

RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος
Menarini Hellas A.E.
Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι
T: 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»

Οδηγίες προς Συγγραφείς

Στόχος του Περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm

Στόχος του Περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm είναι η συνεχής ενημέρωση του Ιατρού, πάνω στις σύγχρονες εξελίξεις της Ιατρικής Επιστήμης και ειδικότερα στις σημερινές τοποθετήσεις σε θέματα καθημερινής Ιατρικής πράξης (state of the art) όπως αναφέρεται στην Αγγλοσαξωνική Βιβλιογραφία.

Δημοσιεύονται Γραπτά Συμπόσια, μετά από πρόσκληση του Εκδότη, πρωτότυπες Κλινικές εργασίες, βραχείες ανακοινώσεις, Ανασκοπήσεις, βιβλιοκρισία, Ανακοινώσεις Προσεχών Ιατρικών Συνεδρίων, Ανασκοπήσεις Διεθνούς Ιατρικού Τύπου, Νεκρολογίες Καθηγητών Ιατρικής, Hospital Review, Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση, Παρενέργειες Συνταγογραφούμενων Φαρμακευτικών σκευασμάτων, Ανακλήσεις - Απόσυρση Φαρμακευτικών Σκευασμάτων - Φαρμακοεπαγρύπνηση.

Η υποβαλλόμενη για δημοσίευση εργασία - άρθρο, δεν πρέπει να έχει δημοσιευθεί σε άλλο έντυπο ή ηλεκτρονικό μέσο. Κατόπιν κρίσεως , εάν αποφασισθεί προς δημοσίευση,, θα δημοσιευθεί σε προσεχές τεύχος του περιοδικού. Στη συνέχεια, μετά τη δημοσίευση στο περιοδικό, η εργασία - άρθρο, θα αποτελεί ιδιοκτησία του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm. Αναδημοσίευσή της δεν μπορεί να γίνει, εκτός εάν δοθεί έγγραφη άδεια του Εκδότη του περιοδικού.

Η επιλογή της γλώσσας και η διόρθωση των κειμένων γίνεται από τους συγγραφείς.

Ταξινόμηση του κειμένου.

A. Γραπτό Συμπόσιο: Η ύλη ενός Γραπτού Συμποσίου αποτελείται από τα εξής μέρη:

- **1ο. Τίτλος Εργασίας.** Σύντομος και σαφής. Ονοματεπώνυμο συγγραφέα στην ονομαστική κλίση, τίτλοι σπουδών, χώρος όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία και διεύθυνση.
- **2ο. Περίληψη.** Περιλαμβάνει μισή ξεχωριστή σελίδα. Είναι περιεκτική και αναφέρονται κυρίως τα σημεία

που έχουν εφαρμογή στη Κλινική Πράξη. Σε ιδιαίτερο στίχο γράφονται 3-8 λέξεις ή βραχείες προτάσεις ευρετηρίου.

- **3ο. Summary - Αγγλική Περίληψη.** Η έκταση πρέπει να είναι μισή σελίδα. Αρχικά γράφεται ο τίτλος της εργασίας σε χωριστό στίχο. Ακολουθεί σε άλλο στίχο το όνομα του συγγραφέα και έπεται η περίληψη σε άλλο στίχο. Σε ξεχωριστό στίχο γράφονται 2-5 λέξεις ευρετηρίου / keywords.
- **4ο. Ανατομική - Φυσιολογία - Παθολογοανατομική - Παθοφυσιολογία.** Όταν το αντικείμενο αναφέρεται σε φυσιολογικές καταστάσεις, περιγράφεται συνοπτικά η ανατομική και η φυσιολογία του οργάνου ή του οργανικού συστήματος. Σε Παθολογικές καταστάσεις περιγράφονται η Παθολογοανατομική και η Παθοφυσιολογία. Η έκταση τους δεν μπορεί να υπερβαίνει τη μία σελίδα.
- **5ο. Κλινική Εκδήλωση - Διάγνωση - Αντιμετώπιση.** Τα αντικείμενα αυτά αποτελούν το κύριο μέρος της εργασίας. Είναι οι πλέον σύγχρονες απόψεις, οι οποίες όμως πρέπει να είναι γενικώς αποδεκτές. Εάν αμφισβητούνται, πρέπει να αναφέρεται αυτό και να τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά. Η έκταση μπορεί να είναι 5-6 σελίδες. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να είναι μεγαλύτερη, αφού προηγηθεί συννενόηση με το Συντονιστή Καθηγητή Ιατρικής του Γραπτού Συμποσίου.
- **6ο. Βιβλιογραφία.** Η Βιβλιογραφία στο κείμενο φαίνεται με αραβικούς αριθμούς. Με βάση αυτή τη ταξινόμηση, γράφεται αντίστοιχα στη σελίδα με τίτλο Βιβλιογραφία. Γράφονται όλοι οι συγγραφείς, πρώτα το επώνυμο μετά τα αρχικά ονόματος και πατρώνυμου. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας και το περιοδικό σε σύντμηση όπως στο Intex Medicus. Όταν πρόκειται για βιβλίο αναφέρεται ο συγγραφέας, ο τίτλος βιβλίου, η έκδοση, ο εκδότης, το έτος έκδοσης, η σελίδα.
- **7ο. Πίνακες - Εικόνες:** Αριθμούνται με αραβικούς

αριθμούς και αμέσως μετά ακολουθεί η επεξήγηση του περιεχομένου τους.

Β. Πρωτότυπη Κλινική Μελέτη. Η ταξινόμηση της ύλης μιας πρωτότυπης εργασίας είναι: Τίτλος Εργασίας, Ονοματεπώνυμο Συγγραφέων, Περίληψη, Εισαγωγή, Μέθοδοι και Υλικό Εργασίας, Αποτελέσματα, Συζήτηση, Βιβλιογραφία, Summary.

- **Τίτλος Εργασίας, Περίληψη:** Βλέπε Γραπτό Συμπόσιο παρόντος τεύχους.
- **Εισαγωγή:** Αναφέρονται σαφώς ο στόχος και οι λόγοι για τη πραγματοποίηση της μελέτης.
- **Υλικό:** Περιγράφεται το υλικό και η προέλευση του. Στη περίπτωση που αποτελείται από ανθρώπους, αναφέρεται εάν εφαρμόστηκαν οι όροι της Διακήρυξης του Ελσίνκι.
- **Μέθοδοι:** Περιγράφονται με λεπτομέρεια όλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων.
- **Αποτελέσματα:** Γράφονται με σαφήνεια και πρέπει να έχουν αξιολογηθεί στατιστικά.
- **Συζήτηση:** Περιλαμβάνει κρίση των ευρημάτων της μελέτης και σύγκριση τους με αντίστοιχα της βιβλιογραφίας.
- **Βιβλιογραφία:** Βλέπε Γραπτό Συμπόσιο παρόντος τεύχους.

Γ. Βραχεία Ανακοίνωση: Η ταξινόμηση της ύλης γίνεται ως εξής:

- A.** Τίτλος Εργασίας, ονοματεπώνυμο συγγραφέα (ων), Περίληψη 2-3 στίχων στην Ελληνική. Ακολουθούν 1-3 λέξεις ευρετηρίου.
- B.** Τίτλος εργασίας και όλα όσα περιγράφονται στη παράγραφο A. στην Αγγλική γλώσσα - summary.
- Γ.** Η εισαγωγή, το υλικό, μέθοδοι, συζήτηση και το συμπέρασμα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο (2) σελίδες.

Κάθε εργασία θα συνοδεύεται από ενυπόγραφη δήλωση όλων των συγγραφέων, όπου θα φαίνεται ότι είναι ενήμεροι του κειμένου και ότι αποδέχονται την υποβολή στο περιοδικό Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση, για κρίση και δημοσίευση.

Τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από φωτογραφία του πρώτου συγγραφέα.

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm, 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.

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



BILAZ®

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz® 20mg περιέχει 20 mg bilastine.¹
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz® 10mg περιέχει 10 mg bilastine.²
Κάθε 4ml πόσιμο διάλυμα Bilaz® περιέχουν 10mg bilastine.³

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτω 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»

GR-BIL-6-01-2024

**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
80 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ ΕΤΑΙΡΙΕΣ 200 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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρούφαλλος 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 Δημοκριτείου 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.

Μπλιώνης 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 Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου 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, 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 email: chairman@vegacom.gr

45 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixon, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

ΣΥΝΤΑΞΗ ΥΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού

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

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € 1Eurocent ΕΤΗΣΙΟΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΣ: **Ιατροί 80€, Φοιτητές Ιατρικής 60€,**

Ιδρύματα Εταιρείες 200€, Συνδρομές εξωτερικού 200€

Παλαιότερα τεύχη τού 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 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.

©2025 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     

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

59 – 60	Κύριο Άρθρο Σύνταξης Εκδότη Δημήτριος Ι. Γκρίλλας
61 – 70	Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος ΣΤ΄ Νεότερες εξελίξεις στο χολαγγειοκαρκίνωμα Σπ. Ντουράκης
71 – 76	Ειδικά Άρθρα Ενημερώσεως
77 – 78	Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση: Hematology Quiz - Case 68
79 – 80	Παρενέργειες Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων: Ozempic - Παρενέργειες
81 – 82	Diet & Nutrition: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας Π.Ο.Υ. : Χειρότερα από τη ζάχαρη τα γλυκαντικά στα αναψυκτικά (ασπαρτάμη, στέβια)
83 – 84	Νοσοκομειακή Ανασκόπηση: Ozempic Όλα όσα πρέπει να ξέρετε
85 – 87	Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ . - Φαρμακοεπαγρύπνηση Απόσυρση - Ανάκληση Φαρμάκων από τα Φαρμακεία
91 – 92	Νεκρολογία: Ιωάννη Παπαδημητρίου
93 – 95	Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
96	Προσεχή Συνέδρια

CONTENTS

59 – 60	Editorial of the Publisher Dimitrios I. Gkrillas
61 – 70	Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 6, Prologue New developments in cholangiocarcinoma Sp. Ntourakis
71 – 76	Special Update Articles
77 – 78	Continuing Medical Education : Surgery Quiz - Case 68
79 – 80	Side effects of medicines including vaccines Ozempic - Side Effects
81 – 82	Diet & Nutrition : World Health Organisation WHO : Soft drinks with artificial sweeteners are worse for health than soft drinks with sugar (Aspartame - Stevia)
83 – 84	Hospital Review: Ozempic : Everything you need to know
85 – 87	Pharmacovigilance Drug Safety. Drug Recalls
91 – 92	Obituary: I. Papadimitriou
93 – 95	International Medicine Review
96	Upcoming Conferences

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Ατενίζοντας το δεύτερο εξάμηνο του 2025, είναι πλέον ορατό, ότι η Ιατρική Επιστήμη εξελίσσεται με γοργό ρυθμό και σε ευρεία έκταση. Ο ιατρός έχει τη δυνατότητα προσφυγής σε σύγχρονες τεχνολογικές προόδους, στην Ελλάδα, όπως και σε Παγκόσμιο επίπεδο. Ο ρυθμός με τον οποίο πραγματοποιούνται οι πρόοδοι στην Ιατρική Επιστήμη είναι αλματώδης, με αποτέλεσμα να προηγούνται σημαντικά οι τεχνολογικές εξελίξεις από την απαραίτητη και αναγκαία υποδομή. Το πρόβλημα είναι σύνθετο και συμπεριλαμβάνει τις δομές, τις λειτουργίες, του ίδιου του κράτους και των υπαλλήλων - στελεχών αυτού, ανώτερων, μεσαίων και κατώτερων.

Τα προβλήματα αυτά συνεχώς συσσωρεύονται, διογκούνται και καταλήγουν να ταλαιπωρούν και τις κρατικές μονάδες που παρέχουν τις υπηρεσίες Υγείας, όσο και τη κοινότητα που τις χρησιμοποιεί.

Παρατηρείται συνεπώς μια δυσαρμονία, ένα κενό, μεταξύ των τεχνολογικών εξελίξεων και της υποδομής που υπάρχει για την πλήρη αξιοποίηση τους, ενώ το κοινωνικό σύνολο όχι μόνο τις έχει άμεσα ανάγκη, αλλά αξιώνει και τις δικαιούται.

Η δυσαρμονία αυτή επιβάλλεται άμεσα να αποκατασταθεί, το συντομότερο δυνατό, σε συνεργασία και με τη Ευρωπαϊκή Ένωση. Επιβάλλεται η επανίδρυση του Ελληνικού κράτους, όπως το γνωρίζαμε τα τελευταία χρόνια, όπου η πρόληψη, η διάγνωση και η θεραπεία των παθήσεων του Ελληνικού πληθυσμού να εισέλθουν στη νέα εποχή, που είναι πλέον ορατή σε όλους.

Εάν αυτό δεν συμβεί άμεσα, οι ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις της τεχνητής νοημοσύνης, η εμφάνιση της ΑΙ και τα συνεπακόλουθα αυτής, θα οδηγήσουν το Έθνος σε μια οπισθοδρόμηση, έναντι των υπολοίπων τεχνολογικά εξελισσόμενων κρατών αλλά και σε μια περαιτέρω υποβάθμιση των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών προς τους Έλληνες ασθενείς.

Με τις σκέψεις αυτές, σας παρουσιάζω την ύλη του τεύχους 146, του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm.

Στο παρόν τεύχος 146 / Απρίλιος - Ιούνιος 2025, έχουμε τη συνέχεια του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, το οποίο συντονίζουν οι κορυφαίοι

Καθηγητές Παθολογίας - Ηπατολογίας κ.κ. Σπύρος Ντουράκης, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Κλινικής Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών και Γεώργιος Νταλέκος, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής - Νοσοκομείο Λάρισας, Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Εσωτερικής Παθολογίας / European Federation of Internal Medicine - EFIM.

Στις επιμέρους στήλες του περιοδικού thehjm, υπάρχουν αξιόλογα άρθρα ενημερώσεως, όπως για το Σήμα κινδύνου από το ECDC - Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, για την ασφάλεια στα Ελληνικά Νοσοκομεία λόγω ενδο-νοσοκομειακών λοιμώξεων, το άρθρο για την Ασπρίνη και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα πρόληψη επιπλοκών.

Στη στήλη Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης, μια ενδιαφέρουσα περίπτωση Surgery / Quiz Case 55. Στη νέα στήλη του περιοδικού Παρενέργειες Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων, παρουσιάζονται παρενέργειες του συνταγογραφούμενου σκευάσματος Ozempic, το οποίο μονοπωλεί το ενδιαφέρον χιλιάδων ανθρώπων παγκοσμίως και στην Ελλάδα, λόγω της ουσίας Σεμαγλουτίδη που περιέχει, η δραστική ουσία που σχεδιάστηκε αρχικά για τη διαχείριση του Διαβήτη τύπου 2 και εξελίχθηκε - εγκρίθηκε πρόσφατα για τη χρόνια διαχείριση σωματικού βάρους από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων - FDA.

Στη στήλη Diet & Nutrition υπάρχει μια ενδιαφέρουσα σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας - Π.Ο.Υ, όπου σύμφωνα με αυτή, τα ευρέως διαδεδομένα και χρησιμοποιούμενα τεχνικά γλυκαντικά (Ασπαρτάμη, Στέβια) στα αναψυκτικά, είναι χειρότερα από τη ζάχαρη! Συνιστάται η άμεση διακοπή κατανάλωσης των αναψυκτικών αυτού του τύπου (Αναψυκτικά τύπου Light, No Sugar, 0%, 1 θερμίδα μόνο το κάθε ποτήρι κλπ, που χρόνια κατακλύζουν το καταναλωτικό κοινό, μέσω διαφημιστικών καταχωρήσεων σε περιοδικά, εφημερίδες, τηλεόραση, διαδίκτυο, social media και έχουν ως αποτέλεσμα την ευρεία κατανάλωση τους.

Η παγκόσμια «υστερία» με το φάρμακο Ozempic και όσα πρέπει να γνωρίζει το κοινό, το οποίο δυστυχώς δεν είναι καλά ενημερωμένο, μας αναγκάζει να συμπεριλάβουμε και δεύτερο άρθρο στο παρόν τεύχος, σχετικά με το Ozempic, τη παχυσαρκία, το life style, στη στήλη Hospital Review.

Την ύλη του τεύχους 146 συμπληρώνουν οι στήλες, Φαρμακοεπαγρύπνησης / Κίτρινη Κάρτα / απόσυρση - ανάκληση φαρμάκων, Νεκρολογίες, Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου και Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια - Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιρειών.

Ας ελπίσουμε το προσεχές χρονικό διάστημα, το οποίο συμπεριλαμβάνει και το Καλοκαίρι του 2025, να κυλήσει με κοινωνική γαλήνη, πολιτική σταθερότητα και ευημερία του πληθυσμού της χώρας, προς όφελος της Ελληνικής κοινωνίας συνολικότερα . Καλό Καλοκαίρι!

Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Εκδότης

Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος ΣΤ'

Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης

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



Σπ. Ντουράκης

Νεότερες εξελίξεις στο χολαγγειοκαρκίνωμα

Βασιλιεβα Λ.¹, Παπαδημητρίου Σ.², Ντουράκης Σπ.¹

¹ Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ, Αθήνα

² Μονάδα Μοριακής Κυτταρογενετικής, Αιματολογικό Εργαστήριο ΠΓΝΑ,
«Γεώργιος Γεννηματάς», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι επιθετικός όγκος με πτωχή επιβίωση και η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται. Οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας, των παρασιτώσεων και των ηπατολιθιάσεων, θεωρούνται προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτία της νόσου είναι άγνωστη. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή γενετική τονίζουν τη σημασία των γενετικών βλαβών στην παθογένεια της νόσου. Η διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος είναι δύσκολη. Η διαδερμική βιοψία είναι δυνατή μόνο για τα ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα, τα οποία αποτελούν το 10% του συνόλου. Η κυτταρολογική εξέταση σε υλικό που λαμβάνεται με βούρτσισμα κατά την παλίνδρομη ενδοσκόπηση του χοληδόχου πόρου, παρά την πολύ υψηλή ειδικότητα (έως 100%), έχει χαμηλή ευαισθησία (περίπου 30%). Η θεραπεία του χολαγγειοκαρκινώματος αποτελεί πρόκληση, δεδομένου ότι η νόσος συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο όταν η ριζική χειρουργική θεραπεία με εκτομή ή μεταμόσχευση του ήπατος δεν είναι δυνατή, οπότε και η πρόγνωση των ασθενών είναι κακή. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των σύγχρονων εξελίξεων των διαγνωστικών μεθόδων του χολαγγειοκαρκινώματος, από την κυτταρολογική εξέταση ως τις νεότερες τεχνικές της μοριακής βιολογίας και ειδικότερα τον Φθορίζοντα-In-Situ Υβριδισμό (Fluorescence IN-Situ Hybridization: FISH) και την Ψηφιακή Ανάλυση της Εικόνας (Digital Image Analysis: DIA) που είναι πλέον διαθέσιμες και στη χώρα μας, και η περιγραφή της σύγχρονης θεραπείας.

Λέξεις ευρετηρίου: Φθορίζων-In-Situ Υβριδισμός, Ψηφιακή Ανάλυση Εικόνας, Χολαγγειοκαρκίνωμα

New developments in cholangiocarcinoma

Vasilieva L.¹, Papadhimitriou S.², Dourakis S.¹

¹ 2nd Department of Internal Medicine, University of Athens Medical School Hippokration General Hospital, Athens

² Molecular Cytogenetics Unit, Haematology Laboratory, "G. Genimatas" Regional General Hospital, Athens

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma is a very aggressive tumor with poor survival which is increasing. Although its cause is still unknown in most cases. Usually it is attributed to inflammatory conditions, including primary sclerosing cholangitis, liver fluke infestation, and hepatolithiasis, progress in molecular pathogenesis has shown the importance of genetic alterations.

Cholangiocarcinoma diagnosis is difficult, mainly because access to the tumor is not easy. Biopsy is possible only for intrahepatic cholangiocarcinoma, which accounts for 10% of cases. Routine brush cytology from endoscopic retrograde cholangiography has high specificity (100%) but unfortunately it is of low sensitivity (in the range of 30%). CCA treatment is challenging as it is usually difficult to diagnose when radical surgical treatment, resection or liver transplantation is possible. The prognosis of CCA is still dismal. In this review we present the evolution of diagnostic techniques from routine brush cytology to modern molecular techniques in particular Fluorescence IN-Situ Hybridization (FISH) and Digital Image Analysis (DIA), which are now available in our country and of treatment for cholangiocarcinoma.

Keywords: FISH, Fluorescence IN-Situ Hybridization, Digital Image Analysis, Cholangiocarcinoma

Επιδημιολογία

Το χολαγγειοκαρκίνωμα αποτελεί παγκοσμίως το 3% των καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος και είναι ο δεύτερος σε συχνότητα πρωτοπαθής όγκος του ήπατος μετά τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ραγδαία αύξηση της επίπτωσης του χολαγγειοκαρκινώματος και η νόσος προσβάλλει όλο και νεότερες ηλικίες^{1,2}.

Ταξινόμηση

Το 90% των χολαγγειοκαρκινωμάτων είναι αδενοκαρκινώματα^{1,2}. Ανάλογα με την εντόπιση, το χολαγγειοκαρκίνωμα διακρίνεται σε ενδοηπατικό (5 – 10%) και εξωηπατικό. Το εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα διακρίνεται σε όγκους των πυλών του ήπατος (όγκοι του Klatskin) – 60 – 70%, και του τελικού άκρου του χοληδόχου πόρου – 20 – 30%. Οι όγκοι των πυλών του ήπατος

αφορούν το διχασμό του κοινού ηπατικού πόρου^{1,2}. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Bismuth et al², οι όγκοι των πυλών του ήπατος διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες.

Ο Τύπος I αφορά μόνο τον κοινό ηπατικό πόρο και ο όγκος είναι εντοπισμένος σε απόσταση τουλάχιστον 2 εκατοστά από την συμβολή του δεξιού και του αριστερού ηπατικού πόρου, ενώ ο Τύπος II προσβάλλει και τη συμβολή. Ο Τύπος III προσβάλλει είτε τον δεξιό είτε τον αριστερό ηπατικό πόρο, ενώ ο τύπος IV είτε επεκτείνεται και στους δύο πόρους είτε ο όγκος έχει πολυεστιακή εντόπιση².

Αιτιολογία

Μείζονες προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη του χολαγγειοκαρκινώματος θεωρούνται η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, οι παρασιτώσεις τω

χολαγγείων (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), η ινοπολυκυστική νόσος του ήπατος (νόσος Caroli, συγγενής ηπατική ίνωση και κύστεις του χοληδόχου πόρου), οι ηπατολιθιάσεις και τα χημικά καρκινογόνα (thorotrast, διοξίνες, νιτροσαμίνες, αλκοόλ και κάπνισμα)^{1,2}.

Οι ελάσσονες προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος περιλαμβάνουν την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ), τις λοιμώξεις από τους ιούς της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) και C (hepatitis C virus HCV), τον σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, το κάπνισμα και την τοποθέτηση των παροχετεύσεων στα χοληφόρα για καλοήθεις παθήσεις, πιθανόν λόγω επαναλαμβανόμενων χολαγγειϊτιδων².

Ωστόσο, έως και στο 90% ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα δεν έχει βρεθεί καποιος πραδιαθεσικός παράγοντας².

Παθογένεια

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην κατεύθυνση της κατανόησης και αποσαφήνισης των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη διαδικασία της χολαγγειοκαρκινογένεσης.

Οι μέθοδοι της μοριακής βιολογίας, όπως π.χ. ο Φθορίζων In-Situ Υβριδισμός (Fluorescence IN-Situ Hybridization, FISH) έχουν συνεισφέρει πολύ σε αυτή την πρόοδο. Η κακοήθης εξαλλαγή των χολαγγειοκυττάρων πιθανολογείται ότι προέρχεται από μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων και εξελίσσεται μέσω της χρόνιας φλεγμονής των χοληφόρων οδών. Η χολόσταση και η χρόνια φλεγμονή προκαλούν απελευθέρωση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων όπως Ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6, IL-6), IL-8, μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (Transforming growth factor beta, TGF-β), παράγων νέκρωσης όγκου α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (platelet derived growth factor, PDGF), τα οποία προάγουν την παραγωγή του νιτρικού οξέως. Το νιτρικό οξύ προκαλεί βλάβη και απορρύθμιση των επιδιορθωτικών μηχανισμών του δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (Deoxyribonucleic acid, DNA), με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι μεταλλάξεις των γονιδίων, που είναι κρίσιμα για τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (π.χ. των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και των ογκογονιδίων). Στη συνέχεια μειώνεται η διαδικασία της απόπτωσης και αυξάνεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, που έχει ως αποτέλεσμα την καρκινογένεση^{1,2}. Οι μεταλλάξεις KRAS αποτελούν πρώιμη μοριακή εκδήλωση κατά

τη διάρκεια της εξέλιξης του χολαγγειοκαρκινώματος, ενώ η υπερέκφραση του p53 αναγνωρίζεται ως όψιμη μοριακή εκδήλωση. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που οδηγούν σε μετατροπή των φυσιολογικών χολαγγειοκυττάρων σε κακοήθη απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που οδηγούν σε μετατροπή των φυσιολογικών χολαγγειοκυττάρων σε ακοήθη (τροποποιημένο).

Κλινική εικόνα

Τα αρχικά συμπτώματα εξαρτώνται από την εντόπιση του χολαγγειοκαρκινώματος. Το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα συνήθως εκδηλώνεται σε προχωρημένα στάδια με μη ειδικά συμπτώματα, όπως κοιλιακός άλγος, ανορεξία και κοιλιακή μάζα. Στο 90% των περιπτώσεων του εξηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος ο ασθενής παρουσιάζει ανώδυνο ίκτερο, κνησμό, σκουρόχρωμα ούρα («σαν κονιάκ») και αποχρωματισμό κοπράνων².

Μέθοδοι διάγνωσης

Ιστολογική τεκμηρίωση στο χολαγγειοκαρκίνωμα δεν επιτυγχάνεται συνήθως λόγω δύσκολης προσπέλασης του όγκου. Έτσι, η διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος συνήθως γίνεται με απεικονιστικές μεθόδους^{1,2}. Νέες μεθόδους στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος αποτελούν η διά του φύματος του Vater χολαγγειοσκόπηση και η αναρρόφηση με λεπτή βελόνη, καθοδηγούμενη με ενδοσκοπικούς υπερήχους (Endoscopic Ultrasound with fine needle aspiration, EUS-FNA). Η διά του φύματος του Vater χολαγγειοσκόπηση παρέχει τη δυνατότητα επισκόπησης της εσωτερικής επιφάνειας του χοληφόρου συστήματος και της δειγματοληψίας ιστού για βιοψία. Τελευταία χρησιμοποιείται το χολαγγειοσκόπιο τύπου Spyglass system το οποίο έχει διαγνωστική ακρίβεια 77% για τη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος². Σε μελέτη προσπέλασης των στενώσεων ή της μάζας των χοληφόρων με EUS-FNA², η διαγνωστική ακρίβειά του για τη διάγνωση της κακοήθειας ήταν 92,4%, η ευαισθησία 91,5% και η αρνητική προγνωστική αξία 80,9%. Μεταξύ των 21 ασθενών με ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, οι 8 είχαν χολαγγειοκαρκίνωμα (2 εκ των οποίων χειρουργικά εξαιρέσιμα) και οι 13 καρκίνο του παγκρέατος (5 εκ των οποίων χειρουργικά εξαιρέσιμα). Έτσι, το πραγματικό ποσοστό των ασθενών με καρκίνο που θα έχαναν την ευκαιρία να χειρουργηθούν λόγω λανθασμένης διάγνωσης, ήταν 2%^{2,7}.

Επικουρική θέση στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος έχουν οι εργαστηριακές εξετάσεις και οι ορολογικοί δείκτες. Η αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης βοηθά σημαντικά στη διάγνωση. Σε μελέτη μας, η τιμή της ολικής χολερυθρίνης 5.15 mg/dL έχει ευαισθησία 82,4% και ειδικότητα 77.8% για τη διάγνωση της νόσου (Εικόνα 2). Επιπλέον, όσο αυξάνει η τιμή της ολικής χολερυθρίνης τόσο αυξάνει και η ειδικότητα, ενώ πέφτει πολύ η ευαισθησία. Ωστόσο, υπήρχαν αρκετοί ασθενείς με εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα που δεν παρουσίασαν ίκτερο (γεγονός που προφανώς οφείλεται σε μερική απόφραξη του χοληδόχου πόρου από τον όγκο)⁷.

Εικόνα 2. Καμπύλη ROC της ολικής χολερυθρίνης για πρόβλεψη του χολαγγειοκαρκινώματος στους ασθενείς με στενώσεις των χοληφόρων. (Τροποποιημένο) 7 ROC: Receiver operator characteristic, AUC: Area under the curve.

Το CA 19-9 (cancer antigen 19-9, καρκινικό αντιγόνο 19-9) είναι σημαντικός, αν και μη ειδικός, ορολογικός δείκτης. Έχει ευαισθησία 89% και ειδικότητα 86% (όταν η τιμή του υπερβαίνει τα 100 U/ml) σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Επίσης το νορμόγραμμα (normogram) που, μεταξύ των άλλων παραμέτρων, περιλαμβάνει και το CA 19-9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μερική ηπατεκτομή.

Η κυτταρολογική εξέταση δείγματος που λαμβάνεται με «βούρτσισμα» (brushing) κατά τη διάρκεια της ERCP έχει ευαισθησία 9 – 24% και ειδικότητα 61 – 100%^{1,2}. Στην εικόνα 3 απεικονίζεται ο προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διάγνωση του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος.

Εικόνα 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διάγνωση του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος^{2,6,7,15}. (Τροποποιημένο)

ERCP: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία

EUS-FNA: Endoscopic Ultrasound with fin needle aspiration, Αναρρόφηση με λεπτή βελόνη με τη βοήθεια ενδοσκοπικών υπερήχων

DIA: Digital Image Analysis, Ψηφιακή Ανάλυση Εικόνας

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization, Φθορίζων In Situ Υβριδισμός

CA 19-9: Cancer antigen 19-9, καρκινικό αντιγόνο 19-9

MRI: Magnetic Resonance Imaging, Μαγνητική τομογραφία

MRCP: Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, Μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία

Pet-scan: Positron Emission tomography scan, Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Μοριακές τεχνικές

Οι σημαντικές γνώσεις που έχουν αποκτηθεί για τη γενετική βάση του καρκίνου έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων μεθόδων για την ανίχνευση των νεοπλασιών. Καινοτομίες, όσον αφορά τη διαγνωστική προσέγγιση, αποτελεί η Κυτταρομετρία Ροής, FISH και η Ψηφιακή Ανάλυση Εικόνας (Digital Image Analysis, DIA)^{1,2}.

7.1 Φθορίζων In Situ Υβριδισμός

Από τις μεθόδους της μοριακής βιολογίας που έχουν εξελιχθεί σε χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση και παρακολούθηση των κακοηθών νεοπλασιών είναι η τεχνική του FISH, η οποία αναπτύχθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1980. Πρόκειται κατ' ουσίαν για σήμανση χρωμοσωμικών περιοχών με ανιχνευτές (probes), δηλαδή συνθετικές ως επί τω πλείστον αλληλουχίες νουκλεοτιδίων, συμπληρωματικές ως προς το στόχο τους, επισημασμένες αμέσως ή εμμέσως με φθορίζουσες ουσίες.

Το χολαγγειοκαρκίνωμα χαρακτηρίζεται από υψηλή συχνότητα αριθμητικών και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, οι οποίες αποτελούν πεδίο εφαρμογής της FISH. Η εξέταση γίνεται σε δείγματα τα οποία λαμβάνονται με «βούρτσισμα» κατά τη διάρκεια Ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography). Για την ανίχνευση του χολαγγειοκαρκινώματος συνήθως χρησιμοποιείται μείγμα ανιχνευτών για τα κεντρομερίδια των χρωμοσωμάτων^{3,7,17} και το γονίδιο p16 στην περιοχή 9p21. Θετικό θεωρείται το αποτέλεσμα όταν τουλάχιστον πέντε κύτταρα στο παρασκεύασμα παρέχουν ενδείξεις υπερεκπροώπησης των χρωμοσωμάτων (ή περιοχών) που ελέγχονται¹.

Σύμφωνα με μελέτες, η ειδικότητα του FISH στην ανίχνευση του χολαγγειοκαρκινώματος είναι περίπου ίδια με αυτή της κυτταρολογικής εξέτασης, ενώ η ευαισθησία της είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης βρέθηκε 15%, της FISH 34% και η ειδικότητα 98% και 91% αντίστοιχα¹. Σε άλλη ανασκόπηση, η ευαισθησία της FISH ήταν 67% και η ει-

δικότητα 75% για τη διάγνωση χολαγγειοκαρκινώματος σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειϊτίδα και αρνητική κυτταρολογική εξέταση. Η ευαισθησία της FISH έγκειται κατά βάσιν στην δυνατότητα εντοπισμού μικρού αριθμού κακοήθων κυττάρων¹.

Μέχρι σήμερα η εφαρμογή της FISH στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος βασίστηκε αποκλειστικά στην ανίχνευση ανευπλοειδίας (δηλαδή αριθμητικών χρωμοσωμικών ατυπιών) και ακολούθησε την αντίστοιχη προσέγγιση για τους όγκους του ουροποιητικού, με χρήση συστημάτων πολλαπλών κεντρομεριδιακών ανιχνευτών¹. Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των πρώτων μελετών, η μεθοδολογία παρουσιάζει και σημαντικούς περιορισμούς. Συγκεκριμένα: από το σύνολο των περιπτώσεων χολαγγειοκαρκινώματος που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα με συμβατική κυτταρογενετική προκύπτει ότι αρκετοί όγκοι δεν εμφανίζουν ουσιώδη ανευπλοειδία, με ισότιμη συμμετοχή όλων των χρωμοσωμάτων από άλλες ειδικές μελέτες συνάγεται ότι στην πλειονότητα των ασθενών διαπιστώνονται μικρής κλίμακας χρωμοσωμικές ατυπίες (συχνά μη ανιχνεύσιμες με τις συμβατικές μεθόδους και χωρίς αριθμητικές εκτροπές του «χρωμοσωματος φορέα»), οι οποίες συνεπάγονται είτε τον «πολλαπλασιασμό» (amplification) είτε απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων.

Η ταυτόχρονη χρήση «ανεξάρτητων ανιχνευτών» (δηλαδή ανιχνευτών οι οποίοι αποσκοπούν στη σήμανση θέσεων επί διαφορετικών χρωμοσωμάτων, ακόμη και των κεντρομεριδίων), αποκλείει τη δυνατότητα μελέτης των συγκυτίων αφού περιορίζεται σε μεμονωμένα κύτταρα, τα οποία μπορεί να είναι σπάνια στο σύνθετο κυτταρολογικό υλικό¹.

Για τους παραπάνω λόγους, η εφαρμογή της FISH στα πλαίσια της κυτταρολογικής διάγνωσης του χολαγγειοκαρκινώματος θα μπορούσε να αποδειχτεί περισσότερο αποτελεσματική, εάν, παράλληλα με την αναζήτηση ανευπλοειδίας, αποσκοπούσε και στη διαπίστωση του επιπέδου εκπροσώπησης συγκεκριμένων χρωμοσωμικών περιοχών, ιδιαίτερα εκείνων επί των οποίων εδράζονται ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια¹.

Στα πλαίσια της προσέγγισης αυτής, μία προφανής επιλογή θα ήταν το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, στην περιοχή 17p13. Ελλείμματα ή αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του p53 έχουν διαπιστωθεί σε ευρύτατο φάσμα αιματολογικών και συμπαγών κακοηθειών και έχουν ενοχοποιηθεί τόσο για την ογκογένεση, όσο και για την κλινική συμπεριφορά της νόσου¹. Ωστόσο, στο χολαγγειοκαρκίνωμα, ο ρόλος των αλλοιώσεων

του γονιδίου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί¹. Για παράδειγμα εκτός από τα ελλείμματα και τις σημειακές μεταλλάξεις του 17p13, έχουν παρατηρηθεί με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και περιπτώσεις με υπερέκφραση της περιοχής 17p13, οι οποίες μάλιστα φαίνεται ότι προσδίδουν καλύτερη πρόγνωση.

Τα γονίδια p16 / p14 και p15 στην περιοχή 9p21 έχουν μελετηθεί διεξοδικά στα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Στα νοσήματα αυτά, η απώλεια ή η αδρανοποίηση ειδικά του γονιδίου p16 αποτελεί ισχυρό αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, ικανό να ανατρέψει την ευμενή πρόγνωση άλλων γενετικών ατυπιών. Επίσης, βρέθηκε ότι μετάλλαξη του γονιδίου p53 συμμετέχει στην καρκινογένεση του χοληφόρου δένδρου. Στο χολαγγειοκαρκίνωμα το γονίδιο p16 εμφανίζεται επίσης συχνά ελλειμματικό ή αδρανοποιημένο στην εξέταση με τη μέθοδο PCR ανεξάρτητα από την κατάσταση του p53. Ωστόσο, η ερμηνεία των διαθέσιμων δεδομένων δεν είναι απλή, εφόσον τα ευρήματα προκύπτουν από περιορισμένο αριθμό περιστατικών και αφορούν διάφορες αλλοιώσεις, όπως το έλλειμμα των γονιδίων ή οι μικρής κλίμακας μεταβολές που οδηγούν σε αδρανοποίηση των ενεργοποιητών τους (promoters).

Συμπερασματικά, οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα 7 (χρωμοσωμική περιοχή 7q31), στο χρωμόσωμα 11 (περιοχή 11q13), στο χρωμόσωμα 9 (περιοχή 9p21) και στο χρωμόσωμα 17 (περιοχή 17p13) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της καρκινογένεσης και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα γονίδια p16 (9p21) και p53 (17p13) σχετίζονται με την παθογένεια του χολαγγειοκαρκινώματος.

Σε μελέτη από την κλινική μας, έγινε τροποποίηση της τεχνικής FISH και επιχρίσματα κάθε ασθενούς μελετήθηκαν με 4 ζεύγη άμεσα σεσημασμένων ανιχνευτών (Vysis), για τέσσερα διαφορετικά χρωμοσώματα. Κάθε ζεύγος περιελάμβανε κεντρομεριδιακό ανιχνευτή και, επιπλέον, ανιχνευτή για συγκεκριμένη περιοχή επί του ίδιου χρωμοσώματος. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν τα ζεύγη: για το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος 7 και την περιοχή 7q31, για το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος 9 και την περιοχή 9p21 (κάλυψη των γονιδίων p16 / p14 και p15), για το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος 17 και το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 και για το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος 11 και το γονίδιο CCND1. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 32 ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα, που υποβλήθηκαν σε ERCP και λήψη υλικού από τα χοληφόρα με βούρτσα. Η ευαισθησία της FISH ήταν 90,6%.

Η ανίχνευση ανευπλοειδίας με την FISH έχει φέρει την επανάσταση στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος. Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η FISH αυξάνει τη διαγνωστική ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης ρουτίνας για την ανίχνευση χολαγγειοκαρκινώματος με ελάχιστη μείωση της ειδικότητας. Η FISH παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σε δύσκολα κλινικά σενάρια, περιλαμβανόμενα της εκτίμησης των ασθενών με στενώσεις των χοληφόρων που έχουν αμφίβολο αποτέλεσμα στην κυτταρολογική εξέταση και την αξιολόγηση των ασθενών με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα που έχουν κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν κακοήθεια.

Συγκριτικός γενετικός υβριδισμός

Η μεθοδολογία του Συγκριτικού Γονιδιωματικού Υβριδισμού (Comparative Genetic Hybridization, CGH) διαφέρει σε τεχνικά σημεία από τη μεθοδολογία του FISH. Για τη μέθοδο CGH χρησιμοποιούνται ανιχνευτές οι οποίοι παρασκευάζονται εκείνη τη στιγμή στο εργαστήριο με χρήση φυσιολογικού DNA αναφοράς, ενώ για τη FISH χρησιμοποιούνται εμπορικά διαθέσιμοι ανιχνευτές. Έτσι με τη FISH γίνεται έλεγχος συγκεκριμένων περιοχών, ενώ η CGH επιτρέπει την χαρτογράφηση ελλείψεων και προσθηκών σε όλο το γονιδίωμα δίνοντας την εικόνα του γονιδιωματικού προφίλ. Επίσης, επειδή η CGH είναι τεχνικά δύσκολη μέθοδος δεν χρησιμοποιείται σε καθημερινή κλινική πράξη αλλά είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη μελέτη της καρκινογένεσης¹.

Ψηφιακή Ανάλυση Εικόνας

Η DIA είναι σχετικά νέα εφαρμογή της κυτταρολογικής εξέτασης, που προσδιορίζει ποσοτικά τα συστατικά, χρησιμοποιώντας φασματομετρικά στοιχεία. Η DIA έχει αποτελέσει το αντικείμενο έρευνας με σκοπό τη βελτίωση της ευαισθησίας της κυτταρολογικής εξέτασης από «βούρτσισμα» από στενώσεις των χοληφόρων κατά τη διάρκεια της ERCP και παρουσιάζει ευαισθησία περίπου 40% για τη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος. Όταν όμως συνδυάζεται με τη FISH η ευαισθησία αυξάνει στο 97%, διατηρώντας την υψηλή ειδικότητα (σχεδόν 100%)¹.

Συμπερασματικά, οι μέθοδοι και τεχνικές της μοριακής βιολογίας, FISH και DIA, όταν συνδυάζονται με την κυτταρολογική εξέταση, αυξάνουν σημαντικά την ειδικότητα της τελευταίας, ενώ η ευαισθησία διατηρείται υψηλή. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να γίνουν και άλλες μελέτες όσον αφορά το DIA και τη FISH. Ειδικά για την τελευταία τεχνική, είναι βάσιμο να αναμένουμε ότι η

χρησιμότητά της μπορεί να διευρυνθεί με την παράλληλη αναζήτηση αριθμητικών και δομικών ατυπιών, όπως η απώλεια θέσεων ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή ο πολλαπλασιασμός ογκογονιδίων. Η CGH είναι ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδος στη μελέτη της καρκινογένεσης του χολαγγειοκαρκινώματος. Έτσι, εκτός από τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης της νόσου, ενδέχεται να προκύψουν νέα δεδομένα σχετικά με τη μοριακή παθογένεια, τα οποία θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στο μέλλον με νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές καινοτομίες, για μία νόσο, η οποία με τα σημερινά δεδομένα εξακολουθεί να παραμένει ανίατη.

Διάγνωση – Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος περιλαμβάνει τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους του ήπατος. Βασίζεται σε απεικονιστικές εξετάσεις και κυρίως στην ιστολογική εξέταση διαδερμικής βιοψίας υπό την καθοδήγηση απεικονιστικής εξέτασης (υπέρηχοι ή αξονική τομογραφία). Η διαφορική διάγνωση του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος (το οποίο είναι και πιο συχνό), γίνεται από καλοήθεις στενώσεις του χοληφόρου δένδρου, όπως φλεγμονώδεις στενώσεις, απότοκες της χοληδοχολιθίασης, σύνδρομο Mirizzi, εξωηπατικές μορφές της PSC και «ιδιοπαθείς» καλοήθεις στενώσεις. Πρόσφατα, στη διαφορική διάγνωση του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος έχει συμπεριληφθεί και η IgG4 χολαγγειίτιδα, καλοήθης οντότητα, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα στον ορό ανασσφαιρίνης IgG4 και μιμείται το χολαγγειοκαρκίνωμα. Η IgG4 χολαγγειίτιδα ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενώ η χειρουργική θεραπεία της μπορεί να έχει καταστρεπτικά αποτελέσματα. Η διαφορική διάγνωση είναι εξαιρετικά δύσκολη και, δυστυχώς, τα ανεβασμένα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgG4 δεν μπορούν από μόνα τους να αποκλείσουν τη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος.

Όπως προκύπτει από τα προηγούμενα, η διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος βασίζεται κυρίως σε κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα και η διάκριση από τις καλοήθεις στενώσεις των χοληφόρων είναι αρκετές φορές προβληματική. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν κλινική και απεικονιστική εικόνα συμβατή με χολαγγειοκαρκίνωμα των πυλών του ήπατος και υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση, στο 10 – 15% ανευρέθη καλοήθης πάθηση (π.χ. χρόνια ίνωση ή φλεγμονή, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, καλοήθεις όγκοι) στην μετεγχειρητική ιστολογική εξέταση. Πα-

ρόμοιο ποσοστό (13%) ανεύρεσης καλοήθους πάθησης παρουσιάστηκε στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν για υποψία χολαγγειοκαρκινώματος του τελικού άκρου του χοληφόρου πόρου. Η κυτταρολογικώς τεκμηριωμένη διάγνωση αφορά τη μειοψηφία των ασθενών (15 – 30%)^{1,2}.

Φυσική πορεία – Πρόγνωση

Η θνητότητα της νόσου είναι υψηλή, επειδή συνήθως ο όγκος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση. Στους ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί, η 5ετής επιβίωση για το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα ήταν 27 – 48%, για το χολαγγειοκαρκίνωμα των πυλών του ήπατος 30 – 40% και για το χολαγγειοκαρκίνωμα του τελικού άκρου του χοληδόχου πόρου 37%. Η επιβίωση για το εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα για τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί στην χειρουργική επέμβαση (εκτομή) ήταν 43% στον 1ο χρόνο, 27% στον 3ο χρόνο, 27% στον 5ο χρόνο, ενώ σε αυτούς που είχαν υποβληθεί στην τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) ήταν 23% στον 1ο χρόνο, 7% στον 3ο χρόνο, 0% στον 5ο χρόνο και σε όσους δεν έγινε παρέμβαση 18% στον 1ο χρόνο και 0% στον 3ο χρόνο. Η επιβίωση στους ασθενείς με ανεγχείρητο χολαγγειοκαρκίνωμα που υποβλήθηκαν σε παρακαμπτήρια επέμβαση ήταν 53% τον 1ο χρόνο, 19% στο 2ο χρόνο, 9% στον 3ο χρόνο και 4% στον 5ο χρόνο. Σε αναδρομική μελέτη στην Κλινική μας, σε 34 ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα η επιβίωση ήταν 46% στον 1ο χρόνο, 20% στον 2ο χρόνο, 7% στον 3ο χρόνο, ενώ η συνολική επιβίωση ήταν μόλις 8,7 μήνες. Πρέπει να σημειωθεί, ότι στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της επιβίωσης μεταξύ των ασθενών που χειρουργήθηκαν και αυτών που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική παροχέτευση χοληφόρων. Όμως τα τελευταία χρόνια η επιβίωση των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα βελτιώθηκε σημαντικά με την εφαρμογή συμπληρωματικών θεραπειών που περιγράφονται παρακάτω.

Θεραπεία

Η χειρουργική θεραπεία των όγκων των πυλών του ήπατος εξαρτάται από τον τύπο του χολαγγειοκαρκινώματος σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Bismuth et al. Οι Τύποι I και II θεραπεύονται με γενικευμένη (en bloc) εκτομή των εξωηπατικών χοληφόρων και του χοληδόχου κύστη, ενώ στη συνέχεια πραγματοποιείται τοπικός λεμφαδενικός καθαρισμός και ηπατο-ειλεο-αναστόμωση κατά Roux-Y, ενώ η επέμβαση μπορεί να συνοδεύεται και από ηπατεκτομή. Δυστυχώς, οι ασθε-

νείς συχνά παρουσιάζουν τοπικές μικρομεταστάσεις. Γι' αυτό το λόγο έχει προταθεί η πρωτεΐνη S100A2 ως προγνωστικός δείκτης της πιθανότητας των μικρομεταστάσεων πριν από την επέμβαση³⁰. Πρόσφατη ανασκόπηση και μεταανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική θεραπεία μετά την επέμβαση είχαν καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν μόνο χειρουργικά. Σε περίπτωση ανεγχείρητου εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος, συνήθως γίνεται ενδοσκοπική παροχέτευση των χοληφόρων με τοποθέτηση της πλαστικής ή μεταλλικής ενδοπρόθεσης κατά τη διάρκεια της ERCP.

Έχουν δοκιμαστεί, επίσης, άλλα πρωτόκολλα συμπληρωματικής (στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν) ή συστηματικής θεραπείας με γεμισταβίνη ή 5-FU, ως μονοθεραπεία, καθώς και σε συνδυασμό με σισπλατίνη και ο συνδυασμός της καπεσιταβίνης με σισπλατίνη / 5-FU. Η χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) χορηγείται μόνο σε ανικτερικούς ασθενείς. Προσφάτως, σε μελέτη στα ποντίκια έχει αποδειχτεί ότι συμπληρωματική ΧΜΘ με γεμισταβίνη προσφέρει την πρόληψη της υποτροπής και της μετάστασης μετά την εκτομή. Εκτός από την εφαρμογή της συστηματικής ΧΜΘ, τελευταία έχουν δοκιμαστεί και επεμβατικές διαδικασίες όπως η διαρτηριακή ΧΜΘ. Σε πρόσφατη μεταανάλυση, η διαρτηριακή ΧΜΘ φαίνεται να προσφέρει όφελος επιβίωσης 2 – 7 μηνών σε σύγκριση με τη συστηματική ΧΜΘ.

Άλλη θεραπεία για τους ανεγχείρητους ασθενείς είναι η φωτοδυναμική θεραπεία (photodynamic therapy – PDT). Στην αρχή ο ασθενής λαμβάνει τον φωτοευαίσθητο παράγοντα (για παράδειγμα Photofrin), ο οποίος συσσωρεύεται σε όλο το σώμα αλλά περισσότερο στα κακοήθη κύτταρα. Στη συνέχεια, διά του φύματος Vater ή διαθερμικά δίνετε ακτινοβολία με δέσμη φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος (Laser) που ενεργοποιεί την ευαισθητοποίηση της Photofrin και δημιουργεί ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που οδηγούν σε καταστροφή των κυττάρων του όγκου. Η πρώτη επιτυχής εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας για τη θεραπεία του καρκίνου του χοληφόρου πόρου πραγματοποιήθηκε από τον McCaughan στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Από τότε υπάρχουν πολλές μελέτες που επιβεβαιώνουν την ανταπόκριση του χολαγγειοκαρκινώματος στην PDT. Ωστόσο, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι εφαρμόζοντας αυτή τη θεραπεία στερούμε στον ασθενή για αρκετό καιρό το φως (φυσικό – της ημέρας και τεχνητό – ηλεκτρικό). Η νέα θεραπευτική προσέγγιση του ανεγχείρητου χολαγγειοκαρκινώματος αποτελεί η εν-

δοαυλική βραχυθεραπεία (ΒΘ) με Yridium-192 με τοποθέτηση μεταλλικών ενδοπροθέσεων των χοληφόρων. Οι ασθενείς που έλαβαν την ΒΘ ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία είχαν καλύτερη διάμεση επιβίωση (15 μήνες) και επιβίωση ενός έτους (71,42%) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν ΒΘ με την ακτινοθεραπεία (14 μήνες και 63,63% αντίστοιχα). Η ΒΘ με ακτινοθεραπεία με συνολική δόση 54 – 60 Gy, με ή χωρίς χημειοθεραπεία, οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο διάμεσο ποσοστό επιβίωσης (14 μήνες) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο ΒΘ (7 μήνες).

Τελευταία, έχει προταθεί θεραπεία με ογκολυτικούς (oncolytic) ιούς (όπως ο ιός του εμβολίου της ιλαράς) που εξαπλώνονται κατά προτίμηση στα καρκινικά κύτταρα. Πέρα από αυτά, οι ογκολυτικοί ιοί ενισχύουν την έκφραση των γονιδίων αυτοκαταστροφής στα καρκινικά κύτταρα.

Το χολαγγειοκαρκίνωμα, μέχρι πρόσφατα, αποτελούσε αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος λόγω πτωχής επιβίωσης. Όμως, σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, οι ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα των πυλών του ήπατος, που υποβάλλονται σε ΧΜΘ πριν από μεταμόσχευση του ήπατος έχουν εξαιρετική επιβίωση (72%).

Σήμερα ζούμε στην εποχή της μοριακής στοχεύουσας θεραπείας των νεοπλασιών. Μετά από πολλές προσπάθειες εξερεύνησης του μοριακού υποστρώματος του χολαγγειοκαρκινώματος, μελέτες με μεθόδους μοριακής βιολογίας (συμπεριλαμβανομένου και τη FISH) έδειξαν πολλαπλασιασμό (amplification) και μεταλλάξεις του γονιδίου του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal growth factor receptor, EGFR). Έτσι, υπερέκφραση του EGFR και της πρωτεΐνης του αγγειακού αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ανευρέθηκε στο χολαγγειοκαρκίνωμα στο 20 – 40% και 50% αντίστοιχα. Το μονοπάτι του EGFR σχετίστηκε με την ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, ενώ για το VEGFR ανακαλύφθηκε ότι έχει ρόλο κλειδί στη νεοαγγειογένεση, από την οποία εξαρτάται η οξυγόνωση, η θρέψη και η δυνατότητα μετάστασης του όγκου. Η υπερέκφραση του EGFR θεωρήθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος, ενώ η υπερέκφραση του VEGFR σχετίστηκε με ενδοηπατικές μεταστάσεις του όγκου. Με βάση την παραπάνω έρευνα, ακολούθησαν προσπάθειες θεραπείας του χολαγγειοκαρκινώματος με ανασταλτές των VEGFR EGFR in vitro σε κυτταρικές σειρές με Vandetanib (ανασταλτής της VEGFR και EGFR) και με lapatinib (διπλός ανασταλτής του EGFR

ErbB1 / ErbB2). Το Erlotinib (ανασταλτής της κινάσης EGFR) ως συμπληρωματική θεραπεία της ΧΜΘ με γεμισιταβίνη και οξαλιπλατίνη μελετήθηκε σε φάση III σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα προχωρημένου σταδίου. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ δύο ασθενών που έλαβαν μόνο ΧΜΘ και Erlotinib. Σε ό,τι αφορά το Sorafenib (που είναι ανασταλτής των πολλαπλών κινάσων VEGFR-2/-3, PDGFR-beta, B-Raf και C-Raf), βρέθηκε ότι κάποιες παραλλαγές του όγκου, όπως η έκφραση της SLC22A1, μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος. Σε άλλη μελέτη αποδείχτηκε ότι ενώ το Sorafenib οδήγησε σε καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και στην επαγωγή της απόπτωσης σε κυτταρικές σειρές, δεν προκάλεσε καμιά σημαντική μεταβολή στην κατανομή του κυτταρικού κύκλου και στα επίπεδα της έκφρασης της κυκλίνης D1. Οι θεραπευτικοί στόχοι των ανασταλτών των VEGFR και EGFR στη θεραπεία του χολαγγειοκαρκινώματος απεικονίζονται στην Εικόνα 4. Η IL-6 προσδέεται στον υποδοχέα του, ο οποίος αποτελείται από την κοινή μονάδα του υποδοχέα gp130 και η IL-6 ειδική υπομονάδα gp80. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση των JAK / STAT, PI3K / AKT και MAPK μονοπατιών μετάδοσης του σήματος. Η ενεργοποίηση της JAK / STAT οδού οδηγεί στην πυρηνική μετατόπιση των φωσφορυλιωμένων STAT3 και μεταγραφική ρύθμιση των γονιδίων στόχων, συμπεριλαμβανομένου του αντιαποπτωτικού Mcl-1. Επιπλέον, η IL-6 αυξάνει την έκφραση του EGFR, μειώνοντας τη μεθυλίωση του υποκινητή. Η ενεργοποίηση της φωσφατιδυλοϊνσοσιτολικής 3-κινάσης (PI3K) οδηγεί σε φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της Akt κινάσης, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει τους προ-αποπτωτικούς παράγοντες και διευκολύνει την ανάπτυξη των κυττάρων. Η ενεργοποίηση της p38 MAPK μειώνει τους αρνητικούς ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και έχει κρίσιμη σημασία για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του χολαγγειοκαρκινώματος. Αναστολείς του υποδοχέα IL-6, Akt, MARK, ή της JAK σηματοδότηση, καθώς και αναστολείς της πρωτεΐνης bcl-2 έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν αυτά τα μονοπάτια¹⁰. Οι κλινικές μελέτες με βάση τις σωματικές μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσουν στο μέλλον σε εξατομικευμένη επιλογή της θεραπείας του χολαγγειοκαρκινώματος.

Εικόνα 4. Οι θεραπευτικοί στόχοι των ανασταλτών των VEGFR και EGFR στη θεραπεία του χολαγγειο-

οκαρκινώματος10. (τροποποιημένο)

IL-6: Interleukin-6, Ιντερλευκίνη-6

Βιβλιογραφία

1. Βασιλιεβα Λ, Παπαδημητρίου ΣΙ, Ντουράκης ΣΠ. Σύγχρονες απόψεις στη διάγνωση και τη θεραπεία του χολαγγειοκαρκινώματος. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012, 29: 279-89
2. Rustagi T, Dasanu CA. Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: Similarities, differences and updates. J Gastrointest Cancer 2012, 43: 137-47
3. Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, Nakanuma Y. KRAS and GNAS mutations and p53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas. Cancer 2013, 119: 1669-74
4. Fava G, Lorenzini I. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. Int J Hepatol 2012, 2012: 630543
5. Tummala P, Munogala S, Eloubeidi MA, Agarwal B. Patients with obstructive jaundice and biliary stricture ± mass lesion on imaging: Prenalence of malignancy and potential role of EUS-FNA. J Clin Gastroenterol 2013, 47: 532-7
6. Vasilieva L, Alexopoulou A, Papadimitriou SI, Romanos A, Xynopoulos D, Dourakis SP. Total bilirubin is a good discriminating factor between benign and malignant biliary strictures. HPB (Oxford) 2012, 14: 71
7. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2000, 95: 204-7
8. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. J Clin Oncol 2013, 31: 1188-95
9. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment. Hepatology 2008, 48: 308-21
10. Ding SF, Delhanty JD, Bowles L, Dooley JS, Wood CB, Habib NA. Loss of constitutional heterozygosity on chromosomes 5 and 17 in cholangiocarcinoma. Br J Cancer 1993, 67: 1007-10
11. Chuensumran U, Wongkham S, Pairojkul C, Chauin S, Petmitr S. Prognostic value of DNA alterations on chromosome 17p13.2 for intrahepatic cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2007, 13: 2986-91
12. Papadimitriou SI, Polychronopoulou S, Tsakiridou AA, Androutsos G, Paterakis GS, Athanassiadou F. p16 inactivation associated with aggressive clinical course and fatal outcome in TEL/AML1-positive acute lymphoplastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2005, 27: 675-7
13. Tannapfel A, Soommefer F, Benicke M, Weinans L, Katalinic A, Geissler F et al. Genetic and epigenetic alterations of the INK4a-pathway in cholangiocarcinoma. J Pathol 2002, 109: 624-31
14. Vasilieva L, Papadimitriou SI, Alexopoulou A, Pavlidis D, Romanos A, Xynopoulos D et al. An extended Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) approach for the diagnosis and cytogenetic study of cholangiocarcinoma on cytology smears from ERCP brushing. Hepatology 2010, 52(Suppl): 1136A
15. Kipp BR, Barr Fritcher EG, Pettengill JE, Halling KC, Clayton AC. Improving the accuracy of pancreatobiliary tract cytology with fluorescence in situ hybridization. A molecular test with proven clinical success. Cancer Cytopathol 2013, In press.
16. Verbeek PC, van Leeuwen DJ, de Wit LT, Reeders JW, Smits NJ, Bosma A et al. Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors. Surgery 1992, 112: 866-71
17. Tabata T, Kamisawa T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G et al. Differentiating Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis from hilar cholangiocarcinoma. Gut Liver 2013, In press
18. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008, 134: 706-15
19. Gamblin TC, Krasinkas Am, Slivka AS, Tublin ME, Demetris J, Shue E et al. Fibroinflammatory biliary stricture: a rare bile duct lesion masquerading as cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 2009, 13: 713-21
20. Juntermanns B, Kaiser GM, Reis H, Saner FH, Radunz S, Vernadakis S et al. Klatskin-mimicking lesions: still a diagnostic and therapeutic dilemma? J Hepatogastroenterol 2011, 58: 265-9
21. Nakayama A, Imamura H, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Proximal bile duct stricture disguised as malignant neoplasm. Surgery 1999, 125: 514-21
22. Chauhan A, House MG, Pitt HA, Nakeeb A, Howard TJ, Zyromski NJ et al. Post-operative morbidity results in decreased long-term survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2011, 13: 139-47
23. Malhi H, Gores G. The modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2006, 23: 1287-96
24. Shi QF, Liang TB, Qin YS, Wang WL, Shen Y, Zhang M et al. Evaluation of surgical approach for extrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007, 6:

- 622-6
25. Farley DR, Weaver AL, Nagomey DM. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc* 1995, 70: 425-9
 26. Alexopoulou A, Soultati A, Dourakis SP, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Cholangiocarcinoma: a 7-year experience at a single center in Greece. *World J Gastroenterol* 2008, 14: 6213-7
 27. Lim JH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. Liver resection for Bismuth type I and type II hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2013, 37: 829-37
 28. Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of S100 protein expression in cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, In press.
 29. Bonet Beltran M, Allal AS, Gich I, Sole JM, Carrio I. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat rev* 2012, 38: 111-9
 30. Lee TH. Technical tips and issues of biliary stenting, focusing on malignant hilar obstruction. *Clin Endosc* 2013, 46: 260-6
 31. Gurlevic E, Fleischmann-Mundt B, Armbrrecht N, Lonerich T, Woller N, Kloos A et al. Adjuvant gem-citabine therapy improves survival in a locally induced, r0-resectable model of metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013, In press.
 32. Ray CE Jr, Edwards A, Smith MT, Leong S, Kondo K, Gipson M et al. Metaanalysis of Survival, Complications, and Imaging Response following Chemotherapy-based Transarterial Therapy in Patients with Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013, In press.
 33. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Current status of photodynamic therapy for biliary duct cancer. *Clin Endosc* 2013, 46: 38-44
 34. Mosconi C, Renzulli M, Giampalma E, Galuppi A, Balacchi C, Brandi G et al. Unresectable perihilar cholangiocarcinoma: Multimodal palliative treatment. *Anticancer Res* 2013, 33: 2747-53
 35. Lange S, Lampe J, Bossow S, Zimmermann M, Neubert W, Bitzer M et al. A novel armed oncolytic measles vaccine virus for the treatment of cholangiocarcinoma. *Hum Gene Ther* 2013 In press
 36. Darwish Murad S, heimbach JK, Gores GJ, Rosen CB, Benson JT, Kim WR. Excellent quality of life after liver transplantation for patients with perihilar cholangiocarcinoma who have undergone neoadjuvant chemoradiation. *Liver Transpl* 2013, 19: 521-8
 37. Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EG, Roberts LR, Gores GJ et al. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol* 2013, In press
 38. Shafizadeh N, Grenert JP, Sahai V, Ahn YJ, Chung JK, Kim YA et al. Epidermal growth factor receptor and HER-2/neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in adenocarcinomas of the biliary tree and gallbladder. *Hum Pathol* 2010, 41: 485-92
 39. Tang D, Nagano H, Yamamoto H, Wada H, Nakamura M, Kondo M et al. Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance. *Oncol Rep* 2006, 15: 525-32
 40. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001, 2: 127-37
 41. Tabernero J. The role of VEGF and EGFR inhibition: implication of combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. *Mol Cancer Res* 2007, 5: 203-20
 42. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008, 99: 418-25
 43. Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, Ochiya T, Kasai S, Hirohashi S et al. Vandertanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signaling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2009, 100: 1257-66
 44. Zhang Z, Oyesanya RA, Campbell DJ, Almenara JA, Dewitt JL, Sirica AE. Preclinical assessment of simultaneous targeting of epidermal growth factor receptor (ErbB1) and ErbB2 as a strategy for cholangiocarcinoma therapy. *Hepatology* 2010, 52: 975-86
 45. Lee J, Park SH, Chang HM, Kim JS, Choi HJ, Lee MA et al.

Ειδικά Άρθρα Ενημέρωσης

Σήμα κινδύνου από το ECDC για την ασφάλεια στα ελληνικά νοσοκομεία λόγω των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων

Το ECDC (Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων), μετά από προγραμματισμένη επίσκεψή του στην Ελλάδα, στα πλαίσια παρακολούθησης του φαινομένου της «μικροβιακής αντοχής» και της διασποράς «ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων», χαρακτήρισε τα ελληνικά νοσοκομεία «μη ασφαλές μέρος» για τους ασθενείς. Σύμφωνα με το ECDC η Ελλάδα κατέχει εδώ και χρόνια μια θλιβερή πρωτιά. Είναι η πρώτη χώρα στην μικροβιακή αντοχή και επίσης η χώρα με το υψηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων οι οποίες εξαιτίας αυτών των πολυανθεκτικών μικροβίων είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστούν με τα υπάρχοντα αντιβιοτικά. Η επίπτωση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, σύμφωνα με τη μελέτη σημειακού επιπολασμού 2022-2023 του Ευρωπαϊκού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων ήταν στην Ελλάδα 12.2%, δηλαδή αρκετά υψηλότερη από τον μέσο όρο των υπόλοιπων χωρών της Ευρώπης (6.8%).

Ας ξεκαθαρίσουμε πρώτα τους όρους «μικροβιακή αντοχή» (ή «αντιμικροβιακή αντοχή» όπως ονομάζεται αν μεταφράσουμε τον όρο από τα αγγλικά = antimicrobial resistance) και «ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις». Ο όρος μικροβιακή αντοχή σημαίνει ανθεκτικότητα του μικρόβιου έναντι των αντιβιοτικών, δηλαδή η ικανότητα των μικροβίων να επιβιώνουν ακόμα και υπό την επίδραση των αντιβιοτικών. Το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής οφείλεται στην ιδιότητα των μικροβίων να εξελίσσουν μηχανισμούς επιβίωσης απέναντι στη συντριπτική πλειοψηφία των διαθέσιμων αντιβιοτικών. Ως αποτέλεσμα, οι λοιμώξεις από αυτές τις κατηγορίες παθογόνων μικροβίων είναι πολύ πιο δύσκολες στην αντιμετώπιση και οδηγούν με στατιστική σημαντικότητα σε αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα.

Στενά συνδεδεμένες με την μικροβιακή αντοχή είναι οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Ενδονοσοκομειακή λοίμωξη είναι η λοίμωξη που αποκτάται στο νοσοκομείο και μεταδίδεται στον ασθενή με διάφορα μέσα (μολυσμένες επιφάνειες, σταγονίδια, εξοπλισμός, χέρια κ.α.).

Ευρήματα της έκθεσης του Ευρωπαϊκού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC)

Σύμφωνα με το ECDC η Ελλάδα κατέχει εδώ και χρόνια μια θλιβερή πρωτιά. Είναι η πρώτη χώρα στην μικροβιακή αντοχή και επίσης η χώρα με το υψηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων οι οποίες εξαιτίας αυτών των πολυανθεκτικών μικροβίων είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστούν με τα υπάρχοντα αντιβιοτικά.

Η επίπτωση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, σύμφωνα με τη μελέτη σημειακού επιπολασμού 2022-2023 του Ευρωπαϊκού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων ήταν στην Ελλάδα 12.2%, δηλαδή αρκετά υψηλότερη από τον μέσο όρο των υπόλοιπων χωρών της Ευρώπης (6.8%). Σε φθίνουσα σειρά συχνότητας, οι μικροοργανισμοί σε ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις στην Ελλάδα σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες επιτήρησης του οργανισμού, είναι το *Acinetobacter Spp.*, στην Ελλάδα 15% (EU/EEA 3%). Η *Klebsiella spp.*, 14% (EU/EEA 12%) και η *Pseudomonasaeruginosa* 12% (EU/EEA 8%).

Βάσει των καταγεγραμμένων στοιχείων και σύμφωνα με την έκθεση, στην Ελλάδα καταγράφονται υπερβολικά υψηλά ποσοστά αντοχής (extremely high rates) στελεχών *K. pneumoniae*, *A. baumannii* και *P. aeruginosa* έναντι αντιβιοτικών τελευταίας γραμμής όπως οι καρβαπενέμες (72%, 96%, 49% αντοχές αντίστοιχα). Η διασπορά τους εντός των νοσοκομείων είναι ταχεία, με αποτέλεσμα τη συχνή μετάδοσή τους στους ασθενείς (frequent transmission to newly admitted patients).

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με την προαναφερθείσα μελέτη η Ελλάδα έχει τον υψηλότερο δείκτη χρήσης αντιμικροβιακών στα νοσοκομεία. Συνολικά το 55.3% των ασθενών λαμβάνουν κατά τη νοσηλεία τους, τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό.

Το 2022, δεδομένα από το European Surveillance Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), δείχνουν ότι η Ελλάδα είναι η 2η χώρα σε συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών (δηλαδή στα νοσοκομεία και στην κοινότητα αθροιστικά) στην EU/EEA (32.9 DDD per 1000 inhabitants

per day, 70% υψηλότερα από τον μέσο όρο EU/EEA average (19.4 DDD per 1000 inhabitants per day). Τα δεδομένα είναι ακόμα χειρότερα για τα συνήθη αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο (καρβαπενέμες) όπου σε αυτά η Ελλάδα έχει την μεγαλύτερη κατανάλωση από όλες τις EU/EEA χώρες.

Ανταπόκριση του ΕΣΥ στο πρόβλημα των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων

Πρώτα από όλα, η έκθεση του ECDC τονίζει ότι οι εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας έχουν κατανοήσει την έκταση του προβλήματος και επίσης πόσο άμεση θα πρέπει να είναι η αντιμετώπιση του. Ωστόσο, λείπει ο κεντρικός συντονισμός, το συνολικό σχέδιο υλοποίησης των απαιτούμενων δράσεων και η χρηματοδότηση.

Τι έχει γίνει ως τώρα

Ένα Εθνικό Σχέδιο Δράσης (national action plan =NAP) για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής, βασισμένο στις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ και με την καθοδήγηση και εμπλοκή του υπουργείου Υγείας, συντάχθηκε για το 2019-2023. Το πλάνο συμπεριέλαβε περιγραφή των αποτελεσμάτων και μετρήσιμων δεικτών και στόχων όπως επίσης και ανάλογες δραστηριότητες και υπεύθυνους φορείς για την υλοποίησή τους. Ωστόσο, δυστυχώς το σχέδιο ποτέ δεν χρηματοδοτήθηκε ως όφειλε, δεν υπήρξε ποτέ χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή του και σταδιακά ανακαταλήφθηκε με την αιτιολογία της πανδημίας COVID-19.

Για τα επόμενα χρόνια, μετά το 2023, ξεκίνησαν διατηρηματικές συναντήσεις από τους ιθύνοντες για τη σύνταξη ενός νέου σχεδίου, ωστόσο μέχρι την εποχή της επίσκεψης του ECDC δεν υπήρχε ούτε καν draft του νέου Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τα επόμενα έτη. Υπάρχει ένα working group υπό την αιγίδα του ΕΟΔΥ που περιλαμβάνει λοιμωξιολογούς, μικροβιολόγους και ειδικούς στην μικροβιακή αντοχή το οποίο θα συντονίζει το κομμάτι του εθνικού σχεδίου που αφορά την ανθρώπινη υγεία, ωστόσο, δεν υπάρχει χρονοδιάγραμμα δεν υπάρχει προϋπολογισμός μέχρι την στιγμή της επίσκεψης του ECDC.

Ταυτόχρονα έχει εκπονηθεί ένα σχέδιο δράσης για τον έλεγχο των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και το πλάνο είναι να ενσωματωθεί στο Εθνικό Σχέδιο Δράσης. Το τελευταίο περιλαμβάνει βασικούς πυλώνες για την πρόληψη και των ελέγχου των λοιμώξεων, έχει χρονοδιάγραμμα και προϋπολογισμό καθώς και έχει θέσει στόχους και δείκτες αξιολόγησης για την εφαρμογή του.

Το ανθρώπινο δυναμικό του ΕΣΥ απέναντι στις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις

Σύμφωνα με την αναφορά του ECDC, στη διασπορά των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και της μικροβιακής αντοχής και στην αδυναμία αντιμετώπισης του προβλήματος σημαντικό ρόλο έχει η μεγάλη υποστελέχωση των νοσοκομείων.

Η έκθεση τονίζει ότι η αναλογία των νοσηλευτών προς τον αριθμό κλινών είναι απαράδεκτα μικρή, κυρίως στις παθολογικές κλινικές. Η παρατήρηση της επιτροπής συμπίπτει με προηγουμένως δημοσιευμένα στατιστικά δεδομένα που δείχνουν ότι η Ελλάδα έχει μια από τις χειρότερες αναλογίες νοσηλευτών/κλίνες στην Ευρωπαϊκή Ένωση/Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη EU/EEA. Αυτό είναι εξαιρετικά ανησυχητικό διότι είναι τεκμηριωμένο με μελέτες ότι η υποστελέχωση των νοσοκομείων και η χαμηλή αναλογία νοσηλευτών προς κλίνες οδηγεί σε κακή συμμόρφωση στις πρακτικές της πρόληψης των λοιμώξεων από τους νοσηλευτές, καθώς αυτοί κατακλύζονται και συντρίβονται από τον εργασιακό φόρτο.

Ευτυχώς η στελέχωση είναι καλύτερη σε ότι αφορά τον μέσο αριθμό νοσηλευτών των οποίων η κύρια απασχόληση είναι η πρόληψη και ο έλεγχος των λοιμώξεων. Η αναλογία τους είναι 1.38 ανά 250 κρεβάτια, δηλαδή αντίστοιχος με τον ευρωπαϊκό μέσο όρο. Η ευρωπαϊκή επιτροπή σημειώνει στην αναφορά της ότι υπάρχουν στα ελληνικά νοσοκομεία εξαιρετικά ικανοί και αφοσιωμένοι νοσηλευτές επιτήρησης λοιμώξεων. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι τα νοσοκομεία που επισκέφτηκε η επιτροπή λαμβάνουν μέρος σε προγράμματα επιτήρησης λοιμώξεων, τα οποία χρηματοδοτούνται από «τρίτα» μέρη όπως από προσωρινά ευρωπαϊκά προγράμματα ή από ιδιωτικά ιδρύματα-μεγάλους δωρητές.

Ενδεικτικά αναφέρεται το REVERSE project (=pREvention and management tools for rEducing antibiotic Resistance in high prevalence SEttings) και το GRIPP (=Greek Infection Prevention Programme). Εξαιτίας των παραπάνω προγραμμάτων, υπήρξαν ευκαιρίες να προσληφθούν περισσότεροι νοσηλευτές επιτήρησης λοιμώξεων και επομένως σε κάποια νοσοκομεία, να υπάρχει η συνιστώμενη αναλογία 1 νοσηλευτής επιτήρησης λοιμώξεων ανά 250 κλίνες.

Ωστόσο σε άλλα νοσοκομεία που δεν συμμετέχουν στα προγράμματα REVERSE and GRIPP, οι νοσηλευτές επιτήρησης λοιμώξεων είναι πολύ λιγότεροι. Και ενώ για την αντιμετώπιση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων όλοι οι πόροι είναι σημαντικοί, τα προγράμματα έχουν συγκεκριμένη διάρκεια με ημερομηνία λήξης και δεν εξασφαλίζουν την μόνιμη ενίσχυση σε ανθρώπινο δυναμικό και πόρους.

Σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο που διέπει τη λειτουργία των νοσοκομείων, πρέπει σε κάθε νοσοκομείο να υπάρχουν επιτροπές λοιμώξεων αποτελούμενες από διάφορους επαγγελματίες υγείας (λοιμωξιολόγους, μικροβιολόγους κ.α).

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο, σε κάθε νοσοκομείο πρέπει να υπάρχουν επιτροπές επιτήρησης της χρήσης αντιβιοτικών (Ομάδα Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθολογικής Χρήσης Αντιβιοτικών = ΟΕΚΟΧΑ), σύμφωνα με τον 388/2014 και τον κανονισμό του 2019 του υπουργείου Υγείας για την κατάλληλη διαχείριση των αντιμικροβιακών φαρμάκων στο ενδονοσοκομειακό περιβάλλον (Ministry of Health Bulletin 2019 on appropriate management of antimicrobial agents in hospital settings).

Στα νοσοκομεία που επισκέφθηκε η επιτροπή σημείωσε διαφορές στον αριθμό των λοιμωξιολόγων για κάθε νοσοκομείο και κυρίως διαφόρους βαθμούς εμπλοκής αυτών στην επιτήρηση της χρήσης των αντιβιοτικών. Εδώ, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε πολλά νοσοκομεία οι λοιμωξιολόγοι εργάζονται κυρίως ως παθολόγοι με τεράστιο φόρτο εργασίας που δεν τους επιτρέπει να εμπλακούν ούτε στην πρόληψη των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και ούτε στην επιτήρηση της χρήσης των αντιβιοτικών.

Δυστυχώς επί του παρόντος, με τον δεδομένο εργασιακό φόρτο στα νοσοκομεία σε πολλές περιπτώσεις, τα παραπάνω συνήθως αποτελούν μια επιπρόσθετη απασχόληση των λοιμωξιολόγων/παθολόγων και των κλινικών μικροβιολόγων στα ήδη υπάρχοντα καθήκοντα τους, χωρίς να υπάρχει ξεκάθαρα καθορισμένος χρόνος ο οποίος να είναι αφιερωμένος σε αυτές τις εξειδικευμένες δραστηριότητες. Στην πράξη, σύμφωνα με την έκθεση του ECDC η αναλογία γιατρών που ασχολούνται με την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων είναι 0.00 FTP (full time position) ανά 250 κλίνες, ενώ ο αντίστοιχος ευρωπαϊκός 0.30/250. Επίσης, σύμφωνα πάντα με την έκθεση, θα έπρεπε να υπάρχει 1 λοιμωξιολόγος/500 κλίνες με μοναδικό καθήκον την ορθολογική χρήση αντιβιοτικών.

Τι συμβαίνει στις ΜΕΘ

Σε όλες τις ΜΕΘ που επισκέφτηκε η επιτροπή αναγνωρίστηκαν ασθενείς με πολυανθεκτικά μικρόβια. Συχνά οι ασθενείς νοσηλεύονταν στις ΜΕΘ για πολλές εβδομάδες ακόμα και μήνες και συχνά αυτή η μακροχρόνια νοσηλεία ήταν αποτέλεσμα της έλλειψης άλλων επιλογών για τους ασθενείς όπως, π.χ. μονάδες αυξημένης φροντίδας, μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας για αποκατάσταση μετά τη νοσηλεία σε ΜΕΘ. Οι παραπάνω ασθενείς με τις μακροχρόνιες νοσηλείες είναι σύμφωνα με την έκθεση του ECDC

μια συνεχής πηγή μετάδοσης πολυανθεκτικών μικροβίων σε όλους τους νεοεισαχθέντες ασθενείς.

Υποδομές και συστημικά προβλήματα

Η επιτροπή αναγνώρισε πολλά προβλήματα στις υποδομές των νοσοκομείων. Μια από τις σημαντικότερες είναι η ευρεία και διαδεδομένη απουσία μονόκλινων δωματίων τα οποία είναι απαραίτητα για την απομόνωση των ασθενών με λοίμωξη η γνωστό αποικισμό από πολύ ανθεκτικά μικρόβια ώστε αυτά να μην μεταδοθούν και στους υπόλοιπους ασθενείς. Η αναλογία μονόκλινων θαλάμων στο ΕΣΥ (=θαλάμων απομόνωσης) είναι μόνο 4.5%,πολύ χαμηλότερος από τον ευρωπαϊκό μέσο όρο που είναι 11.3%

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με την αναφορά του ECDC, η πρακτική διαρκούς εναλλαγής των νοσοκομείων που εισάγουν ασθενείς συμβάλει στη διασπορά των πολυανθεκτικών μικροβίων. Για παράδειγμα, αν ένας ασθενής πάρει εξιτήριο και χρειαστεί επανεισαγωγή για οποιονδήποτε λόγο, η πιθανότητα είναι να απορριφθεί από έτερο νοσοκομείο το οποίο θα εφημερεύει εκείνη την ημέρα. Έτσι οι ασθενείς με πολυανθεκτικά μικρόβια συχνά παρατηρείται να έχουν πρόσφατες νοσηλείες σε τουλάχιστον 2 νοσοκομεία, με αποτέλεσμα τη διασπορά των πολυανθεκτικών μικροβίων από νοσοκομείο σε νοσοκομείο.

Ο κίνδυνος της διασποράς των πολυανθεκτικών μικροβίων αυξάνεται με την έλλειψη κεντρικής βάσης δεδομένων με καθολική πρόσβαση από όλες τις μονάδες υγείας, όπου θα καταγράφεται εάν ο ασθενής είναι αποικισμένος από πολυανθεκτικά μικρόβια και επομένως χρειάζεται επιπρόσθετα μέτρα προφύλαξης κατά τη νοσηλεία του. Επομένως, ασθενείς αποικισμένοι από πολυανθεκτικά μικρόβια δεν μπορούν να εντοπιστούν και νοσηλεύονται χωρίς τα δέοντα προφυλακτικά μέτρα, ενισχύοντας τον φαύλο κύκλο της διασποράς των πολυανθεκτικών μικροβίων.

Προτάσεις του ECDC

Η αναφορά του ολοκληρώνεται με τις παρακάτω προτάσεις

Σημαντική αύξηση νοσηλευτικού προσωπικού σε όλα τα τμήματα των νοσοκομείων. Η αναφορά αναγνωρίζει ότι αυτό χρειάζεται σημαντικούς πόρους, τονίζει ωστόσο ότι δεδομένης της έκτασης του προβλήματος αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό σημείο και θα πρέπει να αποτελέσει προτεραιότητα για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της διασποράς των μικροβίων και των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Αυτή τη στιγμή στην Ελλάδα αντιστοιχούν 7 νοσηλευτές ανά 1000 κατοίκους ενώ ο ευρωπαϊκός μέσος όρος είναι περισσότερο από διπλάσιος, δηλαδή 9.7 per 1000 κατοίκους.

Αύξηση του αριθμού εξειδικευμένων νοσηλευτών επιτήρησης λοιμώξεων ανεξάρτητα από research funds και εξασφάλιση της συνεχόμενης και μόνιμης παρουσίας τους στα νοσοκομεία. Προτείνεται η αναλογία 1 νοσηλευτής επιτήρησης λοιμώξεων ανά 100 κλίνες, η οποία δικαιολογείται από το μέγεθος του προβλήματος στα ελληνικά νοσοκομεία.

Συνεχόμενη εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας σε όλες τις βαθμίδες για την πρόληψη των λοιμώξεων και την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών.

Τα μεγάλα νοσοκομεία που δέχονται επείγοντα περιστατικά πρέπει να διαθέτουν εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό για την πρόληψη των λοιμώξεων (κλινικό μικροβιολόγο, λοιμωξιολόγο) ο οποίος θα ασχολείται αποκλειστικά με την πρόληψη και των έλεγχο των λοιμώξεων. Ένα αποδεκτό όριο είναι 1 εξειδικευμένος γιατρός ανά 500 κλίνες. Επιπρόσθετα, όλα τα νοσοκομεία θα πρέπει να διαθέτουν εξειδικευμένες ομάδες πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων οι οποίες θα συντονίζουν και θα επιβλέπουν τα μέτρα πρόληψης και θα εκπαιδεύουν τους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας.

Αύξηση των μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας. Η αναφορά τονίζει ότι κατανοεί τη δυσκολία και τις ριζικές αλλαγές που πρέπει να γίνουν στις υποδομές υγείας του ΕΣΥ για να αποκτήσει θαλάμους απομόνωσης, ωστόσο τονίζει ότι δεν πρόκειται αν αντιμετωπιστεί η διασπορά των μικροβίων εάν δεν ξεκινήσουμε να ανιχνεύουμε και να απομονώνουμε με συστηματικό τρόπο τα πολυανθεκτικά μικρόβια.

Βελτίωση συστημάτων ηλεκτρονικής καταγραφής και αυτοματοποιημένη επιτήρηση για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, ώστε να υπάρχουν πραγματικά δεδομένα επιτήρησης λοιμώξεων και αυτόματη ειδοποίηση σε ενδονοσοκομειακές επιδημίες, αλλαγή στην επιδημιολογία των τμημάτων κλπ.

Μονάδες αυξημένης φροντίδας, μακροχρόνιας νοσηλείας/αποκατάστασης μετά από τη νοσηλεία σε ΜΕΘ, ώστε να αποφεύγονται οι πολύμηνες άνευ λόγου παραμονές στη ΜΕΘ.

Επείγουσα εγκατάσταση πληροφορικού συστήματος στα φαρμακεία των νοσοκομείων, το οποίο να συνδέει τα δεδομένα παραγγελίας φαρμάκων με την κατανάλωσή τους στα τμήματα του νοσοκομείου και με συγκεκριμένη κλίση ασθενούς. Τα δεδομένα πρέπει να μπορούν να εξαχθούν και να χρησιμοποιηθούν στην επιτήρηση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών και επίσης να συνδέονται και με άλλα δεδομένα στο νοσοκομείο, π.χ. τα μικροβιολογικά δεδομένα.

Συμπεράσματα

Οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα, παρατεταμένες νοσηλείες και επιπλοκές. Τα παραπάνω «μπλοκάρουν» τις νοσοκομειακές κλίνες εμποδίζοντας την διάθεση των πόρων σε νέους ασθενείς.

Τα σημερινά επίπεδα μικροβιακής αντοχής αποτελούν τεράστιο φορτίο για το σύστημα υγείας στην Ελλάδα, καταναλώνοντας πόρους που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν σε άλλους τομείς, όπως στην αύξηση του αριθμού των νοσηλευτών και στην εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων αντί να τρέχουμε πίσω από την μικροβιακή αντοχή και τα αποτελέσματά της.

Ταυτόχρονα, η παρούσα τεράστια έλλειψη προσωπικού και η έλλειψη ανθρωπίνων και υλικών πόρων για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων συμβάλλουν στην επιδείνωση της διασποράς των πολυανθεκτικών βακτηρίων, με αποτέλεσμα ένα θανατηφόρο σπιράλ με ακόμα λιγότερους πόρους και αυξημένη διασπορά μικροβίων.

Η ομάδα του ECDC παρατήρησε και κατέγραψε ενδιαιτούμενες πρωτοβουλίες για την πρόληψη των λοιμώξεων και την ορθολογική χρήση αντιβιοτικών από επαγγελματίες υγείας, που έχουν και τις γνώσεις και την αφοσίωση που απαιτείται στην αντιμετώπιση ενός τόσο πολύπλοκου προβλήματος όπως η μικροβιακή αντοχή. Όλες αυτές οι πρωτοβουλίες παρότι έχουν θετική επίδραση στα τμήματα των νοσοκομείων που εφαρμόζονται, αποτελούν ασύνδετες μεταξύ τους πρωτοβουλίες, οι οποίες είναι καταδικασμένες να αποτύχουν στην συνολική αντιμετώπιση αυτής της εξαιρετικά ανησυχητικής κρίσης δημόσιας υγείας, που είναι η μικροβιακή αντοχή και οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις.

Σύμφωνα με το ECDC, χρειάζεται επείγουσα, συντονισμένη και οργανωμένη προσπάθεια η οποία θα κινητοποιήσει όλα τα επίπεδα του Εθνικού Συστήματος Υγείας, από το υπουργείο Υγείας και τον ΕΟΔΥ, ως τα νοσοκομεία και τα κέντρα υγείας, με ισχυρή πολιτική βούληση και γενναιοδωρή χρηματοδότηση. Η μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα αντιστοιχεί σε κρίση δημόσιας υγείας που αποτελεί και θα πρέπει να αποτελέσει ζήτημα υψίστης προτεραιότητας για το ΕΣΥ και για ολόκληρη την κοινωνία. Ίσως, αυτή η προσέγγιση και η προτεραιοποίηση του προβλήματος, θα μπορούσε να έχει κάποια επίδραση στην διασπορά των πολυανθεκτικών μικροβίων και να αντιστρέψει τις συνέπειες που έχει αυτή η κρίση τόσο για τους ασθενείς, όσο και για το προσωπικό του Εθνικού Συστήματος Υγείας στην Ε.Ε./Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη.

Ασπιρίνη και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα: Πρόληψη των επιπλοκών τους από το γαστρεντερικό

Πόσο συχνά χρησιμοποιούνται η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ);

Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι περισσότερο από 50% του πληθυσμού άνω των 65 ετών χρησιμοποιεί ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ, ενώ μία έρευνα από το Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας & Διατροφής το 2005 έδειξε ότι το ποσοστό χρήσης ασπιρίνης και/ή ΜΣΑΦ είναι περίπου 30% στους Έλληνες ενήλικες ανεξαρτήτως ηλικίας.

Ποια είναι η συχνότερη παρενέργεια αυτών των φαρμάκων;

Η συνηθέστερη παρενέργεια των φαρμάκων αυτών είναι η πρόκληση πεπτικών διαβρώσεων και ελκών και οι σοβαρότερες επιπλοκές τους είναι η αιμορραγία από τις βλάβες αυτές.

Μπορούν να προληφθούν οι παρενέργειες αυτές;

Οι στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών του ανώτερου πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν:

- την εξουδετέρωση άλλων παραγόντων κινδύνου, δηλαδή πρακτικά την εκκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού
- τη χορήγηση παραγόντων/φαρμάκων προστατευτικών για το γαστρικό βλεννογόνο, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- τη χορήγηση ασφαλέστερων φαρμάκων με δράση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, δηλαδή εκλεκτικών αντιαιμοπεταλιακών ή εκλεκτικών ΜΣΑΦ (ΜΣΑΦ που αναστέλλουν εκλεκτικά την κυκλο-οξυγενάση τύπου 2) και
- την προσοχή στη χρήση αυτών των φαρμάκων και την αυστηρή τήρηση των ενδείξεων χορήγησής τους, καθώς και η χρήση μικρότερων δόσεων όσο αυτό είναι εφικτό.

Ποιοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν γαστροπροστασία μαζί με την ασπιρίνη ή τα ΜΣΑΦ;

Ένδειξη γαστροπροστασίας έχουν μόνον οι χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύ-

νου, αφού ο κίνδυνος επιπλοκών από το πεπτικό δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός σε όλους τους χρήστες των φαρμάκων αυτών. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι γαστροπροστασία πρέπει να λαμβάνουν οι παρακάτω ομάδες ασθενών:

- ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή επιπλοκής του
- μεγάλη ηλικία (>60-65 ετών)
- παράλληλη λήψη αντιπηκτικών
- χρόνια χρήση νεότερων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης)
- μεγάλη δόση ή η ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης και ΜΣΑΦ.

Διατροφή στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Αν και η φαρμακευτική αντιμετώπιση αποτελεί πλέον προτεραιότητα για την αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, υπάρχουν και κάποιες αλλαγές στον τρόπο διατροφής που μπορεί να βοηθήσουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Υπάρχουν τρόφιμα που επιδεινώνουν τα συμπτώματα;

Η ανοχή του κάθε ασθενούς στα διάφορα τρόφιμα ποικίλει και τα «ένοχα» τρόφιμα είναι σε μεγάλο βαθμό διαφορετικά για τον καθένα. Ωστόσο, τα πολύ πικάντικα ή λιπαρά φαγητά, τα φαγητά με σάλτσα τομάτας, κρεμμύδι και σκόρδο, τα εσπεριδοειδή φρούτα και οι χυμοί τους, τα ανθρακούχα, καφεϊνούχα και αλκοολούχα ποτά, τα αρτοσκευάσματα (ιδίως τα τηγανιτά και οι πίτες με φύλλο/σφολιάτα), τα σιροπιαστά γλυκά και η σοκολάτα, αναφέρονται από πολλούς ασθενείς ως μη καλά ανεκτά. Στο πλαίσιο αυτό η τήρηση ενός ημερολογίου καταγραφής τροφίμων-συμπτωμάτων είναι χρήσιμη. Εάν για παράδειγμα ο ασθενής παρατηρήσει ότι η τυρόπιτα του προκαλεί συχνά συμπτώματα, ευνόητο είναι ότι ο περιορισμός της κατανάλωσής της θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των παλινδρομικών επεισοδίων.

Το μέγεθος της μερίδας... μετράει!

Η κατανάλωση μεγάλων μερίδων φαγητού επιδεινώνει τα συμπτώματα της παλινδρόμησης και πρέπει να αποφεύγεται. Οι περισσότεροι ασθενείς θα βοηθηθούν από την κατανάλωση μικρών και συχνών γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Ποιος ο ρόλος της παχυσαρκίας;

Η παχυσαρκία αποτελεί τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Συνεπώς, η εξασφάλιση και μακροχρόνια διατήρηση ενός υγιούς βάρους αποτελεί το βασικό «όπλο» για την πρόληψη και διαχείριση της νόσου. Στο πλαίσιο αυτό, όλοι οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς πρέπει να στοχεύουν σε απώλεια βάρους και στη μακροχρόνια διατήρηση αυτής.

Άλλες χρήσιμες πρακτικές που μπορούν να βοηθήσουν:

- Αποφυγή της κατάκλισης 1-2 ώρες μετά το φαγητό. Κατά την οριζόντια θέση το περιεχόμενο του στομάχου είναι πιο εύκολο να παλινδρομήσει προς τον οισο-

φάγο, ιδίως μετά την κατανάλωση ενός γεύματος. Η ανύψωση του πάνω μέρους του κορμού κατά τον ύπνο (και όχι μόνο του κεφαλιού) μπορεί, επίσης, να είναι βοηθητική.

- Αποφυγή των στενών ρούχων που πιέζουν την κοιλιακή χώρα.
- Αποφυγή της έκθεσης σε καπνό. Αυτό πρακτικά σημαίνει διακοπή του καπνίσματος για τους καπνιστές και αποφυγή του παθητικού καπνίσματος για τους μη καπνιστές.

Hematology Quiz - Case 68

L. Papageorgiou¹, V. Vergé², F. Scotté¹, J. Assimakopoulos³,
J. Meletis⁴, B. Besse⁵, J-B. Micol⁶

¹Patient Pathway Division, Gustave Roussy Cancer Centre, France and Paris-Saclay University, Orsay, Villejuif, France

²Biology Department, Gustave Roussy Cancer Centre, France and Paris-Saclay University, Orsay, Villejuif, France

³Department of Hematology and BMT Unit, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece

⁴School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

⁵Cancer Medicine Department, Gustave Roussy, France and Paris-Saclay University, Orsay, Villejuif, France

⁶Department of Hematology, Gustave Roussy, France and Paris-Saclay University, Orsay, Villejuif, France

A 26 year-old woman treated for an ALK-positive metastatic pulmonary adenocarcinoma with alectinib, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor since two years, in stable disease, presented to her routine consultation with sclerotic icterus and mild fatigue. Her biological investigations showed a macrocytic anemia (Hb 11 g/dL, MCV 100.6 fL). Of note, macrocytosis occurred one year after alectinib initiation.

Biochemical tests were suggestive of hemolysis with a total bilirubin of 96 μmol/L, unconjugated bilirubin at 83 μmol/L, LDH at 374 IU/L and haptoglobin as low as 0.13 g/L. Transaminases were normal (AST 38 IU/L, ALT 53 IU/L).

The patient's personal history was free of alcohol abuse, hypothyroidism or vitamin B deficit and there was no documented hereditary hematological disease.

The blood smear, revealing five morphological abnormalities, is shown on figure 1.

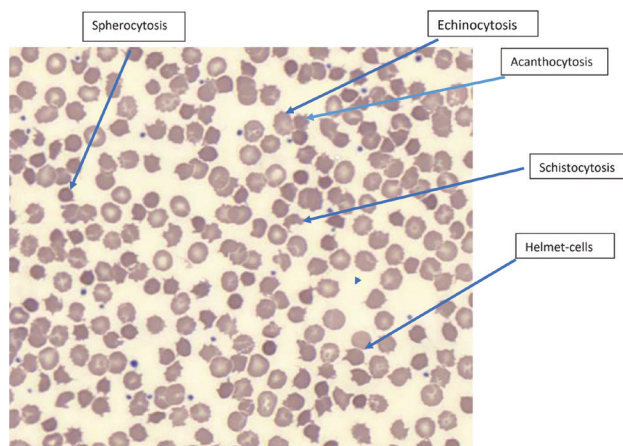


Figure 1.

Comment

Few studies have so far described red-cell abnormalities on patients treated with alectinib.^{1,2} Blood smears reveal the presence of spherocytes, acanthocytes, spherocanthocytes/spiculated spherocytes, echinocytes and irregularly contracted cells resembling schistocytes.¹ In a study of 43 cases, mild polychromasia was evident in only 30% of films, supported by the reticulocyte count results available.¹ Of note, two thirds of patients developed anemia, though definite new hemolysis was present in only 11%.¹

Published data on alectinib treated patients show a decrease in Eosin-5-maleimide (EMA) binding. EMA is a fluorescent dye which intercalates with a number of erythrocyte cytoskeletal proteins, including band-3 and Rh-related proteins; staining is typically reduced in erythrocytes from patients with hereditary spherocytosis (HS), hereditary pyropoikilocytosis and south-east Asian ovalocytosis. In a case study reporting spherocytosis on an elderly patient treated with alectinib² flow cytometry test showed a 60% decrease in fluorescence intensity compared to a control subject, this being even more decreased than in hereditary spherocytosis (HS), which is typically around 20% decreased. The mechanisms behind red cell abnormalities in the setting of alectinib treatment remain unclear.

ALK is not presently implicated in erythropoiesis or in genes related to the development or function of the red cell membrane. Moreover, these morphological abnormalities have not been observed on patients treated with other ALK inhibitors,¹ suggesting that alectinib-induced membrane abnormalities are probably due to an off-target, non-ALK related effect specific to alectinib. An effect on hepatic function and

lipid levels is a possible alternative explanation. Published data show that most patients did not have abnormal liver function testing, as is the case of this patient.

Added to that, there was no hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia observed in alectinib clinical trials.^{3,4}

In the authors view, it is important to detect these morphological findings on alectinib-treated patients in order to avoid unnecessary extensive investigations in favor of an alternative pathology. Of course, prompt detection of clinically significant anemia and hemolysis is of undoubted clinical importance. In the case of this patient, as she presented with compensated anemia along with satisfying oncological response on alectinib, treatment was continued, and a regular hematology follow up was instated.

References

1. KUZICH JA, HEYNEMANN S, GEOGHEGAN N, EVELYN C, O'MAHONEYS, WILSON S ET AL. Alectinib induces marked red cell spherocanthocytosis in a near-ubiquitous fashion and is associated with reduced eosin-5-maleimide binding. *Pathology* 2021, 53:608–612
2. LEGLAND EP, DEJEAN A-M, PLANTAMURA J, ARNOUX I, PALEIRON N, LOOSVELD M, ET AL. Acanthocytosis in an alectinib-treated patient. *Br J Haematol* 2022, 197:131
3. HIDA T, NOKIHARA H, KONDO M. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALeX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017, 390:29–39
4. PETERS S, CAMIDGE DR, SHAW AT; ALEX TRIAL INVESTIGATORS. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017, 377:829–838

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Ozempic - Παρενέργειες

Το Ozempic είναι ένα σκεύασμα που μονοπωλεί το ενδι-αφέρον χιλιάδων ανθρώπων παγκοσμίως αλλά και στην χώρα μας.

Η παγκόσμια επιδημία παχυσαρκίας συνεχίζει την αμεί-λικτη προέλασή της, πλήττοντας σήμερα περισσότερους από 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους. Θεωρείται κύριο πρό-βλημα δημόσιας υγείας και κατατάσσεται ως ο πέμπτος σημαντικότερος λόγος θανάτων παγκοσμίως.

Η παχυσαρκία οδηγεί σε χρόνιες και σοβαρές ασθένει-ες, συνεπώς η αντιμετώπιση της είναι ζωτικής σημασίας. Για να αντιμετωπιστεί, απαιτείται ένας συνδυασμός σω-στής διατροφής, φαρμακολογικών παραγόντων και αλλα-γών στον τρόπο ζωής.

Κάπου εδώ όμως, αρχίζει η παρερμηνεία και η κατάχρη-ση και το Ozempic εμπλέκεται πλέον σοβαρά σε αυτήν.

Τι είναι το Ozempic

Το Ozempic αποτελεί ένα συνταγογραφούμενο σκεύασμα που προέρχεται από μια κατηγορία φαρμάκων που ονομά-ζονται αγωνιστές πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1).

Αρχικά σχεδιάστηκε για τη διαχείριση του διαβήτη τύ-που 2 και την μείωση του κινδύνου σοβαρών καρδιαγγεια-κών συμβατών. Πρόσφατα μάλιστα, εγκρίθηκε και για την χρόνια διαχείριση βάρους από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων.

Τον τελευταίο καιρό όμως έχει γίνει το επίκεντρο της προσοχής ως μια γρήγορη λύση για την απώλεια βάρους. Ωστόσο, η χορήγηση του για αυτόν τον σκοπό εγείρει σοβα-ρά ερωτήματα και ανησυχίες.

Η δραστική ουσία του Ozempic, ονομάζεται Σεμαγλουτί-δη και μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο, να διε-γείρει τον κορεσμό και να καταστείλει την όρεξη. Δρα βο-ηθώντας το πάγκρεας να παράγει περισσότερη ινσουλίνη, αρχικά μειώνοντας την ποσότητα ζάχαρης που παράγει το σκώτι και ύστερα επιβραδύνοντας το ρυθμό με τον οποίο η τροφή περνά μέσα από το σώμα.

Με αυτόν τον τρόπο, το αίσθημα του κορεσμού διαρκεί περισσότερο. Αυτό βοηθά στη μείωση των επιπέδων σακ-χάρου στο αίμα, στην απώλεια βάρους και στην μείωση του κινδύνου μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου.

Σε ποιους απευθύνεται και προτείνεται το Ozempic

Η Σεμαγλουτίδη απευθύνεται και προτείνεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή αντίσταση στην ινσουλίνη, σε άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος ≥ 30 kg/m² καθώς και σε άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος ≥ 27 kg/m² παρουσία συννοσηροτήτων που σχετίζονται με το βάρος.

Το Ozempic ΔΕΝ πρέπει να χρησιμοποιείται αν υπάρχει πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 (όγκοι στουςα-δένες) ή προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς.

Επίσης, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά κάτω των 18 ετών, από ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, από ασθε-νείς με προβλήματα με το πάγκρεας ή τα νεφρά καθώς και από άτομα με αλλεργία στη σεμαγλουτίδη.

Ozempic και εγκυμοσύνη

Σε περίπτωση που κάποια γυναίκα σχεδιάζει να μείνει έγκυος ή είναι έγκυος, πρέπει να ενημερώσει άμεσα τον γιατρό της.

Δεν είναι γνωστό εάν το Ozempic θα βλάψει το έμβρυο και η χρήση του θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 2 μήνες πριν μείνει έγκυος.

Γενικά, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, ένα υγιές βάρος και ο έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη είναι ιδι-αίως σημαντικές. Όμως, ακόμα κι αν είναι μια μέλλουσα μαμά υπέρβαρη, η απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να βλάψει το αγέννητο μωρό.

Ozempic και θηλασμός

Σε περίπτωση που κάποια γυναίκα θηλάζει, πρέπει να ενη-μερώσει τον γιατρό της.

Δεν είναι γνωστό εάν το Ozempic απεκκρίνεται στο μη-τρικό γάλα. Ο επιβλέπων ιατρός είναι ο κατάλληλος επι-στήμονας για να δώσει κατευθύνσεις σε μια νέα μητέρα για την χρήση του φαρμάκου.

Πιθανές παρενέργειες της Σεμαγλουτίδης

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες του Ozempic που έχουν καταγραφεί έως τώρα είναι τα χαμηλά επίπεδα

σακχάρου στο αίμα (σε άτομα με διαβήτη τύπου 2), γαστρεντερικές διαταραχές, απώλεια όρεξης καθώς και πονοκέφαλος, ζάλη ή κόπωση.

Υπάρχουν όμως και σπανιότερες παρενέργειες όπως αλλεργικές αντιδράσεις, ασυνήθιστες αλλαγές διάθεσης καθώς και ταχυκαρδία ή στηθάγχη. Περαιτέρω, άτομα που έχουν χρησιμοποιήσει το Ozempic έχουν εκδηλώσει:

- Σημάδια όγκου θυρεοειδούς: Πρήξιμο, δυσκολία στην κατάποση, βραχνή φωνή, αίσθημα δύσπνοιας
- Συμπτώματα παγκρεατίτιδας: Έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου που εξαπλώνεται στην πλάτη, ναυτία με ή χωρίς έμετο, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- Προβλήματα της χοληδόχου κύστης, πόνος στο άνω στομάχι, πυρετός, κόπρανα χρώματος αργίλου, ίκτερος
- Χαμηλό σάκχαρο στο αίμα, πονοκέφαλος, πείνα, αδυναμία, εφίδρωση, σύγχυση, ευερεθιστότητα, ζάλη, γρήγορος καρδιακός ρυθμός ή αίσθημα νευρικότητας
- Νεφρικά προβλήματα όπως πρήξιμο, ούρηση λιγότερο, αίμα στα ούρα, αίσθημα κόπωσης ή δύσπνοια
- Συμπτώματα ειλεού (παράλυση στομάχου) όπως φούσκωμα, κράμπες ή πόνος στο στομάχι, ναυτία ή έμετος, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, απώλεια όρεξης

Καταλήγοντας για το Ozempic

Το Ozempic όπως όλα τα φάρμακα ακόμα και όταν χρησιμοποιείται για το λόγο που δημιουργήθηκε, μπορεί να επιφέρει παρενέργειες.

Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται για απώλεια βάρους έχει αβέβαιες παρενέργειες, καθώς δεν έχει εγκριθεί για χρήση ως φάρμακο απώλειας βάρους και οι μακροχρόνιες επιπτώσεις του δεν είναι καλά μελετημένες.

Επιπρόσθετα, η ταχεία απώλεια βάρους με φαρμακευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μυϊκής μάζας αντί για λιπώδη ιστό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αρνητικές επιπτώσεις στη συνολική υγεία και τον μεταβολισμό.

Ακόμη, η χρήση φαρμάκων για την απώλεια βάρους μπορεί να δημιουργήσει ψυχολογική εξάρτηση και την ψευδαίσθηση ότι η φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητη για την επίτευξη και διατήρηση ενός υγιούς βάρους.

Η σωστή διατροφή είναι το θεμέλιο της απώλειας βάρους

Η απώλεια βάρους πρέπει να βασίζεται σε υγιεινές, βιώσιμες αλλαγές στον τρόπο ζωής και όχι σε φαρμακευτικές λύσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν περισσότερα προβλήματα μακροπρόθεσμα.

Ο συνδυασμός υγιεινής διατροφής και τακτικής άσκησης αποτελεί τα θεμέλια για τη διαχείριση του βάρους και τη βελτίωση της συνολικής υγείας.

Βιβλιογραφία

1. <https://www.ozempic.com/>
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34426171/>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34942372/>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC36254579/>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9209591/>
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082399/>

Diet & Nutrition

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας Π.Ο.Υ.: Χειρότερα από τη ζάχαρη τα γλυκαντικά στα αναψυκτικά (ασπαρτάμη , στέβια)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συμβουλεύει να σταματήσουμε να τρώμε γλυκαντικά. Αυτό, όμως, δεν σημαίνει ότι πρέπει να στραφούμε στη ζάχαρη.

Την τελευταία φορά που ρώτησα στον φούρνο της γειτονιάς αν έχουν βουτήματα με στέβια, η κοπέλα πολύ ευγενικά μου απάντησε πως «έχουμε κουλουράκια χωρίς ζάχαρη, αλλά με μαλιτόλη, όχι με στέβια». Για να είμαι ειλικρινής, δεν θυμάμαι αν προχώρησα στο «μισό κιλό, παρακαλώ» ή αν στράφηκα τελικά στα άλλα με τη ζάχαρη, καθώς θα πήγαιναν για κέρασμα, οπότε μια πιο ασφαλής επιλογή θα ήταν ίσως και πιο συνετή.

Πράγματι τα γλυκαντικά έχουν γίνει πολύ δημοφιλή και το παραπάνω περιστατικό είναι απλά μια ακόμη –εμπειρική– απόδειξη. Παράλληλα, έρευνες επιβεβαιώνουν την αύξηση των πρόσθετων σακχάρων και των μη θρεπτικών γλυκαντικών ουσιών σε συσκευασμένα τρόφιμα και ποτά κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας.

Πρόσφατα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δημοσίευσε μια έκθεση, στην οποία προτρέπει τους ανθρώπους να κόψουν τα τεχνητά γλυκαντικά και άλλα υποκατάστατα ζάχαρης από τη διατροφή τους. Η οδηγία του ΠΟΥ αφορά τη μείωση όλων των γλυκαντικών, ανεξαρτήτως αν είναι φυσικά ή τεχνητά αλλά και τη μη κατανάλωσή τους στην προσπάθειά μας να ρυθμίσουμε το σωματικό βάρος.

Να πούμε στο σημείο αυτό ότι μέχρι σήμερα έρευνες έχουν συσχετίσει τη μακροχρόνια κατανάλωση μη θρεπτικών γλυκαντικών ουσιών με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, λόγω αλλαγών που προκαλούνται στο μικροβίωμα, και με καρδιαγγειακές παθήσεις.

Τι λέει ο ΠΟΥ για τα γλυκαντικά

Η προτροπή του ΠΟΥ ισχύει τόσο για τις μεμονωμένες συσκευασίες γλυκαντικών που οι άνθρωποι μπορούν να προσθέσουν σε τρόφιμα και ποτά όσο και για τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα που περιέχουν γλυκαντικά. Ειδικότερα, η οδηγία αφορά τα εξής:

- ακεσουλφάμη Κ

- ασπαρτάμη
- αντβαντάμη
- κυκλαμικό νάτριο
- νεοτάμη
- σακχαρίνη
- σουκραλόζη
- στέβια (και τα παράγωγά της)

Το εκχύλισμα φρούτων monk δεν περιλαμβάνεται στον κατάλογο των γλυκαντικών ουσιών του ΠΟΥ. Ωστόσο, επειδή πρόκειται για μια σχετικά νέα προσθήκη στα συσκευασμένα τρόφιμα και οι διαθέσιμες έρευνες για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις του δεν είναι πολλές, υπάρχουν πιθανότητες να δρα όπως και τα άλλα γλυκαντικά.

Ποια γλυκαντικά δεν περιλαμβάνονται στον κατάλογο;

Η ζάχαρη, το μέλι, η αγαύη και τα παράγωγα της ζάχαρης (συμπεριλαμβανομένου του σιροπιού καλαμποκιού ή των αλκοολών ζάχαρης) δεν θεωρούνται υποκατάστατα ζάχαρης, οπότε δεν κατονομάζονται συγκεκριμένα στη νέα οδηγία του ΠΟΥ. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι οι άνθρωποι πρέπει να στραφούν σε αυτά τα προϊόντα, ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψη προηγούμενη οδηγία του οργανισμού στην οποία συνιστούσε τη μείωση όλων των σακχάρων.

Συμφωνούν οι επιστήμονες με τα συμπεράσματα της έκθεσης;

Η δημοσίευση της έκθεσης προκάλεσε ποικίλες αντιδράσεις. Ορισμένοι ειδικοί δήλωσαν ότι η ασφάλεια των γλυκαντικών χωρίς ζάχαρη έχει τεκμηριωθεί και ότι τα γλυκαντικά χαμηλών και μηδενικών θερμίδων αποδεδειγμένα βοηθούν στη διαχείριση του βάρους και στη μείωση της πρόσληψης θερμίδων και ζάχαρης.

Ωστόσο, άλλοι επικρότησαν το πόρισμα, αναφέροντας ότι οι άνθρωποι καταναλώνουν ήδη πάρα πολλά υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα, τα οποία έχουν συνδεθεί με προβλήματα υγείας. Εκείνοι συμφωνούν, επίσης, στην ενθάρρυνση των καταναλωτών να μειώσουν την πρόσληψη

τόσο της ζάχαρης όσο και των τεχνητών γλυκαντικών.

Ο Charles German, καρδιολόγος με ειδίκευση στην προληπτική καρδιολογία στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Σικάγο, ο οποίος μελετάει πώς η σωματική δραστηριότητα και η υγιεινή διατροφή μπορούν να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή υγεία, δήλωσε στη Washington Post ότι η νέα οδηγία του ΠΟΥ συνάδει με τις έρευνες δεκαετιών σχετικά με τα τεχνητά γλυκαντικά. «Σίγουρα συμφωνώ με την κατευθυντήρια γραμμή, και φαντάζομαι ότι οι περισσότεροι γιατροί συμφωνούν», ανέφερε. Όπως πρόσθεσε, τα περισσότερα δεδομένα και η επιστήμη έχουν διαπιστώσει ότι τα επεξεργασμένα τρόφιμα γενικά δεν ωφελούν την υγεία μας και είναι πιο πιθανό να την βλάψουν.

Άρα είναι προτιμότερο να συνεχίσουμε να καταναλώνουμε ζάχαρη;

Οι ειδικοί –και ο ίδιος ο ΠΟΥ– υποστηρίζουν ότι αυτή η έκθεση δεν θα πρέπει να μας κάνει να στραφούμε στην κατανάλωση ζάχαρης. Όπως αναφέρουν, αντί να καταναλώνουμε 2 κουταλιές ζάχαρη ή δύο πακέτα τεχνητού γλυκαντικού, ας προσπαθήσουμε να μειώσουμε την ποσότητα σε 1 κουταλιά και σιγά σιγά σε καμία. Είναι σημαντικό να θέσουμε ως στόχο μια διατροφή χωρίς μεγάλη ποσότητα πρόσθετης ζάχαρης ή τεχνητών γλυκαντικών.

Μάλιστα, η Katherine Zeratsky, διαιτολόγος-διατροφολόγος στην κλινική Mayo στη Μινεσότα, ανέφερε στη Washington Post ότι συνιστά στους ανθρώπους να μειώσουν τη ζάχαρη ή τα γλυκαντικά για μερικές εβδομάδες ώστε να «επαναφέρουν τους γευστικούς τους κάλυκες» και να προσπαθήσουν να εκτιμήσουν τη φυσική γλυκύτητα μιας φράουλας ή ενός καρότου.

Hospital Review

ΟΖΕΜΠΡΙΣ: ΟΛΑ ΟΣΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΕΡΕΤΕ

Το Ozempic γίνεται συνεχώς πιο γνωστό και δυστυχώς ο περισσότερος κόσμος δεν είναι σωστά ενημερωμένος.

Η παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί ως παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και τα τελευταία περίπου 30 χρόνια εξετάζεται να φαινόμενο επιδημίας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, το 2022 εκτίμησε πως 880 εκατομμύρια ενήλικες και 159 εκατομμύρια παιδιά ήταν παχύσαρκοι. Συνολικά, πάνω από 1,5 δισεκατομμύριο άνθρωποι ήταν υπέρβαροι.

Η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με το life style. Η σημαντικότερη παρέμβαση για την αντιμετώπιση της είναι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και, φυσικά, στη διατροφή.

Όστόσο πολλές φορές αυτές οι πρακτικές δεν ακολουθούνται και έτσι δεν υπάρχουν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Η λύση της φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Παρ' όλα αυτά πολλά σκευάσματα που έχουν έρθει στην επιφάνεια (θυρεοειδική ορμόνη, αμφεταμίνες, καφεΐνη) έχουν σταματήσει να χρησιμοποιούνται λόγω παρενεργειών.

Όμως, συνεχίζει και γίνεται πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της παχυσαρκίας. Πλέον υπάρχουν φάρμακα που συνδυαστικά πετυχαίνουν μείωση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους.

Πιο συγκεκριμένα, μια νέα κατηγορία φαρμάκων, οι ανταγωνιστές υποδοχέα 1 (GLP-1), παρουσιάζουν υποσχόμενα αποτελέσματα. Η σεμαγλουτίδη ανήκει σε αυτή την κατηγορία και είναι η δραστική ουσία του φαρμάκου Ozempic.

Τι είναι το Ozempic και πώς δρα

Το Ozempic με τη σεμαγλουτίδη, μιμείται τη δράση του GLP-1, μιας ορμόνης η οποία απελευθερώνεται από τα κύτταρα του εντέρου.

Η σεμαγλουτίδη ενεργοποιεί τον GLP-1 και διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης ώστε να ρυθμίσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Επίσης, ενεργοποιεί το κέντρο του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνο για τον κορεσμό. Συμβάλλει δηλαδή στην μείωση της όρεξης και κατ' επέκταση μπορεί να βοηθήσει στο θερμιδικό έλλειμμα και την απώλεια βάρους.

Το συγκεκριμένο φάρμακο χρησιμοποιείται όταν η μετφορμίνη δεν μπορεί να εφαρμοστεί λόγω αντενδείξεων, ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη. Παρόλα αυτά λόγω της επίδρασης που έχει στον κορεσμό χρησιμοποιείται συχνά και για απώλεια βάρους.

Στο εξωτερικό το Ozempic είναι ήδη πολύ διάσημο σκεύασμα και χρησιμοποιείται από πολλούς επώνυμους αφού υποσχεται γρήγορο αδυνάτισμα. Έτσι η ζήτηση αυξάνεται εδώ και χρόνια και πλέον βρίσκεται σε τεράστια έλλειψη,

Ποια άτομα μπορούν να το χρησιμοποιήσουν

Το Ozempic απευθύνεται σε ενήλικα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Σε συνδυασμό με ισορροπημένη διατροφή και άσκηση μπορεί να ρυθμίσει το σάκχαρο στο αίμα και να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων.

Επίσης για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας χορηγείται σε άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος άνω του:

- 30 kg/m², ο οποίος υποδηλώνει παχυσαρκία
- 27 kg/m² με συνδυασμό νοσημάτων που σχετίζονται με αυξημένο σωματικό βάρος (πίεση, δυσλιπιδαιμίες, ή ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων)

Κίνδυνοι και παρενέργειες από την χρήση του Ozempic

Η χορήγηση του Ozempic θα πρέπει να χορηγείται μόνο με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα γιατρού.

Οι πιο συχνές παρενέργειες που αναφέρονται από τη χρήση του συγκεκριμένου φαρμάκου είναι ενοχλήσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, καθώς και ναυτία, διάρροια ή εμετός.

Στην αρχή της θεραπείας αυτές οι παρενέργειες είναι πιο πιθανές αλλά συνήθως υποχωρούν μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά, όσο αυξάνεται η δόση, είναι πιθανό να επανεμφανιστούν. Επίσης, συχνές παρενέργειες αποτελούν ο πονοκέφαλος, οι ζαλάδες αλλά και η κόπωση.

Στις περιπτώσεις που το Ozempic χρησιμοποιήθηκε μόνο του δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Σε συγχρόνηση με άλλα φάρμακα όμως μπορεί να εμφανιστεί.

Τέλος, πιο σπάνιες παρενέργειες αποτελούν η χολολιθίαση και η παγκρεατίτιδα.

Ποιοί δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν Ozempic

Αντένδειξη στη χρήση του έχουν οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που θα ήθελαν να τεκνοποιήσουν, οι έγκυες και οι θηλάζουσες καθώς και άτομα με οικογενειακό ιστορικό του θυρεοειδούς.

Το Ozempic δεν είναι κατάλληλο για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Επίσης, η επίδρασή του σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν είναι γνωστή.

Ozempic και διατροφή

Κατά την φαρμακευτική αγωγή με Ozempic χρειάζεται προσοχή σε ορισμένα τρόφιμα τα οποία μπορούν να δυσκολέψουν την απώλεια βάρους, ή τον έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη.

Τέτοιες κατηγορίες τροφίμων είναι οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες, σκευάσματα με αυξημένη ζάχαρη, τα λιπαρά τρόφιμα, τα γλυκά και το αλκοόλ.

Αντίθετα, τρόφιμα που θα βοηθήσουν τη δράση του Ozempic είναι τα τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και τρόφιμα που αυξάνουν σταδιακά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Αποτελέσματα από τη χρήση του Ozempic

Όπως όλα δείχνουν, η σεμαγλουτίδη λόγω της μείωσης της όρεξης, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και λιπώδους μάζας.

Παρόλα αυτά, το Ozempic δεν έχει εγκριθεί επίσημα για χρήση σε παχύσαρκα άτομα. Μόνο η σεμαγλουτίδη έχει εγκριθεί μέσω ενός άλλου φαρμάκου που ονομάζεται Wegovy και στην Ελλάδα δεν είναι ακόμα διαθέσιμο.

Γενικά, δεν υπάρχουν ακόμα έρευνες και μελέτες που να

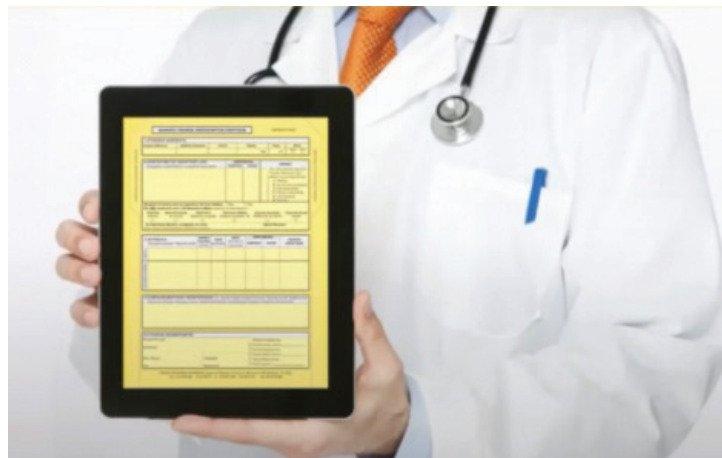
προσδιορίζουν την επιτυχία στη μακροχρόνια απώλεια βάρους με τέτοιου είδους πρακτικές και θεραπείες όπως η χρήση του Ozempic.

Το σκεύασμα αυτό, όπως και πολλές δίαιτες που υπόσχονται τρομερά αποτελέσματα και απώλεια πολλών κιλών σε μικρό χρονικό διάστημα συνήθως αποτυγχάνουν.

Για όλους αυτούς τους λόγους, καλό θα ήταν το Ozempic να μη χρησιμοποιείται από μη διαβητικούς ανθρώπους, και να μην θεωρείται υποκατάστατο μιας ισορροπημένης διατροφής ή η μαγική λύση για την απώλεια πολλών κιλών.

Υιοθετώντας πιο υγιεινές διατροφικές συνήθειες, σε συνδυασμό με άσκηση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την έναρξη της αλλαγής και τη μείωση του σωματικού βάρους.

Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνιση Απόσυρση - Ανάκληση Φαρμάκων από τα Φαρμακεία



1. Κύρια σημεία συνεδρίασης της Επιτροπής Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνισης (PRAC) 30 Σεπτεμβρίου 3 Οκτωβρίου 2024

2 Οκτωβρίου 2024 | Μέσα και Δημόσιες Σχέσεις

Ξεκίνησε η επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν την φιναστερίδη και την δουταστερίδη

Η επανεξέταση αξιολογεί δεδομένα σχετικά με τις αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ξεκίνησε επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν φιναστερίδη και δουταστερίδη μετά από ανησυχίες που σχετίζονται με τον αυτοκτονικό ιδεασμό (αυτοκτονικές σκέψεις).

Τα δισκία που περιέχουν 1 mg φιναστερίδης και το δερματικό διάλυμα φιναστερίδης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των πρώιμων σταδίων της αδονογενούς αλωπεκίας (τριχόπτωση λόγω ανδρικών ορμονών) σε άνδρες ηλικίας από 18 έως 41 ετών. Τα δισκία που περιέχουν 5 mg φιναστερίδης και οι κάψουλες που περιέχουν 0,5 mg δουταστερίδης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ανδρών με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH), μία κατάσταση κατά την οποία ο προστάτης είναι διογκωμένος και μπορεί να προκαλεί προβλήματα στη ροή των ούρων.

Τα φάρμακα που περιέχουν φιναστερίδη και δουταστερίδη που λαμβάνονται από το στόμα έχουν έναν γνω-

στό κίνδυνο ψυχιατρικών παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης. Ο αυτοκτονικός ιδεασμός επίσης προστέθηκε πρόσφατα ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια άγνωστης συχνότητας στις πληροφορίες προϊόντος για τα δυο πρώτα φάρμακα που περιέχουν φιναστερίδη, εγκεκριμένα σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), το Propecia και το Proscar.

Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, έχουν ήδη ληφθεί μέτρα για τα φάρμακα φιναστερίδης, συμπεριλαμβανομένων προειδοποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος προς τους επαγγελματίες υγείας να παρακολουθούν τους ασθενείς για ψυχιατρικά συμπτώματα, να διακόπτουν τη θεραπεία εάν εμφανιστούν συμπτώματα και συστάσεις προς τους ασθενείς να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν ψυχιατρικά συμπτώματα.

Νέες πληροφορίες ασφάλειας για τους επαγγελματίες υγείας: κίνδυνος σφάλματος φαρμακευτικής αγωγής λόγω αλλαγής της δοσομετρικής σύριγγας για το πόσιμο διάλυμα Keppra και Levetiracetam UCB

Το Keppra και το Levetiracetam UCB είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας μόνα τους ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο.

Η Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνισης (PRAC) συζήτησε μία απευθείας επικοινωνία με επαγγελματίες υγείας (DHPC), σχετικά με μια αλλαγή

στη δοσομετρική σύριγγα που περιλαμβάνεται στη συσκευασία του προϊόντος Keppra και Levetiracetam UCB 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα που προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών (φιάλη 150ml). Η δοσομετρική σύριγγα των 3 ml αντικαθίσταται από μια δοσομετρική σύριγγα των 5 ml. Η DHPC θα ενημερώσει τους επαγγελματίες υγείας για τον πιθανό κίνδυνο φαρμακευτικών σφαλμάτων λόγω της αλλαγής του όγκου της δοσομετρικής σύριγγας.

Κατά τη συνταγογράφηση και τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος λεβετιρακετάμης (Keppra και Levetiracetam UCB) με τη νέα σύριγγα των 5 ml, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν τους φροντιστές σχετικά με την αλλαγή στον όγκο της δοσομετρικής σύριγγας. Οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερωθούν ότι ενώ η νέα σύριγγα των 5 ml έχει διαβάθμιση ανά 0,1 ml, διαθέτει επιπλέον διαβαθμίσεις των 0,25 ml σε σύγκριση με τη σύριγγα των 3 ml. Οι φροντιστές θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τη σωστή δόση και τον τρόπο μέτρησης της σωστής δόσης με τη σύριγγα των 5ml. Οι φροντιστές θα πρέπει να συμβουλευονται να διαβάσουν τις οδηγίες στο φύλλο οδηγιών χρήσης σχετικά με το πώς να αναγνωρίζουν τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας λεβετιρακετάμης και τι πρέπει να κάνουν σε αυτή την περίπτωση.

Η απευθείας επικοινωνία με επαγγελματίες υγείας (DHPC) για το Keppra και το Levetiracetam UCB θα διαβιβαστεί στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) του EMA. Όταν εγκριθεί, η DHPC θα διανεμηθεί στους επαγγελματίες υγείας από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο σχέδιο επικοινωνίας, και θα δημοσιευθεί στη σελίδα επικοινωνίας με επαγγελματίες υγείας (DHPC) και στα εθνικά μητρώα στα κράτη μέλη της ΕΕ.

2. Ο EMA συστήνει την αναστολή του φαρμάκου για τη δρεπανοκυτταρική νόσο Oxbrvta. Το μέτρο λαμβάνεται προληπτικά ενόσω βρίσκεται σε εξέλιξη επανεξέταση αναδυόμενων δεδομένων

26 Σεπτεμβρίου 2024 | EMA/446234/2024

Η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης του EMA (CHMP) συνέστησε να ανασταλεί η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου για τη δρεπανοκυτταρική νόσο Oxbrvta (βοξελοτόρη). Το μέτρο αυτό λαμβάνεται προληπτικά ενόσω βρίσκεται σε εξέλιξη επανεξέταση αναδυόμενων δεδομένων.

Η σύσταση έπεται αναδυόμενων δεδομένων ασφάλειας

από δύο μελέτες βασιζόμενες σε μητρώο, οι οποίες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς στις μελέτες είχαν περισσότερα περιστατικά αγγειο-αποφρακτικής κρίσης (AAK) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Oxbrvta, από όταν είχαν πριν την έναρξη του φαρμάκου. Οι αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις είναι μεταξύ των πιο συχνών επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου, συμπεριλαμβάνουν επεισόδια οξέος πόνου και μπορούν να οδηγήσουν σε περαιτέρω επιπλοκές υγείας όπως η αρθρίτιδα, η νεφρική ανεπάρκεια και το εγκεφαλικό.

Αυτά τα νέα δεδομένα ασφάλειας αναδείχθηκαν ενόσω ο EMA έκανε ήδη επαναξιολόγηση για τα οφέλη και τους κινδύνους του Oxbrvta ως μέρος μίας επανεξέτασης σε εξέλιξη, η οποία ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2024. Η διαδικασία αυτή ενεργοποιήθηκε καθώς δεδομένα από μία κλινική δοκιμή έδειξαν μεγαλύτερο αριθμό θανάτων που συνέβησαν με το Oxbrvta, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (πλασματική θεραπεία) και μία άλλη δοκιμή έδειξε ότι ο συνολικός αριθμός θανάτων ήταν μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο.

Σε αυτό το πλαίσιο, η CHMP θεώρησε ότι συνολικά αυτά τα δεδομένα εγείρουν σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια του Oxbrvta. Εξαιτίας των αυξανόμενων αβεβαιοτήτων συνέστησε λοιπόν την αναστολή της έγκρισης, της κυκλοφορίας στην αγορά και της προμήθειας του φαρμάκου μέχρι να αξιολογηθούν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα στην εν εξέλιξη επανεξέταση.

Εκ παραλλήλου, η εταιρεία που κυκλοφορεί στην αγορά το Oxbrvta αποφάσισε να αποσύρει και να ανακαλέσει το φάρμακο από όλες τις χώρες όπου είναι διαθέσιμο και να σταματήσει τις κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη και τα προγράμματα παρηγορικής χρήσης και πρώιμης πρόσβασης.

Ενόσω η επανεξέταση είναι σε εξέλιξη, ο EMA συνιστά τα κάτωθι:

- Οι ιατροί να μην ξεκινούν νέους ασθενείς με το Oxbrvta
- Οι ιατροί θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τους ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος θεραπεία με το Oxbrvta, για να σταματήσουν τη θεραπεία και να συζητήσουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές
- Οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούν τους ασθενείς για ανεπιθύμητα συμβάντα μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Oxbrvta
- Οι ασθενείς θα πρέπει να μιλήσουν με το γιατρό τους, πριν να σταματήσουν το φάρμακο • Οι ασθενείς που έχουν οποιοσδήποτε απορίες θα πρέπει να μιλήσουν με το γιατρό τους

Περισσότερες λεπτομερείς συστάσεις θα σταλούν στους επαγγελματίες υγείας που συνταγογραφούν, διανέ-

μουν ή χορηγούν το φάρμακο σε μία απευθείας επικοινωνία με επαγγελματίες υγείας (DHPC). Η επικοινωνία DHPC θα δημοσιευτεί επίσης στον ιστότοπο του EMA.

Η σύσταση του EMA για αναστολή θα διαβιβαστεί στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μία νομικά δεσμευτική απόφαση, η οποία θα εφαρμοστεί σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ. Ο EMA θα συνεχίσει την επανεξέτασή του για το Oxbrvta και θα εκδώσει μία τελική σύσταση σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Περισσότερα για το φάρμακο

Το Oxbrvta είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας (υπερβολική καταστροφή των ερυθρών κυττάρων του αίματος) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και πάνω οι οποίοι έχουν δρεπανοκυτταρική νόσο. Το Oxbrvta μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία ή μαζί με ένα άλλο φάρμακο για τη δρεπανοκυτταρική νόσο το οποίο ονομάζεται υδροξυκαρβαμίδιο. Περιέχει τη δραστική ουσία βοξελοτόρη.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία γενετική ασθένεια όπου τα άτομα παράγουν μία μη φυσιολογική μορφή της αιμοσφαιρίνης (της πρωτεΐνης στα ερυθρά κύτταρα του αίματος η οποία μεταφέρει το οξυγόνο). Τα ερυθρά κύτταρα του αίματος γίνονται άκαμπτα και κολλώδη και αλλάζουν σχήμα από δισκοειδές σε μηννοειδές (όπως ένα δρέπανο).

Το Oxbrvta έλαβε άδεια κυκλοφορίας σε ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ στις 14 Φεβρουαρίου 2022.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Oxbrvta ξεκίνησε στις 29 Ιουλίου 2024 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, σύμφωνα με το Άρθρο 20 του Κανονισμού (ΕΚ) Αριθμός 726/2004.

Η επανεξέταση διεξάγεται από την Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), υπεύθυνης για ερωτήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία θα εκδώσει τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP θα διαβιβαστεί μετέπειτα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μία τελική, νομικά δεσμευτική απόφαση, εφαρμοστέα σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ.

3. Ο EMA ξεκινά επανεξέταση του φαρμάκου για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία Oxbrvta. Η επανεξέταση έπεται αναφορών για θανατηφόρα περιστατικά σε κλινικές μελέτες

29 Ιουλίου 2024 | EMA/351008/2024

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ξεκίνησε μία επανεξέταση του Oxbrvta (βοξελοτόρη) μετά τα δεδομένα

μιας κλινικής μελέτης που έδειξαν ότι ένας μεγαλύτερος αριθμός θανάτων συνέβησαν με το Oxbrvta σε σχέση με το placebo (μία εικονική θεραπεία) και μία άλλη μελέτη έδειξε ότι ο συνολικός αριθμός των θανάτων ήταν μεγαλύτερος από το αναμενόμενο.

Το Oxbrvta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας (υπερβολική καταστροφή των ερυθρών κυττάρων του αίματος) λόγω της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών.

Μία από τις μελέτες αξιολογούσε τη δράση του Oxbrvta σε ανθρώπους με δρεπανοκυτταρική αναιμία οι οποίοι ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου¹ η άλλη μελέτη εκτιμούσε τη δράση του φαρμάκου στα έλκη των ποδιών, μία γνωστή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας έχει σταματήσει επί του παρόντος τη θεραπεία με Oxbrvta και στις δύο μελέτες ενόσω οι έρευνες είναι σε εξέλιξη.

Δεν υπάρχει επί του παρόντος ξεκάθαρη απόδειξη ότι το Oxbrvta προκάλεσε κάποιον από τους θανάτους και αναμένονται ακόμη πληροφορίες για πολλά από τα περιστατικά. Μερικά από τα περιστατικά ενδέχεται να συνδέονται με λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ελονοσίας.

Ο EMA θα αξιολογήσει επί του παρόντος πληροφορίες από αυτές τις μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τα οφέλη και τους κινδύνους του φαρμάκου. Ο Οργανισμός θα εκδώσει κατόπιν μία σύσταση για το εάν η άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ θα πρέπει να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Περισσότερα για το φάρμακο

Το Oxbrvta είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας (υπερβολική καταστροφή των ερυθρών κυττάρων του αίματος) σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών οι οποίοι έχουν δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το Oxbrvta μπορεί να δοθεί μόνο του ή μαζί με άλλο φάρμακο για τη δρεπανοκυτταρική νόσο το οποίο ονομάζεται υδροξυκαρβαμίδιο. Περιέχει τη δραστική ουσία βοξελοτόρη.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία γενετική ασθένεια όπου τα άτομα παράγουν μία μη φυσιολογική μορφή αιμοσφαιρίνης (της πρωτεΐνης στα ερυθρά κύτταρα του αίματος η οποία μεταφέρει οξυγόνο). Τα ερυθρά κύτταρα του αίματος γίνονται άκαμπτα και κολλώδη και αλλάζουν σχήμα από δισκοειδές σε μηννοειδές (όπως ένα δρέπανο).

Το Oxbrvta έλαβε άδεια κυκλοφορίας σε ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ στις 14 Φεβρουαρίου 2022.

Περισσότερα για τις μελέτες

Η μελέτη GBT440-032 αξιολογεί τις δράσεις της βοξελοτόρης στις μετρήσεις με διακρανιακή υπερηχογραφία Doppler της αιματικής ροής των αρτηριών του εγκεφάλου σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 15 ετών τα οποία έχουν δρεπανοκυτταρική νόσο και εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη μελέτη συμμετείχαν 236 ασθενείς από την Αίγυπτο, τη Γκάνα, την Κένυα, τη Νιγηρία, το Ομάν, τη Σαουδική Αραβία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και το Ηνωμένο Βασίλειο. Υπήρξαν 8 θάνατοι σε άτομα που ελάμβαναν βοξελοτόρη και 2 θάνατοι σε άτομα που λάμβαναν placebo.

Η μελέτη GBT440-042 αξιολογεί τις δράσεις της βοξελοτόρης στα έλκη των ποδιών σε 88 ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών τα οποία συμμετείχαν από τη Βραζιλία, τη Κένυα και τη Νιγηρία. 8 θάνατοι συνέβησαν μεταξύ των ασθενών από αυτή τη μελέτη οι οποίοι εντάχθηκαν σε μία άλλη μελέτη παρακολούθησης στην οποία συμπεριλαμβάνονται πάνω από 600 ασθενείς.

Η θεραπεία με βοξελοτόρη έχει παύσει για τους ασθενείς και στις δύο μελέτες καθώς και για όσους εντάχθηκαν στη μελέτη παρακολούθησης (GBT440-038).

Δεν υπάρχει επί του παρόντος ξεκάθαρη απόδειξη ότι το Oxbryta προκάλεσε κάποιον από τους θανάτους και αναμένονται ακόμη πληροφορίες για πολλά από τα περιστατικά.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Oxbryta ξεκίνησε στις 29 Ιουλίου 2024 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, σύμφωνα με το Άρθρο 20 του Κανονισμού (ΕΚ) Αριθμός 726/2004.

Η επανεξέταση διεξάγεται από την Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), υπεύθυνης για ερωτήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία θα εκδώσει τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP θα διαβιβαστεί μετέπειτα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μία τελική, νομικά δεσμευτική απόφαση, εφαρμοστέα σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ.

4. Κύρια σημεία συνεδρίασης της Επιτροπής Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC) 10-13 Ιουνίου 2024

13 Ιουνίου 2024 | Μέσα και Δημόσιες Σχέσεις

Ξεκίνησε η επισκόπηση του αναλγητικού μεταμιζόλη

Η επισκόπηση θα εξετάσει τον κίνδυνο ακοκκιοκυτταραιμίας, μίας αιφνίδιας πτώσης των λευκών κυττάρων του αίματος η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές λοιμώξεις καθώς και μέτρα ελαχιστοποίησης του.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ξεκίνησε μία επισκόπηση των φαρμάκων που περιέχουν το αναλγητικό μεταμιζόλη κατόπιν ανησυχιών ότι τα μέτρα που είναι σε ισχύ, για να ελαχιστοποιηθεί ο γνωστός κίνδυνος της ακοκκιοκυτταραιμίας, ενδέχεται να μην είναι αρκετά αποτελεσματικά.

Τα σκευάσματα που περιέχουν μεταμιζόλη είναι εγκεκριμένα σε έναν αριθμό από χώρες της ΕΕ για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού πόνου και του πυρετού. Οι εγκεκριμένες χρήσεις διαφέρουν από χώρα σε χώρα, που κυμαίνονται από τη θεραπεία του πόνου κατόπιν χειρουργικής επέμβασης ή τραυματισμών μέχρι τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο και τον πυρετό.

Η ακοκκιοκυτταραιμία είναι μία γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια των σκευασμάτων που περιέχουν μεταμιζόλη. Περιλαμβάνει μία απότομη και οξεία μείωση σε έναν τύπο λευκών κυττάρων που ονομάζονται ουδετερόφιλα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές λοιμώξεις οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες. Είναι καταχωρημένη ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 1000 ανθρώπους) ή ως πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους) στις πληροφορίες προϊόντος των διαφόρων εγκεκριμένων προϊόντων. Τα μέτρα για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου διαφέρουν μεταξύ των χωρών.

Φάρμακα κυτταρικής θεραπείας CAR-T : η PRAC αναγνωρίζει κίνδυνο δευτεροπαθών κακοηθειών προερχομένων από τα T-κύτταρα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φάρμακα κυτταρικής θεραπείας CAR-T θα πρέπει να παρακολουθούνται εφόρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δευτεροπαθείς κακοήθειες προερχόμενες από τα T – κύτταρα (ένας νέος καρκίνος, διαφορετικός από τον προηγούμενο, ο οποίος ξεκινά σε έναν τύπο λευκών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία ονομάζονται T-κύτταρα) ενδέχεται να εμφανιστεί μετά τη θεραπεία με φάρμακα υποδοχέα χιμερικού αντιγόνου των T-κυττάρων (CAR-T).

Η επιτροπή αξιολόγησε δεδομένα σε 38 περιστατικά με δευτεροπαθείς κακοήθειες προερχόμενες από τα Τ-κύτταρα συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος των Τ-κυττάρων και της λευχαιμίας, τα οποία αναφέρθηκαν μεταξύ περίπου 42.500 ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με φάρμακα κυτταρικής θεραπείας CAR-T. Δείγματα ιστών ελέγχθηκαν στα μισά περιστατικά, αποκλύπτοντας την παρουσία δομής υποδοχέα χιμερικού αντιγόνου σε 7 περιστατικά. Αυτό υποδηλώνει ότι το φάρμακο κυτταρικής θεραπείας CAR-T σχετιζόταν με εξέλιξη της νόσου. Οι δευτεροπαθείς κακοήθειες με πρόελευση από τα Τ-κύτταρα έχουν αναφερθεί εντός εβδομάδων και μέχρι αρκετά χρόνια κατόπιν της χορήγησης των φαρμάκων κυτταρικής θεραπείας CAR-T. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται εφόρου ζωής για νέες κακοήθειες.

Τα φάρμακα κυτταρικής θεραπείας CAR – T ανήκουν σε έναν τύπο εξατομικευμένων ανοσοθεραπειών για τον καρκίνο, όπου ένας τύπος κυττάρων λευκών αιμοσφαιρίων (Τ- κύτταρα) επαναπρογραμματίζονται και ενδείονται ξανά για να επιτεθούν στον καρκίνο.

Έξι προϊόντα κυτταρικής θεραπείας CAR - T είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ): Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus και Yescarta. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αιματολογικών καρκίνων όπως η λευχαιμία των Β-κυττάρων, το λέμφωμα των Β-κυττάρων, το οζώδες λέμφωμα, το πολλαπλούν μυέλωμα και το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος έχει εμφανιστεί ξανά (υποτροπή) ή έχει σταματήσει να ανταποκρίνεται στη προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικός).

Από την έγκριση οι πληροφορίες προϊόντος συμβουλεύουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτά τα προϊόντα ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Οι πληροφορίες προϊόντος και τα σχέδια διαχείρισης κινδύνου θα επικαιροποιηθούν για να συμπεριλάβουν τις νέες πληροφορίες που αφορούν δευτεροπαθή κακοήθεια με πρόελευση από τα Τ κύτταρα.

Νέες πληροφορίες ασφάλειας για επαγγελματίες υγείας: κίνδυνος δευτεροπαθών κακοθειών προερχομένων από τα Τ-κύτταρα

Η PRAC συζήτησε επίσης μία απευθείας επικοινωνία προς επαγγελματίες υγείας (DHPC) η οποία αφορά τα φάρμακα κυτταρικής θεραπείας CAR-T.

Η επικοινωνία DHPC θα ενημερώνει τους επαγγελ-

ματίες υγείας για τα συμπεράσματα της επισκόπησης της PRAC επί των δευτεροπαθών κακοθειών προερχομένων από τα Τ-κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κακοθειών με θετικό υποδοχέα χιμερικού αντιγόνου.

Η επικοινωνία DHPC θα υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την ανάγκη για παρακολούθηση εφόρου ζωής των ασθενών για περιστατικά δευτεροπαθών κακοθειών.

Η επικοινωνία DHPC για το Abecma, το Breyanzi, το Carvykti, το Kymriah, το Tecartus και το Yescarta θα διαβιβαστεί στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) του EMA. Όταν εγκριθεί, η επικοινωνία DHPC θα διανεμηθεί στους επαγγελματίες υγείας από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, βάσει ενός συμφωνημένου πλάνου διανομής και θα δημοσιευτεί στην σελίδα Απευθείας Επικοινωνία Προς Επαγγελματίες Υγείας και σε εθνικά μητρώα στα Κράτη Μέλη της ΕΕ.

5. GINSENG KINAPI PIL

Ο ΕΟΦ, κατόπιν ενημέρωσης από τις αρχές της Σουδίας, προειδοποιεί τους καταναλωτές να μην αγοράζουν ή κάνουν χρήση του προϊόντος GINSENG KINAPI PIL. Το συγκεκριμένο σκεύασμα προωθείται στο διαδίκτυο για αύξηση βάρους και είναι πιθανόν να διακινείται και στη χώρα μας μέσω ηλεκτρονικού εμπορίου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών ελέγχων που διενεργήθηκαν, το προϊόν αυτό περιέχει τις φαρμακευτικές ουσίες cyproheptadine και dexamethasone χωρίς σχετική αναγραφή στη συσκευασία τους και μπορεί να αποβεί επικίνδυνο για την υγεία του χρήστη.

Υπενθυμίζεται ότι η αγορά προϊόντων αρμοδιότητας ΕΟΦ από αναξιόπιστα σημεία διάθεσης, όπως είναι το διαδίκτυο, μπορεί να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο την υγεία του καταναλωτή.

6. Κύρια σημεία Συνεδρίασης της Επιτροπής Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC) 25-28 Νοεμβρίου 2024

28 Νοεμβρίου 2024 | Μέσα και Δημόσιες Σχέσεις

Δοξυκυκλίνη: η επί του παρόντος διαθέσιμη τεκμηρίωση δεν υποστηρίζει τη σύνδεση με τον κίνδυνο αυτοκτονικότητας

Η επιτροπή ασφάλειας του EMA (PRAC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τα διαθέσιμα επί του παρόντος στοιχεία δεν είναι επαρκή για να εδραιωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης του αντιβιοτικού δοξυκυκλίνη και του κινδύνου αυτοκτονικότητας.

Η δοξυκυκλίνη είναι ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό, το οποίο χρησιμοποιείται σε μεγάλη έκταση για τη θεραπεία μεγάλου εύρους λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια, όπως η ακμή, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και του κατώτατου αναπνευστικού συστήματος, οι οδοντικές λοιμώξεις και οι δερματικές λοιμώξεις. Χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της ανάπτυξης ορισμένων λοιμώξεων όπως η ελονοσία.

Ένα σήμα ασφάλειας για τον κίνδυνο αυτοκτονικότητας, αυτοκτονικών ιδεών ή πράξεων με τη δοξυκυκλίνη αναδείχθηκε με βάση περιστατικά που αναφέρθηκαν στην Φιλανδική εθνική αρμόδια αρχή καθώς και με άλλα περιστατικά που δηλώθηκαν στην Eudravigilance, την κεντρική Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, και στην ιατρική βιβλιογραφία.

Η PRAC ξεκίνησε την ανασκόπησή της το Νοέμβριο του 2023 και επίσης ζήτησε από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας για τη δοξυκυκλίνη να πραγματοποιήσουν μία αθροιστική ανασκόπηση των δεδομένων από όλες τις σχετικές πηγές.

Η PRAC επιπλέον ζήτησε μία μελέτη η οποία να βασίζεται σε στοιχεία από τον πραγματικό κόσμο, η οποία περιλαμβάνει δεδομένα από ηλεκτρονικά μητρώα υγείας και μητρώα ασθενειών, μέσω του DARWIN EU για να διευκολυνθεί η αξιολόγηση του σήματος. Σε συνέχεια της ανασκόπησης όλων των διαθέσιμων στοιχείων από αυθόρμητες αναφορές, τη βιβλιογραφία, της συζήτησης επί των πιθανών μηχανισμών και της μελέτης που πραγματοποιήθηκε διαμέσου του DARWIN EU, η PRAC θεώρησε ότι τα στοιχεία δεν είναι επαρκή για να εδραιωθεί αιτιώδης συσχέτιση και ότι δεν απαιτείται επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος της δοξυκυκλίνης.

Τα συμβάντα που αφορούν σε αυτοκτονία σε σχέση με τη δοξυκυκλίνη θα παρακολουθούνται στενά και οποιαδήποτε νέα στοιχεία θα συζητηθούν στις Επικαιροποιημένες Περιοδικές Εκθέσεις για την Ασφάλεια (PSURs).

Νέες πληροφορίες ασφάλειας για επαγγελματίες υγείας. Veoza (φεζολινετάντη): νέες συστάσεις για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης

Η PRAC συμφώνησε μία απευθείας επικοινωνία προς επαγγελματίες υγείας (DHPC), για να τους ενημερώσει σχετικά με τον κίνδυνο φαρμακο-επαγόμενης ηπατικής βλάβης (DILI) με το Veoza (φεζολινετάντη) και συνέστησε

παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το Veoza είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μετρίων έως σοβαρών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (αναφέρονται επίσης ως εξάψεις ή νυχτερινοί ιδρώτες) τα οποία σχετίζονται με την εμμηνόπαυση.

Η Επιτροπή έλαβε υπόψη της μία ανασκόπηση του πιθανού κινδύνου της φεζολινετάντης να προκαλέσει φαρμακο-επαγόμενη ηπατική βλάβη, με βάση τις πληροφορίες από όλες τις διαθέσιμες πηγές, συμπεριλαμβανομένων αναφορών από εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και μελέτες δημοσιευμένες στην επιστημονική βιβλιογραφία.

Σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή/και της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (AST) (> 10 φορές πάνω από το ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών), με παράλληλες αυξήσεις στη χολερυθρίνη ή/και στην αλκαλική φωσφατάση (ALP) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε γυναίκες που λαμβάνουν Veoza. Σε μερικά περιστατικά οι εξετάσεις ελέγχου της λειτουργίας του ήπατος (LFTs) με αυξημένες τιμές συσχετίστηκαν με σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη όπως κόπωση, κνησμός, ίκτερος, σκούρα ούρα, μειωμένη όρεξη ή κοιλιακός πόνος.

Η PRAC συστήνει, οι εξετάσεις LFTs να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας, οι LFTs θα πρέπει να γίνονται μηνιαίως και εν συνεχεία με βάση την κλινική εκτίμηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) θα πρέπει να πραγματοποιείται, εάν εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι αυτή να ομαλοποιηθεί.

Η αγωγή με Veoza θα πρέπει να διακοπεί σε ορισμένες περιπτώσεις αύξησης των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης ή εάν οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων συνοδεύονται από συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη.

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φυλλάδιο οδηγιών του Veoza επικαιροποιούνται ώστε να αντανακλούν τις νέες πληροφορίες για τον κίνδυνο και τις συστάσεις.

Μόλις συμφωνηθεί, η επικοινωνία DHPC για το Veoza θα διανεμηθεί στους επαγγελματίες υγείας από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πλάνο διανομής και θα δημοσιευτεί στη σελίδα του EMA για απευθείας επικοινωνίες προς επαγγελματίες υγείας και στους εθνικούς ιστότοπους των Κρατών Μελών της ΕΕ.

Νεκρολογία

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ



Ο Γιάννης Παπαδημητρίου γεννήθηκε το 1936 στην Τρίπολη και η καταγωγή του ήταν από το χωριό Αραχαμίτες. Μεγάλωσε στην Τρίπολη, όπου τελείωσε τις εγκύκλιες του σπουδές και στη συνέχεια εγγράφηκε μετά από εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ και εγκαταστάθηκε στην Αθήνα.

Έκανε την ειδικότητα της γενικής χειρουργικής στο Αρεταίειο νοσοκομείο με τον τότε καθηγητή και διευθυντή Τουλ. Στη συνέχεια μετεκπαιδεύτηκε στο Λονδίνο και εργάστηκε για αρκετά χρόνια στα νοσοκομεία Westminster και St. Bartholomew's του πανεπιστημίου του Λονδίνου με την καθοδήγηση των καθηγητών St. Feldman & H. Ellis, με κύρια ενασχόληση του την γενική χειρουργική και ιδιαίτερο ενδιαφέρον την τότε αναπτυσσόμενη χειρουργική των αγγείων. Στη συνέχεια εργάστηκε στο διάσημο νοσοκομείο Karolinska της Σουηδίας.

Γυρίζοντας στην Ελλάδα εργάστηκε πάλι στο Αρεταίειο νοσοκομείο, όπου ακολούθησε όλη την κλίμακα της ιεραρχίας και τελικά το 1988 εκλέχθηκε τακτικός καθηγητής της χειρουργικής. Έγινε Διευθυντής της Β Χειρουργικής Κλινικής, όπου διαδέχθηκε τον αείμνηστο καθηγητή της Χειρουργικής και Ακαδημαϊκό Κωνσταντίνο Τούντα.

Κατά την διάρκεια της καθηγεσίας του διετέλεσε Διευθυντής του Χειρουργικού τομέα της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και πρόεδρος της Εφορείας του Αρεταίειου νοσοκομείου, διοικητικό όργανο για την λειτουργία του. Είχε διατελέσει και πρόεδρος του νοσοκομείου «Συγγρού». Παράλληλα είχε διατελέσει και πρόεδρος του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕΣΥ) όπου άφησε σημαντικό έργο σχετικά με τις ιατρικές ειδικότητες.

Με την αποχώρηση του λόγω συνταξιοδότησης απ' το ΕΚΠΑ, επελέγη ως Διευθυντής του Χειρουργικού Τομέα του νοσοκομείου Ερρύκος Ντινάν, το οποίο και οργάνωσε.

Το διάστημα 2004 – 2009 διετέλεσε Πρόεδρος του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, υπό την διεύθυνση του οποίου έφθασε να γίνει ένα από τα πιο γνωστά καρδιοχειρουργικά κέντρα της Ευρώπης.

Επίσης διετέλεσε Πρόεδρος του Ανωτάτου Επιστημονικού Συμβουλίου του νοσοκομείου Ερρύκος Ντινάν καθώς και Πρόεδρος της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής και Πρόεδρος της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας για τις Κλινικές Μελέτες του υπουργείου Υγείας.

Ηγήθηκε του προγράμματος των μεταμοσχεύσεων ήπατος του Αρεταίειου Νοσοκομείου και μαζί με του συνεργάτες του έκαναν 18 μεταμοσχεύσεις με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Η επιτυχία του όλου εγχειρήματος οφειλόταν στην άριστη ιατρική συνεργασία, την συμμετοχή του Υπουργείου Υγείας με κάθε είδους βοήθεια, την ύπαρξη μονάδας εντατικής θεραπείας, την αναισθησιολογική κλινική και την επιτυχημένη καθοδήγηση του.

Το 2007 το διεθνούς αναγνώρισης περιοδικό της Αμερικανικής Ιατρικής Ένωσης Archives of Surgery τον συμπεριέλαβε μεταξύ των 24 πλέον διακεκριμένων χειρουργών του κόσμου, όπου του αφιέρωσε εγκομιστικά σχόλια μαζί με την δημοσίευση της βιογραφίας του.

Έχει διατελέσει επισκέπτης καθηγητής σε 12 Πανεπιστήμια της Ευρώπης, της Αμερικής και της Ασίας. Διετέλεσε επίσης αντιπρόεδρος του International College of Surgeons και της European Surgical Society.

Υπολογίζεται ότι έχει δώσει 280 διαλέξεις σε Δι-

εθνείς Ιατρικές Συναντήσεις, Συνέδρια και Σεμινάρια και έχει συγγράψει 350 μελέτες τόσο στην χώρα μας όσο και στο εξωτερικό.

Επιστρέφοντας από το Λονδίνο το 1969 μετέφρασε το βιβλίο των Feldman & Ellis το «Principles of Resuscitation» που ήταν και το πρώτο που εξέδιδε από τον εκδοτικό οίκο του Γρηγόρη Παρισιάνου. Ανέλαβε την επιμέλεια και την συγγραφή κεφαλαίων στο βιβλίο «Χειρουργική» του τότε καθηγητού Κ. Τούντα και διευθυντού της Β' Χειρουργικής, που ήταν τρεις τόμοι με περισσότερες από 2500 σελίδες και η «Επίτομη Χειρουργική». Τα βιβλία αυτά εχορηγούνται δωρεάν από το Υπουργείο Παιδείας σε όλους τους φοιτητές των Ιατρικών Σχολών της Χώρας.

Έκτοτε εξέδωσε πολλά βιβλία σχεδόν όλα από τον εκδοτικό οίκο Γρηγόρης Παρισιάνος.

- 1982 Οξείες παθήσεις της κοιλίας
- 1986 Επιπλοκές στη Χειρουργική (σελ.655)
- 1989 Αρχές Γενικής Χειρουργικής (τόμοι 2 σελ.900)
- 1995 Η υγεία είναι το άριστο (σελ.142)
- 2002 Σύγχρονη Γενική Χειρουργική (τόμοι 2 σελ.1600)
- 2003 Μεταμοσχεύσεις Ιστών και Οργάνων (σελ.442)
- 2010 Διλογία Οδοιπορικών (σελ.324) (εικ.9)
- 2008 Προσφορά στην Υγεία (σελ.125)
- 2012 Ο Χρόνος στην Ιατρική (σελ.116)
- 2015 Μόνη μου θα τα καταφέρω

Εκτός από εκδότης των συγγραμμάτων έχει συγ-

γράφει περί τα 70 κεφάλαια σε άλλα επιστημονικά συγγράματα. Κατά την καθηγεσία του ανέδειξε 12 Υφηγητές και 76 Διδάκτορες.

Έχει τιμηθεί με πολλά μετάλλια και βραβεία. Το 1976 έλαβε το «Βραβείο Μαλάμου» της Ακαδημίας Αθηνών. Ο Γιάννης Παπαδημητρίου υπήρξε σπουδαίος δάσκαλος, άριστος επιστήμων και άριστος συνεργάτης. Δίδαξε όλα τα χρόνια της παρουσίας του στο Αρεταίειο τους φοιτητές για τους οποίους έδειχνε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, τους ειδικευόμενους τους οποίους περιέβαλε με αγάπη για τα προσωπικά και επιστημονικά τους προβλήματα και διατηρούσε την ηρεμία στην κλινική χωρίς εντάσεις και προστριβές. Στο πλευρό του είχε πάντα την σύζυγο του Λίλα Παπακώστα-Παπαδημητρίου, η οποία του χάρισε δύο παιδιά την Αλκμήνη και τον Δημήτρη.

Με την συνταξιοδότηση του από το Πανεπιστήμιο συνέχισε να εργάζεται στον ιδιωτικό τομέα και να συγγράφει βιβλία μέχρι σχεδόν το τέλος του.

Ο Καθηγητής Χειρουργικής Ιωάννης Παπαδημητρίου διετέλεσε μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού thehjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση, συντόνισε Γραπτά Συμπόσια Χειρουργικής με τη συμμετοχή Καθηγητών Χειρουργικής, τα οποία δημοσιεύτηκαν σε τεύχη του περιοδικού thehjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση.

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2025: 146: 93–95

Το Sitaxsentan στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Μία προοπτική μελέτη έκβασης και επιβίωσης διάρκειας ενός έτους

Sitaxsentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
A 1-Year, Prospective, Open-Label Observation of Outcome and Survival
R. Benza, R. Barst, N. Galie, A. Frost, R. Girgis, K. Highland, C. Strange, C. Black,
D. Badesch, L. Rubin, T. Fleming, R. Naeije. 134:775-782

Η θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί ένα πεδίο έντονου ιατρικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα νέες θεραπευτικές επιλογές να έχουν κάνει την εμφάνισή τους. Παρά τις νέες αυτές θεραπευτικές επιλογές η θνητότητα και η νοσηρότητα της νόσου παραμένουν αρκετά υψηλές. Σημαντική θέση στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης έχουν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης. Στην παρούσα προοπτική μελέτη διερευνάται η επίδραση της θεραπείας για ένα έτος με ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης στην έκβαση και την επιβίωση των ασθενών που νοσούν από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και πιο συγκεκριμένα η επίδραση της θεραπείας με μποσεντάν και σιταξεντάν.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προοπτική, διεθνή, πολυκεντρική και τυχαίοποιημένη μελέτη, επέκταση της STRIDE-2X (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise-2, σιταξεντάν στη βελτίωση της δυνατότητας για άσκηση-2). Σε αυτήν εξετάστηκαν η συνολική θνητότητα των ασθενών από οποιαδήποτε αιτία, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι τη διακοπή της μονοθεραπείας της πνευμονικής υπέρτασης, ο χρόνος μέχρι την άνοδο των τρανσαμινασών ή της διακοπής της θεραπείας λόγω άνοδου των τρανσαμινασών, καθώς και ο χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο κλινικής επιδείνωσης των ασθενών. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που λάμβαναν σιταξεντάν σε δόση 50 mg. Η κατανομή των γεγονότων στο χρόνο έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με το μοντέλο Cox (Cox proportional hazards ratio). Οι ασθενείς που λάμβαναν σιταξεντάν σε δόση 100 mg είχαν 96% επιβίωση και 34% πιθανότητα για κλινική επιδείνωση κατά τη διάρκεια της μελέτης, που όπως προαναφέρθηκε ήταν ένα έτος. Επίσης, στο ίδιο χρονικό διάστημα εκτιμήθηκε στο 6% η πιθανότητα αύξησης των τρανσαμινασών (SGOT ή/και SGPT) σε επίπεδα μεγαλύτερα του τριπλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, καθώς και σε 15% η πιθανότητα διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι

ασθενείς που έλαβαν μποσεντάν παρουσίασαν 88% επιβίωση και 40% πιθανότητα κλινικής επιδείνωσης κατά τη διάρκεια του ενός έτους που διήρκεσε η μελέτη. Στο 14% των ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση των τρανσαμινασών σε τιμές τριπλάσιες των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, ενώ το 30% των ασθενών αναγκάστηκε να διακόψει το φάρμακο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το σιταξεντάν αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για τους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η μείωση της θνησιμότητας και της πιθανότητας κλινικής επιβάρυνσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποτελεί ένδειξη ότι η αποτελεσματικότητα είναι πιθανόν να διατηρείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από αυτό του ενός έτους που διήρκεσε η μελέτη.

Η παρούσα μελέτη είναι σημαντική γιατί α) επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα του σιταξεντάν στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης β) συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της νέας αυτής ουσίας με την αποτελεσματικότητα του μποσεντάν, του πρώτου ανταγωνιστή των υποδοχέων της ενδοθηλίνης που έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών και γ) αναδεικνύει το καλύτερο προφίλ ασφάλειας της νέας ουσίας. Οι δύο ανταγωνιστές ενδοθηλίνης έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης (το μποσεντάν είναι μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης ET-A και ET-B, ενώ το σιταξεντάν είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων ET-A), αλλά παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά ετήσιας επιβίωσης, συγκρίσιμα με αυτά άλλων μελετών με ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμακευτικών ουσιών αυτής της κατηγορίας είναι η αύξηση των τρανσαμινασών, η οποία φαίνεται από τη μελέτη να παρουσιάζεται σε σημαντικά μικρότερο αριθμό ασθενών που λαμβάνουν σιταξεντάν, καθιστώντας τη χορήγησή του ασφαλέστερη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Ο βασικός περιορισμός της μελέτης αυτής είναι η μη τυφλή χορήγηση των φαρμάκων (open label study). Επίσης, σε σχέση με προηγούμενες μελέτες, τα ποσοστά των ασθενών που σταμάτησαν να λαμβάνουν μονο θεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι γιατροί που ασχολούνται με τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης όλο και συχνότερα προχωρούν στη χορήγηση συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών όταν το λειτουργικό στάδιο της νόσου παρουσιάζει επιδείνωση. Οι διάφοροι συνδυασμοί προστανοειδίων, ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και σιλντεναφίλης έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματικότεροι της μονοθεραπείας και ήδη συνιστώνται από τις διεθνείς ιατρικές εταιρείες, καθιστώντας απαραίτητη τη διαφοροποίηση του σχεδιασμού των μελλοντικών μελετών για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

Οι παίκτες του όμποε και των πνευστών οργάνων οφείλουν να παράγουν υψηλές πιέσεις με χαμηλές ροές, όπως η δοκιμασία Valsalva, ώστε να παράγουν υψηλούς ή δυνατούς φθόγγους. Αυτές οι πιέσεις μπορούν να προκαλέσουν λαρυγγική ανεπάρκεια, με ένρινη ομιλία και παλινδρόμηση των υγρών.

Η θεραπεία περιλαμβάνει φωνητική αγωγή, ενέσεις λίπους στη μαλακή υπερώα, χειρουργικά μοσχεύματα ή προθέσεις από Τεφλόν στη μαλακή υπερώα. Η λαρυγγική είναι μια κήλη στο λαρυγγικό εκκόλπωμα, ένα εμβρυϊκό κατάλοιπο στον άνθρωπο. Εμφανίζεται σαν τραχηλική διόγκωση κατ'επίληψη τη διάρκεια του παιξίματος και θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση.

Ενώ η φλεβοκομβική ταχυκαρδία που σχετίζεται με το στρες της σκηνής αντιμετωπίζεται με την εμπειρία, υπάρχουν αναφορές περιπλανώμενων κολπικών βηματοδοτών σε παίκτες γαλλικών εγχόρδων κατά τη διάρκεια του ρεσιτάλ.

Διαχωρισμός αορτής μπορεί να συμβεί σε παίκτες πνευστών, ενδεχομένως λόγω υπερβολικής αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης. Η εκτέλεση της δοκιμασίας Valsalva κατά τη διάρκεια του παιξίματος χάλκινων ή ξύλινων οργάνων συσχετίζεται όχι μόνο με μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας αλλά επίσης με επισκληρίδια αιματώματα και υποτροπιάζοντα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με ανοιχτό οβάλειο τρήμα. Επίσης επιτρέπει σε μικροέμβολα να περάσουν στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες σαν αποτέλεσμα αυξημένης διαφυγής από τα δεξιά προς τα αριστερά. Η κυκλική αναπνοή –που επιτρέπει στους μουσικούς να παράγουν μια συνεχή νότα εισπνέοντας με τη μύτη ενώ ταυτόχρονα εκπνέουν αέρα που βρίσκεται αποθηκευμένος στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα- μπορεί να επηρεάσουν τον έλεγχο της καρδιάς από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Οι μουσικοί και τα σωματεία τους υπήρξαν από τους πλέον ένθερμους υποστηρικτές της αντικαπνιστικής εκστρατείας, έχοντας βιώσει από δεκαετίες τις συνέπειες του παθητικού καπνίσματος στις pubs και clubs.

Οι παίκτες πνευστών οργάνων έχουν μειωμένες πνευμονικές λειτουργίες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενδεχομένως σαν συνέπεια βαροτραυμάτων κατά τη διάρκεια του παιξίματος. Ωστόσο, αξίζει να προστεθεί ότι το

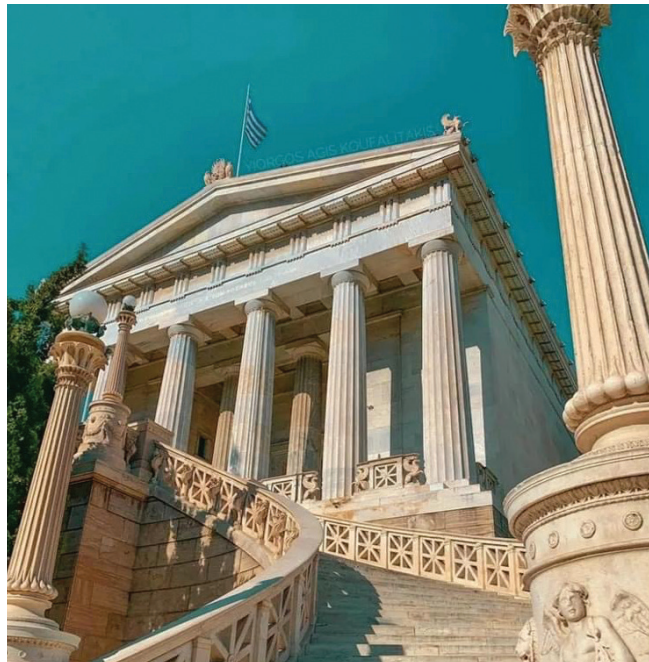
παίξιμο πνευστών οργάνων βρέθηκε ότι μειώνει τα συμπτώματα σε ασθματικούς εφήβους.

Οι παίκτες πνευστών οργάνων υψηλής αντίστασης, όπως τρομπέτες και όμποε, αποδείχθηκε ότι εμφανίζουν υψηλή ενδοφθάλμια πίεση όταν παίζουν, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μείωση του οπτικού πεδίου. Τέλος, τα μέλη της ορχήστρας φάνηκε ότι εμφανίζουν σε διπλάσια συχνότητα προβλήματα ακοής συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Πέρα από τη μαγεία της, η μουσική μπορεί να απειλήσει άμεσα την υγεία των υπηρέτων της.

Ο παραπάνω κατάλογος πιθανών παθήσεων αφορά τους μουσικούς που εργάζονται σε συμφωνικές ορχήστρες. Θα μπορούσε κανείς να φαντασθεί το μέγεθος της αύξησης των παραπάνω κινδύνων σε μουσικούς που ανήκουν σε ζωηρότερα μουσικά είδη.

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



G7 Cancer Conference “Poor Prognosis Cancers : From Resignation to Revolution”

Republique Francaise Institut National Du Cancer

- National Cancer Center Japan, June 26th 2025, Paris France Urban Station .

- **14ο Πανελλήνιο Συμβεδριο Χειρουργικής Παχυσαρκίας, Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Παχυσαρκίας, 03/10/2025 - 05/10/2025**, Συνεδριακό & Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα.
- **13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, 20/11/2025 - 23/11/2025**, ξενοδοχείο Porto Palace, Θεσσαλονίκη.
- **15ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο, Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, 24/10/2025 - 26/10/2025**, ξενοδοχείο Crowne Plaza, Αθήνα.
- **7th Athens Shoulder Course, 3rd Orthopaedic Clinic Hygeia Hospital Athens, 04/02/2026 - 07/02/2026**, Megaron Athens International Conference Center .
- **25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης, 06/11/2025 - 08/11/2025**, Ξενοδοχείο Macedonia Palace, Θεσσαλονίκη.