

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2013 ΤΟΜΟΣ 102 ΤΕΥΧΟΣ Ι

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Θρομβοπροφύλαξη στην τρίτη ηλικία
 Θεραπευτική αντιμετώπιση υπερθυρεοειδισμού
 Η γενετική στην κλινική ογκολογία
 Διοίκηση πληροφοριακών υποδομών υγείας
 ΧΥΤΑ και δημόσια υγεία

Thromboprophylaxis in the elderly
 Therapeutic management of hyperthyroidism
 Genetics in clinical oncology
 Management framework of ICTs infrastructure
 Sanitary waste landfills: Health impact



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JANUARY-FEBRUARY 2013 VOLUME 102 No 1



ΕΛΤΑ
Hellenic Post



ΠΑΡΗΛΘΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο ΚΕΜΠ, ΚΡΗΝΗΡΕΙΟΥ
Α.Φ. ΑΔΕΙΛΟΣ 3858

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΑ
Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Καρυχάκη & Αδριανέου 3 – 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα

Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2013

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Ε. Μαραγκοδάκης

Χ. Πανόπουλος

Κ. Στάμου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθύντρια Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and

Advertising Enquiries:



EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2013 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

D. Dimitroulopoulos

Treasurer

P. Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

K. Stamou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos

P. Athanassiou

A. Alexopoulou

G. Androutsos

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalas

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Θρομβοπροφύλαξη στην τρίτη ηλικία.
E.I. Γρουζή 11

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του κλινικού υπερθυρεοειδισμού.
K. Ντάλλες, I. Κώστογλου-Αθανασίου 26

Η γενετική στην κλινική ογκολογία.
Δ. Θεοφιλόπουλος, Β. Σταθάκου 37

Πλαίσιο διοίκησης πληροφοριακών υποδομών στις μονάδες υγείας.
I. Αποστολάκης, Δ. Αβούρης-Καλαμάς 50

Ειδικό άρθρο

Οι επιπτώσεις των ΧΥΤΑ στη δημόσια υγεία και το αντίστοιχο νομοθετικό πλαίσιο. *E.Π. Χριστοφορίδου, E. Ριζά, Β. Σκουτέρης, Α. Λινού* 62

Ευχαριστίες προς τους κριτές 70

Οδηγίες για του συγγραφείς 71

Contents

Reviews

Thromboprophylaxis in the elderly.
E.I. Grouzi 11

Current therapeutic management of clinical hyperthyroidism. *K. Ntalles, I. Kostoglou-Athanassiou* 26

Genetics in clinical oncology. *D. Theofilopoulos, B. Stathakou* 37

Developing management framework of information and communication technologies (ICTs). Infrastructure for health units. *I. Apostolakis, D. Avouris-Kalamas* 50

Special article

Sanitary waste landfills, health impact and legislation. *E.P. Christoforidou, E. Riza, B. Scouteris, A. Linos* 62

Acknowledgements to the referees 70

Instructions to authors 71

Iatriki 2013, 102(1):11–25

Iatriki 2013, 102(1):11–25

Θρομβοπροφύλαξη στην τρίτη ηλικία

E.I. Γρουζή

NY Αιμοδοσίας, Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) είναι η συχνότερη αιτία θανάτου σε νοσοκομειακούς ασθενείς που μπορεί να προληφθεί. Οι ηλικιωμένοι έχουν υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΝ, λόγω υψηλού επιπολασμού προδιαθεσικών παραγόντων. Η κλινική διάγνωσή της στους ασθενείς αυτούς είναι δύσκολη, και ως εκ τούτου η χορήγηση επαρκούς θρομβοπροφύλαξης είναι καίριας σημασίας για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Ωστόσο, παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί, σημαντικό ποσοστό νοσηλευόμενων υπερηλικών παραμένει χωρίς θρομβοπροφύλαξη, κυρίως λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας. Το πρόβλημα μπορεί να ξεπεραστεί με εξατομικευμένη για κάθε ασθενή εκτίμηση της ισορροπίας μεταξύ του αναμενόμενου οφέλους και των κινδύνων της θρομβοπροφύλαξης, λαμβάνοντας υπόψη τον ειδικό κίνδυνο ΦΘΝ σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς και τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας επί διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας ή σε συγχωρήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Τα μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου ΦΘΝ που έχουν αναπτυχθεί για τους παθολογικούς ασθενείς, αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για τη βελτίωση της χρήσης της θρομβοπροφύλαξης και στους ηλικιωμένους. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη αποτελεί την αποτελεσματικότερη στρατηγική, ενώ η γρήγορη κινητοποίηση πρέπει να εφαρμόζεται το συντομότερο δυνατόν μετά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο. Τέλος, η αντιμετώπιση πρέπει να είναι δυναμική και να τροποποιείται ανάλογα με τη μεταβολή των παραγόντων τόσο για αιμορραγία, όσο και για θρόμβωση.

Λέξεις ευρετηρίου: Ηλικία, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρομβοπροφύλαξη.

Αλληλογραφία: E.I. Γρουζή, Δουκίσσης Πλακεντίας 30, 115 23 Αθήνα
e-mail: egrouzi@otenet.gr, egrouzi@yahoo.gr

Thromboprophylaxis in the elderly

E.I. Grouzi

Transfusion Service, “Agius Savvas” Regional Cancer Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Venous thromboembolism (VTE) is the commonest cause of preventable death in hospitalized patients. Elderly patients have higher risk of VTE because of high prevalence of predisposing factors. Clinical diagnosis of VTE in the elderly is difficult and, as such, adequate thromboprophylaxis is of pivotal importance in reducing mortality and morbidities. Despite significant advances that have been achieved in the last two decades, many hospitalized elderly patients remain without thromboprophylaxis, because of bleeding risk. Available data from existing clinical trials supported a good benefit-risk ratio of different thromboprophylaxis modalities in geriatric patients. Nevertheless, in practice, the balance between expected benefit and risk of thromboprophylaxis should be carefully assessed for each individual elderly patient taking into account the specific risk of VTE in older patients and the risk of anticoagulant related bleeding due to frequent occurrences of renal impairment and drug interactions. Risk assessment model developed for medical patients could be useful tools to improve the use of thromboprophylaxis even in elderly patients. Although pharmacological VTE prophylaxis is effective for most patients, early mobilization should be implemented for all elderly patients as soon as possible. The prophylaxis should remain dynamic and be adjusted when the VTE and bleeding risk of a patient changes.

Key words: Age, venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, thromboprophylaxis.

Corresponding author: E.I. Grouzi, 30 Doukissis Plakentias street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: egrouzi@otenet.gr, egrouzi@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ), έκφραση της οποίας αποτελεί η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ), αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στον ανεπτυγμένο κόσμο. Ένα έως δύο άτομα στα 1000 στον γενικό πληθυσμό ανά έτος αναπτύσσει ΕΒΦΘ και από αυτούς 1–2% θανατηφόρο ΠΕ.¹ Η ΦΘΝ μπορεί να συμβεί είτε αυτόματα, είτε ως επιπλοκή άλλων νόσων ή χειρουργικών παρεμβάσεων. Είναι γνωστό ότι αποτελεί σύνθετη πολυπαραγοντική διαταραχή και προέρχεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ συγγενών και επίκτητων παραγόντων κινδύνου που φαίνονται στον πίνακα 1.

Αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και είναι η συχνότερη αιτία θανάτου που μπορεί να προληφθεί σε νοσοκομειακούς ασθενείς στις ανεπτυγμένες χώρες.² Τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα, από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι προσβάλλει πάνω από 900.000 ασθενείς και προκαλεί περισσότερους από 100.000–300.000 θανάτους ετησίως.^{2,3} Στην Ευρώπη υπερβαίνει τα 1,6 εκατομμύρια περιστατικά ετησίως, από τα οποία τα 0,7 εκατομμύρια είναι ΕΒΦΘ, τα 0,4 εκατομμύρια μη θανατηφόρος ΠΕ και 0,5 εκατομμύρια οι θάνατοι που συνδέονται γενικά με τη ΦΘΝ.⁴

Η επίπτωση του πρώτου θρομβοεμβολικού επεισοδίου αυξάνει γεωμετρικά με την ηλικία, κυμαινόμενη από 0,005% ανά έτος στα παιδιά έως 0,6% ανά έτος στους ηλικιωμένους άνω των 80 ετών.⁵ Σε άτομα ηλικίας μεταξύ 25–30 ετών η επίπτωσή του είναι περίπου 1 ανά 10.000 άτομα ετησίως, έναντι σχεδόν 8 ανά 1000 άτομα ετησίως στον πληθυσμό άνω των 85 ετών.¹ Ως εκ τούτου ο κίνδυνος ανάπτυξης ΦΘΝ είναι 80 φορές μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους, γεγονός που οδηγεί σε υψηλό αποδοτέο κίνδυνο (attributable risk, AR). Ο αποδοτέος κίνδυνος στον πληθυσμό (population attributable risk, PAR) είναι >90%, που σημαίνει ότι 90% της συνολικής επίπτωσης της ΦΘΝ αποδίδεται στην ηλικία.^{1,5,6} Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει ότι η ηλικία είναι ένας από τους σημαντικότερους και ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ.

2. Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ: Γενικοί και ειδικοί

Ως «τρίτη ηλικία» γενικώς θεωρούνται τα άτομα άνω των 65 χρονών, παρότι δεν υπάρχει σαφές ηλικιακό όριο για τον ορισμό της. Ωστόσο από τον ΟΗΕ έχει συμφωνηθεί ότι άτομα ηλικίας 60 και άνω να εντάσσονται στην κατηγορία των ηλικιωμένων, γεγονός που σημαίνει ότι σημαντικό μέρος του πληθυσμού ανήκει στην ομάδα

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ

Κληρονομικοί	Μόνιμοι	Μικτοί	Παροδικοί
	Επίκτητοι		Επίκτητοι
<ul style="list-style-type: none"> • Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης • Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C • Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S • Παράγων V Leiden • Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A 	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία • Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο • Καρκίνος • Ιστορικό προηγούμενης ΦΘΝ • Νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαινουρία • Μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο • Καρδιακή ανεπάρκεια • Διάφορα νοσήματα 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερομοκυτεΐναιμία • Υψηλά επίπεδα FVIII • Υψηλά επίπεδα FIX • Υψηλά επίπεδα FXI • Υψηλά επίπεδα TAFI • Υψηλά επίπεδα ινωδογόνου • Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C χωρίς FV-Leiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Ακινητοποίηση • Επέμβαση • Μεγάλο τραύμα • Κύηση και λοχεία • Αντισυλληπτικά δισκία • Ορμονική υποκατάσταση • Άλλα αίτια

ΦΘΝ: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, TAFI: Ανασταλτής της ινωδολύσης που ενεργοποιείται από την θρομβίνη (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

αυτή. Αναφορικά με τη ΦΘΝ γεννάται το ερώτημα γιατί η επίπτωσή της αυξάνει με την ηλικία. Αυτό συμβαίνει διότι η ηλικία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση των συμβατικών παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση, με τη συσσωρευτική τους επίπτωση και κατ' επέκταση το συνεργιστικό τους αποτέλεσμα, καθώς και με την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου ειδικών της ηλικίας.^{5,6}

Όπως είναι γνωστό οι σημαντικότεροι από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΝ στον γενικό πληθυσμό είναι η ακινητοποίηση, η κακοήθεια, οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και η λήψη αντισυλληπτικών, η συννοσηρότητα, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η κληρονομική θρομβοφιλία. Στον πίνακα 2, που προέρχεται από μια πρόσφατη ανασκόπηση μετα-ανάλυσης, βλέπουμε τον αποδοτέο κίνδυνο και τον αποδοτέο κίνδυνο στον πληθυσμό από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς κάτω των 65 ετών και άνω των 65. Η ακινητοποίηση, η κακοήθεια και τα συνοδά νοσήματα αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης στους ηλικιωμένους, ενώ η θρομβοφιλία συνδέεται με χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο αν συγκριθεί με τις νεότερες ηλικίες.⁵

Οι ειδικοί παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την ηλικία απαντώνται αποκλειστικά στις μεγαλύτερες ηλικίες, και παρότι δεν έχουν μελετηθεί με λεπτομέρεια, μπορεί να εξηγήσουν τουλάχιστον εν μέρει την απότομη αύξηση του κινδύνου ΦΘΝ που παρατηρείται με την αύξη-

ση της ηλικίας.⁵ Στους ειδικούς αυτούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η ελάττωση του μυϊκού τόνου, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η φλεβική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα η ηλικία δημιουργεί ειδικές ομάδες κινδύνου με την ύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για ΦΘΝ (συννοσηρότητα), σημαντικό ποσοστό ατόμων διαμένει σε γηροκομεία, ενώ είναι γνωστό ότι η τρίτη ηλικία συνδέεται με «το σύνδρομο ευπάθειας των ηλικιωμένων», όρος που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως “frailty”.

Αναλυτικότερα παρατηρείται ελάττωση του μυϊκού τόνου που αρχίζει από την ηλικία των 50 ετών και επηρεάζει τη φλεβική επιστροφή στην κυκλοφορία της γαστροκνημίας.⁷ Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί σημαντικό καρδιαγγειακό φαινόμενο που συνδέεται με την ηλικία και προκαλεί τροποποίηση του φλεβικού τοιχώματος, που οδηγεί σε απώλεια των αντιθρομβωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου. Το γεγονός αυτό, ενδεχομένως, εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο και για ΦΘΝ που παρατηρείται επιπρόσθετα επί μικρολευκωματουρίας, η οποία είναι γνωστό ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης.⁸ Η επίπτωση της φλεβικής λειτουργικής ανεπάρκειας αυξάνει με την ηλικία, και χαρακτηρίζεται από ιστολογικά ευρήματα όπως η αύξηση των ινών κολλαγόνου και η διάρρηξη των λείων μυϊκών και ελαστικών ινών των αγγείων.^{5,9} Σε ό,τι αφορά στον φύλο, στον γενικό πληθυσμό η επίπτωση ΦΘΝ μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι ίδια. Ωστόσο επειδή το θήλυ φύλο έχει μεγαλύτερο προσδόκι-

Πίνακας 2. Συμβατικοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ: αποδοτέος κίνδυνος (AR), επίπτωση (E) και αποδοτέος κίνδυνος στον πληθυσμό (PAR) σε νέους ενήλικες (<65 ετών) και ηλικιωμένους (≥65 ετών)⁵

Συμβατικοί παράγοντες κινδύνου	(<65 ετών) AR (%)	(≥65 ετών) AR (%)	(<65 ετών) E (%)	(≥65 ετών) E (%)	(<65 ετών) PAR (%)	(≥65 ετών) PAR (%)
• Ακινητοποίηση	50-90	66-83	10	25	9-47	33-56
• Κακοήθεια	86	86	3	10	15	35
• Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	60-71	33-60	5	22	7-11	10-25
• Αποφρακτική πνευμονοπάθεια	50-80	33	1	11	1-4	5
• Σακχαρώδης διαβήτης	50	0-56	6	16	6	0-14
• Χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης	50	50	4	1	4	1
• Κληρονομική θρομβοφιλία	65-86	50-80	7	7	12-30	7-22

μο επιβίωσης, το γεγονός αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερη αναλογία γυναικών με ΦΘΝ σε σχέση με τους άνδρες.

Η διαμονή σε γηροκομείο αναφέρεται ότι συνδέεται με αύξηση του κινδύνου ΦΘΝ 8-φορές, σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν διαμένουν σε γηροκομεία. Ενδεχομένως, η αύξηση του κινδύνου οφείλεται στην ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η ακινητοποίηση ή τα συνοδά νοσήματα.¹⁰ Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στην Ολλανδία περίπου 6% των ατόμων άνω των 65 ετών διαμένει σε γηροκομεία και οι μισοί εξ αυτών είναι άνω των 85 ετών, γεγονός που προσδίδει ανάλογη επίπτωση στην εμφάνιση της ΦΘΝ.¹¹ Με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται αυτό που ονομάζεται «σύνδρομο ευπάθειας των ηλικιωμένων» (frailty), κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από περιορισμό των δραστηριοτήτων, αναπηρία στις καθημερινές δραστηριότητες και έκπτωση νοητικής ικανότητας.^{5,12} Το ποσοστό των ατόμων αυτών αυξάνει με την ηλικία, από 4% μεταξύ των ηλικιών 65–74 ετών σε 25% σε άτομα >85 ετών. Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, η ομάδα των ατόμων που εμφανίζει το σύνδρομο αυτό έχει 30% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΦΘΝ.¹³

3. Περιορισμοί στον καθορισμό ενιαίας στρατηγικής θρομβοπροφύλαξης

Η κλινική διάγνωση της ΦΘΝ στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι δύσκολη. Εμφανίζεται λιγότερο συχνά με τα τυπικά συμπτώματα, ενώ ορισμένες φορές οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν έτσι κι αλλιώς οιδήματα κάτω άκρων ή δυσκολία στη βάδιση, καθώς και άλλα συμπτώματα που μπορεί να μην αξιολογηθούν σωστά πριν την εμφάνιση της ΠΕ.² Επιπλέον, οι δείκτες πρώιμης διάγνωσης όπως τα D-Dimers ίσως έχουν διαφορετικές φυσιολογικές τιμές στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, ενώ δεν είναι πάντα αξιόπιστοι για τους ασθενείς που εμφανίζουν ισχυρή πιθανότητα για ΦΘΝ. Πάντως, η πλειοψηφία των θανάτων από ΦΘΝ οφείλονται σε θανατηφόρο ΠΕ (34%) ή αδιάγνωστη ΦΘΝ (59%), ενώ μόνο το 7% των θανάτων συμβαίνει σε ασθενείς υπό θρομβοπροφύλαξη.^{2,4} Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν

ότι ενώ η ΦΘΝ είναι πολύ συχνή, πολλές φορές είναι σιωπηλή και εμφανίζει διαγνωστικές δυσκολίες στην πλειοψηφία των νοσηλευόμενων ασθενών. Ως εκ τούτου η εφαρμογή της θρομβοπροφύλαξης έχει ζωτική σημασία για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Ωστόσο, παρότι η χρήση της θρομβοπροφύλαξης έχει αυξηθεί με την εκπαίδευση, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι πάνω από το 40% των νοσηλευόμενων ασθενών που έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ δεν λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη. Στις ΗΠΑ μόνο το 41% των ηλικιωμένων ασθενών με διαγνωσμένη ΦΘΝ ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη, γι' αυτό και δεν αρκεί μόνο η εκπαίδευση, αλλά απαιτείται μια πιο αποτελεσματική στρατηγική εφαρμογής της.^{2,14} Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στη μελέτη ENDORSE, η οποία αποτελεί πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε 68.183 ασθενείς, από τους οποίους 37.000 ήταν παθολογικοί ασθενείς, 15.480 κρίθηκαν υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΦΘΝ. Από αυτούς μόνο 6119 (δηλαδή 39%) ελάμβαναν προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή, ενώ οι χειρουργικοί ασθενείς ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη σε ποσοστό 58%.¹⁵

3.1. Επιλογή ασθενών για θρομβοπροφύλαξη

Με στόχο την κατηγοριοποίηση του κινδύνου εμφάνισης ΦΘΝ στους παθολογικούς ασθενείς έχουν προταθεί πολλά μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου (risk assessment model, RAM) καθώς και αλγόριθμοι. Ένα από αυτά είναι το PADUA PREDICTION SCORE σύμφωνα με το οποίο η ηλικία άνω των 70 ετών συνδέεται μόνο με μικρή αύξηση του κινδύνου ΦΘΝ.¹⁶ Ωστόσο πολλοί άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ εμφανίζουν υψηλή επίπτωση στους νοσηλευόμενους ασθενείς μεγάλης ηλικίας όπως η ακινητοποίηση σε ποσοστό 25%, η κακοήθεια 10%, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 22%, η αποφρακτική πνευμονοπάθεια 11% και ο σακχαρώδης διαβήτης 16%.^{2,5} Επιπλέον, πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο έχουν μια επιπρόσθετη αιτία για ΦΘΝ όπως κάταγμα ισχίου, χειρουργική επέμβαση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου. Σύμφωνα

λοιπόν με το μοντέλο αυτό, κάθε ασθενής άνω των 70 ετών έχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΝ αν έχει έναν ή περισσότερους από τους εξής παράγοντες: ακινητοποίηση, ενεργό καρκίνο, προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΝ ή θρομβοφιλία. Ομοίως, υψηλού κινδύνου θεωρείται αν έχει τρεις ή περισσότερους παράγοντες όπως: παχυσαρκία ($BMI \geq 30$), θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ενεργό λοίμωξη, ρευματολογικό νόσημα, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, καθώς και πρόσφατη επέμβαση ή τραύμα με έναν από τους προαναφερθέντες παράγοντες (πίν. 3). Όπως είναι προφανές οι ασθενείς οι οποίοι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου είναι αυτοί που θα ωφεληθούν περισσότερο από την εφαρμογή της θρομβοπροφύλαξης.^{2,16,17}

Το μοντέλο αυτό προέκυψε από προοπτική μελέτη κούρτης που διήρκεσε δύο χρόνια και στην οποία 1180 ασθενείς που εισήχθησαν σε

παθολογικές κλινικές κατηγοριοποιήθηκαν σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για ΦΘΝ σύμφωνα με μοντέλο (RAM) που περιγράφηκε παραπάνω και φαίνεται στον πίνακα 3, και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν έως 90 ημέρες για την επίπτωση των συμπτωματικών επιπλοκών ΦΘΝ.¹⁶ Πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η εκτίμηση της προσαρμοσμένης αναλογίας κινδύνου για ΦΘΝ (adjusted hazard ratio, HR) σε υψηλού κινδύνου νοσηλευόμενους ασθενείς που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν, καθώς και για την εμφάνιση ΦΘΝ στην ομάδα αυτή σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης 469 (39,7%) ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ, από τους οποίους 4 από 186 (2,2%) που ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη ανέπτυξαν ΦΘΝ, και 31 από τους 283 (11%) που δεν ελάμβαναν (HR για ΦΘΝ 0,13, 95% CI: 0,04–0,40). Αντιθέτως, ΦΘΝ εμφάνισαν 2 από τους 711 (0,3%) χαμηλού κινδύνου ασθενείς (HR για ΦΘΝ στους υψηλού κινδύνου που δεν ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη σε σύγκριση με τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς: 32,0, 95% CI: 4,1–251,0). Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίσθηκαν σε 3 από τους 186 υψηλού κινδύνου ασθενείς που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη. Η θρομβοπροφύλαξη κρινόταν ως επαρκής αν εφαρμοζόταν εντός 48 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τουλάχιστον κατά το 80% του χρόνου νοσηλείας, ενώ αποτελείτο από τα εξής καθημερινά σχήματα: κλασική ηπαρίνη σε δόση τουλάχιστον 15.000 IU υποδορίως, ενδοξπαρίνη 4000 IU δαλτεπαρίνη 5000 IU, ναδροπαρίνη 3800 IU, και fondaparinux 2,5 mg. Τέλος, όπως φαίνεται στον πίνακα 4, η ηλικία των ασθενών με $RAM > 4$ διέφερε στατιστικά σε σχέση με αυτών που είχαν $RAM < 4$, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η ηλικία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ΦΘΝ.

Πίνακας 3. Μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου για ΦΘΝ (risk assessment model, RAM) – Υψηλός κίνδυνος για ΦΘΝ(≥ 4)¹⁶

Παράγοντας	Score
Ενεργός καρκίνος*	3
Προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΝ (εκτός από επιπολής φλεβική θρόμβωση)	3
Ακινητοποίηση ή μειωμένη κινητικότητα **	3
Γνωστή θρομβοφιλική διαταραχή***	3
Πρόσφατο τραύμα ή/και επέμβαση (≤ 1 μηνός)	2
Ηλικία ≥ 70 ετών	1
Καρδιακή ή/και αναπνευστική ανεπάρκεια	1
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (OEM ή ΑΕΕ)	1
Οξεία λοίμωξη ή ρευματολογική νόσος	1
Παχυσαρκία ($BMI \geq 30$)	1
Χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης	1

* Ασθενείς με τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις και/ή έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία τους τελευταίους 6 μήνες

** Κλινοστατισμός τουλάχιστον για 3 ημέρες, είτε λόγω αδυναμίας του ασθενούς είτε λόγω ιατρικής εντολής

*** Φορείς των ανεπαρκειών αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, παράγοντα V Leiden, μετάλλαξης προθρομβίνης G20210A, καθώς και ασθενείς με αντιφωσφωλιπιδικό σύνδρομο

3.2. Χρόνος εφαρμογής και είδος θρομβοπροφύλαξης

Αναφορικά με τον χρόνο εφαρμογής της θρομβοπροφύλαξης, μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η καθυστέρηση της εφαρμογής της από 1 έως 3 ημέρες, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο

Πίνακας 4. Κύρια δημογραφικά χαρακτηριστικά και η κατανομή των ασθενών στις ομάδες της μελέτης ανάλογα με το RAM (Padua Prediction Score, Barbar et al)¹⁶

Χαρακτηριστικό	RAM <4 (N=711)	RAM ≥4 και θρομβοπροφύλαξη (N=186)	RAM ≥4 χωρίς θρομβοπροφύλαξη (N=283)	P-value*
Ηλικία (ΜΤ±SD)	67,3±16,0	82,0±9,0	77,7±11,3	<0,01
Άρρεν φύλο	365 (51,3)	68 (36,3)	122 (43,1)	0,19
Διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες (ΜΤ±SD)	7,9±5,0	9,0±6,0	9,5±6,6	0,49
Ενεργός καρκίνος	41 (5,8)	68 (36,6)	125 (44,2)	0,12
Προηγούμενο ιστορικό ΦΘΝ	5 (0,7)	9 (4,8)	32 (11,3)	0,02
Μειωμένη κινητικότητα	6 (0,8)	141 (75,8)	125 (44,2)	<0,01
Θρομβοφιλία	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,7)	1,00
Πρόσφατο τραύμα ή/και επέμβαση	18 (2,5)	6 (3,2)	7 (2,5)	0,84
Ηλικία ≥ 70 ετών	356 (50,1)	168 (90,3)	255 (90,1)	1,00
Καρδιακή ή/και αναπνευστική ανεπάρκεια	127 (17,9)	76 (40,9)	56 (18,0)	<0,01
OEM ή AEE	0 (0,0)	6 (3,2)	6 (2,1)	0,66
Οξεία λοίμωξη ή ρευματολογική νόσος	84 (11,8)	79 (42,5)	57 (20,1)	<0,01
Παχυσαρκία	45 (6,3)	19 (10,2)	12 (4,2)	0,02
Ορμονική υποκατάσταση	8 (1,1)	4 (2,2)	1 (0,4)	0,16

Οι αριθμοί σε παρένθεση αντιπροσωπεύουν ποσοστά

* Σύγκριση μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών υψηλού κινδύνου που έλαβαν ή δεν έλαβαν θρομβοπροφύλαξη

ΦΘΝ σε ασθενείς με τραύμα.^{2,18,19} Πιθανότατα η παρατήρηση αυτή μπορεί να γενικευθεί στους περισσότερους νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς. Πιθανές αιτίες για την καθυστέρηση έναρξης της θρομβοπροφύλαξης στους ασθενείς μεγάλης ηλικίας είναι η εξατομικευμένη προσέγγιση ανά ασθενή εξαιτίας διαφορετικών διαγνώσεων ή επεμβάσεων, καθώς και ο κίνδυνος αιμορραγίας. Για την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΦΘΝ σημαντική βοήθεια προσφέρουν ηλεκτρονικές συσκευές προειδοποίησης, στις οποίες εισάγονται τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, βάσει των οποίων εκτιμάται ο κίνδυνος.^{2,20,21} Σε ό,τι αφορά στην αιμορραγία, σύμφωνα με μελέτες ο κίνδυνος μείζονος και θανατηφόρου αιμορραγίας σε ασθενείς άνω των 80 ετών εκτιμάται σε 3,4% και 0,8%, ενώ σε ασθενείς άνω των 90 ετών ο κίνδυνος θανατηφόρου αιμορραγίας εκτιμάται σε 13%,^{2,22} ιδιαίτερα αν αυτοί νοσηλεύονται λόγω σοβαρού τραύματος, εγκεφαλικής αιμορραγίας, υποσκληριδίου αιματώματος, νευροχειρουργικής επέμβασης ή αιμορραγίας πεπτικού.^{23,24}

Τα μείζονα φάρμακα που χρησιμοποιούνται τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της ΦΘΝ είναι η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH), οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (Low molecular weight heparin, LMWH), οι αντιβιταμίνες K (ABK), και ο πεντασακχαρίτης Fondaparinux, ενώ την τελευταία περίπου διετία έχουν προστεθεί δύο νέα *per os* αντιπηκτικά το dabigatran και το rivaroxaban.^{17,25} Τα συνήθη σχήματα θρομβοπροφύλαξης με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιθρομβωτικά που είναι διαθέσιμα στη χώρα μας αναφέρονται στον πίνακα 5. Οι μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης, που περιλαμβάνουν τις ελαστικές κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης (graduated compression stocking, GCS), τους αεροθαλάμους περιοδικής πίεσης (intermittent pneumatic compression, IPC) και τις αντλίες φλεβών κάτω άκρων (venous foot pump, VFP), έχουν ως βασικό πλεονέκτημα την απουσία δυνητικού κινδύνου αιμορραγίας, γεγονός που τις καθιστά ελκυστικές εναλλακτικές πρακτικές σε τέτοι-

Πίνακας 5. Φαρμακευτικά σχήματα θρομβοπροφύλαξης

Φάρμακο	Δοσολογικά σχήματα ανάλογα με τον κίνδυνο* ΦΘΝ (χορηγούμενα υποδορίως)
Κλασική ηπαρίνη	5000 IU δύο ή τρεις φορές ημερησίως
Ενοξαπαρίνη (Clexane)	20 mg – 40 mg άπαξ ημερησίως
Ναδροπαρίνη (Fraxiparine)	2850 IU – 5700 IU άπαξ ημερησίως
Δαλτεπαρίνη (Fragmin)	2500 IU – 5000 IU άπαξ ημερησίως
Τινζαπαρίνη (Innohep)	3500 IU – 4500 IU άπαξ ημερησίως
Βεμπαρίνη (Ivor)	2500 IU – 3500 IU άπαξ ημερησίως
Fondaparinux (Arixtra)	2,5 mg άπαξ ημερησίως

* Οι χαμηλότερες δόσεις εφαρμόζονται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ΦΘΝ και οι υψηλότερες σε υψηλού κινδύνου ασθενείς

ους ασθενείς. Όμως έχουν μελετηθεί λιγότερο εντατικά από τους φαρμακευτικούς αντιθρομβωτικούς παράγοντες και γενικά είναι λιγότερο αποτελεσματικές από τους τελευταίους στην πρόληψη της ΕΒΦΘ. Επιπλέον, αντενδείκνυνται σε περιπτώσεις περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, περιφερικής νευροπάθειας ή άλλης αισθητικής διαταραχής, δερματίτιδας ή γάγγραινας, καρδιακής ανεπάρκειας ή σοβαρών οιδημάτων, καθώς σε περιπτώσεις αλλεργίας του ασθενούς στο υλικό κατασκευής.¹⁷

3.3. Αποτελεσματικότητα και αιμορραγικός κίνδυνος της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης

Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είναι αποδεδειγμένα η αποτελεσματικότερη στρατηγική προφύλαξης για τους περισσότερους ασθενείς σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians).²⁵ Ωστόσο οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας κυρίως λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας και αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, ιδιαίτερα με εκείνα που παρεμβαίνουν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων (όπως ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη).^{2,17,26} Η αιμορραγία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη θνητότητας, που μειώνει το συνολικό όφελος της θρομβοπροφύλαξης. Ως εκ τούτου απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης όφελος/κίνδυνος.

Οι LMWHs και το fondaparinux είναι αποτελεσματικότεροι της UFH για ορισμένες καταστάσεις (όπως η ολική αθροπλαστική ισχίου, η ολική αθροπλαστική γόνατος, το τραύμα και το εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο),²⁷ ωστόσο υπάρχει περίσκεψη ως προς τις αιμορραγίες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να οφείλεται σε εξατομικευμένους παράγοντες. Ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος απ' ό,τι εμφανίζεται στις διάφορες μελέτες, λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού ασθενών υψηλού κινδύνου για αιμορραγία. Οι βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν 8 καταστάσεις στις απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, που αναφέρονται στον πίνακα 6.¹⁷ Έτσι στην κλινι-

Πίνακας 6. Απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης¹⁷

- Ενεργός αιμορραγία*
- Οσφυνοωτιαία παρακέντηση, επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία εντός των προηγούμενων 4 ωρών ή αν αναμένεται να γίνει το επόμενο 12ωρο*
- Ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικών που έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία (π.χ. βαρφαρίνη με INR \geq 2)*
- Επικίνδυνη αιμορραγική διαταραχή (π.χ. οξεία ηπατική ανεπάρκεια)
- Βλάβες βλεννογόνων (π.χ. ενεργό πεπτικό έλκος, βρογχεκτασίες)
- Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο (εντός των προηγούμενων 24 ωρών)
- Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<75 \times 10^9/L$)
- Αρρύθμιστη συστολική ή/και διαστολική υπέρταση ($\geq 230/120$ mmHg)
- Κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αιμορροφιλία ή νόσος von Willebrand)

* Απόλυτες αντενδείξεις

κή πράξη ο αιμορραγικός κίνδυνος πρέπει να εκτιμάται από πληροφορίες που αφορούν στην ύπαρξη προηγούμενου αιμορραγικού ιστορικού, την ύπαρξη ηπατικής νόσου ή τη λήψη φαρμάκων. Επίσης, πρέπει να διενεργείται κλινική εξέταση με έμφαση στην ύπαρξη αιματωμάτων, πετεχειών και σπληνομεγαλίας. Τέλος, σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θρομβοπροφύλαξης θα πρέπει να διενεργούνται οι βασικές δοκιμασίες αιμόστασης και επιλεκτικά σε ορισμένους από τους ασθενείς που λαμβάνουν LMWH ή fondaparinux μέτρηση anti-Xa δραστηριότητας.

Σύμφωνα με το ευρωπαϊκό αρχείο καταγραφής RIETE, οι LMWHs παραμένουν ανεξάρτητος παράγοντας αιμορραγίας τους ηλικιωμένους ασθενείς.²⁸ Πιθανότερες αιτίες φαίνεται να είναι η νεφρική δυσλειτουργία και οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, συνθήκες που είναι συχνότερες στην καθημερινή κλινική πράξη από ό,τι στον πληθυσμό που επιλέγεται για τις κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς άνω των 80 ετών το 3,4% της μείζονος αιμορραγίας υπερβαίνει το 2,1% των υποτροπών της ΦΘΝ, ωστόσο το 3,7% της θανατηφόρου ΠΕ αντισταθμίζει το 0,8% της θανατηφόρου αιμορραγίας.

Στη μελέτη ARTEMIS 849 παθολογικοί ασθενείς άνω των 60 ετών (μέση ηλικία 75 έτη, εύρος 60-96) έλαβαν fondaparinux 2,5 mg ή εικονικό φάρμακο, επί 6-14 ημέρες.²⁹ Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης αυτής δείχθηκε ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική ως προς την εμφάνιση ΦΘΝ (47% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΦΘΝ, $P=0,03$), ενώ οι αιμορραγίες ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Όμως, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι είχαν εξ αρχής αποκλεισθεί ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, με πρόσφατο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, που είχαν υποβληθεί σε νευροχειρουργική ή οφθαλμολογική επέμβαση, ή είχαν κρεατινίνη ορού >180 $\mu\text{mol/L}$.

Στη μελέτη MEDENOX η οποία ήταν διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, μελετήθηκε και συγκρίθηκε η χορήγηση ενοξαπαρίνης 20 mg και 40 mg με εικονικό φάρμακο σε 1102 ηλικιωμένους ασθενείς, που είχαν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ.³⁰ Η διάρκεια χορήγησης της θρομβοπροφύλαξης ήταν

6-14 ημέρες, ενώ η διάρκεια παρακολούθησης 110 ημέρες. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βαριές λοιμώξεις ή άλλους σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΝ. Τα καταληκτικά σημεία ήταν η εμφάνιση ΦΘΝ (ΕΒΦΘ, ΠΕ) ή ο θάνατος. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ενοξαπαρίνη 40 mg για χρονικό διάστημα 6-14 ημέρες, είχαν σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής ΦΘΝ ή και ΕΒΦΘ (63%) σε σχέση με εκείνους οι οποίοι ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ($P<0,001$ και 0,04 αντίστοιχα), ενώ δεν υπήρχαν σοβαρές αιμορραγίες στην ομάδα που ελάμβανε 40 mg ενοξαπαρίνης, που ήταν και η αποτελεσματικότερη δόση. Ωστόσο και στη μελέτη αυτή είχαν αποκλεισθεί ασθενείς με κρεατινίνη ορού >150 $\mu\text{mol/L}$, αρρυθμιστη υπέρταση, ενεργό πεπτικό έλκος, διαταραχές πήξης ή άλλη κατάσταση που προδιαθέτει σε αιμορραγία.

Στη μελέτη PREVAIL που συγκρίθηκε η ενοξαπαρίνη σε σχέση με τη UFH για την πρόληψη ΦΘΝ σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η χορήγηση της ενοξαπαρίνης σε δόση 40 mg ήταν αποτελεσματικότερη της UFH σε δόση 5000 IU δύο φορές την ημέρα ως προς τη μείωση τόσο των συμπτωματικών όσο και ασυμπτωματικών επεισοδίων ΦΘΝ ($RR=0,57$, 95% $CI=0,44-0,76$), ενώ η συχνότητα της εξωκράνιας αιμορραγίας ήταν υψηλότερη στο σκέλος της ενοξαπαρίνης (1% έναντι 0%, $P=0,015$).³¹ Βεβαίως, και στη μελέτη αυτή είχαν αποκλεισθεί ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min , σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και διαταραχή πήκτικότητας. Παρότι η ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT) αποτελεί συχνότερη επιπλοκή της UFH σε σχέση με τις LMWHs που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εντούτοις, η UFH προτιμάται ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή έχουν νεφρική ανεπάρκεια λόγω του μικρότερου χρόνου υποδιπλασιασμού της, καθώς και της δυνατότητας αναστροφής της δράσης της από την πρωταμίνη.

Στη μελέτη ANCIANOS (προοπτική μελέτης κοόρτης) εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της βεμιπαρίνης σε ασθενείς άνω των 65 ετών σε

γηροκομεία ή νοσοκομειακά προγράμματα κατ' οίκον νοσηλείας, οι οποίοι ήταν κατακεκλιμένοι τουλάχιστον για 4 ημέρες εξαιτίας οξείας παθολογικής νόσου.³² Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 507 μη χειρουργικοί ασθενείς που έλαβαν βεμιπαρίνη 2500 IU ή 3500 IU άπαξ ημερησίως ανάλογα με τον βαθμό κινδύνου εμφάνισης ΦΘΝ (ενδιάμεσος ή υψηλός κίνδυνος, αντίστοιχα). Η μέση ηλικία (SD) των ασθενών ήταν 82 (8) έτη, ενώ οι κύριες αιτίες ακινητοποίησης ήταν καρδιακή ανεπάρκεια (30,4%), λοίμωξη (29,8%), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (19,9%), ρευματολογική νόσος (15,4%) και οξεία καρδιαγγειακή νόσος (14,4%). Το 63% των ασθενών είχε υψηλό κίνδυνο ΦΘΝ και έλαβε θρομβοπροφύλαξη με την υψηλή δόση βεμιπαρίνης μέσης διάρκειας 33 ημερών. Η επίπτωση της ΦΘΝ ήταν 0,6% και αφορούσε σε 3 περιπτώσεις ΕΒΦΘ και καμία ΠΕ, ενώ οι επιπλοκές που καταγράφηκαν ήταν 0,4% επεισόδια μείζονος αιμορραγίας, 1,6% ελάσσονος αιμορραγίας, και 1,4% ήπιας θρομβοπενίας.

Τέλος, σε άλλη πολύ πρόσφατη προοπτική μελέτη κούρτης οι ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη από 20–50 mL/min, που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου, ολική αθροπλαστική γόνατος ή επέμβαση για κάταγμα ισχίου έλαβαν fondaparinux 1,5 mg άπαξ ημερησίως ως θρομβοπροφύλαξη.³³ Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 442 ασθενείς διάμεσης ηλικίας 82 ετών. Τη 10η μετεγχειρητική ημέρα τα ποσοστά (95% CI) της μείζονος αιμορραγίας, της κλινικά σημαντικής αιμορραγίας και της συμπτωματικής ΦΘΕ ήταν 4,5% (2,8–6,9), 0,5% (0,1–1,6) και 0,5% (0,05–1,62), αντίστοιχα, ενώ δεν καταγράφηκαν θανατηφόρος αιμορραγία, αιμορραγία σε ζωτικό όργανο ή πνευμονική εμβολή. Τα αντίστοιχα ποσοστά έναν μήνα μετά ήταν 5,2%, 0,7% και 0,7%, ενώ καταγράφηκε θνητότητα 2,3% (0,9–3,6). Συμπερασματικά λοιπόν, οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες συμφωνούν ότι οι μείζονες παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία από τους φαρμακευτικούς παράγοντες θρομβοπροφύλαξης είναι το ενεργό δωδεκαδακτυλικό έλκος, η θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9/L$), η ηλικία άνω των 85 ετών, η αυξημένη τιμή INR (International Normalized Ratio $>1,5$), η νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρη

κρεατινίνη <30 mL/min), καθώς και η νοσηλεία σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και Μονάδες Εμφραγμάτων.^{2,22}

Η άλλη μεγάλη επιπλοκή της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης είναι η ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT ή HIT τύπου II όπως αναφέρεται), που οφείλεται σε αντισώματα έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνη-παράγων 4 των αιμοπεταλίων (anti-H/PF4), τα οποία προκαλούν θρομβοπενία που εμφανίζεται τυπικά την 4η έως 10η ημέρα της θεραπείας με UFH ή LMWHs. Οι παθολογικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο HIT σε σχέση με τους χειρουργικούς, σε ποσοστό που αναφέρεται στο 0,8% τόσο για τη UFH όσο και για τις LMWHs.^{17,34,35} Φλεβικές ή αρτηριακές θρομβώσεις εμφανίζονται στο 30–70% των περιπτώσεων HIT σε αναλογία 4 προς 1.³⁶ Παρότι ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάθε δύο μέρες στους ασθενείς που λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη, αυτό στην πράξη δεν συμβαίνει. Γι' αυτό και οι περισσότεροι συνιστούν μέτρηση των αιμοπεταλίων τουλάχιστον μια φορά αν η ηπαρινοθεραπεία συνεχίζεται πέραν της εβδομάδος, καθώς και τη χορήγηση fondaparinux στους ασθενείς με παλαιό ιστορικό HIT που επανεισάγονται στο νοσοκομείο και πρέπει να λάβουν θρομβοπροφύλαξη.^{17,37}

4. Νεότερα αντιπηκτικά

Την τελευταία τριετία έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα, όπως το dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) που είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και το rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) που είναι άμεσος αναστολέας του παράγοντα X.³⁸ Το ελκυστικό χαρακτηριστικό των δύο αυτών νέων φαρμάκων είναι ότι δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης εξαιτίας των προβλέψιμων φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, καθώς και του μεγάλου θεραπευτικού εύρους που εμφανίζουν. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου ενδέχεται να απαιτείται η διενέργεια τέτοιου ελέγχου. Για

παράδειγμα, στις περιπτώσεις αιμορραγίας που συνδέονται με τραύμα, άλλες επείγουσες καταστάσεις κατά τις οποίες απαιτείται άμεση εκτίμηση της αιμοστατικής λειτουργίας, περιπτώσεις υπερδοσολογίας, στη φάση αλλαγής ενός αντιπηκτικού παράγοντα με άλλον, σε ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος, καθώς και επί αιμορραγικών επεισοδίων προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση άλλων φαρμάκων που χορηγούνται παράλληλα.³⁹⁻⁴² Η τακτική αυτή ενδεχομένως να πρέπει να ακολουθείται σε ορισμένες περιπτώσεις ηλικιωμένων ασθενών που έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Το dabigatran etexilate (εφεξής dabigatran) είναι ο πρώτος από του στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης που έχει εγκριθεί για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, που έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών έχει δείχθει στη μελέτη RE-LY,⁴³ καθώς και τα πρακτικά πλεονεκτήματα που έχει σε σχέση με τις αντιβιταμίνες K, και τα οποία έχουν οδηγήσει στην εισαγωγή του στην κλινική πράξη. Μετά τα αποτελέσματα αυτά, το dabigatran έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ από τον FDA (Food and Drug Administration) για μη βαλβιδικού τύπου κολπική μαρμαρυγή τον Οκτώβριο του 2010, και στην Ευρώπη από τον EMA (European Medicines Agency) τον Αύγουστο του 2011. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις που προβληματίζουν στην καθημερινή κλινική πρακτική, και στις οποίες βρίσκουν εφαρμογή οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση του φαρμάκου, που έχουν προκύψει από την εμπειρία που έχει

αποκτηθεί από τη θεραπεία των ασθενών, κυρίως στην Ευρώπη.⁴⁴

Είναι γνωστό ότι το dabigatran αναστέλλει τη θρομβίνη, καθώς και την επαγόμενη από τη θρομβίνη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η τροφή καθυστερεί την απορρόφησή του, ενώ η χορήγηση αντιόξινων παραγόντων την ελαττώνει. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα παρατηρείται περίπου σε 2 ώρες μετά τη λήψη του, παρέχοντας ταχεία έναρξη αντιπηκτικής δράσης. Ο χρόνος ημιζωής του είναι 14-17 ώρες, γεγονός που επιτρέπει την εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Χορηγείται ως προφάρμακο (dabigatran etexilate), το οποίο μεταβολίζεται στη δραστική μορφή, dabigatran. Απεκκρίνεται αναλλοίωτο σε ποσοστό 20% από τα κόπρανα και 80% από τους νεφρούς, γι' αυτό και επί νεφρικής ανεπάρκειας απαιτείται μείωση της δόσης. Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg δύο φορές ημερησίως, με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, σε αρκετές χώρες της Ευρώπης συνιστάται η μειωμένη δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως, ιδιαίτερα σε ορισμένες ομάδες ασθενών όπως εκείνοι με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min), εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη ή οι ηλικιωμένοι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (πίν. 7).^{38,44} Η δόση αυτή δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ, ενώ στην Ελλάδα κυκλοφορεί προς το παρόν το σκεύασμα των 110 mg. Στην Ευρώπη το dabigatran αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση <30 mL/min), σε ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία, ή αν ο ασθενής βρίσκεται ταυτόχρονα σε αγωγή με αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), όπως η κετοκοναζόλη, η κυκλοσπορίνη, η ιτρακοναζόλη και το tacrolimus. Στις ΗΠΑ, η δόση των 75 mg δύο φορές ημερησίως έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min, ενώ μπορεί να επιλεγεί και για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν δρονεδαρόνη ή κετοκοναζόλη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με dabigatran, σε όλους τους ασθενείς πρέπει να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία και να υπολογίζεται η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault.^{44,45} Αυτό αντιπροσωπεύ-

Πίνακας 7. Μείζονες παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία

- Ενεργό πεπτικό έλκος
- Αιμορραγικό επεισόδιο εντός των προηγούμενων 3 μηνών
- Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <50×10⁹/L)
- Ηλικία >85 ετών
- Αυξημένο INR (>1,5)
- Νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min
- Νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή μονάδα εμφραγμάτων

ει μια προφανή αλλαγή στην κλινική πρακτική, δεδομένου ότι όταν οι ασθενείς αρχίζουν θεραπεία με αντιβιταμίνες K συνήθως πραγματοποιείται μόνο INR. Επιπλέον οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για συμπτώματα αιμορραγίας. Αυτό επιβάλλεται κυρίως σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για τη χρήση του dabigatran, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα αυτοί που έχουν χαμηλό βάρος σώματος, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνουν ταυτόχρονα πολλά φάρμακα.^{41,42,44,46} Κατά τη διάρκεια θεραπείας, θα πρέπει να επανελέγχεται περιοδικά η κάθαρση κρεατινίνης, καθώς και επί καταστάσεων που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως η υποογκαιμία, η αφυδάτωση, και η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.

Επιπλέον, πριν από την έγκριση του φαρμάκου για τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και μετά την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών φάσης III RE-MODEL,⁴⁷ RE-NOVATE,⁴⁸ RE-MOBILIZE,⁴⁹ τον Απρίλιο 2008 ο EMA είχε επιτρέψει την έγκριση του φαρμάκου ως θρομβοπροφύλαξη σε αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος σε δόση 220 mg άπαξ ημερησίως για 35 και 14 μέρες, αντίστοιχα, ενώ την πρώτη χειρουργική ημέρα χορηγούνται 110 mg. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30–50 mL/min η δόση τροποποιείται σε 150 mg και 75 mg, αντίστοιχα, ενώ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας το δοσολογικό αυτό σχήμα προτείνεται και για τους ασθενείς άνω των 75 ετών, καθώς και για αυτούς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη.⁵⁰

Το έτερο νέο αντιπηκτικό που χορηγείται *per os* και κυκλοφορεί στην Ελλάδα είναι το rivaroxaban, το οποίο έχει πολύ ισχυρή συγγένεια με τον παράγοντα Xa τον οποίο αναστέλλει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, παρατείνοντας τον χρόνο προθρομβίνης (PT) και τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT).³⁸ Η παρατηρούμενη παράταση του PT αντιστοιχεί με τη συγκέντρωση του rivaroxaban στο πλάσμα, άρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εργαστηριακή παρακολούθηση όταν κριθεί αναγκαίο.^{38,41} Δεν ασκεί άμεση δράση στα αιμοπε-

τάλια και στη συσσώρευσή τους. Απορροφάται ταχύτατα από το πεπτικό και συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό πάνω από 90%. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα παρατηρείται 2–4 ώρες από τη λήψη του, ανεξαρτήτως της δόσης χορήγησης, ενώ η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση. Ομοίως, η μέγιστη αναστολή της δραστηριότητας του Xa επιτυγχάνεται 1–4 ώρες από τη χορήγησή του, ενώ η δράση του διατηρείται έως και 24 ώρες μετά.^{41,51} Περίπου το ήμισυ της χορηγούμενης δόσης μεταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ οι μεταβολίτες αλλά και το υπόλοιπο αυτούσιο φάρμακο απεκκρίνονται από τους νεφρούς σε ποσοστό περίπου 66%. Το υπόλοιπο αποβάλλεται μέσω χολής-κοπράνων από το γαστρεντερικό. Ο χρόνος ημιζωής του υπολογίζεται 5–9 ώρες, ενώ στους ηλικιωμένους ασθενείς εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης είναι περίπου 12–13 ώρες. Επειδή το rivaroxaban μεταβολίζεται και μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4, μπορεί να αυξηθεί η αντιπηκτική του δράση όταν συγχορηγείται με κετοконаζόλη, μακρολίδες ή αναστολείς πρωτεασών (ισχυροί αναστολείς του CYP3A4). Επιπλέον, επειδή αποτελεί υπόστρωμα και για την P-gp, η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp, όπως η κετοναζόλη και η ριτοναβίρη (ritonavir), αντενδείκνυται γιατί αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Αντίθετα η φαρμακοκινητική του δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση ασπιρίνης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, H2-αναστολέων και αντιόξινων, δηλαδή των πλέον συχνά χορηγούμενων φαρμάκων. Η λήψη τροφής και το είδος αυτής, ομοίως, δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του.^{39,51}

Το rivaroxaban έχει λάβει ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη μετά αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως από τον EMA τον Οκτώβριο του 2008 και από το FDA τον Ιούλιο 2011, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών RECORD1-4.^{52–55} Ακόμη έλαβε έγκριση από τον EMA για τη θεραπεία της ΦΘΝ στην οξεία φάση και στη μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη σε δόση 15 mg δύο φορές την ημέρα για τρεις εβδομάδες και ακολούθως σε 20 mg άπαξ ημερησίως για 6–12

μήνες, καθώς και για την πρόληψη των ΑΕΕ και άλλων εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Αναφορικά με την κολπική μαρμαρυγή, το φάρμακο αξιολογήθηκε στη μελέτη φάσης III ROCKET-AF-trial,⁵⁶ στην οποία συμπεριελήφθησαν 14.264 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες και έλαβαν βαρφαρίνη ή rivaroxaban 20 mg άπαξ ημερησίως. Από την ανάλυση των δεδομένων της συγκεκριμένης μελέτης φάνηκε ότι το rivaroxaban είναι εξίσου ασφαλές με τη βαρφαρίνη στο σύνολο των αιμορραγικών επιπλοκών και ασφαλέστερο στις ενδοεγκεφαλικές και θανατηφόρες αιμορραγίες, ενώ δεν αναδεικνύεται κατώτερο (non inferior) της βαρφαρίνης, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 30–80 mL/min) ενώ πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15–29 mL/min). Η χρήση του rivaroxaban δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min. Επιπλέον, στη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη MAGELLAN⁵⁷ που δημοσιεύθηκε πολύ πρόσφατα, συγκρίθηκε η χορήγηση 10 mg rivaroxaban άπαξ ημερησίως για 35±4 ημέρες σε σχέση με τη χορήγηση ενοξαπαρίνης 40mg άπαξ ημερησίως για 10±4 ημέρες, σε παθολογικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 8101 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 71 έτη, ενώ στους παράγοντες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΝ ήταν και η ηλικία ≥75 ετών. Τέλος, σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, το rivaroxaban δεν αποδείχθηκε κατώτερο της ενοξαπαρίνης στη θρομβοπροφύλαξη κανονικής διάρκειας (10±4 ημέρες), ενώ στη θρομβοπροφύλαξη διάρκειας 35±4 ημερών μειώνει τον κίνδυνο ΦΘΝ και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγιών.

Ωστόσο σε σχέση με τους ηλικιωμένους ασθενείς δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες. Σε πολύ πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νέους άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18–45 ετών, καθώς και ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών, δεν φάνη-

κε να υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του rivaroxaban μετά από τη χορήγηση μιας δόσης 10 mg.⁵⁸ Επιπλέον, τυχαιοποιημένη μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (J-ROCKET-AF) που περιελάμβανε 1280 ασθενείς έδειξε ότι το rivaroxaban σε δόση 15 mg άπαξ ημερησίως δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης, ενώ είχε παρόμοιες έως λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές.⁵⁹ Τέλος, σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μοντέλο προσομοίωσης, δείχθηκε ότι η δόση των 15 mg του rivaroxaban σε Ιάπωνες ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, είχε παρόμοια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική με τη δόση των 20 mg στους Καυκάσιους.⁶⁰ Το γεγονός αυτό υποστηρίζει τα αποτελέσματα της μελέτης J-ROCKET-AF και υποδηλώνει, ενδεχομένως, ότι η πρακτική αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με παράγοντες αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία.

5. Επίλογος

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει συντελεστεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες στην εφαρμογή της θρομβοπροφύλαξης, σημαντικό ποσοστό νοσηλευόμενων υπερηλικών ασθενών παραμένει χωρίς θρομβοπροφύλαξη, κυρίως λόγω του κινδύνου της αιμορραγίας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΝ και ως εκ τούτου η ανάπτυξη βέλτιστων στρατηγικών θρομβοπροφύλαξης πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στον πληθυσμό αυτόν. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και του κινδύνου των μεθόδων θρομβοπροφύλαξης, συμπεριλαμβανομένων και των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων, για τους ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς. Εν αναμονή των μελετών αυτών, και παρά την ύπαρξη ορισμένων περιορισμών, τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν μια καλή σχέση οφέλους-κινδύνου των διαφόρων μεθόδων θρομβοπροφύλαξης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Παρόλ' αυτά στην πράξη, η ισορροπία μεταξύ αναμενόμενου οφέλους και των κινδύνων της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να αξι-

ολογείται εξατομικευμένα για κάθε ηλικιωμένο ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τον ειδικό κίνδυνο ΦΘΝ σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς και τον κίνδυνο της αιμορραγίας ο οποίος μπορεί να έχει υποεκτιμηθεί στις διάφορες κλινικές μελέτες. Τα μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου για ΦΘΝ που έχουν αναπτυχθεί για τους παθολογικούς ασθενείς, αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για τη βελτίωση της χρήσης της θρομβοπροφύλαξης και στους ηλικιωμένους, τα οποία ωστόσο θα πρέπει να αξιολογηθούν ειδικά στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Η εφαρμογή μηχανικών μέ-

σων θρομβοπροφύλαξης και η γρήγορη κινητοποίηση πρέπει να εφαρμόζεται το συντομότερο δυνατόν μετά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο. Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι δυναμική και να τροποποιείται ανάλογα με τη μεταβολή των παραγόντων για αιμορραγία και θρόμβωση. Τέλος, για την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών θρομβοπροφύλαξης με γενικευμένη ισχύ στους ηλικιωμένους ασθενείς, τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όσο και εκτός νοσοκομείου, απαιτούνται μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007, 5:692–699
2. Ho KM, Litton E. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized elderly patients: Time to consider a ‘MUST’ strategy. *J Geriatr Cardiol* 2011, 8:114–120
3. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med* 2010, 38:S495–501
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007, 98:756–764
5. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost* 2010, 8:2105–2112
6. Ageno W, Agnelli G, Imberti D et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: results of the master registry. *Blood Coagul Fibrinol* 2008, 19:663–667
7. Olsen H, Lünne T. Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol* 1998, 275:H878–886
8. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2009, 301:1790–1797
9. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004, 40:650–659
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001, 86:452–463
11. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002, 162:1245–1248
12. Rockwood K, Fox RA, Stolee P et al. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 1994, 150:489–495
13. Folsom AR, Boland LL, Cushman M et al. Frailty and risk of venous thromboembolism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007, 62:79–82
14. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Deep-vein thrombosis in the elderly. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008, 14:393–398
15. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008, 371:387–394
16. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010, 8:2450–2457
17. Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood* 2012, 120:1562–1569
18. Steele N, Dodenhoff RM, Ward AJ, Morse MH. Thromboprophylaxis in pelvic and acetabular trauma surgery. The role of early treatment with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Br* 2005, 87:209–212
19. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma* 2007, 62:557–562
20. Nendaz MR, Chopard P, Lovis C et al. Adequacy of venous thromboprophylaxis in acutely ill medical patients (IMPART): multisite comparison of different clinical decision support systems. *J Thromb Haemost* 2010, 8:1230–1234
21. Goldhaber SZ. Eradication of hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010, 104:1089–1092
22. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical

- patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011, 139:69–79
23. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D et al. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost* 2006, 4:2367–2372
 24. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2011, 68:571–581
 25. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl):195S–226S
 26. Tincani E, Crowther MA, Turrini F, Prisco D. Prevention and treatment of venous thromboembolism in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2007, 2:237–246
 27. Selby R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:286–292
 28. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006, 91:1046–1051
 29. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006, 332:325–329
 30. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999, 341:793–800
 31. Sherman DG, Albers GW, Bladin C et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomized comparison. *Lancet* 2007, 369:1347–1355
 32. Rodríguez-Mapas L, Gómez-Huelgas R, Veiga-Fernández F et al. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study. *Clin Drug Investig* 2010, 30:337–345
 33. Mismetti P, Samama CM, Rosencher N et al. Venous thromboembolism prevention with fondaparinux 1.5 mg in renally impaired patients undergoing major orthopaedic surgery. A real-world, prospective, multicentre, cohort study. *Thromb Haemost* 2012, 107:1151–1160
 34. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003, 101:2955–2959
 35. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005, 106:3049–3054
 36. Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141 (Suppl 2):495S–530S
 37. Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI et al. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: a 30-month, 16-patient case series. *J Thromb Haemost* 2011, 9:2389–2396
 38. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):44S–88S
 39. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010, 121:1523–1532
 40. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010, 115:15–20
 41. DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol* 2011, 86:586–590
 42. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49:761–772
 43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361:1139–1151
 44. Huisman MV, Lip GY, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012, 107:838–847
 45. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16:31–41
 46. Legrand M, Mateo J, Aribaud A et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011, 171:1285–1286
 47. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007, 11:2178–85
 48. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007, 370:949–56. *Erratum in: Lancet*. 2007, 370:2004
 49. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009, 24:1–9

50. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Πρόληψη της Φλεβικής Θρόμβωσης στην Ορθοπαιδική. Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας. Αθήνα 2009
 51. Turpie A. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vascr Biol* 2007, 27:1238–1247
 52. Eriksson B, Borris L, Friedman R et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008, 358:2765–2775
 53. Kakkar A, Brenner B, Dahl O et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *Lancet* 2008, 372:29–37
 54. Lassen M, Ageno W, Borris L et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008, 358:2776–2786
 55. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009, 373:1673–1680
 56. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:883–891
 57. Cohen AT, Spiro TE, Bóller HR et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013, 368:513–523
 58. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2013, 53:249–255
 59. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation-the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012, 76:2104–2111
 60. Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K et al. Model-based Dose Selection for Phase III Rivaroxaban Study in Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013, 28:59–70
-

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του κλινικού υπερθυρεοειδισμού

Κ. Ντάλλες,¹ Ι. Κώστογλου-Αθανασίου²

¹Ιατρική Φυσική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού που οφείλεται στη νόσο Graves, την τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, το τοξικό αδένωμα και τις θυρεοειδίτιδες περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων, ραδιενεργού ιωδίου και εγχείρηση. Στη νόσο Graves στην Ευρώπη και Ιαπωνία προτιμάται η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων ή εγχείρηση, ενώ στις ΗΠΑ το ραδιενεργό ιώδιο. Και οι τρεις τρόποι θεραπείας μακροπρόθεσμα έχουν την ίδια επίδραση στην ποιότητα ζωής. Στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα υπάρχει ομοφωνία ότι η θεραπεία εκλογής είναι η εγχείρηση. Αρχικά χορηγούνται φάρμακα σε όλες τις περιπτώσεις μέχρις ότου ο ασθενής γίνει ευθυρεοειδικός. Μετά αποφασίζεται η οριστική θεραπεία. Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια είναι εκδήλωση της νόσου Graves. Η αντιμετώπιση είναι δυσχερής, καθώς μπορεί να είναι ανθεκτική στη θεραπεία. Στην ελαφρά θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια χορηγούνται μόνο τοπικά μέσα (αλοιφές, κολλύρια κ.λπ.). Στη μέτρια προς σοβαρή χορηγούνται κορτικοστεροειδή ενδοφλεβίως (καλύτερα αποτελέσματα) ή από του στόματος. Όταν η νόσος είναι ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή συνιστάται ακτινοβολία του οφθαλμού ή διορθωτικές επεμβάσεις του κόγχου ή/και των βλεφάρων. Στην επαπειλούσα την όραση για την οπτική νευροπάθεια απαιτείται άμεση iv χορήγηση γλυκοκορ-

Current therapeutic management of clinical hyperthyroidism

K. Ntalles,¹ I. Kostoglou-Athanassiou²

¹Department of Medical Physics, Medical School, University of Athens, ²Department of Endocrinology, General Hospital of Athens, “Korgialenio Benakio”, Red Cross Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The therapeutic management of clinical hyperthyroidism which is due to Graves' disease, toxic multinodular goiter, toxic adenoma and thyroiditis includes the administration of drugs, radioactive iodine and surgery. In Graves' disease, either the administration of drugs or surgery is preferred in Europe and Japan while in USA that of radioactive iodine. All therapeutic modalities have the same long term effect on quality of life. In toxic multinodular goiter and toxic adenoma consensus exists that surgery is the therapy of choice. Initially antithyroid drugs are administered in all cases until euthyroidism is achieved. Thereafter, the decision for the preferred therapeutic method for permanent cure is made. Thyroid ophthalmopathy is a manifestation of Graves' disease. Its management is the cause of many problems and therapeutic dilemmas as it may be resistant to therapy. In mild thyroid ophthalmopathy only local measures (ointments, eye drops) are applied. In moderate to severe thyroid ophthalmopathy glucocorticoids are administered either intravenously (best results) or orally. In resistant to corticosteroids disease, either irradiation of the orbit or corrective surgery of the orbit and/or the eyelids, are performed. In the sight-threatening ophthalmopathy for optic neuropathy, immediate treatment with high-dose iv glucocorticoids and subsequent orbital decompression is warranted. Recently, in the management of thyroid ophthalmopathy rituximab and selenium ap-

τικοειδών σε μεγάλες δόσεις και στη συνέχεια αποσυμπίεση του κόγχου. Πρόσφατες μελέτες με χορήγηση ριτουξιμάμπης ή σεληνίου έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη σοβαρή ή στην ελαφρά οφθαλμοπάθεια, αντίστοιχα.

Λέξεις ευρετηρίου: Υπερθυρεοειδισμός, αντιθυρεοειδικά δισκία, ραδιενεργό ιώδιο, εγχείρηση, θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια.

Αλληλογραφία: I. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

pear to have encouraging results for severe or mild disease, respectively.

Key words: Hyperthyroidism, antithyroid drugs, radioactive iodine, surgery, thyroid ophthalmopathy.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Ο υπερθυρεοειδισμός διακρίνεται σε κλινικό και υποκλινικό. Στον κλινικό η TSH είναι ανεσταλμένη και είναι υψηλή η ελεύθερη T₃ (FT₃) και η ελεύθερη T₄ (FT₄) ή μόνο η FT₃, ενώ στον υποκλινικό είναι ανεσταλμένη μόνο η TSH. Θα περιγραφεί ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός, στον οποίο η θεραπεία αποσκοπεί στην επίτευξη ευθυρεοειδισμού με την αποκατάσταση της λειτουργίας του άξονα υποφύσεως-θυρεοειδούς. Η θεραπεία στοχεύει στην ελάττωση της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών ή της έκκρισής τους ή την ελάττωση του θυρεοειδικού ιστού και πραγματοποιείται με φάρμακα, με τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ή με εγχείρηση. Δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία στο ποια από τις μεθόδους αυτές είναι η καλύτερη στην αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού.

Η πρώτη θεραπευτική επιλογή είναι τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, οι θειοναμίδες, που πρωτοεισήχθησαν το 1943 από τον Ashwood.¹ Ασκούν πολλαπλές επιδράσεις στη σύνθεση και την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών με αποτέλεσμα την υποχώρηση των εκδηλώσεων της νόσου. Συγχρόνηση β-αναστολέων, όπου κρίνεται απαραίτητο, βοηθά στην αντιμετώπιση του αυξημένου αδρενεργικού τόνου που ευθύνεται για πολλά από τα συμπτώματα που συνοδεύουν τον υπερθυρεοειδισμό. Το ανόργανο ιώδιο ή άλλοι αντιθυρεοειδικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη θεραπεία σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις.

Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1942 από τους Hertz & Roberts²

σε 10 ασθενείς με νόσο Graves και την ίδια περίοδο από τους Hamilton & Laurence³ σε 3 ασθενείς. Έκτοτε χρησιμοποιείται για την καταστροφή του θυρεοειδούς στη νόσο Graves, κυρίως όταν υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων και σε επιμονή ή υποτροπή του υπερθυρεοειδισμού. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται, ανάλογα με την περίπτωση, στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα.

Η εγχείρηση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην πολυοζώδη τοξική βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα. Στην πρώτη, απόλυτη ένδειξη αποτελεί η μεγάλη πίεση ή απόφραξη από τη βρογχοκήλη, η βεβαιότητα ή υπόνοια κακοήθειας από την κυτταρολογική εξέταση με λεπτή βελόνα (FNA), η αδυναμία χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου κ.λπ.

Οι απόψεις που αναφέρονται ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού συνέχεια μεταβάλλονται με την προσθήκη νέων δεδομένων. Για τον λόγο αυτόν, προτείνονται κατά διαστήματα αλγόριθμοι και κατευθυντήριες γραμμές από επιστημονικές εταιρείες. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται μια γενική αναφορά στη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού που οφείλεται στη νόσο Graves, την τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, το τοξικό αδένωμα και τις θυρεοειδίτιδες με ό,τι νεότερο υπάρχει στη βιβλιογραφία. Η θεραπεία της σπάνιας αλλά σοβαρής μορφής του υπερθυρεοειδισμού, της θυρεοτοξικής κρίσης και της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας, που παρατηρείται συχνά στη νόσο Graves και δημιουργεί πολύ σημαντικά προβλήματα σε αρκετές περι-

πτώσεις θα αναφερθεί χωριστά, επειδή η κλινική πορεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας μπορεί να είναι ανεξάρτητη από αυτή του υπερθυρεοειδισμού και τα θεραπευτικά προβλήματα είναι πολλά και ποικίλα.

2. Θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού

Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού που οφείλεται στη νόσο Graves, την τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, το τοξικό αδένωμα και τις θυρεοειδίτιδες περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων, ραδιενεργού ιωδίου και εγχείρηση. Στη νόσο Graves στην Ευρώπη και Ιαπωνία προτιμάται η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων ή εγχείρηση, ενώ στις ΗΠΑ το ραδιενεργό ιώδιο.⁴ Και οι τρεις τρόποι θεραπείας μακροπρόθεσμα έχουν την ίδια επίδραση στην ποιότητα ζωής.⁵ Στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα υπάρχει ομοφωνία ότι η θεραπεία εκλογής είναι η εγχείρηση.

2.1. Φαρμακευτική θεραπεία

Τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού είναι οι θειοναμίδες και πολύ σπάνια, σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις, το ανόργανο ιώδιο ή άλλοι αντιθυρεοειδικοί παράγοντες (πίν. 1).

2.1.1. Θειοναμίδες. Οι θειοναμίδες χρησιμοποιούνται αρχικά σε όλες τις περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού προκειμένου να επιτευχθεί ευθυρεοειδισμός και στη συνέχεια να αποφασισθεί ο τρόπος οριστικής αντιμετώπισης της νόσου. Υπάρχουν δύο κατηγορίες θειοναμιδών οι οποίες περιλαμβάνουν τις ιμιδαζόλης, καρβιμαζόλη με το παράγωγό της μεθιμαζόλη και το παράγωγο της θειουρίας την προπυλθειουρακίλη (PTU). Οι θειοναμίδες αναστέλλουν τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών αναστέλλοντας τη θυρεοειδική υπεροξειδάση,

η οποία προκαλεί την οργανοποίηση του ιωδίου, τη σύζευξη των τυροσινών με το ιώδιο και κατόπιν τη σύζευξη των τυροσινών για τον σχηματισμό της T_3 και T_4 . Η PTU έχει επίσης και εξωθυρεοειδική δράση αναστέλλοντας τη μετατροπή της T_4 σε T_3 στους περιφερικούς ιστούς διαμέσου αναστολής της αποϊωδίνησης.⁶ Η χορήγηση των θειοναμιδών επιφέρει γρήγορα ευθυρεοειδισμό. Χρησιμοποιούνται σε όλες τις μορφές υπερθυρεοειδισμού, εκτός από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης που χορηγείται η PTU. Στην Ευρώπη κυκλοφορούν και οι τρεις μορφές των θειοναμιδών (μεθιμαζόλη, καρβιμαζόλη και PTU), ενώ στις ΗΠΑ κυκλοφορούν μόνο δύο (μεθιμαζόλη και PTU).

Στη νόσο Graves η συνήθης δόση της μεθιμαζόλης και καρβιμαζόλης κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 10 mg με 20 mg και της PTU 300 mg την ημέρα. Κλινική και βιοχημική βελτίωση συνήθως εμφανίζεται μετά από 2 εβδομάδες και σε λίγες περιπτώσεις μετά από 4 με 6 εβδομάδες. Αρκετοί ασθενείς στο χρονικό αυτό διάστημα παρουσιάζουν φυσιολογική FT_3 και FT_4 που επιτρέπει ελάττωση της δόσεως κατά 30–50%. Μερικές φορές με τα φάρμακα αυτά χορηγείται και θυροξίνη για να μη δημιουργηθεί υποθυρεοειδισμός, οπότε όμως απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις αντιθυρεοειδικών. Αυτό γενικά δεν συνιστάται γιατί με τις μεγαλύτερες δόσεις αυξάνει η συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών.^{7,8} Συγχορήγηση β-αναστολέων, στην αρχή της θεραπείας και για περιορισμένο χρονικό διάστημα, με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, όπου κρίνεται απαραίτητο, σε δόσεις 40–80 mg ελαττώνει τον αυξημένο αδρενεργικό τόνο που ευθύνεται για πολλά από τα συμπτώματά του υπερθυρεοειδισμού. Η TSH μπορεί να παραμένει χαμηλή για αρκετούς μήνες ακόμα και εάν η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών είναι φυσιολογική. Η θεραπεία συνήθως διαρκεί 1 με 2 χρόνια και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να συνεχισθεί εάν υπάρχει αντένδειξη στους άλλους ριζικούς τρόπους θεραπείας (θυρεοειδεκτομή ή θεραπευτικό ιώδιο) ή εάν ο ασθενής προτιμά τη θεραπεία με αντιθυρεοειδικά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για τη μεθιμαζόλη και την καρβιμαζόλη είναι 6 με 8 ώρες και για την PTU 1 με 2 ώρες και για τον λόγο αυτόν η PTU πρέπει να χορηγείται σε 2 έως 3 διηρημένες δόσεις την ημέρα, ενώ οι άλλες θειοναμίδες σε

Πίνακας 1. Θεραπεία του κλινικού υπερθυρεοειδισμού

1. Φαρμακευτική
 - α. Θειοναμίδες
 - Μεθιμαζόλη, Καρβιμαζόλη, Προπυλθειουρακίλη
 - β. Ανόργανο ιώδιο (προσωρινά)
 - γ. Άλλοι αντιθυρεοειδικοί παράγοντες
2. Χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου
3. Χειρουργική

υψηλές δόσεις (20–30 mg) σε 2 δόσεις και σε χαμηλές σε 1 δόση. Προς αποφυγή του συνδρόμου της εμβρουσπάθειας από τις άλλες θειοναμίδες, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης χορηγείται η PTU.

Στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα χρειάζονται μικρότερες δόσεις αντιθυρεοειδικών και η θεραπεία δεν διακόπτεται εάν δεν αποφασισθεί άλλος τρόπος θεραπείας. Στις θυρεοειδίτιδες που μπορεί να κάνουν και υπερθυρεοειδισμό περιλαμβάνονται η υποξεία, η σιωπηλή και η μετά τον τοκετό. Στις καταστάσεις αυτές, που οφείλονται σε απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή λόγω της φλεγμονής και όχι σε υπερλειτουργία του αδένου, ο υπερθυρεοειδισμός είναι ελαφρός και παροδικός. Για τον λόγο αυτόν δεν χορηγείται θεραπεία με θειοναμίδες, αλλά μόνο β-αναστολείς όπου κρίνεται απαραίτητο.

Η παρακολούθηση γίνεται με τη μέτρηση της FT₃ και FT₄ μετά από 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Τότε η FT₄ μπορεί να είναι φυσιολογική και η FT₃ αυξημένη και για τον λόγο αυτόν πρέπει να γίνεται μέτρηση και των δύο ορμονών. Νέα μέτρηση γίνεται μετά από 4 έως 8 εβδομάδες και όταν είναι φυσιολογικές μετά από 2 έως 3 μήνες. Επειδή η TSH μπορεί να είναι ανεσταλμένη, όπως αναφέρθηκε, για μερικούς μήνες δεν είναι καλή παράμετρος για να εκτιμάται άμεσα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η μέτρηση των διεγερτικών του θυρεοειδούς ανοσοσφαιρινών (TSI ή TRAb) πριν τη διακοπή της θεραπείας βοηθάει ώστε να διευκρινισθεί σε ποιους ασθενείς μπορεί να διακοπεί η θεραπεία και σε ποιους όχι. Παραμονή υψηλών τιμών TRAb και αυξημένης ροής αίματος με έγχρωμο Doppler στο υπερηχογράφημα μετά τη διακοπή της θεραπείας, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, δείχνουν αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της νόσου και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Υποχώρηση της νόσου φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Στις ΗΠΑ με θεραπεία 12 ως 18 μήνες παρατηρήθηκε στο 20–30% των ασθενών, ενώ στην Ευρώπη και Ιαπωνία με διάρκεια 5–6 ετών βρέθηκε στο 50–60%.^{9,10} Γενικά πάντως, εκτός από τα επίπεδα των TRAb και το υπερηχογράφημα με έγχρωμο Doppler, μικρότερα πο-

σοστά ύφεσης έχουν οι καπνίζοντες, όσοι έχουν μεγάλη βρογχοκήλη και σοβαρή νόσο από ό,τι οι μη καπνίζοντες και αυτοί που έχουν μικρή βρογχοκήλη και ήπια νόσο. Σε υποτροπή του υπερθυρεοειδισμού προτιμάται η αντιμετώπιση του ασθενούς με τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ή την εγχείρηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη θειοναμιδών παρατηρούνται σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (πίν. 2).¹¹ Οι αλλεργικές αντιδράσεις (μέχρι 5%) είναι οι πιο συχνές με την εμφάνιση εξανθήματος που μπορεί να πάρει πολλές μορφές συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης. Λιγότερο συχνές είναι οι αρθραλγίες, μυαλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοκυτταρικός ή χολοστατικός ίκτερος που σπάνια μπορεί να καταλήξει σε βαριά ηπατική βλάβη (νέκρωση) και να χρειασθεί μεταμόσχευση ήπατος, θρομβοπενία και απώλεια αίσθησης της γεύσης. Για τις αλλεργικές αντιδράσεις η χορήγηση αντιαλλεργικών μπορεί να εξαλείψει τα συμπτώματα και επιτρέπει τη συνέχιση των φαρμάκων. Διαφορετικά χορηγείται μια άλλη θειοναμίδη και εάν δεν υπάρξει αποτέλεσμα, λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης που υπάρχει μεταξύ μεθιμαζόλης, καρβιμαζόλης και PTU, διακόπτεται η θεραπεία. Τότε, προκειμένου ο ασθενής να γίνει ευθυρεοειδικός χορηγείται υπερχλωρικό κάλιο ή ανόργανο ιώδιο για οριστική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή εγχείρηση, αντίστοιχα.

Μία σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή των θειοναμιδών είναι η ακοκκιοκυτταραιμία που συνήθως συμβαίνει τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Παρατηρείται σε ποσοστό 0,1% έως 0,8% ανάλογα με τη χρήση των αντιθυρεοειδικών και συνοδεύεται από πυρετό και πόνο στον λαιμό. Στις περιπτώσεις αυτές διακόπτεται αμέσως η χορήγηση των φαρμάκων. Η συχνή μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν εξασφαλίζει την αποφυγή της πάθησης αυτής γιατί μπορεί να εμφανισθεί αιφνι-

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με αντιθυρεοειδικά φάρμακα (%)

Φάρμακο	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
	Σύνολο	Ακοκκιοκυτταραιμία
Μεθιμαζόλη	7,1	0,1
Καρβιμαζόλη	1,9	0,8
Προπυλθειουρακίλη	3,3	0,4

διαστικά σε μία ή δύο ημέρες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν τα ουδετερόφιλα ελαττωθούν κάτω από 1500 κύτταρα ανά cm^3 το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Εάν συμβεί ακοκκιοκυτταραιμία χορηγείται σχετική θεραπεία. Πριν την έναρξη της θεραπείας σκόπιμη είναι η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετεροφίλων για το ενδεχόμενο ελάττωσής τους που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην παρακολούθηση. Επίσης, πρέπει να γίνεται ηπατικός έλεγχος με μέτρηση των τρανσαμινασών που μπορεί να είναι αυξημένες λόγω του υπερθυρεοειδισμού και εάν είναι περισσότερο από 5 φορές άνω των φυσιολογικών ορίων αντενδείκνυται η έναρξη της θεραπείας με αντιθυρεοειδικά. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται αρχικά άλλοι αντιθυρεοειδικοί παράγοντες.

2.1.2. Ιώδιο. Το ανόργανο ιώδιο σε συνδυασμό με β-αναστολείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην οξεία αντιμετώπιση πολύ σοβαρού υπερθυρεοειδισμού, στην πραγματική ή επαπειλούμενη θυρεοτοξική κρίση και στην επείγουσα εγχείρηση του θυρεοειδούς. Το ιώδιο ελαττώνει τη μεταφορά του ιωδίου, την οργανοποίησή του και την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή. Η δόση για έλεγχο του υπερθυρεοειδισμού είναι 6 mg ιωδίου την ημέρα που αντιστοιχεί σε μία σταγόνα (50 mg) κορεσμένου διαλύματος ιωδιούχου καλίου ή μία σταγόνα (8 mg) διαλύματος Lugol. Η δόση, όμως, αυτή είναι πολύ μικρότερη από τη συνήθως χορηγούμενη των 5 με 7 σταγόνων, τρεις φορές την ημέρα. Στην αρχή μπορεί να παρουσιασθεί αναστολή της οργανικής σύζευξης του ιωδίου που αναφέρεται ως φαινόμενο Wolff-Chaikoff. Το φαινόμενο αυτό είναι παροδικό, διαρκεί 24 έως 48 ώρες με ελάττωση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα και μετά γίνεται επανάληψη της οργανοποίησης σε 1 με 2 εβδομάδες μέσω του φαινομένου της διαφυγής. Ο μεγαλύτερος περιορισμός του ιωδίου ως αντιθυρεοειδική θεραπεία είναι το φαινόμενο της διαφυγής. Όταν χορηγείται από μόνο του οι συγκεντρώσεις της T_3 και T_4 συνήθως ελαττώνονται 50% με 75% φθάνοντας στα κατώτερα όρια σε 2 έως 3 εβδομάδες και μετά αυξάνονται.¹² Για τον λόγο αυτόν, το ιώδιο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του. Λόγω του φαινομένου της διαφυγής και μετά την υποχώρηση του Wolff-Chaikoff

είναι απαραίτητη η συγχορήγηση θειοναμιδών. Σημειώνεται ακόμα ότι η χορήγηση ανόργανου ιωδίου είναι σκόπιμη και ως προετοιμασία προγραμματισμένης θυρεοειδεκτομής στον υπερθυρεοειδισμό, επειδή μειώνει την αιμάτωση του αδένου.

2.1.3. Άλλοι αντιθυρεοειδικοί παράγοντες. Στους άλλους αντιθυρεοειδικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού περιλαμβάνονται το υπερχλωρικό κάλιο, το λίθιο, η δεξαμεθαζόνη, η χολεστυραμίνη και οι β-αναστολείς.

Το υπερχλωρικό κάλιο αναστέλλει τη μεταφορά του ιωδίου, μπορεί να συγχορηγηθεί με θειοναμίδες στη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού τύπου Ι από αμιωδαρόνη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ασθενών στους οποίους αντενδείκνυται η θεραπεία με θειοναμίδες. Δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω ενδεχόμενης τοξικότητας (απλαστική αναιμία) και επειδή απαιτείται η λήψη πολλών δόσεων την ημέρα.

Το λίθιο ελαττώνει απευθείας την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και αναστέλλει τη σύζευξη των καταλοίπων της ιωδοτυροσίνης που σχηματίζουν τις T_3 και T_4 .¹³ Χρησιμοποιείται παροδικά για έλεγχο του υπερθυρεοειδισμού όταν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τις θειοναμίδες. Η δράση υποχωρεί συχνά με την πάροδο του χρόνου. Χορηγείται σε δόσεις 300 mg με 450 mg κάθε 8 ώρες και για την αποφυγή τοξικότητας τα επίπεδά του στον ορό πρέπει να είναι κάτω από 1 mEq/L.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγούμενη σε δόση 2 mg κάθε 6 ώρες αναστέλλει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και την περιφερική μετατροπή της T_4 σε T_3 και ακόμα έχει ανοσοκατασταλτική δράση.¹⁴ Χορήγηση θειοναμιδής με κορεσμένο διάλυμα ιωδιούχου καλίου και δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με σοβαρό υπερθυρεοειδισμό ελαττώνει πολύ γρήγορα τη συγκέντρωση της T_3 στον ορό, συχνά στα φυσιολογικά όρια σε 24 με 48 ώρες.

Η χολεστυραμίνη ελαττώνει την απορρόφηση των θυρεοειδικών ορμονών από την εντεροηπατική κυκλοφορία λόγω σύζευξης με τις ορμόνες αυτές στο έντερο. Χορηγείται από του στόματος σε δόσεις 4 g τέσσερις φορές την ημέρα σε συνδυασμό με θειοναμίδες. Ελαττώνει πολύ πιο

γρήγορα τις θυρεοειδικές ορμόνες από ό,τι μόνο η χορήγηση θειοναμιδών.

Οι β-αναστολείς αναστέλλουν την απάντηση στις κατεχολαμίνες στο επίπεδο των υποδοχέων και αναστέλλουν τη μετατροπή της T_4 σε T_3 . Βελτιώνουν ορισμένες από τις εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού και χρησιμοποιούνται συχνά ως συμπληρωματική θεραπεία με τη χορήγηση θειοναμιδών. Η χρήση τους είναι απαραίτητη σε βαριά μορφή ή σε θυρεοτοξική κρίση. Χρησιμοποιείται περισσότερο η προπρανολόλη επειδή είναι σχετικά ελεύθερη παρενεργειών σε δόσεις 20 mg με 80 mg κάθε 8 ώρες. Αντένδειξη χορήγησης β-αναστολέων υπάρχει σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

2.2. Ραδιενεργό ιώδιο

Το ραδιενεργό ιώδιο χρησιμοποιείται για την καταστροφή του θυρεοειδούς κυρίως στη νόσο Graves και λιγότερο στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα. Η σοβαρότερη μακροχρόνια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο υποθυρεοειδισμός και βραχυχρόνια η θυρεοειδίτιδα από ακτινοβολία που παρουσιάζεται ως ευαισθησία στην πρόσθια τραχηλική χώρα, καθώς επίσης η γαστρίτιδα και η σιελαδενίτιδα.

Για τη λήψη του ραδιενεργού ιωδίου ο ασθενής πρέπει πρώτα να γίνει ευθυρεοειδικός με τη λήψη θειοναμιδών, η χορήγηση των οποίων διακόπτεται 3 έως 5 ημέρες πριν. Εκ νέου, μπορεί να χορηγηθούν 3 έως 7 μέρες μετά το ιώδιο για χρονικό διάστημα συνήθως 4 έως 6 εβδομάδων μέχρις ότου η θυρεοειδική λειτουργία γίνει φυσιολογική. Οπωσδήποτε δεν χορηγείται επί κήσης και για τον λόγο αυτόν είναι απαραίτητο να προηγηθεί δοκιμασία κήσης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Προσπάθεια για εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται από 4 έως 6 μήνες μετά τη χορήγηση του ιωδίου με την προϋπόθεση ότι η ασθενής είναι σταθερά ευθυρεοειδική. Σε θηλάζουσες γυναίκες δεν πρέπει να χορηγείται ραδιενεργό ιώδιο, για να μην υπάρξει συγκέντρωσή του στον μαστό, πριν από την παρέλευση 6 τουλάχιστον εβδομάδων από τη διακοπή του θηλασμού. Η δόση του ραδιενεργού ιωδίου που χορηγείται εξαρτάται από την πρόσληψη ιωδίου στις 24 ώρες και από το μέγεθος του θυρεοειδούς. Οι συνήθεις δόσεις είναι στη νόσο

Graves 10 mCi με 15 mCi, στην πολυοζώδη βρογχοκήλη 15 mCi και στο τοξικό αδένωμα 30 mCi.

Έλεγχος για το αποτέλεσμα της χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου γίνεται με τη μέτρηση της FT_3 και της FT_4 μετά από 1 με 2 μήνες. Η TSH μπορεί να είναι ανεσταλμένη για έναν ή περισσότερους μήνες. Όταν ο υπερθυρεοειδισμός παραμένει μετά από 6 μήνες από τη χορήγησή του μπορεί να αποφασισθεί νέα δόση ή εγχείρηση. Υποθυρεοειδισμός συνήθως συμβαίνει μετά από 2 έως 6 μήνες, αλλά μπορεί και πολύ αργότερα. Σε σπάνιες περιπτώσεις ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να είναι παροδικός με υποχώρηση σε ευθυρεοειδισμό και μετά σε υποτροπή υπερθυρεοειδισμού.¹⁵ Μετά την επίτευξη ευθυρεοειδισμού, μετρήσεις των θυρεοειδικών ορμονών γίνονται μία φορά τον χρόνο ή νωρίτερα εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς.

2.3. Εγχείρηση

Οι απόλυτες και σχετικές ενδείξεις για την εγχείρηση αντί του ραδιενεργού ιωδίου σε ασθενείς με νόσο Graves ή πολυοζώδη τοξική βρογχοκήλη και τοξικό αδένωμα φαίνονται στον πίνακα 3.

Στις απόλυτες ενδείξεις της εγχείρησης είναι η υπόνοια ή διαπίστωση καρκίνου (Ca) στην κυτταρολογική εξέταση από αναρρόφηση θυρεοειδικού ιστού με λεπτή βελόνα (FNA). Η χρήση των υπερήχων έδειξε ότι οι όζοι είναι πολύ συχνότεροι από ό,τι στην ψηλάφηση. Ακόμα, και στη νόσο Graves που εθεωρείτο ότι η βρογχοκήλη εί-

Πίνακας 3. Ενδείξεις εγχείρησης αντί ραδιενεργού ιωδίου σε ασθενείς με νόσο Graves ή τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και τοξικό αδένωμα

Απόλυτες ενδείξεις	
1. Υπόνοια Ca στην FNA	4. Κύηση ή γαλουχία
2. Συνύπαρξη υπερπαραθυρεοειδισμού	5. Σοβαρή δυσανεξία στα αντιθυρεοειδικά
3. Αδυναμία χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου	6. Μεγάλη πίεση ή απόφραξη από τη βρογχοκήλη
Σχετικές ενδείξεις	
1. Σοβαρή Graves οφθαλμοπάθεια	4. Αδυναμία παρακολούθησης του ασθενούς
2. Ανεπαρκώς ελεγχόμενη Graves και ανάγκη για οριστική θεραπεία	5. Μη ανταπόκριση στο ραδιενεργό ιώδιο
3. Γυναίκες που επιθυμούν κύηση μετά από 6-12 μήνες θεραπείας	

να διάχυτη υπάρχουν πολλές φορές όζοι, στους οποίους η συχνότητα Ca είναι 2% ή λιγότερο.¹⁶ Πριν αποφασισθεί να χορηγηθεί ραδιενεργό ιώδιο πρέπει να γίνει FNA σε όζους άνω των 10 mm ή ακόμη και κάτω των 10 mm, εάν είναι δυνατόν, όταν στο υπερηχογράφημα υπάρχουν ενδείξεις πιθανής κακοήθειας με την επιφύλαξη ότι δεν εξασφαλίζεται η διάγνωση της κακοήθειας στο 100%. Στις απόλυτες ενδείξεις υπέρ της εγχείρησης είναι ακόμα η συνύπαρξη υπερπαραθυρεοειδισμού (σπάνια), η αδυναμία χορηγήσεως ραδιενεργού ιωδίου για καταστροφή του θυρεοειδούς, οι γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν ή προγραμματίζουν σύντομα εγκυμοσύνη, η δυσανεξία στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα και όταν υπάρχουν συμπτώματα πίεσης ή υπάρχει μεγάλη βρογχοκήλη (άνω των 80 g).

Σχετικές ενδείξεις της εγχείρησης είναι η σοβαρή οφθαλμοπάθεια με την προϋπόθεση η ύπαρξη ύφεσης, στη νόσο Graves, για τον λόγο ότι υπάρχει πιθανότητα επιδείνωσης της οφθαλμοπάθειας μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Επίσης, όταν δεν μπορεί να ελεγχθεί καλά με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα η νόσος Graves, στις γυναίκες που επιθυμούν κύηση σε 6 με 12 μήνες αφού η αναμονή μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου είναι σχετικά μεγάλη και τέλος, σε ασθενείς που δεν μπορούν να παρακολουθούνται ή δεν έχουν θεραπευθεί από την αρχική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου.

Συμπερασματικά, στη νόσο Graves η αρχική θεραπεία είναι αντιθυρεοειδικά φάρμακα και σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή σε επιμονή ή υποτροπή του υπερθυρεοειδισμού η θεραπεία είναι ραδιενεργό ιώδιο ή εγχείρηση. Η θεραπεία επιλογής της τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης είναι η εγχείρηση και συνήθως το ίδιο στο τοξικό αδένωμα. Καθένας από τους τρόπους αυτούς θεραπείας έχει ενδείξεις και αντενδείξεις και πρέπει να γίνεται εξατομίκευση για να υπάρξει το καλύτερο αποτέλεσμα.

3. Θυρεοτοξική κρίση

Η θυρεοτοξική κρίση, είναι σπάνια μορφή υπερθυρεοειδισμού που προσβάλλει πολλά συστήματα και έχει αυξημένο κίνδυνο θανάτου εάν δεν διαπιστωθεί και αντιμετωπισθεί επιθετικά.¹⁷

Συμβαίνει σε ασθενείς που η χορήγηση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων δεν είναι επαρκής ή που αυτή διακόπτεται αιφνίδια. Σπάνια, συμβαίνει μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή μετά από έκθεση σε εκλυτικούς παράγοντες, όπως λοιμώξεις, εγχειρήσεις, τοκετός κ.λπ. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, πυρετό, διέγερση, παραλήρημα, ψύχωση, λήθαργο και κόμα, καθώς επίσης ναυτία, εμέτους, διάρροια και ηπατική ανεπάρκεια.

Η θεραπεία είναι πολλαπλή και περιλαμβάνει αντιθυρεοειδικά φάρμακα, β-αναστολείς, ανόργανο ιώδιο, κορτικοειδή, παρακεταμόλη και ψυχρά επιθέματα, αποκατάσταση του όγκου αίματος και αναπνευστική υποστήριξη σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Χορηγείται μεθιμαζόλη ή καρβιμαζόλη 60–80 mg την ημέρα ή PTU 200 mg κάθε 4 ώρες, Lugol 5 σταγόνες κάθε 6 ώρες ή σκιαγραφικό (ιοπρομίδη) 1 g×2 την πρώτη μέρα και 500 mg×2 για 7–10 μέρες, β-αναστολείς 60–80 mg κάθε 4 ώρες και υδροκορτιζόνη 300 mg *iv* εφάπαξ και μετά 100 mg κάθε 8 ώρες. Η θεραπεία αυτή οδηγεί πολύ γρήγορα στον έλεγχο του υπερθυρεοειδισμού και βοηθάει στα σοβαρά προβλήματα που δημιουργεί.

4. Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια

Τα τελευταία χρόνια παρά το ότι έχει γίνει πρόοδος στην αντιμετώπιση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας, εξακολουθεί να παραμένει δίλημμα ως προς το ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισής της. Είναι απαραίτητο να αντιμετωπισθεί ο υπερθυρεοειδισμός και ο ασθενής να γίνει ευθυρεοειδικός, γιατί τόσο ο υπερ- όσο και ο υπο-θυρεοειδισμός μπορεί να επιδεινώσει την οφθαλμοπάθεια.^{18,19} Αυτό επιτυγχάνεται με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ραδιενεργό ιώδιο ή θυρεοειδεκτομή. Το ραδιενεργό ιώδιο είναι το μόνο που έχει πιθανότητα να προκαλέσει επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας. Επειδή τα διάφορα θεραπευτικά μέσα μπορεί να μην έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα,¹⁹ έχει μεγάλη σημασία να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα για την αποφυγή (εάν είναι δυνατόν) της ανάπτυξης ή επιδείνωσής της. Αφορούν σε παράγοντες κινδύνου που είναι, εκτός από το ραδιενεργό ιώδιο,^{20,21} το κάπνισμα και τα πολύ υψηλά επίπεδα της T₃ (>325 ng/dL)²¹ και των

TRAb (TSI > 8,8 IU/L) πριν την έναρξη της θεραπείας.²² Εμφάνιση ή επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας σε θεραπεία με αντιθυροειδικά φάρμακα ή ραδιενεργό ιώδιο έχει βρεθεί σε ποσοστό 15% και 33%. Δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν κίνδυνο σε μια 15% με ραδιενεργό ιώδιο και 3% με αντιθυροειδικά²⁰ και σε άλλη 33% και 10% αντίστοιχα και 16% μετά από εγχείρηση.²¹ Σε άλλη όμως μελέτη δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των τριών μεθόδων θεραπείας.²³ Στις περισσότερες μελέτες η επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας με ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να οφείλεται στην αύξηση των TRAb που παρατηρήθηκε μετά από αυτή τη θεραπεία.²⁴ Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι τα αντισώματα αυτά μπορεί να συμβάλλουν απευθείας στην παθογένεια της οφθαλμοπάθειας.²⁵ Το κάπνισμα είναι ο πιο γνωστός κίνδυνος για την ανάπτυξη ή επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας.²⁶ Ο κίνδυνος αυτός βρέθηκε να είναι ανάλογος με τον αριθμό σιγαρέτων ανά ημέρα, ενώ τέως καπνιστές έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο από τους τρέχοντες.²⁷ Η συγχορήγηση κορτικοειδών με ραδιενεργό ιώδιο σε ασθενείς με ενεργό οφθαλμοπάθεια μπορεί να βοηθήσει στη μη επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας.²⁰

Οι εκδηλώσεις από τα μάτια που συνήθως είναι ήπιες χρειάζονται μόνο τοπικές παρεμβάσεις μέχρις ότου η οφθαλμοπάθεια γίνει ανενεργός. Περιλαμβάνουν τεχνητά δάκρυα ή αλοιφές σε αίσθημα κνησμού και ξένου σώματος, γυαλιά ηλίου για τη φωτοφοβία, κάλυψη των βλεφάρων κατά τον ύπνο εάν υπάρχει λαγόφθαλμος, γουανεθιδίνη και οφθαλμικές σταγόνες β-αναστολέων για τη σύσπασση των βλεφάρων και πρισματικά γυαλιά για ήπια διπλωπία. Στην περαιτέρω θεραπεία λαμβάνεται υπόψη το εάν η οφθαλμοπάθεια είναι ενεργός και πόσο σοβαρή είναι. Για την ενεργό είναι χρήσιμος, αν και ατελής, ο δείκτης εκτίμησης της κλινικής δραστηριότητας της φλεγμονής (clinical activity score, CAS) (πίν. 4). Περιλαμβάνει 7 σημεία ή συμπτώματα και η οφθαλμοπάθεια κρίνεται ενεργός όταν υπάρχουν 3 τουλάχιστον απ' αυτά.¹⁹ Ανάλογα με τον βαθμό της σοβαρότητας η οφθαλμοπάθεια είναι ελαφρά, μέτρια προς σοβαρή και επταπειλούσα την όραση και έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά.¹⁹

Πίνακας 4. Δείκτες κλινικής δραστηριότητας (CAS) της θυροειδικής οφθαλμοπάθειας

Σημεία και συμπτώματα	
Αυτόματο οπισθοβολβικό άλγος	Ερύθημα επιπεφυκότων
Άλγος κατά την κίνηση των βλεφάρων	Οίδημα βλεφάρων
Ερύθημα βλεφάρων	Φλεγμονή εγκανθίδας
	Οίδημα επιπεφυκότων

- Στην ελαφρά, συνήθως υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ελαφρός σπασμός και υστέρηση άνω βλεφάρου < 2 mm, ελαφρά προσβολή μαλακών μορίων, εξόφθαλμος < 3 mm περισσότερο από το φυσιολογικό για τη φυλή και το φύλο, παροδική ή όχι διπλωπία, έκθεση του κερατοειδούς που ανταποκρίνεται στη θεραπευτική χορήγηση κολλυρίων
- Στη μέτρια προς σοβαρή, συνήθως υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: σπασμός και υστέρηση άνω βλεφάρου ≥ 2 mm, μέτρια ή σοβαρή προσβολή μαλακών μορίων, εξόφθαλμος ≥ 3 mm περισσότερο από το φυσιολογικό, σταθερή ή μη διπλωπία
- Στην επταπειλούσα την όραση, η οπτική νευροπάθεια έχει τα ακόλουθα: οίδημα της οπτικής θηλής, διαταραχή της έγχρωμης όρασης, ακτινολογικές ενδείξεις οιδήματος, ελάττωση οπτικής οξύτητας, έντονος εξόφθαλμος ενώ μπορεί να απουσιάζει βαριά οφθαλμική φλεγμονή. Ο κερατοειδής χιτώνας ξηραίνεται και εξελκώνεται και μπορεί να εμφανισθεί κερατίτιδα.

Η θεραπεία εξαρτάται από το πόσο σοβαρή είναι η οφθαλμοπάθεια και από το εάν είναι ενεργός ή όχι (πίν. 5).

Στην ελαφρά ενεργό οφθαλμοπάθεια συνιστώνται οι τοπικές παρεμβάσεις που αναφέρθηκαν. Οι εκδηλώσεις της ενεργού φάσης μπορεί να ακολουθήσουν σταθερή πορεία και να καταλήξουν ανενεργές. Υπάρχουν μερικοί ασθενείς οι οποίοι επηρεάζονται ψυχολογικά και στην ποιότητα ζωής τους.^{28,29} Τότε μπορεί να γίνει αποκατάσταση της οφθαλμοπάθειας με εγχείρηση για κοσμητικούς και λειτουργικούς λόγους. Η εγχείρηση περιλαμβάνει αποσυμπίεση του κόγχου για τον εξόφθαλμο, των εξοφθαλμίων μυών για διπλωπία και εγχείρηση βλεφάρων σε ανωμαλίες τους, όπως ανάσπασση, λαγόφθαλμος κ.ά. Η χορήγηση κορτι-

Πίνακας 5. Θεραπεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας ανάλογα με τη βαρύτητα και τη δραστηριότητα¹⁹

Παρεμβάσεις	Βαρύτητα/Δραστηριότητα					
	Ελαφρά		Μέτρια προς σοβαρή		Επαπειλούσα την όραση (ON)	
Ενεργός	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
1. Τοπικές	+	+	+	+	+	+
2. Γλυκοκορτικοειδή	-	-	+	-	+	-
3. Εγχείρηση αποκατάστασης	-	-	-	+	±	+

κοειδών δεν βοηθάει εκτός εάν η οφθαλμοπάθεια επιδεινωθεί. Στην ελαφρά ανενεργό, συνιστώνται τοπικές παρεμβάσεις, όπου είναι απαραίτητες, και σε ασθενείς που έχουν έντονα προβλήματα ποιότητας ζωής γίνονται οι εγχειρήσεις που αναφέρθηκαν.¹⁹ Οι επεμβάσεις στα μάτια ή για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού γίνονται πάντοτε όταν ο ασθενής είναι ευθυρεοειδικός και η οφθαλμοπάθεια παραμένει σταθερά ανενεργός.

Στη μέτρια προς σοβαρή ενεργό οφθαλμοπάθεια, χρειάζεται άμεση θεραπεία με τη χορήγηση κορτικοειδών κατά προτίμηση ενδοφλεβίως (*iv*).^{19,30} Μπορεί να χορηγηθεί πρεδνιζόνη από του στόματος (*per os*) σε μεγάλες δόσεις ξεκινώντας με 80–100 mg ή περίπου 1 mg/kg βάρους την ημέρα ή ισοδύναμα για αρκετούς μήνες για την οποία όμως δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες όπως με την *iv*. Προτείνεται να χορηγηθεί μεθυλπρεδνιζολόνη *iv* σε συνολική δόση κάτω από 8 g.³¹ Μπορεί να χορηγηθεί 1 g για 2 συνεχόμενες ημέρες την εβδομάδα για 3 εβδομάδες ή 1 g άπαξ εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες. Προτείνονται και άλλα σχήματα που έχουν τα ίδια αποτελέσματα, όπως 0,5 g για 3 ημέρες την εβδομάδα για 4 εβδομάδες³² ή, όμως πιο παρατεταμένα, 0,5 g άπαξ εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες και μετά 0,25 g άπαξ εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες.³³ Αν και η *iv* χορήγηση γλυκοκορτικοειδών είναι καλύτερα ανεκτή από την *per os*, οξεία ηπατική βλάβη και ηπατική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί, με πολύ υψηλή αθροιστική δόση, σε 8% περίπου των ασθενών. Η *iv* χορήγηση έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την *per os* με απάντηση 80% έναντι 50%.¹⁹ Όταν με τη χορήγηση κορτικοειδών η οφθαλμοπάθεια δεν γίνει ανενεργός ή ακόμα και όταν δεν βελτιωθεί συνιστώνται μία ή περισσότερες εγχειρήσεις των βολβών ανάλογα με τη βλάβη που έχουν.^{19,34}

Η ακτινοβολήση των κόγχων ενδείκνυται στη σοβαρή ενεργό οφθαλμοπάθεια με ευεργετικά αποτελέσματα περίπου στο 60% των περιπτώσεων.^{35–37} Συνήθως, προτείνεται συνολική δόση 20 Gy ανά οφθαλμό διηρημένη σε 10 δόσεις για διάστημα 2 εβδομάδων³⁸ ή 1 Gy άπαξ εβδομαδιαίως για διάστημα 20 εβδομάδων, δηλαδή μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, μέθοδος που είχε τα ίδια αποτελέσματα και ήταν καλύτερα ανεκτή.³⁹ Η ακτινοβολήση μπορεί να προκαλέσει παροδική έξαρση των οφθαλμικών συμπτωμάτων τα οποία αποτρέπονται με τη συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Υπάρχει μικρός κίνδυνος πρώιμης εμφάνισης καταρράκτη που αντιμετωπίζεται εύκολα με εγχείρηση. Θεωρητικά, υπάρχει πιθανός κίνδυνος καρκινογένεσης ιδιαίτερα σε νέους ηλικίας κάτω των 35 ετών. Στην ανενεργό χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή, ενώ αυτά αποφεύγονται στον υπερθυρεοειδισμό όταν αποφασίζεται να χορηγηθεί ραδιενεργό ιώδιο, εάν δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα το κάπνισμα.^{18,32}

Στην επαπειλούσα την όραση οφθαλμοπάθεια από την οπτική νευροπάθεια (ON) απαιτείται επείγουσα ενδοκρινική παρέμβαση με την άμεση *iv* χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε μεγάλες δόσεις. Εάν η απάντηση σε 2 εβδομάδες είναι πτωχή απαιτείται άμεση αποσυμπίεση των κόγχων.¹⁹ Η χορήγηση κορτικοειδών συνεχίζεται μέχρις ότου η οφθαλμοπάθεια γίνει ανενεργός και τότε γίνονται οι εγχειρήσεις αποκατάστασης της οφθαλμοπάθειας. Απόφαση για τελική θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού με εγχείρηση ή ραδιενεργό ιώδιο, εάν είναι απαραίτητο, θα ληφθεί όταν η οπτική νευροπάθεια βελτιωθεί με φάρμακα και/ή εγχείρηση και η οφθαλμοπάθεια γίνει ανενεργός.⁴⁰ Στην προσβολή του κερατοειδούς η θεραπεία περιλαμβάνει συχνή εφαρμογή κολλυρίων, κάλυψη βλεφάρων, ταρσορραφή ή άλλα προσωρινά μέ-

τρα μέχρι την ίαση του κερατοειδούς. Όταν αυτά τα μέτρα είναι ανεπαρκή χορηγούνται συστηματικά κορτικοειδή ή γίνεται αποσυμπίεση των κόγχων. Σε περίπτωση διάτρησης του κερατοειδούς ή βαριάς εξέλκωσης χορηγούνται αντιβιοτικά και συζητείται η μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Αρκετές δημοσιεύσεις έδειξαν ότι μερικοί ασθενείς με σοβαρή οφθαλμοπάθεια Graves μπορεί να ανταποκριθούν δραματικά στην ελάττωση των Β λεμφοκυττάρων που επάγεται από τη χορήγηση ριτουξιμάμπης, που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του μορίου CD20 των Β λεμφοκυττάρων.^{41,42} Η ριτουξιμάμπη επάγει ελάττωση των TRAb και ελάττωση των Β λεμφοκυττάρων στους οπισθοβολβικούς ιστούς και όχι μόνο στην περιφέρεια. Αν και υψηλές δόσεις της ριτουξιμάμπης επάγουν σοβαρή ανοσοκαταστολή και μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι πιθανό ότι για τη θεραπεία της οφθαλμοπάθειας μπορεί να είναι αποτελεσματικές πολύ χαμηλότερες δόσεις οπότε μειώνεται και ο κίνδυνος των ανεπιθυμητών ενεργειών.⁴² Η μέθοδος αυτή της αντιμετώπισης της οφθαλμοπάθειας Graves είναι στο ερευνητικό στάδιο. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν αποτελεσματικότητα σε μερικούς αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς.

Τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν διερευνηθεί ως δυναμική θεραπεία της οφθαλμοπάθειας Graves, με βάση τις παρατηρήσεις ότι ινοβλάστες του οφθαλμικού κόγχου έχουν υποδοχείς της σωματοστατίνης και η ενεργότητα της οφθαλμοπάθειας σχετίζεται με την ένταση πρόσληψης του ραδιοσημασμένου αναλόγου της σωματοστατίνης στο σπινθηρογράφημα.^{43,44} Σε μερικές μελέτες βρέθηκε ότι τα ανάλογα της σωματοστα-

τίνης είχαν κάποια αποτελέσματα στην οφθαλμοπάθεια, αλλά δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της διπλωπίας, της πρόπτωσης των βολβών και της κλινικής εικόνας των βλεφάρων. Το οκτρεοτίδιο (ανάλογο της σωματοστατίνης) φαίνεται να μην έχει σημαντικό ρόλο στην τρέχουσα αντιμετώπιση της οφθαλμοπάθειας Graves.

Το σελήνιο μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα σε μερικούς ασθενείς με ήπια οφθαλμοπάθεια Graves, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένης μελέτης κατά την οποία χορηγήθηκε σελήνιο 100 μg δις ημερησίως, πεντοξυφυλλίνη 600 mg δις ημερησίως ή εικονικό φάρμακο σε 159 ασθενείς από περιοχή στην οποία τα επίπεδα σεληνίου ήταν ελαφρά ελαττωμένα.⁴⁵ Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα σημείο ή σύμπτωμα ήπιας οφθαλμοπάθειας και διάρκεια νόσου <18 μήνες. Όλοι οι ασθενείς ήταν ευθυρεοειδικοί ενώ ελάμβαναν θειοναμίδες ή μετά θυρεοειδεκτομή ή θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Μετά από 6 μήνες θεραπείας τα συμπτώματα από τα βλέφαρα ή τα μαλακά μόρια βελτιώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το σελήνιο βελτίωσε επίσης την ποιότητα ζωής. Η εκτίμηση των ασθενών μετά από 12 μήνες επιβεβαίωσε τα ευρήματα των 12 μηνών. Ούτε η πεντοξυφυλλίνη ούτε το εικονικό φάρμακο βελτίωσαν την ποιότητα ζωής.

Η θεραπεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας με φάρμακα δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική και για τον λόγο αυτόν η διενέργεια τυχαίοποιημένων, ελεγχόμενων πολυκεντρικών μελετών των σύγχρονων μεθόδων θεραπείας και των νέων μεθόδων που υπάρχουν στον ορίζοντα είναι απαραίτητη.

Βιβλιογραφία

1. Ashwood E. Chemotherapy of hyperthyroidism. *Harvey Lect* 1945, 40:195–235
2. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942, 21:624–627
3. Hamilton JG, Lawrence JH. Recent developments in therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine. *J Clin Invest* 1942, 131:86–91
4. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991, 1:129–135
5. Abraham-Nordling M, Törring O, Hamberger B et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005, 15:1279–1286
6. Cooper D. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's The thyroid*. 6th ed. Philadelphia, Lipincott, Williams and Wilkins, 2005:665–694
7. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005, 352:905–917
8. Abraham P, Avenell A, Park CM et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005, 153:489–498

9. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994, 121:281–288
10. Mazza E, Carlini M, Flecchia D et al. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008, 31:866–872
11. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polowsky KS (eds) *Textbook of endocrinology*. Saunders Co, Philadelphia, 2003:374–421
12. Philippou G, Koutras DA, Pipingos G et al. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, 36:573–578
13. Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F et al. The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972, 35:905–911
14. Williams DE, Chopra IJ, Orgiazzi J et al. Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 41:354–361
15. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995, 99:173–179
16. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003, 28:205–12
17. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007, 116:1725–1735
18. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990, 150:1098–1101
19. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:273–285
20. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998, 338:73–78
21. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992, 326:1733–1738
22. Eckstein AK, Plicht M, Lax H et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3464–3470
23. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E et al. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004, 27:288–294
24. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:69–75
25. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010, 362:726–738
26. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990, 150:1098–1101
27. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, 45:477–481
28. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW et al. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997, 7:885–889
29. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J et al. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:395–402
30. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009, 360:994–1001
31. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007, 17:357–362
32. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:229–237
33. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5234–5240
34. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:592–599
35. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000, 21:168–199
36. Dickinson J, Perros P. Thyroid-associated orbitopathy: who and how to treat. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009, 38:373–388
37. Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13:280–287
38. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002, 12:245–250
39. Kahaly GJ, Røppler HP, Pitz S et al. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:102–108
40. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:323–328
41. Oh SR, Priel A, Levi L et al. Rituximab for thyroid eye disease. *Ophthalmology* 2011, 118:792–793
42. Salvi M, Vannucchi G, Currò N et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012, 130:122–124
43. Krassas GE, Doumas A, Kaltsas T et al. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid* 1999, 9:47–52
44. Krassas GE. Somatostatin analogs: a new tool for the management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004, 27:281–287
45. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011, 364:1920–1231

Η γενετική στην κλινική ογκολογία

Δ. Θεοφιλόπουλος, Β. Σταθάκου

BioGenomica, Κέντρο Γενετικών Αναλύσεων και Ερευνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο καρκίνος αποτελεί συχνό φαινόμενο στην εποχή μας και συγκαταλέγεται στις κύριες αιτίες θανάτου στον ανθρώπινο πληθυσμό. Για τον λόγο αυτόν κρίνεται αναγκαία η έγκαιρη διάγνωση, εξασφαλίζοντας την πρόληψη και πιθανή αντιμετώπισή του. Η επιστήμη της γενετικής αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την επίτευξη αυτού, λειτουργώντας τόσο ως προγνωστικό όσο και διαγνωστικό εργαλείο. Ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο ανθρώπινο γονιδίωμα, που μπορούν είτε να περάσουν από τη μία γενιά στην επόμενη (κληρονομικές μεταλλάξεις), είτε να εμφανιστούν σποραδικά κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου (επίκτητες μεταλλάξεις). Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να απορρυθμίσουν τη φυσιολογική δράση των γονιδίων, διαταράσσοντας τη λειτουργία πρωτεϊνών. Η γενετική στην κλινική ογκολογία έχει ως στόχο τον προσδιορισμό και χαρακτηρισμό δεικτών που μαρτυρούν την προδιάθεση εμφάνισης καρκίνου τόσο σε ενήλικα άτομα, όσο και σε προεμφυτευτικό στάδιο. Παράλληλα, δύναται να βοηθήσει στον σχεδιασμό εξατομικευμένης θεραπείας για κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη ότι συγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα (εξααρτώμενα από μεταλλάξεις σε υποδοχείς γονιδίων) δρουν πιο αποτελεσματικά και με λιγότερη τοξικότητα (φαρμακογενετική). Η γενετική, σε συνδυασμό πάντα με την παραδοσιακή ογκολογία, αποτελεί έναν ελπιδοφόρο συνδυασμό για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Λέξεις ευρετηρίου: Γενετική, γονίδια, καρκίνος, σύνδρομα, φαρμακογενετική.

Αλληλογραφία: Δ. Θεοφιλόπουλος, BioGenomica – Κέντρο Γενετικών Αναλύσεων και Ερευνών ΑΕ, Τενέδου 2, 152 35 Βριλήσσια, Αθήνα
e-mail: d.theofil@biogenomica.gr

Genetics in clinical oncology

D. Theofilopoulos, B. Stathakou

BioGenomica, Center of Genetic Research and Analyses, Athens, Greece

ABSTRACT Cancer is currently one of the most common causes of death in the human population. Prevention and early diagnosis seems to be crucial for managing its symptoms and genetics is an important prognostic and/or diagnostic tool for addressing this issue. Cancer is a result of mutations in the human genome that can either pass from one generation to the next (hereditary mutations), or appear sporadically during an individual's lifetime (somatic mutations). These mutations can deregulate the normal function of a gene resulting in a truncated protein. Genetics in clinical oncology aims at finding and characterizing markers implicated in cancer development not only in adults, but also at the preimplantation stage. Concurrently, it allows us to design personalized treatment for each individual, taking into consideration that gene receptor mutations affect the levels of efficiency and toxicity of certain chemotherapeutic regimens (pharmacogenetics). Genetics, in conjunction with traditional oncology, is a promising future combination for treating cancer.

Key words: Genetics, genes, cancer, syndromes, pharmacogenetics.

Corresponding author: D. Theofilopoulos, BioGenomica – Center for Genetic Research and Analyses SA, 2 Tenedou street, GR-152 35 Vrilissia, Athens, Greece
e-mail: d.theofil@biogenomica.gr

1. Εισαγωγή

Όλα τα καρκινικά κύτταρα δημιουργούνται εξαιτίας γονιδιακών μεταλλάξεων. Μία μετάλλαξη είναι μια αλλαγή ή ένα λάθος που προκαλείται στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA: ένα πολύπλοκο εγχειρίδιο οδηγιών που ελέγχει τη λειτουργία κάθε κυττάρου στον οργανισμό μας). Τα γονίδια είναι οι βασικές βιολογικές μονάδες που περνούν από τον γονέα στο παιδί και είναι δυνατό να περιέχουν πληροφορίες τόσο για τα φυσικά εξωτερικά χαρακτηριστικά (όπως το χρώμα των ματιών), όσο για την επικινδυνότητα απόκτησης κάποιας ασθένειας.

Κάθε κύτταρο στο ανθρώπινο σώμα περιέχει περίπου 20.000 με 25.000 γονίδια. Μετά την αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος με το "Human Genome Project" έχουμε τη δυνατότητα να σχεδιάσουμε καλύτερους τρόπους αντιμετώπισης ασθενειών τόσο διαγνωστικά, όσο και προγνωστικά, αναγνωρίζοντας φορείς και εκτιμώντας την πιθανότητα εμφάνισης κάποιας γενετικής νόσου. Η γενετική ανάλυση πολλές φορές αποκαλείται «προβλεπτική ανάλυση» κατατάσσοντας έναν άνθρωπο σε ομάδες επικινδυνότητας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η γενετική συμβουλή μεταφράζει τη βασική επιστημονική γνώση σε μια πρακτική και κατανοητή μορφή πληροφοριών για τον ασθενή και τον επιβλέποντα ιατρό. Για τον σκοπό αυτόν φορείς όπως το American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹ και το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) έχουν δημοσιεύσει πρακτικές και οδηγίες για τη γενετική του καρκίνου στην ιατρική πρακτική.

2. Γενετικές μεταλλάξεις

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι γενετικών μεταλλάξεων: οι κληρονομικές (σπερματικής κυτταρικής σειράς: germline) και οι επίκτητες (σωματικές). Αν μια μετάλλαξη περάσει άμεσα από τον γονέα στο παιδί, τότε ονομάζεται κληρονομική. Αυτό σημαίνει πως η μετάλλαξη βρίσκεται σε κάθε κύτταρο του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των αναπαραγωγικών σπερμικών κυττάρων ή ωαρίων.

Από τη στιγμή που η μετάλλαξη επηρεάζει τα αναπαραγωγικά κύτταρα, εξ ορισμού μπορεί και περνάει από γενιά σε γενιά. Ο καρκίνος που προκαλείται από μεταλλάξεις της σπερματικής κυτταρικής σειράς ονομάζεται κληρονομούμενος και αντιπροσωπεύει περίπου το 5% με 10% των περιπτώσεων.²

Τα άτομα με γενετική προδιάθεση έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν κάποια μορφή καρκίνου στη διάρκεια της ζωής τους και ιδιαίτερα σε μικρή ηλικία. Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό μιας κληρονομικής μετάλλαξης μέσα σε μια οικογένεια για κάποιο από τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα.

Τα άτομα που θα ελεγχθούν και θα βρεθεί παθολόγος μετάλλαξη κλινικής σημασίας εντάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου και συνιστάται συχνός έλεγχος για την έγκαιρη πρόληψη εμφάνισης της νόσου.

Οι σωματικές μεταλλάξεις εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ζωής ενός ανθρώπου και δεν κληρονομούνται. Παράγοντες όπως το κάπνισμα, η υπεριώδης (UV) ακτινοβολία, οι ιοί, η ηλικία και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν τέτοιες μεταλλάξεις σε γονίδια υπεύθυνα για την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίησή τους. Ο καρκίνος που προκαλείται από σωματικές μεταλλάξεις ονομάζεται σποραδικός και είναι πολύ πιο συχνός από τον οικογενή.²

2.1. Μεταλλάξεις και καρκίνος

Μεταλλάξεις συμβαίνουν συνεχώς και το ανθρώπινο σώμα έχει διαδικασίες για να διορθώνει πολλές από αυτές. Εξαρτώμενη από το σημείο του γονιδίου που θα συμβεί, μία μετάλλαξη μπορεί να είναι ευεργετική, επιβλαβής ή να μην ασκεί καμία απολύτως επιρροή.^{2,3} Επομένως, οι πιθανότητες μια μετάλλαξη να οδηγήσει σε καρκίνο είναι μικρές. Συνήθως χρειάζονται πολλαπλές μεταλλάξεις κατά τη διάρκεια ζωής ενός ανθρώπου για να προκαλέσουν καρκίνο και για αυτόν τον λόγο ο καρκίνος εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ανθρώπους οι οποίοι είχαν περισσότερες πιθανότητες να τις συσσωρεύσουν.

2.2. Είδη γονιδίων συνδεδεμένα με καρκίνο

2.2.1. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι προστατευτικά γονίδια.^{2,3} Κανονικά, ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, επιδιορθώνουν τα αταίριαστα ζεύγη βάσεων (mismatched DNA) ή ρυθμίζουν την απόπτωση (τον κυτταρικό θάνατο). Όταν ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο είναι μεταλλαγμένο (εξαιτίας κληρονομικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων), τα κύτταρα διαιρούνται ανεξέλεγκτα και μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία μιας μάζας που ονομάζεται όγκος. Γονίδια όπως τα *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* και *p53* αποτελούν κλασικά παραδείγματα τέτοιων γονιδίων. Κληρονομικές μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* ή *BRCA2* αυξάνουν την επικινδυνότητα ανάπτυξης κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού ή ωοθηκών.

Με συχνότητα πάνω από 50% το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο σε ανθρώπους με καρκίνο είναι το *p53*, παρουσιάζοντας σωματικές μεταλλάξεις ή και απώλεια της λειτουργίας του. Οι κληρονομικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *p53* είναι αρκετά σπάνιες.

2.2.2. Τα ογκογονίδια μετατρέπουν φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά.^{2,3} Γονίδια που συμβάλλουν στη μετατροπή φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά ονομάζονται ογκογονίδια (π.χ. *KRAS*, *HER2*, *BRAF*, *BCR-ABL*, *β-catenin*) και βρίσκονται συχνά μεταλλαγμένα ή με υψηλά επίπεδα έκφρασης σε διάφορους τύπους καρκίνου. Η υπερέκφραση των ογκογονιδίων διαταράσσει τη λειτουργία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) και της ελεγχόμενης κυτταρικής διαίρεσης και προάγει την επιβίωση και διαφοροποίηση μεταλλαγμένων κυττάρων.

2.2.3. Γονίδια επιδιόρθωσης διορθώνουν λάθη όταν το DNA αντιγράφεται.^{1,2} Εάν ένας άνθρωπος έχει μετάλλαξη σε κάποιο γονίδιο επιδιόρθωσης DNA, τότε έχει αυξημένες πιθανότητες το λάθος να μη διορθώνεται. Τα λάθη που δεν επιδιορθώνονται εξελίσσονται σε μεταλλάξεις, που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο (ειδικά αν η μετάλλαξη εμφανιστεί σε κάποιο ογκοκατασταλτικό γονίδιο ή ογκογονίδιο). Μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης μπορεί να κληρονομηθούν (όπως για

παραδείγμα στο σύνδρομο Lynch) ή να αποκτηθούν.

Στα μοριακά μονοπάτια (molecular pathways) που εμπλέκονται στην εκδήλωση καρκίνου συνήθως ενοχοποιούνται παραπάνω από ένα γονίδια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι περισσότεροι τύποι καρκίνου να μη θεωρούνται μονογονιδιακά νοσήματα. Στο μέλλον, οι ιατροί ελπίζουν να μάθουν περισσότερα για τον ρόλο των γενετικών αλλαγών στην εξέλιξη του καρκίνου, γεγονός που θα οδηγήσει στην εξατομικευμένη σχεδίαση στρατηγικών πρόληψης.

3. Η γενετική τα τελευταία χρόνια διαγνωστικό/προγνωστικό εργαλείο για την κλινική ογκολογία

Τα σημαντικά οφέλη του γενετικού ελέγχου για προδιάθεση στον κληρονομικό καρκίνο και η αναγκαιότητα για την ένταξή του στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι πλέον αναμφισβήτητα σε όλα τα σύγχρονα ανεπτυγμένα κράτη.

Οι αναλύσεις γενετικών νοσημάτων συνήθως πραγματοποιούνται είτε με άμεση αλληλούχιση ολόκληρης της κωδικοποιούσας περιοχής των γονιδίων και των περιοχών που γειτνιάζουν με αυτά ή ανιχνεύοντας γενωμικές αναδιατάξεις με τεχνικές όπως Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA).

3.1. Κληρονομούμενος καρκίνος του μαστού/ωοθηκών

Μεταλλάξεις στα γονίδια όπως τα *BRCA1*/*BRCA2*, *p53* και *CHEK2* μαρτυρούν αυξημένη επικινδυνότητα για εμφάνιση καρκίνου του μαστού και αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πρακτική. Για οικογένειες με καρκίνο του μαστού έχουν δημοσιευτεί μοντέλα για τον υπολογισμό και την πιθανότητα εύρεσης κληρονομούμενων μεταλλάξεων στα γονίδια *BRCA1*, *BRCA2*.⁴⁻⁶

Σημειακές μεταλλάξεις που προκαλούν αλλαγές στα αμινοξέα και διαγραφές ή μετατοπίσεις και επαναλήψεις βάσεων στα συγκεκριμένα γονίδια αποτελούν το 80% των περιπτώσεων στον κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού,⁷ ενώ με-

ταλλάξεις στα γονίδια *p53* και *PTEN* αποτελούν το 1% των περιπτώσεων.^{8,9}

Άλλες γενετικές ασθένειες που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν το σύνδρομο Muir-Torre με μεταλλάξεις στο γονίδιο *MLH1*¹⁰ και το σύνδρομο Peutz-Jeghers με μεταλλάξεις στα γονίδια *LKB1/STK1*.¹¹

3.2. Σύνδρομο Li-Fraumeni

Το σύνδρομο Li-Fraumeni οφείλεται στο γονίδιο *p53*, επίσης γνωστό ως *TP53* και συναντάται μεταλλαγμένο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% όλων σχεδόν των μορφών όγκων.¹² Το *p53* κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον κυτταρικό μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA στον κυτταρικό κύκλο και έτσι λειτουργεί ως καταστολέας του όγκου. Κατά μία έννοια λειτουργεί σαν «φύλακας του γονιδιώματος» (guardian of the genome) εξαιτίας του ρόλου που διαδραματίζει στη διατήρηση της σταθερότητάς του προφυλάσσοντάς το από γονιδιακές μεταλλάξεις.

Επισημαίνει την παρουσία κατεστραμμένου DNA και αν η βλάβη δεν επιδέχεται επιδιόρθωση το *p53* επάγει την απόπτωση των προσβεβλημένων κυττάρων. Αντιθέτως, εάν η βλάβη είναι περιορισμένη, τότε το *p53* ανακόπτει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και διατηρεί το κύτταρο σε φάση G1, παρέχοντας στον μηχανισμό επιδιόρθωσης την ευκαιρία και τον χρόνο να λειτουργήσει.¹³⁻¹⁶

3.3. Σύνδρομο Cowden

Το σύνδρομο Cowden ή αλλιώς «σύνδρομο πολλαπλών αμαρτωμάτων» είναι ένα αυτοσωμικό επικρατές νόσημα που προκύπτει από μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *PTEN*. Τα 2/3 των ασθενών με το σύνδρομο Cowden εμφανίζουν θηλακίωδη αδενοκαρκινώματα του θυρεοειδούς, ενώ στα 3/4 των ασθενών έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού.¹⁷

Αναφορικά, παθογόνες μεταλλάξεις στο *PTEN* έχουν βρεθεί σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, των ωοθηκών, της ουρήθρας και των νεφρών.¹⁸

3.4. Σύνδρομο von Hippel-Lindau

Το σύνδρομο von Hippel-Lindau είναι ένα αυτοσωμικό επικρατές γενετικό νόσημα, που οδηγεί σε διαφορετικά είδη καρκίνων (ή καλοήθεις όγκους) του εγκεφάλου, του οφθαλμού (αμφιβληστροειδής χιτώνας), νωτιαίου μυελού και άλλων οργάνων, και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *VHL*. Οι τυπικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στους περισσότερους ασθενείς περιλαμβάνουν αιμαγγειοβλάστωμα, νεφρικές κύστες ή καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων κληρονομείται από έναν πάσχοντα γονέα, ενώ το 15–20% είναι αποτέλεσμα μιας *de novo* μετάλλαξης.¹⁹

3.5. Κληρονομικός καρκίνος παγκρέατος/ κληρονομικό μελάνωμα

Όπως συμβαίνει και με πολλούς άλλους τύπους καρκίνου, το μελάνωμα έχει γενετική αιτιότητα σε σημαντικό βαθμό. Περίπου 10% των περιστατικών μελανώματος έχουν κλινικούς παράγοντες ενδεικτικούς κληρονομικού καρκίνου. Οι γενετικοί μηχανισμοί γένεσής του εμπλέκουν πολλαπλά γονίδια με πιθανές αλληλεπιδράσεις με τον παράγοντα της ηλικιακής ακτινοβολίας.

Το γονίδιο *p16* ή *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) θεωρείται πλέον ως το κύριο γονίδιο προδιάθεσης για μελάνωμα. Κληρονομήσιμες μεταλλάξεις του *CDKN2A* ανιχνεύονται σε ποσοστό πάνω από 50% σε οικογένειες με περιστατικά μελανώματος, όπως και σε ποσοστό 10% των περιστατικών πολλαπλού πρωτογενούς μελανώματος (multiple primary melanoma, MPM). Τα άτομα που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *CDKN2A* έχουν 30% πιθανότητα να αναπτύξουν μελάνωμα μέχρι τα 50 έτη και 70% μέχρι τα 80 έτη.²⁰⁻²²

Ο γενετικός έλεγχος για προδιάθεση σε μελάνωμα, που υλοποιείται με την ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου *CDKN2A*, είναι εξειδικευμένη διαδικασία και θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή, προσέγγιση, ενημέρωση και στις συμβουλευτικές ανάγκες των συμμετεχόντων ασθενών και των οικογενειών τους. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί μέσω του γενετικού ελέγχου για προδιάθεση σε άλλους τύπους καρ-

κίνου υποδεικνύει ότι ο έλεγχος του *CDKN2A* έχει εξαιρετικά μεγάλη σημασία και μεγάλες δυνατότητες όσον αφορά στην πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση μιας θανατηφόρου ασθένειας.

Η εύρεση της γενετικής βάσης της προδιάθεσης είναι απαραίτητο βήμα στην προσπάθεια για ανάπτυξη στρατηγικών μείωσης του ρίσκου και δυναμικά μείωσης της θνησιμότητας που σχετίζεται με το μελάνωμα. Θεωρείται χρήσιμο μέσο πρόληψης και συστήνεται όταν ο ασθενής έχει άλλον έναν συγγενή που έχει αναπτύξει μελάνωμα (όταν ο ασθενής έχει παρουσιάσει πολλαπλά μελανώματα) ή εάν στην οικογένεια υπάρχουν και περιστατικά καρκίνου παγκρέατος.^{23,24}

3.6. Κληρονομούμενος μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού (HNPCC)

Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες των τελευταίων χρόνων κατέδειξαν ότι η γενετική βάση για την εκδήλωση κληρονομικού μη-πολυποδιακού καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) είναι κληρονομικά μεταβιβάσιμες μεταλλάξεις σε κάποιο από τα γονίδια επιδιόρθωσης της παράταιρης σύζευξης του DNA (mismatch repair genes).²⁵

Μεταλλάξεις έχουν εντοπισθεί σε πέντε γονίδια (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*). Εντούτοις, η μεγάλη πλειονότητα των περιστατικών (~92%) αφορούν στα γονίδια *MLH1* και *MSH2*.²⁵ Η παρουσία παθογόνων μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά συμβάλλει στη συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων, αυξάνοντας σημαντικά την πιθανότητα για την εμφάνιση κακοήθειας.

Η ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων των γονιδίων *MLH1*, *MSH2* αποτελεί τη μοναδική, απόλυτα έγκυρη εργαστηριακή μέθοδο για την αποτίμηση των πιθανοτήτων εκδήλωσης του HNPCC.

Εκτός της προδιάθεσης για HNPCC, μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά έχουν συσχετισθεί και με προδιάθεση για καρκίνο του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του στομάχου, των νεφρών, του ουροποιητικού, των χοληφόρων, του εγκεφάλου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια που σχετίζονται με το HNPCC έχουν περισσότερο από 70% πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο πριν την ηλικία των 70 ετών με μέση ηλικία εμφάνισης τα 45 έτη. Ασθενείς που είναι φορείς μεταλλάξεων διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο (έως και 50%) εμφάνισης δεύτερου πρωτογενούς καρκίνου 10 με 15 χρόνια μετά την εμφάνιση του πρώτου.²⁶

3.7. Κληρονομικός καρκίνος του στομάχου

Ο κληρονομικός διάχυτος γαστρικός καρκίνος (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) αποτελεί ένα κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης.

Διαγιγνώσκεται κλινικά βάσει του οικογενειακού ιστορικού και επιβεβαιώνεται με γενετική ανάλυση. Στο 40% των οικογενειών έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις της σπερματικής κυτταρικής σειράς (germline mutations) στο γονίδιο *CDH1*, που κωδικοποιεί την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη E-cadherin.²⁷⁻³⁰ Η ανίχνευση παθογόνου μετάλλαξης στο γονίδιο αυτό επιτρέπει τον εντοπισμό φορέων και μη στα μέλη της οικογένειας, με συνέπεια τη λήψη μέτρων προφύλαξης για τους φορείς.

3.8. Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP) – Gardner Syndrome

Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (Familial Adenomatous Polyposis, FAP) καθώς και ο αμβλυμμένος τύπος του συνδρόμου (attenuated FAP), που χαρακτηρίζεται από κατά πολύ μικρότερο αριθμό αδενωματωδών πολυπόδων, οφείλονται σε κληρονομικά μεταβιβάσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο *APC*.

Η ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του γονιδίου *APC* αποτελεί τη μοναδική, απόλυτα έγκυρη, εργαστηριακή μέθοδο για την αποτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης και του αμβλυμμένου τύπου της νόσου. Φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο *APC* έχουν 100% πιθανότητα να εκδηλώσουν καρκίνο στο ορθό/παχύ έντερο και μάλιστα σε νεαρή σχετικά ηλικία (93% πιθανότητα εμφάνισης πριν την ηλικία των 50 ετών). Οι φορείς βρίσκονται

επίσης σε κίνδυνο να εκδηλώσουν και άλλες κακοήθειες.

Η θέση όπου εντοπίζεται η μετάλλαξη στο γονίδιο *APC* έχει διαπιστωθεί ότι έχει άμεση σχέση με τη σοβαρότητα των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις στο εξώνιο 9 ή κοντά στα 3' και 5' άκρα του γονιδίου έχουν συσχετιστεί με τον αμβλυμμένο τύπο (*AFAP*), ενώ μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 1309 και γύρω από αυτό (περιοχή συσώρευσης μεταλλάξεων – *mutation cluster region*, *MCR*) έχουν συσχετιστεί με πολύ μεγαλύτερο αριθμό πολυπόδων.³¹

Στους φορείς μεταλλάξεων συνίσταται επαυξημένη επιτήρηση από νεαρή ηλικία (10–12 ετών) με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση (*flexible sigmoidoscopy*) ή/και κολονοσκόπηση σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και χειρουργικές επεμβάσεις μετά την πρώτη εμφάνιση πολυπόδων. Η αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης στους υγιείς φορείς είναι ακόμη υπό διερεύνηση και χορηγείται μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

3.9. Αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυποδίαση (*MAP*)

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, μεταλλάξεις και στα δύο αντίγραφα του γονιδίου *MUTYH* συσχετίζονται με την αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυποδίαση (*MAP*, *MUTYH-associated polyposis*) και τον καρκίνο του παχέος εντέρου (*CRC*, *colorectal cancer*). Το γονίδιο αυτό παράγει μία σημαντική πρωτεΐνη, η οποία είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση λαθών που προκύπτουν από οξειδωτική βλάβη στο γενετικό μας υλικό (*DNA*).

Ο τύπος αυτός της πολυποδίασης κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (*autosomal recessive*) και όχι με αυτοσωμικό επικρατή, όπως η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (*FAP*), που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *APC*. Η εκδήλωση της μορφής αυτής της νόσου προϋποθέτει την ύπαρξη δύο μεταλλάξεων, μία σε κάθε αλληλόμορφο (αντίγραφο) του γονιδίου *MUTYH*.^{32,33} Παρουσία μιας μετάλλαξης σε ετερόζυγη μορφή στο γενετικό υλικό

ενός ατόμου, δηλαδή μόνο στο ένα από τα δύο αντίγραφα του γονιδίου, καθιστά το άτομο αυτό ασυμπτωματικό φορέα του γονιδίου, δηλαδή το άτομο αυτό δεν πάσχει από τη νόσο.

Η ανάλυση του γενεαλογικού δέντρου του ασθενούς είναι πολύ σημαντική προκειμένου να οριστεί το πρότυπο κληρονομησης της ασθένειας και να επιλεγεί το σωστό γονίδιο προς ανάλυση. Η αναζήτηση μεταλλάξεων πραγματοποιείται με άμεση αλληλούχιση, δηλαδή ανάγνωση των βάσεων του γενετικού υλικού του ασθενούς σε ολόκληρη την κωδική αλληλουχία (εξώνια 1–16) του γονιδίου *MUTYH*.

3.10. Πολλαπλή Ενδοκρινής Νεοπλασία-Τύπου 1 (*MEN1*)

Το σύνδρομο Πολλαπλής Ενδοκρινούς Νεοπλασίας τύπου 1 (*MEN1*) είναι μια κληρονομική ανωμαλία που επηρεάζει τους ενδοκρινείς αδένες. Εμφανίζεται και στα δύο φύλα ανεξαρτήτως εθνικών ή φυλετικών χαρακτηριστικών. Ασθενείς με σύνδρομο *MEN1* εκδηλώνουν συνδυασμούς ενδοκρινών και μη ενδοκρινών όγκων. Η συχνότερη εμφάνιση αφορά στους παραθυρεοειδείς, το πάγκρεας και την υπόφυση. Σχεδόν όλοι όσοι κληρονομούν προδιάθεση στο *MEN1* εμφανίζουν υπερπαραθυρεοειδισμό μέχρι την ηλικία των 50 ετών, παρά το γεγονός ότι η ανωμαλία μπορεί να διαγνωσθεί και πριν την ηλικία των 20 ετών. Σήμερα, η ανάλυση αλληλουχίας των βάσεων του γονιδίου *MEN1* αποτελεί τη μοναδική, απόλυτα έγκυρη εργαστηριακή πιστοποίηση του συνδρόμου *MEN1*.^{34–38}

Ο γενετικός έλεγχος *MEN1* ενδείκνυται για ασθενείς με πιθανό *MEN1* και συγγενείς τους από την ηλικία των πέντε ετών και άνω.

Παρότι για το *MEN1* δεν υπάρχει θεραπεία, τα περισσότερα ιατρικά προβλήματα που δημιουργεί μπορούν να ελεγχθούν και να περιοριστούν πριν καταστούν επιβαρυντικά για τη ζωή του ασθενούς. Η έγκαιρη διάγνωση, η περιοδική στενή παρακολούθηση και η κατάλληλη ρύθμιση της αγωγής των ασθενών είναι προϋποθέσεις ώστε να έχουν μακρά και παραγωγική ζωή. Ο γενετικός έλεγχος του *MEN1* επιβεβαιώνει τη διάγνωση του συνδρόμου. Η ταυτοποίηση μεταλλάξεων

στο γονίδιο *MEN1* σε συγγενείς πιστοποιεί την προδιάθεση για τη νόσο και τους κατατάσσει στην ομάδα υψηλού κινδύνου με επιβεβλημένη στενή παρακολούθηση για έγκαιρη διάγνωση.

3.11. Πολλαπλή Ενδοκρινής Νεοπλασία - Τύπου 2 (*MEN2*)

Το σύνδρομο Πολλαπλής Ενδοκρινούς Νεοπλασίας τύπου 2 (*MEN2*) οφείλεται σε κληρονομικότητα. Η γενετική βάση σε ποσοστό 99% των περιπτώσεων είναι κληρονομικά μεταβιβάσιμες μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο *RET*, που κωδικοποιεί τον διαμεμβρανικό υποδοχέα της κινάσης τυροσίνης. Οι μεταλλάξεις αυτές προκαλούν αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος της πρωτεΐνης. Η σύνδεση του μεταλλαγμένου *RET* με την εκδήλωση του συνδρόμου *MEN2* είναι αποκλειστική καθώς δεν έχουν ποτέ εντοπισθεί μεταλλάξεις στο *RET* που να μη σχετίζονται με *MEN2*.

Σήμερα, η ανάλυση αλληλουχίας των βάσεων του γονιδίου *RET* αποτελεί τη μοναδική, απόλυτα έγκυρη, εργαστηριακή πιστοποίηση του συνδρόμου *MEN2*.

Το *MEN2* περιλαμβάνει τις υποκατηγορίες *MEN2A* (πλέον ευδιάκριτο και επιθετικό) και *MEN2B* καθώς και το οικογενές μυελώδες καρ-

κίνωμα του θυρεοειδούς (*FMTC*). Το σύνδρομο *MEN2A* (75% των περιπτώσεων *MEN2*) εκδηλώνεται με την εμφάνιση μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς (*MTC*), φαιοχρωμοκυττώματος και πολυαδενικών παραθυρεοειδών όγκων. Συμπεριλαμβάνονται, επίσης, και οι σπάνιες περιπτώσεις δερματικής λειχηνώδους αμυλοείδωσης (*cutaneous lichen amyloidosis*) και νόσου του *Hirschsprung*. Αντίστοιχα, το σύνδρομο *MEN2B* εκδηλώνεται με *MTC* και φαιοχρωμοκύττωμα αλλά όχι υπερπαραθυρεοειδισμό.^{38,39}

Όλοι οι ασθενείς με σποραδικό *MTC* και οι συγγενείς τους θα πρέπει να ελεγχθούν για το σύνδρομο *MEN2*.

Λόγω των σημαντικών συσχετίσεων που έχουν καταδειχτεί μεταξύ των διαφόρων μορφών του *MEN2* και ιδιαίτερα της επιθετικότητας του *MTC* με συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο *RET* (πίν. 1), η ταυτοποίηση των παθογόνων αυτών μεταλλάξεων είναι εξαιρετικά σημαντική για την επισφράγιση της διάγνωσης και τη θεραπευτική αγωγή που θα ακολουθηθεί.

Στην περίπτωση παιδιών με οικογενειακό ιστορικό, που δεν έχουν ακόμη βιοχημικά ή κλινικά ευρήματα για *MTC*, η ανίχνευση και ταυτοποίηση συγκεκριμένων μεταλλάξεων είναι κα-

Πίνακας 1. Μεταλλάξεις του γονιδίου *RET* οι οποίες συσχετίζονται με το σύνδρομο *MEN2*

Εξώνιο	Κωδικόνιο	Αμινοξύ	Σύνδρομο	Τμήμα πρωτεΐνης <i>RET</i>	Επικινδυνότητα
8	533	Gly-Cys	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Υψηλή
10	609	Cys-Arg	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Χαμηλή
10	611	Cys-Tyr	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Ενδιάμεση
10	618	Cys-Phe/Gly/Arg/Ser/Tyr	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Ενδιάμεση
10	620	Cys-Phe/Arg/Ser/Tyr	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Ενδιάμεση
11	630	Cys-Arg	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Χαμηλή
11	634	Cys-Arg/Gly/Ser/Phe/Trp/Tyr	<i>MEN2A/FMTC</i>	Εξωκυτταρικό	Ενδιάμεση
13	768	Glu-Asp	<i>MEN2A/MEN2B/FMTC</i>	Ενδοκυτταρική περιοχή κινάσης	Χαμηλή
13	790	Leu-Phe	<i>MEN2A/FMTC</i>	Ενδοκυτταρικό	Χαμηλή
13	791	Tyr-Phe	<i>MEN2A/FMTC</i>	Ενδοκυτταρικό	Χαμηλή
14	804	Val-Leu	<i>MEN2A/FMTC</i>	Ενδοκυτταρική περιοχή κινάσης	Χαμηλή
14	833	Arg-Cys	<i>MEN2A/FMTC</i>	Ενδοκυτταρικό	Υψηλή
15	883	Ala-Phe	<i>MEN2B</i>	Ενδοκυτταρικό	Υψηλή
15	891	Ser-Ala	<i>MEN2A/FMTC</i>	Ενδοκυτταρικό	Χαμηλή
16	918	Met-Thr	<i>MEN2B</i>	Θύλακας αναγνώρισης υποστρώματος	Κωδικόνιο υψηλότερης επικινδυνότητας

θοριστική για την επιλογή της βέλτιστης ηλικίας για προφυλακτική ολική θυρεοειδεκτομή (από 1 έως 10 ετών). Η μείωση του κινδύνου που επιτυγχάνεται με τον τρόπο αυτόν είναι εξαιρετικά μεγάλη.

4. Φαρμακογενετική

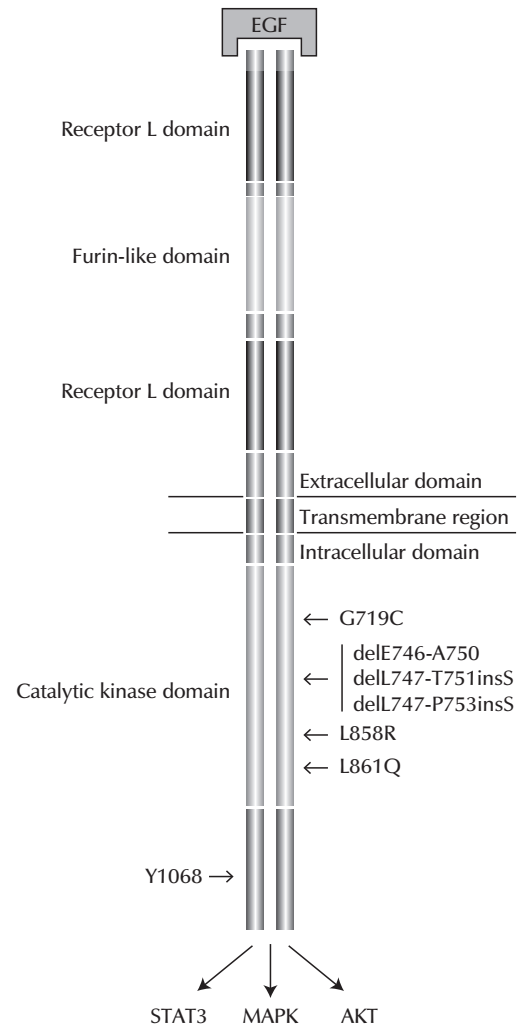
Η φαρμακογενετική είναι ένας σχετικά νέος τομέας ο οποίος διαγιγνώσκει την αποτελεσματικότητα, τον μεταβολισμό ή/και την τοξικότητα διάφορων φαρμάκων εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Έτσι μπορεί να ρυθμιστεί η δοσολογία του φαρμάκου για κάθε ασθενή και να αποφευχθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων αντιδράσεων τοξικότητας.

4.1. Ανταπόκριση στο Gefitinib

Οι μεταλλάξεις στα γονίδια *KRAS* και *EGFR* μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή ασθενών με NSCLC που θα υποβληθούν σε θεραπεία με gefitinib.

Στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον Υποδοχέα Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Πρόκειται για μικρές απαλοιφές αμινοξέων ή σημειακές μεταλλάξεις (εικ. 1), (σημειωμένες με κόκκινο) που εντοπίζονται στην περιοχή του γονιδίου που αντιστοιχεί στην περιοχή κινάσης τυροσίνης (εξώνια 18–21).⁴⁰ Έχει βρεθεί ότι η ύπαρξη αυτών των μεταλλάξεων σχετίζεται με ανταπόκριση των ασθενών σε θεραπεία με αναστολείς του EGFR, όπως το gefitinib (Iressa®, ZD1839) και με καλύτερη επιβίωση. Για την ανάλυση των μεταλλάξεων του EGFR γίνεται απομόνωση DNA από κύτταρα του όγκου και εκλεκτική ενίσχυση των εξωνίων 18–21 με PCR. Στη συνέχεια γίνεται προσδιορισμός της αλληλουχίας του DNA και σύγκριση με αλληλουχίες αναφοράς.^{40,41}

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ο τρίτος πιο συχνός τύπος καρκίνου στον Δυτικό Κόσμο. Ο μεταστατικός τύπος χαρακτηρίζεται από μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων σε άλλα όργανα όπως ήπαρ, πνεύμονες και ωσθήκες.



Εικόνα 1. Μεταλλάξεις του γονιδίου *EGFR* σε όγκους ανταποκρινόμενους στο Gefitinib⁴⁰

Περίπου το 20% των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο που εξετάζονται εμφανίζει μεταστατική νόσο στη διάγνωση, ενώ περίπου 50% θα αναπτύξει μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της νόσου. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με μεταστατική νόσο στην πενταετία είναι μικρότερο από 10%.

Για την αντιμετώπιση του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου, αυτή τη στιγμή, υπάρχουν θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα που όμως η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ύπαρξη ή μη, μεταλλάξεων στο γονίδιο *KRAS*. Ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο και φυσιολογι-

κό γονίδιο φαίνεται ότι ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία και έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο *KRAS*.

Η σωματική μεταλλαγή στο κωδικόνιο 12 του *KRAS* απαντάται σε υλικό βιοψίας στο 20% περίπου των ασθενών με NSCLC, σε παγκρεατικό χυμό στο 95% περίπου των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος και σε καρκινικό ιστό στο 50% περίπου των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου.⁴²

Επιπλέον μεταλλάξεις στο γονίδιο *KRAS* παίζουν ρόλο στην ανταπόκριση στο gefitinib, το οποίο φαίνεται να σχετίζεται με ανθεκτικότητα στη θεραπεία με τον συγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα. Το γονίδιο *KRAS* είναι μέλος της οικογένειας γονιδίων *RAS*, που περιλαμβάνει επιπλέον τα γονίδια *HRAS* και *NRAS* και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 21 kDa, η οποία έχει δραστηριότητα GTPάσης και παίζει ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Οι σωματικές μεταλλάξεις στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 του *KRAS* απαντώνται σε υλικό βιοψίας στο 20% των ασθενών με NSCLC.

4.2. Στρωματικοί όγκοι (GISTs)

Οι στρωματικοί όγκοι (GISTs) είναι οι πιο συνηθισμένοι μεσεγχοματογενείς όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος και χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στο πρωτο-ογκογονίδιο *KIT* (c-*KIT*). Σε 20–50% των περιπτώσεων, μεταλλάξεις εντοπίζονται στο εξώνιο 11 που κωδικοποιεί το ενδοκυτταρικό παραμεμβρανικό τμήμα της πρωτεΐνης και οδηγούν σε ενεργοποίηση του υποδοχέα ανεξάρτητα από την παρουσία του προσδέτη (SCF). Υπάρχουν όμως και θερμά σημεία μεταλλάξεων στο εξώνιο 9.⁴³ Ο τύπος της μετάλλαξης φαίνεται να σχετίζεται με την πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία με imatinib.⁴⁴

4.3. Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές

Η ανάλυση JAK2 V617F μπορεί να χρησιμοποιηθεί, μαζί με άλλες εξετάσεις, όπως η ερυθροποιητίνη, για να βοηθήσουν στη διάγνωση των μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών (MPD) όπως η πολυκυτταραιμία vera (PV), η ιδιοπαθής θρομ-

βοκυτταραιμία (ET) και αγνώστου προελεύσεως μυελοειδής μεταπλασία (πρωτοβάθμια μυελοϊνώση, PMF). Μπορεί να παραγγελθεί ως follow-up test, εάν ένα άτομο έχει αυξημένη αιμοσφαιρίνη ή αριθμό αιμοπεταλίων και ο ιατρός υποψιάζεται ότι το άτομο μπορεί να έχει μία MPD.

Η ανάλυση JAK2 V617F σηματοδοτεί την αλλαγή αμινοξέος από Βαλίνη (V) σε Φαινυλαλανίνη (F) στο κωδικόνιο 617 και μπορεί να παραγγελθεί μαζί με άλλες εξετάσεις όταν ο ιατρός υποψιάζεται ότι ένας ασθενής έχει PV, ET ή PMF επειδή οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας, όπως η γενική εξέταση αίματος, είναι παθολογικές ή υπάρχουν συμπτώματα συμβατά με κάποια MPD.⁴⁵

Επίσης, στην περίπτωση που το αποτέλεσμα της εξέτασης του JAK2 είναι αρνητικό, τότε δεν αποκλείεται να υπάρχει μετάλλαξη στο εξώνιο 10 του γονιδίου *MPL*.

4.3.1. BCR/ABL και ανθεκτικότητα στη θεραπεία με Glivec. Το κύριο χαρακτηριστικό της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) είναι το χιμαιρικό μετάγραφο BCR/ABL, που αποτελεί προϊόν της αμοιβαίας χρωμοσωμικής μετάθεσης BCR/ABL. Η πρωτεΐνη που παράγεται έχει απορρυθμισμένη τη δράση κινάσης τυροσίνης της πρωτεΐνης ABL και αυτό θεωρείται απαραίτητο για την επαγωγή της ΧΜΛ.⁴⁶ Το Glivec (STI571 ή imatinib), είναι ένας συνθετικός αναστολέας του BCR/ABL, που φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικός στο 90% των ασθενών για τη θεραπεία της ΧΜΛ. Παρόλ' αυτά, 4 στους 5 ασθενείς θα αποκτήσουν ανθεκτικότητα στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Κύρια αιτία της ανθεκτικότητας στο φάρμακο είναι η μετάλλαξη στο γονίδιο *ABL*. Οι μεταλλάξεις ανιχνεύονται με την τεχνική της PCR και την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων.

4.4. DPD και τοξικότητα στη 5-FU

Η τοξικότητα στη χημειοθεραπεία είναι από τα δυσκολότερα προβλήματα στην Ογκολογία. Η 5-φλουορο-ουρακίλη (5-FU) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό φάρμακο. Περισσότερο από το 80% της χορηγούμενης 5-FU αποτοξινώνεται γρήγορα στο ήπαρ, μέσω μιας αλυσίδας πολλαπλών βημάτων του μεταβολικού μονοπατιού, που περιλαμβάνει τη διυ-

δρογενάση της διυδροξυπυριμιδίνης (DPD) ως αρχικό ένζυμο. Τα άτομα με χαμηλή δραστηριότητα DPD (3% με 5% των ασθενών) δεν μπορούν αποτελεσματικά να καταβολίσουν τη 5-FU και αναπτύσσουν σοβαρές αιματολογικές, γαστρεντερικές ή νευρολογικές τοξικότητες. Για τη χαμηλή δραστηριότητα του DPD, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ευθύνεται μία μετάλλαξη στη θέση ματίσματος του γονιδίου που κωδικοποιεί το DPD (μετάλλαξη IVS14+1 G>A). Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται με συχνότητα 1–2% στον γενικό πληθυσμό.

4.5. *UGT1A1* και τοξικότητα στην ιρινοτεκάνη

Το γονίδιο *UDP* τρανσφεράση του γλυκουρονικού οξέος (*UGT1A1*) κωδικοποιεί ένα ένζυμο που είναι αρμόδιο για τον μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο *UGT1A1* μπορούν να έχουν επιπτώσεις στη δυνατότητα ενός ατόμου να μεταβολίσει αποτελεσματικά την ιρινοτεκάνη, και αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας από το φάρμακο.⁴⁷

Στον υποκινητή του *UGT1A1* περιέχονται επαναλήψεις θυμίνης-αδενίνης (TA). Το φυσιολογικό αλληλόμορφο περιέχει 6 επαναλήψεις, ενώ όταν υπάρχει ο πολυμορφισμός *UGT1A1**28 ο αριθμός των επαναλήψεων αυξάνεται σε 7. Η συχνότητα του αλληλομόρφου είναι 38,7% στους Καυκάσιους. Τα άτομα που είναι ομόζυγα ή ετερόζυγα για το αλληλόμορφο *UGT1A1**28 έχουν αυξημένο κίνδυνο για τοξικότητα από το φάρμακο (κυρίως ουδετεροπενία). Η ανίχνευση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού θεωρείται χρήσιμη και γι' αυτόν το λόγο έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA).

4.6. *ERCC1*, *RMM1*, *BRCA1*

Η επιδιόρθωση του DNA είναι ο κύριος μηχανισμός αντίστασης στη χημειοθεραπεία με παράγωγα της πλατίνας (όπως cisplatin, carboplatin, και oxaliplatin). Το *ERCC1* (repair cross-complementation group 1) είναι το βασικότερο ένζυμο στη διαδικασία επιδιόρθωσης νουκλεοτιδίων με εκτομή. Αυξημένα επίπεδα mRNA του *ERCC1* σχετίζονται με την ανθεκτικότητα πολλών καρκί-

νων στην πλατίνα, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ωθηκών, ουροδόχου κύστης, γαστρικοί καρκίνοι και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα.⁴⁸

Το ένζυμο Ribonucleotide reductase subunit M1 εμπλέκεται στη σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA και στον μεταβολισμό του gemcitabine. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων καρκίνων όπως μαστού, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης και στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα mRNA *RRM1* σχετίζονται με ανθεκτικότητα στη θεραπεία με gemcitabine.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα RNA των γονιδίων *ERCC1* και *RRM1*, η επιβίωση μετά από θεραπεία με gemcitabine/cisplatin εμφανίζεται βελτιωμένη.

Ένα άλλο γονίδιο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, είναι το *BRCA1* (με ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA). Μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα *BRCA1* αυξάνουν την ευαισθησία στη cisplatin αλλά οδηγούν σε ανθεκτικότητα στο paclitaxel. Από τομές παραφίνης εκχυλίζεται RNA και ακολουθεί αντίστροφη μεταγραφή του RNA και PCR πραγματικού χρόνου (Real-Time PCR) για την ανίχνευση των επιπέδων mRNA των εξεταζόμενων γονιδίων.

Η σχετική ποσότητα mRNA των εξεταζόμενων γονιδίων υπολογίζεται σε σχέση με την ποσότητα mRNA του γονιδίου β-ακτίνης και εκφράζεται ως:

$$-\Delta C_T = -(C_{T(\text{target gene-1})} - C_{T(\beta\text{-actin})})$$

Στη συνέχεια υπολογίζεται ο λόγος του αριθμού αντιγράφων του εξεταζόμενου γονιδίου προς τον αριθμό των αντιγράφων του γονιδίου της β-ακτίνης ($2^{-\Delta\Delta C_T}$).⁴⁹

5. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για κληρονομούμενα σύνδρομα καρκίνου

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Pre-implantation Genetic Diagnosis, PGD) είναι μία μέθοδος που επιτρέπει την ανίχνευση γενετικών

ανωμαλιών του εμβρύου (όσο αυτό αναπτύσσεται σε συνθήκες καλλιέργειας) μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Η προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί για οποιαδήποτε νόσο της οποίας η γενετική βάση είναι γνωστή. Παραδείγματα ασθενειών για τις οποίες έχει ήδη εφαρμοστεί η μέθοδος είναι μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία, η κυστική ίνωση, το σύνδρομο του εύθραυστου Χ, καθώς και για κληρονομούμενα σύνδρομα προδιάθεσης στον καρκίνο όπως Von Hippel-Lindau, Ρετινοβλάστωμα, Li-Fraumeni, Νευροβλάστωμα τύπου I και II, και Πολλαπλή Ενδοκρινική Νεοπλασία Τύπου 2Α (MEN2A).⁵⁰⁻⁵⁶

Πρέπει να γίνει σαφές ότι η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για συγκεκριμένα νοσήματα που κληρονομούνται στην κάθε οικογένεια και δεν αποκλείει τη γέννηση παιδιού με άλλης μορφής γενετική βλάβη. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση δεν αφορά στη διόρθωση γενετικού υλικού στα έμβρυα.

6. Επίλογος

Η γενετική στην κλινική ογκολογία είναι ένας κλάδος που βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση,

παρόλ' αυτά, είναι αδιαμφισβήτητο πως τα γονίδια μας παίζουν σημαντικότερο ρόλο στην υγεία μας. Ο ρόλος της γενετικής έχει να κάνει με την έγκαιρη πρόγνωση, πρόληψη και το όνειρο της εξατομικευμένης ιατρικής και σε καμία περίπτωση δεν θα αντικαταστήσει την παραδοσιακή Ογκολογία. Καμία θεραπεία και κανένα φάρμακο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο γενικό σύνολο χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες για αυτό και ο στόχος, τώρα που έχουμε τη γνώση, είναι να μπορούμε να φέρουμε τις θεραπείες ακριβώς στα μέτρα του κάθε ασθενή και να προλαμβάνουμε μια νόσο πριν καν αυτή εκδηλωθεί.

Βέβαια ο γενετικός έλεγχος είναι κάτι που δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως στην ελληνική κοινωνία και φέρνει στο προσκήνιο αρκετά ηθικά, νομικά και κοινωνικά προβλήματα τόσο για τον ασθενή, όσο και για την οικογένειά του (π.χ. πιθανά προβλήματα εργασίας, κοινωνική στιγματίωση, αδυναμία ασφάλισης, ψυχολογικά προβλήματα κ.ά.). Θα πρέπει να δίδεται γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς για την πραγματοποίηση ενός γενετικού ελέγχου, όπου θα ενημερώνεται τόσο για τις τυχόν επιπτώσεις, όσο και για τα οφέλη του ελέγχου που καλείται να κάνει, καθοδηγούμενος από τον θεράποντα ιατρό του.

Βιβλιογραφία

1. ASCO Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2003, 21:1
2. Read A, Donnai D. *New Clinical Genetics*. 1st ed. Scion Publishing Ltd, 2007
3. Lodish H, Berk A, Chris AK et al. *Molecular Cell Biology*. 7th ed. WH Freeman, 2012
4. Lindor NM, Johnson KJ, Harvey H et al. Predicting *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: comparison of PENN II model to previous study. *Fam Cancer* 2010, 9:495-502
5. Parmigiani G, Berry D, Aquilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 1998, 62:145-158
6. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002, 20:1480-1490
7. Yang D, Khan S, Sun Y et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011, 306:1557-1565
8. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK et al. Inherited mutations in *PTEN* that are associated with breast cancer, cowden disease and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet* 1997, 61:1254-1260
9. Borresen AL, Andersen TI, Garber J et al. Screening for germ line *TP53* mutations in breast cancer patients. *Cancer Res* 1992, 52:3234-3236
10. Hare HH, Mahendraker N, Sarwate S et al. Muir-Torre syndrome: a rare but important disorder. *Cutis* 2008, 82:252-256
11. Jones EL, Gajdos C and Wani S. Peutz-Jeghers: A Hamartomatous Polyposis Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012, pii:1542-3565
12. Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al. Germ-line mutations of *TP53* in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families. *Cancer Res* 1997, 57:3245-3252
13. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990, 250:1233-1238

14. Li FP, Fraumeni JF JR, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1998, 48:5358–5362
15. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF et al. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991, 51:6094–6097
16. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *p53* gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994, 54:1298–1304
17. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999, 8:1461–1472
18. Martinez-Mir A, Christiano AM. Genodermatoses: Cowden's disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al (eds) *Dermatology*. Mosby, 2003:887–891
19. Wu P, Zhang N, Wang X et al. Family history of von Hippel-Lindau disease was uncommon in Chinese patients: suggesting the higher frequency of *de novo* mutations in *VHL* gene in these patients. *J Hum Genet* 2012, 57:238–243
20. Auroy S, Avril MF, Chompret A et al. Sporadic multiple primary melanoma cases: *CDKN2A* germline mutations with a founder effect. *Genes Chromosomes Cancer* 2001, 32:195–202
21. Bishop DT, Dermenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of *CDKN2A* mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:894–903
22. Avbelj M, Hocevar M, Trebusak-Podkrajsek K et al. A novel L94Q mutation in the *CDKN2A* gene in a melanoma kindred. *Melanoma Res* 2003, 13:567–570
23. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K et al. Clinical germline genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2004, 5:314–319
24. Mantelli M, Barile M, Ciotti P et al. High prevalence of the *G101W* germline mutation in the *CDKN2A* [P16(ink4a)] gene in 62 Italian malignant melanoma families. *Am J Med Genet* 2002, 107:214–221
25. Mitchell RJ, Farrington SM, Dunlop MG et al. Mismatch repair genes *hMLH1* and *hMSH2* and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002, 156:885–902
26. Xiao Y, Clark B, Huang Y et al. Prevalence and characteristics of hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) syndrome in immigrant Chinese cancer patients. *J Clin Oncol* 2010, 28(Suppl):abstr e12019
27. Corso G, Marrelli D, Pascale V et al. Frequency of *CDH1* germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: meta-analysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012, 12:8
28. Jakubowska A, Lawniczak M, Woinarska B et al. *CDH1* gene mutations do not contribute in hereditary diffuse gastric cancer in Poland. *Fam Cancer* 2010, 9:605–608
29. Verma L, Porter TR, Richards FM et al. Germline mutation analysis of the transforming growth factor beta receptor type II (*TGFBR2*) and E-cadherin (*CDH1*) genes in early onset and familial colorectal cancer. *J Med Genet* 2001, 38:E7
30. Barber M, Murrell A, Ito Y et al. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2008, 216:295–306
31. Chen SP, Tsai ST, Jao SW et al. Single nucleotide polymorphisms of the *APC* gene and colorectal cancer risk: a case-control study in Taiwan. *BMC Cancer* 2006, 6:83
32. Venesio T, Molatore S, Cattaneo F et al. High frequency of *MYH* gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004, 126:1681–1685
33. Sampson JR, Jones S, Dolwani S et al. MutYH (*MYH*) and colorectal cancer. *Biochem Soc Transact* 2005, 33:679–683
34. Lemos MC and Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008, 29:22–32
35. Bazzi W, Renon M, Vercherat C et al. *MEN1* missense mutations impair sensitization to apoptosis induced by wild-type menin in endocrine pancreatic tumor cells. *Gastroenterology* 2008, 135:1698–1709
36. Shan L, Nakamura Y, Nakamura M et al. Somatic mutations of multiple endocrine neoplasia type 1 gene in the sporadic endocrine tumors. *Lab Invest* 1998, 78:471–475
37. Kouvaraki M, Shapiro SE, Perrier ND et al. *RET* proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005, 15:531–544
38. Punales MK, Graf H, Gross JL et al. *RET* codon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2644–2649
39. Ceccherini I, Hofstra RM, Luo Y et al. DNA polymorphisms and conditions for SSCP analysis of the 20 exons of the *ret* proto-oncogene. *Oncogene* 1994, 9:3025–3029
40. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004, 20, 350:2129–2139
41. Moskalev EA, Stöhr R, Rieker R et al. Increased detection rates of *EGFR* and *KRAS* mutations in NSCLC specimens with low tumour cell content by 454 deep sequencing. *Virchows Arch* 2013
42. Pao W, Wang TY, Riely GJ et al. *KRAS* mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005, 2:e17
43. Lux ML, Rubin BP, Biase TL et al. *KIT* extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000, 156:791–795
44. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003, 21:4342–4349
45. Zhou J, Ye Y, Zeng S et al. Impact of *JAK2* V617F Mutation on Hemogram Variation in Patients with Non-Reactive Elevated Platelet Counts. *PLoS One* 2013, 8:e57856
46. La Rosie P, Corbin AS, Stoffregen EP et al. Activity of the Bcr-Abl kinase inhibitor PD180970 against clinically relevant Bcr-Abl isoforms that cause resistance to imatinib mesylate (Glivec, STI571). *Cancer Res* 2002, 62:7149–7153
47. Levesque E, Belanger AS, Harvey M et al. Refining the *UGT1A* haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated

- with 5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI)-based regimens. *J Pharmacol Exp Ther* 2013, 345:95–101
48. Liu YP, Ling Y, Qi QF et al. The effects of ERCC1 expression levels on the chemosensitivity of gastric cancer cells to platinum agents and survival in gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett* 2013, 5:935–942
49. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC(T)} Method. *Methods* 2001, 25:402–408
50. Handyside AH, Pattinson JK, Penketh RJ et al. Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet* 1989, 1:347–349
51. Delhanty JD. Preimplantation diagnosis. *Prenat Diagn* 1994, 14:1217–1227
52. Abou-Sleiman PM, Apessos A, Harper JC et al. First application of pre-implantation genetic diagnosis to neurofibromatosis type 2 (NF2). *Prenat Diagn* 2002, 22:519–524
53. Abou-Sleiman PM, Apessos A, Harper JC et al. Pregnancy following pre-implantation genetic diagnosis for Crouzon syndrome. *Mol Hum Reprod* 2002, 8:304–309
54. Ao A, Wells D, Handyside AH et al. Pre-implantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli. *J Assist Reprod Genet* 1998, 15:140–144
55. Apessos A, Abou-Sleiman PM, Harper JC et al. Pre-implantation genetic diagnosis of the fragile X syndrome by use of linked polymorphic markers. *Prenat Diagn* 2001, 21:504–511
56. Harper JC, Wells D, Pivamongkol W et al. Pre-implantation genetic diagnosis for single gene disorders: experience with five single gene disorders. *Prenat Diagn* 2002, 22:525–533
-

Ιατρική 2013, 102(1):50–61

Iatriki 2013, 102(1):50–61

Πλαίσιο διοίκησης πληροφοριακών υποδομών στις μονάδες υγείας

Developing management framework of information and communication technologies (ICTs) infrastructure for health units

I. Αποστολάκης, Δ. Αβούρης-Καλαμάς

Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα

I. Apostolakis, D. Avouris-Kalamas

National School of Public Health, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Στο πλαίσιο άσκησης της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, οι υγειονομικές μονάδες καθημερινά συγκεντρώνουν και επεξεργάζονται ολοένα και μεγαλύτερες ποσότητες πληροφορίας, σημαντικές για την εξυπηρέτηση των πολιτών. Το γεγονός αυτό οδηγεί μονοσήμαντα στην υιοθέτηση και εφαρμογή λύσεων πληροφορικής προκειμένου να καταγραφεί και να επεξεργασθεί αποτελεσματικά ο μεγάλος όγκος των δεδομένων, που προέρχεται τόσο από τις ιατρικές-νοσηλευτικές όσο και από τις διοικητικο-οικονομικές λειτουργίες των μονάδων υγείας. Σκοπός της εργασίας είναι να δοθεί το πλαίσιο λειτουργίας και διάχυσης Πληροφοριακών Υποδομών (με εστίαση στις «άνυλες» υποδομές λογισμικού). Έτσι σε εθνικό επίπεδο, διατυπώνεται πρόταση ανάπτυξης ενός πλαισίου διοίκησης μέσω της ύπαρξης ενός νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου σε κάθε υγειονομική περιφέρεια που θα αποσκοπεί στην ενσωμάτωση των υφιστάμενων και μελλοντικών πληροφοριακών συστημάτων από το σύνολο των μονάδων υγείας. Η συλλογιστική εστιάζεται στο να εκμεταλλευτούμε τις δυνατότητες και τις ικανότητες του εξειδικευμένου προσωπικού των μονάδων υγείας προκειμένου να επιτύχουμε οικονομίες κλίμακας. Αναλύοντας το προτεινόμενο πλαίσιο στο εθνικό σύστημα υγείας της χώρας, θα αποτυπώσουμε ζητήματα που προκύπτουν σε επίπεδο Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (ΥΥΚΑ), σε επίπεδο Υγειονομικής Περιφέρειας (ΥΠΕ) και σε τοπικό επίπεδο (νοσοκομείο/κέντρο υγείας/περιφερειακό ιατρείο). Το προτεινόμενο πλαίσιο μπορεί να δώσει λύσεις υπό το πρίσμα της έμπρακτης υποστήριξης από όλα τα διοικητικά επίπεδα.

ABSTRACT When exercising medical care, health units daily collect and process ever-increasing amounts of information relevant to the service of citizens. This results uniquely to the adoption and implementation of solutions in order to record and process effectively the large volume of data, derived from both the medical and nursing, but also by the administrative-financial functions of the health units. The aim of this paper is to provide the operational framework and dissemination of Information Infrastructures (focusing on “intangible” software infrastructure). Thereby, a proposal is delivered at national level in order to develop a framework for administration, available through a hospital acting as a guide-consultant in each health district, aiming at integration of existing and prospective IT systems by all of the health units. The reasoning is focused to exploit the capabilities and skills of qualified staff of health units in order to achieve economies of scale. By analyzing the proposed framework into national health care system of the country, issues arising will be imprinted at the Ministry of Health and Social Solidarity (MHSS) at Health Region (YPE) and local (hospital/health center/regional clinic). The proposed framework can provide solutions in the light of practical assistance by all levels of administration.

Λέξεις ευρετηρίου: Τεχνολογίες της πληροφορίας και επικοινωνιών, ηλεκτρονική υγεία, πληροφοριακά συστήματα-εφαρμογές, διοίκηση μονάδων υγείας.

Key words: Information and communication technology, electronic health, information systems infrastructure, management of health units.

Αλληλογραφία: I. Αποστολάκης, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Λεωφ. Αλεξάνδρας 196, 115 21 Αθήνα
e-mail: gapostolakis@esdy.edu.gr

Corresponding author: I. Apostolakis, National School of Public Health, 196 Alexandras Ave., GR-115 21 Athens, Greece
e-mail: gapostolakis@esdy.edu.gr

1. Εισαγωγή

Η ραγδαία ανάπτυξη των Τεχνολογιών της Πληροφορίας και των Επικοινωνιών (ΤΠΕ), καθώς και των δυνατοτήτων που παρέχει η χρήση του Διαδικτύου σήμερα, έχει δημιουργήσει νέες προκλήσεις στη λειτουργία των μονάδων υγείας. Οι ΤΠΕ διαδραματίζουν παγκοσμίως έναν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση των υπηρεσιών υγείας. Στο πλαίσιο άσκησης της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, οι υγειονομικές μονάδες συγκεντρώνουν και επεξεργάζονται ολοένα και περισσότερες πληροφορίες οι οποίες είναι σημαντικές για την υγεία των πολιτών.¹ Το γεγονός αυτό οδηγεί μονοσήμαντα στην υιοθέτηση και εφαρμογή λύσεων πληροφορικής προκειμένου να καταγραφεί και να επεξεργασθεί αποτελεσματικά ο μεγάλος όγκος των δεδομένων, που προέρχεται τόσο από τις ιατρικές όσο και από τις διοικητικό-οικονομικές λειτουργίες των μονάδων υγείας.²⁻⁴ Προκειμένου η οργάνωση, η ανάλυση αλλά και η χρήση των πληροφοριών αυτών να γίνεται αποτελεσματικότερα και σε σύντομο χρονικό διάστημα οι νέες τεχνολογίες απλοποιούν τις υφιστάμενες διαδικασίες λειτουργίας των μονάδων υγείας, ελαττώνοντας τον καθημερινό φόρτο εργασίας, βελτιώνοντας σημαντικά τις συνθήκες εργασίας του προσωπικού και μειώνοντας αισθητά το χρόνο αναμονής του ασθενή. Σκοπός μας είναι να αναδείξουμε ένα πλαίσιο διοίκησης πληροφοριακών υποδομών εστιάζοντας στη διοίκηση άυλων υποδομών ΤΠΕ με απώτερο σκοπό την αποτύπωση ενός πλαισίου πάντα προς όφελος του πολίτη-χρήστη των υπηρεσιών υγείας.⁵

Σε εθνικό αλλά και σε πανευρωπαϊκό επίπεδο έχει διαμορφωθεί η κοινή παραδοχή για την ανάγκη ύπαρξης ενός συστήματος υγείας ικανού να ανταποκρίνεται στις ανάγκες των πολιτών. Η εισαγωγή των νέων τεχνολογιών πληροφορικής, στην καθημερινή λειτουργία των μονάδων υγείας, βασίζεται στην αντίληψη ότι η πρόσβαση σε αυτές, μπορεί και πρέπει να διευκολυνθεί με κάθε τρόπο. Η νέα οπτική στον τομέα της υγείας δεν αφορά μόνο την άσκηση της ιατρικής επιστήμης, αλλά συνολικά την ασφαλή και αποδοτική περίθαλψη του πολίτη. Ο όρος «παροχή υπηρεσιών

υγείας», περιλαμβάνει μία πληθώρα εμπλεκόμενων προσώπων, φορέων και διακινούμενης πληροφορίας. Αφορά πολίτες, γιατρούς, νοσηλευτές και γενικότερα στελέχη των μονάδων υγείας, υποδομές, νοσοκομεία, μέσα επείγουσας μεταφοράς και εταιρίες (π.χ. φαρμακευτικές, εταιρίες ιατρικού εξοπλισμού, εκπαίδευσης στον τομέα της υγείας κ.λπ.). Ο συνεκτικός ιστός των παραπάνω εμπλεκόμενων οντοτήτων είναι η πληροφορία, που πρέπει να διακινηθεί άμεσα και με ακριβή τρόπο όπου αυτή είναι απαραίτητη, αφενός για να διευκολύνει τη συνεργασία των φορέων μεταξύ τους και αφετέρου για την υποβοήθηση τους στη λήψη των σωστών αποφάσεων. Συγχρόνως, ευφυή περιβάλλοντα και συστήματα παρακολούθησης ζωτικών παραμέτρων με χρήση «έξυπνων» βιοαισθητήρων καθώς και ολοκληρωμένα συστήματα τηλεματικής επιτρέπουν σε πολίτες με προβλήματα υγείας να έχουν έναν φυσιολογικό τρόπο ζωής.⁶ Η γρήγορη και επιτυχημένη υιοθέτηση των παραπάνω, δημιουργεί νέα δεδομένα αλλά και νέα ζητήματα στα οποία θα πρέπει να τοποθετηθούμε.

Στις ενότητες που ακολουθούν θα αναφερθούμε αρχικά στην παρούσα κατάσταση σε σχέση με τους προβληματισμούς που αναδεικνύονται και αφορούν την ενσωμάτωση και διοίκηση των πληροφοριακών συστημάτων υγείας. Έπειτα θα παρουσιάσουμε το προτεινόμενο πλαίσιο διοίκησης πληροφοριακών υποδομών και τέλος, δίνουμε τη συζήτηση που προκύπτει από την υλοποίησή του.

2. Υλικό και μέθοδος

Συγκεντρώθηκαν και ταξινομήθηκαν έρευνες, μελέτες και άρθρα που έχουν καταρτιστεί την τελευταία οκταετία σε διεθνές και εθνικό επίπεδο και αναφέρονται αποκλειστικά ή μερικώς στην ενσωμάτωση, διάχυση και χρήση των ΤΠΕ στην Υγεία, Πρόνοια και Κοινωνική Ασφάλιση. Οι πηγές άντλησης των μελετών/ερευνών αποτελούν μεταξύ άλλων το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, οι 7 ΥΠΕ, η Ευρωπαϊκή Ένωση, Ευρωπαϊκοί Φορείς για την Τηλεματική στην Υγεία (π.χ. ΕΗΤΕΛ, κ.λπ.), το Παρατηρητήριο για την Κοινωνία της Πληροφορίας (ΚτΠ), η ΚτΠ

Α.Ε., ο Διαδικτυακός τόπος του eBusiness Forum, το CEN/ISSS Standardization eHealth Focus Group κ.ά. Αναφέρουμε ενδεικτικά μερικούς από τους Διαδικτυακούς τόπους που πλοηγηθήκαμε για την εύρεση πληροφοριών: Ηλεκτρονικό περιοδικό Journal of the American Medical Association (JAMA), <http://jama.ama-assn.org/>, Ψηφιακή βιβλιογραφική βάση δεδομένων PubMed Central, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>, Παρατηρητήριο για την Ψηφιακή Ελλάδα, <http://www.observatory.gr>, Κοινωνία της Πληροφορίας ΑΕ, <http://www.ktpae.gr/>, Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, <http://www.yyka.gov.gr/>, Εταιρία empirica (έρευνες τεχνολογίας και επικοινωνίας), <http://www.empirica.com/>, Θεματική πύλη Ευρωπαϊκής Κοινωνίας της Πληροφορίας, http://ec.europa.eu/information_society/activities/einclusion/index_en.htm, Θεματική πύλη Ευρωπαϊκών πρακτικών Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης - Ηλεκτρονικής Υγείας, <http://www.epractice.eu/>, Θεματική πύλη Ευρωπαϊκών βέλτιστων-καλών πρακτικών Ηλεκτρονικής Υγείας, <http://www.good-ehealth.org/>, Εθνικό Δίκτυο Δημόσιας Διοίκησης ΣΥΖΕΥΞΙΣ, <http://www.syzefxis.gov.gr/>.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ άλλων ήταν: Ηλεκτρονική υγεία (Electronic health), Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση (e-governance), Κοινωνία της Πληροφορίας (Information Society), Πληροφοριακά Συστήματα Υγείας (Health Information Systems) κ.ά.

Το υλικό ταξινομήθηκε αρχικά βάσει του αν σχετίζεται ή όχι με τη διοίκηση Πληροφοριακών Συστημάτων και άυλων υποδομών λογισμικού και στη συνέχεια βάσει της χρονολογικής σειράς.

3. Η παρούσα κατάσταση

Σήμερα γίνεται σαφής η ανάγκη και η τάση για εφαρμογή ασθενοκεντρικών μοντέλων στα συστήματα υγείας παγκοσμίως.^{7,8} Οι προσπάθειες που γίνονται για τη διοίκηση των πληροφοριακών υποδομών στις μονάδες υγείας έχουν πρωταρχικό σκοπό και γνώμονα την αποδοτικότητα, προκειμένου να έχουμε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος για τον πολίτη-ασθενή με το μικρότερο δυνατό κόστος. Διεθνώς, οι επενδύσεις που πραγματοποιούνται στον τομέα της

ηλεκτρονικής υγείας έχουν ως κύριο στόχο την ενεργοποίηση των πολιτών-ασθενών στη διαδικασία της πληροφόρησης. Γίνεται προσπάθεια για τη χρήση των εφαρμογών ΤΠΕ με στόχο την ενδυνάμωση του ασθενούς. Έτσι γίνεται σημαντική χρήση του Διαδικτύου ως εργαλείου άντλησης πληροφοριών αλλά ταυτόχρονα οι μονάδες υγείας επενδύουν στις εφαρμογές εκείνες που προάγουν την πληροφόρηση μέσα από το Διαδίκτυο.⁹ Στην Ευρώπη, πραγματοποιείται μια προσπάθεια μέσω του Ψηφιακού Θεματολογίου,¹⁰ ώστε, έως το έτος 2015, ο Ευρωπαίος πολίτης να μπορεί να έχει ασφαλή πρόσβαση, από οποιαδήποτε χώρα της Ευρώπης, στον ιατρικό του φάκελο. Με αυτόν τον τρόπο, θα διευκολυνθεί το έργο των ιατρών και οι ασθενείς θα λαμβάνουν την καλύτερη δυνατή βοήθεια, όταν επισκέπτονται έναν ιατρό στη χώρα τους ή σε άλλη χώρα της ΕΕ.

Στην Ολλανδία εφαρμόζονται σε μεμονωμένα νοσοκομεία νέες οργανωτικές δομές, όπως μεταξύ άλλων ο διαχωρισμός σε ξεχωριστά τμήματα της ροής εισόδου των πολιτών-ασθενών, των επαγγελματιών υγείας και των προμηθειών του νοσοκομείου (Orbis medical park), στα πλαίσια εφαρμογής ενός νέου μοντέλου διοίκησης με κύριο γνώμονα την αύξηση της αποδοτικότητας.¹¹

Στην παρούσα φάση στη χώρα μας, γίνονται προσπάθειες για τη διαλειτουργικότητα των πληροφοριακών συστημάτων, με εφαρμογή πολιτικών που προωθεί η ΕΕ.⁸ Παρά τις δημόσιες πολιτικές που έχουν σχεδιαστεί και εφαρμοστεί για τη βελτίωση και εξέλιξη των μονάδων υγείας, σύμφωνα και με ευρωπαϊκά πρότυπα, και τα όποια θετικά βήματα μπορούν να καταγραφούν από την εφαρμογή τους, τα νοσοκομεία με τη μορφή που έχουν και τις πρακτικές που ακολουθούν, προκαλούν σκεπτικισμό, στον πολίτη – αποδέκτη των υπηρεσιών τους.

4. Προτεινόμενο πλαίσιο διοίκησης των πληροφοριακών υποδομών στις μονάδες υγείας

Η χώρα μας, λόγω της γεωγραφικής διασποράς των μονάδων υγείας παρουσιάζει σημα-

ντικές ιδιαιτερότητες και ανάγκες οι οποίες δεν αντιστοιχούνται στο ευρωπαϊκό και το διεθνές περιβάλλον. Έγινε φανερό από τα στοιχεία της προηγούμενης ενότητας το σημαντικό έλλειμμα ευρωπαϊκού ή/και διεθνούς δομημένου «μοντέλου» διοίκησης που θα μπορούσε να προσαρμοστεί στην ελληνική πραγματικότητα. Οι έρευνες-τοποθετήσεις που έχουν γίνει,^{8,12,13} καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη πλαισίου διοίκησης των άυλων πληροφοριακών υποδομών στις μονάδες υγείας στη χώρα μας. Η «λύση» που δίνεται από τους συγγραφείς αποτελεί μια δομημένη εμπειρική τοποθέτηση, με την κατά το δυνατόν επιστημονική ανάλυση και τεκμηρίωση.

Επειδή η υγειονομική περιφέρεια αποτελεί μια δομημένη διακριτή διοικητική οντότητα με δυνατότητα πρωτοβουλιών αλλά και παρεμβάσεων μέσα στο υπάρχον θεσμικό πλαίσιο του συστήματος υγείας, η όποια λύση εκτιμούμε ότι πρέπει να δίνεται μέσα από αυτήν. Πέρα από τις δυνατές διοικητικές παρεμβάσεις στο πλαίσιο των υπάρχοντων υποδομών αλλά και στο πλαίσιο των προτάσεων των νοσοκομείων της περιφέρειας εκτιμάται η ανάγκη για οργανωτική επανατοποθέτηση στη διοίκηση των εφαρμογών λογισμικού. Η οργανωτική μονάδα που θα μπορούσε να έχει αυτό τον επιχειρησιακό και ουσιαστικό ρόλο θα μπορούσε να βρίσκεται σε κάποιο νοσοκομείο της υγειονομικής περιφέρειας (ένα σε κάθε περιφέρεια) το οποίο θα πληρούσε κάποιες κρίσιμες προϋποθέσεις-κριτήρια τα οποία θα δώσουμε στη συνέχεια. Το νοσοκομείο αυτό θα μπορούσαμε να το ονομάσουμε οδηγό-σύμβουλο της υγειονομικής περιφέρειας (ΥΠΕ).

4.1. Κριτήρια επιλογής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου

Προκειμένου να γίνει η επιλογή του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου μεταξύ των νοσοκομείων της ΥΠΕ, χρειάζεται να αναδειχθούν τα κριτήρια που οφείλουν να πληρούν τα νοσοκομεία. Η προτεινόμενη υλοποίηση λαμβάνει υπόψη της παρακάτω: (α) συγκρίνει μεταξύ των νοσοκομείων της ΥΠΕ εάν και σε ποιον βαθμό το νοσοκομείο έχει αναλάβει και διεκπεραιώσει πρωτοβουλίες για την ανάπτυξη ή/και ενσωμάτωση των νέων εφαρμογών ΤΠΕ σε εθνικό ή/και σε

διεθνές επίπεδο, (β) αν έχει μακροχρόνια χρήση εφαρμογών πληροφορικής και (γ) αν η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου έχει στελεχωθεί επαρκώς με προσωπικό που κατά το δυνατόν έχει εμπειρία σε ζητήματα διαλειτουργικότητας εφαρμογών καθώς και σε θέματα ασφάλειας δεδομένων και πληροφοριακών συστημάτων.

4.2. Αρμοδιότητες του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου

Παρουσιάζονται στη συνέχεια στοιχεία που θα μπορούσαν να ενταχθούν στο θεσμικό, οργανωτικό και λειτουργικό πλαίσιο της μονάδας πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου. Τα γενικά αυτά στοιχεία στο επιχειρησιακό επίπεδο του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου αλλά και της μονάδας πληροφορικής θα πρέπει να προσαρμοστούν κατάλληλα:¹⁴

- Η διαμόρφωση μαζί με τη διοίκηση της ΥΠΕ του επιχειρησιακού σχεδίου, που αφορά τον τρόπο ενσωμάτωσης των υφιστάμενων αλλά και νέων εφαρμογών ΤΠΕ στις μονάδες υγείας. Να υποβάλει τις προτάσεις του προς τη διοίκηση, σχετικά με τις μεθόδους και διαδικασίες που πρέπει να ακολουθηθούν προκειμένου οι άμεσα εμπλεκόμενοι (επαγγελματίες υγείας, διοικητικοί υπάλληλοι κ.ά.) να αποδώσουν άμεσα και αποτελεσματικά στον τομέα δραστηριοποίησής τους
- Η παροχή συμβουλών στις διοικήσεις των νοσοκομείων για τη διαχείριση των αλλαγών^{15,16} που θα επιφέρουν οι νέες εφαρμογές και η επισήμανση των πλεονεκτημάτων της εφαρμογής τους, με απώτερο στόχο την ενσωμάτωση Ολοκληρωμένου Πληροφοριακού Συστήματος Υγείας (ΟΠΣΥ) στο σύνολο των μονάδων υγείας της ΥΠΕ
- Η αξιολόγηση¹⁷ των υφιστάμενων και νέων εφαρμογών ηλεκτρονικής υγείας και η διάχυσή τους στις μονάδες υγειονομικής περίθαλψης της ΥΠΕ. Απαιτείται αρχικά ο καθορισμός των αναγκών – απαιτήσεων του οργανισμού και έπειτα η αξιολόγηση των υφιστάμενων εφαρμογών ΤΠΕ. Εφόσον αυτές καλύπτουν τις ανάγκες τότε η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου θα προβεί στη διάχυσή τους στα νοσοκομεία/κέντρα υγείας/περιφερειακά

ιατρεία της Υγειονομικής Περιφέρειας. Η διαδικασία της ομαλής διάχυσης προϋποθέτει την προετοιμασία των νοσοκομείων/κέντρων υγείας/περιφερειακών ιατρείων της Υγειονομικής Περιφέρειας από τη μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου, προκειμένου να υποδεχθούν τις εφαρμογές λογισμικού. Η προετοιμασία αφορά τόσο στην υλικοτεχνική υποδομή των μονάδων υγείας (δομημένη καλωδίωση, εγκατάσταση Η/Υ, εγκατάσταση βασικού λογισμικού κ.ά.) όσο και τους χρήστες μέσω σεμιναρίων κατάρτισης. Σημαντική επίσης, είναι η πιστοποίηση των χρηστών, από διεθνείς φορείς πιστοποίησης, για την ορθή χρήση των εφαρμογών ηλεκτρονικής υγείας

- Η εγκατάσταση στα νοσοκομεία της ΥΠΕ εφαρμογών λογισμικού, να ελέγχει την καλή λειτουργία τους, να εκπαιδεύει για την ταχύτερη ενσωμάτωση των χρηστών στις εφαρμογές και να συντηρεί τα εγκαταστημένα συστήματα διαχείρισης βάσεων δεδομένων (DataBase Management Systems, DBMS)
- Η δημιουργία πλατφόρμας Ηλεκτρονικών Προμηθειών που θα εξυπηρετεί τις μονάδες υγείας της ΥΠΕ. Βασική φιλοσοφία της πλατφόρμας είναι η αυτοματοποίηση των εσωτερικών διαδικασιών προμήθειας ειδών των νοσοκομείων, καθώς και η παροχή μιας καινοτόμου δέσμης υπηρεσιών προς τους υποψήφιους προμηθευτές. Οι βασικές λειτουργίες της ηλεκτρονικής πλατφόρμας προμηθειών περιλαμβάνουν την πλήρη παρακολούθηση της εξέλιξης ενός διαγωνισμού, την αποτελεσματική διαχείριση των επιμέρους λειτουργιών του και την καλύτερη επικοινωνία και εξυπηρέτηση των εταιρειών παροχής ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού και αναλώσιμου υλικού
- Η παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών σε θέματα ελέγχου λογισμικού, σε θέματα ενημέρωσης και αναβαθμίσεων λογισμικού, αλλά και γενικότερα σε θέματα συντήρησης καθώς και σε θέματα αντικατάστασης λογισμικού¹⁸ για όλα τα νοσοκομεία αρμοδιότητας της Υγειονομικής Περιφέρειας
- Η υποστήριξη δράσεων τηλεϊατρικής προκειμένου να καλύψει πρωτίστως την ανάγκη για ισότιμη πρόσβαση στην πρωτοβάθμια φροντί-

δα υγείας όλων των πολιτών της Υγειονομικής Περιφέρειας. Ταυτόχρονα, θα εξυπηρετήσει τη διαρκή ανάγκη του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού της ΥΠΕ για πρόσβαση σε υψηλού επιπέδου εκπαίδευση και κατάρτιση, ανεξάρτητα από το σημείο στο οποίο υπηρετεί. Πρακτικά,¹⁹ η μονάδα τηλεϊατρικής θα είναι αυτόνομη μονάδα παροχής υγειονομικής φροντίδας εντός του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου και θα συνεργάζεται τόσο με τα απομονωμένα κέντρα υγείας όσο και με τα μεγάλα νοσοκομεία της ΥΠΕ ευθύνης του. Θα παρέχονται υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας χωρίς την ανάγκη επίσκεψης σε νοσοκομείο/κέντρο υγείας/περιφερειακό ιατρείο, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο φόρτος εργασίας των επαγγελματιών υγείας στις μονάδες δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης

- Ο έλεγχος των ροών διαλειτουργικότητας ως ενδιάμεσος φορέας. Η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου θα μπορεί να ορίζει τους κανόνες μεταφοράς και επεξεργασίας των πληροφοριών, προκειμένου να μην δημιουργούνται ζητήματα διαλειτουργικότητας (οργανωσιακής, σημασιολογικής, τεχνικής φύσεως) μεταξύ των συνεργαζόμενων φορέων υγείας.^{20,21}

4.3. Θέματα διοίκησης πληροφοριακών υποδομών σε κεντρικό επίπεδο

Από την πλευρά της ηγεσίας του ΥΥΚΑ θα πρέπει να προσδιοριστούν με σαφήνεια οι μακροχρόνιες στρατηγικές με ξεκάθαρο σκοπό και επιμέρους στόχους, προκειμένου να εμπνεύσουν τις διευθύνσεις των ΥΠΕ για την καλύτερη δυνατή αφομοίωση και πρακτική εφαρμογή τους. Το μίγμα μιας αποτελεσματικής στρατηγικής για τη χρήση των ΥΠΕ στην υγεία και πρόνοια, θα περιλαμβάνει στοιχεία όπως:⁸

- Προβολή και διάχυση του οράματος της «ηλεκτρονικής υγείας» και τη διαμόρφωση Οδικού Χάρτη για την Ηλεκτρονική Υγεία στην Ελλάδα που θα επιτρέψει στις διοικήσεις των φορέων και στα στελέχη πληροφορικής να συμμετέχουν ενεργά, συντονισμένα και υπεύθυνα στο σχεδιασμό και στην υλοποίηση των έργων που τους αφορούν

- Διασυνδεδεμένα, ολοκληρωμένα και «διαλειτουργούντα» συστήματα για ηλεκτρονική συναλλαγή όλων των εμπλεκόμενων με κεντρικό έλεγχο και επεξεργασία δεδομένων και δυνατότητα μελέτης συμπεριφοράς εμπλεκόμενων^{20,21}
- Μελέτη των διοικητικών πληροφοριών από την εφαρμογή ΟΠΣΥ, για τον ανασχεδιασμό των διαδικασιών και των λειτουργιών των φορέων Υγείας και Πρόνοιας, προκειμένου να επιτευχθεί η αύξηση της αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητάς τους
- Στρατηγική ανάθεση για επανατοποθέτηση και ανάπτυξη του εθνικού συστήματος τηλεϊατρικής-τηλεφροντιδας-υποστήριξης κοινωνικής αλληλεγγύης διαμέσου της αποκέντρωσης των υπηρεσιών τηλεϊατρικής στις Υγειονομικές Περιφέρειες¹⁹
- Ανάπτυξη Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας (ΗΦΥ), καθορισμός εννοιολογικού και τεχνολογικού πλαισίου λειτουργίας και εφαρμογής του
- Γενικευμένη και υποχρεωτική χρήση ηλεκτρονικών συναλλαγών με τους παρόχους-προμηθευτές υγείας, όπως φαρμακεία, διαγνωστικά κέντρα, θεραπευτήρια κ.λπ. Εφαρμογή αυστηρού κεντρικού ελέγχου των παρόχων και σύνδεση των συναλλαγών με συνταγές και ιατρικές πράξεις, η δημιουργία Εθνικού Μητρώου Προμηθευτών από το Ερευνητικό Κέντρο Βιολογικών Υλικών (ΕΚΕΒΥΛ), η δημιουργία ηλεκτρονικού καταλόγου ειδών με βάση την ονοματολογία GMDN (Global Medical Device Nomenclature), η χρήση του συστήματος ταξινόμησης CPV (Common Procurement Vocabulary) και των διεθνών προτύπων πληροφοριακών συστημάτων υγείας,²² όπως το HL7 (Health Level 7) για την επικοινωνία, ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) για την κωδικοποίηση ασθενειών και διαγνώσεων καθώς και οι διαδικασίες επικαιροποίησής τους.

4.4 Θέματα διοίκησης πληροφοριακών υποδομών σε περιφερειακό επίπεδο (ΥΠΕ)

Με τον καθορισμό των στρατηγικών στόχων και σχεδίων από την πλευρά της ηγεσίας σε

κεντρικό επίπεδο, απαιτείται η εφαρμογή διαφόρων επιχειρησιακών «δράσεων» σε επίπεδο περιφέρειας. Στη συνέχεια παρουσιάζουμε τις σημαντικότερες:

- Η υποστήριξη της μονάδας πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου και η στελέχωσή του με εξειδικευμένο προσωπικό πληροφορικής. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφέρουμε, ότι ο Πληροφορικός Υγείας δεν μπορεί να αποκλειστεί από δεδομένα υγείας που αφορούν τον ασθενή και στον ιατρό του και επομένως θα πρέπει να προδιαγραφεί επακριβώς το θεσμικό πλαίσιο που αφορά στη γενικότερη ηθική και δεοντολογία του Πληροφορικού Υγείας⁷
- Απαιτείται η σύναψη προγραμματικών συμβάσεων για τη μακροχρόνια εξασφάλιση του βασικού λογισμικού του συστήματος διαχείρισης βάσεων δεδομένων (DataBase Management System, DBMS) προκειμένου να μη δημιουργηθούν ζητήματα καλής λειτουργίας και υποστήριξης των προϊόντων
- Συνεχής ροή πληροφόρησης για βέλτιστες πρακτικές που δύναται να υιοθετηθούν σε τοπικό επίπεδο (νοσοκομείο/κέντρο υγείας/περιφερειακό ιατρείο), προκειμένου οι πρακτικές αυτές να αξιολογηθούν από τη μονάδα πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου. Η διοίκηση της ΥΠΕ δύναται να παρέχει πληροφορίες στη μονάδα πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου για την αξιοποίηση βέλτιστων πρακτικών, που σε διεθνές επίπεδο έχουν (μέσα από μελέτες/έρευνες) βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα των μονάδων υγείας
- Συγκέντρωση και πραγματοποίηση των διαγωνισμών προμήθειας για τις μονάδες υγείας της ΥΠΕ μέσω της πλατφόρμας Ηλεκτρονικών Προμηθειών της μονάδας πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου
- Συγκρότηση και υποστήριξη του περιφερειακού κέντρου τηλεϊατρικής-τηλεφροντιδας-υποστήριξης κοινωνικής αλληλεγγύης από το νοσοκομείο οδηγού-σύμβουλο, με στόχο την ταχύτερη και πιο ευέλικτη διαχείριση των αιτημάτων ασθενών για παροχή υγειονομικής περίθαλψης σε απομακρυσμένες περιοχές¹⁹

- Αξιολόγηση του βαθμού ενσωμάτωσης των εφαρμογών ηλεκτρονικής υγείας στα νοσοκομεία της ΥΠΕ. Ο συνεχής έλεγχος, η αποτύπωση της υφιστάμενης κατάστασης καθώς και η ανάγκη επαναπροσδιορισμού των διαδικασιών για την ενσωμάτωση των εφαρμογών ΤΠΕ σε επίπεδο περιφέρειας, αποτελεί σημαντικό στοιχείο του επιχειρησιακού σχεδίου για τη βέλτιστη χρήση των συστημάτων πληροφορικής¹⁸
- Επανεκπαίδευση υψηλόβαθμων στελεχών και τεχνικών πληροφορικής σε θέματα που αφορούν σε εφαρμογές ΤΠΕ, τη διαλειτουργικότητα των εφαρμογών, την ασφάλεια πληροφοριακών συστημάτων, την ποιότητα των εφαρμογών ηλεκτρονικής υγείας κ.λπ., με ταυτόχρονη δημιουργία ανθρώπινου δικτύου υψηλής εξειδίκευσης σε επίπεδο περιφέρειας
- Πλήρης εφαρμογή του μοναδικού και αποκλειστικού ΑΜΚΑ με τη χορήγηση έξυπνων καρτών υγείας-ασφάλισης,²³ για την ταυτοποίηση και τη συνεπή τήρηση του ιατρικού και ασφαλιστικού ιστορικού του ασθενούς-ασφαλισμένου σε όλες τις μονάδες υγειονομικής περίθαλψης της ΥΠΕ.

4.5. Θέματα διοίκησης πληροφοριακών υποδομών σε τοπικό επίπεδο

Με τον προσδιορισμό των στρατηγικών και επιχειρησιακών σχεδίων σε κεντρικό και περιφερειακό επίπεδο προκύπτουν «δράσεις» που καλούνται να αναλάβουν οι διοικήσεις των νοσοκομείων/κέντρων υγείας/περιφερειακών ιατρείων. Στη συνέχεια θα προσπαθήσουμε να προδιαγράψουμε τις κυριότερες ενέργειες^{3,8,12,14,23-26} που πλαισιώνουν και ενισχύουν τη μακροχρόνια στρατηγική και τα επιχειρησιακά σχέδια των φορέων παροχής υγειονομικής περίθαλψης.

- Συγκρότηση κέντρου τηλεϊατρικής στο νοσοκομείο οδηγό-σύμβουλο με δυνατότητα εξυπηρέτησης περιστατικών από όλα τα νοσοκομεία της ΥΠΕ, αλλά και επικοινωνίας με εξειδικευμένα τριτοβάθμια νοσοκομεία¹⁹
- Ενσωμάτωση βέλτιστων πρακτικών, σε συνεργασία με τη μονάδα πληροφορικής του νοσοκο-

μείου οδηγού-συμβούλου. Προϋποθέτει την εκπόνηση μελέτης/έρευνας από τη διοίκηση της ΥΠΕ για την ανάγκη εφαρμογής τους. Θα πρέπει να αποτυπωθούν τα προσδοκώμενα αποτελέσματα που θα επιφέρει η εφαρμογή των πρακτικών αυτών σε επίπεδο αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας

- Συγκέντρωση των αναγκών-προμηθειών και καταχώρησή τους στην πλατφόρμα Ηλεκτρονικών Προμηθειών της μονάδας πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου, προκειμένου να επιτευχθούν οικονομίες κλίμακας από τη συγκέντρωση των παραγγελιών και την ηλεκτρονική δημοπρασία του συνόλου των αναγκών-προμηθειών των νοσοκομείων/κέντρων υγείας/περιφερειακών ιατρείων της ΥΠΕ
- Προετοιμασία του προσωπικού. Μια προσέγγιση βήμα-βήμα, με λογικούς και ρεαλιστικούς στόχους και με υποσυστήματα που θα ολοκληρωθούν σε προδιαγεγραμμένο χρονικό διάστημα για να προσαρμοστεί στις αλλαγές και να τις αφομοιώσει
- Εκπόνηση ενός σχεδίου εκπαίδευσης, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη του το επίπεδο εκπαίδευσης των διαφόρων κατηγοριών των εργαζομένων και τις ιδιαίτερες ανάγκες τους (ιατρικό, νοσηλευτικό, διοικητικό προσωπικό)
- Εκπαίδευση και πιστοποίηση των χρηστών σε εστιασμένα θέματα όπως: χρήση συστημάτων τηλεϊατρικής, συστήματα Picture Archiving and Communication System (PACS), Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων (ΣΥΚΑ), Έξυπνες κάρτες κ.λπ. από εξειδικευμένο προσωπικό, με στόχο την καλύτερη διαχείριση της αποκτούμενης πληροφορίας προς όφελος του ασθενούς (π.χ. ιατρικής εικόνας, ΗΦΥ κ.ά.).

Σχηματικά, το πλαίσιο διοίκησης που προτείνουμε αποδίδεται στην εικόνα 1 όπου κεντρικό ρόλο έχει το Νοσοκομείο οδηγός-σύμβουλος που λειτουργεί ως διευκολυντής των ροών πληροφορίας από και προς όλα τα επίπεδα διοίκησης.

5. Σενάρια εφαρμογής

Προκειμένου να γίνει μια πρακτική περιγραφή και οριοθέτηση του τρόπου εφαρμογής του πλαισίου διοίκησης που προτείνουμε στη προη-

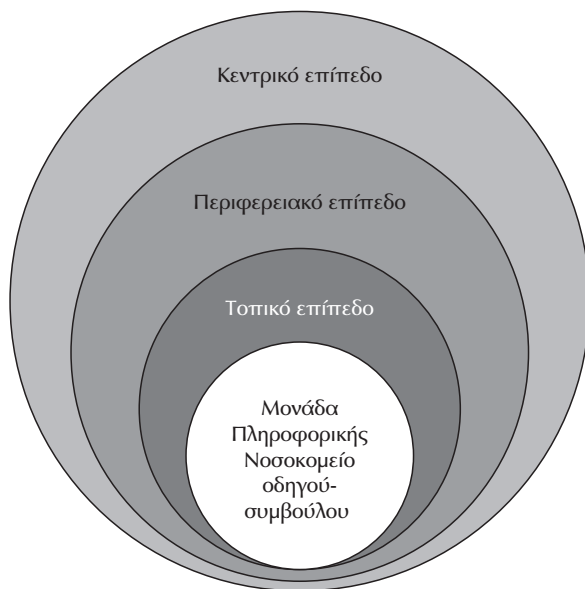
γούμενη ενότητα, θα αναλύσουμε στη συνέχεια δύο υποθετικά σενάρια.

5.1. Σενάριο εγκατάστασης, διάχυσης και ενσωμάτωσης εφαρμογής διαχείρισης προμηθειών αντιδραστηρίων και αναλωσίμων εργαστηριακού τομέα

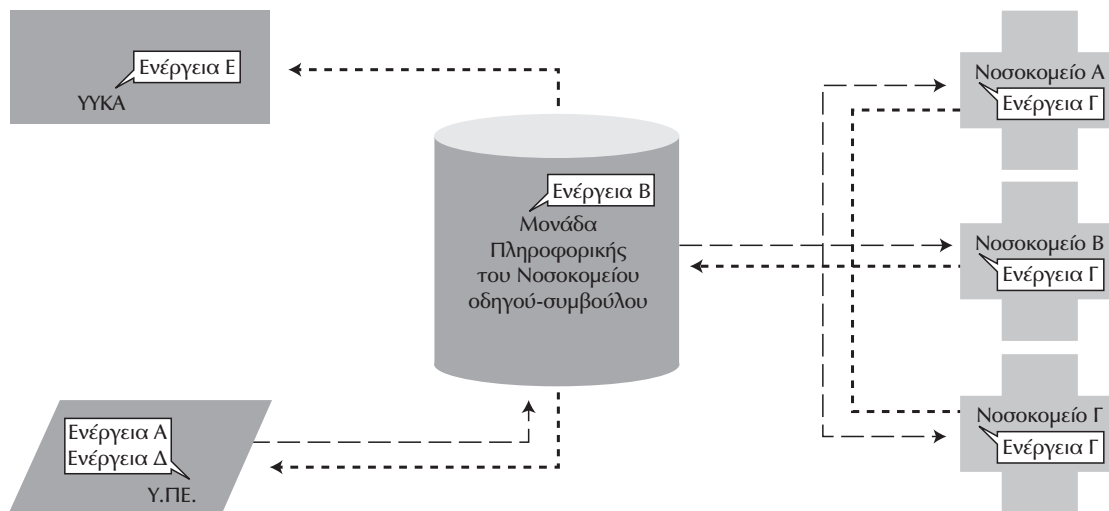
Στο νοσοκομείο οδηγό-σύμβουλο της Χ, ΥΠΕ υπάρχει εγκαταστημένο ένα καινοτόμο Πληροφοριακό Σύστημα Διαχείρισης Προμηθειών Αντιδραστηρίων και Αναλωσίμων εργαστηριακού τομέα. Το εν λόγω σύστημα καταγράφει τη χρήση των αντιδραστηρίων και αναλωσίμων υλικών των εργαστηρίων και ενημερώνει το τμήμα προμηθειών όταν το απόθεμα των υλικών μειωθεί κάτω από ένα προσδιορισμένο (από το εργαστηριακό τμήμα) όριο ασφαλείας. Το τμήμα προμηθειών διενεργεί διαγωνισμό για την κάλυψη των αναγκών του εργαστηριακού τμήματος σε αντιδραστήρια και αναλώσιμα. Η διοίκηση της ΥΠΕ αποφασίζει την εγκατάσταση, διάχυση και ενσωμάτωση της καινοτόμου εφαρμογής στις υπόλοιπες μονάδες υγείας της ΥΠΕ. Με αυτόν τον τρόπο, η ΥΠΕ επιδιώκει να επιτύχει μειωμένες τιμές εξαιτίας της μεγαλύτερης ποσότητας

υλικών που θα προμηθεύσει στις μονάδες υγείας της περιοχής ευθύνης της.

Η μονάδα πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου σε συνεργασία με τη διοίκηση της ΥΠΕ θα διαμορφώσει το επιχειρησιακό σχέδιο για τη διάχυση και ενσωμάτωση του Πληροφοριακού Συστήματος Διαχείρισης Προμηθειών Αντιδραστηρίων και Αναλωσίμων εργαστηριακού τομέα στις μονάδες υγείας. Αρχικά, θα πρέπει η διοίκηση της ΥΠΕ να γνωστοποιήσει στη μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου ποιες μονάδες υγείας έχουν εργαστηριακό τμήμα και επομένως είναι σκόπιμο να πραγματοποιηθεί η εγκατάσταση της εφαρμογής (βλ. εικόνα 2 - ενέργεια Α). Αφού καταγραφούν οι μονάδες υγείας (π.χ. νοσοκομεία Α/Β/Γ), θα πραγματοποιηθεί από τη μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου μια λεπτομερής αποτύπωση των υφιστάμενων υποδομών πληροφορικής (υλικού και λογισμικού) των μονάδων αυτών. Παράλληλα, θα πραγματοποιηθούν συναντήσεις μεταξύ των διοικητών των μονάδων υγείας της ΥΠΕ και των στελεχών της μονάδας πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου, για να αναλυθούν οι επιπτώσεις και τα οφέλη από την εγκατάσταση του εν λόγω Πληροφοριακού Συστήματος. Η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου θα σχεδιάσει και θα εγκαταστήσει στις μονάδες υγείας της ΥΠΕ μια εφαρμογή με εύχρηστο περιβάλλον διεπαφής (βλ. εικόνα 2 - ενέργεια Β). Το προσωπικό των εργαστηριακών τμημάτων των μονάδων υγείας της ΥΠΕ, έπειτα από εκπαίδευση των χρηστών της εφαρμογής από τη μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου, θα καταχωρούν τις ανάγκες για προμήθεια αντιδραστηρίων και αναλωσίμων μέσω του περιβάλλοντος διεπαφής της εφαρμογής. Η εφαρμογή αυτή θα διαλειτουργεί με το σύστημα της βάσης δεδομένων, που είναι εγκατεστημένο στη μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου και θα υπάρχει άμεση απεικόνιση (σε πραγματικό χρόνο) των αναγκών των εργαστηριακών τμημάτων όλης της ΥΠΕ (βλ. εικόνα 2 - ενέργεια Γ). Για την ενημέρωση της διοίκησης της ΥΠΕ αλλά και του ΥΥΚΑ, η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-



Εικόνα 1. Απεικόνιση του προτεινόμενου πλαισίου διοίκησης πληροφοριακών υποδομών στις μονάδες υγείας



Εικόνα 2. Σενάριο επιχειρησιακού σχεδιασμού της εγκατάστασης, διάχυσης και ενσωμάτωσης εφαρμογής Διαχείρισης Προμηθειών Αντιδραστηρίων και Αναλωσίμων εργαστηριακού τομέα

συμβούλου θα σχεδιάσει και θα εγκαταστήσει ένα λειτουργικό περιβάλλον διεπαφής, που θα συγκεντρώνει σε στατιστικές αναφορές όλες τις πληροφορίες από τη χρήση του Πληροφοριακού Συστήματος. Από τη μεριά της διοίκησης της ΥΠΕ, θα υπάρχει μια λειτουργική εφαρμογή, που θα ενημερώνεται από τη βάση δεδομένων της μονάδας πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου, για το σύνολο των απαιτούμενων προμηθειών των μονάδων υγείας της ΥΠΕ σε αντιδραστήρια και αναλώσιμα. Η διοίκηση της ΥΠΕ, έχοντας πρόσβαση στα δεδομένα αυτά, θα διενεργεί διαγωνισμούς, σε εύλογο χρονικό διάστημα, για την κάλυψη των αναγκών των εργαστηριακών τμημάτων (βλ. εικόνα 2 - ενέργεια Δ). Η διοίκηση του ΥΓΚΑ, θα έχει πλήρη ενημέρωση για τις ανάγκες για προμήθεια αντιδραστηρίων και αναλωσίμων των εργαστηριακών τμημάτων των νοσοκομείων της ΥΠΕ, αλλά και τα αποτελέσματα των διαγωνισμών προμήθειας μέσα από αυτοματοποιημένες αναφορές που θα δημιουργεί και θα αποστέλλει η εφαρμογή (βλ. εικόνα 2 - ενέργεια Ε). Έτσι θα υπάρχει η δυνατότητα από την πλευρά του υπουργείου να ανακοινώνει συγκριτικά στατιστικά στοιχεία σχετικά με την πορεία των δαπανών των διαγωνισμών προμηθειών.

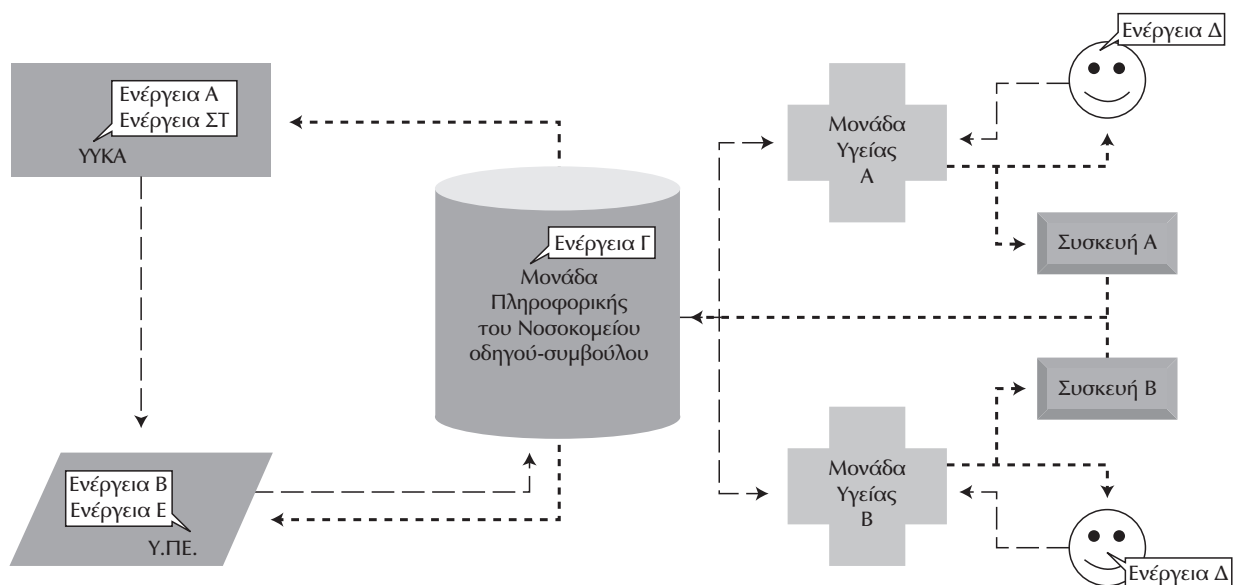
5.2. Σενάριο επιχειρησιακού σχεδιασμού προγράμματος τηλεϊατρικής για πάσχοντες από Σακχαρώδη Διαβήτη

Η διοίκηση του ΥΓΚΑ, στο πλαίσιο προβολής του οράματος για την ηλεκτρονική υγεία, αποφασίζει να εφαρμόσει ένα καινοτόμο πρόγραμμα τηλεϊατρικής για τη μετανοσοκομειακή φροντίδα των πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη, με έμφαση στις απομακρυσμένες περιοχές όλων των ΥΠΕ. Το πρόγραμμα προβλέπει τη διάθεση ειδικού εξοπλισμού (συσκευής) στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη που νοσηλεύτηκαν με απορρύθμιση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Η διάθεση της εν λόγω συσκευής θα γίνεται από τις μονάδες υγείας που τους εξυπηρετούν, για χρονικό διάστημα 10 ημερών μετά τη νοσηλεία τους. Η συσκευή, θα ειδοποιεί τους πάσχοντες μέσω ειδικού βομβητή για την προγραμματισμένη –ανά τακτά χρονικά διαστήματα– καθημερινή τους εξέταση και θα καταγράφει τα επίπεδα του σακχάρου τους. Η καταγραφή θα γίνεται τόσο ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων της μονάδας πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου όσο και σε έντυπη μορφή από τη συσκευή. Με αυτόν τον τρόπο, αποφορτίζεται η εργασία του ιατρικού-νοσηλευτικού προσωπικού των νοσοκομείων/κέντρων υγείας της ΥΠΕ, διότι

ο πολίτης δεν θα παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα στη μονάδα υγείας έπειτα από το περιστατικό απορρύθμισης του Σακχαρώδους Διαβήτη. Μέσω του ειδικού εξοπλισμού που θα του χορηγηθεί, θα μπορεί να ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου από την οικία του, ενισχύοντας τη μετανοσοκομειακή του φροντίδα.

Το ΥΓΚΑ αναθέτει την παρακολούθηση της εξέλιξης του έργου στη Χ, ΥΠΕ και την υποστήριξη και πρακτική εφαρμογή του προγράμματος στη μονάδα πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου (βλ. εικόνα 3 - ενέργεια Α). Αρχικά, βάσει του προτεινόμενου πλαισίου διοίκησης πληροφοριακών υποδομών, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ο επιχειρησιακός σχεδιασμός της υλοποίησης του έργου (βλ. εικόνα 3 - ενέργεια Β). Η μονάδα πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου θα πρέπει να δημιουργήσει την υποδομή προκειμένου να διασυνδέεται και να διαλειτουργεί ο κεντρικός εξυπηρετητής (server) με τον ειδικό εξοπλισμό (συσκευή) που θα διανεμηθεί στους πάσχοντες (βλ. εικόνα 3 - ενέργεια Γ). Οι πάσχοντες με περιστατικό κρίσης σακχάρου επισκέπτονται το νοσοκομείο/κέντρο υγείας/περιφερειακό ιατρείο της ΥΠΕ. Αφού παρασχεθούν οι πρώτες βοήθειες, τους χορηγείται

για διάστημα 10 ημερών μετά τη νοσηλεία τους, η συσκευή μέσω της οποίας, σε καθημερινή βάση, θα ελέγχουν (μετράνε) το επίπεδο του σακχάρου τους. Τα αποτελέσματα των μετρήσεών τους θα αποστέλλονται αυτόματα, μέσω της συσκευής που έχουν προμηθευτεί, στον κεντρικό εξυπηρετητή της μονάδας πληροφορικής του Νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου (βλ. εικόνα 3 - ενέργεια Δ). Πριν την έναρξη του προγράμματος, θα πραγματοποιηθεί ενημέρωση από τα στελέχη της μονάδας πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου προς το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των νοσοκομείων/κέντρων υγείας/περιφερειακών ιατρείων της Χ, ΥΠΕ για τα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση της εν λόγω συσκευής. Έπειτα, θα εκπαιδευτούν από το προσωπικό της μονάδας πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου για τον τρόπο χρήσης των ειδικών συσκευών μέτρησης του σακχάρου. Έτσι, το ιατρικό προσωπικό θα ενημερώνει τον πάσχοντα-χρήστη της συσκευής για τον ορθό τρόπο λειτουργίας της εν λόγω συσκευής. Για την παρακολούθηση της εξέλιξης του έργου από την ΥΠΕ αλλά και από το ΥΓΚΑ, η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου θα σχεδιάσει και θα εγκαταστήσει



Εικόνα 3. Σενάριο επιχειρησιακού σχεδιασμού προγράμματος τηλεϊατρικής για πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη

ένα λειτουργικό περιβάλλον διεπαφής, που θα συγκεντρώνει σε στατιστικές αναφορές όλες τις πληροφορίες από τη χρήση των ειδικών συσκευών μέτρησης σακχάρου. Η ΥΠΕ, κατά την εφαρμογή του προγράμματος, θα παρακολουθεί τα ποσοστά χρήσης των συσκευών μέσα από στατιστικά που δίνονται από τη διεπαφή που τις σχεδίασε και εγκατέστησε η μονάδα πληροφορικής του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου (βλ. εικόνα 3 - ενέργεια Ε). Το ΥΥΚΑ, θα ενημερώνεται από την εφαρμογή για την εξέλιξη του προγράμματος και θα συνεχίσει να προβάλλει στους πολίτες τα οφέλη του, βασισμένο στα στοιχεία που καταγράφηκαν (βλ. εικόνα 3 - ενέργεια ΣΤ).

6. Συζήτηση

Στο συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον Διοίκησης των υπηρεσιών Υγείας η υιοθέτηση του «Νέου Δημόσιου Μάνατζμεντ» (New Public Management)^{9,27} είναι καθοριστική με δεδομένο ότι οι ΤΠΕ έρχονται να στηρίξουν καθοριστικά το νέο αυτό εγχείρημα. Προϋπόθεση βέβαια γι' αυτό είναι η ύπαρξη-ανάπτυξη νέων εφαρμογών πληροφορικής που θα πλαισιώσουν αυτή την ανάγκη. Οι εφαρμογές αυτές για να «βοηθήσουν» την όλη προσπάθεια διοίκησης και μετασχηματισμού των υπηρεσιών στις μονάδες υγείας κρίνεται αναγκαίο να διοικηθούν. Το περιεχόμενο της διοίκησης «άυλων» πληροφοριακών υποδομών (εφαρμογών) εστιάζεται: (α) στην

επιτυχή ενσωμάτωσή τους στις μονάδες υγείας, (β) την αποτελεσματική συντήρησή (υποστήριξη) τους και (γ) την αντικατάστασή τους όταν κριθούν «ανεπαρκείς» λειτουργικά και τεχνολογικά. Η εργασία έδωσε μια αναλυτική εμπειρική τοποθέτηση για τη διοίκηση Πληροφοριακών Υποδομών στις Μονάδες Υγείας με εστίαση στις εφαρμογές λογισμικού (άυλες υποδομές) λαμβάνοντας υπόψη το τρέχον θεσμικό πλαίσιο λειτουργίας του Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ). Κρίνεται αναγκαία η δημιουργία ενός Αποθετηρίου Λογισμικού εφαρμογών των μονάδων υγείας στη χώρα μας με τα μεταδεδομένα όλων των χαρακτηριστικών τους τεχνολογικών (π.χ. βασικό λογισμικό, περιβάλλοντα λειτουργίας κ.ά.) αλλά και μη τεχνολογικών (π.χ. ιδιοκτησιακό καθεστώς κ.ά.). Η θεσμική υιοθέτηση του προτεινόμενου πλαισίου διοίκησης σε συνδυασμό με τα σημαντικά στοιχεία για τις εφαρμογές λογισμικού του αποθετηρίου μπορούν να δημιουργήσουν μια δυναμική διάχυσης εφαρμογών στις μονάδες υγείας στη χώρα μας. Σε κεντρικό επίπεδο αρκούν οι κατευθυντήριες οδηγίες, τα πρότυπα και οι αποφάσεις γενίκευσης ενώ σε περιφερειακό επίπεδο ο δόκιμος επιχειρησιακός σχεδιασμός. Καταλυτικός είναι ο ρόλος, στην όλη προσπάθεια, του νοσοκομείου οδηγού-συμβούλου αλλά καθοριστικό για την επιτυχία του όποιου εγχειρήματος ενσωμάτωσης λογισμικού εφαρμογών είναι η κουλτούρα, σε σχέση με τις ΤΠΕ, της μονάδας υποδοχής.

Βιβλιογραφία

1. Αποστολάκης Ι. *Πληροφοριακά Συστήματα Υγείας*. Δεύτερη έκδοση. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2007
2. Αποστολάκης Ι, Λουκής Ε, Χάλαρης Ι. *Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση*. Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, Πρόγραμμα Πληροφορικής, 2004
3. Αποστολάκης Ι. *Κρίσιμα θέματα στην πορεία προς την Ηλεκτρονική Διοίκηση και Διακυβέρνηση: Οι παρεμβάσεις του κράτους και η κοινωνία των πολιτών, 2005*. Ανακτήθηκε στις 26/07/2012 από http://www.pspa.uoa.gr/data/download/ede/conferences/SDE_2005/proposals/Apostolakis Ioannis.pdf
4. Αποστολάκης Ι. *Θέματα Διοίκησης Πληροφοριακών Υποδομών στις Μονάδες Υγείας*. Επιλεγμένα κείμενα ειδικής θεματολογίας του 6ου Πανελληνίου επιστημονικού Συνεδρίου Management Υπηρεσιών Υγείας. Εκδοτική σειρά Mediforce, Αθήνα, 2005
5. Αποστολάκης Ι (Επιμ.) *Συνεργατικό Διαδίκτυο και Κοινωνία*. Εκδόσεις Παπαζήση, 2011
6. Αποστολάκης Ι, Σωτήρχου Α, Τσακλακίδου Δ και συν. *Η Ενσωμάτωση των Τεχνολογιών Πληροφορικής και Επικοινωνιών στα Δημόσια Νοσοκομεία του Λεκανοπεδίου Αττικής*. *Ιατρική* 2007, 3:235–242
7. Μουμτζόγλου Α. *Η πληροφορία ως συντελεστής ενδυνάμωσης του ασθενή*. Στο: Αποστολάκης Ι (Συντ.) *Συνεργατικό Διαδίκτυο και Κοινωνία*. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2011
8. Παρατηρητήριο για την Κοινωνία της Πληροφορίας (ΚΤΠ) *Η χρήση τεχνολογιών Πληροφορικής και Επικοινωνιών στην Υγεία και στην Πρόνοια - Ανάλυση και προσδιορισμός στοιχείων και δεικτών έρευνας Δημοσίων φορέων Υγείας*. Ανάκτηση 19/10/2012 από το <http://www.observatory.gr>

9. Αποστολάκης Ι, Λουκής Ε, Χάλαρης Ε. *Ηλεκτρονική Δημόσια Διοίκηση: Οργάνωση, Τεχνολογία και Εφαρμογές*. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2008
10. Digital Agenda for Europe. Digital Agenda for Europe: what would it do for me?, Brussels, MEMO/10/199, 2010
11. Rechel B, Wright S, Edwards N et al. *Investing in Hospitals of the Future* (Observatory Studies Series). World Health Organization, 2009
12. Σταμούλη ΜΑ, Τσικρικά Σ, Τσικρικάς Σ και συν. *Η πληροφορική στα ελληνικά δημόσια νοσοκομεία: Η αξιοποίηση της από τα στελέχη των νοσοκομείων*. Πρακτικά 22ου Πανελληνίου Συνεδρίου Στατιστικής, 2009:191–200
13. Βαγγελάτος Α, Σαριβουγιούκας Ι. Η διείσδυση πληροφοριακών συστημάτων στα νοσοκομεία. *Επιθ Υγ* 2005, 93:27–31
14. Αποστολάκης Ι. *Διοίκηση των πληροφοριακών υποδομών στο νοσοκομείο*. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Φόρουμ Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2010
15. Kotter J, Cohen S. *The Heart of Change*. Harvard Business School Press, 2002
16. Scriven M. *Evaluation Thesaurus*. 4 ed. Newbury Park, SAGE, 1991
17. Palani M, Deshmukh SG, Subhash W. Quality award dimensions: a strategic instrument for measuring health care quality. *Intern J Hlth Care Qual Assur* 2007, 20:363–378
18. Chryssanthou A, Varlamis I, Sarivougioukas I. Hospital Information Systems Replacement & Healthcare Quality. *Intern J Reliabl Qual E-Hlthcar* 2012, 1:1–12
19. Apostolakis I, Valsamos P, Varlamis I. Decentralization of the Greek National Telemedicine System. In: Tan J (ed) *Healthcare Information Systems and Informatics: Research and Practices*. McMaster University, Canada, 2008
20. European Interoperability Framework. Ανακτήθηκε την 20/07/2012 από <http://ec.europa.eu/idabc/servlets/Doccd552.pdf?id=19529>
21. Κείμενο Διαβούλευσης – Ελληνικό Πλαίσιο. Η Ελλάδα στην Κοινωνία της Πληροφορίας. Ελληνικό Πλαίσιο Διαλειτουργικότητας Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης – ΠΔΗΔ (e-Government Interoperability Framework) 2002 Ανάκτηση 19/10/2012 από http://www.infosoc.gr/content/downloads/Greek-eGIF-study_v_1_5.pdf
22. Vagelatos, A. Standardization in Medical Informatics. *Arch Hellen Med* 2001, 18:609–615
23. Υπουργείο Απασχόλησης και Κοινωνικής Προστασίας. Ενημέρωση φορέων για την πιλοτική εφαρμογή έξυπνης κάρτας (smart card). Ανακτήθηκε την 02/11/2012 από http://www.ggka.gr/smartcards_pilot.doc
24. Βαγγελάτος Α, Σαριβουγιούκας Ι. Παράγοντες Επιτυχίας για την Εισαγωγή Πληροφοριακών Συστημάτων στα Νοσοκομεία. *Επιθ Υγ* 2005, 101:24–29
25. Βαγγελάτος Α, Σαριβουγιούκας Ι. Πληροφοριακό Σύστημα Νοσοκομείου: Απαραίτητη υποδομή στο Σύγχρονο Νοσοκομείο. *Ιατρική*, 2002
26. Τσαλουκίδης Ν, Παπαγεωργίου Δ. Ο ρόλος των Πληροφοριακών Συστημάτων Υγείας στην οργάνωση και διεκπεραίωση της νοσηλευτικής πρακτικής. *Νοσηλευτική* 2008, 47:313–319
27. Γεωργιάδης Π. *Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση: Επιχειρησιακές Αρχές και Τεχνολογικές υποδομές*. Επιστημονική Ημερίδα, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2004

Οι επιπτώσεις των ΧΥΤΑ στη δημόσια υγεία και το αντίστοιχο νομοθετικό πλαίσιο

Ε.Π. Χριστοφορίδου, Ε. Ριζά, Β. Σκουτέρης, Α. Λινού

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το ζήτημα των χώρων υγειονομικής ταφής απορριμμάτων (ΧΥΤΑ) απασχολεί την κοινή γνώμη, τις αρμόδιες κρατικές υπηρεσίες και την επιστημονική κοινότητα. Η ανεπαρκής και ακατάλληλη διαχείριση των απορριμμάτων συνεπάγεται σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιείται απόπειρα σκιαγράφησης του σχετικού ευρωπαϊκού και εθνικού νομοθετικού πλαισίου αναφορικά στους ΧΥΤΑ και επιπλέον παρατίθεται ανασκόπηση της υπάρχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις επιπτώσεις της μη ορθής λειτουργίας τους στη δημόσια υγεία. Η Οδηγία 99/31/ΕΚ περί υγειονομικής ταφής των αποβλήτων συνιστά το βασικό νομοθετικό κείμενο για την πρόληψη ή τη μείωση των δυσμενών περιβαλλοντικών επιπτώσεων της υγειονομικής ταφής αποβλήτων, καθώς και για την προστασία της ανθρώπινης υγείας από τις αρνητικές επιδράσεις της τελικής διάθεσης των αποβλήτων. Τέλος, έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για δημοσιευμένες μελέτες μέχρι και τον Οκτώβριο του 2012, η οποία απέδωσε 13 σχετικές μελέτες αναφορικά στις επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Συχνά διαπιστώθηκε η παρουσία βαρέων μετάλλων, καθώς επίσης και άλλων επιβλαβών ουσιών όπως η νιτρώδης αμμωνία και οι αρωματικοί και αλειφατικοί υδρογονάνθρακες. Σε περισσότερες από μία μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση στις περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών. Καθίσταται λοιπόν ξεκάθαρο ότι είναι επιτακτική η ανάγκη να διασφαλιστεί η δημόσια υγεία από τους κινδύνους που «απορρέουν» από τους ΧΥΤΑ.

Λέξεις ευρετηρίου Χώρος υγειονομικής ταφής απορριμμάτων, δημόσια υγεία, νομοθεσία.

Αλληλογραφία: Ε.Π. Χριστοφορίδου, Ιατρική Σχολή, Μ. Ασίας 75, 115 27 Αθήνα
e-mail: echristof@med.uoa.gr

Sanitary waste landfills, health impact and legislation

E.P. Christoforidou, E. Riza, B. Scouteris, A. Linos

Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT The issue of landfills concerns the public, responsible government agencies and scientific community, as well. Inadequate and improper waste management has serious implications for public health. The present paper attempts to outline the relevant European and national legislative framework in landfills and also gives an overview of the existing international literature on the effects on public health of incorrect landfill operation. The Directive 99/31/EC on the landfill of waste is the main legislative instrument for preventing or reducing the adverse environmental impact of landfills and to protect human health from the adverse effects of the disposal of waste. Finally, research conducted in electronic databases for studies published up to October 2012 yielded 13 relevant studies relating to the impact of landfills on public health. Often is the detection of heavy metals and other harmful substances such as nitrite ammonia and aromatic and aliphatic hydrocarbons. In more than one study an increase in cases of congenital anomalies is noted. It becomes clear therefore that there is an urgent need to protect public health from risks “arising” from landfills.

Key words Sanitary waste landfills, public health, legislation.

Corresponding author: E.P. Christoforidou, Medical School of Athens, 75 M. Assias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Το ζήτημα των χώρων υγειονομικής ταφής απορριμμάτων (ΧΥΤΑ) απασχολεί τόσο την κοινή γνώμη και τις αρμόδιες κρατικές υπηρεσίες όσο και την επιστημονική κοινότητα, καθώς επηρεάζει σημαντικά τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον. Η ανεπαρκής και ακατάλληλη διαχείριση των απορριμμάτων συνεπάγεται σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και την Υγιεινή και Ασφάλεια της Εργασίας στους χώρους διάθεσης αυτών.

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιείται απόπειρα σκιαγράφησης του κείμενου σχετικού ευρωπαϊκού και εθνικού νομοθετικού πλαισίου αναφορικά στους ΧΥΤΑ και επιπλέον παρατίθεται ανασκόπηση της υπάρχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά στις επιπτώσεις της μη ορθής λειτουργίας των ΧΥΤΑ στη δημόσια υγεία.

Τα στερεά απόβλητα διακρίνονται σε: (α) στερεά μη επικίνδυνα απόβλητα και (β) στερεά επικίνδυνα απόβλητα. Ως εκ τούτου, κάθε χώρος υγειονομικής ταφής απορριμμάτων-αποβλήτων κατατάσσεται σε: ΧΥΤ μη επικίνδυνων αποβλήτων, ΧΥΤ επικίνδυνων αποβλήτων και ΧΥΤ αδρανών.

Στερεά μη επικίνδυνα απόβλητα είναι:

- Τα αστικά απορρίμματα
- Τα αδρανή οικοδομικά υλικά
- Τα μη επικίνδυνα βιομηχανικά απόβλητα (μεταχειρισμένα ελαστικά, απόβλητα ηλεκτρικού και ηλεκτρονικού εξοπλισμού κ.ά.)
- Τα γαιώδη υλικά που έχουν υποστεί ρύπανση και ιλύς από βιολογικούς καθαρισμούς.

Στερεά επικίνδυνα απόβλητα είναι:

- Τα αγροχημικά
- Οι λάσπες του πυθμένα δεξαμενών
- Τα απόβλητα από βιομηχανίες δέρματος, συντήρησης ξύλου, σκωρίες από επεξεργασία μεταλλευμάτων κ.ά.

2. Το κείμενο Ευρωπαϊκό και εθνικό νομοθετικό πλαίσιο

Η Οδηγία 91/156/ΕΟΚ¹ του Συμβουλίου της 18ης Μαρτίου 1991 για την τροποποίηση της

Οδηγίας 75/442/ΕΟΚ² περί των στερεών αποβλήτων θέτει τις βάσεις για την αποτελεσματική και βιώσιμη διαχείριση των απορριμμάτων, δίνοντας έμφαση στη μείωση αυτών στην πηγή παραγωγής και στην υγειονομική ταφή. Η Οδηγία 99/31/ΕΚ³ του Συμβουλίου της 26ης Απριλίου 1999 περί υγειονομικής ταφής αποβλήτων θέτει τα «τεχνικά πρότυπα υγειονομικής ταφής» για όλη τη διάρκεια ζωής ενός ΧΥΤΑ. Η Οδηγία 99/31/ΕΚ περί υγειονομικής ταφής των αποβλήτων συνιστά το βασικό νομοθετικό κείμενο για την πρόληψη ή τη μείωση, στον μέγιστο δυνατό βαθμό, των δυσμενών περιβαλλοντικών επιπτώσεων της υγειονομικής ταφής αποβλήτων, σε όλη τη διάρκεια ζωής των ΧΥΤΑ, καθώς και για την προστασία της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος από τις αρνητικές επιδράσεις της συλλογής, μεταφοράς, αποθήκευσης, επεξεργασίας και τελικής διάθεσης των αποβλήτων. Η Οδηγία 99/31/ΕΚ τροποποιήθηκε από: τον Κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1882/2003⁴ και τον Κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1137/2008⁵. Σχετικά νομοθετικά κείμενα είναι: η Απόφαση 2000/738/ΕΚ⁶ και η Απόφαση 2003/33/ΕΚ⁷. Σχετικές επίσης οδηγίες είναι η Οδηγία 2006/12/ΕΚ⁸ και η Οδηγία 2008/98/ΕΚ⁹.

Η ελληνική νομοθεσία που διέπει τη διαχείριση των στερεών αποβλήτων, καθώς και τα κριτήρια επιλογής θέσεων εγκατάστασης διαχείρισης αποβλήτων καθορίζεται από νόμους και υπουργικές αποφάσεις. Στο άρθρο 24 του Συντάγματος σχετικά με την προστασία του περιβάλλοντος και την εξυπηρέτηση του δημοσίου συμφέροντος (στην προκειμένη περίπτωση η υγεία των πολιτών) εντάσσεται και το ζήτημα της ορθολογικής διαχείρισης των στερεών αποβλήτων.¹⁰

Η διάθεση των αποβλήτων αυτών γίνεται με ειδικές διατάξεις (ΚΥΑ 19396/1546/97, ΦΕΚ 604Β/18-7-1997), ώστε να μην προκαλείται κίνδυνος στη δημόσια υγεία (υγειονομική ταφή, επεξεργασία στο έδαφος, έκχυση σε βάθος, απόρριψη στη θάλασσα ή ταφή στον θαλάσσιο βυθό, αποτέφρωση στο έδαφος ή στη θάλασσα, βιολογική επεξεργασία κ.λπ.).¹¹

Ακολουθεί κατάλογος με τους σχετικούς νόμους και κοινές υπουργικές αποφάσεις.

1. Νόμος 1650/1986 (ΦΕΚ 160 Α'/18-10-86).¹²

2. Νόμος 3536/2007 (ΦΕΚ 42/Α'/23.2.2007), άρθρο 30.¹³
3. Νόμος 4042/2012 (ΦΕΚ 24/Α/13-2-2012).¹⁴
4. ΚΥΑ 50910/2727/2003 (ΦΕΚ 1909/22-12-2003)¹⁵ (Περιλαμβάνει τις κατηγορίες αποβλήτων και τις τεχνικές προδιαγραφές σύνταξης των περιφερειακών σχεδίων διαχείρισης στερεών αποβλήτων).
5. ΚΥΑ 29407/3508/2002 (ΦΕΚ 1572B/16-12-2002).¹⁶
6. ΚΥΑ 114218/1997 (ΦΕΚ 1016 B/17-11-97)¹⁷ (Περιλαμβάνει το πλαίσιο τεχνικών προδιαγραφών διαχείρισης στερεών αποβλήτων, τους όρους και τα κριτήρια καταλληλότητας και επιλογής θέσεων εγκατάστασης διαχείρισης αποβλήτων).
7. ΚΥΑ 49541/1424/1986 (ΦΕΚ 358B'/17-5-1996)¹⁸ (Ορίζει τις διαδικασίες για την έγκριση της λειτουργίας ενός χώρου διάθεσης απορριμμάτων).
8. ΚΥΑ 69269/5387/1990 (ΦΕΚ 678B'/25-10-1990).¹⁹ (Αναφέρεται στις Μελέτες Περιβαλλοντικών Επιπτώσεων σε ΧΥΤΑ).
9. ΚΥΑ 2527/2009 (ΦΕΚ 83/23-1-2009).²⁰
10. ΚΥΑ Η.Π. 4641/232/2006 (ΦΕΚ 168 B).²¹
11. ΚΥΑ 114218/1997 (ΦΕΚ 1016 B).²²

Αναφορικά με την περιβαλλοντική ευθύνη για την πρόληψη και την αποκατάσταση των ζημιών στο περιβάλλον, η Οδηγία 2004/35/ΕΚ²³ πέρασε στο εθνικό δίκαιο με το ΠΔ 148/2009.²⁴

Τέλος, για επικίνδυνα απόβλητα σχετικά νομοθετικά κείμενα είναι: η ΚΥΑ Η.Π. 13588/725/2006,²⁵ η ΥΑ 8668/2007²⁶ και η ΚΥΑ Η.Π. 24944/1159/2006.²⁷

3. Οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία

Με σκοπό τον εντοπισμό όλων των μελετών που αναφέρονται στις επιπτώσεις στη δημόσια υγεία από τη λειτουργία των ΧΥΤΑ και χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά και ελεύθερο κείμενο (όπως landfills, waste, health effects, health impact) πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ακόλουθες μηχανές αναζήτησης βιβλιογραφίας: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>), The Cochrane Library

(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>), Scopus (<http://www.scopus.com/home.url>) και TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) κατά τον Οκτώβριο του 2012. Επιπλέον, εξετάστηκαν όλες οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών από σχετικές πρωτότυπες, ερευνητικές εργασίες, ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ (hand search). Συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση όλες οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν μέχρι και τον Οκτώβριο του 2012. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε 13 σχετικές μελέτες.

Στη μελέτη των Pastor & Hernández στόχος ήταν να προσδιοριστεί η κατάσταση των ρυπασμένων εδαφών στον κύριο ΧΥΤΑ της Μαδρίτης, ως μέρος μιας συνεχούς αξιολόγησης των επιπτώσεων των χώρων υγειονομικής ταφής αστικών στερεών αποβλήτων που καλύφθηκαν με ένα στρώμα χώματος πριν από 20 χρόνια. Η περιοδική ανάλυση των εδαφών από τις περιοχές εκκένωσης των χώρων υγειονομικής ταφής δείχνει ότι η ρύπανση του εδάφους έχει επιδεινωθεί τα τελευταία χρόνια. Εξετάστηκαν βαρέα μέταλλα (Zn, Cu, Cr, Ni, Pb, Cd), άλατα (θειικά, χλωριούχα και νιτρικά) και οργανικές ενώσεις (όπως αρωματικοί και αλειφατικοί υδρογονάνθρακες) στο έδαφος και σε δείγματα επιφανειακών υδάτων από 15 χώρους ταφής στην περιοχή της Μαδρίτης. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετρήθηκαν συγκεντρώσεις ψευδαργύρου (Zn), χαλκού (Cu) και μολύβδου (Pb) που ξεπερνούσαν τις επιτρεπτές τιμές των συγκεκριμένων μετάλλων στο χώμα. Ίχνη φαινολικών ενώσεων εντοπίστηκαν σε ορισμένους χώρους υγειονομικής ταφής, και σε ορισμένες περιπτώσεις υψηλά επίπεδα της 2-χλωροφαινόλης και πενταχλωροφαινόλης.²⁸

Οι Forastiere et al πραγματοποίησαν εκτίμηση των επιπτώσεων για την υγεία από την υγειονομική ταφή και την αποτέφρωση μεταξύ τριών ευρωπαϊκών χωρών: την Ιταλία, τη Σλοβακία και την Αγγλία. Στην Ιταλία, Σλοβακία και Αγγλία υπήρχαν αντίστοιχα 49, 2 και 11 αποτεφρωτήρες και 619, 121 και 232 χώροι υγειονομικής ταφής απορριμμάτων. Ο πληθυσμός μελέτης και στις τρεις χώρες βρισκόταν εντός ακτίνας 3 km από τον αποτεφρωτήρα και 2 km από τον ΧΥΤΑ. Ο συνολικός πληθυσμός που εκτίθεται σε

χώρους υγειονομικής ταφής σε Ιταλία, Σλοβακία και Αγγλία ήταν 1.350.000, 329.000, 1.425.000 αντίστοιχα. Αναφορικά με τους αποτεφρωτήρες εκτιμήθηκε η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και τα χαμένα έτη ζωής (years of life lost-YoLL), ενώ για τους χώρους υγειονομικής ταφής εκτιμήθηκαν οι περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών και ελλιποβαρών νεογνών, καθώς όπως φαίνεται από προγενέστερες μελέτες υπάρχει συσχέτισμός.²⁹⁻³¹ Βρέθηκε ότι οι αποτεφρωτήρες συνέβαλαν στην ατμοσφαιρική ρύπανση από NO₂ και PM₁₀ (Particulate Matter/Αιωρούμενα σωματίδια διαμέτρου 10 μm) και εκτιμήθηκε ότι θα υπάρξει αύξηση στις περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών έως το 2030 όπως και στον αριθμό ελλιποβαρών νεογνών.³²

Οι Eggen et al αναφέρονται σε ποιοτικά και ποσοτικά στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση νέων και αναδυόμενων ενώσεων (όπως chlorinated alkylphosphates, perfluorinated compounds) στα στραγγίσματα χώρων υγειονομικής ταφής, με αποτέλεσμα την αύξηση της ανησυχίας για την περιβαλλοντική και δημόσια υγεία. Η έρευνα διεξήχθη στη Νορβηγία.³³

Οι Yang et al χρησιμοποίησαν σύστημα γεωγραφικών πληροφοριών (GIS) και τηλεπισκόπηση (RS) ως εργαλεία για την αξιολόγηση των επιπτώσεων στην υγεία εξαιτίας των χώρων υγειονομικής ταφής. Στόχος της μελέτης ήταν: (α) να αναλύσει τις εκπομπές αερίων και στραγγισμάτων από χώρους υγειονομικής ταφής που χρησιμοποιούνται για την εσωτερική διάθεση των αποβλήτων σε μια μητροπολιτική περιοχή της επαρχίας Jiangsu στην Κίνα, (β) να ερευνήσει τηλεπισκοπικά περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά σε κοντινή απόσταση από τους χώρους υγειονομικής ταφής και (γ) η αξιολόγηση της συμμόρφωσης της θέσης τους και της ποιότητας των στραγγισμάτων με τους σχετικούς εθνικούς κανονισμούς. Τα στραγγίσματα των χώρων υγειονομικής ταφής του δείγματος περιείχαν βαρέα μέταλλα (Pb, As, Cr⁺⁶ και Hg) και οργανικές ενώσεις σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται επιβλαβείς για την ανθρώπινη υγεία.³⁴

Οι Gajski et al πραγματοποίησαν χημική ανάλυση και *in vitro* προσέγγιση με σκοπό την αξιολόγηση της χημικής σύνθεσης και της γενετοξικής

δράσης των δειγμάτων από στραγγίσματα του χώρου υγειονομικής ταφής που λαμβάνονται από τον ΧΥΤΑ Lokva Vidotto στην πόλη Rovinj της Κροατίας. Συλλέχθηκαν δύο δείγματα από στραγγίσματα του χώρου υγειονομικής ταφής και αναλύθηκαν, προκειμένου να αξιολογηθεί η παρουσία μικροσωματιδίων και ιχνοστοιχείων (με φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης, φασματοσκοπία με ακτίνες X και χρωματομετρία). Επίσης αξιολογήθηκε η γενετοξικότητα των στραγγισμάτων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στα δείγματα εντοπίστηκαν σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων ενώ το οργανικό περιεχόμενο ήταν άνω του επιτρεπτού ορίου έως και 39 φορές, όπως και οι συγκεντρώσεις της νιτρώδους αμμωνίας, η οποία ξεπερνούσε το επιτρεπτό όριο έως και 180 φορές. Αποδείχτηκε ότι τα δύο δείγματα των στραγγισμάτων χώρου υγειονομικής ταφής ήταν γενετοξικά.³⁵

Οι Davoli et al πραγματοποίησαν μελέτη αξιολόγησης του κινδύνου σε μια περιοχή εντός 5 km από τον χώρο υγειονομικής ταφής που δέχεται μη επικίνδυνα απόβλητα. Η εκτίμηση κινδύνου βασίστηκε στις μετρούμενες εκπομπές και τη χρόνια έκθεση του πληθυσμού (παιδιά και ενήλικες) σε ρυπασμένο αέρα, ορισμένα τρόφιμα και το έδαφος. Μετρήθηκαν μεταξύ άλλων διοξίνες, φουράνια, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, μονομερές βινυλοχλωρίο αλλά δεν εντοπίστηκε κάποια υπέρβαση των ανώτατων επιτρεπτών ορίων.³⁶

Οι Porta et al πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση των επιδημιολογικών μελετών (1983–2008) σχετικά με τις επιπτώσεις στην υγεία που σχετίζονται με τη διαχείριση των στερεών αποβλήτων. Το κύριο εύρημα σχετικά με τους χώρους υγειονομικής ταφής αφορούσε στη μικρή αύξηση του κινδύνου για συγγενείς ανωμαλίες και ελλιποβαρή νεογνά.²⁹

Ο στόχος της μελέτης των Kloppenborg et al ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της θέσης υγειονομικής ταφής αποβλήτων και του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών στη Δανία. Πρόκειται για πολύπλευρη επιδημιολογική μελέτη με γεωγραφική σύγκριση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών γενικά και των συγγενών ανωμαλιών του καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος ειδι-

κότερα με την κατοικία της μητέρας όταν αυτή εντοπίζονταν κοντά σε κάποιο από τους 48 χώρους υγειονομικής ταφής αποβλήτων στη Δανία σε σχέση με αυτούς που ζουν πιο μακριά κατά τα έτη 1997 έως 2001. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της τοποθεσίας του χώρου της υγειονομικής ταφής αποβλήτων και των συγγενών ανωμαλιών γενικά ή του νευρικού συστήματος. Ωστόσο, βρέθηκε σχέση για τις συγγενείς ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος και την κατοικία της μητέρας όταν βρίσκεται πλησίον σε χώρο της υγειονομικής ταφής.³⁰

Οι Boyle et al μελέτησαν την παρουσία συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με την απόσταση από τον χώρο υγειονομικής ταφής αποβλήτων. Συμπερασματικά, οι συγγενείς ανωμαλίες δεν βρέθηκαν να εμφανίζονται πιο συχνά σε γειτνίαση με χώρο υγειονομικής ταφής.³¹

Οι Al-YaqoutF & Hamoda αξιολογούν υφιστάμενες επιχειρησιακές πρακτικές σε χώρους υγειονομικής ταφής αστικών στερεών αποβλήτων στο Κουβέιτ για να παρέχουν τις γνώσεις σχετικά με την ανεξέλεγκτη ταφή και συναφή προβλήματα από τη διάθεση στερεών αποβλήτων στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα στραγγίσματα που σχηματίζονται δείχνουν υψηλή περιεκτικότητα σε οργανική ύλη, βαρέα μέταλλα, άλατα και θρεπτικά συστατικά. Τέλος, με σκοπό τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας και την προστασία του περιβάλλοντος πραγματοποιούν ορισμένες συστάσεις σχετικά με τη λειτουργία των χώρων υγειονομικής ταφής αποβλήτων.³⁷

Οι Tarkowski et al αναφέρονται σε βιοδείκτες κατάλληλους σε μελέτες επικινδυνότητας σε χώρους υγειονομικής ταφής αποβλήτων.³⁸ Οι υπό εξέταση βιοδείκτες αφορούν τόσο στην έκθεση σε ρύπους ή μικροβιακούς παράγοντες όσο και τις επιπτώσεις στην υγεία του πληθυσμού. Πρόκειται για βιοδείκτες που αφορούν στην έκθεση (biomarkers of exposure) όπως το αίμα και τα ούρα αλλά και βιοδείκτες πρόωρων αποτελεσμάτων (biomarkers of early effect) όπως χρωμοσωμικές (sister chromatid exchange) και μοριακές αλλαγές (DNA adducts).³⁸

Στη μελέτη των Omura et al τα αποτελέσματά δείχνουν ότι η μεταλλαξιογόνος δράση των

στραγγισμάτων του χώρου υγειονομικής ταφής σχετίζεται σε κάποιον βαθμό από την οργανική συγκέντρωση στο έκπλυμα. Τα πολύ μολυσμένα στραγγίσματα [COD (Chemical Oxygen Demand) και BOD (Biochemical Oxygen Demand) > ή = 40 mg/L] είχαν ίση ή μεγαλύτερη μεταλλαξιογόνο δράση από ελαφρά μολυσμένα στραγγίσματα (COD και BOD < 40 mg/L).³⁹

Τέλος, ο Gaby επισημαίνει αδρώς τους κινδύνους που απορρέουν από τους χώρους υγειονομικής ταφής απορριμμάτων τόσο από μικροοργανισμούς όσο και χημικές ουσίες όπως τα βαρέα μέταλλα.⁴⁰

Καθίσταται σαφές από τα παραπάνω ότι στην πλειοψηφία των μελετών διερευνάται η παρουσία βαρέων μετάλλων (Pb, As, Cr, Cr⁺⁶, Hg, Zn, Cu, Ni, Cd) και άλλων γενοτοξικών ενώσεων όπως η νιτρώδης αμμωνία και οι αρωματικοί και αλειφατικοί υδρογονάνθρακες στο έδαφος της ευρύτερης περιοχής ή τα στραγγίσματα των χώρων υγειονομικής ταφής απορριμμάτων, καθώς και ενώσεων όπως οι διοξίνες, τα φουράνια, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και το μονομερές βινυλοχλωρίο στην ατμόσφαιρα της περιοχής. Αξίζει να επισημανθεί ότι τα περισσότερα από τα βαρέα μέταλλα όπως το αρσενικό (As), το εξασθενές χρώμιο (Cr⁺⁶), το νικέλιο (Ni) και το κάδμιο (Cd) ενοχοποιούνται είτε διά της κατάποσης είτε δι' εισπνοής για την πρόκληση καρκίνου. Τέλος, κύριο εύρημα της ανασκόπησης των σχετικών μελετών είναι ο συσχετισμός της ρύπανσης των χώρων υγειονομικής ταφής απορριμμάτων με την αύξηση στις περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών στον πληθυσμό της ευρύτερης περιοχής.²⁹⁻³²

4. Συμπεράσματα

Η παρουσία βαρέων μετάλλων στους χώρους υγειονομικής ταφής απορριμμάτων, καθώς επίσης και άλλων επιβλαβών ουσιών, αλλά και η αύξηση στις περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών που σημειώθηκε σε ορισμένες περιοχές καθιστούν ξεκάθαρη την επιτακτική ανάγκη να διασφαλιστεί η δημόσια υγεία από τους κινδύνους που «απορρέουν» από τους ΧΥΤΑ.

Σύμφωνα με πρόσφατη εγκύκλιο του ΥΠΕΚΑ στην Ελλάδα υπάρχουν 87 ΧΥΤΑ ΑΣΑ (Χώροι Υγειονομικής Ταφής μη Επικινδύνων Αστικών Στερεών Αποβλήτων) εκ των οποίων 77 λειτουργούν, 4 έχουν ολοκληρωθεί κατασκευαστικά και πρόκειται να λειτουργήσουν και 2 έχουν παύσει τη λειτουργία τους πρόσφατα. Επιπλέον, λειτουργούν 2 ΧΥΤΕΑ (Χώροι Υγειονομικής Ταφής Επικινδύνων Αποβλήτων). Οι σημαντικότεροι εξυπηρετούν ανάγκες μεγάλων αστικών κέντρων όπως η Αθήνα, η Θεσσαλονίκη, η Πάτρα, η Λάρισα, ο Βόλος και άλλα, ενώ παράλληλα λειτουργούν ΧΥΤΑ μικρής δυναμικότητας. Οι περισσότεροι φορείς λειτουργίας των εν λόγω ΧΥΤΑ είναι συγχρόνως και φορείς υλοποίησης (σε επίπεδο Δήμου) και σε κάποιες περιπτώσεις είναι διαδημοτικοί φορείς.⁴¹⁻⁴³

Σε ορισμένους ΧΥΤΑ ικανοποιούνται τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά από τη νομοθεσία και το επίπεδο λειτουργίας είναι ικανοποιητικό, ωστόσο υπάρχουν και εγκαταστάσεις που παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα αναφορικά στον σχεδιασμό, την κατασκευή, τη λειτουργία, τον έλεγχο και την παρακολούθηση καθώς και τη μη συμμόρφωση με τις πρόσφατες νομοθετικές απαιτήσεις.^{41,42,44} Ως επακόλουθο πολλαπλά είναι τα πρόστιμα για μη τήρηση περιβαλλοντικών όρων. Σύμφωνα με την έκθεση της Ειδικής Υπηρεσίας Επιθεωρητών Περιβάλλοντος για τη χρονική περίοδο 1/1/2004-19/10/2007 πρόστιμα υπεβλήθησαν στους ΧΥΤΑ Ζακύνθου (16.650 ευρώ), Ρεθύμνου (31.000 ευρώ), Δομοκού (23.500 ευρώ) και Άνω Λιοσίων (80.000 ευρώ).⁴⁵ Το 2010 η Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος διεξήγαγε αυτοψία στους ΧΥΤΑ Κατερίνης, Κιλκίς, Ξερολάκα και Τεμπλονίου. Τέλος, έκθεση μερικού ελέγχου τήρησης των περιβαλλοντικών όρων και της κείμενης νομοθεσίας για τη λειτουργία του ΧΥΤΑ Φυλής που βρίσκεται στη θέση Σκαλιστήρι στον δήμο Φυλής Αττικής από την ίδια υπηρεσία επισημαίνει σειρά παρατυπιών, όπως η εκροή υγρών αποβλήτων (στραγγισμάτων και ομβρίων) σε διάφορα σημεία.⁴⁶ Η αυτοψία πραγματοποιήθηκε κατά την 7η Δεκεμβρίου του 2011 με αφορμή τον εντοπισμό από την ΠΕ Δυτικής Αττικής υψηλών συγκεντρώσεων Cr^{+6} και άλλων βαρέων μετάλλων.⁴⁶ Οι υψηλές συγκεντρώσεις των βα-

ρέων μετάλλων επιβεβαιώθηκαν σε νέα δειγματοληψία και ανάλυση από το Γενικό Χημείο του Κράτους (Cr^{+6} 24,9 $\mu g/L$, αρσενικό 70,8 $\mu g/L$, μόλυβδος 66,2 $\mu g/L$, κάδμιο 7,4 $\mu g/L$, νικέλιο <60 $\mu g/L$ και υδράργυρος <20 $\mu g/L$).⁴⁶

Ο Συνήγορος του Πολίτη ως αρμόδια ελεγκτική υπηρεσία και βασιζόμενος στο προαναφερθέν νομοθετικό πλαίσιο έχει πραγματοποιήσει αυτοψία στον ΧΥΤΑ της Καρδίτσας και προέγκριση χωροθέτησης χώρου υγειονομικής ταφής 5ης εδαφικής περιφέρειας νομού Μεσσηνίας στη θέση «Βελανιδιά-Βαλτύ».^{47,48}

Αν και οι Χώροι Ανεξέλεκτης Διάθεσης Απορριμμάτων-Αποβλήτων (ΧΑΔΑ-χωματερές) έχουν μειωθεί δραστικά και μεγαλύτερο ποσοστό των οικιακών αποβλήτων διατίθενται σε οργανωμένους χώρους υγειονομικής ταφής, οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες έχουν προχωρήσει στο επόμενο βήμα –μετά τους ΧΥΤΑ– στους Χώρους Υγειονομικής Ταφής Υπολειμμάτων (ΧΥΤΥ), το ολοκληρωμένο πλέον σύστημα διαχείρισης που στηρίζεται στην ανακύκλωση και στη δραστική μείωση των σκουπιδιών που θα καταλήγουν σε ταφή.⁴⁴ Εναλλακτικές ως εκ τούτου λύσεις είναι η Ανακύκλωση συσκευασιών με διαλογή στην πηγή. Κέντρα Διαλογής Ανακυκλώσιμων Υλικών (ΚΔΑΥ) λειτουργούν ήδη στο Μαρούσι Αττικής, τη Δυτική Θεσσαλία, τη Λαμία, την Πάτρα, την Κατερίνη και τα Χανιά. Επιπλέον, η Κομποστοποίηση του οργανικού κλάσματος των απορριμμάτων με διαλογή στην πηγή είναι μια εναλλακτική που κερδίζει έδαφος σε όλο και περισσότερες προηγμένες χώρες.⁴⁴

Η κατανόηση της σημασίας της ορθής διαχείρισης των απορριμμάτων στη σύγχρονη εποχή τόσο από τους εμπλεκόμενους στον τομέα της υγείας όσο και από μέρους της διοίκησης αλλά και των πολιτών συνιστά ζήτημα επιτακτικό, καθώς τα τελευταία χρόνια η διαχείριση της περιβαλλοντικής ποιότητας όσο και η επιτυχής πρόληψη πολλών νέων και παλαιών ασθενειών, οι οποίες απειλούν όλο και περισσότερο τη δημόσια υγεία, προσεγγίζονται με αγωνία. Πέραν αυτού, η διαχείριση των αποβλήτων μιας κοινωνίας αδιαμφισβήτητα αποτελεί δείκτη πολιτισμού και ως τέτοιος πρέπει να αντιμετωπίζεται.

Βιβλιογραφία

1. Οδηγία 91/156/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 18ης Μαρτίου 1991 για την τροποποίηση της οδηγίας 75/442/ΕΟΚ περί των στερεών αποβλήτων
2. Οδηγία 75/442/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 15ης Ιουλίου 1975 περί των στερεών αποβλήτων
3. Οδηγία 1999/31/ΕΚ του Συμβουλίου της 26ης Απριλίου 1999 περί υγειονομικής ταφής των αποβλήτων
4. Κανονισμός (ΕΚ) αριθμ. 1882/2003 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 29ης Σεπτεμβρίου 2003 περί προσαρμογής στην απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου των διατάξεων των σχετικών με τις επιτροπές που επικουρούν την Επιτροπή στην άσκηση των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων της, οι οποίες προβλέπονται από πράξεις υποκειμένες στη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης ΕΚ
5. Κανονισμός (ΕΚ) αριθμ. 1137/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22ας Οκτωβρίου 2008 για την προσαρμογή στην απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου ορισμένων πράξεων που υπόκεινται στη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης, όσον αφορά την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο
6. 2000/738/ΕΚ: Απόφαση της Επιτροπής, της 17ης Νοεμβρίου 2000, που αφορά το ερωτηματολόγιο σχετικά με τις εκθέσεις των κρατών μελών περί της εφαρμογής της οδηγίας 1999/31/ΕΚ για την υγειονομική ταφή των αποβλήτων
7. 2003/33/ΕΚ: Απόφαση του Συμβουλίου της 19ης Δεκεμβρίου 2002 για τον καθορισμό κριτηρίων και διαδικασιών αποδοχής των αποβλήτων στους χώρους υγειονομικής ταφής σύμφωνα με το άρθρο 16 και το παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 1999/31/ΕΚ
8. Οδηγία 2006/12/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 5ης Απριλίου 2006 περί των στερεών αποβλήτων
9. Οδηγία 2008/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 19ης Νοεμβρίου 2008 για τα απόβλητα και την κατάργηση ορισμένων οδηγιών
10. Σύνταγμα της Ελλάδος (Ψήφισμα της 27ης Μαΐου 2008, Η' Αναθεωρητικής Βουλής των Ελλήνων)
11. ΚΥΑ 19396/1546 (ΦΕΚ 604Β'/18-7-1997) «Μέτρα και όροι για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων»
12. Νόμος 1650/1986 (ΦΕΚ 160 Α'/18-10-86) «Για την προστασία του περιβάλλοντος»
13. Νόμος 3536/2007 (ΦΕΚ 42/Α'/23.2.2007) «Ειδικές ρυθμίσεις θεμάτων μεταναστευτικής πολιτικής και λοιπών ζητημάτων αρμοδιότητας Υπουργείου Εσωτερικών, Δημόσιας Διοίκησης και Αποκέντρωσης» – άρθρο 30
14. Νόμος 4042/2012 (ΦΕΚ 24/Α'/13-2-2012) «Ποινική Προστασία του περιβάλλοντος - Εναρμόνιση με την Οδηγία 2008/99/ΕΚ - Πλαίσιο παραγωγής και διαχείρισης αποβλήτων - Εναρμόνιση με την Οδηγία 2008/98/ΕΚ - Ρύθμιση θεμάτων Υπουργείου Περιβάλλοντος Ενέργειας και Κλιματικής Αλλαγής» που ενσωματώνει στο εθνικό δίκαιο την οδηγία-πλαίσιο 2008/98/ΕΕ για τα απόβλητα
15. ΚΥΑ ΗΠ 50910/2727/2003 (ΦΕΚ 1909Β/22-12-2003) «Μέτρα και όροι για τη διαχείριση στερεών αποβλήτων. Εθνικός και Περιφερειακός Σχεδιασμός Διαχείρισης»
16. ΚΥΑ 29407/3508/2002 (ΦΕΚ 1572Β/16-12-2002) «Μέτρα και όροι για την υγειονομική ταφή αποβλήτων»
17. ΚΥΑ 114218/97 (ΦΕΚ 1016 Β/17-11-97) «Κατάρτιση πλαισίου προδιαγραφών και γενικών προγραμμάτων διαχείρισης στερεών αποβλήτων»
18. ΚΥΑ 49541/1424/86 (ΦΕΚ 358Β'/17-5-1996) «Στερεά απόβλητα σε συμμόρφωση με την οδηγία 75/422/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 15ης Ιουλίου 1975»
19. ΚΥΑ 69269/5387/90 (ΦΕΚ 678Β'/25-10-1990) «Κατάταξη έργων και δραστηριοτήτων σε κατηγορίες, περιεχόμενο ΜΠΕ και λοιπές συναφείς διατάξεις σύμφωνα με τον Ν. 1650/1986»
20. ΚΥΑ 2527/2009 (ΦΕΚ 83/23-1-2009) «Ειδικότερα ζητήματα και θέματα αναφορικά με τη λειτουργία, την άσκηση των δραστηριοτήτων και την άσκηση τιμολογιακής πολιτικής των Φορέων Διαχείρισης Στερεών Αποβλήτων (ΦΟΔΣΑ)»
21. ΚΥΑ ΗΠ 4641/232/2006 (ΦΕΚ 168 Β) «Καθορισμός τεχνικών προδιαγραφών μικρών ΧΥΤΑ σε νησιά και απομονωμένους οικισμούς κατ' εφαρμογή του άρθρου 3 (παρ. 4) σε συνδυασμό με το άρθρο 20 (παρ. Ι) της υπ' αριθμ. 29407/3508/2002 ΚΥΑ»
22. ΚΥΑ 114218/1997 (ΦΕΚ 1016 Β) «Κατάρτιση πλαισίου Προδιαγραφών και γενικών προγραμμάτων διαχείρισης στερεών αποβλήτων»
23. Οδηγία 2004/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 21ης Απριλίου 2004 σχετικά με την περιβαλλοντική ευθύνη όσον αφορά την πρόληψη και την αποκατάσταση περιβαλλοντικής ζημίας
24. ΠΔ 148/2009 (ΦΕΚ Α' 190/2009) Περιβαλλοντική ευθύνη για την πρόληψη και την αποκατάσταση των ζημιών στο περιβάλλον - Εναρμόνιση με την οδηγία 2004/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 21ης Απριλίου 2004
25. ΚΥΑ ΗΠ 13588/725 (ΦΕΚ Β' 383/28-3-2006) «Μέτρα όροι και περιορισμοί για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων σε συμμόρφωση με τις διατάξεις της οδηγίας 91/689/ΕΟΚ «για τα επικίνδυνα απόβλητα» του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1991. Αντικατάσταση της υπ' αριθμ. 19396/1546/1997 κοινή υπουργική απόφαση «Μέτρα και όροι για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων» (Β' 604)
26. ΥΑ 8668/2007 (ΦΕΚ Β' 287/2.3.2007) «Έγκριση Εθνικού Σχεδιασμού Διαχείρισης Επικινδύνων Αποβλήτων (ΕΣΔΕΑ), σύμφωνα με το άρθρο 5 (παρ. Α) της υπ' αριθμ. 13588/725 κοινή υπουργική απόφαση «Μέτρα, όροι και περιορισμοί για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων κ.λπ.» (Β' 383) και σε συμμόρφωση με τις διατάξεις του άρθρου 7 (παρ. 1) της υπ' αριθμ. 91/156/ΕΚ οδηγίας του Συμβουλίου της 18ης Μαρτίου 1991. Τροποποίηση της υπ' αριθμ. 13588/725/2006 κοινή υπουργική απόφαση «Μέτρα όροι και περιορισμοί για την διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων...κ.λπ.» (Β' 383) και της υπ' αριθμ. 24944/1159/206 κοινή υπουργική απόφαση «Έγκριση Γενικών Τεχνικών Προδιαγραφών για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων...κ.λπ.» (Β' 791)»
27. ΚΥΑ ΗΠ 24944/1159 (ΦΕΚ Β' 791/30.6.2006) «Έγκριση Γενικών Τεχνικών Προδιαγραφών για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων σύμφωνα με το άρθρο 5 (παρ. Β) της υπ' αριθμ. 13588/725 κοινή υπουργική απόφαση «Μέτρα όροι και περιορισμοί για τη διαχείριση επικινδύνων αποβλήτων

- κ.λπ.» (Β' 383) και σε συμμόρφωση με τις διατάξεις του άρθρου 7 (παρ. 1) της οδηγίας 91/156/ΕΚ του Συμβουλίου της 18ης Μαρτίου 1991»
28. Pastor J, Hernández AJ. Heavy metals, salts and organic residues in old solid urban waste landfills and surface waters in their discharge areas: determinants for restoring their impact. *J Environ Manag* 2012, 95(Suppl):42–49
 29. Porta D, Milani S, Lazzarino AI et al. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health* 2009, 8:60
 30. Kloppenborg SCh, Brandt UK, Gulis G et al. Risk of congenital anomalies in the vicinity of waste landfills in Denmark; an epidemiological study using GIS. *Cent Eur J Publ Hlth* 2005, 13:137–143
 31. Boyle E, Johnson H, Kelly A et al. Congenital anomalies and proximity to landfill sites. *Ir Med J* 2004, 97:16–18
 32. Forastiere F, Badaloni C, Hoogh K et al. Health impact assessment of waste management facilities in three European countries. *Environment Health* 2011, 10:53–66
 33. Eggen T, Moeder M, Arukwe A. Municipal landfill leachates: a significant source for new and emerging pollutants. *Sci Total Environ* 2010, 408:5147–5157
 34. Yang K, Zhou XN, Yan WA et al. Landfills in Jiangsu province, China, and potential threats for public health: leachate appraisal and spatial analysis using geographic information system and remote sensing. *Waste Manag* 2008, 28:2750–2757
 35. Gajski G, Orešćanin V, Garaj-Vrhovac V. Chemical composition and genotoxicity assessment of sanitary landfill leachate from Rovinj, Croatia. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012, 78:253–259
 36. Davoli E, Fattore E, Paiano V et al. Waste management health risk assessment: a case study of a solid waste landfill in South Italy. *Waste Manag* 2010, 30:1608–1613
 37. Al-Yaqout AF, Hamoda MF. Report: management problems of solid waste landfills in Kuwait. *Waste Manag Res* 2002, 20: 328–331
 38. Tarkowski S, Jarup L, Laurent C. Biological monitoring in waste landfills studies. *Int J Occup Med Environ Hlth* 2000, 13: 345–360
 39. Omura M, Inamasu T, Ishinishi N. Mutagenic activity of the leachate of municipal solid waste landfill. *Mutat Res* 1992, 298:125–129
 40. Gaby WL. Health hazards associated with solid waste disposal. *Rev Environ Health* 1981, 3:277–291
 41. Mavropoulos A. Waste management market in Greece: a phase of change. *ISWA Yearbook* 2000, 42
 42. ΥΠΕΧΩΔΕ, Γενική Διεύθυνση Περιβάλλοντος/Διεύθυνση Περιβαλλοντικού Σχεδιασμού/Τμήμα Διαχείρισης Στερεών Αποβλήτων «Έκθεση III: Χώροι Υγειονομικής Ταφής Αποβλήτων (ΧΥΤΑ) στην Ελλάδα», Β. Στοϊλόπουλος, 2001
 43. ΥΠΕΚΑ, Εγκύκλιος: Αποστολή Ερωτηματολογίου σχετικά με την εφαρμογή της Οδηγίας 1999/31/ΕΚ, για την υγειονομική ταφή των αποβλήτων και της Απόφασης 2003/33/ΕΚ, για τα έτη 2010–2011 (Αρ. Πρωτ.: Οικ. 140309/157, 12-1-2012)
 44. Ρούσσοις Ε. Η διαχείριση των απορριμμάτων στην Ελλάδα, Πτυχιακή εργασία στο Τμήμα Γεωτεχνολογίας και Περιβάλλοντος, ΤΕΙ Δυτ. Μακεδονίας, Κοζάνη, 2009
 45. ΥΠΕΧΩΔΕ, Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος, Περιβαλλοντικές Επιθεωρήσεις 1/1/2004-19/10/2007, Αθήνα, 2007
 46. ΥΠΕΚΑ, Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος, Έκθεση μερικού ελέγχου τήρησης των Περιβαλλοντικών Όρων και της Κείμενης νομοθεσίας για τη λειτουργία του ΧΥΤΑ Φυλής που βρίσκεται στη θέση Σκαλιστήρι στον δήμο Φυλής Αττικής-ΚΛΗΣΗ ΣΕ ΑΠΟΛΟΓΙΑ, Αθήνα, 2011
 47. Συνήγορος του Πολίτη, Πόρισμα (Αρ. Πρωτ. Αναφοράς 1052/17-11-98) Χώρος Υγειονομικής Ταφής Απορριμμάτων (ΧΥΤΑ) Καρδίτσας
 48. Συνήγορος του Πολίτη, Αρ. Πρ. υπόθεσης: 5761/04-05-2001, Προέγκριση Χωροθέτησης Χώρου Υγειονομικής Ταφής 5ης Εδαφικής Περιφέρειας Νομού Μεσσηνίας στη θέση «Βελενιδιά-Βαλτύ» (προτεινόμενος χώρος και για την 1η Διαχειριστική ενότητα)
-

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΚΡΙΤΕΣ

*Η Σύntαξη του περιοδικού
ευχαριστεί θερμά
τους ακόλουθους ιατρούς,
που βοήθησαν
στις κρίσεις των εργασιών
κατά το έτος 2012*

Βογιατζάκης Ε
Γκορίτσας Κ
Καραϊτιανός Ι
Κατσιλάμπρος Ν
Μαϊντάς Δ
Μακρής Θ

Μπακάκος Π
Ντάγανου Μ
Παναγιώτου Θ
Παπαδημητρίου Α
Παπαξοΐνης Γ
Πέτπας Θ

Πεφάνης Α
Ρούσσου Π
Συγκελλάκης Π
Συρίγος Κ
Τηνιακού Ντ

Η ΙΑΤΡΙΚΗ, έκδοση της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών, έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των γιατρών και επιθυμεί να προβάλλει περισσότερο εργασίες με θέματα που αφορούν στη παθογένεια, στη διάγνωση και στη θεραπεία. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα ή και αμφιλεγόμενα θέματα, χωρίς περιλήψη (με έως και τρεις λέξεις κλειδιά), τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα.

2. Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υποκαρμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι τριών συγγραφέων.

3. Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές δοκιμές, πειραματικές, και επιδημιολογικές μελέτες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα αποτελέσματα (εξαιρούνται τα δημοσιεύσιμα ως περιλήψεις ανακοινώσεων). Με το δεδομένο ότι η ΙΑΤΡΙΚΗ είναι γενικό ιατρικό περιοδικό, η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να απορρίψει εξαιρετικά εξειδικευμένες μελέτες, κατάλληλες μόνο για ειδικά περιοδικά. Οι κλινικές και οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν Ελληνικό πληθυσμό και έχουν γενικότερο ενδιαφέρον δημοσιεύονται κατά προτεραιότητα. Κατ' εξαίρεση και μετά από απόφαση της Συντακτικής Επιτροπής δύνανται να δημοσιευθούν αυτούσιες ερευνητικές εργασίες Ελλήνων ιατρών που δημοσιεύθηκαν σε έγκριτα περιοδικά του εξωτερικού και που τα αποτελέσματά τους αφορούν άμεσα τον ελληνικό χώρο. Οι ανωτέρω εργασίες μεταφράζονται με τη φροντίδα των συγγραφέων οι οποίοι και μεριμνούν για την εξασφάλιση γραπτής αδείας των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα.

4. Κλινικές απόψεις: Διαγνωστική, θεραπευτική και επιδημιολογική προσέγγιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, με δεδομένα υπέρ και κατά παρουσίαζόμενα κατά πρότιμη με τη μορφή αλγορίθμου.

5. Κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις (ΚΠΑΣ): Δημοσιεύονται κατόπιν προσκλήσεως από τη Συντακτική Επιτροπή προς τους οργανωτές των τακτικών κλινικοπαθολογοανατομικών συζητήσεων που γίνονται στα μεγάλα νοσοκομεία. Η δημοσίευση γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη των ιατρών (κλινικών και εργαστηριακών) που παρουσιάζουν το περιστατικό, του συζητητή και των οργανωτών. Το προς δημοσίευση κείμενο δεν πρέπει να αποτελεί απλή απομαγνητοφώνηση της εκδήλωσης. Ειδικά η συζήτηση πρέπει να υποστηρίζεται και από ανάλογη βιβλιογραφία, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο των βιβλιογραφικών παραπομπών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα της κρίσης του υποβαλλόμενου προς δημοσίευση κειμένου. Στο κείμενο πρέπει να αναφέρεται η κλινική ή το νοσοκομείο που οργανώνει την ΚΠΑΣ, η κλινική που παρουσιάζει το περιστατικό, το όνομα του/των ιατρών που παρουσιάζουν το περιστατικό (το ανώτερο μέχρι δύο ονόματα), το όνομα του συζητητή και τα ονόματα των εργαστηριακών και κλινικών ιατρών που συνέβαλαν στη διάγνωση, με τη σειρά παρουσίαισής εκάστου. Η καταχώρηση και η βιβλιογραφική παραπομπή σε ΚΠΑΣ δεν γίνεται με τα ονόματα των συμμετεχόντων σε αυτή, αλλά με τον αριθμό του τεύχους και το έτος δημοσίευσής αυτής. Για την καλύτερη αναζήτηση της ΚΠΑΣ συνιστάται η χρησιμοποίηση ενός μικρής έκτασης τίτλου, π.χ. Ηπατοσπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία σε ασθενή με πυρετό. Ιατρική 1996, 70:151-156. Το κείμενο μπορεί να περιλαμβάνει και ερωτήσεις του ακροατηρίου.

6. Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.

7. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Γίνονται δεκτά άρθρα (μέχρι 6 συγγραφείς), εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μέθοδος με ελεγχόμενο το αποτέλεσμα.

8. Γενικά θέματα: Τα οποία σχετίζονται με τις επιστημονικές υγιείς και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι των δύο.

9. Εικόνες στην κλινική Ιατρική: Δημοσιεύονται 1-2 φωτογραφίες καλής ποιότητας με συνοδίο ερμηνευτικό βραχύ κείμενο και σχόλιο (έως 200 λέξεις) περιπτώσεων με ιδιαίτερο κλινικό (διαγνωστικό ή θεραπευτικό) ενδιαφέρον. Βραχύς τίτλος, μέχρι τρεις λέξεις κλειδιά και έως τρεις συγγραφείς.

10. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια.

11. Βιβλιοπαρουσιάσεις: Αναφέρονται ο τίτλος του βιβλίου, οι συγγραφείς, η χρονολογία και ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η τιμή πώλησης.

12. Γράμματα προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιεύσιμα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ανυπόγραφα.

Προηγούμενη ή ταυτόχρονη δημοσίευση: Τα άρθρα, που υποβάλλονται στην ΙΑΤΡΙΚΗ, θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται, όμως, τελικά αποτελέσματα εργασιών, που δημοσιεύθηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή, αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει κατά οποιονδήποτε τρόπο δημοσιευθεί εν μέρει ή στο σύνολο. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνυποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμηθεί ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

Υποβολή εργασιών: Γίνονται δεκτές εργασίες μόνο στην ελληνική γλώσσα. Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή, που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς, οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή και ότι τα πνευματικά δικαιώματα μεταβιβάζονται στο περιοδικό. Σε περίπτωση υποβολής ερευνητικής εργασίας δημοσιεύσιμης σε περιοδικό του εξωτερικού για αναδημοσίευση, θα τονίζεται ρητά ότι οι συγγραφείς έχουν εξασφαλίσει την έγγραφη άδεια των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα, η οποία και θα επισυνάπτεται. Τα προς δημοσίευση άρθρα υποβάλλονται σε τρία αντίγραφα (συμπεριλαμβανομένων και των εικόνων), ένα πλήρες και δύο χωρίς να αναφέρονται τα ονόματα των συγγραφέων και το νοσοκομείο, η κλινική ή το εργαστήριο προέλευσης των. Για την ταχύτερη διεκπεραίωση της κρίσης συνιστάται επιπροσθέτως, η υποβολή του πλήρους άρθρου και σε ηλεκτρονική μορφή. Όταν η εργασία γίνει αποδεκτή, το τελικό διορθωμένο κείμενο υποβάλλεται σε δύο πλήρη αντίγραφα με όλα τα στοιχεία της εργασίας (ονόματα συγγραφέων και προέλευση) καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή. Ό,τι δημοσιεύεται στην ΙΑΤΡΙΚΗ δεν επιτρέπεται να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης της διεύθυνσης: ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Σύνταξης, Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα.

Έκταση άρθρων: Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Η Σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα δημοσίευσης ανασκοπήσεων με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να είναι συντομότερες και γενικά να μην υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις. Οι κλινικές απόψεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις, τα επίκαιρα θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τη Σύνταξη τις 400.

Δομή του κειμένου: Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοιόμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνηθισμένων διαστάσεων (ISO A4 210x297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

Σελίδα τίτλου: Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου (μέχρι 12 λέξεις), (β) βραχύ τίτλο (όχι μεγαλύτερο των 50 χαρακτήρων), ονόματα συγγραφέων (στην ονομαστική) και τίτλο, (γ) το νοσοκομείο (ή νοσοκομεία), την κλινική (ή κλινικές), το εργαστήριο (ή εργαστήρια) όπου πραγματοποιήθηκε ή εργασία, (δ) πλήρη ταχυδρομική διεύθυνση και αριθμό τηλεφώνου και FAX του υπεύθυνου για επικοινωνία συγγραφέα. Σε περίπτωση αναδημοσίευσης ερευνητικής εργασίας θα αναγράφεται επιπλέον ο πρωτότυπος τίτλος, το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύθηκε καθώς και το έτος, ο τόμος και οι σελίδες του περιοδικού.

Περίληψη και λέξεις ευρετηρίου: Οι περιλήψεις των ανασκοπήσεων και των ερευνητικών εργασιών πρέπει να αποτελούνται το πολύ από 200 λέξεις, ενώ αυτές των επίκαιρων θεμάτων και των περιγραφών περιπτώσεων ασθενών, το πολύ από 150 λέξεις.

η
ΙΑΤΡΙΚΗ
στο
Internet

Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), οι οποίες αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: Σκοπός, Υλικό-Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περιληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus-MESH Ελλάς, Έκδοση ΕΙΣ, ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Κείμενο: Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό ή ασθενείς και μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιοδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος η οποία εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν σε ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ολοκληρωμένα, αλλά σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών και περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα, τα οποία πρέπει να συνδέονται με τους στόχους της μελέτης. Πρέπει να αποφεύγονται αυθαίρετα συμπεράσματα, τα οποία δεν τεκμηριώνονται με τα αποτελέσματα της εργασίας.

Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα.

Ευχαριστίες: Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνον αυτές– πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελειώς απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) πρέπει να αναφέρονται μέχρι 10 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη για το θέμα. Τα γράμματα προς τη Σύνταξη δεν πρέπει να έχουν περισσότερες από 5 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι 3 (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης: π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311-314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. *Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628

Παραπομπές οι οποίες αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. π.χ. *Blood* 1996, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνια των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι

σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. Πρωτόζωα. Στο: Παθολογία μόκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67-113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγράμματος το οποίο έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms*. In: (Στο): Sodeman WA (ed) (ή eds ή Συντ.) *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1987:457-472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, τα οποία έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Η αναφορά της ελληνικής βιβλιογραφίας είναι υποχρεωτική και είναι δυνατό να αναζητηθεί από τη Ελληνική Βάση Ιατρικής Βιβλιογραφίας (ΙΑΤΡΟΤΕΚ), www.iatrotek.org

Αγγλική περιληψη: Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περιληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 λέξεις. Η δομή, η έκταση, το περιεχόμενο και οι λέξεις κλειδιά της Αγγλικής περιληψης πρέπει να είναι αντίστοιχα αυτών της Ελληνικής περιληψης. Η ποιότητα των αγγλικών περιληψών πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοϊατρικών περιοδικών.

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα: Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1, 2, 3 κ.λπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2. ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατονομή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις, γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες: Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη ή σε υπολογιστή και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων, συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Προκειμένου για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευτούν το Λεξιλόγιο Βιοϊατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Έκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες μετρήσεων του SI. Για λεπτομέρειες, βλέπε *ΙΑΤΡΙΚΗ* 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρία ΒΗΤΑ. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Για όλες τις δημοσιευόμενες εργασίες, εκτός των Άρθρων Σύνταξης, οι συγγραφείς θα καταβάλουν το ποσό των 50,00 ευρώ (για κάθε εργασία), για την κάλυψη των εξόδων διεκπεραίωσης και τεκμηρίωσης αυτών στις Ιατρικές Βάσεις Δεδομένων. Το ποσό θα καταβάλλεται με την υποβολή του τελικού εγκεκριμένου και διορθωμένου κειμένου στην ΕΙΣ.

The medical journal IATRIKI, edited by the Society for Medical Studies, aims at the continuous education of doctors. To this purpose it is looking to promote scientific papers dealing with pathogenesis, diagnosis and treatment by publishing the following sections:

1. Editorials: Brief review articles on current and/or ambiguous topics, written after invitation of the Editorial Board. When expressing views of the Editorial Board, they are anonymous. Three key-words should be listed.

2. Reviews: Detailed surveys of medical subjects with the emphasis on current points of view, written by no more than three authors.

3. Original papers: Reports on clinical trials or experimental work and epidemiological prospective or retrospective research, based on a research protocol described in detail in the methodology section. The results of the study should not have been previously published (except in abstract form). IATRIKI is a general medical journal. Therefore, the editorial board has the right to reject papers with very limited general interest, suitable only to specialized medical journals. Clinical and epidemiological studies with particular interest to Greek healthcare workers will be given priority. Quite exceptionally original papers published in distinguished foreign journals by Greek doctors especially when their results are relevant for the Greek medical community can be republished in IATRIKI after been approved by the Editorial Board. These papers must be translated by the authors, who also have to obtain written permission by the copyright owners.

4. Clinical points of view: A diagnostic, therapeutic or epidemiological approach to several pathologic conditions; the data for and against should be in algorithmic form.

5. Clinicopathological conferences (CPC): They are published after invitation of the Editorial Board to the organizers of the fixed CPCs that take place in the big hospitals. The doctors presenting the case (both clinicians and laboratory), the discussant and the organizers must all agree to the publication. The text submitted should not be a mere transcription of a tape recording. In particular, the discussion should be supported by references, according to the respective guidelines. The Editorial Board retains the right to submit the text to peer review. The name of the clinic or hospital that organizes the CPC, the name of the department that presents the case, the name(s) of the doctor(s) that present the case (up to two names), the name of the discussant and the names of the clinicians or laboratory doctors that contributed to the diagnosis must be cited in order of presentation. The indexing and reference of the CPC is done by issue number of the journal and year of publication. Names are not cited. To help more efficient search of a CPC, a brief title should be used, e.g. Hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient with fever. *IATRIKI 1996, 70:151-156*. The text may also contain questions made by the audience.

6. Annotations: Brief reviews of the most recent concepts of a particular subject.

7. Case reports: Reports on new or very rare diseases, new diagnostic criteria or new therapeutic methods with proven results. Up to six authors may sign the paper.

8. General articles, related to the life sciences, but not relevant to any of the other categories. They should also be signed by up to two authors.

9. Images in clinical practice: 1-2 photographs of good quality accompanied by a brief explanatory text (150 words) of cases with a special clinical (diagnostic or therapeutic) interest. They should have a brief title and be signed by up to three authors. Three key-words should be listed.

10. Seminars, round tables.

11. Book presentation: They should refer to the title of the book, the authors' name(s), the number of pages, the name of the publisher, the date and the place of publication and the price.

12. Correspondence: Letters containing comments on papers published in the journal, preliminary results, remarks about untoward effects of drugs, judgements concerning the journal etc. They must be signed.

Previous or duplicate publication: Papers submitted to IATRIKI are judged for publication on the condition that the results or the paper itself have not been previously published or submitted for publication in another journal. An exception to this rule is the final research results that have been published in preliminary or abstract form. If the paper has been submitted to another journal or if it has been already published in any form, in part or in all, the author(s) must mention this fact in the cover letter. In the last case, the author(s) must also submit copies of these previous publications to the editors to judge if the conditions for publication are met.

Submission of papers: All papers in order to be accepted must be in Greek. All manuscripts must be accompanied by a letter, signed by the author responsible for correspondence. This cover letter must include a statement

indicating that the manuscript has been approved by all authors signing it. And that copyright is transferred to the journal. In case of submission of an original paper been already published in a foreign journal, it must be clearly stated that the authors have obtained the written permission of the copyright owners, a copy of which must be attached.

All papers published in IATRIKI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Executive Editor. All papers are submitted in three copies (including figures, tables, graphs, icons etc.), one in full form and two without any identification of authors or centres in which they work, and electronically in diskette or CD.

The final revised text will be resubmitted in two full copies and electronically in a 3/4 diskette in ASCII form in the following address: IATRIKI, the Executive Editor, 76 Sevastoupoleos str, 115 26 Athens, Greece.

Length of the articles: Review articles must not exceed 6,000 words. However, the Editorial Board may allow the publication of longer reviews upon judgement. Original papers should be shorter, generally not exceeding 3,000 words. Clinical points of view must not exceed 1,500 words, current issues editorials, case reports 1000 words and letters to the Editor 400 words.

Assembling a manuscript: IATRIKI has agreed to conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Vancouver System) and its guidelines for authors are in accordance to the above requirements.

Papers must be typed double-space in white paper of the usual dimensions (ISO A4 210x297 mm), with margins of at least 3.5 cm. A separate page must be used for the title, the abstract and keywords, the main text, the acknowledgements, the references, the tables, the figures and the figure legends. All pages must be numbered starting with the title page.

Title page: It contains (a) the title of the article, which must be brief (up to 12 words), (b) running title up to 50 characters, (c) name and position of the author(s), (d) institutional affiliation of each author, (e) name, address, telephone number, fax number of the author responsible for correspondence, (f) sources of financial or other support, (g) names(s) of person(s) eventually disapproving the paper.

Abstract and key words: Abstracts are limited to 200 words with the exception of current issues and case reports whose length is limited to 150 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions in the form of a table of contents with a short analysis. Abstracts for the original papers, should be structured into four paragraphs, under the following captions: Aim, Material or Patients and Methods, Results, Conclusions. In the same page, 3-10 key-words should be listed, chosen from the *MeSH* terms of *Index Medicus*.

Text: Original papers usually contain the following chapters: Introduction, Material or Patients and Methods, Results, Discussion. The introduction contains the background and the necessary references and cites the objective of the study.

The study protocol must be thoroughly described in the methodology section. Details such as the mode of patient or material selection, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. In the case of research related to human beings it must be stated that the research was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki (1975). The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names. In the same chapter the data evaluated must be described and the chapter should be completed by an analysis of the statistical criteria used.

In the next chapter the results should be presented fully but briefly. Results shown in tables should not be repeated in the text.

In the Discussion, the perspectives opened up by the results of the study as well as the final conclusions are discussed. The results must not be repeated in this section.

A comparison with the results of other similar studies may be done. The results may also be related to the objectives of the study but it is advisable to avoid arbitrary conclusions, not emerging from the results themselves.



The
journal
on the
Internet

Acknowledgements: They are addressed only to persons who have contributed substantially.

The text of the other types of articles is structured according to the author's aims and needs. In the case reports, an introduction precedes the description of the case and the discussion.

References: They are numbered in the order in which they are first cited in the text. If author names are cited in the text, first author's surname is followed by et al. If there are only two authors, place an "and" between the two surnames.

All references cited in the text –and those only– must be shown in the reference section.

The number of references must be limited to those absolutely necessary. Reviews must have no more than 100 references, current issues and editorials up to 10 articles or monographs considered by the author to be necessary for complete information on the subject, and letters to the Editor up to 5 references. The reference section is organized numerically based on the consecutive numbers and order of references in the text. Cite the surnames and initials of all authors up to three (if more, add et al after the third), the title of the article, the abbreviation of journal title, the year, volume, first and last page of the publication; e.g. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311–314. In case that no author name is given, cite Anonymous; e.g. Anonymous. *Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628. References of papers published in supplements, must also note the number of supplement in parenthesis after the volume, e.g. Blood 1996, 54(Suppl 1):26. The abbreviations of journal titles must be compatible to Index Medicus. No full stops are placed after author acronyms and journal abbreviations. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title, and the number of edition, the editor, and the town of edition, the year and the pages cited. For chapter in a book, the reference must be written as follows: Papavasiliou ITh. *Protozoa. In: Pathogen fungi and parasites. BETA, Athens, 1983:67–113.*

If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA (ed, or eds) *Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included. In this last case after the journal title abbreviation there should be an indication "to be published". Citation of Greek references

is mandatory. Greek literature can be sought at the Data Base of the Greek Medical Literature (IATROTEK), www.iatrotek.org.

Abstract in English: It must include the title, the names of the authors and the institutional affiliation of each author. Otherwise it has to be constructed in the same way as the Greek one. It is important that the quality of the English abstract must be excellent, because it is a major criterion for the acceptance of the journal in the international lists of Biomedical journals.

Chapter numbering in reviews and current issues: All chapters must be numbered with Arabic numbers 1, 2, 3 etc. Subchapters should have the number of the initial chapter, point and the number of the subchapter, e.g. 1.1., 1.2. or 1.1.1., 1.2.1. etc.

Tables: They are typed double-space, in a separate page. They are numbered by the order they appear in the text, with Arabic numbers. They should have a brief, comprehensive explanation so that the reader need not turn to the text. Each column must have a brief explanatory heading. Explanations of the abbreviations should be made at the bottom of the table.

Figures: The figures professionally drawn in china ink or prepared using a computer and high resolution printer and the photographs, must be the original ones, to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top (with an arrow) and running title of paper. They must be placed in an envelope between two sheets of cardboard to prevent wrinkling. Legends for figures must be written in a separate page and have the number of the corresponding figure. Explanations concerning the figures may be cited in the legend. Consult the format of the journal for the size of the figures. If photographs of patients are used, make sure that their face is not shown. In the opposite case, a written consent of the patient allowing the photograph to be published should accompany the figure. All figures must be mentioned in the text and be numbered with Arabic numbers.

Terms and units of measurement: The authors must use the universally accepted terms and the SI units of measurement. For details see IATRIKI 1980, 37:139. For the choice of terms and names (of substances, entities, organizations, diseases etc.) please consult the MeSH of Index Medicus.

Review of proofs: It is done once by the authors. Major alterations are not accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA medical arts, at the time of the proof's review and they are charged for their cost.

The manuscripts of the published papers are not returned to the authors.