

# RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος  
Menarini Hellas A.E.  
Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι  
Τ: 210 8316111, F.: 210 8317343  
www.menarini.gr



Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή  
έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο  
Εταιρειών GSK.  
© 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή  
δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

Λ. Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (92+22)mcg/DOSE BTx1 36,11 €  
Λ. Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (184+22)mcg/DOSE BTx1 39,15 €.

Το προϊόν χορηγείται με ιατρική συνταγή.

% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75%.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες και  
πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την  
ανεκτικότητα, συμβουλευτείτε την Περίληψη  
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, κατόπιν  
αιτήματος από την εταιρεία ή σκανάρετε στο  
QR code.



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες  
για ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

**ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ  
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ  
"THE HJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ -  
HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE "**



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "THE HJM -  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ  
40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ - ΕΤΑΙΡΙΕΣ 150 ΕΥΡΩ.**

**ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ  
ΣΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ: 210 8980461 - 697 2090020  
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ**

**e m a i l : m e d i c i n e @ v e g a c o m . g r**



# BILAZ®

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz® 20mg περιέχει 20 mg bilastine.<sup>1</sup>  
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz® 10mg περιέχει 10 mg bilastine.<sup>2</sup>  
Κάθε 4ml πόσιμου διαλύματος Bilaz® περιέχουν 10mg bilastine.<sup>3</sup>

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτωθι QR code ή κατόπιν αιτήματος στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Βιβλιογραφία: 1. SmPC Bilaz 20 mg δισκία, 2. SmPC Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, 3. SmPC Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα

- Bilaz 20 mg δισκία: Λ.Τ.: 6,42€
- Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα: Λ.Τ. (BTx10 tabs): 3,57€, Λ.Τ. (BTx20 tabs): 6,11€
- Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα: Λ.Τ.: 7,71€

Το Bilaz® 20 mg καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Τ.:210 8316111-13, F.:210 8317343, info@menarini.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

**Αναφέρετε**

**ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για

**ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

# thehjm

HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

## πέρα από το χαρτί

- Έγκυρη ενημέρωση και διαδικτυακά
- Νέες κυκλοφορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Ανακοινώσεις - Επικαιρότητα από το χώρο του φαρμάκου
- Γράψτε μας στα email :  
medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr  
Ανεπιθύμητες Ενέργειες  
Φαρμακευτικών Σκευασμάτων
- Έγκυρη ενημέρωση για τον χώρο της Υγείας και του Φαρμάκου

Γράψτε μας τη γνώμη σας

# ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



## Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

## Γαρυφαλλος Αλέξανδρος - Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,  
Ηράκλειο Κρήτης

## Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,  
Πάτρα

## Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Αθήνα

## Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology,  
Diabetology Nephrology, Vascular Disease and Clinical Chemistry,  
University of Tübingen, Germany

## Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,  
Θεσσαλονίκη

## Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief, Metabolism, Clinical and  
Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School,  
Cambridge, U.S.A.

## Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα

## Bakris George

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH  
Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago  
Medicine, Chicago, U.S.A.

## Μπούμπας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας, Ρευματολογίας, Ανοσολογίας Ιατρικής Σχολής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος  
ΚΕ.Σ.Υ. Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας, Αθήνα .

## Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Λάρισα

## Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology,  
Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle,  
United Kingdom

## Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University  
Hospital Basel, Switzerland

## Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

thehjm

# thehjm

**Hellenic Journal  
of Medicine**

**Ελληνική Ιατρική  
Επιθεώρηση**

## Τριμηνιαίο Ιατρικό Περιοδικό

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ - Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας,  
Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως - Φ.Ε.Κ. 546: 07/05/2003  
Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

**Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Εκδότης - Διευθυντής: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), [email:hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

**Εκδίδεται από την Εταιρία:**

**"VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."**

**Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Διεύθυνση Συντάξεως Έγλης:

Συντακτική Επιτροπή Πανεπιστημιακών Καθηγητών Ιατρικών Σχολών.

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74

**Founder - Owner - Publisher - Director: Dimitrios I. Gkrillas**

Founder - Owner - Chairman & CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

**Editorial Directors : Editorial Board of University Medical Schools Professors .**

[www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) - email: [chairman@vegacom.gr](mailto:chairman@vegacom.gr)

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

## ΣΥΝΤΑΞΗ ΥΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM

**Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού**

Ανθή Παναγιώτη Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: [adamopoulou@vegacom.gr](mailto:adamopoulou@vegacom.gr), Τηλ.: 210 8980461

**Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ**

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1Eurocent ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€,

Ιδρύματα - Εταιρείες 150€, Συνδρομές εξωτερικού 150€

Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": [www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2024 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία  
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών  
Getting Sponsors and Sponsorship  
Sponsorship Research  
# 1 Resource in Finding a Sponsor**



**FOR  
30 YEARS HE  
IS ALWAYS  
THE LEADER**

**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας Mr Dimitrios I. Gkrillas  
Ιδρυτής - Πρόεδρος Δ.Σ. Founder - Chairman**



Γλυφάδα - Χαλάνδρι. Τηλ.: 210 8980461  
Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74  
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks     

τ.142  
ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ  
2024

57	<b>Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Β΄</b> Σπ. Ντουράκης
58 – 71	<b>Αλκοολική Ηπατοπάθεια</b> Σπ. Ντουράκης
72 – 75	<b>Diet &amp; Nutrition: Sugary drinks and cancer risk</b> Michel de Lorgeril
76 – 85	<b>Συγκεντρωτικά στοιχεία Ε.Ο.Φ. για αναφορές στην Ελλάδα εικαζομένων ανεπιθύμητων ενεργειών εμβολίων έναντι της Covid-19 για το έτος 2022</b>
86	<b>Hospital Review: Ozempic. Wegovy to be tested as alcohol-related liver disease therapies</b>
87 – 89	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων &amp; Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση</b>
90 – 91	<b>Νεκρολογία: Μαριάννα Βαρδινογιάννη</b>
92 – 94	<b>Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου</b>
95	<b>Προσεχή Συνέδρια</b>

ν.142  
APRIL-JUNE  
2024

57	<b>Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 2, Prologue</b> Sp. Ntourakis
58 – 71	<b>Alcoholic Liver Disease</b> Sp. Ntourakis
72 – 75	<b>Diet &amp; Nutrition: Sugary drinks and cancer risk</b> Michel de Lorgeril
76 – 85	<b>Aggregate data of the National Organization for Medicines for reports in Greece of suspected adverse reactions of vaccines against COVID-19 for the year 2022</b>
86	<b>Hospital Review: Ozempic. Wegovy to be tested as alcohol-related liver disease therapies</b>
87 – 89	<b>Adverse Reactions To Drugs And Vaccines Pharmacovigilance - Drug Safety</b>
90 – 91	<b>Obituaries: Marianna Vrdinogianni</b>
92 – 94	<b>International Medicine Review</b>
95	<b>Upcoming Conferences</b>

CONTENTS

## Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Β'

**Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης**

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού  
Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών



**Σπ. Ντουράκης**

Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

**Τ**ο δεύτερο μέρος του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, το οποίο δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση thehjm, περιλαμβάνει άρθρο για την Αλκοολική Ηπατοπάθεια - Alcoholic Liver Disease (Εισαγωγή - Επιδημιολογία).

Στο πρώτο μέρος του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος το οποίο δημοσιεύτηκε στο προηγούμενο τεύχος του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση thehjm, η θεματολογία αφορούσε τη Σύγχρονη κλινική διάσταση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του Ήπατος.

Η χρήση της αιθυλικής αλκοόλης είναι συχνή στο σύγχρονο ενήλικο πληθυσμό (77% στην ηλικία 26-34 έτη), όπως και στην αρχαιότητα, ως χαλαρωτικό ("οίνος ευφραίνει καρδίαν ανθρώπου") και κοινωνικό μέσο. Επιπλέον, η περιορισμένη χρήση αιθυλικής αλκοόλης έχει ευεργετικές συνέπειες στο καρδιαγγειακό σύστημα, αφού προκαλεί αύξηση της HDL χοληστερίνης, λόγω δράσεως στο ήπαρ και μειωμένη πηκτικότητα του αίματος. Όμως, όταν η χρήση γίνεται κατάχρηση, τότε το αλκοόλ χάνει τις ευεργετικές του ιδιότητες και καταντά ασθένεια. Συνήθως απαιτείται χρόνια και υπερβολική λήψη αιθυλικής αλκοόλης, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς δεν είναι σωματικά εξαρτημένοι («αλκοολικοί»), αλλά κάνουν αυξημένη χρήση συχνά στα πλαίσια της καθημερινής κοινωνικής ζωής. Το αλκοόλ συσχετίζεται με προβλήματα σε όλα τα λειτουργικά συστήματα του ανθρώπου.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιλαμβάνει το φάσμα της μεταβολικής νόσου του ήπατος που εκτείνεται από την απλή λίπωση και την στεατοηπατίτιδα (βλάβη του ηπατοκυττάρου, φλεγμονή, περικυτταρική ίνωση- μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα-ΜΑΣΗ) μέχρι την κρυψιγενή κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, σε άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ προσβάλλει μεγάλο μέρος (20-40%) του πληθυσμού της γης. Η παθογένεια της νόσου συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ θεωρείται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου σε > 90% των περιπτώσεων.

Η δημοσίευση του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, στο περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση thehjm» περιέχει ανασκοπήσεις για την κλινική σημασία της μη-αλκοολικής στεατώσεως / στεατοηπατίτιδας, οι οποίες ελπίζουμε να φανούν χρήσιμες στους αναγνώστες, στη καθημερινή κλινική άσκηση της Ιατρικής φροντίδας.

**Σ.Π.Ντουράκης**  
**Καθηγητής Παθολογίας**  
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

## Αλκοολική Ηπατοπάθεια

**Β. Α. Σεβαστιανός<sup>1</sup>, Σ.Π. Ντουράκης<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Δ' Παθολογικό τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

<sup>2</sup> Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών



**Σπ. Ντουράκης**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηπατική νόσος ευθύνεται για περισσότερο από το 55% των θανάτων που προέρχονται από την κατάχρηση αλκοόλ, ενώ ο επιπολασμός της αλκοολικής νόσου του ήπατος (ΑΝΗ) συσχετίζεται στενά με την κατά κεφαλή κατανάλωση αλκοόλης. Η ΑΝΗ αντιπροσωπεύει ένα ευρύ φάσμα ιστολογικών μεταβολών που εκτείνονται από την απλή στεάτωση έως τις βαρύτερες μορφές ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένης της αλκοολικής ηπατίτιδας (ΑΗ), της κίρρωσης ή/ και της παράλληλης ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Αυτές οι αλλοιώσεις του ηπατικού παρεγχύματος δεν είναι απαραίτητο να αντανακλούν διακριτά στάδια εξέλιξης της ηπατικής νόσου, αλλά μάλλον αφορούν ένα συνεχές φάσμα ιστολογικών μεταβολών που δυνατόν να παρατηρείται ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή.

Το γεγονός ότι μόνο το 35% των ασθενών με βαριά κατάχρηση αλκοόλης αναπτύσσει προχωρημένα στάδια ηπατικής νόσου, μάλλον υποδηλώνει ότι στην παθογένεια της ΑΝΗ εμπλέκονται και μια σειρά άλλων παραγόντων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται το φύλο, η παχυσαρκία, τα πρότυπα κατανάλωσης οινοπνεύματος, διατροφικοί παράγοντες, μη-φυλοσύνδετοι γενετικοί παράγοντες και το κάπνισμα. Επίσης, η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επιδράσει συνεργιστικά με τους ιούς της ηπατίτιδας Β ή C ή/και τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και με διαταραχές όπως η αιμοχρωμάτωση. Η διάγνωση της ΑΝΗ βασίζεται σε ένα συνδυασμό ευρημάτων, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλης, τις κλινικές ενδείξεις συνυπάρχουσας ηπατικής βλάβης και την υποστήριξη της κλινικής υπόθεσης από αντίστοιχα ιστολογικά απεικονιστικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Το ωφέλιμο αποτέλεσμα της θεραπείας της ΑΗ με κορτικοειδή, εκδηλώνεται σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ή με πτωχή πρόγνωση σύμφωνα με τα διάφορα συστήματα βαθμολόγησης της βαρύτητας, ενώ το βλαπτικό αποτέλεσμα προέχει σε ασθενείς με ηπιότερη νόσο, καθώς υφίστανται αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν κορτικοειδή. Σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα που δεν μπορούν να λάβουν κορτικοειδή και σε αυτούς με εκδήλωση λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας ("ηπατονεφρικού συνδρόμου") συνιστάται η χορήγησή της πεντοξυφιλίνης.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** αλκοόλ, ηπατική νόσος, ηπατίτιδα, φυσική ιστορία, κλινική εικόνα, διάγνωση, θεραπεία

### Alcoholic Liver Disease

**V.A.Sevastianos<sup>1</sup>, S.P.Dourakis<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Fourth Department of Internal Medicine, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup> Second Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokratation" General Hospital, Athens, Greece

## ABSTRACT

Liver disease is responsible for more than 55% of deaths resulting from alcohol abuse, while the prevalence of alcoholic liver disease (ALD) is closely correlated with per capita alcohol consumption. ALD represents a wide range of histological changes ranging from simple steatosis to heavier forms of liver injury including alcoholic hepatitis (AH), cirrhosis and/or the parallel development of hepatocellular carcinoma (HCC). These alterations of the hepatic parenchyma do not necessarily reflect distinct stages of the liver disease progression, but rather a continuum relating histological changes that may be observed simultaneously in the same patient.

The fact that only 35% of patients with heavy alcohol abuse develop advanced stages of liver disease, suggests that in the pathogenesis of ALD are involved a number of other factors that include gender, obesity, drinking patterns, dietary factors, non-sex-linked genetic factors and smoking. Also, long-term drinking can affect synergistically the liver with hepatitis B or C and/or the human immunodeficiency virus, the non-alcoholic fatty liver disease and hepatic disorders such as hemochromatosis.

The diagnosis of ALD is based on a combination of findings, including the history of significant alcohol consumption, the clinical evidence of the concomitant liver injury and the support of the clinical case from the resultant histological, imaging and laboratory findings.

The beneficial effect of the AH treatment with corticosteroids, occurs in patients with encephalopathy or with poor prognosis based on the various grading and prognostic systems of gravity, while the harmful effect is prominent in patients with milder disease, as they manifests an increased risk of infections compared with those not receiving corticosteroids. In patients with alcoholic hepatitis that cannot take corticosteroids for various reasons and in those with the onset of functional renal failure ("hepatorenal syndrome") is recommended the use of pentoxifylline.

**KEYWORDS** alcohol, liver disease, hepatitis, natural history, clinical picture, diagnosis, treatment

## 1. Εισαγωγή

Ο άνθρωπος καταναλώνει αλκοολούχα ποτά τουλάχιστον από την νεολιθική περίοδο. Για περισσότερο από 10.000 χρόνια ποτά που υπέστησαν αλκοολική ζύμωση (με συγκέντρωση αλκοόλης μικρότερη από 16%) αποτέλεσαν για τον δυτικό πολιτισμό πηγή απόδοσης υγρών και ενέργειας, ιδιαίτερα τις περιόδους εκείνες όπου η λήψη ύδατος ήταν μη ασφαλής, ενώ οι πρακτικές βρασμού του για παρασκευή αφεψημάτων δεν είχαν ακόμη επικρατήσει. Όμως, η νοσηρότητα από την χρήση ή την κατάχρηση αλκοόλ αυξήθηκε κατακόρυφα όταν έτυχε ευρείας αποδοχής στην Ευρώπη η απόσταξη κρασιού για παραγωγή οινοπνευματωδών ποτών, γύρω στον δέκατο έκτο αιώνα μΧ<sup>(1)</sup>.

Η αλκοολική νόσος του ήπατος (ΑΝΗ) αντιπροσωπεύει την παλαιότερη μορφή βλάβης του ήπατος που είναι γνωστή για το ανθρώπινο είδος<sup>(2)</sup>. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αλλοιώσεων του ηπατικού παρεγχύματος που εκτείνονται από την απλή στεάτωση στην βαριά κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ενώ η κατάχρηση αλκοόλης αποτελεί υποβαθρο σημαντικής νοσολογίας και από άλλα όργανα ή συστήματα που συχνά συνυπάρχει στον ίδιο ασθενή<sup>(1,3)</sup>. Σήμερα η

τοξικότητα από το αλκοόλ κατατάσσεται ως το τρίτο συχνότερο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας από έναν δυνητικά αποτρέψιμο και κοινωνικά αποδεκτό βλαπτικό παράγοντα. Ευθύνεται για το 3,8% των θανάτων παγκοσμίως και το 4,6% των περιπτώσεων αναπηρίας προσαρμοσμένων στα έτη ζωής (DALYs)<sup>(4)</sup>. Πρόσφατα δεδομένα από το κέντρο ελέγχου λοιμώξεων και πρόληψης των ΗΠΑ (CDC), αναδεικνύουν ότι 80.000 Αμερικανοί έχασαν την ζωή τους μεταξύ 2001 και 2005 ως αποτέλεσμα της κατάχρησης αλκοόλ. Είναι ενδιαφέρον, ότι αυτοί οι θάνατοι και οι μη θανατηφόρες νοσηρές επιπτώσεις της κατανάλωσης απομύζησαν σημαντικούς πόρους από την αμερικανική οικονομία, δηλαδή περισσότερα από 257 εκατομμύρια δολάρια το 2006, δεδομένο ιδιαίτερα σημαντικό στις μέρες μας<sup>(1)</sup>.

Έτσι λοιπόν, με βάση το γεγονός ότι η νόσος του ήπατος και άλλα προβλήματα που σχετίζονται με την κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν εξ' ολοκλήρου συνέπειες της ανθρώπινης συμπεριφοράς, κάθε παρέμβαση με στόχο την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση γύρω από τη φύση και τους κινδύνους της κατάχρησης είναι επιβεβλημένη, ευεργετική και μπορεί

να αποδώσει σημαντικά επιστημονικά και κοινωνικά οφέλη.

## 2. Επιδημιολογία

Ο αληθής επιπολασμός της ANH είναι δύσκολο να εκτιμηθεί στον γενικό πληθυσμό. Πρόσφατα, με την χρήση της ελαστογραφίας ήπατος ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου, το αλκοόλ αναδείχθηκε ως υποκείμενο αίτιο για το ένα τρίτο των περιπτώσεων προχωρημένης ηπατικής ίνωσης στο γενικό πληθυσμό<sup>(5)</sup>.

Φαίνεται, ότι η ηπατική νόσος ευθύνεται για περισσότερο από το 55% των θανάτων που προέρχονται από την κατάχρηση αλκοόλ, ενώ ο επιπολασμός της ANH συσχετίζεται στενά με την κατά κεφαλή κατανάλωση αλκοόλης<sup>(1)</sup>. Εκτιμάται ότι για κάθε 1 Lit αύξησης της κατά κεφαλήν κατανάλωσης, αυξάνεται κατά 14% η συχνότητα εμφάνισης κίρρωσης στους άνδρες και κατά 8% στις γυναίκες<sup>(6)</sup>.

Ο μεγαλύτερος επιπολασμός αλκοολικής νόσου του ήπατος στην Ευρώπη καταγράφεται στο Ηνωμένο Βασίλειο και σε χώρες της ανατολικής και νότιας Ευρώπης. Πιο συγκεκριμένα, στις μισές Ευρωπαϊκές χώρες συμπεριλαμβανομένης της Αυστρίας, Γαλλίας, Γερμανίας, Ιταλίας, Πορτογαλίας και Ισπανίας, όπως επίσης και σε δύο χώρες της ανατολικής Ευρώπης (Ρουμανία και Ουγγαρία) παρατηρήθηκε μια κατακόρυφη μείωση της θνητότητας από αλκοολική κίρρωση τα τελευταία χρόνια. Αντιθέτως, σε δυτικές ευρωπαϊκές χώρες όπως η Φιλανδία, Ιρλανδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και στο μεγαλύτερο μέρος των ανατολικών Ευρωπαϊκών χωρών συμπεριλαμβανομένης της Εσθονίας, της Πολωνίας και της Ρωσίας, τα ποσοστά θνητότητας από κίρρωση ακολουθούν μια συνεχή αυξητική τάση, γεγονός που συμπαρασύρει και το ποσοστό των ασθενών που απαιτούν νοσοκομειακή φροντίδα. Είναι ενδιαφέρον, ότι οι μεγαλύτερες διαφορές στην κατανάλωση μεταξύ των χωρών αυτών, είναι περισσότερο έκδηλες στις ηλικίες πάνω από τα 45 χρόνια, ενώ η επίπτωση εμφανίζεται δύο με τρεις φορές συχνότερα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες<sup>(4, 7)</sup>. Όμως, σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε 13.000 Δανούς οι γυναίκες εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης σε σύγκριση με τους άντρες για μια δεδομένη κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης<sup>(8)</sup>.

Όμως, τα δημοσιευμένα επιδημιολογικά στοιχεία της αλκοολικής νόσου στην Ευρώπη μάλλον υποεκτιμούν το πραγματικό μέγεθος του προβλήματος. Δεδομένα από το Ευρωπαϊκό αρχείο καταγραφής μεταμοσχεύσεων ήπατος καταδεικνύουν ότι ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων λόγω αλκοολικής νόσου παρουσιάζει σήμερα αυξητική τάση. Παράλληλα, η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί τη δεύτερη αιτία για μεταμόσχευση ήπατος και αφορά το ένα τρίτο των περιπτώσεων κίρρωσης που οδηγούνται σε μεταμόσχευση στην Ευρωπαϊκή ήπειρο<sup>(9)</sup>.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της ANH και στην θνητότητα που σχετίζεται με αυτή μεταξύ των διαφόρων εθνολογικών ομάδων. Χώρες με μεγάλες μουσουλμανικές κοινότητες εμφανίζουν τα χαμηλότερα ποσοστά κατανάλωσης αλκοόλ και ANH. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η κατανάλωση αλκοόλ ανά κάτοικο είναι 7,5 έως 9,9 λίτρα ανά άτομο το χρόνο και η ANH εμφανίζει ενδιάμεσο επιπολασμό μεταξύ αυτού που παρατηρείται στις χώρες με τα χαμηλότερα και αυτών με τα υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης<sup>(1)</sup>. Επιπροσθέτως, το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας από αλκοολική κίρρωση έχει καταγραφεί μεταξύ των λευκών ισπανόφωνων και ακολουθείται από τους μαύρους μη-ισπανόφωνους, λευκούς μη-ισπανόφωνους και τους ισπανόφωνους μαύρους. Στις γυναίκες, η αντιστοιχία κλιμακώνεται με το μεγαλύτερο ποσοστό στις μαύρες μη-ισπανόφωνες και στη συνέχεια στις λευκές ισπανόφωνες, λευκές μη-ισπανόφωνες και τέλος μαύρες ισπανόφωνες<sup>(10)</sup>. Αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν διαφορές στην κατανάλωση αλκοόλ μεταξύ διαφορετικών εθνολογικών ή κοινωνικών ομάδων<sup>(11)</sup>, παραμένει ασαφές εάν οι διαφορές στο ποσοστό της αλκοολικής κίρρωσης και της ANH που καταγράφονται, οφείλονται σε γενετικές ιδιαιτερότητες, διαφορές στην ποσότητα και στο είδος της αλκοόλης που καταναλώνεται ή σε ιδιομορφίες της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και προβασιμότητας στις ιατρικές υπηρεσίες κάθε χώρας.

Παρά την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλης και της εμφάνισης νόσου του ήπατος, βαριά αλκοολική ηπατοπάθεια αναπτύσσεται μόνο σε μια μικρή μειονότητα των ασθενών με σοβαρή κατάχρηση. Στη μελέτη Διόνυσος η πιθανότητα ηπατοξικότητας από το αλκοόλ ήταν σημαντική με καταναλώσεις που υπερέβαιναν τα 30 gr την ημέρα, ενώ τα άτομα που κατανάλωναν περισσότερο από 120 gr εμφάνισαν με μεγαλύτερη συχνότητα κίρρωση. Όμως, μόνο το 2,2% των ατόμων υψηλού κινδύνου εμφάνισαν κίρρωση ήπατος σε αυτή τη μελέτη<sup>(12)</sup>, γεγονός που υπογραμμίζει τις ιδιосуγκρασιακές ή άλλες διαφορές δεκτικότητας στην αιθυλική αλκοόλη που πιθανότατα υπάρχουν. Από τη άλλη πλευρά, η θνητότητα από κίρρωση του ήπατος στη Γαλλία μεταξύ των ετών 1925 και 1964 εκτιμάται ότι ήταν 14 ανά 100.000 άτομα που κατανάλωναν λιγότερο από 80 gr αλκοόλ την ημέρα και 357 ανά 100.000 άτομα μεταξύ αυτών έπιναν περισσότερο από 160 gr την ημέρα. Φαίνεται λοιπόν, ότι αυτοί που καταναλώνουν μεταξύ 80 και 160 gr αλκοόλ την ημέρα παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης προϊούσας νόσου του ήπατος συμπεριλαμβανομένης της αλκοολικής ηπατίτιδας και κίρρωσης<sup>(1,13)</sup>. Όμως, σε μια πιο πρόσφατη μετανάλυση διαπιστώθηκε αυξημένη πιθανότητα απώλειας της ζωής από κίρρωση ήπατος και μεταξύ ανδρών γυναικών που κατανάλωναν από 12 έως 24 gr αλκοόλης την ημέρα<sup>(14)</sup>.

Ως εκ τούτου, καταδεικνύεται ότι μάλλον υπάρχει ένα κατώτερο όριο στην κατανάλωση αλκοόλης, πέρα από το οποίο ο κίνδυνος ανάπτυξης και εξέλιξης της ηπατικής νόσου είναι σημαντικός<sup>(14)</sup>. Το κατώφλι αυτό μάλλον είναι πολύ χαμηλό και ίσως δύσκολο να τεκμηριωθεί λόγω των περιορισμών που υφίστανται η καταγραφή μικρών καταναλώσεων, κάτω από 10-12 gr αλκοόλης την ημέρα, στον γενικό πληθυσμό<sup>(4)</sup>, ενώ παράλληλα άγνωστες παραμένουν ακόμη οι επιπτώσεις της άμετρης ευκαιριακής κατανάλωσης οινοπνεύματος (binge drinking, κατανάλωση πέντε ή περισσότερων ποτών για τους άνδρες και τεσσάρων ή περισσότερων για τις γυναίκες)<sup>(15)</sup>.

### 3. Φυσική ιστορία της αλκοολικής νόσου του ήπατος και παράγοντες κινδύνου

Η ANH αντιπροσωπεύει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που εκτείνονται από την απλή στεάτωση έως τις βαρύτερες μορφές ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένης της αλκοολικής ηπατίτιδας (AH), της κίρρωσης ή/και της παράλληλης ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HKK)<sup>(16)</sup>. Αυτές οι αλλοιώσεις του ηπατικού παρεγχύματος δεν είναι απαραίτητο να αντανakλούν διακριτά στάδια εξέλιξης της ηπατικής νόσου, αλλά μάλλον αφορούν ένα συνεχές φάσμα μεταβολών που δυνατόν να παρατηρείται ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή (Εικόνα 1)<sup>(17)</sup>. Μάλιστα, τα προχωρημένα στάδια εξέλιξης της ηπατικής νόσου έχουν συσχετιστεί με την παρουσία πιο ειδικών ιστολογικών ευρημάτων συμπεριλαμβανομένων των σωματιδίων Mallory, των μεγαμιτοχονδρίων ή της περιφλεβικής και περικολποειδικής ίνωσης<sup>(18)</sup>.

Το λιπώδες ήπαρ αποτελεί μια πρώιμη απόκριση του οργάνου στην κατανάλωση αλκοόλ που παρατηρείται σε περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων βαριάς κατάχρησης με παρουσία ήπιας στεάτωσης των ηπατοκυττάρων της ζώνης 3 (περιφλεβικής). Μπορεί επίσης να επηρεαστεί η ζώνη 2 ή ακόμα και η ζώνη 1 (περιπυλαία) επί σημαντικότερης ηπατικής βλάβης. Είναι ενδιαφέρον ότι μόνο το ένα τρίτο των ατόμων με βαριά κατάχρηση αναπτύξουν τις πιο σοβαρές μορφές της ANH, όπως η προχωρημένη ίνωση και κίρρωση. Σε ασθενείς με υποκείμενη ANH και βαριά κατανάλωση αλκοόλ δυνατόν να παρατηρηθούν σε κλινικό επίπεδο, επαναλαμβανόμενα επεισόδια αλκοολικής ηπατίτιδας (AH) που μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης ή/και ηπατικής ανεπάρκειας με υψηλά ποσοστά βραχυπρόθεσμης θνητότητας<sup>(16)</sup>.

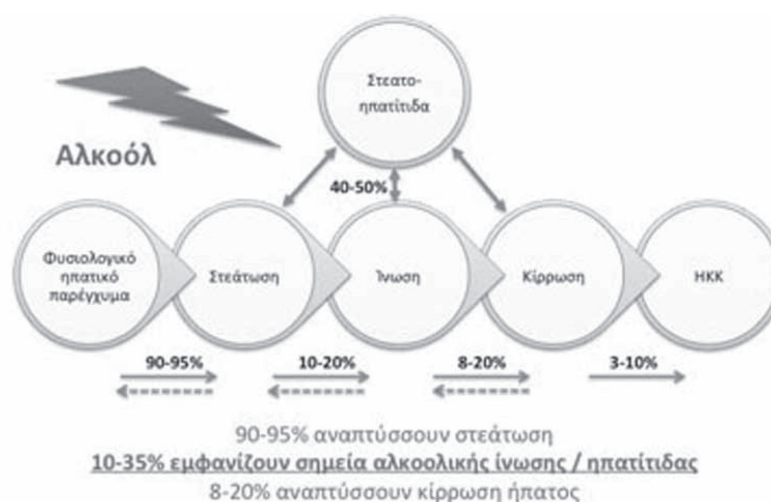
Το γεγονός ότι μόνο το 35% των ασθενών με βαριά κατάχρηση αλκοόλης αναπτύσσει προχωρημένα στάδια ηπατικής νόσου, μάλλον υποδηλώνει ότι στην παθογένεια της ANH εμπλέκονται και μια σειρά άλλων παραγόντων (Εικόνα 2)<sup>(16)</sup>. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν ταυτοποιηθεί και

σε αυτούς περιλαμβάνονται το φύλο, η παχυσαρκία, τα πρότυπα κατανάλωσης οινοπνεύματος, διαιτητικοί παράγοντες, μη-φυλοσύνδετοι γενετικοί παράγοντες και το κάπνισμα. Το θήλυ φύλο αποτελεί έναν από τους καλά τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ANH, γεγονός που αποδίδεται στα χαμηλότερα επίπεδα της αλκοολικής αφυδρονάσης στο γαστρικό υγρό, στο υψηλότερο ποσοστό του σωματικού λίπους και την παρουσία των οιστρογόνων που χαρακτηρίζουν το γυναικείο φύλο. Η παχυσαρκία αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό παράγοντα που επιταχύνει την εξέλιξη της ίνωσης και την ανάπτυξη της κίρρωσης. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι οι συνεργιστικές επιδράσεις της παχυσαρκίας και της κατάχρησης αλκοόλ περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την απόκριση του ενδοπλασματικού δικτύου στο στρες, την τύπου I ενεργοποίηση των μακροφάγων και την αντίσταση στην αδιπονεκτίνη(3, 16, 19, 20).

Καθημερινή ή σχεδόν καθημερινή βαριά κατανάλωση που ξεκινά από τη νεαρή ηλικία, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών μορφών ANH σε σύγκριση με την επεισοδιακή ή ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση. Μια σειρά γενετικών παραγόντων φαίνεται να επηρεάζουν την εξέλιξη της ANH, αλλά επί του παρόντος λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα στην βιβλιογραφία. Μεταβολές στα γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα, κυτταροτοκίνες, άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και ένζυμα που μεταβολίζουν την αλκοόλη ίσως παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια<sup>(20)</sup>. Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μεταβολές στον πολυμορφισμό του TNFα-238A<sup>(21)</sup> και στην πρωτεΐνη PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)<sup>(22)</sup> μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη αλκοολικής κίρρωσης σε λευκούς ασθενείς που κάνουν κατάχρηση, αλλά τα δεδομένα αυτά απαιτούν μεγαλύτερη βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

Επίσης, η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επιδράσει συνεργιστικά με τους ιούς της ηπατίτιδας Β ή C ή/και τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και με διαταραχές όπως η αμοιχωμάτωση που επιταχύνουν εξέλιξη της ηπατικής νόσου σε πιο προχωρημένα στάδια, πιθανότατα μέσω πολλαπλών μηχανισμών<sup>(16, 23)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ηπατίτιδα C που καταναλώνουν περισσότερο από 30-50 gr αλκοόλ την ημέρα αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής ίνωσης κατά 4 φορές, ενώ αυτοί που καταναλώνουν υπερβολικά αλκοόλ εμφανίζουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης<sup>(4)</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η παρουσία σιδήρου σε παρασκευασμα βιοψίας ήπατος έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ίνωσης στην ANH, αλλά και με αυξημένη θνητότητα επί αλκοολικής κίρρωσης. Αυξημένα επίπεδα σιδήρου στον ορό δεν είναι ασυνήθη σε ασθενείς με ANH σε σύγκριση με αλκοολικούς



Εικόνα 1. Φυσική ιστορία της αλκοολικής νόσου του ήπατος(12, 22, 25, 28, 37).

- Κατανάλωση:
  - Άνδρες > 60-80 gr/d
  - Γυναίκες > 20 gr/d
- Καθημερινή χρήση
- Αλκοόλ εκτός των γευμάτων
- Όχι κρασί
- Γυναικείο φύλο
- Φυλή
- Αυξημένο σωματικό βάρος
- Συνυπάρχουσα ηπατίτιδα C
- Γενετικοί παράγοντες

Gene	Existing evidence
<b>Genes involved in alcohol metabolism</b>	
ADH1B	Conflicting results for all variants; data from meta-analysis suggest no association with ALD
ADH1C	
CYP2E1	
CYP1A1	
ALDH2	
<b>Genes related to oxidative stress</b>	
GGT1	Mostly negative studies; positive associations challenged by failure to replicate in subsequent studies; MBO2 variant may be associated with hepatocellular carcinoma (to be confirmed independently)
GGT1	
GGT1	
MBO2	
MIF	
<b>Genes involved in immune reactions</b>	
TNF $\alpha$	All conflicting or yet unconfirmed except for TNF $\alpha$ -238A allele which was found to be associated with ALD in several independent studies and by meta-analysis, and CD14 variant which was linked to ALD in three studies
Interleukin (IL) 10	
E-1F polymorph	
E-10	
CD14 receptor	
<b>Genes coding for fibrosis-associated factors</b>	
TGF $\beta$ 1	No association in sufficiently powered genetic case-control studies
SMO2	
<b>Genes involved in the modulation of steatosis</b>	
PPARG $\gamma$	As yet unconfirmed single studies of PPARG $\gamma$ and MBO2 variants with low sample sizes showing significant association with ALD; ApolI with conflicting data from two very small studies
MBO2	
ApolI	
MBO2	
<b>Genes coding for fibrosis-associated factors</b>	
MBO2	Single study showing association of MBO2 variant -84 located with fibrosis; MBO2 and MBO2M negative
MBO2M	

Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αλκοολικής κίρρωσης(22)

χωρίς υποκείμενη ηπατική νόσο. Ωστόσο, ενώ υπάρχουν μελέτες που έχουν περιγράψει συσχέτιση της ηπατικής νόσου με τη μετάλλαξη H63D, δεν υπάρχει αντίστοιχη σαφής συσχέτιση με τις μεταλλάξεις του γονιδίου C282Y HFE. Βεβαίως, αλκοόλ και σίδηρος μπορούν να δράσουν συνεργιστικά στην παραγωγή οξειδωτικού στρες και έτσι να επιταχύνουν την προοδευτική βλάβη του ήπατος<sup>(24)</sup>.

#### 4. Διάγνωση της ANH

Η διάγνωση της ANH βασίζεται σε ένα συνδυασμό ευρημάτων, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλης, τις κλινικές ενδείξεις συνυπάρχουσας ηπατικής βλάβης και την υποστήριξη της κλινικής υπόθεσης από αντίστοιχα ιστολογικά απεικονιστικά και εργαστηριακά ευρήματα. Η άρνηση κατάχρησης αλκοόλης είναι συνήθης από την πλευρά του ασθενή και χαρακτηρίζει την κλινική σημειολογία της κατάχρησης, ενώ συχνά οι ιατροί υποεκτιμούν

το πρόβλημα με αποτέλεσμα συχνά να αποκαλύπτεται αυτό από τις συνέπειες και τις επιπλοκές του<sup>(25)</sup>.

Τόσο τα κλινικά ευρήματα όσο και οι εργαστηριακές ενδείξεις ANH μπορεί να είναι μη διαγνωστικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ήπια ANH ή στα αρχικά στάδια της αλκοολικής κίρρωσης. Ως εκ τούτου, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να είναι ευαίσθητοποιημένος στην ανίχνευση της ANH καταφεύγοντας στην αναζήτηση συγκεκριμένων πληροφοριών από τα άλλα μέλη της οικογένειας ή ακόμη και σε ερωτηματολόγια που σε συνδυασμό με τις εργαστηριακές ενδείξεις μπορούν να υποστηρίξουν την κλινική υποψία.

#### 4.1 Κλινική εικόνα

Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης στους ασθενείς με ANH ποικίλουν σημαντικά και εμφανίζουν χαμηλή ευαισθησία, ακόμα και στην ανίχνευση προχωρημένης ANH ή κίρρωσης. Όμως, αν και συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα παρα-

τηρούνται συχνότερα μεταξύ των ατόμων με ANH, όπως η διόγκωση της παρωτίδας, η ρίκνωση της παλαμιαίας απονεύρωσης και σημεία θηλεοποίησης του άρρενος, εντούτοις και αυτά δεν είναι ειδικά<sup>(3)</sup>. Από την άλλη πλευρά, η διαπίστωση εκδηλώσεων όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, το επίφλεβο στην πρόσθια επιφάνεια του κοιλιακού τοιχώματος, ο ασκίτης, οι αραχνοειδείς σπίλοι και το αίσθημα καταβολής, αδυναμίας συνηγορούν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες στον αυξημένο κίνδυνο απώλειας της ζωής μέσα στο προσεχές έτος<sup>(26)</sup>.

Η αλκοολική ηπατίτιδα εκδηλώνεται κλινικώς με ανορεξία, πυρετό και ίκτερο. Στην αντικειμενική εξέταση, διαπιστώνεται ευαίσθητη ηπατομεγαλία (οφείλεται σε εναπόθεση λίπους και πρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα)<sup>(27)</sup>, με σχετικώς μικρή διόγκωση του σπληνός (το αντίθετο συμβαίνει στις μεθηπατιτιδικές κιρρώσεις), ασκίτης και απώλεια μυϊκής μάζας, κυρίως κεντρομελικώς. Μπορεί να συνυπάρχουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια λειτουργικού τύπου ("Ηπατονεφρικό σύνδρομο")<sup>(28)</sup>. Στο δεξιό υποχόνδριο ακούγεται συχνά (50%) φύσημα (υποδηλώνει την αυξημένη ηπατική αρτηριακή αιμάτωση). Μάλιστα, σε μια μελέτη αναφοράς 101 ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα, φύσημα καταγράφηκε στο 58% των περιπτώσεων<sup>(29)</sup>. Ο πυρετός<sup>(38,5 0C)</sup> αποδίδεται στο νόσημα, αφού όμως αποκλεισθεί η παρουσία λοίμωξης που συχνά συνυπάρχει<sup>(28)</sup>. Η κλινική εικόνα της αλκοολικής ηπατίτιδας μιμείται οξεία χολοκυστίτιδα με πυρετό, ίκτερο και λευκοκυττάρωση που προστίθενται στην προϋπάρχουσα ηπατομεγαλία<sup>(25)</sup>.

Η ταυτόχρονη παρουσία πυρετού και λεμφοκυττάρωσης εύκολα μπορεί να παρασύρει τον κλινικό προς την κατεύθυνση του σηπτικού συνδρόμου, ιδιαίτερα εάν το ιστορικό του ασθενούς είναι ασαφές. Από την άλλη πλευρά, η υποθρεψία και οι συνοσηρότητες που συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή με προχωρημένη ηπατική νόσο, προδιαθέτουν για ανάπτυξη λοιμώξεων και επιβάλλουν τουλάχιστον την μέριμνα για λήψη καλλιεργειών (αίματος και ούρων), τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος ή/και αξιολόγησης του ασκίτικου υγρού εάν υπάρχει<sup>(30)</sup>.

Επιπροσθέτως, συχνά μπορεί να παρατηρηθεί χολόσταση, ενδοηπατική αγνώστου αιτιολογίας και εξωηπατική λόγω απόφραξης του κατωτέρου τριτημορίου του χοληδόχου πόρου από ίνωση της συνοδού χρόνιας παγκρεατίτιδας<sup>(25)</sup>. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή δεδομένου ότι η διενέργεια ενδοσκοπικής παλινδρομής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP), σε αυτές τις περιπτώσεις, ενέχει τον κίνδυνο της βαριάς νεκρωτικής παγκρεατίτιδας και δεν πρέπει να πραγματοποιείται για αμιγώς διαγνωστικούς λόγους<sup>(30)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κλινικός ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν του ότι η ANH συχνά

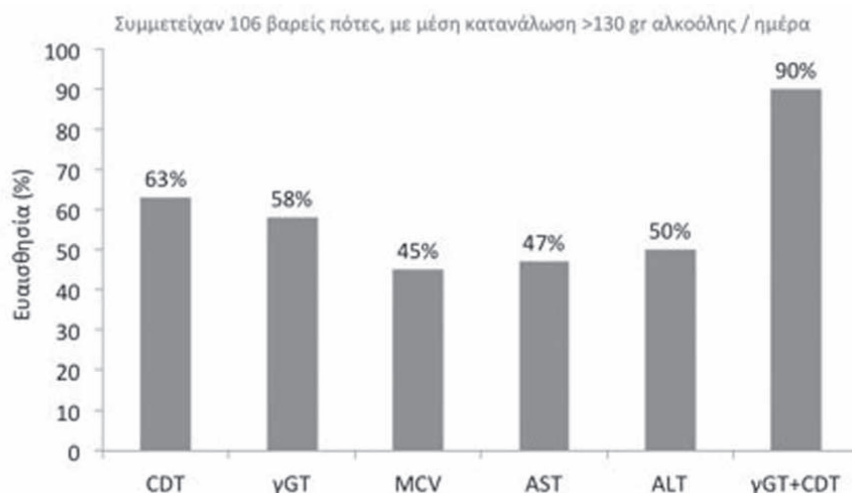
συνυπάρχει με εκδηλώσεις από άλλα όργανα ή συστήματα συμπεριλαμβανομένης της υποθρεψίας και απώλειας μυϊκής μάζας, της αλκοολικής καρδιομυοπάθειας, της παγκρεατικής δυσλειτουργίας και της νευροτοξικότητας από την κατάχρηση αλκοόλης<sup>(3)</sup>.

## 4.2 Εργαστηριακά ευρήματα

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συγκεκριμένος βιολογικός δείκτης που να αναδεικνύει με ασφάλεια το αλκοόλ ως το υποκείμενο αίτιο ηπατικής βλάβης. Διάφοροι εργαστηριακοί παράμετροι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν συσχετιστεί με την χρόνια κατανάλωση αλκοόλ και την αλκοολική βλάβη του ήπατος. Πράγματι, η ευαισθησία της διασυλικής τρανσφερίνης (CDT carbohydrate deficient transferrin) και της γGT για την ανίχνευση κατανάλωσης αλκοόλ μεγαλύτερης από 50gr την ημέρα είναι 69% και 73% αντίστοιχα, σημαντικά υψηλότερη από αυτή της AST (50%), ALT (35%) και του MCV (52%)<sup>(31)</sup>, ενώ ο συνδυασμός της γGT και της CDT εμφανίζει πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία που αγγίζει το 90% (Εικόνα 3)<sup>(32)</sup>.

Η γGT είναι συνήθως υψηλότερη στους ασθενείς με ANH σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από άλλα ηπατικά νοσήματα. Δεδομένου του χαμηλού κόστους προσδιορισμού της, παραμένει η εργαστηριακή εξέταση που χρησιμοποιείται συχνότερα στην κλινική πράξη. Όμως, το 1/3 των ατόμων που κάνουν βαριά κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης έχουν φυσιολογικές τιμές γGT στον όρο ακόμη και σε περιπτώσεις υπερβολικής κατανάλωσης<sup>(33)</sup>. Επιπροσθέτως, η δραστηριότητα της γGT στον ορό χάνει την ευαισθησία της για το αλκοόλ σε πιο προχωρημένη ηπατική νόσο διότι η δραστηριότητα της ανευρίσκεται συχνά αυξημένη σε ασθενείς με εκτεταμένη ίνωση ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτιολογία. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η γGT στον ορό επηρεάζεται όχι μόνο από την ποσότητα του αλκοόλ που καταναλώνεται, αλλά και από το δείκτη μάζας σώματος και το φύλο<sup>(34)</sup>. Χαμηλότερα επίπεδα της γGT <100 IU/L ή ο λόγος της ολικής χολερυθρίνης/ γGT >1 έχουν προταθεί ως προγνωστικοί δείκτες αυξημένης θνητότητας εντός του επομένου έτους, σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση<sup>(35)</sup>. Επίσης, οι άμεσοι μεταβολίτες του αλκοόλ έχουν χρησιμοποιηθεί και μελετώνται σαν βιολογικοί δείκτες της κατάχρησης, όπως ο προσδιορισμός του εθύλ-γλυκουρονιδίου (EtG) που παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα, 92% και 91% αντίστοιχα<sup>(36)</sup>.

Η αλκοολική ηπατίτιδα εργαστηριακώς, χαρακτηρίζεται από αύξηση των αμινοτρανσφερασών (τρανσαμινασών) μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (>2ΧΑΦΤ). Όμως παραμένουν πάντοτε < 300 U/L, με το λόγο της AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή οξαλοξική τρανσαμινάση-SGOT) προς την ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση



Εικόνα 3. Ευαισθησία των βιοχημικών δεικτών στην ανίχνευση της βαριάς κατάχρησης αλκοόλης(32).

ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση SGPT) χαρακτηριστικώς > 2 σε περισσότερο από το 70% των περιπτώσεων<sup>(25, 28, 36, 37)</sup>. Οι χαρακτηριστικές τιμές αποδίδονται σε ανεπάρκεια της πυριδοξίνης (βιταμίνης 6) που αποτελεί συνένζυμο για την ενζυμική δραστηριότητα της ALT και σε αύξηση της μιτοχονδριακής AST.

Τιμές ALT > 500U/L αποκλείουν την διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας. Υψηλότερες τιμές πρέπει να εγείρουν τη υποψία ταυτόχρονης με την κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης ιογενούς, ισχαιμικής ή φαρμακευτικής (πχ από λήψη μεγάλης σχετικώς ποσότητας παρακεταμόλης) ηπατίτιδας. Προσοχή χρειάζεται σε αυξήσεις των τρανσαμινάσων εξωηπατικής προέλευσης (ραβδομύωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά).

Συνυπάρχουν αύξηση της IgA, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση (μπορεί και σε επίπεδα λευκαμοειδούς αντίδρασης: >40.000/mm<sup>3</sup>), αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein -CRP), και υπερχολερυθριναιμία (>5 mg/ dl) καθ'υπεροχήν αμέσου τύπου που αυξάνει περισσότερο σε συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή αιμολυτικής αναιμίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η γ-GT ανευρίσκεται συχνά (70%) ιδιαίτερα αυξημένη, λόγω ενεργοποίησής της. Επίσης, παρατηρείται μακροκυττάρωση (MCV>100fl) που οφείλεται σε έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος, τοξικότητα του αλκοόλ στα ωριμάζοντα ερυθρά αιμοσφαίρια ή/και διαταραχή των λιπιδίων στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθρά "σαν σπιρούνια"-spur-cell). Συχνά παρατηρείται θρομβοπενία που οφείλεται σε καταστολή του μυελού λόγω τοξικότητας της αιθυλικής αλκοόλης ή σε παγίδευση των αιμοπεταλίων στη σπληνική δεξαμενή λόγω πυλαίας υπέρτασης και σπληνομεγαλίας (υπερσπληνισμός). Μπορεί να συνυπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω ηπατικής ανε-

πάρκειας που δε διορθώνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K. Επίσης, συχνά συνυπάρχουν υπερουριχαιμία (σε βαρεία ηπατική ανεπάρκεια διαπιστώνεται υπο-ουριχαιμία) και υποκαλιαιμία πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (εμετοί, αλλά κυρίως τοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης στα ουροφόρα σωληνάκια). Η φερριτίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής και συσχετίζεται με την ίνωση<sup>(25, 28, 37)</sup>. Οι τιμές της φερριτίνης στον ορό ομαλοποιούνται μετά από μερικούς μήνες αποχής από το αλκοόλ και βελτίωσης της φλεγμονώδους δραστηριότητας στο ήπαρ<sup>(38)</sup>. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου και της αύξησης της CRP. Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες. Αυτοαντισώματα (αντιπυρηνικά και έναντι λείων μυϊκών ινών) διαπιστώνονται συχνά σε χαμηλούς τίτλους (<1/160), χωρίς να συνοδεύονται από σημαντική αύξηση των γ-σφαιρίνων. Εάν διαπιστωθούν μεγαλύτεροι τίτλοι ή υπεργαμμασφαιριναιμία, η ιστολογική εξέταση είναι επιβεβλημένη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης και τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας αυτοάνοσης ηπατοπάθειας.

Η αύξηση της κρεατινίνης > 1,5 mg/dl ή/και η μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης < 40ml/min αποτελούν ενδείξεις εκδήλωσης ηπατονεφρικού συνδρόμου και αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νόσου. Όμως, σε κίρρωτικούς ασθενείς, η κρεατινίνη και η ουρία του ορού υποεκτιμούν τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της υπερχολερυθριναιμίας (τεχνικά προβλήματα στη βιοχημική μέτρηση), της αύξησης του όγκου αίματος με συνοδό αραιώ-

σή του, της υποπρωτεϊνικής σίτισης, της μειωμένης σύνθεσης ουρίας από το ηπατικό παρέγχυμα και της κακής θρέψης τους με συνοδό μείωση της μυϊκής μάζης και συνεπώς της ενδογενούς παραγωγής της κρεατινίνης. Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται πολύ μεγαλύτερη μείωση της σπειραματικής διήθησης για την αντίστοιχη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Αντιθέτως, η αύξηση της ουρίας του αίματος μπορεί να αποδοθεί σε αιμορραγία πεπτικού και σε έντονο καταβολισμό ή λήψη κορτικοειδών<sup>(25, 28, 37)</sup>.

### 4.3 Απεικονιστικές εξετάσεις

Ο απεικονιστικός έλεγχος δίδει σημαντικές πληροφορίες. Το υπερηχογράφημα, η αξονική τομογραφία αλλά και η μαγνητική μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εργαλεία προσυμπτωματικής ανίχνευσης του λιπώδους ήπατος, αλλά δεν συνεισφέρουν στον καθορισμό της ακριβούς αιτιολογίας της υποκείμενης ηπατικής νόσου. Συμβάλουν όμως καθοριστικά στον αποκλεισμό των άλλων αιτιών διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας όπως της αποφρακτικής παθολογίας των χοληφόρων ή των διηθητικών και νεοπλασματικών νόσων του ήπατος<sup>(3, 4)</sup>. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος. Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία. Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την αντίστοιχη εικόνα του σπληνός και των νεφρών, ενώ οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών γίνονται εμφανέστεροι από ότι στο φυσιολογικό ήπαρ. Απεικονιστικώς, τα ευρήματα είναι όμοια με τα παρατηρούμενα στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος/στεατοηπατίτιδα (ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ). Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή ("ψευδο-όγκος") και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος, ενώ για τη διαφορική διάγνωση επιβάλλεται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας. Μπορεί να συνυπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης του ήπατος (δαντελωτό περίγραμμα, διόγκωση του κερκοφόρου λοβού, πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως, ασκίτης, σπληνομεγαλία, πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις). Στο υπερηχογράφημα με μελέτη Doppler, διαπιστώνεται αύξηση της ταχύτητας στην ηπατική αρτηρία ή στη διάμετρό της<sup>(25, 28, 37)</sup>.

Μεταξύ αυτών των μεθόδων το υπερηχογράφημα πιθανότατα έχει την μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα, ιδιαίτερα όταν η στεάτωση σε ιστολογικό επίπεδο δεν υπερβαίνει το όριο των 20-30% του ηπατικού παρεγχύματος. Η μαγνητική τομογραφία και MR φασματοσκοπία είναι αξιόπιστα εργαλεία για την εκτίμηση του βαθμού στεάτωσης, αλλά η έλλει-

ψη τυποποίησης αυτών των μεθόδων και το υψηλό κόστος τους περιορίζουν τη χρήση και τη διαθεσιμότητα τους<sup>(4)</sup>.

### 4.4 Η θέση της ελαστογραφίας ήπατος στην ANH

Η μέτρηση της ακαμψίας του ήπατος φαίνεται να αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης και σε ασθενείς με ANH. Όμως, σε μελέτες που δεν έλαβαν υπ' όψιν την συνύπαρξη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, η κατώτερη τιμή του δείκτη ακαμψίας που αντιστοιχεί σε F3 και F4 σταδίου ίνωσης σε ιστολογικό επίπεδο, ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή που έχει καταγραφεί σε ασθενείς που έπασχαν από ιογενείς ηπατοπάθειες. Επίσης, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ακαμψίας σε σύγκριση με αυτούς που έπασχαν από κίρρωση απότοκη ιογενούς λοιμώξεως, υπογραμμίζοντας ότι η αιτιολογία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το βαθμό αλλά και την εξέλιξη της ίνωσης στο ήπαρ<sup>(4)</sup>.

Συνεπώς, ο δείκτης ακαμψίας του ήπατος μπορεί να συσχετιστεί με το στάδιο της ίνωσης στην ANH, αλλά η διάγνωση των προχωρημένων σταδίων ηπατικής νόσου, της βαριάς ίνωσης ή της κίρρωσης, πιθανότατα απαιτεί υψηλότερο κατώτερο όριο του δείκτη σε σύγκριση με άλλα νοσήματα του ήπατος. Αυξημένος δείκτης ακαμψίας του ήπατος μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις αλκοολικής νόσου και συνυπάρχουσας αύξησης των αμινοτραφερασών πάνω από τις 100 IU/L, αλλά στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να ερμηνεύεται με πολύ προσοχή<sup>(39)</sup>. Ίσως η διαφορετική κατανομή της ίνωσης στο ήπαρ αλλά και η χολόσταση, η διόγκωση, η φλεγμονή και η νέκρωση των ηπατοκυττάρων που συνεπάγεται η οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη να μπορούν να δώσουν μια ικανοποιητική εξήγηση του φαινομένου<sup>(40)</sup>. Ως εκ' τούτου η βαριά κατάχρηση αλκοόλης με ή χωρίς την παρουσία αλκοολικής ηπατίτιδας μπορούν να αυξήσουν τον δείκτη ακαμψίας του ήπατος οδηγώντας σε μια ανακριβή εκτίμηση της ίνωσης, δεδομένο που δεν θα πρέπει να διαλάθει της προσοχής του κλινικού ηπατολόγου, καθώς ο δείκτης ακαμψίας στην ANH δεν έχει ακόμα τυποποιηθεί.

### 4.5 Ιστολογική εικόνα

Παρά το γεγονός ότι η ηπατική βιοψία δεν συνεφέρει σημαντικά στην διαχείριση των ασθενών με ANH, σε ορισμένες περιπτώσεις είναι χρήσιμη, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι πάνω από το 20% των ασθενών με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλης έχουν μια δευτερογενή ή άλλη συνυπάρχουσα αιτία ηπατικής βλάβης. Επίσης, επί καλά αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου η βιοψία μπορεί να αποτυπώσει το στάδιο αλλά και την βαρύτητα της ηπατικής νόσου<sup>(3)</sup>.

Η αλκοολική ηπατοπάθεια συσχετίζεται με 3 ιστολογικές βλάβες στο ήπαρ που συχνά συνυπάρχουν (στεατώση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση). Το 80% των ασθενών που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, παρουσιάζουν ιστολογικώς λίπωση, το 10-35% στεατοηπατίτιδα και το 10% κίρρωση. Στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, πολλά ηπατοκύτταρα είναι δι-ογκωμένα, με σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενο-τοπιώδη πυρήνα που παρεκτοπίζεται προς τη μεμβράνη των κυττάρων. Οι αλλοιώσεις είναι πιο έκδηλες γύρω από τα πυ-λαία διαστήματα (ζώνη 1 του ηπατικού λόβιου). Τα σταγονίδια του λίπους χρωματίζονται με κόκκινο έλαιο O σε τομές κρου-στάτη. Κατά τη μονιμοποίηση των παρασκευασμάτων σε διά-λυμα φορμόλης, τα σταγονίδια λίπους διαλύονται και έτσι πα-ρουσιάζονται ως άδειες περιοχές εντός των ηπατοκυττάρων. Εκτός από τη λίπωση, υπάρχει αεροσφαιροειδής διόγκωση των ηπατοκυττάρων (ballooning), που περιέχουν κοντά στον πυρήνα άμορφο ηωσινοφιλικό περιεχόμενο -σωμάτια Mallory, με παρουσία γιγάντιων μιτοχονδρίων και με διήθηση από ου-δετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Ο βαθμός της πολυμορφοπυ-ρηνικής διήθησης έχει κακή προγνωστική αξία. Μπορεί να συ-νυπάρχουν και μονοπύρηνα κύτταρα. Χαρακτηριστική είναι η περικεντρική (γύρω από την κεντρική φλέβα, στη ζώνη 3 του ηπατικού λόβιου) και περικολποειδική ίνωση (στο χώρο του Disse). Η ίνωση μπορεί να εκτείνεται στα πυλαία διαστήματα ή σε άλλα κεντρικά αγγεία σχηματίζο-ντας κεντρικές-κεντρικές ή κεντρικές-πυλαίες γέ-φυρες. Η ίνωση οφείλεται σε παραγω-γή συνδετι-κού ιστού από τα κύτταρα του Ito (αστεροειδή κύτ-ταρα) και μπορεί να ακολουθείται από συσσωρευ-ση υλικού, παρόμοιου με τη σύσταση της βασικής μεμβράνης των τριχο-ειδών, με τελική κατάληξη την τριχοειδοποίηση των κολπο-ειδών στην μικροζώδη κίρρωση του ήπατος. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΣΗ μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά της αλκοολικής ηπατίτιδας<sup>(25, 28, 37)</sup>.

#### 4.6 Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα (ίκτηρος, ασκί-της, ευαίσθητη ηπατομεγαλία, αύξηση τρανσαμινασών <300, με το λόγο AST / ALT>2, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυ-ρήνωση) σε άτομο που κάνει κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται επικοινωνία με την οικογένεια ή το εργασιακό περιβάλλον για την επιβε-βαίωση της κατάχρησης. Η ιστολογική εξέταση είναι χρήσιμη διαγνωστικώς και προγνωστικώς, αλλά δεν είναι απαραίτητη.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, την οξεία ή χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, την οξεία φαρμακευτική ηπατίτιδα, την κεραυνοβόλο νόσο του Wilson, την αυτοάνο-ση ηπατίτιδα, την οξεία χολοκυτίτιδα, το ηπατικό απόστη-μα, και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Προσοχή χρειάζεται και στη διαφορική διάγνωση των εκδηλώσεων από το ήπαρ

της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας που μπορεί να υπάρχει ή να συνυπάρχει με την αλκοολική ηπατίτιδα/κίρρωση. Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου στέρησης αιθυλικής αλκοόλης από την ηπατική εγκεφαλοπάθεια που επιπλέκει την αλκοολική ηπατίτιδα, είναι πολύ μεγάλης σημασίας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και βασίζεται κυρίως στη σημειολογία διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι εμπύρετο νόσημα με συνοδό λευ-κοκυττάρωση-πολυμορφοπυρήνωση και αύξηση της CRP και χρειάζεται προσεκτική διαφορική διάγνωση από συνοδές μικροβιακές λοιμώξεις που μπορεί να επιδεινωθούν με την θεραπευτική αγωγή (κορτικοειδή)<sup>(25, 28, 37)</sup>. Έχει προταθεί ότι η προκαλσιτονίνη του ορού αυξανόμενη στις λοιμώξεις και όχι στην αλκοολική ηπατίτιδα μπορεί να βοηθήσει διαφοροδια-γνωστικώς<sup>(41)</sup>.

#### 4.7 Πρόγνωση της ANH

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τη διακοπή της χρή-σης αιθυλικής αλκοόλης. Όμως, συχνά εκδηλώνεται παρο-δική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης, παρά τη διακο-πή της. Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν θνητότητα 40% ακόμη και με την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Κακούς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν η λευκοκυττάρωση, η ίνωση, ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια, η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια ("ηπατονεφρικό σύνδρομο") και η διαταραχή της πηκτικότητας. Στους περισσότερους ασθενείς με λιγότερο βαριές μορφές αλκοολικής ηπατίτι-δας που απέχουν από το αλκοόλ βλέπουμε βελτίωση κλινική και εργαστηριακή σε λίγους μήνες

Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα εκτίμησης της βα-ρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας (δείκτης Maddrey, βαθμολογία Γλασκώβης-Πίνακας 1, βαθμολογία του συστή-ματος MELD (Model for End stage Liver Disease, βαθμολογία της Λίλλης -Lille) με σκοπό την καλύτερη επιλογή ασθενών για θεραπευτική αντιμετώπισή με χορήγηση κορτικοειδών. (Πίνακας 2 και 3). Τα παραπάνω συστήματα περιλαμβάνουν κοινές παραμέτρους (χολερυθρίνη, χρόνος προθρομβίνης). Η γνωστή προγνωστική ταξινόμηση των κίρρωτικών κατά Child-Turcotte-Pugh χρησιμοποιείται για την σταδιοποίηση της βαρύτητας της κίρρωσης αλλά δεν είναι ειδική για την αλκοολική ηπατίτιδα.

Ο δείκτης Maddrey (discriminant function-4,6 X παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε δευτερόλεπτα + χολερυθρίνη σε mg/dl) είναι ο παλαιότερος και ευρύτερα χρησιμοποιού-μενος, αν και περιλαμβάνει την μέτρηση του χρόνου προ-θρομβίνης σε δευτερόλεπτα σε σχέση με το μάρτυρα και όχι με το INR (International Normalized ratio) που είναι ο σύγ-χρονος τρόπος διεθνώς. Η επιβίωση σε όσους έχουν δείκτη Maddrey <32, είναι 90%, οπότε οι ανεπιθύμητες ενέργειες

	Βαθμός		
	1	2	3
Ηλικία	<50	≥50	-
WCC (109/L)	<15	≥15	-
Urea (mmol/L)	<5	>5	-
INR	<1,5	1,5-2	>2,0
Χολερυθρίνη (μmol/L)	<125	125-250	>250

Πίνακας 1. Η βαθμολογία της Γλασκόβης<sup>(25, 28, 37)</sup>

	Βαθμοί	Επιβίωση 28 ημερών
Maddrey score	< 32	93%
	>32	68%
Glasgow alcoholic hepatitis score	<9	87%
	>9	46%
Model for end stage liver disease (MELD) score	<11	96%
	>11	45%

Πίνακας 2. Βαθμολογικά συστήματα βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης της επιβίωσης στην αλκοολική ηπατίτιδα<sup>(25, 28, 37)</sup>.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	> 50% στους 3 μήνες
Maddrey score	> 35% στους 2 μήνες όταν > 32
MELD score	> 50% στους 3 μήνες όταν > 25

Πίνακας 3. Βαθμολογικά συστήματα πρόγνωσης στους 3 μήνες της επιβίωσης στην αλκοολική ηπατίτιδα<sup>(25, 28, 37)</sup>.

από τη χρήση κορτικοειδών υπερβαίνουν την αναμενόμενη ωφέλεια από τη θεραπεία.

Η βαθμολογία της Γλασκόβης (Glasgow alcoholic hepatitis score, να μη συγχέεται με τη βαθμολογία του κώματος κατά Γλασκόβη) γίνεται με βάση 5 παραμέτρους: την ηλικία, τα λευκά αιμοσφαίρια, την ουρία, τη χολερυθρίνη και το χρόνο προθρομβίνης (πίνακας 1). Η βαθμολογία βοηθά γενικώς στην πρόγνωση και στη διάκριση των ασθενών με δείκτη Maddrey >32 που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση κορτικοειδών. Τιμές βαθμολογίας της Γλασκόβης > 9 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση στον 1 και 3 μήνες, Όσοι είχαν δείκτη Maddrey >32 και βαθμολογία κατά Γλασκόβη >9 και έλαβαν κορτικοειδή είχαν επιβίωση 3 μηνών 60% έναντι 40% της απλής συντηρητικής αγωγής..

Η βαθμολογία κατά MELD ( $3.8[10\log \text{ serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2[10\log \text{ INR}] + 9.6[10\log \text{ serum creatinine (mg/dL)}] + 6.4$ , [www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html](http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html), [www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98](http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98)) είναι στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της

επιβίωσης σε ασθενείς με κίρρωση κατά την αναμονή για ανεύρεση μοσχεύματος στις ΗΠΑ. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το σκορ MELD είναι το ίδιο καλό ή καλύτερο με το δείκτη Maddrey για την εκτίμηση της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας. Τιμές του σκορ > 11 συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από την αλκοολική ηπατίτιδα και τιμή >21 με 3μηνη θνητότητα 20%, αποτελώντας ένδειξη χορήγησης θεραπείας με κορτικοειδή. Επιπλέον, παρακολουθείται η τιμή του κατά την εισαγωγή στον νοσοκομείο και μετά μία εβδομάδα, για τον καθορισμό της πρόγνωσης.

Η βαθμολογία της Λίλλης ([www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com)), λαμβάνει υπ' όψιν 6 μεταβλητές: τη χολερυθρίνη, την κρεατινίνη, το χρόνο προθρομβίνης σε INR, την ηλικία, τη λευκωματίνη και την ανταπόκριση της χολερυθρίνη στη θεραπεία με κορτικοειδή για 1 εβδομάδα. Εφόσον δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, τα κορτικοειδή διακόπτονται αφού υπερτερούν πλέον οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές τους (κυρίως λοιμώξεις)<sup>(25, 28, 37)</sup>.

Σε μελέτη στην Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

του Πανεπιστημίου Αθηνών, σε 34 ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα, η συνολική θνητότητα στις 30 και 90 ημέρες ήταν 6% και 15% αντίστοιχα. Επιβεβαιώθηκε η ακρίβεια της πρόγνωσης της επιβίωσης με τα βαθμολογικά συστήματα Maddrey και MELD. Επίσης οι τιμές των AST, προϊόντων αποδόμησης ινώδους (fibrin split products-FSP) και της CRP εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση<sup>(42)</sup>.

Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι κακός προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με κίρρωση, αφού όταν συνυπάρχει, η συνολική ετήσια θνητότητα είναι 26% έναντι 7% στην κίρρωση χωρίς στεατοηπατίτιδα<sup>(25, 28, 37)</sup>.

#### 4.8 Θεραπευτική αγωγή

Θεραπευτικώς, συνιστάται άμεση διακοπή της χρήσεως αιθυλικής αλκοόλης με τη βοήθεια της οικογένειας, της κοινωνικής υπηρεσίας και ειδικού ψυχιάτρου. Η πλήρης διακοπή του οινοπνεύματος οδηγεί σε υποχώρηση της λιπώδους διήθησης (σε 4-6 εβδομάδες), της φλεγμονής και πιθανόν και του συνδετικού ιστού, γεγονός που έχει μεγάλη σημασία για την μείωση της πίεσης στο πυλαίο σύστημα.

Η θέση των κορτικοειδών στη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας ήταν για πολλά χρόνια αμφιλεγόμενη. Το ωφέλιμο αποτέλεσμα εκδηλώνεται στις ομάδες με σοβαρή νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ή με πτωχή πρόγνωση σύμφωνα με τα διάφορα συστήματα βαθμολόγησης της βαρύτητας, ενώ το βλαπτικό αποτέλεσμα προέχει σε ασθενείς με ηπιότερη νόσο, καθώς υφίστανται αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν κορτικοειδή. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδωσε αρνητικό γενικό αποτέλεσμα ενώ ήταν θετική για τη χρήση κορτικοειδών σε όσους είχαν δείκτη Maddrey >32 ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Γενικώς, είναι πλέον αποδεκτό ότι σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια, όταν ο δείκτης Maddrey είναι >32 ή ο δείκτης MELD >21, χορηγούνται κορτικοειδή (πρεδνιζολόνη 40 mg/ημερ για 4 εβδομάδες), εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει αιμορραγία πεπτικού ή λοίμωξη. Κορτικοειδή δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με δείκτη Maddrey <32 ή MELD <21. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πτώση της χολερυθρίνης μετά 6-9 ημέρες θεραπείας εμφανίζουν σημαντική και παραμένουσα ανταπόκριση και έχουν καλή πρόγνωση. Η θνητότητα στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πτώση της χολερυθρίνης ήταν 36,8% και 57,9% στις 28 και 56 ημέρες, ενώ στους ασθενείς που παρουσίασαν πτώση της χολερυθρίνης κατά 25% η αντίστοιχη θνητότητα ήταν 0 και 11,1%. Δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοειδή το 40% των περιπτώσεων αλκοολικής ηπατίτιδας. Πέντε ασθενείς θεραπεύονται για να σωθεί ένας. Βαθμολογία κατά Λίλλη >0,45 υποδηλώνει μη-ανταπόκριση στα κορτικοειδή και δληνη επιβίωση <25%.

Η πρεδνιζολόνη προτιμάται γιατί δεν χρειάζεται να μεταβολισθεί στο ήπαρ όπως η πρεδνιζόνη. Σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα, αιμορραγία πεπτικού ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί τα κορτικοειδή. Ο κίνδυνος για εκδήλωση λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι σημαντικός και απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση.

Το γεγονός της αυξημένης τιμής του TNF-α σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα οδήγησε στη χρήση της πεντοξυφυλλίνης. Η πεντοξυφυλλίνη είναι αντι-TNF παράγοντας αλλά μπορεί να δρα και με άλλο μηχανισμό γιατί δεν αλλάζει τα επίπεδα της κυτταροκίνης. Χορηγείται ως Tarontal, σε χάπια, σε δόση 400mg 3 φορές την ημέρα, για 28 ημέρες. Σε ασθενείς που δεν μπορεί να λάβουν κορτικοειδή και σε ασθενείς με εκδήλωση λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας ("ηπατονεφρικού συνδρόμου") συνιστάται η χορήγησή της. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα κορτικοειδή, η πεντοξυφυλλίνη δεν βοηθά. Η συγχορήγηση κορτικοειδών και πεντοξυφυλλίνης δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Αρχικώς, η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης θεωρήθηκε αντένδειξη για μεταμόσχευση του ήπατος. Όμως, σε ασθενείς που εκδηλώνουν τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας, μπορεί να επιχειρηθεί μεταμόσχευση του ήπατος μετά από πλήρη αποχή χρήσης αιθυλικής αλκοόλης διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών. Σε αυτό το διάστημα, μερικοί ασθενείς θα έχουν πεθάνει, ενώ άλλοι θα έχουν βγει από τη λίστα αναμονής.

Έτσι, όσοι δεν έχουν βελτιωθεί στους 3 μήνες της διακοπής της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης, δεν αναμένεται να βελτιωθούν και αργότερα οπότε μπορεί να εκτιμηθεί δυνατότητα μεταμόσχευσης. Η υποτροπή της κατάχρησης μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνή (8-10%).

Σημαντική ασφαλώς είναι και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου όπως του συνδρόμου στέρησης αιθυλικής αλκοόλης, της αιμορραγίας πεπτικού, της λοίμωξης, του ασκίτη ή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Σε ασθενείς με ασκίτη χορηγείται άναλος δίαιτα και διουρητικά, με ηπατική εγκεφαλοπάθεια λακτουλόζη και αντιβιοτικά έναντι της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου (ριφαξιμίνη) και με ηπατονεφρικό σύνδρομο λευκωματίνη και τερλιπρεσσίνη. Επίσης, χορηγούνται ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων ή της αντλίας πρωτονίων για την πρόληψη αιμορραγίας του ανωτέρου πεπτικού.

Οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση υπερκαταβολισμού και είναι καχεκτικοί γεγονός που επιδεινώνει την πρόγνωση. Η καλή σίτιση είναι επιβεβλημένη. Σε ανορεκτικούς ασθενείς, μπορεί να χορηγηθεί εντερική σίτιση με 2000 Kcal/ημ, με περιεκτικότητα σε λεύκωμα σε ποσότητα 1,5 γ/kg ακόμη και σε όσους έχουν εκδηλώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Η επιβίωση μπορεί να είναι εφάμιλλη της παρατηρούμενης σε θεραπεία με κορτικοειδή. Επίσης, χορηγούνται βιταμίνες του συμπλέγματος Β (προ της χορήγησης υδατανθράκων για την πρόληψη του συνδρόμου Korsakoff) και φυλλικό οξύ (για την αντιμετώπιση πιθανής έλλειψής του).

Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν επιπρόσθετα σε λοιμώξεις, αφού τα πολυμορφοπύρρηνά τους είναι μεν πολλά αλλά λειτουργικώς υστερούν. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται συχνά για την παρουσία βακτηριακής λοίμωξης (πνευμονία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ουρολοίμωξη) με τις κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις (καλλιέργειες αίματος, ούρων, ασκίτικου υγρού, ακτινογραφία θώρακος).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια και σύνδρομο στένωσης, χορηγούνται χλωρομεθειάζολη (Hemineurin® ή Distaneurin®), μιδαζολάμη (Dormicum®) ή λοραζεπάμη (Tavor®) λόγω βραχείας ημιπεριόδου ζωής. Όταν επικρατούν ψυχασικές εκδηλώσεις, χορηγούνται νευροληπτικά φάρμακα (αλοπεριδίνη ή "άτυπα" όπως ολανζαπίνη κλπ). Η χορήγηση baclofen μακροχρονίως μπορεί να βοηθήσει χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>(25, 28, 37)</sup>.

#### 4.9 Η θέση της μεταμόσχευσης ήπατος στην αντιμετώπιση της αλκοολικής νόσου

Μετά από μια μακρά περίοδο απροθυμίας για ένταξη στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος ασθενών με ANH, αρχίζει πλέον να διαμορφώνεται διεθνώς η άποψη ότι η μεταμόσχευση προσφέρει ένα εξαιρετικό πλεονέκτημα επιβίωσης σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, αντίστοιχη με αυτή που παρατηρείται επί άλλων ενδείξεων μεταμόσχευσης ήπατος. Η αρχική αντίθετη άποψη κυρίως στηριζόταν στο ότι η ANH είναι μια αυτοπροκαλούμενη νόσος, παράλληλα με την αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης αντίστοιχων σημαντικών βλαβών και σε άλλα όργανα πέραν του ήπατος. Επιπροσθέτως κυριαρχεί η άποψη της ελλιπούς συμμόρφωσης αυτών των ασθενών στις μετεγχειρητικές οδηγίες, ενώ η υποτροπή της κατάχρησης μπορεί να οδηγήσει, πρώιμα, σε ανεπάρκεια του μοσχεύματος<sup>(43, 44)</sup>.

Η πρώτη μεγάλη εμπειρία μεταμόσχευσης ήπατος σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση καταγράφεται στο Πίτσμπουργκ όπου η επιβίωση μεταξύ των 42 ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν ήταν παρόμοια με εκείνη άλλων μορφών ηπατικής νόσου<sup>(45)</sup>. Παρόμοια δεδομένα δημοσιεύονται σήμερα και από άλλα κέντρα. Μάλιστα η αναλογική επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος σε μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 123 ασθενείς, ήταν 84 και 81% για τον πρώτο χρόνο, 72 και 66% για πέντε και 63 και 59% για επτά χρόνια μετά τη μεταμόσχευση αντιστοίχως<sup>(46)</sup>. Χωρίς τη μεταμόσχευση η πενταετής επιβίωση εμφανίζεται μικρότερη του 23%<sup>(47)</sup>.

Οι κλινικοί ιατροί που χειρίζονται ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο, λόγω κατάχρησης αλκοόλης, συμβάλλουν αποφασιστικά στην επιτυχία της μεταμόσχευσης όταν εξετάζουν έγκαιρα την πιθανότητα αυτή ως δυναμική επιλογή και παραπέμπουν τους ασθενείς αυτούς για αξιολόγηση στα κατάλληλα μεταμοσχευτικά κέντρα.

Εντούτοις μια περίοδος έξι μηνών αποχής από το αλκοόλ χρησιμοποιείται ευρέως προκειμένου να προληφθεί η υποτροπή, ενώ επιτρέπει την ανάκαμψη του ηπατικού παρεγχύματος από την τοξικότητα της κατάχρησης. Όμως, το χρονικό όριο αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην διάκριση της ομάδας των ασθενών που πραγματικά θα συνεχίσει να απέχει<sup>(9)</sup>. Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 40 ασθενείς με ANH που εισήχθησαν για εκτίμηση της πιθανότητας μεταμόσχευσης ήπατος, διαπιστώθηκε ότι το 38% από αυτούς είχαν θετική δοκιμασία ούρων για αλκοόλ και/ή παράνομες ουσίες 30%<sup>(48)</sup>.

Παρόλα αυτά, σε μια Γαλλική μελέτη 26 ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα με υψηλό κίνδυνο απώλειας της ζωής τους, υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος μετά από αποτυχία ανταπόκρισης στη συντηρητική αγωγή. Οι ασθενείς που επελέγησαν είχαν καλό κοινωνικό υποστηρικτικό περιβάλλον, ένα είδος κατά σύμβαση αποχής από την χρήση αλκοόλ, όχι προηγούμενα επεισόδια αλκοολικής νόσου του ήπατος και μη καταγεγραμμένη βαριά ψυχιατρική νόσο.

Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με 26 τυχαίοποιημένους ασθενείς που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Το αθροιστικό ποσοστό εξαμηνιαίας επιβίωσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν (77 σε σύγκριση με 23%). Η διετής επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη (71 σε σύγκριση με 23%). Τρεις από τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση εκτέθηκαν εκ' νέου στην χρήση, ένας 720 ημέρες, ένας 740 ημέρες και ένας 1140 ημέρες μετά την μεταμόσχευση<sup>(49)</sup>.

Συμπερασματικά, η μεταμόσχευση ήπατος ίσως αποτελεί μια εναλλακτική πρόταση για την αντιμετώπιση επιλεγμένων ασθενών με αλκοολική νόσο του ήπατος, παρά το γεγονός ότι τόσο η μεταμόσχευση από πτωματικό και πολύ περισσότερο από ζώντα δότη εγείρουν σημαντικά κοινωνικά και ηθικά ερωτήματα.

#### Βιβλιογραφία

1. Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. Clinics in liver disease. 2012;16(4):65966.
2. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. The American journal of gastroenterology. 2010;105(1):14-32; quiz 3.
3. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study

- of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Alcoholic liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2010;51(1):307-28.
4. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):399-420.
  5. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.
  6. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *Journal of studies on alcohol*. 1997;58(5):486-94.
  7. WHO. European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen; 2010.
  8. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1996;23(5):1025-9.
  9. Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(1):138-48.
  10. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2001;25(8):1181-7.
  11. Caetano R, Kaskutas LA. Changes in drinking patterns among whites, blacks and Hispanics, 1984-1992. *Journal of studies on alcohol*. 1995;56(5):558-65.
  12. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41(6):845-50.
  13. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *Journal of hepatology*. 2003;38(5):629-34.
  14. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol review*. 2010;29(4):437-45.
  15. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2007;46(6):2032-9.
  16. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis & new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572-85.
  17. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Seminars in liver disease*. 1986;6(3):221-32.
  18. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clinics in liver disease*. 2005;9(1):37-53.
  19. Tsukamoto H, Machida K, Dynnyk A, Mkrtychyan H. «Second hit» models of alcoholic liver disease. *Seminars in liver disease*. 2009;29(2):178-87.
  20. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*. 2007;27(1):44-54.
  21. Marcos M, Gomez-Munuera M, Pastor I, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2009;170(8):948-56.
  22. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*. 2012;61(1):150-9.
  23. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Seminars in liver disease*. 2009;29(2):188-99.
  24. Gleeson D, Evans S, Bradley M, Jones J, Peck RJ, Dube A, et al. HFE genotypes in decompensated alcoholic liver disease: phenotypic expression and comparison with heavy drinking and with normal controls. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(2):304-10.
  25. Ντουράκης Σ. Αλκοολική νόσος του ήπατος. Κλινική Ηπατολογία. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης; 2005. p. 201-6.
  26. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1983;3(6):896-905.
  27. Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. *Science (New York, NY)*. 1975;190(4216):794-5.
  28. Ντουράκης ΣΠ. Σύγχρονες απόψεις στη διάγνωση και τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2010;27(5):767-75.
  29. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637-48.
  30. Choi G, Runyon BA. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide. *Clinics in liver disease*. 2012;16(2):371-85.
  31. Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively

- to a medical department. Alcoholism, clinical and experimental research. 1994;18(5):1103-8.
32. Niemela O. Biomarkers in alcoholism. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2007;377(1-2):3949.
33. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. The Medical clinics of North America. 1996;80(5):887-906.34. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. The American journal of clinical nutrition. 2006;83(6):1351-4; quiz 448-9.
35. Poynard T, Zourabichvili O, Hilpert G, Naveau S, Poitrine A, Benatar C, et al. Prognostic value of total serum bilirubin/ gamma-glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. Hepatology (Baltimore, Md). 1984;4(2):324-7.
36. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and management of alcoholic hepatitis. Clinics in liver disease. 2012;16(4):717-36.
37. Ντουράκης ΣΠ. Νεότερα δεδομένα στην αλκοολική ηπατίτιδα. Ημέρες Παθολογίας '11, Βιβλίο Πρακτικών. Αθήνα: Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών; 2011. p. 17886.
38. Milman N, Graudal N. Serum ferritin in acute viral hepatitis. Scandinavian journal of gastroenterology. 1984;19(1):3840.
39. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. World journal of gastroenterology : WJG. 2010;16(8):966-72.
40. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guilygomarc'h A, Le Lan C, et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. World journal of gastroenterology : WJG. 2013;19(4):516-22.
41. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18(5):525-30.
42. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. World journal of gastroenterology : WJG. 2006;12(25):4020-5.
43. Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17(7):751-9.
44. Moss AH, Siegler M. Should alcoholics compete equally for liver transplantation? JAMA : the journal of the American Medical Association. 1991;265(10):1295-8.
45. Starzl TE, Van Thiel D, Tzakis AG, Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1988;260(17):2542-4.
46. Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, Jain A, Dodson F, Torbenson M, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. Transplantation. 2001;72(4):619-26.
47. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. Annals of surgery. 2004;239(1):93-8.
48. Afaq F, Katiyar SK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. Mini reviews in medicinal chemistry. 2011;11(14):1200-15.
49. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. The New England journal of medicine. 2011;365(19):1790-800.

# Diet & Nutrition

---

## Sugary drinks and cancer risk

Michel de Lorgeril<sup>1</sup>, Patricia Salen<sup>1</sup>, and Mikael Rabaeus<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire TIMC-IMAG CNRS UMR 5525, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France;

<sup>2</sup> Swiss Medical Center, Genève, Switzerland

Consumption of sugars has been increasing worldwide and parallels the rising prevalence of obesity, type 2 diabetes and cancers. Whether there is a cause-effect relationship is a complex issue for several reasons.

First reason, there are many different sugars. In the present article, sugars refer to a group of sweet-tasting and soluble carbohydrates among which the main molecules are the monosaccharides and disaccharides. Fructose, galactose, and glucose are simple sugars, or monosaccharides, while lactose, maltose, and sucrose are all compound sugars, disaccharides, formed by the combination of two monosaccharides. For instance, sucrose (the most common sugar, also called table sugar) is composed of two monosaccharides: glucose and fructose.

Second reason, there are many different sources of sugars in our diets. For instance, until the 20th century, the main dietary sources of simple sugars were honey, sugarcane and sugar beet. After the 2nd world war, “manufactured foods” (including table sugar) and sugary drinks are the main food sources of simple sugars in the diet of most populations over the world, in particular the Western populations.

Although all sugars are chemically indistinguishable, their physiologic effects greatly depend on the physical properties of the foods in which they are included. For example, sugars that are built into a food’s cellular structure (fruits and vegetables) are inserted into a fibrous matrix and accompanied with bioactive compounds (vitamins and micronutrients) and thereby have metabolic consequences different from those of readily available sugars occurring in large concentrations (or even free in solution) in highly processed rapidly digestible foods and beverages, such as sugary drinks.

It is therefore critical in any study examining the effect of nutrients (such as sugars) on cancer risk to focus the analyses on specific foods or beverages; and to control for the many (dietary or nondietary) confounders that can obscure the results. Double-blinded randomised trial is the only technique to unequivocally demonstrate cause-effect relationship in medical

sciences. In addition, in the field of cancers, and contrary to the cardiovascular field, long-term exposure is required to observe the clinical surfacing of any tumor and also a long follow-up is needed for the diagnostics to be validated. It appears thereby that one of the basic principles of randomised trials—with a specific primary hypothesis—is not compatible with the long duration of exposure and follow-up required to demonstrate, for instance, the protective (anticancer) effects of any nutrient. Many confounders can interfere with the analyses. Thus, in nutrition, observational epidemiology is the main technique used by scientists to explore whether things we eat might be positively or negatively associated with cancer risk. But again, in such prospective or case-control studies, duration of exposure is a critical issue.

Nutritional epidemiology is a highly prolific field but, because of the weakness of these studies, controversies on associations (not causation) of some nutrients with cancer risk frequently arise, attracting attention in the public media. Indeed, in the absence of well-conducted randomised trials, interpretation of the multitude of observational studies in this area is difficult and is strongly dependent on the accurate assessment of the credibility of the published data <sup>(1)</sup>. Additionally, when “significant” results are reported, the majority of the claims are based on weak statistical evidence leading to individual significant studies usually reporting larger effect sizes than do the meta-analyses <sup>(1)</sup>.

Lastly, an important consideration is that when it comes to sugary drinks, there are clear conflicts between public health interests and those of the food and beverage industry. Studies are more likely to conclude there is no relationship between sugar consumption and health outcomes when investigators receive financial support from food industry <sup>(2)</sup>. On the other hand, authoritative organizations have issued public health guidance that consistently focuses on limiting and reducing sugar consumption, especially sugary drinks. But then, and still more confusing, these respected organizations themselves issued conflicting recommendations that result in confusion and

raise concern about the quality of the guidelines and the underlying evidence<sup>(3)</sup>.

Considering this context, we must analyse and interpret with caution the results of a recent study (NutriNet-Santé study) claiming that the consumption of sugary drinks may increase the risk of cancers, in particular breast cancers<sup>(4)</sup>.

The authors assessed the prospective associations between consumption of sugary drinks (100% fruit juices and sugar-sweetened drinks) and artificially sweetened beverages—also called LCS (low calorie sweetened) beverages—with the risk of cancer. The consumption of these various beverages was assessed by using repeated 24-hour dietary records—the best technique so far to evaluate dietary habits of any population—designed to register individuals' usual consumption for 3,300 food and beverage items. Overall, 101,257 participants were included and the median follow-up time was about 5 years. Despite a quite short follow-up, this is a remarkable study with a large sample size. But then, in such a prospective diet/cancer study, duration of follow-up does not reflect duration of exposure. Follow-up is the time period during which tumors are identified by the investigators while duration of exposure to the supposed carcinogenic nutrients (sugary drinks in this study) is not determined by measuring sugary drink consumptions during the 5-year follow-up. However, it is considered that, in average, the sugary drink intakes measured at the beginning of follow-up represent the chronic consumptions of these beverages over a much longer period of time, compatible with the time needed for cancer appearance and progression to be diagnosed during the follow-up.

An important issue in a study analysing relations between specific food/beverage consumption and health outcome is that this outcome is potentially influenced by many (including lifestyle) confounding factors that have to be controlled for. For instance, in the NutriNet-Santé study<sup>(4)</sup>, heavy consumers of sugary drinks were younger—mean age in quartile 4 was 34.2 versus 52.6 years in the quartile 1 of light consumers of sugary drinks—and more often current smokers and diabetics. As older age, diabetes and smoking are major causal factors of several cancers, it is indispensable to control for these factors in the analyses.

Before extrapolating these data—obtained in a French homogeneous middle-aged population—to other populations, it is very important to quantitatively consider the mean consumption of sugary drinks. From the first to the fourth quartile, mean total sugary drinks intake (including 100% fruit juice) was 27.6 mL per day in quartile 1, 57 mL in quartile 2, 101.4 in quartile 3 and 185.8 in quartile 4. Thus, in average, the mean daily sugary drinks intake was lower than 100 mL. This is considerably lower than those measured in other populations, for instance in USA, where the average daily per

capita consumption of soft drinks was higher than 440 mL in 2018<sup>(5)</sup>. In terms of sugar intakes, sugary drinks in the NutriNet-Santé study provided (respectively in quartile 1 to 4) 3.1, 6.1, 10.5 and 19.1 grams of sugars per day<sup>(4)</sup> which again is quite low compared with populations from other developed countries<sup>(5)</sup>.

In the NutriNet-Santé study<sup>(4)</sup>, more than half of the sugary drinks intakes were from 100% fruit juices, the consumption of which was: 16.2, 33.7, 66 and 107.5 mL/day in quartile 1 to 4 respectively. In the same time, intake of artificially-sweetened beverages (no sugar, low calorie) in the same sugary drink quartiles was: 15.3, 25.3, 24.5 and 32 mL per day per person. Thus, consumptions of sugary drinks and artificially-sweetened beverages were low to moderate in the study population. Showing significant associations between sugary drinks and cancer risk in that context of low to moderate exposure to potential carcinogens is epidemiologically relevant in terms of public health.

During the follow-up, 2,193 cancer cases occurred. Despite the limitations of an observational study, a significant association was shown between sugary drinks and the risk of overall cancer. It was calculated that for each 100 mL/day increase of sugary drinks, there was an 18% relative risk increase of any cancer (95% confidence intervals, 10% to 27%,  $P < 0.001$ ). There was also a significant association with breast cancers (693 cases), both premenopausal and postmenopausal breast cancers. In contrast, there was no significant association with colorectal cancer (166 cases) and prostate cancer (291 cases) which is less interpretable in view of the quite small number of cases.

Significant associations were also found between the consumption of 100% fruit juice and overall cancer rate. For each 100 mL/day increase, there was a 12% relative risk increase of any cancer (95% confidence intervals, 3% to 23%,  $P = 0.007$ ), being thereby consistent with the total sugary drinks data.

Interestingly, artificially sweetened beverages were not associated with the risk of cancer for any cancer site, despite the presence in some of these beverages of substances (aspartame for instance) that have been controversially accused of favouring cancer development<sup>(6)</sup>. It is noteworthy that heavy drinkers of artificially-sweetened beverages were also, in average, heavy drinkers of sugary drinks. As the non-harmful artificially-sweetened beverages do not contain sugars, this would suggest that it is the sugars present in sugary drinks that play a significant role in the association with cancer risk. And indeed, increase of sugars from sugary drinks was positively associated with overall cancer. It was calculated that for each increase of 10 g/day of sugars from sugary drinks, there was a 16% relative risk increase of can-

cer from all cancer sites ( $P < 0.001$ ).

According to the investigators<sup>(4)</sup>, adjustments for potential confounders—age, body mass index, diabetes, smoking status, several indicators of diet quality—did not substantially modify the findings. As mentioned, heavy consumers of artificially-sweetened beverages (no sugar) were, in average, also heavy consumers of sugary drinks. If the above mentioned confounders—in particular older age, smoking status and diabetes—have been preponderant in the higher risk of cancers among heavy drinkers of sugary drinks, we would probably have found a higher risk of cancer (at least a trend) among the heavy consumers of artificially-sweetened beverages. This is not the case and indirectly suggests that the sugars contained in sugary drinks (but totally absent from the artificially-sweetened beverages) were the main substances associated with cancer risk.

These rather robust data raise two additional questions: is there any other study showing similar associations between sugary drinks and cancer risk, supporting the NutriNet-Santé data? And, is there a biological mechanism supporting these data?

Regarding previous studies, we must differentiate studies analysing sugary drinks specifically—including 100% fruit juices—from studies analysing all soft drinks i.e., including artificially-sweetened beverages. We have retained only studies with high quality methods and significant durations of exposure and follow-up, significant numbers of cases and rigorous evaluation of individual chronic sugary drink consumption. In a pooled analysis from 14 prospective cohort studies—with 2,185 pancreatic cancer cases identified among 853,894 individuals—Genkinger observed a non-significant increased risk of pancreatic cancer associated with sugar sweetened carbonated soft drink consumption<sup>(7)</sup> whereas Navarrete-Muñoz<sup>(8)</sup> and colleagues observed no association at all in the EPIC cohort between sugar-sweetened soft-drink consumption and pancreatic cancer risk (865 cases with a median follow-up of 11.60 years). In the Melbourne Collaborative Cohort Study, with 41,514 men and women aged 40–69 years, Hodge and colleagues observed an increased risk of breast cancer associated with sugary drinks<sup>(9)</sup>. This association was only observed for postmenopausal breast cancer (946 cases) and there was no significant association with any other cancer site. It is noteworthy however that, apart from colorectal cancer (1,055 cases), the numbers of cases were quite small. Interestingly, for artificially-sweetened beverages, there was no association with cancer risk—as observed in NutriNet-Santé study<sup>(4)</sup>—and the results were not changed by including total energy intake in the models. In the Framingham Offspring Cohort study,

total consumption of sugary beverages was not associated with overall cancer risk. However, higher intakes of fruit juice were associated with an increased risk of prostate cancer (157 cases, relative risk 1.58; 95% confidence intervals, 1.04–2.41) in multivariable-adjusted models<sup>(10)</sup>. Other associations were not significant but, in general, the numbers of cases were small. Fuchs and colleagues<sup>(11)</sup> assessed the association between sugar-sweetened beverage consumption on cancer recurrence and mortality in 1,011 stage III colon cancer patients who completed food frequency questionnaires as part of a U.S. National Cancer Institute-sponsored adjuvant chemotherapy trial. They found that patients consuming 2 servings or more of sugar-sweetened beverages per day experienced an adjusted increased relative risk for disease recurrence or mortality of 67% compared with those consuming less than 2 servings per month ( $P$  trend = 0.02). In contrast, they observed that consumption of artificially sweetened beverages was associated with a decreased relative risk of 54% for cancer recurrence or mortality compared to those who largely abstained ( $P$  trend = 0.004)<sup>(12)</sup>. The authors hypothesized that this inverse association might be mediated by decreased consumption of sugar-sweetened alternatives. Finally, in a recent population-based cohort study involving a very large cohort ( $n=451,743$ ) in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), investigators did not find significant association between consumption of sugar-sweetened beverages and mortality from cancers of several sites<sup>(13)</sup>. However, the study was not prospectively designed to test the sugary drink/cancer hypothesis and many confounders were not included into the analyses.

The last question regards the possible mechanisms by which sugary drinks may increase cancer risk. Several hypotheses have been proposed in relation with overweight/obesity, high visceral adiposity, insulin resistance (or chronic high glycaemic load). Also, sugary drinks with high fructose content, induces hepatic steatosis and triggers progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) which in turn increases the risk of cancer<sup>(14,15)</sup>. Finally, chemical compounds present in sugary drinks may play a role in cancer development. For instance, pesticides in fruit juices and caramel colorants—such as methylimidazole<sup>(16)</sup>—in soda are known carcinogenic substances.

We conclude that the recent high-quality data—the NutriNet-Santé study<sup>(4)</sup>—although they do not prove a causal relationship, are consistent with the hypothesis that sugary drinks increase cancer risk.

## Acknowledgments

Funding: None.

## Notes

**Ethical Statement:** The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Provenance and Peer Review:** This article was commissioned and reviewed by the Guest Section Editor Dr. Xiao Li, MD (Department of Urology, Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing, China).

**Conflicts of Interest:** All authors have completed the IC-MJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-2020-003>). The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

- Schoenfeld JD, Ioannidis JP. Is everything we eat associated with cancer? A systematic cookbook review. *Am J Clin Nutr* 2013;97:127-34. 10.3945/ajcn.112.047142 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Schillinger D, Tran J, Mangurian C, et al. Do Sugar-Sweetened Beverages Cause Obesity and Diabetes? Industry and the Manufacture of Scientific Controversy. *Ann Intern Med* 2016;165:895-7. 10.7326/L16-0534 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Erickson J, Sadeghirad B, Lytvyn L, et al. The Scientific Basis of Guideline Recommendations on Sugar Intake. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017;166:257-67. 10.7326/M16-2020 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Chazelas E, Srour B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2019;366:l2408. 10.1136/bmj.l2408 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Available online: <https://www.statista.com/statistics/306836/us-per-capita-consumption-of-soft-drinks/>. Accessed 2020 January 15.
- Available online: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/artificial-sweeteners-fact-sheet>. Accessed 2020 January 15.
- Genkinger JM, Li R, Spiegelman D, et al. Coffee, tea, and sugar sweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:305-18. 10.1158/1055-9965.EPI-11-0945-T [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Navarrete-Muñoz EM, Wark PA, Romaguera D, et al. Sweet-beverage consumption and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2016;104:760-8. 10.3945/ajcn.116.130963 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, et al. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity-related cancers. *Public Health Nutr* 2018;21:1618-26. 10.1017/S1368980017002555 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Makarem N, Bandera EV, Lin Y, et al. Consumption of sugars, sugary foods and sugary beverages in relation to adiposity-related cancer risk in the Framingham Offspring Cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:347-58. 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0218 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9:e99816. 10.1371/journal.pone.0099816 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Guercio BJ, Zhang S, Niedzwiecki D, et al. Associations of artificially sweetened beverage intake with disease recurrence and mortality in stage III colon cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2018;13:e0199244. 10.1371/journal.pone.0199244 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med* 2019. [Epub ahead of print]. [PMC free article] [PubMed]
- Patman G. NAFLD: Sugary drinks and fatty liver. A bitter-sweet relationship. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:430. [PubMed] [Google Scholar]
- Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med* 2016;67:103-17. 10.1146/annurev-med-090514-013832 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Smith TJ, Wolfson JA, Jiao D, et al. Caramel color in soft drinks and exposure to 4-methylimidazole: a quantitative risk assessment. *PLoS One* 2015;10:e0118138. 10.1371/journal.pone.0118138 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

## ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ Ε.Ο.Φ. ΓΙΑ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ COVID-19 ΓΙΑ ΤΟ ΕΤΟΣ 2022

### I. ΘΕΣΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης χρησιμοποιείται για τη συλλογή και αξιολόγηση πληροφοριών, σχετικά με τους κινδύνους από τη χρήση των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων, και την εισήγηση για πιθανή λήψη μέτρων για την προάσπιση της δημόσιας υγείας.

Στο πλαίσιο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης ο ΕΟΦ καταχωρεί στην εθνική και ευρωπαϊκή βάση όλες τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται στην Ελληνική Επικράτεια και οι οποίες αναφέρονται αυθόρμητα από ασθενείς ή από επαγγελματίες του τομέα της υγείας με την Κίτρινη Κάρτα.

Βασικές έννοιες:

- Ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η απόκριση σε ένα φάρμακο που χορηγείται σύμφωνα με τα στοιχεία της άδειας κυκλοφορίας του και είναι επιβλαβής και ακούσια.
- Σοβαρή (κατά την κρίση του αναφέροντα) ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ανεπιθύμητη ενέργεια που επιφέρει θάνατο, είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί νοσηλεία ή παράταση νοσηλείας, οδηγεί σε μόνιμη ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα ή επιφέρει συγγενή ανωμαλία/βλάβη κατά τον τοκετό ή αποτελεί σημαντικό ιατρικό συμβάν.
- Μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν είναι σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. (λόγω γενετικών λόγων)<sup>7</sup>.

### II. ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ COVID-19 ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΑΝ / ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα έχουν χορηγηθεί/χορηγούνται έναντι της COVID-19 τα εξής εμβόλια:

A/A	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΑΚ)
1	Comirnaty	BioNTech Manufacturing GmbH
	Comirnaty BA.1	BioNTech Manufacturing GmbH
	Comirnaty BA.4/5	BioNTech Manufacturing GmbH
2	Spikevax	Moderna Biotech Spain S.L
	Spikevax BA.1	Moderna Biotech Spain S.L
	Spikevax BA.4-5	Moderna Biotech Spain S.L
3	Vaxzevria	AstraZeneca AB
4	Jcovden	Janssen-Cilag International NV
5	Nuvaxovid	Novavax CZ, a.s.

Όλα τα ανωτέρω εμβόλια, που χορηγήθηκαν/χορηγούνται στην Ελλάδα έχουν λάβει Κανονική Άδεια Κυκλοφορίας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, πλην του Nuvaxovid, το οποίο έχει λάβει υπό όρους άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις διατάξεις των Κανονισμών Ε.Ε. 726/2004 και 507/2006.

Επιπλέον, όλα τα ανωτέρω εμβόλια, που χορηγήθηκαν/χορηγούνται στην Ελλάδα τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση (additional monitoring), όπως συμβαίνει και σε πλήθος άλλων φαρμάκων.

Φάρμακα με άδεια κυκλοφορίας υπό όρους (conditional marketing authorization) του Κανονισμού (ΕΚ) 507/2006 (ΕΕ L 92/6) δεν συνιστούν φάρμακα υπό κλινική δοκιμή.

### Σύνολο δόσεων ανά εμβόλιο για το έτος 2022

COMIRNATY (Pfizer) : 4.050.772 (όλα τα εμβόλια)  
SPIKEVAX (Moderna) :278.123 (όλα τα εμβόλια)  
VAXZEVRIA (Astra Zeneca): 0  
JCOVDEN (Janssen): 118.128  
NUVAXOVID (Novavax): 9.094

### III. ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ Ε.Ο.Φ. ΓΙΑ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ COVID-19

- Τα δημοσιοποιούμενα στοιχεία σχετικά με αναφορές πιθανολογούμενων (εικαζόμενων) ανεπιθύμητων ενεργειών συνιστούν ιατρικά συμβάντα που αναφέρονται αυθόρμητα είτε από πολίτη είτε από επαγγελματία του τομέα της υγείας μετά τη χορήγηση του εμβολίου και δεν σχετίζονται ή δεν έχουν προκληθεί απαραίτητα από το εμβόλιο.
  - Τα ιατρικά συμβάντα που αναφέρονται μπορεί να έχουν προκληθεί από άλλη νόσο ή να συνδέονται με τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων κατά το χρόνο του εμβολιασμού.
- Κατά την αξιολόγηση από τα αρμόδια επιστημονικά όργανα των αναφερόμενων εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λαμβάνονται υπόψη και συνεκτιμώνται πολλοί παράγοντες, όπως το ιατρικό ιστορικό του εμβολι-

αζόμενοι, η συχνότητα της εικαζόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας στον εμβολιασθέντα πληθυσμό σε συνάρτηση/σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης ίδιων ιατρικών συμβάντων στον γενικό πληθυσμό.

- Κάθε αναφορά εικαζόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας αφορά σε κάθε εμβολιαζόμενο ξεχωριστά. Ωστόσο, κάθε αναφορά μπορεί να περιλαμβάνει περισσότερες από μία εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, ο αριθμός των καταγεγραμμένων εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ταυτίζεται με τον αριθμό των αναφορών.
- Η αξιολόγηση της συσχέτισης των αναφερόμενων εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με τα εμβόλια γίνεται από τον Ε.Ο.Φ. και συγκεκριμένα από την Εθνική Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης (ΕΦΑΡ) και μάλιστα από την Ομάδα Εργασίας για τα πανδημικά εμβόλια που έχει συσταθεί για τον σκοπό αυτό. Σύμφωνα με τις διατάξεις της ενωσιακής φαρμακευτικής νομοθεσίας και τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακοεπαγρύπνησης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, δυνάμει των οποίων επιστημονικά ισχυρά συμπεράσματα και δεδομένα αναφορικά με την ευνοϊκή σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χορήγηση των εμβολίων, εξάγονται μόνο μετά από αναλυτική αξιολόγηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων σε συνδυασμό μεταξύ τους, και όχι μεμονωμένων περιπτώσεων.
- Στο πλαίσιο της διαφάνειας ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων δημοσιοποιεί αυτά τα δεδομένα, προκειμένου κάθε ενδιαφερόμενος να έχει πρόσβαση στις πληροφορίες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ασφάλειας των εμβολίων που χορηγούνται, οι οποίες διαβιβάζονται και αξιολογούνται από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (PRAC EMA), στην οποία συμμετέχουν και εμπειρογνώμονες του Ε.Ο.Φ.

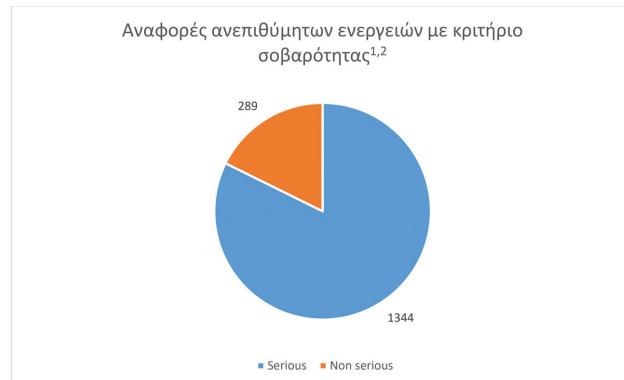
#### IV. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΩΝ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (ΑΕ) ΜΕ ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ COVID-19 ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΤΟΣ 2022

Οι αναφορές των εικαζόμενων Ανεπιθύμητων Ενεργειών που υποβλήθηκαν στον ΕΟΦ το 2022 με την Κίτρινη Κάρτα, αφορούν σε περιστατικά που έλαβαν χώρα τόσο το 2022, όσο και το 2021. Για το λόγο αυτό δεν είναι δυνατή η αναγωγή σε ποσοστό του αριθμού των αναφερομένων ΑΕ ανά αριθμό δόσεων εμβολίων.

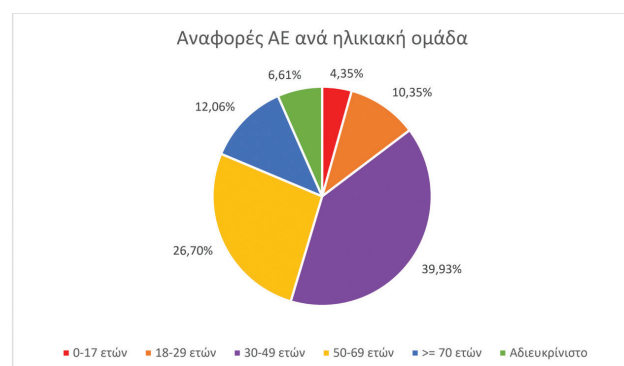
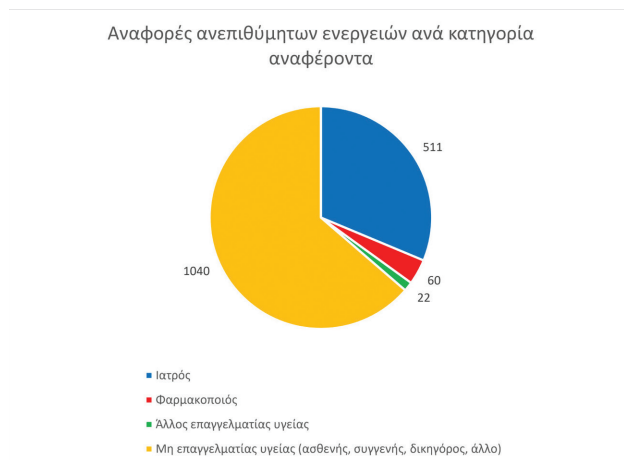
Το σύνολο των αναφορών έχουν διαβιβαστεί στην ευρωπαϊκή βάση (EudraVigilance).

#### Γενικά στοιχεία

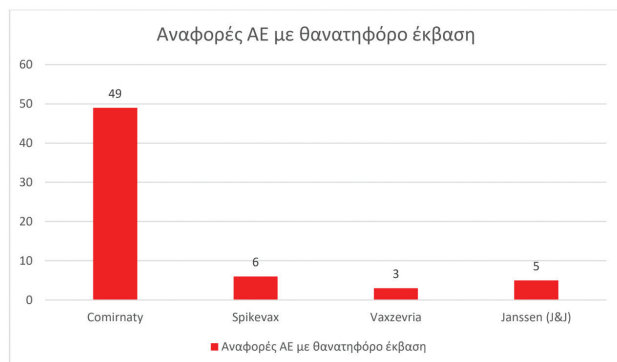
Σύνολο αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών για το έτος 2022: **1.633**



- (1) Το κριτήριο σοβαρότητας μια υποβληθείσας εικαζόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας, επιλέγεται σύμφωνα με την κρίση του αναφέροντα
- (2) Κατά την επεξεργασία της αναφοράς στον ΕΟΦ, είναι δυνατή η αναβάθμιση του κριτηρίου σοβαρότητας, βάσει ευρωπαϊκών και διεθνών οδηγιών φαρμακοεπαγρύπνησης, ενώ δεν είναι δυνατή η υποβάθμιση αυτού



## Σύνολο αναφορών ΑΕ με θανατηφόρο έκβαση: 631,2,3. Αναφορές ΑΕ με θανατηφόρο έκβαση



- τα περιστατικά αυτά είτε αναφέρθηκαν εξαρχής ως θάνατοι, είτε η πληροφορία της έκβασης λήφθηκε από τον ΕΟΦ στο πλαίσιο αναζήτησης συμπληρωματικών στοιχείων (follow-up) για την αξιολόγηση της αναφοράς
- από τα περιστατικά αυτά τα 38 έλαβαν χώρα το 2021, τα 21 έλαβαν χώρα το 2022 και για τα 4 δεν υπάρχει η σχετική πληροφορία
- το 2022 πραγματοποιήθηκαν 4.547.117 δόσεις με όλα τα εμβόλια έναντι της Covid-19, εκ των οποίων:
  - 4.050.772 με το Comirnaty (όλα τα εμβόλια)
  - 278.123 με το Spikevax (όλα τα εμβόλια)
  - 118.128 με το Jcovden
  - 9.094 με το Nuvaxovid

## Χρονικό διάστημα μεταξύ εμβολιασμού και αναφερόμενου περιστατικού με θανατηφόρο έκβαση

Χρονικό διάστημα	Αριθμός	Ποσοστό
0 έως 7 ημέρες	16	25.4%
8 έως 14 ημέρες	3	4.76%
15 έως 30 ημέρες	4	6.35%
Πέραν των 30 ημερών	32	50.79%
Άγνωστη	8	12.7%
<b>Σύνολο</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>

2 από τις αναφορές αυτές αξιολογήθηκαν ότι έχουν πιθανότητα συσχέτισης με τον εμβολιασμό (possible), 1 με το Comirnaty και 1 με το Vaxzevria

12 από τις αναφορές αυτές αξιολογήθηκαν ότι δεν ήταν πιθανή η συσχέτισή τους με τον εμβολιασμό (unlikely)

14 από τις αναφορές αυτές δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία που έχουν αποσταλεί (unassessable)

35 αναφορές δεν έχει ολοκληρωθεί η αξιολόγησή τους, διότι αναμένονται συμπληρωματικά στοιχεία που έχουν ζητηθεί (π.χ πορίσματα ιατροδικαστικών εκθέσεων και άλλες πληροφορίες)

## ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑ ΕΜΒΟΛΙΟ

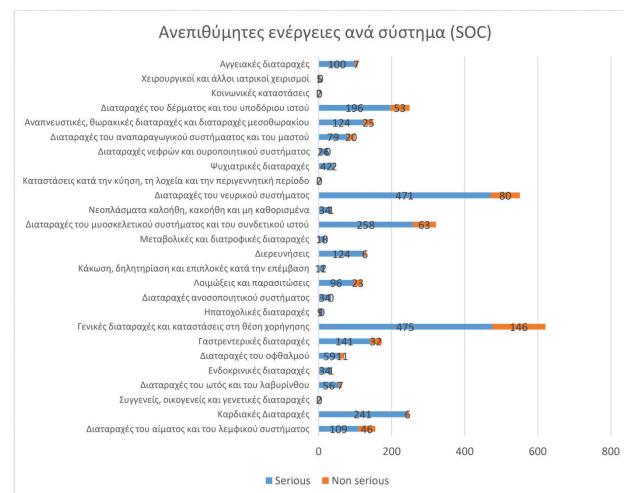
### COMIRNATY

Σύνολο Κίτρινων Καρτών: 1320

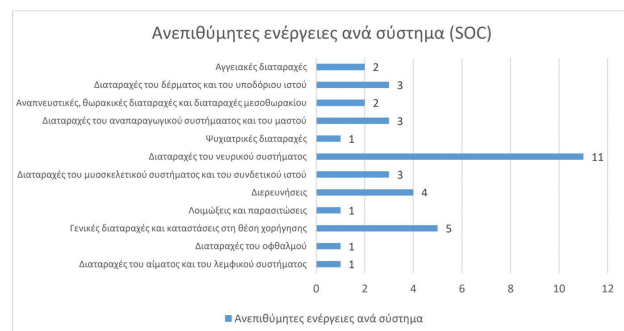
Αναφερόμενες ως Σοβαρές: 1091

Αναφερόμενες ως Μη σοβαρές: 229

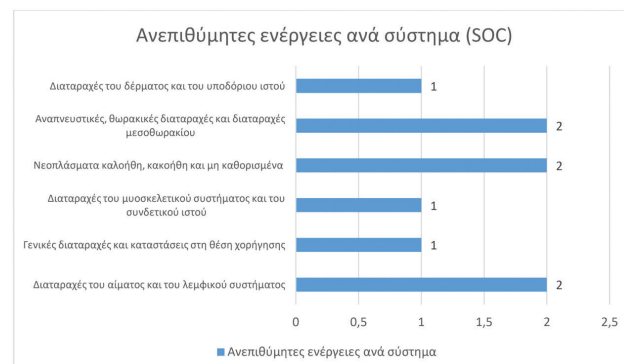
Comirnaty (Tozinameran)



### COMIRNATY BA.4/5 (Famtozinameran, tozinameran)

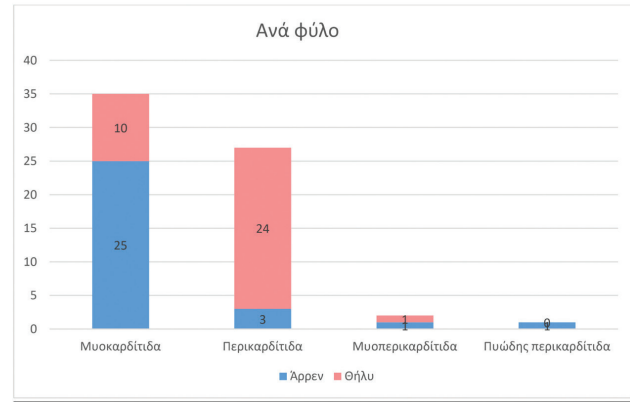
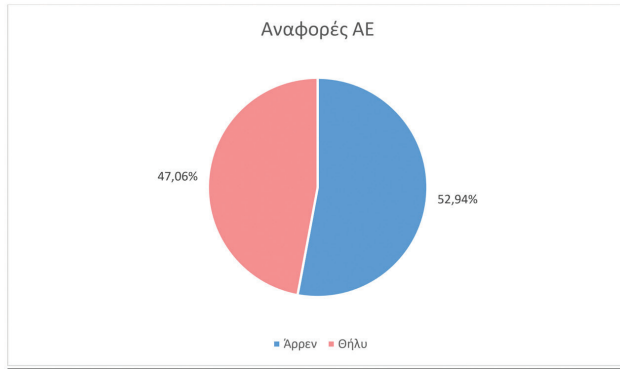


### COMIRNATY BA.1 (Riltozinameran, tozinameran)

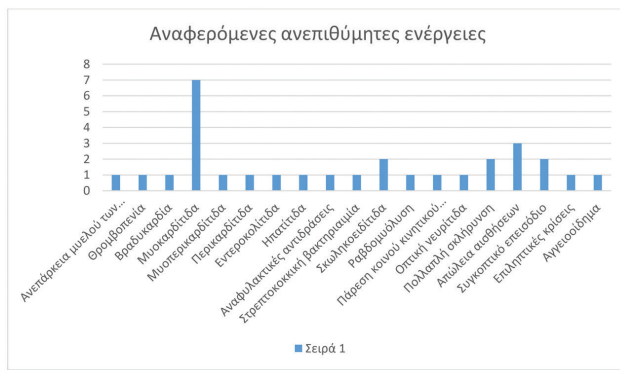


**Ηλικιακή ομάδα: 0-17 ετών**

Κριτήριο Σοβαρότητας	Αναφορές
Σοβαρές	51
Μη σοβαρές	17
Σύνολο	68



**Καρδιαγγειακές διαταραχές**



Από τις αναφερόμενες μυοκαρδίτιδες, οι 6 αφορούσαν σε άρρενες και 1 σε θήλυ

**Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος σε ενήλικες (18 ετών και άνω)  
Μυοκαρδίτιδα/Περικαρδίτιδα  
Ανά ηλικιακή ομάδα**

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	18-29 ετών	30-64 ετών	≥65 ετών
Μυοκαρδίτιδα	16	18	1
Περικαρδίτιδα	2	19	6
Μυοπερικαρδίτιδα	0	1	1
Πυώδης περικαρδίτιδα	0		1
<b>Σύνολο</b>	<b>18</b>	<b>38</b>	<b>9</b>

- (1) Περιλαμβάνονται οι όροι: Αρρυθμίες, Βραδυκαρδία, Ταχυκαρδία, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, Έκτακτες συστολές, Φλεβοκομβική Βραδυκαρδία, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Αυξημένος καρδιακός ρυθμός, Μειωμένος καρδιακός ρυθμός
- (2) Περιλαμβάνονται οι όροι: Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση, Υπέρταση, Υπερτασική κρίση

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**



- (1) Περιλαμβάνονται οι όροι: Αναιμία, Αυτοάνοση αιμολυτική αναμία, Αιμολυτική αναμία, Αιμόλυση, Ανεπάρκεια

μυελού των οστών, Θρομβοπενία, Αυτοάνοση θρομβοπενία, Θρομβοκυττάρωση, Λευκοκυττάρωση, Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, Θρομβοπενική πορφύρα  
(2) Περιλαμβάνονται οι όροι: Λεμφαδενίτιδα, Λεμφαδενοπάθεια, Πόνος λεμφαδένων

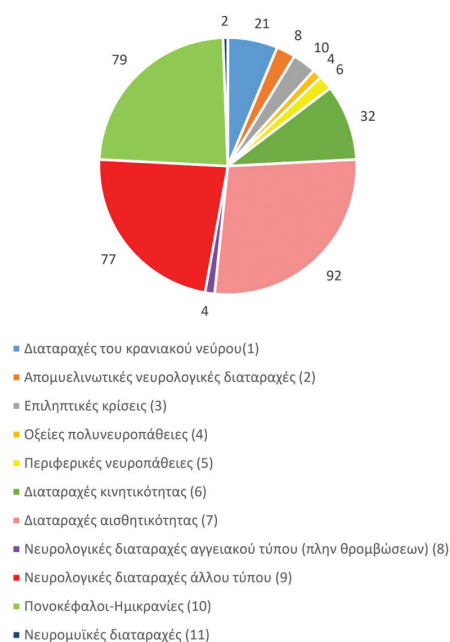


### Θρομβοεμβολικά επεισόδια

- Περιλαμβάνονται οι όροι: Απόφραξη καρωτίδας, Παρεγκεφαλιδικό έμφρακτο, Εγκεφαλικό έμφρακτο, Εγκεφαλική θρόμβωση, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Εμβολικό εγκεφαλικό έμφρακτο, Ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο, Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Αρτηριακή αποφρακτική νόσος, Έμφρακτο, Παράδοξη εμβολή, Θρόμβωση, Φλεβική θρόμβωση, Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Θρόμβωση επιπολής φλέβας, Φλεβική θρόμβωση σκέλους, Θρομβοφλεβίτις
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Θρόμβωση σπληνικής φλέβας, Θρόμβωση φλέβας του αμφιβληστροειδούς, Θρόμβωση πυλαίας φλέβας, Θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας, Θρόμβωση της σφαγίτιδας φλέβας, Πυελική φλεβική θρόμβωση

### Διαταραχές νευρικού συστήματος

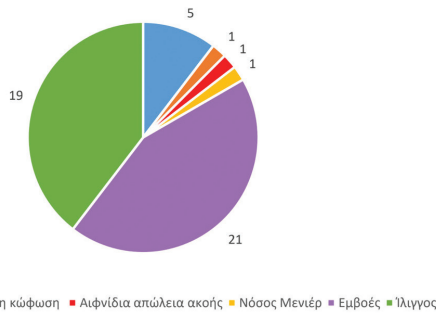
Διαταραχές του νευρικού συστήματος



- Περιλαμβάνονται οι όροι: Παράλυση III κρανιακού νεύρου, παράλυση VI κρανιακού νεύρου, παράλυση Bell, πάρεση προσωπικού, πάρεση γλώσσας
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Απομυελίνωση, Πολλαπλή σκλήρυνση, Υποτροπή πολλαπλής σκλήρυνσης, Εγκάρσια μυελίτιδα
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Επιληπτικές κρίσεις, Μυοκλονική επιληψία, Επιληψία
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Σύνδρομο Guillain-Barre, Σύνδρομο Miller Fisher
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Περιφερική νευροπάθεια, Νευραλγία
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Υποκινησία, Βραδυκινησία, Δυσκινησία, Παράλυση, Διπληγία, Μονοπάρεση, Μονοπληγία, Πάρεση, Παραπάρεση, Διαταραχές κίνησης, Νόσος Πάρκινσον, Τρέμουλο
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Αίσθημα καύσου, Δυσαισθησία, Υπεραισθησία, Υπαισθησία, Παισθησία (8) Περιλαμβάνονται οι όροι: Εγκεφαλική αιμορραγία, Υπαραχνοειδής αιμορραγία, Αγγειίτιδα ΚΝΣ, Παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Απώλεια συνείδησης, Συγκοπτικό επεισόδιο, Ζάλη, Υπνηλία
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Πονοκέφαλος, Ημικρανίες, Ημικρανία με αύρα
- Περιλαμβάνονται οι όροι: Νόσος κινητικού νευρώνα, Μυασθένεια Gravis

### Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου

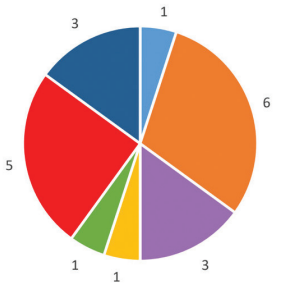
Διαταραχές του ωτός



■ Κώφωση ■ Αμφίπλευρη κώφωση ■ Αιφνίδια απώλεια ακοής ■ Νόσος Μενιέρ ■ Εμβοές ■ Ίλιγγος

### Οφθαλμικές διαταραχές

Διαταραχές του οφθαλμού



■ Ιριδοκυκλίτιδα ■ Διπλωπία  
 ■ Τύφλωση ■ Ελάττωση της όρασης  
 ■ Οπτική ισχαιμική νευροπάθεια ■ Οπτική νευρίτιδα  
 ■ Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Έρπης: 33 περιστατικά, εκ των οποίων 30 αφορούν σε έρπητ ζωστήρα, 2 αφορούν στον οφθαλμό και 1 σε ερπητική μηνιγγίτιδα

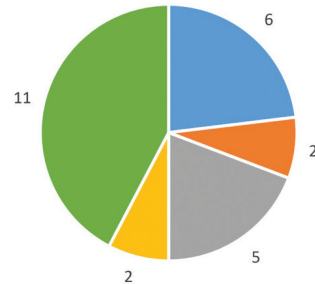
1 περιστατικό κυτταρίτιδας, 1 εκκολπωματίτιδα, 2 σκληροειδίτιδες, 2 εγκεφαλίτιδες, 3 μυελίτιδες

### Αυτοάνοσα νοσήματα ειδικού ενδιαφέροντος

Οργανικό σύστημα (SOC)	Αναφερόμενος όρος (PT)	Αριθμός αναφορών
Γαστρεντερικό σύστημα	Οξεία παγκρεατίτιδα	2
	Ελκώδης κολίτιδα	4
	Νόσος Crohn	1
Μυοσκελετικό σύστημα και συνδετικός ιστός	Ρευματική πολυμυαλγία	3
	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	2
	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο	1
	Σκληρόδερμα	1
	Ψωριασική αρθροπάθεια	1
	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	2
	Σύνδρομο Sjogren	1
	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	1
	Πολυαρθρίτιδα	2
	Δέρμα και υποδόριος ιστός	Πεμφιγοειδές
Πέμφιγα		1
Πολύμορφο ερύθημα		2
Δερματομυοσίτιδα		1
Ψωρίαση		8
Λεύκη		1
Αγγειακό	Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα	2
	Αγγειίτιδα	2

### Διαταραχές θυρεοειδούς

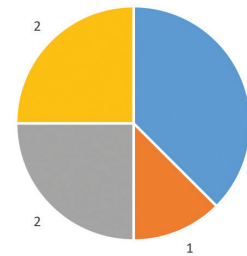
Διαταραχές λειτουργίας θυρεοειδούς



■ Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα  
 ■ Θυρεοειδίτιδα  
 ■ Υπερθυρεοειδισμός  
 ■ Νόσος του Basedow  
 ■ Γενικές διαταραχές θυρεοειδούς (συμπ. εργαστηριακών εξετάσεων)

### Διαταραχές Ουροποιητικού

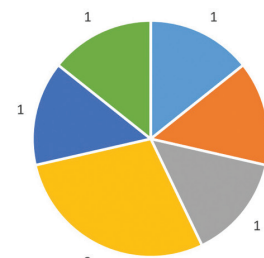
Διαταραχές ουροποιητικού



■ Νεφρωσικό σύνδρομο ■ Σπειραματονεφρίτιδα ■ Νεφρική ανεπάρκεια ■ Οξεία νεφρική βλάβη

### Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων



■ Ίκτερος ■ Ηπατική ανεπάρκεια ■ Ηπατίτιδα  
 ■ Αυξημένα ηπατικά ένζυμα ■ Ηπατική δυσλειτουργία ■ Ηπατικό αιμαγγείωμα

### Διαταραχές εμμήνου ρύσεως

49 αναφερόμενες διαταραχές εμμήνου ρύσεως

### Εγκυμοσύνη και θηλασμός

3 αναφερόμενα περιστατικά εκ των οποίων 1 τρισωμία 18, 1 ανωμαλία εμβρυϊκής ανάπτυξης, 1 ανώμαλη προβολή εμβρύου

3 αναφορές σε θηλάζουσες, εκ των οποίων 2 αφορούσαν σε τοπική αντίδραση στο σημείο εμβολιασμού και 1 σε διάρροια του θηλάζοντος βρέφους

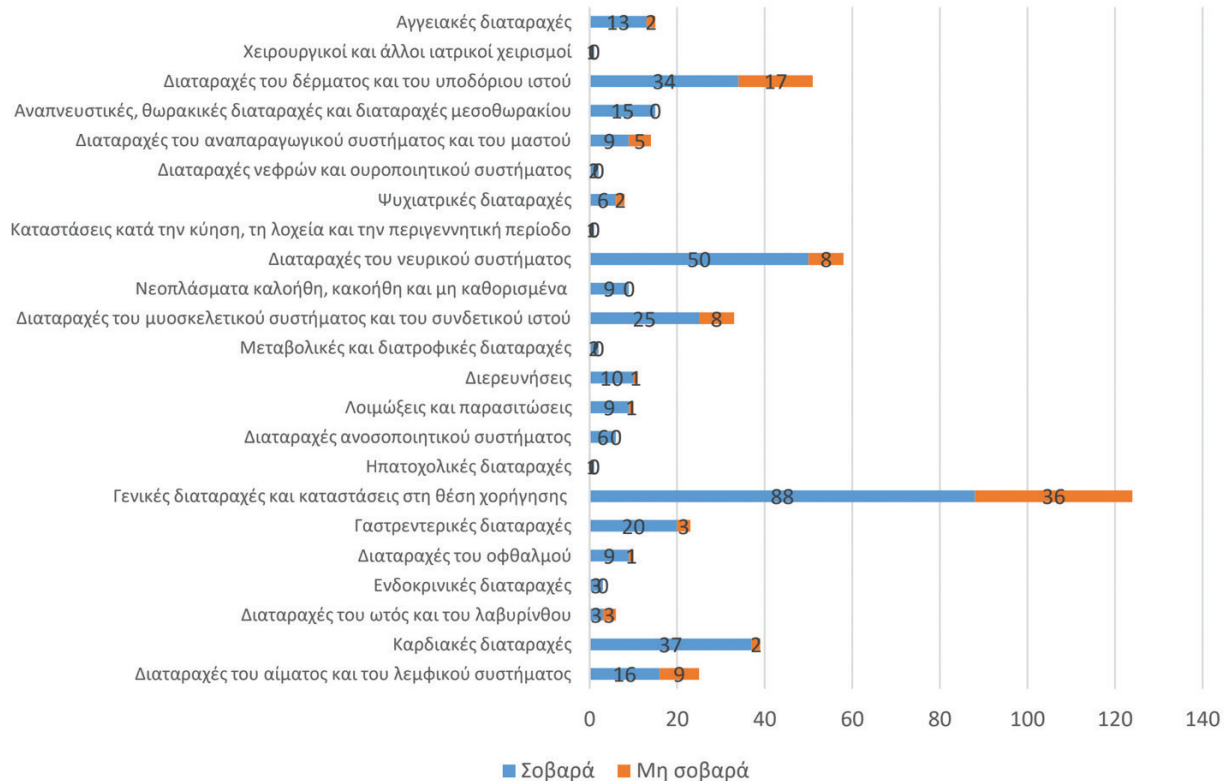
### SPIKEVAX

Σύνολο Κίτρινων Καρτών: 186

Αναφερόμενες ως Σοβαρές: 143

Αναφερόμενες ως Μη σοβαρές: 43

### Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα (SOC)



### Ηλικιακή Ομάδα 0-17 ετών

1 αναφορά με κριτήριο σοβαρότητας serious  
Αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (PT):  
Πνευμονική μάζα  
Πλευροχονδρίτιδα

### Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος σε ενήλικες (18 ετών και άνω)

#### Μυοκαρδίτιδα/Περικαρδίτιδα

- 18-29 ετών 1 περιστατικό μυο-περικαρδίτιδας σε άρρεν
- 30-64 ετών 4 περιστατικά μυοκαρδίτιδας (2 άρρενες, 2 θήλεα),  
3 περιστατικά περικαρδίτιδας (3 θήλεα)
- 65-99 ετών 1 περιστατικό περικαρδίτιδας σε θήλυ

### Καρδιαγγειακές διαταραχές



### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

19 αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκ των οποίων:

16 αναφέρθηκαν ως **λεμφαδενοπάθεια**,  
1 ως **λεμφαδενίτιδα** και

2 ως πόνος λεμφαδένων

**Θρομβοεμβολικά επεισόδια**

Θρομβοεμβολικά ειδικού ενδιαφέροντος



(1) Περιλαμβάνονται οι όροι: Έμφρακτο, Θρομβώση, Εν τω βάθει φλεβική θρομβώση, Θρομβοφλεβίτις

**Διαταραχές νευρικού συστήματος**

Νευρολογικές διαταραχές



(1) Περιλαμβάνονται οι όροι: Απώλεια αισθήσεων, Υπνηλία, Ζάλη, Συγκοπτικό επεισόδιο

**Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου**

Αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: 1 πόνος ωτός, 3 εμβοές, 1 ίλιγγος

**Διαταραχές του οφθαλμού**

Αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: 1 διπλωπία, 1 θολή όραση, 1 διαταραχή οπτικού πεδίου, 2 οπτική νευρίτιδα

**Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Έρπης ζωστήρας: 3 περιστατικά, εκ των οποίων 1 αφορά στον οφθαλμό

1 περιστατικό άσηπτης μηνιγγίτιδας, 1 πτελονεφρίτιδα

**Διαταραχές Ουροποιητικού**

1 αναφερόμενο περιστατικό νεφρικής ανεπάρκειας

**Αυτοάνοσα νοσήματα ειδικού ενδιαφέροντος**

Οργανικό σύστημα (SOC)	Αναφερόμενος όρος (PT)	Αριθμός αναφορών
Γαστρεντερικό	Ελκώδης κολίτιδα	2
Μυοσκελετικό σύστημα και συνδετικός ιστός	Σκληρόδερμα	1
	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο	1
	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	1
Δέρμα και υποδόριος ιστός	Ψωρίαση	1
Αγγειακό	Αγγειίτιδα	1

**Διαταραχές θυρεοειδούς**

7 αναφορές διαταραχών θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της απορρύθμισης

**Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων**

1 περιστατικό αναφερόμενου ίκτερου

**Διαταραχές εμμήνου ρύσεως**

11 αναφερόμενες διαταραχές εμμήνου ρύσεως

**Εγκυμοσύνη και θηλασμός**

1 αναφορά παλίνδρομης κύησης

**VAXZEVRIA**

Σύνολο Κίτρινων Καρτών: 31

Αναφερόμενες ως Σοβαρές: 29

Αναφερόμενες ως Μη σοβαρές: 2

**Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος**

**Μυοκαρδίτιδα/Περικαρδίτιδα**

18-29 ετών: 1 περικαρδίτιδα (άγνωστο φύλο)

30-64 ετών: 2 μυοκαρδίτιδες και 2 περικαρδίτιδες, όλα σε άρρενες

**Καρδιαγγειακές διαταραχές**

1 στεφανιαία νόσος, 2 οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, 1 μυοκαρδιοπάθεια, 1 περικαρδιακή συλλογή

**Διαταραχές αίματος και λεμφικού**

1 λεμφαδενοπάθεια

**Θρομβοεμβολικά επεισόδια**

1 αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 2 θρομβώσεις γενικού τύπου, 2 εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις και 1 επιπολής φλεβοθρομβώση

**Νευρολογικές διαταραχές**

1 πάρεση κοινού κινητικού νεύρου επί εδάφους κεφαλαλγίας,  
3 πονοκέφαλοι/ημικρανίες, 1 υπαισθησία, 1 πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση

**Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου**

1 ίλιγγος

**Διαταραχές οφθαλμού**

1 οπτική νευρίτιδα

**Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

4 αναφορές έρπητα ζωστήρα

**Αυτοάνοσα νοσήματα ειδικού ενδιαφέροντος**

1 Ψωριασική αρθροπάθεια, 1 έξαρση ρευματοειδούς

αρθρίτιδας, 1 έξαρση ψωρίασης, 1 αγγειίτιδα, 2 γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

**Διαταραχές θυρεοειδούς**

1 αναφορά για αυξημένα αντι-θυρεοειδικά αντισώματα

**Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων**

1 αναφορά ίκτερου

**Διαταραχές εμμήνου ρύσεως**

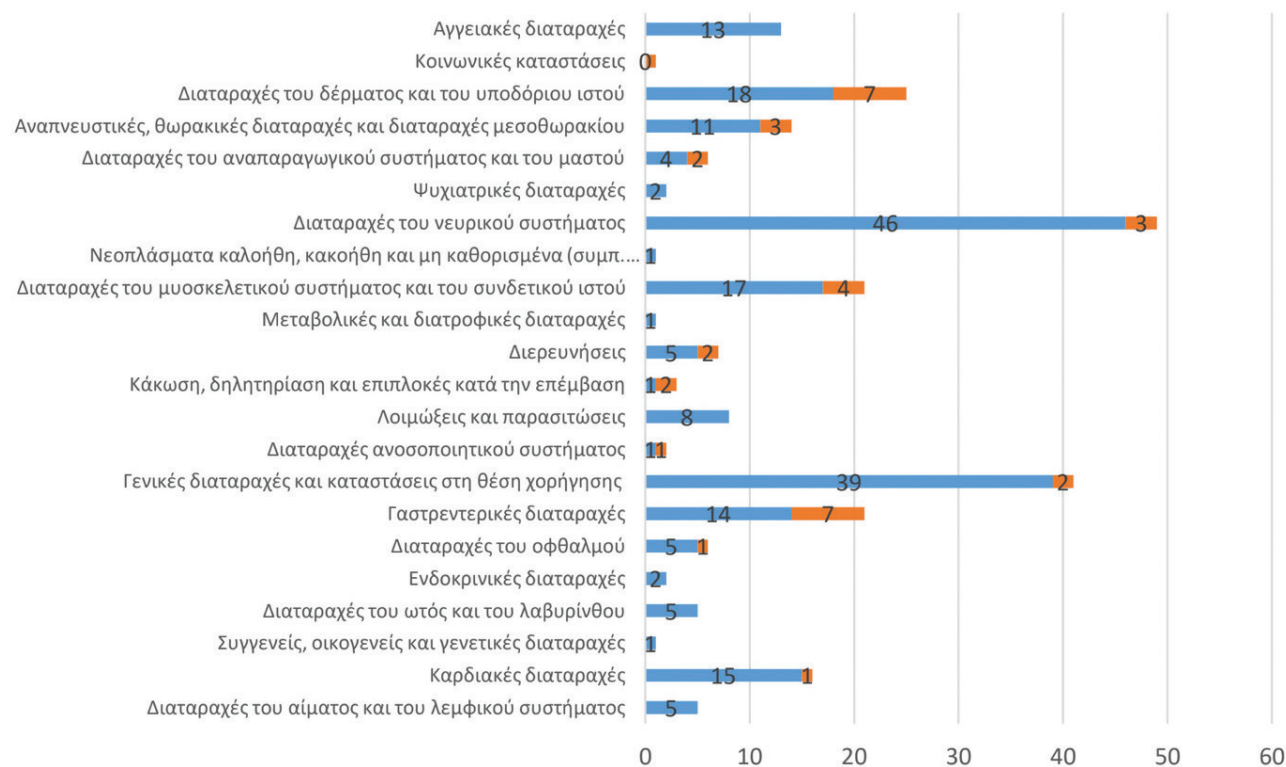
1 αναφορά διαταραχής εμμήνου ρύσεως

**JCOVDEN**

Σύνολο Κίτρινων Καρτών: 362

Αναφερόμενες ως Σοβαρές: 215

Αναφερόμενες ως Μη σοβαρές: 147

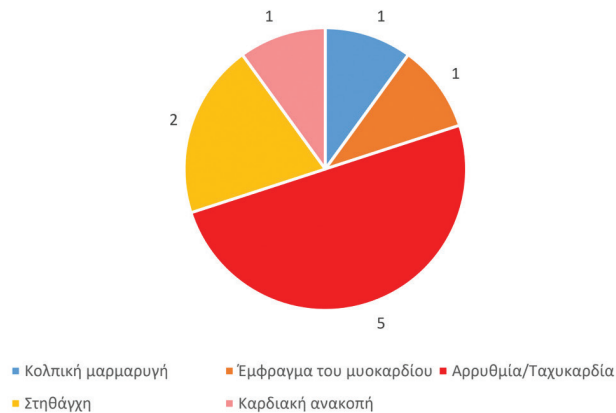
**Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα (SOC)****Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος****Μυοκαρδίτιδα/Περικαρδίτιδα**

**18-29 ετών:** 1 μυοκαρδίτιδα σε άρρεν

**30-64 ετών:** 1 περικαρδίτιδα σε θήλυ, 1 μυο-περικαρδίτιδα σε άρρεν

### Καρδιαγγειακές διαταραχές

Καρδιαγγειακές Διαταραχές

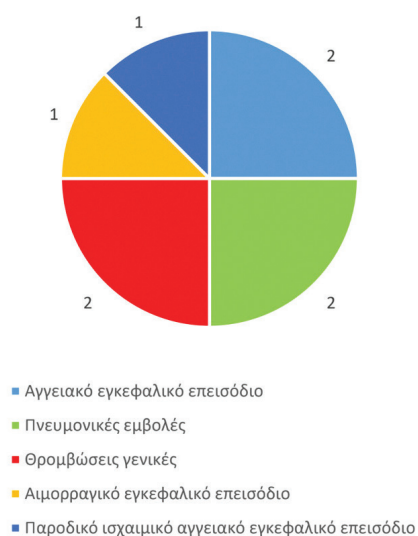


### Διαταραχές αίματος και λεμφικού ιστού

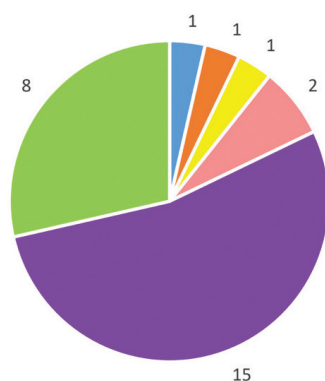
4 λεμφαδενοπάθειες, 1 θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

### Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Θρομβοεμβολικά ειδικού ενδιαφέροντος



### Νευρολογικές διαταραχές



- Πάρεση προσωπικού
- Πολλαπλή σκλήρυνση
- Νευραλγία
- Διαταραχές αισθητικότητας
- Νευρολογικές διαταραχές άλλου τύπου (συγκοπτικό επεισόδιο, ζάλη, λήθ αισθήσεων)
- Πονοκέφαλοι-Ημικρανίες

### Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου

1 αναφερόμενο περιστατικό κώφωσης, 2 εμβοών, 2 λιγύγου

### Διαταραχές οφθαλμού

1 αναφερόμενο περιστατικό διπλωπίας, 1 συνδρόμου υαλοειδοαμφιβληστροειδικής έλξης, 1 οπτικής νευρίτιδας

### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

5 περιστατικά έρπητα ζωστήρα

### Αυτοάνοσα νοσήματα ειδικού ενδιαφέροντος

1 αναφερόμενο περιστατικό λεύκης, 1 δερματομυοσίτιδας

### Διαταραχές του θυρεοειδούς

2 αναφερόμενα περιστατικά εκ των οποίων 1 αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και 1 υποξείας θυρεοειδίτιδας

### Διαταραχές εμμήνου ρύσεως

3 αναφερόμενα περιστατικά διαταραχής εμμήνου ρύσεως

### NUVAXOVID

Σύνολο Κίτρινων Καρτών: 15

Αναφερόμενες ως Σοβαρές: 13

Αναφερόμενες ως Μη σοβαρές: 2

Υπενθυμίζεται ότι οι υποβληθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αντιστοιχούν στον αριθμό των αναφορών, καθώς μια αναφορά μπορεί να περιέχει περισσότερες από μια ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες. | Τα δεδομένα των ανεπιθύμητων ενεργειών αντλήθηκαν από την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων της EudraVigilance (EVDAS-EudraVigilance Data Analysis System) και από την εθνική βάση του Τμήματος Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων. | Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την άντληση των δεδομένων βασίζονται στην έκδοση MedDRA 25.1. | Τα αναλυτικά στοιχεία των εμβολιασμών αντλήθηκαν από το Υπουργείο Υγείας. | Τονίζεται με ιδιαίτερη έμφαση ότι η αναφορά των εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών στον ΕΟΦ με την Κίτρινη |Κάρτα <https://www.kitrinikarta.gr/> αποτελεί πυλώνα της φαρμακοεπαγρύπνησης και της ασφαλούς χρήσης των φαρμάκων και εμβολίων.

# Hospital Review

---

## OZEMPIC, WEGOVY TO BE TESTED AS ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE THERAPIES

Novo Nordisk is investigating the potential of Ozempic, Wegovy's active ingredient and two other drug candidates as treatments for alcohol-related liver disease.

The phase 2 trial will see how semaglutide (Ozempic and Wegovy); cagrilintide, an experimental GLP-1 agonist; and another investigative therapy affects liver damage and alcohol use, according to a study record on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). The third medicine is an early-stage drug that targets the fibroblast growth factor 21 hormone and has potential as a liver disease treatment, Bloomberg first reported May 14.

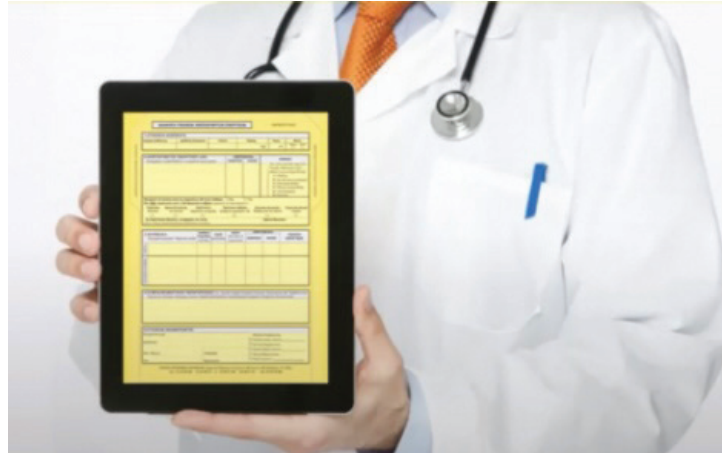
Alcohol-related liver disease is characterized by liver damage caused by excessive drinking, and symptoms include abdominal pain, loss of appetite, nausea, jaundice and fatigue, according to Yale Medicine. Current treatments include abstinence from alcohol, corticosteroids and liver transplants.

Since glucagon-like peptide-1 receptor agonists help curb hunger by promoting a feeling of fullness, they might also reduce cravings for alcohol and other substances.

Other research teams have already begun trials on how GLP-1s might affect alcohol and drug addiction, sleep apnea, a form of liver disease called metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, and a handful of other conditions.

Novo Nordisk plans to begin May 20 and finish the study by September 2025. The research will be conducted in 12 U.S. states and 13 other countries.

# Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση



## 1. Η PRAC συστήνει νέα μέτρα ώστε να αποφευχθεί η έκθεση σε τοπιραμάτη στην εγκυμοσύνη Επιπλέον περιορισμοί στη χρήση - Ένα πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης θα τεθεί σε ισχύ

1 Σεπτεμβρίου 2023 | EMA/384677/2023

Η επιτροπή ασφάλειας του EMA (PRAC) συστήνει νέα μέτρα για να αποφευχθεί η έκθεση των παιδιών στη μήτρα σε φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη, καθώς το φάρμακο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών προβλημάτων μετά την έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τοπιραμάτη είναι ήδη γνωστό ότι προκαλεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη χρησιμοποιούνται στην ΕΕ για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη της ημικρανίας. Σε μερικές χώρες της ΕΕ, το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με φαιντερίνη για τη μείωση του βάρους. Επί του παρόντος, η τοπιραμάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ημικρανίας ή για τη διαχείριση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι ασθενείς με δυνατότητα να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όταν χρησιμοποιούν την τοπιραμάτη.

Για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν τοπιραμάτη για την επιληψία, η PRAC συστήνει επί του παρόντος το φάρμακο να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν δεν υπάρχει άλλη κατάλληλη θεραπεία διαθέσιμη.

Η PRAC συστήνει επίσης επιπρόσθετα μέτρα, υπό τη μορφή ενός προγράμματος πρόληψης της κύησης, για να

αποφευχθεί η έκθεση των παιδιών σε τοπιραμάτη στη μήτρα. Αυτά τα μέτρα θα ενημερώνουν οποιαδήποτε γυναίκα ή κορίτσι, με δυνατότητα να αποκτήσει παιδιά, για τους κινδύνους από τη λήψη της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την ανάγκη να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη ενόσω λαμβάνουν τοπιραμάτη.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι όλες οι ασθενείς με δυνατότητα να μείνουν έγκυες είναι πλήρως ενημερωμένες για τους κινδύνους από τη λήψη της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές επιλογές θεραπείας και θα πρέπει να επανεξετάζεται η ανάγκη για θεραπεία με τοπιραμάτη τουλάχιστον ετησίως.

Οι πληροφορίες προϊόντος για τα φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη θα επικαιροποιηθούν ώστε να τονιστούν περαιτέρω οι κίνδυνοι και τα μέτρα που θα ληφθούν. Οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας θα προμηθευτούν εκπαιδευτικά υλικά που αφορούν στους κινδύνους χρήσης της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επίσης μία κάρτα ασθενούς θα παρέχεται στον ασθενή με κάθε συσκευασία του φαρμάκου. Μία εμφανής προειδοποίηση θα προστεθεί επίσης στην εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου.

Οι συστάσεις έπονται της ανασκόπησης των διαθέσιμων δεδομένων από την PRAC, συμπεριλαμβανομένων 3 πρόσφατων μελετών παρατήρησης<sup>1,2,3</sup>. Δύο από τις τρεις μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν σε μεγάλο βαθμό τα ίδια σύνολα δεδομένων, υποδεικνύουν ότι τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με επιληψία και τα οποία είχαν εκτεθεί στη μήτρα ενδέχεται να έχουν διπλάσιο ή τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ιδιαίτερα

διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού, πνευματική αναπηρία ή διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ), σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με επιληψία που δεν λάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή. Η τρίτη μελέτη δεν έδειξε έναν αυξημένο κίνδυνο αυτών των αποτελεσμάτων σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που εκτέθηκαν σε τοπιραμάτη στην εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με επιληψία που δεν ελάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή.

Στην ανασκόπησή της, η PRAC επιβεβαίωσε το γνωστό αυξημένο κίνδυνο των γενετικών ανωμαλιών και της μειωμένης ανάπτυξης του αγέννητου παιδιού όταν οι μητέρες λαμβάνουν τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γενετικές ανωμαλίες θα εμφανιστούν σε 4 μέχρι 9 από κάθε 100 παιδιά γεννημένα από γυναίκες που λαμβάνουν τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με 1 μέχρι 3 από κάθε 100 παιδιά γεννημένα από γυναίκες που δεν λαμβάνουν τέτοια αγωγή. Επιπλέον, περίπου 18 από κάθε 100 παιδιά ήταν μικρότερα και ζύγιζαν λιγότερο από το αναμενόμενο κατά τη γέννηση όταν οι μητέρες είχαν λάβει τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με 5 από κάθε 100 παιδιά γεννημένα από μητέρες χωρίς επιληψία και οι οποίες δεν ελάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή.

Κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης η PRAC συμβουλεύτηκε επίσης μία ομάδα εμπειρογνομόνων, αντιπροσώπων ασθενών και ειδικών.

Οι εταιρείες που κυκλοφορούν τοπιραμάτη θα πρέπει να διεξαγάγουν μία μελέτη χρήσης του φαρμάκου και έρευνες των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των νέων μέτρων.

Οι συστάσεις της PRAC θα σταλούν επί του παρόντος στην Ομάδα Συντονισμού για την Αμοιβαία Αναγνώριση και τις Αποκεντρωμένες Διαδικασίες – Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης (CMDh), η οποία θα γνωμοδοτήσει.

### Πληροφορίες για τους ασθενείς

1. Η έκθεση σε τοπιραμάτη στην μήτρα μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες σε παιδιά και τα εκτεθειμένα νεογνά ενδέχεται να είναι μικρότερα και να ζυγίζουν λιγότερο από το αναμενόμενο κατά τη γέννηση. Η έκθεση σε τοπιραμάτη στη μήτρα ενδέχεται επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων στην ανάπτυξη της εγκεφαλικής λειτουργίας, όπως οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, η πνευματική ανικανότητα ή η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ).
2. Εάν είστε έγκυος ή έχετε τη δυνατότητα να μείνετε έγκυος, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στη χρήση της τοπιραμάτης:

- Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε τη τοπιραμάτη για την πρόληψη της ημικρανίας ή για τη διαχείριση του σωματικού σας βάρους εάν είστε έγκυος. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε την τοπιραμάτη για αυτές τις καταστάσεις εκτός εάν χρησιμοποιείτε πολύ αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
  - Εάν έχετε επιληψία, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε την τοπιραμάτη εάν είστε έγκυος εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες θεραπείες οι οποίες να σας παρέχουν ικανοποιητικό έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.
  - Εάν έχετε επιληψία και μπορείτε να μείνετε έγκυος, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται την τοπιραμάτη εκτός εάν χρησιμοποιείται πολύ αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος και η τοπιραμάτη είναι η μοναδική θεραπεία που σας παρέχει επαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, θα πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας, ο οποίος θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους από τη λήψη της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σχετικά με τους κινδύνους εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
3. Εάν είστε ασθενής που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας παρέχει πληροφορίες ώστε να κατανοήσετε τους κινδύνους από τη λήψη της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό θα γίνει πριν να ξεκινήσετε να παίρνετε τοπιραμάτη και τουλάχιστον μία φορά κάθε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
  4. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης ενώ παίρνετε τοπιραμάτη. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το ποια αντισυλληπτική μέθοδος είναι κατάλληλη για σας ενώ παίρνετε την τοπιραμάτη.
  5. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης μέχρι να συζητήσετε μία εναλλακτική θεραπεία με το γιατρό σας. Εάν λαμβάνετε τοπιραμάτη για επιληψία, μη σταματήσετε να λαμβάνετε το φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να βλάψει εσάς ή το αγέννητο παιδί σας.
  6. Πείτε το αμέσως στο γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.
  7. Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτήματα ή ανησυχίες, θα πρέπει να τα συζητήσετε με το γιατρό σας.

### Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

1. Είναι ήδη καλά γνωστό ότι η τοπιραμάτη μπορεί να προκαλέσει βαριές συγγενείς δυσπλασίες και περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης όταν χρησιμοποιείται κατά

τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν επίσης έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών κατόπιν της χρήσης της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

2. Η τοπιραμάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την πρόληψη της ημικρανίας και ως θεραπεία για τον έλεγχο του βάρους. Η τοπιραμάτη θα πρέπει να διακόπτεται εάν η ασθενής μείνει έγκυος ή εάν σχεδιάζει να αποκτήσει μωρό. Οι ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με τοπιραμάτη.
  3. Για τη θεραπεία της επιληψίας, η τοπιραμάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Η τοπιραμάτη αντενδείκνυται επίσης σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης και επιληψία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη. Η μόνη εξαίρεση είναι μία γυναίκα για την οποία δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία αλλά που σχεδιάζει μία εγκυμοσύνη και η οποία έχει ενημερωθεί πλήρως σχετικά με τους κινδύνους από τη λήψη της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
  4. Ανεξάρτητα από την ένδειξη, η τοπιραμάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης μόνο όταν τηρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης της κύησης:
    - Διεξαγωγή τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας,
    - Παροχή συμβουλών σχετικά με τους κινδύνους της θεραπείας με τοπιραμάτη και την ανάγκη για πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
    - Επαναξιολόγηση της τρέχουσας θεραπείας τουλάχιστον ετησίως με τη συμπλήρωση μία φόρμας ενημέρωσης κινδύνου.
- Για να επιβεβαιωθεί ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα, οι ασθενείς και οι συνταγογράφοι θα διατρέχουν αυτή τη φόρμα κατά την έναρξη της θεραπείας και σε κάθε ετήσια επαναξιολόγηση καθώς και εάν η ασθενής σχεδιάζει μία εγκυμοσύνη ή έχει μείνει έγκυος. Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η ασθενής είναι πλήρως ενημερωμένη και έχει καταλάβει τους κινδύνους και τα μέτρα που λαμβάνονται.
5. Η θεραπεία με τοπιραμάτη των ασθενών με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ξεκινά και να επιτηρείται από έναν ιατρό με εμπειρία στην διαχείριση της επιληψίας ή της ημικρανίας. Ένας ιατρός με εμπειρία στον έλεγχο του βάρους θα πρέπει να διαχειρίζεται

τη θεραπεία με τοπιραμάτη/φαιντερμίνη. Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και η ανάγκη για θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογείται μαζί με τον ασθενή τουλάχιστον ετησίως. Η τρέχουσα θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται για να επιβεβαιώσει ότι έχουν ληφθεί τα μέτρα που περιγράφονται συνοπτικά παραπάνω.

6. Μία απευθείας επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) θα σταλεί εν ευθέτω χρόνω στους επαγγελματίες υγείας που συνταγογραφούν, διανέμουν ή χορηγούν το φάρμακο. Το DHPC θα δημοσιευτεί επίσης σε μία ειδική σελίδα στον ιστότοπο του EMA.

### Περισσότερα για το φάρμακο

Η τοπιραμάτη χρησιμοποιείται μόνη της ή μαζί με άλλα φάρμακα για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων. Το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη των ημικρανικών κεφαλαλγιών και σε μερικές χώρες της ΕΕ για τη μείωση του βάρους, σε συνδυασμό με σταθερή δόση με φαιντερμίνη.

Η τοπιραμάτη είναι διαθέσιμη στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) με διάφορα εμπορικά όνομα, συμπεριλαμβανομένων των Torimax, Topimax, Eritomax, και διάφορων γενόσημων προϊόντων. Σε μερικές χώρες της ΕΕ η τοπιραμάτη είναι διαθέσιμη σε συνδυασμό με φαιντερμίνη ως Qsiva.

### Περισσότερα για τη διαδικασία

Η ανασκόπηση της τοπιραμάτης ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος του Γαλλικού Οργανισμού Φαρμάκων, σύμφωνα με το Άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/EC. Αυτό σχετίζεται με μία επαναξιολόγηση σήματος ασφάλειας η οποία ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2022 και ολοκληρώθηκε τον Σεπτέμβριο του 2022.

Η ανασκόπηση διεξήχθη από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), την Επιτροπή που είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία εξέδωσε μία σειρά από συστάσεις. Καθώς τα φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη είναι όλα εγκεκριμένα εθνικά, οι συστάσεις της PRAC θα διαβιβαστούν στην Ομάδα Συντονισμού για την Αμοιβαία Αναγνώριση και τις Αποκεντρωμένες Διαδικασίες – Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης (CMDh), η οποία θα γνωμοδοτήσει. Η CMDh είναι ένα σώμα που αντιπροσωπεύει τα Κράτη Μέλη της ΕΕ όπως και την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για να διασφαλίζει εναρμονισμένα πρότυπα ασφάλειας για φάρμακα που εγκρίνονται με εθνικές διαδικασίες σε ολόκληρη την ΕΕ.

## ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΒΑΡΔΙΝΟΓΙΑΝΝΗ

24/07/2023



Η Μαριάννα Βαρδινογιάννη, σύζυγος του επιχειρηματία Βαρθή Ι. Βαρδινογιάννη, διακρίθηκε για το πλούσιο κοινωνικό και ανθρωπιστικό έργο της. Με επίκεντρο τα παιδιά, αγωνίστηκε για περισσότερο από 25 χρόνια κατά του καρκίνου της παιδικής ηλικίας.

Η Μαριάννα Μπουρνάκη, όπως ήταν το πατρικό της επώνυμο, γεννήθηκε στην Αθήνα το 1943 (σύμφωνα με άλλες πηγές το 1937) και μεγάλωσε στην Ερμιόνη, τόπο καταγωγής της μητέρας της. Ο πατέρας της καταγόταν από την Αρκαδία. Μαθήτρια ακόμη συνδέθηκε με τον Βαρθή Βαρδινογιάννη, αξιωματικό του Πολεμικού Ναυτικού τότε, τον οποίο παντρεύτηκε το 1961 με κουμπάρο τον εκδότη Χρήστο Λαμπράκη. Μαζί του απέκτησε πέντε παιδιά, τον Γιάννη (τον Τζίγκερ των αγώνων ράλι), τη Χριστιάννα, τον Γιώργο, τον Νίκο και τη Βαρδιάννα.

Το 1990 η Μαριάννα Βαρδινογιάννη ίδρυσε το Σύλλογο Φίλων των Παιδιών με Καρκίνο «ΕΛΠΙΔΑ», με στόχο τη βοήθεια και τη στήριξη παιδιών που πάσχουν από καρκίνο και των οικογενειών τους. Με τις πρωτοβουλίες της κατάφερε να ευαισθητοποιήσει τον ελληνικό λαό και να κινητοποιήσει σημαντικές προσωπικότητες από τον καλλιτεχνικό, τον επιχειρηματικό και τον πολιτικό χώρο, ώστε να συμβάλουν στην πραγματοποίηση των στόχων του Συλλόγου.

Με τη διοργάνωση μεγάλων πολιτιστικών εκδηλώσεων, εκθέσεων, δημοπρασιών έργων τέχνης, χριστουγεννιάτικων παζαριών, κ.ά., με την προσωπική της συνεισφορά και τις δωρεές που προσφέρθηκαν στην «ΕΛΠΙΔΑ», η Μαριάννα Βαρδινογιάννη κατά τη διάρκεια της θητείας της ως Πρόεδρος του Συλλόγου «ΕΛΠΙΔΑ» πραγματοποίησε μεταξύ άλλων τα εξής:

Την ίδρυση και τον εξοπλισμό της Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών στο Νοσοκομείο Παιδών «Η

Αγία Σοφία», στην οποία έχουν μέχρι στιγμής πραγματοποιηθεί 800 επιτυχημένες μεταμοσχεύσεις.

Την ανέγερση και τον εξοπλισμό του σύγχρονου πενταόροφου Ξενώνα «ΕΛΠΙΔΑ», κοντά στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία». Ο Ξενώνας εγκαινιάστηκε στις 3 Φεβρουαρίου 1999, και φιλοξενεί παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία στη Μονάδα Μεταμόσχευσης μαζί με τις οικογένειές τους. Ο Ξενώνας του Συλλόγου «ΕΛΠΙΔΑ» δέχεται επίσης παιδιά με καρκίνο από τις Βαλκανικές χώρες και άλλες περιοχές της Μεσογείου. Μέχρι στιγμής έχουν φιλοξενηθεί περίπου 2000 οικογένειες.

Τη διοργάνωση του Α' Ευρωπαϊκού Συνεδρίου (Αθήνα - Μάρτιος 1994) με θέμα «Ευρώπη με ανθρώπινο πρόσωπο - Βοήθεια στο άρρωστο Παιδί», υπό την αιγίδα του τότε Επιτρόπου της Ευρωπαϊκής Ένωσης Pdraig Flynn.

Την ανέγερση και τον εξοπλισμό του πρώτου Παιδιατρικού Ογκολογικού Νοσοκομείου για παιδιά στην Ελλάδα, που ονομάστηκε «Ογκολογική Μονάδα Παιδών Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη - ΕΛΠΙΔΑ», και εγκαινιάστηκε τον Οκτώβριο του 2010.

Την ίδρυση της Τράπεζας Εθελοντών Δοτών Μυελού των Οστών «Όραμα ΕΛΠΙΔΑΣ» που λειτουργεί στην «Ογκολογική Μονάδα Παιδών Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη - ΕΛΠΙΔΑ» από τον Ιανουάριο του 2014.

Τη δημιουργία του προγράμματος αδελφοποίησης της «Ογκολογικής Μονάδας Παιδών Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη - ΕΛΠΙΔΑ» με τα μεγαλύτερα παιδιατρικά νοσοκομεία στον κόσμο και με σκοπό τη διεθνή συνεργασία στη μάχη ενάντια στον παιδικό καρκίνο.

Το 1997 η Μαριάννα Βαρδινογιάννη ίδρυσε το «Ίδρυμα για το Παιδί και την Οικογένεια», με σκοπό τη δημιουργία ενός καλύτερου κόσμου για τα παιδιά, το αύριο της ανθρωπότη-

τας. Το 2012 το Ίδρυμα μετονομάστηκε σε «Ίδρυμα Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη», με σκοπό τη διεύρυνση της δράσης του σε τομείς που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, όχι μόνο των παιδιών, αλλά και ολόκληρης της κοινωνίας.

Το Ίδρυμα είχε ως στόχο μεταξύ άλλων την καταπολέμηση της εμπορίας των ανθρώπων και της εκμετάλλευσης των παιδιών, την εξάλειψη του αναλφαριθμητισμού, την προστασία του περιβάλλοντος και την αντιμετώπιση πολλών άλλων σύγχρονων προκλήσεων, με σκοπό τη δημιουργία ενός καλύτερου κόσμου για τα παιδιά, το αύριο της ανθρωπότητας. Παράλληλα το Ίδρυμά της μέσα από τα προγράμματα που εφαρμόζει, στηρίζει παιδιά και οικογένειες ευπαθών κοινωνικών ομάδων, σχολεία σε ολόκληρη την επικράτεια και πρόσφυγες.

Ένα από τα πρώτα προγράμματα που εφάρμοσε είναι το Πρόγραμμα «Στήριξης Σχολείων», το οποίο προσφέρει βιβλία, ρουχισμό, υλικοτεχνικό και ηλεκτρονικό εξοπλισμό, κ.ά., σε σχολεία σ' ολόκληρη την ελληνική επικράτεια, με σκοπό να καλύψει ελλείψεις που παρουσιάζονται λόγω της οικονομικής κρίσης. Για τον ίδιο λόγο, το Ίδρυμα δημιούργησε και το Πρόγραμμα «Στήριξης ευπαθών κοινωνικών ομάδων», μέσα από το οποίο προσφέρονται τρόφιμα και είδη πρώτης ανάγκης σε οικογένειες που ζουν σε φτωχές περιοχές σ' ολόκληρη τη χώρα. Το Ίδρυμα στηρίζει επίσης τα παιδιά των φυλακισμένων γυναικών προμηθευόντάς τους ρούχα, βιβλία και παιχνίδια.

Το 2013 το Ίδρυμα υπέγραψε σύμφωνο συνεργασίας με το «Robert F. Kennedy Human Rights» και ανέλαβε την εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος για τα ανθρώπινα δικαιώματα με τίτλο: «Λέμε την αλήθεια στην εξουσία». Το πρόγραμμα άρχισε να εφαρμόζεται στα ελληνικά σχολεία ως προαιρετικό μάθημα από το σχολικό έτος 2016-2017.

Τον Ιούνιο του 2014 το Ίδρυμα ανέλαβε τη διεθνή εκστρατεία για την επανένωση των Γλυπτών του Παρθενώνα. Το 2015, με το ξέσπασμα της προσφυγικής κρίσης, το Ίδρυμα δημιούργησε το Πρόγραμμα «WE CARE» για παροχή ιατρικής βοήθειας και εμβολιασμών σε παιδιά προσφύγων που φιλοξενούνται στην Ελλάδα. Το Πρόγραμμα πραγματοποιείται σε συνεργασία με την «Κεντρική Ένωση Δήμων και Κοινοτήτων», με το Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» και τη φιλανθρωπική οργάνωση «Αποστολή».

Το 2016 σε συνεργασία με την UNESCO και την ευρωπαϊκή συμμαχία των πόλεων κατά του ρατσισμού, το Ίδρυμα δημιούργησε το Πρόγραμμα «Φιλόξενες Πόλεις για τους Πρόσφυγες» με σκοπό να συμβάλει στο δύσκολο έργο των τοπικών αρχών στις πόλεις άφιξης, διέλευσης και φιλοξενίας προσφύγων και μεταναστών, ώστε η προσωρινή ή η μόνιμη ένταξή τους στον κοινωνικό ιστό των πόλεων να πραγματοποιηθεί, αφενός με σεβασμό στα ανθρώπινα δι-

καιώματά τους, και αφετέρου χωρίς να διαταραχθεί η καθημερινή ζωή των μόνιμων κατοίκων των πόλεων.

Επίσης από την ίδρυσή του μέχρι σήμερα το «Ίδρυμα Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη» έχει διοργανώσει συναντήσεις, ημερίδες, συνέδρια, διαλέξεις και άλλες εκδηλώσεις πάνω σε θέματα σχετικά με την εκπαίδευση, τα ανθρώπινα δικαιώματα, τη προστασία των παιδιών, τον πολιτισμό Ειρήνης, τον διάλογο ανάμεσα στους διαφορετικούς πολιτισμούς, τη κακοποίηση των παιδιών, την παιδοφιλία στο Internet, τη βία, την κλιματική αλλαγή, κ.ά.

Παράλληλα, η Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη στήριξε πολλά εκπαιδευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα, την Ευρώπη και τις Η.Π.Α. ενώ υπήρξε ιδρύτρια και χορηγός του Κέντρου Ελληνιστικών Σπουδών στη Βιβλιοθήκη της Αλεξάνδρειας. Στήριξε επίσης τα προγράμματα της UNESCO για την εκπαίδευση και τον πολιτισμό σε πολλά μέρη του κόσμου και προώθησε την υλοποίηση των αναπτυξιακών στόχων του ΟΗΕ.

Η Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη ως Πρόεδρος Καλής Θελήσεως της UNESCO, ως Πρόεδρος του «Ίδρύματος Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη», του Συλλόγου «ΕΛΠΙΔΑ» και του Συλλόγου «ΟΡΑΜΑ ΕΛΠΙΔΑΣ», συνεργάστηκε με πολλούς φορείς, ιδρύματα και μη Κυβερνητικές Οργανώσεις σε εθνικό και διεθνές επίπεδο. Στο πλαίσιο όλων αυτών των συνεργασιών, εκτός από τις εκδηλώσεις που διοργάνωνε μέσω των ιδρυμάτων της, συμμετείχε σε συνέδρια και διασκέψεις ως ομιλήτρια ή σύνεδρος, καθώς και σε φιλανθρωπικές εκδηλώσεις, διεθνείς και ευρωπαϊκές συναντήσεις και εκστρατείες.

Το έργο της Μαριάννας Β. Βαρδινογιάννη είναι διεθνώς αναγνωρισμένο και η ίδια έλαβε πολλούς τιμητικούς τίτλους και βραβεία όπως: Χρυσός Σταυρός του Τάγματος της Ευποιίας της Ελληνικής Δημοκρατίας, Βραβείο της Ακαδημίας Αθηνών, Αρχόντισσα του Πατριαρχείου Αλεξανδρείας, Ιππότης και Αξιωματικός της Λεγεώνας της Τιμής της Γαλλικής Δημοκρατίας, Μεγάλο Βραβείο της Χάρτας των Παρισίων ενάντια στον καρκίνο, Βραβείο "Ripple of Hope" του Ίδρύματος «Robert F. Kennedy Human Rights», κ.ά.

Η Μαριάννα Βαρδινογιάννη απεβίωσε στις 24 Ιουλίου 2023 στην Αθήνα, ύστερα από μακρά ασθένεια. Η κηδεία της έγινε τη μεθεπομένη στο Α' Νεκροταφείο της Αθήνας, σε στενό οικογενειακό κύκλο.

# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine  
2024: 142: 92–94

## Πρόγνωση τις πρώτες τριάντα ημέρες μετά από οξύ πνευμονικό οίδημα ως επιπλοκή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Figueras J, Pena C, Soler-Soler J. | Unitat Coronaria, Servei de Cardiologia, Hospital General Universitari d' Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain Heart, 91(7):889-93.

**Σκοπός:** Να διερευνηθούν τα χαρακτηριστικά των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων που προκαλούν οξύ πνευμονικό οίδημα και η πρόγνωσή τους τις πρώτες 30 ημέρες.

**Ασθενείς:** Εκατόν ογδόντα πέντε (185) διαδοχικοί ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οξύ πνευμονικό οίδημα εισήχθησαν σε ένα κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης.

**Μέθοδοι:** Κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, ηχοκαρδιογραφικά, ενζυματικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά διερευνήθηκαν προοπτικά.

**Αποτελέσματα:** Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) ήταν η πιο συχνή αιτία οξέος πνευμονικού οιδήματος (61%), ακολουθούμενο από την ασταθή στηθάγχη (21%) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI, 18%). Σε κάθε ομάδα η μέση ηλικία ήταν μεγαλύτερη ή ίση με 70 έτη, αλλά οι ασθενείς με STEMI ήταν οι πιο ηλικιωμένοι και τουλάχιστον το 65% από αυτούς είχαν χρόνια υπέρταση. Επιπλέον, οι ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν υψηλότερη επίπτωση διαβήτη, προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μέτρια έως σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς αλλά παρόμοια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (NSTEMI: 41%, ΑΣ: 39%, STEMI: 39%) και αυξημένη επίπτωση διαστολικής δυσλειτουργίας και ποσοστό πολυαγγειακής νόσου (94%, 87% και 86% αντιστοίχα). Ωστόσο, οι ασθενείς με STEMI είχαν υψηλότερο peak συγκέντρωσης CK-MB (158 έναντι 76μg/l στην ομάδα NSTEMI,  $p < 0,001$ ) και θνητότητα στις 30 ημέρες (26% έναντι 9% στην ομάδα NSTEMI και 8% στην ομάδα ΑΣ,  $p < 0,024$ ). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ως κύριους προγνωστικούς δείκτες το κλάσμα εξώθησης  $< 40\%$  και το peak συγκέντρωσης CK-MB  $> 100\mu\text{g/l}$  ( $p < 0,03$ ).

**Συμπεράσματα:** Το οξύ πνευμονικό οίδημα είναι κυρίως επιπλοκή των ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών με NSTEMI ή με ασταθή στηθάγχη (82%) και με πολυαγγειακή νόσο συχνά σε συνδυασμό με ανεπάρκεια μιτροειδούς. Από την άλλη πλευρά, το μεγαλύτερο μέγεθος εμφράκτου και η υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με STEMI με παρόμοια μειωμένο κλάσμα εξώθησης υποδεικνύουν μια πιο εκτεταμένη οξεία συστολική απώλεια.

## Πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου: μαθήματα από πρόσφατες ελεγχόμενες μελέτες

Richter S, Duray G, Gronefeld G, W Israel C, H Hohnloser S. | JW Goethe Universitat, Frankfurt am Main, Germany  
Circ J; 69(6):625-9

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, πιθανόν εξαιτίας κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, παραμένει μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη σύγχρονη Καρδιολογία. Μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με σκοπό την πρωτογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου διευρύνουν τις γνώσεις μας πάνω στο θέμα. Διάφορες μελέτες ευρείας κλίμακας έχουν αποδείξει ότι η αγωγή με β blockers, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και στατίνες οδηγεί όχι μόνο στη μείωση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια αλλά και συγκεκριμένα στη μείωση της επίπτωσης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Στην κορυφή αυτής της βελτιωμένης φαρμακευτικής θεραπείας, οι εμφυτεύσιμοι βηματοδότες-απινιδωτές (ICD) μειώνουν περαιτέρω τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια και τον κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε προσεκτικά επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Το σύνολο αυτών των δοκιμών υποδεικνύει ωστόσο ότι το όφελος από τη θεραπεία με ICD είναι προφανέστερο σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, ασθενείς λίγο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν μικρότερο όφελος από αυτή τη θεραπεία, πιθανώς εξαιτίας του υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο που δεν αποδίδεται σε αρρυθμία. Η βελτιωμένη φαρμακευτική θεραπεία, σε συνδυασμό με το ICD, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

## Σχέση καταθλιπτικών συμπτωμάτων με τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και με το ιικό φορτίο σε ασθενείς με πρώιμα οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Miller GE, Freedland KE, Duntley S, Carney RM. | Department of Psychology, University of British Columbia, Vancouver, Canada | Am J Cardiol, 95(3):317-21.

**Εισαγωγή:** Παρά τις συνεχώς αυξανόμενες αποδείξεις ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα αυξάνουν τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, λίγα γνωρίζουμε σχετικά με τους βιολογικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για αυτή τη συσχέτιση.

**Σκοπός:** Η παρούσα μελέτη εξέτασε κατά πόσο τα καταθλιπτικά συμπτώματα σχετίζονται με δείκτες μόλυνσης και φλεγμονής που εμπλέκονται στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου.

**Μέθοδοι:** Συμπεριελήφθησαν εξήντα πέντε (65) ασθενείς που βρίσκονταν στη φάση ανάρρωσης από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (63% άνδρες, μέση ηλικία 61 έτη, 90% λευκοί). Εκτιμήθηκαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα μέσω αυτο-αναφοράς από τους ασθενείς και μετρήσεων από παρατηρητές. Μετρήθηκαν στον ορό οι δείκτες φλεγμονής C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη 6 και παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α). Προσδιορίστηκαν επίσης οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι τριών ιών, του κυτταρομεγαλοϊού, του ιού του απλού έρπητα και του ιού Epstein-Barr, η παρουσία των οποίων σε λανθάνουσα κατάσταση στον οργανισμό σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση.

**Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς που είχαν πιο σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα έδειξαν υψηλότερα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης ( $r=0,27$ ,  $p=0,03$ ) και υψηλότερα ποσοστά οροθετικότητας στους λανθάνοντες ιούς ( $r=0,41$ ,  $p=0,001$ ). Αυτά τα αποτελέσματα είχαν μεγάλη σημασία: οι ασθενείς που βρίσκονταν στο υψηλότερο τμήμα της καμπύλης κα-

τανομής της κατάθλιψης είχαν επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης 50% υψηλότερα από ό,τι ασθενείς στα μεσαία και στα κατώτερα τμήματα. Είχαν επίσης 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν απόδειξη λανθάνουσας μόλυνσης με τους παραπάνω τρεις ιούς. Διαφορές στο βαθμό, τη σοβαρότητα ή την αντιμετώπιση της καρδιακής νόσου δεν ευθύνονταν για αυτές τις συσχετίσεις.

**Συμπέρασμα:** Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα σχετίζονται με αυξήσεις στη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και στο ιικό φορτίο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Με αυτό τον τρόπο, υποδεικνύουν ένα μηχανισμό μέσω του οποίου τα συμπτώματα κατάθλιψης θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή νόσο.

---

## Η νεφροπάθεια, αλλά όχι η αμφιβληστροειδοπάθεια, σχετίζεται με την εξέλιξη της καρδιακής νόσου στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Torffvit O, Lovestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. | Department of Medicine, University Hospital, Lund, Sweden  
*Diabet Med*,; 22(6):723-9.

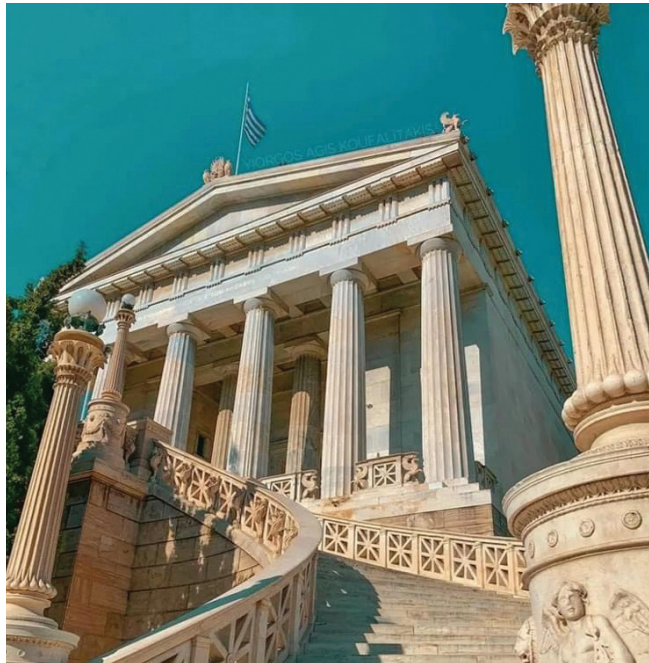
**Σκοπός:** Να μελετηθεί η επίπτωση καρδιακής νόσου και θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και να εκτιμηθεί αν η παρουσία μικροαγγειοπάθειας (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) σχετιζόταν με το αποτέλεσμα.

**Μέθοδοι:** Μια 12ετής μελέτη παρακολούθησης 462 ασθενών με διαβήτη τύπου 1 χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου που αντιμετωπίστηκαν με αγωγή ρουτίνας σε εξωτερική βάση.

**Αποτελέσματα:** Ένα σύνολο 85 ασθενών εμφάνισε εκδηλώσεις καρδιακής νόσου, π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου (n=41), στηθάγχη (n=23) και καρδιακή ανεπάρκεια (n=17) και 56 ασθενείς απεβίωσαν. Η θνησιμότητα για τους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν σημεία καρδιακής νόσου κατά την περίοδο της παρακολούθησης ήταν 7,6%, σε σύγκριση με 51% στους ασθενείς με έμφραγμα (p <0,001), 26% στους ασθενείς με στηθάγχη (p <0,01) και 65% στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (p <0,001). Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν 9,0 (p <0,001) και 2,5 (p <0,05) φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με μακροαλβουμινουρία και μικροαλβουμινουρία αντίστοιχα. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο ήταν 18,3 φορές (p <0,001) υψηλότερος σε ασθενείς με μακροαλβουμινουρία σε σύγκριση με ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία. Σε ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια απειλητική για την όραση ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν 7,0 φορές μεγαλύτερος (p <0,01) και ο κίνδυνος για στεφανιαία συμβάματα 4,4 φορές μεγαλύτερος (p <0,05) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια. Ωστόσο, όταν η αμφιβληστροειδοπάθεια εξομοιώθηκε για την παρουσία μακροαλβουμινουρίας, αυτή η συσχέτιση εξαλείφθηκε.

**Συμπέρασμα:** Αυτή η μελέτη δείχνει υψηλή επίπτωση καρδιακής νόσου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Η χειρότερη πρόγνωση παρατηρήθηκε στους ασθενείς με απειλητική για την όραση αμφιβληστροειδοπάθεια, μακροαλβουμινουρία και μικροαλβουμινουρία στο σημείο εκκίνησης. Η μακρο- και η μικροαλβουμινουρία συσχετιζόνταν ανεξάρτητα με υψηλό κίνδυνο καρδιακής νόσου και θανάτου, ενώ η συσχέτιση με απειλητική για την όραση αμφιβληστροειδοπάθεια υπήρξε μόνο παρουσία νεφροπάθειας.

# Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια, Επιστημονικές Ιατρικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό. Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιρειών



## 44ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία , 28/11/2024 - 01/12/2024 Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα

- **15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πλαστικής Επανορθωτικής & Αισθητικής Χειρουργικής, 16-19 Οκτωβρίου 2024,** Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών
- **8ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, 17-19 Οκτωβρίου 2024,** Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη .
- **31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών , Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών , 1-3 Νοεμβρίου 2024,** Ίδρυμα Ευγενίδου , Αθήνα .
- **4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ένωσης Επαγγελματιών Ψυχιάτρων Ελλάδος , Ένωση Επαγγελματιών Ψυχιάτρων Ελλάδος, 8-10 Νοεμβρίου 2024,** Ξενοδοχείο Crowne Plaza, Αθήνα .
- **16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ελέγχου Λοιμώξεων, 14-16 Νοεμβρίου 2024,** Ελληνική Εταιρεία Ελέγχου Λοιμώξεων, Wyndham Grand Athens Hotel, Αθήνα
- **14ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο, 18-20 Οκτωβρίου 2024,** Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, The Met Hotel, Θεσσαλονίκη

Αθήνα, Ιούλιος 2024

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «the hjm» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό όγδοο έτος κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού the hjm στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 80 Ευρώ.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - the hjm» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό the hjm να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το Ετήσιο Κόστος Συνδρομής του περιοδικού the hjm (4 τεύχη) είναι 150 Ευρώ για Εταιρείες - Ιδρύματα, για Ιατρούς 40 Ευρώ, για Φοιτητές Ιατρικής 30 Ευρώ. Ετήσιο Κόστος Συνδρομής Εξωτερικού 150 Ευρώ.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - the hjm» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, Κινητό Τηλ.: 697 2090020 ή μέσω email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr)

Με εκτίμηση,  
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση