκων στην αγορά.



Πίνακας 3. Σταδιακή μείωση στη διάρκεια των ετών του αριθμού δραστικών μορίων



Πίνακας 4. Απεικόνιση των εσόδων – εξόδων των 15 κορυφαίων καινοτόμων φαρμακευτικών εταιρειών για το χρονικό διάστημα 2002-2005.

REGISTRATION DATA REQUIRED	Originator	Generic
Administrative data <i>Concerning Marketing Authorisation Holder</i>	■	■
Summary of Product Characteristics (SmPC) <i>Patient Information Leaflet, labelling and packaging</i>	■	■
Expert Summaries	■	■
Composition of medicinal product	■	■
Description of manufacturing process <i>Good Manufacturing Practice (GMP) required</i>	■	■
Control of starting materials	■	■
Control of finished product	■	■
Stability tests <i>On active substance and finished product</i>	■	■
Dissolution profile <i>Comparing generic product with the reference product</i>		■
Non-clinical documentation	■	
Clinical documentation	■	
Results of bioequivalence study <i>(see note other side)</i>		■

Πίνακας 5. Απεικονίζονται οι μελέτες και τα στοιχεία που απαιτούνται για να λάβει ένα πρωτότυπο και ένα γενόσημο φάρμακο την έγκριση ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και εμπορικής κυκλοφορίας, στην ΕΕ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Office of Generic Drugs, Wikipedia, the free encyclopedia; [www.fda.gov/cder/generic drugs](http://www.fda.gov/cder/generic%20drugs), accessed in Oct, 2006.
2. Myths and facts about generic drugs, 2002; Fine Generics, Generic Drug Information Center; www.finegenerics.com.
3. Κοινοτική οδηγία 2001/83/ΕΕ
4. Assessment of authorized generics in the U.S. ,2006, IMS Consulting, IMS Health. p.3.
5. Medicare Prescription Drug, Improvement and Modernization Act of 2003 Hatch-Waxman Reform Provisions, Section 1101, page: 626, December 3, 2003.
6. Kathleen Jaeger, America's generic pharmaceutical industry: Opportunities and challenges in 2006 and beyond, *Journal of Generic Medicines*: Vol. 4, No. 1. 15–22.
7. www.eof.gr
8. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 17th Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997.
9. Gottschalk LA. Clinical relevance of the bioavailability / bioequivalence controversy. *J Clin Psychiat* 1986;47; 3–5.
10. Johnston A, Keown PA, Holt DW. Simple bioequivalence criteria: Are they relevant to critical dose drugs? Experience gained from cyclosporine. *Their Drug Monitor* 1997;19; 375–378.
11. Patnaik R, Lesko LJ, Chan K, Williams RL. Bioequivalence assessment of generic drugs: An American point of view. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinetics* 1996;21; 159–164.
12. Keith LG, Oleszczuk JJ, Stika CS, Stine S. Generics: What's in a name. *Int J Fertil Women's Med* 1998;43; 139–149.
13. Protocol Review Package, Center for Drug Evaluation and Research MAPP 5210
14. Marcia Angell, "The Truth About the Drug Companies", 2004.
15. "NIH Contributions to Pharmaceutical Development" National Institutes of Health, February 2000.
16. *Journal of Generic Medicines* (2006) 4–14.
17. Federal Trade Commission, Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration: an FTC Study, Washington, July 2002, p.5, at: <http://www.ftc.gov/os/2002/07/genericdrugstudy.pdf>, 24.04.2007.
18. *Journal of generic medicines*. VOL. 4, NO. 1. 15–22. OCTOBER 2006 Kathleen Jaeger.
19. How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry July 1998, congress CBO.
20. Simoens, S. & De Coster, S. (2006) Sustaining Generic Medicines Markets in Europe, Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, University of Leuven (April). Available at: www.egagenerics.com/doc/simoens-report
21. Factors influencing prescribing behavior of physicians in Greece and Cyprus: results from a questionnaire based survey; Mamas Theodorou, et al
22. Schumock GT, Walton SM, Park HY, Nutescu EA, Blackburn JC, Finley JM, Lewis RK: Factors that influence prescribing decisions. *Ann Pharmacother* 2004, 38:557-62.
23. Watkins C, Harvey I, Carthy P, Moore L, Robinson E, Brawn R: Attitudes and behavior of general practitioners and their prescribing costs: a national cross sectional survey. *Qual Saf Health Care* 2003, 12:29-34.
24. Bradley C: Factors which influence the decision whether or not to prescribe: the dilemma facing general practitioners. *Br J Gen Pract* 1992, 42:454-458.
25. Generic drugs: good or bad? Physician's knowledge of generic drugs and prescribing habits) Garcia AJ, Martos F, Leiva F, Sanchez de la Cuesta F. *Gac Sanit*. 2003 Mar-Apr; 17(2):144-9.

26. Ryan M, Yule B, Bond C, Taylor RJ: Scottish general practitioners' attitudes and knowledge in respect of prescribing costs. *BMJ* 1990, 300:1316-1368.
27. Peter Kangis, Leo van der Geer, "Pharmaco-economic information and its effect on prescriptions", *Journal of Management in Medicine*, Vol. 10 No. 5, 1996, pp. 66-74.
28. Denig P., Haaijer –Ruskamp F., "Do physicians take cost into account when making prescribing decisions?", *Pharmacoeconomics*, Vol. 8, No. 4, 1996, 282-90.
29. Jones M, Greenfield S, Bradley C: Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. *BMJ* 2001, 323:1-7.
30. Liaw S.T., Pearce Christopher M., McGrath B.P., Piggford L., Jones K., "Doctors' perceptions and attitudes to prescribing within the authority prescribing system.", *MJA*, March 3, 2003, 178, 203-206.
31. Algahasham AA. Generic drug prescribing in central Saudi Arabia: Perceptions and attitudes of physicians. *Ann Saudi Med* 2009; 29:24-9.
32. Η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα, ετήσια έκθεση 2009, παρατηρητήριο οικονομικών της υγείας. Ίδρυμα Οικονομικών και βιομηχανικών Ερευνών.
33. Cooper R.J., Schriger D. L. "The availability of references and the sponsorship of original research cited in pharmaceutical advertisements". *Canadian Medical Association Journal*, Feb. 15 2005, 172 (4), 487-491.
34. Kersnik J, Peklar J. Attitudes of Slovene general practitioners towards generic drug prescribing and comparison with international studies. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31:577-83.
35. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, Cremieux PY, Greenberg PE. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2317.
36. Versantvorrt C, Maliepaard M, Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med* 2008; 66: 62.
37. Christians U, Klawitter J, Clavijo CF. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concepts and misconceptions. *Kidney Int Suppl* 2010; 115: S1.
38. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 655
39. Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 335.
40. Alameri M, Epstein M, Johnston A. Generic and therapeutic substitutions: are they always ethical in their own terms? *Pharm Worls Sci* 2010; 32: 691.
41. Johnston A. Challenges of therapeutic substitution of drugs for economic reasons: focus on CVD prevention. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 871.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Σ. Ζακυνθινός¹, Α. Μπατζάκης²

¹ Καθηγητής Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας
² Φυσικοθεραπευτής, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Α. Μπατζάκης

E-mail: anbatz@yahoo.gr

Εισαγωγή

Σας καλωσορίζουμε στο Εκπαιδευτικό Συμπόσιο με θέμα: "Νεότερα δεδομένα στην κλινική αξιολόγηση και φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση του βαρέως πάσχοντος ασθενούς" που γίνεται στα πλαίσια του 18ου Ετήσιου Σεμιναρίου του νοσοκομείου μας.

Θα θέλαμε να αρχίσουμε αυτή την εισαγωγή στο θέμα της αποκατάστασης των ασθενών των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, με την παράθεση σε ελεύθερη απόδοση μέρους ενός κειμένου (1) που έχει γράψει πριν περίπου ένδεκα χρόνια ο Thomas L. Petty, ένας από τους σημαντικότερους ανθρώπους της Πνευμονολογίας και της Εντατικής Θεραπείας – πρόκειται για τον Αμερικανό ιατρό που ανακάλυψε το 1967 το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (2,3) το οποίο από τότε είναι γνωστό σε όλη την υφήλιο με τα αρχικά «ARDS».

"Ανησυχώ πολύ όταν επισκέπτομαι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας σε πολλά μέρη αυτής της χώρας (αναφέρεται στις ΗΠΑ) και συμμετέχω στην ιατρική επίσκεψη των ασθενών. Είναι φανερό πως όλοι οι ασθενείς των μονάδων που είναι σε μηχανικό αερισμό είναι σε καταστολή και μυοχάλαση. Το σχολίασα κάποτε (4). Το χειρότερο είναι ότι οι επιμελητές δεν εξετάζουν καν τους αρρώστους. Στέκονται έξω από το δωμάτιο και αποφαινόνται σχετικά με τις θεραπευτικές αποφάσεις χωρίς ποτέ να κοιτάξουν ή να αγγίξουν τους ασθενείς. Υπάρχει μεγάλη διαφορά από παλιά. Διατηρούσαμε τους ασθενείς μας πάντοτε ξύπνιους και σε εγρήγορση ώστε να μπορούμε να τους μιλάμε. Κάναμε επίσκεψη στις 7:30 πμ. ώστε να είναι δυνατό να σκιαγραφηθεί το καθημερινό σχέδιο του παιχνιδιού. Φροντίζαμε ώστε οι ασθενείς που έμεναν πολύ χρόνο στον αναπνευστήρα να βρίσκονται κοντά στα παράθυρα που έβλεπαν ανατολικά, για να μπορούν να δουν την ανατολή του ήλιου. Τους μιλούσαμε για το ξεκίνημα μιας νέας μέρας. Ακόμη κι αν ήταν καθηλωμένοι στον αναπνευστήρα, τους πηγαίναμε βόλτα στον διάδρομο ή τουλάχιστον τους βάζαμε στην καρέκλα. Τίποτε από αυτά δεν θα ήταν δυνατό να γίνει αν ήταν σε καταστολή ή σε μυοχάλαση. Εντελώς ειλικρινά δεν βλέπω τον λόγο για την μυοχάλαση και την καταστολή σε ασθενείς με επίγνωση και κατά τα άλλα συνεργάσιμους. Πιστεύω είναι θέμα ευκολίας όσων φροντίζουν αυτούς τους ασθενείς και δεν είναι προς το βέλτιστο συμφέρον των ιδίων των ασθενών. Ενθαρρύνουμε την λήψη τροφής μάλλον και όχι την χορήγηση θερμίδων μέσω

ρινογαστρικών σωλήνων ή σωλήνων διαδερμικής γαστροστομίας-νησιδοστομίας ή μέσω της ενδοφλέβιας οδού."

Στα ένδεκα χρόνια που πέρασαν από τότε που γράφτηκε αυτό το κείμενο έχουν αλλάξει πολλά πράγματα παγκοσμίως. Έχει αναγνωρισθεί η αξία της εγρήγορσης των ασθενών των ΜΕΘ. Η ιδέα της αποκατάστασης κέρδισε πολύ έδαφος και ο ρόλος της συνεχίζει να αναβαθμίζεται. Αποκατάσταση όμως με τον άρρωστο σε βαθειά καταστολή και μυοχάλαση δεν είναι δυνατό να γίνει. Όλα τα ενδιαφέροντα θέματα που θα αναπτύξουν οι φυσικοθεραπευτές ομιλητές και η εντατικολόγος ιατρός κα Μαρκάκη αποκτούν πραγματικό νόημα μόνο στα πλαίσια μιας πολιτικής ελάχιστης καταστολής και σχεδόν ανύπαρκτης μυοχάλασης, όταν και όσο αυτή η πολιτική είναι δυνατή.

Η επιλογή της Επιστημονικής Ένωσης του Νοσοκομείου μας να παρουσιαστεί εκπαιδευτικό συμπόσιο με θέμα την αποκατάσταση στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας είναι επίκαιρη και καλύπτει πραγματική ανάγκη ενημέρωσης για το θέμα αυτό, που προβάλλεται παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, λόγω των πολλών δημοσιεύσεων που έχουν λάβει χώρα. Θα πρέπει να ευχαριστήσουμε την Επιστημονική Ένωση γι' αυτήν την επιλογή και να ευχηθούμε καλή επιτυχία.

Τελειώνοντας θα θέλαμε να τονίσουμε ότι εκτός από την μεγάλη ωφέλεια στο καθαρά οργανικό επίπεδο που προκύπτει από την εφαρμογή προγραμμάτων αποκατάστασης – κινητοποίησης των ασθενών στις Μονάδες Εντατικής Εεραπείας, υπάρχει και ένα άλλο όφελος σε ψυχολογικό επίπεδο, που δεν είναι καθόλου αμελητέο. Αυτό συνίσταται στο ότι τα προγράμματα αυτά φέρνουν κοντά τους θεράποντες με τους ασθενείς δημιουργώντας μία ζεστή ανθρώπινη σχέση που διευκολύνει την ανάρρωση των αρρώστων. Εδώ θα παραθέσουμε και πάλι τον λόγο του Thomas L. Petty, ο οποίος τονίζει (4):

"Κατά την γνώμη μου πρέπει να επιστρέψουμε στις βασικές αρχές της ανθρώπινης φροντίδας και στην θεμελιώδη αρχή της λογικής καθώς προσπαθούμε να οδηγήσουμε απελπισμένα άρρωστους ανθρώπους στο μονοπάτι της ανάρρωσης. Διαθέτουμε σήμερα υπέροχους αναπνευστήρες, ισχυρά αντιβιοτικά, αγγειοσυσταλτικά, αντιαρρυθμικά, αντιπηκτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα και έχουμε ακόμη βιολογικά υλικά όπως ο επιφανειοδραστικός παράγων που μπορεί να βελτιώσει την δομή και την λειτουργία των πνευμόνων τόσο σε νεαρής όσο και σε προχωρημένης ηλικίας ασθενείς που χρειάζονται προσωρινά μηχανικό αερισμό. Ωστόσο, καμιά απ' αυτές τις προόδους της τεχνολογίας δεν είναι δυνατό να αντικαταστήσει τον στοργικό ιατρό, νοσηλεύτη, θεραπευτή, που δίπλα στο κρεβάτι προσπαθεί να φέρει τον ασθενή από το κατώφλι του θανάτου, πίσω στην ζωή". **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 459-460, 2013.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Petty TL. The Future of Respiratory Care. *Respiratory Care* 2001;46(11):1304.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute Respiratory Distress in Adults. *The Lancet* 1967;2(7511):319-323.
3. Petty TL. In the Cards was ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:602-603.
4. Petty TL. Suspended life or extending death? *Chest* 1998;114(2):360-361.

Αρχές κλινικής αξιολόγησης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Ε. Παπαδόπουλος¹, Α. Χρηστάκου², Ε. Πατσάκη³,
Γ. Σιδηράς⁴, Σ. Ζακυνθινός⁵

¹ Φυσικοθεραπευτής, PhD, ΕΚΠΑ, ² Φυσικοθεραπεύτρια, PhD ΕΚΠΑ, ³ Φυσικοθεραπεύτρια, MSc, ⁴ Νοσηλεύτρια, MSc, ΕΚΠΑ, ⁵ Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Διευθυντής ΚΕΘ, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Εμμανουήλ Παπαδόπουλος
Τηλ: 6932737219
E-mail: eparas2@gmail.com

Περίληψη

Η φυσικοθεραπεία αποτελεί μια συνεχώς εξελισσόμενη σε διεθνές επίπεδο επιστήμη, που υποστηρίζει ένα ευρύ φάσμα ιατρικών ειδικοτήτων μεταξύ των οποίων είναι και η εντατικολογία. Ο ρόλος του φυσικοθεραπευτή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) περιγράφεται εκτενώς σε πολλά συγγράμματα και κλινικές μελέτες, τόσο για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών όσο και την πρόληψη και αντιμετώπιση μυοσκελετικών και άλλων προβλημάτων. Πριν την φυσικοθεραπευτική παρέμβαση είναι απαραίτητο να διεξαχθεί μια λεπτομερής κλινική αξιολόγηση στην οποία θα καταγραφούν τα υποκειμενικά συμπτώματα του ασθενούς (πόνος, δυσφορία, δύσπνοια κλπ) και τα αντικειμενικά ευρήματα (εύρος κίνησης, μυϊκή ισχύς, οξυγόνωση κλπ) και θα εντοπιστούν τα κύρια προβλήματα κατά σειρά σοβαρότητας. Για την αντικειμενική αξιολόγηση των διαφόρων παραμέτρων πρέπει να χρησιμοποιούνται έγκυρες και αξιόπιστες δοκιμασίες έτσι ώστε να καταγράφεται με ακρίβεια η μεταβολή σε κάθε μια από αυτές, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς. Κατόπιν, καθορίζονται βραχυπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι θεραπευτικοί στόχοι που αντιστοιχούν σε κάθε πρόβλημα και επιλέγονται ερευνητικά τεκμηριωμένες φυσικοθεραπευτικές τεχνικές για την αντιμετώπιση των προβλημάτων και των επιπλοκών. Είναι σημαντικό να καταγράφονται όλες οι λεπτομέρειες της αξιολόγησης σε ειδικές φόρμες έτσι ώστε να ενημερώνεται όλη η θεραπευτική ομάδα και να παρακολουθείται η εξέλιξη του ασθενούς από την οξεία φάση τη νοσηλείας του μέχρι τη φάση της αποκατάστασης στο θάλαμο και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 461-477, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: βαρέως πάσχοντες, εντατική μονάδα, φυσικοθεραπεία, αξιολόγηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι ένα δυναμικό περιβάλλον μέσα στο οποίο οι φυσικοθεραπευτές αποτελούν αναπόσπαστα μέλη της θεραπευτικής ομάδας. Πράγματι, υπάρχουν μια σειρά από κλινικές μελέτες οι οποίες τεκμηριώνουν ερευνητικά την αποτελεσματικότητα της φυσικοθεραπείας, όχι μόνο στην θεραπεία αλλά και στην πρόληψη επιπλοκών της νοσηλείας στη ΜΕΘ (1-8). Από τη στιγμή που ο θεράπων ιατρός θα παραπέμψει τον ασθενή για φυσικοθεραπεία, είναι απαραίτητο να διεξαχθεί μια λεπτομερής αξιολόγηση πριν αποφασιστούν ποιές τεχνικές θα εφαρμοστούν για την αντιμετώπιση των προβλημάτων και επιπλοκών στα οποία καλείται να βοηθήσει ο φυσικοθεραπευτής. Η διεξαγωγή της κλινικής αξιολόγησης είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς, την εντόπιση των κυριότερων προβλημάτων και την εφαρμογή του καταλληλότερου κατά περίπτωση θεραπευτικού

σχήματος. Η αξιολόγηση των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της κάθε συνεδρίας, ιδιαίτερα αν οι ασθενείς είναι σε καταστολή ή δεν έχουν καλή επικοινωνία. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες (9) η φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση στη ΜΕΘ θα πρέπει να καθορίσει:

- τα κύρια προβλήματα και
- τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις

Επίσης αναφέρεται ότι η σχολαστική παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών κατά την παρέμβαση εξασφαλίζουν:

- την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης και
- την ασφαλή εφαρμογή των τεχνικών (9)

Επιπτώσεις νοσηλείας στη ΜΕΘ

Πριν περιγραφεί η φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση είναι σημαντικό να γίνει μια αναφορά στις επιπτώσεις και τα προβλήματα της νοσηλείας στη ΜΕΘ που πρέπει να γνωρίζει ο φυσικοθεραπευτής έτσι ώστε να τις εκτιμήσει και να τις αντιμετωπίσει με τον πιο δόκιμο τρόπο. Οι επιπτώσεις της νοσηλείας στη ΜΕΘ αφορούν τόσο στο μυοσκελετικό όσο και στο καρδιαγγειακό σύστημα και περιλαμβάνουν τα παρακάτω (10-13):

- Ελάττωση της μυϊκής ισχύος κατά 1% με 1.5% καθημερινά, η οποία αυξάνεται σε 5%-6% καθημερινά αν δεν κινητοποιηθεί ο ασθενής
- Ελάττωση της μυϊκής μάζας κατά 1.5 kg καθημερινά, ενώ μέσα σε 2 εβδομάδες μπορεί να μειωθεί κατά 50%
- Ελάττωση του σωματικού βάρους κατά 18% σε περίπου 2 εβδομάδες
- Ελάττωση της συνολικής πρωτεΐνης κατά 15% σε 3 εβδομάδες
- Μυϊκές βραχύνσεις
- Ελάττωση της μυϊκής δύναμης και της αντοχής
- Μείωση του όγκου παλμού
- Αύξηση του καρδιακού ρυθμού
- Ελάττωση της καρδιακής παροχής
- Ελάττωση του VO_2max
- Ορθοστατική ανεπάρκεια
- Φλεβική στάση
- Διαταραχή της αρτηριοβλεβικής αγγειακής λειτουργίας

Στάδια κλινικής αξιολόγησης

Τα στάδια που πρέπει να ακολουθηθούν κατά την κλινική αξιολόγηση έχουν μια συνέχεια που μας οδηγεί με ακρίβεια μέχρι και την τελική έκβαση της αποκατάστασης του ασθενούς (Σχήμα 1).

Η κλινική αξιολόγηση του ασθενούς στη ΜΕΘ περιλαμβάνει:

- Το ιστορικό
- Την υποκειμενική εκτίμηση
- Τα αντικειμενικά ευρήματα
- Τη συνεκτίμηση
- Την οργάνωση

Στάδια κλινικής προσέγγισης



Σχήμα 1. Στάδια Φυσικοθεραπευτικής Αξιολόγησης

1. Ιστορικό

Κατά τη λήψη του ιστορικού, πρέπει να καταγραφούν όλες οι λεπτομέρειες που υπάρχουν στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς αφού μπορεί να έχουν άμεση σχέση με την επιλογή των θεραπευτικών τεχνικών. Έτσι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη:

- η κύρια διάγνωση
- οι ιατρικές οδηγίες
- τα προβλήματα και οι επιπλοκές της νόσου
- η θερμοκρασία ασθενούς
- η αρτηριακή πίεση
- η οξυγόνωση
- τα αέρια αίματος
- το ισοζύγιο υγρών
- η τάση για αιμορραγία
- η πιθανότητα εισρόφησης
- οι εργαστηριακές εξετάσεις
- τα φάρμακα
- το ατομικό ιστορικό

Πολλές από τις παραπάνω παραμέτρους πρέπει να παρακολουθούνται διαρκώς πριν την έναρξη, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος κάθε συνεδρίας αφού πολλές φυσικοθεραπευτικές τεχνικές μπορούν να επηρεάσουν άμεσα κάποιες από αυτές όπως την αρτηριακή πίεση, την ενδοκράνια πίεση και την οξυγόνωση. Είναι γνωστό για παράδειγμα ότι η φυσικοθεραπεία μπορεί να αυξήσει την κατανάλωση του οξυγόνου τουλάχιστον κατά 50%. (14)

2. Υποκειμενικά ευρήματα

Για την καλύτερη δυνατή καταγραφή των υποκειμενικών ευρημάτων του ασθενούς που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κάποια συγκεκριμένα στοιχεία. Είναι σε καταστολή ή σε σύγχυση; Μπορεί να επικοινωνήσει, έστω και με νοήματα αν υπάρχουν τεχνητοί

αεραγωγοί; Με την προϋπόθεση ότι υπάρχει κάποια επικοινωνία, γίνεται η καταγραφή των υποκειμενικών ευρημάτων με κλειστές ερωτήσεις, που περιλαμβάνουν:

- Τα κύρια συμπτώματα του ασθενούς (πόνος, δύσπνοια, συριγμός, βήχας, πόνος στο στήθος, δυσφορία, προσανατολισμός στο χώρο και χρόνο κλπ),
- Λειτουργικά προβλήματα-περιορισμοί (δραστηριότητες, δυσκολία στην εκτέλεση, συναισθήματα ασθενή, συνοπτική περιγραφή κύριων προβλημάτων του),
- Προσδοκία για την τελική έκβαση της κατάστασής του,
- Επικοινωνία με τους συγγενείς και λήψη πληροφοριών για το επίπεδο των κινητικών δραστηριοτήτων του ασθενούς πριν από την εισαγωγή του, τα τυχόν προβλήματα υγείας που αντιμετώπιζε, τις συνθήκες διαβίωσης στο σπίτι (χώρος, μόνος ή με συγκατοίκους, βοήθεια από τρίτους), στοιχεία από το ατομικό του ιστορικό και ρεαλιστική προσδοκία από αυτούς για την έκβαση της κατάστασής του.

3. Αντικειμενικά ευρήματα

Μετά την καταγραφή του ιστορικού και των υποκειμενικών ευρημάτων, έχει σχηματιστεί μία αρκετά ξεκάθαρη εικόνα σχετικά με την κατάσταση του ασθενούς και την πιθανή πρόγνωση του προβλήματος. Το επόμενο στάδιο που είναι η αντικειμενική αξιολόγηση, θα ολοκληρώσει την λεπτομερή εκτίμησή του, πάνω στην οποία θα βασιστεί ο φυσικοθεραπευτής για τον σχεδιασμό του θεραπευτικού προγράμματος. Η αντικειμενική αξιολόγηση περιλαμβάνει:

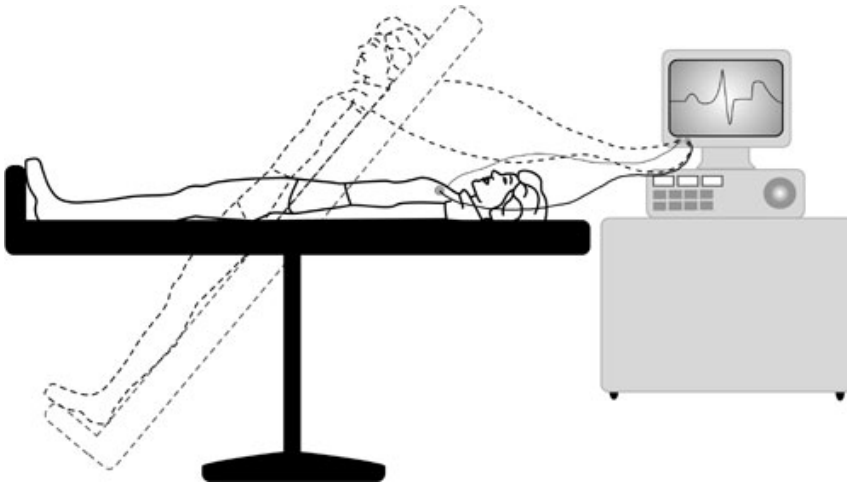
- την επισκόπηση
- την ψηλάφηση
- την αξιολόγηση του μυοσκελετικού συστήματος
- την ακρόαση
- την ανάγνωση της ακτινογραφίας,
- τις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού,
- την αξιολόγηση του μυοσκελετικού συστήματος.

α) Επισκόπηση

Η επισκόπηση αποτελεί το πρώτο πολύ σημαντικό στάδιο της αντικειμενικής αξιολόγησης αφού περιλαμβάνει πολλές σημαντικές παραμέτρους οι οποίες πρέπει να ληφθούν υπόψη και είναι οι παρακάτω:

- Γενική εικόνα (Επικοινωνία, κόπωση, θέση σώματος, σωματικό βάρος, πόνος, κατάθλιψη, επίπεδο συνείδησης, ανησυχία, σύγχυση),
- Monitors (Αρτηριακή πίεση, καρδιογράφημα, οξυγόνωση, συχνότητα αναπνοών, ενδοκράνιος πίεση). Η παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών θα πρέπει να γίνεται όχι μόνο στην ηρεμία αλλά και κατά τη διάρκεια της κινητοποίησης του ασθενή (Εικόνα 1.)
- Βρογχικές εκκρίσεις (ποσότητα, χρώμα, υφή, οσμή, αιματηρές),
- Συσκευές μηχανικής υποστήριξης (αναπνευστήρας, τύπος-παράμετροι μηχανικής αναπνοής, T-Piece, παροχετεύσεις, καθετήρες-γραμμές, σίτιση, αιμοδιήθηση κλπ),
- Ρυθμός αναπνοής στον αναπνευστήρα (ανταγωνισμός ασθενή, επιστράτευση επικουρικών μυών, κοπιώδης αναπνοή = κατειλημμένοι αεραγωγοί),
- Χρώμα ασθενή (ωχρότητα, κυάνωση),
- Επισκόπηση άκρων χειρών (πληκτροδακτυλία, οίδημα, ατροφία, τρόμος, θερμοκρασία),
- Οίδημα (σφυρά, ιερό οστό),
- Σχήμα θώρακα (παραμορφώσεις),
- Έκπτυξη θώρακα (ισομερής-ανισομερής)
- Ρυθμός αναπνοής (αυξημένος > 30/λεπτό, μειωμένος <8/λεπτό),

- Τύπος αναπνοής (ρυθμός Cheyne-Stokes, αταξικός, αυξημένο έργο, παράταση εκπνοής, παράδοξη αναπνοή κλπ.),
- Κατακλίσεις (περιοχή, στάδιο, βάθος κλπ).



Εικόνα 1. Σταδιακή κινητοποίηση του ασθενή με ταυτόχρονη παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών

β) Ψηλάφηση

Μετά την επισκόπηση ακολουθεί η ψηλάφηση με την οποία θα εκτιμηθούν:

- Η κοιλιακή χώρα (τυμπανισμός, διάταση)
- Η έκπτυξη του θώρακα (συμμετρικότητα έκπτυξης αριστερού και δεξιού ημιθωρακίου κατά την εισπνοή)
- Η επίκρουση (αντήχηση)
- Η ενυδάτωση (δέρμα, χείλη),
- Η θερμοκρασία του ασθενούς,
- Η μυϊκή ατροφία,
- Η υπέρταση και ο μυϊκός σπασμός
- Τα οιδήματα,
- Το κυκλοφορικό (σφύξεις-θερμοκρασία κάτω άκρων).

γ) Αξιολόγηση μυοσκελετικού συστήματος

Λόγω της αναγκαστικής ακινησίας που βρίσκεται ο ασθενής της ΜΕΘ στο οξύ στάδιο της νοσηλείας του, της επίδρασης των διαφόρων φαρμάκων, της κύριας διάγνωσης, της πολυνευρομυοπάθειας της μονάδας και άλλων παραγόντων, ο φυσικοθεραπευτής θα πρέπει να κάνει λεπτομερή αξιολόγηση του μυοσκελετικού συστήματος για την εντόπιση προβλημάτων και την εφαρμογή τεχνικών πρόληψης και θεραπείας των διαταραχών της κινητικότητας και της μυϊκής ατροφίας (Πίνακας 1).

Η αξιολόγηση του μυοσκελετικού συστήματος περιλαμβάνει:

1. Μέτρηση του ενεργητικού και παθητικού εύρους κίνησης στα άνω και κάτω άκρα (Εικόνα 2),
2. Αξιολόγηση της μυϊκής ισχύος στα άνω και κάτω άκρα με την κλίμακα MRC (Medical Research Council) (Πίνακας 1). Η κλίμακα MRC έχει χρησιμοποιηθεί συστηματικά για την

Απαγωγή							
Προσαγωγή							
Έσω στροφή							
Έξω στροφή							
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΩΝ ΕΠΙ ΚΛΙΝΗΣ							
	ΔΕΝ ΔΥΝΑΤΑΙ	ΜΕ ΒΟΗΘΕΙΑ 2	ΜΕ ΒΟΗΘΕΙΑ 1	ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ			
Επί κλίνης							
Έγερση καθιστός							
Έγερση όρθιος							
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ							
	ΔΕΝ ΔΥΝΑΤΑΙ	ΜΕ ΒΟΗΘΕΙΑ 2	ΜΕ ΒΟΗΘΕΙΑ 1	ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ			
Καθιστός							
Όρθιος							
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΔΙΣΗΣ							
	ΔΕΝ ΔΥΝΑΤΑΙ	ΜΕ ΒΟΗΘΕΙΑ 2	ΜΕ ΒΟΗΘΕΙΑ 1	ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ			
Με "Π"							
Με Βακτηρία							
Χωρίς βοήθημα							

* Ε: Ενεργητικά, **Π: Παθητικά



Εικόνα 2. Γωνιομέτρηση ενεργητικού και παθητικού εύρους κίνησης



Εικόνα 3. Δυναμομέτρηση άκρας χειρός



Εικόνα 4. Μέτρηση μυϊκής περιμέτρου (cm)

Πίνακας 2. Κλίμακα αξιολόγησης της μυϊκής υπερτονίας (22)

ΒΑΘΜΟΣ	ΚΛΙΜΑΚΑ ASHWORTH (τροποποιημένη)
0	Φυσιολογικός μυϊκός τόνος
1	Μικρή αύξηση του μυϊκού τόνου εκδηλωμένη με σύσπαση και χαλάρωση ή με ελάχιστη αντίσταση στο τέλος του εύρους κίνησης, όταν το πάσχον μέλος μετακινείται σε κάμψη ή έκταση
2	Μικρή αύξηση του μυϊκού τόνου σε όλο σχεδόν το εύρος κίνησης, αλλά τα πάσχοντα μέλη κινούνται εύκολα
3	Μεγαλύτερη αύξηση μυϊκού τόνου σε όλο το εύρος της παθητικής κίνησης
4	Σημαντική αύξηση του μυϊκού τόνου με δυσκολία εκτέλεσης της παθητικής κίνησης
5	Ακαμψία πασχόντων μελών, αδύνατη η εκτέλεση της παθητικής κίνησης



Εικόνα 5. Αξιολόγηση κινητικότητας και μεταφορών επί κλίνης: Γύρισμα σε πλάγια θέση



Εικόνα 6. Έγερση από πλάγια σε καθιστή θέση. Ισορροπία σε καθιστή και όρθια θέση με ή χωρίς βοήθεια, (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Αξιολόγηση ισορροπίας σε καθιστή θέση



Εικόνα 8. Αξιολόγηση αιμοδυναμικής αστάθειας κατά τη σταδιακή έγερση



Εικόνα 9. Αξιολόγηση βάδισης πλησίον του κρεβατιού**δ) Ακρόαση πνευμόνων**

Η ακρόαση των πνευμόνων είναι μια πολύ σημαντική διαγνωστική τεχνική την οποία πρέπει να κατέχει ο φυσικοθεραπευτής της ΜΕΘ, όχι για να κάνει διάγνωση, αλλά για να μπορεί να εκτιμήσει μια σειρά από παραμέτρους τις οποίες θα κληθεί να βελτιώσει με τη θεραπεία, αλλά και να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της παρέμβασής του άμεσα, κατά τη διάρκεια και μετά την κάθε συνεδρία. Πρέπει να αναφερθεί ότι η ακρόαση του ασθενούς σε μηχανική υποστήριξη παράγει περισσότερο βρογχικούς ήχους από ότι στους ασθενείς με αυτόματη αναπνοή. Στην πλάγια κατάκλιση, πρέπει να αξιολογείται το ελεύθερο (υπερκείμενο ημιθωράκιο). Συγκεκριμένα με την ακρόαση ελέγχεται:

- Η τεχνική (καθιστή ή πλάγια θέση για ακρόαση του υπερκείμενου ημιθωρακίου),
- Το αναπνευστικό ψιθύρισμα (φυσιολογικό, μη φυσιολογικό, μειωμένο),
- Οι πρόσθετοι ήχοι (τρίζοντες, μουσικοί, βρογχόσπασμος, βρογχική αναπνοή, υπεζωκοτική τριβή, κλπ.),
- Εξωγενείς πρόσθετοι ήχοι (διαφυγή αέρα από το cuff, ήχος αναρρόφησης, θωρακικός σωλήνας παροχέτευσης κλπ),
- Φωνητικοί ήχοι.

Τέλος, το αναπνευστικό ψιθύρισμα μπορεί να είναι περισσότερο εύηχο με την εφαρμογή τεχνητής υπερδιάτασης με ασκό 'ambu', λόγω της εισροής μεγαλύτερου όγκου αέρα σε σύγκριση με τον αναπνευστήρα (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Ακρόαση πνευμόνων με τη χρήση ασκού 'ambu'

ε) Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος η οποία γίνεται σε καθημερινή σχεδόν βάση είναι μια επιπλέον σημαντική εξέταση για τον φυσικοθεραπευτή ο οποίος, μετά την ιατρική γνωμάτευσή της θα αξιολογήσει την ακεραιότητα του πνευμονικού παρεγχύματος και την άμεση αποτελεσματικότητα της παρέμβασής του σε διάφορες επιπλοκές, όπως ατελεκτασία, πύκνωση, κατακράτηση εκκρίσεων. Συγκεκριμένα γίνεται:

- Συστηματική ανάλυση (ημερομηνία, προβολή, συμμετρικότητα, τραχεία, μέγεθος, θέση και όρια καρδιάς, θέση, σχήμα και ευκρίνεια διαφράγματος, πνεύμονες, πλευρές κλπ.),

- Ανάγνωση πλάγιας ακτινογραφίας για την εντόπιση της εστίας και την ακριβή εφαρμογή της βρογχικής παροχέτευσης,
- Λοιπές ακτινολογικές εξετάσεις (αξονική-μαγνητική τομογραφία θώρακος, εγκεφάλου κλπ, ακτινογραφίες οστών με κατάγματα κλπ).

στ) Λειτουργικές δοκιμασίες αναπνευστικού

Με την σταδιακή βελτίωση και τον προοδευτικό απογαλακτισμό του ασθενή από τον αναπνευστήρα, μπορούν να διενεργούνται μια σειρά από λειτουργικές δοκιμασίες οι οποίες δίνουν μια ένδειξη της αναπνευστικής ικανότητας του ασθενούς και της ετοιμότητάς του να αποδεσμευτεί πλήρως. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Τον κατά λεπτό όγκο αερισμού στον αναπνευστήρα
 - Τη σπιρομέτρηση
 - Τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (TV),
 - Τον εισπνεόμενο εφεδρικό όγκο αέρα (IRV),
 - Τον εκπνεόμενο εφεδρικό όγκο αέρα (ERV),
 - Τη ζωτική χωρητικότητα (VC),
 - Την ολική χωρητικότητα (TLC)
 - Την εισπνευστική χωρητικότητα,
 - Τη μέγιστη εισπνευστική πίεση (MIP),
 - Τη μέγιστη εκπνευστική πίεση (MEP),



Εικόνα 11. Μέτρηση της μέγιστης εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης

Η μέτρηση της μέγιστης εισπνευστικής και μέγιστης εκπνευστικής πίεσης (Εικόνα 11), αποτελούν σημαντικά κριτήρια απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα (23) αλλά και έναν επιπλέον δείκτη της μυϊκής αδυναμίας του βαρέως πάσχοντος (24).

4. Συνεκτίμηση

Μετά την ολοκλήρωση της υποκειμενικής και αντικειμενικής αξιολόγησης γίνεται η συνεκτίμηση των ευρημάτων στην οποία εντοπίζονται τα κυριότερα προβλήματα του ασθενούς κατά σειρά σοβαρότητας και με βάση αυτά θεσπίζονται ρεαλιστικοί βραχυπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι στόχοι. Το στάδιο αυτό της αξιολόγησης είναι πολύ σημαντικό γιατί η σύνοψη των ευρημάτων που γίνεται κατευθύνει τον φυσικοθεραπευτή και την ομάδα αποκατάστασης στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής τεχνικής. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της φυσικοθεραπείας στη ΜΕΘ (9) τα συχνότερα προβλήματα που εντοπίζονται από τους φυσικοθεραπευτές κατά την αξιολόγηση είναι:

- Η ελάττωση της φυσικής κατάστασης
- Η μυϊκή αδυναμία
- Η δυσκαμψία των αρθρώσεων
- Η κατακράτηση των βρογχικών εκκρίσεων
- Η ατελεκτασία
- Η διασωλήνωση
- Η αποτυχία απογαλακτισμού

5. Οργάνωση

Σε αυτή την τελευταία φάση της αξιολόγησης, επιλέγονται οι τεχνικές που θα εφαρμοστούν από τον φυσικοθεραπευτή, με βάση τους στόχους που έχει θέσει, τόσο για την πρόληψη, όσο και για την θεραπεία των προβλημάτων που έχουν εντοπιστεί στην αξιολόγηση (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Τεχνικές φυσικοθεραπείας και πρώιμης κινητοποίησης στη ΜΕΘ-ΜΑΦ

Βρογχική παροχέτευση (25-28)	Παθητικές ασκήσεις (34-36)
Εισπνευστικές ασκήσεις (26)	Υποβοηθούμενες ενεργητικές ασκήσεις
Εκπνευστικές ασκήσεις (29,30)	Ενεργητικές ασκήσεις
Εξασκητής αναπνοής	Ασκήσεις με αντίσταση (34,37)
Ενδυνάμωση διαφράγματος	Τεχνικές κινητοποίησης αρθρώσεων (26)
Ενεργός κύκλος αναπνοής	Μυϊκές διατάσεις
Τεχνητή υπερδιάταση (ambu) (31-33)	Κινητοποίηση επί κλίνης (26)
Εκπαίδευση βήχα	Έγερση σε καθιστή θέση
Τραχειο-αναρρόφηση (26,35)	Ορθοστάτιση
Ρινική αναρρόφηση	Ασκήσεις ισορροπίας
Πλήξεις-δονήσεις (32,34)	NMES * (37-45)
Μη επεμβατικός αερισμός	Κηδεμόνες ιπποποδίας (26)
Εφύγρανση αεραγωγών (26,35)	Κηδεμόνες άνω άκρου
Εναλλαγές θέσεων (25-28)	Αντιθρομβωτικές κάλτσες
Πρηνής κατάκλιση (28)	Εκπαίδευση βάδισης
Τεχνικές χαλάρωσης	Τεχνικές μάλαξης

* Νευρομυϊκός Ηλεκτρικός Ερεθισμός

6. Κλίμακες λειτουργικής αξιολόγησης

Εκτός από την κλινική αξιολόγηση των επιμέρους παραμέτρων που επηρεάζονται από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, υπάρχουν και έγκυρες και αξιόπιστες κλίμακες αξιολόγησης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών για τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής και αυτοεξυπηρέτησης, την ικανότητα βάδισης, την ποιότητα ζωής κλπ., οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά σε άλλο κείμενο. Η αναλυτική περιγραφή των φυσικοθεραπευτικών τεχνικών δεν αποτελεί αντικείμενο αυτού του κειμένου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; May 30; 373(9678):1874-82. Epub 2009 May 14.
2. Hopkins RO, Spuhler VJ. Strategies for promoting early activity in critically ill mechanically ventilated patients. *AACN Adv Crit Care*. 2009; Jul-Sep; 20(3):277-289.
3. Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit--from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care*. 2009; 13 (4):216.
4. Hu MH, Hsu SS, Yip PK, Jeng JS, Wang YH. Early and intensive rehabilitation predicts good functional outcomes in patients admitted to the stroke intensive care Unit., *Disabil Rehabil*. 2010; 32(15):1251-1259.
5. Bourdin G, Barbier J, Burle JF, Durante G, Passant S, Vincent B, Badet M, Bayle F, Richard JC, Guérin C. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study, *Respir Care*. 2010; Apr; 55(4):400-407.
6. Hopkins RO. Early activity in the ICU: beyond safety and feasibility. *Respir Care*. 2010; Apr; 55(4):481-484.
7. Vlasova EE, Komlev AE, Vasiliev VP, Shiryayev AA, Lepilin MG, Akchurin RS. Experience in early rehabilitation of patients after coronary artery bypass graft surgery, *Angiol Sosud Khir*. 2010; 16(1):21-34.
8. Charet GP. Patient care. To reduce ICU stays, get patients moving. *Hosp Health Netw*, Aug 2010; 84(8):14.
9. Gosselink R, Bott J, Johnson M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2018; 34(7):1188-1199.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline, 2009 (Clinical guideline 83).
11. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care, *Crit Care Med*. 2011; Feb; 39(2):371-379.
12. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAM*, 2002; 288(22):2859-2866.
13. De Jonghe B, Lacherade J-C, Durand M-C, Sharshar T. Critical illness neuromuscular syndromes. *Crit Care Clinics*, 2007; 23(1):55-69.
14. Hough A, *Physiotherapy in Respiratory Care: An Evidence Based Practice*, Third Edition, Nelson Thornes Ltd, 2001.
15. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009; 37:S299-308.

16. United Kingdom Medical Research Council. Aids to the examination of the Peripheral nervous system. Edinburgh: W.B. Saunders, 2000.
17. Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Baty J, Miller JP, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in
18. Duchenne's Muscular Dystrophy. *Phys Therapy* 1992; 72: 115-126.
19. Knols RH, Aufdemkampe G, de Bruin ED, Uebelhart D, Aronson NK. Hand-held dynamometry in patients with haematological malignancies: measurement error in the clinical assessment of knee extension strength. *BMC Musculoskeletal disorders*. 2009; 9(10):31.
20. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2007; 53(4):229-237.
21. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178(3):261.
22. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987; 67(2):206-207.
23. Carlucci A, Ceriana P, Prinianakis G et al. Determinants of weaning success in patients with prolonged mechanical ventilation. *Crit Care*. 2009; 13(3):R97.
24. Tzanis G, Vasileiadis I, Nanas S et al. Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of ICU-acquired weakness. *BMC Anesthesiol*. 2011; 11:14
25. Thomas PJ, Paratz JD, Stanton WR et al. Positioning practices for ventilated intensive care patients: current practice, indications and contraindications. *Aust Crit Care*. 2006; 19(4): 122-126.
26. Stiller K. *Physiotherapy in Intensive Care: Towards an Evidence-Based Practice*. *Chest*, 2002; 118(6): 1801-1813.
27. Pappert D, Roissaint R, Slana K. et al. Influence of position on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1994; 106: 1511-1516.
28. Gattitoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345: 568-573.
29. Chang AT, Boots RJ, Henderson R, et al. Case report: inspiratory muscle training in chronic critically ill patients-a report of two cases. *Physiother Res. Int*. 2005; 10(4): 222-226.
30. Papadopoulos M, Kyprianou TH, Nanas SN, et al. Chest physiotherapy after extubation affects vital capacity and inspiratory muscles strength. *Intensive Care Medicine*, 2002; 28, Suppl. 1, S198, NPO8.
31. Ntoumenopoulos G, Gild A, Cooper DJ. The effect of manual lung hyperinflation and postural drainage on pulmonary complications in mechanically ventilated patients. *Anaesth Intensive Care*, 1998; 26(5): 492-6.
32. Berney S, Denehy L, Pretto J. Head down tilt and manual hyperinflation enhance sputum clearance in patients who are intubated and ventilated. *Aust J Physiother*. 2004; 50: 9-14.
33. Maa S-H, Hung T-J, Hsu K-H et al. Manual hyperinflation improves alveolar recruitment in difficult to wean patients. *Chest*. 2005; 127: 2714-2721.
34. Raoof S, Chowdhrey N, Raoof S, et al. Effect of combined kinetic therapy and percussion therapy on the resolution of atelectasis in critically ill patients. *Chest*. 1999; 115(6): 1658-1666.
35. Denehy L, Berney S. *Physiotherapy in the intensive care unit*. *Physical Therapy Reviews*. 2006; 11: 49-56.
36. Norrenberg M, De Backer R, Friedman G, et al. Cardiovascular response to passive leg movement in critically ill patients. *Clinical Intensive Care*. 1999; 10: 1-6.

37. Cirio S, Piaggi GC, De Mattia E, et al. Muscle retraining in ICU patients. *Mnaldi Arch Chest Dis.* 2003; 59(4): 300-3.
38. Chan KM, Andres LP, Polykovskaya Y, Brown WF. The effects of training through high frequency electrical stimulation on the physiological properties of single human thenar motor units, *Muscle and Nerve.* 1999; 22(2): 186-195.
39. Cramer RM, Weston A, Climstein M, et al. Effects of electrical stimulation-induced leg training on skeletal muscle adaptability in spinal cord injury, *Scand J Med Sci Sports.* 2002; 12(5): 316-322.
40. Gerrits HL, Hopman MT, Sargeant AJ, et al. Effects of training on contractile properties of paralyzed quadriceps muscle, *Muscle and Nerve.* 2002; 25(4): 559-567.
41. Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F, et al. Randomized controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57(12): 1045-1049.
42. Neder JA, Sword D, Ward SA, et al. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax.* 2002; 57(4): 333-337.
43. Gutmann L, Gutman L. Critical illness neuropathy and myopathy, *Archives of Neurology.* 1999; 56:525-527.
44. Gerovasili V, Tripodaki E, Karatzanos E, et al. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest,* 2009; Nov;136(5):1249-1256.
45. Elliott D, McKinley, Alison JA, et al. Study protocol: home-based physical rehabilitation for survivors of a critical illness. *Critical Care.* 2006; 10(3): R90.

Κλίμακες λειτουργικής αξιολόγησης ασθενών στη ΜΕΘ

A. Χρηστάκου, MSc

Διδάκτωρ ΕΚΠΑ, Φυσικοθεραπεύτρια Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»
Πτυχιούχος Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2109412413

E-mail: achristakou@phed.uoa.gr

Περίληψη

Η χρήση οργάνων λειτουργικής αξιολόγησης συμβάλλει στην πληροφόρηση σχετικά με τα μακρά οφέλη της λειτουργικότητας, τη μείωση του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ, της θνησιμότητας και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής. Πριν την επιλογή του οργάνου αξιολόγησης απαιτείται να καθοριστεί η εξεταζόμενη μεταβλητή της λειτουργικότητας, όπως αυτή εκφράζεται ως βλάβη, ανικανότητα ή/και ως αναπηρία, και η επιλογή του χώρου και του χρόνου συμπλήρωσης της κλίμακας. Τα κριτήρια και τα χαρακτηριστικά χρήσης του οργάνου μέτρησης καθορίζονται από το δείγμα, το χρόνο συμπλήρωσης και τα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά της κλίμακας, όπως η ευκολία στη χρήση, η αξιοπιστία, η εγκυρότητα, η αντικειμενικότητα, η σταθερότητα, η ευαισθησία-απόκριση και το κόστος χρήσης. Οι κλίμακες που ευρέως χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ είναι η «Functional Independence Measure» (FIM), η «Functional Assessment Measure» (FAM), η «Functional Status Score for the ICU» (FSS-ICU), η «Glasgow Outcome Score» (GOS) και η «επέκταση της Glasgow Outcome Score» (GOSe), η «Disability Rating Scale» (DRS), οι «τροποποιημένες Rankin Scales» (modified RS), η «Karnofsky Performance Scale Index» (KI), η «Barthel Index» (BI), η «Katz's Activities of Daily Living Scale», η «Activity level», και η «Stroke Impact Scale» (SIS-16). Κάθε μία από τις προαναφερόμενες κλίμακες κατασκευάστηκε με σκοπό την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ανικανότητας ασθενούς σε έναν κλινικό χώρο αποκατάστασης, την ανίχνευση των αλλαγών στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, την αξιολόγηση της λειτουργικής εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, την εξέταση απόδοσης και εξάρτησης ασθενών για παράδειγμα με τις εξής παθολογικές καταστάσεις με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τραυματική εγκεφαλική βλάβη, καρκίνο πνεύμονα, καρδιοχειρουργημένους ασθενείς, κλπ.. Έρευνες έχουν εξετάσει τα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά, την κλινική χρησιμότητα, τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της κάθε προαναφερόμενης κλίμακας. Μελλοντικές έρευνες απαιτείται να εξετάσουν την προσαρμογή των οργάνων αυτών σε ελληνικό κλινικό πληθυσμό της ΜΕΘ. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 478, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: λειτουργικότητα, ανικανότητα, ψυχομετρικά χαρακτηριστικά, προσαρμογή, κλίμακες

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Ο ρόλος της άσκησης των αναπνευστικών μυών στην αποκατάσταση του βαρέως πάσχοντος

Ε. Πατσάκη, MSc, cPhD ¹, Γ. Σιδηράς, MSc, cPhD ²

¹ Φυσικοθεραπεύτρια ΜΕΘ, ² Νοσηλεύτρια Μονάδα ΜΜΟ Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Τηλ.: 6942064363,
E-mail: ipatsaki@yahoo.gr

Περίληψη *

Από τις αρχές της δεκαετίας του '80 γίνεται αναφορά στην διεθνή αρθρογραφία στην άσκηση των εισπνευστικών μυών (*Inspiratory muscle training*), ως μία τεχνική που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της δύναμης και της αντοχής των εισπνευστικών μυών. Ως απώτερος στόχος τίθεται η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και της ποιότητας ζωής ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών συμβάλλει σημαντικά στην αίσθηση της δύσπνοιας, η οποία αποτελεί ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα των παραπάνω νοσημάτων, το οποίο περιορίζει σημαντικά την ικανότητα του ασθενή για άσκηση. Στο χώρο της Μονάδος Εντατικής Θεραπείας, η έκπτωση της μυϊκής ισχύς των αναπνευστικών μυών είναι γνωστή συνέπεια του μηχανικού αερισμού και συνεισφέρει κατά ένα ποσοστό στη δυσκολία ορισμένων ασθενών να αποδεσμευτούν από τη μηχανική υποστήριξη. Η άσκηση των αναπνευστικών μυών μειώνει την περίοδο απογαλακτισμού και αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς απογαλακτισμού σε ορισμένους ασθενείς. Η μέθοδος εξάσκησης των εισπνευστικών μυών είναι απλή και πλέον εφαρμόζεται συστηματικά από προγράμματα καρδιοπνευμονικής αποκατάστασης. Βασίζεται σε συσκευές που ονομάζονται εξασκητές αναπνευστικών μυών και λειτουργούν με την αρχή της εισπνοής υπό ελεγχόμενη αντίσταση. Υπάρχουν τρία διαφορετικά είδη εξασκητών: α) αντίσταση ροής, β) κατώτερου φορτίου, γ) ισοκαπνική υπέρπνοια. Ο καθορισμός του προγράμματος τίθεται μετά από αξιολόγηση της δύναμης των εισπνευστικών μυών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 479, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: άσκηση αναπνευστικών μυών, βαρέως πάσχων, αποδέσμευση από αναπνευστήρα

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Ο ρόλος της πρώιμης κινητοποίησης στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

A. Χρηστάκου, MSc

Διδάκτωρ ΕΚΠΑ, Φυσικοθεραπεύτρια Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»
Πτυχιούχος Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2109412413

E-mail: achristakou@phed.uoa.gr

Περίληψη *

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) κάτω άκρου είναι η δημιουργία θρόμβου σε μια φλέβα του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων με κύρια κλινικά χαρακτηριστικά το οίδημα, την ευαισθησία, το αίσθημα θερμότητας, την κυάνωση ή/και την ερυθρότητα του δέρματος, και τον πόνο στο κάτω μέλος που χειροτερεύει με την ορθοστάτιση ή τη βάδιση. Ο φλεβικός θρομβολισμός αποτελεί επιδημιολογικά μια από τις περισσότερο συχνές παθήσεις φλεβικού δικτύου μετά την καρδιακή ανεπάρκεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πληθώρα ερευνών έχουν εξετάσει τις επιδράσεις της ακινητοποίησης σε ασθενείς στη ΜΕΘ, με αποτέλεσμα να κρίνεται αναγκαία η μελέτη της κινητοποίησης – άσκησης στην πρώιμη πρόληψη, αλλά και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαγνωσμένης ΕΒΦΘ των κάτω άκρων. Η κινητοποίηση ή/και εκτέλεση άσκησης προκαλεί μια σειρά από θετικές επιδράσεις στην αιματική κυκλοφορία και στο μυσκελετικό σύστημα του ατόμου. Οι μέθοδοι προφύλαξης περιλαμβάνουν την εφαρμογή κινητοποίησης – άσκησης, τη κάλτσα διαβαθμισμένης συμπίεσης, τις συσκευές διακοπτόμενης συμπίεσης, το νευρομυϊκό ηλεκτρικό ερεθισμό, τη φαρμακευτική αγωγή και το συνδυασμό αυτών. Επίσης, πλούσια αρθρογραφία υπάρχει σχετικά με το ρόλο της κινητοποίησης – άσκησης στη διαγνωσμένη ΕΒΦΘ. Αποτελέσματα ερευνών αναφέρουν ότι η πρώιμη βάδιση με συμπίεση μειώνει (α) την επέκταση του θρόμβου και (β) τις πιθανότητες ανάπτυξης μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Περιπατητικοί ασθενείς με καλή συμπίεση και παράλληλη λήψη φαρμακευτικής αγωγής δεν εμφανίζουν συχνότερη πνευμονική εμβολή, δεν εξελίσσουν μια ήδη υπάρχουσα ΕΒΦΘ ή δεν αναπτύσσουν μια νέα ΕΒΦΘ. Συνεπώς, η πρώιμη κινητοποίηση συντελεί στη γρηγορότερη μείωση πόνου και οιδήματος και στη μείωση εξέλιξης του θρόμβου. Περαιτέρω μελλοντικές τυχαιοποιημένες κλινικές έρευνες με μεγαλύτερο δείγμα απαιτείται να πραγματοποιηθούν για την εξέταση ασφαλέστερης έναρξης περισσότερης εντατικής άσκησης αμέσως μετά τη διάγνωση της ΕΒΦΘ για γρηγορότερη θεραπεία αυτής. Τέλος, κρίνεται σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου του οργανωμένου προγράμματος άσκησης με αναφορά στα χαρακτηριστικά αυτής (λχ., ένταση, συχνότητα, επαναλήψεις) για να αποτελέσει μια αξιόπιστη και έγκυρη μορφή αποτελεσματικής θεραπευτικής μεθόδου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 480, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, άσκηση, κινητοποίηση, προφύλαξη, θεραπεία

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Εφαρμογές του ηλεκτρικού ερεθισμού στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Εμ. Παπαδόπουλος, MSc, PhD ΕΚΠΑ
Φυσικοθεραπευτής Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Εμμανουήλ Παπαδόπουλος
Τηλ: 6932737219
E-mail: eparas2@gmail.com

Περίληψη *

Ο Ηλεκτρικός Ερεθισμός (Η.Ε.) είναι μια θεραπευτική παρέμβαση η οποία εφαρμόζεται ευρέως από τους φυσιοθεραπευτές για την ανακούφιση του πόνου, τον ερεθισμό απονευρωμένων ή αδύναμων μυϊκών ομάδων, την επιτάχυνση της επούλωσης των ελκών, την ακράτεια, τη λειτουργική επανεκπαίδευση κλπ. Είναι γνωστό ότι το ανθρώπινο σώμα περιέχει ενδογενή βιοηλεκτρικά συστήματα τα οποία παράγουν ηλεκτροχημικά σήματα, κλινικά εμφανή μέσω συγκεκριμένων ηλεκτροφυσιολογικών καταγραφών (ΗΕΓ, ΗΚΓ, ΗΜΓ, κ.λπ.). Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι να αναφερθούν όλες οι ερευνητικά τεκμηριωμένες εφαρμογές του Η.Ε. στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) καθώς και γίνουν προτάσεις για περαιτέρω έρευνα. Η πρώτη εφαρμογή που έχει διερευνηθεί είναι η εφαρμογή του Ηλεκτρικού Μυϊκού Ερεθισμού (ΗΜΕ) στη μυϊκή αδυναμία του βαρέως πάσχοντος. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, τα κύρια οφέλη του ΗΜΕ στους βαρέως πάσχοντες είναι η διατήρηση της μυϊκής μάζας, η πρόληψη της πολυνευρομυοπάθειας και η βελτίωση της μυϊκής απόδοσης. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της πρόκλησης παθητικών μυϊκών συσπάσεων, από την πρώτη κιόλας εβδομάδα της νοσηλείας, λόγω της ανικανότητας ενεργητικής σύσπασης των μυών στη φάση της καταστολής όπου ο ασθενής δεν επικοινωνεί. Ένας άλλος τομέας που έχει διερευνηθεί είναι η εφαρμογή του Η.Ε. στην πρόληψη και επιτάχυνση της επούλωσης των κατακλίσεων στη ΜΕΘ. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο μηχανισμούς. Ο πρώτος αφορά στην πρόκληση μυϊκών συσπάσεων σε περιοχές αυξημένου ρίσκου που μιμούνται κινήσεις κινητικά αυτόνομων ασθενών, μειώνοντας έτσι την πίεση στο δέρμα. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η προώθηση της επούλωσης μέσω του φαινομένου της 'Γαλβανόταξης' σύμφωνα με το οποίο η λύση της συνέχειας του δέρματος μεταβάλλει το ηλεκτρικό δυναμικό της περιοχής που διευκολύνει την επούλωση και ενισχύεται περαιτέρω με την εφαρμογή του Η.Ε. Παρόλα αυτά, χρειάζεται να γίνουν περισσότερες κλινικές μελέτες στη ΜΕΘ πριν εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Μια τρίτη εφαρμογή είναι ο Λειτουργικός Ηλεκτρικός Ερεθισμός, ο οποίος ήδη εφαρμόζεται για τη λειτουργική αποκατάσταση ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και κακώσεις νωτιαίου μυελού. Αυτό επιτυγχάνεται με τον ερεθισμό αδρανών μυϊκών ομάδων και πρόκληση κίνησης που μιμείται την εκούσια κίνηση των άκρων σε περιπτώσεις μυϊκής πάρεσης ή παράλυσης (π.χ. πτώση άκρου ποδός). Αυτή η τεχνική πρόωμης κινητοποίησης που αποτελεί μια επέκταση του ΗΜΕ είναι υπό διερεύνηση σε ασθενείς ΜΕΘ για την υποβοήθηση κυκλοεργομέτρησης σε ύπτια θέση. Τα ερευνητικά αποτελέσματα καθώς και περαιτέρω έρευνα αναμένονται. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 481, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ηλεκτρικός ερεθισμός, ΜΕΘ, κατακλίσεις, αδυναμία βαρέως πάσχοντος.

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Ο ρόλος της θεραπευτικής ομάδας στην αποκατάσταση του βαρέως πάσχοντος: Η θέση του Εντατικολόγου

Β. Μαρκάκη

Επιμελήτρια Α', Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Περίληψη

Υπολογίζεται ότι, καθώς αυξάνεται η χρήση των κλινών Εντατικής Θεραπείας και μειώνεται η θνητότητα, εκατομμύρια ασθενών παίρνουν εξιτήριο από αυτές κάθε χρόνο. Τόσο οι επιβίωσαντες όσο και οι οικογένειές τους αντιμετωπίζουν ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών που διαρκούν για μήνες ή και χρόνια μετά την έξοδο τους από το Νοσοκομείο. Εκτός από την αυξημένη θνητότητα, που παρατηρείται κατά τα πρώτα χρόνια μετά την έξοδο των ασθενών από τη Μονάδα, παρατηρούνται επίσης αναπνευστικές, νευρομυικές, ψυχιατρικές, και γνωστικές επιπλοκές καθώς και σημαντική έκπτωση της φυσικής λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής. Ο εντατικολόγος οφείλει να διακρίνει όσο το δυνατόν νωρίτερα τους ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών, να παίρνει τα απαραίτητα προληπτικά μέτρα και να τους παραπέμπει για πλήρη αξιολόγηση. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών πρέπει να ξεκινά μέσα στη Μονάδα και απαιτεί τη στενή συνεργασία όλων των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στην αποκατάσταση του ασθενούς. Είναι απαραίτητη η λειτουργία μιας ομάδας που θα αξιολογεί συνολικά τον κάθε ασθενή, θα θέτει τους στόχους και θα παρακολουθεί την πρόοδο των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ομάδα αυτή πρέπει να αποτελείται από φυσικοθεραπευτή, λογοθεραπευτή, εργοθεραπευτή, ψυχολόγο, κοινωνικό λειτουργό, νοσηλεύτη, φυσίατρο, εντατικολόγο και άλλους ειδικούς. Η ομάδα αυτή πρέπει επίσης να εξασφαλίζει τη συνέχιση της σωστής φροντίδας των ασθενών αυτών και μετά την έξοδό τους από τη Μονάδα και το Νοσοκομείο με σωστή συμβουλευτική και μεταφέροντας ολοκληρωμένες πληροφορίες στους εκάστοτε φορείς ή επαγγελματίες υγείας αλλά και στην ίδια την οικογένεια του ασθενούς. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 482, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: αποκατάσταση, εντατική θεραπεία, επιπλοκές

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Γ. Ι. Μάντζαρης

Συντονιστής Διευθυντής Α' Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041604

E-mail: gjmantzaris@gmail.com

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τη Διάσκεψη Ομοφωνίας του Montreal η Νόσος από Γαστρο-Οισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) ορίζεται ως «η νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από βασανιστικά συμπτώματα και/ή επιπλοκές που οφείλονται στην παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου». Τα κυρίαρχα συμπτώματα της ΓΟΠΝ είναι: οπισθοστερνικός καύσος, ουδέτερη ή όξινη παλινδρόμηση, θωρακαλγία, δυσφαγία σε στερεά, υγρά ή και στα δύο, οδυνοφαγία, ερυγές ή λόξυγκας. Παρόλα αυτά υπάρχουν και πολλά άτυπα συμπτώματα, όπως δυσπεψία, στηθάγχη, ναυτία με ή χωρίς εμέτους, οπισθοστερνικός «κόμπος» (globus), πρωινός βήχας «για να καθαρίσει» η φωνή, βράγχος φωνής, καυστικό άλγος στο φάρυγγα, διαταραχές του ύπνου, αναπνευστικοί συρίττοντες, κοκ.

Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και εμπλέκονται αρκετοί παράγοντες που αφορούν τόσο την ανεπάρκεια των φυσικών φραγμών να εμποδίσουν την παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο όσο και την αδυναμία των οισοφαγικών μηχανισμών να επαναπροωθήσουν έγκαιρα και αποτελεσματικά το παλινδρομούν υλικό προς τον στόμαχο. Παράγοντες που συσχετίζονται με την εγκατάσταση ΓΟΠΝ είναι η παχυσαρκία, η διαφραγματοκήλη, το κάπνισμα, μερικά φάρμακα (κυρίως, μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη), η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου ενώ η λοίμωξη από *E. πυλωρούδρα* προστατευτικά έναντι της ΓΟΠΝ μέσω της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας που εγκαθιστά και της επακόλουθης μειωμένης έκκρισης οξέος.

Τα δύο τρίτα περίπου των ασθενών με ΓΟΠΝ δεν εμφανίζουν ενδοσκοπικές βλάβες οισοφαγίτιδας (NERD, NonErosiveRefluxDisease). Οι υπόλοιποι εμφανίζουν διαβρωτική ή ελκωτική οισοφαγίτιδα (ERD, ErosiveRefluxDisease) η οποία μπορεί να επιπλακεί από αιμορραγία, στένωση, οισοφάγο του Barrett και τελικώς αδenoκαρκίνωμα. Ασθενείς με ΓΟΠΝ μπορεί να εμφανίσουν εξω-οισοφαγικές εκδηλώσεις από τους πνεύμονες, τον λάρυγγα, τα παρίσθια και τα ώτα που μερικές φορές κυριαρχούν στη συμπτωματολογία και είναι σοβαρές, δυσίατες ή ανίατες.

Ανεξαρτήτως της διαγνωστικής προσπέλασης (εμπειρικής ή μη) η θεραπεία της τεκμηριωμένης «όξινης» ΓΟΠΝ συνίσταται στη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

ΑΑΠ η δοσολογία των οποίων καθορίζεται συνήθως εμπειρικά με βάση την συμπτωματική ανταπόκριση ή και πιο αντικειμενικά, με βάση τα αποτελέσματα της 24ωρης pHμετρίας του οισοφάγου η οποία μπορεί να τεκμηριώσει αφ' ενός μεν τη θεραπευτική επάρκεια (απουσία επεισοδίων παλινδρόμησης με αθροιστική διάρκεια >4% του χρόνου καταγραφής) αφ' ετέρου δε να ταυτίσει χρονικά τα συμπτώματα με τα επεισόδια παλινδρόμησης. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται σε μια απλή ημερήσια δόση ΑΑΠ 30-60 λεπτά πριν το πρόγευμα. Μικρότερο ποσοστό ασθενών με πιο βαριά συμπτώματα ΓΟΠΝ χρειάζονται διπλή δόση ΑΑΠ για να ελεγχθούν τα συμπτώματά τους.

Δυστυχώς, όμως, υπάρχουν αρκετοί ασθενείς που η διαγνωστική προσπέλαση έχει τεκμηριώσει την ΓΟΠΝ πέραν πάσης αμφιβολίας αλλά οι ασθενείς αυτοί δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ΑΑΠ ή και επιπρόσθετα θεραπευτικά μέτρα αντιπαλινδρομικής αγωγής. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών απαιτεί διάφορους θεραπευτικούς χειρισμούς, συντηρητικούς και/ή χειρουργικούς που θα παρουσιαστούν στις εισηγήσεις και θα αποτυπωθούν στα κείμενα των κκ Αρχαύλη και Καπίρη, αντίστοιχα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 483-484, 2013.**

Γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμηση: Από την άποψη του Παθολόγου

Δ. - Ι. Χρυσοβέργη

Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041525

E-mail: dchrysovergi@hotmail.com

Εισαγωγή

Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ) είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία το όξινο γαστρικό περιεχόμενο αντί να συνεχίσει τη φυσιολογική του ροή από το στομάχο προς το λεπτό έντερο για την ολοκλήρωση της πέψης, επιστρέφει (παλινδρομεί) στον οισοφάγο με αποτέλεσμα την πρόκληση οισοφαγίτιδας.

Χαρακτηρίζεται ως νόσος όταν γίνεται η αιτία βλαβών στον οισοφάγο ή επηρεάζει την ποιότητα ζωής, με δύο ή περισσότερα επεισόδια οπισθοστερνικού καύσου εβδομαδιαίως. Είναι η δεύτερη συνηθέστερη νόσος του πεπτικού μας συστήματος μετά το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι μία αρκετά συνηθισμένη πάθηση, η οποία «προσβάλει» σχεδόν εξίσου τους άντρες και τις γυναίκες. Εμφανίζεται αρκετά συχνά σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, δεν υπάρχει όμως κανένα ηλικιακό όριο καθώς εμφανίζεται ακόμη και σε βρέφη.

Το 44% των ενηλίκων στις Η.Π.Α. αναφέρουν οπισθοστερνικό καύσο, τουλάχιστον μία φορά το μήνα. Αντίστοιχα δεδομένα στον ελληνικό πληθυσμό αναφέρουν ότι ένας στους τρεις ή τέσσερις Έλληνες υπολογίζεται ότι πάσχει σήμερα από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με το 38% να αναφέρει συμπτώματα μια φορά την εβδομάδα.

Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται σε όλες τις δυτικές κοινωνίες, πιθανώς λόγω της επιδημίας παχυσαρκίας και είναι συνυφασμένη με τον σύγχρονο τρόπο ζωής και ιδίως διατροφής.

Στη συμβολή μεταξύ οισοφάγου με το στομάχι μας υπάρχει ένας μυϊκός σφιγκτήρας (κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας), ο οποίος επιτρέπει τη διέλευση τροφής από τον οισοφάγο στο στομάχι αλλά παρεμποδίζει την παλινδρόμηση της τροφής από το στομάχι στον οισοφάγο. Αυτός ο μηχανισμός δεν λειτουργεί στην ΓΟΠ με αποτέλεσμα να επιστρέφει γαστρικό περιεχόμενο, να ερεθίζει τον οισοφάγο και προκαλεί πόνο και καούρα.

Οι βλάβες του οισοφάγου (οισοφαγίτιδα), που προκαλούνται, από την παλινδρόμηση γαστρικού υγρού, ταξινομούνται σε τέσσερις βαθμούς (1ου, 2ου, 3ου, 4ου) ανάλογα με τη βαρύτητα.

Η ΓΟΠ μεταξύ των άλλων ευθύνεται και για την αύξηση του καρκίνου του οισοφάγου, ο οποίος είναι από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους καρκίνους του πεπτικού, ιδίως όταν παρουσιαστεί οισοφάγος Barrett.

Πολύ συχνά με τη Γ.Ο.Π. συνυπάρχει διαφραγματοκλήλη, δηλαδή μετακίνηση μέρους του στομάχου πάνω από το διάφραγμα η οποία επιδεινώνει δραματικά την ανεπάρκεια της γαστροοισοφαγικής βαλβίδας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το κάπνισμα και η παχυσαρκία οδηγούν σε παρόξυνση των συμπτωμάτων.

Συμπτώματα

Το πιο συχνό και χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΓΟΠ είναι ο οπισθοστερνικός καύσος. Περιγράφεται από τους ασθενείς ως καυστικό άλγος ή αίσθημα δυσφορίας πίσω από το στέρνο, που εμφανίζεται συνήθως μισή ώρα μετά τα γεύματα, ιδίως αν επακολουθήσει άσκηση, σκύψιμο ή κατάκλιση. Τυπικά ο καύσος εμφανίζεται 2-3 φορές την εβδομάδα με άλλοτε άλλη βαρύτητα. Το 75% των ασθενών με παλινδρόμηση εμφανίζουν το σύμπτωμα, ενώ αντίστροφα, το 75% των ασθενών με καύσο πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Ο καύσος επιδεινώνεται μετά από τη λήψη λιπαρών γευμάτων ή την κατάκλιση.

Το καυστικό αυτό άλγος μπορεί να είναι ελαφρύ ή πολύ έντονο και συχνά συνοδεύεται με επιστροφή όξινου γαστρικού περιεχομένου στο στόμα. Σε μικρή ομάδα ασθενών υπάρχει θωρακικός πόνος, ο οποίος μπορεί να μιμηθεί τον πόνο του εμφράγματος και συχνά δημιουργεί σύγχυση και άγχος όχι μόνο στους ασθενείς αλλά και στον γιατρό που καλείται να το διαγνώσει. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν παλινδρόμηση είναι οι όξινες αναγωγές (όξινο περιεχόμενο του στομάχου ανεβαίνει στο στόμα και δημιουργεί μια άσχημη, ξινή γεύση) και οι ερυγές.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι πάσχοντες από γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο μπορεί να παρουσιάσουν εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από το γαστρικό όξινο περιεχόμενο, όταν αυτό φτάσει στον λάρυγγα, τους πνεύμονες, το στόμα ή τη μύτη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στο λαιμό, όπως βράγχος φωνής ή χρόνιο βήχα, λαρυγγίτιδα, νοσήματα των δοντιών, δυσφορία στα αυτιά και τη μύτη και συμπτώματα παρόμοια με του άσθματος.

Διαγνωστικές μέθοδοι και επιπτώσεις

Η διάγνωση στηρίζεται στα κλινικά κριτήρια. Οι συνήθεις εξετάσεις για τη διάγνωση της ΓΟΠ/ οισοφαγίτιδας είναι (όπως και στο έλκος του στομάχου) η ενδοσκόπηση (γαστροσκόπηση), αν και το 50% των ασθενών δεν παρουσιάζουν οισοφαγίτιδα. Η ακτινογραφία και το βαριούχο γεύμα. αν και η χρυσή σταθερά από πλευράς διαγνωστικού ελέγχου θεωρείται η 24ωρη pHμετρία (καταγραφή όξινου pH στον οισοφάγο). Η 24ωρη καταγραφή του pH του οισοφάγου είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική νόσο στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και στη διερεύνηση και τεκμηρίωση της παλινδρομικής νόσου όταν απουσιάζουν τα ενδοσκοπικά ευρήματα της οισοφαγίτιδας.

Τόσο η ΓΟΠ όσο και η οισοφαγίτιδα έχουν σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν, διότι επηρεάζεται ο συνήθης ρυθμός της, με διαταραχή του ύπνου, μειωμένη παραγωγικότητα και γενικότερα περιορισμένη συμμετοχή στις κοινωνικές εκδηλώσεις.

Πρόληψη και θεραπεία

Η θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (προληπτική ή και ιατρική) έχει στόχο τόσο την εξάλειψη των συμπτωμάτων, όσο και την επούλωση της οισοφαγίτιδας, εφόσον αυτή υπάρχει, και αποσκοπεί στην πρόληψη των υποτροπών και των επιπλοκών της νόσου (πεπτική στένωση, οισοφάγος Barrett), καθώς η παλινδρόμηση, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι χρόνια νόσος με υφέσεις και εξάρσεις. Εάν η οισοφαγίτιδα μείνει χωρίς θεραπεία, ο οργανισμός προσπαθώντας να επούλωσει τα έλκη οδηγεί στην ανάπτυξη ουλών και κατά συνέπεια σε στενώσεις του αυλού του οισοφάγου. Η διαβρωτική οισοφαγίτιδα μπορεί να επούλωθεί με τη δημιουργία μεταπλαστικού επιθηλίου (οισοφάγος Barrett), που θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος. Για την επίτευξη των αυτών θεραπευτικών στόχων, έχουμε στη διάθεσή μας την πρόληψη, φαρμακευτικά σκευάσματα, χειρουργικές επεμβάσεις, και ενδοσκοπικές τεχνικές.

Οδηγίες πρόληψης ΓΟΠ με μεταβολή του τρόπου ζωής και τις διατροφικές συνήθειες

- Μικρά γεύματα. Συνήθως έξι ανά 24ωρο.
- Αποφυγή κατάκλισης αμέσως μετά το φαγητό (τουλάχιστον 2-3 ώρες μετά το γεύμα).
- Αποφυγή κατανάλωσης αλκοολούχων ή ανθρακούχων ποτών, καφέ κλπ.
- Αποφυγή λήψης λιπαρών γευμάτων.
- Υπερυψωμένο προσκέφαλο στο κρεβάτι περίπου 15-20 cm.
- Ύπνος στα πλάγια.
- Αποφυγή χρήσης στενών ρούχων ή σφιχτών ζωνών.
- Διακοπή καπνίσματος.
- Αποφυγή αύξησης βάρους.
- Προσοχή τήρησης κανόνων διατροφής και χρόνου κατάκλισης μετά το γεύμα στην εγκυμοσύνη.

Αν και ο τρόπος ζωής επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης των παλινδρομικών συμπτωμάτων, η αλλαγή στις καθημερινές συνήθειες θα βοηθήσει κυρίως τα άτομα που αναφέρουν καύσο περιστασιακά (1-2 φορές την εβδομάδα). Οι ασθενείς με καθημερινά και έντονα συμπτώματα θα χρειαστούν ιατρική βοήθεια για τη θεραπεία της νόσου.

Στη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης κυρίαρχο ρόλο κατέχουν οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ-PPI's). Είναι φάρμακα κατά κανόνα ασφαλή και ιδιαίτερα αποτελεσματικά. Οι ΑΑΠ (εσομεπραζόλη, ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη) αναστέλλουν αποτελεσματικά την παραγωγή γαστρικού οξέος. Έτσι, απαλλάσσεται ο ασθενής από τον οπισθοστερνικό καύσο, και τις όξινες αναγωγές. Λαμβάνονται συνήθως μία φορά την ημέρα (καλύτερα το πρωί, πριν από το φαγητό), η δράση τους είναι άμεση, διαρκεί όλο το 24ώρο και θεωρούνται τα φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της παλινδρόμησης και της οισοφαγίτιδας. Τα φάρμακα αυτά πετυχαίνουν συμπτωματική ανακούφιση στο 85% των ασθενών και επούλωση της οισοφαγίτιδας στο 80% των περιπτώσεων εντός 4-8 εβδομάδων. Η πλειονότητα των ασθενών (πάνω από το 90%) θα ανακουφιστεί γρήγορα μετά την έναρξη της αγωγής. Το πρόβλημα είναι ότι μετά τη διακοπή τους πολλοί ασθενείς υποτροπιάζουν.

Ειδικότερα στην περίπτωση της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, 80% των ασθενών που διακόπτουν τη θεραπεία υποτροπιάζουν εντός 12 μηνών. Σε εκείνους που θα υποτροπιάσουν προτείνεται χορήγηση μακροχρόνιας δόσης συντήρησης (η μικρότερη δυνατή δόση που ελέγχει τη συμπτωματολογία).

Εάν ωστόσο ο ασθενής δεν ανέχεται τη φαρμακευτική καταστολή του οξέος, πράγμα σπάνιο, τότε εναλλακτικά συστήνεται χειρουργική επέμβαση κατά της παλινδρόμησης. Τελευταία έχουν αναπτυχθεί ενδοσκοπικές τεχνικές με υποσχόμενα αποτελέσματα, οι οποίες μπορεί στο μέλλον να αποτελέσουν την εναλλακτική προσέγγιση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 485-487, 2013.**

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kahrilas PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed April 13, 2011.
2. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed April 13, 2011.
3. J Stein : Παθολογία, Εκδόσεις Πασχαλίδης.
4. Cecil: Παθολογία, Εκδόσεις Λίτσας.
5. Achem SR. Noncardiac chest pain - Treatment approaches. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2008;37:859.

Ααντιμετώπιση ανθεκτικής γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης: Συντηρητικά μέτρα

Ε. Αρχαύλης

Επιμελητής Α', Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041609

E-mail: march193@yahoo.com

Περίληψη

Η ανθεκτική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠν) είναι η επιμονή των συμπτωμάτων παλινδρόμησης παρά την χορηγηθείσα αγωγή, συνήθως με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Πρόκειται για ένα συχνό φαινόμενο, με προβλήματα ως προς την διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς, αλλά και την θεραπευτική του αντιμετώπιση. Στην αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνεται ο αποκλεισμός συμπτωματολογίας που σχετίζεται με σοβαρή πάθηση. Η ανασκόπηση των διατροφικών συνηθειών του ασθενούς, αλλά και τον τρόπο λήψεως των φαρμάκων και διόρθωση τυχόν λαθών βοηθά αρκετούς ασθενείς. Στους ασθενείς που επιμένει η συμπτωματολογία, αυξάνεται η δόση των ΑΑΠ δοκιμάζεται κάποιος άλλος παράγοντας. Σε ασθενείς που δεν βοηθούνται απαιτείται επαναξιολόγηση τους με ενδοσκόπηση και δοκιμασίες, όπως η αντιστασιομετρία, που θα καταδείξουν το είδος της παλινδρόμησης καθώς και την συσχέτιση της με τα συμπτώματα. Ανάλογα, θα γίνει προσπάθεια μείωσης της υπολειμματικής όξινης παλινδρόμησης (με την χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων ισταμίνης, αντιοξίνων κλπ) ή της ασθενώς όξινης/αλκαλικής (με φάρμακα δρώντα στο κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα) ή τέλος αν υπάρχει χαμηλός ουδός ευαισθησίας του οισοφάγου, φάρμακα όπως τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να δοκιμασθούν. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 488, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Ανθεκτική παλινδρομική νόσος, φαρμακευτική αντιμετώπιση, αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Θεραπεία ανθεκτικής Γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης

Χειρουργική θεραπεία

Σ. Α. Καπίρης

Επιμελητής Α΄, Γ΄ Χειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ: 2107205477

E-mail: stkapiris@hotmail.com

Περίληψη

Η χειρουργική θεραπεία (υολοπλαστική) στην ανθεκτική νόσο από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΝΓΟΠ), αποτελεί τμήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου που πρέπει να ακολουθείται σε περίπτωση αποτυχίας των PPIs. Οι ασθενείς με ανθεκτική ΝΓΟΠ θα πρέπει να υποβάλλονται σε 24^h pH-μετρία του οισοφάγου ή κατά προτίμηση σε εμπέδηση – αντιστασιομετρία του οισοφάγου (impedance testing) / pH-μετρία. Οι ασθενείς με ανθεκτική ΝΓΟΠ και παλινδρόμηση ασθενούς οξέος ή αλκαλικού υγρού έχουν τη σαφέστερη ένδειξη για την εκτέλεση αντιπαλινδρομικής επέμβασης. Τα βραχυ-μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής υολοπλαστικής Nissen είναι ανώτερα από αυτά της θεραπείας με PPIs όσον αφορά την ύφεση των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΝΓΟΠ. Υπάρχει σαφής τάση χειρουργικής θεραπείας ασθενών με ανθεκτική ΝΓΟΠ και παραοισοφαγική διαφραγματοκήλη. Υπάρχει επίσης τάση υπέρ της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett, εξαιτίας της μείωσης του κινδύνου εξέλιξης προς δυσπλασία αλλά και της υποστρόφης της δυσπλασίας που είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 489-493, 2013.**

Όροι ευρητηρίου: υολοπλαστική Nissen, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, παραοισοφαγική διαφραγματοκήλη, οισοφάγος Barrett.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου 20% των ενηλίκων στις δυτικές χώρες εμφανίζει περιστασιακά συμπτωματολογία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ): Επικουσαλγία (heartburn) εμφανίζει το 7% των ενηλίκων βορειοαμερικανών καθημερινά, το 14% τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα και το 36% τουλάχιστον μία φορά τον μήνα (1). Επιδημιολογικές μελέτες σε περιπατητικούς ασθενείς έδειξαν ότι η ΓΟΠ δεν περιορίζεται από γεωγραφικούς ή κοινωνικοπολιτισμικούς παράγοντες. Στην Φινλανδία, 54% των ενηλίκων γυναικών και 66% των ενηλίκων ανδρών εμφανίζουν επικουσαλγία μηνιαία (2), ενώ στην Σουηδία το 25% των ατόμων που απάντησαν σε σχετικό ερωτηματολόγιο εμφάνισαν συχνά επεισόδια επικουσαλγίας (3). Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η συμπτωματική ΓΟΠ είναι από τις συχνότερες ανθρώπινες διαταραχές, ενώ είναι γνωστή η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συμπτωματικής ΓΟΠ και αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου (4). Η νόσος από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΝΓΟΠ) προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες, αλλά η οισοφαγίτιδα και ο οισοφάγος Barrett είναι συχνότερα στους άνδρες. Τα τυπικά συμπτώματα της ΝΓΟΠ είναι η επικουσαλγία (πύρωση) και οι αναγωγές, ενώ τα συμπτώματα που υποδηλώνουν επιτεπλεγμένη νόσο είναι η δυσφαγία, η αιμορραγία, η απώλεια βάρους, ο θωρακικός πόνος και τα συμπτώματα από το αναπνευστικό (βήχας, δύσπνοια, βράγχος).

Η φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί την πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση της ΝΓΟΠ. Είναι τεκμηριωμένο ότι με τη συστηματική χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs), αναμένεται έλεγχος των συμπτωμάτων σε 83% των ασθενών και υποχώρηση της οισοφαγίτιδας σε 78% των ασθενών(5). Παρά την θεραπεία με PPIs, μερικοί ασθενείς με ΝΓΟΠ εξακολουθούν να έχουν συμπτώματα ή ενδοσκοπικά ευρήματα οισοφαγίτιδας: 10-40% των ασθενών με ΝΓΟΠ δεν ανταποκρίνονται στην τυποποιημένη δοσολογία PPI είτε μερικά είτε ολικά (6). Η αποτυχία ελέγχου των συμπτωμάτων της ΝΓΟΠ αποτελεί το συχνότερο αίτιο επισκέψεων ασθενών στους κλινικούς γαστρεντερολόγους. Σαν ανθεκτική ΝΓΟΠ ορίζεται η νόσος στην οποία υπάρχει αδυναμία ελέγχου των συμπτωμάτων παρά τη χορήγηση 1 (ή κατά άλλους 2) ημερησίων δόσεων PPI.

Η θέση της χειρουργικής θεραπείας στην ανθεκτική ΝΓΟΠ

Η χειρουργική θεραπεία (αντιπαλινδρομική επέμβαση – θολοπλαστική) στην ανθεκτική ΝΓΟΠ αποτελεί τμήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου που ακολουθείται σε περίπτωση αποτυχίας των PPIs. Ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική ΝΓΟΠ που ταυτόχρονα εμφανίζουν συμπτώματα συναγερμού (alarm symptoms), όπως δυσφαγία, οδυνοφαγία, ανορεξία, απώλεια βάρους, αιμορραγία (7). Στη συνέχεια οι θεραπευτικοί χειρισμοί θα εξαρτηθούν από τα αποτελέσματα της **pH-μετρίας** του οισοφάγου ή κατά προτίμηση της **εμπέδησης – αντιστασιομετρίας του οισοφάγου (impedance testing) σε συνδυασμό με pH-μετρία**, οι οποίες θα πρέπει να εκτελεστούν σαν διαγνωστικές εξετάσεις εκλογής:

- I. Σε περίπτωση που τεκμηριώνεται παλινδρόμηση οξέος (pH<4) (ή εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο impedance testing και το προεξάρχον σύμπτωμα είναι η επικουσαλγία), τότε εναλλακτικά της συμπληρωματικής αντιόξινης θεραπείας με H₂ αναστολέα (9) μπορεί να προταθεί αντιπαλινδρομική επέμβαση.
- II. Σε περίπτωση που τεκμηριώνεται παλινδρόμηση μη-όξινου υγρού (pH>4), δηλαδή είτε ασθενούς οξέος (pH 4-7), είτε αλκαλικού (pH>7), τότε εναλλακτικά της συντηρητικής θεραπείας με βακλοφένη (8) ή ανάλογα της βακλοφένης μπορεί να προταθεί αντιπαλινδρομική επέμβαση (θολοπλαστική Nissen). Η υποομάδα αυτή των ασθενών με ανθεκτική ΝΓΟΠ έχει την πλέον σαφή ένδειξη για εκτέλεση αντιπαλινδρομικής επέμβασης. Το προεξάρχον σύμπτωμα στους ασθενείς αυτούς είναι οι αναγωγές και λιγότερο η επικουσαλγία, οπότε εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο impedance testing, μπορεί εμπειρικά να θεωρηθούν οι ασθενείς αυτοί υποψήφιοι για θολοπλαστική (και στη συνέχεια να εκτελεστεί impedance testing για την τεκμηρίωση της παλινδρόμησης μη-όξινου υγρού).
- III. Εάν η εμπέδηση / pH-μετρία του οισοφάγου είναι φυσιολογική, τότε δεν τεκμηριώνεται παλινδρόμηση υγρού οπότε η ανθεκτική συμπτωματολογία απόδίδεται σε υπερευαισθησία του οισοφάγου, σπλαχνική υπεραλγησία (λειτουργική επικουσαλγία-functional heartburn). Η θεραπεία συνιστάται στη χορήγηση ουσιών που τροποποιούν το σπλαχνικό πόνο όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η τραζοδόνη και οι αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
- IV. Εάν συνυπάρχουν συμπτώματα που υποδηλώνουν καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης (ναυτία, έμετοι, πρόωρος κορεσμός, κοιλιακός πόνος), τότε η διαγνωστική προσέγγιση και η θεραπεία θα γίνει ανάλογα.

Βραχυ-μεσοπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής

Επαρκώς τεκμηριωμένη μετα-ανάλυση από τους Wileman και συν (Cochrane Collaboration 2010) (10), που συμπεριλάμβανε 1232 ασθενείς με ΝΓΟΠ, τυχαιοποιημένους, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική θολοπλαστική και ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με PPIs, κατέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή της ομάδας της θολοπλαστικής στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΝΓΟΠ, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής στους 3 και 12 μήνες. Η θνητότητα ήταν μηδενική για την ομάδα της θολοπλαστικής, ενώ ήπιες μετεγχειρητικές επιπλοκές εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών. Ο μέσος εγχειρητικός χρόνος ήταν 79-113 λεπτά και η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 2-2,8 ημέρες. Το ποσοστό μετατροπής σε ανοικτή επέμβαση ήταν 1,7%. 12% των ασθενών με θολοπλαστική λάμβαναν PPIs 1 χρόνο μετεγχειρητικά (vs 90% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με PPIs), ενώ το κόστος της λαπαροσκοπικής επέμβασης ήταν 3-6 φορές μεγαλύτερο από το κόστος της συντηρητικής θεραπείας στον 1 χρόνο.

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής

Σχετικά λίγες αναφορές υπάρχουν για τα μακροχρόνια αποτελέσματα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΝΓΟΠ που έχουν υποβληθεί σε λαπαροσκοπική θολοπλαστική Nissen. Στον Πίνακα 1. παρουσιάζονται μερικές από αυτές τις σειρές με διάρκεια follow-up περισσότερο από 2,5 χρόνια (11-16). Στις μελέτες αυτές δείχνεται ότι 2-27% των ασθενών εξακολουθούν μετεγχειρητικά να λαμβάνουν αντιόξινα, H₂-αναστολείς ή PPIs. Φαίνεται όμως, όπως δείχθηκε από τους Terry και συν (17), ότι οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν έχουν όφελος από την λήψη των PPIs μετεγχειρητικά, ενώ άλλοι λαμβάνουν PPIs για συμπτώματα μη σχετιζόμενα με ΓΟΠ.

Φαίνεται επίσης, ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών (7,3-82%) εμφανίζουν μετεγχειρητικά ήπια ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως δυσφαγία (παροδική), επιγαστρική διάταση μετά το γεύμα (gas bloat syndrome), και δυσχέρεια ερυγής, συμπτώματα που αποτελούν τις αναπόφευκτες «παρενέργειες» της θολοπλαστικής Nissen. Είναι όμως πολύ σημαντικό γεγονός, ότι η ικανοποίηση των ασθενών και η ποιότητα ζωής τους διατηρείται μετά από λαπαροσκοπική Nissen σε πολύ υψηλά ποσοστά: 90-98% των ασθενών θεωρούν την επέμβασή τους άριστη ή πολύ καλή παρά τις ήπιες ή μέτριες παρενέργειές της. Η ασφάλεια της λαπαροσκοπικής Nissen έχει αποδειχθεί με την παρουσίαση μεγάλων σειρών με θνητότητα που κυμαίνεται 0-0,5% και συχνότητα μειζόνων επιπλοκών 3-5%. Οι σοβαρές επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως σε επανεπεμβάσεις (re-dos) οι οποίες απαιτούνται στο 1,5-9% των ασθενών (λόγω εμφάνισης παραοισοφαγικής διαφραγματοκήλης, επίμονης δυσφαγίας ή υποτροπής της ΓΟΠ). Η διατήρηση των ποσοστών της θνητότητας και νοσηρότητας σε πολύ χαμηλά επίπεδα είναι πολύ σημαντική για μια θεραπευτική μέθοδο για καλοήθη νόσο όπως είναι η ΝΓΟΠ. Εξειδικευμένα κέντρα με εκτεταμένη εμπειρία στην εκτέλεση της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής, παρουσιάζουν πολύ χαμηλά ποσοστά επιπλοκών στις πρωτοπαθείς θολοπλαστικές και σχετικά μεγαλύτερα στις επανεγχειρήσεις.

Συμπερασματικά, τα μακροχρόνια αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής Nissen είναι πολύ ικανοποιητικά. Η επέμβαση αυτή αποτελεί «golden standard» για την χειρουργική θεραπεία της ΝΓΟΠ. Η φαρμακευτική θεραπεία, καθώς και οι πρόσφατα εμφανισθείσες ενδοσκοπικές αντιπαλινδρομικές τεχνικές, δεν είναι τόσο αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση όλων των παραμέτρων της ΓΟΠ, όσο μια επιτυχής λαπαροσκοπική θολοπλαστική Nissen. Οι ήπιες παρενέργειες που αναμφίβολα αναπτύσσονται μετά από την επέμβαση γίνονται στην μεγάλη πλειοψηφία τους ανεκτές από τους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν πολύ υψηλό ποσοστό ικανοποίησης από την τεχνική.

Πίνακας 1. Μακροχρόνια αποτελέσματα λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής Nissen

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Μέσο follow-up (χρόνια)	Ικανοποίηση ασθενών (Επέμβαση άριστη-καλή)	Παρενέργειες επέμβασης	Συνέχιση φαρμακευτικής αγωγής
O' Boyle, Kapiris (11)	2000	205	>5,1	94%	24%	27%
Granderath, Kamolz (12)	2002	150	3	98%	7,3%	2%
Booth, Jones (13)	2002	179	4	91%	82%	10,6%
Lafullarde, Watson (14)	2001	176	>5	90%	59%	11%
Bammer, Hinder (15)	2001	171	>5	96,5%	48%	14%
Liu, Woloshin (16)	2002	197	2,6	90%	65%	19%

Λαπαροσκοπική θολοπλαστική σε ασθενείς με ανθεκτική ΝΓΟΠ και παραοισοφαγική διαφραγματοκήλη

Οι παραοισοφαγικές διαφραγματοκήλες (διαφραγματοκήλες τύπου II,III και IV), είναι σπάνιες διαφραγματοκήλες (5% των διαφραγματοκηλών) και είναι συνήθως ασυμπτωματικές ή εμφανίζουν ασαφή-διαλείποντα συμπτώματα ΓΟΠ. Η ένδειξη για προγραμματισμένη χειρουργική αποκατάσταση τίθεται εάν συνυπάρχουν με ανθεκτική ΝΓΟΠ, δυσφαγία, πόνος μετά το γεύμα, έμμετος ή αναιμία. Η θεραπεία συνίσταται στην εκτέλεση λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής Nissen. Επείγουσα αποκατάσταση, ανοικτή ή λαπαροσκοπική είναι αναγκαία στο 1,1% των ασθενών όταν εμφανιστεί συστροφή του στομάχου, διάτρηση, αιμορραγία, και σημεία ισχαιμίας-στραγγαλισμού (18).

Χειρουργική vs συντηρητική θεραπεία της ΝΓΟΠ σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett

Σαφείς οδηγίες για την καταλληλότερη θεραπεία του οισοφάγου Barrett προς το παρόν δεν υπάρχουν επειδή δεν υπάρχει μεγάλη και οριστική μελέτη που να συγκρίνει τη χειρουργική θεραπεία με τα PPIs. Υπάρχει όμως μια τάση υπέρ της αντιπαλινδρομικής χειρουργικής τόσο στη μείωση του κινδύνου εξέλιξης προς δυσπλασία όσο και στην υποστρόφη της δυσπλασίας (19). Θεωρητικά, η θολοπλαστική ελέγχει την παλινδρόμηση καλύτερα από τα PPIs, τα οποία μειώνουν το όξινο σκέλος της παλινδρόμησης και έτσι προτείνεται σαν καταλληλότερη θεραπεία της ΝΓΟΠ σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett. Η παρουσία θολοπλαστικής, δεν αλλοιώνει την ανατομία του κατώτερου οισοφάγου και έτσι δεν επηρεάζει τη λήψη βιοψιών κατά τις μελλοντικές ενδοσκοπήσεις των ασθενών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nebel OT, Forbes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 1976; 21: 953-956.

2. Raila IJ, Impivaara O, Seppala M et al. Prevalence and characteristics of symptomatic gastroesophageal reflux disease in the elderly .J Am Geriatr Soc 1992; 40:1209-1211.
3. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. Scand J Gastroenterol 1991; 26:73-81.
4. Lagergen J, Bergstorm R, Lindgren J et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Eng J Med 1999; 340:825-831
5. Klinkenburg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB et al. Long-term management with omeprazole for refractory reflux esophagitis: Efficacy and safety. Ann Intern Med 1994; 121:161-7.
6. Crawley JA, Schmitt CM. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the patient unmet needs study. J Clin Outcomes Manag 2000; 7:29-34..
7. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. Gastrointest Endosc 2010; 71:28-34.
8. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2002; 50:19-24.
9. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, et al. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. Dis Esophagus 2005; 18:370-3.
10. Wileman SM, McCann S, Grant AM, et al. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults (Review). 2010; The Cochrane Collaboration. Published by John and Wiley & Sons, Ltd
11. O'Boyle CJ, Kapiris SA, Sedman PC. Long term follow-up of patients undergoing laparoscopic Nissen fundoplication. Programs and Abstracts (p.104) of the Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons, 2000 Meeting, March 29-April 1, Atlanta, Georgia, USA
12. Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM, et al. Quality of life, surgical outcome and patient satisfaction three years after laparoscopic Nissen fundoplication. World J Surg 2002; 26: 1234-1238.
13. Booth MI, Jones L, Stratford J, et al. Results of laparoscopic Nissen fundoplication at 2-8 years after surgery. Br J Surg 2002; 89: 476-481.
14. Lafullarde T, Watson DI, Jamieson GG, et al. Laparoscopic Nissen Fundoplication. Five -year results and beyond. Arch Surg 2001; 136: 180-184.
15. Bammer T, Hinder RA, Klaus A, et al. Five-to eight-year outcome of the first laparoscopic Nissen fundoplications. J Gastrointest Surg 2002; 5: 42-48.
16. Liu JY, Woloshin S, Laycock WS, et al. Late outcomes after laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux. Arhc Surg 2002; 137: 397-401.
17. Terry M, smith CD, Branum GD, et al. Outcomes of laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease and paraeshophageal hernia: Experience with 1,000 consecutive cases. Surg Endosc 2001; 15:691-699.
18. Stylopoulos N, Gazelle GS, Rattner DW. Paraesophageal hernias: operation or observation? Ann Surg 2002; 236:492-500.
19. Eelco B Wassenaar, Brant K Oelschlager. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. World J Gastroenterol. 2010; 16: 3773-3779.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σ. Κλημόπουλος

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Χειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6977871552

E-mail: serklimopoulos@yahoo.gr

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ένα από τα πιο συνηθισμένα νεοπλάσματα που αντιμετωπίζονται στην κλινική πράξη. Όταν πρωτοδιαγιγνώσκεται, στο 5-20% των περιπτώσεων, βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια (1), είτε λόγω διήθησης, κατά συνέχεια ιστού των παρακειμένων οργάνων, ελίκων λεπτού εντέρου, ωοθηκών, σαλπίγγων, μήτρας, ήπατος, δωδεκαδακτύλου, παγκρέατος, σπληνός, κοιλιακού τοιχώματος (τοπικά προχωρημένος καρκίνος του παχέος εντέρου), είτε λόγω της παρουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων στο ήπαρ, τους πνεύμονες ή τον εγκέφαλο.

Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου η ριζική εκτομή του νεοπλάσματος με την ταυτόχρονη συναφαίρεση, μονοπαγώς (en bloc) όλων των διηθημένων οργάνων και ιστών, σε υγιή όρια, έστω και ενός εκατοστού, χωρίς προσπάθεια αποκόλλησης του όγκου από τα "συμφυόμενα όργανα", αφού στο 33-84% των περιπτώσεων πρόκειται περί νεοπλασματικής διήθησης (2), συνοδεύεται από επιβίωση παρόμοια μ' αυτή που παρατηρείται στο νεόπλασμα που εντοπίζεται στο έντερο και είναι του ίδιου σταδίου. Στις περιπτώσεις αυτές η πενταετής επιβίωση ξεπερνά το 50% (3).

Η χημειοθεραπεία εξακολουθεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου, ιδίως της διάσπαρτης, αν και διαρκώς μεταβάλλεται με την εμφάνιση νέων, βιολογικά στοχευμένων χημειοθεραπευτικών.

Παρά ταύτα η αντιμετώπιση των απομακρυσμένων μεταστάσεων στηρίζεται εν πολλοίς στην χειρουργική τους εκτομή ή στην νέκρωσή τους με τις νεότερες ογκοκαταστροφικές τεχνικές (ραδιοκύματα, μικροκύματα) (4).

Σε μερικές περιπτώσεις, η βοήθεια του γαστρεντερολόγου είναι εξαιρετικά μεγάλη. Παρακάμπτοντας ένα κώλυμα στο έντερο δίδει τον απαραίτητο χρόνο για την εφαρμογή όλων αυτών των μεθόδων.

Σ' ότι αφορά τις ηπατικές μεταστάσεις, η πλήρης καταστροφή τους συνοδεύεται από πενταετή επιβίωση που αγγίζει το 58%, σε αντίθεση μ' αυτή των 6-13 μηνών, όταν αυτές δεν μπορούν να τιθασειυτούν (5, 6). Προϋπόθεση για μακροχρόνια επιβίωση και στις περιπτώσεις αυτές αποτελεί ο πλήρης έλεγχος της πρωτοπαθούς εστίας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 494-495, 2013.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(1):10-30.
2. O' Connel JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with new American joint committee on Cancer sixth edition staging. *J Nat Cancer Inst* 2004;96(18):1420-1425.
3. Baune WB, Lee B, Wong WD, et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: An analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005;48:897-909.
4. Curley SA, Carlson GW, Shumate CR, et al. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 1992;163(6):553-559.
5. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastasis. *Ann Surg* 2002;235(6):759-766.
6. Abdalla E, Vanthey J, Ellis L, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastasis. *Ann Surg.* 2004; 239(6):818-827.

Χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων

Γ. Ι. Στυλιανίδης

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Χειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132045463

E-mail: gfmhs@otenet.gr

Περίληψη

Ηπατικές μεταστάσεις αναπτύσσονται στο 50%–60% των πασχόντων από καρκίνο του παχέος εντέρου. Η ριζική χειρουργική εκτομή επιτυγχάνει μέση πενταετή επιβίωση 40% και αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή. Υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση είναι ασθενείς με ριζικά εξαιρεσίμη μακροσκοπική νόσο και ταυτόχρονη διατήρηση επαρκούς ηπατικού υπολείμματος, προϋποθέσεις που πληρούν μόνο 10%–20% των ασθενών. Στην αύξηση των υποψήφιων για χειρουργική θεραπεία ασθενών, μεταστάσεις που κρίνονται μη εξαιρεσίμες λόγω της εμπλοκής τους με ζωτικές ανατομικές δομές δυνατόν να καταστούν εξαιρεσίμες με χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας. Αντίστοιχα σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμη μεταστατική νόσο γιατί μετά την εκτομή παραμένει ανεπαρκές ηπατικό κολόβωμα έχει θέση ο εμβολισμός του κλάδου της πυλαίας που αντιστοιχεί στον κυρίως προσβεβλημένο λοβό, ώστε να υπερτραφή το εναπομένον ηπατικό παρέγχυμα. Οι δύο μέθοδοι μπορούν να εφαρμοσθούν παράλληλα καθώς και σε συνδυασμό με ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας δια της ηπατικής αρτηρίας. Ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις αντιμετωπίζονται χειρουργικά μόνο αν το σύνολο της νόσου είναι ριζικά εξαιρεσίμη. Χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας ενδείκνυται για να διαπιστωθεί η βιολογική συμπεριφορά της νόσου ώστε να αποφευχθούν περιττές λαπαροτομίες. Εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας δεν ενδείκνυται, παρά μόνο επί οξέος προβλήματος το οποίο δεν αντιμετωπίζεται συντηρητικά ή με επεμβατικές μεθόδους. Οι εξαιρεσίμες μετάχρονες μεταστάσεις αντιμετωπίζονται ανάλογα με την προηγηθείσα επικουρική χημειοθεραπεία και το χρόνο που παρήλθε από τη χορήγηση της. Γενικά προτείνεται η μεταστασεκτομή με περιεγχειρητική (προ- και μετεγχειρητική) χορήγηση χημειοθεραπείας διάρκειας 6 μηνών, ή ηπατεκτομή και παρακολούθηση, ιδία στους ασθενείς που προηγήθηκε σχήμα με οξαλιπλάτινα, ή η νόσος αυξήθηκε κατά την χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 496-512, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: καρκίνος παχέος εντέρου, ηπατικές μεταστάσεις, χειρουργική θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις και ειδικά οι ηπατικές, είναι η κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο. Περίπου 15% - 25% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζουν σύγχρονες και 25% ως 35% θα αναπτύξουν μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις (1-4). Όπως έδειξαν νεκροτομικές μελέτες, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που καταλήγουν από καρκίνο του κόλου έχουν ηπατικές μεταστάσεις, ενώ στο ένα τρίτο του συνόλου το ήπαρ είναι η μόνη εστία μεταστατικής νόσου (5,6). Παρά τις διαπιστώσεις αυτές, η ύπαρξη ηπατικών μεταστάσεων δεν αποκλείει την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Η χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, επιτυγχάνει ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 24%–58% (7-10) και δεκαετούς, που ισοδυναμεί με ίαση, 17% ως 25% (11,12). Ατυχώς μόνο 10% ως 20% των ασθενών είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία, συνεπώς είναι κρίσιμης

σημασίας η αναζήτηση, αναγνώριση και ορθή επιλογή των κατάλληλων για μεταστασεκτομή ασθενών (13).

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου πρέπει να αξιολογούνται από πολυδύναμη ομάδα ειδικών στην οποία να μετέχει χειρουργός εξειδικευμένος ή έμπειρος στη χειρουργική του ήπατος (5). Κατάλληλοι για χειρουργική θεραπεία είναι ασθενείς των οποίων:

- I. η ηλικία και η γενική κατάσταση της υγείας τους επιτρέπουν την εκτέλεση με ασφάλεια, επεμβάσεων μεγάλης βαρύτητας, όπως η δεξιά ή η εκτεταμένη δεξιά ηπατεκτομή (7). Η μεγάλη ηλικία, η παρουσία σοβαρών συνοδών νόσων, και συν-νοσηροτήτων αυξάνουν τη μετεγχειρητική θνητότητα (>5% - 16%) και μειώνουν τη μέση 5ετη επιβίωση στο 25% έναντι 40% για το σύνολο των ασθενών (14-18).
- II. η εντόπιση, έκταση και διασπορά των μεταστάσεων επιτρέπουν την ριζική εκτομή της νόσου επί υγιών χειρουργικών ορίων και ταυτόχρονα τη διατήρηση λειτουργικά επαρκούς ηπατικού παρεγχύματος. Χειρουργική θεραπεία επιφυλάσσεται μόνο σε ασθενείς με ριζικά εξαιρέσιμη νόσο(5,7,13,19). Παρηγορητικές ή ογκομειωτικές επεμβάσεις δεν έχουν θέση στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων από κολορθικό καρκίνο, είναι συνεπώς σημαντικό να προσδιορισθεί προεγχειρητικά ή και διεγχειρητικά η εξαιρεσιμότητα των μεταστάσεων.

ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Ιστορικά, η εξαιρεσιμότητα των ηπατικών μεταστάσεων καθοριζόταν από τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της μεταστατικής νόσου τα οποία συνόψισε ο Ekberg το 1986 στην κλασική τριάδα (20)

- (α) Παρουσία λιγότερων από 4 μεταστάσεις, έστω και αν αυτές εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα (και στους δύο λοβούς)
- (β) Απουσία εξωηπατικής μεταστατικής νόσου
- (γ) Τουλάχιστον 10mm υγιή όρια εκτομής

Η παραδοχή ότι η χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπεία που προσφέρει μακρά επιβίωση, ακόμα και την ίαση, σε συνδυασμό με τη βελτίωση των άμεσων και απώτερων αποτελεσμάτων της ηπατεκτομής, επέβαλαν την διεύρυνση των κριτηρίων επιλογής. Σταδιακά τα αυστηρά κριτήρια του Ekberg υποχώρησαν, ώστε σήμερα η επιλογή των υποψήφιων για χειρουργική θεραπεία ασθενών γίνεται με κριτήρια: (5,7, 18, 19)

1. Την δυνατότητα πλήρους αφαίρεσης της μεταστατικής νόσου, ακόμη και των εξωηπατικών μεταστάσεων σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς.
2. Τη διατήρηση επαρκούς λειτουργικά υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος.

Η σύγχρονη “επιθετική” θεραπευτική προσέγγιση των ηπατικών μεταστάσεων του κολορθικού καρκίνου σε αντιδιαστολή με την συμβατική, “συντηρητική” άποψη του παρελθόντος φαίνεται στον Πίνακα 1 (7,18).

Πίνακας 1. Συμβατική συντηρητική έναντι της σύγχρονης επιθετικής θεραπευτικής προσέγγισης των ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου

Συμβατικές ενδείξεις	Σύγχρονη επιθετική προσέγγιση
< 4 μεταστάσεις Ομόπλευρη εντόπιση	Δεν υπάρχουν όριο στο αριθμό των μεταστατικών όζων. Πολλαπλές αμφοτερόπλευρες μεταστάσεις είναι αποδεκτές για χειρουργική αντιμετώπιση εφόσον ανταποκριθούν στη Χ/Θ εισαγωγής και κριθούν ριζικά εξαιρέσιμες, εφαρμόζοντας είτε την κατά στάδια ηπατεκτομή είτε συνδυασμό εκτομής και καταστροφής με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων
Μεγαλύτερη μετάσταση <5cm	Χωρίς όριο
Απουσία εξωηπατικής νόσου	πνευμονικές μεταστάσεις δυνατόν να εκταμούν κατόπιν αυστηρής επιλογής
Διατήρηση επαρκούς ηπατικού υπολείμματος	Προεγχειρητικός εμβολισμός κύριου κλάδου της πυλαίας ώστε να αυξηθεί ο όγκος ενδεχομένως ανεπαρκούς ηπατικού υπολείμματος
Εκτομή του συνόλου της μακροσκοπικής νόσου	Απουσία ένδειξης νόσου μετεγχειρητικά είναι δυνατό να επιτευχθεί με συνδυασμό εκτομής και καταστροφής μεταστατικών όζων με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων
Όχι μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις	Αντιμετωπίζονται χειρουργικά σύγχρονες και μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις
Απουσία διήθησης της κάτω κοίλης φλέβας ή της συμβολής ηπατικών φλεβών με την κάτω κοίλη φλέβα	Είναι δυνατή η εκτομή και ανακατασκευή της συμβολής των ηπατικών φλεβών με την κάτω κοίλη φλέβα
Απουσία διήθησης λεμφαδένων της πύλης του ήπατος και του ηπατικού μίσχου	Απουσία διήθησης λεμφαδένων της κοιλιακής αρτηρίας και παρααορτικών λεμφαδένων. Οι διηθημένοι λεμφαδένες της πύλης του ήπατος και του ηπατικού μίσχου (ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου και οπισθοπαγκρετικοί λεμφαδένες) μπορεί να εκταμούν για βελτίωση της τριετούς επιβίωσης

Αριθμός μεταστάσεων

Η ύπαρξη 4 ή περισσότερων μεταστάσεων αποτέλεσε κατά το παρελθόν και για πολλούς παραμένει ακόμα, αντένδειξη για τη χειρουργική θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου (20,21,22). Σε πρόσφατες σχετικά δημοσιεύσεις δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επιβίωση των ασθενών με μία ως τρεις και 4 ή περισσότερες ηπατικές μεταστάσεις, μετά από ριζική με αρνητικά χειρουργικά όρια (R0) εκτομή (23-28). Αυτό αποδίδεται στη:

- χορήγηση δραστικής χημειοθεραπείας εισαγωγής (νέο-επικουρικής). Η μη ανταπόκριση στη νέο-επικουρική χημειοθεραπεία αυξάνει κατά 2,5 φορές τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο μετά τη χειρουργική θεραπεία (28)
- βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων (MRI, διεγχειρητικό U/S) που επιτρέπει την ακριβέστερη χαρτογράφηση των ηπατικών μεταστάσεων (19,29)
 - ασφαλέστερη εγχειρητική τακτική και τις νεότερες χειρουργικές τεχνικές, όπως η κατά στάδια μεταστασεκτομή και η συνδυασμένη εκτομή και τοπική καταστροφή των μεταστατικών όζων με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (19).

Μέγεθος μεταστάσεων

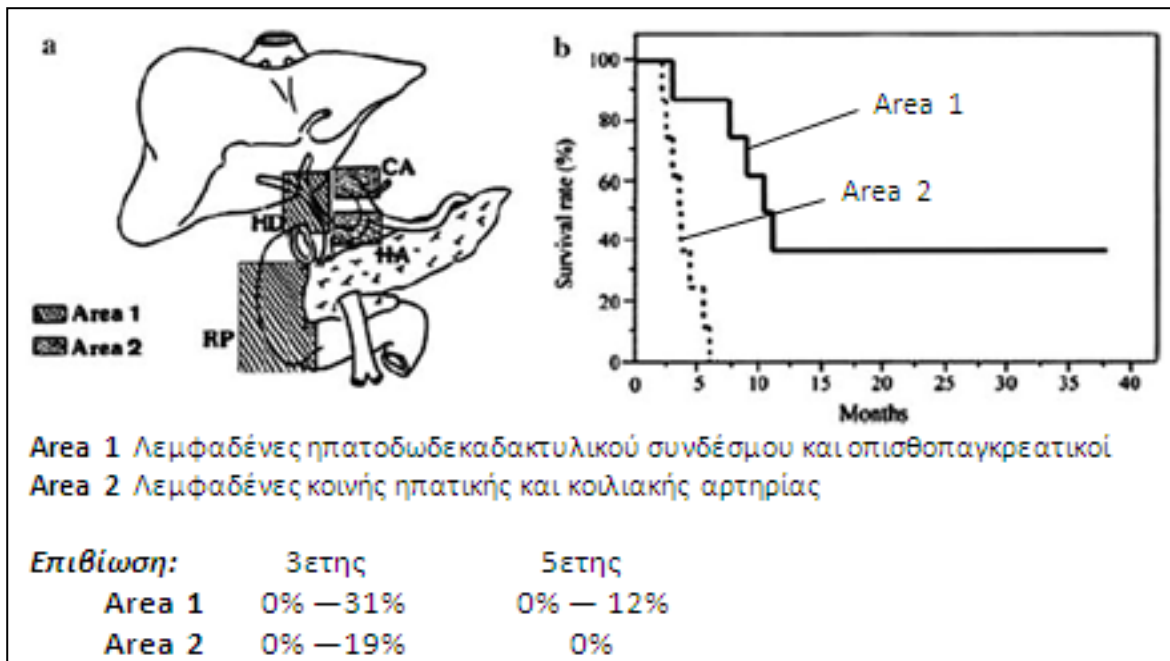
Μεταστάσεις μεγάλου μεγέθους δεν είναι απαγορευτικές της χειρουργικής θεραπείας, ούτε καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας εφόσον είναι δυνατή η ριζική εκτομή αυτών, αν και ορισμένοι συγγραφείς διαπίστωσαν χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις > 5cm. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στο γεγονός ότι οι μεγάλοι μεγέθους μεταστάσεις περιορίζουν τις δυνατότητες χειρουργικών χειρισμών και επιπροσθέτως είναι ενδεικτικές προχωρημένης νόσου (8,19).

Εξωηπατική νόσος

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν την συνδυασμένη εκτομή ηπατικών και εξωηπατικών εστιών είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Ο Elias και συν. σε δύο μελέτες δημοσίευσαν 5ετη επιβίωση, μετά ταυτόχρονη εκτομή ηπατικών και εξωηπατικών μεταστάσεων, 20% και 28% αντίστοιχα (30,31). Σε δύο πρόσφατες μελέτες, η 5ετης επιβίωση μετά από χειρουργική εκτομή ηπατικής και εξωηπατικής μεταστατικής νόσου ήταν 26%, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη από την 5ετη επιβίωση των ασθενών με μόνο ηπατικές μεταστάσεις, που ήταν 49% και 57% αντίστοιχα (32,33), αλλά σημαντικά υψηλότερη της επιβίωσης των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία (7). Οι ενδείξεις αυτές κρίθηκαν επαρκείς, ώστε το NCCN στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του υιοθετεί την χειρουργική θεραπεία ασθενών με ηπατικές και εξωηπατικές μεταστάσεις, με την προϋπόθεση ότι είναι δυνατή η ριζική εκτομή του συνόλου της μεταστατικής νόσου(5).

Η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων των δύο μελετών έδειξε:

- Οι εξωηπατικές μεταστάσεις διαγνώστηκαν προεγχειρητικά μόνο σε 57% (32) και 62%(33) των ασθενών, αν και χρησιμοποιήθηκαν, όλες οι σύγχρονες μέθοδοι απεικόνισης (CT, MRI, PET-CT).
- Επιδείνωση της πρόγνωσης όσο αυξάνει το μεταστατικό φορτίο. Η παρουσία 6 ή περισσότερων μεταστάσεων αυξάνει κατά 3,12 φορές τον κίνδυνο υποτροπής και κατά 3,2 φορές τον κίνδυνο θανάτου από την νόσο (33).
- Η πρόγνωση διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση των εξωηπατικών μεταστάσεων. Την καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις και την χειρότερη οι έχοντες πολυεστιακές μεταστάσεις, διήθηση των παρααορτικών λεμφαδένων και των λεμφαδένων της κοιλιακής αρτηρίας (32,33). Ειδικά για τους λεμφαδένες των πυλών του ήπατος συνιστάται η εκτομή των λεμφαδένων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου και των οπισθοπαγκρεατικών λεμφαδένων γιατί διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει την τριετή επιβίωση (Σχήμα 1) (34).
- Υψηλό ποσοστό υποτροπής 95% (32) και 84% (33). Από τους ασθενείς με υποτροπή, υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση ήταν επιλεγμένοι ασθενείς με ηπατικές ή/και πνευμονικές μεταστάσεις, ενώ άλλης εντόπισης υποτροπές είναι κατά κανόνα πέραν της χειρουργικής αντιμετώπισης (33).



Σχήμα 1. Διήθηση λεμφαδένων ηπατικού μίσχου

Όρια εκτομής

Τα αρνητικά χειρουργικά όρια είναι αναγκαία προϋπόθεση για τη ριζική εκτομή της μεταστατικής νόσου. Η κλασική θέση που απαιτούσε υγιή όρια εκτομής $\geq 1\text{cm}$ (20,35) αμφισβητήθηκε σε σειρά δημοσιεύσεων στις οποίες δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στην επιβίωση όσο και στην υποτροπή των ηπατικών μεταστάσεων στους ασθενείς με υγιή όρια εκτομής μικρότερα $< 1\text{cm}$, έναντι των ασθενών με υγιή όρια εκτομής $\geq 1\text{cm}$ (13,16,19,36,37).

Οι Pawlik και συν. (36) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα διεθνούς πολυκεντρικής μελέτης η οποία περιλάμβανε 557 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων από κολορρικό καρκίνο. Οι ασθενείς, ανάλογα με το εύρος των ορίων εκτομής, ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες, α) με διηθημένα όρια, β) με υγιή όρια εκτομής 0mm – 4mm, γ) 5mm – 9mm, και δ) $\geq 1\text{cm}$. Στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση και υψηλότερο ποσοστό ενδοηπατικών υποτροπών διαπιστώθηκε μόνο στους ασθενείς με διηθημένα όρια εκτομής, ενώ δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επιβίωση και τις τοπικές υποτροπές μεταξύ των ασθενών με υγιή όρια εκτομής ανεξάρτητα από το εύρος αυτών. Αν και σε σχετικά πρόσφατη δημοσίευση διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με εύρος ορίων εκτομής $> 1\text{cm}$ έναντι εκείνων με μικρότερα όρια (38), η επικρατούσα σήμερα θέση είναι ότι για τη ριζική εκτομή της μεταστατικής νόσου του ήπατος αρκούν υγιή όρια εκτομής έστω και $< 1\text{cm}$. Στις περιπτώσεις που δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκές εύρος αρνητικών ορίων εκτομής συνιστάται η εκτομή των μεταστατικών όζων με τη χρήση ραδιοσυχνότητας (13).

Διατήρηση επαρκούς ηπατικού υπολείμματος

Ως ελάχιστο λειτουργικά επαρκές ηπατικό υπόλειμμα ορίζεται ένα ενιαίο τμήμα ήπατος που αντιστοιχεί στο 20% του ολικού όγκου του φυσιολογικού ήπατος ή στα τμήματα II και III της κατά Couinaud διαίρεσης του ήπατος, το οποίο έχει επαρκή αιμάτωση και ακώλυτη απορροή της χολής (7,19). Επί λιπώδους εκφύλισης, σακχαρώδη διαβήτη, ηπατίτιδας, προηγηθείσας χημειοθεραπείας και κίρρωσης απαιτείται μεγαλύτερο ηπατικό υπόλειμμα (7, 19) (Πίνακας 3, Σχήμα 2)

Απόλυτα κριτήρια μη εξαιρέσιμης ηπατικής νόσου είναι η κατάληψη από τη νόσο του 70% του ηπατικού παρεγχύματος ή των 6 από τα 8 τμήματα της κατά Couinaud διαίρεσης του ήπατος, διήθηση από τη νόσο της ηπατικής αρτηρίας, ή του στελέχους της πυλαίας, ή και των τριών ηπατικών φλεβών στη συμβολή τους με την κάτω κοίλη φλέβα, ή του χοληδόχου πόρου και η παρουσία μη εξαιρέσιμης εξωηπατικής μετάστασης (19,39) (Πίνακας 4 και Σχήμα 2).

Πίνακας 2. Ελάχιστος όγκος λειτουργικά επαρκούς ηπατικού υπολείμματος

Ελάχιστος όγκος ηπατικού υπολείμματος (FLR)	
20%	ολικού όγκου του ήπατος (TLV) για φυσιολογικό ήπαρ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Δύο συνεχόμενα τμήματα ήπατος κατά Couinaud (II, III) ▪ Φυσιολογική αιματική ροή ▪ Ακώλυτη απορροή χολής
30% - 40%	TLV επί λιπώδους εκφύλισης, σακχαρώδη διαβήτη, ηπατίτιδας και προηγηθείσας χημειοθεραπείας
40% - 70%	TLV επί κίρρωσης ήπατος

FLR: Future Liver Remnant, TLV: Total Liver Volume

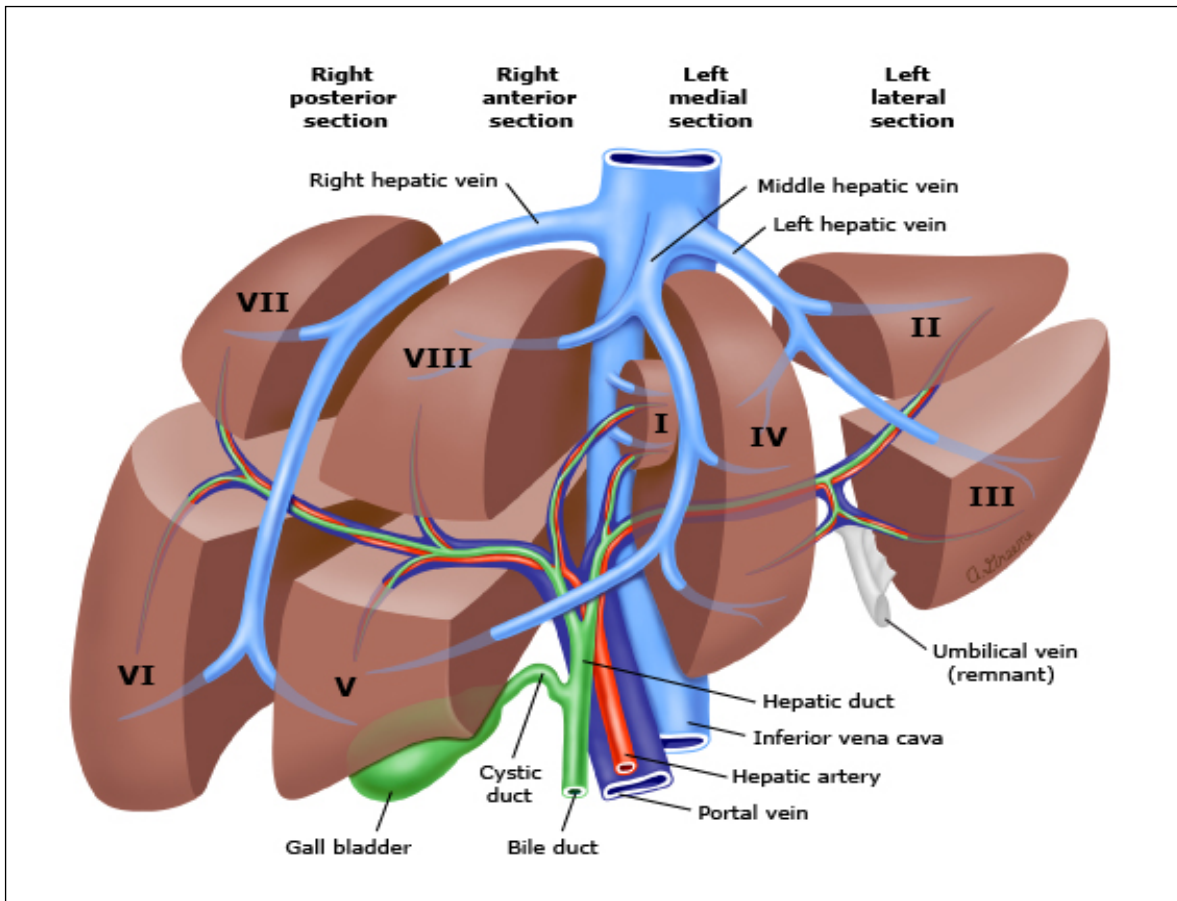
Πίνακας 3. Μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις

Η μεταστατική νόσος κρίνεται ανεγχείρητη όταν καταλαμβάνει:	
70% του ηπατικού παρεγχύματος ή 6/ 8 τμήματα του ήπατος	FLR < 20% TLV
Ηπατική αρτηρία Συμβολή και των τριών ηπατικών φλεβών με την κάτω κοίλη φλέβα Στέλεχος της πυλαίας	Διαταραχή αιματικής ροής
Κύριους κλάδους των χοληφόρων Εξωηπατική νόσος μη ριζικά εξαιρέσιμη	Κώλυμα στη απορροή της χολής

FLR: Future Liver Remnant, TLV: Total Liver Volume

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΜΗ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΩΝ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η πλειονότητα των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις έχουν μη εξαιρέσιμη νόσο. Ορισμένοι από αυτούς έχουν ηπατικές μόνο μεταστάσεις, που κρίνονται ανεγχείρητες λόγω της στενής γειτνίασης ή της εμπλοκής τους με ζωτικές ανατομικές δομές. Στους ασθενείς αυτούς χορηγείται χημειοθεραπεία εισαγωγής (νέο-επικουρική) με σκοπό τη συρρίκνωση των μεταστάσεων, ώστε να καταστούν εξαιρέσιμες. Συνεπώς η εξαιρεσιμότητα των μεταστάσεων αυτών καθορίζεται από την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (5,40).



Σχήμα 1. Χειρουργική ανατομία ήπατος κατά Couinaud Τα τμήματα II–IV αποτελούν τον αριστερό λοβό, τα V–VIII τον δεξιό λοβό και το I τον κερκοφόρο λοβό. Μη εξαιρέσιμες είναι οι μεταστάσεις που καταλαμβάνουν $\geq 70\%$ του ήπατος ή 6 από 8 τμήματα του ήπατος

Συνοπτικά για τη μετατροπή μη εξαιρέσιμων σε εξαιρέσιμες μεταστάσεις ισχύουν τα ακόλουθα:

1. Πολλαπλές διάσπαρτες ηπατικές ή και πνευμονικές μεταστάσεις είναι απίθανο να καταστούν ριζικά εξαιρέσιμες με τη χορήγηση χημειοθεραπείας εισαγωγής. Συνεπώς ασθενείς με τέτοιες μεταστάσεις πρέπει, εκτός εξαιρέσεων, να θεωρούνται εξ αρχής πέραν της χειρουργικής αντιμετώπισης (5).
2. Ριζική εκτομή επιτυγχάνεται σε 3,3% ως 36% των ασθενών με αρχικά μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις (8,40-44). Η 5ετης επιβίωση ανέρχεται σε 30% - 35% (8). Η μεγάλες αποκλίσεις στο ποσοστό μετατροπής είναι ενδεχομένως αποτέλεσμα των υποκειμενικών κριτηρίων με βάση τα οποία καθορίζεται η αρχική εξαιρεσιμότητα της μεταστατικής νόσου(8).
3. Το NCCN συνιστά τον έλεγχο των ασθενών 2 μήνες από την έναρξη της χημειοθεραπείας και επανεκτίμηση όσων συνεχίζουν τη χημειοθεραπεία κάθε 2 μήνες (5,42,45).
4. Δεν υπάρχει σύσταση για κάποιο ιδανικό χημειοθεραπευτικό σχήμα. Γενικά χορηγούνται σχήματα με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη (43,46-48). Σε δύο πρόσφατες κλινικές μελέτες το FOLFOXIRI (Fluorouracil/capecitabine Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan) οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού ριζικής εκτομής συγκριτικά με το FOLFIRI (Fluorouracil/capecitabine Leucovorin, Irinotecan) από 6% σε 15% ($p < 0.038$) και από 4% σε 10% ($p < 0.08$) (49,50).
5. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα βασίζονται στην οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη που προκαλούν βλάβη των ηπατικών κολποειδών και στεατοηπατίτιδα αντίστοιχα (45,51-53).

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ηπατοτοξικής βλάβης συνιστάται η εκτέλεση της χειρουργικής επέμβασης αμέσως μόλις οι μεταστάσεις καταστούν εξαιρέσιμες (5).

6. Η χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με “μετατρέψιμες” ηπατικές μεταστάσεις αποσκοπεί στην συρρίκνωση της μακροσκοπικής νόσου και όχι στην εξάλειψη των μικρομεταστάσεων ή της απεικονιστικά ανιχνεύσιμης νόσου. Πλήρης κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία περιγράφεται σε ποσοστό μέχρι 83%, όμως βιοψίες από την περιοχή των υποστραφεισών μεταστάσεων αναδεικνύουν την ύπαρξη βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, συνεπώς ακόμα και επί πλήρους απεικονιστικής ανταπόκρισης συνιστάται η χειρουργική εκτομή επί των αρχικά σχεδιασθέντων ορίων (54-56).
7. Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία περιγράφεται μόνο σε 4% ως 9% των ασθενών, όσο περίπου και η 5ετης επιβίωση των ασθενών που αντιμετωπίζονται μόνο με χημειοθεραπεία (54,55,57).
8. Η προσθήκη του anti – Epidermal Growth Factor Receptor (anti-EGFR) cetuximab σε FOLFOX (Fluorouracil/capecitabine Leucovorin, Oxaliplatin) (58) ή σε FOLFIRI (Fluorouracil/capecitabine Leucovorin, Irinotecan), όπως στη μελέτη φάσης II CELIM (59), αύξησε το ποσοστό εξαιρεσιμότητας από 32% σε 60% ($p<0.0001$) στους ασθενείς με φυσιολογικό KRAS (wild-type KRAS). Μέτα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη στη χημειοθεραπεία των anti-EGFR παραγόντων cetuximab και ranitumumab αυξάνει την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, το ποσοστό ριζικής εκτομής από 11% σε 18% ($p<0.04$), την ελεύθερη προόδου της νόσου επιβίωση, αλλά όχι την συνολική επιβίωση των ασθενών με wild-type KRAS (60).
9. Η χορήγηση του anti-VEGF-A, bevacizumab με σχήματα βασισμένα στην ιρινοτεκάνη οδήγησε σε μικρή αύξηση της εξαιρεσιμότητας (61,62). Αντίθετα η χορήγηση του σε συνδυασμό με FOLFOX ή CapeFOX σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη 1400 ασθενών δεν προσέφερε κανένα όφελος τόσο στην ανταπόκριση στη θεραπεία όσο και στη αύξηση της εξαιρεσιμότητας (63).
10. Το bevacizumab, σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (2%), διάρρηση εντέρου (2%), και σοβαρές αιμορραγίες (2%) (64), ενώ επιβραδύνει την επούλωση του τραύματος και πιθανό την αναγέννηση του ήπατος (65,66) για τούτο συνιστάται η διακοπή του 6 – 8 εβδομάδες πριν τη χειρουργική επέμβαση και επαναχορηγείται 6–8 εβδομάδες μετά την επέμβαση (5,8,66,67).

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ – ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΥΛΑΙΑΣ

Όταν από τον απεικονιστικό έλεγχο εγείρονται αμφιβολίες για την επάρκεια του εναπομένου μετά τη μεταστασεκτομή ηπατικού παρεγχύματος, έχει θέση ο εμβολισμός του κλάδου της πυλαίας φλέβας που αντιστοιχεί στον λοβό ήπατος που πρόκειται να εκταμεί, προκειμένου να υπερτραφή ο ετερόπλευρος λοβός, τμήμα του οποίου θα παραμείνει μετά τη μεταστασεκτομή ως υπολειπόμενο ηπατικό παρέγχυμα (68). Συνήθως εμβολίζεται ο δεξιός κλάδος της πυλαίας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκτεταμένη δεξιά ηπατεκτομή, γιατί το εναπομένον τμήμα του ήπατος αποτελείται από τα τμήματα II και III, των οποίων ο όγκος μπορεί να είναι μικρότερος από 20% του ολικού όγκου του ήπατος (69). Η μέθοδος επιτυγχάνει αύξηση του όγκου του υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος κατά 8%-16%, ενώ θεωρείται ασφαλής με ποσοστό επιπλοκών 5%-8% (69-72). Απόλυτες αντενδείξεις εμβολισμού της πυλαίας είναι ο όγκος του FLR να είναι μεγαλύτερος από τον ελάχιστο αναγκαίο για τον ασθενή και η

δήθηση από τη νόσο του κλάδου της πυλαίας που αιματώνει το FLR. Σχετικές αντενδείξεις είναι η επέκταση των μεταστάσεων στο FLR, διαταραχές πήκτικότητας, διάταση των χολαγγείων του FLR (επί απόφραξης, παροχέτευση), η πυλαία υπέρταση και η νεφρική ανεπάρκεια (73). Εφαρμόζεται σε συνδυασμό με συστηματική χημειοθεραπεία και στο πλαίσιο πολυδύναμων θεραπειών όπως η σε δύο χρόνους ηπατεκτομή (19).

Ηπατεκτομή σε δύο χρόνους (Two stage hepatectomy)

Επιλεγμένοι ασθενείς με εκτεταμένη μεταστατική νόσο στο ήπαρ η οποία δεν είναι ριζικά εξαίρεσιμη σε ένα χρόνο, ακόμα και αν έχει προηγηθεί εμβολισμός της πυλαίας ή συνδυασθεί η χειρουργική εκτομή με RFA, διότι μετά την εκτομή παραμένει ανεπαρκές ηπατικό παρέγχυμα, μπορεί να αντιμετωπισθούν με ηπατεκτομή σε δύο χρόνους (74). Στον πρώτο χρόνο της επέμβασης αφαιρούνται οι μεταστάσεις από το πλάγιο τμήμα του αριστερού λοβού (τμήματα II, III, Σχήμα 2) το οποίο θα αποτελέσει το υπολειπόμενο ηπατικό παρέγχυμα και εμβολίζεται ή απολινώνεται ο δεξιός κλάδος της πυλαίας. Μετά από περίπου 1 μήνα ο ασθενής επανελέγχεται και εφόσον έχει υπερτραφή επαρκώς ο αριστερός λοβός και δεν έχει επεκταθεί η νόσος ενδο- ή εξωηπατικά εκτελείται εκτεταμένη δεξιά ηπατεκτομή (τμήματα I – VI, Σχήμα 2) (19,75,76). Η μέθοδος απαιτεί αυστηρή επιλογή ασθενών και εφαρμόζεται μόνο σε πολύ εξειδικευμένα κέντρα.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΣΤΟ ΗΠΑΡ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Εφαρμόζονται σε επιλεγμένους ασθενείς με ηπατικές μόνο μεταστάσεις ή με κυρίως ηπατικές μεταστάσεις, σε συνδυασμό ή ανεξάρτητα της χειρουργικής θεραπείας.

Έγχυση χημειοθεραπείας διά της ηπατικής αρτηρίας

Με τη μέθοδο εγχέεται χημειοθεραπεία δια της ηπατικής αρτηρίας (Hepatic Arterial Infusion, HAI) απευθείας στις ηπατικές μεταστάσεις. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδυασμός συστηματικής χημειοθεραπείας και έγχυσης χημειοθεραπείας μέσω HAI αυξάνει σημαντικά το ελεύθερο ηπατικής νόσου διάστημα συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο συστηματικής χημειοθεραπείας (5,77,78). Σε πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη η έγχυση δια της ηπατικής αρτηρίας ιρινοτεκάνης αύξησε σημαντικά την ολική επιβίωση έναντι της συστηματικής χορήγησης FOLFIRI (22 μήνες Vs 15 μήνες $p < 0.031$) (79). Η μέθοδος υπόκειται σε περιορισμούς λόγω της τοξικής δράσης των χημειοθεραπευτικών στα χοληφόρα, της χρήσης ειδικού τεχνικού εξοπλισμού και της εξειδικευμένης τεχνικής που απαιτείται (5,77). Το NCCN συνιστά όπως η μέθοδος εφαρμόζεται σε ογκολογικά κέντρα με εμπειρία τόσο στην ογκολογική όσο και στη χειρουργική θεώρηση της τεχνικής αυτής (5).

Εξάχνωση μεταστάσεων με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation, RFA)

Η μέθοδος έχει εφαρμογή σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε εκτομή, λόγω συμπαρομαρτούντων νοσημάτων, της θέσης των μεταστατικών εστιών, της παραμονής ανεπαρκούς ηπατικού υπολείμματος μετά τη μεταστασεκτομή (9). Οι περισσότερες των μελετών συνηγορούν στο ότι τα αποτελέσματα από τη χρήση του RFA υπολείπονται όσον αφορά τις τοπικές υποτροπές και την ολική επιβίωση συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα της χειρουργικής εξαίρεσης των ηπατικών μεταστάσεων. Δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως αν αυτό οφείλεται εν μέρει στην επιλογή των ασθενών ή/και στους τεχνικούς περιορισμούς της μεθόδου (40,80).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΤΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις

Οι σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις είναι χαρακτηριστικό νόσου προχωρημένου σταδίου και με επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Δεδομένου ότι η πρόγνωση των ασθενών καθορίζεται από τη μεταστατική νόσο και όχι την πρωτοπαθή εστία, η χειρουργική θεραπεία έχει θέση μόνο όταν μπορεί να εκταμεί ριζικά το σύνολο της νόσου, πρωτοπαθής εστία και μεταστατική νόσος(5,23). Παρηγορητικές επεμβάσεις όπως κολεκτομή, στομία εκτροπής ή παρακάμψεις έχουν θέση μόνο σε επείγουσες καταστάσεις, όπως διάτρηση ή απόφραξη που δεν αντιμετωπίζονται συντηρητικά ή με επεμβατικές μεθόδους(5,23). Η κατά συνέχεια ιστού διήθηση του ήπατος από τον καρκίνο, πχ σε καρκίνο της δεξιάς κολικής καμπής, δεν θεωρείται μετάσταση και επιβάλλεται η en bloc εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας και της ηπατικής βλάβης (5).

Επί μη εξαιρέσιμων σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων χορηγείται νέο-επικουρική χημειοθεραπεία και ο ασθενής επανεκτιμάται μετά από 2 μήνες. Εάν η ηπατική νόσος μετατράπηκε σε εξαιρέσιμη, ακολουθεί χειρουργική εξαίρεση του συνόλου της νόσου, κατά προτίμηση με κατά στάδια εκτομή, κατά την οποία εκτελείται αρχικά η κολεκτομή και ακολουθεί σε δεύτερο χρόνο η ηπατεκτομή. Ακολουθεί χορήγηση χημειοθεραπείας μέχρι τη συμπλήρωση συνολικού χρόνου περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας 6 μηνών (5,8)

Ασθενείς με εξαιρέσιμες σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις αντιμετωπίζονται με μία από τις ακόλουθες επιλογές (2):

1. Σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου και των ηπατικών μεταστάσεων. Μειονεκτήματα της επιλογής αυτής είναι η άγνωστη βιολογική συμπεριφορά της νόσου και η αδυναμία απεικόνισης και συνεπώς η μη εξαίρεση μεταστατικών εστιών με μέγεθος μικρότερο από τη διακριτική ικανότητα των απεικονιστικών μεθόδων (5,81). Επειδή η βαρύτητα της ταυτόχρονης εκτομής της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστάσεων καθορίζεται από την έκταση της ηπατεκτομής, συνιστάται όπως ταυτόχρονη εκτομή εκτελείται μόνο όταν η εκτομή των μεταστάσεων απαιτεί ελάχιστονα ηπατεκτομή (εκτομή 1 – 3 τμημάτων, Σχήμα 2) και το επιτρέπει η γενική κατάσταση του ασθενούς(5,82,83).
2. Χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας για 2 – 3 μήνες, που επιτρέπει την αξιολόγηση της βιολογικής συμπεριφοράς της νόσου, την εξάλειψη των μικρομεταστάσεων και τη συρρίκνωση των μεταστατικών όζων, με συνέπεια την πιο ορθολογική επιλογή ασθενών και καλύτερα αποτελέσματα (84-86). Τα προτεινόμενα σχήματα χημειοθεραπείας είναι: FOLFIRI ή FOLFOX με ή χωρίς bevacizumab, και FOLFIRI ή FOLFOX με ή χωρίς cetuximab ή panitumumab (μόνο για ασθενείς με wild-type KRAS). Ακολουθεί κολεκτομή και εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων σε ένα ή δύο χρόνους. Ακολούθως χορηγείται χημειοθεραπεία μέχρι να συμπληρωθούν συνολικά 6 μήνες περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας(5). Μειονεκτήματα θεωρούνται μια ενδεχόμενη απώλεια της ευκαιρίας για χειρουργική θεραπεία λόγω προόδου της νόσου και η πλήρης απεικονιστική υποστρόφη των μεταστάσεων, σε ασθενείς με εξαιρετική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, με αποτέλεσμα την αδυναμία οριοθέτησης της χειρουργικής εκτομής (78,87,88). Υπάρχουν ενδείξεις ότι χορήγηση χημειοθεραπείας εισαγωγής και ακολούθως χειρουργική εκτομή είναι η πλέον δόκιμη θεραπευτική τακτική, ειδικά σε ασθενείς με ενδείξεις σημαντικής ηπατικής μεταστατικής νόσου, όπως περισσότερες από τρεις μεταστάσεις ή/και διασπορά των μεταστάσεων και στους δύο λοβούς του ήπατος (1,8,82,84).
3. Κολεκτομή ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία και εκτομή της μεταστατικής νόσου.

Μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις

Η αντιμετώπιση των ασθενών με μετάχρονες εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις ακολουθεί μία από τις παρακάτω επιλογές, ανάλογα με την χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας, το χρόνο εξαίρεσης των μεταστάσεων, και αν χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία μετά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου:

- I. Ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία μετά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου.
 - α) Εκτομή ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία. Το NCCN συνιστά την χορήγηση FOLFOX ή CapeOX (5).
 - β) Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία (FOLFOX ή FLOX ή Capecitabine ή 5FU/LV) για διάστημα 2–3 μηνών, και ακολούθως ηπατεκτομή. Αν η χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας οδηγήσει σε στασιμότητα ή υποστροφή της νόσου, χορηγείται μετεγχειρητικά το ίδιο σχήμα ή εναλλακτικά FOLFOX μέχρι να συμπληρωθούν 6 μήνες περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας (5,89). Αντίθετα αν η νόσος εξελιχθεί παρά τη χημειοθεραπεία, συνιστάται η στενή επιτήρηση του ασθενούς ή χορήγηση ενός από τα σχήματα που χορηγούνται στην προχωρημένη νόσο, για συνολικά 6 μήνες περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας (5).
- II. Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία μετά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου.
 - α) Εκτομή που ακολουθείται ή από στενή παρακολούθηση (προτιμάται για τους ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χορήγηση σχημάτων που περιέχουν οξαλιπλατίνα) ή χορηγείται ένα από σχήματα που προτείνονται για την προχωρημένη νόσο (5).
 - β) Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία για 2-3 μήνες και ακολούθως ηπατεκτομή. Αν η νόσος δεν εξελιχθεί κατά τη χορήγηση της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά επαναλαμβάνεται του ίδιο σχήμα ή χορηγείται FOLFOX ή ο ασθενής τίθεται σε επιτήρηση. Αν παρά τη χημειοθεραπεία η νόσος προοδεύσει, μετεγχειρητικά χορηγείται χημειοθεραπεία για προχωρημένη νόσο για συνολικό χρόνο 6 μηνών ή απλά επιτηρείται ο ασθενής.

Στους ασθενείς με μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις χορηγείται χημειοθεραπεία της οποίας το σχήμα καθορίζεται από το αν έχει προηγηθεί επικουρική χημειοθεραπεία, το σχήμα της και τον χρόνο που παρήλθε από τη χορήγηση της. Οι ασθενείς, υπό την προϋπόθεση ότι η μετατροπή της μεταστατικής νόσου σε εξαιρέσιμη είναι εφικτός στόχος, επανεκτιμώνται κάθε 2 μήνες και εάν η νόσος καταστεί εξαιρέσιμη υποβάλλονται σε εκτομή των μεταστάσεων. Ακολούθως ο ασθενής τίθεται υπό επιτήρηση με ή χωρίς τη χορήγηση χημειοθεραπείας (5).

ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πλειονότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε ριζική εξαίρεση ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου εκδηλώνουν υποτροπή στο ήπαρ ή τους πνεύμονες. Συνεπώς επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση αυτών ώστε να διαγνωσθούν έγκαιρα τέτοιες υποτροπές οι οποίες είναι δυνητικά εξαιρέσιμες. Το NCCN εισηγείται τον παρακάτω αλγόριθμο παρακολούθησης των ασθενών.

- Ιστορικό και κλινική εξέταση κάθε 3-6 μήνες για 2 χρόνια και ακολούθως κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 3 χρόνια.
- Μέτρηση CEA κάθε 3-6 μήνες για δύο χρόνια και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 3 – 5 χρόνια.
- Αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού κάθε 3-6 μήνες για 2 χρόνια και μετά κάθε 6-12 μήνες για τα επόμενα 3

χρόνια. Αν αναφέρεται αλλεργία στο σκιαγραφικό ή η αξονική τομογραφία της άνω και κάτω κοιλίας είναι ασαφής συνιστάται η εκτέλεση MRI άνω και κάτω κοιλίας με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και αξονικής τομογραφίας θώρακος χωρίς χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού επί αναφερόμενης αλλεργίας.

- Κολοσκόπηση 1 έτος από την επέμβαση. Αν δεν πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά ολική κολοσκόπηση (πχ σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις σε ασθενή με απόφραξη), εκτελείται 3-6 μήνες από την κολεκτομή.
 - Αν διαπιστωθεί κατά τη κολοσκόπηση ύποπτο αδένωμα (λαχνωτό αδένωμα, πολύποδας >1cm, ή με υψηλόβαθμη δυσπλασία) η εξέταση επαναλαμβάνεται μετά από 1 έτος
 - Αν δεν διαπιστωθεί ύποπτο αδένωμα, η κολοσκόπηση επαναλαμβάνεται μετά 3 έτη και αν δεν αναδείξει παθολογικά ευρήματα επαναλαμβάνεται μετά 5 χρόνια.
- Επί αύξησης CEA (υποψία υποτροπής), συνιστώνται
 - Κλινική επανεκτίμηση
 - Αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού
 - Κολοσκόπηση
 - PET-CT
- Επί αρνητικών ευρημάτων επανεκτίμηση μετά από 3 μήνες με αξονική τομογραφία θώρακος, άνω, κάτω κοιλίας και επί ενδείξεων PET-CT.
- Επανάληψη του ελέγχου επί αρνητικών ευρημάτων μετά 3 μήνες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

Υποτροπή εκδηλώνεται στο 35% ως 40% των ασθενών (22,90,91). Σε πρόσφατη δημοσίευση που περιλάμβανε 705 ασθενείς, οι οποίοι σε διάστημα 14 χρόνων, υποβλήθηκαν σε θεραπευτική εκτομή μεταστάσεων κολοορθικού καρκίνου εντοπιζόμενων αυστηρά μόνο στο ήπαρ, οι 404 (57%) εμφάνισαν υποτροπή της νόσου (91). Όλες οι υποτροπές εκδηλώθηκαν εντός δύο ετών από την εξαίρεση των μεταστάσεων. Σε 36% των ασθενών η υποτροπή εκδηλώθηκε μόνο στο ήπαρ, σε 38% μόνο εξωηπατικά και σε 26% ενδοηπατικά και εξωηπατικά. Εκτομή της υποτροπής επιτεύχθηκε σε 124 (31%). Η υποτροπή της ηπατικής μεταστατικής νόσου δεν αποτελεί αντένδειξη χειρουργικής θεραπείας εφόσον η νόσος είναι εξαιρέσιμη, δεν συνυπάρχει με εξωηπατική νόσο και ο ασθενής έχει καλή γενική κατάσταση (8). Η περιεγχειρητική θνητότητα ανέρχεται στο 5%, η πενταετής επιβίωση σε 20% ως 55% και η διάμεση επιβίωση σε 22 – 46 μήνες (8,92-95).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Viganò L. Treatment strategy for colorectal cancer with resectable synchronous livermetastases: Is any evidence-based strategy possible? *World J Hepatol.* 2012; 4: 237-241.
2. Qureshi MS, Goldsmith PJ, Maslekar S, et al.: Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: comparative views of colorectal and liver surgeons. *Colorectal Dis.* 2012;14:477-485.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al.: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42: 2212-2212.
4. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, et al.: Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6:202-207.

5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines on colon cancer. Available at www.nccn.org (Accessed on February 11, 2012).
6. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis.* 1984;4:170-179.
7. Venook AP, Curley SA. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases ed. Available at: www.uptodate.com.
8. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al.: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235:759-766.
9. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818-827.
10. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438.
11. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al.: Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *J Clin Oncol.* 2007;25:4575-4580.
12. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al.: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283-230.
13. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol.* 2005;23:8490-8499.
14. Temple LK, Hsieh L, Wong WD et al.: Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3475-3484.
15. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival After Hepatic Resection in Metastatic Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Cancer.* 2007;109:718–726.
16. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, et al.: Survival following Hepatic Resection of Colorectal Cancer Metastases: A National Experience. *Cancer.* 2009;115:752–759.
17. Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA, et al.: Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg.* 2003;138:185-191.
18. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, et al.: National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg.* 2004;199:31-38.
19. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *The Oncologist* 2008;13:51–64.
20. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R et al.: Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986; 73: 727-731.
21. Cady B, Monson DO, Swinton NW. Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg Gynecol Obstet.* 1970; 131: 697–700.
22. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery.* 1986; 100: 278 – 284.
23. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 165–192.
24. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231:743–751.
25. Malik HZ, Hamady ZZ, Adair R, et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:468–473.

26. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250:440–448.
27. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1151–1160.
28. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM et al. Debunking dogma: Surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 240–248.
29. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al.: Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v70-77.
30. Elias DD, Sideris LL, Pocard MM, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:274–280.
31. Elias DD, Ouellet JF, Bellon NN, et al.: Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003; 90:567–574.
32. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2138-2146.
33. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L et al.: Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1380–1388.
34. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2411-2421.
35. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998;227:566–571.
36. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D. et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005; 241:715- 724.
37. Are C, Gonen M, Zazzali K et al.: The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):295-300.
38. Muratore A, Ribero D, Zimmiti G et al.: Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:1324-1329.
39. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al.: OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7125-7134.
40. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg*. 2009; 197:737-739.
41. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol*. 2005; 16(3):425-429.
42. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al.: Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347-353.
43. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97:1035–1039.
44. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249:420–425.
45. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al.: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2065-2072.

46. Pozzo C, Basso M, Cassano A et al.: Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients *Annals of Oncology*.2004; 15: 933–939.
47. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23:9243–9249.
48. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al.: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004; 240:644-658
49. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670–1676.
50. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K. et al.: FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006; 94:798-805.
51. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al.: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:460-466.
52. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 2391–2394.
53. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al.: Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2870–2876.
54. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al.: Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2008; 26:5344–5351.
55. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al.: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol*. 2008;26:1635–1641.
56. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al.: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006;24:3939–3945.
57. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al.: Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*. 2009;27: 1829–1835.
58. Tan BR, Zupal B, Hawkins W, et al.: Preoperative FOLFOX plus cetuximab or panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2009: 479.
59. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al.: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:38–47.
60. Petrelli F, Barni S, Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27:997–1004.
61. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4779–4786.
62. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335–2342.

63. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013–2019.
64. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al.: Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist.* 2009; 14:862–870.
65. LeCouter J, Moritz DR, Li B, et al.: Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science.* 2003;299:890–893.
66. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al.: Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2008 ; 206: 96–106.
67. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al.: Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:759–765.
68. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al.: Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2008;247:451–455.
69. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P et al. Total and segmental liver volume variations: Implications for liver surgery. *Surgery* 2004; 135:404–410.
70. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: Safety and effectiveness—study in 26 patients. *Radiology* 2003;227:251–260.
71. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512–519.
72. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: Prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208–217.
73. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, et al.: Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1271–1280.
74. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al.: Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–785.
75. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. QA two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;240:1037–1051.
76. Wicherts DA, Miller R, Robbert J, et al.: Long-Term Results of Two-Stage Hepatectomy for Irresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg* 2008;248: 994–1005.
77. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al.: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:2039–2048.
78. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006 Sep; 20(10):1161–76.
79. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al.: Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012; 32:1387–1395.
80. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al.: Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg.* 2008; 143:1204–1212.
81. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2395–2410.

82. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D.: Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3481–3491.
83. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al.: Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1269–1276.
84. Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg.* 2003;90:963–969.
85. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2007; 94:129–131.
86. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy. *Ann Surg.* 2004;240:1052–1064.
87. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2038–2048.
88. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al.: Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg.* 2010;14:1691–1700.
89. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007–1016.
90. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al.; Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997;15:938–946.
91. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, et al.: Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *Br J Surg.* 2010;97:1552-1560.
92. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al.: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1997;225:51–62.
93. Pessaux P, Lermite E, Brehant O, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006; 93:1–7.
94. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, et al. Repeat hepatectomy metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul;19(7):2224-2229.
95. Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, et al. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99:1278–1283.

Παρηγορητική θεραπεία προχωρημένου καρκίνου παχέος εντέρου

Θ. Λ. Κάπου

Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041823

E-mail: nkuoc@yahoo.com

Περίληψη

*Η παρηγορητική θεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο όσον αφορά την διαχείριση των συμπτωμάτων που προκαλείται από χρόνια πόνο, είτε από νόσο τελικού σταδίου. Στον προχωρημένο κολορθικό καρκίνο στόχος της παρηγορητικής θεραπείας είναι η ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο, η βελτίωση της ποιότητας της ζωής του και μπορεί εξατομικευμένα να επιτευχθεί με την χρήση χημειοθεραπευτικών, με ακτινοβολία ανακουφιστική, με την συμβολή χειρουργικών επεμβάσεων. Η θεραπεία ασθενούς με προχωρημένο καρκίνο παχέος εντέρου θα πρέπει να σχεδιάζεται από ογκολογικό συμβούλιο για την εξατομικεύσή της. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 513-522, 2013.***

Λέξεις ευρετηρίου: παρηγορητική, προχωρημένος, ογκολογικό συμβούλιο, θεραπεία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (Κ.Π.Ε) αφορά στον καρκίνο που αναπτύσσεται στο κόλον και στο ορθό. Το 2006 υπήρχαν 412.900 νέες περιπτώσεις Κ. Π. Ε στην Ευρώπη, αυτό αποτελούσε το 12,9% του συνόλου των νεοπλασιών. Ο Κ. Π. Ε ευθυνόταν για 217.400 θανάτους το ίδιο έτος. Το σύνολο αυτό αντιπροσώπευε το 12,2% του συνόλου των θανάτων. Το 25% περίπου ήταν μεταστατικό κατά την αρχική σταδιοποίηση, ενώ το 50% άνηκε σε σύνολο ασθενών με Κ.Π.Ε. υψηλού κινδύνου εμφάνισης μεταστάσεων, κατά συνέπεια υψηλού ποσοστού θνητότητας.

Η κλινική ή βιοχημική υποψία ύπαρξης μεταστατικού Κ. Π. Ε πρέπει να διερευνάται πάντοτε με ειδικούς απεικονιστικούς ελέγχους (μπορεί να περιλαμβάνει υπολογιστική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή υπερηχογραφία). Χρήσιμη εξέταση που μπορεί να αναδείξει την έκταση ενός μεταστατικού Κ. Π. Ε., καθώς και την δυνατότητα εξαίρεσης μερικών εκ των μεταστατικών εστιών είναι η ποζιτρονική τομογραφία FDG-PET CT. Η πλήρης σταδιοποίηση και σωστή ιστολογική ταυτοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και των μεταστάσεων παίζουν πρωτεύοντα και ουσιαστικό ρόλο στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η κλινικοεργαστηριακή συνεκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς, της λειτουργίας των βασικών του οργάνων καθώς και των άλλων συμπαραμαρτούντων νοσημάτων καθορίζουν τελικά την επιλογή της παρηγορητικής θεραπείας και την έκβαση της πορείας του.

Η επιλογή θεραπευτικών χειρισμών σε ασθενή με προχωρημένο Κ. Π. Ε. πρέπει να αποτελεί απόφαση ογκολογικού συμβουλίου (αποτελούμενο από χειρουργούς, ακτινοθεραπευτές, παθολόγους ογκολόγους καθώς και ακτινολόγους) ώστε να είναι πλήρως εξατομικευμένη. Τα τελευταία έτη η παρηγορητική θεραπεία αποτελεί το επίκεντρο αρκετών μελετών. Ως παρηγορητική ορίζεται η θεραπεία στον Κ. Π. Ε. όταν η πλήρης εξαίρεση του όγκου δεν είναι πλέον εφικτή και δεν συνίσταται. Όταν η ίαση δεν μπορεί να επιτευχθεί τότε επόμενος στόχος είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων που δύναται να προκληθούν από το νεόπλασμα, καθώς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παρηγορητική θεραπεία και χειρουργική

Στην προαγωγή παρηγορητικής θεραπείας έχουν εκδηλώσει ενδιαφέρον αρκετές διαφορετικές κλινικές ειδικότητες. Η πληροφόρηση και εξάσκηση των ειδικευομένων χειρουργικής για την παρηγορητική θεραπεία στον προχωρημένο Κ. Π. Ε. είναι απαραίτητη όπως αυτή καθορίζεται από το American College of Surgeons. Παρηγορητική θεραπεία ορίζεται σύμφωνα με την American Academy of Hospice ως η θεραπεία που συμβάλλει στην ανακούφιση εκ των συμπτωμάτων και την επιδίωξη βελτίωσης της ποιότητας ζωής. Το κυριότερο ενδιαφέρον στρέφεται στην διαχείριση των συμπτωμάτων και του πόνου καθώς επίσης στην ψυχολογική υποστήριξη. Στον προχωρημένο Π. Κ. Π. Ε. ο ρόλος του χειρουργού είναι καθοριστικός. Σε ποσοστό 20-25% των Κ.Π.Ε. ανευρίσκεται το ποσοστό προχωρημένου μεταστατικού καρκινώματος. Οι χειρουργοί συνήθως αποφασίζουν ποιοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για μεταστασεκτομή. Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για μεταστασεκτομή διαφοροποιείται από τους υπολοίπους που δεν μπορούν να υποβληθούν σε αυτή και ο διαχωρισμός τους πρέπει να προηγείται οποιουδήποτε ογκολογικού χειρισμού.

Ο ασθενής με Π.Κ.Π.Ε. υποψήφιος για εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου και μεταστασεκτομή (πιθανόν μονήρους ηπατικής ή μονήρους πνευμονικής μετάστασης) έχει όφελος στην συνολική επιβίωση όπως αυτό τεκμηριώνεται από τις καταγραφικές μελέτες.

Μη επεμβατικές μέθοδοι παρηγορητικής θεραπείας

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι επικεντρώνονται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων καθώς και στη απαλοιφή του άλγους. Όταν οι ασθενείς με Π.Κ.Π.Ε. παρουσιάζουν ειλεό τότε οδηγούνται σε επείγουσα επέμβαση και συνήθως τοποθέτηση στομίας. Η τοποθέτηση μεταλλικού stent, η χρήση laser, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, καθώς και η χρήση αναλγητικής αγωγής αποτελούν μεθόδους μη επεμβατικής παρηγορητικής θεραπείας στον Π.Κ.Π.Ε.

Τοποθέτηση ενδο-ορθικού μεταλλικού stent

Αρχικά η τοποθέτηση μεταλλικών stent εφαρμόστηκε για την διατήρηση της βατότητας του χοληφόρου δένδρου, του οισοφάγου καθώς και σύντομα υιοθετήθηκε η εφαρμογή του στο παχύ έντερο για την αποφυγή απόφραξης του. Η πρώτη καταγεγραμμένη εφαρμογή του σε περιστατικό είναι το 1991, ενώ αρκετές αναδρομικές μελέτες ανέφεραν με τις λιγότερες επιπλοκές, επιτυχημένες τοποθετήσεις stents. Τα ποσοστά επιτυχίας στις μελέτες ήταν περίπου 80% και οι επιπλοκές που καταγράφονταν ήταν η διάτρηση, η μετακίνηση, ο τεινεσμός, η αιμορραγία του εντέρου καθώς και υπερτροφία και υπερανάπτυξη στην περιοχή τοποθέτησης του stent. Η τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης πραγματοποιείται είτε ενδοσκοπικά ή με fluoroscopy ανάλογα με την εμπειρία του κέντρου που τοποθετείται.

Αρκετές μελέτες συνέκριναν την τοποθέτηση stent (ενδοπρόθεσης) σε σχέση με την ανοιχτή επέμβαση για την αντιμετώπιση της απόφραξης και αναδείχθηκε ότι πλεονεκτεί συγκριτικά γιατί η διάρκεια της νοσηλείας είναι μικρότερη και το ποσοστό τοποθέτησης στομιών είναι ελαττωμένο. Σε ανάλυση δεδομένων ενός άρθρου περιγράφεται ότι σε 52 ασθενείς με απόφραξη εντέρου που αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση stent, ετέθη με επιτυχία στους 50 και παρουσίασε 25% ποσοστό επιπλοκών, με πιο σημαντική την μετακίνηση του.

Επανασηραγγοποίηση με Laser

Σύγχρονη θεραπεία με laser συνιστά την χρήση ενδοσκοπικά neodymium: yttrium aluminium garnet (Nd :YAG) ή laser με CO₂. Η μέθοδος αυτή αποδείχθηκε ωφέλιμη όσον αφορά την απόφραξη καθώς και την αιμορραγία.

Η ανακουφιστική θεραπεία με laser απαιτεί αρκετές συνεδρίες διάρκειας μερικών εβδομάδων. Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η αντιμετώπιση της αιμορραγίας και του τεινισμού σε ασθενείς με Π.Κ.Π.Ε. και κακή πρόγνωση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ανακουφιστική θεραπεία σε συνδυασμό με την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης είτε με την ανακουφιστική ακτινοβολία.

Ακτινοθεραπεία

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του Κ.Π.Ε. είναι σημαντικός είτε σαν επικουρική θεραπεία ή σαν νεοεπικουρική κυρίως σε ότι αφορά νεοπλασίες του ορθού τα αποτελέσματα πλήρους ανταπόκρισης ήταν υψηλά. Σε μελέτη με 118 ασθενείς με νεόπλασμα του ορθού δυνητικά εξαιρέσιμο, προηγήθηκε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Στο σύνολο των ασθενών το 26,2% παρουσίασε πλήρη ύφεση, αποφεύγοντας την χειρουργική επέμβαση.

Η ακτινοθεραπεία δεν παίζει καθοριστικό ρόλο μόνο σε νεοπλασμάτα που κατά την αρχική διάγνωση ήταν τοπικά προχωρημένα είτε μεταστατικά αλλά και σε υποτροπή νεοπλασμάτων που είχαν λάβει ακτινοθεραπεία στη πύελο στο παρελθόν. Κύριο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ανακούφιση του άλγους από την διήθηση του ισχιακού πλέγματος από το νεόπλασμα.

Οι ασθενείς λαμβάνουν 4,500 cGy με εξωτερική δέσμη για μερικές εβδομάδες, με προφύλαξη του λεπτού εντέρου, ή αν δεν περιλαμβάνεται στο πεδίο ακτινοβολήσης, τότε η δόση μπορεί να αυξηθεί.

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκτομή του όγκου δύναται να παρουσιάσουν υποτροπή με παρουσία πόνου και χρήζουν παρηγορητικής θεραπείας. Ασθενείς που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στην πύελο, δύναται να λάβουν ξανά ακτινοβολία για την ανακούφιση εκ των συμπτωμάτων τους σε περίπτωση επανεμφάνισής των ή σε υποτροπή της νόσου. Σε αναδρομική μελέτη με 52 ασθενείς που κρίθηκε σκόπιμη η πρόσθετη χορήγηση ακτινοβολίας 19.8-40.8 Gy, ανέδειξε ανακούφιση εκ των συμπτωμάτων του πόνου και ύφεση της αιμορραγίας σε υψηλό ποσοστό (65%). Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με υπερθερμία έδωσε υψηλότερα ποσοστά ανακούφισης των συμπτωμάτων (αιμορραγίας, άλγους). Στο 72% του συνόλου των ασθενών επιτεύχθηκε καλή έως και πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Η ακτινοθεραπεία στην παρηγορητική θεραπεία του Π.Κ.Π.Ε. μπορεί να συνδυαστεί με χημειοθεραπεία για την επίτευξη του μέγιστου δυνατού αποτελέσματος, με ελάττωση των δόσεων της χημειοθεραπείας έως και 25% των δόσεων, για την αποφυγή επιπρόσθετης τοξικότητας. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της χημειοθεραπείας παράλληλα με την ακτινοθεραπεία διαφαίνεται κυρίως στις περιπτώσεις με τοπικά προχωρημένη νόσο.

Χημειοθεραπεία

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του Π.Κ.Π.Ε. είναι καθοριστικός και για τις δύο κατηγορίες ασθενών (με ή με μη εξαιρέσιμη νόσο). Ο σκοπός της χημειοθεραπείας είναι η επιμήκυνση του χρόνου ζωής, η θεραπεία, η ελάττωση ή εξαφάνιση των συμπτωμάτων, η βασικότερη δε όλων η διασφάλιση ικανοποιητικής ποιότητας ζωής. Η συμβολή της χημειοθεραπείας και των στοχευμένων θεραπειών, τα τελευταία έτη συνέβαλαν στην αύξηση της μέσης επιβίωσης σε ασθενείς με του Π.Κ.Π.Ε. σε 24 μήνες περίπου.

Το θεμέλιο στην πρώτη γραμμή θεραπεία αποτελούν αδιαμφισβήτητα η 5-φθοροουρακίλη (5-FU), ένας αντιμεταβολίτης της κατηγορίας των πυριμιδινών , ο οποίος δρα κυρίως αναστέλλοντας την θυμιδική συνθάση παρεμποδίζοντας την παραγωγή νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η χορήγηση της 5-FU ήταν αποτελεσματική σε ποσοστό περίπου 15% ,προκαλώντας αύξηση στην επιβίωση 4 μήνες. Λόγω της μικρής ανταπόκρισης ασθενών με του Π.Κ.Π.Ε. στην 5-FU ,αναζητήθηκαν βιολογικοί τροποποιητές ώστε να αυξηθεί η δραστηριότητα των

φθοριοπυριμιδινών. Η λευκοβορίνη (LV) ή φολλινικό οξύ δημιουργεί ένα σύμπλεγμα συχχορηγούμενο με τη 5-FU που ουσιαστικά αναστέλλει την δημιουργία θυμίνης. Η προσθήκη της LV συνέβαλε τόσο στην ανταπόκριση, στο διάστημα εμφάνισης επιδείνωσης και στη συνολική επιβίωση.

Ο τρόπος χορήγησης που αποδείχθηκε από μελέτες λιγότερο τοξικός και περισσότερο αποτελεσματικός είναι η συνεχής 48ωρη έγχυση 5-FU/ LV κάθε 2 εβδομάδες (LV5FU2) (Πίνακας1). Η από του στόματος χορήγηση φθοριοπυριμιδινών, capecitabine (xeloda) και uracil-ftorafur (UFT) /LV είναι εναλλακτική της ενδοφλεβίου αγωγής ως μονοθεραπεία.

Πίνακας 1. Χορήγηση 5-φλουουρακίλη /σε συνδυασμό με LV

Mayo	5-FU (425mg/m ² /day+LV (20 mg/m ² /day) bolus , κάθε ημέρα για 5 ημέρες ,κάθε 28ημέρες
Roswell Park	5-FU (300mg/m ² εως 750 mg/m ²) bolus στο μέσοτης 2ωρης έγχυσης LV (500mg/m ²) κάθε εβδομάδα
De Gramont	2ωρη έγχυση LV (200mg/m ²)ακολουθώς 5-FU 400mg/m ² bolus και μετά 5-FU 600mg/m ² 22 ώρες έγχυση τις ημέρες 1, 2 κάθε 15 ημέρες
De Gramont τροποποιημένο	2ωρη έγχυση LV (200mg/m ²)ακολουθώς 5-FU 400mg/m ² bolus και μετά 5-FU 2,4-3 g/m ² 46 ώρες έγχυση κάθε 15 ημέρες

Από τα μέσα της δεκαετίας του 90 οι ασθενείς με Π.Κ.Π.Ε. υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με ιρινοτεκάνη (αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης I) και της οξαλιπλατίνης (ανάλογο της πλατίνης με δράση την αναστολή της αντιγραφής και της μεταγραφής του γενετικού υλικού).

Ο συνδυασμός 5-FU/ LV με οξαλιπλατίνη (FOLFOX) ή με την ιρινοτεκάνη (FOLFIRI) είχε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, καθυστέρηση προόδου νόσου και αύξηση της επιβίωσης σε σχέση με τον συνδυασμό 5-FU/LV. Σε συγκριτικές μελέτες ιρινοτεκάνης, οξαλιπλατίνης διαφαίνεται παρόμοια αποτελεσματικότητα με διαφοροποίηση στο προφίλ τοξικότητας. Η αλωπεκία, η διάρροια απόρροια της ιρινοτεκάνης ενώ η νευροτοξικότητα εκδήλωση της χορήγησης οξαλιπλατίνης.

Η δόση χορήγησης οξαλιπλατίνης σε συνδυασμό με 5-FU/ LV κυμαίνεται από 85-130 mg/m²σε έγχυση 2-3 ωρών κάθε 2 εβδομάδες, χωρίς αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε υψηλές δόσεις χορήγησης της. Η συνιστώμενη δόση είναι 85mg/m². Σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες φάνηκε ότι η συνδυασμένη χημειοθεραπεία δεν υπερτερεί όσον αφορά την συνολική επιβίωση σε σχέση με 5-FU/ LV αυτό την καθιστά την μονοθεραπεία (5-FU/ LV) ως θεραπεία εκλογής για ασθενείς ηλικιωμένους , ή με επηρεασμένη γενική κατάσταση.

Ο συνδυασμός capecitabine με οξαλιπλατίνη (CAPOX: capecitabine 2000 mg/m²/day, για 14 συνεχόμενες ημέρες και οξαλιπλατίνη με130 mg/m²την πρώτη ημέρα σε κύκλους των 3 εβδομάδων. Ο συνδυασμός αυτός παρουσιάζει παρόμοια δραστηριότητα και έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας για τον ασθενή. Ο δε συνδυασμός capecitabine με ιρινοτεκάνη σε κύκλους των 3 εβδομάδων δεν αποδείχθηκε δραστικότερος από την χορήγηση FOLFIRI, αντιθέτως παρουσίασε αυξημένη τοξικότητα.

Ο προβλεπόμενος χρόνος λήψης χημειοθεραπείας στο Π.Κ.Π.Ε. δεν είναι προκαθορισμένος, συνιστάται διάρκεια 3-6 μηνών και εξαρτάται κυρίως από την προκληθείσα τοξικότητα και από τον χρόνο προόδου νόσου. Η τοξικότητα αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην διακοπή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας και έναρξη λιγότερο κυτταροτοξικής θεραπείας.

Ως δεύτερης γραμμή χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση που έχουν λάβει πρώτη γραμμή με 5-FU/LV συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες του ESMO ο συνδυασμός είτε με οξαλιπλατίνη (CAPOX,OLFOX) ή με ιρινοτεκάνη (FOLFIRI).

Η υψηλή τοξικότητα των συμβατικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων οδήγησαν στην διακοπή της θεραπείας ακόμα και σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ανταπόκριση, ήταν ο κύριος λόγος ανεύρεσης νέων στοχευουσών θεραπειών μέσα από την κατανόηση των βιολογικών μονοπατιών και του ρόλου τους στην εξέλιξη της νόσου. Δύο από τους περισσότερο μελετημένους παράγοντες της μοριακής βιολογίας είναι ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) καθώς και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων καθώς και την μετάσταση. Αποτέλεσμα των παρατηρήσεων αυτών είναι η δημιουργία μορίων, που παίζουν τον ρόλο φαρμάκου και είναι η μπεβασιζουμάμπη, η σετουξιμάμπη και η πανιτουμουμάμπη.

Η μπεβασιζουμάμπη (AVASTIN) είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται εκλεκτικά στον VEGF, αναστέλλοντας την σύνδεση με τον υποδοχέα. Η προσθήκη μπεβασιζουμάμπης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση του ποσοστού ανταπόκρισης του διαστήματος μέχρι της προόδου της νόσου καθώς και της συνολικής επιβίωσης.

Το βιολογικό μονοπάτι του EGFR αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους στόχους της στοχευμένης θεραπείας. Αποτελείται από μια γλυκοπρωτεΐνη, που ελέγχει τον πολλαπλασιασμό ,την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων καθώς και την ικανότητα μεταστάσεων. Ο EGFR ελέγχει το μονοπάτι των Ras-Raf-MAPK, Η ενεργοποίηση του Ras οδηγεί σε ενεργοποίηση του MAPK, που σχετίζεται με πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Ο EGFR φαίνεται να σχετίζεται και με το μονοπάτι των PI3K/Akt με ιδιαίτερο ρόλο στην κυτταρική επιβίωση, ενώ ο AKt παρουσιάζει αντιαποπτωτικό ρόλο. Ο καθορισμός των μεταλλάξεων του KRAS παρουσιάζει ζωτικό ρόλο στην αντιμετώπιση του Π.Κ.Π.Ε. και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο γιατί η έκφραση μεταλλάξεων στα κωδικόνια 12 και 13 σχετίζονται με ελαττωμένη δραστηριότητα των αναστολέων σετουξιμάμπης και πανιτουμάμπης. Το 35% όλων των ασθενών πασχόντων από ορθοκολικό καρκίνο φαίνεται να εκφράζουν μεταλλάξεις ανεξαρτήτου σταδίου, χωρίς να διαφαίνεται ότι λειτουργεί ως θετικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση.

Από τις μελέτες, η σετουξιμάμπη χαρακτηρίζεται ως πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με χημειοανθεκτικό Π.Κ.Π.Ε. σε σχέση με αυτούς που μόνο υποστηρικτική θεραπεία όσον αφορά την επιβίωση, ενώ η λήψη πανιτινουμάμπης πρόσφερε μεγαλύτερο ελεύθερης προόδου νόσου διάστημα. Οι στοχευμένες θεραπείες χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη και οξαλιπλατίνη με συνολικό όφελος στην συνολική επιβίωση.

Διαχείριση του καρκινικού πόνου

Σημαντικό ρόλο στην επίτευξη παρηγορητικής θεραπείας στον Π.Κ.Π.Ε. παίζει η ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο, που είτε προέρχεται από τον πρωτοπαθή όγκο(άλγος στην πύελο) ή από τις επιμέρους μεταστάσεις του. Υπολογίζεται ότι σε Π.Κ.Π.Ε. το 70-90% των ασθενών ταλαιπωρούνται από επώδυνο σύνδρομο, με αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας από το 1986 έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες τόσο για την αντιμετώπισή όσο και για την εξάλειψη του καρκινικού πόνου, ο οποίος διακρίνεται σε οξύ, χρόνιο και παροξυσμικό. Η ταξινόμηση του καρκινικού πόνου με βάση την παθοφυσιολογία του επηρεάζει και το είδος της θεραπευτικής στρατηγικής στην εκρίζωσή του. Σωματικός (λόγω διήθησης οστών και μαλακών μορίων), νευροπαθητικός (λόγω διήθησης νεύρων, πλεγμάτων), σπλαχνικός (εξαιτίας απόφραξης ή διήθησης σπλάχνων).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την φαρμακευτική αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου βασίζονται στην αναλγητική κλίμακα τριών βαθμίδων όπου ο αυξανόμενης έντασης πόνος

αντιμετωπίζεται με αυξανόμενης ισχύος αναλγητικά φάρμακα. Στην πρώτη βαθμίδα της κλίμακας (ήπιος πόνος) περιλαμβάνονται μη οπιοειδή αναλγητικά (παρακεταμόλη, ασπιρίνη, ΜΣΑΦ) και επικουρικά φάρμακα. Στην δεύτερη βαθμίδα (μέτρια ένταση πόνου) μαζί με τα μη οπιοειδή αναλγητικά και τα επικουρικά φάρμακα γίνεται χρήση ασθενών οπιοειδών (κωδεΐνη, υδροκωδόνη, τραμαδόλη και οξυκωδόνη). Στην Τρίτη βαθμίδα της κλίμακας (ισχυρός πόνος) στα μη οπιοειδή αναλγητικά και τα επικουρικά φάρμακα προστίθεται τα ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά (μορφίνη, φεντανύλη, υδρομορφόνη και μεθαδόνη). Σε αντίθεση με τα μη οπιοειδή αναλγητικά, τα οπιοειδή δεν εμφανίζουν το φαινόμενο «οροφής» στην δοσολογία τους, ως μέγιστη δόση κρίνεται αυτή που είναι απαραίτητη για την ανακούφιση από τον πόνο του ασθενούς. Η δοσολογία χορήγησης των φαρμάκων θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή ανάλογα με την ένταση του πόνου του, προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από υπερδοσολογία αλλά και ανεπαρκής αντιμετώπιση του πόνου. Η επιλογή οδού χορήγησης των φαρμάκων εξαρτάται από παράγοντες όπως είναι οι ακατάσχετοι εμετοί, η εντερική απόφραξη, το επίπεδο συνείδησης και η συμμόρφωση του ασθενούς. Γενικά συνιστάται η από του στόματος χορήγηση, εναλλακτικά είναι η διαδερμική, από το ορθό, είτε η ενδοφλέβια. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση των οπιοειδών είναι οι: η αναπνευστική καταστολή, ναυτία, εμετός, διαταραχή από το ΚΝΣ (εφορία, παραισθήσεις), δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, κατακράτηση ούρων για αυτό το λόγο πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ιστορικό του κάθε ασθενούς. Θα πρέπει να προλαμβάνονται και να αναγνωρίζονται έγκαιρα και να αντιμετωπίζονται με την κατάλληλη τιτλοποίηση της δοσολογίας την εναλλαγή οπιοειδών και την χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (υπακτικά, αντιεμετικά, τα διεγερτικά του ΚΝΣ). Τα επικουρικά φάρμακα είναι απαραίτητα τόσο για την μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και για την ενίσχυση της αναλγησίας (αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, αποιδηματική αγωγή) καθώς επίσης και για την καταπολέμηση του άγχους, της κατάθλιψης και των διαταραχών ύπνου που συχνά συνοδεύουν τους ασθενείς τελικού σταδίου.

Για τον νευροπαθητικό πόνο, την κατάθλιψη και τις διαταραχές ύπνου γίνεται χρήση αντικαταθλιπτικών όπως αμιτριπτυλίνη, ημιπραμίνη, δεσιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, παροξετίνη, φλουοξετίνη. Για τον νευροπαθητικό πόνο και την συμπίεση/διήθηση νεύρων συνιστώνται αντισπασμωδικά φάρμακα όπως καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, κλοναζεπάμη, βαλπροϊκό οξύ και η καμπαπεντίνη. Για τον νευροπαθητικό πόνο/διήθηση μυελού, γίνεται χρήση αποιδηματικών όπως μεθυλπρεδνιζολόνη και ντεξαμεθαζόνη. Για την συμπτωματική αντιμετώπιση άγχους και διαταραχής ύπνου συνιστάται η χρήση βενζοδιαζεπινών (αλπραζολάμη, διαζεπάμη, τριαζολάμη, οξαζεπάμη). Στον ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο για ανακούφιση των συμπτωμάτων χορηγούνται τοπικά αναισθητικά μεξιλετίνη, τοκαϊνίδη).

Σε ένα 10-25% η προαναφερθείσα φαρμακευτική αγωγή αποτυγχάνει να προσφέρει αναλγησία χωρίς σοβαρές επιπλοκές, τότε η διαχείριση του πόνου μπορεί να επιτευχθεί με καθετηριασμό και έγχυση ενδορραχιαία οπιοειδών με τη χρήση κρυσπηξίας ή θερμοπηξίας σε επιλεγμένους ασθενείς με ανθεκτικό πόνο.

Ο ασθενής και η οικογένειά του θα πρέπει να ενημερώνονται για την επικινδυνότητα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των προταθέντων θεραπευτικών μονοπατιών που θα ακολουθηθούν.

Παρηγορητική χειρουργική

Ο ρόλος της χειρουργικής επέμβασης στον Π.Κ.Π.Ε. όσον αφορά τον πρωτοπαθή όγκο είναι σημείο αμφιλεγόμενο. Η εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου αποτρέπει σε μεγάλο ποσοστό την μελλοντική αποφυγή των συμβαμάτων όπως η αιμορραγία ή η απόφραξη. Παράμετρος που θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και να συνυπολογίζεται είναι το υψηλό ποσοστό θνητότητας που ανέρχεται σε 27% σε ασθενείς που χρήζουν επείγουσας επέμβασης για την αντιμετώπιση ειλεού. Όπως προαναφέρθηκε, πολλά από τα συμπτώματα αντιμετωπίστηκαν με

παρηγορητικές μη επεμβατικές μεθόδους (π.χ. τοποθέτηση stent). Η απόφαση της διαχείρισης του ασθενούς άπτεται στον χειρουργό και οι χειρισμοί του κάθε περιστατικού είναι απολύτως εξατομικευμένοι, συνυπολογίζοντας την επιβίωση και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη έγινε σύγκριση της συνολικής επιβίωσης 127 ασθενών σταδίου IV (Π.Κ.Π.Ε.) που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου (με μεταστάσεις που δεν εξαιρέθηκαν) με 103 ασθενείς με μεταστατική νόσο που δεν χειρουργήθηκαν, τα αποτελέσματα προσέφεραν σημαντική διαφορά στην επιβίωση υπέρ της πρώτης κατηγορίας των ασθενών. Ενώ παράγοντες όπως το είδος και ο αριθμός των απομακρυσμένων μεταστάσεων διαφοροποιούσε την επιβίωση. Η παρακολούθηση 24 εκ των ασθενών με προχωρημένη νόσο που δεν υποβλήθηκαν σε παρηγορητική χειρουργική επέμβαση, ανέδειξε ότι στο 16,6% του συνόλου των προέκυψε απόφραξη και το 8,3% των ασθενών υποβλήθηκε σε επείγουσα επέμβαση, ενώ το υπόλοιπο 8,3% αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση stent για την άρση του κωλύματος. Το 84,4% δεν παρουσίασε την αναγκαιότητα χρήσης επεμβατικής μεθόδου, έλαβε συστηματική χημειοθεραπεία και κατέληξε από συστηματική νόσο και όχι από τον πρωτοπαθή όγκο.

Η ύπαρξη ασκίτικου υγρού > 100cc αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα στην επιτυχία χειρουργείου για την αποκατάσταση απόφραξης του εντέρου.

Οι συχνότερες επεμβάσεις που διεξάγονται στον Π.Κ.Π.Ε. είναι η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, επέμβαση Hartmann, χαμηλή πρόσθια εκτομή.

Όσον αφορά την χειρουργική επέμβαση, πρέπει να εκτιμάται πρώτα εάν οι υπάρχουσες μεταστάσεις στο ήπαρ ή στον πνεύμονα είναι εξαιρέσιμες και τότε αυτό είναι εφικτό να συμβεί. Η κολεκτομή μπορεί να προηγηθεί της μεταστασεκτομής όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος απόφραξης είτε αιμορραγίας. Εάν οι μεταστάσεις είναι εξαιρέσιμες κατά την διάγνωση των τότε μπορεί να γίνει άμεσα κολεκτομή και μεταστασεκτομή. Σε άλλους ασθενείς μπορεί να προηγηθεί νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για 2-3 μήνες να γίνει επανασταδιοεκτίμηση και τότε να γίνει αφαίρεσή των εφόσον είναι δυνατή και να ακολουθήσει συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να αποτελείται από FOLFOX, FOLFIRI ή CapeOX με ή χωρίς bevacizumab ή από FOLFOX, FOLFIRI με ή χωρίς Panitumumab ή FOLFIRI με ή χωρίς Cetuximab (kras wild type μόνο).

Τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας των μεταστάσεων

Στο ήπαρ η πλήρης εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής για τις ηπατικές μεταστάσεις σύμφωνα με την ανατομία της περιοχής και φυσικά διατηρώντας την ηπατική λειτουργία φυσιολογική. Για την πραγματοποίηση της πρέπει ο ασθενής να μην έχει υπολειπόμενη νόσο και σκοπός της μεταστασεκτομής είναι η ίαση. Η επέμβαση μπορεί να περιλαμβάνει και την κολεκτομή σε ένα χρόνο ανάλογα τον ασθενή, την εμπειρία του χειρουργού και εάν τα συμπαράμαρτούντα νοσήματα το επιτρέπουν. Ο προεγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας φλέβας, η τοπική ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελούν θεραπευτικές πρακτικές ώστε να καθιστούν τις μεταστάσεις εξαιρέσιμες.

Στον πνεύμονα, η μεταστασεκτομή έχει ένδειξη εάν η ίαση είναι ο στόχος της θεραπείας. Οι εξωπνευμονικές μεταστάσεις δεν αποτελούν κριτήριο αποκλεισμού για τους ασθενείς εφόσον είναι εξαιρέσιμες και μπορούν να συμβούν παράλληλα ή σε άλλο χειρουργείο.

Εάν σε υποτροπή της νόσου επανεμφανιστούν ηπατικές ή πνευμονικές μεταστάσεις η εξαίρεσή των δεν μπορεί να αποκλειστεί σε επιλεγμένους ασθενείς.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weissman DE: Surgery and palliative care. *J Palliat Med* 2003;4:525–526.
2. Gold MF: Comfort, compassion, dignity mark end of life care. *Provider* 2003;29:20–33.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7–33.
4. Page DW: Blood, sweat and tears: Are surgeons prepared for the challenges of self-reflection? *J Palliat Med* 2003;4:625–627.
5. Scheele J, Stang R, Altendorfer-Hofman A, Paul A: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59–71.
6. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, et al: CEA and albumin predict survival in patients presenting with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg*, 2003;138:962-966.
7. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, et al: Prediction of survival in stage IV colorectal cancer by a computed tomographic scoring system for hepatic metastasis (abstract). *J Surg Res* 2003; 114:301.
8. Dohmoto M: New method: Endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopia Digestiva* 1991;3:1507–1512.
9. Spinelli P, Dal Fante M, Mancini A: Self expanding mesh stent for endoscopic palliation of rectal obstructing tumors: A preliminary report. *Surg Endosc* 1992;6:72–74.
10. Turegano-Fuentes F, Echenagusia-Belda A, Simo-Muerza G, et al: Transanal self-expanding metal stents as an alternative to palliative colostomy in selected patients with malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1998;85: 232–235.
11. Aviv RI, Shyamalan G, Watkinson A, et al: Radiological palliation of malignant colonic obstruction. *Clin Radiol* 2002;56:347–351.
12. Tejero E, Fernando-Lobato R, Mainar A, et al: Initial results of a new procedure for treatment of malignant obstruction of the left colon. *Dis Colon Rectum* 1997;40:432–436.
13. Spinelli P, Mancini A: Use of self-expanding metal stents for palliation of rectosigmoid cancer. *Gastrointest Endosc* 2001;53:203–206.
14. Gukovsky-Reicher S, Lin RM, Sial S, et al: Self expandable metal stents in palliation of malignant gastrointestinal obstruction: Review of the current literature data and 5-year experience at Harbor-UCLA Medical Center. *MedGenMed* 2003;10:16 Strategies for Palliative Care in Advanced Colorectal Cancer *Dig Surg* 2004;21:344–351 351.
15. Arnell T, Stamos MJ, Takahashi P: Colonic stents in colorectal obstruction. *AmSurg* 1998; 64:986–988.
16. Law WL, Choi HK, Chu KW: Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colon cancer. *Br J Surg* 2003;90:1429–1433.
17. Martinez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM: Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: Comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum* 2002;45:401–406.
18. Law WL, Choi HK, Chu KW: Comparison of emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:1429–1433.
19. Law WL, Choi HK, Lee YM, et al: Palliation of advanced colorectal obstruction by self-expanding metallic stents: Prospective evaluation of outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:39– 43.
20. Lambert R, Sabhen G: Laser therapy for colonic neoplasms (abstract). *Lasers Surg Med* 1983;3:147.
21. Thompson P, Laurence B: Laser photocoagulation in obstructing malignant tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts. *Med J Aust* 1985;142:545–546.
22. Walfisch S, Stern H, Ball S: Use of Nd-YAG laser ablation in colorectal obstruction and palliation in high-risk patients. *Dis Colon Rectum* 1989;32:1060–1064.
23. Loizoi, Grigg D, Boulos, et al: Endoscopic Nd:Yag laser treatment of rectosigmoid cancer. *Gut* 1990;31:812–816.

24. Daneker GW, Carlson GW, Hohn DC, et al: Endoscopic laser recanalization is effective for prevention and treatment of obstruction in sigmoid and rectal cancer. *Arch Surg* 1991;126:1348–1351.
25. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P: Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: Analysis of factors influencing long-term outcome. *Gastrointest Endosc* 2000;51:580–585.
26. Kimmey MB: Endoscopic methods (other than stents) for palliation of rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:270–273.
27. Habr-Gama A, de Souza PMSB, Ribeiro U, et al: Low rectal cancer; impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087–1095.
28. Wang CC, Schulz MO: The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Radiology* 1962;79:1.
29. Gunderson LL, Cohen AM, Welch CE: Residual, inoperable or recurrent colorectal cancer. Interaction of surgery and radiotherapy. *Am J Surg* 1980;139:518–525.
30. Edington HD, Hancock S, Coe FL, Sugarbaker PH: Preliminary report of a new treatment strategy for advanced pelvic malignancy: Surgical resection and radiation therapy using afterloading catheters plus an inflatable displacement prosthesis in the treatment of advanced primary and recurrent rectal cancer. *Surgery* 1986;3:494–499.
31. Minsky BD, Cohen AM, Faas D, et al: Intraoperative brachytherapy alone for incomplete resected recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol* 1991;21:115–120.
32. Lingareddy V, Ahmad NR, Mohuidin M: Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol* 1997;38:785–790.
33. Jufferman JM, Hanssens PE, Putten WL, et al: Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: A retrospective study on palliative effect. *Cancer* 2003;98:1759–1766.
34. Saltz LB: Palliative management of rectal cancer: The roles of chemotherapy and radiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2004;8:274–276.
35. Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T: A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:469–475.
36. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Med* 1993;306:752–755.
37. Beretta GD, Pessi MA, Poletti P, Mosconi S, Labianca R: New drugs and combinations in the palliative treatment of colon and rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:595–600.
38. Folprecht G, Kohne CH: The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology* 2004;66:1–17.
39. Braun AH, Acterrath W, Wilke H, et al: New systemic frontline treatment for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100:1558–1577.
40. Goldberg RM, et al: A Randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23–30.
41. Pain assessment and management standards – hospitals. JCAHO requirement. <http://www.jcrinc.com/subscribers/perspectives.asp?durki=3243>.
42. Baluss ME, Lee KF: Legal considerations for palliative care in surgical practice. *J Am Coll Surg* 2003;197:323–330.
43. Mullan S, Hekmatpanah J, Dobben G, et al: Percutaneous intramedullary cordotomy utilizing the unique unipolar anodal electrolytic system. *J Neurosurg* 1992;22:548.
44. Stamatakis J, Thompson M, Chave H, Kinsman R: National audit of bowel45 Ruo L, Gougoutas C, Paty P, et al: Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: Prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;5:722–728.

45. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, et al: Non-operative management of the primary tumor in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1352–1356.
46. Higashi H, et al: Factors affecting successful palliative surgery for malignant bowel obstruction due to peritoneal dissemination from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:357– 359.
47. Finlayson CA, Eisenberg BL: Palliative pelvic exenteration: Patient selection and results. *Oncology* 1996;10:479–483.
48. Moffat FL, Falk RE: Radical Surgery for extensive rectal cancer: Is it worthwhile? *Recent Results Cancer Res* 1998;146:73–83. 50 Kakuda JT, Lamont JP, Chu DZ, Paz IB: The role of pelvic exenteration in the management of recurrent rectal cancer. *Am J Surg* 2003;186:660–664.
49. Heah SM, Eu KW, Ho YH, Leong AFPK, Seow-Choen F: Hartman’s procedure vs. abdominoperineal resection for palliation of advanced low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;11:1313–1317.
50. Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE, et al: Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002;9:954–960.
51. Hamy A, Tuech JJ, Pessaux, et al: Palliation of carcinoma of the rectum using the urologic resectoscope. *Surg Endosc* 2003;17:627-631.
52. Meijer S, Rahusen FD, van der Plas LG: Palliative cryosurgery for rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:177–180.
53. Chen H, George BD, Kaufman HS, et al: Endoscopic transanal resection provides palliation equivalent to transabdominal resection in patients with metastatic rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2001;5:282–286.
54. Lefor AT: The role of laparoscopy in the treatment of intraabdominal malignancies. *Cancer J* 2000;6:S159–S168.
55. Milsom JW, Kim SH, Hammerhofer KA, Fazio VW: Laparoscopic colorectal surgery for palliation. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1512– 1516.
56. National Comprehensive Cancer Network 2013 www.nccn.org
57. Cunningham D, Atkin W., Lenz HJ, et.al. Colorectal Cancer *Lancet* 2010, 375(9719) :1030-1047.
58. Ellenhorn J, Cullinere CA, Alberts SR, et al, Colon Rectal and anal cancers In :A Multidisciplinary Approach, 11th edition 2009 p.354.

Η αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου: Αντιμετώπιση των πνευμονικών μεταστάσεων

Χ Ζήσης, MD, PhD, FETCS

Επιμελητής Α', Τμήμα Χειρ. Θώρακος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Χαράλαμπος Ζήσης

Τμήμα Χειρ. Θώρακος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Τηλ: 2132045537, E-mail: chzisis@hotmail.fr

Περίληψη

Οι πνευμονικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου παρουσιάζονται ως συστηματική εκδήλωση της νόσου. Ως γενική αρχή, η ύπαρξη μεταστάσεων προδιαθέτει σε πτωχή πρόγνωση. Ωστόσο, η εφαρμογή κριτηρίων «χειρουργησιμότητας» επέτρεψε τη χειρουργική εξαίρεση με αποτέλεσμα παράταση επιβίωσης (αναφερόμενη πενταετής επιβίωση μέχρι 50%), καλύτερη ποιότητα ζωής και θεραπεία κάποιων ασθενών. Όταν ο πρωτοπαθής όγκος ελέγχεται και η μεταστατική νόσος περιορίζεται στους πνεύμονες χωρίς εξωπνευμονική εντόπιση (εκτός από εξαιρέσιμη ή εξαιρεθείσα ηπατική βλάβη), ενδείκνυται η χειρουργική εκτομή. Ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες στις μεταστασεκτομές αναφέρονται ο σύγχρονος ή μετάχρονος χαρακτήρας των μεταστάσεων, η ελεύθερη νόσου επιβίωση, η πλήρης εξαίρεση των μεταστάσεων, η προσβολή θωρακικών λεμφαδένων, το επίπεδο του CEA προ της μεταστασεκτομής και ένα μήνα μετά, η μονήρης έναντι πολλαπλών πνευμονικών μεταστατικών εντοπίσεων, η εισαγωγική χημειοθεραπεία, ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός διαφοροποίησης, και η ύπαρξη αγγειακών εμβόλων στην ιστοπαθολογική εξέταση. Η ενδεδειγμένη προεγχειρητική εκτίμηση του ασθενούς περιλαμβάνει την αξιολόγησή του από πλευράς ογκολογικής, αλλά και λειτουργικής με αναπνευστικές δοκιμασίες πνευμονικών εφεδρειών. Εναλλακτικά, εφόσον ο ασθενής δεν είναι κατάλληλος χειρουργικός υποψήφιος, η ιστική εξάχνωση με ραδιοσυχνότητες αποτελεί αξιόπιστη επιλογή. Πολλές χειρουργικές προσπελάσεις έχουν περιγραφεί, όπως η οπισθοπλάγια ή πλάγια ή και οπίσθια θωρακοτομή, η στερνοτομή, η αμφοτερόπλευρη πρόσθια υπομαστική θωρακοτομή, αλλά και θωρακοσκοπικές τεχνικές, που προσφέρουν το πλεονέκτημα του λιγότερου πόνου, της ταχύτερης ανάρρωσης και της μικρότερης νοσηρότητας. Μολονότι οι θωρακοσκοπικές μεταστασεκτομές έχουν αμφισβητηθεί για την πληρότητα της μεταστατικής αφαίρεσης συγκριτικά με τη θωρακοτομή, δεν κατεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά επιβίωσης μεταξύ των δύο. Ως συμπέρασμα, καταγράφονται πολλές πρόοδοι στην αντιμετώπιση των πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου κατά την τελευταία δεκαετία, τα αποτελέσματα έχουν ουσιαστικά βελτιστοποιηθεί, ο ρόλος της χειρουργικής έχει εδραιωθεί και η διατομεακή προσέγγιση έχει αναγνωρισθεί ως βασικός παράγοντας επιτυχούς εκβάσεως. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 523-532, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: πνευμονικές μεταστάσεις, πνεύμονας, καρκίνος παχέος εντέρου, εξαίρεση, μεταστασεκτομή

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στη χειρουργική ογκολογία, ώστε χειρουργικές παρεμβάσεις που θεωρούνταν ατελέσφορες, άσκοπες ή και επικίνδυνες,

κατέστη δυνατό να εφαρμόζονται με επιτυχία, όχι μόνο με παρηγορητικό χαρακτήρα, αλλά για βελτίωση της πρόγνωσης, καλύτερη επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής. Σ' αυτή τη μεταβολή σημαντικό ρόλο έπαιξε η εξέλιξη στην απεικόνιση, στην ιατρική ογκολογία και στις χειρουργικές τεχνικές, που καθιστούν τις εξελίξεις προϊόν ομαδικής προσέγγισης και διατομεακής θεώρησης.

Σημαντική εξέλιξη αποτελεί η εισαγωγή του PET, με το οποίο μπορούμε να εντοπίσουμε την μεταβολικά ενεργό μεταστατική νόσο (με μειωμένη ευαισθησία όταν οι βλάβες είναι μικρότερες από 9 χιλιοστά). Οι νέες γενιές αξονικών και μαγνητικών τομογράφων μπορούν να δώσουν ακριβέστερες πληροφορίες για την εντόπιση και την έκταση της νόσου, ενώ οι στοχευμένες θεραπείες της ογκολογίας μπορούν να πετύχουν βελτιωμένη απαντητικότητα, ώστε να είναι εφικτή στη συνέχεια η εκτομή της βλάβης. Ο συνδυασμός της χειρουργικής εκτομής με τα νέα κυτταροτοξικά φάρμακα, όπως oxaliplatin, irinotecan and bevacizumab, μπορούν να εξασφαλίσουν μακρά επιβίωση σε μεγάλο μέρος ασθενών, ή και ίαση σ' ένα μικρό ποσοστό τους (1).

Από την άλλη σημειώθηκε εξαιρετική πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές με την καθιέρωση των λαπαροσκοπικών και θωρακοσκοπικών τεχνικών. Αυτές επιτρέπουν διάγνωση και θεραπεία πρωτοπαθούς και μεταστατικής νόσου, με ελάχιστο χειρουργικό τραύμα, χωρίς κίνδυνο καρκινικής διασποράς και ταχύτερη ανάρρωση του ασθενούς με δυνατότητα χορήγησης συμπληρωματικής θεραπείας σύντομα μετεγχειρητικά, ενώ ο ασθενής αναπτύσσει μικρότερη ανοσοκαταστολή (2).

B. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η παρουσία συστηματικών μεταστάσεων συνήθως προδιαθέτει για πτωχή πρόγνωση στους καρκινοπαθείς. Παρόλα αυτά οι περιορισμένες στους πνεύμονες μεταστάσεις δεν σημαίνουν ότι ο ασθενής είναι πέραν δυνατότητας διασώσεως. Με έλεγχο της πρωτοπαθούς εστίας και επί απουσίας διασποράς της νόσου σε πολλά όργανα, η εξαίρεση των πνευμονικών μεταστάσεων μπορεί να παρατείνει την επιβίωση, να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής και σε κάποιες περιπτώσεις να εξασφαλίσει την ίαση.

Το 1947 οι Alexander και Haight δημοσίευσαν σειρά μεταστασεκτομών του πνεύμονος και ήσαν οι πρώτοι που περιέγραψαν επιθετικό έλεγχο της μεταστατικής νόσου στο θώρακα με διενέργεια αλληπάλληλων μεταστασεκτομών. Οι δυο τους έχουν ακόμη την πρωτιά στην περιγραφή των καθιερωμένων πλέον κριτηρίων σε σχέση με τις πνευμονικές μεταστάσεις: 1. έλεγχος πρωτοπαθούς όγκου, 2. απουσία εξωθωρακικής νόσου και 3. επαρκείς πνευμονικές εφεδρείες (3).

Επιλεγμένοι ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο μεταστατικό στο ήπαρ και στους πνεύμονες μπορούν να ωφεληθούν από τη μεταστασεκτομή στις εστίες αυτές. Γενικά, οι ασθενείς με εξαιρεσιμες πνευμονικές μεταστάσεις μπορούν να επιτύχουν με τη χειρουργική πενταετή επιβίωση περίπου 30% (4), αν και σε άλλες σειρές το ποσοστό αυτό αναβιβάζεται σε επίπεδα μεγαλύτερα του 50%.

Η πλειονότητα των ασθενών με πνευμονικές μεταστάσεις έχουν νόσο τοπικά μη εξαιρεσιμη ή με σύγχρονες μεταστάσεις σε άλλα όργανα, γεγονός που αποκλείει τη θεραπευτική μεταστασεκτομή. Σε νεκροτομικές σειρές ασθενών που κατέληξαν από εξωθωρακικές κακοήθειες, 20-50% είχαν πνευμονικές μεταστάσεις όταν απεβίωσαν (5). Μεταξύ των ασθενών αυτών, 10-15% είχαν μεταστατική νόσο περιορισμένη στους πνεύμονες. Τα ποσοστά εξαιρεσιμότητας στους ασθενείς αυτούς είναι χαμηλά και μόνο το 1% των ασθενών αυτών έχουν εξαιρεσιμη νόσο. Ο αριθμός των μεταστάσεων ποικίλλει ανάλογα με τη διάγνωση του πρωτοπαθούς όγκου. Ασθενείς με οστεοσαρκώματα και σαρκώματα μαλακών μορίων είναι

πιθανότερο να έχουν μονήρεις πνευμονικές μεταστάσεις απ' ό,τι ασθενείς με καρκίνο παχέος ή μαστού.

Γ. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η πλειονότητα των πνευμονικών μεταστάσεων θεωρείται ότι προέρχεται από καρκινικά κύτταρα που εισέρχονται στους πνεύμονες διά των πνευμονικών αρτηριών και διασπείρονται στα κυψελιδικά τριχοειδή αγγεία. Μολονότι τα περισσότερα από αυτά τα καρκινικά κύτταρα είναι ικανά να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών, η κυτταρική επιβίωση εν τέλει καθορίζεται από ογκολογικούς και τοπικούς παράγοντες. Προφανώς τα περισσότερα από τα κακοήγη αυτά κύτταρα δεν επιβιώνουν. Όσα επιβιώνουν, διαπερνούν το ενδοθήλιο των τριχοειδών και εγκαθίστανται στο πνευμονικό παρέγχυμα, όπου σχηματίζουν παρεγχυματικές πνευμονικές εντοπίσεις. Μετά την εγκατάστασή τους στο παρέγχυμα μπορούν να αναπτυχθούν περαιτέρω είτε τοπικά, είτε εκτεταμένα προσβάλλοντας τον υπεζωκότα, το θωρακικό τοίχωμα ή το μεσοθωράκιο. Σπανιότερα, οι πνευμονικές μεταστάσεις συμβαίνουν ως συνέπεια λεμφικής διασποράς. Στην περίπτωση αυτή, τα κύτταρα προερχόμενα από τον πρωτοπαθή όγκο, επεκτείνονται στους επιχώριους λεμφαδένες και συνεχίζουν προς τα λεμφαγγεία του πνεύμονος. Ακολουθεί παλίνδρομη επέκταση από τα πνευμονικά και πυλαία λεμφαγγεία προς το πνευμονικό παρέγχυμα. Προσβολή των μεσοθωρακικών λεμφογαγγλίων παρατηρείται πιο συχνά στο μελάνωμα, στον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και του νεφρού (4).

Μεταστάσεις είναι ακόμη δυνατό να αναπτυχθούν απευθείας μέσα στο βρογχικό δένδρο. Οι νεκροτομικές σειρές καταδεικνύουν ποσοστό 18% με νόσο που προσβάλλει τους βρόγχους, όμως λιγότερο από 3% των ασθενών έχουν νόσο σε κύριους, λοβαίους ή τμηματικούς βρόγχους επιδεχόμενη βρογχοσκοπικής διερεύνησης και ταυτοποίησης. Αιμόπτυση και βήχας ήταν τα συνήθη συμπτώματα, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί προδιάθεση για συγκεκριμένο τμήμα του βρογχικού δένδρου, παρότι κάποιοι θεωρούν συχνότερη την εντόπιση στον άνω λοβό (4).

Καθώς πάντως οι περισσότερες πνευμονικές μεταστάσεις είναι ασυμπτωματικές, η ανάδειξή τους συμβαίνει είτε στον αρχικό έλεγχο με την ευκαιρία ανακάλυψης της πρωτοπαθούς εστίας, είτε κατά τον επαναληπτικό έλεγχο μετά την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Ο βήχας, ο πόνος και η αιμόπτυση αποτελούν συμπτώματα σε πυλαία εντόπιση, ειδικά όταν οι μεταστάσεις πιέζουν ή διηθούν βρόγχο. Όταν η μετάσταση έχει περιφερική εντόπιση, σπάνια μπορεί να προκύψει πνευμοθώρακας, λόγω διάσπασης του σπλαχνικού υπεζωκότα.

Δ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου διασπείρεται είτε τοπικοπεριοχικά, είτε συστηματικά στο ήπαρ και στους πνεύμονες. Η ανάδειξη πνευμονικών οζιδίων σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου, απαιτεί ενδελεχή μελέτη για εξωπνευμονικές μεταστατικές εντοπίσεις, με ιδιαίτερη προσοχή στο ήπαρ. Επίπεδα καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) είναι απαραίτητο να εξεταστούν. Εφόσον αποκλειστεί η παρουσία άλλων μεταστατικών εστιών, οι ασθενείς με μονήρεις πνευμονικές εντοπίσεις μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση με καλά αποτελέσματα.

Πνευμονικές μεταστάσεις σ' αυτό τον τύπο καρκίνου παρατηρούνται σε 10-20% όλων των ασθενών (6). Δυστυχώς, πνευμονικές μεταστάσεις χωρίς εξωθωρακική νόσο είναι ακόμη λιγότερο συνήθεις και μόνον 1% όλων των ασθενών θα εκπληρώνουν τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας των Alexander και Haight (3, 7). Είναι χαρακτηριστικό ότι στη σειρά του Pastorino ήταν ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος (6).

Στα αποτελέσματα της σειράς του Memorial Sloan-Kettering καταδείχθηκε ότι η πλήρης εξαίρεση ήταν η μόνη σημαντική μεταβλητή (8). Στη σειρά αυτή από 144 επιλεγέντες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με πνευμονική μεταστασεκτομή, η πενταετής επιβίωση ήταν 44% και η δεκαετής 25%. Η χημειοθεραπεία μόνη για ορθοκολικές μεταστάσεις στον πνεύμονα χωρίς μεταστασεκτομή, δεν είχε επιβιώσαντες πέραν των 24 μηνών (8).

Λόγω των δημοσιευθέντων καλών αποτελεσμάτων από την επιθετική αντιμετώπιση ηπατικών και πνευμονικών μεταστάσεων με χειρουργική εκτομή, μια τέτοια προσέγγιση αξίζει να επιχειρείται σε επιλεγμένους ασθενείς, λόγω αδυναμίας επίτευξης ίασεως με τη χημειοθεραπεία που έχει ως βάση την 5-fluorouracil (9).

Σημαντικοί ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε καλύτερη επιβίωση είναι η παρουσία μονήρους μετάστασης, διάστημα ελεύθερο νόσου μεγαλύτερο από 36 μήνες και προεγχειρητικά φυσιολογικά επίπεδα CEA. Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν καλύτερα σε ασθενείς χωρίς πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενική προσβολή, ενώ ασθενείς που είχαν νωρίτερα υποβληθεί σε εκτομή ηπατικών μεταστάσεων δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την επιβίωση από τους ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο (10).

Ακόμη και σε σειρές με επαναληπτικές μεταστασεκτομές πνευμόνων, στις περιπτώσεις που χρειάστηκε αφαίρεση ηπατικής μετάστασης η καταγραφόμενη πενταετής επιβίωση ανέρχεται μέχρι 43%, ενώ όταν δεν υπάρχει συμμετοχή του ήπατος φτάνει 60% (11). Η πρόγνωση των πνευμονικών μεταστάσεων 12 ή περισσότερους μήνες μετά από ηπατική μεταστασεκτομή είναι παρόμοια με την παρατηρούμενη σε ασθενείς χωρίς ηπατικές μεταστάσεις (12). Σημαντικός παράμετρος που διαφοροποιεί την πρόγνωση είναι το κατά πόσο η ύπαρξη – και χειρουργική αντιμετώπιση – ηπατικής και πνευμονικής μετάστασης είναι σύγχρονη ή μετάχρονη: η μετάχρονη ηπατική και πνευμονική χειρουργική εκτομή έχει σημαντικά καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με τη σύγχρονη (13, 14).

Το σύγχρονο ενδιαφέρον στρέφεται στην αξιολόγηση ιστοπαθολογικών παραγόντων ως προς την προγνωστική τους αξία. Πιο συγκεκριμένα έχουν μελετηθεί το μέγεθος των μεταστάσεων, η παρουσία αερογενούς διασποράς με αθροίσεις καρκινικών κυττάρων εντός των κυψελίδων (floating cancer cell clusters-ASFC), η ύπαρξη βρογχικής, αγγειακής, λεμφικής ή υπεζωκοτικής διήθησης και η διήθηση λεμφαδένων (15). Ακόμη, η ύπαρξη ιστολογικού τύπου διαφορετικού από το καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα φαίνεται ότι αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα (16).

Η εισαγωγή νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών παραγόντων και στοχευμένων θεραπειών κατέστησε εφικτή τη βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Η χρήση των παραγόντων αυτών είναι πολλά υποσχόμενη για τους ασθενείς με εξαιρέσιμες πνευμονικές μεταστάσεις, δεδομένου ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό οι ασθενείς εμφανίζουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, γεγονός που διευκολύνει σημαντικά τη δράση της χειρουργικής στη συνέχεια.

Ας σημειωθεί επίσης ότι η πρακτική των επαναληπτικών πνευμονικών εκτομών για υποτροπιάζουσες πνευμονικές μεταστάσεις είναι δόκιμη και προτείνεται ως αποτελεσματική από τη βιβλιογραφία. Σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στις επαναληπτικές εκτομές αναδεικνύεται η πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενική διήθηση. Γι' αυτό το λόγο υπογραμμίζεται η σημασία της προεγχειρητικής εκτίμησης των λεμφαδένων τόσο για την πρώτη όσο και για τις επαναλαμβανόμενες πνευμονικές μεταστασεκτομές. Η επιθετική επαναληπτική εκτομή δικαιολογείται σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς (16).

Σε αναδρομική πολυκεντρική μελέτη από 19 Ιαπωνικά κέντρα καταδείχθη ότι στους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλήρη εξαίρεση πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου, σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς επιβίωσης είναι το στάδιο T4 για την

πρωτοπαθή εστία και η ύπαρξη N2 νόσου, αριθμός μεταστάσεων μεγαλύτερος από 3, αμφοτερόπλευρη κατανομή των πνευμονικών εντοπίσεων, διάστημα ελεύθερο νόσου μικρότερο από 2 έτη και επίπεδα CEA μεγαλύτερα από 5ng/ml προ της εκτομής. Ως συνέπεια αυτών προτείνεται οι ενδείξεις μεταστασεκτομής να τίθενται με συνεκτίμηση του T και N της πρωτοπαθούς εστίας, του επιπέδου CEA και του ελεύθερου νόσου διαστήματος (17). Άλλες παράμετροι που χρήζουν συνεκτίμησης, εκτός από το CEA, σύμφωνα με άλλη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη από 26 Ιαπωνικά κέντρα, είναι ακόμη ο αριθμός των μεταστάσεων, το μέγεθός τους, η ριζικότητα εκτομής τους και η λεμφαδενική προσβολή (18). Επιπροσθέτως, ως παράμετροι που επηρεάζουν προτείνονται ακόμη η εισαγωγική χημειοθεραπεία (19), τα ενδαγγειακά μικροέμβολα κατά την ιστοπαθολογική εξέταση (20), η ηλικία και το άρρεν φύλο (21). Για τη χημειοθεραπεία θεωρείται ότι επηρεάζει ευνοϊκά την επιβίωση χωρίς να προκαλεί αύξηση των εγχειρητικών επιπλοκών (22).

Ο χρόνος διαπλασιασμού έχει περιγραφεί σε πολλούς όγκους ως παράμετρος ανάπτυξης και εξέλιξης της κακοήθειας. Το μέγεθος αυτό ασφαλώς παίζει σημαντικό ρόλο και στην ανάπτυξη πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου. Ένας τρόπος παρακολούθησης του χρόνου διπλασιασμού προτείνεται μέσω διενέργειας σε τακτική βάση αξονικών τομογραφιών, ώστε να διαθέτουμε πληροφόρηση μέσω ογκομετρικής ανάλυσης του μεγαλύτερων διαστάσεων πνευμονικού όζου, που θεωρείται κατά τεκμήριο η πρώτη πνευμονική μετάσταση (23).

Σε μετα-ανάλυση προσφάτως δημοσιευθείσα των σειρών χειρουργικής αντιμετώπισης πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου μεταξύ 2001-2011 με περισσότερους από 40 ασθενείς η καθεμιά, συνάγεται ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη επιβίωση είναι το παρατεταμένο ελεύθερο νόσου διάστημα μεταξύ πρωτοπαθούς όγκου και μεταστατικής διασποράς, το φυσιολογικό CEA προ της θωρακοτομής, η απουσία διήθησης λεμφαδένων στο θώρακα και η μονήρης πνευμονική βλάβη (24).

Ε. ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Είναι απαραίτητος ο έλεγχος των καρδιοαναπνευστικών εφεδρειών του ασθενούς προκειμένου να διευκρινιστεί η καταλληλότητά του για την επέμβαση που έχει προγραμματιστεί. Σημαντικό είναι να αξιολογηθεί η καρδιακή λειτουργία, η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου ή βαλβιδοπάθειας και να εκτιμηθούν οι αναπνευστικές λειτουργικές εφεδρείες με τον προβλεπόμενο πνευμονικό λειτουργικό έλεγχο, που περιλαμβάνει σπιρομέτρηση για την ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC), ταχέως εκπνεόμενο όγκο στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV₁), μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή (MMEF), μέγιστο εκούσιο αερισμό (MVV), διαχυτική πνευμονική ικανότητα για μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO) και αρτηριακά αέρια αίματος. Σπινθηρογράφημα αερισμού αιματώσεως πνευμόνων μπορεί να χρειάζεται αναλόγως της έκτασης της προτεινόμενης εκτομής και της πνευμονικής λειτουργίας του ασθενούς (25).

ΣΤ. ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΕΚΤΟΜΗΣ

Προσπέλαση

Οι περισσότεροι προτιμούν την πλάγια ή την κλασική οπισθοπλάγια θωρακοτομή, κατά προτίμηση σε δύο χρόνους για την αντιμετώπιση αμφοτερόπλευρων βλαβών, μολονότι κάποιιοι άλλοι προτιμούν την μέση στερνοτομή που εξασφαλίζει ευχερή προσπέλαση στους πνεύμονες, εξαιρουμένου του αριστερού κάτω λοβού. Άλλη εναλλακτική επιλογή ανοικτής προσπέλασης είναι οι εγκάρσιες πρόσθιες θωρακοτομές με ή χωρίς εγκάρσια διάνοιξη του στέρνου (clamshell

incision), με τις οποίες καθίσταται ευχερής η προσπέλαση στους πνεύμονες άμφω σε ένα χρόνο, με πολύ καλό αισθητικό αποτέλεσμα για τις γυναίκες λόγω υπομαστικής εντόπισης της τομής, αλλά με μεγάλες τραυματικές επιφάνειες (26). Πρόσφατη δημοσίευση επισήμανε το ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η αμφοτερόπλευρη σύγχρονη οπίσθια θωρακοτομή για μεταστάσεις με οπίσθια περιφερική εντόπιση (27). Μεγάλο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί σχετικά με τις θωρακοσκοπικές προσπελάσεις (video-assisted thoracoscopic surgery-VATS), οι οποίες προτιμώνται λόγω λιγότερου πόνου και καλύτερου αισθητικού αποτελέσματος, αλλά επιδέχονται κριτικής με το επιχείρημα της αδυναμίας εντοπίσεως, ελλείψει ψηλαφήσεως, όλων των υφιστάμενων μεταστατικών εστιών, οι οποίες δεν απεικονίζονταν στον προεγχειρητικό έλεγχο λόγω μικρού μεγέθους. Σε μια προοπτική μελέτη της McCormack και συνεργατών από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 15 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θωρακοσκοπική μεταστασεκτομή οζιδίων που απεικονίζονταν στην αξονική τομογραφία. Στους ίδιους όμως ασθενείς ανακαλύφθηκαν σε ποσοστό 56% (στους 10/18) με θωρακοτομή επιπλέον κακοήθη οζίδια που δεν είχαν απεικονιστεί στην αξονική ούτε είχαν γίνει αντιληπτά κατά την VATS εκτομή. Η μελέτη αυτή αποτέλεσε ισχυρό επιχείρημα εναντίον της VATS και διακόπηκε πρόωρα, μετά την εγγραφή 18 ασθενών, λόγω στατιστικά σημαντικού οφέλους υπέρ της θωρακοτομής (28). Η σειρά όμως αυτή χρησιμοποίησε παλαιάς τεχνολογίας αξονικούς τομογράφους με μειωμένη ικανότητα ανίχνευσης μεταστάσεων. Θεωρείται ότι με την ελικοειδή σάρωση της νέας γενιάς αξονικών, η ακρίβεια μπορεί να αυξηθεί. Σύμφωνα μάλιστα με πρόσφατη εργασία, τόσο η ανοικτή προσπέλαση με θωρακοτομή όσο και η θωρακοσκοπική αποτελούν ούτως ή άλλως ατελείς επεμβάσεις, ενώ η αμφίχειρη ψηλάφηση παίζει περιορισμένο ρόλο στη βελτίωση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος στους ασθενείς με πνευμονική μετάσταση από ορθοκολικό καρκίνο (29). Γι' αυτό το λόγο η θωρακοσκοπική χειρουργική θεωρείται δικαιολογημένη επιλογή, αφού και με θωρακοτομή δεν αφαιρούνται όλες οι μεταστατικές εστίες, ενώ και οι υπάρχουσες δημοσιευθείσες σειρές δεν παρουσιάζουν διαφορά επιβιώσεως μεταξύ των δύο τεχνικών (30).

Μεγάλη βοήθεια στην ακριβή εντόπιση του οζιδίου με θωρακοσκοπική προσπέλαση προσφέρει η τοποθέτηση υπό αξονικό τομογράφο πριν τη μεταστασεκτομή οδηγού σύρματος στο οζίδιο, ραδιοσημασμένης βελόνας ή μικροσπιράλ από πλατίνα, η σήμανση με κυανού του μεθυλενίου, η ψηλάφηση με το δάκτυλο μέσω μιας από τις οπές της θωρακοσκοπικής επέμβασης, καθώς επίσης και η αξιοποίηση της τεχνολογίας των υπερήχων διεγχειρητικά (31). Ακόμη, έχει δοκιμαστεί η τριδιάστατη ανασύνθεση της εικόνας του πνεύμονα στον υπολογιστικό τομογράφο, με τα αγγεία, το βρογχικό δέντρο, τα ανατομικά τμήματα και τον όγκο, προκειμένου να «χαρτογραφηθεί» με ακρίβεια η χειρουργική εξαίρεση της μετάστασης (32).

Υποτροπή

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς αναπτύσσουν ξανά μεταστατική νόσο μετά την εκτομή μεταστάσεων. Η επανεξαίρεση μεταστάσεων θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένη πρακτική και κατά περίπτωση μπορεί να επαναληφθεί (16). Περιγράφονται σε σειρές μέχρι 4 φορές πνευμονικής μεταστασεκτομής (11). Η επαναληπτική μεταστασεκτομή μετά από VATS μπορεί να γίνει και πάλι με θωρακοσκοπική προσπέλαση (29).

Τύποι εκτομής

Αναφορικά με το είδος της εφαρμοζόμενης εκτομής, η σφηνοειδής εκτομή ή άτυπη τμηματεκτομή αποτελεί την επέμβαση εκλογής στις πνευμονικές μεταστάσεις ακολουθούμενη από συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Λαμβανομένου υπόψη ότι στις σειρές η μεσοθωρακική λεμφαδενική μετάσταση αναδεικνύεται σταθερά σημαντικός

προγνωστικός παράγοντας (ενίοτε μάλιστα ο μόνος) η συστηματική λεμφαδενεκτομή είναι απαραίτητη. Ας σημειωθεί ότι τόσο η αξονική τομογραφία, όσο και το CEA, αλλά και το PET έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των μεσοθωρακικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (το PET μόλις 35%), γεγονός που καθιστά απολύτως αναγκαία τη χειρουργική σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων (33).

Μεγαλύτεροι ή κεντρικά εντοπιζόμενοι όγκοι μπορεί να χρειαστούν λοβεκτομή ή διλοβεκτομή. Η πνευμονεκτομή πρέπει να εκτελείται σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν δεν μπορεί να αποτραπεί με βρογχοπλαστικές ή/και αγγειοπλαστικές τεχνικές. Η χρήση laser προσφέρει τη δυνατότητα διατήρησης πνευμονικού παρεγχύματος με εκτομή κεντρικών και πολλαπλών μεταστάσεων. Εκτεταμένες εκτομές με συνεξαίρεση θωρακικού τοιχώματος, διαφράγματος, περικαρδίου, κόλπου ή κοίλης φλέβας μπορεί να ενδείκνυνται κατά περίπτωση και δεν αποτελούν αντενδείξεις. Ωστόσο, στη χειρουργική των μεταστάσεων, οφείλουμε πάντα να επιλέγουμε την τεχνική εκείνη που διασώζει τη μεγαλύτερη δυνατή ποσότητα πνευμονικού παρεγχύματος, προκειμένου να είναι πραγματοποιήσιμη περαιτέρω εκτομή μελλοντικά, σε περίπτωση τοπικής υποτροπής (26, 34).

Z. ΙΣΤΙΚΗ ΕΞΑΧΝΩΣΗ ΜΕ ΡΑΔΙΟΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ (Radiofrequency ablation-RFA)

Ο μηχανισμός δράσης των ραδιοσυχνοτήτων συνίσταται στη διέγερση των ιόντων, την καυτηρίαση του ιστού και τέλος τη νέκρωση αυτού. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά για την αντιμετώπιση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του ήπατος.

Η αρχή βασίζεται στην εστιασμένη αύξηση της θερμοκρασίας εντός των νεοπλασιών του ήπατος. Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας υπερθερμικών εστιών >1,5-2 εκ. σε διάμετρο με την είσοδο μόνο μίας βελόνης στη βλάβη.

Η εκτιμώμενη τριετής επιβίωση με την εφαρμογή της μεθόδου είναι περίπου 50% (35).

Στους προγνωστικούς παράγοντες συγκαταλέγονται η ύπαρξη εξωπνευμονικής μετάστασης και το μέγεθος του όγκου που υποβάλλεται σε RFA.

Σε μικρές μεταστάσεις (<3 εκ) και απουσία εξωπνευμονικών εντοπίσεων η τριετής επιβίωση είναι περίπου 78%.

Τα κριτήρια επιλογής για την εφαρμογή της μεθόδου είναι τα παρακάτω:

- Πρωτοπαθές νεόπλασμα ελεγχόμενο ή ελέγξιμο.
- Ελικοειδής σάρωση με λεπτές τομές στην υπολογιστική τομογραφία.
- Περιορισμένος αριθμός μεταστάσεων (3 ή λιγότερες)
- Όγκοι όχι μεγαλύτεροι από 5 εκ.
- Εκτίμηση από χειρουργό θώρακος που έκρινε τον ασθενή ως μη επιδεχόμενο χειρουργικής θεραπείας
- Οι όγκοι να εντοπίζονται στα εξωτερικά 2/3 του πνεύμονος και να μην είναι παρακείμενοι στο μεσοθωράκιο.
- Η υπάρχουσα θωρακική νόσος να επιδέχεται RFA.

Επιπλοκές από την εφαρμογή της μεθόδου είναι:

- Πνευμοθώρακας (40%)
- Υπεζωκοτική συλλογή (15%)
- Εμπύημα (1%)
- Αιμόπτυση, πόνος και βήχας
- Πνευμονικό απόστημα
- Παραμονή ενεργού τμήματος βλάβης. Έχει αναφερθεί ότι το RFA επέφερε πλήρη νέκρωση της βλάβης στο 91% των όγκων με διάμετρο μέχρι 47 χιλ, ενώ αποτυχία καταγραφόταν όταν η εξάχνωση περίξ του όγκου δεν ήταν επαρκής, λόγω γειτνιάσεως

με μεγάλο αγγείο (διαμέτρου > 3 χιλ.). Όταν όμως RFA εφαρμόστηκε σε ανοικτή θωρακοτομή και εν συνεχεία διενεργήθηκε εκτομή του πάσχοντος τμήματος, η ιστοπαθολογική εξέταση κατέδειξε πλήρη νέκρωση των καρκινικών κυττάρων στο 38% των περιπτώσεων (36).

- Ενδοπνευμονική υποτροπή (38-47%) – Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς χρειάζονται επανάληψη ενώ ο ρυθμός πρόόδου της νόσου μετά από RFA είναι 35%, ειδικά δε στους όγκους > 3 εκ. η πρόοδος μπορεί να φτάσει μέχρι 75%. Μείζονες επιπλοκές παρατηρούνται στο 6%. Μέγεθος της μετάστασης > 3 εκ. και CEA > 5 ng/mL ένα μήνα μετά το RFA θεωρούνται παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένο διάστημα ελεύθερο πρόόδου της νόσου (37, 38).

Για τους λόγους αυτούς, η συγκεκριμένη μέθοδος πρέπει να περιορίζεται σε παρηγορικές ενδείξεις και μόνο, ενώ οι ασθενείς που εκπληρώνουν τις προϋποθέσεις (ογκολογικά και ιατρικά) για θεραπευτική εκτομή, πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση της παθολογίας τους (39).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, et al. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(4): 495-503.
2. Berger AC. Introduction: Role of surgery in the diagnosis and management of metastatic cancer. *Sem Oncol* 2008; 35: 98-99.
3. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 85: 129-146.
4. Quiros RM, Scott WJ. Surgical treatment of metastatic disease to the lung. *Sem Oncol* 2008; 35: 134-146.
5. Crow J, Slavin G, Kreel L. Pulmonary metastasis: a pathologic and radiologic study. *Cancer* 1981; 47: 2595-2602.
6. Pastorino U, Buyse M, Friedel G. Long term results of pulmonary metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.
7. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001; 119: 1069-1072.
8. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-1406.
9. Reddy RH, Kumar B, Shah R, et al. Staged pulmonary and hepatic metastasectomy in colorectal cancer--is it worth it? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 151-154.
10. Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1007-1013.
11. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 203-210.
12. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, et al. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 238-244.
13. Kawano D, Takeo S, Tsukamoto S, et al. Prediction of the prognosis and surgical indications for pulmonary metastectomy from colorectal carcinoma in patients with combined hepatic metastases. *Lung Cancer* 2012; 75(2): 209-212.

14. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(9): 786-790.
15. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 278-282.
16. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg*. 2011; 202: 419-426.
17. Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Study Group for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 2012 Oct 20 [Epub ahead of print]
18. Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic Factors after Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Cancer and Rationale for Determining Surgical Indications: A Retrospective Analysis. *Ann Surg* 2012 Sep 21 [Epub ahead of print]
19. Marín C, Robles R, López Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(1): 43-50.
20. Le Pimpec Barthes F, Fabre-Guillevin E, Foucault C, et al [Lung metastasis surgery, yesterday and now]. *Rev Mal Respir*. 2011; 28(9): 1146-1154.
21. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(6): 1802-1809.
22. Hawkes EA, Ladas G, Cunningham D, et al. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases. *BMC Cancer*. 2012; 12(1): 326 [Epub ahead of print].
23. Poullis M, Littler J, Gosney J. Biology of colorectal pulmonary metastasis: implications for surgical resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 14(2): 140-2.
24. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk Factors for Survival after Lung Metastasectomy in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2012 Oct 28 [Epub ahead of print].
25. Brunelli A (Ed) & Ferguson MK (Consulting Ed). Preoperative evaluation of lung resection candidates. *Thorac Surg Clin* Feb 2008; 18 (1): 1-118.
26. Grunenwald D. Surgery of lung metastasis for colorectal cancer : how far can we push the limits ? Proceedings of the Postgraduate Course, 15TH European Conference on General Thoracic Surgery, European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), 3 June 2007, Leuven, Belgium, p.9-11.
27. Fernández E, Molins L, Fibla JJ, et al. Simultaneous bilateral posterior thoracotomy with the patient in the prone position for resection of bilateral posterior lung metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(4): 437-439.
28. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 213-217.
29. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Is finger palpation at operation indispensable for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1680-1684.
30. Chao YK, Chang HC, Wu YC, et al. Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy -a case- matched study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 60(6): 398-404.

31. Daniel TM. A proposed diagnostic approach to the patient with the subcentimeter pulmonary nodule: techniques that facilitate video-assisted thoracic surgery excision. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Summer; 17(2): 115-122.
32. Akiba T, Marushima H, Kamiya N, et al. Thoracoscopic surgery for pulmonary metastases after chemotherapy using a tailor-made virtual lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(6): 413-417.
33. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg*. 2012; 94(6): 1796-1800.
34. Friedel G. Lung metastasis resections: surgical and technological aspects. Proceedings of the Postgraduate Course, 15TH European Conference on General Thoracic Surgery, European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), 3 June 2007, Leuven, Belgium, p.16.
35. Petre EN, Jia X, Thornton RH, et al. Treatment of Pulmonary Colorectal Metastases by Radiofrequency Ablation. *Clin Colorectal Cancer*. 2012 Sep 28. pii: S1533-0028(12)00104-1. doi: 10.1016/j.clcc.2012.07.003. [Epub ahead of print].
36. Schneider T, Reuss D, Warth A, et al. The efficacy of bipolar and multipolar radiofrequency ablation of lung neoplasms - results of an ablate and resect study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(6): 968-973.
37. Yan TD, King J, Sjarif A, et al. Treatment failure after percutaneous radiofrequency ablation for nonsurgical candidates with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(5): 1718-1726.
38. von Meyenfeldt EM, Prevoo W, Peyrot D, et al. Local progression after radiofrequency ablation for pulmonary metastases. *Cancer* 2011; 117(16): 3781-3787.
39. Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(10): 1825-1829.

Η αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου: Διαδερμική κατάλυση των ηπατικών μεταστάσεων με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation)

Δ. Έξαρχος¹, Ι. Ματσίρας², Φ. Λαζαριώτη², Γ. Τσούκαλος², Β. Νταλαπέρα³

¹ Διευθυντής ΕΣΥ, Τμήμα Αξονικού-Μαγνητικού Τομογράφου & PET/CT,

² Ειδ. Ακτινολόγος, ³ Προϊσταμένη Νοσηλεύτρια,

Τμήμα Αξονικού-Μαγνητικού Τομογράφου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτρης Έξαρχος

Τηλ.: 2132041842

E-mail: jimexarhos@yahoo.com

Περίληψη

Οι ηπατικές μεταστάσεις του παχέος εντέρου είναι συχνές, ειδικά σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η κατάλυση με ραδιοσυχνότητες των ηπατικών μεταστάσεων είναι μια νέα θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων η οποία έχει χαμηλή θνησιμότητα και θνητότητα. Ο συνδυασμός νεότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων με ταυτόχρονη κατάλυση των ηπατικών μεταστάσεων με ραδιοσυχνότητες δείχνει να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Γίνεται αναφορά στις ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου των ραδιοσυχνοτήτων, τις επιπλοκές και την τεχνική. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 533-536, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ηπατικές μεταστάσεις, παχύ έντερο, κατάλυση, ραδιοσυχνότητες

Το ήπαρ είναι το όργανο όπου εντοπίζονται στο σώμα πιο συχνά οι μεταστάσεις του παχέος εντέρου. Δυστυχώς η πλειοψηφία των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση είναι σε προχωρημένο στάδιο (IV) της νόσου και δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων. Υπάρχουν εναλλακτικοί θεραπευτικοί τρόποι αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων όπως η διαδερμική κατάλυση αυτών με ραδιοσυχνότητες (1,2).

Οι διαδερμική κατάλυση των μεταστάσεων σε συνδυασμό με νέα χημειοθεραπευτικά σχήματα φαίνεται ότι αυξάνει την διάρκεια ζωής αυτών των ασθενών συγκριτικά με τα αποτελέσματα ασθενών οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε τέτοιους χειρισμούς, τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά (3). Επιπρόσθετα η χρήση των ραδιοσυχνοτήτων σε συνδυασμό με ενδοαρτηριακό χημειοεμβολισμό των μεταστάσεων σε πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αυξάνει την επιβίωση ασθενών με ανεγχείρητες μεταστατικές εστίες στο ήπαρ. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο. Η χρήση των ραδιοσυχνοτήτων θα έχει καθοριστικό ρόλο σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία όσο βελτιώνονται τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και συνεχίζεται τεχνολογικά η εξέλιξη των ραδιοσυχνοτήτων (4).

Ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου εμφανίζουν ηπατικές μεταστάσεις σε ποσοστό περίπου 50% σύγχρονα ή μετά την αρχική διάγνωση στα πρώτα δύο έτη. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων (διαδερμική έγχυση αλκοόλης (PEI), κρυστοθεραπεία (CTA), κατάλυση με μικροκύματα (MA), irreversible electroporation ablation και εκλεκτική εσωτερική θεραπεία με ραδόνιο (SIRT).

Την τελευταία δεκαετία η μέθοδος της εξάχνωσης των ηπατικών μεταστάσεων με ραδιοκύματα έχει ξεπεράσει τις άλλες μεθόδους λόγω της χαμηλής θνητότητας, νοσηρότητας, την ασφάλεια της μεθόδου και την γενική αποδοχή της από τους ασθενείς (1). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ανεγχειρητων ασθενών είναι 12 μήνες, η κατάλυση των ηπατικών μεταστάσεων με ραδιοσυχνότητες αυξάνει τον μέσο χρόνο επιβίωσης στους 36 μήνες (2).

Οι μεγαλύτερες μελέτες έχουν γίνει σε ασθενείς με ηπατικές και μόνο μεταστάσεις, liver-only disease, οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική επέμβαση ή διεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μερική ηπατεκτομή (3).

Υπάρχουν διάφορες βελόνες στη διάθεση μας για διαδερμική κατάλυση των ηπατικών μεταστάσεων, όλες λειτουργούν κατά τον ίδιο τρόπο μεταδίδοντας θερμότητα στις άκρες τους.

Παράγοντες που επηρεάζουν την επιτυχία της παρέμβασης:

1. Θέση εστίας-Όταν βρίσκεται κοντά σε μεγάλο αγγείο, η απώλεια της θερμοκρασίας μέσο του αγγείου δεν επιτρέπει την πλήρη εξάχνωση (heat sinking).
2. Το κίρρωτικό ήπαρ δεν επιτρέπει την απώλεια της θερμοκρασίας από την εστία. Αυτή η μόνωση επιτρέπει την καλύτερη εξάχνωση της εστίας.
3. Μέγεθος εστιών-Είναι ο παράγοντας που θεωρείται ο πιο καθοριστικός. Εστίες < 2,5 εκ μπορεί να εξαχνωθούν στο 90% των περιπτώσεων, εστίες 2,5-3,5 εκ εξαχνώνονται στο 70-90% των περιπτώσεων. Εστίες 3,5-5 εκ εξαχνώνονται στο 50-70% των περιπτώσεων και εστίες > 5 εκ εξαχνώνονται στο 50% των περιπτώσεων.
4. Σωστή επιλογή των ασθενών

Επιλογή ασθενών:

1. Ασθενείς οι οποίοι δεν θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή σε νέες εστίες μετά από επέμβαση, με λιγότερες από 5 εστίες στο ήπαρ και με διαστάσεις < 5εκ.
2. Ασθενείς με μία εστία > 5εκ η οποία αυξάνεται σταδιακά σε μέγεθος ή διότι προκαλεί χωροκατακτητικά φαινόμενα.
3. Οι ηπατικές εστίες πρέπει να έχουν σαφή όρια, να είναι προσπελάσιμες και μακριά από την χοληδόχο κύστη.

Προετοιμασία Ασθενών:

1. Πλήρης αιματολογικός έλεγχος.
2. Επεξήγηση της διαδικασίας που αφορούν στα αποτελέσματα και πιθανές επιπλοκές.
3. Συγκατάθεση ασθενούς.
4. Η απεικόνιση για την χαρτογράφηση των εστιών (CT,MRI) πρέπει να είναι των τελευταίων 10 ημερών.
5. Προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με αποστήματα ή ιστορικό απόστηματος του ήπατος ή μετά από χολοπεπτικές επεμβάσεις, (iv piperacillin/tazobactan ή cefotetan με iv metronidazole).
6. Per-os Lexotanil 3mg μία ώρα πριν την παρέμβαση.
7. IM Pethidine (1amp) στον αξονικό τομογράφο. Σε πολλά κέντρα στο εξωτερικό η παρέμβαση γίνεται υπό γενική αναισθησία στον αξονικό τομογράφο.

Η απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την διαδερμική κατάλυση είναι η αξονική τομογραφία. Μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου με τα νεότερα μηχανήματα είναι η ακτινοσκόπηση η οποία επιτρέπει την προσέγγιση εστιών σε δύσκολα σημεία όπως είναι η υποδιαφραγματική μοίρα του ήπατος, σε εστίες που βρίσκονται κοντά σε μεγάλα αγγεία ή την χοληδόχο κύστη, σε εστίες που βρίσκονται βαθιά στο ηπατικό παρέγχυμα, σε μη συνεργάσιμους ασθενείς και τέλος σε μικρές εστίες. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι οι μικρές εστίες που απεικονίζονται μόνο μετά από ΕΦ έγχυση σκιαγραφικού και οι οποίες δεν απεικονίζονται μετά

την έλευση του σκιαγραφικού (Εικόνα 1). Ο συνδυασμός υπερηχοτομογραφίας και αξονικού τομογράφου είναι ιδανικός σ'αυτές τις περιπτώσεις.

Οδηγίες μετά από την Διαδερμική Κατάλυση

Οι περισσότερες παρεμβάσεις μπορεί να γίνουν « άνευ κλίνης ». Η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων επιβάλλεται για τις επόμενες 6-8 ώρες. Η αντιμετώπιση του άλγους γίνεται ανάλογα με την περίπτωση. Σε περίπτωση που η βελόνα διαπέρασε πνεύμονα κατά την παρέμβαση χωρίς την δημιουργία πνευμοθώρακα η λήψη ακτινογραφίας θώρακος συνιστάται πριν δοθεί εξιτήριο. Η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικού συνιστάται για μια εβδομάδα μετά την παρέμβαση.

Περίπου το 30% των ασθενών παρουσιάζουν συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης μερικές ημέρες μετά την διαδερμική κατάλυση με πυρετό, και καταβολή, "post ablation syndrome". Σε περίπτωση που ο πυρετός έχει διάρκεια > 10 ημέρες πρέπει να γίνει έλεγχος για ύπαρξη αποστήματος, υπεζωκοτικής συλλογής, πνευμονίας ή και ατελεκτασίας πνευμονικού λοβού (5).

Επιπλοκές

Ο Livraghi και συν έχουν δημοσιεύσει την μεγαλύτερη μελέτη με διαδερμική κατάλυση ηπατικών μεταστάσεων σε 2320 ασθενείς που αφορούσαν σε 3554 ηπατικές εστίες. Αναφέρει 6 θανάτους (0,3%) και 50 σοβαρές επιπλοκές όπως την ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, αιμάτωμα ήπατος, τρώση εντερικής έλικας και διασπορά ενδοπεριτοναϊκή (4). Η ομάδα των ακτινολόγων που διενεργεί τη διαδερμική κατάλυση πρέπει να μπορεί να αντιμετωπίσει έναν πνευμοθώρακα ο οποίος μπορεί να δημιουργηθεί πριν ξεκινήσει η εξάχνωση και να παροχετεύσει ένα απόστημα ήπατος ως όψιμη επιπλοκή.

Αναφερόμενες επιπλοκές στην βιβλιογραφία είναι:

1. Αιμορραγία. Αυξημένο κίνδυνο έχουν κιρρωτικοί ασθενείς και οι υποκάψιες εστίες. Το μεγαλύτερο μέγεθος της βελόνας (14F) και ο αριθμός των παρακεντήσεων αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας.
2. Λοίμωξη. Ηπατικά αποστήματα μπορεί να δημιουργηθούν 3-6 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Παράγοντες κινδύνου είναι ο διαβήτης και μια χολοπεπτική αναστόμωση. Ασθενείς οι οποίοι θα υποβληθούν σε χημειοθεραπεία μετά την διαδερμική κατάλυση των μεταστάσεων χρήζουν απεικόνισης διότι η παρουσία λοιμογόνου εστίας μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία και καταπληξία.
3. Εγκαύματα από τα ηλεκτρόδια διασποράς (pads).
4. Χολοκυστίτιδα.
5. Διασπορά (seeding).
6. Έγκαιμα σε περιβάλλοντες ιστούς (χοληδόχο κύστη, διάφραγμα, παχύ έντερο) (5).

Απεικονιστική Παρακολούθηση

Σάρωση της άνω κοιλίας και πνευμονικών βάσεων μετά την παρέμβαση. Παρακολούθηση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία έναν μήνα μετά την διαδερμική κατάλυση και κάθε 3 μήνες. Νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι η μέθοδος της ποζιτρονικής αξονικής τομογραφίας (PET/CT) είναι η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση του αποτελέσματος και παρακολούθηση αυτών των ασθενών (6).



Εικόνα 1. RF ablation μονήρους ηπατικής μετάστασης (βέλος). Προσπέλαση από δεξιό κάτω πνευμονικό λοβό. Χρησιμοποιήθηκε βελόνα άγκιστρου 14F, RITA Medical Systems.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Higgins H, Berger D. RFA for Liver Tumors: Does it really work? *The Oncologist* 2006;11(7):801-808.
2. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997;202:205-210.
3. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.
4. Ahmed M, Goldberg SN. Combination radiofrequency thermal ablation and adjuvant IV liposomal doxorubicin increases tissue coagulation and intratumoural drug accumulation. *Int J Hypothermia* 2004;20:781-802.
5. Hong K, Georgiades C. *Percutaneous Tumor Ablation: Strategies and Techniques*. Thieme Medical Publishers, Inc, NY, NY, 2011.
6. Barker D, Zagoria R, Morton K. Evaluation of Liver Metastases After Radiofrequency Ablation: Utility of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT. *AJR* April 2005;4:1096-1102.

Η Αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου: Ο ρόλος του ενδοσκοπίου

N. A. Ράπτης

Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6976819043

E-mail: elkeim@hotmail.com

Περίληψη

Η παρουσία κακοήθειας αποτελεί τη συνηθέστερη απόφραξη του παχέος εντέρου. Για την αντιμετώπιση της απόφραξης αυτής, εκτός από την χειρουργική παρέμβαση, σημαντική είναι τα τελευταία χρόνια και η ενδοσκοπική αντιμετώπιση με τη χρήση ενδοπροθέσεων (stents). Μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή της μεθόδου stent, ωφελεί στην αναβολή της χειρουργικής επέμβασης επιτυγχάνοντας έτσι μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας. Το υλικό κατασκευής των ενδοπροθέσεων ποικίλλει (ανοξείδωτο ασάλλι, κράματα νικελίου, τιτανίου, πλαστικά κ.α.). Κυριότερη επιπλοκή εφαρμογής της μεθόδου αποτελεί η διάτρηση εντέρου. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση με την τοποθέτηση stent στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τείνει να αποτελεί την πρώτη επιλογή αντιμετώπισης είτε ως μέθοδος αποσυμφόρησης του εντερικού αυλού στην οξεία απόφραξη, είτε ως παρηγορητική θεραπεία σε περιπτώσεις ανεγχείρητου καρκίνου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 537-543, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: καρκίνος παχέος εντέρου, stents, διάτρηση εντέρου, ενδοσκόπηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοσκοπική μέθοδος αντιμετώπισης της κακοήθους αιτιολογίας εντερικής απόφραξης, με τη χρήση των αυτοδιατεινόμενων μεταλλικών ενδοπροθέσεων (stents), έχει υιοθετηθεί και εφαρμόζεται ως εναλλακτικός τρόπος αντιμετώπισης από τη χειρουργική επέμβαση. Η απόφραξη του παχέος εντέρου στο 85% των περιπτώσεων προκαλείται από την παρουσία μιας κακοήθειας, ενώ σε ένα ποσοστό 10% έως 30% οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου προσέρχονται στα επείγοντα με εικόνα αποφρακτικού ειλεού (1-3). Η χειρουργική επέμβαση αποτελούσε το μοναδικό τρόπο αντιμετώπισης αυτών των ασθενών, όμως στις τελευταίες δύο δεκαετίες, με την πρόοδο της επιστήμης και τη βοήθεια της τεχνολογίας σε ένα ποσοστό που προσεγγίζει το 30% αυτών των ασθενών η ενδοσκοπική αντιμετώπιση μπορεί να αποτελέσει την πρώτη επιλογή.

Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση ως προσωρινή παρέμβαση μπορεί να δώσει παράταση χρόνου σε περιπτώσεις ανάγκης σταθεροποίησης και βελτίωσης της γενικής κατάστασης του ασθενούς, ώστε να είναι η ακολουθούσα εκλεκτική χειρουργική επέμβαση περισσότερο ασφαλής. Επίσης η μέθοδος αυτή μπορεί να αποτελέσει την παρηγορητική θεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο παχέος εντέρου με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.

Η επιτυχής τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης υπολογίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% (4), εξίσου υψηλό είναι και το ποσοστό βελτίωσης της κλινικής εικόνας το οποίο αγγίζει το 90%. Αξίζει να

αναφερθεί ότι τα stents που χρησιμοποιούνται σήμερα μπορεί να εισαχθούν από το κανάλι εργασίας του κολονοσκοπίου και να τοποθετηθούν με μεγάλη ακρίβεια.

Η χειρουργική αντιμετώπιση της οξείας εντερικής απόφραξης στις περιπτώσεις αποφρακτικού ειλεού είχε νοσηρότητα 10% έως 36% και θνησιμότητα 6% έως 30% (5). Η ανάγκη εξεύρεσης μιας άλλης λύσης οδήγησαν τον Dohmoto (6) και τους συνεργάτες του στη σκέψη ανεύρεσης μιας εναλλακτικής αντιμετώπισης όπως την τοποθέτηση μιας ενδοπρόθεσης. Με την υλοποίηση της μεθόδου και τη δυνατότητα αναβολής της χειρουργικής αντιμετώπισης το ποσοστό θνησιμότητας μειώθηκε σε 0,6% έως 6% (7).

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

Μετά την επιτυχή προσέγγιση της στένωσης-απόφραξης με το επεμβατικό κολονοσκόπιο και εφόσον έχει προηγηθεί η απεικόνιση και αναγνώριση της θέσεως και της έκτασης της βλάβης, προωθείται με διάφορους χειρισμούς μέσω του ενδοσκοπίου ένας οδηγός μέσα στη στένωση την οποία υπερκερνά. Προτιμούνται οι υδρόφιλοι οδηγοί σε σχέση με τους οδηγούς από Teflon λόγω της ιδιότητας των πρώτων να διαπερνούν ευχερέστερα τις στενώσεις. Πάνω από τον οδηγό που έχει εισαχθεί στη στένωση περνά η ενδοπρόθεση με το σύστημα απελευθέρωσης. Τα άκρα της ενδοπρόθεσης είναι σηματοδοτημένα με ορατά και ακτινοδιαπερατά σημεία για να γίνεται σαφής η θέση της τόσο με το ενδοσκόπιο όσο και ακτινολογικά. Ακολούθως η ενδοπρόθεση απελευθερώνεται βραδέως κάτω από τη συνεχή επιτήρηση του ενδοσκοπίου.

Ως επιτυχία της συγκεκριμένης τεχνικής θεωρείται:

- Η έκπτυξη της ενδοπρόθεσης και
- Η υπερκάλυψη της στένωσης-απόφραξης από τα άκρα της ενδοπρόθεσης και η αποφυγή του εγκλωβισμού αυτής εντός της βλάβης.

Η επιτυχία της τεχνικής, τοποθέτηση και έκπτυξη του stent, σε ανάλυση 96 μελετών κυμαίνεται στο 94% (4).

Οι ενδοπροθέσεις είναι κυλινδρικά πλέγματα διαφόρου μήκους, διαμέτρου και σύστασης που κατασκευάζονται από διάφορα υλικά και κράματα. Τα πλέγματα των μεταλλικών αυτοδιατεινόμενων διαθέσιμων ενδοπροθέσεων είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο ατσάλι (Z-stent), από κράματα νικελίου και τιτανίου (κράμα νιτινόλης), από κράματα νικελίου, κοβαλτίου και χρωμίου και κράματα αλουμινίου. Τα μεταλλικά αυτά κράματα εξασφαλίζουν ευκαμψία ώστε να είναι δυνατή η χρήση τους στις καμπές του εντέρου, είναι ανθεκτικά στις διαβρώσεις των βιολογικών υγρών και η ακτινική τους τάση επιτρέπει τον περισταλτισμό του εντέρου. Σήμερα είναι διαθέσιμες ενδοπροθέσεις με ή χωρίς επικάλυψη. Οι μεταλλικές αυτοδιατεινόμενες ενδοπροθέσεις, με ή χωρίς επικάλυψη, έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα επικαλυμμένα stents έχουν το πλεονέκτημα της μη εισόδου του όγκου στον αυλό του εντέρου δια μέσου των πλεγμάτων αλλά και το μειονέκτημα της μετακίνησης αυτών από την αρχική τους θέση και της εμφάνισης μεγαλύτερης δυσχέρειας ευκαμψίας. Με την εξέλιξη της βιοιατρικής τεχνολογίας οι βελτιώσεις των μεταλλικών αυτοδιατεινόμενων ενδοπροθέσεων συνεχίζονται τόσο όσον αφορά το υλικό όσο και τις μεμβράνες επικάλυψης, οι οποίες εμποτίζονται ή επικαλύπτονται με βραδείας απελευθέρωσης χημικές ουσίες, οι οποίες προκαλούν αναστολή της ενδοαυλικής ανάπτυξης του όγκου. Τα χωρίς επικάλυψη stents καθλώνονται ευκολότερα, δε μετακινούνται, είναι πιο εύκαμπτα και γενικώς πιο εύχρηστα. Αναφέρονται ως τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα stents στις στενώσεις – αποφράξεις του εντέρου. Βέβαια σε απώτερο χρόνο τυχόν προκύπτουσα ενδοαυλική ανάπτυξη του όγκου στα

μεταλλικά αυτοδιατεινόμενα stents χωρίς επικάλυψη, δημιουργούμενη από πίεση ή διήθηση του όγκου, μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοαυλική καταστροφή με Y.A (laser), με πολυποκτόμο ή με άλλη μέθοδο της εφαρμοζόμενης κβαντικής φυσικής. Επανασυραγγοποίηση ή τοποθέτηση δεύτερου stent (8) μπορεί να γίνει προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτή η επιπλοκή.

Τέλος αναφέρουμε την ύπαρξη των πλαστικών ενδοπροθέσεων καθώς επίσης και των βιοδιασπώμενων. Οι τελευταίες κατασκευάζονται από μονοκλωνικά πολυγαλακτικά οξέα αλλά η χρήση τους στο παχύ έντερο είναι ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο, ενώ έχουν δοκιμαστεί επιτυχώς τόσο στον οισοφάγο όσο και στον χολιδόχο πόρο. Η ακτινική δύναμη έκπτυξης προσεγγίζει αυτή των εμπορικά διαθέσιμων μεταλλικών ενδοπροθέσεων και λόγω της ιδιότητάς τους να απορροφώνται δε χρειάζεται να αφαιρεθούν.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Κύρια ένδειξη και μέθοδος επιλογής της τοποθέτησης ενδοπρόθεσης (stent) θεωρείται η αποσυμφόρηση του αποφραγμένου εντέρου. Η μέθοδος χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οξεία απόφραξη του εντέρου προκειμένου να αποφευχθεί μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση και να πραγματοποιηθεί μια εκλεκτική επέμβαση σε δεύτερο χρόνο με καλύτερες συνθήκες. Η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης επίσης έχει θέση ως παρηγορητική θεραπεία σε ανεγχείρητο νεόπλασμα παχέος εντέρου πρωτοδιαγνωσθέν ή υποτροπιάζον. Αυτονόητη θεωρείται και η πρόταση τοποθέτησης stent σε περιπτώσεις άρνησης χειρουργικής επέμβασης από τον ασθενή. Η μέθοδος εφαρμόζεται επίσης και σε περιπτώσεις πρωτοπαθών ή μεταστατικών νεοπλασμάτων προερχομένων από άλλα όργανα που προκαλούν εντερική απόφραξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις η δημιουργία προσωρινής ή μόνιμης κολοστομίας είναι δυνατόν να αποφευχθεί. Σε περιπτώσεις συριγγίων εντεροκολπικών ή εντεροκυστικών επί εδάφους πυελικού καρκίνου η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης έχει ένδειξη αν και η μέθοδος απαιτεί μεγαλύτερη τεκμηρίωση.

Δύσκολη είναι η απόφαση τοποθέτησης ενδοπροθέσεων σε περιπτώσεις μετακτινικής ή μετεγχειρητικής στένωσης και σε περιπτώσεις πολλαπλών στενώσεων του εντέρου.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι αντενδείξεις της τοποθέτησης ενδοπρόθεσης παχέος εντέρου περιλαμβάνουν:

- Την υπόνοια διατρήσεως ή την διάτρηση
- Την υπόνοια εντερικής ισχαιμίας ή νέκρωσης του εντέρου
- Τις πολλαπλές θέσεις απόφραξης (σχετική αντένδειξη), καθώς επίσης
- Τις γενικές αντενδείξεις ενδοσκόπησης (8)

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές από την τοποθέτηση stents διαιρούνται σε σοβαρές και ήπιες. Οι ήπιες συνήθως δεν απαιτούν παρεμβατικές ιατρικές πράξεις παρά μόνο συνήθη υποστηρικτικά μέσα. Αντίθετα οι σοβαρές επιπλοκές καθιστούν αναγκαία ή την χειρουργική επέμβαση ή την επανενδοσκόπηση. Η πλέον σοβαρή επιπλοκή είναι η διάτρηση, η οποία μπορεί να συμβεί πρώιμα ή όψιμα και χρήζει άμεσης χειρουργικής αντιμετώπισης. Το ποσοστό πιθανότητας διάτρησης

κυμαίνεται στο 3,76%. Η πρώιμη διάτρηση σχετίζεται με προηγηθείσα διαστολή της στένωσης, πράξη η οποία σήμερα δε συνιστάται ή σχετίζεται με διάνοιξη του αυλού με τη χρήση laser. Μία μη επιμελής χρήση συρμάτινου οδηγού είναι δυνατόν να γίνει αιτία διάτρησης. Η όψιμη διάτρηση είναι δυνατόν να εμφανιστεί ακόμα και σε διάστημα δύο μηνών και προκαλείται από νέκρωση της βλάβης λόγω πίεσης ή διάβρωση αυτής από το stent. Παλαιότερα η αιμορραγία αποτελούσε σοβαρή επιπλοκή, σήμερα όμως κατατάσσεται στις ήπιες επιπλοκές. Προκαλείται από ευθρυπτότητα του όγκου ή από νέκρωση αυτού λόγω πίεσης ή διάβρωσης από την ενδοπρόθεση (9). Η μετανάστευση του stent αποτελεί και αυτή σοβαρή επιπλοκή. Σε μια μελέτη 1349 ασθενών παρατηρήθηκε σε ποσοστό 11,81%. Στα 2/3 των ασθενών συνέβη την πρώτη εβδομάδα και στο υπόλοιπο 1/3 αργότερα. Σήμερα με τη βελτίωση των ενδοπροθέσεων το ανωτέρω ποσοστό έχει μια σαφή μείωση. Απόφραξη της ενδοπρόθεσης παρατηρήθηκε στην ίδια εργασία σε ένα ποσοστό 7,34% των ασθενών με μέσο όρο 24 εβδομάδες (1 έως 52 εβδομάδες) από την ημέρα της τοποθέτησης. Η κύρια αιτία είναι η διείσδυση του όγκου διαμέσω του πλέγματος ή σπανιότερα αίτια μπορεί να είναι η ενσφήνωση κοπράνων, η πρόπτωση του βλεννογόνου, ή μετανάστευση της ενδοπρόθεσης ή η ανάπτυξη όγκου στα άκρα αυτής. Η αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με επανασυρραγγοποίηση με τη βοήθεια θερμοκαυστήρα ή laser ή με τοποθέτηση νέας ενδοπρόθεσης. Τέλος η ενσφήνωση κοπράνων αντιμετωπίζεται με πλύσεις και κατάλληλη διαιτητική αγωγή (4).

Στις ελάχιστον επιπλοκές αναφέρονται επίσης ο πόνος, ο τεινισμός και η ακράτεια κοπράνων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στην οξεία απόφραξη του παχέος εντέρου, σε ασθενείς με νεόπλασμα πρωτοδιαγνωσθέν ή υποτροπιάζον, αλλά και ως παρηγορητική μέθοδος θεραπείας σε ανεγχείρητο νεόπλασμα αποτελεί σήμερα εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης σε σχέση με την επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Ως επιλογή η χρήση ενδοπρόθεσης στις δύο αυτές συγκρινόμενες δυνατότητες αντιμετώπισης, τοποθέτησης stent ή άμεσης κολοστομίας, σε ένα ποσοστό ειδικών περιπτώσεων, δύναται να θεωρηθεί και ως επιλογή πρώτης γραμμής.

Η ενδοσκοπική αυτή μέθοδος κερδίζει συνεχώς έδαφος, σύμφωνα με συγκριτικές μελέτες, όσον αφορά την αντιμετώπιση της οξείας απόφραξης του παχέος εντέρου, ή την παρηγορητική θεραπεία του ανεγχείρητου καρκίνου και μπορεί να αποτελέσει τη γέφυρα εξασφαλίζοντας χρόνο, αυξάνοντας τα ποσοστά επιτυχίας μιας επακολουθούσας εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης.

Στο μεσοδιάστημα μεταξύ της τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης και της χειρουργικής επέμβασης δίνεται ο χρόνος σημαντικής βελτίωσης της γενικής κατάστασης του ασθενούς και η δυνατότητα πραγματοποίησης ολικής κολονοσκόπησης για έλεγχο κεντρικότερης βλάβης του εντέρου, ή την διαπίστωση άλλων βλαβών και αντιμετώπιση αυτών.

Δε μπορεί να παραβλεφθεί η χρησιμότητα της μεθόδου εφαρμογής stent σε ανεγχείρητο καρκίνο του παχέος εντέρου ως παρηγορητική θεραπεία. Υπ' όψιν πρέπει να ληφθεί το γεγονός, ότι η μέση επιβίωση ανεγχείρητου καρκίνου με υποτροπή και απομεμακρυσμένες μεταστάσεις, είναι ως επί το πλείστον έως πέντε μήνες. Η παρηγορητική τοποθέτηση stent στις εν λόγω περιπτώσεις εξασφαλίζει βατότητα του εντερικού αυλού σε ποσοστό 91% για περίπου έξι μήνες.

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί η χρησιμότητα της μεθόδου εφαρμογής της σε περιπτώσεις πρωτοπαθών ετέρων νεοπλασμάτων της πυέλου, όπως επί παραδείγματι προστάτη μήτρας και μεταστατικής νόσου από άλλα όργανα, μέχρις ότου επιτευχθεί η κύρια αντιμετώπισή τους, καθώς

επίσης και η εφαρμογή σε περιπτώσεις συριγγίων (εντεροκυστικών, εντεροκολπικών) που δημιουργούνται σε έδαφος πυελικών καρκίνων.

Η τεχνική και κλινική επιτυχία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της τοποθέτησης των αυτοδιατεινόμενων μεταλλικών ενδοπροθέσεων στον ανεγχείρητο καρκίνο του παχέος εντέρου, θεωρείται η αποσυμφόρηση του εντέρου σε χρονικό διάστημα 96 ωρών και η βελτίωση της κλινικής εικόνας χωρίς χειρουργική επέμβαση.

Τα αποτελέσματα από συγκριτικές μελέτες όσον αφορά την αντιμετώπιση του ανεγχείρητου καρκίνου δείχνουν ότι η τοποθέτηση stent υπερέρχει.

Σε γενόμενη εργασία του J. Jiménez-Pérez (10) και των συνεργατών του το 2011, μελετήθηκαν 182 ασθενείς με αποφρακτικό νεόπλασμα, που εντοπιζόταν στο αριστερό κόλον 85%, στο ορθό 11% και στη σπληνική καμπή 4%. Από αυτούς το 86% είχε εντοπισμένο όγκο χωρίς μεταστάσεις. Η επιτυχία ενδοσκοπικής τοποθέτησης stent ήταν σε ποσοστό 98% και η κλινική επιτυχία είχε ποσοστό 94%. Εκλεκτική χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε σε 150 ασθενείς και επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε 7 ασθενείς για αποκατάσταση επιπλοκών. Το συνολικό ποσοστό των επιπλοκών ήταν 7,8% και περιελάμβανε τη διάτρηση σε ποσοστό 3%, τη μετανάστευση του stent σε ποσοστό 1,2%, την αιμορραγία σε ποσοστό 0,6%, την επιμένουσα εντερική απόφραξη σε ποσοστό 1,8% και την απόφραξη του stent λόγω ενσφήνωσης κοπράνων σε ποσοστό 1,2%. Ένας ασθενής πέθανε από επιπλοκές οι οποίες σχετίζονταν με τη χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση της διατήρησης. Συμπερασματικά η μελέτη αυτή κατέληξε στο ότι η τοποθέτηση αυτοδιατεινόμενων stents στο παχύ έντερο είναι μια αποτελεσματική μέθοδος με αποδεκτό ποσοστό επιπλοκών, σε ασθενείς με οξεία κακοήγη απόφραξη του παχέος εντέρου και επιτρέπει μια επιλεκτική χειρουργική επέμβαση εκτομής του όγκου.

Η συνεχιζόμενη τεχνολογική εξέλιξη, η εμπειρία των ενδοσκόπων και ο όλος σχεδιασμός της τοποθέτησης ενδοπρόθεσης παχέος εντέρου περιόρισαν τις επιπλοκές και πολλές μείζονες επιπλοκές τις κατέστησαν ελάσσονες. Επιπλοκές όπως εντερορραγία, ορθοπρωκτικό άλγος, τεινισμός, ακράτεια και κοπρόσταση θεωρούνται σήμερα σπάνιες και ελάσσονες σημασίας.

Καθορίστηκε ότι οι ψηλαφικοί όγκοι με δακτυλική ψηλάφηση πρέπει να αντιμετωπίζονται με άλλες μεθόδους, πχ laser, πολυπεκτομή, ακτινοθεραπεία ακόμα και χημειοθεραπεία. Τα 5 εκατοστά θεωρούνται η ελάχιστη απόσταση από την οδοντωτή γραμμή ανάπτυξης του όγκου και τα 2 εκατοστά απόσταση αυτής από το περιφερικό άκρο της ενδοπρόθεσης. Ακόμα και η βασική της επιπλοκή, η διάτρηση, με την εξέλιξη της τεχνολογίας των ενδοσκοπίων, των stents και των οδηγών προσέλασης της βλάβης καθώς επίσης και της απόλυτης αντένδειξης πραγματοποίησης διαστολών πριν την τοποθέτηση του stent έχουν μειώσει το ποσοστό εμφάνισής της.

Η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης σε προοπτική μελέτη που έγινε στην Ισπανία, κατά την οποία συνέκριναν τις δύο επιλογές, πρόλαβε στο 94% των ασθενών μη απαραίτητες χειρουργικές επεμβάσεις. Μετά την τοποθέτηση παρατηρήθηκε υπερδιπλάσια πιθανότητα ριζικής αφαίρεσης του όγκου σε σχέση με την ομάδα που χειρουργήθηκε επειγόντως.

Ως κλινική αποτυχία της τοποθέτησης stent θεωρείται η κατάσταση εκείνη που οι ασθενείς δεν είχαν κλινική βελτίωση. Οι κλινικές αιτίες της αποτυχίας οφείλονταν στην κακή τοποθέτηση, στην ενσφήνωση κοπράνων και στην διάτρηση. Το ποσοστό αποτυχίας κυμαινόταν περίπου στο 5,8% στο ορθόσιγμοειδές, 4,3% στο αριστερό κόλον, ενώ το ποσοστό κεντρικότερα αυτών αυξανόταν.

Όσον αφορά τη θνησιμότητα, η συνολική θνησιμότητα είναι 0,5% έως 1% και αφορά κυρίως τη διάτρηση του παχέος εντέρου (4,11). Δεν πρέπει όμως να αγνοηθεί το γεγονός ότι το 90% της

ομάδας όπου έγιναν οι μελέτες, άνηκαν στην ομάδα της παρηγορητικής θεραπείας αρρώστων με προχωρημένο καρκίνο.

Όσον αφορά δε την πρόγνωση, σε μελέτη από το Τόκυο, ασθενείς με κακοήθεια που εξηρέθει χειρουργικά μετά από τοποθέτηση ή όχι stents, βρέθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην τριετή (50% προς 48%) και την πενταετή επιβίωση (44% προς 40%) μεταξύ των ασθενών που υπεβλήθησαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση συγκρινόμενη με αυτούς στους οποίους έγινε χρήση stents πριν την επέμβαση (12).

Όσον αφορά τη σχέση κόστους και αποτελεσμάτων δεν υπάρχουν αξιόλογα δεδομένα σχέσης μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και ενδοσκοπικής τοποθέτησης stent. Δεν υφίσταται διεθνής βιβλιογραφία καθότι κάθε χώρα έχει το δικό της σύστημα υγείας με διαφορετική οργάνωση και δικές του δυνατότητες. Εθνικές αναφορές π.χ. σε μια βρετανική μελέτη παρατηρήθηκε μείωση του κόστους κατά 50% στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε παρηγορητικά, ενώ στην ομάδα που ανέμεινε ριζικό χειρουργείο μόνο 12% (13). Σε ελληνική μελέτη του Δ. Ξινόπουλου (14) και των συνεργατών του βρέθηκε μια οριακή υπεροχή της ενδοσκοπικής αντιμετώπισης, σε σύγκριση με τη χειρουργική αντιμετώπιση που κυμαινόταν σε ποσοστό 6,9%. Δε μπορεί να αγνοηθεί στη σύγκριση ενδοσκοπικής θεραπείας και δημιουργίας κολοστομίας η ποιότητα ζωής και η ψυχική υγεία του ασθενούς, ως και το όφελος και η υπεροχή της ενδοσκοπικής μεθόδου που έχει να κάνει με τις λιγότερες ημέρες νοσηλείας στο χειρουργικό τμήμα ή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, τις λιγότερες χειρουργικές επεμβάσεις και τις λιγότερες αναφερόμενες επιπλοκές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση με την τοποθέτηση stent στον καρκίνο του παχέος εντέρου, είτε ως μέθοδος αποσυμφόρησης του εντερικού αυλού στην οξεία απόφραξη, εν αναμονή χειρουργικής επεμβάσεως, είτε ως παρηγορητική θεραπεία σε περιπτώσεις ανεγχείρητου καρκίνου και έχοντας τη συγκατάθεση του ασθενούς, πρέπει να συνιστάται ανεπιφύλακτα. Βέβαια πριν παρθεί η τελική απόφαση τοποθέτησης stent πρέπει να αξιολογηθούν κλινικοεργαστηριακοί παράμετροι και να έχει προσδιοριστεί το σημείο και η έκταση της βλάβης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstructions of the left colon. *Br J Surg* 1994;81:1270-1276.
2. Pommergaard HC, Vilmann P, Jakobsen HL, et al. A clinical evaluation of endoscopically placed self expanding metallic stents in patients with acute large bowel obstructions. *Scand J Surg* 2009;98:143-147.
3. Fan YB, Cheng YS, Chen NW et al. Clinical application of self expanding metallic stent in the management of acute left sided colorectal malignant obstruction. *World J Gastroenterol* 2006;12:755-759.
4. Shaji S, Johnson S, Georghegan T, et al. Pooled analysis of the efficacy and safety of self expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2051-2057.

5. Riedel S, Wiebelt H, Bergmann U, Hermanek P Jr. Postoperative complications and fatalities in surgical thera of colon carcinoma. Results of the German multicenter study by the colorectal carcinoma group. *Chirurg* 1995;66:597-606.
6. Dohmoto M. New method. Endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc Dig* 1991;3:1507-1512.
7. Mulcahy HE, Skelly MM, Hussain A, et al. Long – term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1996;83:707-710.
8. Dia T Simmons, Todd H Baron *Technology Insight : Enteral Stenting and New Technology Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(8):365-374.
9. Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructive primary left – sided colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:1429-1433.
10. J Jiménez – Pérez., MD, J. Casellas, MD, J. Garcia – Cano, MD et al. Colonic Stenting as a Bridge to Surgery in Malignant Large – Bowel Obstruction : A Report from Two Large Multinational Registries *Am J Gastroenterol* advance online publication, 15 November 2011;doi:10.1038/ajg.2011.360.
11. Khot UP, Lang W, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89:1096-1102.
12. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, et al. Long-term prognosis of preoperative bridge to syrgery expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer: comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum* 2003;46(suppl 10):S44-49.
13. Osman HS, Rashid HI, Sathananthan N, et al. The cost effectiveness of self expanding metal stents in the managment of malignant left – sided large bowel obstruction. *Colorectal Dis* 2000;2:31-35.
14. Xinopoulos D, Dimitropoulos D, Theodosopoulos T, et al. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost – effectiveness analysis. *Surg Endosc* 2004;18:421-426.

Σύνδρομο Εργασιακής εξουθένωσης Burnout Syndrome (B.U.S)

Η. Σιώρας

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας

Τηλ. 2132041466-7

E-mail: hsioras@yahoo.com

Περίληψη

Στη σύγχρονη εποχή η εργασιακή εξουθένωση είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις συνέπειες του παρατεταμένου στρες στην εργασία. Στο νέο εργασιακό περιβάλλον οι συνθήκες εργασίας χειροτερεύουν και ο αριθμός των προσβαλλομένων από το σύνδρομο αυξάνει. Οι υγειονομικοί προσβάλλονται περισσότερο από τους άλλους εργαζόμενους. Τα συμπτώματα του συνδρόμου είναι συναισθηματική εξουθένωση, έλλειψη ενδιαφέροντος για τη δουλειά, απογοήτευση, κατάθλιψη και οργανικά συμπτώματα. Εκτός από υποστηρικτικά μέτρα, περισσότερο ριζικές λύσεις απαιτούνται σε ότι αφορά στη βελτίωση των συνθηκών εργασίας, ώστε η εργασία να είναι πραγματικά χαρά της ζωής. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 544-552, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: εργασιακή εξουθένωση, συνθήκες εργασίας, υγειονομικοί.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος "burn out syndrome" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Freudenberger (1974) παρακολουθώντας, στη δεκαετία του '60, το προσωπικό μιας κλινικής αποτοξίνωσης. Το B.U.S είναι ψυχοσωματικό σύνδρομο, που έχει τρία κύρια χαρακτηριστικά:

- α. Συναισθηματική εξουθένωση – ισοπέδωση
- β. Αισθήματα αποπροσωποποίησης
- γ. Μειωμένη λειτουργικότητα, αποτελεσματικότητα στον επαγγελματικό τομέα σε συνδυασμό με νοητική κόπωση

Η αιτία του συνδρόμου είναι παρατεταμένο stress, κυρίως στην εργασία. Ειδικότερα τα τελευταία χρόνια, με την οικονομική κρίση, τις ιδιαίτερα ανταγωνιστικές σχέσεις στην εργασία και στην κοινωνία, τη μεγάλη αύξηση της ανεργίας, την πλήρη ελαστικοποίηση των εργασιακών σχέσεων, τη δουλειά «για ένα κομμάτι ψωμί» και την ολοένα αυξανόμενη επιδείνωση των συνθηκών υγιεινής στο εργασιακό περιβάλλον, το B.U.S παίρνει εκρηκτικές διαστάσεις.

Το άτομο που υποφέρει από B.U.S, πιστεύει ότι δεν μπορεί να ξεφύγει από την κατάσταση. Η εμπιστοσύνη, η αλληλοκατανόηση στο εργασιακό περιβάλλον, η οικογενειακή και

κοινωνική υποστήριξη μπορούν να βοηθήσουν, σε συνδυασμό με τεχνικές αντιμετώπισης του stress, μπορούν να αμβλύνουν τα συμπτώματα. Οριστική λύση δίνεται όταν τα κυρίως προσβαλλόμενα από το B.U.S στρώματα και κυρίως οι υγειονομικοί, **αναγνωρίσουμε και τροποποιήσουμε** τις καταστάσεις που μας φέρνουν σε αυτό το αδιέξοδο. Οι επερχόμενες εξελίξεις σε οικονομικό και εργασιακό επίπεδο το επιβάλλουν πιο επιτακτικά.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Η μετάφραση του όρου burnout είναι «αναλώνομαι εκ των ένδον, μέχρι το σημείο της απανθράκωσης», Maslach και Jackson 1986.

Το BUS, σύμφωνα με τους Maslach και Jackson 1981, χαρακτηρίζεται από τρεις διαστάσεις στους υγειονομικούς.

1. Συναισθηματική εξουθένωση που προκαλείται από τη συχνή και έντονη επαφή με άτομα που υποφέρουν, με αποτέλεσμα τη συναισθηματική αποστράγγιση, την κούραση, τη νευρικήτητα.
2. Αποπροσωποποίηση που εκφράζεται με αποστασιοποίηση, αδράνεια, αρνητική στάση προς τους ασθενείς, απουσία ενδιαφέροντος για την εργασία τους.
3. Απουσία επαγγελματικών επιτευγμάτων, που με την πάροδο του χρόνου γίνεται απογοήτευση, νευρικήτητα χωρίς καμιά επαγγελματική ικανοποίηση.

Σε αυτά προστίθενται:

- Χαμηλές αμοιβές
- Εντατικοποίηση της εργασίας
- Αυξημένος όγκος εργασίας
- Αβεβαιότητα για τη μελλοντική εργασία
- Προοδευτικά μειούμενος αριθμός προσωπικού

Έτσι δημιουργούνται οι υλικές εκείνες συνθήκες που αντικειμενικά θα αυξήσουν την επίπτωση του B.U.S συνολικά στην κοινωνία και φυσικά στους υγειονομικούς.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το βίωμα του B.U.S είναι «μια προοδευτική διεργασία απομυθοποίησης της πραγματικότητας και διακρίνεται σε τέσσερα στάδια»:

- **Στάδιο ενθουσιασμού:** Υπερβολικά υψηλοί στόχοι, μη ρεαλιστικές σε σχέση με την πραγματικότητα προσδοκίες και υπερεπένδυση στις σχέσεις με τους ασθενείς.
- **Στάδιο αμφιβολίας και αδράνειας:** Ο υγειονομικός αρχίζει να αντιλαμβάνεται ότι ενώ προσφέρει πολλά, η εργασία δεν ανταποκρίνεται στις βαθύτερες προσδοκίες του.
- **Στάδιο απογοήτευσης.**
- **Στάδιο απάθειας:** Ο υγειονομικός αισθάνεται κενός στο τέλος της ημέρας, απαθής, αποθαρρυσμένος, έχει χαμηλή αυτοεκτίμηση, νιώθει ενοχές, δέχεται επικρίσεις, καταφεύγει σε επικρίσεις ή ακόμα και στην απομόνωση.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ STRESS;

Είναι η προετοιμασία του οργανισμού μας να αντιμετωπίσει ή να αποφύγει έναν επικείμενο κίνδυνο ή άλλη δυσκολία. Από το 1911 ο φυσιολόγος Walter Cannon απομόνωσε σε πειραματόζωα την **επινεφρίνη** και διαπίστωσε ότι αυξάνει την αρτηριακή πίεση και τη ροή του αίματος στους γραμμωτούς μύες. Αυτή την αντίδραση την ονόμασε αντίδραση « φόβου, πάλης ή φυγής» (fright, fight or flight response).

Αυτές οι μεταβολές των επιπέδων της επινεφρίνης στο αίμα προετοιμάζουν τον άνθρωπο να παλέψει (*fight*) ή να φύγει (*flight*) προκειμένου να αποφύγει κάποιο κίνδυνο. Αργότερα

ανακαλύφθηκαν άλλες ορμόνες που συνδέονται με την αντίδραση στο stress όπως η νορεπινεφρίνη και η κορτιζόλη.

Ο άξονας υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκλυση της απάντησης στο stress με την απελευθέρωση ορμονών όπως ACTH, κορτιζόλης, επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης. Η επίδρασή τους στον ανθρώπινο οργανισμό είναι γνωστή: *αύξηση αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, σύσπαση γραμμωτών μυών, ταχύπνοια*. Όταν η επίδρασή τους είναι σύντομη, βοηθά πράγματι να υπερνικήσουμε στρεσογόνα εμπόδια. Όταν όμως υπάρχει διαρκής αιτία έκλυσης αυτών των ορμονών, προκύπτει όλο και μεγαλύτερη δυσχέρεια αντιμετώπισης των δυσκολιών.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Είναι πολύ μεγάλος ο κατάλογος των νοσημάτων που σχετίζονται με το «κακό stress». Άγχος, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, καρδιοπάθειες (υπέρταση, στεφανιαία νόσος, κακοήθεις αρρυθμίες), διαταραχές στην έμμηνου ρύση, στην κύηση, στη γαλουχία κ.α.

Προκύπτουν:

- Σωματικά συμπτώματα: μυαλγίες, ζάλη, αίσθημα κόπωσης, συχνουρία, μείωση libido, ακαθισία κλπ.
- Εκδηλώσεις στη συμπεριφορά: υπερκατανάλωση αλκοόλ, βουλιμία για φαγητό, έναρξη ή αύξηση καπνίσματος, αδυναμία ολοκλήρωσης δραστηριοτήτων.
- Συναισθήματα: ανησυχία, κλάμα, αδιέξοδος ως προς το να αλλάξουν τα πράγματα.
- Επίδραση στη γνωστική λειτουργία: μειωμένη συγκέντρωση, δυσκολία ανάκλησης αναμνήσεων, απώλεια αίσθησης χιούμορ κλπ.

Το ολοένα αυξανόμενο stress οδηγεί σε κατάθλιψη. Εμπειρικές μελέτες προτείνουν ότι όσο περισσότερο πιστεύουμε ότι έχουμε τον έλεγχο των γεγονότων, τόσο λιγότερη πίεση βιώνουμε. Αυτό είναι χαρακτηριστικό της προσωπικότητας τύπου A που χαρακτηρίζεται από ανταγωνιστικότητα, ταχύτητα και υψηλές επιδιώξεις. Η ίδια όμως προσωπικότητα αναφέρεται ότι συνδέεται στενά με επαγγελματική εξουθένωση. Παρόμοιο χαρακτηριστικό προσωπικότητας είναι η «σκληρότητα» και περιλαμβάνει την εμπλοκή του εργαζόμενου (σε αντίθεση με την αποξένωση), τον έλεγχο (σε αντίθεση με αίσθημα του αβοήθητου) και την αναζήτηση προκλήσεων (σε αντίθεση με την αδιαφορία).

Η σύντομη στιγμή της επιτυχίας δεν είναι αρκετή για τον «αφροσιωμένο εργασιομανή», ο οποίος μένει με μια πικρή γεύση και ένα αίσθημα κενού μέσα του. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονο στους υγειονομικούς, επειδή συνυπάρχει συναισθηματική επένδυση και αλτρουιστική διάθεση, ενώ τελικά η ικανοποίηση λείπει και η απογοήτευση είναι συχνή.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

- Το τραγικό παράδειγμα της France Telecom, όπου τα ασφυκτικά ωράρια, η χωρίς έλεος εντατικοποίηση της εργασίας, οδήγησε σε δεκάδες αυτοκτονίες.
 - 1996-1997: μετατρέπεται σε ανώνυμη εταιρεία - το Κράτος παραμένει ο βασικός μέτοχος
 - 2003 : πλήρως ιδιωτικοποιημένη ανώνυμη εταιρεία - καταργείται η προηγούμενη ρύθμιση σύμφωνα με την οποία το Κράτος έπρεπε να είναι ο βασικός μέτοχος - εξακολουθεί να διασφαλίζεται η θέση των εργαζομένων με καθεστώς δημοσίου υπαλλήλου
 - 1997 : 162.000 εργαζόμενοι (90% δημόσιοι υπάλληλοι)
 - 2008 : 94.500 εργαζόμενοι (70% δημόσιοι υπάλληλοι)

- Σχέδιο ACT (2005/6-2008/9): 14.000 εργαζόμενοι μετακινήθηκαν γεωγραφικά/ λειτουργικά εκ των οποίων οι 7.500 σε τομείς πρωτεύουσας σημασίας - κατάργηση 22.000 θέσεων εργασίας (πρώρη σύνταξη, μετακίνηση σε άλλες θέσεις στον δημόσιο τομέα)
- Στο πλαίσιο των σχετικών αναδιαρθρώσεων οι εργαζόμενοι των οποίων το επάγγελμα δεν θεωρούνταν πλέον χρήσιμο ή πρωτεύον υποχρεώθηκαν είτε να εγκαταλείψουν την επιχείρηση είτε να αλλάξουν επάγγελμα. Επίσης πολύ μετακινήθηκαν, στο πλαίσιο συγχωνεύσεων χώρων εργασίας.
- Καταργήθηκαν πολλές θέσεις τεχνικών: 1997-2007- 40.000 τεχνικοί έγιναν εμπορικοί υπάλληλοι, σε καταστήματα της FT και σε κέντρα τηλεφωνικών κλήσεων
- Στα 10 χρόνια μετά την ιδιωτικοποίηση 100.000 άτομα άλλαξαν επάγγελμα,
- 2006-2008 : 2.500 τον χρόνο.
- Μόνο το 2008 : 5.000 εργαζόμενοι είδαν να αλλάζει νομό ο χώρος εργασίας τους.

Ποιοι αυτοκτονούν :

1. τηλεφωνικοί σύμβουλοι,
2. τεχνική υποστήριξη σε πελάτες,

Αιτίες : εντατικοποίηση/ φόρτος της εργασίας, εκτελεστικός χαρακτήρας της εργασίας, απώλεια αυτονομίας, απομόνωση, ανταγωνισμός με συναδέλφους, επιθετικότητα των πελατών).

4. εργαζόμενοι που κλήθηκαν να αλλάξουν χωρίς την θέληση τους θέση. (πίνακας 1)

Πίνακας 1. Στοιχεία αυτοκτονικών

Έτος	Αυτοκτονίες	Απόπειρες
2008	12	2
2009	19	15
2010	27	16
2011	2 (Ιανουάριος, Απρίλιος)	

- Η αμερικανική αλυσίδα «Walmart» αυτοπροσδιορίζεται ως ο μεγαλύτερος λιανοπωλητής του πλανήτη. Στις αρχές του 2012 λειτουργούσε περισσότερα από 9.600 καταστήματα σούπερ μάρκετ σε 28 χώρες του κόσμου με περισσότερους από 2,1 εκατομμύρια εργαζόμενους. Μέσα στο 2012 οι καθαρές πωλήσεις της πολυεθνικής άγγιξαν τα **444 δισ. δολάρια**. Οι ιδιοκτήτες της «Walmart» συμπεριλαμβάνονται στη λίστα του «Bloomberg» με περιουσία 115 δισ. δολάρια. Σε μια εταιρία όπου ο συνδικαλισμός διώκεται, μια από τις πιο φιλεργατικές τακτικές της «Walmart» απέναντι στους εργαζομένους της, είναι να **αφαιρεί τις καρέκλες από τους ηλικιωμένους υπαλλήλους της**, ειδικά αυτούς που βρίσκονται κοντά στη σύνταξη, ώστε να **τους εξουθενώνει από την ορθοστασία** και να τους εξαναγκάζει σε παραίτηση ώστε να απαλλάσσεται από τις αποζημιώσεις για τη συνταξιοδότησή τους.
- Το δικό μας τραγικό φαινόμενο της αύξησης των αυτοκτονιών σχετίζεται έμμεσα με το Β.Υ.Σ δεδομένου ότι πολλές από τις αιτίες του συνδρόμου είναι ίδιες με αυτές που οδηγούν στην αυτοκτονία.
- Έρευνα του Ευρωπαϊκού Ιδρύματος για τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και εργασίας διαπιστώνει ότι:

- Το 10% έως 12% στην Ε. Ε είναι εκτεθειμένο σε εργασιακή πίεση κατά το μεγαλύτερο διάστημα της ημέρας.
- Το 1/3 δεν μπορεί να κάνει διάλειμμα όταν το χρειάζεται.
- Το 40% δεν μπορεί να αποφασίσει το διάστημα των διακοπών.

Υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία για τη σύνδεση του επαγγελματικού stress με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μια έρευνα στο Pubmed αποκαλύπτει 40.000 περίπου αναφορές όπου καταγράφεται σαφής σύνδεση και αλληλεπίδραση εγκεφάλου- καρδιάς.

- Σε μια ανασκόπηση από τον Joel E. Dimsdale, βασισμένη σε 30 χρόνια εργασίας στο αντικείμενο, προκύπτει αδιαμφισβήτητη συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο, την αρτηριακή υπέρταση και τις αρρυθμίες. Η μελέτη αυτή εξετάζει εννοιολογικά ζητήματα για τον καθορισμό του stress και στη συνέχεια διερευνά τις επιπτώσεις του σε σχέση με τις επιδράσεις της οξείας έναντι μακροχρόνιας μορφής του stress, στην καρδιακή λειτουργία. Οι μελέτες του χρόνιου άγχους συζητούνται σε σχέση με **το εργασιακό άγχος, την οικογενειακή δυστυχία και το βάρος της φροντίδας της επιβίωσης.** Από όλες αυτές τις μελέτες υπάρχουν εκτενή δεδομένα που επιβεβαιώνουν την επίδραση του stress σε συμβάματα όπως, τον αιφνίδιο θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου και τοιχωματικές ανωμαλίες της κίνησης του μυοκαρδίου. Υπάρχουν συντριπτικά στοιχεία τόσο για τις βλαβερές συνέπειες του stress στην καρδιά και τη μειωμένη επίδρασή του όταν υπάρχει ανθεκτικότητα σε αυτό. Πολλές προσεγγίσεις είναι διαθέσιμες για τη διαχείριση του άγχους που μπορεί να μειώσει την ταλαιπωρία των ασθενών και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους. (J Am Coll Cardiol 2008;51:1237-46) © 2008 από το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας Ιδρύματος.
- Αν και η εργασία προάγει τη βελτίωση των υλικών όρων της ζωής, υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να γίνει επιβλαβής στη σωματική και ψυχική υγεία.

Ο Karase και συνεργάτες, από το 1981, εισήγαγαν τον όρο “job strain” (εργασιακό stress) στη επιδημιολογία των επαγγελματικών νοσημάτων. Το μοντέλο που προτάθηκε είναι πως υψηλές απαιτήσεις στη εργασία με χαμηλή δυνατότητα προσφοράς θα οδηγήσει σε ψυχολογικό φορτίο, συνεπώς σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών και ψυχικών νοσημάτων, ειδικότερα σε βιομηχανικούς εργάτες. Σε δημοσιευμένες μεταναλυτικές μελέτες που αφορούν 197.473 ευρωπαίους άνδρες και γυναίκες, στους οποίους δεν προϋπήρχε στεφανιαία νόσος, οι 30.215 (5%) ανέφεραν εργασιακή εξουθένωση (Πίνακας 2). Οι ερευνητές μέτρησαν το stress με ενιαία κριτήρια από το 1985 έως το 2006 και σημείωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ B.U.S και στεφανιαίας νόσου. Η παρατήρηση αφορούσε όλες τις ηλικιακές ομάδες και τις περιοχές. Ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο αυτών που ανέφεραν εργασιακό stress σε σχέση με αυτούς που δεν ανέφεραν ήταν αυξημένο σε 23%.

Πάντως σημειώνεται πως διαφορετικά είδη εργασίας έχουν και διαφορετικού τύπου stress. Άλλο το stress των υπαλλήλων της France Telecom, άλλο του βιομηχανικού εργάτη, άλλο του νοσηλευτή της ΜΕΘ, άλλο του νοσηλευτή της ψυχιατρικής κλινικής και άλλο του ιατρού που εργάζεται στο τμήμα επειγόντων. Όλα όμως συγκλίνουν σε μια τελική εικόνα του εργαζόμενου που, ενώ δίνει την ικμάδα του, ειδικά στα πρώτα χρόνια του επαγγελματικού του βίου, γρήγορα απογοητεύεται, δεν αποδίδει και έχει «κάψει» κυριολεκτικά τις προσδοκίες του.

- Μια προοπτική μελέτη του 8395 εργαζόμενους σε υπαλληλικές θέσεις ξεκίνησε το 1991. Στη συνέχεια, 7,5 χρόνια αργότερα, το 84% των συμμετεχόντων είχαν επανεκτιμηθεί για την αθροιστική έκθεση στον εργασιακό άγχος.

Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με τους άνδρες που δεν είχαν ποτέ εκτεθεί, οι άνδρες με αθροιστική έκθεση στο stress και όσοι εξετέθησαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έδειξαν σημαντική αύξηση στη συστολική αρτηριακή πίεση (1,8 mm Hg - με 95% διάστημα εμπιστοσύνης) Η επίδραση ήταν πιο έντονη μεταξύ των ανδρών και των γυναικών με άσχημες

συνθήκες εργασίας και φαίνεται να είναι η ομάδα που βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Πίνακας 2. Μεταναλυτικές μελέτες που αφορούν 197.473 ευρωπαίους άνδρες και γυναίκες στους οποίους δεν προϋπήρχε στεφανιαία νόσος

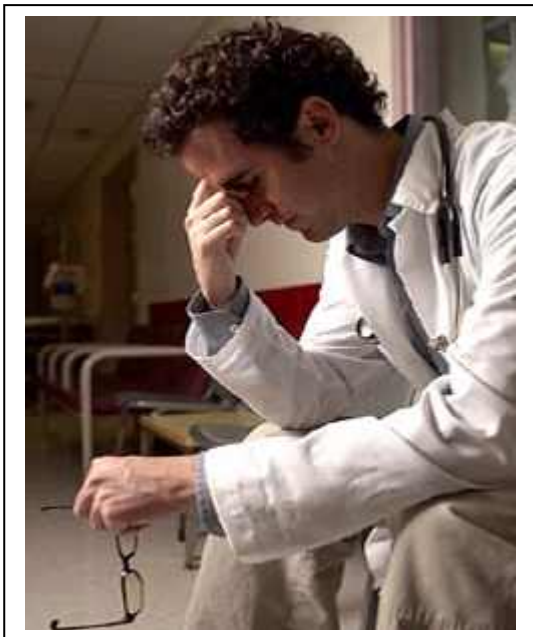
	Country	Baseline	Number of participants	Number (%) of women	Number (%) of participants with job strain	Mean (SD) age at baseline (years)	Person-years	Number of CHD events (incidence per 10 000 person-years)
Whitehall II ²¹	UK	1985-88	10 250	3398 (33%)	1437 (14%)	44.4 (6.1)	154 980	382 (24.6)
Still working ²⁰	Finland	1986	9129	2082 (23%)	1423 (16%)	40.9 (9.1)	193 809	729 (37.6)
WOLF-S ²²	Sweden	1992-95	5653	2447 (43%)	917 (16%)	41.5 (11.0)	81 516	106 (13.0)
Belstress ¹¹	Belgium	1994-98	14 226	0 (0%)	2190 (15%)	45.8 (6.0)	44 812	85 (19.0)
IPAW ¹⁷	Denmark	1996-97	2022	1356 (67%)	355 (18%)	41.2 (10.5)	25 801	35 (13.6)
WOLF-N ²³	Sweden	1996-98	4678	780 (17%)	599 (13%)	44.0 (10.3)	53 891	122 (22.6)
COPSOQ-I ¹²	Denmark	1997	1724	824 (48%)	354 (21%)	40.8 (10.5)	20 171	33 (16.4)
GAZEL ¹⁵	France	1997	11 237	3132 (28%)	1630 (15%)	50.3 (3.0)	125 180	277 (22.1)
POLS ¹⁹	Netherlands	1997-2002	24 473	10 093 (41%)	3904 (16%)	38.1 (11.1)	240 570	241 (10.0)
HeSSup ¹⁶	Finland	1998	16 345	9102 (56%)	2866 (18%)	39.5 (10.2)	113 761	67 (5.9)
DWECS ¹³	Denmark	2000	5463	2556 (47%)	1217 (22%)	41.8 (11.0)	48 074	55 (11.4)
FPS ¹⁴	Finland	2000	47 373	38 317 (81%)	7728 (16%)	44.6 (9.4)	224 074	109 (4.9)
NWCS ¹⁸	Netherlands	2005-06	44 900	23 085 (51%)	5594 (13%)	39.9 (11.8)	162 089	117 (7.2)
Total	..	1985-2006	197 473	97 172 (49%)	30 214 (15%)	42.3 (9.8)	1 488 728	2358 (15.8)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥ STRESS ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ

Πρόκειται για μία περιγραφική έρευνα παρατήρησης τύπου χρονικής στιγμής. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε ένα ερωτηματολόγιο που ευελπιστεί να αποδειχθεί πολύτιμο βοήθημα στα χέρια των Ιατρών Εργασίας και των Επιθεωρητών Εργασίας και σε συνδυασμό με αντικειμενικές μελέτες και ειδικούς δείκτες, να αποτελέσει τη βάση πάνω στην οποία θα στηριχθεί μια αποτελεσματική παρεμβατική πολιτική πρόληψης, περιορισμού ή ακόμα και εξάλειψης του επαγγελματικού stress. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφορα ερωτηματολόγια μέτρησης της επαγγελματικής ικανοποίησης και του επαγγελματικού stress. Το ερωτηματολόγιο που προτείνεται από το ΣΕΠΕ, αντλώντας από την προηγούμενη εμπειρία των ερωτηματολογίων αυτών, σχεδιάστηκε ώστε να εξετάζει την επαγγελματική ικανοποίηση ως πολυδιάστατη έννοια και έχει κατά το δυνατόν προσαρμοστεί στην Ελληνική πραγματικότητα ώστε να ανιχνεύει τα προβλήματα των Ελλήνων εργαζομένων. Λαμβάνει επίσης υπόψη του τη σύγχρονη οικονομική πραγματικότητα και εξετάζει τις επιπτώσεις της πάνω στο εργατικό δυναμικό της χώρας.

Η ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΞΟΥΘΕΝΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΟΥΣ

Εικόνα 1. Γιατρός σε «εξουθένωση»



Ένας στους τέσσερις ειδικευμένους ιατρούς και ένας στους τρεις ειδικευόμενους, υποφέρει από επαγγελματική εξουθένωση (burnout) σύμφωνα με έρευνα πέντε ετών που πραγματοποιήθηκε από το Εργαστήριο Υγιεινής της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. και ολοκληρώθηκε το 2010.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, επαγγελματική εξουθένωση έχει το 25% των ειδικών ιατρών και το 33% των ειδικευόμενων (Εικόνα 1) στα Νοσοκομεία, το 28% των φοιτητών ιατρικής, το 37% των νοσηλευτών καθώς και το 35% των εργαζομένων στο ΕΚΑΒ. Ειδικά, το 35% των ειδικευόμενων και το 25% των νοσηλευτών εμφανίζουν αποπροσωποποίηση και κυνισμό, που συχνά αγγίζει τα όρια της αντιδεοντολογικής συμπεριφοράς. Το burnout προκαλεί χρήση αλκοόλ και ηρεμιστικών από ιατρούς, χρήση βίας στα νοσοκομεία, ιατρικά λάθη,

παχυσαρκία, κατάθλιψη, ψυχοσωματικές παθήσεις καθώς και καρδιαγγειακές παθήσεις στους ιατρούς. Το σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης πλήττει κυρίως ηλικίες 35 με 45 χρόνων, ανύπαντρων ιατρών και παντρεμένων γυναικών αλλά και όσους έχουν μεγαλύτερο ενθουσιασμό για τη δουλειά τους.

- Το 1987, σε μια έρευνα σε γιατρούς άνω των 40 ετών, το 44% απάντησε ότι αν τους έδιναν ευκαιρίες να επιλέξουν ξανά επάγγελμα, δεν θα γίνονταν γιατροί. Σε μια έρευνα του 2001 σε γιατρούς της Μασαχουσέτης, 62,3% ήταν δυσαρεστημένοι με το περιβάλλον και τις πρακτικές. Το 2002, μια εθνική έρευνα από το Kaiser Family Foundation έδειξε ότι το 45% των γιατρών δεν θα συνιστούσε σε ένα νεαρό άτομο να πάει στην ιατρική. Σε μια έρευνα σε γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης το 2007, το 38,7% ήταν κάπως ή πολύ δυσαρεστημένοι.

- Μια πρόσφατη έκθεση στο περιοδικό Αρχεία Παθολογίας σχετικά με την επαγγελματική εξουθένωση που καλύπτει μια έρευνα σε περισσότερα από 27.000 γιατρούς, αποδεικνύει ότι η επαγγελματική εξουθένωση είναι πιο συχνή μεταξύ των γιατρών, παρά μεταξύ άλλων εργαζομένων στις ΗΠΑ, με τα υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των οικογενειακών γιατρών, παθολόγων, γιατρών επειγόντων περιστατικών και γιατρών μονάδων.

- Στο περιοδικό JAMA, δημοσιεύεται έρευνα που αφορά την επίπτωση της εντατικοποίησης στους νοσηλευτές και στους ασθενείς τους. Σε 168 νοσοκομεία των ΗΠΑ, που νοσηλεύτηκαν 232.442 ασθενείς που εξυπηρετήθηκαν από 10.184 νοσηλευτές σε χειρουργικά τμήματα και μονάδες εντατικής, προκύπτει ότι: Μέσα σε 30 μέρες από την εισαγωγή του ασθενούς για κάθε έναν ασθενή παραπάνω ανά νοσηλευτή, η θνητότητα για τον ασθενή αυξάνεται κατά 7%. Αντίστοιχα, για κάθε επιπλέον ασθενή ανά νοσηλευτή, το burnout του νοσηλευτή αυξάνει κατά 15%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλο και περισσότερες μελέτες γίνονται τα τελευταία χρόνια που αφορούν το σύνδρομο της εργασιακής εξουθένωσης στους υγειονομικούς, αλλά και σε πολλούς άλλους κλάδους εργαζομένων. Στην Ελλάδα λίγες μελέτες έχουν γίνει σε περιορισμένο αριθμό εργαζομένων.

Υπάρχει μια τάση να αποδίδεται η εργασιακή εξουθένωση στον τύπο της προσωπικότητας και όχι στις συνθήκες εργασίας. Αυτή η αντίληψη συνδυάζεται και με την παντελή έλλειψη ιατρών εργασίας τουλάχιστον σε μεγάλους εργασιακούς χώρους. Η ανάγκη σε γιατρούς εργασίας στην Ελλάδα ξεπερνά τις 2.000, ενώ αυτή τη στιγμή μόλις ξεπερνούν τους 100, ενώ οι θέσεις ειδικευομένων είναι περίπου 50.

Ο κλάδος που πλήττεται περισσότερο είναι αυτός των υγειονομικών και ειδικότερα: ειδικευόμενοι γιατροί, νοσηλευτές ΜΕΘ και επειγόντων, οικογενειακοί γιατροί, προσωπικό του ΕΚΑΒ και νοσηλευτές απλών νοσηλευτικών τμημάτων. Προφανώς χειρότερη είναι η κατάσταση στον ιδιωτικό τομέα υγείας, όπου η εντατικοποίηση της εργασίας είναι μεγαλύτερη.

Στον ελλαδικό χώρο κανένα από τα νοσηλευτικά ιδρύματα στο δημόσιο τομέα δεν χαρακτηρίζεται χώρος ανθυγιεινής εργασίας, ενώ στα ιδιωτικά νοσηλευτήρια τείνει να αποχαρακτηριστεί το επάγγελμα του υγειονομικού από βαρύ και ανθυγιεινό. Με την Κοινοτική Οδηγία COM 607 του 2004, ξαναγυρίζουμε στο 19^ο αιώνα. Δίνεται η δυνατότητα «διευθέτησης του χρόνου εργασίας» σε ετήσια βάση, με ανώτατο εβδομαδιαίο όριο τις 48 ώρες με ελαστικό ωράριο και με τις νέες ρυθμίσεις μπορεί ο εργαζόμενος να απασχοληθεί 6 x 13= 78 ώρες με ελάχιστη ανάπαυση 11 ώρες. Ακόμα και σε αυτή τη ρύθμιση μπορεί να υπάρξουν παρεκκλίσεις (ort out), με ατομικές συμβάσεις, πάντα σε βάρος του εργαζόμενου. Σε ιδιωτικό και δημόσιο τομέα εισάγεται η έννοια του «ενεργού και ανενεργού χρόνου εφημερίας», με συνέπεια να υποχρεώνεται ο εργαζόμενος να βρίσκεται στο χώρο εργασίας χωρίς να πληρώνεται, παρά μόνο αν κληθεί για υπηρεσιακό καθήκον.

Όταν στο κλάσμα - ημερήσια αξία της εργασίας/ εργάσιμη μέρα - μεγαλώνει ο παρονομαστής, μεγαλώνει ακόμα πιο γρήγορα ο αριθμητής. Αυτό σημαίνει ότι η απλή παράταση της εργάσιμης μέρας, ρίχνει την τιμή της εργασίας όταν δεν γίνεται αντιστάθμιση. Επιπλέον, δεν αναπληρώνεται ποτέ η συσσωρευμένη ψυχική και σωματική κόπωση, ανεξάρτητα από οποιοδήποτε bonus ή αντισταθμιστικό ρεπό. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για σταθερό ημερήσιο χρόνο εργασίας η έλλειψη του οποίου είναι μια από τις βασικές αιτίες της εργασιακής εξουθένωσης.

Η μεγάλη έλλειψη προσωπικού δεν αφορά μόνο την ψυχική και σωματική υγεία των υγειονομικών, αλλά και την ασφάλεια των ασθενών. Ταυτόχρονα, η ανασφάλεια στην εύρεση εργασίας σε συνδυασμό με το υψηλό επιστημονικό επίπεδο μεγάλης μερίδας υγειονομικών, αναγκάζουν πολλούς σε ατομικές συμβάσεις με επονεϊδιστους όρους. Έτσι, από τα πρώτα χρόνια του επαγγελματικού βίου «καίγονται» (απογοήτευση έως και κυνισμός), κάτι που θυμίζει τον νεαρό μαραθωνοδρόμο που θέλει να αποδώσει τα μέγιστα στην αρχή της διαδρομής και γρήγορα εγκαταλείπει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι επιπτώσεις του burnout στην υγεία του πληθυσμού είναι σοβαρές (ψυχικές παθήσεις, καρδιαγγειακά νοσήματα, χρήση ουσιών, έντονες οικογενειακές τριβές κλπ). Όσο πιο γρήγορα και υπεύθυνα ενημερωθεί ο υγειονομικός και ο κάθε εργαζόμενος, τόσο θα αναζητά να αντιμετωπίσει και τις αιτίες.

Οι οδηγίες που δίνονται από ψυχιάτρους, γιατρούς εργασίας και άλλους σχετικούς επιστήμονες μπορούν να οδηγήσουν σε άμβλυση των συμπτωμάτων και πρέπει να αξιοποιούνται. Όσο η οικονομική κρίση γιγαντώνεται και η σχέση εργαζόμενου-εργοδότη αποβαίνει σε βάρος του εργαζόμενου, το burnout θα γενικεύεται. **Χρειάζονται ριζικότερες λύσεις που θα οδηγούν σε νέα πραγματικότητα, όπου η εργασία θα είναι χαρά της ζωής και όχι στη σημερινή μορφή.**

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Freudenberger HJ, Stuff burnout, J. of social issues, 1974;30:159-165.
2. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2012;27;380(9852):1491-1497.
3. Netterstrøm B. Job strain as a measure of exposure to psychological strain. Lancet. 2012;27;380(9852):1455-1456.
4. Φουντουλάκης Κ. Επαγγελματική εξουθένωση. Α.Π.Θ. Απρίλιος 2010.
5. Maslach L. Burnout. The cost of caring. Prentice Hall Inc. 1982.
6. Θελερίτης Χ. Σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης, Αρχεία Νευρολογίας και Ψυχιατρικής.
7. Maslach L, Shaufeli WB and Leiter MP. Job burnout. Annu Rev Psychol. 2001;52:397-422.
8. Robert M, Centor MD, et al. Family Medicine. Medscape 2012.
9. Guimont C, Brisson C, Dagenais GR, et al. Effects of Job strain on Blood Pressure: A Prospective Study of Male and Female White-Collar Workers. Am. J. Public Health. 2006; 96:1436-1443.
10. Dimsdale JE. Psychological Stress and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51(13):1237-1246.
11. Επιχειρησιακό πρόγραμμα 2000-2006. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, ΕΠ. ΕΞ., Δεκέμβριος 2005.
12. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Hospital nurse staffing and patients mortality, nurse burnout and job dissatisfaction. JAMA. 2002;288(16):1987-1993.

Το σύνδρομο της επαγγελματικής εξουθένωσης (Burnout Syndrome): Επιπτώσεις από την ψυχική σφαίρα

Δρ. Γ. Μ. Παπαγεωργίου

Διευθυντής ΕΣΥ, Ψυχιατρικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041194

E-mail: freud54@otenet.gr

Περίληψη

Το σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης (Burnout Syndrome, BOS) χαρακτηρίζεται σαν μία κατάσταση παρατεταμένης έκθεσης σε παράγοντες stress στο εργασιακό περιβάλλον. Μπορεί να θεωρηθεί ως ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ άγχους και κατάθλιψης αλλά περιορίζεται στο περιβάλλον εργασίας. Συνέπειες του BOS περιλαμβάνουν απουσία από την εργασία, κακή ποιότητα παροχής υπηρεσιών και κατάχρηση αλκοόλ και φαρμάκων. Η επίπτωσή του είναι μεταξύ 35-40% στους επαγγελματίες υγείας. Η κατάσταση αυτή περιγράφηκε από την δεκαετία του 1980. Μετράται κύρια με την χρήση του ερωτηματολογίου της Maslach. Διακρίνονται τρεις κύριες υποκατηγορίες: Η συναισθηματική εξουθένωση, ο κυνισμός (απο-προσωποποίηση) και η μειωμένη προσωπική επιτυχία. Οι επιμέρους βαθμολογίες αθροίζονται ούτως ώστε να αναγνωρισθεί το σύνδρομο. Το σύνδρομο έχει μελετηθεί σε εργαζόμενους στην ΜΕΘ, σε ογκολόγους, σε ψυχιάτρους αλλά και σε παρακλινικές και εξωνοσοκομειακές επαγγελματικές ομάδες, όπως σε εργαζόμενους σε κέντρα Ψυχικής Υγείας ή ακτινολόγους. Επιπρόσθετα σε ομάδες ανθρωπιστικής βοήθειας σε εμπόλεμες ζώνες. Βασική προϋπόθεση να αντιμετωπισθεί σωστά είναι να λυθούν τυχόν εργασιακές διαμάχες αλλά και βελτίωση στην προσέγγιση των ασθενών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 553-558, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης, επαγγελματίες υγείας, ερωτηματολόγιο Maslach

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης (Burnout Syndrome, BOS), είναι ψυχολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη έκθεση σε παράγοντες stress στο εργασιακό περιβάλλον και χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή αντιμετώπιση των παραγόντων αυτών. Υπάρχει ακόμη σύγχυση για το τι πραγματικά σημαίνει. Είναι ένταση, απογοήτευση, δυσαρέσκεια, κατάθλιψη ή κόπωση; Πάντως παρατηρήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970 σε επαγγελματίες υγείας που κατέβαλαν μεγάλη εργασιακή προσπάθεια με ελάχιστη ανάπαυση ή ψυχαγωγία. Ο όρος πρωτοεισήχθη το 1974 από τον Freudenberger που περιέγραψε την επαγγελματική εξουθένωση στους επαγγελματίες υγείας. Ο όρος πιθανότατα προέρχεται από το ομώνυμο βραχύ μυθιστόρημα του Graham Greene του 1960 "a Burn-Out Case", στο οποίο ένας απογοητευμένος αρχιτέκτονας εγκαταλείπει την δουλειά του. Όλες οι εργασίες δεν οδηγούν στον ίδιο βαθμό σε επαγγελματική εξουθένωση.

Οι επαγγελματίες υγείας υποφέρουν σε περισσότερο βαθμό από επαγγελματική εξουθένωση από άλλες, λιγότερο επιβαρυνόμενες από στρες επαγγελματικές ομάδες (1). Σε μία εποχή που κριτικάρονται κατά κόρον, η μη είσπραξη ευγνωμοσύνης από το μέρος του ασθενούς αποτελεί μία πρόσθετη αιτία επαγγελματικής εξουθένωσης (2). Εντυπωσιακά επίσης είναι τα αποτελέσματα και από πρόσφατη δημοσίευση στις ΗΠΑ. Οι άρρενες ιατροί σε νοσοκομειακό

περιβάλλον έχουν 1.4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αυτοκτονήσουν έναντι των άλλων αρρένων, μη ιατρών, ενώ το ποσοστό πιθανοτήτων για τις γυναίκες είναι 2.3 φορές. Οι ιατροί επίσης λόγω επαγγελματικής εξουθένωσης καταφεύγουν στην κατάχρηση ηρεμιστικών ή αλκοόλ. Πάντως επισημαίνεται ότι η επαγγελματική εξουθένωση στους ιατρούς σπάνια οδηγεί σε αντισυμβαλλόμενη συμπεριφορά. Οι συνέπειες του συνδρόμου είναι ποικίλες στους επαγγελματίες υγείας. Αφορούν απουσία από την εργασία, μειωμένη ποιότητα παροχής υπηρεσιών. Όταν επίσης το εργασιακό περιβάλλον είναι κακό, οι ιατροί αισθάνονται εξουθένωση και απογοήτευση ιδιαίτερα όταν δεν μπορούν να προσφέρουν σωστές υπηρεσίες στους ασθενείς (3).

Ποια είναι η πραγματική φύση του συνδρόμου αυτού; Υπάρχουν ακόμη απορίες. Η θεωρητική προσέγγιση σε αυτό κατ' αρχή δεν έχει δώσει εξήγηση στο εάν το σύνδρομο διαφοροποιείται από την κατάθλιψη ή το άγχος. Οι Pines et al (4) δίδοντας υπαρξιακή διάσταση στο φαινόμενο το εξηγούν σαν μία προοδευτική και βραδεία σχετικά διαδικασία μειωμένων κινήτρων και ελάχιστων προσδοκιών. Από την άλλη πλευρά, έχει υποστηριχθεί ότι το BOS είναι μία συναισθηματική κατάσταση όπου το άτομο έχει αποστερηθεί τις σωματικές, συναισθηματικές και γνωστικές του δυνάμεις. Το άτομο, εκτεθειμένο σε παρατεταμένη περίοδο stress στην εργασία του, αποστερείται σταδιακά, χωρίς να μπορεί να τις αναπληρώσει, από τις πηγές σωματικής, συναισθηματικής και διανοητικής ενέργειας. Ο ορισμός αυτός, της ψυχοδιανοητικής και σωματικής εξουθένωσης, διαχωρίζει το σύνδρομο από την πρόδρομη κατάσταση (άγχος) αλλά και την πιθανή εξέλιξή του (κατάθλιψη και εργασιακή ανεπάρκεια), διαχωρίζοντας το από αυτές. Πιθανόν το BOS να αποτελεί μία ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ άγχους αφενός, κατάθλιψης ή μετατραυματικής διαταραχής stress αφ' ετέρου (5). Αντίθετη άποψη εξέφρασαν οι Iacovidew et al (6), σε μελέτη σε νοσηλεύτριες, όπου διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ του BOS και της κατάθλιψης. Το πρώτο φαίνεται ότι περιορίζεται στο εργασιακό περιβάλλον ενώ η καταθλιπτική διαταραχή αφορά όλες τις πτυχές της ζωής του ασθενούς.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ

Το BOS περιγράφηκε αρχικά σαν ένα σύνδρομο 12 σταδίων, όχι σε υποχρεωτική επαλληλία, ούτε με την επισήμανση ότι ένα στάδιο έχει αιτιώδη σχέση με το άλλο. Η σταδιοποίηση αυτή αργότερα αναθεωρήθηκε, αλλά η αρχική της διατύπωση βοήθησε στην πληρέστερη κατανόηση του φαινομένου.

Τα στάδια αυτά είναι τα εξής:

1. Η επιθυμία αυτοεπιβεβαίωσης. Το άτομο αρχικά είναι φιλόδοξο να αποδείξει ότι αξίζει στο εργασιακό περιβάλλον.
2. Σκληρότερη εργασία. Τα άτομα προσπαθούν να πείσουν ότι η συνεισφορά τους είναι μοναδική και είναι αναντικατάστατα. Δεν ζητούν βοήθεια από τους συναδέλφους τους.
3. Παραμέληση προσωπικών αναγκών. Εφόσον έχουν τέτοια αφοσίωση στην εργασία, παραμελούν οιαδήποτε προσπάθεια προσωπικής ανανέωσης ή ψυχαγωγίας. Θεωρούν ότι η ατομική ανάπαυση τους αφαιρεί ενέργεια από την εργασία.
4. Μετάθεση των συγκρούσεων. Τότε είναι που το άτομο αρχίζει να συνειδητοποιεί ότι κάτι δεν πάει καλά. Είναι η περίοδος που εμφανίζονται τα πρώτα σωματικά συμπτώματα.
5. Αναθεώρηση των αξιών. Το άτομο απομονώνεται από τους άλλους. Αρνείται τις ανθρώπινες ανάγκες του και αφοσιώνεται ακόμη περισσότερο στην εργασία του.

6. Άρνηση των αναδυομένων προβλημάτων. Το άτομο αρχίζει να είναι μη ανεκτικό στην συμπεριφορά των άλλων. Συσχετίζει την δυσφορική του στάση με τον φόρτο εργασίας, και δεν εστιάζεται στο γεγονός ότι αλλάξει η ψυχосύνθεσή του.
7. Απόσυρση. Το άτομο χάνει κάθε σχεδόν κοινωνική επαφή. Υπάρχει πιθανότητα κατάχρησης αλκοόλ και ουσιών. Ιδέες απελπισίας επίσης.
8. Εμφανής αλλαγή συμπεριφοράς. Τούτο διαπιστώνεται από τρίτους.
9. Αποπροσωποίηση. Το άτομο έχει χάσει την αίσθηση του εαυτού του και της προσφοράς του. Αναλύεται σε σειρά μηχανιστικών ενεργειών στην καθημερινότητά του.
10. Εσωτερικό κενό. Για να ξεπεραστεί, το άτομο ρέπει προς περίεργες συμπεριφορές. Έχει υπερφαγία, υπερκατανάλωση αλκοόλ ή ουσιών, υπερβολική σεξουαλική δραστηριότητα.
11. Κατάθλιψη. Το σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης μπορεί να συνυπάρχει με αυτήν. Ιδέες απελπισίας και απώλεια ενδιαφερόντων συνοδεύουν του φαινόμενο.
12. Σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης. Η πλήρης εικόνα του πιθανά απαιτεί ψυχιατρική παρέμβαση (7).

Το σύνδρομο μελετήθηκε διεξοδικότερα από την Maslach και συν (1), η οποία ανέπτυξε το ομώνυμο ερωτηματολόγιο, το MBI, που περιλαμβάνει 22 λήμματα. Σε καθένα από αυτά δίδεται βαθμολογία από 1 έως 7. Αυτά αφορούν ερωτήσεις για καταστάσεις που βαθμολογούνται ανάλογα από «ποτέ» έως «καθημερινά». Υφίστανται τρεις κύριες διαστάσεις: πρώτο, η συναισθηματική εξουθένωση, δεύτερο η αποπροσωποίηση-ένα αίσθημα απομάκρυνσης από το εργασιακό αντικείμενο (κυνισμός), και τρίτον υπάρχει η έννοια απουσίας προσωπικής επιτυχίας στην εργασία. Το ερωτηματολόγιο μετρά τις τρεις αυτές διαστάσεις χωριστά. Υψηλή βαθμολογία στην συναισθηματική εξουθένωση και τον κυνισμό, όπως και χαμηλή βαθμολογία στην προσωπική επιτυχία υποδηλώνουν την ύπαρξη του συνδρόμου.

Παραδείγματα ερωτήσεων από το ερωτηματολόγιο παρατίθενται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Παραδείγματα λημμάτων του ερωτηματολογίου Maslach

Συναισθηματική Εξουθένωση
Αισθάνομαι «αποστεγνωμένος» συναισθηματικά στην εργασία μου
Αισθάνομαι «τελειωμένος» στο τέλος της ημέρας
Αισθάνομαι κουρασμένος όταν σηκώνομαι το πρωί και έχω μία ακόμη μέρα στην εργασία
Δουλεύοντας με ανθρώπους ήδη μου δημιουργεί πολύ μεγάλη ένταση
Αποπροσωποποίηση (κυνισμός)
Αισθάνομαι πολύ πιο αναίσθητος με τους ανθρώπους από τότε που είμαι σε αυτήν την εργασία
Δεν με ενδιαφέρει το τι συμβαίνει σε ανθρώπους που επικοινωνώ
Νομίζω ότι με τους οποίους επικοινωνώ με κατηγορούνε για κάποια προβλήματα
Προσωπική επιτυχία
Μπορώ να καταλάβω πώς εκείνοι με τους οποίους επικοινωνώ αισθάνονται για κάποια πράγματα

Αντιμετωπίζω πολύ καλά καταστάσεις με εκείνους με τους οποίους επικοινωνώ

Μπορώ εύκολα να δημιουργήσω μία χαλαρή ατμόσφαιρα με αυτούς με τους οποίους επικοινωνώ
--

Νεώτερες απόψεις καταδεικνύουν ότι ακόμη και μονήρης μέτρηση της συναισθηματικής εξουθένωσης ή της αποπροσωποποίησης (κυνισμού) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αναγνώριση του συνδρόμου σε ιατρούς (8). Πρόσφατη έρευνα εξειδίκευσε ακόμη περισσότερο το BOS, χρησιμοποιώντας ένα ειδικό ερωτηματολόγιο, το BCSQ-36, που αναγνωρίζει δύο υπότυπους BOS, τον «φρενήρη» τύπο, που αφορά τους φιλόδοξους και εργασιομανείς και κατά κανόνα μάλλον συνεπείς επαγγελματίες υγείας, και τον «μη τροφοδοτούμενο» τύπο, που αφορά παλαιότερους επαγγελματίες υγείας, που αισθάνονται να μην ανταμείβονται, να μην έχουν έλεγχο και κατά κανόνα να αδιαφορούν για το αποτέλεσμα της εργασίας τους. Τούτη η διαίρεση μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόμων αυτών (9).

Οι επαγγελματίες υγείας είναι μία ομάδα που εκτίθεται σε καταστάσεις stress και έτσι έχει αυξημένο κίνδυνο του BOS. Ιδιαίτερα μελετημένο είναι το φαινόμενο στα νοσοκομεία, εκεί που επισυμβαίνουν σημαντικά γεγονότα στην ζωή του ανθρώπου: γέννηση, πόνος, ασθένεια, θάνατος. Δεν είναι όμως όλες οι επαγγελματικές ομάδες ή οι ιατρικές ειδικότητες το ίδιο εκτεθειμένοι στον κίνδυνο αυτό.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Μπορεί το σύνδρομο αυτό να αφορά ιατρούς, νοσηλευτικό προσωπικό, παραϊατρικό προσωπικό, οδοντιάτρους, λογοθεραπευτές, προσωπικό στα ΤΕΠ, σε ΜΕΘ, αλλά επισυμβαίνει σε άλλοτε άλλο ποσοστό στις ομάδες αυτές. Συγκεκριμένα, σε προσωπικό ΜΕΘ αναφέρθηκε ένα από τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου, και στις τρεις του διαστάσεις. Ο φόρτος εργασίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης. Σε αυτήν την μελέτη που έγινε στην Γαλλία βρέθηκε ότι όσον πιο πολύ χρόνο είχε κανείς να λάβει ημεραργία (ρεπό), όσες πιο πολλές εφημερίες είχε ανά μήνα, αλλά και να έχει εφημερία κατά την ημέρα της έρευνας, τούτο συνδυαζόταν με υψηλότερη επίπτωση του συνδρόμου (10). Το ποσοστό του συνδρόμου κυμαίνεται γύρω στο 40% για όλες τις επαγγελματικές ομάδες στην ΜΕΘ. Η επιβάρυνση του συνδρόμου ήταν μεγαλύτερη σε νεαρότερα και λιγότερο ειδικευμένα άτομα. Ανάλογα ευρήματα σε απαιτητικό περιβάλλον ευρέθηκαν σε μελέτη στην Ρουμανία (11), μεταξύ προσωπικού ΤΕΠ, όπου καθοριστικό παράγοντα για την εμφάνιση του συνδρόμου είχε η προϋπηρεσία και τα χρόνια εμπειρίας και όχι άλλοι παράγοντες. Επίσης πολιτισμικοί παράγοντες υπεισέρχονταν στο πως οι ιατροί και οι νοσηλευτές αντιλαμβάνονταν την παροχή βοήθειας σε ασθενείς τελικού σταδίου.

Σε ανασκόπηση μελετών που αφορούσαν προσωπικό που ασχολείτο με καρκινοπαθείς επίσης καταγράφηκαν ποσοστά γύρω στο 35%. Στην συναισθηματική εξουθένωση βρέθηκε ποσοστό γύρω στο 36%, στην αποπροσωποποίηση 34% και στην προσωπική επιτυχία (η αρνητική θεώρησή της) γύρω στο 25%. Στις 10 μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση αυτή (12) διαπιστώθηκε σημαντική ετερογένεια, γεγονός που δημιουργεί ανάγκη για συστηματικότερη μελέτη του φαινομένου. Αυτή οφείλεται στο διαφορετικό ποσοστό απαντησάντων στις μελέτες, σε πολιτισμικούς παράγοντες αλλά και στην ποικίλη επαγγελματική προέλευση των απαντησάντων. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε υψηλότερο ποσοστό συναισθηματικής εξουθένωσης στις γυναίκες και κυνισμού (αποπροσωποποίησης) στους άνδρες, πολύ μεγαλύτερο από το νοσηλευτικό προσωπικό (13). Η μελέτη έγινε στην Ιταλία, όπου σε αντίθεση με τις αγγλοσαξωνικές χώρες, όπου το νοσηλευτικό προσωπικό έχει μεγαλύτερη αποφασιστική

αρμοδιότητα, οι νοσηλευτές ακολουθούν τις οδηγίες των ιατρών χωρίς μεγάλα περιθώρια πρωτοβουλίας.

Το σύνδρομο εμφανίζεται και σε παρακλινικές ειδικότητες. Σε μελέτη σε ακτινολογική μονάδα, όπου οι ακτινολόγοι είναι οι πρώτοι κοινωνοί κακών ειδήσεων, μετρήθηκε το stress χωρίς την χρήση του γνωστού ερωτηματολογίου Maslach. Το μεγαλύτερο stress εμφανίζεται στην ομάδα των ιατρών και των νοσηλευτών και όχι στην ομάδα των τεχνολόγων ακτινολόγων. Πιθανοί λόγοι για το φαινόμενο αυτό είναι ο φόρτος εργασίας, η ανεπάρκεια προσωπικού και η πίεση να ολοκληρωθούν οι προγραμματισμένες εργασίες. Για τους τεχνολόγους οι δομικές και διοικητικές δυσκολίες αποτελούν τον κύριο λόγο stress (14). Σε περιόδους επιδημιών, όπως στο πρόσφατο παρελθόν με την επιδημία SARS, τα 2/3 του προσωπικού νοσοκομείου τριτοβάθμιας φροντίδας στον Καναδά εξέφρασαν φοβίες για την υγεία τους όπως και της οικογένειάς τους και το 45% των νοσηλευτών βαθμολογήθηκε θετικά για υπερβολικό stress. Στο γενικό πληθυσμό, αναφέρθηκε σε αυτήν την μελέτη, υπάρχουν επίπεδα συναισθηματικού stress από 10-24%, χαμηλότερα από αυτό που μετρήθηκε στο δείγμα των ατόμων της μελέτης (15).

Σε εργαζόμενους σε Κέντρα Ψυχικής Υγείας, το φαινόμενο και λόγω ειδικού ενδιαφέροντος έχει μελετηθεί συστηματικότερα όπου έχει και εκεί ευρεθεί αξιόλογο ποσοστό επαγγελματικής εξουθένωσης αλλά και οι ειδικοί παράγοντες stress για τους επαγγελματίες ψυχικής υγείας. Αυτοί περιλαμβάνουν τα αρνητικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των συγγενών τους, τις κακές συνθήκες του χώρου εργασίας, τους χαμηλούς μισθούς. Μείζων λόγος stress ή και καταθλιπτικών εκδηλώσεων ιδιαίτερα σε νεαρούς ψυχιάτρους είναι και η αυτοκτονία ασθενούς (16). Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν τα ψυχιατρεία των φυλακών ή άλλοι χώροι όπου φυλάσσονται και περιθάλπονται επικίνδυνοι ασθενείς, όπου stress παράγων θεωρείται η ασφάλεια των ασθενών και του προσωπικού(17).

Τέλος, υποσημειώνεται ότι το σύνδρομο εμφανίζεται και εκτός νοσοκομείου. Μελέτη στην Βραζιλία έδειξε ότι το σύνδρομο σε επαγγελματίες υγείας είχε επίπτωση γύρω στο 25% ενώ ψυχιατρική-γενικά-νοσηρότητα, όπως μετρήθηκε με αδρό τρόπο, εμφανίσθηκε στο 43 % του δείγματος. Σημειώτεον ότι το 17% από αυτούς ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά κατά την στιγμή της έρευνας. Η διάσταση της συναισθηματικής εξουθένωσης σε συνδυασμό με αποπροσωποποίηση συνοδεύτηκαν με την μεγαλύτερη ψυχιατρική νοσηρότητα (18). Επίσης σε οίκους ευγηρίας, όπου κύριος παράγων stress είναι οι διαταραχές συμπεριφοράς των ηλικιωμένων ανοϊκών και σε εργαζόμενους σε ανθρωπιστικές οργανώσεις για παροχή υπηρεσιών υγείας. Συγκεκριμένα, σε μελέτη εργαζομένων στο Ιράκ και το Αφγανιστάν (19) ανευρέθη μεγάλη διαφορά BOS και καταθλιπτικών εκδηλώσεων πριν και μετά το πέρας της αποστολής τους, επισημαίνοντας ότι η κύρια επιβάρυνση του συνδρόμου ήταν η αποπροσωποποίηση (Κυνισμός). Υποσημειώνεται ότι πριν από τέτοιες αποστολές απαραίτητη είναι η ψυχιατρική εξέταση των προς αποστολή ιατρών και νοσηλευτών. Από διαχρονικής πλευράς, μελέτη που έγινε στο Ισραήλ σε διαφορετικά δείγματα ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας, έδειξε ότι υπήρξε αύξηση στην επίπτωση του συνδρόμου σε μία δεκαετία, από το 1990 έως το 2001. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση σε γυναίκες ιατρούς, αλλά οι άρρενες παιδίατροι εμφανίσθηκαν πλέον επιβαρυνμένοι από τις γυναίκες συναδέλφους τους. Το φαινόμενο της αύξησης της επίπτωσης του BOS αποδόθηκε στην ολοένα και μεγαλύτερη εργασιακή επιβάρυνση. Συμπερασματικά, το BOS αφορά μεγάλο ποσοστό των επαγγελματιών υγείας, έχει πιθανή-αλλά όχι βέβαιη-συννόηση με κατάθλιψη και σχετίζεται κύρια με παράγοντες του περιβάλλοντος και με χαρακτηριστικά προσωπικότητας του κάθε ατόμου. Χρίζει μεγαλύτερης μελέτης για να εξαχθούν ειδικότερα συμπεράσματα για την πραγματική του φύση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roessler W. Stress, Burnout, and Job Dissatisfaction in Mental Health Workers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262 (Suppl 2):S65–S69.
2. Felton JS. Burnout as a Clinical Entity-its Importance in Health Care Workers. *Occup Med* 1998;48(4):237-250.
3. Devi S. Doctors in Distress. *Lancet* 2011; 377:454-455.
4. Pines A. Burnout: an Existential Perspective. In Schaufeli WB, Maslach C, Marek T eds. *The Professional Burnout Syndrome. Recent Developments in Theory and Research*. Taylor & Francis, Washington DC 1993:33-51.
5. Kushnir T, Levhar C and Cohen AH. Are Burnout Levels Increasing? The Experience of Israeli Primary Care Physicians. *IMAJ* 2004;6:451-455.
6. Iakovides A, Fountoulakis K, Moysidou C et al. Burnout in Nursing Staff: is there a Relationship Between Depression and Burnout? *Int J Psychiatry Med* 1999;29:421-433.
7. Burnout (psychology). www.en.wikipedia.org. προσπελάστηκε στις 19/12/2012.
8. West, CP, Dyerbye LN, Sloan JA, et al. Single Item Measures of Emotional Exhaustion and Depersonalization Are Useful for Assessing Burnout in Medical Professionals. *J Gen Int Med* 2009;24:1318-1321.
9. Montero-Marín J, García-Campayo J, Fajó-Pascual M, et al. Sociodemographic and Occupational Risk Factors Associated with the Development of Different Burnout Types: the Cross-Sectional University of Zaragoza Study. *BMC Psychiatry* 2011;11: 49.
10. Embriaco N, Azoulay E, Barrau K, et al. High Level of Burnout in Intensivists. Prevalence and Associated Factors. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:686-691.
11. Popa F, Arafat R, Purcarea VL, et al. Occupational Burnout levels in Emergency Medicine – a stage 2 nationwide study and analysis. *J Medicine and Life* 2010; 3:449-453.
12. Trufelli DC, Bensi CG, Garcia JB, et al. Burnout in Cancer Professionals: a Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Cancer Care*, 2008;17:524–531.
13. Raggio B and Malacarne P. Burnout in Intensive care Unit. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73:195-200.
14. Sehlen S, Vordermark D, Schäfer M, et al. Job Stress and job Satisfaction of Physicians, Radiographers, Nurses and Physicists Working in Radiotherapy: a Multicenter Analysis by the DEGRO Quality of Life Work Group. *Radiation Oncology* 2009;4:6.
15. Nickell LA, Crichton EJ, Tracy S, et al. Psychosocial Effects of SARS on Hospital Staff: Survey of a Large Tertiary Care Institution. *CMAJ* 2004; 170:793-798.
16. Clark GH and Vaccaro JV. Burnout among CMHC Psychiatrist and the struggle to Survive. *Hosp Comm Psychiatry* 1987;38:843-847.
17. Dickinson T and Wright KM. Stress and Burnout in Forensic Mental Health Nursing: a Literature Review. *Br J Nursing* 2008;17:82-88.
18. Correia da Silva AT and Menezes PR. Burnout Syndrome and Common Mental Disorders Among Community-based Health Agents. *Rev Saúde Pública* 2008;42:1-7.
19. Cardozo BL, Crawford CG, Eriksson E, et al. Psychological Distress, Depression, Anxiety, and Burnout among International Humanitarian Aid Workers: A Longitudinal Study. *PLOS ONE* (www.plosone.org) 2012;7:1-12.

Σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης στους επιστήμονες υγείας. Εκτίμηση, πρόληψη και αντιμετώπιση του επαγγελματικού κινδύνου σε ένα μεταβαλλόμενο εργασιακό περιβάλλον

Χ. Παπάζογλου

Ιατρός Εργασίας, Μέλλος του ΔΣ του Ελληνικού Ινστιτούτου Υγείας και
Ασφάλειας στην Εργασία (ΕΛΛΙΝΥΑΕ)

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6973311603

E-mail: parazoglou_chr@yahoo.gr

Περίληψη

Σημαντικές αλλαγές στο περιβάλλον εργασίας καταγράφονται τα τελευταία χρόνια, πριν την οικονομική κρίση, αλλά και με μεγαλύτερη ένταση την περίοδο της κρίσης. Η επίδραση των αλλαγών αυτών στην υγεία και την ασφάλεια στην εργασία και ειδικότερα στους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες κινδύνου, αποτελούν αντικείμενο μελέτης για την προσέγγιση της πρόληψης και αντιμετώπισης του επαγγελματικού κινδύνου. Η εξειδίκευση στο σύνδρομο επαγγελματικής εξουθένωσης στους επιστήμονες υγείας βοηθάει στη γενίκευση της πείρας, λαμβάνοντας υπόψη στατιστικά δεδομένα για τους αυξημένους δείκτες επαγγελματικού στρες στον κλάδο. Τόσο για την προσέγγιση των αιτιολογικών παραγόντων κινδύνου, όσο και για την πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών, βασικά κριτήρια αποτελούν: α) η προσέγγιση της υγείας όχι ως η απουσία ασθένειας ή η διατήρηση της ικανότητας για εργασία, αλλά ως η συνολική σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία του ατόμου, ως κατάσταση δυναμικής ισορροπίας του ατόμου με την κοινωνία και τη φύση που του δίνει τη δυνατότητα να καλλιεργεί και να αναπτύσσει τις ιδιαιτερότητες και ικανότητές του δημιουργικά και β) η προσέγγιση της πρόληψης με βάση τη θεμελιακή αρχή για αντιμετώπιση των κινδύνων στην πηγή τους, δηλ. με βάση την αρχή της «εγγενούς ασφάλειας» (*inherent safety*) και όχι την προσπάθεια λήψης επιμέρους μέτρων για τον περιορισμό της επιβάρυνσης στη βάση της αποδοχής και διατήρησης νέων παραγόντων κινδύνου που δύναται να εξαλειφθούν. Περιορισμοί στο συνδυασμό της “ευελιξίας” στην εργασία στο πλαίσιο μιας ανταγωνιστικής αγοράς στο χώρο των υπηρεσιών υγείας και ευρύτερα και της προστασία της επαγγελματικής και δημόσιας υγείας, τίθενται για παραπέρα συζήτηση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 559, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: κρίση, επαγγελματική εξουθένωση, επαγγελματική υγεία και ασφάλεια, ελαστικές σχέσεις εργασίας, ελαστικά ωράρια

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό “Hospital Chronicles”

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ GRAM – ΘΕΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ: ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

Κ. Παπανικολάου¹, Α. Σκουτέλης²

¹ Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, ² Συντονιστής Διευθυντής, Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων
Ε΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Κωνσταντίνος Παπανικολάου

Τηλ.: 6974301145

E-Mail: kpapanikolaou08@gmail.com

Περίληψη

Οι λοιμώξεις από gram-θετικά βακτήρια αποτελούν αυξανόμενο πρόβλημα τόσο εντός του νοσοκομείου όσο και στην κοινότητα. Έως και το ήμισυ των βακτηριαμιών σε νοσηλευόμενους ασθενείς μπορούν να οφείλονται σε ανθεκτικούς στις β λακτάμες gram- θετικούς κόκκους. Οι περισσότερες από αυτές οφείλονται σε λοίμωξη από *S.aureus*· με τη σειρά τους, το 50 – 60% των λοιμώξεων από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο οφείλονται σε MRSA (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *S. aureus*), ο οποίος δεν είναι πλέον ευαίσθητος στις β-λακτάμες. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η βανκομυκίνη είναι η καθιερωμένη θεραπεία των λοιμώξεων από MRSA. Παρόλο που τα στελέχη *S. aureus* ανθεκτικού στη βανκομυκίνη (VRSA) είναι ακόμα σπάνια, υπάρχουν αθροιστικά στοιχεία που υποδεικνύουν κάμψη της ευαισθησίας του MRSA και των εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη. Παρατηρούνται συνολικά, προοδευτικά αυξανόμενες τιμές MIC στη βανκομυκίνη (MIC creep) και περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας. Τα νεότερα αντιβιοτικά που ήδη χρησιμοποιούνται έναντι των MRSA και VRE, όπως η τειχοπλανίνη, η δαπτομυκίνη και η λινεζολίδη, απειλούνται ήδη από την ανάπτυξη αντοχής. Υπό αυτό το πρίσμα, χρειάζονται νέες θεραπευτικές επιλογές έναντι των gram-θετικών βακτηρίων. Τα πλέον πρόσφατα από αυτά, η τελαθανσίνη και η σεφταρολίνη, έχουν ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και μαλακών μορίων (αμφότερες) και για τη βακτηριακή πνευμονία της κοινότητας (η δεύτερη). Ειδικά η σεφταρολίνη εμφανίζεται ως πολλά υποσχόμενος παράγοντας για την αντιμετώπιση απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων, όπως η βακτηριαμία και η ενδοκαρδίτιδα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 560-571, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: MRSA, βανκομυκίνη, τειχοπλανίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, τελαθανσίνη, σεφταρολίνη

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρχή της αντιμετώπισης των λοιμώξεων από gram- θετικά βακτήρια έγινε το 1928 με την ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον μύκητα *Penicillium*, από τον Alexander Fleming. Έκτοτε, τα διαθέσιμα αντιμικροβιακά φάρμακα για τα gram- θετικά βακτήρια ήταν αρκετά και επαρκή για τον κλινικό ιατρό. Η αποτυχία της αντιμικροβιακής θεραπείας οφειλόταν κυρίως σε παράγοντες του ξενιστή (π.χ σακχαρώδης διαβήτης, ανοσοκαταστολή), στη θέση της λοίμωξης (π.χ

ενδοκαρδίτιδα) ή στο μικροβιακό φορτίο και σε διάφορους συνδυασμούς των ανωτέρω (π.χ νεκρωτική λοίμωξη μαλακών μορίων). Ειδικά δε στο περιβάλλον του νοσοκομείου και σε ότι αφορά τις νοσοκομειακές λοιμώξεις, πλέον επικίνδυνες και δυσίατες θεωρούνταν οι λοιμώξεις από gram- αρνητικά βακτήρια. Τα τελευταία, λόγω των (συχνά επαγώντων) μηχανισμών αντοχής στα αντιβιοτικά που διαθέτουν αλλά και της πυροδότησης του σηπτικού συνδρόμου μέσω του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) της επιφανείας των, αποτελούν ενδεχομένως μεγαλύτερο φόβητρο για τον κλινικό νοσοκομειακό ιατρό από τα gram- θετικά. Επιπλέον, οι ποικίλοι μηχανισμοί αντοχής των gram- αρνητικών οδηγούν σε υπερκατανάλωση διαφόρων ομάδων αντιβιοτικών, με ορατό αποτέλεσμα το τέλος των διαθέσιμων αντιβιοτικών για αυτά τα παθογόνα.

Η εμφάνιση του MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) το 1961 έκρουσε για πρώτη φορά τον κώδωνα του κινδύνου για την αντοχή των gram- θετικών βακτηρίων. Η συχνότητα ανεύρεσής του στα νοσοκομεία αυξήθηκε σταδιακά κατά τις ακόλουθες δεκαετίες, με αποτέλεσμα τη δεκαετία του 1990 οι μισές ενδονοσοκομειακές σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις να προκαλούνται από MRSA. Εκ των νοσοκομειακών λοιμώξεων από *S. aureus*, το 50 – 60% οφείλονται σε MRSA (1). Αντίστοιχο είναι το ποσοστό MRSA και στα ελληνικά νοσοκομεία.

Επιπλέον, ήδη από τη δεκαετία του 1980 περιγράφηκαν λοιμώξεις της κοινότητας (λοιμώξεις μαλακών μορίων, πνευμονία) με ασυνήθιστα ταχεία εξέλιξη και κακή έκβαση, που οφείλονταν σε MRSA. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας, ενώ συχνά εμφανίζονταν κατά συρρέοντα κρούσματα (επιδημίες). Αυτά τα στελέχη MRSA διαθέτουν ιδιαίτερες λοιμογόνους και νοσογόνους ιδιότητες και χαρακτηρίζονται CA-MRSA (Community Acquired MRSA).

Η πρόοδος της Ιατρικής και της τεχνολογίας έφεραν νέα διαγνωστικά μέσα, νέες θεραπείες για δυσίατες μορφές καρκίνου και νέους τρόπους αντιμετώπισης παλαιών προβλημάτων. Έτσι αυξάνεται ο πληθυσμός που φέρει κάποια ανοσοκαταστολή (μακροχρόνια λήψη κορτικοειδών, χημειοθεραπεία, μονοκλωνικά αντισώματα) και υποχρεούται συχνά σε μακρές νοσηλείες. Αντίστοιχα αυξάνεται και ο αριθμός ασθενών που φέρουν προσθετικά υλικά, από μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες και ενδαγγειακά stent μέχρι υλικά οστεοσύνθεσης και προσθετικές αρθρώσεις. Είναι γνωστό ότι τα gram- θετικά βακτήρια έχουν τη δυνατότητα σχηματισμού αποικιών επάνω σε αυτά τα υλικά, καθώς και στους φλεβικούς καθετήρες που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση φαρμάκων. Στις αποικίες αυτές που καλύπτονται από βλεννοπολυσακχαρίδη (slime), η διείσδυση των αντιβιοτικών καθίσταται προβληματική. Η διατήρηση και καθημερινή χρήση διαφόρων περιφερικών και κεντρικών ενδαγγειακών καθετήρων καταργούν το φυσικό αμυντικό φραγμό του δέρματος και καθιστούν όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς -και κυρίως τους ανοσοκατεσταλμένους- ευάλωτους σε λοιμώξεις και βακτηριαιμίες από gram- θετικά βακτήρια. Σε αυτές τις συνθήκες και ως πρόσθετη συνέπεια της συνεχούς χρήσης της βανκομυκίνης, αναδυόμενα προβλήματα αποτελούν ο *S. aureus* με ενδιάμεση ευαισθησία στη βανκομυκίνη (VISA) και ο αποικισμός των ασθενών από Vancomycin Resistant *Enterococcus* (VRE). Διεθνώς, υπάρχει σταθερή αύξηση των βακτηριαιμιών από *S. aureus*, η οποία ίσως δεν είναι τόσο ορατή στα ελληνικά νοσοκομεία.

Σήμερα, η βανκομυκίνη αποτελεί την καθιερωμένη αντισταφυλοκοκκική αγωγή εντός του νοσοκομείου για τον MRSA. Εντούτοις, η εμφάνιση στελεχών σταφυλοκόκκου με αυξανόμενη αντοχή στα γλυκοπεπτίδια (VISA, GISA) αλλά και η καλύτερη κατανόηση της φαρμακοκινητικής / φαρμακοδυναμικής της βανκομυκίνης και της ανεπαρκούς διείσδυσής της σε συγκεκριμένα διαμερίσματα (π.χ ENY) καθιστούν αναγκαία και αιτιολογούν τη διαρκή ανάπτυξη νέων αντισταφυλοκοκκικών αντιβιοτικών, στα οποία θα αναφερθούμε στη συνέχεια.

II. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

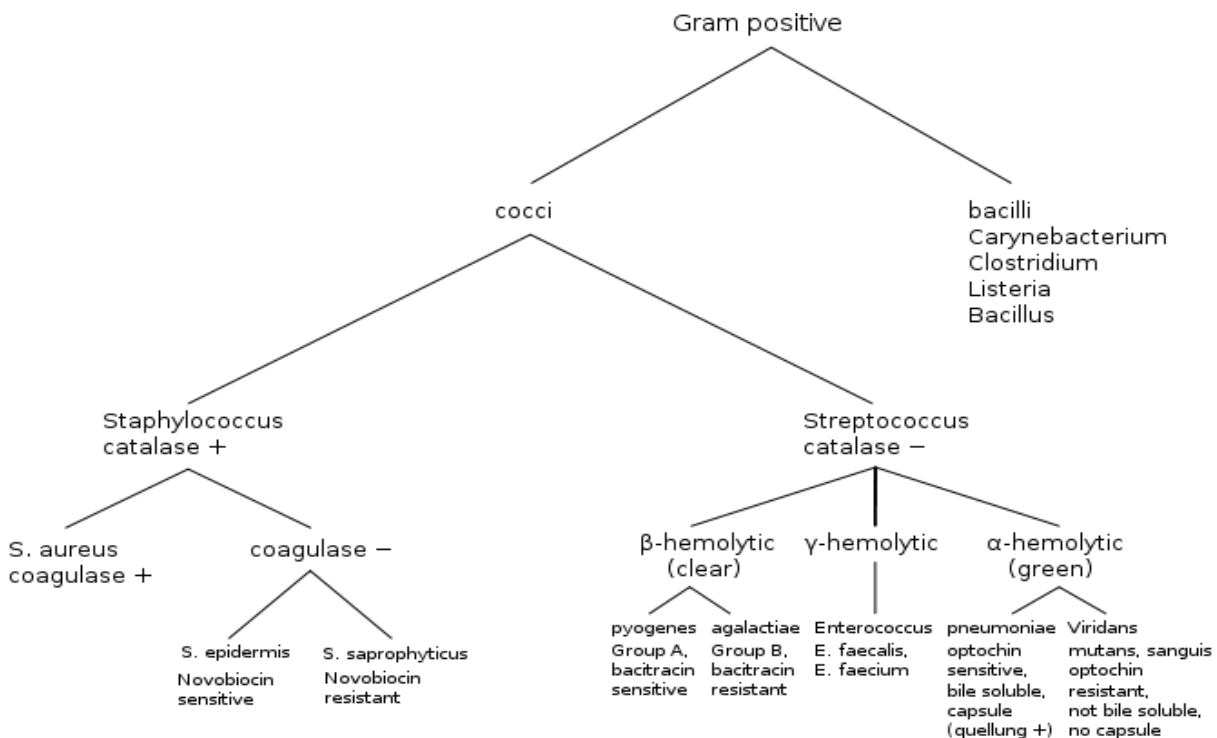
Θέμα αυτής της ανασκόπησης είναι η αντιμετώπιση των λοιμώξεων από gram-βακτήρια (Σχήμα 1) στο νοσοκομειακό περιβάλλον, ως εκ τούτου θα αναφερθούμε στις λοιμώξεις που οφείλονται σε:

-*Staphylococcus aureus*, MRSA

-Coagulase-Negative *Staphylococci*

-*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, VRE.

Σχήμα 1. Ταξινόμηση gram-θετικών βακτηρίων. Don J. Brenner, Noel R. Krieg and James T. Staley. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 2, 2nd edition. George M. Garrity. Springer, New York, 2005.



Εικόνα 1. *Staphylococcus aureus* (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, από Visuals Unlimited, TODAR'S ONLINE TEXTBOOK OF BACTERIOLOGY).

A. Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus*)

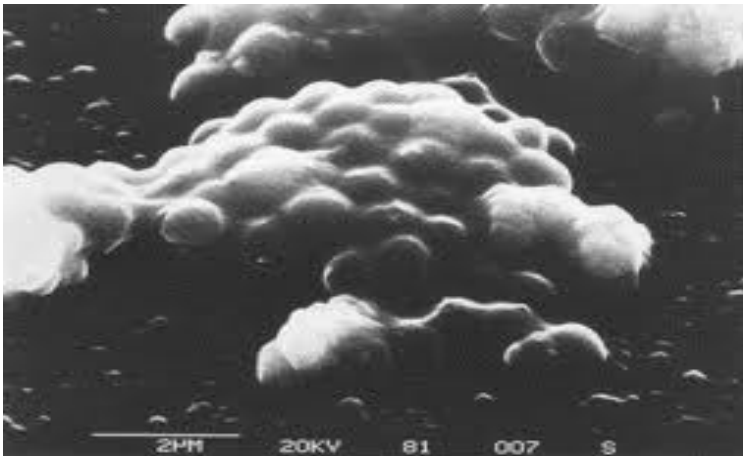
Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (Εικόνα 1) διακρίνεται από τους υπόλοιπους σταφυλοκόκκους κυρίως από τη παραγωγή κοαγκουλάσης. Παράγει διάφορες παθογόνες τοξίνες: τις κυτταροτοξίνες (α, β, γ, δ, λευκοσιδίνη), τις επιδερμολυτικές τοξίνες (Α, Β), πέντε εντεροτοξίνες (Α ως Ε) και τη τοξίνη του τοξικού TSST-1.

Εκ των νοσηλευόμενων ασθενών, σε αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις από *S. aureus* βρίσκονται εκείνοι που είναι ρινικοί φορείς του (20-40% του γενικού πληθυσμού). Οι ρινικοί φορείς –και ιδίως οι φορείς MRSA- έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο λοίμωξης χειρουργικού τραύματος.

Ως Methicillin Resistant *S. aureus* (MRSA) ορίζονται τα στελέχη εκείνα με MIC \geq 4 $\mu\text{g/ml}$ για τη μεθικιλίνη (στην πράξη χρησιμοποιείται πλέον η οξακιλλίνη).

Ο *S. aureus* ευθύνεται για κυτταρίτιδα, λοιμώξεις κεντρικών και περιφερικών φλεβικών καθετήρων, βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων, αρθρίτιδα, οστεομυελίτιδα και πνευμονία (2).

B. Σταφυλόκοκκοι Κοαγκουλάση-Αρνητικοί (Coagulase-negative Staphylococci, CoNS) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Εξωκυττάριο slime, coagulase-negative staphylococcus. Christof von Eiff, Georg Peters, Christine Heilmann. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. The Lancet Inf Dis Nov 2002, 2 (11): 677-685.

Συνηθέστερο είδος είναι ο *S. epidermidis* και ακολουθούν οι *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. auricularis*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* και άλλοι.

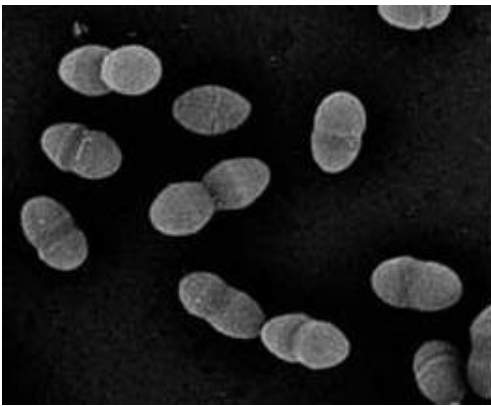
Παρότι θεωρούνται μικροοργανισμοί μικρής λοιμογόνου ικανότητας, η δυνατότητά τους να προσκολλώνται σε ξένα σώματα τους καθιστά παθογόνους σε σειρά λοιμώξεων όπως βακτηραιμία και λοιμώξεις ενδαγγειακών καθετήρων, λοιμώξεις μοσχευμάτων, shunt παροχέτευσης ΕΝΥ, περοτοναϊκών καθετήρων, βηματοδοτών και προσθετικών βαλβίδων, προσθετικών αρθρώσεων και εμφυτευμάτων μαστών.

Προκαλούν επίσης οστεομυελίτιδα στέρνου μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, βακτηραιμία σε ανοσοκατεσταλμένους, μετεγχειρητική ενδοφθαλμίτιδα, ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων σπανιότερα και ουρολοιμώξεις (2). Ευθύνονται όμως και για

υπερκατανάλωση βανκομυκίνης, όταν ο κλινικός ιατρός θεραπεύει βακτηριαιμία από CoNS που στην πραγματικότητα δεν είναι τίποτε άλλο παρά επιμόλυνση του δείγματος από τη χλωρίδα του δέρματος του ασθενή κατά τη λήψη της καλλιέργειας αίματος.

Γ. Εντερόκοκκοι

Οι εντερόκοκκοι (Εικόνα 3)(συνηθέστεροι οι *E.faecalis* και *E.faecium*) αποικίζουν φυσιολογικά τον πεπτικό σωλήνα, είναι δε δυνητικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Χαρακτηρίζονται (περισσότερο ο *E. faecium*) από ενδογενή αντοχή σε πολλά αντιβιοτικά.



Εικόνα 3. Enterococcus spp., ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Maria de Fátima Silva Lopes, Instituto de Tecnologia Química e Biológica Universidade Nova de Lisboa. (εικόνα από την ηλεκτρονική διεύθυνση [www. Itqb.unl.pt](http://www.Itqb.unl.pt)).

Η χρήση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών που δεν είναι δραστικά έναντι των εντεροκόκκων (π.χ κεφαλοσπορίνες) αλλά και η ευρεία χρήση βανκομυκίνης ιδίως σε ασθενείς με συννοσηρότητες (καρκινοπαθείς) επάγουν τον αποικισμό των ασθενών αυτών από εντεροκόκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη (VRE).

Όταν διαταράσσεται η ισορροπία τους με το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή, οι εντερόκοκκοι προκαλούν βακτηριαιμία και ενδοκαρδίτιδα, ουρολοιμώξεις, ενδοκοιλιακές και πνευλικές λοιμώξεις, λοιμώξεις δέρματος, μαλακών μορίων και χειρουργικών τραυμάτων, καθώς και μηνιγγίτιδα και νεογνικές λοιμώξεις (3).

III. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ GRAM – ΘΕΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

A. Βανκομυκίνη

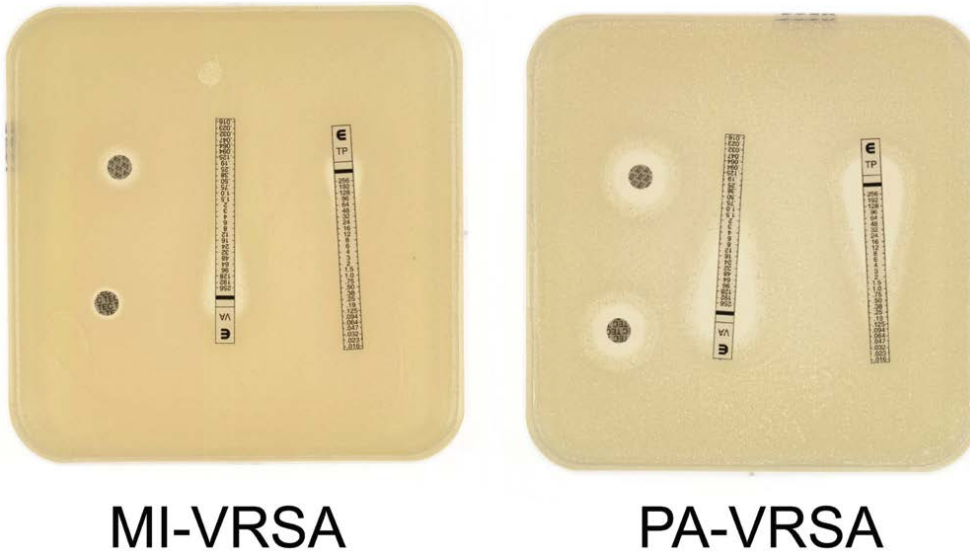
Η βανκομυκίνη είναι γλυκοπεπτίδιο που δρα κυρίως αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των gram – θετικών μικροοργανισμών. Έχει περιγραφεί και η αναστολή σύνθεσης του RNA ως μηχανισμός δράσης έναντι του *S. aureus*. Είναι βακτηριοκτόνος στους στρεπτοκόκκους, βραδέως βακτηριοκτόνος στους σταφυλοκόκκους και βακτηριοστατική στους εντεροκόκκους. Η βραδεία βακτηριοκτόνος αντισταφυλοκοκκική δράση της εξηγεί γιατί οι β-λακτάμες υπερέχουν της βανκομυκίνης στη θεραπεία του MSSA (Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*).

Τη δεκαετία του 1980 εμφανίστηκαν τα πρώτα στελέχη *S. epidermidis* με μειωμένη ευαισθησία στη βανκομυκίνη και λίγο αργότερα βρέθηκαν ανάλογα στελέχη *S. aureus*. Πλήρως ανθεκτικά στελέχη εντεροκόκκου βρέθηκαν τη δεκαετία του 1990 (VRE) και ακολούθησαν στελέχη *S. aureus* (VRSA, vancomycin resistant *S. aureus*). Ειδικά για τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, η σταδιακή αύξηση των MIC (ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων) της

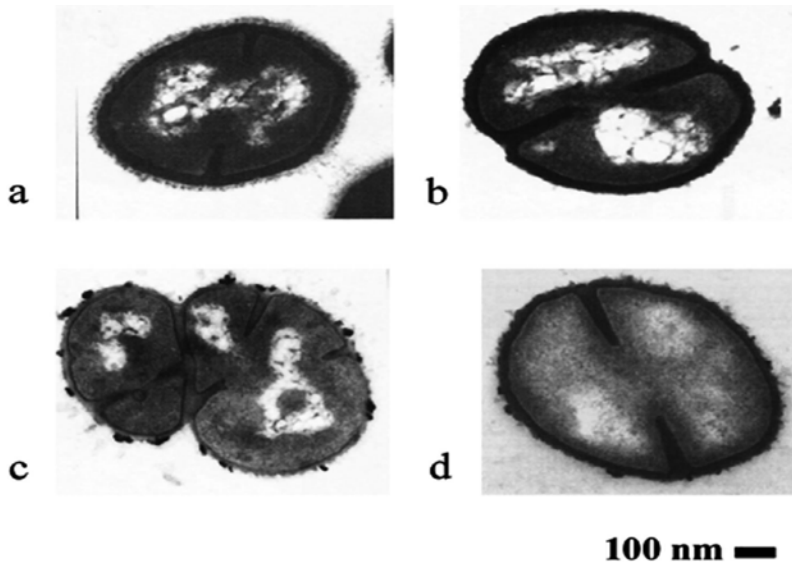
βανκομυκίνης (MIC creep) οδήγησε στην πρόσφατη αναθεώρηση των ορίων ευαισθησίας του *S. aureus* σε αυτή (1):

- Ευαισθησία: MIC ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ (προηγούμενα ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$)
- Ενδιάμεση ευαισθησία (VISA ή GISA): MIC 4 – 8 $\mu\text{g/ml}$ (προηγούμενα 8 – 16 $\mu\text{g/ml}$)
- Αντοχή (VRSA): MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ (προηγούμενα ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$)

Αν και στους εντεροκόκκους έχουν βρεθεί 7 τύποι (και γόνιοι) αντοχής στα γλυκοπεπτίδια (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL) που έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνδεση της βανκομυκίνης με την πεπτιδογλυκάνη, η σταφυλοκοκκική αντοχή δεν συνδέεται με αυτούς τους γόνους (Εικόνα 4). Τα κλινικά στελέχη VISA έχουν παχύτερο κυτταρικό τοίχωμα και συνθέτουν πρόδρομα αμινοξέα μέσα στα οποία παγιδεύεται το αντιβιοτικό (Εικόνα 5). Ένας άλλος τύπος αντοχής στη βανκομυκίνη είναι η ετεροαντοχή (heteroresistance). Τα στελέχη hVISA είναι πρόδρομα των VISA. Στην ετεροαντοχή μόνο ένας μικρός αριθμός βακτηρίων (1:100,000) παρουσιάζει MIC στη βανκομυκίνη > 2 $\mu\text{g/ml}$. Στις συνήθεις λοιμώξεις αυτό δεν έχει κλινική σημασία, αλλά σε μεγαλύτερο ενοφθάλισμα ($> 10^7$ CFU/ml) μπορεί να προκαλέσει αποτυχία της θεραπείας με βανκομυκίνη.



Εικόνα 4. Στελέχη VRSA από το Michigan (MI) και την Pennsylvania (PA). Οι δίσκοι στα αριστερά είναι βανκομυκίνης και τεϊκοπλανίνης. Ο φαινότυπος VanA εκφράζεται διαφορετικά, με υψηλή αντοχή στο στέλεχος MI-VRSA και χαμηλότερη στο στέλεχος PA-VRSA. Από (1).



Εικόνα 5. Πάχυνση του κυτταρικού τοιχώματος σε στελέχη VISA (a, b). (c) vancomycin – susceptible. (d) control. Από (1).

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική: Η αποτελεσματικότητα της βανκομικίνης προβλέπεται από το λόγο $AUC/MIC \geq 400$ (AUC: η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου). Ο λόγος αυτός επιτυγχάνεται όταν τα ελάχιστα (trough) επίπεδα του φαρμάκου προ της επόμενης έγχυσης βρίσκονται στα 15 – 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ · αυτό όμως ισχύει για τα στελέχη MRSA με $MIC \leq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$. Για στελέχη με $MIC \geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$, η συνέχιση της αγωγής με βανκομικίνη θα πρέπει να συναρτάται με την κλινική ανταπόκριση (4). Ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται μεταξύ 5 – 11 ωρών, ενώ παρατείνεται σημαντικά επί νεφρικής ανεπάρκειας.

Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση της βανκομικίνης είναι 15-20 mg/kg q8 – 12h για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μέγιστη ποσότητα ανά δόση τα 2 g). Σε βαριές λοιμώξεις μπορεί να χορηγηθεί δόση φόρτισης 25-30 mg/kg σε έγχυση 2 ωρών. Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται με τα επίπεδα trough της βανκομικίνης ειδικά σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες, παχύσαρκους ή με νεφρική ανεπάρκεια (4). Εκκρίνεται από τους νεφρούς.

Κύριες παρενέργειες της βανκομικίνης είναι η νεφροτοξικότητα, η ωτοτοξικότητα, αναφυλακτοειδής αντίδραση μετά από ταχεία χορήγηση (σύνδρομο ερυθρού ανθρώπου), ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αλλεργικές αντιδράσεις. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σε νεφρική ανεπάρκεια.

Ενδείξεις: Η βανκομικίνη σήμερα ενδείκνυται σε πυώδη κυτταρίτιδα και γενικά λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, σε βακτηριαιμία και ενδοκαρδίτιδα από MRSA και ευαίσθητους εντεροκόκκους και σε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων (φυσικών και προσθετικών). Για την πνευμονία από CA-MRSA ή HA-MRSA (Hospital Acquired MRSA) θεωρείται πλέον υποδεέστερη της λινεζολίδης. Οι λόγοι είναι η πτωχή διείσδυση της βανκομικίνης στο επιθηλιακό υγρό των πνευμόνων και η ειδική δράση της λινεζολίδης στον MRSA όπου, μέσω αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης, αναστέλλει τη παραγωγή της τοξίνης Panton-Valentine. Η τελευταία παράγεται από τα στελέχη CA-MRSA και ευθύνεται για βαριά κλινική εικόνα και πτωχή πρόγνωση.

Τέλος, η βανκομικίνη περνά πτωχά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (1% σε απουσία φλεγμονής, 5% σε φλεγμίνουσες μήνιγγες). Τα επίπεδα βανκομικίνης στο ENY βελτιστοποιούνται με τη χρήση δόσης φόρτισης 15 mg/kg ακολουθούμενης από συνεχή έγχυση 50-60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ημέρα}$. Έχοντας αυτά υπόψη, η βανκομικίνη χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις ΚΝΣ (εμπειρικά στη μηνιγγίτιδα της κοινότητας έως το τεστ ευαισθησίας του πνευμονιοκόκκου στις κεφαλοσπορίνες γ γενιάς, στη νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα, σε επισκληρίδια και υποσκληρίδια αποστήματα.

Β. Τεϊκοπλανίνη

Η τεϊκοπλανίνη είναι επίσης γλυκοπεπτίδιο με ορισμένα χαρακτηριστικά διαφορετικά από της βανκομικίνης.

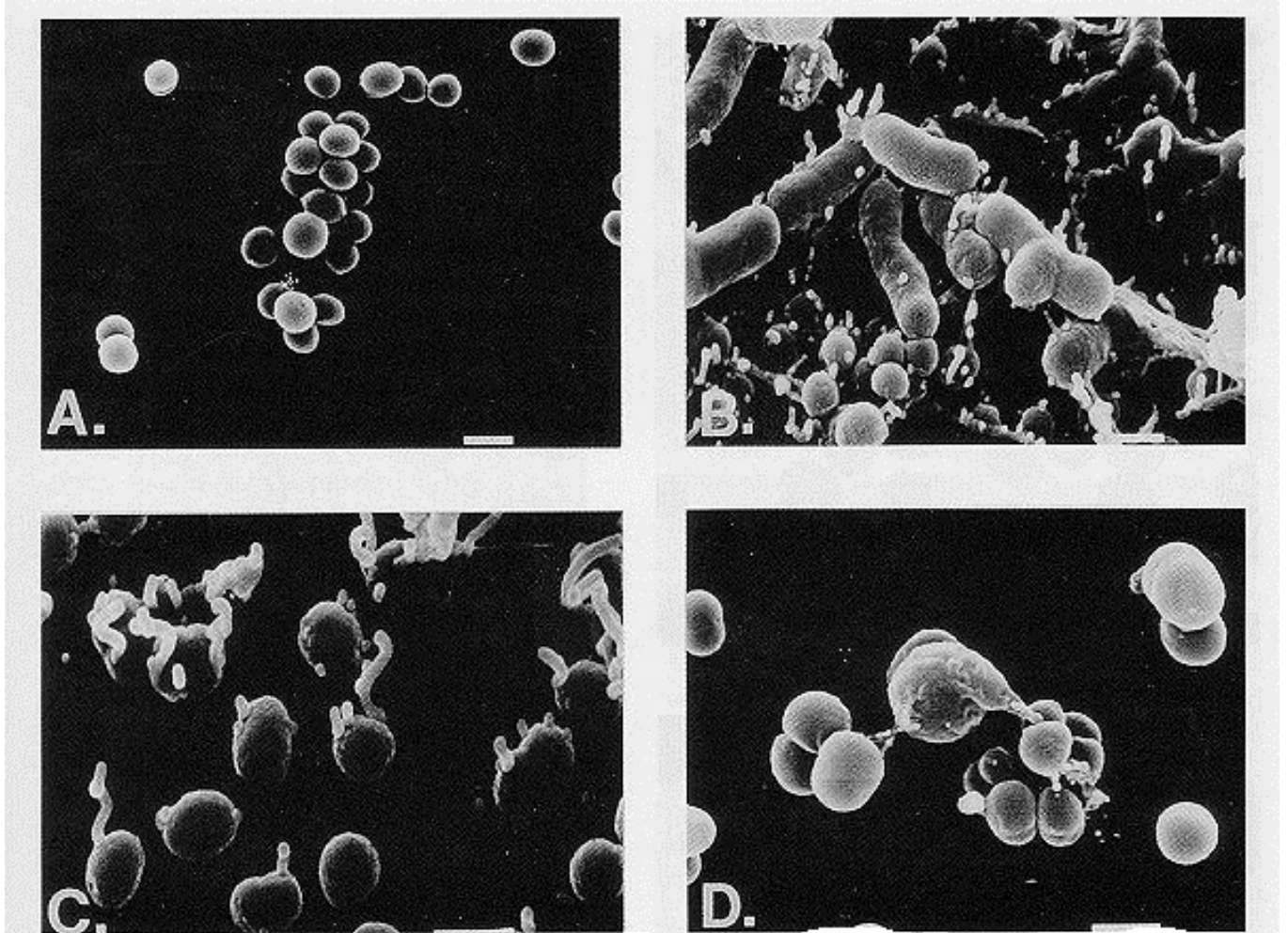
Έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγησή της μια φορά την ημέρα. Προκαλεί σπανιότερα σύνδρομο ερυθρού ανθρώπου ή τοξικότητα από τους νεφρούς και τα ώτα. Επιπλέον, μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά· έτσι αποτελεί λύση για την εξωνοσοκομειακή αντισταφυλοκοκκική αγωγή.

Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν αποτελεσματικότητα ισάξια της βανκομικίνης. Εντούτοις, δεν είναι σαφές αν μπορεί να δοθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με σοβαρές σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις όπως ενδοκαρδίτιδα και βακτηριαμία. Ίσως ένας επιπλέον λόγος για αυτό να είναι το ότι δεν κυκλοφορεί στις ΗΠΑ.

Δοσολογία: Η τεϊκοπλανίνη χορηγείται με δόση φόρτισης 10 - 12 mg/kg, η οποία ακολουθείται την επόμενη ημέρα από 6 mg/kg x1.

Γ. Δαπτομυκίνη

Η δαπτομυκίνη είναι ένα κυκλικό λιποπεπτίδιο με βακτηριοκτόνο αντισταφυλοκοκκική δράση. Προκαλεί εκπόλωση της βακτηριακής κυτταρικής μεμβράνης (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Επίδραση της δαπτομυκίνης σε στελέχη *S. aureus* με ποικίλη ευαισθησία (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο). Α: στέλεχος-μάρτυρας, χωρίς δαπτομυκίνη. Β, C: ευαίσθητα στελέχη σε

θανατηφόρες συγκεντρώσεις δαπτομυκίνης. D: ανθεκτικό στέλεχος σε υποθεραπευτική συγκέντρωση δαπτομυκίνης. Robert S. Conrad et al. The Effects of Daptomycin on Chemical Composition and Morphology of *Staphylococcus aureus*. Proc Okla Acad Sci 1998, 78: 15.

Είναι δραστική έναντι τόσο των MSSA όσο και των MRSA, των κοαγκουλάση – αρνητικών σταφυλοκόκκων, καθώς και έναντι όλων των εντεροκόκκων. Πάντως, και καθώς αυξάνεται η χρήση της, έχουν περιγραφεί στελέχη με υψηλότερες MIC για τη δαπτομυκίνη. Τα ισχυρότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της προέρχονται από μελέτες σε επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, καθώς και σε βακτηριαμία με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα.

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική: Η βακτηριοκτόνος δράση της δαπτομυκίνης εξαρτάται από τη μέγιστη συγκέντρωσή της (concentration – dependent killing). Ο χρόνος ημιζωής της είναι 8 – 9 ώρες. Απεκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς.

Δοσολογία: Συνιστάται δόση 4 mg/kg x1 για λοιμώξεις δέρματος – μαλακών μορίων και 6 mg/kg x1 για βακτηριαμία. Ορισμένοι προτείνουν ότι ακόμα και δόσεις 8 mg/kg/ημέρα (για σοβαρές λοιμώξεις) είναι ασφαλείς.

Ενδείξεις: Σε ότι αφορά τις λοιμώξεις μαλακών μορίων και βακτηριαμία από MRSA, η δαπτομυκίνη –στη δόση των 4 mg/kg/ημέρα- βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη βανκομυκίνη και μάλιστα επέτρεπε βραχύτερη διάρκεια αγωγής (5). Έχει πάρει ένδειξη και για βακτηριαμία (περιλαμβανομένης της ενδοκαρδίτιδας δεξιών βαλβίδων), στη δόση των 6 mg/kg/ημέρα (6). Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στα στελέχη MRSA με MIC βανκομυκίνης ≥ 2 mg/ml· στα στελέχη αυτά η βανκομυκίνη υστερεί θεωρητικά για τους λόγους που εξηγήθηκαν ανωτέρω. Αντίθετα η αποτελεσματικότητά της δαπτομυκίνης δεν επηρεάζεται (7). Χρησιμοποιείται όμως και για άλλες σοβαρές λοιμώξεις (όπως οστεομυελίτιδα) από MRSA και VRE, καθώς και οι εντερόκοκκοι θεωρούνται συνολικά ευαίσθητοι σε αυτή. Η χρήση της αντενδείκνυται στην πνευμονία από MRSA καθώς η δράση της αναστέλλεται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα των πνευμόνων (surfactant). Σε αποτυχία της δαπτομυκίνης, κυρίως σε εν τω βάθει λοιμώξεις και αριστερή ενδοκαρδίτιδα, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντοχής.

Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της δαπτομυκίνης είναι η περιφερική νευροπάθεια και η μυοπάθεια. Το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί επί συμπτωματικής μυοπάθειας με CK ≥ 5 φορές x (ανώτερο φυσιολογικό όριο). Έχει περιγραφεί και ηωσινοφιλική πνευμονία.

Δ. Κινουπρισίνη – Νταλφοπρισίνη

Είναι στρεπτογραμίνη που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) των ΗΠΑ για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από εντεροκόκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη και επιπλεγμένων λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων από MSSA. Πάντως δεν είναι δραστική έναντι του *E. faecium*.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε λοιμώξεις οστών, αρθρώσεων και μαλακών μορίων όπου η βανκομυκίνη αποτυγχάνει ή δεν είναι καλά ανεκτή. Η χρήση της πάντως περιορίζεται από την ανάγκη χορήγησης μέσω κεντρικής γραμμής και τις παρενέργειές της (μυαλγία, αρθραλγία, ναυτία, υπερχολερυθριναιμία). Η δόση της είναι 7,5 mg/kg/12ωρο.

Ε. Τιγκεκυκλίνη

Η τιγκεκυκλίνη είναι μια βακτηριοστατική γλυκυλκυκλίνη δραστική έναντι του MRSA, του VRE αλλά και πολλών gram-αρνητικών βακτηρίων. Λόγω της δραστικότητάς της έναντι των νοσοκομειακών πολυανθεκτικών gram-αρνητικών, η χρήση της εξαπλώθηκε ταχύτατα· χρησιμοποιήθηκε δε ευρύτατα για ενδείξεις άλλες από αυτές για τις οποίες εγκρίθηκε (λοιμώξεις μαλακών μορίων από MRSA και ήπιες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις).

Δοσολογία: Η τιγκεκυκλίνη χορηγείται αρχικά σε μία άπαξ δόση 100mg (φόρτιση), η οποία ακολουθείται από 50mg/12ωρο.

Ενδείξεις: Λόγω ανεπαρκών επιπέδων της τιγκεκυκλίνης στο πλάσμα και του βακτηριοστατικού χαρακτήρα του φαρμάκου, υπήρχε εξαρχής διστακτικότητα για τη χρησιμοποίηση της σε βακτηριαμία. Επιπλέον, το 2010 ο αμερικανικός FDA εξέδωσε προειδοποίηση για αυξημένο αριθμό θανάτων ασθενών που έλαβαν τιγκεκυκλίνη για διαφορετικές λοιμώξεις και σε σύγκριση με διαφορετικά άλλα αντιβιοτικά. Αργότερα διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και αποτυχίας της θεραπείας με τιγκεκυκλίνη ακόμα και σε τυχαιοποιημένες μελέτες μη κατωτερότητας για τις εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου (8). Συμπερασματικά, θα πρέπει να χορηγείται μόνο για τις εγκεκριμένες ενδείξεις (μαλακά μόρια, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις) και όχι σε ασθενείς που βρίσκονται σε βαριά κατάσταση ή με βακτηριαμία.

Οι σημαντικότερες παρενέργειές της είναι ναυτία, έμετοι και ηπατοτοξικότητα όταν χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις.

ΣΤ. Λινεζολίδη

Η λινεζολίδη είναι μια βακτηριοστατική συνθετική οξαζολιδινόνη που δρα αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση μέσω του ριβοσώματος 50S. Ακριβώς αυτή η αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης καθιστά το φάρμακο πολύτιμο έναντι στελεχών *S. aureus* που παράγουν τοξίνες όπως η λευκοσιδίνη Panton-Valentine, η αιμολυσίνη και η τοξίνη 1 του συνδρόμου τοξικού shock.

Δοσολογία: Ένα άλλο πλεονέκτημα της λινεζολίδης είναι η εξαιρετική της βιοδιαθεσιμότητα ακόμα και όταν χορηγείται per os. Τα επίπεδα της στο ENY φτάνουν το 66% αυτών στο πλάσμα. Η δόση της είναι 600mg/12ωρο είτε i.v είτε per os.

Ενδείξεις: Η λινεζολίδη έχει πάρει έγκριση για την πνευμονία της κοινότητας από CA-MRSA ή *S.pneumoniae* ανθεκτικό σε άλλα φάρμακα (DRSP), νοσοκομειακή πνευμονία από HA-MRSA και επιπλεγμένες λοιμώξεις μαλακών μορίων. Ειδικά στις λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι πιθανώς ανώτερη της βανκομυκίνης. Επίσης χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων αλλά και του ΚΝΣ χάρη και στην πολύ υψηλή διαπερατότητα διά του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που διαθέτει. Έχουν περιγραφεί αποτυχίες του φαρμάκου σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας.

Η χρήση της περιορίζεται από αιματολογική τοξικότητα· μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης λινεζολίδης παρατηρούνται με αυξανόμενη συχνότητα θρομβοπενία (1 – 10%), αναιμία (1 – 7%) και λευκοπενία (1 – 2%). Ενοχοποιείται επίσης για περιφερική νευροπάθεια, γαλακτική οξέωση, κεφαλαλγία και διάρροια, ενώ όταν συγχορηγείται με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να προκαλέσει σεροτονινεργικό σύνδρομο.

Η. Τελαβανσίνη (εμπορική ονομασία Vibativ)

Η τελαβανσίνη είναι ένα ημισυνθετικό λιπογλυκοπεπτιδίο δραστικό (και βακτηριοκτόνο) έναντι των MRSA, VISA, VRSA. Ο μηχανισμός δράσης της είναι (όπως και της βανκομυκίνης) η αναστολή σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος της πεπτιδογλυκάνης. Επιπλέον, διαταράσσει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης μέσω εκπόλωσης.

Έχει χρόνο ημιζωής 7-9 ωρών, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγησή της άπαξ ημερησίως. Η δόση της είναι λοιπόν 10mg/kg q24h. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς και χρήζει προσαρμογής της δόσης της σε νεφρική ανεπάρκεια, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς αθροίζεται η κυκλοδεξτρίνη, συστατικό του σκευάσματος.

Η τελαβανσίνη έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση επιπλεγμένων λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων. Βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη βανκομυκίνη στη θεραπεία αυτών των

λοιμώξεων από gram-θετικούς μικροοργανισμούς. Αναλυτικότερα, είχε επίσης παρόμοια ποσοστά επιτυχίας στις λοιμώξεις από MRSA και εντεροκόκκους (9). Σε ότι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά από τη βανκομυκίνη στη συχνότητα παρενεργειών (79 έναντι 72%) και στην ανάγκη διακοπής του φαρμάκου (8 έναντι 6%). Οι συχνότερες παρενεργειες ήταν διαταραχές της γεύσης (μεταλλική γεύση, 33%), ναυτία (27%), κεφαλαλγία (14%) και έμετοι (14%).

Η τελαβανσίνη δεν συνιστάται ακόμη για την αντιμετώπιση νοσοκομειακής πνευμονίας ή πνευμονίας του αναπνευστήρα από MRSA, παρά μόνο -ενδεχομένως- όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές.

Θ. Σεφταρολίνη (εμπορική ονομασία Teflaro)

Η σεφταρολίνη είναι μια νέα κεφαλοσπορίνη δραστική και βακτηριοκτόνος έναντι του MRSA, του VISA, του DRSP και του ευαίσθητου στην αμπικιλίνη *E. faecalis*. Εναντι των gram-αρνητικών βακτηρίων έχει παρόμοιο φάσμα με τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς.

Αυτή η κεφαλοσπορίνη διαθέτει υψηλή συγγένεια με τη γενετικά τροποποιημένη PBP 2a (penicillin binding protein) του MRSA. Μέσω αυτής προκαλεί λύση του κυτταρικού τοιχώματος και παρεμποδίζει τη σύνθεση νέου τοιχώματος.

Χορηγείται σε δόση 600mg q 8 – 12h. Στη χορήγηση ανά 12ωρο έχει χρόνο ημιζωής 2,6 ώρες. Απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς και χρειάζεται ελάττωση της δόσης της σε νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία για τη διείσδυσή της στο ENY.

Η σεφταρολίνη συγκρίθηκε σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων με το διπλό σχήμα βανκομυκίνης – αζτρεονάμης. Βρέθηκε πως είχε εφάμιλλη αποτελεσματικότητα· αυτό επιτεύχθηκε και στην ομάδα ασθενών που έπασχαν από MRSA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο δεν ήταν συχνές και αφορούσαν κεφαλαλγία, ναυτία και διάρροια (10). Για την πνευμονία της κοινότητας συγκρίθηκε με τη κεφτριαξόνη και βρέθηκε επίσης μη – κατώτερη (11).

Μέχρι σήμερα, η σεφταρολίνη έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία της βακτηριακής πνευμονίας της κοινότητας και των οξέων βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων. Υπάρχουν μελέτες σε πειραματόζωα που υποδεικνύουν ότι μπορεί να έχει μελλοντικά αυξημένο ρόλο και σε άλλες λοιμώξεις. Ενδεικτικά, η σεφταρολίνη υπερίσχυσε των συγκρινόμενων φαρμάκων σε μοντέλα ενδοκαρδίτιδας από MRSA, VISA και *E. faecalis*, οστεομυελίτιδας από MRSA και VISA, καθώς και μηνιγγίτιδας από ευαίσθητο στην πενικιλίνη *S. pneumoniae* (12).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. George Sakoulas and Robert C Moellering, Jr. Increasing Antibiotic Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Clin Infect Dis* 2008; 46:S360–367.
2. Ελένη Γιαμαρέλλου. Λοιμώξεις από Σταφυλοκόκκους. Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία. Ελένη Γιαμαρέλλου και Συνεργάτες. Πασχαλίδης, Αθήνα 2009.
3. Cesar Arias / Barbara Murray. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of INFECTIOUS DISEASES. 7th Edition. Churchill Livingstone 2010.
4. Catherine Liu et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18.
5. Robert D Arbeit et al. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673–1681.

6. Vance G Fowler, Jr., et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006;355:653-665.
7. Jason A Crompton et al. Outcomes with daptomycin in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections with a range of vancomycin MICs. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1784–1791.
8. Paritosh Prasad et al. Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Noninferiority Trials. Clin Infect Dis 2012;54(12):1699–1709.
9. Martin E Stryjewski et al. Telavancin Versus Vancomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections Caused by Gram-Positive Organisms. Clin Infect Dis 2008; 46:1683–1693.
10. G Ralph Corey et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. Clin Infect Dis 2010; 51(6):641–650.
11. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2010;51(12):1395–1405.
12. Julian J Goodman and Stanley I Martin. Critical appraisal of ceftaroline in the management of community-acquired bacterial pneumonia and skin infections. Ther Clin Risk Manag 2012;8 149–156.

Πρώιμη πρόσβαση και χορήγηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων

I. Πόρτολος¹, Μ. Βλάχου²

¹ Νοσοκομειακός Φαρμακοποιός, Διευθυντής, ² Νοσοκομειακή Φαρμακοποιός,
Φαρμακευτικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Μαργαρίτα Βλάχου

Τηλ. 213 204 5765

E-mail: vlachoum@pharm.uoa.gr

Περίληψη

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν είτε από χρόνια ή σπάνια νοσήματα είτε από απειλητικές για τη ζωή ασθένειες δεν είναι πάντα δυνατόν να επιτευχθεί με τη χορήγηση των κυκλοφορούντων εγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Στις περιπτώσεις αυτές κρίνεται αναγκαία η χορήγηση μη εγκεκριμένων φαρμάκων (πρώιμη πρόσβαση) ή η χορήγηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. Σε μία τέτοια διαδικασία καθοριστικό ρόλο κατέχει η αρμόδια ρυθμιστική αρχή (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ΕΟΦ), η οποία ορίζει το νομικό πλαίσιο, θέτει τους όρους και τις προϋποθέσεις και αποτελεί το τελικό γνωμοδοτικό και ρυθμιστικό όργανο για την έκδοση άδειας χορήγησης ενός φαρμακευτικού σκευάσματος. Ο υπεύθυνος της χορήγησης φαρμάκου μέσω μίας τέτοιας διαδικασίας, υποβάλλει τα απαιτούμενα δικαιολογητικά στον ΕΟΦ, ακολουθώντας τις διαδικασίες που ορίζονται βάσει νόμου. Ο ΕΟΦ αξιολογεί τα υποβαλλόμενα στοιχεία και αποφαινεται για την έκδοση ή μη της αιτούμενης άδειας. Η εν λόγω άδεια χορηγείται πάντοτε για συγκεκριμένη ένδειξη σε συγκεκριμένο ασθενή και για ορισμένο χρόνο. Με τον τρόπο αυτό, ο ασθενής αποκτά πρόσβαση στην καλύτερη δυνατή θεραπεία για το νόσημά του, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνεται πάντα υπ' όψιν η ασφάλειά του και διασφαλίζεται ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 572-584, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: εγκεκριμένα φάρμακα, πρώιμη πρόσβαση, χορήγηση εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών, οι οποίοι πάσχουν είτε από χρόνια ή σπάνια νοσήματα είτε από απειλητικές για τη ζωή ασθένειες, αποτελεί συχνά μία δύσκολη, επίπονη και αποθαρρυντική διαδικασία τόσο για τον πάσχοντα ασθενή όσο και για τον θεράποντα ιατρό. Στην περίπτωση δε που τα εγκεκριμένα κυκλοφορούντα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν δύνανται να θεραπεύσουν το νόσημα ή να ανακουφίσουν

τον ασθενή, η ορθή επιλογή της θεραπευτικής αγωγής και η εφαρμογή της δέουσας κλινικής πρακτικής καθίστανται ταυτόχρονα δυσχερείς και επισφαλείς. Είναι όμως δυνατόν, η επιτυχής αντιμετώπιση και η θεραπεία νοσημάτων αυτού του τύπου να επιτευχθεί είτε με τη χορήγηση μη εγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων (πρώιμη πρόσβαση) (1) είτε με τη χορήγηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων (2).

Η έγκριση της παραγωγής και της κυκλοφορίας νέων φαρμακευτικών προϊόντων από μία ρυθμιστική αρχή, όπως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) και ο Ελληνικός Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), αποτελεί μία διαδικασία, η οποία συντελείται σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η υποβολή αποτελεσμάτων φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών μελετών, τα οποία αποδεικνύουν τη δραστηριότητα, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, την αξιοπιστία καθώς και την αναγκαιότητα χορήγησης ενός νέου σκευάσματος. (3)

Οι κλινικές μελέτες είναι επιμελώς και λεπτομερώς σχεδιασμένες ερευνητικές δοκιμασίες. Η ορθή πρακτική διεξαγωγής τους βασίζεται σε ένα διεθνές πρότυπο και αποσκοπεί στο να διευκρινιστεί και να διασαφηνιστεί επιστημονικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα από τη χορήγηση του νέου φαρμάκου καθώς επίσης και στο να εντοπιστούν τα βέλτιστα δεδομένα (ενδείξεις, δοσολογικό σχήμα, τρόπος χορήγησης, διάρκεια θεραπείας) θεραπευτικής αντιμετώπισης και ίασης ποικίλων νοσημάτων. Πραγματοποιούνται με την εθελοντική συμμετοχή υγιών και ασθενών, οι οποίοι λαμβάνουν ένα νέο σκεύασμα ή μία νέα θεραπεία υπό την επίβλεψη εξειδικευμένων ερευνητών και ιατρών. Η συμμόρφωση και η διαφύλαξη των κανόνων που διέπουν τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, παρέχει τόσο στην ιατρική κοινότητα όσο και στην αρμόδια ρυθμιστική αρχή τη βεβαιότητα ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η καλή κατάσταση των ατόμων που συμμετέχουν, προστατεύονται σύμφωνα με τις αρχές που καθορίζονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. (4)

Οι κλινικές μελέτες ακολουθούν μια συγκεκριμένη ακολουθία βημάτων, τα οποία ταξινομούνται σε τέσσερις Φάσεις (Εικόνα 1).

Στις **Μελέτες Φάσης I** το νέο φάρμακο χορηγείται σε ένα μικρό αριθμό υγιών εθελοντών (20-80), προκειμένου να εκτιμηθεί η ασφάλεια, να καθοριστεί ένα ασφαλές εύρος δοσολογίας και να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στις **Μελέτες Φάσης II** ερευνάται η χορήγηση του σκευάσματος σε μια μεγαλύτερη ομάδα ασθενών (100-300), ώστε να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα και να αξιολογηθεί περαιτέρω η ασφάλεια.

Στις **Μελέτες Φάσης III** το υπό μελέτη φάρμακο χορηγείται σε μεγάλες ομάδες ασθενών (1.000-3.000), ώστε να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα, να παρακολουθηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, να συγκριθεί με τις υπάρχουσες θεραπείες και να συλλεχθούν πληροφορίες που θα επιτρέψουν την ασφαλή χρήση του σκευάσματος ή της θεραπείας.

Στις **Μελέτες Φάσης IV** (μετεγκριτικές μελέτες) που αφορούν σκευάσματα τα οποία έχουν ήδη κυκλοφορήσει στην αγορά, καταγράφονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους χορήγησής τους, τα οφέλη και την καλύτερη δυνατή χρήση τους.



Stage of Development	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
End Point	Safety	Efficacy	Efficacy	Efficacy
Specific End Point	Safety Profile	Cardiac Output	Reduction in Mortality Rate	Reduction in Mortality Rate
Types of Studies	Different Indications; Single or Multiple Dose	Placebo Controlled; Dose Escalation	Placebo Controlled; Long Term Follow Up	Comparative; New Indications

Εικόνα 1. Φάσεις Κλινικών Μελετών

Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση των κλινικών μελετών τα δεδομένα κατατίθενται στην επίσημη ρυθμιστική αρχή, η οποία μετά από ενδελεχή αξιολόγηση και βάσει της ισχύουσας νομοθεσίας παρέχει την άδεια παραγωγής και κυκλοφορίας του νέου σκευάσματος στη συγκεκριμένη φαρμακευτική εταιρεία. Η άδεια αυτή αφορά στην έγκριση της χορήγησης του νέου φαρμάκου σε συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών που πάσχουν από καθορισμένα νοσήματα (εγκεκριμένες ενδείξεις). Επιπλέον, καθορίζονται οι ηλικιακές ομάδες των ασθενών, το δοσολογικό σχήμα, ο τρόπος χορήγησης καθώς και η διάρκεια θεραπείας βάσει των ληφθέντων αποτελεσμάτων από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Όλα αυτά τα δεδομένα υποχρεωτικά αναφέρονται στο συνοδευτικό έντυπο Περίληψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SPC, Summary of Product Characteristics).

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης τόσο η κεντρική ρυθμιστική αρχή (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, EMA) όσο και οι αρμόδιοι φορείς σε κάθε κράτος-μέλος ορίζουν το νομικό πλαίσιο και είναι υπεύθυνοι για την έγκριση νέων φαρμάκων. (5) Επιπλέον, θέτουν τους όρους και τις προϋποθέσεις για τον έλεγχο της παραγωγής και της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Μόνο τα φάρμακα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας, μπορούν να διατεθούν σε αγορά του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα στην Ευρωπαϊκή Ένωση λαμβάνουν έγκριση μέσω μίας από τις ακόλουθες διαδικασίες.

1. Κεντρική διαδικασία

Η κεντρική διαδικασία (Central Procedure, CP) οδηγεί στην έγκριση μίας άδειας κυκλοφορίας που ισχύει σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης καθώς και την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Κανονισμό 726/2004 και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004 (6) η κεντρική διαδικασία είναι υποχρεωτική για νέες αιτήσεις για έγκριση άδειας κυκλοφορίας για:

- φάρμακα που περιέχουν μια εντελώς νέα δραστική ουσία, της οποίας η θεραπευτική ένδειξη είναι η θεραπεία του συνδρόμου επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας, του καρκίνου, των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, του διαβήτη, των

αυτοάνοσων νοσημάτων και άλλων δυσλειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και των ιογενών ασθενειών

- φάρμακα που παρασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας
- φάρμακα καινοτόμων (προηγμένων) θεραπειών, όπως η γονιδιακή θεραπεία, η σωματοκυτταρική θεραπεία ή τα φάρμακα μηχανικής ιστών
- επισήμως χαρακτηρισμένα «ορφανά φάρμακα» (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για σπάνιες ανθρώπινες νόσους)

Για φάρμακα που δεν εμπίπτουν στις παραπάνω κατηγορίες, οι φαρμακευτικές εταιρείες έχουν τη δυνατότητα επιλογής να υποβάλουν στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό αίτηση για έγκριση άδειας κυκλοφορίας με κεντρική διαδικασία, εφόσον το σχετικό φάρμακο αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική, επιστημονική ή τεχνική καινοτομία ή εάν η έγκρισή του με κεντρική διαδικασία είναι προς όφελος της δημόσιας υγείας.

Οι αιτήσεις μέσω της κεντρικής διαδικασίας υποβάλλονται απευθείας στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Η αξιολόγηση από τις επιστημονικές επιτροπές του Οργανισμού διαρκεί έως και 210 ημέρες και κατά το τέλος της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου η σχετική επιτροπή αποφαινεται σχετικά με το αν το φάρμακο πρέπει να κυκλοφορήσει στην αγορά ή όχι.

Η απόφαση αυτή μεταβιβάζεται στη συνέχεια στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία αποτελεί το τελικό γνωμοδοτικό όργανο για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Αφού χορηγηθεί η άδεια κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να προβεί στη διάθεση του φαρμάκου στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο.

2. Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης

Η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης (Mutual Recognition Procedure, MRP) είναι μια ευρωπαϊκή διαδικασία χορήγησης αδειών και αφορά στην πλειοψηφία των συμβατικών φαρμακευτικών προϊόντων. Ο ενδιαφερόμενος -η φαρμακευτική εταιρεία- επιλέγει ένα ευρωπαϊκό κράτος-μέλος ως χώρα αναφοράς (Reference Member State, RMS), συνήθως τη χώρα για την οποία έχει άδεια κυκλοφορίας για το συγκεκριμένο προϊόν, και στη συνέχεια με την καθοδήγηση των ρυθμιστικών αρχών της χώρας αυτής, προβαίνει σε αμοιβαίες αναγνωρίσεις της αρχικής άδειας κυκλοφορίας και στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες, στις οποίες έχει επιλέξει να κυκλοφορήσει το προϊόν. Η διαδικασία διεκπεραιώνεται με ένα σαφώς προκαθορισμένο χρονοδιάγραμμα, το οποίο ακολουθείται απαρέγκλιτα.

3. Αποκεντρωμένη Διαδικασία Έγκρισης

Κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία (Decentralised Procedure, DCP) οι εταιρείες μπορούν να υποβάλουν αίτηση για ταυτόχρονη έγκριση σε περισσότερες από μία χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης για ένα φάρμακο που δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση σε καμία χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και δεν εμπίπτει στην υποχρεωτική διαδικασία της κεντρικής διαδικασίας. Κατ' επιλογή του αιτούντα, ένα κράτος-μέλος λειτουργεί ως κράτος αναφοράς και συντάσσει την έκθεση αξιολόγησης προς υιοθέτηση από τα υπόλοιπα κράτη-μέλη.

4. Εθνική Διαδικασία Έγκρισης

Κάθε κράτος-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης για έναν σχετικά μικρό αριθμό φαρμάκων (κυρίως γενοσήμων) έχει τις δικές του διαδικασίες για έγκριση, οι οποίες δεν εμπίπτουν στη διαδικασία της κεντρικής διαδικασίας. Η έγκριση ενός φαρμακευτικού σκευάσματος, η οποία χορηγείται με εθνική διαδικασία (National Authorisation Procedure), επιτρέπει την κυκλοφορία του συγκεκριμένου σκευάσματος στην εγχώρια αγορά.

Τόσο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης όσο και στην Ελλάδα, δεν επιτρέπεται η συνταγογράφηση μη εγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων ή φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων και δοσολογίας, όπως καθορίζονται στην Περίληψη

Χαρακτηριστικών Προϊόντος που συνοδεύει το φάρμακο (Ν. 3457/2006, αρ.8, παρ. 4, ΦΕΚ Α/93/8-5-2006). Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις, όπως αυτό αποδεικνύεται από βιβλιογραφικές αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία ή από κατευθυντήριες οδηγίες από επίσημους φορείς, όπου η χορήγηση φαρμάκων που βρίσκονται είτε σε Μελέτη Φάσης III είτε στο στάδιο της αξιολόγησης από τη ρυθμιστική αρχή (πρώιμη πρόσβαση) ή η χορήγηση σκευασμάτων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων, κρίνεται απαραίτητη ή/και επιβεβλημένη για την επιτυχή αντιμετώπιση χρόνιων ή απειλητικών για τη ζωή νοσημάτων.

ΠΡΩΙΜΗ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ

Σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία (ΦΕΚ Β/558/8-4-2011), ως πρώιμη πρόσβαση σε φάρμακα ανθρώπινης χρήσης νοείται η διάθεση για ανθρωπιστικούς λόγους σε μια ομάδα πασχόντων από νόσο που δημιουργεί χρόνια ή σοβαρή αναπηρία ή κίνδυνο ζωής, για την οποία δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική θεραπεία με εγκεκριμένα φάρμακα, ενός φαρμάκου το οποίο είτε αποτελεί το αντικείμενο αίτησης άδειας κυκλοφορίας είτε βρίσκεται σε στάδιο κλινικών μελετών και ειδικότερα σε στάδιο ανάλυσης δεδομένων κλινικής μελέτης, που κατ' αρχήν οδηγούν σε θετικά αποτελέσματα.

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με εξαίρεση τη Γαλλία και την Ιταλία, οι οποίες είχαν συμπεριλάβει στη νομοθεσία τους την πρώιμη πρόσβαση σε φάρμακα, δεν υπήρχε έως το 2004 το απαραίτητο νομικό πλαίσιο. Με τον Ευρωπαϊκό Κανονισμό 726/2004 θεσπίζεται το ρυθμιστικό πλαίσιο, βάσει του οποίου είναι δυνατή η πρώιμη πρόσβαση σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Ωστόσο, ο Ευρωπαϊκός Κανονισμός δεν συμπεριλαμβάνει τους όρους, τις προϋποθέσεις και τη διαδικασία της πρώιμης πρόσβασης σε φάρμακα. Το κάθε κράτος-μέλος στηριζόμενο στο ευρωπαϊκό νομικό πλαίσιο καθώς επίσης και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Επιστημονικής Επιτροπής για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) καθιερώνει και εφαρμόζει ειδική νομοθεσία. Αυτό συνεπάγεται ότι υπάρχουν διαφορές στην ισχύουσα διαδικασία για την πρώιμη πρόσβαση σε φάρμακα μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Στον Πίνακα 1 αποτυπώνονται οι διαφορές ανάμεσα σε δέκα κράτη-μέλη, όπως αυτές εντοπίστηκαν από την Whitfield et al. σε μία μελέτη του 2010. (7)

Πίνακας 1. Διαδικασία και νομικό πλαίσιο πρώιμης πρόσβασης σε δέκα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Country	'Compassionate use'	Responsibility	Authorising agency	Reporting
Austria	Termed 'Named patient use' Treatment of individuals Separate from clinical trials	Treating physician	N/A	No
Denmark	Termed 'Compassionate use permit' Treatment of individuals Consent to disclose health data required	Treating physician	Danish Medicines Agency (DMA)	Adverse events reported to the DMA
France	Termed 'Temporary authorisation for use' for individuals, or 'Cohort temporary authorisation for use' Separate from clinical trials	For 'nominative' use the prescribing physician, for 'cohort' use the license holder	Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps)	All adverse reactions. Periodic report for 'temporary authorisation for use' programmes.
Germany	National legislation and guidelines Informed consent required	'Responsible person'	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) or Paul-Ehrlich Institut (PEI)	Serious adverse events reported to authorising agency within 15 days
Hungary	No specific legislation	N/A	N/A	N/A
Ireland	The product must be between a phase III trial and marketing authorisation Guidelines	Prescribing physician	Irish Medicines Board (IMB)	No
Italy	Termed 'Compassionate use' for individuals Informed consent required	Treating physician	Ethics committee	No
Spain	Termed 'Compassionate use' for individuals Informed consent required Separate from clinical trials	Treating physician	Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)	Efficacy and adverse events reported to AEMPS
Sweden	Guidelines	N/A	Medical product agency (MPA)	N/A
UK	Termed 'compassionate use' or 'expanded access' using 'specials' for individual patients Guidelines	Prescribing physician	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	Serious adverse reactions reported to MHRA

Τα κριτήρια που λαμβάνονται υπ' όψιν για την ένταξη ασθενών σε πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης σε φάρμακα, έχουν ως εξής:

- Το χορηγούμενο σκεύασμα είναι φάρμακο, όπως αυτό καθορίζεται από τον Ευρωπαϊκό Κανονισμό ή τη νομοθεσία του κάθε κράτους-μέλους
- Το χορηγούμενο σκεύασμα δεν έχει άδεια κυκλοφορίας
- Το φάρμακο χορηγείται για θεραπεία και όχι για ερευνητικό σκοπό
- Δεν υπάρχει ικανοποιητική μέθοδος θεραπείας με άλλο εγκεκριμένο φάρμακο για το συγκεκριμένο ασθενή ή το νόσημα
- Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια θεωρούνται δεδομένες
- Η σχέση οφέλους / κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους
- Δεν υπάρχει δυνατότητα ένταξης του ασθενούς σε τρέχουσα κλινική μελέτη είτε διότι δεν πληρούνται τα απαραίτητα κριτήρια είτε λόγω μη συμμετοχής της χώρας
- Η χορήγηση φαρμάκου πρώιμης πρόσβασης δεν αποτελεί κλινική μελέτη
- Η έγκριση δίνεται για καθορισμένη ένδειξη, για συγκεκριμένο ασθενή και για ορισμένο χρονικό διάστημα

Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται οι βασικοί θεραπευτικοί τομείς, στους οποίους εμφανίζεται συχνότερα και κρίνεται αναγκαία και απαραίτητη η εφαρμογή προγραμμάτων πρώιμης πρόσβασης σε φάρμακα.

Πίνακας 2. Κύριοι Θεραπευτικοί Τομείς Εφαρμογής Προγραμμάτων Πρώιμης Πρόσβασης σε Φάρμακα

Ογκολογία
Αιματολογία
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS)
Σπάνιες ασθένειες (νοσήματα μεταβολισμού, αυτοάνοσα νοσήματα)

Στην Ελλάδα υπάρχει ειδική νομοθεσία (ΦΕΚ Β/558/8-4-2011) που προβλέπει και κατοχυρώνει την πρώιμη πρόσβαση σε φάρμακα, η οποία διακρίνεται σε δύο κατηγορίες:

1. Ομαδικό πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης στο φάρμακο
2. Ατομική άδεια πρώιμης πρόσβασης στο φάρμακο

Ομαδικό πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης στο φάρμακο

Το ομαδικό πρόγραμμα τίθεται σε εφαρμογή, κατόπιν θετικής γνωμοδότησης και άδειας του ΕΟΦ, υπό τις προϋποθέσεις και τους όρους της κείμενης νομοθεσίας για συγκεκριμένη ομάδα ή υποομάδα ασθενών, οι οποίοι εντάσσονται σε ένα γενικό, ομαδικό πρόγραμμα θεραπείας και παρακολούθησης, βάσει των αναλυτικών δεδομένων και οδηγιών που περιλαμβάνονται στο εγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο και αφορούν στη χορήγηση φαρμάκου πρώιμης πρόσβασης.

Ο υπεύθυνος του ομαδικού προγράμματος είναι ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας, στην περίπτωση που το φάρμακο βρίσκεται στο στάδιο της αξιολόγησης, ή ο χορηγός της κλινικής μελέτης, στην περίπτωση που το φάρμακο βρίσκεται σε Φάση κλινικής μελέτης. Ο υπεύθυνος επεξεργάζεται και θεσπίζει ένα ομαδικό πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης στο φάρμακο είτε με δική του πρωτοβουλία είτε ύστερα από αίτημα ιατρού αντίστοιχης ειδικότητας. Επίσης, φέρει την πλήρη ευθύνη για την εκπόνηση, την εφαρμογή και την τήρηση των όρων και των προϋποθέσεων, την τήρηση αρχείων καθώς και κάθε συνέπεια από τη λήψη του φαρμάκου.

Αναλυτικότερα, ο υπεύθυνος του ομαδικού προγράμματος υποβάλλει στον ΕΟΦ τα απαιτούμενα δικαιολογητικά, στα οποία περιέχονται όλες οι απαραίτητες διευκρινίσεις σχετικά με την περιγραφή του προγράμματος πρώιμης πρόσβασης, τα κριτήρια ένταξης ασθενών συμπεριλαμβανομένης της ενυπόγραφης συγκατάθεσής τους μετά από ενημέρωση, τις δεσμεύσεις και τις υποχρεώσεις του θεράποντα ιατρού και της εταιρείας καθώς και τα προαπαιτούμενα δεδομένα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Ο ΕΟΦ, εφόσον υποβληθεί αίτηση με πλήρη φάκελο, αξιολογεί τα υποβαλλόμενα στοιχεία και αποφαινεται για την έκδοση ή μη της αιτούμενης προσωρινής άδειας. Η εν λόγω άδεια χορηγείται πάντοτε για συγκεκριμένη ένδειξη σε συγκεκριμένους ασθενείς και για ορισμένο χρόνο, που δεν μπορεί να υπερβαίνει το ένα έτος, με τη δυνατότητα ανανέωσης, εφόσον εξακολουθούν να συντρέχουν οι όροι έγκρισής της.

Ο υπεύθυνος πρώιμης πρόσβασης δηλώνει στον ΕΟΦ τα συγκεκριμένα Νοσοκομεία και τους θεράποντες ιατρούς και ανά τρίμηνο τους ασθενείς που εντάχθηκαν στο εγκεκριμένο ομαδικό πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης, καταθέτοντας και τη σύμφωνη γνώμη του Επιστημονικού Συμβουλίου του κάθε Νοσοκομείου καθώς και του Διευθυντή της Κλινικής. Επιπλέον, αναφέρει αμέσως στον ΕΟΦ κάθε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και υποβάλλει τακτική αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, ανάλογα με το χρονικό πλαίσιο που περιλαμβάνεται στο ομαδικό πρόγραμμα ή καθορίζεται από τον ΕΟΦ. Το φάρμακο που

αποτελεί αντικείμενο προσωρινής άδειας πρώιμης πρόσβασης, διακινείται δωρεάν με ευθύνη του υπεύθυνου φαρμακοποιού του Νοσοκομείου.

Ο ΕΟΦ δημοσιεύει στην ιστοσελίδα του κατάλογο των φαρμάκων που αποτελούν αντικείμενο εγκριθέντος ομαδικού προγράμματος πρώιμης πρόσβασης. Ενδεικτικά, αναφέρονται εγκεκριμένα ομαδικά προγράμματα πρώιμης πρόσβασης, όπως αυτά έχουν αναρτηθεί στην επίσημη ιστοσελίδα:

1. Ομαδικό Πρόγραμμα Πρώιμης Πρόσβασης στο φάρμακο «TASIGNA» της εταιρείας NOVARTIS (Hellas) A.E.B.E. για 50 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς άνω των 18 ετών, πάσχοντες από χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε χρόνια φάση.
2. Ομαδικό Πρόγραμμα Πρώιμης Πρόσβασης στο φάρμακο «JEVTANA» της εταιρείας SANOFI AVENTIS A.E.B.E. για 60 ασθενείς άνω των 18 ετών, πάσχοντες από ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ντοσεταξέλη.
3. Ομαδικό Πρόγραμμα Πρώιμης Πρόσβασης στο φάρμακο «GILENYA» της εταιρείας «NOVARTIS» (Hellas) A.E.B.E. για 50 ασθενείς από 18 έως 65 ετών, πάσχοντες από υποτροπιάζουσα/διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.
4. Ομαδικό Πρόγραμμα Πρώιμης Πρόσβασης στη φαρμακευτική ουσία «Boscerpinir» της εταιρείας MSD A.Φ.Β.Ε.Ε., για 50 ενήλικους ασθενείς, πάσχοντες από Χρόνια Ηπατίτιδα C γονότυπου 1 με αντιρροπούμενη νόσο (σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, που είχαν προηγουμένως αποτύχει στη θεραπεία).
5. Ομαδικό Πρόγραμμα Πρώιμης Πρόσβασης στο φαρμακευτικό προϊόν AFINITOR (Δραστική: Everolimus) της εταιρείας NOVARTIS (Hellas) AEBE, για 30 ενήλικους ασθενείς με προχωρημένους γαστρο-εντερο-παγκρεατικούς όγκους (GEP-NET).

Ατομική άδεια πρώιμης πρόσβασης στο φάρμακο

Κατά παρέκκλιση των ανωτέρω, σε εξαιρετικές, ειδικά αιτιολογημένες περιπτώσεις ασθενών, σύμφωνα με τα οριζόμενα στην κείμενη νομοθεσία, είναι δυνατό να χορηγηθεί το φάρμακο πρώιμης πρόσβασης, με προσωρινή ατομική άδεια που χορηγείται από τον ΕΟΦ, ύστερα από εμπειριστατωμένο αίτημα του θεράποντος ιατρού για τις ανάγκες συγκεκριμένου ασθενή.

Στην περίπτωση αυτή, ο θεράπων ιατρός, ο οποίος είναι και ο υπεύθυνος της ατομικής άδειας πρώιμης πρόσβασης, υποβάλλει στον ΕΟΦ τα απαιτούμενα δικαιολογητικά, στα οποία συμπεριλαμβάνεται έγγραφη δέσμευση του αιτούντα την άδεια κυκλοφορίας ή του χορηγού της κλινικής μελέτης ότι θα χορηγήσει το εν λόγω φάρμακο και ότι αναλαμβάνει κάθε υποχρέωση φαρμακοεπαγρύπνησης. Η παραπάνω δέσμευση περιλαμβάνει και τη δωρεάν χορήγηση του φαρμάκου ή στην περίπτωση που αυτή καλύπτεται από ασφαλιστικό φορέα, αντίστοιχη βεβαίωση του φορέα για την κάλυψή της. Επιπλέον, υποβάλλονται η ενυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενούς μετά από ενημέρωση, η έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου και η σύμφωνη γνώμη του Διευθυντή της Κλινικής.

Και στην περίπτωση του ατομικού αιτήματος, ο ΕΟΦ, εφόσον υποβληθεί αίτηση με πλήρη φάκελο, αξιολογεί τα υποβαλλόμενα στοιχεία και αποφαινεται για την έκδοση ή μη

της αιτούμενης προσωρινής άδειας. Η εν λόγω άδεια χορηγείται πάντοτε για συγκεκριμένη ένδειξη στο συγκεκριμένο ασθενή και για ορισμένο χρόνο, που δεν μπορεί να υπερβαίνει το ένα έτος, με τη δυνατότητα ανανέωσης, εφόσον εξακολουθούν να συντρέχουν οι όροι έγκρισής της.

Στην περίπτωση που κατά τη διάρκεια του χρόνου ισχύος του ομαδικού ή του ατομικού προγράμματος το εν λόγω φάρμακο εγκριθεί από την επίσημη ρυθμιστική αρχή, η προσωρινή άδεια πρώιμης πρόσβασης παύει να ισχύει και στους συμμετέχοντες ασθενείς το φάρμακο χορηγείται εφεξής σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και την ισχύουσα νομοθεσία.

Στον Πίνακα 3 απεικονίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά της ομαδικής και της ατομικής πρώιμης πρόσβασης σε φάρμακα.

Πίνακας 3. Βασικά Χαρακτηριστικά Ομαδικής και Ατομικής Πρώιμης Πρόσβασης σε Φάρμακα

Πρώιμη Πρόσβαση	
Ομαδικό πρόγραμμα	Ατομική άδεια
Ομάδα ή Υποομάδα ασθενών για μία ένδειξη	Ένας ασθενής ονομαστικά για μία ένδειξη
Αιτών και υπεύθυνος: Φαρμακευτική εταιρεία	Αιτών και υπεύθυνος: Θεράπων ιατρός
Απαραίτητη προϋπόθεση: Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	Απαραίτητη προϋπόθεση: Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
Δωρεάν χορήγηση	Δωρεάν ή επί χρεώσει χορήγηση
Χρονική διάρκεια: Έως ένα έτος με δυνατότητα ανανέωσης	Χρονική διάρκεια: Έως ένα έτος με δυνατότητα ανανέωσης
Περιορισμένος αριθμός φαρμάκων	Μεγάλος αριθμός φαρμάκων
Μεγάλος αριθμός ασθενών ανά φάρμακο	Περιορισμένος αριθμός ασθενών ανά φάρμακο

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η χορήγηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων αφορά στη συνταγογράφηση σκευασμάτων για ένα νόσημα εκτός αυτών που περιέχονται στο έντυπο Περίληψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SPC, Summary of Product Characteristics). Στην έννοια αυτή εμπίπτει και η χορήγηση φαρμάκων σε ηλικιακές ομάδες ή κατηγορίες ασθενών, σε δοσολογικό σχήμα, σε τρόπο χορήγησης ή σε διάρκεια θεραπείας διαφορετικών από τα εγκεκριμένα από τη ρυθμιστική αρχή.

Σε διεθνές επίπεδο, περίπου 20% της συνολικής συνταγογράφησης αφορά σε χορήγηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. (8) Το ποσοστό αυτό είναι ακόμη μεγαλύτερο για ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως σε παιδιά, σε γυναίκες σε εγκυμοσύνη, σε ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS), σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, σε ασθενείς με καρκίνο ή αιματολογικές κακοήθειες. Παρόλο που η χρήση ενός φαρμάκου εκτός ένδειξης ενισχύεται μερικώς ή πλήρως από τη διεθνή βιβλιογραφία (evidence based off-label use), τίθεται πάντα το ερώτημα σχετικά με την ασφάλεια του ασθενούς και κατά πόσο η σχέση οφέλους / κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις, όπου το όφελος και η ασφάλεια είναι δεδομένα για τον ασθενή και το γεγονός ότι δεν υπάρχει εγκεκριμένη ένδειξη οφείλεται στην απουσία οικονομικού κυρίως ενδιαφέροντος εκ μέρους της φαρμακευτικής εταιρείας για την εφαρμογή της διαδικασίας απόκτησής της, όπως για παράδειγμα η εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων παρεντερική χορήγηση μεμονωμένων ή συνδυασμών αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση λοιμώξεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς ή

ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. (9) Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί και η χορήγηση σκευασμάτων ερυθροποιητίνης σε ασθενείς που πάσχουν από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, η οποία οδηγεί σε αύξηση των απόλυτων τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να αποφεύγονται οι συνεχείς μεταγγίσεις αίματος. (10)

Η νομοθεσία, βάσει της οποίας πραγματοποιείται η εκτός ενδείξεων χορήγηση φαρμάκων, διαφοροποιείται από χώρα σε χώρα. Σύμφωνα με το ισχύον πλαίσιο, στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι επιτρεπτή και αποζημιώνεται από τους ασφαλιστικούς φορείς η εντός εγκεκριμένων ενδείξεων χρήση των φαρμάκων. Εντούτοις, σε κάθε κράτος-μέλος ακολουθείται ειδική νομοθετική ρύθμιση για την εκτός ενδείξεων χορήγηση φαρμάκων, ιδιαιτέρως για ακριβά φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση χρόνιων ή σπάνιων νοσημάτων ή απειλητικών για τη ζωή ασθενειών.

Στην Ελλάδα υπάρχει ειδική νομοθεσία που προβλέπει και κατοχυρώνει την εκτός ενδείξεων χορήγηση φαρμάκων (ΦΕΚ Β/545/1-3-2012). Σύμφωνα με αυτή, για εξαιρετικές περιπτώσεις και σύμφωνα με τις αναφορές της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, συγκροτείται στον ΕΟΦ ειδική επιτροπή, στην οποία απευθύνουν πλήρως τεκμηριωμένα τα σχετικά αιτήματα τα νοσοκομεία, ο ΕΟΠΥΥ και οι άλλοι Φορείς Κοινωνικής Ασφάλισης. Η χορήγηση των φαρμάκων και η αποζημίωση των συνταγών που περιλαμβάνουν εκτός ενδείξεων φάρμακα για ασφαλισμένους του ΕΟΠΥΥ, γίνεται μόνον κατόπιν θετικής γνωμοδότησης της ειδικής επιτροπής του ΕΟΦ. Για τους ασφαλισμένους των υπόλοιπων ασφαλιστικών φορέων πρέπει να ληφθεί ειδική έγκριση από ειδική επιτροπή του εν λόγω φορέα. Σε κάθε περίπτωση, εφόσον ο θεράπων ιατρός κρίνει απαραίτητη την εκτός ενδείξεων χορήγηση ενός φαρμακευτικού σκευάσματος σε έναν ασθενή, έχει τη δυνατότητα να υποβάλει αίτημα προς την ειδική επιτροπή του ΕΟΦ και παράλληλα να ληφθεί μέριμνα για την αποζημίωση του φαρμάκου.

Αναλυτικότερα, κατατίθεται στον ΕΟΦ φάκελος με τα ακόλουθα απαιτούμενα δικαιολογητικά:

Από τον θεράποντα ιατρό:

1. Αίτηση
2. Αναλυτική ιατρική έκθεση που να περιλαμβάνει:
 - Διάγνωση και σύντομο ιστορικό του ασθενή
 - Παρούσα κλινική κατάσταση του ασθενή
 - Όλες τις προηγηθείσες θεραπείες αναλυτικά: δοσολογικά σχήματα, χρονικά διαστήματα, θεραπευτική ανταπόκριση, ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Αναφορά για το αν υπάρχουν άλλες εγκεκριμένες θεραπείες και αιτιολόγηση αδυναμίας χορήγησης μίας εγκεκριμένης θεραπείας στο συγκεκριμένο ασθενή
 - Αιτούμενη θεραπεία εκτός ενδείξεως: δοσολογικό σχήμα, χρονική διάρκεια.
3. Διεθνής βιβλιογραφία (1-3 πρόσφατα άρθρα), από την οποία να τεκμαίρεται η αποτελεσματικότητα της αιτούμενης αγωγής (ανακοινώσεις συνεδρίων, περιγραφές περιπτώσεων και άρθρα ανασκόπησης δεν γίνονται δεκτά, λόγω του χαμηλού βαθμού τεκμηρίωσης που διαθέτουν).
4. Κλινικοεργαστηριακή τεκμηρίωση της διάγνωσης (π.χ. ιστολογική εξέταση, γονιδιακό έλεγχο κλπ).
5. Υπεύθυνη δήλωση του θεράποντα ιατρού όπου να αναφέρεται:

«Η χορήγηση της εκτός ενδείξεως προτεινόμενης θεραπείας γίνεται με αποκλειστική δική μου ευθύνη. Όλα τα στοιχεία του ασθενή είναι διαθέσιμα στις αρμόδιες αρχές, εάν ζητηθούν. Αναλαμβάνω την ευθύνη άμεσης αναφοράς

οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αποδιδόμενης στην εν λόγω θεραπεία, σύμφωνα με τις αρχές της φαρμακοεπαγρύπνησης».

6. Για τη συνέχιση θεραπείας εκτός ενδείξεως που ήδη λαμβάνει ο ασθενής, απαιτείται κλινικοεργαστηριακή τεκμηρίωση του οφέλους της αιτούμενης θεραπείας στον ασθενή (π.χ. αξονικές τομογραφίες, ηλεκτρομυογράφημα κλπ).

Από τον ασθενή:

Υπεύθυνη δήλωση του ασθενή όπου να αναφέρεται:

«Γνωρίζω ότι η θεραπεία που μου προτείνεται και την οποία αποδέχομαι να λάβω, δεν έχει έγκριση για το νόσημά μου, καθώς δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως το όφελος και οι κίνδυνοι από τη χορήγησή της. Έχω ενημερωθεί πλήρως από τον ιατρό μου για τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και συναινώ να μου χορηγηθεί, αναλαμβάνοντας τη σχετική ευθύνη».

Από το Νοσοκομείο:

1. Έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου
2. Έγκριση του Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου

Μετά την υποβολή του πλήρους φακέλου με τα απαιτούμενα δικαιολογητικά η επιστημονική επιτροπή αποφαινεται για την έγκριση ή μη της εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων χορήγησης ενός φαρμακευτικού σκευάσματος σε έναν ασθενή, για συγκεκριμένο νόσημα, σε καθορισμένη δοσολογία και για ορισμένο χρονικό διάστημα.

Χωρίς τη θετική γνώμοδότηση του ΕΟΦ τόσο για νοσηλευόμενους όσο και για εξωτερικούς ασθενείς αφενός απαγορεύεται ο ιατρός να συνταγογραφήσει ένα φάρμακο εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων και ο φαρμακοποιός να εκτελέσει τη συνταγή και αφετέρου ο ασφαλιστικός φορέας βάσει νόμου δεν αποζημιώνει το Νοσοκομείο ή το φαρμακοποιό.

Εντούτοις, ενώ η εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων χρήση των φαρμάκων είναι δυνατόν να καλυφθεί νομικά και οικονομικά, εγείρεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, πάντα το ερώτημα σχετικά με την ασφάλεια του ασθενούς και κατά πόσο η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους. Για το λόγο άλλωστε αυτό τόσο η ιατρική κοινότητα όσο και η αρμόδια ρυθμιστική αρχή, ο ΕΟΦ, οφείλουν να προσαρμόζουν την ανάγκη της εκτός ένδειξης χορήγησης ενός φαρμακευτικού σκευάσματος στο δικαίωμα του κάθε ασθενή για πρόσβαση στην καλύτερη δυνατή θεραπεία, στηριζόμενοι, όμως, πάντα στην πρόσφατη και όσο το δυνατό τεκμηριωμένη διεθνή βιβλιογραφία (evidence based off-label use).

Στον Πίνακα 4 απεικονίζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα από την εντός και εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων χορήγηση φαρμάκων.

Πίνακας 4. Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα από Εντός και Εκτός Εγκεκριμένων Ενδείξεων Χορήγηση Φαρμάκων

	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Εκτός ενδείξεων	- Ίαση σε περιπτώσεις αποτυχίας με εγκεκριμένα σκευάσματα - Ανακάλυψη νέων ενδείξεων	- Επισφαλής αποτίμηση σχέσης οφέλους / κινδύνου - Ενδεχόμενοι κίνδυνοι - Ανεπαρκής ή μερική βιβλιογραφική τεκμηρίωση (not evidence based) - Δεν υπάρχουν αποτελέσματα κλινικών μελετών για δοσολογικό σχήμα
Εντός ενδείξεων	- Ελαχιστοποίηση κινδύνων	- Αποκλεισμός ασθενών για

- Αυξημένη ασφάλεια	πρόσβαση σε θεραπείες
- Τεκμηρίωση δοσολογικού σχήματος	- Πολλοί περιορισμοί

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το έργο των αρμόδιων ρυθμιστικών αρχών για την έγκριση της παραγωγής και της κυκλοφορίας νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων μετά από επιτυχή διεξαγωγή κλινικών μελετών (καθορισμός ενδείξεων, δοσολογικού σχήματος, τρόπου χορήγησης, διάρκειας θεραπείας) εξασφαλίζει στο μέγιστο δυνατό την υψηλή ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κυκλοφορούντων εγκεκριμένων φαρμάκων. Ωστόσο, υπάρχουν πάντοτε και οι περιπτώσεις εκείνες των ασθενών, που πάσχουν είτε από χρόνια είτε από σπάνια είτε από απειλητικά για τη ζωή νοσήματα, των οποίων η ίαση ή η βελτίωση της ποιότητας ζωής βασίζεται στη χορήγηση ενός μη εγκεκριμένου φαρμάκου (πρώιμη πρόσβαση) ή στη χορήγηση ενός σκευάσματος εκτός εγκεκριμένης ένδειξης. Ακόμη και στην περίπτωση αυτή, ο ρόλος των ρυθμιστικών αρχών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, δεδομένου ότι ορίζει το θεσμικό και το νομικό πλαίσιο, θέτει τους απαραίτητους όρους και προϋποθέσεις, ελέγχει τα δεδομένα σε συνδυασμό με την αναγκαιότητα χορήγησης, λαμβάνοντας υπ' όψιν την τρέχουσα βιβλιογραφία και αποτελεί το τελικό γνωμοδοτικό όργανο για την έκδοση ή μη μίας θετικής απόφασης χορήγησης ενός φαρμάκου σε συγκεκριμένο ασθενή, για καθορισμένο νόσημα και δοσολογία και για ορισμένο χρονικό διάστημα. Σημαντική μέριμνα θα πρέπει να δίνεται και στην αποζημίωση μίας τέτοιου είδους θεραπείας, στην περίπτωση που η χορήγηση δεν αποτελεί προϊόν δωρεάς από την φαρμακευτική εταιρεία (κυρίως για χορήγηση σκευασμάτων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων) και θα πρέπει να καλυφθεί μέσω ενός ασφαλιστικού φορέα. Ωστόσο, μέσω μίας τέτοιας διαδικασίας, ο ασθενής αποκτά πρόσβαση στην καλύτερη δυνατή θεραπεία για το νόσημά του, ενώ ταυτόχρονα διασφαλίζεται ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross E: Unapproved drug use: compassionate or cause for concern? *Lancet Neurol* 2009, 8: 136-7.
2. Mesgarpour B, Müller M, Herkner H: Search strategies-identified reports on "off-label" drug use in MEDLINE. *J Clin Epidemiol* 2012, 65: 827-34.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf
4. The Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects [<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>].
5. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
6. European Parliament and the Council of the European Union: Regulation 726/2004/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. *Official Journal of the European Union* 2004 [<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>].
7. Whitfield K, Huemer KH, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B, Kubiak C, Stankovski L, Grählert X, Dreier G, Geismann S, Kuchinke W, Strenge-Hesse A, Temesvari Z, Blasko G,

- Kardos G, O'Brien T, Cooney M, Gaynor S, Schieppati A, Serrano M, de Andres F, Sanz N, Hernández R, Kreis G, Asker-Hagelberg C, Johansson H, Asghar A, Husson JM, Demotes J, Gluud C: Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010, **11**:104-111.
8. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A: France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med* 2012, **367**:1279-81.
 9. Lat I, Micek S, Janzen J, Cohen H, Olsen K, Haas C: Off-label medication use in adult critical care patients. *J Crit Care*. 2011, **26**:89-94. Epub 2010 Aug 16.
 10. Santini V: Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist* 2011, **16** Suppl 3:35-42.

Φύλαξη του ομφάλιου αίματος (ΟΠΑ): Γιατί σε Δημόσια Τράπεζα

N. Χαρχαλάκης

Διευθυντής ΕΣΥ, Επιστ. Υπεύθυνος Αματολογικής Κλινικής-Λεμφωμάτων και
Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 2132041724

E-mail: niharl@otenet.gr

Εισαγωγή

Το ομφαλοπλακουντικό αίμα (ΟΠΑ) αποτελεί μία εναλλακτική πηγή προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων για αλλογενή μεταμόσχευση. Οι άλλες δύο πηγές κυττάρων είναι ο μυελός των οστών και το περιφερικό αίμα. Η πρώτη μεταμόσχευση με ΟΠΑ έγινε πριν από περίπου 25 χρόνια και έκτοτε η χρησιμοποίησή του αυξάνεται συνεχώς. Είναι πλέον σαφές ότι η συλλογή του ΟΠΑ και η αποθήκευσή του είναι δυνατό να είναι μία απόλυτα ασφαλής διαδικασία. Το ΟΠΑ κατά κανόνα έχει χρησιμοποιηθεί για μη συγγενικές μεταμοσχεύσεις σε κακοήθη και καλοήθη αιματολογικά νοσήματα. Από την εμπειρία που έχει αποκτηθεί φαίνεται ότι το αποτέλεσμα των μεταμοσχεύσεων από ΟΠΑ εξαρτάται τόσο από την HLA συμβατότητα όσο και από την ποσότητα του μοσχεύματος. Η ανοσολογική αωρότητα των κυττάρων του ΟΠΑ επιτρέπει την επιτυχή μεταμόσχευση ακόμη και σε περιπτώσεις με σημαντικές διαφορές σε HLA αντιγόνα μεταξύ του δότη και του δέκτη. Ακόμη, η χρησιμοποίηση δύο μονάδων ΟΠΑ επιτρέπει την επιτυχή μεταμόσχευση στις περιπτώσεις που το μόσχευμα είναι περιορισμένης ποσότητας. Από τα υπάρχοντα στοιχεία, φαίνεται ότι το τελικό αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης με ΟΠΑ για κακοήθη νοσήματα είναι εφάμιλλο με το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης από τις άλλες δύο χρησιμοποιούμενες πηγές κυττάρων. Αυτό αφορά τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Βέβαια, το κάθε είδος μοσχεύματος έχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η χρησιμοποίηση του ΟΠΑ για την αναγεννητική ιατρική είναι αντικείμενο της τρέχουσας έρευνας και βασίζεται στο ότι στο ΟΠΑ υπάρχουν ποικίλα προγονικά κύτταρα, πέραν των αιμοποιητικών. Σε κάθε περίπτωση, σαφή κλινικά αποτελέσματα σε αυτό το πεδίο δεν έχουν ακόμη υπάρξει και όταν με το καλό θα υπάρξουν, αυτό δεν διαφαίνεται ότι θα προϋποθέτει τη χρησιμοποίηση μόνον αυτόλογου ΟΠΑ. Ακόμη, στο μέλλον, όταν όπως ευελπιστούμε η αναγεννητική ιατρική θα εξελιχθεί, θα υπάρχει προφανώς η δυνατότητα χρησιμοποίησης πλείστων όσων τροποποιημένων κυττάρων για τους σκοπούς της. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 585, 2013.**

Φύλαξη του ομφάλιου αίματος (ΟΠΑ): Γιατί σε Δημόσια Τράπεζα

Ι. Μπαλταδάκης

Επιμελητής Α', Κλινική Αιματολογική και Λεμφωμάτων –
Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλέφωνο: 213-204 1103, 697-4359426

E-mail: ibalta@hol.gr

Περίληψη

Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ) περιέχει ικανό αριθμό αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί του μυελού των οστών ως πηγή μοσχεύματος για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, συγγενείς ανοσοανεπάρκειες και γενετικές διαταραχές. Τα κυριότερα πλεονεκτήματα του ΟΠΑ είναι η άμεση διαθεσιμότητα των κρυσταλλωμένων μονάδων και οι μικρότερες απαιτήσεις ΗΛΑ συμβατότητας με το λήπτη συγκριτικά με το μυελό των οστών. Το ΟΠΑ χρησιμοποιείται με αυξανόμενη συχνότητα ως εναλλακτική πηγή μοσχεύματος για τους ασθενείς που δεν διαθέτουν συμβατό αδελφό ή εθελοντή δότη και αυτούς που χρειάζονται επείγουσα μεταμόσχευση. Σήμερα, το ΟΠΑ αποτελεί την πηγή του μοσχεύματος στο 20% περίπου των αλλο-ΜΑΚ από μη συγγενείς δότες, στα παιδιά δε η συχνότητα της χρήσης του πλησιάζει στο 50%. Σε πάνω από 90% των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ το μόσχευμα προέρχεται από μη συγγενή δότη, ενώ η κατευθυνόμενη φύλαξη του ΟΠΑ από συμβατό αδελφό έχει ένδειξη μόνο σε οικογένειες που έχουν ένα παιδί με αιματολογικό ή γενετικό νόσημα που μπορεί να θεραπευθεί με αλλο-ΜΑΚ. Τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων μη συγγενικού ΟΠΑ, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, θεωρούνται σήμερα εφάμιλλα με αυτά των μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών ή περιφερικού αίματος από εθελοντές δότες. Ο κύριος περιορισμός στη χρήση του ΟΠΑ είναι η χαμηλή δόση κυττάρων, αλλά η πρόσβαση των ασθενών στη μεταμόσχευση αυξάνεται σημαντικά με τη μέθοδο της χορήγησης δύο μονάδων και τη διαφαινόμενη δυνατότητα έκπτυξης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων της μιας μονάδας ex vivo με σκοπό την επιτάχυνση της αποκατάστασης της αιμοποίησης. Η πρόοδος των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ οφείλεται στην ίδρυση των Δημόσιων Τραπεζών, μέσω των οποίων διατίθενται σήμερα διεθνώς περίπου 600.000 μονάδες που προορίζονται για αλλογενή μεταμόσχευση. Η ενίσχυση του αποθέματος των Δημόσιων Τραπεζών είναι η μόνη επιστημονικά τεκμηριωμένη επιλογή, σε αντίθεση με την ιδιωτική φύλαξη για ενδεχόμενη αυτόλογη μεταμόσχευση στο ίδιο το παιδί που δεν έχει αποδεδειγμένη χρησιμότητα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 586, 2013.**

Λέξεις Ευρετηρίου: Ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ), αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ), Δημόσιες Τράπεζες ΟΠΑ.

**Ερευνητικό πρόγραμμα «Παγκόσμιας Ημέρας Διατροφής»:
Σκοπός και μεθοδολογία****Χ. Γαβρή**Κλινική Διαιτολόγος-Διατροφολόγος
Προϊσταμένη Τμήματος Διατροφής, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 213-2041163

E-mail: c.gavri@evaggelismos-hosp.gr**Περίληψη**

Οι διαταραχές θρέψης (δυσθρεψία) ένα αρκετά συχνό και υποδιαγνωσμένο, μείζονος σημασίας κλινικό πρόβλημα με επιπολασμό που κυμαίνεται από 20 ως 55% των νοσηλευόμενων ασθενών. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση της δυσθρεψίας με αρνητική κλινική έκβαση και σημαντική επιβάρυνση του συστήματος υγείας, λόγω αυξημένης νοσηρότητας, σε πολλές χώρες παγκοσμίως. Παρά το γεγονός ότι η υψηλή επίπτωση της δυσθρεψίας σε νοσοκομειακούς ασθενείς πρωτοπεριγράφηκε αρκετά νωρίς, το 1970, εξακολουθεί να μην αντιμετωπίζεται έγκαιρα και αποτελεσματικά κυρίως λόγω αντικειμενικών δυσκολιών στην ανίχνευσή της. Για το λόγο αυτό η Αυστριακή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής μαζί με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού ανέλαβαν την πρωτοβουλία σχεδιασμού ενός ερευνητικού προγράμματος που ονομάστηκε "Nutrition Day worldwide". Πρόκειται για μία παγκόσμια πολυ-κεντρική, διατμηματική μελέτη επιπολασμού με την οποία εκτιμώνται οι διαιτολογικές πρακτικές και τάσεις της δυσθρεψίας παγκοσμίως. Επαναλαμβάνεται κάθε έτος, μία συγκεκριμένη ημέρα σε όλα τα κέντρα μελέτης. Κύριος στόχος του προγράμματος είναι η βελτίωση των γνώσεων του υγειονομικού προσωπικού και της ευαισθητοποίησης σχετικά με την νοσοκομειακή δυσθρεψία. Το πρόγραμμα περιλαμβάνει τη συμπλήρωση σχετικών ερωτηματολογίων για τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μια κλινική ή και ένα ολόκληρο νοσοκομείο, μια συγκεκριμένη ημέρα κάθε χρόνο. Παράλληλα συλλέγονται πληροφορίες σχετικά με το προσωπικό και τον τρόπο παροχής φροντίδας, ενώ οι ασθενείς που έχουν συμφωνήσει να συμμετέχει στην έρευνα επανεκτιμώνται μετά από ένα μήνα και συλλέγονται πληροφορίες σχετικά με την κλινική τους έκβαση. Τα δεδομένα εισάγονται σε κοινή βάση δεδομένων του προγράμματος και ακολουθεί ανώνυμη επεξεργασία και ανάλυσή τους. Εν συνεχεία συντάσσονται αναφορές για κάθε κλινική και νοσοκομείο ξεχωριστά με συγκριτικές αναφορές στο σύνολο του δείγματος που συμμετείχε κάθε έτος παγκοσμίως. Οι αναφορές των κλινικών/νοσοκομείων βρίσκονται στη διάθεση των συμμετεχόντων με στόχο την αξιολόγηση της κατάστασης και την ευαισθητοποίηση των αρμόδιων φορέων. Το πρόγραμμα ξεκίνησε στις 19/01/2006 με την εκτίμηση πάνω από 15.000 ασθενών σε 859 κλινικές σε πάνω από 26 Ευρωπαϊκές χώρες. Η χώρα μας συμμετείχε τα έτη 2006, 2007, 2010, 2011 με συγκεντρωτική συμμετοχή 438 ασθενών και 22 κλινικών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 587, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: δυσθρεψία, ευρωπαϊκή εταιρεία κλινικής διατροφής και μεταβολισμού, παγκόσμια πολυ-κεντρική μελέτη

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Παγκόσμια ημέρα διατροφής “Nutrition Day”: Αποτελέσματα-Συμπεράσματα

Δ. Θ. Καραγιάννης

Διαιτολόγος, Τμήμα Διατροφής, Γ.Ν.Α Ευαγγελισμός

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 213-2041685

E-mail: dkarag@clinicalnutrition.gr

Περίληψη

Εισαγωγή: Η νοσοκομειακή δυσθρεψία αποτελεί γεγονός με υψηλή επίπτωση και αρκετά υψηλό επιπολασμό στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αποτύπωση των δεδομένων από την συμμετοχή της Ελλάδας στο ερευνητικό πρόγραμμα «NutritionDay worldwide» και να παραθέσει τα αποτελέσματα που προέκυψαν σχετικά με την διατροφική κατάσταση των ασθενών, τις πρακτικές διαιτητικής διαχείρισης και την διερεύνηση των παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν το χρόνο νοσηλείας των ασθενών. **Μεθοδολογία:** Κατά την διάρκεια της μελέτης αποκτήθηκαν στοιχεία από 230 ασθενείς 5 διαφορετικών ελληνικών νοσοκομείων ύστερα από εθελοντική συμμετοχή 13 διαφορετικών κλινικών. Την προγραμματισμένη ημέρα του NutritionDay συμπληρώθηκαν 4 διαφορετικά ερωτηματολόγια προσαρμοσμένα από την ερευνητική ομάδα του προγράμματος στα Ελληνικά και τα οποία περιείχαν σχετικά με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών (βάρους, ύψος), την αιτία εισαγωγής, τα συνοδά νοσήματα, την χορήγηση ΕΝ/ΠΝ σίτισης, το είδος της παρεχόμενης διατροφής, την πρόσφατη απώλεια βάρους, τις διαιτητικές συνήθειες του ασθενούς την τελευταία εβδομάδα, την ποσότητα τροφής που καταναλώθηκε στο γεύμα την ημέρα του προγράμματος, τις αιτίες μειωμένης πρόσληψης και τη συχνότητα κατανάλωσης ροφημάτων. Ένα μήνα μετά, έγινε καταγραφή της έκβασης των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. **Αποτελέσματα:** Δεν βρέθηκε να υπάρχει κάποια νοσοκομειακή κλινική που να εφαρμόζει διαδικασία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο. Το 43,5 % των ασθενών σιτιζόταν με νοσοκομειακό φαγητό το 11,3% λάμβανε κάποιο πόσιμο συμπλήρωμα, ενώ το 5,2% των ασθενών σιτιζόταν με υποστήριξη θρέψης (ΕΔ/ΠΔ). Σχετικά με το ιστορικό του βάρους, έτσι όπως δηλώθηκε από τους ασθενείς, το 40,4% (N=93) ανέφερε ακούσια απώλεια βάρους τους τελευταίους τρεις μήνες με το 22,6% του συνόλου του δείγματος να έχει χάσει βάρος σε ποσοστό ίσο ή μεγαλύτερο του 5%. Την ημέρα διεξαγωγής της μελέτης το 14,3% δήλωσε ότι κατανάλωσε το ¼ του προσφερόμενου γεύματος και το 26,1% δήλωσε ότι δεν κατανάλωσε τίποτα από το γεύμα. Οι ασθενείς με ποσοστό απώλειας σωματικού βάρους μεγαλύτερο ή ίσο του 5% παρέμειναν στο νοσοκομείο κατά 12 ημέρες παραπάνω από τους υπόλοιπους ασθενείς ($p<0,001$). **Συμπεράσματα:** Το ποσοστό απώλειας σωματικού βάρους τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο φάνηκε να αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καθορισμού του χρόνου νοσηλείας των ασθενών. Άρα είναι χρήσιμη η εφαρμογή οργανωμένων διαδικασιών διατροφικής ανίχνευσης των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό διατροφικό κίνδυνο και η παραπομπή τους στην Ομάδα Υποστήριξης Θρέψης για την εφαρμογή κατάλληλης διατροφικής παρέμβασης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 588, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: δυσθρεψία, σίτιση, απώλεια βάρους, διατροφική υποστήριξη

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό “Hospital Chronicles”

Σύγχρονες απόψεις για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Ε. Μπαλής

PhD, Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Α',
Πνευμονολογική κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041631

E-mail: evanbalis@yahoo.co.uk

Περίληψη

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια συχνή πάθηση των αεραγωγών του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της αναπνευστικής ροής. Η ΧΑΠ προσβάλλει περισσότερους από το 5 τοις εκατό του πληθυσμού και συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα τελευταία δύο χρόνια, νέες πληροφορίες σχετικά με τη ΧΑΠ, οδήγησαν την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD) σε επανεκτίμηση για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη. Δεδομένου ότι η μελέτη ECLIPSE, έδειξε διαφορετικούς υποτύπους ασθενών με ΧΑΠ, οι κατευθυντήριες γραμμές της GOLD προτείνουν τη χρήση ενός συνδυασμού των συμπτωμάτων του ατόμου, των παροξύνσεων, και της FEV1, για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος παροξύνσεων και η προτεινόμενη θεραπεία. Επιπροσθέτως συνεχίζεται η μελέτη σχετικά με κλινικούς (BODE, CPI) και βιολογικούς (antipneoptin, coreptin, CP-D, CCL18/PAR C, hr CRP) δείκτες, για την αξιολόγηση της βαρύτητας και την εξέλιξη της νόσου. Στη θεραπεία της ΧΑΠ, νέα φάρμακα (ινδακατερόλη, ροφλουμιλάστη, aclidinium bromide) έχουν εισαχθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο ετών. Εκτός από τα νέα φάρμακα, έχουμε και νέες πληροφορίες σχετικά με ένα παλιό συνδυασμό (βουδεσονίδη και φορμοτερόλη) στη μελέτη PATHOS. Πρόκειται για μια νέα μελέτη, παρατήρησης, που έλαβε χώρα στη Σουηδία από το 1999 μέχρι το 2010 και τα πρώτα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν το 2012 στο συνέδριο της ERS. Τέλος, νέες επεμβατικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση των ασθενών με ΧΑΠ και εμφύσημα, όπως η βρογχοσκοπική μείωση του όγκου του πνεύμονα (bLVR), η οποία βελτιώνει την υπερδιάταση του εμφυσήματος, χρησιμοποιώντας το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 589-595, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ΧΑΠ, διάγνωση, θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΧΑΠ αποτελεί μια συχνή πάθηση με υψηλή και συνεχώς αυξανόμενη θνητότητα που επηρεάζει άνδρες και γυναίκες εξίσου. Εκτιμάται ότι περίπου το 8% όλων των ατόμων έχουν ΧΑΠ, συμπεριλαμβανομένων περίπου 10% των ατόμων άνω των 40 ετών(1). Τα ποσοστά αυτά είναι μικρότερα από τα πραγματικά γιατί η ΧΑΠ υποδιαγιγνώσκεται. Το 2020 προβλέπεται να αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο (2).

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται τόσο από καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος με απώλεια της ελαστικής επαναφοράς (προκαλώντας εμφύσημα) όσο και από διήθηση των τοιχωμάτων των μικρών αεραγωγών από φλεγμονώδη κύτταρα (προκαλώντας χρόνια βρογχιολίτιδα / βρογχίτιδα). Τα τελευταία 4 χρόνια είναι φανερό ότι οι δύο αυτές μεγάλες φαινοτυπικές ομάδες ασθενών δεν είναι διακριτές οντότητες αλλά συνυπάρχουν και αλληλεπικαλύπτονται σε διαφορετικό βαθμό σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με ΧΑΠ. Επίσης οι ασθενείς με ανταπόκριση στην βρογχοδιαστολή αποτελούν ένα ξεχωριστό φαινότυπο που χαρακτηρίζεται ως «χρόνιο αποφρακτικό άσθμα» με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

Η πληθώρα των νέων πληροφοριών σχετικά με την διάγνωση και την θεραπευτική προσέγγιση της ΧΑΠ οδήγησε και σε αναθεώρηση της συνολικής στρατηγικής για τη διάγνωση, τη διαχείριση και την πρόληψη της ΧΑΠ από την Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) το 2011(3).

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΧΑΠ συνεχίζει να βασίζεται σε μια πολυπαραγοντική ανίχνευση :

- Των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, ρύπανση, γενετικοί παράγοντες)
- Των πρώιμων συμπτωμάτων (βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια)
- Των πρώιμων κλινικών σημείων (ελάττωση ΑΨ, επιπρόσθετοι ήχοι)
- Των πρώιμων ακτινολογικών ευρημάτων
- Επιπροσθέτως χρησιμοποιούνται ειδικά ερωτηματολόγια (4,5)

καθώς και στο λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής και όπως αυτός εκφράζεται από τη μελέτη του λόγου FEV_1/FVC (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σπυρομετρική ταξινόμηση της Βαρύτητας της ΧΑΠ βασισμένη στην μετα- βρογχοδιαστολή FEV_1

Στάδιο I : Ήπιο	$FEV_1/FVC < 0.70$ & $FEV_1 \geq 80\%$ αναμενόμενου
Στάδιο II: Μέτριο	$FEV_1/FVC < 0.70$ & $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ αναμενόμενου
Στάδιο III: Σοβαρό	$FEV_1/FVC < 0.70$ & $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ αναμενόμενου
Στάδιο IV: Πολύ Σοβαρό	$FEV_1/FVC < 0.70$ & $FEV_1 < 30\%$ αναμενόμενου

Τα τελευταία χρόνια είναι φανερό ότι ο λόγος FEV_1/FVC δεν καλύπτει διαγνωστικά επαρκώς την ΧΑΠ και η ανάγκη για νέες εξισώσεις αναφοράς για την κατάταξη της ΧΑΠ είναι αναγκαίες. Σε αυτά τα πλαίσια προτείνεται και η εκτίμηση του λόγου FEV_1/SVC (slow Vital capacity) διότι πολλές φορές η FVC μπορεί να είναι υπερεκτιμημένη. Επίσης ο λόγος FEV_1/FEV_6 προτείνεται στις νέες μελέτες μόνο όταν η FEV_1 μετά τη βρογχοδιαστολή είναι χαμηλή (6). Τέλος η πληθυσμογραφία μας δίνει περισσότερες δυνατότητες μελέτης και της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC), όσο και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), του υπολειπόμενου όγκου (RV) και των αντιστάσεων των αεραγωγών. Τελευταία ο Tantucci και οι συν. του προτείνουν τη χρήση του λόγου IC / TLC αφού πρώτα προσδιόρισαν προβλεπόμενες εξισώσεις για τιμές αναφοράς στην IC σε ενήλικες από 65-85 ετών (7). Επίσης η ίδια ομάδα πρότεινε τη χρήση της IC για την πρόβλεψη της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ (8).

Η παρουσίαση και κατανόηση των διαφορετικών φαινοτύπων ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΑΠ έγινε μέσα από τη μελέτη ECLIPSE, η οποία ήταν μια πολυκεντρική μελέτη που διήρκεσε 3 χρόνια. Η πρώτη παρατήρηση που έγινε ήταν ότι η έκβαση της πορείας των ασθενών ήταν ανεξάρτητη της σταδιοποίησης κατά GOLD. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η βαρύτητα της νόσου να μην μπορεί να αξιολογηθεί πλήρως μόνο με την FEV_1 . Οι συγγραφείς μελέτησαν τόσο την ομάδα

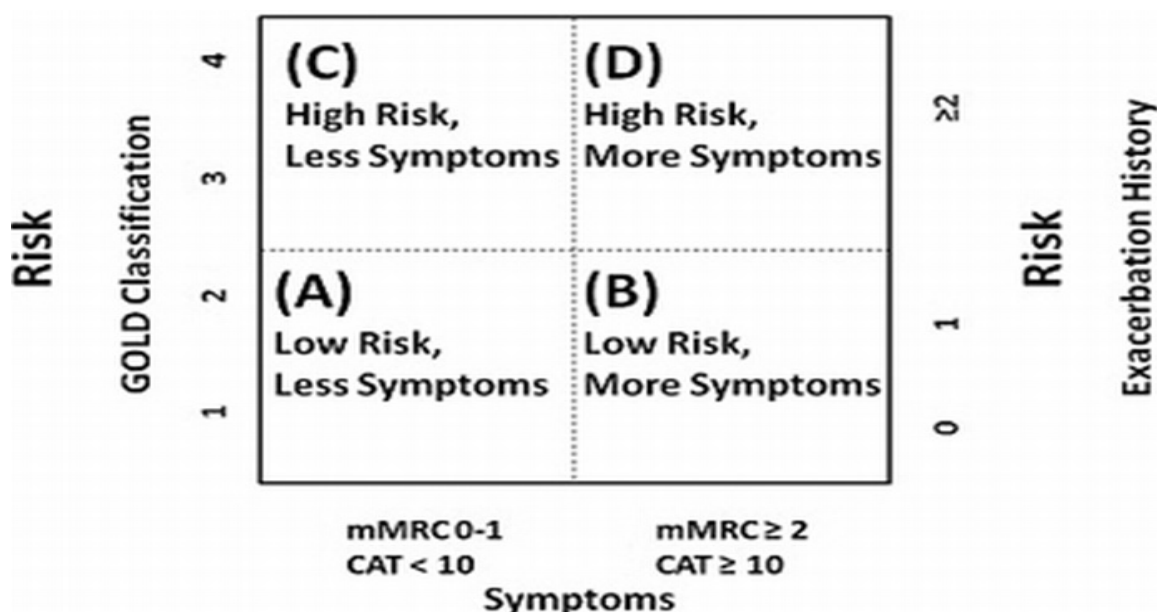
των ασθενών με χαρακτηριστικό τις συχνές παροξύνσεις της νόσου (>2/έτος) όσο και τις ομάδες με μεγάλη απώλεια στην FEV₁ (>60ml/έτος) και μεγάλη ανταπόκριση στην βρογχοδιαστολή. Από τη μελέτη προέκυψε ότι για τη βαρύτητα της νόσου καλύτερος δείκτης ήταν οι συχνές παροξύνσεις (9,10).

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι κλινικοί δείκτες που βασίζονται σε ερωτηματολόγια των ασθενών σχετικά με τις παροξύνσεις και τα επίμονα συμπτώματα χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου. Ένας κλινικός δείκτης με υψηλή προβλεπτικότητα για την βαρύτητα της νόσου αλλά αρκετά σύνθετος είναι ο δείκτης BODE (11). Τελευταία ο Briggs και οι συνεργάτες του προτείνουν ένα νέο απλούστερο προγνωστικό δείκτη τον CPI που προβλέπει τη θνητότητα, τις παροξύνσεις αλλά και τις νοσηλείες των ασθενών με ΧΑΠ (12).

Εκτός από τους δείκτες του λειτουργικού ελέγχου καθώς και τους κλινικούς δείκτες οι επιστήμονες εξετάζουν και βιολογικούς δείκτες που σχετίζονται με την χρόνια φλεγμονή. Ενδεικτικά σε ότι αφορά τους βιολογικούς δείκτες ο προσδιορισμός της αντιγονοπρωτεΐνης με αντιφλεγμονώδη και αντιθηρωματική δράση) βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος, την υπερδιάταση και την συστηματική φλεγμονή(13). Επίσης η coreptin δύναται να καθορισθεί ως προγνωστικός παράγοντας που συνδέεται με παρατεταμένη νοσηλεία των ασθενών (14). Επιπλέον δείκτες που σχετίζονται με συχνές παροξύνσεις είναι η πρωτεΐνη-D του επιφανειοδραστικού παράγοντα (SP-D), ο σύνδεσμος 18 των χημειοκινών (CCL18/PAR C), το ινωδογόνο και η υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (hr CRP) (10).

Η πολυπλοκότητα της αξιολόγησης της ΧΑΠ οδήγησαν στην αναθεώρηση των κριτηρίων σύμφωνα με την GOLD 2011(3). Οι ασθενείς χωρίζονται σε 4 κατηγορίες βαρύτητας όπως φαίνεται και στον πίνακα 2. Στην κατάταξη συνυπολογίζεται η σπιρομετρική ταξινόμηση, η συχνότητα των παροξύνσεων, η αξιολόγηση της δύσπνοιας σύμφωνα με το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικής έρευνας (mMRC) ή το τεστ αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT) (15,16,17).

Πίνακας 2. Αξιολόγηση της βαρύτητας στην ΧΑΠ



Σύμφωνα με την καινούργια αξιολόγηση οι ασθενείς με ΧΑΠ κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες βαρύτητας.

- Ομάδα A- ασθενείς χαμηλού κινδύνου, με λιγότερα συμπτώματα: είναι ασθενείς σταδίου 1 ή 2 κατά GOLD και παροξύνσεις 0-1 /έτος με mMRC 0-1 ή CAT <10
- Ομάδα B- ασθενείς χαμηλού κινδύνου με περισσότερα συμπτώματα: είναι ασθενείς σταδίου 1 ή 2 κατά GOLD και παροξύνσεις 0-1/έτος με mMRC≥2 ή CAT ≥10
- Ομάδα C- ασθενείς υψηλού κινδύνου, με λιγότερα συμπτώματα: είναι ασθενείς σταδίου 3 ή 4 κατά GOLD και παροξύνσεις ≥ 2/έτος με mMRC 0-1 ή CAT <10
- Ομάδα D- ασθενείς υψηλού κινδύνου με περισσότερα συμπτώματα: είναι ασθενείς σταδίου 3 ή 4 κατά GOLD και παροξύνσεις ≥ 2/έτος με mMRC ≥2 ή CAT ≥10.

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σύμφωνα με την νέα αξιολόγηση της βαρύτητας στην ΧΑΠ οι θεραπευτικές δράσεις καθορίζονται σύμφωνα με τον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Θεραπευτική αγωγή στη ΧΑΠ

Ομάδα ασθενών	Φάρμακα A επιλογής	Φάρμακα B επιλογής	*Εναλλακτική επιλογή
A	SAMA ή SABA	LAMA ή LABAs ή SAMA & SABA	Θεοφυλλίνη
B	LAMA ή LABAs	LABAs & LAMA	SAMA & / ή SABA Θεοφυλλίνη
C	ICS & SABA ή LAMA	LAMA & LABAs	PDE-4 SABA &/ή SAMA Θεοφυλλίνη
D	ICS & SABA ή LAMA	ICS & LAMA ή ICS & LABA & LAMA ή ICS & LABA & PDE-4 ή LABA & LAMA ή LAMA & PDE-4	Καρβοκυστεΐνη SABA &/ή SAMA θεοφυλλίνη

SAMA (αντιχολινεργικά βραχείας δράσης)/ LAMA (αντιχολινεργικά μακράς δράσης)/ LABA (B₂-διεγέρτες μακράς δράσης)/ SABA (B₂-διεγέρτες βραχείας δράσης)/ ICS(εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) / PDE-4(αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης) /

*ή θεραπεία σε αυτή τη στήλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με τις άλλες στήλες.

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΑΠ τα τελευταία 2 χρόνια έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται νέα φάρμακα όπως η indacaterol (ένας LABA με 24ώρη δράση), η ροφλουμιλάστη αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4(PDE-4), και προσφάτως το aclidinium bromide (LAMA).

Η ινδακατερόλη χορηγείται από το 2011 και είναι ένας LABA που λαμβάνεται μία φορά ημερησίως σε δοσολογία 150 ή 300mcg (18). Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη 1683 ασθενών με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ οι ασθενείς που ελάμβαναν ινδακατερόλη την 12^η εβδομάδα της αγωγής παρουσίασαν αυξημένη FEV₁ κατά 180 ml 24ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αντιθέτως οι ασθενείς που ελάμβαναν τιοτρόπιο είχαν αύξηση της FEV₁ κατά 140 ml έναντι των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (19). Σε επέκταση της

προηγούμενης μελέτης 415 ασθενείς συνέχισαν την αγωγή για 52 εβδομάδες και παρέμεινε η βελτίωση της FEV₁ στα 170ml σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Επίσης μειώθηκαν οι παροξύνσεις των ασθενών που ελάμβαναν ινδακατερόλη καθώς και η χρήση φαρμάκου διάσωσης. Τέλος, σε τυχαιοποιημένη μελέτη 838 ασθενών που ελάμβαναν ινδακατερόλη 150mcg άπαξ ημερησίως έναντι φορμοτερόλης 50mcg δύο φορές ημερησίως για 26 εβδομάδες, βρέθηκε στην ομάδα της ινδακατερόλης αύξηση της FEV₁ 70ml (24 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου) συγκριτικά με την FEV₁ στην ομάδα της φορμοτερόλης (12 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου) (20).

Η ροφλουμιλάστη μειώνει τη φλεγμονή, προάγει την χάλαση των λειών μυϊκών ινών στους αεραγωγούς με αποτέλεσμα να προκαλεί βελτίωση του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής και μείωση των παροξύνσεων ειδικά στα στάδια III και IV κατά GOLD (21). Η ροφλουμιλάστη είναι ένας από του στόματος αναστολέας της PDE-4 που έχει λάβει έγκριση από τη EU από το 2010 και από τον FDA το 2011. Η χρήση της ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς ομάδας C & D μειώνει τις παροξύνσεις της νόσου ενώ ως συχνότερες παρενέργειες αναφέρονται η ναυτία, η διάρροια και η απώλεια βάρους (22).

Το aclidinium bromide είναι ένας νέος εισπνεόμενος μακράς δράσης μουσκαρινικός ανταγωνιστής που έλαβε έγκριση από τον FDA τους τελευταίους 6 μήνες. Χορηγείται σε δόση 400μg δύο φορές ημερησίως. Σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς με ΧΑΠ χορηγήθηκε aclidinium 400 μg δύο φορές ημερησίως και σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρείται κλινικά σημαντική βελτίωση στην 24ώρη βρογχοδιαστολή που γενικά ήταν συγκρίσιμη με τιτροπιο 18 μg ημερησίως, αλλά με σημαντικές διαφορές υπέρ του aclidinium κατά τη μέση νυχτερινή περίοδο (23).

Εκτός από τα καινούργια φάρμακα έχουμε και νέα στοιχεία για ένα παλιό συνδυασμό τη βουδεσονίδη & φορμοτερόλη από τη μελέτη PATHOS. Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης που έγινε στη Σουηδία και αφορά 21361 ασθενείς με ΧΑΠ κατά την περίοδο 1999-2010. Ένα από τα στοιχεία που πρόσφατα ανακοινώθηκαν στο ERS 2012 ήταν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν τον σταθερό συνδυασμό βουδεσονίδης / φορμοτερόλης (B/Φ) παρουσίασαν λιγότερες παροξύνσεις (μέτριες ή σοβαρές) σε σύγκριση με όσους έλαβαν τον σταθερό συνδυασμό φλουτικαζόνης / σαλμετερόλης (Φ/Σ) (24). Επίσης οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν το συνδυασμό B/Φ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά (p<0.001) λιγότερες πνευμονίες σε σχέση με όσους χρησιμοποίησαν τον συνδυασμό Φ/Σ (25).

Ενδιαφέρον έχει προκαλέσει επίσης τα τελευταία χρόνια η αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ και εμφύσημα που η δύσπνοιά τους δύσκολα αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά. Η νέα μέθοδος που κερδίζει έδαφος είναι η βρογχοσκοπική μείωση του όγκου του πνεύμονα (bLVR) που αντιμετωπίζει την υπερδιάταση λόγω του εμφυσήματος με τη χρήση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου. Οι τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί είναι η τοποθέτηση βαλβίδων, σπιράλ, βιολογικής κόλλας, θερμική αφαίρεση αεραγωγών και παράκαμψη αεραγωγών (26-30).

Η παθογένεια της ΧΑΠ περιλαμβάνει πολλές οδούς και παρόλο που τα τελευταία χρόνια σημειώθηκαν σημαντικά βήματα στη θεραπεία της, υπάρχει ακόμη αρκετός δρόμος μέχρι την πλήρη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Σε όλη αυτή την πορεία η πρώιμη διάγνωση παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.

3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Revised 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). www.goldcopd.org (Accessed on March 27, 2012).
4. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration*. 2006;73(3):296-305.
5. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1531-1539.
6. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, Larsson K. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respir Res*. 2007 Dec 4;8:89.
7. Tantucci C, Pinelli V, Cossi S, Guerini M, Donato F, Grassi V; The SARA Study Group. Reference values and repeatability of inspiratory capacity for men and women aged 65-85. *Respir Med*. 2006 May; 100(5):871-877.
8. Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008 Apr; 102(4):613-9.
9. Agusti A, Calverly PM, Celli B, et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11-122
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl J. Med* 2010;363:1128-1138.
11. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.
12. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14;168(1):71-79.
13. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*. 2007 Jul;132(1):135-140.
14. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007 Apr; 131(4):1058-1067.
15. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-1440
16. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-654
17. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT) response to pulmonary rehabilitation. A multicenter prospective study. *Thorax* 2011, 66:425-429.
18. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140:68.
19. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:155.
20. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37:273.
21. Calverley PM, Sanchez-Toril F, Mclvor A, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jul 15;176(2):154-161.
22. Chong J, Poole P, Leung B, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011

23. Rainard F, Helgo M, Kristina S, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012; 141(3):745–752.
24. Stallberg B, Janson C, Lisspers K, et al. Effectiveness of fixed ICS/LABA combinations in COPD – A population based register linkage study. *ERS* 2012 P740.
25. Janson C, Larsson K, Lisspers K, et al. Pneumonia in COPD patients treated with fixed ICS/LABA combinations. *ERS* 2012 P 2897.
26. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363:1233.
27. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012;142(3):574.
28. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest* 2010; 138:407.
29. Snell GI, Hopkins P, Westall G, et al. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:1993.
30. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378:997.

ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ ΩΣ ΑΙΤΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Δ. Τουμπανάκης¹, Θ. Βασιλακόπουλος²

¹ Ειδικευόμενος Ιατρός Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας, ² Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας
- Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Πνευμονολογίας και Αναπνευστικής
Ανεπάρκειας, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Βασιλακόπουλος Θεόδωρος
τηλ. : 2132041956
E-mail: tvassil@med.uoa.gr

Περίληψη *

Η εργώδης αναπνοή είναι μία συχνή κλινική κατάσταση που παρουσιάζεται σε αποφρακτικές νόσους του αναπνευστικού, όπως η άπνοια ύπνου, το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ιδιαίτερα κατά τις παροξύνσεις. Η εργώδης αναπνοή έχει βρεθεί να επάγει την συστηματική φλεγμονή και την έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων από το διάφραγμα. Η εργώδης αναπνοή κατά τον έντονο βρογχόσπασμο σχετίζεται με την εμφάνιση υψηλών αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων. Η μηχανική καταπόνηση του αναπνευστικού συστήματος έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος υψηλής διαπερατότητας και με την επαγωγή φλεγμονής στον πνεύμονα, δηλαδή με την πρόκληση πνευμονικής βλάβης. Ωστόσο, η επίδραση της εργώδους αναπνοής ως πιθανό βλαπτικό ερέθισμα στον πνεύμονα είναι άγνωστη. Για την μελέτη της παραπάνω υπόθεσης χρησιμοποιήθηκε ένα πειραματικό μοντέλο εργώδους αναπνοής μέσα από αντιστάσεις σε αρουραίους. Συνοπτικά, αναισθητοποιημένοι αρουραίοι ανέπνεαν μέσα από τραχειοσωλήνα συνδεδεμένο με βαλβίδα εισπνοής – εκπνοής. Στην συνέχεια, η εισπνευστική οδός συνδέθηκε με αντίσταση (σωλήνα μικρής διαμέτρου), έτσι ώστε η εισπνευστική πίεση κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου να είναι ίση με το 50% της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (εργώδης αναπνοή με την μορφή αυξημένων εισπνευστικών αντιστάσεων). Ζώα που ανέπνεαν χωρίς ελεύθερα χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η εργώδης αναπνοή διήρκησε 3 και 6 ώρες και στην συνέχεια ακολούθησε εκτίμηση παρουσίας πνευμονικής βλάβης. Μετά από 3 και 6 ώρες εργώδους αναπνοής παρατηρήθηκε αύξηση της πνευμονικής διαπερατότητας και διαταραχή της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος. Η ιστολογική ανάλυση φανέρωσε την ύπαρξη πνευμονικής βλάβης. Την επαγωγή φλεγμονής στο πνευμονικό παρέγχυμα μετά από 6 ώρες εργώδους αναπνοής επιβεβαίωσε και η παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών στον πνευμονικό ιστό. Η εργώδης αναπνοή οδηγεί σε αύξηση της πνευμονικής διαπερατότητας και επαγωγή φλεγμονής στο πνευμονικό παρέγχυμα, προκαλώντας πνευμονική βλάβη. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 596, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: αντιστάσεις, πνεύμονας, φλεγμονή

*Η εργασία θα υποβληθεί προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

Μέρος των δεδομένων που θα παρουσιαστούν έχουν δημοσιευθεί στο *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (RD) ΜΙΑ ΤΑΧΕΩΣ ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Χ. Σφοντούρης

Διευθυντής ΕΣΥ, Επιστ. Υπεύθυνος Ρευματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041822

E-mail: chsfont@yahoo.com

Εισαγωγή

Η IgG4-σχετιζόμενη νόσος (IgG4-RD) είναι μία πρόσφατα ταυτοποιούμενη και ενδιαφέρουσα ανοσοδιαμεσολαβούμενη νόσος. Χαρακτηρίζεται από διήθηση λεμφοπλασματοκυττάρων-θετικών για IgG4 ανοσφαιρίνες στα προσβληθέντα όργανα. Η διαταραχή συνήθως συνοδεύεται από αυξημένη συγκέντρωση της IgG4- στον ορό (1). Έχουν θεσπισθεί κριτήρια για την διάγνωσή της. Η νόσος είναι συχνά ταχέως εξελισσόμενη προσβάλλοντας ένα ή πολλά όργανα με δυσάρεστη κατάληξη. Η αιτία της παραμένει ελάχιστα κατανοητή, ωστόσο η έγκαιρη θεραπεία της με ανοσοκατασταλτικά, ειδικά αν αρχίσει νωρίς, δίδει σημαντικά καλή ανταπόκριση (2). Για τον λόγο αυτό η έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντική. Η IgG4- σχετιζόμενη νόσος είναι δύσκολο να εντοπισθεί λόγω της έλλειψης εξοικείωσης με αυτή τη νόσο από τους κλινικούς γιατρούς. Ο κατάλογος των οργάνων που η IgG4-σχετιζόμενη νόσος μπορεί να προσβάλλει συνεχίζει να αυξάνεται. Οι σιελογόνοι αδένες, το πάγκρεας τα χοληφόρα, ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος, ο θυρεοειδής αδένας προστέθηκαν στη λίστα (3).

Σκοπός της παρουσίασης είναι να ενημερώσει και να ευαισθητοποιήσει την ιατρική κοινότητα στην ύπαρξη αυτής της οντότητας, γιατί η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία σώζει ζωές. Σκοπός επίσης είναι να δώσει μια ενημέρωση για τις εξελίξεις στα σχετιζόμενα IgG4-νοσήματα την τρέχουσα χρονική περίοδο ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά, την ονοματολογία, τα διαγνωστικά κριτήρια. Ο αριθμός των νοσημάτων που σχετίζονται με IgG 4-εμπλοκή συνεχίζει να αυξάνεται. Οι νοσηρές οντότητες της ιδιοπαθούς οφθαλμικής φλεγμονής, της ιδιοπαθούς ίνωσης, της ηωσινοφιλικής αγγειοκεντρικής ίνωσης, του αντιδραστικού οζώδους ινώδους ψευδοόγκου, της σκληρυντικής μεσεντερίτιδος και της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας πρέπει να προστεθούν στον κατάλογο των νόσων που σχετίζονται με τα IgG4-συναφή νοσήματα (4).

Καταστάσεις που μπορούν να δυσκολέψουν την διάγνωση είναι η καθυστέρηση του αποτελέσματος της διαγνωστικής βιοψίας, τα πολλαπλά όργανα που μπορεί να επηρεάσει, η συχνότητα προσβολής σε όλα τα δυνητικά εμπλεκόμενα όργανα, αλλά κυρίως η έλλειψη διαγνωστικής σκέψης σ αυτή την κατεύθυνση.

Η IgG4-RD είναι μια ταχέως μεταβαλλόμενη νόσος στον ιατρικό τομέα. Πρέπει να κατανοηθούν όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο. Καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της παθοφυσιολογίας της νόσου θα προσφέρει βοήθεια σε στοχευόμενες θεραπευτικές επιλογές (5).

Στην παρούσα εργασία θα μας απασχολήσει η ενημέρωση και τα νεότερα για την συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα μέσα στο γενικό νοσοκομείο. Ένα νούμερο μικρό αλλά πολλές φορές σημαντικό, επηρεάζεται από την έκβαση της νόσου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 597-598, 2013.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mollie N. Carruthers JH. StoneandArezouKhosroshahi. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatology* 2012;24:60-69.
2. Khosroshali A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4 related systemic disease, *Arthritis Rheum* 2010;62:1755-1762.
3. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4 related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51:13-20.
4. Harrison JD, Rodriguez- Justo M. Commentary on IgG4 related sialadenitis: Mikulicz's disease, Kuthner's tumour and eponymy. *Histopathology* 2011;58: 1164-1166.
5. Khosroshali A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4 related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:67-71.

IgG4 Σχετιζόμενη νόσος: Μια ταχέως εξελισσόμενη νόσος

Γ. Κατσίκας

Ρευματολόγος, Επιμελητής Α'
Ρευματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041822

E-mail: ykatsikas@hotmail.com

Περίληψη

*Η IgG4 σχετιζόμενη νόσος είναι μια πρόσφατα διαγνωσθείσα νοσολογική οντότητα. Προκαλείται από μια εξελισσόμενη ινωτική διεργασία η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση του προσβεβλημένου οργάνου ή ιστού από κύτταρα που παράγουν IgG4 (ανοσοφαιρίνη Gυποτάξης 4) και συχνά από αύξηση της IgG4 στον ορό του πάσχοντος. Σχεδόν όλα τα όργανα μπορούν να προσβληθούν και κατά συνέπεια οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν. Αν και τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερα δεδομένα βλέπουν το φως της δημοσιότητας, εν τούτοις αρκετά σκοτεινά σημεία υπάρχουν ακόμη, ιδιαίτερα στα πεδία της παθογένειας, της φυσικής πορείας και της θεραπείας. Η ανασκόπηση της νέας αυτής πάθησης, υπό το πρίσμα και των νέων δεδομένων, είναι πάντοτε χρήσιμη για τους κλινικούς ιατρούς αρκετοί από τους οποίους δεν είναι ακόμη επαρκώς εξοικειωμένοι με τη νέα αυτή νόσο. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 599-605, 2013.***

Λέξεις ευρετηρίου: IgG4 σχετιζόμενη νόσος, ίνωση, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπό το γενικό όρο IgG4 σχετιζόμενα νοσήματα (IgG4 RD = IgG4 related diseases) συμπεριλαμβάνεται μία προσφάτως ιδιαίτερα μελετηθείσα ομάδα νοσολογικών οντοτήτων που μοιράζονται κοινά κλινικά, ορολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά¹. Τα κυριότερα κοινά στοιχεία των νοσημάτων που μπορούν να ταξινομηθούν ως IgG4 σχετιζόμενα νοσήματα είναι η διαπίστωση ογκόμορφης μάζας στο προσβεβλημένο όργανο, η λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση με πλασματοκύτταρα που παράγουν IgG4 ανοσοσφαιρίνη και η χαρακτηριστική στροβιλοειδής (διαπλεκόμενη και συνεστραμμένη = storiform) ίνωση (1). Μιας και η πρόωπη αναγνώριση των νοσημάτων αυτών είναι ιδιαίτερα κομβική για τη θεραπευτική απάντηση είναι αναγκαία η εξοικείωση των ιατρών με το συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος **IgG4 σχετιζόμενα νοσήματα (IgG4 RD = IgG4 related diseases)** είναι σχετικά πρόσφατα καθιερωμένος και κρίνεται δόκιμος στην παρούσα χρονική στιγμή. Στη βιβλιογραφία θα διαπιστώσει κάποιος πληθώρα ονομάτων που χρησιμοποιήθηκαν (ή και χρησιμοποιούνται) για να περιγραφεί η συγκεκριμένη κατηγορία παθήσεων. Ενδεικτικά παραθέτουμε: IgG4 σχετιζόμενη συστηματική νόσος, IgG4 σύνδρομο, IgG4 σχετιζόμενη σκληρυντική νόσος, IgG4 σχετιζόμενη συστηματική σκληρυντική νόσος, IgG4 σχετιζόμενη αυτοάνοση νόσος, υπερ-IgG4 νόσος, συστηματικό IgG4 σχετιζόμενο πλασματοκυτταρικό σύνδρομο, συστηματικό IgG4 σχετιζόμενο σκληρυντικό σύνδρομο, πολυεστιακή ινοσκληρυνση, πολυεστιακή ιδιοπαθής ινοσκληρυνση (2).

Κύριο χαρακτηριστικό των IgG4 RD είναι η λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση του/των προσβεβλημένου/ων ιστού/ών όπου υπερέχουν τα πλασματοκύτταρα που παράγουν IgG4 ανοσοσφαιρίνη. Η διήθηση συχνά συνοδεύεται από ίνωση και αποφρακτική φλεβίτιδα (3). Ιστολογικά η ίνωση έχει χαρακτηριστική μορφή (στροβιλοειδή). Στο περιφερικό αίμα διαπιστώνεται αύξηση της IgG4ανοσοσφαιρίνης στο 60-70% των ασθενών. Από θεραπευτικής πλευράς φαίνεται ότι υπάρχει καλή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή με την προϋπόθεση ότι χορηγούνται πρώιμα.

Ο κατάλογος των IgG4 RD είναι ιδιαίτερα μακρύς και περιλαμβάνει τις παρακάτω νοσολογικές οντότητες: αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου I, IgG4 σχετιζόμενη σκληρυντική χολαγγειίτιδα, IgG4 σχετιζόμενη δακρυσαδενίτιδα και σιαλαδενίτιδα (νόσος του Mikulicz), σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (όγκος του Kuttner), φλεγμονώδης οφθαλμικός ψευδοόγκος, χρόνια σκληρυντική δακρυσαδενίτιδα, χρόνια σκληρυντική περιαιορίτιδα και αορίτιδα, IgG4 σχετιζόμενη διάμεση πνευμονίτιδα και φλεγμονώδεις πνευμονικοί ψευδοόγκοι, θυρεοειδίτιδα του Riedel, IgG4 σχετιζόμενη σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα, IgG4 σχετιζόμενη υποφυσίτιδα, IgG4 σχετιζόμενη παχυμηνιγγίτιδα, ιδιοπαθής οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση (υποκατηγορία ασθενών) (2,4). Με το ιδιαίτερο ενδιαφέρον που επιδεικνύει η διεθνής ιατρική κοινότητα για τη τα IgG4 RD ο κατάλογος αναμένεται να αυξηθεί.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μιας και πρόκειται για νοσήματα που κατηγοριοποιήθηκαν την πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα, η επιδημιολογία τους είναι άγνωστη εν πολλοίς. Μάλλον αφορούν συχνότερα σε άνδρες μέσης ηλικίας κάτι που σαφώς ισχύει για το πιο μελετημένο IgG4 RD, την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (2). Σε πρόσφατη μελέτη 114 ασθενών με IgG4 RD διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες όταν η προσβολή είναι συστηματική ή αφορά σε μεμονωμένη προσβολή στο θώρακα, το πεπτικό και τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Αντίθετα δε φαίνεται να υπάρχει υπεροχή του ενός ή του άλλου φύλου σε προσβολή της κεφαλής και του αυχένα (5).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η παθογένεση των IgG4 RD απέχει πολύ από το να χαρακτηριστεί καλά κατανοητή. Υπάρχουν ενδείξεις υπέρ μιας αυτοάνοσης αλλά και μιας αλλεργικής διαταραχής (3,6). Έμμεσες ενδείξεις υπέρ της αυτοανοσίας είναι η συσχέτιση της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας τύπου I με συγκεκριμένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II και η πιθανή μοριακή μίμηση που αφορά στο *Campylobacter pylori* (7,8). Ενδείξεις υπέρ αλλεργικής διαταραχής είναι τα αυξημένα επίπεδα Th2 κυτταροκινών στους προσβεβλημένους ιστούς, η αύξηση της IgE ανοσοσφαιρίνης στον ορό και η αυξημένη επίπτωση του βρογχικού άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας στους ασθενείς με IgG4 RD (9,10).

Ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος της IgG4 ανοσοσφαιρίνης δεν είναι ξεκάθαρος. Φαίνεται ότι συμβάλλει στην ανοχή σε αλλεργιογόνα αντιγόνα και στην απάντηση σε συγκεκριμένες λοιμώξεις. Το γεγονός από τη μία ότι ένα ποσοστό ασθενών με IgG4 RD (έως και 40%) δεν έχει αυξημένα επίπεδα IgG4 ανοσοσφαιρίνης στον ορό και από την άλλη ότι αυξημένα IgG4 αντισώματα ανευρίσκονται και σε άλλες παθήσεις καθιστά ιδιαίτερα αμφίβολο τον παθογενετικό της ρόλο.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Όπως προαναφέρθηκε η IgG4 RD μπορεί να είναι μονοοργανική ή συστηματική διαταραχή. Κυριότερο χαρακτηριστικό είναι η υποξεία ανάπτυξη **φλεγμονώδους μάζας** στο

προσβεβλημένο όργανο (ή και η διάχυτη διόγκωσή του) (1,2). Όταν προσβάλλονται περισσότερα από ένα όργανα (ίσως 60-90% των περιπτώσεων)(4) οι προσβεβλημένοι ιστοί παρουσιάζουν κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Άλλο συχνό κλινικό χαρακτηριστικό είναι η **λεμφαδενοπάθεια** (περί το 40% των περιπτώσεων)⁵ η οποία είναι ασυμπτωματική και συνήθως ακολουθεί τις λοιπές κλινικές ή εργαστηριακές εκδηλώσεις της νόσου (αν και σπανιότερα μπορεί να αποτελεί την αρχική ή και τη μόνη εκδήλωση). Τυπικά οι λεμφαδένες δεν ξεπερνούν τα 2cm (χωρίς η μεγαλύτερη διάμετρος να αποκλείει τη νόσο). Οι συχνότερα προσβεβλημένοι λεμφαδένες είναι οι πυλαίοι, οι μεσοθωρακικοί, οι ενδοκοιλιακοί και οι μασχालιαίοι (11).

Αλλεργική ρινίτιδα και βρογχικό άσθμα παρατηρούνται ίσως και στο 40% των ασθενών. Οι πλειονότητα των περιπτώσεων δεν αναφέρουν πυρετό ή γενική συμπτωματολογία (3).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Πρόσφατα έχουν προταθεί και γίνει αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση των IgG4 RD (12). Τα κριτήρια είναι:

- 1) Εστιακή ή διάχυτη διόγκωση ή μάζα σε ένα ή περισσότερα όργανα
- 2) Αύξηση της IgG4 στον ορό (>135mg/dl)
- 3) Ιστοπαθολογικά ευρήματα
 - a) Κυρίαρχη διήθηση με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με ίνωση αλλά χωρίς ουδετεροφιλική διήθηση
 - b) Αυξημένη διήθηση με πλασματοκύτταρα που εκφράζουν IgG4 (>10/highpowerfield, αναλογία IgG4/IgG πλασματοκυττάρων >40%)
 - c) Ίνωσηστροβιλοειδής
 - d) Αποφρακτική φλεβίτιδα

Η διάγνωση τίθεται αν ισχύουν τα παρακάτω κριτήρια: 1και 2 ή 1 και 3a και 3b ή 2 και 3a και 3b ή 3a και 3b και 3c και 3d

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ ΤΥΠΟΥ I

Είναι η πρώτη και η καλύτερα μελετημένη νόσος που σχετίζεται με την IgG4. Στη βιβλιογραφία μπορούμε να τη βρούμε και ως σκληρυντική λεμφο-πλασματοκυτταρική παγκρεατίτιδα. Εκδηλώνεται ως παγκρεατική μάζα ή ως ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος και σπανιότερα ως οξεία, υποτροπιάζουσα ή και χρόνια παγκρεατίτιδα. Συχνά συνυπάρχουν και εκδηλώσεις από άλλα όργανα (σκληρυντική χολαγγειίτιδα, δακρυοκυστίτιδα, σιαλαδενίτιδα) (13,14). Η διαφορική διάγνωση με τον καρκίνο του παγκρέατος μπορεί να μην είναι εύκολη μιας και τα δύο μπορούν να εκδηλωθούν με ανώδυνο ίκτερος και αύξηση της IgG4 στον ορό.

ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ IgG4

Αν και συχνά συνοδεύει την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου I, δύναται να αποτελεί, σπανιότερα και μεμονωμένη εκδήλωση. Η διαφορική διάγνωση με την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι δύσκολη έχει όμως ιδιαίτερη πρακτική σημασία από θεραπευτικής πλευράς (15).

ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΣΙΑΛΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΔΑΚΡΥΪΚΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

Στις IgG4 RD συμπεριλαμβάνεται και η προσβολή των εξωκρινών αδένων (σιαλογόνων και δακρυϊκών). Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως διόγκωση παρωτίδας ή/και υπογνάθιων σιαλογόνων αδένων και δακρυϊκών. Επίσης, μπορεί να εκδηλωθεί με χρόνια σκληρυντική σιαλαδενίτιδα με συνοδό ετερόπλευρη ή/και αμφοτερόπλευρη διόγκωση υπογνάθιων αδένων (16). Στο παρελθόν συχνά οι οντότητες αυτές λανθασμένα αποδιδόταν σε σύνδρομο Sjogren's (17). Όπως προαναφέρθηκε συχνά η προσβολή σιαλογόνων και δακρυϊκών αδένων συνοδεύει (αλλά και συνοδεύεται) την αυτοάνοσηπαγκρεατίτιδα τύπου I. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι η νόσος προσβάλλει σχεδόν εξίσου άνδρες και γυναίκες (σε αντίθεση με τις υπόλοιπες IgG4 RD στις οποίες υπάρχει μάλλον ανδρική επικράτηση). Τα παθολογοανατομικά και τα ορολογικά χαρακτηριστικά δε διαφέρουν από τα κοινά για τις IgG4 RD ευρήματα. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη διαφορική διάγνωση με το σύνδρομο Sjogren's. Υπέρ της IgG4 RD είναι τα κάτωθι: ήπια ξηροφθαλμία, ξηροστομία παρά τη συχνά αξιοσημείωτη διόγκωση των μείζονων σιαλογόνων αδένων, αυξημένη συχνότητα βρογχικού άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας, συχνά απουσία ανοσολογικών ευρημάτων (ρευματοειδή παράγοντα, αντιπυρηνικών αντισωμάτων), παρουσία και άλλων εκδηλώσεων που παραπέμπουν σε IgG4 RD (18).

Όσον αφορά στην προσβολή των δακρυϊκών αδένων (χρόνια σκληρυντική δακρυοκυστίτιδα) αν και σπανιότερη της σιαλαδενίτιδας, εν τούτοις υπαρκτή. Εκδηλώνεται με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη προσβολή των δακρυϊκών αδένων (19).

ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΙΝΩΣΗ

Ένα υποσύνολο των ασθενών που εκδηλώνουν οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση εμφανίζουν χαρακτηριστικά ιστολογικά και ορολογικά όμοια με των IgG4 RD. Οι κλινικές εκδηλώσεις δε διαφέρουν από τις υπόλοιπες οπισθο-περιτοναϊκές ινώσεις. Η σχετιζόμενη οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση σχεδόν πάντα συνοδεύεται και από άλλες εκδηλώσεις (παγκρεατίτιδα, σιαλαδενίτιδα, λεμφαδενοπάθεια) (20).

ΑΟΡΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΑΟΡΤΙΤΙΔΑ

Η IgG4 σχετιζόμενη αορτίτιδα της θωρακικής ή της κοιλιακής αορτής αποτελεί μια από τις αιτίες της φλεγμονώδους, μη λοιμώδους αορτίτιδας. Η φλεγμονή του αορτικού τοιχώματος δύναται να οδηγήσει σε ανεύρυσμα. Ειδικά η φλεγμονώδης αορτίτιδα της κοιλιακής αορτής μπορεί να συνοδεύεται και με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση (20,21).

ΣΩΛΗΝΑΡΟΔΙΑΜΕΣΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Η πιο συνηθισμένη νεφρολογική εκδήλωση μιας IgG4 RD είναι η σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα (22). Τα επιδημιολογικά, ορολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά δεν παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες αν συγκριθούν με αυτά των λοιπών IgG4 RD. Η νεφρική προσβολή σπάνια είναι μοναδική εκδήλωση μιας IgG4 RD. Συνήθως συνυπάρχουν σιαλαδενίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, δακρυο-κυστίτιδα. Σπανιότερες νεφρολογικές εκδηλώσεις που αποδόθηκαν σε IgG4 RD είναι η ήπια μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα και η εστιακή τμηματική ενδοτριχοειδική υπερκυτταρικότητα.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι πνευμονικές νόσοι που σχετίζονται με την IgG4 μπορούν να εμφανίσουν ποικιλία εκδηλώσεων όπως δύσπνοια, βήχα, αιμόπτυση, πλευρίτιδα, θωρακικό πόνο, ψευδοόγκο, πυλαία λεμφαδενοπάθεια, διάμεση πνευμονίτιδα. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των προσβεβλημένων ιστών δε διαφέρουν από τα προαναφερθέντα των λοιπών IgG4 RD αν και η αποφρακτική

φλεβίτιδα είναι συχνότερη. Ενίοτε η διαφορική διάγνωση με τη σαρκοείδωση μπορεί να είναι δύσκολη (23).

ΑΛΛΑ ΟΡΓΑΝΑ

Αναφορές για προσβολή άλλων οργάνων και ιστών σχετιζόμενες με την IgG4 υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Ενδεικτικά αναφέρουμε την IgG4 ηπατοπάθεια, την IgG4 σχετιζόμενη υποφυσίτιδα, τη σκληρυντική μαστίτιδα, τη συμπεστική περικαρδίτιδα, τη σκληρυντική παχυμηνιγγίτιδα κ.α. (2,12).

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΚΤΑΣΗΣ ΝΟΣΟΥ

Μετά τη διάγνωση ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η εκτίμηση της έκτασης της νόσου. Για το λόγο αυτό απαραίτητη είναι η απεικόνιση του θώρακος και της κοιλιάς με αξονική τομογραφία. Η πλήρης έκταση της νόσου μπορεί να εκτιμηθεί άριστα με PET scan.

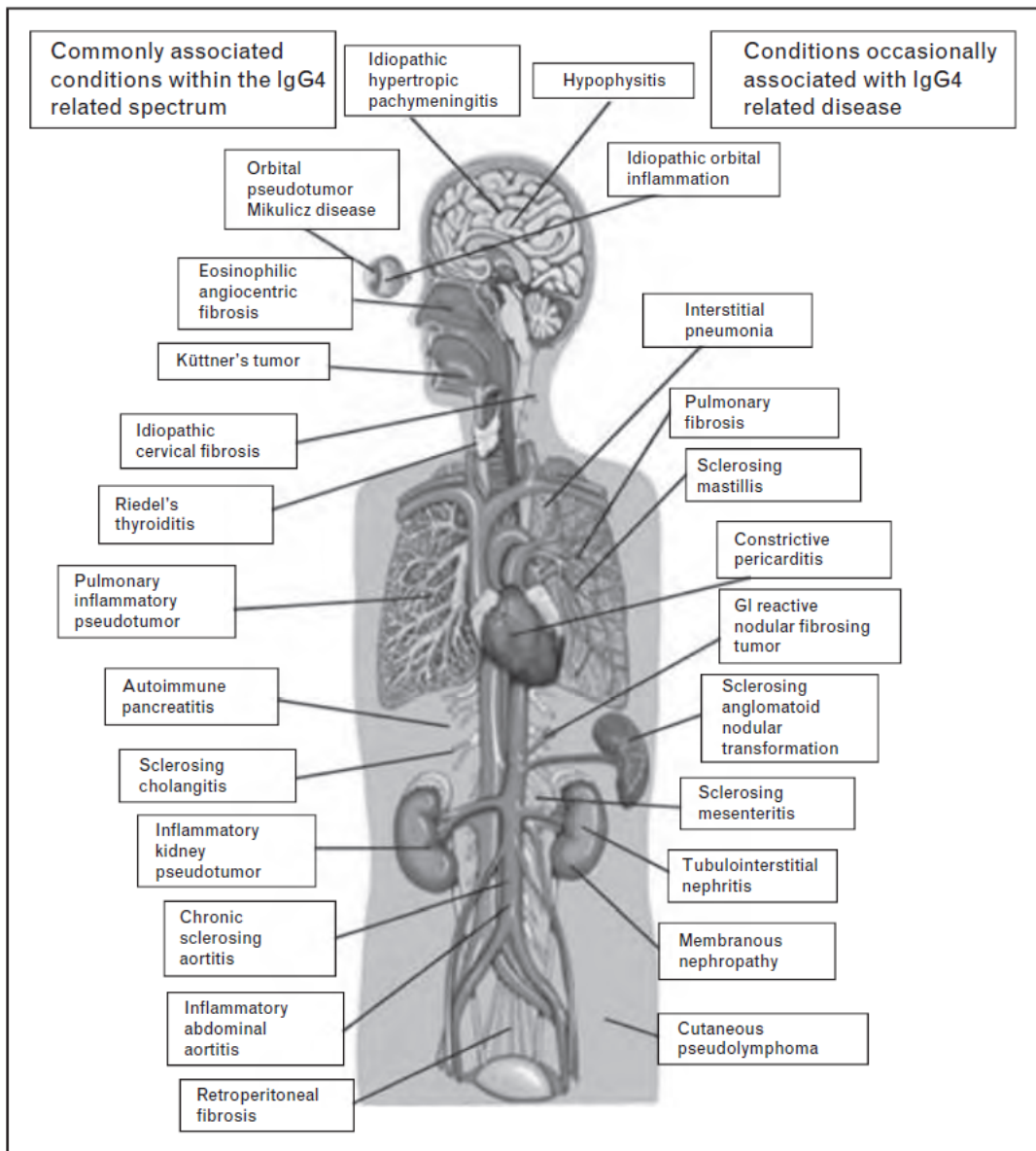
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Η χρήση τους ως πρώτης γραμμής θεραπεία στηρίζεται σε δεδομένα παρατήρησης από μεμονωμένα περιστατικά ή σειρές περιστατικών μιας και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες (24). Συνήθως χορηγούνται υψηλές δόσεις στεροειδών (40-60mgr πρεδνιζολόνης ημερησίως) για μερικές εβδομάδες με σταδιακή μείωση. Οι περισσότεροι ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου απαντάνε ικανοποιητικά. Σπανιότερα κάποιοι καθυστερούν μήνες να απαντήσουν. Όταν οι ινωτικές βλάβες έχουν προχωρήσει η απάντηση είναι λιγότερο ικανοποιητική.

Οι ασθενείς που είναι φτωχοί απαντητές στα στεροειδή ή χρειάζονται περισσότερο από 10mg/d πρεδνιζολόνης για να ελέγξουν τη νόσο τους, ενδεχομένως χρήζουν προσθήκη ανοσοτροποποιητικού (αζαθειοπρίνης κατά κύριο λόγο σε δόση 2mg/kgημερησίως. Η μεθοτρεξάτη και το μυκοφαινολικό οξύ έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Σε ιδιαίτερα ανθεκτικές περιπτώσεις έχει χορηγηθεί rituximab με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (25).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η IgG4 RΔείνει χρόνιες και εξελικτικές νόσοι. Σπάνια υποχωρούν χωρίς αγωγή αν και σε τέτοιες περιπτώσεις δεν αποκλείεται η εκ νέου υποτροπή. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα είναι αυξημένη στους ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία. Αντίθετα οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία σχετικά πρώιμα, μπορεί να διατηρηθούν σε παρατεταμένη ύφεση. Ακόμη, όμως και σε όσους λαμβάνουν αγωγή οι υποτροπές δεν είναι σπάνιες όπως και η προσβολή άλλων οργάνων ή ιστών (24).



Εικόνα 1. Νοσήματα που συχνά ή σπάνια σχετίζονται με τις IgG4 RD

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539-551.
2. Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JH. The Clinical and Pathological Features of IgG(4)-Related Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec;13(6):473-481.
3. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17:303.
4. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. 2011 Mar;46(3):277-288.
5. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010 Dec;34(12):1812-1819.
6. Bateman AC, Deheragoda MG. IgG4-related systemic sclerosing disease - an emerging and under-diagnosed condition, *Histopathology*. 2009;55(4):373.

7. Ota M, Katsuyama Y, Hamano H, Umemura T, Kimura A, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Fukushima H, Bahram S, Inoko H, Kawa S. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis.
8. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):114-118.
9. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):74-79.
10. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1538-1546.
11. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*. 2008 May;32(5):671-681.
12. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jan;24(1):60-69.
13. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):140-148.
14. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):503-517.
15. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases? *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):398-402.
16. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):95-101.
17. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1310-1315.
18. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1380-1385.
19. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol*. 2007 Apr;31(4):643-645.
20. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):88-94.
21. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):316-322.
22. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol*. 2006 Nov;30(11):1472-1477.
23. Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, Gabata T, Matsui O, Nakanuma Y. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1886-1893.
24. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):67-71.
25. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):57-66.

ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Χ. Παπαστεριάδη

Συντονίστρια Διευθύντρια
Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132043180

E-mail: cpapaste@gmail.com

Εισαγωγή

Για το φετεινό 18^ο Ετήσιο Σεμινάριο της Ε.Ε.Π.Ν.Ε. και για το “τι νεότερο στην Ανοσολογία” επιλέχθηκαν δύο θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά την εφαρμογή τους στην καθημέρα Ιατρική πρακτική. Το ένα θέμα αφορά τον έλεγχο του μορίου βαρειών/ελαφρών αλύσεων ανοσοσφαιρινών ορού στη διάγνωση και στην παρακολούθηση παραπρωτεϊναιμιών αντίστοιχου ιστύπου και το άλλο θέμα αφορά την ανάλυση νουκλεστιδικής αλληλουχίας 2^{ης} και 3^{ης} γενεάς με έμφαση στη χρησιμότητα της ανάλυσης αυτής στην HLA τυποποίηση.

Έλεγχος μορίου βαρειών/ελαφρών αλύσεων ανοσοσφαιρινών ορού στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με παραπρωτεϊναιμία αντίστοιχου ιστύπου

Ο επί μακρόν καθιερωμένος έλεγχος ταυτοποίησης και παρακολούθησης παραπρωτεϊναιμιών περιλαμβάνει την ηλεκτροφόρηση και την ανοσοκαθήλωση των πρωτεϊνών του ορού και των ούρων, καθώς επίσης τον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών. Ο έλεγχος αυτός όμως φαίνεται ότι δεν καλύπτει όλο το φάσμα των παραπρωτεϊναιμιών. Το 2001 προστέθηκε και ο έλεγχος των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού και ούρων, ο οποίος κάλυψε ένα σημαντικό κενό στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (1). Παρά τα οφέλη και από την ανωτέρω εργαστηριακή προσπάθεια, συνεχίζουν να παρατηρούνται ορισμένες ασάφειες, αλλά και μη ταύτιση ευρημάτων από τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές και να υπάρχει η ανάγκη πιο έγκαιρης διάγνωσης υποτροπών ή πιο ευαίσθητης μεθοδολογίας εκτίμησης της θεραπείας.

Έτσι, από ζετίας περίπου άρχισε να εφαρμόζεται στα κλινικά εργαστήρια μια νέα τεχνική η οποία 1) μετρά ταυτόχρονα τις συνδεδεμένες ελαφρές και βαρείες αλύσους (Heavy – Light Chains - HLC) των μορίων της ανοσοσφαιρίνης συγκεκριμένου ιστύπου (IgGκ και IgGλ, IgMκ και IgMλ, IgAκ και IgAλ) και 2) υπολογίζει την αναλογία βαρείας/ελαφράς αλύσου. (Heavy – Light Chain ratio – HLC ratio). Η μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η νεφελομετρία. Στηρίζεται στο γεγονός ότι το ανέπαφο, δηλαδή το ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης περιέχει, στις θέσεις σύνδεσης σταθερού τμήματος ελαφρών αλύσεων με το σταθερό τμήμα των βαρειών αλύσεων, μοναδικούς, χαρακτηριστικούς για το μόριο ανοσοσφαιρίνης επιτόπους. Έναντι αυτών των ειδικών για το μόριο της εκάστοτε ανοσοσφαιρίνης επιτόπων παράγονται αντισώματα, τα οποία κατά την

εφαρμογή της τεχνικής ανιχνεύουν το συγκεκριμένο ισότυπο (εφ' όσον υπάρχει) στο ελεγχόμενο δείγμα και ποσοτικοποιού τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι τα εξής:

1. είναι περισσότερο ευαίσθητη σε σύγκριση με την ηλεκτροφόρηση και την ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού με αποτέλεσμα να βοηθάει στην ανίχνευση υπολειπόμενης νόσου.
2. προσφέρει ποσοτικοποιημένες μετρήσεις σε ασθενείς που παρουσιάζουν ευρήματα μόνο από την ανοσοκαθήλωση .
3. ο λόγος HLC κ/λ εμφανίζει μεγαλύτερο εύρος αλλαγών σε σύγκριση με τις μετρήσεις των ανοσοσφαιρινών διότι η μη παθολογική ανοσοσφαιρίνη επιτρέπει την αξιολόγηση ανοσοκαταστολής.
4. Ο λόγος HLC κ/λ δεν επηρεάζεται από παράγοντες όπως π.χ. μεταβολές του όγκου αίματος, του αιματοκρίτη, δεικτών μεταβολισμού και οι οποίοι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τις τρέχουσες τεχνικές μέτρησης των ανοσοσφαιρινών.
5. Ο λόγος HLC κ/λ κατά τη διάρκεια θεραπευτικών χειρισμών της νόσου δίνει χρήσιμες πληροφορίες για τις μεταβολές του φορτίου της νόσου και κατ' επέκταση για αξιολόγηση στη θεραπεία. Έτσι π.χ. εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ελαττωθεί η ποσότητα της παραπρωτεΐνης, αλλά ο λόγος HLC κ/λ παραμένει παθολογικός, σημαίνει ότι το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα είναι ανεπαρκές.

Η νέα αυτή μεθοδολογία παρά την πλούσια βιβλιογραφία βρίσκεται στο στάδιο αξιολόγησης για το ευρύ φάσμα των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών, φαίνεται όμως ότι αποτελεί ένα χρήσιμο εργαστηριακό βοήθημα στον τομέα της αιματολογίας (2, 3).

Η 2^η ή επόμενη γενιά και 3^η γενιά ανάλυση νουκλεοτικής αλληλουχίας

Το πρόγραμμα πλήρους αποτύπωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος, άρχισε το 1990 και είχε ως στόχο να ανιχνεύσει τα 20.000 – 25.000 γονίδια που εμπεριέχονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα, αλλά και να προσδιορίσει επακριβώς την αλληλουχία των 3.000.000 ζευγών βάσεων που το απαρτίζουν. Η συμπλήρωση του προγράμματος αυτού το 2003, συνέπεσε με την συμπλήρωση 50 χρόνων από την πρώτη περιγραφή της θεμελιώδους δομής του μορίου του DNA από τους Watson και Crick και αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα επιτεύγματα στην ιστορία της επιστήμης. Τα αρχικά οφέλη αυτής της προσπάθειας ήταν να κατανοηθούν οι βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ανοίγουν νέοι δρόμοι στη διάγνωση, τη θεραπεία, αλλά και την πρόληψη νοσημάτων. Όμως, και άλλοι τομείς, όπως των μεταμοσχεύσεων, της επιγενετικής, της έρευνας του καρκίνου, της ανίχνευσης δομικών γενετικών διαφορών σε διάφορους πληθυσμούς, της ατομικής γενετικής, της μελέτης του μιτοχονδριακού γονιδιώματος, της δημιουργίας DNA βιβλιοθηκών, της ανίχνευσης μεταλλάξεων και του εντοπισμού των φορέων, της μελέτης πολύπλοκης παθογένειας νοσημάτων, της ανίχνευσης και του προσδιορισμού κληρονομούμενων δυσλειτουργιών κ.α., ωφελούνται και προάγονται από την συγκεκριμένη προσπάθεια.

Αυτού του είδους τα επιτεύγματα των ιατροβιολογικών επιστημών επιτυγχάνονται, και η έρευνα γενικώς προάγεται, και με την βοήθεια της τεχνολογικής εξέλιξης. Έτσι, κατά την διάρκεια των 13 ετών του προγράμματος μελέτης του ανθρώπινου γονιδιώματος έγιναν σημαντικές βελτιώσεις της χρησιμοποιούμενης τεχνολογίας με σκοπό την επιτάχυνση και την μαζικότερη παραγωγή αποτελεσμάτων, αλλά και το χαμηλότερο κόστος.

Μια τέτοια πρόοδος ήταν, κατά την δεκαετία 1990, ο σχεδιασμός του γενετικού αναλυτή με τριχοειδική ηλεκτροφόρηση (capillary electrophoresis (CE) sequencer) που το 1998, με τη χρησιμοποίηση αναλυτή 96 τριχοειδών ανέβασε την ημερήσια παραγωγή σε 6 Mb αλληλουχίες και μείωσε το κόστος σε \$ 500/Mb.

Και ενώ αυτό ήταν σημαντικό για το ανωτέρω πρόγραμμα έρευνας, έγινε αντιληπτό ότι νέες τεχνικές απαιτούνται, ιδιαίτερα για τις περιπτώσεις που η αλληλούχηση του DNA θα εύρισκε

εφαρμογές στην κλινική πράξη, αλλά και στην διερεύνηση του γονιδιώματος και άλλων ειδών του ζωικού κόσμου.

Πρόσφατα, εναλλακτικοί τρόποι μελέτης της αλληλουχίας του DNA έχουν αναπτυχθεί που συνδυάζουν νέες τεχνικές και νέες τεχνολογίες, με αποτέλεσμα αφ' ενός μεν την ακόμη μεγαλύτερη αύξηση της ημερήσιας παραγωγής κατά 100-1000 φορές σε σχέση με τον κατά Sanger βασιζόμενο σε CE έλεγχο της αλληλουχίας του DNA και αφ' ετέρου την μείωση ακόμη περισσότερο του κόστους. Οι νέες αυτές μέθοδοι ονομάστηκαν «2^{ης} ή επόμενης γενιάς αλληλούχηση» (Next Generation Sequencing-NGS).

Οι πιο ευρέως εν χρήση NGS μεθοδολογίες (platforms) είναι η Illumina/Solexa GA II, η Roch/454 GS FLX και η Life Technology/Applied Biosystems SOLiD. Όμως και η Heliscope TM και η Pacific Biosciences SMRT διεκδικούν το χώρο τους στο εν λόγω πεδίο.

Κάθε μία από τις μεθοδολογίες αυτές παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, τα οποία λαμβάνονται υπ' όψιν ανάλογα με τον σκοπό της μελέτης που προορίζονται. Έτσι, κάθε μεθοδολογία αξιολογείται από το μήκος της αλληλουχίας που έχει την δυνατότητα να «διαβάζει», το συνολικό λάθος ανά θέση που αφορά προσθήκες (insertions), απαλείψεις (deletions) και αντικαταστάσεις (substitutions) βάσεων, τον αριθμό των δειγμάτων που ταυτόχρονα δύναται να επεξεργασθεί, τον χρόνο επεξεργασίας, τον βαθμό αυτοματοποίησης, την ευκολία χειρισμού, το κόστος της ανάλυσης, το πρόγραμμα ανάλυσης των δεδομένων (software) που διαθέτει. Στην παρούσα χρονική περίοδο η Illumina και η SOLiD μεθοδολογίες είναι οι περισσότερο χρησιμοποιούμενες για τα προγράμματα μελέτης ολικού γονιδιώματος ή για μελέτη μεγάλων περιοχών γονιδιώματος (4, 5).

Από 2ετίας περίπου μια νέα γενιά, η 3^{ης} γενιάς ανάλυση νουκλεοτιδικής αλληλουχίας έχει δυναμικά εισβάλει στο χώρο αυτό. Διαθέτει μεγαλύτερη ταχύτητα και δυνατότητα επεξεργασίας μικρών περιοχών, αλλά προς το παρόν και υψηλό κόστος. Οι Ion Torrent PGM και η Oxford Nanopore μεθοδολογίες εκπροσωπούν την 3^{ης} γενιάς ανάλυση και απομένει να αξιολογηθούν περαιτέρω (4, 5).

Όσον αφορά την γενετική περιοχή που κωδικοποιεί για τα αντιγόνα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας του ανθρώπου δηλ. τα HLA αντιγόνα (Human Leukocyte Antigens-HLA), όλες οι μεθοδολογίες έχουν δοκιμασθεί και φαίνεται πως είναι κατάλληλες. Η επιλογή γίνεται ανάλογα με τις ανάγκες του Εργαστηρίου. Ιδιαίτερη δε σημασία έχει το πρόγραμμα ανάλυσης δεδομένων (software) που διαθέτει κάθε μεθοδολογία.

Ως γνωστόν, η μελέτη και ο προσδιορισμός των HLA αντιγόνων έχει ευρύ φάσμα εφαρμογών. Γενετική και ανοσογενετική νοσημάτων, μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων, πληθυσμιακές μελέτες, κατανόηση διαδικασίας ανοσολογικών μηχανισμών, απαιτούν τον έλεγχο των HLA αντιγόνων, αλλά και της ευρύτερης περιοχής του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex – MHC).

Η εφαρμογή 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς μεθοδολογίας στην HLA τυποποίηση προσφέρει μεταξύ άλλων επακριβή καθορισμό του αλληλίου, καθιέρωση οριστικής- τελικής ονοματολογίας, ελαχιστοποίηση των αμφιβολιών και λαθών στην τυποποίηση, ό,τι δηλαδή χρειάζεται κυρίως στις μεταμοσχεύσεις και μάλιστα στις μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπου το αποτέλεσμα μιας HLA τυποποίησης μπορεί να “ταξιδέψει” σε όλο τον κόσμο μέσω της Παγκόσμιας Τράπεζας Εθελοντών Δοτών, αλλά και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αρκετά χρόνια μετά τη διεξαγωγή της τυποποίησης (6-8). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 606-609, 2013.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bradwell AR: Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevylite. The Binding Site Group Editions. Birmingham UK, 2010, 6th Edition.
2. Koulteris E, Panayotidis P, Harding SJ, et al: Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite (TM) assay: clinical and prognostic impact in Multiple Myeloma. *Experimental Hematology & Oncology* 2012, 1:9.
3. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, et al: Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2012, 1-7.
4. Shecndure J, Haulee J: Next – generation DNA Sequencing. *Nature Biotechnology* 2008, 26:1135 – 1145.
5. Chandra Shekhar Pareck – Rafal Smoczynski: Sequencing technologies and genome sequencing. *Human Genetics* 2011, 52: 413-435.
6. Curt L, Deborah F and Monos D: Next Generation Sequencing: Entering a New Era in HLA Sequence – Based Typing. *Scientific Communication ASHI Quarterly Third Quarter* 2010, 8-14.
7. Papasteriades C: Report on the Combined IHIW/EFI/BSHI Meeting in Liverpool. *EFI Newsletter* 2012, 68: 26-27.
8. Wang C, Ksrishnakumar S, Wilhelmy J, Babrzadeh F, Stephanyan L, et al: High-throughput, high-fidelity HLA genotyping with deep sequencing. *PNAS* 2012, 1-6.

Έλεγχος συνδεδεμένων βαριών/ελαφρών αλυσίδων ορού στην παρακολούθηση ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα αντιστοίχου ισότυπου παραπρωτεΐνης

Ι. Κάκκας

Διευθυντής ΕΣΥ, Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Ι. Κάκκας

Τηλ.: 2132043172

E-mail: ioankakkas@hol.gr

Περίληψη

Οι Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες (ΠΔ) με την εξαίρεση του μη εκκριτικού Πολλαπλού Μυελώματος (ΠΜ) χαρακτηρίζονται από την παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή και στα ούρα. Οι εργαστηριακές τεχνικές οι οποίες κλασικά χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης είναι η ηλεκτροφόρηση (Η/Φ) και η ανοσοκαθήλωση (ΑΚΘ) των πρωτεϊνών του ορού. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα του ΠΜ και της Πρωτοπαθούς Ανοσοκυτταρικής Αμυλοείδωσης) είναι αναγκαία η μελέτη συμπτωμάτων ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ. Η παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο (IgG ή IgA) και Μακροσφαιριναιμία Waldstrom (MW) μέχρι πρόσφατα (2009) βασιζόταν σε δύο στρατηγικές: Α) Στην έμμεση ποσοτική εκτίμηση του μονοκλωνικού κλάσματος μετά από οριοθέτηση της διακριτής ζώνης παραπρωτεΐνης του ηλεκτροφορήματος και Β) Στην παρακολούθηση των νεφελομετρικά μετρούμενων τιμών της αντίστοιχης με τον ισότυπο παραπρωτεΐνης ανοσοσφαιρίνης στον ορό (IgG, IgA ή IgM). Και οι δύο προαναφερθείσες στρατηγικές δεν μπορούσαν να καλύψουν το σύνολο των περιπτώσεων ΠΜ και MW. Το 2009 παρουσιάστηκε μία νέα τεχνική μέτρησης των συνδεδεμένων βαριών-ελαφρών αλυσίδων (Heavy/Light Chains, HLC) των μορίων των ανοσοσφαιρινών κατά ζεύγη. Η συγκεκριμένη τεχνική βασίζεται στην αναγνώριση των επιτόπων των θέσεων σύνδεσης μεταξύ των σταθερών περιοχών των βαριών και των ελαφρών αλυσίδων (δύο σε κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης), από πολυκλωνικούς αντιορούς. Οι μετρήσεις για κάθε τάξη ανοσοσφαιρίνης πραγματοποιούνται νεφελομετρικά και κατά ζεύγη (IgGκ-IgGλ κλπ), ενώ συγχρόνως υπολογίζεται και το Heavy/Light Chain ratio (HLC ratio). Από τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν μέχρι σήμερα παρουσιαστεί, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι μετρήσεις των HLC και του HLC ratio είναι πολύ πιο ευαίσθητες και ειδικές για την παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW, σε σύγκριση με τις μέχρι σήμερα ακολουθούμενες στρατηγικές οι οποίες αναφέρθηκαν προηγουμένως. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 610-614, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: Πολλαπλούν Μυέλωμα, Μακροσφαιριναιμία Waldstrom, βαριές/ελαφρές αλυσίδες του ορού, παρακολούθηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον γενικό όρο πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, περιλαμβάνονται οι παρακάτω κλινικές οντότητες: 1) Πολλαπλούν Μυέλωμα(ΠΜ), 2) MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), 3) Μονήρες Πλασματοκύττωμα (οστικό ή μη οστικό), 4) Μακροσφαιριναιμία Waldestrom (MW), 5) Πρωτοπαθής Ανοσοκυτταρική Αμυλοείδωση (ΠΑΑ). Οι προαναφερθείσες κλινικές οντότητες, εξαιρουμένου του μη εκκριτικού ΠΜ (2% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων ΠΜ) χαρακτηρίζονται από την παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή και στα ούρα. Σαν παραπρωτεΐνη χαρακτηρίζεται η ανοσοσφαιρίνη η οποία παράγεται από πλασματοκύτταρα του ίδιου κλώνου. Τα κλωνικά πλασματοκύτταρα εκτός από ολόκληρα μόρια παραπρωτεΐνης είναι δυνατόν να εκκρίνουν και ελαφρές αλυσίδες. Οι εργαστηριακές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης, είναι η ηλεκτροφόρηση (Η/Φ) και η ανοσοκαθήλωση (ΑΚΘ) των πρωτεϊνών του ορού. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών (ΠΠΑ) του ορού, είναι αναγκαίος για τη σταδιοποίηση του ΠΜ. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα του ΠΜ και της ΠΑΑ) αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ, είναι αναγκαία η μελέτη συμπτωμάτων ούρων 24 ωρών με Η/Φ και ΑΚΘ. Από το 1975 μέχρι το 2005 η σταδιοποίηση του ΠΜ βασιζόταν στα κριτήρια Salmon-Durie (1). Το 2005 η διεθνής ομάδα μελέτης του ΠΜ (International Myeloma Working Group,IMWG) παρουσίασε το International Staging System (ISS) το οποίο βασίζεται στις μετρήσεις της β₂-μικροσφαιρίνης και της αλβουμίνης κατά τη διάγνωση (2).

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΜ ΚΑΙ MW

Η παρακολούθηση ασθενών από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο (IgG ή IgA) και MW μέχρι πρόσφατα (2009) είχε βασιστεί σε δύο στρατηγικές: Α) Στην έμμεση ποσοτική εκτίμηση του μονοκλωνικού κλάσματος, μετά από οριοθέτηση της διακριτής ζώνης παραπρωτεΐνης του ηλεκτροφόρήματος και αναγωγή του «ποσοστού» της σε gr/dl βάσει της μέτρησης είτε της αλβουμίνης είτε του ολικού λευκώματος του ορού και Β) Στην παρακολούθηση των νεφελομετρικά μετρούμενων τιμών της αντίστοιχης με τον ισότυπο παραπρωτεΐνης ανοσοσφαιρίνης στον ορό (IgG, IgA ή IgM). Και οι δύο προαναφερθείσες στρατηγικές δεν μπορούσαν να καλύψουν το σύνολο των περιπτώσεων ΠΜ και MW. Σε ότι αφορά την πρώτη στρατηγική, από ένα σημείο και ύστερα η οριοθέτηση μπορεί να είναι δύσκολη ή και αδύνατη, ενώ σε ότι αφορά την δεύτερη στρατηγική, από ένα σημείο και ύστερα οι νεφελομετρικά μετρούμενες τιμές της αντίστοιχης με τον ισότυπο παραπρωτεΐνης ανοσοσφαιρίνης στον ορό (IgG, IgA ή IgM) ενσωμάτωναν σε σημαντικό βαθμό μη μονοκλωνικό κλάσμα. Ακόμη δυσκολότερη μέχρι περίπου μία δεκαετία πριν (2001) ήταν η παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων ή ΠΑΑ. Αυτό συνέβαινε γιατί μέχρι τότε η μόνη αξιολογήσιμη μέτρηση ήταν η τιμή των απεκκρινομένων σε ένα 24ωρο από τα ούρα ελαφρών αλυσίδων ισότυπου εμπλεκόμενης αλυσίδας (κ ή λ). Το πρόβλημα αυτών των ασθενών αντιμετωπίστηκε σε σημαντικό βαθμό με τις μετρήσεις των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (Free Light Chain, FLC) στον ορό των ασθενών. Η συγκεκριμένη τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων του ορού, παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία από τον A.R.Bradwell το 2001 (3,4). Η διαφορά της τεχνικής αυτής από τις προηγούμενες με τις οποίες ήταν δυνατή η μέτρηση του συνόλου των ελαφρών αλυσίδων (ελεύθερων και συνδεδεμένων με βαριές αλυσίδες) βρισκόταν στο γεγονός ότι οι πολυκλωνικοί αντιοροί που χρησιμοποιούνταν αναγνώριζαν «κρυμμένους» (hidden) επιτόπους των ελαφρών αλυσίδων όταν αυτές ήταν συνδεδεμένες με βαριές, αλλά «προσβάσιμους» (ελεύθερους) όταν αυτές ήταν ελεύθερες. Η συγκεκριμένη τεχνική διέυρνε σημαντικά τις δυνατότητες διάγνωσης, προγνωστικής κατηγοριοποίησης και παρακολούθησης των ασθενών με

ΠΜ και ΠΑΑ (5-7). Σχετικά πρόσφατα (2009), ο ίδιος προαναφερθείς ερευνητής (A.R.Bradwell) παρουσίασε μία νέα τεχνική άμεσης μέτρησης των τιμών των κοινών με τον κατά περίπτωση ισότυπο της παραπρωτεΐνης ανοσοσφαιρινών (IgGκ ή IgGλ, IgAκ ή IgAλ, και IgMκ ή IgMλ) στον ορό των ασθενών (Heavy/Light Chains, HLC, Hevylite™) (8-10). Μετά την παρουσίαση της συγκεκριμένης τεχνικής, θα επιχειρηθεί μια ανασκόπηση της όχι εκτεταμένης ακόμη διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τις εφαρμογές της προαναφερθείσας τεχνικής σε ότι αφορά ασθενείς πάσχοντες από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο (IgG ή IgA) και MW.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ HLC

Τα μόρια της ανοσοσφαιρίνης εμφανίζουν μοναδικούς επιτόπους στις θέσεις σύνδεσης μεταξύ των σταθερών περιοχών των βαριών και των ελαφρών αλυσίδων. Επειδή, όπως είναι γνωστό, κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης αποτελείται από δύο όμοιες βαριές και δύο όμοιες ελαφρές αλυσίδες (IgG-κ ή IgG-λ, IgA-κ ή IgA-λ, και IgM-κ ή IgM-λ), σε κάθε περίπτωση (IgG-κ κλπ) προκύπτουν δύο τέτοιοι επίτοποι. Αυτοί οι επίτοποι αποτελούν τους «στόχους» των χρησιμοποιούμενων πολυκλωνικών αντιορών έναντι των μορίων της ανοσοσφαιρίνης. Από τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι για κάθε τάξη ανοσοσφαιρινών (IgG, IgA, IgM) υπάρχουν δύο ζεύγη αντιορών (ένα για IgG-κ, ένα για IgG-λ κλπ). Οι μετρήσεις για κάθε τάξη ανοσοσφαιρίνης πραγματοποιούνται νεφελομετρικά και ανά ζεύγη. Για παράδειγμα, σε περίπτωση ασθενούς πάσχοντος από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης IgG-κ, χρησιμοποιούμε τα δύο αντι-IgGκ και αντι-IgGλ ζεύγη αντιορών. Από τις μετρήσεις αυτές στις περιπτώσεις ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG η IgA) και MW προκύπτει ένα πηλίκιο παραπρωτεΐνης/συνυπάρχουσας πολυκλωνικής ανοσοσφαιρίνης ίδιας τάξης (Heavy/Light Chain ratio, HLC ratio), κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο με το Free Light Chain ratio. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται το εύρος διακύμανσης και οι διάμεσες τιμές των IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ και IgM-λ καθώς και το εύρος διακύμανσης και οι διάμεσες τιμές των αντίστοιχων HLC ratio (IgGκ/IgGλ, IgAκ/IgAλ και IgMκ/IgMλ) σε φυσιολογικούς μάρτυρες (9). Αντίστοιχα, στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται το εύρος διακύμανσης και οι διάμεσες τιμές των IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ και IgM-λ καθώς και το εύρος διακύμανσης και οι διάμεσες τιμές των αντίστοιχων HLC ratio (IgGκ/IgGλ, IgAκ/IgAλ και IgMκ/IgMλ) σε ασθενείς πάσχοντες από ΠΜ και MW (9). Από τις μέχρι σήμερα πραγματοποιηθείσες αναδρομικές μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι το προσδιοριζόμενο HLC ratio στις περιπτώσεις ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο (IgG ή IgA) και MW, εφόσον η ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού παραμένει θετική, είναι σταθερά παθολογικό (10-12). Επίσης, διαπιστώθηκε ότι ακόμη και σε κάποιες περιπτώσεις ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο (IgG ή IgA) και MW όπου η ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού είχε αρνητικοποιηθεί, οι μετρήσεις του HLC ratio παραμένουν εκτός του φυσιολογικού εύρους διακύμανσης (παθολογικές) (10-12).

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΩΝ HLC

Από την προηγηθείσα αναλυτική περιγραφή της αρχής του προσδιορισμού των μετρήσεων των HLC και του HLC ratio, προκύπτει αβίαστα το συμπέρασμα ότι οι συγκεκριμένες μετρήσεις είναι πολύ πιο ευαίσθητες και ειδικές για την παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW σε σχέση με τις νεφελομετρικές μετρήσεις της αντίστοιχης με τον ισότυπο παραπρωτεΐνης ανοσοσφαιρίνης στον ορό (IgG, IgA ή IgM) και την έμμεση ποσοτική εκτίμηση του μονοκλωνικού

κλάσματος μετά από οριοθέτηση της διακριτής ζώνης παραπρωτεΐνης του ηλεκτροφόρηματος. Αυτό επιβεβαιώνεται από όλες τις σχετικές μελέτες που έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα. Σημαντικό θεωρείται και το γεγονός ότι με τις συγκεκριμένες μετρήσεις έχουμε αξιολογήσιμο αριθμητικό αποτέλεσμα, ακόμη και στις περιπτώσεις ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW με φυσιολογικό ηλεκτροφόρημα αλλά θετική ΑΚΘ πρωτεϊνών ορού. Επίσης σημαντικό θεωρείται το γεγονός ότι οι τιμές του HLC ratio δεν επηρεάζονται από τις μεταβολές του όγκου πλάσματος των ασθενών (10-12).

Πέρα από την συμβολή των μετρήσεων των HLC στην παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW, έχει επιχειρηθεί να διερευνηθεί η αξία των συγκεκριμένων μετρήσεων στην προγνωστική κατηγοριοποίηση των προαναφερθέντων ασθενών καθώς και ασθενών με MGUS. Τα αποτελέσματα των λίγων μέχρι σήμερα υπάρχουσών μελετών συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης προγνωστικής αξίας των μετρήσεων των HLC κατά τη διάγνωση των ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW, χωρίς όμως να προτείνεται κάποιο συγκεκριμένο προγνωστικό μοντέλο (10,12). Επίσης, επιχειρήθηκε να αξιολογηθεί ένα σύστημα σταδιοποίησης των ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) βασιζόμενο στην β₂-μικροσφαιρίνη και τις μετρήσεις των HLC (10). Τέλος, σε ότι αφορά την MGUS, φαίνεται ότι οι μετρήσεις των HLC κατά την διάγνωση έχουν συσχέτιση με τον κίνδυνο εξέλιξης προς συμπτωματικό ΠΜ στις περιπτώσεις ασθενών με ισότυπο παραπρωτεΐνης IgG (10).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν μέχρι σήμερα παρουσιαστεί, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι μετρήσεις των HLC και του HLC ratio είναι πολύ πιο ευαίσθητες και ειδικές για την παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW, σε σχέση με τις νεφελομετρικές μετρήσεις της αντίστοιχης με τον ισότυπο παραπρωτεΐνης ανοσοσφαιρίνης στον ορό (IgG, IgA ή IgM) και την έμμεση ποσοτική εκτίμηση του μονοκλωνικού κλάσματος μετά από οριοθέτηση της διακριτής ζώνης παραπρωτεΐνης του ηλεκτροφόρηματος. Τα δεδομένα που αφορούν την προγνωστική αξία των μετρήσεων των HLC κατά τη διάγνωση των ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο ανοσοσφαιρίνης (IgG ή IgA) και MW, θα πρέπει να αξιολογηθούν σε μεγαλύτερο αριθμό μελετών πριν καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα.

Πίνακας 1. Φυσιολογικοί Μάρτυρες (9)

HLC	Εύρος διακύμανσης	Διάμεση τιμή
IgGκ	4.23-12.18 g/L	7.76 g/L
IgAκ	0.43-2.36 g/L	1.27 g/L
IgMκ	0.33-1.54 g/L	0.77 g/L
IgGλ	2.37-5.91 g/L	4.00 g/L
IgAλ	0.40-1.73 g/L	0.87 g/L
IgMλ	0.20-1.10 g/L	0.50 g/L
HLC ratio	Εύρος διακύμανσης	Διάμεση τιμή
IgGκ/IgGλ	1.26-3.20	1.96
IgAκ/IgAλ	0.58-2.52	1.40
IgMκ/IgMλ	0.81-2.52	1.60

Πίνακας 2. Ασθενείς με ΠΜ και ΜW (9)

HLC	Εύρος διακύμανσης	Διάμεση τιμή
IgGκ	5.22-81.6 g/L	49.4 g/L
IgGλ	14.3-73.1 g/L	37.7 g/L
IgAκ	3.68-67.4 g/L	38.0 g/L
IgAλ	2.10-55.6 g/L	18.9 g/L
IgMκ	26.7-48.0 g/L	34.0 g/L
IgMλ	4.96-27.5 g/L	5.98 g/L
HLC ratio	Εύρος διακύμανσης	Διάμεση τιμή
IgGκ/IgGλ	5.8-161.3	52.0
IgAκ/IgAλ	14.0-367.5	85.0
IgMκ/IgMλ	3.25-728.0	628.0

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyle RA. Multiple Myeloma and other Plasma Cell Disorders, in: Hematology, Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. Churchill-Livingstone Editions, New York, 1995.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2005, 23:3412-3420.
3. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001, 47:673-680.
4. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. Lancet 2003, 361:489-491.
5. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. Clin Chem 2005, 51:805-807.
6. Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in Multiple Myeloma and related disorders. Leukemia 2009, 23:215-224.
7. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. Br J Haematol 2008, 141:413-422.
8. Keren DF. Heavy/Light Chain Analysis of Monoclonal Gammopathies. Clin Chem 2009, 55:1606-1608.
9. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, et al. Assessment of Monoclonal Gammopathies by Nephelometric Measurement of Individual Immunoglobulin κ/λ Ratios. Clin Chem 2009, 55:1646-1655.
10. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevylite). The Binding Site Group Editions, 6th Edition, Birmingham UK, 2010.
11. Leleu X, Koulieris E, Maltezas D, et al. Novel M-Component Based Biomarkers in Waldstrom's Macroglobulinemia. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2011, 11:164-167.
12. Koulieris E, Panayotidis P, Harding SJ, et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite(TM) assay: clinical and prognostic impact in Multiple Myeloma. Experimental Hematology & Oncology 2012, 1:9.

Ανάλυση Νουκλεοτιδικής Αλληλουχίας 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς. Εφαρμογές στην HLA τυποποίηση

Δ Κουνιάκη ¹, Χ Παπαστεριάδη ²

¹ Βιολόγος, ² Συντονίστρια Διευθύντρια,
Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ. 6973492610

E-mail: kouniakitzeni@yahoo.gr

Περίληψη

Για τα τελευταία 30 χρόνια η μέθοδος κατά Sanger υπήρξε η κυρίαρχη μέθοδος και το gold standard των μεθόδων στην ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του DNA. Η έναρξη της εμπορικής λειτουργίας της πρώτης υψηλού επιπέδου παραλληλισμού μεθοδολογίας βασισμένης σε pyrosequencing χημεία το 2005, μας εισάγει στην νέα εποχή υψηλής απόδοσης γονιδιακής ανάλυσης και αναφέρεται ως επόμενη γενιάς ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας (next generation sequencing-NGS). Τα όργανα αυτά έχουν αυξήσει σημαντικά την δυνατότητα μελέτης του ανθρωπίνου γονιδιώματος και αποτελούν νέα ισχυρά εργαλεία της γονιδιωματικής ιατρικής. Ειδικά στον τομέα της Ανοσογενετικής πιστεύεται ότι θα είναι η απαρχή μίας νέας εποχής στην τυποποίηση των HLA αλληλίων. Τα HLA αντιγόνα (αντιγόνα των λευκοκυττάρων του ανθρώπου - Human Leukocyte Antigens-HLA) επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών και έχουν σημασία στις μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων. Η ακριβής HLA τυποποίηση είναι σημαντική τόσο σε κλινικές εφαρμογές όσο και σε ερευνητικούς σκοπούς. Η τυποποίηση των HLA αλληλίων, αλλά και η επίλυση των cis / trans ασαφειών που ανακύπτουν με την τρέχουσα κατά Sanger ανάλυση, περιορίζονται από το κόστος της ανάλυσης της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, εμποδίζοντας τόσο την συσχέτιση μελετών υψηλής ανάλυσης γονότυπου με τις κλινικές εικόνες, όσο και τις πληθυσμιακές μελέτες συχνότητας των αλληλομόρφων. Η NGS τεχνολογία ξεπερνά αυτές τις ασάφειες μέσω συνδυασμένης δράσης της κλωνικής ενίσχυσης και μέσω ενός υψηλού επιπέδου παραλληλισμού. Αυτή η μέθοδος μπορεί επίσης να αποδειχθεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον χαρακτηρισμό νέων αλληλίων, αλλά και για την ολοκλήρωση των ήδη υπαρχόντων μερικώς αναλυθέντων αλληλίων, χωρίς ασάφειες, υψηλής ανάλυσης HLA τυποποίηση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 615-623, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: υψηλού επιπέδου παραλληλισμού ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, επόμενη γενιάς ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, ασάφειες στην HLA τυποποίηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχει γίνει ευρέως αντιληπτό ότι η ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας διαμορφώνει το μέλλον της βιοϊατρικής έρευνας. Η ανάλυση της αλληλουχίας του ανθρωπίνου γονιδιώματος παρέχει ένα γενικό πλαίσιο συναρμολόγησης αποσπασματικών πληροφοριών του DNA που αφορούν τόσο την βιολογική δομή όσο και τη λειτουργία του (1). Ξεκινώντας το 2005, μια ποικιλία από όργανα που

παρέχουν υψηλού επιπέδου παραλληλισμού ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, έχουν αυξήσει σημαντικά την δυνατότητα μελέτης του ανθρωπίνου γονιδιώματος και παρέχουν νέα ισχυρά εργαλεία της γονιδιωματικής ιατρικής. Στην τελευταία δεκαετία, η παραγόμενη ποσότητα νουκλεοτιδικής αλληλουχίας έχει αυξηθεί δραματικά, το κόστος ανά-βάση της αλληλουχίας του DNA έχει πέσει κατακόρυφα και η ακρίβεια ταυτοποίησης έχει βελτιωθεί σε μεγάλο βαθμό. Οι σημερινές 2^{ης} γενιάς μεθοδολογίες ανάλυσης της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας μπορούν να διαβάσουν περίπου 250 δισεκατομμύρια βάσεις σε μία εβδομάδα. Πολλά επίπεδα επιγενετικών πληροφοριών έχουν χαρτογραφηθεί και η ανάλυση του χάρτη μεθυλίωσης του DNA πραγματοποιείται με NGS τεχνολογία. Η NGS τεχνολογία έχει εφαρμοστεί σε microRNA και mRNA ταυτοποίηση (RNA-Seq), για πιο ακριβή μέτρηση της έκφρασης του microRNA και mRNA, πεδία όπου προηγουμένως κυριαρχούσαν οι μικροσυστοιχίες. Στα πλαίσια του «1000 Genomes Project» η NGS τεχνολογία έχει χρησιμοποιηθεί με σκοπό να καταγραφούν όλοι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs), προσθήκες / απαλείψεις και δομικές παραλλαγές (<http://www1000genomes.org>) (2).

Πιστεύεται ότι η σταδιακή μείωση του κόστους και η βελτίωση της ανάλυσης θα αποκαλύψει τη γενετική αρχιτεκτονική πολύπλοκων ασθενειών, θα εισάγει την κλινική χρήση της αλληλουχίας του γονιδιώματος σε καθημερινή πρακτική βάση και θα δημιουργήσει εξαιρετικές ευκαιρίες στην γονιδιωματική ιατρική.

NGS ΣΤΗΝ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ

Στον τομέα της Ανοσογενετικής και συγκεκριμένα στον τομέα της Ιστοσυμβατότητας, η NGS τεχνολογία φαίνεται να εισέρχεται δυναμικά εκεί όπου οι τρέχουσες μέθοδοι HLA τυποποίησης συνεχίζουν να παράγουν ασάφειες.

Τα HLA αντιγόνα (**Human Leukocyte Antigens-HLA**) αποτελούν τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας του ανθρώπου (Major Histocompatibility Complex-MHC) και διακρίνονται σε τάξης I (HLA-A; B; C) και τάξης II (HLA-DR; DQ; DP).

Η περιοχή του γονιδιώματος που κωδικοποιεί για τα HLA τάξης I και τάξης II αντιγόνα είναι η πλέον πολύμορφη περιοχή στο ανθρώπινο γονιδίωμα, με ένα πολύπλοκο πρότυπο πολυμορφισμού εντοπισμένο κυρίως στο εξόνιο 2 για τα γονίδια HLA-τάξης II και στα εξόνια 2 και 3 για τα HLA-τάξης I γονίδια. Οι τρέχουσες μέθοδοι τυποποίησής τους σε επίπεδο υψηλής ευκρίνειας (High Resolution) είναι μεταξύ άλλων σημαντικές στις μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (**Hematopoietic Stem Cells - HSC**) από μη συγγενή δότη. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το ακριβές, σε επίπεδο αλληλίου, "ταίριασμα" μεταξύ δότη και λήπτη, βελτιώνει σημαντικά την συνολική επιβίωση του μοσχεύματος, μειώνοντας την επίπτωση και την σοβαρότητα της οξείας και χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (**Graft Versus Host Disease-GVHD**) και βελτιώνει τα ποσοστά των επιτυχών μεταμοσχεύσεων (3).

Εξαιτίας του υψηλού κόστους και των χρονικών περιορισμών, η νουκλεοτιδική ανάλυση των HLA αλληλίων έχει παραδοσιακά επικεντρωθεί στις πολύμορφες περιοχές που κωδικοποιούν για την αύλακα σύνδεσης του πεπτιδίου (peptide-binding-groove), δηλαδή στα εξόνια 2 και 3 για τα HLA-τάξης I και το εξόνιο 2 για τα HLA-τάξης II γονίδια. Αν και οι περισσότεροι πολυμορφισμοί εντοπίζονται μέσα σε αυτά τα εξόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός αλληλίων εμφανίζει πολυμορφισμούς και σε άλλα εξόνια αλλά και ιντρόνια επίσης. Έχει δε παρατηρηθεί ότι περιοχές έξω από αυτές τις πολύμορφες θέσεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν ή να καταργήσουν την έκφραση μιας HLA πρωτεΐνης όπως συμβαίνει με το αλληλίο HLA-A*02:53N με την εισαγωγή μιας μόνο βάσης στο εξόνιο 4, εύρημα ιδιαίτερα σημαντικό για τις μεταμοσχεύσεις (4).

Σήμερα, για την HLA τυποποίηση σε επίπεδο ρουτίνας, οι σε ανάλυση DNA βασιζόμενες μέθοδοι είναι οι: **Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Primers (PCR-SSP)**, **Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Oligonucleotides Probes (PCR-SSOP)** και **Sequencing Based Typing (SBT)**. Οι μέθοδοι αυτές συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται για υψηλής ανάλυσης τυποποίηση και να συμπληρώνουν η μία την άλλη, καθώς κάθε μία έχει μοναδικά πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Η υψηλότερης ανάλυσης HLA τυποποίηση σήμερα στην καθημέρα ιατρική πρακτική λαμβάνεται από την κατά Sanger Sequencing Based Typing-SBT τεχνική, αλλά δυστυχώς δίνει συχνά ασαφή αποτελέσματα που οφείλονται στα πολλαπλά μοτίβα ανάλυσης εντός του ιδίου εξονίου που κωδικοποιεί για το HLA αντιγόνο. Αυτό συμβαίνει διότι πάνω από ένα ζεύγος αλληλίων είναι πιθανό να φέρει την ίδια ακολουθία. Υπάρχουν δύο βασικοί λόγοι: η ασάφεια φάσης (phase ambiguity) και η μη ολοκληρωμένη ανάλυση της ακολουθίας του γονιδίου (incomplete sequencing). Η cis/trans ασάφεια φάσης είναι κοινή κατά την Sanger ανάλυση SBT, κατά την οποία δύο αλληλία ενισχύονται και αναλύονται ταυτόχρονα. Η συνδυασμένη ασάφεια απαντάται εκεί όπου διαφορετικοί συνδυασμοί αλληλίων δίνουν το ίδιο pattern ανάλυσης. Οι ασάφειες φάσεις απαριθμούν ένα υψηλό επί τοις εκατό ποσοστό των διφορούμενων αποτελεσμάτων. Οι Adams et al. ανέφεραν ότι το 41% από τους HLA-A* και το 24% από τους HLA-B* συνδυασμούς αλληλίων έχουν τυποποιηθεί με ασάφειες από την HLA-SBT ανάλυση. Η δεύτερη αιτία ασάφειας σχετίζεται με την τακτική ότι μόνο ένα τμήμα του γονιδίου αναλύεται. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί πολυμορφισμοί έξω από την στοχευμένη περιοχή ανάλυσης και η απουσία πληροφοριών ανάλυσης για το υπόλοιπο του γονιδίου προσθέτει επιπλέον ασάφειες.

Η επίλυση αυτών των ασαφειών είναι δαπανηρή και χρονοβόρος και απαιτεί επιπλέον προσεγγίσεις όπως την ενίσχυση και ανάλυση των δύο αλληλίων χωριστά, αλλά και την ανάλυση επιπλέον εξονίων. Μάλιστα, πολύ πρόσφατα, πολλά εργαστήρια έχουν προχωρήσει στην ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του εξονίου 4 για τα HLA-τάξης I και του εξονίου 3 για HLA-τάξης II αλληλία.

Οι ανωτέρω αναφερθείσες δυσκολίες οδήγησαν στην αναζήτηση νέων μεθολογιών και έτσι τα τελευταία χρόνια νέες στρατηγικές στην ανάλυση της HLA νουκλεοτιδικής αλληλουχίας έχουν προκύψει. Αυτές οι εναλλακτικές στρατηγικές αναφέρονται ως 2^{ης} γενιάς ή **Next Generation Sequencing (NGS)**. Σήμερα οι εμπορικά διαθέσιμες μεθοδολογίες για NGS είναι οι : η Roche/454 FLX, η Illumina/Solexa Genome Analyzer, η Applied Biosystems SOLiDTM System (Πίνακας 1). Πρόσφατα άλλες δύο μεθοδολογίες έχουν κυκλοφορήσει: η Helicos HeliscopeTM και η Pacific Biosciences SMRT (5).

Με τελικό στόχο την μείωση του κόστους της ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος κάτω από τα \$1000 το **National Human Genome Research Institute (NHGRI)** έχει χρηματοδοτήσει διάφορες ομάδες για να αναπτύξουν εναλλακτικές μεθόδους βελτίωσης της 2^{ης} γενιάς αλληλούχησης. Ενδεικτικά αναφέρονται οι: ιόντων Torrent's τεχνολογία (Ion Torrent/Life Technologies) και η νανοπόρων Oxford τεχνολογία (Oxford Nanopore), οι οποίες αποτελούν την 3^{ης} γενιάς μεθοδολογία ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, όμως σήμερα έχουν περιορισμένη εφαρμογή (6).

Πίνακας 1. Σύγκριση NGS μεθολογιών

	Roche 454 GS FLX	Illumina Genome Analyzer	Applied Biosystems SOLiD	Sanger
Μέθοδος προσδιορισμού	Pyrosequencing	Reversible dye terminators	Sequencing by ligation	Dye terminators
Μήκος παραγόμενης νουκλ. αλληλουχίας	400 βάσεις	36 βάσεις	35 βάσεις	800 bp
Χρόνος τεχνικής	10 ώρες	2,5 ημέρες	6 ημέρες	3 ώρες
Ολικός αριθμός βάσεων/εφαρμογή	500 Mb	1,5 Gb	4 Gb	800 bp

NGS ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι τρεις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες NGS μεθοδολογίες είναι οι Illumina/Solexa GA II, Roche/454 GS FLX, και Life Technologies/Applied Biosystems SOLiD, οι οποίες συνδυάζουν νέες μεθόδους και νέα τεχνολογία για αύξηση παραγωγής ανάλυσης της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας ημερησίως έως και 1000 φορές σε σχέση με την παραδοσιακή CE (Capillary Electrophoresis-CE) κατά Sanger ανάλυση. Και ενώ η βιοχημεία σε αυτές τις μεθοδολογίες διαφέρει, οι τεχνολογίες είναι παρόμοιες γιατί συνδυάζουν **κλωνική ενίσχυση (clonal amplification)** και υψηλό επίπεδο **παραλληλισμού (massively parallel)**. Η κλωνική ενίσχυση επιτυγχάνεται με την χρήση μεθόδων, οι οποίες επιτρέπουν την απομόνωση ενός μονού, ενιαίου μορίου DNA, το οποίο στην συνέχεια ενισχύεται παράγοντας έναν κλωνικό πληθυσμό από πανομοιότυπα γονιδιακά τμήματα DNA. Ο όρος υψηλό επίπεδο παραλληλισμού «massively parallel» συνήθως χρησιμοποιείται για να περιγραφεί η NGS τεχνολογία, όπου είναι δυνατή η ταυτόχρονη ανάλυση εκατοντάδων χιλιάδων τμημάτων DNA. Η όλη διαδικασία έχει ως εξής.

α) Παρασκευή βιβλιοθήκης (Library Preparation): Αποτελεί το στάδιο προετοιμασίας του δείγματος για NGS. Ολιγονουκλεοτιδικοί αντάπτορες συνδέονται στα άκρα του DNA προτύπου (DNA template) και χρησιμοποιούνται σε όλη την διάρκεια της διαδικασίας ενίσχυσης, σύνδεσης και ανάλυσης του DNA. Για στοχευμένες περιοχές μήκους > 500 βάσεις εφαρμόζεται μία διαδικασία που ονομάζεται στοχευμένη ανάλυση, σύμφωνα με την οποία το αρχικό DNA πρότυπο (genomic DNA - gDNA ή μεγάλου μήκους PCR αντίγραφο) κατακερματίζεται μέσω νεφοποίησης, κατεργασίας με υπερήχους ή άλλες μεθόδους, σπάζοντας το DNA σε μικρότερα κομμάτια (400-800b) πριν την σύνδεσή του με τον αντάπτορα. Στην περίπτωση που η στοχευμένη περιοχή είναι σχετικά μικρή (<500 βάσεις), η ενίσχυση πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας εκκινητές σύντηξης (“fusion primers”).

β) Κλωνική ενίσχυση (Clonal Amplification): Όλες οι NGS τεχνολογίες στηρίζονται στην κλωνική ενίσχυση. Ένα ενιαίο DNA γονιδιακό τμήμα απομονώνεται και στην συνέχεια ενισχύεται με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός πληθυσμού ομοίων DNA μορίων. Κλωνική ενίσχυση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με την χρήση εναιωρήματος PCR (454 και SOLiD), είτε με στερεά φάση ενίσχυσης σε αντικειμενοφόρο πλάκα (Illumina). Στο εναιώρημα PCR (emulsion PCR - emPCR), η βιβλιοθήκη αραιώνεται και προστίθεται σε ένα γνωστό αριθμό, επικαλυμένων με γνωστές ολιγονουκλεοτιδικές αλληλουχίες, σφαιριδίων. Το DNA δεσμεύεται πάνω στο σφαιρίδιο που φέρει την αντίστοιχη ολιγονουκλεοτιδική αλληλουχία. Τα με το DNA δεσμευμένα σφαιρίδια, μαζί με

βιοτυνλιωμένους εκκινητές και άλλα αντιδραστήρια ενίσχυσης, ενθυλακώνονται σε μια υδατική σταγόνα ελαίου μέσα στο ελαιώδες ελαιώρημα. Η ενίσχυση επιτυγχάνεται μέσα σε κάθε σταγόνα ελαίου (μικροαντίδραση) και μετά το πέρας της κάθε σφαιρίδιο είναι καλυμμένο με εκατομμύρια αντιγράφων DNA της ίδιας αλληλουχίας. Μετά την emPCR, τα σφαιρίδια ανακτώνται χρησιμοποιώντας μαγνητικά μικροσφαιρίδια επικαλυμένα με στρεπταβιδίνη. Τα σφαιρίδια που φέρουν DNA είτε εναποτίθενται σε ένα πλακίδιο PicoTiterPlate (GS FLX), είτε συνδέονται σε αντικειμενοφόρο πλάκα (SOLiD) για προετοιμασία της δοκιμασίας sequencing. Η Illumina δεν χρησιμοποιεί emPCR για κλωνική ενίσχυση, αλλά εφαρμόζει μια διαδικασία που ονομάζεται γέφυρα ενίσχυσης (“bridge-amplification”), κατά την οποία ένα ενιαίο γονιδιακό DNA τμήμα δεσμεύεται σε αντικειμενοφόρο πλάκα και πολλαπλασιάζεται, παράγοντας κλωνικά ενισχυμένες ομάδες νουκλεοτιδικών τμημάτων, τα οποία στην συνέχεια αναλύονται.

γ) Προσδιορισμός αλληλουχίας (Sequencing): Οι μέθοδοι προσδιορισμού της αλληλουχίας που χρησιμοποιούνται από τις τρεις ανωτέρω μεθοδολογίες είναι εντελώς διαφορετικές.

Η Roche/454 GS FLX, η οποία έχει ευρεία εφαρμογή στην HLA τυποποίηση χρησιμοποιεί Pyrosequencing χημεία και η ανάλυση πραγματοποιείται σε ένα πλακίδιο PicoTiterPlate (PTP). Τα σφαιρίδια που φέρουν DNA φορτώνονται σε ένα PTP, το οποίο περιέχει περισσότερα από 3 εκατομμύρια φρεάτια. Η διάμετρος των φρεατίων (29 μm) επιτρέπει την διέλευση ενός μόνο σφαιριδίου (20 μm) ανά φρεάτιο και η ανάλυση πραγματοποιείται με την ροή μεμονωμένων νουκλεοτιδίων με μια σταθερή ροή στην επιφάνεια του PTP. Η ενσωμάτωση ενός ή περισσότερων νουκλεοτιδίων συμπληρωματικού με το προς μελέτη DNA πρότυπο-καλούπι έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενός πυροφωσφορικού ανά νουκλεοτίδιο ($\text{DNA}_n + \text{dNTP} \rightarrow \text{DNA}_{n+1} + \text{PPi}$). Το πυροφωσφορικό μετατρέπεται σε τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine-5'-triphosphate - ATP) από την ATP σουλφουρυλάση, η οποία με την σειρά της χρησιμοποιείται από το ένζυμο λουσιφεράση για παραγωγή φωτός ($\text{APS} + \text{PPi} \rightarrow \text{ATP}$). Η χημειοφωταύγεια που παράγεται μετά την ενσωμάτωση των νουκλεοτιδίων καταγράφεται από μία CDC κάμερα του GS FLX οργάνου. Για κάθε σφαιρίδιο παράγεται ένα διάγραμμα ροής, από το οποίο γεννάται ένα ανάγνωσμα ενιαίας νουκλεοτιδικής ακολουθίας.

Η μέθοδος ανάλυσης της Illumina μεθοδολογίας, παρόμοια με την κατά Sanger ανάλυση, χρησιμοποιεί μία χημεία τερματισμού, όπου η προσθήκη σημασμένων με φλουροσκεΐνη νουκλεοτιδίων εμποδίζει την περαιτέρω επέκταση. Ωστόσο, σε αντίθεση με την κατά Sanger ανάλυση, η χημεία της Illumina είναι αναστρέψιμη. Στην ανίχνευση φθορισμού, η χρωστική διασπάται και η τερματική ομάδα 3'OH τροποποιείται επιτρέποντας την μετέπειτα προσθήκη των νουκλεοτιδίων. Η ανάλυση εκτελείται σε μία 8γραμμη κυψελίδα ροής και είναι ικανή για ανάλυση 100-200 εκατομμυρίων μοριακών συμπλεγμάτων.

Η SOLiD χρησιμοποιεί τεσσάρων χρωμάτων ανάλυση με μέθοδο πρόσδεσης και όχι την σύνθεση μέσω της DNA πολυμεράσης. Η ανάλυση διεξάγεται μέσω διαδοχικών κύκλων πρόσδεσης με σημασμένους με φλουροσκεΐνη ανιχνευτές. Η δύναμη αυτής της μεθοδολογίας είναι ο τεράστιος αριθμός των αλληλουχιών που δημιουργούνται. Καθώς το μήκος των αλληλουχιών είναι σχετικά μικρό (έως 50 βάσεις) η SOLiD είναι ικανή να παράγει πάνω από ένα δισεκατομμύριο αλληλουχίες μεγαλύτερες από 100 Gb σε μία μόνο εφαρμογή.

δ) NGS ανάλυση (NGS analysis) Ο τεράστιος όγκος των παραγόμενων δεδομένων από τις νέες αυτές τεχνολογίες, αλλά και η αξιοποίησή τους είναι προφανώς αδύνατον να καταστεί διαχειρίσιμος χωρίς την υποστήριξη κατάλληλου λογισμικού. Το λογισμικό είναι εργαλείο απαραίτητο για την ανάλυση των δεδομένων μέσω ευθυγράμμισης χιλιάδων εκατοντάδων αλληλουχιών έναντι αναφορών. Η πολυπλοκότητα της ανάλυσης στην HLA τυποποίηση αυξάνεται καθώς κάθε μία από τις αναλυθείσες

αλληλουχίες πρέπει να παραλληλισθεί-ταυτιστεί όχι μόνο έναντι μιας ενιαίας αλληλουχίας αναφοράς, αλλά μιας βιβλιοθήκης αλληλουχιών αναφορών, η οποία να περιλαμβάνει όλα τα γνωστά HLA αλληλία. Η χρήση μιας αλληλουχίας οδηγού-αναφοράς από ελλιπή βιβλιοθήκη αυξάνει την πιθανότητα απόκλισης. Έτσι θα συνεχίζονται να παράγονται ασάφειες εξαιτίας της μη ολοκληρωμένης ανάλυσης των HLA γονιδίων. Αν και ο αριθμός των νέων αλληλίων σε δημόσιες βάσεις δεδομένων αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια, η λίστα δεν είναι πλήρης, καθώς πολλές πληθυσμιακές ομάδες δεν έχουν τυποποιηθεί επαρκώς.

Ένα τέτοιο γονοτυπικό λογισμικό HLA αναπτύχθηκε από την Conexio Genomics, Inc. (Freemantle, Australia) και συγκρίνει τις αναλυθείσες αλληλουχίες με γνωστές γονιδιακές αναφορές ακολουθιών (αλληλία) καταχωρημένες στην International ImMunoGene Tics-HLA (IMGT-HLA) (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>) βάση δεδομένων (7).

Η NGS τεχνολογία επιτρέπει τον γρήγορο και ακριβή προσδιορισμό της HLA τυποποίησης σε επίπεδο αλληλίου και επίσης έχει την δυνατότητα να εντοπίζει μη περιγραφέντα αλληλόμορφα που φέρουν προσθήκες, απαλείψεις και αντικαταστάσεις (insertions, deletions, substitutions).

ΜΕΛΕΤΕΣ HLA ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕ NGS ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Σήμερα τα Illumina και SOLiD όργανα, είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθοδολογίες για μεγάλης κλίμακας ανάλυση ολόκληρων γονιδιωμάτων (ή μεγάλων στοχευμένων περιοχών του γονιδιώματος) λόγω του τεράστιου όγκου απόκτησης δεδομένων. Ωστόσο το μεγαλύτερο ενδιαφέρον της HLA κοινότητας το έχει αποκτήσει το GL FLX σύστημα. Η ανάλυση αλληλουχιών μήκους άνω των 400 βάσεων, ικανό να καλύψει ένα ολόκληρο HLA εξόνιο μέσω του FLX συστήματος, δεδομένου ότι τα HLA γονίδια είναι σχετικά μικρά (HLA-τάξης I -3Kb και HLA-τάξης II 7-16Kb) και δεδομένης της υψηλής συχνότητας της ασάφειας φάσης που προκύπτει με την παραδοσιακή κατά Sanger SBT τεχνική, μια μεθοδολογία επόμενης γενιάς ανάλυσης της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας είναι ιδιαίτερα επιθυμητή στην HLA τυποποίηση.

Οι πρώτες μελέτες που περιγράφουν την χρήση της NGS τεχνολογίας στην HLA τυποποίηση δημοσιεύτηκαν στα τέλη του 2009. Και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν την Roche/454 GS FLX μεθοδολογία. Οι Bantley et al. πραγματοποίησαν 2 τρεξίματα στο GS FLX στο οποίο 24 και 48 άτομα τυποποιήθηκαν στους HLA-A*, -B*, -C*, -DRB1*, -DPB1*, -DQA1* και -DQB1* γενετικούς τόπους. Σε αυτή τη μελέτη ενισχύθηκαν τα εξόνια 2, 3 και 4 για τους HLA-A*, -B*, -C* γενετικούς τόπους, το εξόνιο 2 για τους HLA-DRB1* -DRB3*, -DRB4*, -BRB5*, -DPB1*, -DQA1* γενετικούς τόπους και τα εξόνια 2 και 3 για τον -DQB1* γενετικό τόπο. Ακολουθώντας την αρχική ενίσχυση αυτών των περιοχών, τα αντίγραφα στην συνέχεια ενισχύθηκαν κλωνικά με emPCR και αναλύθηκαν στο GS FLX σύστημα. Η ανάλυση της αλληλουχίας αποκάλυψε 99,4% συμφωνία με τους γνωστούς γονοτύπους HLA. Η 0,6% αποτυχία οφείλονταν σε λογισμικό πρόβλημα και όχι σε τεχνικό ζήτημα ενίσχυσης ή ανάλυσης (8).

Σε μια άλλη μελέτη οι Gabriel et al. απέδειξαν την χρησιμότητα της ίδιας μεθοδολογίας με επιτυχή τυποποίηση 8 ατόμων στους HLA-A* και -B* γενετικούς τόπους. Στο πείραμά τους τα εξόνια 1,2,3 και 4 ενισχύθηκαν χρησιμοποιώντας ποικίλους συνδυασμούς ειδικών εκκινητών των γενετικών τόπων (9).

Μια διαφορετική στρατηγική με στόχο την εξάλειψη όλων των αμφίβολων αποτελεσμάτων είναι εκείνη κατά την οποία ολόκληρο το γονίδιο αναλύεται, χρησιμοποιώντας εκκινητές οι οποίοι κλιμακώνονται κατά μήκος ολόκληρου του γονιδίου και ακολουθεί στοχευμένη ανάλυση. Αυτή η προσέγγιση για HLA τυποποίηση έχει πρόσφατα δημοσιευτεί από τον Lind C et al. Σε αυτή τη μελέτη

οι HLA-A*, -B*, -C*, -DRB1*, -DQB1* γενετικοί τόποι ενισχύθηκαν με PCR. Τα HLA-τάξης I αντίγραφα κάλυπταν ολόκληρη την γονιδιακή περιοχή από το 5' utr στο 3' utr, ενώ τα HLA-τάξης II αντίγραφα επεκτείνονταν από το ιντρόνιο 1 στο εξόνιο 4. Τέσσερα δείγματα τυποποιήθηκαν με 100% συμφωνία και δεν καταγράφηκαν ασάφειες αποτελεσμάτων (10).

Η πρώτη HLA τυποποίηση χρησιμοποιώντας Roche's Titanium χημεία έχει πρόσφατα δημοσιευτεί (Lank S et al.) και έχει αναπτύξει ακόμα μια διαφορετική προσέγγιση, σύμφωνα με την οποία HLA-τάξης I τυποποίηση πραγματοποιήθηκε σε συμπληρωματικούς (complementary **DNA-cDNA**) DNA ενισχυμένους στόχους. Απομονώθηκε RNA και με αντίστροφη μεταγραφή μετατράπηκε σε cDNA. Δύο εκκινητές χρησιμοποιήθηκαν για να ενισχύσουν καθολικά το HLA-τάξης I cDNA πρότυπο, από στοχευμένες διατηρημένες θέσεις εκκίνησης μέσα στα εξόνια 2, 4 και 7. Οι cDNA ενισχυμένοι στόχοι αναλύθηκαν σύμφωνα με το Roche/454 Titanium Amplicon πρωτόκολλο ανάλυσης. Αυτή η νέα προσέγγιση προβλέπεται να επιλύσει ένα ποσοστό ασαφειών περίπου του 85% γνωστών αλληλίων (11).

Η πρώτη δημοσιευμένη πολυκεντρική μελέτη που χρησιμοποίησε NGS τεχνολογία για HLA τυποποίηση διεξήχθη το 2009. Σε αυτή τη διπλή στοχευμένη μελέτη συμμετείχαν 8 εργαστήρια και χρησιμοποίησαν την Roche/454 τεχνολογία. Είκοσι δείγματα τυποποιήθηκαν σε HLA-A*, -B*, -C*, -DRB1*, -DRB3*, -DRB4*, -DRB5*, -DPB1*, -DQA1* και -DQB1* γενετικό τόπο. Η συνολική συμφωνία σε γνωστά αλληλία ήταν 98,3% (12).

ΤΡΙΤΗΣ (3^{ης}) ΓΕΝΙΑΣ ΑΝΑΛΥΣΗ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑΣ

Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη νεότερες τεχνολογίες είναι σε εξέλιξη, ικανές να αναλύουν ένα ενιαίο μόριο DNA χωρίς την ανάγκη κλωνικής ενίσχυσης. Αυτά τα τρίτης γενιάς – third-generation (G3) συστήματα αναλυτών αναπτύσσονται μεταξύ άλλων από τις Pacific Biosciences, Helicos και Life Technologies εταιρείες. Αναμένεται η αξιολόγησή τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η NGS τεχνολογία είναι ιδιαίτερα κατάλληλη στην HLA τυποποίηση για εφαρμογές ρουτίνας οι οποίες ανέκυψαν τα τελευταία χρόνια όπως π.χ. μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Επιτρέπει τον γρήγορο και ακριβή προσδιορισμό της HLA τυποποίησης, σε επίπεδο αλληλίου για αρκετά άτομα και πολλούς γενετικούς τόπους ταυτόχρονα. Τα δύο θεμελιώδη στοιχεία των NGS τεχνολογιών - κλωνική ενίσχυση και υψηλό επίπεδο παραλληλισμού- παρέχουν υψηλής ανάλυσης τυποποίηση με μια μόνο εφαρμογή δηλ. με ένα απλό τρέξιμο. Πολλές δε από τις ασάφειες που ανέκυψαν με την κατά Sanger ανάλυση και οφείλονταν στα πολλαπλά μοτίβα ανάλυσης εντός του ίδιου εξονίου μπορούν να επιλυθούν. Η NGS τεχνολογία είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τον πλήρη γονιδιακό χαρακτηρισμό των νέων HLA αλληλίων και για ολοκλήρωση της ανάλυσης των ήδη υπάρχοντων, εν μέρει αναλυθέντων αλληλίων. Ο πλήρης χαρακτηρισμός όλων των HLA αλληλομόρφων θα βοηθήσει να δημιουργηθεί ένα σύστημα ονοματολογίας, στο οποίο κάθε αλληλόμορφο θα λαμβάνει την οριστική χαρακτηριστική του ονομασία και δεν θα υποβάλλεται σε συνεχείς αλλαγές (13).

Η συνεισφορά της NGS τεχνολογίας στις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών θα είναι σημαντική, καθώς θα επιτρέπεται η απλούστερη και ταχύτερη διαδικασία επιλογής δότη. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στην κλινική σημασία του HLA mismatching στις μεταμοσχεύσεις

μυελού των οστών. Η εκτίμηση στην κλινική πράξη συγκεκριμένης (-ων) DNA αναντιστοιχίας (-ιών) έχει αποδειχτεί ότι είναι μία μεγάλη πρόκληση για περαιτέρω μελέτη. Μόνο μετά από μία τέτοια ανάλυση, μέσω NGS τεχνολογίας θα μπορέσει να προσδιοριστεί η σημασία της μη ARS αναντιστοιχίας (**Antigen Recognition Site-ARS**). Εξάλλου θεωρίες όπως οι ασυμφωνίες έξω από την περιοχή αναγνώρισης του αντιγόνου δεν είναι κλινικά σημαντικές, δεν είναι αρκετά μελετημένες και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση (14).

Αν και η υψηλής ανάλυσης γονοτύπηση έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά στην μεταμόσχευση μυελού των οστών, πρόσφατες παρατηρήσεις σε μελέτες σχετιζόμενες με ασθένειες, με πληθυσμιακή γενετική, με μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, εκεί όπου ειδικό αντίσωμα έναντι αλληλομόρφου έχει παρατηρηθεί, δείχνουν ότι η υψηλής ανάλυσης γονοτύπηση μπορεί επίσης να είναι σημαντική.

Επιπρόσθετα η NGS τεχνολογία μπορεί να είναι χρήσιμη στην κατανόηση ζητημάτων γενετικής οργάνωσης του MHC συστήματος. Είναι γνωστό ότι τα HLA αλληλόμορφα έχουν ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης (strong linkage disequilibrium) με άλλα MHC γονίδια και πιθανώς να λειτουργούν σε συντονισμό με αυτά τα γονίδια. Κατανοώντας τον πολυμορφισμό τους στο πλαίσιο των γειτονικών γονιδίων μπορεί να αποβεί ενδιαφέρον.

Η NGS τεχνολογία μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί για MICA (the human **MHC class I Chain related A genes – MICA**), KIR (**Killer Immunoglobulin-like Receptor-KIR**) και πολλά άλλα γονίδια τα οποία άμεσα ή έμμεσα συσχετίζονται είτε τοπογραφικά είτε λειτουργικά με τα HLA αντιγόνα/αλληλία.

Βεβαίως, για να γίνει εφικτή η εισαγωγή και η εφαρμογή της NGS τεχνολογίας στα διαγνωστικά κλινικά εργαστήρια, μία σειρά ζητημάτων όπως η πολυπλοκότητα της μεθόδου, το λογισμικό, η ανάλυση των δεδομένων και η συνάφεια των πληροφοριών, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν, αλλά και το κόστος θα πρέπει να μειωθεί (σήμερα κοστίζει περίπου \$1/MB). Έτσι, είναι προφανές ότι θα επιταχυνθεί η βιολογική και βιοϊατρική έρευνα στον τομέα της Ανοσογενετικής και ελπίζουμε ότι η NGS μεθοδολογία θα αποδειχθεί ένα χρήσιμο εργαλείο στα Εργαστήρια Ανοσογενετικής και Ιστοσυμβατότητας (15).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E. S. Lander: Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature*, 2011, 470: 187–197.
2. Xiong M, Zhao Z, Arnold J, et al. Next-Generation Sequencing. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010, 10: 1155.
3. Lee S J, Klein J, Haagensohn M, et al: High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007, 110:4576–83.
4. Wang C, Krishnakumar S, Wilhelmy J, et al: High – throughput, high-fidelity HLA genotyping with deep sequencing, *PNAS* 2012, 109: 8676-8681.
5. Mardis RE. Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2008, 9: 387-402.
6. Niedringhaus TP, Milanova M, Kerby MB, et al: Landscape of Next-Generation Sequencing Technologies. *Analytical Chemistry* 2011, 83: 4327-4341.
7. Robinson J, Waller JM, Fail CS, et al: The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res* 2009, 37 (Database issue): D1013-1017.
8. Bentley G, Higuchi R, Hoglund B, et al: High-resolution, high-throughput HLA genotyping by next-generation sequencing. *Tissue Antigens* 2009, 74: 393–403.

9. Gabriel C, Danzer M, Hackl C, et al: Rapid high-throughput human leukocyte antigen typing by massively parallel pyrosequencing for high-resolution allele identification. *Hum Immunol* 2009, 70: 960-4.
10. Lind C, Ferriola D, Mackiewicz K, et al: Next-generation sequencing: The solution for high-resolution, unambiguous human leukocyte antigen typing. *Hum Immunol* 2010, 71: 1033–1042.
11. Lank S, Wiseman R, Dudley D, et al: A novel single cDNA amplicon pyrosequencing method for high-throughput, cost-effective equence-based HLA class I genotyping. *Human Immunology*, 2010, 71: 1011-1017.
12. Holcomb CL, Hoglund B, Anderson MW, et al: A Multi-Site Study Employing High Resolution HLA Genotyping by Next Generation Sequencing. *Tissue Antigens* 2011, 77: 206–217.
13. Curt L, Ferriola D, Monos D. Next Generation Sequencing: Entering a New Era in HLA Sequence-Based Typing. *Scientific Communication ASHI Quarterly* 8 Third Quarter 2010.
14. Xiao Y, Lazaro AM, Masaberg C, et al: Evaluating the potential impact of mismatches outside the antigen recognition site in unrelated haematopoietic stem cell transplantation: HLA-DRB1*14:54 and DRB1*14:01:01. *Tissue Antigens* 2009, 73: 595–8.
15. Papasteriades C. Report on the combined IHIW/EFI/BSHI Meeting in Liverpool. *EFI Newsletter* 2012, 68:26-27.

Διαδερμική Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

Α. Σ. Μανώλης

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών
Συντονιστής Διευθυντής Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, Γ. Ν. Αθηνών “Ο Ευαγγελισμός”

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ. 2132041493
E-mail: asm@otenet.gr

Περίληπτικό κείμενο

Με την ευκαιρία των πρώτων διαδερμικών εμφυτεύσεων αορτικής βαλβίδας (transcatheter aortic valve implantation-TAVI) που ξεκινήσαμε μέσα στο 2012 και στο Γ.Ν.Α “Ο Ευαγγελισμός”, επιχειρούμε μια σύντομη ανασκόπηση της νέας αυτής τεχνικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας. Από την πρώτη διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας το 2002, η μέθοδος αυτή έχει πλέον καθιερωθεί στη θεραπεία της συμπτωματικής σοβαρής στένωσης της αορτής σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Προς το παρόν δύο είδη βαλβίδας είναι διαθέσιμα, η βαλβίδα Sapien που εκπτύσσεται με μπαλόνι και η αυτοεκπτυσσόμενη βαλβίδα CoreValve, για την εμφύτευση των οποίων χρειάζεται μεγάλης διαμέτρου καθετήρας (18Fr), ο οποίος εισάγεται συνήθως μέσω της μηριαίας αρτηρίας και λιγότερο συχνά από τη μασχαλαία/υποκλείδιο αρτηρία. Άλλη, κατά πολύ λιγότερο συχνή τεχνική είναι η χειρουργική διακορυφαία προσέγγιση και τελευταία η άμεση δια-αορτική προσπέλαση.

Πλέον των 50000 διαδερμικών εμφυτεύσεων αορτικής βαλβίδας έχουν διενεργηθεί σε > 40 χώρες και μια πληθώρα δεδομένων έχουν συσσωρευθεί από τα αποτελέσματα αυτών των επεμβάσεων σε ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο. Η προσεκτική επιλογή των ασθενών μετά από συστηματική διαστρωμάτωση του κινδύνου, οι ακριβείς μετρήσεις για το σωστό μέγεθος της βαλβίδας, η λεπτομερειακή επεμβατική τεχνική και η συντονισμένη αντιμετώπιση των επιπλοκών είναι τα σημαντικότερα στοιχεία για την ικανοποιητική έκβαση των επεμβάσεων. Ωστόσο, διάφορα σημαντικά ακόμη θέματα παραμένουν για να βρουν τη λύση των πριν υιοθετηθεί ευρύτερα η TAVI. Σε χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, και ζητήματα κόστους-οφέλους της TAVI σε σύγκριση με τη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας παραμένουν ακόμη αβέβια. Η ανησυχία αφορά θέματα όπως εγκεφαλικά επεισόδια, παραβαλβικές διαφυγές, αγγειακές και αιμορραγικές επιπλοκές, και διαταραχές αγωγής που απαιτούν την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Μια πρώτη επέκταση της διαδερμικής τεχνικής αφορά την εμφύτευσή της νέας βαλβίδας μέσα σε εκφυλισμένες βιοπροσθετικές βαλβίδες.

Σε πρόσφατη μετά-ανάλυση 49 μελετών (*Ann Intern Med* 2013 Jan 1), σε 16063 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI έως τον Μάιο 2012, η επιβίωση στις 30 ημέρες ήταν ~92% και στο 1 έτος 79%. Οι κυριότερες επιπλοκές ήταν διαταραχές αγωγής χρήζουσες εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (13%, 5πλάσια επίπτωση με τη βαλβίδα CoreValve σε σύγκριση με τη βαλβίδα Sapien: 25 % vs 5%), αγγειακές επιπλοκές (10.4%, μεγαλύτερη επίπτωση με τη βαλβίδα Sapien-22%), και οξεία νεφρική ανεπάρκεια χρήζουσα προσωρινής αιμοκάθαρσης (~5%).

Σε μια άλλη ανάλυση 4571 ασθενών σε 137 κέντρα σε 10 Ευρωπαϊκές χώρες που υποβλήθηκαν σε TAVI από τον Ιανουάριο 2011 ως τον Μάιο 2012 (*EuroIntervention* 2012 Dec 21), η μέση ηλικία ήταν 81 ± 7 έτη, το λογιστικό EuroSCORE χειρουργικού κινδύνου 20 ± 13 , η προσέγγιση ήταν στην πλειονότητα απο τη μηριαία αρτηρία (74%) και η μέση νοσηλεία 9 ± 8 ημέρες. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 7.4%, τα εγκεφαλικά 1.8%, το έμφραγμα 0.9% και οι μείζονες αγγειακές επιπλοκές 3.1%. Η θνητότητα ήταν μικρότερη για τη διαμηριαία (5.9%) από εκείνη για τη διακορυφαία (12.8%) ή άλλη προσέγγιση (9.7%). Η προχωρημένη ηλικία, το υψηλό EuroSCORE, η προεπεμβατική συνύπαρξη ανεπάρκειας της μιτροειδούς (≥ 2 βαθμοί) και η αποτυχία της εμφύτευσης ήταν παράγοντες που προέβλεψαν υψηλή θνητότητα. Τα παραπάνω ποσοστά είναι γενικά μικρότερα από εκείνα των κλασικών μελετών και αρχείων και αποδίδονται στην αύξηση της εμπειρίας πλέον των χειριστών και στη βελτίωση της τεχνολογίας των βαλβίδων και των καθετήρων εμφύτευσης.

Τέλος, σε μετά-ανάλυση 14 μελετών που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2010 & 2012 και ανέφεραν επιβίωση πέραν των 2 ετών σε 3500 ασθενείς, η άμεση περι-επεμβατική θνητότητα ήταν 7.8% και τα εγκεφαλικά 3.8% (*BMJ Open* 2013;3:e001770). Η θνητότητα στον 1^ο, 2^ο & 3^ο χρόνο ανήλθε στο 23.2%, 31% και 38.6% αντίστοιχα. Αυτά τα ευνοϊκά διάμεσα αποτελέσματα της TAVI φαίνεται να δικαιολογούν τη χρήση της σε ανεγχείρητους ασθενείς ή ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εγχείρηση, αλλά έλλειψη δεδομένων για την όψιμη αποτελεσματικότητα της μεθόδου εμποδίζει προς το παρόν την επέκταση της χρήσης της σε χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Νέες μορφές βαλβίδας και τεχνικές εμφύτευσης είναι υπό αξιολόγηση που πιθανόν να δώσουν λύση σε κάποια από τα προαναφερθέντα προβλήματα, όπως στη δυνατότητα επανατοποθέτησης της βαλβίδας σε περίπτωση αποτυχημένης πρώτης προσπάθειας και στη μείωση των παραβαλβιδικών διαφυγών. Νέες μελέτες είναι καθ'οδόν που θα εκτιμήσουν πολλά από αυτά τα ζητήματα και θα αξιολογήσουν τις νέες τεχνολογίες. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 624-625, 2013.**

ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ: ΣΥΧΝΗ ΚΑΙ ΑΜΦΙΛΕΓΟΜΕΝΗ

Σ. Τσαγκαράκης, MD, PhD, FRCP

Τμήμα Ενδοκρινολογίας – Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041825

E-mail: endo.evangelismos@gmail.com

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια λόγω της εκτεταμένης χρήσης απεικονιστικών μεθόδων (US, CT, MRI) αποκαλύπτονται συχνά μορφώματα των επινεφριδίων σε ασθενείς χωρίς υποψία ή κλινικά ευρήματα επινεφριδικής νόσου. Τα μορφώματα αυτά αναφέρονται ως επινεφριδικά τυχαιώματα (adrenal incidentalomas), συνήθως είναι ετερόπλευρα ή σπανιότερα αμφοτερόπλευρα αδενώματα, και αποτελούν ιδιαίτερα συχνό εύρημα στο γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών όταν υποβληθούν σε ορμονικό έλεγχο εμφανίζει ευρήματα ήπιας διαταραχής της έκκρισης κορτιζόλης. Η διαταραχή αυτή φέρεται με τον όρο «υποκλινική υπερκορτιζολαιμία» ή «υποκλινικό σύνδρομο Cushing». Το σταθερότερο εύρημα της διαταραχής αυτής είναι η απουσία πλήρους αναστολής της κορτιζόλης στη δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη. Οι περισσότερες κλινικές οδηγίες όμως σήμερα απαιτούν εκτός από την διαταραχή αναστολής και την ανεύρεση ενός επιπλέον εργαστηριακού κριτηρίου (χαμηλή ACTH, υψηλή μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης, αυξημένη κορτιζόλη ούρων 24ώρου) για τη τεκμηρίωση της. Ανάλογα με τα εφαρμοζόμενα κριτήρια η συχνότητα της υποκλινικής υπερκορτιζολαιμίας κυμαίνεται από 5-40% των ασθενών με επινεφριδικά τυχαιώματα. Λόγω των οριακών εργαστηριακών διαταραχών που δεν συνοδεύονται από την κλασσική κλινική εικόνα συνδρόμου Cushing, η σημασία της διαταραχής αυτής είναι αρκετά αμφιλεγόμενη, ιδίως όσον αφορά το ενδεχόμενο κλινικών επιπτώσεων. Από αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν προκύψει ευρήματα βάσει των οποίων σε πολλούς ασθενείς η υποκλινική υπερκορτιζολαιμία σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (υπέρταση, διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία) καθώς και με διαταραχές του σκελετού (οστεοπενία/ οστεοπόρωση). Λόγω των επιπτώσεων αυτών τα τελευταία χρόνια συζητείται ευρύτατα το ενδεχόμενο της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών που προϋποθέτει τη χειρουργική λαπαροσκοπικά αφαίρεση του αδενώματος. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες οι οποίες να τεκμηριώνουν τα οφέλη της χειρουργικής αντιμετώπισης σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Από αναδρομικές μελέτες όμως προκύπτουν ευρήματα ότι η χειρουργική αφαίρεση σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς έχει θετικά αποτελέσματα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 626, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: επινεφρίδια, σύνδρομο Cushing, κορτιζόλη

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Χ. Βασιλόπουλος¹, Α. Ασημακοπούλου²

¹ Διευθυντής ΕΣΥ, ² Ειδικευόμενη Ιατρός
Ενδοκρινολογικό Τμήμα - Διαβητολογικό κέντρο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Χ. Βασιλόπουλος, MD, PhD

Ενδοκρινολογικό Τμήμα-Διαβητολογικό κέντρο

Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Τηλέφωνο: 2132041825, Fax: 2132041828

E-mail: endo.evangelismos@gmail.com

Περίληψη

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται τόσο από ποσοτικές διαταραχές (αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL) όσο και από ποιοτικές διαταραχές, (αυξημένη παρουσία μικρών πυκνών ιδιαίτερα αθηρογόνων LDL σωματιδίων). Τα HDL σωματίδια εκτός από μειωμένα είναι και δυσλειτουργικά. Γενεσιουργό αίτιο όλων αυτών θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη (AI). Κεντρικό σημείο της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η μείωση της LDL, καθώς τα αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έχουν δείξει ότι μειώνοντας την LDL με στατίνη μειώνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στο ΣΔ2. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA -2013 σε ασθενείς με ΣΔ2 ο βασικός στόχος είναι LDL < 100 mg/dl, ενώ όταν υπάρχει καρδιαγγειακή νόσος ο στόχος για την LDL είναι < 70 mg/dl. Οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Ένωσης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας αθηρωσκήληρυνσης διαφέρουν: 1) Σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ 1 με μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) ή νεφρική νόσο συνιστάται μείωση της LDL τουλάχιστον κατά 30% ανεξάρτητα της βασικής τιμής της LDL. 2) Σε ασθενείς με ΣΔ 2 και ΚΑΝ ή ΧΝΑ, ή εκείνους χωρίς ΚΑΝ ηλικίας >40 ετών, με ένα ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ή βλάβης των οργάνων στόχων, συνιστάται ως πρωτεύων στόχος LDL < 70 mg/dl & ως δευτερεύοντες στόχοι non-HDL < 100 mg/dl & apo B < 80 mg/dl. 3) Σε όλους τους άλλους ασθενείς με ΣΔ 2 συνιστάται ως πρωτεύων στόχος LDL < 100 mg/dl & ως δευτερεύοντες στόχοι non-HDL < 130 & apo B < 100 mg/dl. Όταν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της LDL μπορεί να συνδυαστεί η χορήγηση στατίνης με άλλα σκευάσματα (εξεταμίμητη, χολεστεβελάμη, νικοτινικό οξύ, φιβρατη). Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι παρά την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της LDL με στατίνη, ο κίνδυνος μακροαγγειακών επιπλοκών παραμένει αυξημένος. Έτσι δημιουργήθηκε η έννοια του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου, που υποδεικνύει την ανάγκη μιας πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης(TG,HDL). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 627-639, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: LDL, καρδιαγγειακός κίνδυνος, στατίνες, υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ**ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ**

Τα κύρια λιπίδια του οργανισμού είναι η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τα φωσφολιπίδια. Τα λιπίδια κυκλοφορούν στο αίμα χάρη στη σύνδεση τους με ένα πρωτεϊνικό μόριο το οποίο ονομάζεται απολιποπρωτεΐνη. Η ένωση τους αποτελεί την λιποπρωτεΐνη. Οι λιποπρωτεΐνες διακρίνονται σε 4 μεγάλες κατηγορίες: Τα χυλομικρά, οι VLDL(πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), οι LDL(χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), και οι HDL(υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες).Τα χυλομικρά και οι VLDL μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια και οι LDL, HDL την χοληστερόλη. Μεταφορέας της χοληστερόλης είναι και η λιποπρωτεΐνη (α)-Lp(α), η οποία παρουσιάζει φυσικοχημικές ιδιότητες ίδιες με την LDL, αλλά περιέχει επιπλέον μια ειδική γλυκοπρωτεΐνη την αποπρωτεΐνη (α). Έχει βρεθεί ότι η αυξημένη Lp(α),αποτελεί παράγοντα αγγειακού κινδύνου διότι κατά το ένα τρίτο καταβολίζεται από μη ειδικούς υποδοχείς και οξειδώνεται. Υπόκειται δε σε ισχυρό γενετικό έλεγχο και τα επίπεδα της δεν επηρεάζονται από την διαιτητική αγωγή ή την αντλιπιδαιμική θεραπεία.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Το λίπος των τροφών μετά την απορρόφηση του από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά, τα οποία στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν την απο-C από την ψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες(HDL)

Τα χυλομικρά καταβολίζονται με τη βοήθεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL),η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού. Το ένζυμο αυτό υδρολύει τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία είτε αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό είτε χρησιμοποιούνται ως ενεργειακό υπόβαθρο για τις ανάγκες του οργανισμού. Τα κατάλοιπα των χυλομικρών προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα. Το λιπιδαιμικό συστατικό των κατάλοιπων των χυλομικρών μετά την είσοδο του στα ηπατοκύτταρα είτε αποθηκεύεται είτε καταβολίζεται είτε επανεκκρίνεται ως κύριο συστατικό των ενδογενών πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, δηλαδή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL).

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται από ορμόνες όπως π.χ. την ινσουλίνη.

Όπως και τα χυλομικρά, οι VLDL καταβολίζονται από την LPL. Με την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, οι VLDL μετατρέπονται στις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες. Οι τελευταίες υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης και μετατρέπονται σε LDL. Οι LDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη και πτωχές σε τριγλυκερίδια, έχουν ως κύρια πρωτεΐνη την apo-B και χρησιμεύουν για την μεταφορά της χοληστερόλης στο πλάσμα.

Οι LDL μεταβολίζονται διαμέσου των LDL υποδοχέων, οι οποίοι υπάρχουν κυρίως στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των LDL δηλ την apo-B. Έτσι, η μείωση της δραστηριότητας των συγκεκριμένων υποδοχέων έχει σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την μείωση του καταβολισμού των LDL, αλλά και την αύξηση της σύνθεσης τους από τα κατάλοιπα των VLDL.

Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων εξαρτώνται από τα επίπεδα της ελεύθερης χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα. Οι στατίνες επιδρούν ακριβώς εδώ μειώνοντας την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης.

Οι HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο ή προέρχονται από των καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Οι HDL δεσμεύουν την πλεονάζουσα ποσότητα χοληστερόλης.

Δυσλιπιδαιμίες είναι οι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL, χυλομικρά, HDL, VLDL) που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό.

Οι δυσλιπιδαιμίες χωρίζονται σε:

1) πρωτοπαθείς:

- Χυλομικροναϊμία (κληρονομική ή επίκτητη)
- Οικογενής υπερχοληστερολαϊμία(Ομόζυγη ή Ετερόζυγη)
- Μικτή υπερλιπιδαιμία
- Οικογενής υπερτριγλυκεριδαϊμία
- Οικογενής μείωση της HDL CHOL

2) δευτεροπαθείς (σε ασθενείς όπου οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων τους οφείλονται σε άλλα νοσήματα ή φάρμακα (π.χ. Σ.Δ, υποθυρεοειδισμό κ.α)

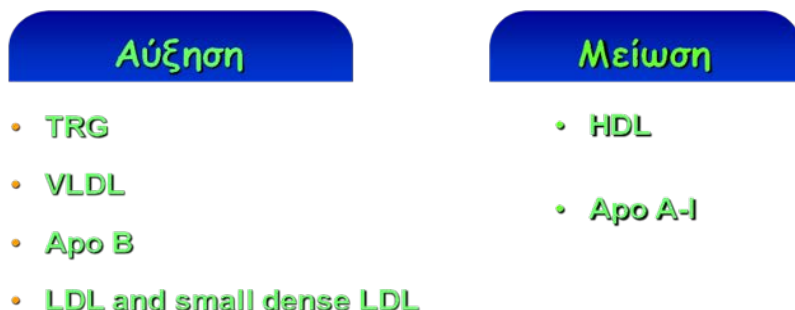
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

1.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η δυσλιπιδαιμία που συναντάται στον ΣΔ2, χαρακτηρίζεται τόσο από ποσοτικές διαταραχές όσο και από ποιοτικές διαταραχές.

Συγκεκριμένα ποσοτικά, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG), ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης. (Εικόνα 1).

Διαβητική Δυσλιπιδαιμία

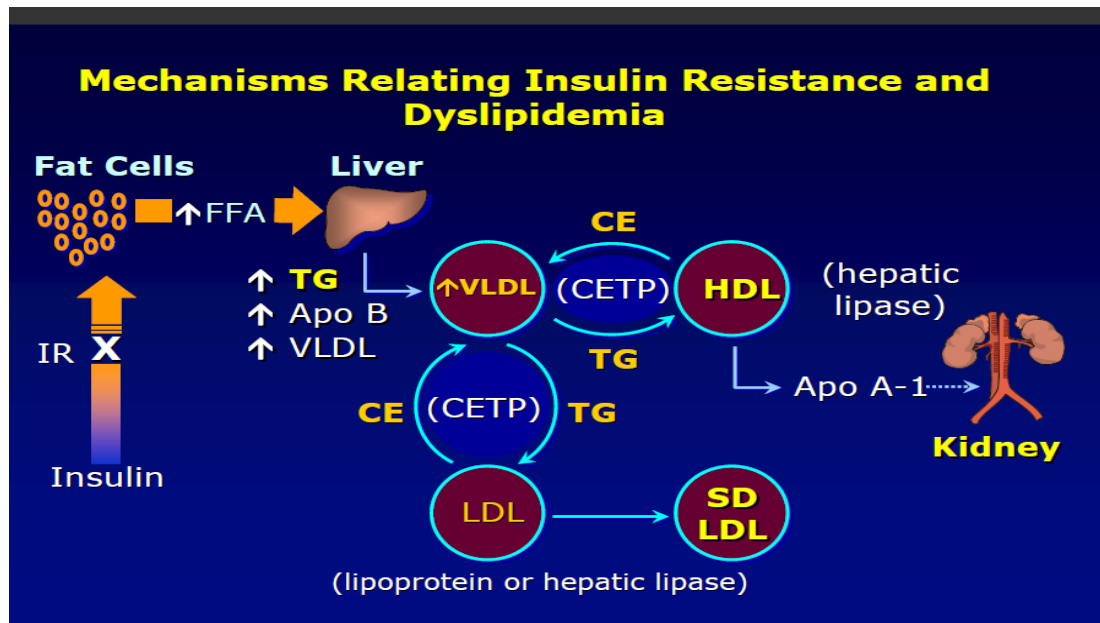


Εικόνα 1. Ποσοτικές διαταραχές στην διαβητική δυσλιπιδαιμία

Οι ποιοτικές διαφορές συνοψίζονται στην αυξημένη παρουσία μικρών πυκνών ιδιαίτερα αθηρογόνων LDL σωματιδίων και στο ότι τα HDL σωματίδια εκτός από μειωμένα είναι και δυσλειτουργικά(1-3). Ο ακρογωνιαίος λίθος στην παθογένεση αυτής της λεγόμενης διαβητικής δυσλιπιδαιμίας είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη (4).

Η ινσουλίνη έχει την ικανότητα να μειώνει την δραστηριότητα της ενδοκυττάριας λιπάσης του λιπώδους ιστού και έτσι να μειώνεται η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό προς το ήπαρ. Λόγω της αντίστασης δεν μπορούν να συγκρατηθούν τα Tg στον λιπώδη ιστό, διασπώνται και παρατηρείται μεγάλη απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στην κυκλοφορία. Τα αυξημένα επίπεδα FFA προσλαμβάνονται από το ήπαρ και συνθέτουν Tg. Λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη που υπάρχει και στο ήπαρ δεν μπορεί να συγκρατηθούν τα πλούσια σε τριγλυκερίδια VLDL σωματίδια τα οποία εξέρχονται και με τη δράση της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CΤΕΡ) ανταλλάσσουν τα τριγλυκερίδια

τους με εστέρες χοληστερόλης ώστε τα LDL να μετατραπούν σε πλούσια σε τριγλυκερίδια σωματίδια, τα οποία αφού υποστούν την επίδραση της ηπατικής λιπάσης να μετατραπούν σε πυκνά μικρά LDL σωματίδια που είναι άκρως αθηρογόνα (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Σχέση αντίστασης στην ινσουλίνη –δυσλιπιδαιμία

2.ΑΘΗΡΟΓΕΝΕΣΗ

Όλα τα παραπάνω έχουν σημασία διότι εμπλέκονται στην διαδικασία της αθηρωμάτωσης και άρα και της καρδιαγγειακής νόσου.

Τα υψηλά επίπεδα LDL, σε συνάρτηση με τα χαμηλά επίπεδα της HDL, είναι από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση.

Η LDL συσσωρεύεται στα εμπλουτισμένα με εστέρα χοληστερόλης μακροφάγα (κύτταρα αφρού), όχι όμως στο πυρήνα των λιπιδίων της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Η οξειδωτική τροποποίηση της LDL είναι μια προϋπόθεση για την πρόσληψη από τα μακροφάγα και για την ταχύτερη συσσώρευση χοληστερόλης. Η πρόσληψη αυτή της LDL χοληστερόλης μπορεί αρχικά να είναι μια προσαρμοστική απόκριση η οποία εμποδίζει την LDL-επαγόμενη ενδοθηλιακή βλάβη. Ωστόσο, η συσσώρευση της χοληστερόλης στα αφρώδη κύτταρα οδηγεί σε δυσλειτουργία των μιτοχondρίων, απόπτωση και νέκρωση με προκύπτουσα απελευθέρωση των κυτταρικών πρωτεασών, φλεγμονωδών κυτοκινών, και προθρομβωτικών μορίων (5).

Η οξειδωμένη LDL μπορεί να προκαλέσει διακοπή της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων, να προωθήσει φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αλλαγές μέσω της απελευθέρωσης κυτοκίνης από τα μακροφάγα και την παραγωγή αντισωμάτων και να αυξήσει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στην αστάθεια της πλάκας (6).

Η HDL σε αντίθεση έχει αντιθρομβωτική δράση, μέσω αντίθετης πορείας της χοληστερόλης, ισορροπίας της λειτουργίας του ενδοθηλίου και προστασίας κατά των θρομβώσεων εν γένει.

Ο ρόλος της απολιποπρωτεΐνης-α, παραμένει διφορούμενος.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ LDL

Η αθηροσκλήρυνση και ο διαβήτης τύπου 2 μοιράζονται παρόμοιους παθολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι συμβάλλουν στην υποκείμενη φλεγμονή. Η οξειδωμένη LDL είναι άφθονη και στις δύο αυτές συνθήκες, και αποτελεί τον κύριο δείκτη παρακολούθησης της εκάστοτε διαταραχής (7,8).

1. Apo-B

Αποτελεί το μεγαλύτερο πρωτεϊνικό συστατικό των LDL,IDL,VLDL. Η από-B 100 συγκεκριμένα αποτελεί το 90% των αποπρωτεϊνών των LDL και γι' αυτό υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ LDL και από-B.

Ιδιαίτερα χρήσιμη η μέτρηση της στην υπερτριγλυκεριδαιμία με φυσιολογικά επίπεδα LDL. Συγκεντρώσεις >150mg/dl συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η apo B είναι λοιπόν ένας δείκτης εξ ίσου καλός με την LDL-χολ. και καταλληλότερος για την παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής.

2. NON-HDL

Η Non-HDL χοληστερόλη είναι ένας απλός και αξιόπιστος δείκτης και σε απουσία νηστείας, αξιολογείται επί τριγλ>200mg/dl (ιδιαίτερα >400mg/dl), όπου ο υπολογισμός της LDL-χολ δεν είναι αξιόπιστος. Υπολογίζεται εύκολα από τον παρακάτω τύπο Non-HDL=Ολική χοληστερόλη-HDL.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Το ότι η αυξημένη χοληστερόλη είναι ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένης καρδιαγγειακής νόσου είναι γνωστό, καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ,ΟΕΜ, αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αλλά και από άλλες αιτίες.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι πολύ χαμηλότερος σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα σημαντική στεφανιαία νόσο (9-10).

Εισάγεται λοιπόν η έννοια του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και βάσει αυτής ο πληθυσμός χωρίζεται σε υψηλού –μέτριου και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με πιθανότητα για καρδιαγγειακό επεισόδιο τα επόμενα 10 χρόνια >20%, 10-20%,και <10% αντίστοιχα. Με άλλα λόγια υπολογίζεται η πιθανότητα ενός ατόμου να εκδηλώσει ένα αθηρωματικό καρδιαγγειακό συμβάν (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή άλλο) μέσα στην επόμενη 10ετία. Ο παραπάνω κίνδυνος υπολογίζεται από συγκεκριμένα συστήματα αξιολόγησης-score π.χ.:

1. Framingham Risk Score: (περιλαμβάνει την ηλικία, το φύλο, την ολική και HDL χοληστερόλη και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης)
2. PROCAM Risk Score: (περιλαμβάνει επίσης τα τριγλυκερίδια, την ανοχή γλυκόζης νηστείας και το οικογενειακό ιστορικό)
3. Reynolds Risk Score: (περιλαμβάνει το οικογενειακό ιστορικό και τα επίπεδα της hsCRP)
4. Greek Score

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο παραμένει το Framingham Risk Score. Οι ασθενείς που έχουν από το ιστορικό τους ήδη ένα τέτοιο κλινικό συμβάν αυτομάτως κατατάσσονται σε αυτούς του υψηλού κινδύνου. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή αυτούς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, θετικό οικογενειακό ιστορικό, κάπνισμα, κ.α.)

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Στα άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται: Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 και από τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 τα άτομα που έχουν ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών.

Σε αυτά τα άτομα απαιτείται εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής και άμεση χορήγηση φαρμακευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής (11).

Είχε γίνει λοιπόν η υπόθεση ότι πιθανά όσο χαμηλότερα μειώσουμε την LDL ανάλογα θα μειώνεται και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Διάφορες μελέτες στην πρωτογενή αλλά και την δευτερογενή πρόληψη κατέβασαν τα όρια της LDL.

Η πρόσφατη όμως μετανάλυση 26 καλά σχεδιασμένων-τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η εντατική μείωση της LDL < 70% δεν είχε περαιτέρω μείωση στην πρωτογενή τουλάχιστον πρόληψη και οδήγησε τους ειδικούς σε όχι και τόσο αυστηρούς στόχους (12).

ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Κεντρικό σημείο της υπολιπιδαιμικής αγωγής λοιπόν, είναι η μείωση της LDL, καθώς τα αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έχουν δείξει ότι μειώνοντας την LDL με στατίνη μειώνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στο ΣΔ2 (13-17). Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA σε ασθενείς με ΣΔ2 ο βασικός στόχος είναι LDL < 100 mg/dl ενώ, όταν υπάρχει καρδιαγγειακή νόσος ο στόχος για την LDL είναι < 70 mg/dl (18). Επίσης σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA αγωγή με στατίνη πρέπει να χορηγείται επιπλέον της υγιεινοδιαιτητικής αγωγής και ανεξάρτητα των βασικών επιπέδων λιπιδίων σε άτομα με ΣΔ και με καρδιαγγειακή νόσο ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο > 40 ετών, που έχουν ένα ή περισσότερους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Για ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς καρδιαγγειακή νόσο < 40 ετών αγωγή με στατίνη πρέπει να χορηγείται επιπλέον της υγιεινοδιαιτητικής αγωγής εάν η LDL παραμένει > 100mg/dL και υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι πρόσφατες οδηγίες αντιμετώπισης δυσλιπιδαιμίας της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Ένωσης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηρωσκλήρυνσης διαφέρουν (19):

1. Σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ 1 με μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) ή νεφρική νόσο συνιστάται μείωση της LDL τουλάχιστον κατά 30% ανεξάρτητα της βασικής τιμής της LDL.
2. Σε ασθενείς με ΣΔ 2 και ΚΑΝ ή ΧΝΑ, ή εκείνους χωρίς ΚΑΝ ηλικίας > 40 ετών, με ένα ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ή βλάβης των οργάνων στόχων, συνιστάται ως πρωτεύων στόχος LDL < 70 mg/dl & ως δευτερεύοντες στόχοι non-HDL < 100 mg/dl & apo B < 80 mg/dl.
3. Σε όλους τους άλλους ασθενείς με ΣΔ 2 συνιστάται ως πρωτεύων στόχος LDL < 100 mg/dl & ως δευτερεύοντες στόχοι non-HDL < 130 & apo B < 100 mg/dl.

ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι προτεινόμενες υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις σύμφωνα με τις EAS/ESC /2011 καθώς και η σημαντικότητά τους. (Πίνακας 1.).

Πίνακας 1. Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις για την μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης

<i>Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις για την μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης</i>	Σημαντικότητα
Μείωση κεκορεσμένων λιπών	+++
Μείωση των trans λιπών	+++
Αύξηση φυτικών ινών	++
Μείωση της χοληστερόλης της τροφής	++
Κατανάλωση τροφής πλούσιας σε φυτοστερόλες	+++
Μείωση σωματικού βάρους	+
Κατανάλωση τροφής πλούσιας σε προϊόντα σόγιας	+
Αύξηση της σωματικής άσκησης	+
Κατανάλωση συμπληρωμάτων ρυζιού κόκκινης μαγιάς	+
Κατανάλωση συμπληρωμάτων πολυκοσανόλης	-
<i>Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις για την μείωση των τριγλυκεριδίων</i>	
Μείωση σωματικού βάρους	+++
Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ	+++
Μείωση κατανάλωσης μονο- και δι-σακχαριτών	+++

ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Έχουμε καταλήξει λοιπόν ότι οι στατίνες είναι το φάρμακο εκλογής, στον στόχο της μείωσης της LDL, καθώς στους ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως οι διαβητικοί, μειώνεται η θνητότητα από αγγειακά αίτια, τον αριθμό των θανάτων από στεφανιαία νόσο, έμφραγμα ή οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν (20).

Αναστέλουν το ένζυμο αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου Α, που αποτελεί το καθοριστικό βήμα στην βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Οι περισσότερες έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής. Η ατορβαστατίνη έχει ποιο παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Τα πλέον λιπόφιλα μόρια είναι η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη ενώ η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη είναι τα πλέον υδρόφιλα.

Ανάλογα με την εκάστοτε στατίνη η μείωση της LDL κυμαίνεται από 18-55%. Η πτώση είναι δοσοεξαρτώμενη έτσι ώστε κάθε διπλασιασμός της δόσης τα επίπεδα πέφτουν κατά 6%. Δοσοεξαρτώμενη είναι και η αύξηση των τρανσαμινασών.

Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες η αναστρέψιμη αύξηση των τρανσαμινασών και η μυοσίτιδα.

Όσον αφορά τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου πρόσφατα δεδομένα αφήνουν περιθώριο για θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας καθώς φαίνεται όφελος ακόμα και σε αυτούς (21).

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι παρά την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της LDL-χολ με στατίνη, ο κίνδυνος μακροαγγειακών επιπλοκών παραμένει αυξημένος (22).

Έτσι δημιουργήθηκε η έννοια του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ο κίνδυνος αυτός μεταφράζεται ως: 1) τα εναπομείναντα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, καθώς στην PROVE IT TIMI-22 μελέτη παρά την μείωση της LDL<70mg/dl, οι ασθενείς με TG>200mg/dl παρουσίασαν αύξηση κατά 56% του κινδύνου θανάτου από OEM ή ΑΕΕ(23). 2) Της χαμηλής HDL καθώς ήδη από το 2006 και την PROCAM μελέτη, αλλά και μέσω της υποανάλυσης της TNT (2007) φάνηκε ότι, παρά την επίτευξη LDL<70mg/dl στην πολυπαραγοντική μελέτη η χαμηλή HDL είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου μακροαγγειοπάθειας (24,25).

Άρα δεν αρκεί μόνο η μείωση της LDL-χολ αλλά χρειάζεται μια πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και ίσως χρειάζεται επιθετική αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων και των χαμηλών της HDL-χολ που χαρακτηρίζουν την λεγόμενη αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία που συναντάται στην συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ 2 (26,27).

Οι στόχοι λοιπόν ολοκληρώνονται με την αλλαγή τρόπου ζωής με τη διατροφή και την άσκηση παρεμβάσεις που συχνά ξεχνιούνται ενώ παραμένουν το πρώτο βήμα για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Όταν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της LDL-χολ μπορεί να συνδυαστεί η χορήγηση στατίνης με εξεταμίμητη (αναστολέας απορρόφησης της χοληστερόλης) ή χολεστεβελάμη συνδυασμοί που μειώνουν τα επίπεδα της LDL-χολ πολύ περισσότερο απ'ότι ο διπλασιασμός ή ο τετραπλασιασμός της στατίνης (28,29).

Για τη χολεστεβελάμη επιπλέον αξίζει να σημειωθεί το ευεργετικό αντιγλυκαιμικό προφίλ της μέσω του μηχανισμού της δράσης της (30).

Μένει βέβαια να αποδειχθεί αν η μείωση αυτή της LDL-χολ έχει σαν αποτέλεσμα αντίστοιχη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συνδυασμός με την προσθήκη της φιβράτης, ή ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία με στατίνη, αυξάνει την πιθανότητα της επίτευξης όλων των στόχων, δηλαδή την αύξηση της HDL, και την μείωση των TG (31,32).

ΥΠΟΛΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

1. ΦΙΜΠΡΑΤΕΣ

Για την αντιμετώπιση του υπολλειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου έχει προταθεί ο συνδυασμός στατίνης και φιβπράτης, αλλά οι μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός δεν είναι αποτελεσματικός για την μείωση του υπολλειπόμενου καρδιαγγειακού σε όλα τα άτομα με δυσλιπιδαιμία, παρά μόνον σε αυτούς με αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL-χολ (33,34). Επίσης από την Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Ένωση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηρωσκλήρυνσης προτείνεται η χορήγηση φιβπράτης σε άτομα με ΣΔ ανεξάρτητα των επιπέδων των λιπιδίων όταν υπάρχει μικροαγγειοπάθεια και ιδιαίτερα αμφιβληστροειδοπάθεια, αφού μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση φιβπράτης είχε ευεργετική επίδραση στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, (eGFR) 30–59 mL/min/1.73 m²) μια συχνή υποομάδα των διαβητικών ασθενών η συνέχεια της FIELD-μελέτης δημοσιεύθηκε στο DIABETES CARE το 2012 και έδειξε ότι η χορήγηση φιβπράτης σε αυτούς τους ασθενείς μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει αυτό να ληφθεί υπόψιν, και οι φιβπράτες τουλάχιστον να μην απαγορεύονται (35). Οι φιβπράτες ως μονοθεραπεία δημιουργούν γαστρεντερικές και δερματικές διαταραχές χολολιθίαση, και αύξηση τρανσαμινασών.

2. ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ

Ένα άλλο φάρμακο που θα ήταν χρήσιμο στην αντιμετώπιση της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας και κατ' επέκταση της μείωσης του υπολλειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου είναι το νικοτινικό οξύ. Η φαρμακευτική αυτή ουσία μειώνει τα επίπεδα της LDL-χολ αλλά κυρίως των τριγλυκεριδίων και αυξάνει τα επίπεδα της HDL-χολ περί τα 20 -30%. Παρ'όλο που επηρεάζει

όλες τις παραμέτρους της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας η συνχορήγησης του με στατίνη δεν μειώνει περισσότερο τον υπολλειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο απ' ότι η στατίνη μόνη της (36).

Στην χώρα μας πρόσφατα αποσύρθηκε το σκεύασμα που περιείχε νικοτινικό, λόγω παρενεργειών.

3. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Έτσι για ασθενείς με εμμένουσα υπερτριγλυκεριναιμία ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να σκεφτεί πρώτα να δώσει φιμπράτη και σε αποτυχία επιπλέον Ω3 λιπαρά οξέα, καθώς η φιμπράτη έχει καλύτερα αποτελέσματα (37). Τα πολυακόρεστα αυτά λιπαρά οξέα που βρίσκονται σε αφθονία στα ιχθυέλαια, έχουν δείξει ικανότητα να μειώνουν τα επίπεδα της non-HDL όταν προστίθενται στην αγωγή με στατίνη στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα τριγλυκιδίων, χωρίς σημαντικές παρενέργειες (38).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (αποτελεσματικότητα-ασφάλεια)

Οι συνδυασμοί φαίνονται ελκυστικές λύσεις αλλά δεν θα πρέπει να ξεχνάμε τις παρενέργειες των φαρμάκων αυτών καθ' αυτών, καθόσον και των συνδυασμών τους. Στην συνχορήγηση στατίνης με φιμπράτη είναι αυξημένος ο κίνδυνος της μυοσίτιδας.

Σε μακροχρόνια παρακολούθηση, πάνω από 5 έτη, 2,763 ασθενών υπό συνδυασμένη αγωγή σιμβαστατίνη και φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με 2,753 ασθενείς σε μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη όσον αφορά το σκέλος της ασφάλειας η ομάδα του συνδυασμού είχε τον ίδιο αριθμό και των ίδιο τύπο ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν υπήρχε αύξηση στα περιστατικά μυοσίτιδας ή ραβδομύλυσης καθώς βρέθηκαν 8 περιστατικά συνολικά 4 για την κάθε ομάδα (39).

Στον πίνακα 2 φαίνονται περιληπτικά οι συνδυασμοί που προτιμώνται στην μικτή δυσλιπιδαιμία, ενώ στον πίνακα 3 φαίνεται περιληπτικά σύμφωνα με τις EAS/ESC /2011, ο τρόπος παρακολούθησης.

Πίνακας 2. Συνδυασμοί που προτιμώνται στην μικτή δυσλιπιδαιμία

Για μείωση της LDL και παράλληλα των TG, και αύξηση της HDL χορηγείται στατίνη και νικοτινικό οξύ.
Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στατίνη και φιμπράτη με στενή παρακολούθηση των μυικών ενζύμων Δεν συστήνεται ο συνδυασμός με γεμφιπροζίλη
Εάν τα τριγλυκερίδια δεν ελέγχονται με στατίνες και φιμπράτες συστήνεται επιπλέον χορήγηση Ω3 λιπαρών οξέων

Πίνακας 3. Περίληψη των συστάσεων για την παρακολούθηση των λιπιδίων και των ενζύμων κατά τη διάρκεια υπολιπιδαιμικής αγωγής

Έλεγχος λιπιδίων
<p>Πόσο συχνά πρέπει να ελέγχονται τα λιπίδια;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πριν αρχίσει η υπολιπιδαιμική θεραπεία, να γίνουν τουλάχιστον 2 μετρήσεις μεταξύ 1-12 εβδομάδων, με εξαίρεση την περίπτωση όπου προτείνεται άμεση φαρμακευτική θεραπεία όπως στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.
<p>Πόσο συχνά πρέπει να ελέγχονται οι ασθενείς μετά την έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (\pm4) εβδομάδες μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. • 8 (\pm4) εβδομάδες μετά την τιτλοποίηση της θεραπείας μέχρι την επίτευξη του στόχου
<p>Πόσο συχνά πρέπει να ελέγχονται τα λιπίδια και η χοληστερόλη όταν ο ασθενής έχει φτάσει στο αναμενόμενο ή ιδανικό επίπεδο χοληστερόλης;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κάθε χρόνο (εκτός κι αν υπάρχουν σημαντικά προβλήματα ή άλλοι ιδιαίτεροι λόγοι που απαιτούν πιο συχνές εξετάσεις).
Παρακολούθηση των ηπατικών και μυϊκών ενζύμων
<p>Πόσο συχνά πρέπει να μετριοούνται τα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική θεραπεία;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Προ της θεραπείας • 8 εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας ή μετά από την αύξηση της δόσης • Κάθε χρόνο εάν τα ηπατικά ένζυμα είναι $< 3 \times \text{ULN}$
<p>Τι θα συμβεί εάν τα ηπατικά ένζυμα αυξηθούν κατά την υπολιπιδαιμική αγωγή; Εάν $< 3 \times \text{ULN}$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Συνεχίζουμε την θεραπεία • Επανελέγχουμε τα ηπατικά ένζυμα σε 4-6 εβδομάδες <p>Εάν οι τιμές αυξηθούν $\geq 3 \times \text{ULN}$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σταματάμε την στατίνη ή μειώνουμε την δόση, επανέλεγχος σε 4-6 εβδομάδες • Προσεκτική επανεξέταση της θεραπείας μετά που το SGPT έχει επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.
<p>Πόσο συχνά πρέπει να μετρείται η CPK σε ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή; <i>Προ της θεραπείας</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Πριν αρχίσει η θεραπεία • Εάν τα επίπεδα της CPK είναι $> 5 \times \text{ULN}$, να μην αρχίσει η θεραπευτική αγωγή. Να επανελεγχθεί. <p><i>Παρακολούθηση</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Καθημερινή παρακολούθηση της CPK δεν είναι απαραίτητη • Έλεγχος της CPK εάν ο ασθενής αναπτύξει μυαλγία <p>Αύξηση της εγρήγορσης όταν υπάρχει μυοπάθεια και αύξηση της CPK σε ασθενείς σε κίνδυνο όπως: σε ηλικιωμένους, με παράλληλη παρεμβατική θεραπεία, με λήψη πολλών φαρμάκων, με ηπατική ή νεφρική νόσος.</p> <p>Τι θα συμβεί εάν η CPK αυξηθεί σε άτομο το οποίο λαμβάνει υπολιπιδαιμική αγωγή;</p> <p>Εάν $> 5 \times \text{ULN}$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σταματάμε την θεραπεία, ελέγχουμε την νεφρική λειτουργία και παρακολουθούμε την CPK κάθε 2 εβδομάδες. • Εξετάζουμε την πιθανότητα μυοπάθειας και την αύξηση της CPK για άλλους λόγους όπως η μυϊκή κόπωση. • Εξετάζουμε δευτερογενείς αιτίες της μυοπάθειας εάν η CPK παραμένει αυξημένη. <p>Εάν $\leq 5 \times \text{ULN}$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν δεν υπάρχουν μυϊκά συμπτώματα, συνεχίζουμε την στατίνη (οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν τα συμπτώματά τους, παρακολούθηση της CPK) • Εάν υπάρχουν μυϊκά συμπτώματα, τακτική παρακολούθηση των συμπτωμάτων αυτών και της CPK

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Μέσα στο 2012 έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες που προσπαθούν να αναγνωρίσουν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ή και να τους βελτιώσουν.

Για παράδειγμα τα επίπεδα της HDL, σύμφωνα με μια πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της ADVANCE–μελέτης σε 11,470 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, θεωρούνται ανεξάρτητος δείκτης κινδύνου μικροαγγειοπάθειας και συγκεκριμένα νεφροπάθειας αλλά όχι αμφιβληστροειδοπάθειας (40).

Οι Ιάπωνες σε 1,771 διαβητικούς ασθενείς, προσπάθησαν να βρουν προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακής νόσου και κατέληξαν ότι οι καλύτεροι είναι τα επίπεδα της non-HDLc και ο λόγος TC/HDLc (41).

Παράλληλα η χορήγηση ενός αναστολέα της απο-β δοκιμάστηκε σε μια διπλή τυφλή μελέτη από την Ολλανδία σε 35 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με δυσανεξία στις στατίνες και η χορήγηση του μείωσε τα επίπεδα της LDL σε σημαντικό επίπεδο (42).

Στον αντίποδα βρίσκεται η υποανάλυση της VADT, όπου η συχνή χορήγηση στατινών στους βετεράνους συμμετέχοντες συνδέθηκε με επιδείνωση της ασβεστοποίησης των μεγάλων αγγείων σε ήδη υπάρχουσα αθηρωματική νόσο (43).

Τέλος, στην εποχή της οικονομίας και των γενοσήμεν οι Αμερικανοί μας προτρέπουν με μια φαρμακοοικονομοτεχνική μελέτη στην χρησιμοποίηση του γενοσημου της ατορβαστατίνης (44).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Best JD, O'Neal DN. Diabetic dyslipidaemia: current treatment recommendations. *Drugs*. 2000;59(5):1101-1111.
2. Paolisso G, Howard BV. Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998;15(5):360-366.
3. Vergès BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab*. 1999;25 Suppl 3:32-40.
4. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkänen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22(4):562-568.
5. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol*. 1992;70(7):733-737.
6. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest*. 2002;110(7):905-911.
7. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Lab Invest*. 2012;92(8):1171-1180.
8. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome *Endocr Rev*. 2003;24(3):278-301.
9. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76(9):69C-77C.
10. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490-1500.
11. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-1818.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.

13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
14. Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, et al. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE Trial. *Cholesterol And Recurrent Events*. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:125-130.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (No authors listed). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet*. 1994; 344(8934):1383-1389.
16. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. (No authors listed). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339(19):1349-1357.
17. Heart protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes:a randomized placebo-controlled trial, *Lancet* 2003;361:2006-2016.
18. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;Suppl 1:1-78.
19. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-1818.
20. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes with Intensive-Dose Compared with Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2011;305: 2556-2564.
21. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Published Online May 17, 2012.
22. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
23. Michael Miller, MD, FACC. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-730.
24. Assmann G. Dyslipidaemia and global cardiovascular risk:clinical issues *European Heart Journal Supplements* (2006;8(Supplement F):F40-F46.
25. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al.HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events.*N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
26. Efsthios D. Pagourelis Residual Cardiac Risk Reduction Beyond Lipid Lowering *Hellenic J Cardiol* 2011; 52:197-203.
27. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, for the JUPITER Trial Study Group HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2010;376:333-339.
28. Denke M, Pearson T, McBride P, et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3:93-102
29. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, et al. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of

- colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2007;29(1):74-83.
30. Zema MJ. Colesevelam hydrochloride: evidence for its use in the treatment of hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus with insights into mechanism of action. *Core Evidence* 2012;7:61–75.
 31. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):572-580.
 32. Gazi I, Liberopoulos EN, Saougos VG, Elisaf M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids: the current evidence. *Hellenic J Cardiol.* 2006;47:223-231.
 33. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):493-498.
 34. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-1861 (Erratum in: *Lancet.* 2006;368:1415 and *Lancet.* 2006;368:1420).
 35. National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre, Ting RD, Keech AC, Drury PL, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care.* 2012;35(2):218-225.
 36. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-2267.
 37. Koh KK, Quon MJ, Shin KC, et al. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2012;220(2):537-544.
 38. Bays HE, Maki KC, McKenney J, et al. Long-term up to 24-month efficacy and safety of concomitant prescription omega-3-acid ethyl esters and simvastatin in hypertriglyceridemic patients (COMBOS TRIAL). *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):907-915.
 39. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
 40. Morton J, Zoungas S, Li Q, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2201-2206.
 41. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study *Diabetes Care.* 2012;35(5):1150-1157.
 42. Visser ME, Wagener G, Baker BF, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2012;33(9):1142-1149.
 43. Saremi A, Bahn G, Reaven PD; VADT Investigators. Progression of vascular calcification is increased with statin use in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care.* 2012 Nov;35(11):2390-2392.
 44. Jackevicius CA, Chou MM, Ross JS, et al. Generic Atorvastatin and Health Care Costs. *N Engl J Med.* 2012;366(3):201-204.

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΕΣ: ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ

Μ. Παπαδάκη¹, Θ. Αποστόλου, MD, PhD²

¹ Ειδικευόμενη Νεφρολόγος, ² Διευθύντρια ΕΣΥ
Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Μαριέλενα Παπαδάκη

Τηλ. 2132041624

E-mail: merielen_emm@hotmail.com

Περίληψη

Οι σπειραματονεφρίτιδες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή των σπειραμάτων και κυτταρική υπερπλασία διαφόρου αιτιολογίας. Οι σπειραματονεφρίτιδες συνήθως **ταξινομούνται σε α) υπερπλαστικές ή β) μη υπερπλαστικές** σύμφωνα με την παρουσία ή μη υπερπλαστικών αλλοιώσεων στα σπειράματα και β) σαν **πρωτοπαθείς** όταν δεν ανευρίσκεται αιτιολογία ή **δευτεροπαθείς** όταν συνοδεύουν συστηματική νόσο. Σπειραματονεφρίτιδες με μη υπερπλαστικές βλάβες είναι η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτις και η νόσος της λεπτής βασικής μεμβράνης του σπειράματος. Αυτές οι νεφρίτιδες χαρακτηρίζονται κυρίως από λευκωματουρία νεφρωσικού εύρους. **Οι πρωτοπαθείς υπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες** είναι κυρίως η **IgA σπειραματονεφρίτις**, η **IgM νεφροπάθεια** κ.α. και οι σπειραματονεφρίτιδες με **μηνοειδείς σχηματισμούς** με ή χωρίς ανοσοεναποθέσεις. Στις **δευτεροπαθείς υπερπλαστικές** νεφρίτιδες υπάγονται η **νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθριματώδη λύκου**, οι συστηματικές **αγγειίτιδες**, οι **μεταλοιδίαι** ΣΝ, κ.α., ενώ στις **μη υπερπλαστικές δευτεροπαθείς ΣΝ** βρίσκουμε την **διαβητική νεφροπάθεια**, την **αμυλοείδωση**, την HIV σχετιζόμενη νεφροπάθεια. Συζητούνται κάποια νεότερα δεδομένα για τις πρωτοπαθείς σπειραματονεφρίτιδες. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 640-644, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: σπειραματονεφρίτις, νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, FSGS, μεμβρανώδης, IgA νεφροπάθεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ορισμός

Η σπειραματονεφρίτις είναι μια νεφρική νόσος που προσβάλλει τους νεφρούς. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των σπειραμάτων και κυτταρική υπερπλασία διαφόρου αιτιολογίας. Χαρακτηριστικά μπορεί να εμφανιστεί είτε σαν μεμονωμένη λευκωματουρία, ή σαν λευκωματουρία νεφρωσικού εύρους είτε σαν νεφριτιδικού τύπου βλάβη (ήπια λευκωματουρία, αιματουρία ή όπως χαρακτηρίζεται, σαν ενεργό ίζημα ούρων). Οι κλινικές της εκδηλώσεις ποικίλλουν από οξεία νεφρική βλάβη και ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια έως απλή μικροσκοπική αιματουρία-λευκωματουρία ή/και χρόνια νεφρική νόσο.

Οι σπειραματονεφρίτιδες συνήθως **ταξινομούνται α) σύμφωνα με την παρουσία ή μη υπερπλαστικών αλλοιώσεων στα σπειράματα και β) σαν πρωτοπαθείς** όταν δεν ανευρίσκεται αιτιολογία ή **δευτεροπαθείς** όταν συνοδεύει συστηματική νόσο. Σπειραματονεφρίτιδες με **μη υπερπλαστικές βλάβες** είναι η **νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων** με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στα παιδιά, η **εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση**, η **μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτις** και η **νόσος της λεπτής βασικής μεμβράνης** του σπειράματος. Αυτές οι νεφρίτιδες χαρακτηρίζονται κυρίως από λευκωματουρία νεφρωσικού εύρους.

Οι **πρωτοπαθείς υπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες** είναι κυρίως η **IgA σπειραματονεφρίτις** ή νεφροπάθεια, η **IgM νεφροπάθεια**, άλλες **μεμβρανοϋπερπλαστικές ή μεσαγγειοϋπερπλαστικές νεφρίτιδες** και οι σπειραματονεφρίτιδες με **μηνοειδείς σχηματισμούς** με ή χωρίς ανοσοεναποθέσεις (ανοσοπενική, δηλαδή χωρίς μεγάλες εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών).

Στις **δευτεροπαθείς υπερπλαστικές νεφρίτιδες** υπάγονται η **νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθματώδη λύκου**, οι συστηματικές **αγγειίτιδες**, οι **μεταλοιμώδεις ΣΝ**, κ.α., ενώ στις **μη υπερπλαστικές δευτεροπαθείς ΣΝ** βρίσκουμε την **διαβητική νεφροπάθεια**, την **αμυλοείδωση**, την HIV σχετιζόμενη νεφροπάθεια κ.α.

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΙΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΕΣ

Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων

Η σπειραματονεφρίτιδα αυτή είναι το κυριότερο αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά και σε νεαρούς ενήλικες. Χαρακτηρίζεται στο φωτομικροσκόπιο από ελάχιστες αλλοιώσεις στα σπειράματα, γι' αυτό και το όνομα και οι βλάβες εμφανίζονται μόνο σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (συνένωση, τήξη των ποδοκυττάρων). Μερικές φορές οι βλάβες είναι δυνατόν να επιπλέκονται με αλλοιώσεις άλλων ΣΝ όπως εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και IgM νεφροπάθεια. Από αρκετούς συγγραφείς θεωρούνται συσχετιζόμενες οντότητες. Συνήθως είναι πρωτοπαθείς ΣΝ μα σε μεγαλύτερες κυρίως ηλικίες σχετίζονται με εμφάνιση νεοπλασιών όπως Hodgkin's λέμφωμα ή εμφανίζονται μετά από φαρμακευτική παρέμβαση (μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη).

Τα νεότερα δεδομένα για αυτήν την ΣΝ **αφορούν κυρίως την παθογένειά** της. Μελέτες έδειξαν ότι η έκφραση ενός μορίου του CD80 (γνωστού και σαν B7.1) στα ποδοκύτταρα έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή της δομής του ποδοκυττάρου, την διαταραχή της βασικής μεμβράνης και της διαπερατότητάς της και έτσι λευκωματουρία. Η έκκριση αυτού του μορίου αυξάνεται στα ούρα των ασθενών με ελάχιστες αλλοιώσεις και μάλιστα φαίνεται να διαχωρίζει την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση από αυτήν την νόσο. Δεν υπάρχουν άλλα νεότερα δεδομένα ως προς αυτήν την νόσο, η δε θεραπευτική της κάλυψη εξακολουθεί να βασίζεται στην χρήση κορτικοειδών.

Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτις- σπειραματοπάθεια

Η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια είναι η συνηθέστερη αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από μέτρια έως σοβαρή λευκωματουρία και συνήθως υπάρχει καλή νεφρική λειτουργία. Στην νεφρική βιοψία παρατηρούνται τυπικά ανοσοεναποθέσεις IgG σφαιρινών και συμπληρώματος στην υποεπιθηλιακή επιφάνεια του σπειραματικού τριχοειδούς και ανάμεσα στα ποδοκύτταρα. Στο 75% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται σαφές αίτιο της νόσου και έτσι χαρακτηρίζεται σαν ιδιοπαθής. Διαφορετικά, εμφανίζεται σε συνδυασμό με άλλες καταστάσεις, δευτεροπαθώς, όπως λοιμώξεις, φάρμακα, αυτοάνοσα νοσήματα ή κακοήθειες.

Όσον αφορά στην **παθογένεια** της νόσου πρόσφατα διαπιστώθηκε ένα αντιγόνο στην μεμβράνη των ποδοκυττάρων, η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutralendopeptidase, NEP), που γίνεται ανοσολογικός στόχος στην μεμβρανώδη νεφρίτιδα που παρουσιάζεται σε μητέρες που

δεν έχουν αυτή την πρωτεΐνη στα τοιχώματα των ποδοκυττάρων, με συνέπεια την ανοσολογική αντίδραση, ενώ βρέθηκαν επίσης κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της φωσφολιπάσης A2, μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης των ποδοκυττάρων. Η ειδικότητα και η ευαισθησία αυτού του ευρήματος στην μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα είναι 75% και 100% αντίστοιχα. Σύντομα ίσως θα υπάρξει η δυνατότητα σε μεγαλύτερη κλίμακα να ανιχνεύονται αυτά τα αντισώματα έναντι της PLA2R, διαχωρίζοντας έτσι την πρωτοπαθή από την δευτεροπαθή ΣΝ όπως ίσως και την απάντηση σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Θεραπευτικά, δεν είναι πολύ σημαντικά τα νεότερα δεδομένα πλην της σοφής εμπειρίας που συσσωρεύτηκε προοδευτικά με τα χρόνια. Έτσι, ειδική ανοσοτροποποιητική θεραπεία δίδεται μόνο εφόσον έχουν εξαντληθεί τα συντηρητικά μέτρα (χορήγηση αναστολέων συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, στατίνες, διουρητικά, διατροφικές παρεμβάσεις κλπ) και μάλιστα πολλοί συγγραφείς δίδουν ειδικές θεραπείες αφού εξαντλήσουν χρονικά περιθώρια από 6-12 μήνες χωρίς θεραπεία και εφόσον δεν υφίσταται σοβαρή λευκωματουρία και υπολευκωματιναιμία. Ως γνωστό σε 1/3 των περιπτώσεων ΜΣΝ αυτή υποχωρεί από μόνη της. Όσον αφορά την ειδική θεραπεία, αυτή συνίσταται όπως πάντοτε σε χρήση κορτικοειδών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, ή αναστολείς της καλτσινευρίνης. Το Rituximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά Β κυττάρων φαίνεται σε κάποιες μελέτες να έχει καλά αποτελέσματα τουλάχιστον σε ένα ποσοστό 50% των ασθενών. Υπάρχουν μελέτες τυχαιοποιημένες που τρέχουν με το συγκεκριμένο φάρμακο που ίσως βοηθήσουν στην άμεση αντιμετώπιση αυτής της νόσου.

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

Η σπειραματονεφρίτις αυτή γνωστή και σαν FSGS (Focalsegmentalglomerulosclerosis) είναι ένα σύνηθες αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες και μια από τις κυριότερες αιτίες χρόνιας νεφρικής νόσου σε ενήλικες. Καθορίζεται σαν πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) ή δευτεροπαθής σε διάφορα αίτια γενετικά, τοξικά, λοιμώδη, κ.α. Η συνηθέστερη δευτεροπαθής FSGS είναι αυτή που οφείλεται σε ιούς (HIV1, parvovirusB19), σε φάρμακα (ηρωίνη, ιντερφερόνη, λίθιο), και η δευτεροπαθής σε υπέρταση, παχυσαρκία, χρήση αναβολικών.

Τι νεότερο στην FSGS Παθογένεια

Τα τελευταία χρόνια έρευνες έδειξαν ότι μεταλλάξεις στην έκφραση πρωτεϊνών στα ποδοκύτταρα είναι υπεύθυνες για αρκετές μορφές γενετικής FSGS. Έτσι, μεταλλάξεις στην ποδοκίνη, στην νεφρίνη, στην ακτίνη, στην φωσφωλιπάσηC1 κ.α. είναι υπεύθυνες για αλλοιώσεις στο βασικό κυτταροσκελετό των ποδοκυττάρων ή στο διάφραγμα της βασικής μεμβράνης που επιτρέπουν την έξοδο των λευκωμάτων προκαλώντας νεφρωσικό σύνδρομο, τονίζοντας έτσι την σχέση βλάβης ποδοκυττάρων και της παρουσίας FSGS.

Επίσης είναι γνωστό ότι η FSGS έχει αποδοθεί και σε κάποιο κυκλοφορούντα παράγοντα. Έμμεση απόδειξη είναι η δυνατότητα να τροποποιηθεί η λευκωματουρία σε ασθενείς με FSGS μέσω ανοσοπροσρόφησης, σε ασθενείς με υποτροπή της νόσου αμέσως μετά την μεταμόσχευση και η καλή θεραπευτική της απάντηση σε πλασμαφαίρεση.

Επιπρόσθετα, σε πειραματόζωα και σε απομονωμένα σπειράματα, η έγχυση πλάσματος από ασθενείς με FSGS προκαλεί συνένωση και τήξη των ποδοκυττάρων και λευκωματουρία.

Πρόσφατα βρέθηκαν υψηλά επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της ουροκινάσης σε ασθενείς με πρωτοπαθή FSGS αλλά όχι σε άλλους ασθενείς με διαφορετικές ΣΝ. Το ίδιο, έχει βρεθεί σε περισσότερο από τα 2/3 των ασθενών με υποτροπή της ΣΝ στα νεφρικά μοσχεύματα.

Θεραπευτικά νεότερα αποτελούν μόνον η συνεχής έρευνα πρόληψης εμφάνισης νεφρικής ίνωσης. Η πηρφενιδόνη, ένας αναστολέας του TGF-β με λήψη από του στόματος ή αντισώματα κατά αυτού του παράγοντα, φαίνεται να υπόσχεται κάποια θεραπεία της νόσου.

IGA Νεφροπάθεια

Αυτή η ΣΝ είναι μια μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από διάχυτη μεσαγγειακή εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης IgA. Αποτελεί την συνηθέστερη ΣΝ στον κόσμο. Η επίπτωσή της είναι διαφορετική σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Στην Ευρώπη είναι 30-40%. Η κλασική της εμφάνιση είναι αυτή της μακροσκοπικής αιματουρίας μετά από μια προηγούμενη λοίμωξη μη ειδικής αιτιολογίας του ανώτερου αναπνευστικού, άμεσα εντός 2-3 ημερών μετά από αυτήν, σε αντίθεση με την μεταλοιμώδη ΣΝ την μετα-στρεπτοκοκκική που εμφανίζεται μετά από 2 συνήθως εβδομάδες. Δευτεροπαθής σε άλλα νοσήματα όπως κίρρωση, κοιλιοκάκη, και HIV λοίμωξη είναι λιγότερη συχνή. Σπάνια επίσης συνοδεύει και άλλα νοσήματα όπως ερπητική δερματίτιδα, λεμφώματα, φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου κλπ.

Παθογένεια

Από καιρό έχει αναγνωρισθεί ότι το πιο σταθερό εύρημα στη συγκεκριμένη ΣΝ αποτελεί η αλλοίωση του μορίου του συμπληρώματος της IgA1 O-glycoforms, με υπερέκφραση μιας πτωχά γαλακτοζυλιωμένης IgA1 O-glycoforms, στον ορό αλλά και στο μεσάγγειο σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια. **Νεότερα δεδομένα** υποδηλώνουν ότι τα μόρια αυτά που είναι αλλοιωμένα ίσως δρουν είτε σαν αυτό-αντιγόνα ή αντιγόνα που έχουν τροποποιηθεί από αντισώματα έναντι μικροβιακών αντιγόνων (cross-reacting). Έτσι σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων έναντι του μεσαγγείου καθώς και κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Παθολογοανατομία-Θεραπεία

Η νεότερη ταξινόμηση Oxford για την IgA νεφροπάθεια (2009) έχει προσφέρει μια καλύτερη προσέγγιση σε διεθνή βάση για την πρόγνωση και την επιστημονική συνεργασία των μελετητών αυτής της ΣΝ. Χαρακτηρίζεται από βαθμολόγηση της μεσαγγειακής κυτταρικής, της τμηματικής ίνωσης, της ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας, μηννοειδών σχηματισμών και αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις των σπειραμάτων.

Αυτό έχει προσφέρει και δυνατότητα κάποιων θεραπευτικών παρεμβάσεων που βασίζονται στην χρήση κορτικοειδών και φαίνεται να προσφέρουν, πέραν της κλασικής συντηρητικής θεραπείας (χρήση αναστολέων RAS, στατίνες κλπ).

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garin EH, Diaz LN, Mu W, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:260-266.
2. Shimada M, Araya C, Rivard C, et al. Minimal change disease: a "two-hit" podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011;26:645-659.
3. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal Membranous Glomerulonephritis Due to Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053-2060.
4. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
5. Wei C, Hindi S, Li J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Medicine* 2011;17: 952-960.
6. Novac J, Julian B, Tomana M, et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:78-87.

7. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International* 2009; 76: 546–556.
8. Floege J, Johnson R, Feehally J. In *Comprehensive Clinical Nephrology* 4th Edition-Section IV Glomerular Disease.
9. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Volume 2-Issue 2 June 2012.

Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ, ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΉΛΟΥ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΦΥΣΗΣ ΤΟΥ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ

Δρ. Χ Γαρνάβος

Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ,
Β' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Χ. Γαρνάβος

Τηλ.:2132041729

E-mail: cgarn@otenet.gr

Σημείωση: Η παρούσα μελέτη ήταν το αντικείμενο της Διδακτορικής Διατριβής του συγγραφέα, που εκπονήθηκε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και περατώθηκε το 2011.

Περίληψη

Ενώ η ενδομυελική ήλωση είναι η θεραπευίδα εκλογής για τα κατάγματα των διαφύσεων του μηριαίου και της κνήμης, η θέση της μεθόδου στην αντιμετώπιση των διαφυσιακών καταγμάτων του βραχιονίου είναι αμφιλεγόμενη. Τα αίτια συμπεριλαμβάνουν την περίπλοκη ανατομική και τις μοναδικές εμβιομηχανικές ιδιότητες του άνω άκρου, όπως επίσης και το ότι η χειρουργική τεχνική της ενδομυελικής ήλωσης και η σχεδίαση των ήλων του βραχιονίου είχαν αντιγραφεί και χρησιμοποιηθεί στα διαφυσιακά κατάγματα του βραχιονίου. Η παρούσα μελέτη περιγράφει ένα νέο ήλο, ειδικά κατασκευασμένο για την αντιμετώπιση των καταγμάτων της διάφυσης του βραχιονίου. Ο ήλος είναι αυλοφόρος, τετράπλευρος με κοίλες πλευρές, με δύο διαφορετικές προεκτάσεις που χρησιμοποιούνται ανάλογα με την χειρουργική τεχνική (ορθόδρομη ή ανάστροφη). Το σχήμα του ήλου προσφέρει επαρκή στροφική και αξονική σταθερότητα χωρίς την χρήση κοχλιών ασφάλισης, που στο βραχιόνιο έχουν αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης προβλημάτων. Ο ήλος μελετήθηκε τόσο για τις εμβιομηχανικές του ιδιότητες όσο και για την κλινική του επάρκεια σε μία μεγάλη σειρά ασθενών, που είχαν υποστεί κάταγμα της βραχιονίου διάφυσης (τραυματικό ή παθολογικό, πρόσφατο ή και παλαιότερο). Τα αποτελέσματά της μελέτης είναι ενθαρρυντικά, καθ' όσον ο ήλος αξιολογήθηκε ως εμβιομηχανικά επαρκής και κλινικά αποτελεσματικός, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά πώρωσης των καταγμάτων με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των επιπλοκών και των προβλημάτων αποκατάστασης της λειτουργικότητας των αρθρώσεων του ώμου και αγκώνα, σύστοιχα με το κάταγμα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, Συμπληρωματικό Τεύχος 1, 645-654, 2013.**

Λέξεις ευρετηρίου: ήλος βραχιονίου, ενδομυελική ήλωση, κάταγμα βραχιονίου διαφυσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατάγματα της διάφυσης του βραχιονίου οστού ορίζονται αυτά που συμβαίνουν στο τμήμα του βραχιονίου οστού που εκτείνεται από τον χειρουργικό αυχένα της βραχιονίου κεφαλής μέχρι μόλις εγγύτερα του ωλεκρανικού βοθρίου. Αποτελούν το 1-3% όλων των

καταγμάτων του ανθρωπίνου σώματος και περίπου 20% των καταγμάτων που συμβαίνουν στο οστό (1). Μία πρόσφατη επιδημιολογική σουηδική μελέτη ανέδειξε ότι στην μεγάλη τους πλειοψηφία τα κατάγματα αυτά είναι κλειστά (>90%) και συμβαίνουν μετά από απλή πτώση (69%), ενώ η μέση ηλικία των ασθενών είναι 62.7 έτη. Με βάση την ταξινόμηση κατά AO/OTA (που παρατίθεται στο επόμενο κεφάλαιο) 61% των καταγμάτων είναι τύπου A, 29,6% τύπου B και 9.4% τύπου C (2).

Τα περισσότερα κλειστά κατάγματα της διάφυσης του βραχιονίου μπορούν να αντιμετωπιστούν με επιτυχία με κλειστές μεθόδους, με ποσοστό πώρωσης άνω του 90% (3). Αποδεκτή θέση ανάταξης του κατάγματος της βραχιονίου διάφυσης θεωρείται όταν υπάρχει το πολύ 3 εκ βράχυνσης, 30° ραιβή ή βλαισή παραμόρφωση και 20° πρόσθια ή οπίσθια γωνίωση (3,4). Οι κοινά παραδεκτές ενδείξεις για την χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων της διάφυσης του βραχιονίου περιλαμβάνουν την μη ικανοποιητική θέση ανάταξης του κατάγματος μετά από 2-3 εβδομάδες προσπάθειας συντηρητικής θεραπείας (σύμφωνα με τα κριτήρια που αναπτύχθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο), ο πολυκαταγματίας ή πολυτραυματίας ασθενής, αμφοτερόπλευρα κατάγματα βραχιονίων, σημαντική συνοδός νευροαγγειακή βλάβη, παχυσαρκία, ανοικτά, παθολογικά ή πολυπολικά κατάγματα και οι ψευδαρθρώσεις (4).

Ενδομυελική ήλωση είναι η εσωτερική οστεοσύνθεση καταγμάτων των μακρών οστών, όπου η σταθεροποίηση του κατάγματος επιτυγχάνεται με την εισαγωγή υλικών οστεοσύνθεσης στον αυλό των οστών. Η ενδομυελική ήλωση του βραχιονίου εισήχθη κατά πρώτον από τον Küntscher, ο οποίος περιγράφει την χειρουργική τεχνική τόσο της ορθόδρομης όσο και της ανάστροφης ήλωσης του βραχιονίου σε δοκίμιο του 1947, που ανακαλύφθηκε πρόσφατα (4,5). Έκτοτε η χειρουργική τεχνική καθώς και η σχεδίαση των ήλων εξελίχθηκε και βελτιώθηκε, οι μελέτες όμως που έχουν μέχρι τώρα δημοσιευθεί δεν καταλήγουν σε συγκεκριμένα συμπεράσματα όσον αφορά την υπεροχή ή μη κάποιων από τους υπάρχοντες ήλους αλλά και την θέση γενικότερα της ενδομυελικής ήλωσης στο βραχιόνιο σε σχέση τόσο με την συντηρητική θεραπεία όσο και με τις άλλες χειρουργικές μεθόδους αντιμετώπισης των καταγμάτων αυτών. Η περίπλοκη ανατομική κατασκευή και τα ιδιαίτερα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του βραχίονα (σε σύγκριση με το μηριαίο και την κνήμη) συμβάλλουν στην διαφορετικότητα της τεχνικής της ενδομυελικής ήλωσης όταν αυτή εφαρμόζεται στα μακρά οστά του άνω ή του κάτω άκρου. Τα σχεδιαστικά χαρακτηριστικά που θα πρέπει να έχει ο ήλος του βραχιονίου, όπως και ο τρόπος εφαρμογής του, δηλαδή η χειρουργική τεχνική, ώστε να επιτυγχάνεται το καλύτερο αποτέλεσμα με τις λιγότερες επιπλοκές, αποτέλεσαν το έναυσμα για την επινόηση ενός νέου ήλου, ειδικά κατασκευασμένου για την αντιμετώπιση των διαφυσικών καταγμάτων του βραχιονίου.

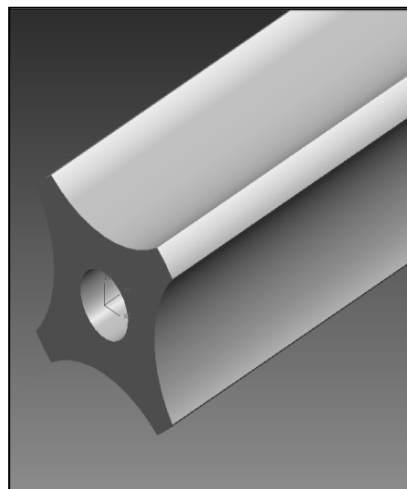
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Περιγραφή του Ήλου Βραχιονίου “Garnavos”

Ο ήλος είναι κατασκευασμένος από μίγμα Τιτανίου. Το σώμα του ήλου είναι ευθεία, αυλοφόρος ράβδος, με σχήμα τετράπλευρο και κοίλες πλευρές, των οποίων η ένωση διαμορφώνει τέσσερις οξύαιχμες γωνίες (Εικόνα 1α,β).



α



β

Εικόνα 1(α,β). Ο ήλος και η διατομή του

Ο ήλος είναι συναρμολογούμενος (modular), χρησιμοποιείται δηλαδή με προεκτάσεις, που εμποδίζουν την μετακίνηση του ήλου μετά την εισαγωγή του και στερεώνονται βιδωτά στο ένα του άκρο. Η επιλογή της κατάλληλης προέκτασης εξαρτάται από τον τρόπο εισαγωγής του ήλου: αν ο ήλος εισάγεται δια της βραχιονίου κεφαλής (ορθόδρομα) προσαρμόζεται στο κεντρικό άκρο του ήλου η προέκταση που ονομάζεται PLD (Proximal Locking Device) (Εικόνα 2), ενώ αν ο ήλος εισάγεται δια της υπερκονδυλίου χώρας (ανάστροφα), τότε στο κεντρικό άκρο του ήλου προσαρμόζεται η προέκταση DLD (Distal Locking Device) (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Proximal Locking Device



Εικόνα 3. Distal Locking Device

Το σχήμα του ήλου (τετράπλευρη αυλοφόρος ράβδος με κοίλες πλευρές) προσδίδει στον ήλο μοναδικές ιδιότητες: Α) Τα τέσσερα οξύαιχμα άκρα που σχηματίζονται εισχωρούν στο ενδόστεο και προσδίδουν ενδογενή σταθερότητα στις στρωφικές δυνάμεις με αποτέλεσμα να μη είναι απαραίτητη η περιφερική ασφάλιση με κοχλίες στην πλειονότητα των περιπτώσεων, Β) καθώς η εισαγωγή του ήλου γίνεται χωρίς γλυφανισμό, η κούραση των πλευρών προκαλεί ελάχιστη βλαπτική επίδραση στο ενδόστεο και συμβάλλει στην διατήρηση της ενδοστικής αιμάτωσης. Κλινική συνέπεια είναι η όσο το δυνατόν ανεμπόδιστη διαδικασία της πώρωσης του κατάγματος, Γ) Η ύπαρξη αυλού σε όλο το σύστημα (ήλος, PLD, DLD) επιτρέπει την χρήση οδηγού βελόνας, που διευκολύνει σημαντικά την διαδικασία της ήλωσης και την έκπτυξη του PLD μετά την είσοδό του στην βραχιόνιο κεφαλή.

Εμβιομηχανική Μελέτη

Η εμβιομηχανική μελέτη του νέου ενδομυελικού ήλου είχε ως σκοπό την μελέτη των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων και την μηχανική του ασφάλεια. Εκτελέσθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες της American Society for Testing and Materials (ASTM), ώστε να επιτραπεί η χρήση του σε ασθενείς. Η μελέτη αφορούσε την Στατική Δοκιμασία Στρέψης (Static Torsion Test) του ήλου, όπως και Δοκιμασίες Κοπώσεως εκ Δυνάμεων Κάμψης (Dynamic Bending Fatigue Tests). Οι δυνάμεις και ροπές που εξασκούνται στο ανθρώπινο βραχιόνιο υπολογίσθηκαν και είναι ανάλογες με αυτές που εφαρμόστηκαν στις πειραματικές δοκιμασίες κόπωσης.

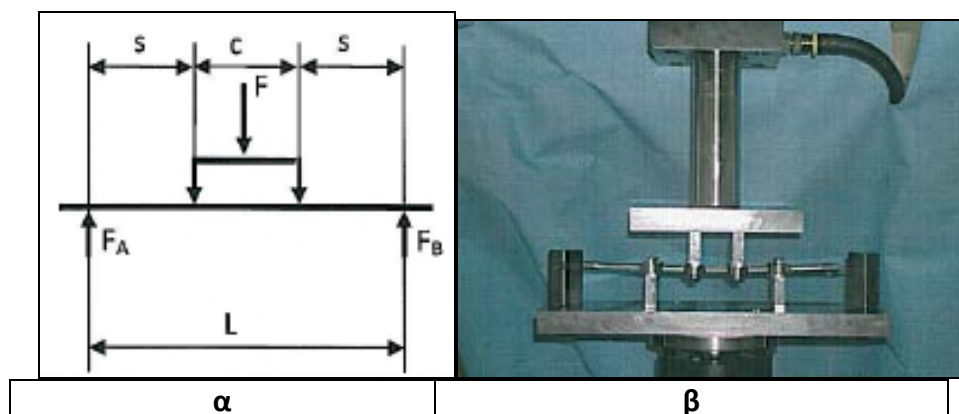
Για την μελέτη της στροφικής σταθερότητας επελέγησαν δύο ήλοι: ο μη αυλοφόρος ήλος διαμέτρου 6 mm με μήκος 210 mm (ήλος 1) και ο αυλοφόρος ήλος διαμέτρου 7 mm και μήκους 240 mm (ήλος 2). Για τον καθορισμό των στροφικών μηχανικών χαρακτηριστικών, κάθε ήλος εναλλάξ τοποθετήθηκε με σταθερή στερέωση σε κάθε άκρο μέσα στις υποδοχές του ειδικού μηχανήματος (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Η τοποθέτηση του ήλου στο ειδικό μηχάνημα

Τα αποτελέσματα εξήχθησαν ξεχωριστά για κάθε ήλο. Ο ήλος 1 παρουσίασε παραμόρφωση στρέψης 0.86 Nm σε στρέψη 5 μοιρών. Για ίδια γωνία στροφής ο ήλος 2 πέτυχε 1.07 Nm. Οι τιμές αυτές αντιστοιχούν σε στροφική ακαμψία 0.18 Nm/° για τον ήλο 1 και 0.21 Nm/° για τον ήλο 2. Με βάση την παραδοχή ότι υπό φυσιολογικές δραστηριότητες τα φορτία που εφαρμόζονται στο βραχιόνιο δεν ξεπερνούν το 1.5 Nm, οι αντιστάσεις που επετεύχθησαν από τους ήλους κρίνονται ικανοποιητικές. Η μέγιστη στροφική παραμόρφωση κάθε ήλου ήταν λιγότερο από 1% της μέγιστης παραμόρφωσης που απαιτείται από το υλικό, σύμφωνα με τις προδιαγραφές της ASTM.

Το όριο αντοχής του ήλου μετρήθηκε με μία δοκιμασία κόπωσης σε κάμψη σύμφωνα με τις κατευθύνσεις του ASTM F1264-03. (Εικ. 5α,β) Οι δυνάμεις που εφαρμόστηκαν κατά την δοκιμασία ήταν 600 MPa, 650 MPa, 800 MPa, 900 MPa, 1000 MPa, 1050 MPa, 1100 MPa, 1200 MPa και 1400 MPa. Οι ήλοι έπρεπε να μην παραμορφωθούν για τουλάχιστον 1 εκατομμύριο κύλους υπό φορτίο 600 MPa ώστε να θεωρηθεί ότι έχουν επαρκή αντοχή σε δυνάμεις καταπόνησης. Αποτυχία συνέβη σε 6 περιπτώσεις, υπεράνω όμως της τιμής αναφοράς των 600 MPa. Η πρώτη αποτυχία συνέβη στα 900 N/mm² στον ήλο "Garnavos". Επομένως η δοκιμασία έδειξε ότι το όριο αντοχής του ήλου είναι άνω των 600 MPa.



Εικόνα 5(α,β). Η διάταξη του πειράματος

Κλινική Μελέτη

Από τον Αύγουστο του 2003 μέχρι τον Ιούνιο του 2009, 76 ασθενείς με πρόσφατα (μέχρι τριών εβδομάδων) μη παθολογικά κατάγματα της βραχιονίου διάφυσης αντιμετωπίστηκαν με τον νέο ήλο βραχιονίου “Garnavos”. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν 1) πρόσφατα, τραυματικά, μεμονωμένα κατάγματα με σημαντική παρεκτόπιση και/ή συντριβή, τα οποία δεν ήταν δυνατόν να αναταχθούν σε ικανοποιητική θέση εντός 1-2 εβδομάδων από τον τραυματισμό 2) πρόσφατα, τραυματικά, μεμονωμένα κατάγματα, τα οποία δεν ήταν δυνατόν να διατηρήσουν ικανοποιητική θέση ανάταξης ή ήταν τελείως παρεκτοπισμένα μέχρι τρεις εβδομάδες από τον τραυματισμό και 3) πολυτραυματίες, που είχαν υποστεί και κάταγμα της βραχιονίου διάφυσης. Στην μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν 1) ασθενείς που για οποιονδήποτε λόγο δεν συγκατετίθεντο για την επέμβαση ή δεν ήταν συνεργάσιμοι, 2) ασθενείς με πλήρη ή ατελή πάρεση του κερκιδικού νεύρου 3) ανοικτά κατάγματα και 4) κατάγματα που επεκτείνονταν κεντρικότερα του χειρουργικού αυχένα της κεφαλής του βραχιονίου ή περιφερικότερα από 3-4 εκατοστά της κορυφής του ωλεκρανικού βοθρίου.

Τα κατάγματα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την κατάταξη της ΑΟ/ΟΤΑ¹. Η μεγάλη πλειοψηφία (55) κατετάγη στην ομάδα Α, ενώ μόνο 13 κατετάγησαν στην ομάδα Β και οκτώ στην ομάδα C. Σημαντικά στατιστικά δεδομένα είναι ότι 58% των καταγμάτων ήταν εγκάρσια ή ελαφρώς λοξά (Α31, Α32 και Α33) και 48% ήταν εγκάρσια ή ελαφρώς λοξά και εντοπίζονταν στο μέσο ή περιφερικό τριτημόριο του βραχιονίου.

Σαράντα τρεις ορθόδρομοι και 19 ανάστροφοι (σύνολο 62) ενδομυελικοί ήλοι δεν ασφαλίστηκαν στο περιφερικό τους άκρο καθώς θεωρήθηκε ότι η σταθερότητα που προσφερόταν στο κάταγμα ήταν επαρκής. Αντίθετα, πέντε ορθόδρομοι και εννέα ανάστροφοι ήλοι ασφαλίστηκαν με μία ή δύο βίδες στο περιφερικό τους άκρο.

Η διάρκεια των επεμβάσεων κυμάνθηκε από 35 έως 140 λεπτά (μέσος χρόνος 65 λεπτά). Αν και συμπεριλαμβάνονται οι περιπτώσεις της καμπύλης εκμάθησης, ο χειρουργικός χρόνος παρετίετο σημαντικά όποτε γινόταν περιφερική (σε ορθόδρομους) ή κεντρική (σε ανάστροφους) ασφάλιση με κοχλίες. Κανείς ασθενής με μεμονωμένο κάταγμα δεν χρειάστηκε μετάγγιση αίματος κατά την διάρκεια ή μετά την ήλωση. Όλοι οι ασθενείς με μεμονωμένα κατάγματα έλαβαν έλαβαν προεγχειρητικά μία δόση κεφαλοσπορίνης δεύτερης γενιάς και καθόλου αντιβίωση μετεγχειρητικά.

Μετεγχειρητικά, το χειρουργηθέν άνω άκρο υποστηριζόταν σε φάκελο ανάρτησης. Ασκήσεις κάμψης και απαγωγής του ώμου, καθώς κάμψης και έκτασης του αγκώνα άρχιζαν από την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα ενώ ασκήσεις εξωτερικής στροφής του άνω άκρου άρχιζαν

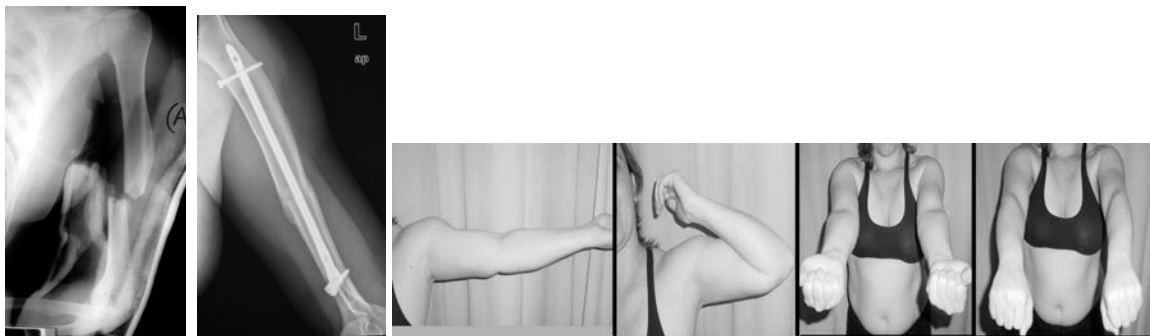
μετά την δεύτερη μετεγχειρητική εβδομάδα. Ο στόχος σε όλες τις περιπτώσεις ήταν η όσο το δυνατόν ταχύτερη κινητοποίηση των αρθρώσεων του ώμου και του αγκώνα. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση γινόταν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Νοσοκομείου κάθε 4-6 εβδομάδες μετά την έξοδο του ασθενούς με κλινική εξέταση και ακτινολογικό έλεγχο του χειρουργηθέντος βραχιονίου, μέχρι την πώρωση του κατάγματος.

Αποτελέσματα (Εικόνες 6,7)

Δεν υπήρξαν νευροαγγειακές επιπλοκές ή φλεγμονές τραύματος. Τα κατάγματα χωρίς επιπλοκές πορώθηκαν κλινικά και ακτινολογικά μεταξύ 12 και 20 εβδομάδες (μέσος χρόνος 14 εβδομάδες), αν και οι περισσότεροι ασθενείς μπορούσαν να χρησιμοποιούν το πάσχον άνω άκρο για απλές καθημερινές δραστηριότητες από την 4^η με 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα και ανέκτησαν πλήρη κίνηση του σύστοιχου ώμου και αγκώνα από την 8^η με 10^η μετεγχειρητική εβδομάδα.



Εικόνα 6. Ακτινολογική απεικόνιση κατάγματος αριστεράς βραχιονίου διάφυσης προεγχειρητικά, 6 μήνες μετά την αντιμετώπιση με ορθόδρομη ενδομυελική ήλωση και το κλινικό αποτέλεσμα



Εικόνα 7. Ακτινολογική απεικόνιση κατάγματος αριστεράς βραχιονίου διάφυσης προεγχειρητικά, 6 μήνες μετά την αντιμετώπιση με ανάστροφη ενδομυελική ήλωση και το κλινικό αποτέλεσμα

Επιπλοκές που συνέβησαν στους ασθενείς με τα πρόσφατα τραυματικά, μη παθολογικά κατάγματα, που υπεβλήθησαν σε ορθόδρομη ήλωση, περιελάμβαναν καθυστερημένη πώρωση (ένα κάταγμα) και μία περίπτωση μετανάστευσης του ήλου μετά από πτώση της ασθενούς, ενώ σε μία περίπτωση ο ήλος αντικαταστάθηκε με πλάκα μία εβδομάδα μετά την ήλωση λόγω κακής τοποθέτησης του ήλου και μη παραδεκτής ανάταξης του κατάγματος. Όλες αυτές οι επιπλοκές συνέβησαν σε ορθόδρομες ηλώσεις 'bio'. Οι επιπλοκές που συνέβησαν σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ανάστροφη ήλωση περιελάμβαναν τέσσερις μή πορώσεις, δύο

καθυστερημένες πορώσεις ενώ σε μία περίπτωση συνέβη ένα μικρό μη παρεκτοπισμένο κάταγμα στον βραχιόνιο κόνδυλο. Τρεις μη πορώσεις και μία καθυστερημένη πώρωση συνέβησαν σε ασθενείς με 'bio' ήλωση, ενώ μία περίπτωση μή πώρωσης και μία καθυστερημένης πώρωσης συνέβησαν σε ασθενείς με 'fixed' ήλωση. Οι περισσότερες επιπλοκές συνέβησαν στους πολυτραυματίες ασθενείς (τρεις εκ των τεσσάρων μη πορώσεων, μία εκ των δύο καθυστερημένων πορώσεων και η μετανάστευση του ήλου).

Η λειτουργικότητα της άρθρωσης του ώμου, σύστοιχα του κατάγματος, στους ασθενείς με μεμονωμένα, μη παθολογικά κατάγματα της βραχιονίου διάφυσης, που υπεβλήθησαν σε ορθόδρομη ήλωση, εκτιμήθηκε με την μέθοδο αξιολόγησης "Constant". Οι μετρήσεις έδειξαν ότι το ποσοστό λειτουργικότητας του πάσχοντος άνω άκρου σε σύγκριση με το υγιές ήταν κατά μέσο όρο 94.79%. Η πρώιμη κινητοποίηση είχε σαν αποτέλεσμα την πλήρη αποκατάσταση της άρθρωσης του αγκώνα στους ασθενείς με πρόσφατα μη παθολογικά κατάγματα που αντιμετωπίστηκαν με ανάστροφη ήλωση. Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι τρεις ασθενείς που είχαν υποστεί μεμονωμένα κατάγματα του περιφερικού βραχιονίου και είχαν αντιμετωπισθεί με ανάστροφη ήλωση ανέπτυξαν δυσκαμψία και βύθιο άλγος στην σύστοιχο κατ' ώμον άρθρωση. Κατά την τελική επανεξέταση όλοι οι ασθενείς με μεμονωμένα τραυματικά κατάγματα είχαν επιστρέψει στις προ του ατυχήματος δραστηριότητες και ήταν ευχαριστημένοι με την θεραπεία και την τελική έκβαση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι θεμελιώδεις αρχές στις οποίες στηρίχθηκε η επιλογή και κατασκευή του νέου Ενδομυελικού Ήλου είναι:

α) ότι το βραχιόνιο δεν απαιτεί μέγιστη δυνατή σταθερότητα για την απρόσκοπτη πώρωση των καταγμάτων, μία θεωρία που υποστηρίζεται τόσο από την χρήση της λειτουργικής ναρθηκοποίησης στο βραχιόνιο αλλά και από την πρόσφατη βιβλιογραφία (6-10).

β) η ανάγκη εύρεσης μεθόδου ασφάλισης του ήλου χωρίς την χρήση κοχλιών ασφάλισης για την πλειονότητα των καταγμάτων (11-19).

γ) η ανάγκη ύπαρξης τόσο της ορθόδρομης όσο και της ανάστροφης τεχνικής (λόγω της περίπλοκης ανατομίας του βραχιονίου και των πέριξ αυτού μαλακών μορίων, της μοναδικής εμβιομηχανικής συμπεριφοράς, την ετερογένεια των καταγμάτων καθώς και παραγόντων μη σχετιζόμενων άμεσα με το βραχιόνιο, όπως για παράδειγμα η αδυναμία του πολυτραυματία ασθενούς να τοποθετηθεί σε πρηνή θέση),

Ακολουθώντας αυτές τις αρχές η ορθόδρομη ήλωση με τον ήλο "Garnavos" δεν απαιτεί την χρήση κοχλιών ασφάλισης για το κεντρικό κλείδωμα του ήλου εντός της βραχιονίου κεφαλής. Το εξάρτημα ασφάλισης του ήλου εντός της βραχιονίου κεφαλής (Proximal Locking Device, PLD), που διευρύνεται κατά 2 χιλιοστά μέσα στην βραχιόνιο κεφαλή, απεδείχθη αξιόπιστο καθώς, εκτός μιας περιπτώσεως μετανάστευσης του ήλου μετά από πτώση, δεν υπήρξε άλλη κεντρική μετατόπιση του ήλου. Συνέπεια αυτού του πλεονεκτήματος είναι η εξάλειψη προβλημάτων από ιατρογενή τραυματισμό ευαίσθητων μαλακών μορίων, όπως η μακρά κεφαλή του δικεφάλου, το μασχαλιαίο νεύρο και η περισπώμενη αρτηρία του βραχιονίου (20-24). Επαρκής περιφερική ασφάλιση χωρίς την χρήση κοχλιών παρέχεται από το σχήμα του ήλου, εφ' όσον επιλεγεί το κατάλληλο μέγεθος. Συνέπεια αυτής της σχεδιαστικής ιδιότητας του ήλου είναι η μείωση του χειρουργικού χρόνου και η εξάλειψη του κινδύνου ιατρογενούς τραυματισμού των νεύρων κερκιδικού και επιπολής του αντιβραχίου (lateral cutaneous nerve of the forearm) (13,16,19). Στην περίπτωση όπου διαπιστωθεί ότι ο ήλος δεν παρέχει επαρκή

σταθερότητα στο κάταγμα με την σχεδίασή του, ο χειρουργός έχει την δυνατότητα να παρέξει την επιθυμητή σταθερότητα με την χρήση ενός ή δύο κοχλιών ασφάλισης με την τεχνική “ελεύθερης σκόπευσης» (“free hand”). Η δυνατότητα χρήσης κοχλιών ασφάλισης, όπου κριθεί απαραίτητο, προσδίδει στον ήλο το πλεονέκτημα να χρησιμοποιείται είτε ως ‘fixed’ είτε ως ‘bio’, ιδιότητα που δίδει στον ήλο τον χαρακτηρισμό «υβριδικός».

Κατά την ανάστροφη ήλωση η χρήση των κοχλιών ασφάλισης για το κεντρικό κλειδωμα μπορεί να αποφευχθεί αν υπάρχει καλή επαφή ήλου/ενδοστέου στο κεντρικό βραχιόνιο άνωθεν του κατάγματος. Όμως καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις ο αυλός του βραχιονίου είναι ευρύτερος κεντρικά σε σύγκριση με το περιφερικό τριτημόριο, η καλή επαφή ήλου-ενδοστέου στο κεντρικό βραχιόνιο δεν είναι πάντα εφικτή. Τρεις από τις εννέα αρχικές περιπτώσεις ανάστροφης ήλωσης χωρίς κεντρικό κοχλία ασφάλισης οδηγήθηκαν σε μη πώρωση, καθ’ όσον ο ήλος δεν είχε καλή επαφή με το ενδόστεο στο κεντρικό κατεαγός. Μετά από αυτή την παρατήρηση, στις ανάστροφες ηλώσεις, ετοποθετείτο κοχλίας κεντρικής ασφάλισης σε κάθε περίπτωση αμφιβολίας για την καλή εφαρμογή του ήλου εντός του βραχιονίου αυλού κεντρικά του κατάγματος. Αποτέλεσμα αυτής της πρακτικής ήταν η επίπτωση μη πώρωσης σε μία μόνο περίπτωση από τις επόμενες 19 ανάστροφες ενδομυελικές ηλώσεις, που αφορούσε ένα υπέρβαρο πολυτραυματία ασθενή, ο οποίος άρχισε να βαδίζει με βακτηρίες πολύ ενωρίς, μη υπακούοντας τις συστάσεις των ιατρών. Σε όλες τις περιπτώσεις ανάστροφης ήλωσης ο ήλος ασφαλίστηκε περιφερικά, στην υπερκονδύλια χώρα, με ένα κοχλία ασφάλισης, που τοποθετείται δια του εξαρτήματος περιφερικής ασφάλισης (Distal Locking Device, DLD) υπό άμεση όραση, χωρίς σύστημα σκόπευσης. Ο κοχλίας τοποθετείται σε “ασφαλή” περιοχή όπου δεν υπάρχουν ευαίσθητα μαλακά μόρια.

Ο ιατρογενής τραυματισμός του τενοντίου πετάλου του ώμου, που συμβαίνει κατά την ορθόδρομη ήλωση έχει προκαλέσει προβληματισμό. Στην παρούσα μελέτη, ανεξάρτητα από την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε (ορθόδρομη ή ανάστροφη), οι ασθενείς με πρόσφατα μεμονωμένα, τραυματικά και χωρίς επιπλοκές κατάγματα ανέκτησαν πλήρες εύρος ανώδυνης κίνησης των αρθρώσεων του σύστοιχου ώμου και του αγκώνα. Φαίνεται ότι α) μία μικρή τομή κατά μήκος των ινών του τενοντίου πετάλου, β) η αποφυγή περαιτέρω τραυματισμού του με αναίτιους χειρισμούς, γ) η μη γλυφανιζόμενη τεχνική και δ) η συρραφή του κατά το τέλος της επέμβασης, συμβάλλουν στο καλό κλινικό αποτέλεσμα.

Κάποιοι σύγχρονοι ήλοι προσφέρουν δυνατότητα συμπίεσης του κατάγματος διεγχειρητικά ώστε να επιταχυνθεί η πώρωση και να ελαχιστοποιηθεί η επίπτωση της μη πώρωσης. Αν και η δυνατότητα αυτή είναι ελκυστική, μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο σε ορισμένους τύπους καταγμάτων, χωρίς συντριβή (τύπος A κατά ΑΟ/ΟΤΑ). Επιπλέον, η εφαρμογή της συγκεκριμένης δυνατότητας επιβάλλει την χρήση φρεζών, κοχλιών και γλυφάνων, που όπως ήδη αναφέρθηκε μπορεί να επιφέρουν άλλα προβλήματα και επιπλοκές.

Ο νέος ήλος βραχιονίου αφαιρέθηκε χωρίς προβλήματα στις περιπτώσεις των σοβαρών επιπλοκών (μη πωρώσεις, κεντρική μετανάστευση, κακή τοποθέτηση) και σε μία περίπτωση πολυτραυματία ασθενούς, που υπεβλήθη σε αφαίρεση ενός ενδομυελικού ήλου από το μηριαίο και εξέφρασε την επιθυμία της αφαίρεσης του ήλου του βραχιονίου κατά τον ίδιο χειρουργικό χρόνο. Κανείς άλλος ασθενής δεν έχει αφαιρέσει τον ήλο του βραχιονίου.

Συμπερασματικά, η αποκατάσταση της ανατομικής συνέχειας του κατεαγός βραχιονίου με χειρουργικές τεχνικές ελάχιστης παρεμβατικότητας έχει σημαντικά πλεονεκτήματα αλλά απαιτεί βαθιά γνώση των μοναδικών ανατομικών και εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του βραχιονίου. Τα αποτελέσματα της κλινικής και εμβιομηχανικής συμπεριφοράς του νέου ήλου βραχιονίου “Garnavos” είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς φαίνεται ότι ο σχεδιασμός του

ήλου σε συνδυασμό με την ελάχιστη ιατρογενή παρέμβαση στα μαλακά μόρια, δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον για δυναμική, ασφαλή σταθεροποίηση, που διευκολύνει την πρώιμη κινητοποίηση και την ταχεία πώρωση του κατάγματος (25). Σε ασθενείς με επιπρόσθετες κακώσεις ή με εγκατεστημένη μη πώρωση θα απαιτηθεί τροποποίηση και εξατομίκευση του προγράμματος φυσικοθεραπείας και αποκατάστασης με στενή επίβλεψη και καθοδήγηση.

Η συνέχιση της έρευνας θα μας βοηθήσει να βελτιώσουμε ακόμα περισσότερο τις μεθόδους και θεραπευτικές τεχνικές για την καλύτερη αντιμετώπιση των κακώσεων και των συνεπειών τους, που πολλές φορές επηρεάζουν επί τα χείρω την ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Τα επόμενα βήματα για την καλύτερη αξιολόγηση τόσο του νέου ενδομυελικού ήλου όσο και των θεραπευτικών προσεγγίσεων που προτάθηκαν μέσα από την παρούσα μελέτη, είναι η διενέργεια εμπειριστατωμένων κλινικών μελετών σύγκρισης με άλλα υλικά και τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον ίδιο σκοπό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rose SH, Melton LJ, 3rd, Morrey BF, et al. Epidemiologic features of humeral fractures. *Clin Orthop Relat Res*1982 Aug(168):24-30.
2. Ekholm R, Adami J, Tidermark J, et al. Fractures of the shaft of the humerus. An epidemiological study of 401 fractures. *J Bone Joint Surg Br*2006 Nov;88(11):1469-73.
3. Sarmiento A, Kinman PB, Galvin EG, et al. Functional bracing of fractures of the shaft of the humerus. *J Bone Joint Surg Am*1977 Jul;59(5):596-601.
4. Zuckerman JD, Koval KJ. Fractures of the shaft of the humerus. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, et al, editor. *Rockwood and Greens' Fractures in Adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1025-1053.
5. Kuntscher G. *The Marrow Nailing Method*. Reprint of the Original edition of 1947.
6. Ring D, Chin K, Taghinia AH, Jupiter JB. Nonunion after functional brace treatment of diaphyseal humerus fractures. *J Trauma*2007 May;62(5):1157-1158.
7. Garnavos C. Intramedullary nailing for humeral shaft fractures: the misunderstood poor relative. *Curr Orthop*2001;15(1):68-75.
8. Garnavos C. Humeral nails: when to choose what and how to use. *Curr Orthop*2005;19:294-304.
9. Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br*2002 Nov;84(8):1093-1110.
10. Sarmiento A, Zagorski JB, Zych GA, et al. Functional bracing for the treatment of fractures of the humeral diaphysis. *J Bone Joint Surg Am*2000 Apr;82(4):478-486.
11. Albritton MJ, Barnes CJ, Basamania CJ, et al. Relationship of the axillary nerve to the proximal screws of a flexible humeral nail system: an anatomic study. *J Orthop Trauma*2003 Jul;17(6):411-414.
12. Blum J, Rommens PM. [Proximal interlocking of humeral intramedullary nails and risk of axillary nerve injury]. *Unfallchirurg*2002 Jan;105(1):9-13.
13. Blyth MJ, Macleod CM, Asante DK, et al. Iatrogenic nerve injury with the Russell-Taylor humeral nail. *Injury*2003 Mar;34(3):227-228.
14. Bono CM, Grossman MG, Hochwald N, et al. Radial and axillary nerves. Anatomic considerations for humeral fixation. *Clin Orthop Relat Res*2000 Apr(373):259-264.

15. Evans PD, Conboy VB, Evans EJ. The Seidel humeral locking nail: an anatomical study of the complications from locking screws. *Injury*1993 Mar;24(3):175-176.
16. Farragos AF, Schemitsch EH, McKee MD. Complications of intramedullary nailing for fractures of the humeral shaft: a review. *J Orthop Trauma*1999 May;13(4):258-267.
17. Lin J, Shen PW, Hou SM. Complications of locked nailing in humeral shaft fractures. *J Trauma*2003 May;54(5):943-949.
18. Remiger AR, Miclau T, Lindsey RW, et al. Segmental avascularity of the humeral diaphysis after reamed intramedullary nailing. *J Orthop Trauma*1997 May;11(4):308-311.
19. Rupp RE, Chrissos MG, Ebraheim NA. The risk of neurovascular injury with distal locking screws of humeral intramedullary nails. *Orthopedics*1996 Jul;19(7):593-595.
20. Lin J, Hou SM, Inoue N, et al. Anatomic considerations of locked humeral nailing. *Clin Orthop Relat Res*1999 Nov(368):247-254.
21. Logters TT, Wild M, Windolf J, et al. Axillary nerve palsy after retrograde humeral nailing: clinical confirmation of an anatomical fear. *Arch Orthop Trauma Surg*2008 Dec;128(12):1431-1435.
22. Prince EJ, Breien KM, Fehringer EV, et al. The relationship of proximal locking screws to the axillary nerve during antegrade humeral nail insertion of four commercially available implants. *J Orthop Trauma*2004 Oct;18(9):585-588.
23. Riemer BL, D'Ambrosia R. The risk of injury to the axillary nerve, artery, and vein from proximal locking screws of humeral intramedullary nails. *Orthopedics*1992 Jun;15(6):697-699.
24. Rowles DJ, McGrory JE. Percutaneous pinning of the proximal part of the humerus. An anatomic study. *J Bone Joint Surg Am*2001 Nov;83-A(11):1695-1699.
25. Garnavos C, Lasanianos N, Kanakaris NK, et al. A new modular nail for the diaphyseal fractures of the humerus. *Injury*2009 Jun;40(6):604-610.