

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2014 ΤΟΜΟΣ 103 ΤΕΥΧΟΣ 2

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Νεότερα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως
 Αντιπηκτικά στην επείγουσα χειρουργική
 Επιπλοκές καταγμάτων πρώτης πλευράς
 Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας στη φλεβοθρόμβωση
 Βιοψία λεμφαδένων σε παιδιά
 Επιδημιολογία βιαίων θανάτων στην Πιερία
 Μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος

New drugs against osteoporosis
 Anticoagulants in emergency surgery
 First rib's fracture complications
 Inferior vena cava filters for DVT
 Lymph node biopsy in children
 Epidemiology of sudden deaths in Pieria
 Cord blood transplantations



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

MARCH-APRIL 2014 VOLUME 103 No 2



ΕΛΤΑ
 Hellenic Post



ΠΑΡΗΛΘΟΝ ΤΕΛΟΣ
 Ταχ. Γραφείο
 ΚΕΜΠ, ΚΡΗΜΝΙΣΣΑ
 Α.Φ. ΑΔΕΙΕΙΣ
 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:



BETA Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

e-mail: betamedarts@hol.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

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 2014

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί- 130 €

Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Δ. Δημητρουλόπουλος

Α. Ζέτος

Χρ. Καλαντζής

Ι. Καλλιάντος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Μ. Καραμάνου

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. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: (+30) 210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:



BETA Medical Publications

3, ADRIANIOU STR.

GR-115 25 ATHENS - GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

e-mail: betamedarts@hol.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2014 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

K. Stamou

Treasurer

P. Athanassiou

Members

D. Dimitroulopoulos

A. Zetos

Chr. Kalantzis

I. Kalliatos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos

P. Athanassiou

A. Alexopoulou

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

M. Karamanou

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalis

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Εξελίξεις στα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως.
Π.Ν. Συγκελλάκης 87

Διαχείριση των αντιπηκτικών στην επείγουσα χειρουργική και το τραύμα. Σ.Γ. Πανουσόπουλος, Κ.Μ. Στάμου, Φ. Ζάχαρη, Ι.Γ. Καραϊτιανός 111

Επιπλοκές καταγμάτων πρώτης πλευράς. Α. Καρράς, Μ. Ρόζης, Μ. Σταματάκος 117

Επιπλοκές της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Αντιμετώπιση με φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας.
Ε. Βράκα, Π. Γαλάνης 121

Ερευνητικές εργασίες

Βιοψία λεμφαδένων σε παιδιά με περιφερική λεμφαδενοπάθεια.
Μ. Φυργιόλα, Ι. Σκόνδρας, Π. Μουμουλίδης, Α. Πασσαλίδης 134

Επιδημιολογική ανάλυση βιαίων θανάτων στον νομό Πιερίας. Η επίπτωση των ατυχημάτων-δυστυχημάτων.
Ν. Παπάζογλου, Π. Καμπαρούδη, Α. Καμπαρούδης, Χ. Μακρίδης, Α. Καλαμπάκας, Θ. Γερασιμίδης 139

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Επιτυχείς μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος σε 2 παιδιά με απλαστική αναιμία.
Β.Ε. Καλοδήμου, Ειρ. Μήτρου, Α. Βλαχούσης, Αικ. Φοίφα, Ν. Λεγάκης 147

Contents

Reviews

Recent status of drug development for the management of osteoporosis.
P.N. Singhellakis 87

Anticoagulant management in emergency surgery and trauma.
S.G. Panousopoulos, K.M. Stamou, F. Zachari, I.G. Karaitianos 111

First rib's fracture complications.
A. Karras, M. Rozis, M. Stamatakos 117

Deep venous thrombosis complications. Confrontation with inferior vena cava filters. *I. Vraka, P. Galanis* 121

Original papers

Lymph node biopsy in children with peripheral lymphadenopathy.
M. Firgiola, I. Skondras, P. Moumoulidis, A. Passalidis 134

Epidemiology of sudden deaths in Pieria region. The impact of accident's injuries.
N. Papazoglou, G. Kamparoudi, A. Kamparoudis, Ch. Makridis, A. Kalambakas, Th. Gerasimidis 139

Case report

Successful cord blood transplantations in 2 children with aplastic anemia.
V.E. Kalodimou, I. Mitrou, A. Vlachousis, E. Foifa, N. Legakis 147

Ιατρική 2014, 103(2):87–110

Iatriki 2014, 103(2):87–110

Εξελίξεις στα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως

Π.Ν. Συγγελλάκης

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανάγκη αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της οστεοπορώσεως (ΟΠ) εξακολουθεί να είναι επιτακτική. Απαραίτητες προϋποθέσεις αποτελούν η επάρκεια σε βιταμίνη D και η ικανή φυσική δραστηριότητα και άσκηση. Από τα αντιαπορροφητικά (αντικαταβολικά) φάρμακα, τα αμινοδισφωφονικά αποτελούν και σήμερα τα πλέον χρησιμοποιούμενα διεθνώς. Όμως, εμφανίζουν μέτρια και προοδευτικώς ελαττούμενη αποτελεσματικότητα και συζητούμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μέτρια αποτελεσματικότητα παρουσιάζει και το *denosumab* (αντισώματα έναντι του RANKL), αλλά η δοσολογία και η ασφάλεια επί μακροχρονίου χορηγήσεως εξακολουθεί να διερευνάται. Δεύτερης επιλογής θεωρούνται πλέον οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SEPMs) και το ρανελικό στρόντιο (με αμφισβητούμενη αναβολική δράση). Τα πρώτα αναβολικά (τεριπαρατίδη και συναφή) λόγω μειονεκτημάτων (κυρίως μικρή διάρκεια αναβολικής δράσεως και επιπρεπτός χρόνος χορηγήσεως) περιορίζονται στη βραχυχρόνια αντιμετώπιση της βαρειάς ΟΠ της σπονδυλικής στήλης. Δοκιμάζονται επίσης και διάφοροι συνδυασμοί με δισφωφονικά ή *denosumab* για αύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Σημαντική εξέλιξη φαίνεται ν' αποτελεί το *romosozumab* (αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης) με ισχυρή και παρατεταμένη αναβολική δράση. Η αποκάλυψη των περισσότερων μηχανισμών

Recent status of drug development for the management of osteoporosis

P.N. Singhellakis

Medical Department, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Although several drugs are available for the treatment of osteoporosis (OP), some issues have been raised including efficacy and long term safety. Certainly adequate intake of calcium and vitamin D and physical activity are important prerequisites. Among antiresorptive drugs the aminobisphosphonates are the golden standard in fracture prophylaxis, but their long term effectiveness and some serious side effects are questionable. *Denosumab*, the only RANKL inhibitor, should be the alternative option, but some issues regarding dosage, time of injection and safety are debated. Other second-line medications are SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) and strontium ranelate (with still disputable anabolic action). The first bone activating agents (teriparatide and analogs) are less effective than expected and are used almost only for short treatment of severe spinal OP. To increase their effectiveness several combinations with bisphosphonates or *denosumab* are tried rather successfully. Recently, *romosozumab* (anti-sclerostin antibodies) seem to be a very strong promising agent with sustained strong bone anabolic action. The uncovering of new signaling pathways in bone metabolism helps to the development of new drug targets such as *odanacatib* (cathepsin K inhibitor). Certainly, the ideal drug would uncouple the tight connection between bone formation and resorption (already partly ob-

που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή καθοδηγεί στην ανάπτυξη ουσιών με στοχευμένη δράση στον σκελετό, όπως το odanacatib (αναστολέας της καθεψίνης K). Ασφαλώς το ιδεώδες φάρμακο κατά της ΟΠ πρέπει να προκαλεί αποσύζευξη του ισχυρού δεσμού μεταξύ οστικού αναβολισμού και καταβολισμού (παρατηρείται μερικώς με το romosozumab και το odanacatib). Το μέλλον προβλέπεται ευοίωνο.

Λέξεις ευρετηρίου Οστεοπόρωση, δισφωσφονικά, denosumab, romosozumab, odanacatib, τεριπαρατίδη, ραλοξιφαίνη, ρανελικό στρόντιο, ασβέστιο, βιταμίνη D.

Αλληλογραφία: Π.Ν. Συγκελλάκης, Γράμμου 2, 172 34 Δάφνη-Υμηττός, Αθήνα
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

served for romosozumab and odanacatib). The future looks very promising.

Key words Osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, romosozumab, odanacatib, teriparatide, raloxifene, strontium ranelate, calcium, vitamin D.

Corresponding author: P.N. Singhellakis, 2 Grammu street, GR-172 34 Daphni-Hymittos, Athens, Greece
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση ή η «σιωπηρή νόσος», όπως επίσης αποκαλείται, επειδή εξελίσσεται χωρίς συμπτώματα μέχρις ότου επισυμβεί κάποιο οστεοπορωτικό κάταγμα, αποτελεί σήμερα τεράστιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως.¹⁻³ Το πρόβλημα αυτό συνεχώς διογκούται λόγω της προοδευτικής γηράνσεως του πληθυσμού ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες.¹⁻³ Ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων στην οστεοπόρωση οφείλεται στο ότι αυτή η πολυπαραγοντική και προοδευτικά εξελισσόμενη σκελετική νόσος, προκαλεί –χαρακτηριστικά– μείωση της οστικής μάζας και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών που συνεπάγονται ελάττωση της οστικής αντοχής.²⁻⁴ Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των γυναικών και το 25% των ανδρών ηλικίας 50 ετών και άνω θα εμφανίσουν ένα τουλάχιστον οστεοπορωτικό κάταγμα κατά το υπόλοιπο της ζωής τους.³

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αναζητήθηκαν και εξακολουθούν ν' αναζητούνται αποτελεσματικά φάρμακα.^{2,3} Δεν είναι παράδοξο ότι ορισμένα από τα πρώτα φάρμακα κατά της

οστεοπορώσεως ανακαλύφθηκαν τυχαία. Τα δισφωσφονικά, τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα φάρμακα κατά της νόσου, αναπτύχθηκαν αρχικά ως αναστολείς των αποπιτανώσεων και ύστερα διαπιστώθηκε ότι έχουν αντιοστεοπορωτική δράση (ελάττωση της οστικής απορροφήσεως – resorption).^{3,5,6} Το ίδιο συνέβη και με την ταμοξιφαίνη που χορηγείται ως αντιοιστρογόνο στον καρκίνο του μαστού. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι έχει και προστατευτική δράση στον σκελετό.^{3,7} Αυτό οδήγησε στη σύνθεση άλλων αναλόγων με ισχυρότερη δράση στον σκελετό, όπως κυρίως η ραλοξιφαίνη.³⁻⁷

Σήμερα, το πλήθος των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως, καθώς και των νέων, που βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών, επιβεβαιώνει ότι –προς το παρόν– τα επιτυγχανόμενα αποτελέσματα δεν είναι απολυτα ικανοποιητικά.^{2,3}

Τα περισσότερα από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως δρουν προκαλώντας ελάττωση της οστικής απορροφήσεως, δηλαδή του οστικού καταβολισμού αλλά

–λόγω της συζεύξεως, καταβολισμού και αναβολισμού– μειώνουν και τον οστικό αναβολισμό (συνήθως και ευτυχώς αναλογικά λιγότερο).^{2,3} Γι' αυτό χαρακτηρίζονται ως φάρμακα που ελαττώνουν την οστική ανακατασκευή (anti-remodeling drugs).^{2,3} Όπως είναι αναμενόμενο, ο μηχανισμός αυτός δράσεως δεν επιτυγχάνει ικανοποιητική αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD), που παρατηρείται κυρίως κατά την αρχή της θεραπείας, καθώς και μικρή μόνο βελτίωση της οστικής ανακατασκευής, με τελικό αποτέλεσμα μικρού συνήθως βαθμού ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων.^{2,3} Τα δεδομένα αυτά δημιουργούν σκεπτικισμό ως προς τη χρησιμότητα μακροχρόνιας θεραπείας, ιδιαίτερα αν ληφθούν υπόψη και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι απώτερων ανεπιθύμητων δράσεων.^{2,3,8}

Γι' αυτό κατέστη αναγκαία η ανάπτυξη φαρμάκων με αναβολική, κυρίως, δράση.^{2,3} Πρώτος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής υπήρξε η τεριπαρατίδη που –όπως και τα εν συνεχεία παραχθέντα ανάλογα– λόγω των μειονεκτημάτων που παρουσιάζει τέτοια θεραπευτική αγωγή (καθημερινές υποδόριες ενέσεις, χρονικός περιορισμός, υψηλό κόστος) περιορίζεται κυρίως στη βραχυχρόνια αντιμετώπιση της βαρείας οστεοπορώσεως της σπονδυλικής στήλης, ιδιαίτερα όταν επιπλέκεται με κατάγματα.^{2,3,8,9}

Τα προβλήματα αυτά οδήγησαν σε εντατικοποίηση των σχετικών ερευνών την τελευταία 10ετία. Οι έρευνες αυτές, σε αντίθεση με την εμπειρική ανάδειξη φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως στο πρόσφατο παρελθόν, γίνονται πλέον προγραμματισμένα με βάση τις νεοαποκτηθείσες λεπτομερείς γνώσεις ως προς τους περισσότερους μηχανισμούς που διέπουν τον οστικό μεταβολισμό, ώστε να συντεθούν ουσίες με στοχευμένη δράση σε ειδικούς υποδοχείς, ένζυμα, οδούς μεταφοράς σημάτων.^{2,3} Αποτέλεσμα των προσπαθειών αυτών είναι η ανάπτυξη ουσιών με ισχυρή δράση στον σκελετό, ορισμένες από τις οποίες βρίσκονται ήδη στη φάση ολοκλήρωσης των κλινικών μελετών με, όπως φαίνεται, πολύ καλά αποτελέσματα και ανοχή.^{2,3}

Όλες αυτές οι εξελίξεις κατέστησαν αναγκαία, σκόπιμη και χρήσιμη αφενός μεν την κριτική αξιολόγηση από την πολύχρονη χορήγηση των εν χρήσει φαρμάκων, αφετέρου δε τη συνοπτική παρουσίαση και τον σχολιασμό των αναπτυχθέντων νέων, πολλά από τα οποία βρίσκονται στη φάση των κλινικών δοκιμών.

Όμως, για την εκτίμηση των υπάρχόντων δεδομένων σκόπιμο κρίνεται να γίνει αρχικά σύντομη αναφορά – αξιολόγηση των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δραστηριότητας των φαρμακευτικών αυτών ουσιών.

2. Μέθοδοι ελέγχου της δραστηριότητας των φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως

2.1. Μέτρηση οστικής πυκνότητας

Η μέτρηση της BMD με τη μέθοδο διπλής απορροφήσεως φωτονίων (DXA) σύμφωνα και με τα κριτήρια που έχει θεσπίσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), αποτελεί, ως γνωστόν, μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση της οστεοπορώσεως.^{10,11}

Όμως, η μέτρηση της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), που συνήθως χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του αποτελέσματος της αντιοστεοπορωτικής αγωγής, υπόκειται σε σφάλματα εκτιμήσεως λόγω ανατομικών ανωμαλιών της ΣΣ (σκολίωση, στένωση μεσοσπονδυλίων διαστημάτων) και κυρίως προοδευτικής αναπτύξεως οστεοφύτων και αποτιτανώσεων που συνήθως εμφανίζονται και προοδευτικά επιδεινώνονται μετά την ηλικία περίπου των 50 ετών.¹⁰⁻¹³ Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι να υπερεκτιμάται συνήθως η BMD στην περιοχή αυτή και μάλιστα στις ηλικίες στις οποίες είναι περισσότερο αναγκαία η μέτρησή της.^{12,13}

Ενδεικτικά αναφέρεται πως στη μελέτη PROOF (τη μεγαλύτερη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της καλσιτονίνης) η ομάδα ελέγχου από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση παρουσίαζε μέση αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ 0,4% ετησίως, αντί της αναμενομέ-

νης ελαττώσεως.¹⁴ Ακόμα, σε δική μας μελέτη σε ομάδα ελέγχου μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, χωρίς όμως οστεοπόρωση-οστεοπενία, παρατηρήθηκε μέση αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ κατά 3,5% σε 2 έτη.¹⁵ Η διαφορά των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο αυτών δημοσιεύσεων θα πρέπει ν' αποδοθεί στο ότι στη μελέτη PROOF οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν οστεοπόρωση και επομένως υψηλότερο ρυθμό απώλειας οστικής μάζας που εξουδετέρωνε σε μεγάλο ποσοστό την πλασματική αύξηση της BMD. Προς αντιμετώπιση του προβλήματος αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές απόσβεσης των οστεοφύτων – αποτιτανώσεων, όπως με πλάγιες λήψεις, που όμως εγκαταλείφθηκαν λόγω τεχνικών δυσχερειών και χαμηλής αναπαραγωγιμότητας.¹⁵

Αντίθετα η μέτρηση της BMD στο ισχίο ή τον αυχένα του μηριαίου δεν παρουσιάζει τα προβλήματα της ΟΜΣΣ και γι' αυτό είναι πολύ αντιπροσωπευτική και αντικειμενική. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί πως τα σπονδυλικά σώματα αποτελούνται από σπογγώδες οστόν που επηρεάζεται περισσότερο απ' ό,τι το φλοιώδες από την οστεοπορωτική διεργασία, ενώ το ισχίο και ο αυχένος του μηριαίου έχουν μικτή σύσταση (σπογγώδες+φλοιώδες οστόν). Γι' αυτό σκόπιμο είναι να μετρώνται και οι δύο θέσεις (ΟΜΣΣ+ισχίο–αυχένος μηριαίου) και να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη οι ανωτέρω ιδιαιτερότητες και διαφορές.^{10–15}

Η μέτρηση της BMD στο αντιβράχιο χρησιμοποιείται σπανιότερα, τόσο γιατί η εκτίμηση στη θέση αυτή δεν είναι πολύ αξιόπιστη με την μέθοδο DXA (ελάχιστη ποσότητα μαλακών μορίων), όσο και γιατί –για άγνωστους ακόμα λόγους– η περιοχή αυτή δεν δείχνει συνήθως ανταπόκριση στη θεραπεία.^{2,3,10,11}

2.2. Εκτίμηση του κινδύνου καταγμάτων

Αποτελεί πολύ καλή και αντικειμενική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας κατά της οστεοπορώσεως και εκφράζει την οστική αντοχή. Σημειώνεται πως αύξηση της BMD δεν προδικάζει και ανάλογη μείωση του κινδύνου καταγμάτων που περισσότερο επηρεάζεται από τις μεταβολές της μικροαρχιτεκτονικής των

οστών. Γι' αυτό είναι δυνατόν μια θεραπεία κατά της οστεοπορώσεως να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του κινδύνου καταγμάτων χωρίς αξιολογη μεταβολή της BMD, και αντιστρόφως.^{10,11}

Όμως, επειδή η μέθοδος αυτή απαιτεί μερικές χιλιάδες ατόμων και αρκετά έτη παρακολούθησής, μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε ερευνητικές πολυκεντρικές μελέτες αξιολόγησης φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως.^{10,11}

2.3. Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Εκτιμούν χωριστά τόσο τον οστικό καταβολισμό όσο και τον οστικό αναβολισμό και μετρώνται στο αίμα ή τα ούρα ή σε αμφότερα (πίν. 1).^{16,17} Οι προσδιορισμοί τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για την παρακολούθηση του τρόπου και των μεταβολών δράσεως των νέων εν εξελίξει φαρμάκων.¹⁸ Τα επίπεδά τους αντιπροσωπεύουν την παρούσα μεταβολική κατάσταση του σκελετού και δεν προδικάζουν το απώτερο αποτέλεσμα ως προς τις μεταβολές της BMD ή την αντικαταγματική δράση των φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως.^{16,17}

Συνήθως δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη. Όμως είναι χρήσιμη και αναγκαία η μέτρησή τους (ένας δείκτης οστικού αναβολισμού και καταβολισμού συνήθως αρκεί) όταν υπάρχουν προβλήματα (ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία, υπόνοια υπερβολικής χορήγησης φαρμάκων).^{16,17} Σημειώνεται ιδιαίτερα πως είναι

Πίνακας 1. Δείκτες οστικού μεταβολισμού

	Αίμα	Ούρα
Αναβολισμού	TSAP, BSAP, OC, P1NP, PICP	–
Καταβολισμού	CTX, NTX, TRAP5β	HYP, PYP, D-PYD, CTX, NTX

Επεξήγηση συντμήσεων: TSAP=ολική αλκαλική φωσφατάση, BSAP=οστική αλκαλική φωσφατάση, OC=οστεοκαλσίνη, P1NP=αμινοτελικά προπεπτιδία τύπου 1 προκολλαγόνου, PICP=καρβοξυτελικά προπεπτιδία τύπου I προκολλαγόνου, CTX=καρβοξυτελικά τελοπεπτιδία τύπου I κολλαγόνου, NTX=αμινοτελικά τελοπεπτιδία τύπου I κολλαγόνου, TRAP5β=ισοένζυμο 5β της ανθεκτικής στον τρυγικό όξινης φωσφατάσης, HYP=υδροξυπρολίνη, PYD=ελεύθερη πυριδινολίνη, D-PYD=δεοξυ-πυριδινολίνη

πολύ χρήσιμη η μέτρησή τους κατά την αγωγή φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως που χορηγούνται παρεντερικά σε αραιά χρονικά διαστήματα, ώστε να καθοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο καταλληλότερος κατά περίπτωσιν χρόνος για την επομένη προγραμματισμένη ένεση. Τούτο είναι επίσης αναγκαίο για τα νέα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως για τα οποία δεν υπάρχει ακόμα αρκετή εμπειρία.¹⁸

3. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιτυχία της αγωγής με αντιοστεοπορωτικά

Η επάρκεια σε ασβέστιο και βιταμίνη D (εφεξής, ως ορμόνη, θα αναφέρεται απλώς ως D) αποτελούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος κατά την αγωγή με τα ειδικά για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως φάρμακα.^{2,3} Ακόμα, οι προϋποθέσεις αυτές εξασφαλίζουν την καλή λειτουργία του μυοσκελετικού συστήματος και φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων σε ηλικιωμένους.^{3,18-20}

Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν για το ότι ημερήσια πρόσληψη 1200 g ασβεστίου ημερησίως (κατά προτίμηση με τις τροφές) είναι επαρκής για τους ενήλικες.²¹ Εάν αυτό δεν επιτυγχάνεται, σκόπιμη κρίνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου σε μικρές δόσεις (π.χ. 500 mg ανθρακικού ασβεστίου που αποδίδουν 200 mg στοιχειακού ασβεστίου) καλύτερα στο μέσον των γευμάτων.²¹ Η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου σε μεγάλες δόσεις καλό είναι ν' αποφεύγεται μέχρις ότου οριστικά διευκρινιστεί ότι δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεφρολιθιάσεως και καρδιαγγειακών επιπλοκών.^{8,21-23}

Ως προς τη D, παρά την υπάρχουσα ακόμα αντιπαράθεση, φαίνεται πως επίπεδα 25(OH)D 20–30 ng/mL είναι επαρκή για την καλή λειτουργία του σκελετού,^{3,21,24} αλλά και για την προστατευτική δράση από ορισμένους καρκίνους (παχέος εντέρου, ορθού, προστάτη, μαστών, ωοθηκών) για την οποία απαιτούνται

επίπεδα >30 έως και 50 ng/mL.²⁵ Σημειώνεται εν προκειμένω ότι η έλλειψη D στις νότιες χώρες της Ευρώπης είναι –απρόσμενα– πολύ υψηλή. Στη χώρα μας το 1/3–3/4 του υγιούς πληθυσμού (ανάλογα με τις εποχές του έτους) εμφανίζει χαμηλά επίπεδα 25(OH)D (μικρότερα των 22 ng/mL).²⁴

Πρόσφατα παρουσιάστηκε αβεβαιότητα ως προς τα καθιερωμένα ανώτερα φυσιολογικά όρια της 25(OH)D (100 ng/mL, τοξικά επίπεδα >150 ng/mL).^{3,20-24} Συγκεκριμένα, σε δύο μελέτες διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση σχήματος J μεταξύ 25(OH)D και θνητότητας.^{26,27} Εάν τα ευρήματα αυτά επιβεβαιωθούν περαιτέρω, τότε τα ανώτερα φυσιολογικά όρια για την 25(OH)D δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 50 ng/mL.^{3,26,27}

Άλλες απαραίτητες προϋποθέσεις, που δεν επιτρέπεται να παραμελούνται, περιλαμβάνουν την επαρκή φυσική δραστηριότητα και μυϊκή άσκηση, όσο αυτό είναι εφικτό, τόσο για την ανάπτυξη και διατήρηση καλής μυϊκής ισχύος (περιορισμός των πτώσεων και των συνεπειών) όσο και για ευνοϊκή επίδραση στην οστική μάζα και τη διαμόρφωση καλύτερης αρχιτεκτονικής των οστών που –αμφότερα– αυξάνουν την οστική αντοχή.^{2,3,10,13}

4. Φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως που ελαττώνουν την οστική απορρόφηση ή ανακατασκευάζουν (αντικαταβολικά)

4.1. Καλσιτονίνη

Έχει αντικαταβολική δράση μειώνοντας τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Χρησιμοποιήθηκε ευρέως κυρίως με τη μορφή ρινικού εκνεφώματος καλσιτονίνης σολωμού (που είναι ισχυρότερη από την ανθρώπειο) αλλά με πτωχά αποτελέσματα (πίν. 2) – (αμφίβολη αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ, μείωση κατά 36% του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με προϋπάρχοντα ίδια κατάγματα, ασαφής δράση στα κατάγματα ισχίου ή άλλα μη σπονδυλικά).^{2,19,28,29} Χορηγείται ακόμα σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χρήση άλλων αντιοστεοπορωτικών (νεφρική ανεπάρ-

Πίνακας 2. Δραστηκότητα φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως

Φάρμακο	Έτη χορηγήσεως	Αύξηση BMD (%)		Μείωση κινδύνου καταγμάτων (%)	
		ΟΜΣΣ	Ισχίο	ΣΣ	Ισχίο
α. Αντικαταβολικά					
Καλσιτονίνη	3–5	0,7	;	~20**	;
SEPMs (Ραλοξιφαίνη)	3–4	1,2–3,0	~2,0	30–49	Όχι
Ρανελικό στρόντιο	5	–	–	24	45
Δισφωσφονικά					
Αλενδρονάτη	3	5,0–7,0	3,0–6,0	30–45	40–60
Ρισενδρονάτη	3	5,0–7,0	3,0–6,0	30–45	40–60
Ιμπανδρονάτη	3	4,0–6,0	3,0–6,0	32–43	;
Ζολενδρονικό οξύ	3	6,0–9,0	3,0–6,0	Μέχρι 70	40–60
Denosumab	5	13,7	7,0	~50	~40
Odanacatib*	5	11,9	8,5	–	–
β. Αναβολικά					
Τεριπαρατίδη	1,5	9,7	2,6	–	–
PTH (1-84)	1,5	6,5	1,0	–	–
Romozosumab*	1,0	11,3	4,1	–	–

* Υπό κλινική μελέτη, ** 36% σε γυναίκες με προϋπάρχοντα κατάγματα

; Αμφίβολα – ασαφή αποτελέσματα

– Απουσία δεδομένων (αναξιόπιστες μετρήσεις – ρανελικό στρόντιο, ή μικρός χρόνος παρακολούθησεως – τεριπαρατίδη και συναφή, ή μικρός αριθμός ασθενών – odanacatib)

(Τιμές BMD και μείωσης κινδύνου καταγμάτων: μέση τιμή ή όρια τιμών των αντιπροσωπευτικών μελετών)

κεια, δυσανεξία –κυρίως– στα δισφωσφονικά) αλλά και –παρεντερικά– για την αναλγητική της δράση (σπονδυλικά κατάγματα).^{2,29} Παρόλο που στερείται ουσιωδών ανεπιθύμητων ενεργειών, στην Ευρώπη έχει πρακτικά σταματήσει η χρήση της, επειδή κατά την αξιολόγηση συνόλου κλινικών μελετών παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται με ηυξημένο κίνδυνο εμφανίσεως καρκίνου μακροχρονίως.³

4.2. Οιστρογόνα – SERMs

Τα οιστρογόνα αποτέλεσαν ένα ακόμα αντικαταβολικό φάρμακο. Στον σκελετό διεγείρουν στους οστεοβλάστες την έκκριση οστεοπροτεζερίνης (OPG) που αναστέλλει τη σύνδεση του RANKL με τον RANK με αποτέλεσμα μείωση της δραστηκότητας των οστεοκλαστών.^{2,30} Η ανασταλτική αυτή δράση ενισχύεται και μέσω επιδράσεως σε διάφορες κυτταροκίνες και Τ-λεμφοκύτταρα.² Στη μελέτη WHI παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου των καταγμάτων ισχίου και των σπονδυλικών κατά 34%, αλλά λόγω του κιν-

δύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μακροχρονίως (καρκίνος μαστού, αγγειακά επεισόδια) δεν χρησιμοποιούνται πλέον, εκτός για ορισμένες ενδείξεις και για μικρό χρονικό διάστημα.^{3,31,32}

Αντί των οιστρογόνων αναπτύχθηκαν οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) με κύριο εκπρόσωπο την ραλοξιφαίνη, που σε αντίθεση με τα οιστρογόνα προστατεύουν από τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (ενδεχομένως και του ενδομητρίου).^{2,3,33} Αυξάνουν (πίν. 2) μόνο λίγο τη BMD στην ΟΜΣΣ (1,2–3,0%) και τον αυχένα του μηριαίου (~2%) και μειώνουν τον κίνδυνο καταγμάτων μόνο στη ΣΣ κατά 30% μετά 3 χρόνια συνεχούς θεραπείας (μελέτη MORE).^{2,3,33} Όμως και αυτά δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, σοβαρών (θρομβωτικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια στην ίδια περίπτωση συχνότητα με τα οιστρογόνα και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν οι γνωστοί σχετικοί παράγοντες κινδύνου), ή ελαφρών (ξηρότητα κόλπου, επιδείνωση εξάψεων, έντονες μυαλγίες-συσπά-

σεις κάτω άκρων, κ.λπ.), καθώς και αυξημένου κινδύνου θανάτου από αποπληξία σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο ή άλλους παράγοντες κινδύνου (μεγαλύτερη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, κολπική μαρμαρυγή, κ.λπ.).^{2,8,33} Γι' αυτό η χρήση των SERMs, επί σχετικών ενδείξεων, περιορίζεται στα πρώτα χρόνια της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπορώσεως και εφόσον δεν υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁸

4.3. Ρανελικό στρόντιο

Αρχικά θεωρήθηκε ως πολλά υποσχόμενο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο με αναβολικές ιδιότητες.^{2,3}

4.3.1. Μεταβολισμός. Το ρανελικό στρόντιο αποτελείται από δύο μόρια στρόντιου συνδεδεμένα με ένα οργανικό μόριο (ρανελικό οξύ), το οποίο ελάχιστα απορροφάται κατά την από του στόματος χορήγηση.² Στον σκελετό το στρόντιο αντικαθιστά το ασβέστιο στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη σε αναλογία 1:1.3 Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η αξιόπιστη μέτρηση της BMD στον σκελετό που –όπως είναι γνωστό– στηρίζεται στην απορρόφηση δέσμης φωτονίων από τα υπάρχοντα μόρια ασβεστίου.³⁴ Σημειώνεται εν προκειμένω ότι το μοριακό βάρος του ασβεστίου είναι 20 και του στρόντιου 38.

4.3.2. Δράση-Αποτελεσματικότητα-Ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως προς τη δράση του στρόντιου στον σκελετό, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι μειώνει τον οστικό καταβολισμό και αυξάνει τον οστικό αναβολισμό, αν και η αναβολική του δράση εξακολουθεί ν' αμφισβητείται *in vivo*.^{2,3} Αναφέρεται (πίν. 2) ότι μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου κατά 45% και των σπονδύλων κατά 24% μετά 5 έτη συνεχούς αγωγής.³⁵ Η επαρκής συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία δυσχεραίνεται από την ανάγκη καθημερινής *per os* λήψεως του φαρμάκου και μάλιστα μακριά από τη χορήγηση ασβεστίου –λόγω ανταγωνισμού ως προς την εντερική απορρόφηση μεταξύ των δύο αυτών κατιόντων– καθώς και από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συνήθως κατά τους δύο πρώτους μήνες της θεραπείας, όπως συχνά

γαστρεντερικά ενοχλήματα (ναυτία, τάση προς έμετο, διάρροιες) και σπάνια σοβαρές αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις μέχρι και σύνδρομο Stevens-Johnson (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).⁸ Η χρόνια θεραπεία φαίνεται να σχετίζεται και με άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως φλεβικές θρομβοεμβολές (2–3 κατά 1000 άτομα/έτη). Υποψίες υπάρχουν για ενδεχόμενο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.⁸

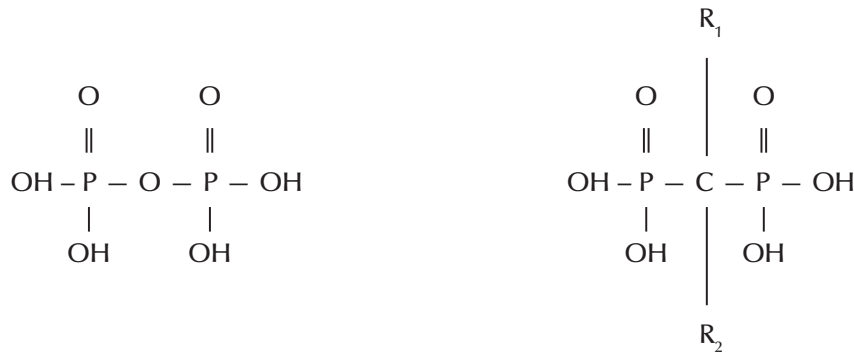
4.3.3. Ενδείξεις-Αντενδείξεις. Σήμερα το ρανελικό στρόντιο χορηγείται για την αντιμετώπιση σοβαρής οστεοπορώσεως με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων τόσο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και σε άνδρες.⁸ Αντενδείκνυται η χορήγηση του σε ασθενείς με προηγμένη ή πρόσφατο φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο, προσωρινή ή μόνιμη μεγάλη ελάττωση της κινητικότητας, αρρυθμιστή υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο, αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων, εγκεφαλική αγγειακή νόσο, καθώς και σε ασθενείς που εμφανίζουν παράγοντες ηυξημένου κινδύνου (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα).⁸ Σημειώνεται ακόμα πως το φάρμακο αυτό δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ.³

4.4. Δισφωσφονικά

Αποτελούν το κυριότερο φάρμακο για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως.^{2,3}

4.4.1. Μεταβολισμός. Έχουν ανάλογη χημική δομή (P-C-P) με εκείνη των φυσικών πυροφωσφορικών (P-O-P) – (εικ. 1). Ιδιαίτερη σημασία παρουσιάζουν οι δύο πλευρικές αλύσεις του άνθρακα από τις οποίες η μεν μία (R₁) καθορίζει τη σχέση σύνδεσης με τον οστίτη ιστό η δε άλλη (R₂) την αντιοστεοπορωτική ισχύ.^{3,36} Η παρουσία αζώτου στην R₂ αυξάνει την αντιοστεοπορωτική και αντικαταγματική ισχύ και αποτελεί χαρακτηριστικό των νεότερων δισφωσφονικών που ονομάζονται αμινοδισφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ιμπανδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ).^{2,3,36}

Τα από του στόματος χορηγούμενα απορροφώνται ελάχιστα (<1%), και γρήγορα ελαττώνονται στο αίμα. Το 50% προσκολλάται ταχύτατα στην οστική επιφάνεια και συνδέεται με τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, ενώ το



Εικόνα 1. Μοριακή δομή πυροφωσφορικών και διφωσφορικών

Στα διφωσφορικά, αντικατάσταση του κεντρικού μορίου οξυγόνου με άνθρακα και σύνδεση του τελευταίου με δύο βραχείες πλάγιες αλύσεις (R_1 και R_2). Η R_1 καθορίζει την ικανότητα σύνδεσης με το οστόν και η R_2 την αντιαπορροφητική ισχύ. Η ύπαρξη αζώτου στην R_2 αυξάνει την αντιαπορροφητική και αντικαταγματική δράση (Αμινοδιφωσφορικά: αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ιμπανδρονάτη, ζολανδρονικό οξύ)

υπόλοιπο απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η παραμονή των διφωσφορικών στα οστά είναι εξαιρετικά μεγάλη και εξαρτάται από την ικανότητα δέσμευσης του σκελετού και τον τύπο του διφωσφορικού.^{8,37,38} Τη μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης παρουσιάζει το ζολανδρονικό οξύ και ακολουθούν οι παμιδρονάτη, αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη, ρισενδρονάτη.^{8,38} Μικρές ποσότητες διφωσφορικών έχουν ανιχνευθεί στα υγρά του σώματος ακόμα και πάνω από 8 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας.^{8,37} Το γεγονός αυτό καθιστά σκόπιμη την αποφυγή χορηγήσεως διφωσφορικών σε γυναίκες γόνιμης ηλικίας παρόλο που δεν έχει ακόμα παρατηρηθεί κάποια συσχέτιση με δυσπλασίες του εμβρύου.^{8,39}

4.4.2. Αποτελεσματικότητα. Τα διφωσφορικά προκαλούν καταστολή της οστικής ανακατασκευής 3 περίπου μήνες μετά την έναρξη της από του στόματος χορηγήσεως (ανεξάρτητα από τη συχνότητα λήψεως) και ενωρίτερα επί ενδοφλεβίου.^{8,40} Μετά 3 έτη θεραπείας αυξάνουν τη BMD στη σπονδυλική στήλη κατά 4–9% και στο ισχίο κατά 3–6% (πίν. 2).^{2,40} Η ετήσια αύξηση της BMD μετά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας είναι μικρή (~1%) σ' όλες τις θέσεις.⁴⁰ Στις γυναίκες με οστεοπόρωση παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 30–70%, των μη σπονδυλικών κατά 25–40% και του ισχίου κατά 40–60% με αλενδρονάτη ή ρισενδρονάτη ή ζολανδρονικό οξύ (πίν. 2).^{2,40} Δεν είναι βέβαιο αν η ιμπανδρονάτη ελαττώνει τον κίν-

δυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων.² Στους άνδρες, η πρώτη κλινική μελέτη με τελικό στόχο την αντικαταγματική προστασία μία 10ετία από την έναρξη χορήγησης διφωσφορικών σ' αυτούς έδειξε μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων κατά 67% με ζολανδρονικό οξύ μετά 2 έτη θεραπείας.^{3,41}

4.4.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

4.4.3.1. Συνήθεις-Ήπιες. Τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφορικά προκαλούν –ως γνωστόν– συχνά γαστρεντερικές διαταραχές κυρίως από το ανώτερο πεπτικό, και ιδιαίτερα όταν προϋπάρχουν προβλήματα (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα).^{8,42} Είναι λιγότερο συχνές σήμερα με διφωσφορικά που χορηγούνται per os ανά εβδομάδα ή μήνα.^{8,43,44} Ο παλαιότερος φόβος για δημιουργία αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου δεν φαίνεται να δικαιολογείται πλέον μετά τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσεως.^{8,45}

Τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα –ως ισχυροί αναστολείς της οστικής απορροφήσεως– προκαλούν ασυμπτωματική –συνήθως– υπασβεστιαϊμία που μπορεί να γίνει συμπτωματική επί ενδείας βιταμίνης D ή άλλων προδιαθεσικών καταστάσεων (μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου, υποπαραθυρεοειδισμός, νεφρική ανεπάρκεια).⁸ Περίπου το 30% των ασθενών μετά την πρώτη ενδοφλέβια χορήγηση αμινοδιφωσφορικού εμφανίζουν συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (πυρετός, μυ-

αλγίες, αρθραλγίες, καταβολή), διαρκούν 2–3 ημέρες, αντιμετωπίζονται με παρακεταμόλη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οφείλονται σε πτώση των λεμφοκυττάρων και αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^{8,46} Το σύνδρομο αυτό σπάνια παρουσιάζεται στις επόμενες ενέσεις ή με πολύ πιο ήπια μορφή.⁸

Η μακροχρόνια παρακολούθηση έδειξε πως τα δισφωσφονικά μπορεί να προκαλέσουν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, από συχνές και ήπιες μέχρι σπάνιες και σοβαρές, στις οποίες θα αναφερθούμε με συντομία κατωτέρω.

Ορισμένα δισφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ) μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν μυοσκελετικούς πόνους με άγνωστο μηχανισμό, οι οποίοι συνήθως υποχωρούν με τη διακοπή της αγωγής.^{8,47} Ακόμα, όλα τα δισφωσφονικά μπορεί να προκαλέσουν (>1%) οφθαλμικές φλεγμονές (ιρίτιδα, επισκληρίτιδα, επιπεφυκίτιδα) που αντιμετωπίζονται με τοπική εφαρμογή γλυκοκορτικοειδών.^{8,48} Επί αστοχίας, σε σοβαρές περιπτώσεις, είναι αναγκαία η διακοπή και η μη χρησιμοποίησή τους πλέον.⁸ Σπάνια μπορεί να εμφανιστούν δερματικές εκδηλώσεις (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα), που υποχωρούν με την αλλαγή του δισφωσφονικού.^{8,49} Επίσης, σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί βλεννογονίτιδα ή αλλοιώσεις του βλεννογόνου που συνήθως σχετίζονται με τη μη ορθή τήρηση των οδηγιών λήψης του φαρμάκου και υποχωρούν με τη διακοπή ή με τη συμμόρφωση προς τις οδηγίες.⁸ Ακόμα, έχουν περιγραφεί λίγες περιπτώσεις παροδικής ηπατίτιδας κατά τη θεραπεία με αλενδρονάτη ή ρισενδρονάτη, η οποία υποχώρησε με τη διακοπή του φαρμάκου.^{8,50}

Ως προς το ενδεχόμενο συσχέτισης των δισφωσφονικών με αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής, πρόσφατες μετα-αναλύσεις όλων των κύριων μελετών με αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη και ιμπανδρονάτη που συνολικά περιελάμβαναν περίπου 30.000 ασθενείς δεν επιβεβαίωσαν την ύπαρξη τέτοιας συσχέτισης.^{8,51–53} Αντίθετα, σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με κατάγματα του αυχένα

του μηριαίου μετά θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ,⁵⁴ καθώς και μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό θεραπεία με δισφωσφονικά.⁵⁵

Επειδή τα δισφωσφονικά απεκκρίνονται αποκλειστικά από τους νεφρούς, και υπάρχει ακόμα σκεπτικισμός για το αν η χορήγησή τους μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, σημειώνεται πως στις συνήθεις per os δόσεις για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπauσιακής οστεοπορώσεως δεν υφίσταται κίνδυνος επηρεασμού της νεφρικής λειτουργίας.^{8,56} Όμως, όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη των 30 mL/min συνιστάται να μη χορηγούνται δισφωσφονικά.⁸ Επίσης, επί ενδοφλεβίου χορηγήσεως πρέπει να εξασφαλίζεται προηγουμένως επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς και ν' αποφεύγεται η συγχορήγηση δυνητικώς νεφροτοξικών φαρμάκων.^{8,56} Ακόμα, σε ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια σκόπιμο κρίνεται να χορηγούνται μικρότερες δόσεις δισφωσφονικού και σε αραιότερα διαστήματα.^{8,56}

4.4.3.2. Σοβαρές-σπάνιες (οστεονέκρωση γνάθου, άτυπα κατάγματα μηριαίου). Επίσης, δύο σπάνιες αλλά σοβαρές παθολογικές καταστάσεις που φαίνεται να σχετίζονται με μακροχρόνια –κυρίως– χρήση δισφωσφονικών είναι ανάγκη να συζητηθούν, επειδή νέα δεδομένα προσετέθησαν τα τελευταία έτη τα οποία δίνουν απαντήσεις σε πολλά από τα υφιστάμενα ερωτηματικά και αντιπαραθέσεις.

Η οστεονέκρωση της γνάθου, που αποτελεί μορφή χρόνιας οστεομυελίτιδας από κόκκους (συνήθως ακτινομύκητες) της στοματικής χλωρίδας, συνιστά ένα εξαιρετικά σπάνιο σύμβαμα που παρατηρείται και σε άτομα που ουδέποτε έλαβαν δισφωσφονικά.^{8,57} Ως οστεονέκρωση γνάθου σχετιζόμενη με χρήση δισφωσφονικών ορίζεται «περιοχή “εκτεθειμένου” οστού στη στοματική κοιλότητα, που δεν ιάται με την κατάλληλη θεραπεία εντός 8 εβδομάδων, σε ασθενή που πρόσφατα έλαβε ή έχει υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία με δισφωσφονικά και δεν έχει υποστεί ακτινοθεραπεία στην κρανιοπροσωπική περιοχή» (American Society for Bone and Mineral Research –ASBMR– Task Force).⁵⁸

Παθογενετικά αποδίδεται σε σημαντική καταστολή της οστικής ανακατασκευής σε ασθενείς υπό θεραπεία με δισφωσφονικά, κυρίως επί μακροχρονίου *per os* αγωγής ή επί συχνής ενδοφλεβίου χορηγήσεως μεγάλων ποσοτήτων για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας των καρκίνων.^{8,57,59} Σημαντικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν η βακτηριακή επιμόλυνση του ακάλυπτου οστού, καθώς επίσης και η παρουσία αρρυθμιστού σακχαρώδους διαβήτη, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά και η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος ή καπνού.^{8,57,59} Ως κύριοι τοπικοί παράγοντες κινδύνου ενοχοποιούνται η κακή υγιεινή του στόματος και οδοντικές-περιοδοντικές παθήσεις.^{8,57,59} Παρόλο το πλήθος των παραγόντων κινδύνου, η επίπτωση –αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια (απουσία επιδημιολογικών δεδομένων και προοπτικών μελετών)– φαίνεται πως είναι πολύ μικρή (0,01–0,04%), αλλά σχετικά μεγαλύτερη στην οστεοπόρωση (0,02–1,0%).^{8,60} Σε χρόνια *per os* χορήγηση δισφωσφονικών για οστεοπόρωση ο εκτιμώμενος κίνδυνος οστεονεκρώσεως της γνάθου κυμαίνεται μεταξύ 1 στους 1000 και 1 στους 263.000 ασθενείς/έτη με ελαχίστη συσχέτιση μεταξύ κινδύνου και διάρκειας θεραπείας.^{58,60–62}

Βέβαια μεγάλη αντιπαράθεση εξακολουθεί να υπάρχει για το αν επεμβατικές οδοντικές εργασίες σε ασθενείς που λαμβάνουν δισφωσφονικά αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση οστεονεκρώσεως της γνάθου. Σήμερα τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν για το ότι, σε ασθενείς με οστεοπόρωση, που θεραπεύονται με δισφωσφονικά για λιγότερο από 3 χρόνια χωρίς να παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου, δεν υπάρχει αντένδειξη για επεμβατικές οδοντικές εργασίες (εξαγωγή οδόντων, εμφυτεύσεις κ.λπ.) και πως μόνο η καλή υγιεινή του στόματος αρκεί.^{2,8,57–61} Γι' αυτό η απροθυμία ορισμένων οδοντιάτρων να προβούν στις αναγκαίες επεμβάσεις δεν δικαιολογείται πολύ περισσότερο επειδή η αποφυγή της απαραίτητης οδοντικής θεραπείας αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για οστεονεκρωση της γνάθου.^{2,8,57,59,62}

Επίσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν δισφωσφονικά για περισσότερο από 3 χρόνια, η συνιστώμενη διακοπή της θεραπείας –μέχρις ότου το χειρουργικό τραύμα επουλωθεί– δεν δικαιολογείται, τόσο γιατί δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι μια τέτοια ενέργεια μειώνει τον κίνδυνο οστεονεκρώσεως της γνάθου όσο και επειδή τα δισφωσφονικά εξακολουθούν να δρουν πολύ χρόνο μετά τη διακοπή τους.^{8,37,62} Βέβαια, επί υπάρξεως παραγόντων κινδύνου που δεν είναι δυνατόν ν' αντιμετωπιστούν, συνιστάται –εκτός από την καλή υγιεινή του στόματος– η κατάλληλη και επαρκής αγωγή με αντιβιοτικά (αμοξικιλίνη ή και συνδυασμός με μετρονιδαζόλη, 2–5 ημέρες προ της επεμβάσεως και μέχρις επουλώσεως του βλεννογόνου των ούλων).⁸

Τονίζεται ακόμα πως κατά τη διάρκεια θεραπείας με δισφωσφονικά δεν υπάρχει αντένδειξη για την εφαρμογή εμφυτευμάτων.⁸ Σημειώνεται εν προκειμένω πως μόνο 12 περιπτώσεις οστεονεκρώσεως γνάθου που σχετιζόνταν με την εφαρμογή εμφυτευμάτων έχουν αναφερθεί,⁸ με εκτιμώμενο κίνδυνο απώλειας του εμφυτεύματος 0,88%. Επειδή και μόνη η δυνητική επιπλοκή της περιεμφυτευματίτιδας αποτελεί κίνδυνο οστεονεκρώσεως γνάθου, είναι απαραίτητη η αυστηρή εφαρμογή προγράμματος υγιεινής του στόματος στις περιπτώσεις αυτές.⁸

Τα άτυπα υποτροχαντήρια/διαφυσικά κατάγματα του αυχένα αποτελούν μια σπάνια εκδήλωση που παρουσιάζεται σε άτομα, συνήθως οστεοπορωτικά, που δεν έλαβαν ποτέ ή λαμβάνουν δισφωσφονικά για μακρό χρονικό διάστημα.^{2,8,63–65} Παρουσιάζονται επίσης στις υποφωσφοραιμίες ανεξαρτήτως αιτιολογίας,⁶⁵ καθώς και σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ή *denosumab*.^{8,62,66} Τα κατάγματα αυτά εμφανίζονται αυτόματα ή μετά από ελάχιστη καταπόνηση. Κλινικά, ημέρες–εβδομάδες πριν το κάταγμα, παρουσιάζεται αίσθημα δυσχέρειας ή και πόνος στον μηρό ή το ισχίο που αυξάνεται μετά μηχανική φόρτιση.^{2,8} Ακτινολογικά η γραμμή κατάγματος στους ασθενείς υπό θεραπεία με δισφωσφονικά είναι βραχεία εγκάρσια ή λοξή, και ουδέποτε το κάταγμα είναι συντριπτικό. Στα

αμιγώς οστεοπορωτικά η γραμμή είναι επιμήκης λοξή ή σπειροειδής.^{8,64}

Η επίπτωση των καταγμάτων αυτών στον γενικό πληθυσμό (που δεν έλαβε ποτέ δισφωσφονικά) υπολογίστηκε πρόσφατα σε 0,3–2 περιπτώσεις κατά 100.000 άτομα/έτη και σε 16 για άτομα άνω των 65 ετών.^{8,67} Σε άτομα υπό θεραπεία με δισφωσφονικά η επίπτωση ποικίλλει ευρέως από 2–113 περιπτώσεις κατά 100.000 άτομα/έτη.^{68–72} Στις περισσότερες μελέτες ο κίνδυνος εμφάνισης ατύπου κατάγματος αυξάνεται αναλόγως προς τη διάρκεια εκθέσεως στα δισφωσφονικά⁶⁹ και μειώνεται όταν η αγωγή διακοπεί έστω και για μικρό χρονικό διάστημα.^{68,69} Επιπλέον, δύο μελέτες^{68,73} έδειξαν πως και άλλοι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με τα άτυπα αυτά κατάγματα, όπως η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η ανεπάρκεια D, προηγηθέν οστεοπορωτικό κάταγμα και η ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Υποστηρίχθηκε ότι, παθογενετικά, τα άτυπα αυτά κατάγματα οφείλονται σε υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής (δράση δισφωσφονικών) με συμμετοχή ενδογενών (ευαισθησία οστεοκλαστών, μειωμένη ικανότητα σχηματισμού οστίου ιστού)^{63,64} και εξωγενών (θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) παραγόντων ή άλλων παθολογικών καταστάσεων (ένδεια D, ρευματοειδής αρθρίτιδα).^{8,74,75} Όμως, η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από οστικές βιοψίες.^{8,64}

Η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου αποτελεί και τη μόνη δυνατή προσπάθεια πρόληψης των άτυπων αυτών καταγμάτων. Ως προς τη διακοπή χορηγήσεως των δισφωσφονικών υποστηρίζεται η προσωρινή διακοπή για μικρό χρονικό διάστημα.^{8,68,73} Οποσδήποτε τα οφέλη από την επαναχορήγηση αλλά και τη συνεχή χορήγηση πέραν της πενταετίας είναι πάρα πολύ μεγαλύτερα από τον ενδεχόμενο κίνδυνο ατύπου κατάγματος.⁸ Τούτο υποστηρίζεται περαιτέρω από την ανάλυση 90.000.000 ιστορικών εξελθόντων ασθενών από τα νοσοκομεία των ΗΠΑ κατά τα έτη 1996–2007, στην οποία υπολογίστηκε ότι για κάθε υποτροχαντήριο κάταγμα (τυπικό ή άτυπο) σχετιζόμενο με τη χρήση δισφωσφονικών

έχουν προληφθεί 100 κατάγματα ισχίου επιπλέον από την πρόληψη άλλων καταγμάτων.⁷⁶

4.4.4. Συμπεράσματα. Η μακροχρόνια εμπειρία από τη χορήγηση των δισφωσφονικών έδειξε πως είναι αρκετά αποτελεσματικά και ασφαλή μέχρι σήμερα και εξακολουθούν ν' αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως, παρά τη μέτρια και προοδευτικώς ελαττωμένη αποτελεσματικότητα. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και μπορούν –όπως και οι σοβαρότερες (οστεονέκρωση γνάθου, άτυπα κατάγματα ισχίου)– να προβλεφθούν ή και ν' αντιμετωπισθούν καταλλήλως χωρίς ιδιαίτερες επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής ή στην επιβίωση των ασθενών αυτών.

4.5. Ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του RANKL (denosumab, Prolia)

4.5.1. Μηχανισμός δράσης. Τα αντισώματα αυτά (denosumab) αναστέλλουν τη σύνδεση του RANKL με τον RANK με αποτέλεσμα μείωση της παραγωγής, της λειτουργικότητας και επιβίωσης των οστεοκλαστών, που οδηγεί σε ελάττωση της απορροφήσεως της φλοιώδους και δοκιδώδους μοίρας των οστών.^{2,3,18,66,77} Δηλαδή τελικά δρουν όπως και τα δισφωσφονικά (μείωση της οστικής ανακατασκευής).^{2,3,18,66} Ως γνωστόν το κλασικό σχήμα χορηγήσεως είναι 1 ένεση των 60 mg, υποδορίως, ανά 6μηνο.^{2,3,18}

4.5.2. Δραστηριότητα. Στη μεγαλύτερη μελέτη που βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη (FREEDOM extension) παρατηρήθηκε (πίν. 2), μετά 5 έτη συνεχούς χορηγήσεως του denosumab με το κλασικό σχήμα σε 2343 μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες, αύξηση της BMD κατά 13,7% στην ΟΣΣ, κατά 7% στο ισχίο, κατά 6,1% στον αυχένα του μηριαίου, και κατά 2,3% στο αντιβράχιο.⁷⁸ Φαίνεται πως είναι το μόνο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο που αυξάνει τη BMD στο αντιβράχιο. Η αύξηση αυτή συνεχίστηκε κατά τα 4 πρώτα έτη της θεραπείας (2,6% συνολικά), αλλά κατά το 5ο έτος εμφανίστηκε ελάττωση (–0,3%).⁷⁸

Ως προς την ελάττωση του κινδύνου καταγμάτων (πίν. 2) φαίνεται πως είναι ανάλογη εκείνης

των δισφωσφονικών.^{78,79} Μετά 3 έτη θεραπείας η ελάττωση του κινδύνου καταγμάτων ήταν 68% (σπονδυλική στήλη), 40% (ισχίο) και 20% (μη σπονδυλικά).⁷⁸ Στα 5 έτη θεραπείας φαίνεται να μειώνεται το ποσοστό ελαττώσεως του κινδύνου των καταγμάτων, ιδιαίτερα δε στη σπονδυλική στήλη (στατιστικώς αξιόπιστα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν προς το παρόν, λόγω μείωσης του αρχικού αριθμού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών κατά ~40% και του σχετικά μικρού χρόνου της μετά την πρώτη ζετία παρακολούθησης).^{78,79} Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (αναβολισμού και καταβολισμού) παρέμειναν χαμηλοί κατά τα 5 έτη της θεραπείας, αλλά αυξάνονταν προ της επομένης ενέσεως, ένδειξη ότι η δράση του φαρμάκου από την προηγούμενη ένεση έχει παρέλθει.^{18,66,78,79}

Συστηματικότερη παρακολούθηση των μεταβολών των δεικτών οστικού μεταβολισμού (δικά μας αδημοσίευτα ακόμα αποτελέσματα) έδειξε πως η αναμενόμενη αύξηση των δεικτών μετά την προηγούμενη ένεση κυμάνθηκε μεταξύ 3 έως 15 μηνών και εμφανιζόταν αργότερα, κυρίως επί ατόμων που έλαβαν προηγουμένως δισφωσφονικά. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι το καθιερωμένο σχήμα της ανά 6μηνο χορηγήσεως denosumab αποτελεί έναν ενδεικτικό μέσον όρο. Όμως για να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται οι μεταβολές των δεικτών οστικού μεταβολισμού για να επαναχορηγηθεί το φάρμακο στον καταλληλότερο για κάθε ασθενή χρόνο (ενδεχομένως και δόση), δηλαδή όταν οι δείκτες αρχίζουν ν' αυξάνουν.¹⁸

4.5.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του denosumab φαίνεται πως είναι σπάνιες και ελαφρές προς το παρόν. Αφορούν κυρίως δερματικές εκδηλώσεις (τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις ή και φλεγμονώδεις μέχρι κυτταρίτιδος και ερυσιπέλατος).^{8,18,66,78,79} Επίσης έχουν αναφερθεί και λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και ουροποιητικού (συχνότητα 1–10%).^{8,66,78,79} Το ενδεχόμενο να προκαλέσει ή να επιδεινώσει καταρράκτη συζητείται.¹⁸ Οστεονέκρωση γνάθου έχει παρατηρηθεί σε 2 μόνο περιπτώσεις, που ήταν ήπια και υποχώ-

ρησε γρήγορα με τη διακοπή του φαρμάκου και συντηρητική αγωγή.^{66,78,79} Μάλιστα στη μία περίπτωση μετά τη θεραπεία της οστεονέκρωσεως επαναχορηγήθηκε το denosumab, 2 φορές χωρίς προβλήματα.^{66,78,79} Ακόμα, έχουν δημοσιευθεί τρεις περιπτώσεις ατύπου κατάγματος του μηριαίου.^{78,80} Όμως, η μία περίπτωση αμφισβητείται αν σχετίζεται με το denosumab, επειδή διαγνωστήκε μόλις 5 μήνες μετά την πρώτη ένεση του φαρμάκου και δεν πληρούσε όλα τα καθιερωμένα κριτήρια ακτινολογικής.⁸⁰ Θεωρητικά, και λόγω και των πιθανών εξωσκελετικών δράσεων του denosumab στο ανοσοποιητικό σύστημα και τους μηχανισμούς φλεγμονής, εκφράζονται ανησυχίες ως προς το ενδεχόμενο αναπτύξεως νεοπλασιών ή φλεγμονωδών νοσημάτων που όμως δεν έχουν μέχρι τώρα επιβεβαιωθεί.⁸

4.5.4. Δράση σε άλλα μεταβολικά νοσήματα του σκελετού. Λόγω της ειδικής και συγκεκριμένης επίδρασης του denosumab στην οδό μεταδόσεως σημάτων OPG/RANKL – RANK αναμένεται να είναι αποτελεσματικό και σε άλλα μεταβολικά νοσήματα του σκελετού που παθογενετικά οφείλονται σε διαταραχές της οδού αυτής.^{2,3,18,81}

Ένα από τα νοσήματα αυτά είναι και η νεανική νόσος Paget.^{18,81} Το σπάνιο αυτό γενετικό νόσημα οφείλεται σε ανεπάρκεια ή έλλειψη οστεοπροτεζερίνης (OPG), με αποτέλεσμα αδυναμία ελέγχου του RANKL που πλέον συνδέεται ελεύθερα με το RANK και προκαλεί υπερβολική αύξηση της οστικής ανακατασκευής με συνέπεια –εκτός των άλλων– σοβαρές παραμορφώσεις ολόκληρου του σκελετού.^{18,81} Εν προκειμένω, η χορήγηση του denosumab σε 2 ασθενείς, με τη «βαλκανική» –όπως την ονομάσαμε– μετάλλαξη του γονιδίου της OPG, επί δύο έτη, είχε άριστα αποτελέσματα (ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού στο φυσιολογικό) που δεν μπορούσαν να επιτευχθούν με τη χορήγηση δισφωσφονικών.¹⁸ Άγνωστο, ακόμα παραμένει το αν η συνέχιση της αγωγής θα αναστείλει την πορεία των εξωσκελετικών επιπλοκών της νόσου που αφορούν την όραση και την ακοή.^{18,81} Άλλοι ερευνητές χορήγησαν το denosumab στην ατελή οστεογένεση (4 παιδιά), σε βαρεία ινώδη δυσπλασία (4 αγόρια) και σε 1 ηλικιωμένο με νε-

φρική ανεπάρκεια και v. Paget ενηλίκων με –γενικά– πολύ καλά αποτελέσματα.¹⁸

4.5.5. Συμπεράσματα. Το denosumab αποτελεί ένα νέο φάρμακο που δρα δεσμεύοντας τον RANKL με συνέπεια μείωση της οστικής ανακατασκευής. Φαίνεται πως είναι αποτελεσματικό όσο περίπου και τα δισφωσφονικά, χωρίς όπως φαίνεται να παρουσιάζει προοδευτική ελάττωση της αποτελεσματικότητας, και επιπλέον αυξάνει τη BMD και στο αντιβράχιο. Εμφανίζει ήπιες προς το παρόν ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς ν' αποκλείεται και το πολύ σπάνιο ενδεχόμενο της οστεονεκρώσεως γνάθου ή των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου. Σποραδικές δημοσιεύσεις περιπτώσεων συνηγορούν για το ότι είναι επίσης αποτελεσματικό και σε ορισμένα άλλα σπανιότερα μεταβολικά νοσήματα του σκελετού.

Όμως, όλα τα ανωτέρω αντικαταβολικά φάρμακα υστερούν ως προς το τελικό αποτέλεσμα (μικρή αύξηση της BMD κυρίως στην αρχή της αγωγής, καθώς και μικρή ελάττωση του κινδύνου καταγμάτων). Γι' αυτό αναζητήθηκαν και αναζητούνται φάρμακα με ισχυρότερη δράση στον σκελετό, που να αυξάνουν δηλαδή τον οστικό αναβολισμό (αναβολικά).

5. Φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως με αναβολική δράση

5.1. Τεριπαρατίδη ($_{1-34}$ PTH) – Παραθορμόνη ($_{1-84}$ PTH) – Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με την PTH ($_{1-36}$ PTHrP)

5.1.1. Δράση-Αποτελεσματικότητα. Σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της οστεοπορώσεως αποτέλεσε η εισαγωγή το 2001 της τεριπαρατίδης (ανασυνδασμένης $_{1-34}$ PTH).⁸² Τότε, η τεριπαρατίδη αποτέλεσε το πρώτο καθαρώς αναβολικό φάρμακο που αυξάνει σημαντικά τη BMD, μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων, ιδιαίτερα της σπονδυλικής στήλης, και αποκαθιστά εν μέρει τη διαταραγμένη αρχιτεκτονική των οστών.⁸²⁻⁸⁴ Αργότερα ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τη χρησιμοποίηση του πλήρους μορίου της παραθορμόνης ($_{1-84}$ PTH).⁸⁴ Συγκεκριμένα (πίν. 2) η μέση αύξηση της BMD και για τα δύο φάρμακα

($_{1-34}$ PTH και $_{1-84}$ PTH), μετά 18 μήνες συνεχούς θεραπείας εκτιμήθηκε αντίστοιχα^{82,85} στο 9,7% και 6,5% στην ΟΜΣΣ και στο 2,6% και 1,0% στο ισχίο. Οι υπάρχουσες, εν προκειμένω, διαφορές των αποτελεσμάτων αποδίδονται σε διαφορετική μεθοδολογία. Πρόσφατα ανάλογη δράση και αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η χορήγηση της $_{1-36}$ PTHrP (προς τον παρόν 1 μελέτη 3μηνιας διάρκειας και σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα που έλαβε τεριπαρατίδη).⁸⁶

5.1.2. Μειονεκτήματα-Προσπάθειες εξουδετέρωσης. Όμως, η κλινική τους εφαρμογή παρουσιάζει δυσκολίες λόγω της ανάγκης καθημερινής υποδόριας ένεσης, του φόβου εμφανίσεως οστεοσαρκώματος (όπως παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα) που περιορίζει την ασφαλή συνεχή χρήση σε 18–24 μήνες και του υψηλού κόστους της θεραπευτικής αγωγής.^{2,3,8,9,82-87} Γι' αυτό η θεραπευτική χορήγησή τους (PTH, $_{1-34}$ PTH) περιορίζεται γενικά σε ασθενείς με βαρεία οστεοπόρωση (ιδίως της σπονδυλικής στήλης) ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε άλλα φάρμακα και για χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 24 μηνών, οπότε, μετά, θα χρειαστεί συνέχιση της αγωγής με ένα αντικαταβολικό (π.χ. δισφωσφονικό, denosumab) για να διατηρηθεί το επιτευχθέν αποτέλεσμα.^{2,38,82-88} Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί πως το τελικό ευνοϊκό αποτέλεσμα από τη χορήγηση τεριπαρατίδης ή PTH αποδείχτηκε κατώτερο του αναμενομένου. Κι αυτό γιατί μετά την αρχική μεγάλη αύξηση των δεικτών του οστικού αναβολισμού (αναβολικό παράθυρο, από την 15η ημέρα μέχρι τον 6ο μήνα) εμφανίζεται και προοδευτική αύξηση των δεικτών του οστικού καταβολισμού που παραμένει σχεδόν σταθερή μετά τον 2ο μήνα.^{2,9,82-87,88}

Για να εξουδετερωθεί –κατά το δυνατόν– η ανεπιθύμητη αυτή αύξηση του οστικού καταβολισμού δοκιμάστηκαν και δοκιμάζονται διάφοροι συνδυασμοί θεραπευτικών σχημάτων μαζί με αντικαταβολικά φάρμακα. Συγκεκριμένα χορηγήθηκε τεριπαρατίδη σε συνδυασμό με ζολενδρονικό οξύ⁸⁹ ή denosumab⁹⁰ (1 ή 2 ενέσεις, αντίστοιχα για έναν χρόνο) ή κυκλική αγωγή (διαδοχικά 3μηνια διαστήματα χορήγησης-διακοπής) τεριπα-

ρατίδης ή παραθορμόνης με συνεχή per os χορήγηση αλενδρονάτης (70 mg εβδομαδιαίως) επί 15 μήνες⁹¹ ή ιμπανδρονάτης (150 mg άπαξ τον μήνα) επί 2ετία, αντίστοιχα.⁹² Όλοι αυτοί οι συνδυασμοί έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα, καλύτερα από τη μεμονωμένη συνεχή χορήγηση τεριπαρατίδης ή παραθορμόνης.⁸⁹⁻⁹²

Βέβαια τα αποτελέσματα αυτά αφορούν μικρές μεμονωμένες μελέτες από τις οποίες δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Αναμένεται η ολοκλήρωση και άλλων συστηματικότερων σχετικών μελετών με διαφορετικούς και ποικίλους θεραπευτικούς συνδυασμούς που θα αξιολογήσουν ποιο ή ποια θεραπευτικά σχήματα ή συνδυασμοί αποδίδουν καλύτερα αποτελέσματα. Οπωσδήποτε όμως, η εφαρμογή τέτοιων συνδυασμών στην κλινική πράξη είναι δύσκολη, γιατί απαιτεί στενή ιατρική παρακολούθηση και αρίστη συμμόρφωση των ασθενών, ενώ παράλληλα αυξάνει ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από τη συγχορήγηση δύο φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσεως και διαφορετικές μη επιθυμητές δράσεις.

5.1.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αναφερόμενες παρενέργειες είναι γενικά ήπιες. Συστηματικότερα έχουν μελετηθεί εκείνες της τεριπαρατίδης, επειδή είναι και το συχνότερα χορηγούμενο.⁸ Μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη (9%), μυϊκοί σπασμοί στις κνήμες (3%) και ερύθημα στο σημείο της ενέσεως.^{8,93} Η PTH συχνά (32%) προκαλεί και ναυτία.^{85,87} Συνήθως παρατηρείται μικρή παροδική αύξηση του ασβεστίου του αίματος (περίπου κατά 0,8 mg/dL με το μέγιστο 4-6 ώρες μετά την υποδόρια ένεση).⁸ Η ₁₋₃₆PTHrP προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση του ασβεστίου του αίματος μεταξύ 15ης-30ής ημέρας από την έναρξη της θεραπείας.⁸⁶ Η τεριπαρατίδη μπορεί ν' αυξήσει το ουρικό οξύ στο αίμα (3%) και το ασβέστιο ούρων 24ώρου κατά 30 mg περίπου.⁸ Παρόλο που οι μεταβολές αυτές είναι ήπιες, καλό είναι να αποφεύγεται η χορήγησή τους σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ή νεφρολιθίαση.⁸ Ασφαλώς, απόλυτες αντενδείξεις για τη χορήγηση και των τριών φαρμάκων αποτελούν ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η ν. Paget, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία του σκε-

λετού και καρκίνος των οστών (πρωτοπαθής ή μεταστατικός).⁸

5.1.4. Συμπεράσματα. Η χορήγηση της τεριπαρατίδης ή των συναφών στερείται γενικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και έχει ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα, αλλά όχι τόσο όσο θα αναμενόταν για ένα αναβολικό φάρμακο. Επιπλέον, τα μειονεκτήματα που παρουσιάζουν, όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, δικαιολογούν τη χρήση τους για περιορισμένο χρονικό διάστημα μόνο σε ασθενείς με βαρεία οστεοπόρωση (ιδίως της σπονδυλικής στήλης) ή επί μη ικανοποιητικής ανταποκρίσεως σε άλλα φάρμακα.^{2,3,8,82-88}

Οι λόγοι αυτοί προκάλεσαν νέα ώθηση στις συνεχείς επίπονες προσπάθειες για τη δημιουργία νέων φαρμάκων με ισχυρότερη δράση στον σκελετό (ιδίως αναβολική). Οι προσπάθειες αυτές -βασιζόμενες στις γνώσεις μας ως προς τους μηχανισμούς της οστικής ανακατασκευής- οδήγησαν στη σύνθεση νέων ουσιών, από τις οποίες λίγες μόνο κρίθηκαν ότι πληρούν τα απαραίτητα κριτήρια και ήδη δοκιμάζονται στον άνθρωπο προς τελική αξιολόγηση. Κατωτέρω θα γίνει σύντομη αναφορά στις ουσίες αυτές αλλά και εκτενέστερη για όσες φαίνεται να υπόσχονται πολλά.

5.2. Αντισώματα έναντι της σκληροστίνης (Romosozumab)

Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της σκληροστίνης (romosozumab) φαίνεται ν' αποτελεί το δεύτερο μεγάλο βήμα στην παραγωγή αναβολικών φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως μετά την εισαγωγή, προ 10ετίας περίπου, της τεριπαρατίδης.⁹⁴

5.2.1. Σκληροστίνη. Αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το ομώνυμο γονίδιο (SOST) το οποίο εδράζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 17 (17q 12-21).⁹⁵ Παρόλο που το mRNA του SOST εκφράζεται και σε άλλα όργανα (καρδιά, αορτή, ήπαρ, νεφροί), η σκληροστίνη εντοπίζεται μόνο στα οστεοκύτταρα και μάλιστα μόνο όταν αρχίζει η μετάλλωση του οστεοειδούς.⁹⁵⁻⁹⁷ Προκαλεί αναστολή στις οδούς μεταφοράς σημάτων προς τις γλυκοπρωτεΐνες Wnt και τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών

(BMP) με τελικό αποτέλεσμα αναστολή του πολλαπλασιασμού και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών.⁹⁵⁻⁹⁷ Δρα στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (BMU) του οστού, στις οποίες η οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες και η –εν συνεχεία– οστική παραγωγή από τους οστεοβλάστες είναι στενά συνδεδεμένα.⁹⁵ Συγκεκριμένα, η σκληροστίνη, αφού ολοκληρωθεί η οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες και αρχίζει ο σχηματισμός οστού από τους οστεοβλάστες, ειδικότερα στην αρχή της μεταλλώσεως του οστεοειδούς, επιδρά ανασταλτικά στις προαναφερθείσες οδούς σηματοδότησεως και αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών ώστε να προλάβει υπερπλήρωση των BMU.⁹⁵⁻⁹⁷ Την ίδια δράση φαίνεται να έχει και στο νεοσχηματιζόμενο οστόν.⁹⁵⁻⁹⁷

5.2.2. Σκληροστέωση και νόσος του van Buchem. Στον άνθρωπο ομόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του SOST που συνεπάγονται έλλειψη σκληροστίνης προκαλούν τη σκληροστέωση.^{95,98-100} Η νόσος αυτή εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της αναπτύξεως του σκελετού και χαρακτηρίζεται από υψηλό ανάστημα, αυξημένη οστική πυκνότητα με υπερπλασία των οστών και παραμορφώσεις του σκελετού, ιδιαίτερα του προσώπου και του κρανίου, με αποτέλεσμα πίεση κρανιακών νεύρων (παράλυση προσωπικού, απώλεια ακοής και γεύσεως) και –το σοβαρότερο– αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.^{95,99,100} Παραλλαγή –θα λέγαμε– της σκληροστέωσης αποτελεί η νόσος του van Buchem που οφείλεται σε απαλοιφή 52 Kb σε εγγύς του SOST περιοχή που περιέχει στοιχεία ρυθμίζοντα τη μεταγραφή του γονιδίου.^{95,99,100} Εμφανίζει τον ίδιο φαινότυπο με τη σκληροστέωση εκτός από το υψηλό ανάστημα και τη συνδακτυλία.^{95,99,100} Αμφότερες οι νόσοι εμφανίζονται κυρίως σε Ολλανδούς ή Νοτιοαφρικανούς ολλανδικής καταγωγής.^{95,98-100} Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι οι ετερόζυγοι φορείς των νόσων αυτών έχουν αυξημένη οστική πυκνότητα και αντοχή καθώς και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού, χωρίς όμως να εμφανίζουν τις οστικές παραμορφώσεις και επιπλοκές.^{95,98-100}

5.2.3. Αντισώματα κατά της σκληροστίνης. Επειδή η σκληροστίνη αποτελεί εκκρινόμενη ορμόνη, ερευνήθηκε αν και κατά πόσον η αναστολή της βιολογικής δράσεώς της με ειδικά αντισώματα θα διήγειρε τον σχηματισμό οστού, όπως στους ετερόζυγους φορείς της σκληροστεώσεως και της νόσου του van Buchem, δηλαδή θα προκαλούσε ισχυρή αναβολική δράση στον σκελετό που εναγωνίως αναζητείται για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως.⁹⁵ Εν συνεχεία, η χορήγηση τέτοιων αντισωμάτων σε ωθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της BMD και της οστικής αντοχής.⁹⁵ δηλαδή επιβεβαιώθηκε και *in vivo* ότι η ελεγχόμενη αναστολή της δράσεως της σκληροστίνης με ειδικό αντίσωμα προκαλεί εκλεκτική διέγερση του πολλαπλασιασμού και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών, επιτυγχάνει δηλαδή την αναμενόμενη στοχευμένη (targeting) αύξηση του οστικού μεταβολισμού.⁹⁵⁻⁹⁷ Περαιτέρω, η παραγωγή ανθρωποποιημένου (humanized) μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της σκληροστίνης (romosozumab)^{88,94} επέτρεψε τη χορήγησή του στον άνθρωπο.

5.2.3.1. Romosozumab

α. Αποτελεσματικότητα. Στη φάση 1 των κλινικών δοκιμών (1 υποδόρια ένεση romosozumab) παρατηρήθηκε αύξηση του οστικού αναβολισμού, μείωση του καταβολισμού και αύξηση της BMD.⁹⁸

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της φάσεως 2 σε 419 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (55–85 ετών) με οστεοπενία.⁸⁸ Στη διεθνή αυτή τυχαίοποιημένη μελέτη περιλαμβάνονταν 5 υποομάδες γυναικών στις οποίες χορηγήθηκε το romosozumab σε διαφορετικές δόσεις και χρόνους (1 υποδόρια ένεση 70, 140, 210 mg ανά μήνα ή 140 και 210 mg ανά 3μηνο), ομάδα ελέγχου, καθώς και 2 ομάδες στις οποίες χορηγήθηκαν στη μεν μία αλενδρονάτη (70 mg per os εφάπαξ εβδομαδιαίως) στη δε άλλη τεριπαρατίδη (20 mg υποδορίως κάθε μέρα).⁸⁸

Μετά από 1 έτος, η μεγαλύτερη αύξηση της BMD (πίν. 2) παρατηρήθηκε με τη χορήγηση του romosozumab στη μέγιστη ανά μήνα δό-

ση (210 mg), και συγκεκριμένα κατά 11,3% στην ΟΜΣΣ, 4,1% στο ισχίο και 3,7% στον αυχένα του μηριαίου. Αντίστοιχα, η αύξηση της BMD ήταν μικρότερη στην ομάδα της τεριπαρατίδης (6,3%, 1,7% και 0,9%) κι ακόμη μικρότερη σ' εκείνη της αλενδρονάτης (4,0%, 1,7% και 0,9%).⁸⁸ Επίσης, στο σύνολο της ομάδας που έλαβε το romosozumab παρατηρήθηκε ταχεία αύξηση των δεικτών του οστικού αναβολισμού που έφθασε το μέγιστο 1 μήνα μετά την πρώτη ένεση και κατόπιν βαθμιαία ελαττώθηκε στα προ θεραπείας επίπεδα (6ος μήνας) ή και λίγο χαμηλότερα (τέλος του έτους). Επιπλέον, ευχάριστη έκπληξη αποτέλεσαν οι μεταβολές των δεικτών του οστικού καταβολισμού που ελαττώθηκαν γρήγορα από την πρώτη εβδομάδα και παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα μέχρι το τέλος του έτους.⁸⁸

β. *Ανεπιθύμητες ενέργειες.* Το φάρμακο αυτό ήταν καλώς ανεκτό και εκτός από ήπιες αντιδράσεις στο σημείο της ενέσεως σε λίγους ασθενείς (12%), που –κατά κανόνα– δεν επανεμφανίστηκαν στις επόμενες ενέσεις, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁸⁸ Σημειώνεται ακόμα πως ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του romosozumab παρατηρήθηκε σε πολύ μικρό ποσοστό (3%) χωρίς αυτό να φαίνεται ότι επηρέασε τη δραστηριότητα ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.⁸⁸

γ. *Προοπτικές-Επιφυλάξεις.* Φαίνεται λοιπόν πως το romosozumab αποτελεί –προς το παρόν– το μόνο φάρμακο με συνεχή αναβολική δράση (άμεση ισχυρή τους πρώτους μήνες από αύξηση του οστικού αναβολισμού, έμμεση – ήπια τους επόμενους μήνες από ταχεία και σταθερή ελάττωση του οστικού καταβολισμού).^{88,94} Ο τρόπος αυτός δράσεως του φαρμάκου εξηγεί και τη μεγαλύτερη αύξηση της BMD σε σχέση με εκείνη που επιτυγχάνεται από τη χορήγηση τεριπαρατίδης ή αλενδρονάτης.^{88,94}

Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί πως η αναβολική δράση των καθημερινών ενέσεων PTH ή των αναλόγων (τεριπαρατίδη, PTHrP) φαίνεται ότι οφείλεται εν μέρει σε ελάττωση της έκκρισης σκληροστίνης (μέσω μείωσης της μεταγραφής ή της εκφράσεως του SOST).⁹⁵

Βέβαια, απομένουν μερικά ακόμα ερωτήματα που αναμένεται να απαντηθούν στο άμεσο μέλλον σχετικά με τη δράση του romosozumab, όπως ο ρυθμός αυξήσεως της BMD τα επόμενα έτη, ο βαθμός αντικαταγματικής επίδρασης και η ασφάλεια επί μακροχρονίου χορηγήσεως. Ως προς το τελευταίο, ο κίνδυνος εμφανίσεως οστικών παραμορφώσεων δεν φαίνεται πιθανός τόσο γιατί οι χορηγούμενες δόσεις romosozumab ασκούν ελεγχόμενη ανασταλτική δράση επί της σκληροστίνης όσο και γιατί η αγωγή αφορά άτομα με ήδη ανεπτυγμένο τον σκελετό, και πολύ περισσότερο επειδή οι ετεροζυγώτες φορείς της σκληροστεώσεως και της νόσου του van Buchem δεν εμφανίζουν οστικές παραμορφώσεις ούτε κατά την ανάπτυξη του σκελετού. Όμως, θεωρητικά, δεν μπορεί προς το παρόν να αποκλειστεί ο κίνδυνος εμφανίσεως οστεοσαρκώματος στον άνθρωπο, όπως και με κάθε νέο φάρμακο που διεγείρει τον οστικό αναβολισμό μέσω της οδού σηματοδότησεως Wnt (τεριπαρατίδη και συναφή).

Αναμφίβολα, τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν πως ένα νέο ισχυρό και αμιγώς αναβολικό φάρμακο έρχεται να προστεθεί στα ελάχιστα φάρμακα που υπάρχουν με τέτοια δράση στον σκελετό.

6. Νέα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως υπό κλινική μελέτη

6.1. Εκλεκτικοί αναστολείς της καθεψίνης K

6.1.1. *Odanacatib.* Νεότερη εξέλιξη στην αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως αποτέλεσε η ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων της καθεψίνης K, από τους οποίους το odanacatib έχει ιδιαίτερα μελετηθεί στον άνθρωπο.^{2,3,101-104} Ως γνωστόν η καθεψίνη K είναι μια λυσοσωμιακή πρωτεΐνη που διασπά τον οργανικό σκελετό των οστών περιλαμβανομένου και του κολλαγόνου τύπου I.^{3,101-104} Ως εκ τούτου, φαρμακευτική αναστολή της δράσεως της καθεψίνης K μειώνει την αποδόμηση του οργανικού σκελετού των οστών και συνεπώς αναμένεται ν' αυξήσει την οστική μάζα.^{3,101-104}

α. *Αποτελεσματικότητα*. Στον άνθρωπο το odanacatib μειώνει την αποδόμηση του οργανικού σκελετού χωρίς να επηρεάζει τον αριθμό των οστεοκλαστών, και ως εκ τούτου φαίνεται ότι διατηρεί την παραγωγή οστού.^{3,101,102} Τελευταία αποτελέσματα με συνεχή χορήγηση odanacatib (50 mg per os ημερησίως) επί 5 έτη σε μικρό αριθμό μεταμνηνοπαυσιακών γυναικών με χαμηλή οστική πυκνότητα¹⁰³ έδειξαν μέση αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ κατά 11,9%, στο ισχίο κατά 8,5% και στον αυχένα του μηριαίου κατά 9,8%. Οι δείκτες οστικού καταβολισμού ελαττώθηκαν σημαντικά και παρέμειναν σταθερά ελαττωμένοι (CTX – 46%), ενώ εκείνοι του αναβολισμού ελαττώθηκαν αρχικά, αλλά στα δύο χρόνια της αγωγής επανήλθαν σχεδόν στα βασικά επίπεδα (P1NP – 9,1%) με αποτέλεσμα μείωση της οστικής απορροφήσεως και διατήρηση της οστικής παραγωγής.^{101–103} Ως προς την προστασία από κατάγματα, αναφέρεται ότι μόνο το 2,8% των γυναικών που έλαβε το φάρμακο παρουσίασε κατάγματα έναντι 9,5% της ομάδας ελέγχου κατά τα 5 έτη της μελέτης.¹⁰³

Απεικονιστικές μορφολογικές μελέτες του σκελετού έδειξαν αύξηση της BMD της δοκιδώδους μοίρας στη σπονδυλική στήλη και στον αυχένα του μηριαίου και υποπερισστική αύξηση της BMD της φλοιώδους μοίρας στον αυχένα του μηριαίου και τις εγγύς περιοχές.¹⁰⁴ Επιπλέον, οστική βιοψία σε μερικές από τις γυναίκες αυτές έδειξε αύξηση του αριθμού και του πάχους των οστικών δοκίδων.¹⁰⁴

β. *Ανεπιθύμητες ενέργειες*. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και δεν χρειάστηκε διακοπή της αγωγής στις γυναίκες που ολοκλήρωσαν τον προβλεπόμενο από τη μελέτη χρόνο θεραπείας.^{103–104} Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα ήταν 18% στην ομάδα ελέγχου και μικρότερο (11%) στην ομάδα που έλαβε το φάρμακο.^{103,104}

Ασφαλώς αναμένονται περαιτέρω αποτελέσματα της μελέτης αυτής, ιδιαίτερα ως προς τη μείωση του κινδύνου καταγμάτων καθώς και άλλων εν εξελίξει μελετών προτού εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα και το φάρμακο εγκριθεί για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως.^{3,103}

6.2. *Ανταγωνιστές του υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR)*

6.2. Ανταγωνιστές του υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR)

Οι ανταγωνιστές του CaSR προκαλούν παροδική απότομη αύξηση της PTH, ανάλογη μ' αυτήν που προκαλείται με τη χορήγηση της τεριπαρατίδης ή αναλόγων της PTH.³ Εν προκειμένω υπενθυμίζεται ότι η πρόκληση επανειλημμένων αιχμών PTH στο αίμα έχει αναβολική δράση στον σκελετό, ενώ τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα PTH –όπως στον υπερπαραθυροειδισμό– προκαλούν το αντίθετο, δηλαδή καταβολισμό.^{3,13,105,106}

Από τους ανταγωνιστές του CaSR που δοκιμάστηκαν, μόνο το romacalerer είχε σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα.^{3,107} Συγκεκριμένα, η per os χορήγησή του επί 12 μήνες σε οστεοπορωτικές μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες αύξησε τη BMD στη σπονδυλική στήλη, αλλά σε σημαντικά μικρότερο βαθμό απ' ό,τι στην ομάδα σύγκρισης με τεριπαρατίδη.¹⁰⁷ Περισσότερα δεδομένα ως προς τη δράση του romacalerer στην οστεοπόρωση δεν έχουν δημοσιευθεί προς το παρόν.³

7. Προβλέψεις – Αναμενόμενα νέα φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως

Νέα αναβολικά φάρμακα του σκελετού αναμένεται ν' αναπτυχθούν με βάση τους αυξητικούς παράγοντες των οστών, όπως οι μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP) και ιδίως η BMP-2 και -7 και ο TGF-β που έχουν μεταξύ τους συμπληρωματικές αλλά και αντίθετες δράσεις.³ Συγκεκριμένα, ο TGF-β αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των προοστεοβλαστών και τη σύνθεση του οργανικού σκελετού, αλλά ταυτόχρονα εμποδίζει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών αναστέλλοντας τη δράση της BMP (BMP-2 και -7).^{108,109} Ήδη έχουν αναπτυχθεί αντισώματα έναντι του υποδοχέα 1A της BMP, η χορήγηση των οποίων σε ποντικούς προκάλεσε αύξηση του σχηματισμού οστού και της οστικής μάζας.¹¹⁰

Άλλη αναφαινόμενη προσέγγιση θα μπορούσε να είναι μέσω του Dickkopf-1. Αναστολή δράσεως του παράγοντα αυτού αυξάνει την οστική μάζα σε νέα πειραματόζωα.¹¹¹ Σημειώνεται επίσης πως αναστολές της ακτιβίνης A, που αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και τη μετάλλωση του οστίτη ιστού,¹¹² θα μπορούσαν ν' αποτελέσουν μελλοντικά φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως.^{3,113}

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF₂₃), η ορμόνη που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και ρυθμίζει κυρίως την ομοιοστασία του φωσφόρου, μπορεί επίσης ν' αποτελέσει άλλο ένα νέο πεδίο έρευνας στην αναζήτηση φαρμάκων για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως.^{3,105,106,114}

Ακόμα ο IGF1 (ο κύριος διαβιβαστής της δράσεως της αυξητικής ορμόνης), αν και διεγείρει –με διαφορετικούς μηχανισμούς– τόσο τους οστεοκλάστες όσο και τους οστεοβλάστες και τα χονδροκύτταρα, προκαλεί τελικά αύξηση και διατήρηση της οστικής μάζας.¹¹⁵ Ως εκ τούτου θα πρέπει να θεωρηθεί ως ένα εν δυνάμει αναβολικό φάρμακο του σκελετού και να μελετηθεί περαιτέρω.^{3,115} Προς το παρόν, και εξ όσων γνωρίζουμε, δεν έχουν γίνει ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες με τους ανωτέρω αναφερθέντες αυξητικούς παράγοντες.³

Ασφαλώς, το πλήθος των εν εξελίξει φαρμάκων για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως δεν περιορίζεται μόνο στα αναφερθέντα.^{116,117} Συνεχώς ανακαλύπτονται νέες οδοί, ουσίες και μηχανισμοί δράσεως που ρυθμίζουν τις διεργασίες της οστικής ανακατασκευής και δημιουργούν τις προϋποθέσεις για ανάπτυξη νέων φαρμάκων με στοχευμένη δράση στις διαταραχές που οδηγούν στην οστεοπόρωση.

8. Το μεγάλο πρόβλημα στη θεραπεία με τα αντιοστεοπορωτικά. Αδυναμία αποσύζευξης (uncoupling) των μηχανισμών οστικού αναβολισμού-μεταβολισμού

Όπως ήδη αναφέρθηκε, παρά την ύπαρξη ικανού αριθμού φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως, το αποτέλεσμα από τη χρήση τους δεν είναι

απόλυτα ικανοποιητικό, ακόμα και με τα λεγόμενα αναβολικά φάρμακα.^{2,3}

Τούτο αποδίδεται κυρίως στο ότι οι μηχανισμοί οστικού αναβολισμού και καταβολισμού είναι μεταξύ τους ισχυρά συνδεδεμένοι. Συνεπώς, κάθε φαρμακευτική παρέμβαση στον έναν μηχανισμό έχει ως αποτέλεσμα αντιρροπιστική μεταβολή και του άλλου που προοδευτικά εξουδετερώνει την ευνοϊκή δράση.^{3,95} Γι' αυτό και η μέγιστη δράση των φαρμάκων αυτών παρατηρείται κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας και προοδευτικά ελαττώνεται, ώστε επί μακροχρονίου θεραπείας να υπάρχει σκεπτικισμός αν θα είναι αποτελεσματική η συνέχιση της αγωγής.^{2,3,8}

Αναζητείται επομένως το ιδεώδες φάρμακο που θα μπορούσε να προκαλέσει αποδέσμευση της ισχυρής σχέσεως μεταξύ οστικού αναβολισμού και καταβολισμού. Δηλαδή ένα φάρμακο που θα μπορούσε με συνεχή παρατεταμένη δράση να αυξήσει σημαντικά τον οστικό αναβολισμό και να ελαττώσει τον οστικό καταβολισμό, ώστε –σε σχέση με τα συνήθη αντιοστεοπορωτικά– να αυξήσει πολύ περισσότερο τη BMD, να αποκαταστήσει τη διαταραγμένη αρχιτεκτονική των οστών και να αυξήσει την οστική αντοχή. Εύλογα λοιπόν τίθεται το φλέγον ερώτημα: Υπάρχει ή είναι δυνατόν να αναπτυχθεί τέτοιο φάρμακο;

Μερική απάντηση στο ερώτημα αυτό έδωσε η κλινική εφαρμογή του romosozumab το οποίο, εκτός από την αύξηση του οστικού αναβολισμού (κατά το πρώτο εξάμηνο), ελαττώνει ταυτόχρονα και σταθερά τον οστικό καταβολισμό, με αποτέλεσμα στο τέλος του πρώτου έτους της αγωγής να αυξάνει τη BMD πολύ περισσότερο απ' ό,τι η περιπαρατίδη ή η αλενδρονάτη.^{88,94-98} Ακόμα και το odanacatib, παρόλο που δεν ανήκει στα αναβολικά αντιοστεοπορωτικά, ενώ κατά το πρώτο έτος της θεραπείας μειώνει τον οστικό αναβολισμό και καταβολισμό, κατόπιν αυξάνει τον οστικό αναβολισμό και διατηρεί ελαττωμένο τον καταβολισμό. Δηλαδή, προκαλεί και αυτό μερική αποσύζευξη της στενής σχέσεως μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού στον σκελετό.^{13,101-103}

Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα παρέχουν βάσιμες ελπίδες ότι στο άμεσο μέλλον θα

αναπτυχθεί το ιδανικό φάρμακο κατά της οστεοπορώσεως, το οποίο θα προκαλεί πλήρη αποσύνδεση της στενής σχέσεως μεταξύ οστικού αναβολισμού και καταβολισμού, και σταθερά και μακροχρόνια θα αυξάνει τον οστικό αναβολισμό και θα ελαττώνει τον οστικό καταβολισμό.

9. Τελική αξιολόγηση – Σχόλια

Η εμπειρία που αποκτήθηκε τις τελευταίες 10ετίες από τη χρήση διαφόρων φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως επέτρεψε τη συστηματική και αντικειμενική αξιολόγησή τους. Ορισμένα από τα πρώτα (καλσιτονίνη, οιστρογόνα) δεν χρησιμοποιούνται πρακτικά πλέον λόγω μικρής αποτελεσματικότητας ή κινδύνου σοβαρών παρενεργειών. Τα SEPMs χρησιμοποιούνται όλο και λιγότερο λόγω μικρής αποτελεσματικότητας, που περιορίζεται στη σπονδυλική στήλη, και του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Το ρανελικό στρόντιο δεν κατέστη δυνατόν να καθιερωθεί στη θεραπεία της οστεοπορώσεως (αβεβαιότητα ως προς τον τρόπο δράσεως, αδυναμία επακριβούς εκτιμήσεως της BMD, καθημερινές *per os* λήψεις, ηυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών και πιθανώς και καρδιαγγειακών επιπλοκών).

Σήμερα, τα πλέον εν χρήσει φάρμακα κατά της οστεοπορώσεως είναι τα αμινοδισφωσφονικά χορηγούμενα είτε από του στόματος (αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη), είτε ενδοφλεβίως (ζολενδρονικό οξύ) λόγω ικανοποιητικού αποτελέσματος, καλής γενικά συμμορφώσεως και χαμηλού κόστους θεραπείας. Όμως, η προοδευτική μείωση της αποτελεσματικότητας, τα συχνά γαστρεντερικά ενοχλήματα (επί από του στόματος χορηγήσεως) και ο σπάνιος –ευτυχώς– κίνδυνος σοβαρότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (οστεονέκρωση γνάθου, άτυπα κατάγματα μηριαίου) προβληματίζουν ως προς τη μακροχρόνια αγωγή.

Η περιπαράτιδη και τα συναφή αποτέλεσαν τα πρώτα εν προκειμένω καθαρώς αναβολικά φάρμακα. Όμως, η αναβολική αυτή δράση είναι μικρής διάρκειας (~6 μηνών, αναβολικό παράθυρο) και συνοδεύεται εξ αρχής από αύξηση του οστικού καταβολισμού, με συνέπεια το θεραπευτι-

κό αποτέλεσμα να είναι κατώτερο του αναμενομένου. Επιπλέον, η ανάγκη καθημερινών ενέσεων, ο χρονικός περιορισμός της αγωγής στους 18–24 μήνες για τον φόβο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και το υψηλό κόστος της θεραπείας περιορίζουν τη χρήση τους κυρίως σε ασθενείς με βαρεία οστεοπόρωση της σπονδυλικής στήλης. Για βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος δοκιμάζονται διάφοροι συνδυασμοί με αντικαταβολικά ώστε να γίνει εκμετάλλευση και του αναβολικού παραθύρου και να μειωθεί η αύξηση του οστικού καταβολισμού.

Η ανάγκη αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της οστεοπορώσεως που προοδευτικά αυξάνει σε συχνότητα, οδήγησαν στην αναζήτηση και νέων φαρμάκων με μεγαλύτερη και παρατεταμένη δράση. Οι επίπονες αυτές προσπάθειες υποστηρίχθηκαν και από την αύξηση των γνώσεών μας ως προς τους μηχανισμούς που διέπουν την οστική ανακατασκευή, τόσο τη φυσιολογική όσο και την επί παθολογικών καταστάσεων, όπως επί γενετικών νοσημάτων του σκελετού. Αποτέλεσμα των νέων αυτών προσπαθειών υπήρξε η ανάπτυξη φαρμάκων με στοχευμένη δράση στους γνωστούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό.

Πρώτος καρπός των προσπαθειών αυτών υπήρξε το *denosumab* (αντισώματα έναντι του RANKL) που μειώνει συνεχώς τον οστικό αναβολισμό και καταβολισμό (ενέσεις ανά 6μηνο, συνήθως). Πλεονεκτεί επίσης έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων δισφωσφονικών (όπως το ζολενδρονικό οξύ) κατά το ότι μπορεί να χορηγηθεί άφοβα σε νεφρική ανεπάρκεια, αρκεί να ληφθεί μέριμνα για το ενδεχόμενο υπασβεστιαμίας.

Νεότερα με συγκεκριμένη στοχευμένη δράση, που βρίσκονται στο τελικό στάδιο των κλινικών μελετών, αποτελούν το *odanacatib* (αναστολέας της καθεψίνης K) και το *romosozumab* (αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης). Είναι η πρώτη φορά που τα δύο αυτά φάρμακα επιτυγχάνουν έστω και μικρή αποσύνδεση της στενής σχέσεως μεταξύ οστικού αναβολισμού και καταβολισμού που αποτελεί και το μείζον πρόβλημα

για την επίτευξη μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας στην οποιαδήποτε θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της οστεοπορώσεως. Εφόσον περαιτέρω επιβεβαιωθεί ότι τα δύο νέα αυτά φάρμακα έχουν σταθερή δράση και στερούνται –όπως φαίνεται– σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν υπάρχει πρόβλημα κόστους, θα δώσουν νέες δυνατότητες στην αντιμετώπιση της βαρείας οστεοπορώσεως και θα αποτελέσουν την εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις αστοχίας των εν χρήσει αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων.

Ακόμα, αναμένεται πως, νέες ουσίες που αναπτύσσονται με βάση κυρίως μελέτες πάνω στους αυξητικούς παράγοντες των οστών και

τις ουσίες που εμπλέκονται στους μηχανισμούς ελέγχου της λειτουργίας των κυττάρων του οστίτη ιστού θα αποτελέσουν την απαρχή για την ανακάλυψη νέων ισχυρότερων φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως. Υπάρχουν βάσιμες ελπίδες πως τέτοιου είδους αναπτυσσόμενες φαρμακευτικές ουσίες, που θα δρουν στοχευμένα σε συγκεκριμένες θέσεις των μηχανισμών της οστικής ανακατασκευής θα μπορούν –εκτός των άλλων– να βελτιώσουν περισσότερο ή και να αποκαταστήσουν τη διαταραγμένη αρχιτεκτονική και την αντοχή των οστών (ιδιαίτερα της φλοιώδους μοίρας) για τα οποία υπάρχει επιτακτική ανάγκη ταχείας βελτίωσης – αποκατάστασης.

Βιβλιογραφία

1. Nelson HD, Haney EM, Dana T et al. Screening for osteoporosis: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010, 153:99–111
2. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Drugs for the management of osteoporosis: a review. *Rev Bras Reumatol* 2011, 5:365–382
3. Schwarz P, Jørgensen NR, Abrahamsen B. Status of drug development for the prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Discov* 2014, 9:245–253
4. Martin RM, Correa PH. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010, 54:186–199
5. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011, 49:2–19
6. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007, 7:2–8
7. Powles TJ, Hichish T, Kanis JA et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996, 14:78–84
8. Varenna M, Bartoldo F, Di Monaco M et al. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematic review of the literature. *Reumatismo* 2013, 65:143–166
9. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Passhalis E et al. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int* 2009, 84:159–170
10. Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Pharmacologic treatment of low bone density on osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008, 149:404–415
11. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson AN et al. The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. *Osteoporos Int* 2010, 21:41–52
12. Ψαρρού Αικ, Δανέλλη Αλ, Μαλανδρινού Φωτ, Συγκελλάκης Π. Ποια η αξιοπιστία των μετρήσεων της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. *Οστούν* 2001, 12:114–120
13. Συγκελλάκης ΠΝ. Οστεοπόρωση: Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις. *Ιατρική* 2006, 90:111–115
14. Chesnutt III CH, Silverman S, Adano K et al. A randomized trial on nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study Group. *Am J Med* 2000, 109:267–276
15. Συγκελλάκης ΠΝ, Δανέλλη Αλεξ, Μαλανδρινού Φωτ και συν. Συγκριτική εκτίμηση αποτελεσματικότητας φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως στις ίδιες γυναίκες. *Οστούν* 2004, 15:116–125
16. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000, 15:1526–1536
17. Πολύζος ΣΑ. Οστικοί βιοχημικοί δείκτες: κλινική χρησιμότητα. *Οστούν* 2011, 22:141
18. Polyzos SA, Singhellakis PN, Naot D et al. Denosumab treatment for juvenile Paget's disease: results from two adult patients with osteoprotegerin deficiency ("Balkan"

- Mutation in the TNFRSF11B gene). *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99:703–707
19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012, 367:40–49
 20. Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:1283–1304
 21. Bauer DC. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 2013, 369:1537–1543
 22. Langsetmo L, Berger C, Kreiger N et al. Calcium and vitamin D intake and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis study (Ca Mos). *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:3010–3018
 23. Cauley J, Wactawski-Wende J, Robbins J et al. The Women's Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D supplementation trial: health outcomes 5 years after trial completion. *J Womens Health (Larchmt)* 2013, 22:915–929
 24. Singhellakis PN, Malandrinou FCh, Psarrou CJ et al. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy free-living adults in a temperate region. *Hormones* 2011, 10:131–145
 25. Συγκελλάκης ΠΝ. Βιταμίνη D και καρκίνος. *Ιατρική* 2010, 98:335–353
 26. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:2644–2652
 27. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:3001–3009
 28. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002, 23:540–551
 29. Συγκελλάκης ΠΝ. Καλσιτονίνη. Στο: Πανίδης Δ, Παπαδήμα Ι (Συντ.) *Ενδοκρινολογία αναπαραγωγής στην γυναίκα και τον άνδρα*. Θεσσαλονίκη, 2004:223–235
 30. Bord S, Ireland DC, Beavan SR et al. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003, 32:136–141
 31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized control trial. *JAMA* 2002, 288:321–333
 32. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005, 118:64–73
 33. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of Taloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001, 65:125–134
 34. Meunier PJ, Ronx C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 350:459–468
 35. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008, 58:1687–1695
 36. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010, 363:2027–2033
 37. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007, 356:1075–1076
 38. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008, 83:1032–1045
 39. McNicholl DM, Heaney LG. The safety of bisphosphonate use in premenopausal women on corticosteroids. *Curr Drug Saf* 2010, 5:182–187
 40. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:1555–1565
 41. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012, 367:1714–1723
 42. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006, 17:914–921
 43. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA et al. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009, 20:1735–47
 44. Hilgsmann M, Dellaert BG, Dirksen CD et al. Patient's preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete-choice experiment. *Arthritis Res Ther* 2014, 16:36, 1–11
 45. Sun K, Liu JM, Sun HX et al. Bisphosphonates treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2013, 24:279–286
 46. Reid IR, Gamble GD, Masenbrink P et al. Characterization of and risk factors for acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4380–4387
 47. Caplan L, Pittman CB, Zeringue AL et al. An observational study of musculoskeletal pain among patients receiving bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:341–348
 48. Durnian JM, Olujohungbe A, Kyle G. Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. *Eye (Lond)* 2005, 19:221–222
 49. Brinkmeier T, Kugler K, Lepoittevin JP et al. Adverse cutaneous drug reaction to alendronate. *Contact Dermatitis* 2007, 57:123–125
 50. Yanik B, Turkay C, Atalar H. Hepatotoxicity induced by alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2007, 18:829–831

51. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007, 156:1895–1896
52. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 357:712–713, author reply 714–715
53. Lewiecki EM, Cooper C, Thopson E et al. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation on analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract* 2010, 64:821–826
54. Colson-Emeric CS, Mesenbrick P, Lyles KW et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2010, 25:91–97
55. Wolfe F, Bolster MB, O'Connor CM et al. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res* 2013, 28:984–991
56. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease: balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4:221–233
57. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2011, 8:90–96
58. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonates – associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for bone and mineral research. ASBMR Task Force on Bisphosphonate – Associated ONJ. *J Bone Miner Res* 2007, 22:1479–1491
59. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010, 136:1117–1124
60. Solomon DH, Mercer E, Woo SB et al. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int* 2013, 24:237–244
61. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010, 68:243–253
62. McClung M, Harris ST, Miller PD et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: Benefits, risks and drug holiday. *Am J Med* 2013, 126:13–20
63. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010, 25:2267–2294
64. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010, 47:169–180
65. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 1132–1134
66. Lippuner K, Roux C, Bone HG et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: clinical fracture results from the first 4 years of the FREEDOM extension. *Osteoporos Int* 2013, 24:539–40
67. Girgis CM, Seibel MJ. Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures. *Med J Aust* 2011, 194: 666
68. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010, 362:1848–1849
69. Schilcher J, Michaelson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011, 364:1728–1737
70. Meier RP, Perneger TV, Stern R et al. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012, 172:930–936
71. Feldstein AC, Black D, Perrin N et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical fractures. *J Bone Miner Res* 2012, 27:927–986
72. Lo JC, Huang SY, Lee GA et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone* 2012, 51:181–184
73. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture sites and features. *Bone* 2011, 48:966–971
74. Nieves JW, Cosman F. A typical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2010, 8:34–39
75. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011, 22:2951–2961
76. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011, 26:553–560
77. Boyle WJ, Simoner WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003, 423:337–342
78. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012, 27:694–701
79. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML et al. The effect of 3 or 6 years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:4483–4492
80. Paparodis R, Buchring B, Pelley E, Brinkley N. A case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving Denosumab. *Endocr Pract* 2013, 21:1–17
81. Whyte MP, Singhellakis PN, Petersen MB et al. Juvenile Paget’s disease: the second reported oldest patient is homozygous for the TNFRSF11B “Balkan” mutation (966_969 del TGAC inc CTT), which elevates circulating immunoreactive osteoprotegerin levels. *J Bone Miner Res* 2007, 22:938–946
82. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1431–1441

83. Tzevisani VF, Riera R, Imoto AM et al. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1–34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2008, 126:279–281
84. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001, 16:1846–1853
85. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:326–339
86. Horwitz MJ, Augustine M, Kahn L et al. A comparison of parathyroid hormone related protein (1–36) and parathyroid hormone (1–34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the PrOP study. *J Bone Miner Res* 2013, 28:2266–2276
87. Hodsman AB, Baner DC, Dempster DW et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005, 26:688–703
88. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Eng J* 2014, 370:412–420
89. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide (rh PTH 1–34) in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011, 26:503–511
90. Tsai JN, Uihlein AY, Lee H et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. *Lancet* 2013, 382:50–56
91. Cosman F, Nieves J, Zion M et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Eng J Med* 2005, 353:566–575
92. Schafer AL, Sellmeyer DE, Palermo L et al. Six months of parathyroid hormone (1–84) administered concurrently versus sequentially with monthly ibandronate over two years: the PTH and Ibandronate Combination Study (PICS) randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:3522–3529
93. Musette P, Brandi ML, Cacoub P et al. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int* 2010, 21:723–732
94. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis. A new approach. *N Eng J Med* 2014, 370:476–477
95. Moester MJ, Papapoulos SE, Lowsky CWGM et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calc Tissue Int* 2010, 87:99–107
96. Van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin of BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res* 2007, 22:19–28
97. Krause C, Korchynskiy O, de Rooij K et al. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. *J Biol Chem* 2010, 285:41614–41626
98. Padhi D, Jang G, Stouch B et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011, 26:19–26
99. Garder JC, Van Bezooijen RL, Mervis B et al. Bone mineral density in sclerostosis: affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:6392–6395
100. Van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res* 2011, 26:2804–2811
101. Bone HG, McClung MR, Roux C et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010, 25:937–947
102. Eiman JA, Bone HG, Hosking DJ et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution effect. *J Bone Miner Res* 2011, 26:242–251
103. Langdahl B, Binkley N, Bone H et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low mineral density: Five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res* 2012, 27:2251–2258
104. Brixen K, Chapurlat R, Cheung AM et al. Bone density, turnover, and estimated strength in postmenopausal women treated with odanacatib: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:571–580
105. Συγκελλάκης ΠΝ. Ομοιοστασία του φωσφόρου και αιτιοπαθογένεια των σχετιζόμενων γενετικών συνδρόμων. Πρόσφατες εξελίξεις. *Ιατρική* 2011, 99:247–258
106. Συγκελλάκης ΠΝ. Ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου από τις τρεις ορμόνες (PTH, Βιταμίνη D, FGF₂₃). Παθήσεις από μεταλλάξεις εμπλεκόμενων γονιδίων. *Ιατρική* 2012, 101:250–262
107. Fitzpatrick LA, Dabrowski CE, Cicconetti G et al. Ronacalcet, a calcium-sensing receptor antagonist, increases trabecular but not cortical bone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012, 27:258–262
108. Spinella-Jaegle S, Roman-Roman S, Faucheu C et al. Opposite effects of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor-beta 1 on osteoblast differentiation. *Bone* 2001, 29:323–330
109. Blum B, Moseley J, Miller L et al. Measurement of bone morphogenetic proteins and other growth factors in demineralized bone matrix. *Orthopedics* 2004, 27:161–165
110. Baud'huin M, Solban N, Cornwall-Brady M et al. A soluble bone morphogenetic protein type IA receptor increases

- bone mass and bone strength. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, 109:12207–12212
111. Ke HZ, Richards WG, Li X et al. Screrostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev* 2012, 33:747–783
112. Alves RD, Eiken M, Bezstarosti K et al. Activin-A suppresses osteoblast mineralization capacity by altering extracellular matrix composition and impairing matrix vesicle production. *Mol Cell Proteomics* 2013, 12:2890–2900
113. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P et al. Circulating activin-A is elevated in postmenopausal women with low bone mass: the three-month effect of zoledronic acid treatment. *Osteoporos Int* 2013, 24:2127–2132
114. Συγκελλάκης ΠΝ. Ογκογενής οστεομαλάκυνση. Αιτιοπαθογένεια-διάγνωση-θεραπεία. *Ιατρική* 2013, 102:257–268
115. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like factors and the skeleton. *Endocr Rev* 2008, 29:535–559
116. Prockop DJ. New targets for osteoporosis. *N Engl J Med* 2012, 367:2353–2354
117. Adis pipeline summary. Drugs in clinical development for osteoporosis. *Drugs Aging* 2012, 29:857–861

Διαχείριση των αντιπηκτικών στην επείγουσα χειρουργική και το τραύμα

Σ.Γ. Πανουσόπουλος,¹ Κ.Μ. Στάμου,¹
Φ. Ζάχαρη,² Ι.Γ. Καραϊτιανός³

¹Νοσοκομείο «Metropolitan», ²Νοσοκομείο «Iaso General», ³Γ' Χειρουργική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση αποτελούν πάντα ένα σύνθετο και απαιτητικό πρόβλημα για τη χειρουργική ομάδα. Το πρόβλημα αυτό επιτείνεται σημαντικά στους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς αυτοί συνεχώς πληθαίνουν, αφενός λόγω της μεγάλης προόδου που έχει συντελεστεί στην αναγνώριση και θεραπεία των καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αλλά και της συνεχιζόμενης γήρανσης του πληθυσμού. Οι δύο βασικοί πυλώνες του προβληματισμού που αφορά τη χρήση αντιπηκτικών είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας και ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οποιαδήποτε οξεία προσβολή οδηγεί τον ασθενή επειγόντως στο χειρουργείο κρύβει δυνητικά τον κίνδυνο αιμορραγίας ακόμα και χωρίς την πρότερη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων, μέσω της οδού της υποξίας, υποθερμίας και οξέωσης. Στον αντίποδα, αυτή η ομάδα ασθενών συγκεντρώνει κατά κανόνα αρκετούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ και μόνη η γενόμενη επέμβαση τους κατατάσσει στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Είναι σαφές ότι η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση τέτοιων περιπτώσεων είναι έργο ομάδας ειδικών. Απαιτείται εξοικείωση της χειρουργικής ομάδας με ευρεία ποικιλία αιτίων παθολογικής πηκτικότητας, και με τους αντίστοιχους αλγόριθμους προς αντιμετώπισή των, αλλά και έγκαιρη ανάμειξη άλλων ειδικοτήτων όπου αυτό χρειάζεται.

Λέξεις ευρετηρίου Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, θρομβοπροφύλαξη, απειλητική αιμορραγία, αναστροφή αντιπηκτικών, επείγουσα χειρουργική, τραύμα.

Αλληλογραφία: Σ.Γ. Πανουσόπουλος, Αλωπεκής 50–52, 106 76 Αθήνα
e-mail: akis_pan@yahoo.gr

Anticoagulant management in emergency surgery and trauma

S.G. Panousopoulos,¹ K.M. Stamou,¹
F. Zachari,² I.G. Karaitianos³

¹“Metropolitan” Hospital, Athens, ²“Iaso” General Hospital, Athens, ³3rd Surgical Clinic, “Agios Savvas” Regional Cancer Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Patients in need of emergency surgical treatment are a complex and demanding challenge for the surgical team. This challenge is significantly greater when the patient is under anticoagulation treatment. This is a growing population, in part due to the great progress that has been made in identifying and treating conditions with a high risk of thromboembolic events, and in part due to the increased aging of the general population. The two main pillars of concern regarding the use of anticoagulants are the risk of bleeding versus the risk of a thromboembolic event. Any acute insult that has the potential to lead a patient to emergency surgical intervention bears the risk of hemorrhage, even without previous administration of anticoagulants, through the path of hypoxia, hypothermia and acidosis. On the other hand, this group of patients usually suffers multiple risk factors for thromboembolic events; the emergency operation alone often being enough to classify them as high risk. Timely and efficient treatment of such cases is the work of a multidisciplinary team of experts. The surgical team needs to be familiar with a wide variety of causes for coagulopathy and the corresponding algorithms needed to be activated. Furthermore, timely consultation of other experts should always be considered.

Key words Venous thromboembolic disease, thromboprophylaxis, life-threatening hemorrhage, anticoagulation reversal, emergency surgery, trauma.

Corresponding author: S.G. Panousopoulos, 50–52 Alopekis street, GR-106 76 Athens, Greece
e-mail: akis_pan@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Οι ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση αποτελούν πάντα ένα σύνθετο και απαιτητικό πρόβλημα για τη χειρουργική ομάδα. Το πρόβλημα αυτό επιτείνεται σημαντικά στους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς αυτοί συνεχώς πληθαίνουν, αφενός λόγω της μεγάλης προόδου που έχει συντελεστεί στην αναγνώριση και θεραπεία των καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αλλά και της συνεχιζόμενης γήρανσης του πληθυσμού.¹ Οι περισσότεροι χρησιμοποιούμενοι παράγοντες για τον σκοπό αυτόν, αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, έχουν μπει πλέον στην καθημερινή πράξη για τους χειρουργούς, και έχουν καθιερωθεί οι αλγόριθμοι που επιτρέπουν την ασφαλή εκτέλεση προγραμματισμένων χειρουργικών πράξεων στους ασθενείς αυτούς. Οι αλγόριθμοι αυτοί προβλέπουν την τροποποίηση της αγωγής ή/και τη διακοπή αυτής σε συγκεκριμένα χρονικά περιθώρια, και την επανέναρξή της μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τι γίνεται όμως όταν το επείγον της κατάστασης του ασθενούς δεν επιτρέπει τον συνήθη προγραμματισμό; Και τι πρέπει να κάνουμε όταν έχουμε να αντιμετωπίσουμε μια απειλητική αιμορραγία στους ασθενείς αυτούς;

Οι δύο βασικοί πυλώνες του προβληματισμού που αφορά τη χρήση αντιπηκτικών είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας και ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οποιαδήποτε οξεία προσβολή οδηγεί τον ασθενή επειγόντως στο χειρουργείο κρύβει δυνητικά τον κίνδυνο αιμορραγίας ακόμα και χωρίς την πρότερη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων, μέσω της οδού της υποξίας, υποθερμίας και οξέωσης. Στον αντίποδα, αυτή η ομάδα ασθενών συγκεντρώνει κατά κανόνα αρκετούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ και μόνη η γενόμενη επέμβαση τους κατατάσσει στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Στην προσέγγισή μας λοιπόν, οφείλουμε να συμπεριλάβουμε τρία βασικά στάδια χειρισμού. Αρχικά θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα για τη διατήρηση των συνθηκών που επιτρέπουν τη σωστή λειτουργία του συ-

στήματος πήξης, μέσω συνεχούς και επαρκούς ανάνηψης με στόχο την αποφυγή οξέωσης, υποξίας και υποθερμίας. Στη συνέχεια, πρέπει να εκτιμήσουμε την κατάσταση πηκτικής ικανότητας του ασθενούς. Η πιθανή λήψη αντιπηκτικών πρέπει να εκτιμάται, και η αναστροφή της δράσης τους να ξεκινά πριν τη χειρουργική παρέμβαση. Και τέλος, θα πρέπει οι ασθενείς να εντάσσονται στο κατάλληλο σχήμα θρομβοπροφύλαξης.

2. Φαρμακευτικοί αντιπηκτικοί παράγοντες

2.1. Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη είναι ο αρχαιότερος των χρησιμοποιούμενων αντιπηκτικών παραγόντων. Εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία είναι η ταχεία δράση της και η ευχερής αναστροφή της όταν απαιτείται. Σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι η χορήγησή της γίνεται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, οπότε δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός νοσοκομείου.²

2.2. Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη είναι αναστολέας της βιταμίνης Κ. Χρησιμοποιείται από το 1954 μέχρι σήμερα ως θρομβοπροφυλακτικό φάρμακο σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Βασικό πλεονέκτημά της ήταν η από του στόματος χορήγηση. Απαιτούνται όμως συχνοί επανέλεγχοι του INR για ρύθμιση της δόσης, καθώς εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα αλλά και τροφές, ενώ το ωφέλιμο εύρος συγκέντρωσής της είναι σχετικά περιορισμένο.³

2.3. Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH)

Ομάδα που περιλαμβάνει πλήθος παραγώγων της ηπαρίνης. Προκύπτουν από τον κατακερματισμό του μορίου της ηπαρίνης. Η χορήγησή τους γίνεται με υποδόρια ένεση μία ή δύο φορές ημερησίως. Παρακολούθηση της δράσης τους δεν απαιτείται τόσο συχνά όσο της βαρφαρίνης.⁴

2.4. Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Φάρμακα που αναστέλλουν την ικανότητα των αιμοπεταλίων να συγκολλώνται και να δημιουρ-

γούν θρόμβο. Η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη είναι χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής. Κατά κανόνα η δράση τους είναι μόνιμη, δηλαδή διαρκεί καθόλη τη διάρκεια ζωής του αιμοπεταλίου. Παρέρχεται με την είσοδο στην κυκλοφορία νέων αιμοπεταλίων, τυπικά σε 7–10 ημέρες.⁵

2.5. Νέα από του στόματος αντιπηκτικά

Πρόσφατα, έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέοι αντιπηκτικοί παράγοντες, αναστολείς της θρομβίνης και του παράγοντα Χα, με κυριότερο χαρακτηριστικό τους την από του στόματος χορήγηση και το ευρύ θεραπευτικό «παράθυρο». Κοινό μειονέκτημά τους, και στόχος έρευνας παγκοσμίως είναι η απουσία προς το παρόν αντιδότη. Στην Ελλάδα η χρήση τους είναι περιορισμένη.^{6–9}

3. Κατευθυντήριες οδηγίες – Αναστροφή αντιπηκτικών

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της American Society of Hematology (ASH), του 2011¹⁰ και του American College of Chest Physicians (ACCP), του 2012¹¹ παρατίθενται στους πίνακες 1 έως 5. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι παραπάνω οδηγίες, έχουν ισχύ κατηγορίας 1B όσον αφορά την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών και των αντιαιμοπεταλιακών, σε μη επείγουσα βάση, ενώ για την επεί-

γουσα αναστροφή οι συστάσεις είναι κατηγορίας 2A–2C.

Σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες ο χειρουργικός έλεγχος της αιμορραγίας και τα πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης είναι πολλές φορές το μοναδικό όπλο που έχουμε στη διάθεσή μας.

4. Επείγουσα χειρουργική και παράγοντες αιμόστασης

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων του υπήρξε για πολλά χρόνια βασικό –σχεδόν μονο-συστατικό στην αντιμετώπιση του ασθενούς με απειλητική αιμορραγία. Τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλη σημασία δόθηκε στην αναζωογόνηση του τραυματία και του βαρέως πάσχοντος από τα πρώτα σημάδια της καταπληξίας.¹² Αργότερα τονίσθηκε ότι η ιστική υποξία, η υποθερμία και η οξέωση έχουν ενοχοποιηθεί για την αποδιοργάνωση της πηκτικότητας και την εμφάνιση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας σε τραυματίες και βαρέως πάσχοντες χειρουργικούς ασθενείς, σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο.^{13,14} Για την πρόληψη και αντιμετώπιση του φαινομένου αυτού έχουν θεσπιστεί σαφή πρωτόκολλα ανάληψης βάσει στόχων, τα οποία πλέον περιλαμβάνουν πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης για ασθενείς που χρειάζονται εξ ολοκλήρου αντικατάστα-

Πίνακας 1. Αναστροφή ΧΜΒΗ και φονταπαρινόξης

Μη επείγουσα	Επείγουσα (χωρίς αιμορραγία)	Επείγουσα (με αιμορραγία)
Μη χορήγηση την ημέρα της επέμβασης	Αναμονή 12–24 ωρών, αν είναι δυνατόν	Παρακράτηση δόσης Αντίδοτο Αναζωογόνηση Τρανεξαμικό οξύ, αμινοκαπροϊκό οξύ Μετάγγιση Διερεύνηση αιμορραγίας
Σχήματα μονής δόσης: Μη χορηγείται το ήμισυ της δόσης, την προηγούμενη ημέρα	Αν δεν είναι δυνατόν, σκεφθείτε πρωταμίνη	Πρωταμίνη
Σχήματα διπλής δόσης: Μη χορήγηση της απογευματινής δόσης την προηγούμενη ημέρα		Σκεφθείτε ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa

Πίνακας 2. Δόση πρωταμίνης για αναστροφή ηπαρίνης και ΧΜΒΗ

Παράγοντας*	Χρόνος ημιζωής	Δόση πρωταμίνης
Όλοι οι παράγοντες	Μέγιστη δόση 50 mg	
Ηπαρίνη	1–2 ώρες	1 mg για κάθε 90–100 mg ηπαρίνης που χορηγήθηκαν τις τελευταίες 2–3 ώρες
Ενοξαπαρίνη	4½ ώρες	1 mg για κάθε 1 mg ενοξαπαρίνης που χορηγήθηκαν τις τελευταίες 8 ώρες
Άλλες ΧΜΒΗ	2–4 ώρες	1 mg για κάθε 100 mg ΧΜΒΗ που χορηγήθηκαν τις τελευταίες 8 ώρες

*Η ημιζωή παρατείνεται με την ΥΔ χορήγηση. Απαιτείται παρακολούθηση του PTT (ηπαρίνη), ή των επιπέδων αντι-Χα (ΧΜΒΗ), με επαναληπτική μισή δόση αν η αιμορραγία συνεχίζεται.

Η πρωταμίνη αναστέλλει περίπου το 60% της δράσης των ΧΜΒΗ, ενώ δεν θεωρείται αντίδοτο της Φονταπαρινόξης. Η χρήση rFVIIa είναι σύσταση κατηγορίας 2C και μη επαρκώς τεκμηριωμένη.

Πίνακας 3. Αναστροφή βαρφαρίνης

Μη επείγουσα	Επείγουσα (χωρίς αιμορραγία)	Επείγουσα (με αιμορραγία)
Διακοπή 5 ημέρες προ της επέμβασης	Αναμονή 6–24 ωρών αν είναι δυνατόν, με χορήγηση 5–10 mg βιτ. Κ (PO/IV)	Παρακράτηση δόσης Αντίδοτο Αναζωογόνηση Τρανεξαμικό οξύ, Αμινοκαπροϊκό οξύ Μετάγγιση Διερεύνηση αιμορραγίας
Έλεγχος INR 1–2 ημέρες προ της επέμβασης: Αν >1,5 χορήγηση 1–2 mg βιτ. Κ από το στόμα	Αν δεν είναι δυνατόν, χορήγηση FFP ή PCC προ της επέμβασης, με επανάληψη σε 6–12 ώρες αν το INR παραμένει υψηλό Χορήγηση 5–10 mg βιτ. Κ (PO/IV) αν απαιτείται παρατεταμένη αναστροφή	Χορήγηση 5–10 mg βιτ. Κ IV, με επανάληψη ανά 12 ώρες αν είναι απαραίτητο FFP ή PCC, με επανάληψη ανά 6–12 ώρες αν είναι απαραίτητο

ση του κυκλοφορούντος όγκου τους ή μετάγγιση άνω του 50% αυτού σε διάστημα 3 ωρών. Τα πρωτόκολλα αυτά προβλέπουν τη μετάγγιση αίματος, πλάσματος και αιμοπεταλίων –ή ολικού αίματος– και την αναπλήρωση των παραγόντων πήξης.^{15–16}

Στους ασθενείς εκείνους που κατά τον τραυματισμό τους, ή κατά την εμφάνιση του οξέως χειρουργικού προβλήματος, λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντισταθμιστική αγωγή, χρειάζεται επιπρόσθετα η αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας ή της βαρύτητας εξελισσόμενης αιμορραγίας για την επιλογή της στρατηγικής αναστροφής της αντιπηξίας που θα συμπληρώσει τα παραπάνω μέτρα. Είναι απαραίτητη η εξοικείωσή μας με τους παράγοντες αυτούς και τον τρόπο αξιοποίησής τους.

4.1. FFP

Το πλάσμα χρησιμοποιείται με μεγάλη συχνότητα για την αντιμετώπιση της αιμορραγικής διάθεσης σε νοσηλεύμενους ασθενείς. Αποτελεί βασικό στοιχείο των πρωτόκολλων μαζικής μετάγγισης, και χρησιμεύει στην αντιμετώπιση της άχυτης ενδαγγειακής πήξης.¹⁷ Εντούτοις, δεν αποτελεί πλέον την πρώτη επιλογή στην αναστροφή αντιπηξίας, έχοντας παραχωρήσει τη θέση του

Πίνακας 4. Αναστροφή αντισταθμιστικών

Μη επείγουσα	Επείγουσα (χωρίς αιμορραγία)	Επείγουσα (με αιμορραγία)
Διακοπή 5–10 ημέρες προ της επέμβασης	Σκεφθείτε μετάγγιση αιμοπεταλίων πριν από επεμβάσεις υψηλού κινδύνου για αιμορραγία	Παρακράτηση δόσης Αντίδοτο Αναζωογόνηση Τρανεξαμικό οξύ, αμινοκαπροϊκό οξύ Μετάγγιση Διερεύνηση αιμορραγίας Μετάγγιση αιμοπεταλίων

Η κλοπιδογρέλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7–10 ώρες. Η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση (150 mg ημερησίως) έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2–4½ ώρες, ενώ σε υπερδοσολογία (>4000 mg), 15–30 ώρες. Κυκλοφορούντα επίπεδα του φαρμάκου ή/και μεταβολίτες μπορούν να αναστείλουν και τα μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια, είναι λοιπόν σημαντικό να γνωρίζουμε την ακριβή τελευταία δόση και τότε αυτή χορηγήθηκε

Πίνακας 5. Αναστροφή δαμπικατράνης

Μη επείγουσα	Επείγουσα
Διακοπή: Αν CrCl > 50 mL/min, διακοπή για 1–2 ημέρες Αν CrCl < 50 mL/min, διακοπή για 3–5 ημέρες	Διακοπή και έλεγχος aPTT: Αν aPTT φυσιολογικό, δεν ενοχοποιείται Αν aPTT παρατεταμένο, σκεφθείτε PCC, aPCC, rFVIIa, αιμοδιαδιήθηση

στα συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCCs). Σημαντικό ρόλο στη στροφή αυτή έχει ο κίνδυνος που ενέχει το πλάσμα για μετάδοση λοιμώξεων, TRALI και για αλλεργικές αντιδράσεις.¹⁸

4.2. PCCs

Τα PCCs είναι διαλύματα που περιέχουν παράγοντες II, VII, IX και X, καθώς και πρωτεΐνες C και S. Η δόση τους είναι εξατομικευμένη, βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς και του INR.^{18,19}

4.3. rFVIIa

Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ενεργοποιεί την εξωγενή οδό πήξης και ενδείκνυται για χρήση σε αιμορροφιλικούς ασθενείς. Η χρήση του σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας, αν και όχι ασυνήθης, δεν είναι τεκμηριωμένη.²⁰

4.4. Τρανεξαμικό οξύ, αμινοκαπροϊκό οξύ

Παράγωγα της Λυσίνης, τα σκευάσματα αυτά δρουν αναστέλλοντα την ινωδόλυση. Η χορήγηση

ση γίνεται με ενδοφλέβια έγχυση. Η χρήση τους σε τραυματίες έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, και έχουν συμπεριληφθεί πλέον στον αλγόριθμο επείγουσας αναστροφής της αντιπηξίας με συνυπάρχουσα αιμορραγία, ανεξαρτήτως αντιπηκτικού παράγοντα.²¹

4.5. Αιμοδιαδιήθηση

Η αιμοκάθαρση έχει προταθεί για τους ασθενείς εκείνους που χρειάζονται επείγουσα αναστολή της δράσης της Δαμπιγκατράνης. Από τους νέους αντιπηκτικούς παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα, μόνο η Δαμπιγκατράνη ενδείκνυται για τον χειρισμό αυτό, καθώς τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας δεσμεύονται σε πρωτεΐνες του πλάσματος.²²

5. Συμπεράσματα

Η ομάδα ασθενών που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική φροντίδα ενώ παίρνουν αντιθρο-

βωτική αγωγή ολοένα αυξάνεται. Νέοι φαρμακευτικοί αντιπηκτικοί παράγοντες μπαίνουν σε καθημερινή χρήση, ενώ λόγω των ιδιομορφιών των ασθενών αυτών, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τον σχηματισμό σαφών και ισχυρών κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά την επείγουσα αντιστροφή της αντιπηξίας. Παράλληλα, ωστόσο, η κατανόηση του φαινομένου σταδιακά βελτιώνεται, και συνεχώς αξιολογούνται και σε πολλές περιπτώσεις υιοθετούνται νέα μέτρα για την αντιμετώπιση ή πρόληψη απειλητικής περιεγχειρητικής αιμορραγίας στους ασθενείς αυτούς.

Είναι σαφές ότι η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση τέτοιων περιπτώσεων είναι έργο ομάδας ειδικών. Απαιτείται εξοικείωση της χειρουργικής ομάδας με ευρεία ποικιλία αιτίων παθολογικής πήκτικότητας, και με τους αντίστοιχους αλγόριθμους προς αντιμετώπισή των, αλλά και έγκαιρη εμπλοκή άλλων ειδικοτήτων, όπου αυτό χρειάζεται.

Βιβλιογραφία

1. Γρουζή Σ.Ι. Θρομβοπροφύλαξη στην Τρίτη ηλικία. *Ιατρική* 2013, 102:11–25
2. Volpi N. Time to recommend heparin and low-molecular-weight heparins in thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2013, 41:2224–2226
3. 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): 44–88
4. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians. *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest* 2012, 141(Suppl 2):e24–43
5. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians. *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest* 2012, 141(Suppl 2):89–119
6. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther* 2014, 39:118–135
7. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K-antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism- a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014, 12:320–328
8. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev* 2014, 28:1–8
9. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013, 159:275–284
10. American Society of Hematology 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults
11. Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines (February 2012)
12. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench-to-bedside review: latest results in hemorrhagic shock. *Crit Care* 2008, 12:218
13. Macleod JB, Winkler AM, McCoy CC et al. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): Prevalence across the injury spectrum. *Injury* 2014, 45:910–915
14. Palmer L, Martin L. Traumatic coagulopathy-Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2014, 24:63–74

15. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth* 2013, 111(Suppl):71–82
 16. Elmer J, Wilcox SR, Raja AS. Massive transfusion in traumatic shock. *J Emerg Med* 2013, 44:829–838
 17. Kutcher ME, Kornblith LZ, Narayan R et al. A paradigm shift in trauma resuscitation: evaluation of evolving massive transfusion practices. *JAMA Surg* 2013, 148:834–840
 18. Woo CH, Patel N, Conell C et al. Rapid warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: A comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg* 2014, 81: 110–115
 19. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014, 111:189–198
 20. Ross B, Miller MA, Ditch K et al. Clinical experience of life-threatening dabigatran-related bleeding at a large, tertiary care, academic medical center: a case series. *J Med Toxicol* 2014 Jan 3 (Epub ahead of print)
 21. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 2013, 111:549–563
 22. Akwaa F, Spyropoulos AC. Treatment of bleeding complications when using oral anticoagulants for prevention of strokes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013, 15:288–298
-

Iatriki 2014, 103(2):117–120

Iatriki 2014, 103(2):117–120

Επιπλοκές καταγμάτων πρώτης πλευράς

A. Καρράς,¹ Μ. Ρόζης,² Μ. Σταματάκος²

¹Δ' Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα, ²Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, Κόρινθος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα κατάγματα της πρώτης πλευράς είναι σπάνια, αλλά όταν επισυμβαίνουν συνήθως είναι επικίνδυνα έως και θανατηφόρα. Η κλινική σημασία τους είναι ανάλογη των καταγμάτων της ενδέκατης και της δωδέκατης πλευράς, αφού είναι δυνατόν να υποσημαίνουν τη βλάβη των υποκειμένων οργάνων. Συγκεκριμένα η πρώτη πλευρά γειτνιάζει με τα υποκλείδια αγγεία, με το βραχιόνιο πλέγμα, με το πνευμονικό παρέγχυμα και οποιαδήποτε κάκωση σε αυτές τις δομές μπορεί να έχει ως επίπτωση αιμορραγία, πνευμοθώρακα, αιμοθώρακα, κινητικές και αισθητικές διαταραχές του άνω άκρου, ακόμη και θάνατο. Η πρώτη πλευρά, λόγω της θέσης της βαθιά μέσα στην περιοχή του τραχήλου, προστατεύεται από ισχυρά μυϊκά στοιχεία, ως εκ τούτου απαιτείται μεγάλη άσκηση βίας για να προκληθεί κάταγμα αυτής. Όταν λοιπόν συμβαίνει αυτό σπάνια επέρχεται το κάταγμα μόνο στην πρώτη πλευρά, και συχνά επεκτείνεται και στις κάτω αυτής πλευρές, γι' αυτό άλλωστε και σε πολυκαταγματικές παρατηρούνται πολλαπλά κατάγματα πλευρών. Μεμονωμένο κάταγμα 1ης πλευράς μπορεί να παρατηρηθεί σε απότομη σύσπαση των μυών που καταφύονται σε αυτήν, σε επαναλαμβανόμενη σύσπαση των μυών, σε αθλητές (ιδίως σε νεαρούς ενήλικες), σε εξεργασίες που διηθούν την κορυφή του πνεύμονα και επεκτείνονται και στα γειτονικά ανατομικά στοιχεία, και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παροδικής οστεοπόρωσης της πρώτης πλευράς. Η διάγνωση της κάκωσης γίνεται αρχικά με την απλή ακτινογραφία και ακολουθεί η αξονική τομογραφία, όπου τίθεται με βεβαιότητα η διάγνωση του κατάγματος της πρώτης πλευράς.

Λέξεις ευρετηρίου Επιπλοκές, πρώτη πλευρά, κάταγμα, μηχανισμός κατάγματος.

Αλληλογραφία: Α. Καρράς, Κόνωνος 106α, 162 31 Βύρωνας, Αττική
e-mail: athanasios.karras@gmail.com

First rib's fracture complications

A. Karras,¹ M. Rozis,² M. Stamatakos²

¹4th Department of Orthopaedics. "KAT" Hospital, Athens, ²Department of Surgery, Hospital of Korinthos, Korinthos, Greece

ABSTRACT An isolated fracture of the first rib is a relative rare incident. The clinical significance is proportional to the fracture of the eleventh and twelfth rib, though it is possible to indicate severe damage to underlying organs. Specifically, the first rib is adjacent to the subclavian vessels, brachial plexus, the pulmonary parenchyma and any injury to these structures can potentially cause bleeding, pneumothorax, hemothorax, motor and sensory disorders of the upper extremity, or even death. Due to its location deep in the grindle, is protected by strong muscle structures. Thus, strong violence is required great to reach the depth where the first rib is located. So, when this happens, rarely occurs as isolated fracture of the first rib and often extends to the following rib, underneath. This is why in polytrauma injuries multiple rib fractures are observed. Isolated fracture of the first rib can be observed, also, in violent muscle contraction of the muscles detached to the rib, in cases of repeated muscle contractions, in athletes (especially in young adults), in infiltrating lesions of the lung apex extended to the adjacent anatomical structures, and in very rare cases of transient osteoporosis of the first rib. The first method to approach the injury is radiography, followed by computed tomography, for definite diagnosis.

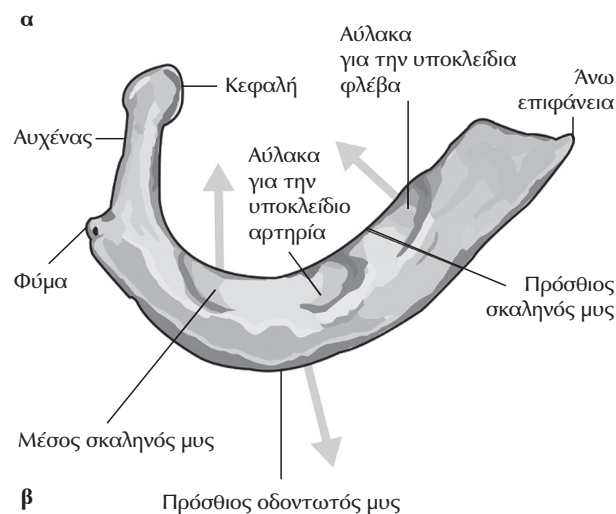
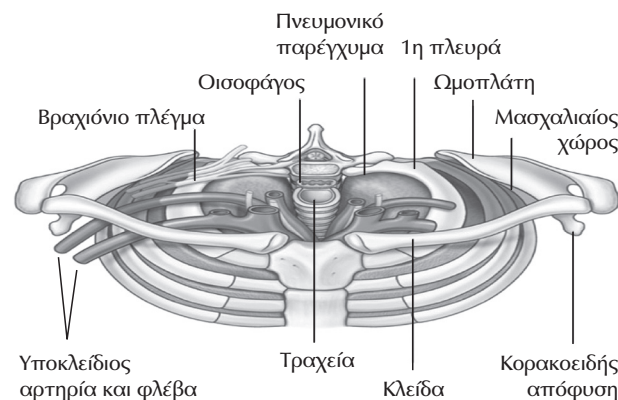
Key words Complications, first rib, fracture, fracture mechanism.

Corresponding author: A. Karras, 106a Kononos street, GR-162 31 Vironas, Greece
e-mail: athanasios.karras@gmail.com

1. Εισαγωγή

Ανατομικά η πρώτη πλευρά είναι μικρότερη, έντονα κυρτή, ευρεία και επίπεδη σε σχέση με τις άλλες. Διαθέτει τις εξής δύο αρθρικές επιφάνειες, πίσω για την άρθρωση με τον 1ο θωρακικό σπόνδυλο και μπροστά με το στέρνο (εικ. 1α, β). Η κλίση της είναι προς τα κάτω και προς τα εμπρός προς το στερνικό άκρο της σχηματίζοντας ένα τόξο 180°.

Η άνω επιφάνεια της πεπλατυσμένης διάφυσης της διασχίζεται λοξά από δύο ρηχές αυλακώσεις, για την υποκλείδια φλέβα μπροστά και την υποκλείδια αρτηρία πίσω, που χωρίζονται από μια μικρή κορυφογραμμή που καταλήγει επί τα εντός, συνήθως σαν μια μικρή αιχμηρή προεξοχή –το σκαληνό φύμα– για την κατάφυση του μέσου σκαληνού μυός. Έμπροσθεν των σκαληνών μυών, η πρώτη πλευρά αποτελεί την κατάφυ-



Εικόνα 1 α,β. Ανατομία πρώτης πλευράς

ση της πρώτης μοίρας του πρόσθιου οδοντωτού μυός, του υποκλείδιου μυός, καθώς και των πλευροκλειδικών συνδέσμων. Οι μεσοπλευρικοί μύες καταφύονται στο κυρτό εξωτερικό όριο της πρώτης πλευράς κατά μήκος του μεγαλύτερου μέρους του μήκους της. Στο οπίσθιο τμήμα της πρώτης πλευράς διέρχεται το βραχιόνιο πλέγμα.

Τα μεμονωμένα κατάγματα της πρώτης πλευράς είναι σπάνια και μπορεί να προκύψουν από μείζονα τραυματισμό, έντονη μυϊκή σύσπαση ή κόπωση, και πρέπει να διακριθούν από τα κατάγματα των πρώτων πλευρών τα οποία είναι συνήθως απόρροια τραύματος που συμβαίνει στον ανώτερο κορμό. Αντίθετα στους πολυσυστηματικούς τραυματισμούς τα μεμονωμένα κατάγματα της πρώτης πλευράς δεν είναι τόσο συχνά.¹

Γενικά τα κατάγματα της πρώτης πλευράς δεν είναι τόσο συχνά γιατί η πρώτη πλευρά βρίσκεται βαθιά στην ωμική ζώνη και προστατεύεται από τα οστά και τους μυς της περιοχής.¹ Όταν όμως συμβαίνουν, υποδεικνύουν την άσκηση μεγάλου βαθμού βίας στη γειτονική περιοχή, και ως εκ τούτου επιβάλλεται η διερεύνηση των πιθανών αγγειακών, νευρολογικών και πνευμονικών βλαβών.

Η διάγνωση τίθεται μέσω ακτινολογικού έλεγχου ή και αξονικής τομογραφίας. Η αγγειογραφία δικαιολογείται μόνον όταν πληρούνται σταθμισμένα κριτήρια. Η θεραπεία του κατάγματος συνίσταται σε ανάπαυση και επαρκή αναλγησία. Πρόωρες και όψιμες επιπλοκές είναι δυνατόν να συμβούν, γι' αυτό και ο θεράπων πρέπει να έχει μεγάλο βαθμό υποψίας.

2. Αίτια-μηχανισμοί κάκωσης

Η συχνότητα των καταγμάτων της πρώτης πλευράς ανέρχεται περίπου στο 3%.²

Τα πιο συνήθη αίτια κατάγματος πρώτης πλευράς είναι τα τροχαία ατυχήματα, τα κατάγματα από άμεση πλήξη, και τα αποσπαστικά κατάγματα συνεπεία έντονης σύσπασης των μυών που καταφύονται στην πρώτη πλευρά.

Ο μηχανισμός του κατάγματος συνίσταται σε απότομη πρόσθια μετακίνηση της κεφαλής και του αυχένια. Στα αυτοκινητικά ατυχήματα η κίνη-

ση του κορμού σταματά βίαια και απότομα πάνω στη ζώνη ασφαλείας, στο τιμόνι, στο παρμπρίζ, στο καντράν ή στη μπροστινή θέση. Μεμονωμένη κάκωση κεφαλής με κάταγμα πρώτης πλευράς μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα ακραίας υπερέκτασης του αυχένα σε συνδυασμό με βίαια σύσπαση του μέσου σκαληνού μυός και του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, που καταφύονται στην πρώτη πλευρά. Ο συνδυασμός των δυνάμεων δημιουργεί τάση στην πρώτη πλευρά με αποτέλεσμα κάταγμα αυτής, ακριβώς πίσω από τον μέσο σκαληνό μυ, δεδομένου ότι το οστό έχει δύο σταθερά σημεία σύνδεσης, μπροστά με τη λαβή του στέρνου και πίσω με την εγκάρσια απόφυση του Θ₁ σπονδύλου.

3. Συμπτώματα

Η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων: άλγος, τοπικό οίδημα, εκχύμωση, αιμωδίες, παράλυση άνω άκρου (αναλόγως της βλάβης στο βραχιόνιο πλέγμα), ψυχρότητα (ανάλογα την αγγειακή βλάβη), υποξαιμία, ταχύπνοια, δυσχέρεια αναπνοής και ψηλαφητό εμφύσημα.

Εκτός από τον συνήθη ακτινολογικό έλεγχο, η διενέργεια αξονικής τομογραφίας μπορεί να θέσει τη διάγνωση του κατάγματος. Επί υποψίας αγγειακής βλάβης συστήνεται η διενέργεια αγγειογραφίας. Τα συνήθη σημεία που αυξάνουν τον βαθμό υποψίας αγγειακής βλάβης και απαιτούν τη διενέργεια αγγειογραφίας είναι τα ακόλουθα: διεύρυνση μεσοθωρακίου στην ακτινογραφία θώρακος, μη ψηλαφητός σφυγμός στο άνω άκρο, οπίσθια παρεκτόπιση του κατάγματος, κάταγμα έμπροσθεν της υποκλείδιας αύλακας, βλάβη στο βραχιόνιο πλέγμα, επεκτεινόμενο αιμάτωμα.²

Η βαρύτητα των κακώσεων που προκύπτουν από το κάταγμα της πρώτης πλευράς μπορούν να ποικίλουν από απλό περιορισμένο τοπικό αιμάτωμα έως και θάνατο. Συγκεκριμένα μπορούν να προκύψουν οι ακόλουθες πολυσυστηματικές επιπλοκές:

- *Νευρολογικές*: βλάβη βραχιονίου πλέγματος
- *Θωρακικές*: αιμοθώρακας, πνευμοθώρακας, θλάση πνευμόνων, υποξαιμία

– *Αγγειακές*: ρήξη υποκλείδιου αρτηρίας, ρήξη αορτής, ψευδοανεύρυσμα υποκλείδιου, σύνδρομο θωρακικής εξόδου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις διάφορες ανατομικές παραλλαγές της έκφυσης της υποκλείδιου αρτηρίας, οι οποίες μπορεί να παίξουν καθοριστικό ρόλο στην έκβαση των επιπλοκών του κατάγματος της πρώτης πλευράς. Δεξιά, η υποκλείδια αρτηρία εκφύεται από τη βραχιονοκεφαλική ή ανώνυμη αρτηρία, ενώ αριστερά κατευθείαν από το αορτικό τόξο

– *Ιατρογενείς*: μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων (το κάταγμα πρώτης πλευράς είναι σύνηθες κατά τη στερνοτομή και συχνά διαλάθει.³

Οι επιπλοκές επίσης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε άλλες δύο μεγάλες κατηγορίες.

Άμεσες επιπλοκές: οι άμεσες επιπλοκές είναι απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς και χρήζουν άμεσης και έγκαιρης αντιμετώπισης. Η ρήξη των υποκλείδιων αγγείων της υποκλείδιας αρτηρίας και φλέβας προκαλεί μεγάλη αιμορραγία, αποτελεί μείζον γεγονός και χρήζει άμεσης αγγειοχειρουργικής αποκατάστασης. Ο πνευμοθώρακας και ο αιμοθώρακας είναι από τις σοβαρότερες άμεσες επιπλοκές των καταγμάτων της πρώτης πλευράς, και γι' αυτό χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης. Αυτή περιλαμβάνει την άμεση τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα για την έκπτυξη του πνευμονικού παρεγχύματος, καθώς και για την παροχέτευση του αιματώματος που δημιουργείται. Η κάκωση των στελεχών του βραχιονίου πλέγματος, που συνοδεύεται από νευρολογική σημειολογία (πάρεση, υπαισθησίες, αιμωδίες, μειωμένη μυϊκή ισχύς) μπορεί να προκαλέσει μόνιμες βλάβες αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα. Επείγει λοιπόν η διερεύνηση και αποκατάσταση της ακεραιότητας του βραχιονίου πλέγματος με συρραφή των νεύρων, αν πρόκειται για διατομή αυτών.

Απώτερες επιπλοκές: οι απώτερες επιπλοκές είναι αποτέλεσμα αγγειακών κακώσεων οι οποίες δεν έχουν δείξει εμφανή συμπτώματα (ανεύρυσμα υποκλείδιου αρτηρίας), ή κακής αποκατάστασης της οστικής μάζας (ψευδάρθρωση – πλημμελής πύρωση 1ης πλευράς)

4. Θεραπεία

Η θεραπεία των καταγμάτων της πρώτης πλευράς διακρίνεται σε συντηρητική και χειρουργική. Η συντηρητική θεραπεία αφορά αυτή καθαυτή τη θεραπεία του κατάγματος. Είναι απλή και συνίσταται σε ανάπαυση, επαρκή αναλγησία και μυοχάλαση, χορήγηση οξυγόνου και, σπάνια, τοποθέτηση ειδικού νάρθηκα και ακινητοποίηση του σύστοιχου άνω άκρου.

Η χειρουργική θεραπεία είναι απαραίτητη όταν υπάρχει μεγάλη παρεκτόπιση των καταγματικών ακρών της πλευράς τα οποία προκαλούν συμπτώματα αγγειακής, πνευμονικής, ή νευρολογικής αιτιολογίας.

Η θεραπεία των επιπλοκών είναι εξειδικευμένη και πρέπει να γίνεται από τους ιατρούς ανάλογης ειδικότητας.

Νευρολογικές βλάβες: στις βλάβες του βραχιονίου πλέγματος συνιστώνται η οστεοσύνθεση του κατάγματος, ο καθαρισμός της περιοχής από τυχόν αιματώματα, και οστικά τεμάχια και επανασυρραφή των νεύρων αν έχει επέλθει διατομή αυτών.

Αγγειακές βλάβες: εάν παρά την οστεοσύνθεση του κατάγματος δεν έχει αποκατασταθεί η κυκλοφορία στο άνω άκρο ή αν έχει δημιουργηθεί ανεύρυσμα ή ψευδοανεύρυσμα επιβάλλεται

η αγγειοχειρουργική αντιμετώπιση με αποκατάσταση της αγγειακής κυκλοφορίας του άνω άκρου. Αυτό μπορεί να γίνει με την αποκατάσταση της ρήξης με τη διενέργεια συρραφής του αγγείου με χρήση μοσχευμάτων (φλεβικών ή αλλομοσχευμάτων).^{4,5}

Πνευμονικές βλάβες: προκειμένου για αιμοπνευμοθώρακα, αναλόγως του μεγέθους τους διενεργείται αποσυμπίεση με τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα και παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς καθώς και υποστήριξη με χορήγηση οξυγόνου και *in* αντιμικροβιακών.^{4,5}

5. Συμπεράσματα

Τα μεμονωμένα κατάγματα της πρώτης πλευράς είναι σπάνια, αλλά όταν συμβαίνουν υποσημαίνουν την άσκηση-εκτόνωση μεγάλου βαθμού βίας στην περιοχή και πρέπει να εγείρουν την υποψία του θεράποντος ιατρού για τις επιπλοκές του κατάγματος της πρώτης πλευράς. Έτσι σε κάθε μεμονωμένο κάταγμα 1ης πλευράς συνιστάται η αυξημένη παρακολούθηση του ασθενούς, με συνεχή αεροδυναμικό, πνευμονολογικό έλεγχο, καθώς και συχνή επανάληψη της κλινικής εξέτασής του, καθώς οποιαδήποτε αλλαγή αυτής πρέπει να εγείρει την υποψία των προαναφερθέντων πιθανών επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

1. Lorentzen JE, Movin M. Fracture of the first rib. *Acta Orthop Scand* 1976, 47:632–634
2. Gupta A, Jamshidi M, Rubin JR. Traumatic first rib fracture: is angiography necessary? A review of 730 cases. *Cardiovasc Surg* 1997, 5:48–53
3. Dheeraj A, Yatin M. Fracture of first rib after sternotomy. *Indian J Anaesth* 2011, 55:212–213
4. Livoni JP, Barcia TC. Fracture of the first and second rib: incidence of vascular injury relative to type of fracture. *Radiology* 1982, 145:31–33
5. Khosla A, Ocel J, Rad AE et al. Correlating first- and second-rib fractures noted on spine computed tomography with major vessel injury. *Emerg Radiol* 2010, 17:461–464

Επιπλοκές της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης Αντιμετώπιση με φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας

Ε. Βράκα,¹ Π. Γαλάνης²

¹Εργαστήριο Ακτινολογίας, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο,
²Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών
Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η τοποθέτηση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα αποτελεί μια εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Οι μόνες κοινώς αποδεκτές ενδείξεις χρήσης των φίλτρων είναι η αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και η αποτυχία αυτής. Μέχρι σήμερα έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές διάφορα μόνιμα φίλτρα, όπως το ασάλινο ανοξείδωτο φίλτρο του Greenfield, το φίλτρο του Greenfield από τιτάνιο, το φίλτρο “Vena Tech”, το φίλτρο “Bird’s nest” το φίλτρο “Simon nitinol” κ.ά. Μεταγενέστερα, δημιουργήθηκαν και φίλτρα μικρής διάρκειας (προσωρινά). Ωστόσο, τόσο τα μόνιμα φίλτρα, όσο και τα προσωρινά παρουσιάζουν μια σειρά επιπλοκών, οι οποίες υπαγορεύουν την προσεκτική χρήση τους στην κλινική πράξη. Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι η πνευμονική εμβολή παρά την ύπαρξη του φίλτρου, οι επιπλοκές που μπορεί να συμβούν κατά την εισαγωγή του, η θρόμβωση τόσο στο σημείο εισόδου, όσο και στην κάτω κοίλη φλέβα, μέχρι και απόφραξη ή διάτρηση αυτής, καθώς και η μετανάστευση, η κάμψη και η θραύση του φίλτρου μετά από τη λανθασμένη τοποθέτησή του.

Λέξεις ευρετηρίου Αντιπηκτική αγωγή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, προσωρινά φίλτρα, φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας.

Αλληλογραφία: Π. Γαλάνης, Μικράς Ασίας 67, 115 27 Αθήνα
e-mail: pgalan@nurs.uoa.gr

Deep venous thrombosis complications Confrontation with inferior vena cava filters

I. Vraka,¹ P. Galanis²

¹Diagnostic Radiology Lab, “Aretaieio” Hospital, Athens,
²Center for Health Services Management and Evaluation,
Department of Nursing, University of Athens, Athens,
Greece

ABSTRACT Inferior vena cava filters constitute an alternative or an additional therapeutic intervention for the prevention of deep venous thrombosis complications. The contraindication of anticoagulation therapy and its failure are the only commonly accepted indications for their placement. Until now, many filters have been tested in clinical trials such as Greenfield’s filter from steel, Greenfield’s filter from titanium, “Vena Tech” filter, “Bird’s nest” filter, “Simon nitinol” filter and others. These filters are permanent. Subsequently, some retrievable filters have been created. However, the use of permanent or retrievable filters may be followed by complications that dictate their careful use in clinical practice. Most frequent complications are pulmonary embolism even after the filter’s placement, complications during its placement, thrombosis in the point of puncture or at the inferior vena cava, as well as obstruction and perforation of it, as a result of wrong filter’s placement.

Key words Anticoagulation therapy, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, retrievable filters, inferior vena cava filters.

Corresponding author: P. Galanis, 67 Mikras Asias street,
GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pgalan@nurs.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής εμβολής σε άτομα που πάσχουν από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦ) αποτελεί ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα που απασχολεί ιδιαίτερα τη σύγχρονη Ιατρική. Ούσα μια πολύ σοβαρή επιπλοκή της ΕΒΦ, απειλεί τη ζωή ασθενών, οι οποίοι συχνά είναι βαρέως πάσχοντες. Αναλυτικότερα, η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελεί την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου, μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τις νεοπλασίες.¹ Σήμερα εκτιμάται ότι εμφανίζονται 170.000 νέες περιπτώσεις και 90.000 υποτροπές της ΠΕ σε χρονικό διάστημα ενός έτους στις ΗΠΑ. Συνυπολογίζοντας τις αδιάγνωστες περιπτώσεις, ο αριθμός των πνευμονικών εμβολών ίσως να υπερβαίνει τις 600.000 τον χρόνο.² Υπολογίζεται, εξάλλου, πως η ΠΕ ευθύνεται για 100.000 περίπου θανάτους τον χρόνο στις ΗΠΑ. Η συχνότητα της ΕΒΦ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς εξαρτάται από τη βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης (μέγεθος τομής, όγκος αφαιρεθέντος ιστού, πολύπλοκοι χειρισμοί, διάρκεια) και το είδος της επέμβασης.³ Η πιθανότητα ΕΒΦ μετεγχειρητικά αυξάνεται όταν συνυπάρχουν δύο ή περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: μεγάλη ηλικία, εκτεταμένο τραύμα, παχυσαρκία, καρκίνος, ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, κίρσοι των κάτω άκρων και λοίμωξη στη μετεγχειρητική περίοδο.^{4,5} Η συχνότητα της μετεγχειρητικής ΠΕ ενδέχεται να είναι πολύ μεγαλύτερη από την αναφερόμενη σε διάφορες μελέτες, καθώς η πλειονότητα των εμβολών παραμένει κλινικώς σιωπηλή.⁶ Πρέπει να σημειωθεί, εξάλλου, ότι η ΠΕ παραμένει η κύρια αιτία μετεγχειρητικού θανάτου.^{6,7} Τα παραπάνω καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για πρόληψη, πρώιμη διάγνωση και κυρίως έγκαιρη θεραπεία, τόσο της ΕΒΦ όσο και της ΠΕ.

Από κλινικής άποψης, η ΕΒΦ και η ΠΕ είναι προβλήματα ταυτόσημα. Είναι γνωστό πως η ΕΒΦ, κυρίως των κάτω άκρων, ευθύνεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων για τη δημιουργία θρόμβων, οι οποίοι μεταφέρονται μέσω της φλεβικής οδού στην κάτω κοίλη φλέβα, τον δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία της καρδιάς και από εκεί στην πνευμονική αρτηρία. Καθώς όμως, ούτε η ΠΕ, αλλά ούτε και η ΕΒΦ δίνουν θορυβώδη

κλινικά συμπτώματα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται στον κίνδυνο αυτόν είναι πολύ δύσκολη στην κλινική πράξη.⁸⁻¹⁰

Η κλινική διάγνωση της ΕΒΦ των κάτω άκρων είναι ανεπαρκής, καθώς: (α) τα κλινικά της σημεία (οίδημα, ευαισθησία και άλγος γαστροκνημίας, σημείο Homan, αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας) δεν είναι ειδικά και (β) πολλοί δυνητικά επικίνδυνοι θρόμβοι είναι μη αποφρακτικοί, δεν συνοδεύονται από φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος ή των περιαγγειακών ιστών και έχουν λίγες ή καθόλου κλινικές εκδηλώσεις.¹¹ Επομένως, η αντιμετώπιση της ΕΒΦ βασισμένη σε κλινική διάγνωση δεν είναι σήμερα αποδεκτή, τουλάχιστον για νοσοκομειακούς ασθενείς. Οι απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη διάγνωση της ΕΒΦ είναι το TRIPLEX φλεβών των κάτω άκρων και επί αμφιβολιών η ανιούσα φλεβογραφία, ενώ της ΠΕ είναι η αγγειογραφία σε πολυτομικό αξονικό τομογράφο (CT-αγγειογραφία) (εξέταση εκλογής), το σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης των πνευμόνων σε περιπτώσεις που η αξονική τομογραφία έχει αμφίβολα αποτελέσματα, ενώ η εκλεκτική αγγειογραφία των πνευμόνων έχει πλέον εγκαταλειφτεί, μολονότι μέχρι πριν από λίγα χρόνια θεωρείτο η εξέταση αναφοράς.¹²⁻¹⁴

Η θεραπεία της ΠΕ περιλαμβάνει τη φαρμακευτική θρομβόλυση και τις διάφορες επεμβατικές ή χειρουργικές μεθόδους μηχανικής αφαίρεσης των θρόμβων.¹⁵⁻²⁰ Σκοπός της χορήγησης των αντιπηκτικών είναι ο περιορισμός της επέκτασης της φλεβοθρόμβωσης στην οξεία φάση, η πρόληψη της ΠΕ, ο περιορισμός του μεταθρομβωτικού συνδρόμου και η πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦ και των απώτερων αποτελεσμάτων της ΠΕ. Οι ασθενείς με ΕΒΦ (κεντρική ή περιφερική) πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία. Δεν υποβάλλονται σε θεραπεία οι επιπολής θρομβοφλεβίτιδες, γιατί δεν προκαλούν ΠΕ. Εξαίρεση αποτελεί η θρόμβωση της μείζονος σαφηνούς φλέβας, όταν εντοπίζεται στο άνω 1/3 του μηρού, οπότε υπάρχει κίνδυνος επέκτασης του θρόμβου στη μηριαία φλέβα. Σε βαριά φλεβοθρόμβωση, συστήνεται να συνεχίζεται η αντιπηκτική αγωγή για 3-6 μήνες. Σε περιπτώσεις ΠΕ, η αντιπηκτι-

κή αγωγή πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες και καλύτερα έναν χρόνο. Όταν ο ασθενής παρουσιάσει δεύτερο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης, η αγωγή πρέπει να διαρκεί έναν χρόνο, ενώ όταν εμφανιστεί τρίτο επεισόδιο, πρέπει να λαμβάνεται θεραπεία εφόρου ζωής.

Η επίπτωση της ΠΕ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηπαρίνη για ΕΒΦ ποικίλει στις διάφορες μελέτες. Χαρακτηριστικά, κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση 11 μελετών που περιελάμβαναν 1005 ασθενείς με ΕΒΦ, αναφέρθηκαν 39 περιπτώσεις συμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΠΕ, από τις οποίες οι 24 επιβεβαιώθηκαν με αγγειογραφία πνευμόνων.²¹⁻²³ Η θεραπεία με ηπαρίνη ήταν αποτελεσματική στο 95% των ασθενών. Την τελευταία διετία, η ευρεία χρήση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών (π.χ. rivaroxaban) έχει απλοποιήσει περαιτέρω τη θεραπευτική αυτή παρέμβαση, καθώς καθιστά δυνατή την αποφυγή της παρακέντησης για τη χορήγηση του φαρμάκου και την καλύτερη ρύθμιση της δοσολογίας, λόγω της πιο εύκολης εργαστηριακής παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η νέα αυτή γενεά φαρμάκων είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά από βαριά ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση.²⁴

Η εμφάνιση αιμορραγίας από διάφορα συστήματα του οργανισμού αποτελεί επιπλοκή, και ενίοτε σοβαρή, της αντιπηκτικής αγωγής. Ως σοβαρή αιμορραγία ορίζεται η ενδοκρανιακή ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, η οποία απαιτεί μετάγγιση αίματος ή μειώνει την αιμοσφαιρίνη κατά 2 g/dL. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίζεται στο 3% των ασθενών κατά τη διάρκεια θεραπείας με ηπαρίνη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη ριβαροξαμπάνη είναι περίπου 1,1%. Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας αναφέρονται η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα, η ηλικία άνω των 65 ετών, η παράλληλη χορήγηση ασπιρίνης, η νεφρική ή η ηπατική ανεπάρκεια, το ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Μολονότι οι καταστάσεις αυτές αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής, δεν θεωρούνται ως απόλυτες αντενδείξεις. Οι περισσότεροι ιατροί, ωστό-

σο, είναι απρόθυμοι να χορηγήσουν αντιπηκτικά σε αρχόμενο ή πρόσφατο τραυματισμό ή αιμορραγία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, σε σημαντική θρομβοκυτταροπενία (<50.000 αιμοπετάλια/μL) ή σε μεταστατική νόσο του εγκεφάλου. Στις περιπτώσεις αυτές, τίθεται το ερώτημα της τοποθέτησης φίλτρων που αποτελεί και το θέμα της παρούσας ανασκόπησης.²⁵⁻²⁷

2. Ιστορική αναδρομή

Η ιδέα της τοποθέτησης ενός «φραγμού ανάμεσα στον θρόμβο και τη μεγαλύτερη μοίρα του φλεβικού συστήματος», έτσι ώστε να εμποδιστεί η μετανάστευση του φλεβικού θρόμβου προς την πνευμονική κυκλοφορία, προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Trousseau το 1968. Στην πραγματικότητα, η περίδεση της κάτω κοίλης φλέβας ήταν η μόνη «θεραπεία» για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ΕΒΦ τουλάχιστον μέχρι να αποδειχθεί, το 1960, η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής. Η αυξημένη θνητότητα, ωστόσο, σε ασθενείς με περίδεση της κάτω κοίλης φλέβας οδήγησε στην ανάπτυξη νέων και ασφαλέστερων πρακτικών, όπως η πτύχωση, οι «συνδετήρες» (clips) και τελικά οι «ομπρέλες» (umbrellas) και τα φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας (inferior vena cava filters).

Παρά το ότι μεγάλος αριθμός μελετών μαρτυρά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής θεραπείας στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, η βιβλιογραφία είναι σχετικά πτωχή για τις μεθόδους παρέμβασης στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η χειρουργική περίδεση της κάτω κοίλης φλέβας συνοδεύτηκε με μεγάλο ποσοστό επιπλοκών (σχεδόν 65%) και θνητότητας, ώστε σήμερα να έχει πλήρως εγκαταλειφθεί. Η σηπτική φλεβική θρόμβωση ήταν η μοναδική εναπομείνασα ένδειξη για περίδεση της κάτω κοίλης φλέβας. Η αποτελεσματικότητα όμως των αντιβιοτικών και των αντιπηκτικών σε αντίθεση με την αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα της περιδέσεως για την πρόληψη της εξάπλωσης της μόλυνσης, περιόρισε σημαντικά την περίδεση της κάτω κοίλης φλέβας ακόμη και στην περίπτωση της σηπτικής φλεβικής θρόμβωσης. Τα αποτελέσματα μιας με-

λέτης σε πειραματόζωα συνηγορούν υπέρ των παραπάνω.²⁶ Οι επιπλοκές που προκαλούνταν από την περιίδεση της κάτω κοίλης φλέβας (π.χ. το οίδημα των κάτω άκρων, η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας κ.ά.) οδήγησαν στην ιδέα της τοποθέτησης περιφλεβικών «συνδετήρων», ώστε να καταστεί δυνατή η συνεχής φλεβική ροή.²⁷ Οι «συνδετήρες» αυτοί αποτέλεσαν μια πρόοδο, αλλά η τοποθέτησή τους απαιτούσε και πάλι γενική ή επισκληρίδιο αναισθησία και λαπαροτομία, οι οποίες συνοδεύονταν από το σύνολο των επιπλοκών τής κάθε διαδικασίας χωριστά. Εκτός από τις επιπλοκές κατά την εγχείρηση, ο αναφερόμενος ρυθμός μακροχρόνιας βατότητας των φλεβικών «συνδετήρων» είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των φίλτρων. Επιπλέον, οι «συνδετήρες» αποτελούν ένα εμπόδιο στη φλεβική κυκλοφορία, το οποίο είναι συνήθως καλά ανεκτό κατά την ανάπαυση, αλλά προκαλεί προβλήματα, λόγω αιμοδυναμικής ανεπάρκειας, ακόμη και κατά τη συνήθη βάδιση. Έτσι, εκτός από ειδικές περιπτώσεις (όπως όταν μια λαπαροτομία ενδείκνυται για άλλους λόγους), οι φλεβικοί «συνδετήρες» δεν χρησιμοποιούνται πλέον.²⁸

Η πρώτη φλεβική «ομπρέλα» ήταν διαθέσιμη το 1969 και το φίλτρο του Greenfield, το αδιαφιλονίκητο σημείο αναφοράς στον τομέα του, ήταν έτοιμο προς χρήση το 1973. Έκτοτε, περισσότερα από 200.000 φίλτρα διαφόρων μοντέλων έχουν χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως. Το βασικό πλεονέκτημα των φίλτρων έναντι των φλεβικών «συνδετήρων» είναι η δυνατότητα τοποθέτησής τους διαμέσου της μηριαίας ή της σφαγίτιδας φλέβας, χρησιμοποιώντας μόνο τοπική αναισθησία και ακτινοσκοπικό έλεγχο.²⁸ Ειδικότερα, το φίλτρο του Greenfield χαρακτηρίζεται από το κωνικό του σχήμα, το οποίο το καθιστά ικανό να παγιδεύσει τον θρόμβο ανάμεσα στα σκέλη του, ενώ παράλληλα επιτρέπει αξιοσημείωτα μεγάλη ροή αίματος διαμέσου της κάτω κοίλης φλέβας. Η χρήση του φίλτρου αυτού ελάττωσε τον κίνδυνο ΠΕ στο 2–5% και εξασφάλισε επαρκή βατότητα σε πολύ μεγάλο ποσοστό (95%).²⁷

Η επόμενη βελτίωση στον σχεδιασμό των φίλτρων ήταν η μείωση της διαμέτρου των καθετήρων εισαγωγής (introducers), έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η, πιο εύκολη και συνοδευόμενη

από λιγότερες επιπλοκές, διαδερμική πρόσβαση. Άλλωστε, εκτός από τη μείωση του κινδύνου θρομβώσεως στο σημείο εισόδου, η μείωση της διαμέτρου των καθετήρων εισαγωγής έκανε προσιτή την τοποθέτηση των φίλτρων σε κάθε ιατρό με εμπειρία στον αγγειακό καθετηριασμό (ακτινολόγους, εντατικολόγους, καρδιολόγους κ.ά.) και όχι μόνο στους αγγειοχειρουργούς. Με τον τρόπο αυτόν η τοποθέτηση των φίλτρων εξελίχθηκε προοδευτικά σε μια διαδικασία υποδόριας προσπέλασης από επεμβατικούς ακτινολόγους, μακριά από το χειρουργικό τραπέζι.^{29–31}

Η ευκολία αυτή στην τοποθέτηση των φίλτρων εξηγεί εν μέρει τη φαινομενική αύξηση των ενδείξεων που παρατηρήθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '80 και τις αρχές της δεκαετίας του '90, ενώ ερμηνεύει και την ανομοιογένεια που υπάρχει μεταξύ των διαφόρων χωρών ως προς τη συχνότητα χρήσης των φίλτρων. Η συχνότητα τοποθέτησης φίλτρων, το 1994, στη Σουηδία ήταν 3 φίλτρα σε ένα εκατομμύριο κατοίκων τον χρόνο, ενώ η αντίστοιχη συχνότητα στις ΗΠΑ ήταν περίπου 50 φορές υψηλότερη (140 φίλτρα στο εκατομμύριο).^{28,32}

3. Ενδείξεις τοποθέτησης φίλτρων

Οι ενδείξεις τοποθέτησης των φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα διακρίνονται στις κοινώς αποδεκτές και τις αμφισβητούμενες.

3.1. Κοινώς αποδεκτές ενδείξεις

3.1.1. Αντενδείξεις για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Σε ασθενείς με αποδεδειγμένη θρομβοεμβολική νόσο, είναι η πιο συχνή και συγχρόνως η πιο δικαιολογημένη ένδειξη για την τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.² Οι απόλυτες αντενδείξεις της αντιπηκτικής αγωγής είναι:^{27,28}

- Οξεία εσωτερική αιμορραγία
- Ιστορικό πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή πρόσφατης υπαραχνοειδούς αιμορραγίας
- Πρόσφατη νευροχειρουργική επέμβαση
- Ανάγκη μείζονος χειρουργικής επέμβασης
- Έντονη θρομβοκυτταροπενία (<50.000 αιμοπετάλια/μL)

- Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, εξαιτίας της λήψης αντιπηκτικής αγωγής
- Θρομβοεμβολική νόσος σε εγκύους τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης.

Οι πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς όγκοι του εγκεφάλου για ορισμένους συνιστούν απόλυτες αντενδείξεις για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ενώ για ορισμένους άλλους όχι.^{27,28}

Θεωρητικά, η απουσία διαπιστωμένου φλεβικού θρόμβου στο δίκτυο που εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα θα μπορούσε να αποτελεί μια αντένδειξη για την εισαγωγή φίλτρου. Στην πράξη, ωστόσο, η φλεβογραφία των κάτω άκρων καταδεικνύει ότι: (α) περισσότερο από το 80% των ασθενών με ΠΕ έχει υπολειμματική ΕΒΦ, η οποία είναι συνήθως ασυμπτωματική, (β) ένα φυσιολογικό TRIPLEX υπερηχογράφημα δεν αποκλείει την ύπαρξη ασυμπτωματικής περιφερικής ή κεντρικής ΕΒΦ και (γ) οι φλέβες της πυέλου, όπως και άλλες, δεν μπορούν να φανούν καθαρά ακόμη και με τη φλεβογραφία.

Όταν η θρόμβωση είναι περιορισμένη στις περιφερικές (κνημιαίες) φλέβες και ειδικότερα, όταν η αντένδειξη για τα αντιπηκτικά είναι προσωρινή, υπάρχει η δυνατότητα να μην τοποθετηθεί φίλτρο, μέχρι η αντένδειξη να πάψει να ισχύει, εφόσον η έλλειψη άμεσης επέκτασης είναι σίγουρη (για παράδειγμα μετά από συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο).²⁸

3.1.2. Αποτυχία της αντιπηκτικής αγωγής. Η αποτυχία της αντιπηκτικής αγωγής, που μπορεί να οδηγήσει σε ΠΕ ή/και σε επέκταση του θρόμβου, είναι σπάνια. Η αντιμετώπιση της ΕΒΦ με αντιπηκτικά εμποδίζει τη μετανάστευση του θρόμβου στο 95% των περιπτώσεων. Η διάγνωση της ΠΕ κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής είναι δύσκολη και είναι απαραίτητο να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Μελέτες έχουν δείξει ότι μόλις το 1/3 των ασθενών που είχε συμπτώματα ΠΕ κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντιπηκτικά, είχε στην πραγματικότητα ένα καινούργιο επεισόδιο τεκμηριωμένο.³³ Στις τεκμηριωμένες, μη θανατηφόρες περιπτώσεις ΠΕ παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή, η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα φαίνεται να έχει λογική βάση.

Η επέκταση του θρόμβου παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, φαίνεται πως συμβαίνει στο 5% περίπου των ασθενών. Στην πραγματικότητα, η κλινική συσχέτιση μεταξύ της διαπίστωσης της επέκτασης του θρόμβου με φλεβογραφία και της αύξησης του κινδύνου για ΠΕ, φαίνεται πως δεν είναι σαφής. Εντούτοις, προτείνεται να εκτιμάται η δυνατότητα εισαγωγής φίλτρου μόνο όταν η επέκταση του θρόμβου ακολουθείται από νέα συμπτώματα και επιβεβαιώνεται από την αντικειμενική εξέταση.^{28,34,35}

3.2. Αμφισβητούμενες ενδείξεις

3.2.1. Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Μόνο το 5% των ασθενών με ΕΒΦ εμφανίζει νέο επεισόδιο ΠΕ κατά τη διάρκεια της λήψης της κατάλληλης αντιπηκτικής αγωγής. Η ακριβής εύρεση, ωστόσο, των ασθενών αυτών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και στο οποίο η ΠΕ θα συμβεί παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, παραμένει σημαντικό πρόβλημα, εφόσον ένα μεγάλο ποσοστό της υποτροπιάζουσας αυτής ΠΕ μπορεί να είναι θανατηφόρο.³⁶

Αναφορικά με τους θρόμβους που αιωρούνται ελεύθεροι και διαγιγνώσκονται στη φλεβογραφία ή το υπερηχογράφημα, πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ο κίνδυνος μετανάστευσης των θρόμβων κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι μεγαλύτερος από αυτόν των αποφρακτικών θρόμβων, οπότε ένας ελεύθερος θρόμβος δεν συνιστά απαραίτητα ένδειξη για την τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.²⁸

3.2.2. Πρόληψη της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ορισμένοι προτείνουν την εισαγωγή φίλτρου για την πρωτογενή πρόληψη της ΠΕ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με μείζον τραύμα ή ασθενείς που έχουν υποστεί αντικατάσταση της άρθρωσης του γόνατος ή του ισχίου, για τους οποίους ο κίνδυνος της ΕΒΦ είναι γύρω στο 50% και στους οποίους δεν έχουν εφαρμοστεί προληπτικά μέτρα. Ωστόσο, ακόμη και αν τα φίλτρα εμποδίζουν όντως την εμφάνιση της ΠΕ στους ασθενείς αυτούς, σίγουρα δεν εμποδίζουν την αιτία τους, την ΕΒΦ, που είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της νόσου και για την οποία ενδείκνυται η θεραπεία με αντιπηκτικά.

3.2.3. *Εκλεκτική θεραπευτική αγωγή της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στους ηλικιωμένους.* Ορισμένοι προτείνουν την τοποθέτηση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα ως εκλεκτική προληπτική παρέμβαση στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΕΒΦ, βασισμένοι σε μια (αμφισβητούμενη) αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας από τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής με την αύξηση της ηλικίας. Επειδή η εισαγωγή φίλτρου είναι μια ατελής προληπτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της ΕΒΦ και ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά τη λήψη αντιπηκτικών ελαχιστοποιείται με απλή παρακολούθηση, ακόμη και στους ηλικιωμένους, η ένδειξη αυτή δεν φαίνεται να είναι δικαιολογημένη.²⁸

3.2.4. *Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.* Πρόκειται για μια ιδιαίτερα ευπαθή ομάδα ασθενών, στους οποίους η παραμικρή επιπλοκή μπορεί να αποβεί μοιραία. Έτσι, γίνεται λόγος για τη χρήση φίλτρων και στην περίπτωση αυτή. Ωστόσο, η ένδειξη τοποθέτησης φίλτρων δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως αποδεκτή.²⁷

Συμπερασματικά, ο αριθμός των φίλτρων που τοποθετούνται σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο αυξήθηκε σημαντικά, ιδιαίτερα μετά από την εισαγωγή των διαδερμικών συσκευών, αλλά είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων κλινικών δοκιμών για τον ακριβή καθορισμό των ενδείξεων.^{37,38}

4. Επιπλοκές

Η χρήση των φίλτρων δεν είναι άμοιρη επιπλοκών. Αυτές συμβαίνουν είτε κατά την τοποθέτηση των συσκευών, είτε κατά τη μακροχρόνια παραμονή τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι επιπλοκές αυτές είναι απαραίτητο να μελετηθούν με ιδιαίτερη προσοχή και να ληφθούν σοβαρά υπόψη, πριν αποφασισθεί η τοποθέτηση ή όχι κάποιου φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.^{1,3,33,39-42} Η αναφερόμενη θνητότητα που αποδίδεται στις επιπλοκές αυτές κατά την πρώιμη περίοδο παρακολούθησης των ασθενών κυμαίνεται μεταξύ 0-14%. Ωστόσο, μεγάλο μέρος αυτής αποδίδεται στη υποκείμενη παθολογία των συγκεκριμένων ασθενών. Αντίθετα, η θνητότητα των μακροπρόθεσμων επιπλοκών είναι πιο δύσκολο να υπολογιστεί.⁴³

4.1. Πνευμονική εμβολή παρά την τοποθέτηση του φίλτρου

Το ποσοστό θανατηφόρου ΠΕ παρά την παρουσία φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα υπολογίζεται γύρω στο 0,7% και άνω του 4% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Τα ποσοστά αυτά προκύπτουν στις περισσότερες μελέτες, χωρίς όμως να γίνεται αναφορά στη χρονική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, στις ενδείξεις για την τοποθέτηση των φίλτρων ή στην πιθανή αλληλεπίδραση με την παράλληλα χορηγούμενη αντιπηκτική αγωγή. Αν εξαιρεθούν οι περιπτώσεις εμβολών που προέρχονται από σημεία, τα οποία δεν αποχετεύονται στην κάτω κοίλη φλέβα (π.χ. η άνω κοίλη φλέβα ή ο δεξιός κόλπος της καρδιάς), η ΠΕ που συμβαίνει μετά από την τοποθέτηση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα μπορεί να ερμηνευθεί με πολλούς τρόπους. Καταρχήν, μικροί θρόμβοι μπορούν να διέλθουν διαμέσου του φίλτρου. Σε ένα πείραμα *in vitro*, το 90-100% των θρόμβων με διάμετρο μικρότερη των 4 mm μπόρεσε να διαπεράσει το φίλτρο του Greenfield, όταν αυτό βρισκόταν στη σωστή θέση, ενώ όταν το φίλτρο είχε έκκεντρη θέση στη φλέβα, το 100% των θρόμβων με διαστάσεις 7x20 mm μπόρεσε να περάσει διαμέσου αυτού. Παράλληλα, η ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου (από την οσφυϊκή, την ωθηκική, τη σπερματική φλέβα κ.ά.), ειδικά στην περίπτωση θρόμβωσης της κάτω κοίλης φλέβας ή η δημιουργία θρόμβων μέσα ή πάνω από το φίλτρο, αποτελούν βασικούς μηχανισμούς που εξηγούν το γεγονός αυτό.²⁸ Η αντίστοιχη θνητότητα ανέρχεται στο 8-9% για τους ασθενείς οι οποίοι έτυχαν άμεσης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της πνευμονικής εμβολής, με δεδομένη τη δυσκολία τόσο της διάγνωσης, όσο και της εφαρμογής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς.⁴⁴

4.2. Φλεβική θρόμβωση στο σημείο εισόδου του φίλτρου

Η συχνότητα εμφάνισης της φλεβικής θρόμβωσης στο σημείο εισόδου του φίλτρου κυμαίνεται από 2 έως 28%.²⁸ Το πρόβλημα αυτό ήταν πιο έντονο με τα παλαιότερα φίλτρα, τα οποία είχαν μεγάλη διάμετρο. Με τη μείωση, όμως, του μεγέθους τόσο των συσκευών, όσο και των καθετή-

ρων εισαγωγής, η συχνότητα της θρόμβωσης στο σημείο εισόδου έχει πλέον περιοριστεί αρκετά. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί η δημιουργία αιματώματος και κυτταρίτιδας στην περιοχή εισαγωγής του φίλτρου.²⁹⁻³¹ Ωστόσο, η θνητότητα που αποδίδεται πλέον αποκλειστικά και μόνο στην ίδια την επέμβαση τοποθέτησης των φίλτρων είναι <2%.⁴⁴

4.3. Απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας

Το ποσοστό της επιπλοκής αυτής κυμαίνεται από 6 έως 30%.²⁸ Η απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας μπορεί να εξηγηθεί με πολλούς τρόπους, όπως η παγίδευση ενός μεγάλου θρόμβου μέσα στο φίλτρο και η μείωση της ροής διαμέσου αυτού, η θρόμβωση στο σημείο τοποθέτησης του φίλτρου κ.ά.

4.4. Διάτρηση του τοιχώματος της φλέβας και των γύρω ιστών

Η διάτρηση του τοιχώματος, πάνω στο οποίο στηρίζεται η συσκευή, από έναν ή περισσότερους ορθοστάτες είναι σχετικά συχνή, αλλά ασυμπτωματική. Έχουν παρατηρηθεί βλάβες σε διάφορα γειτονικά όργανα, όπως στα οσφυϊκά γάγγλια, στο θυροειδές νεύρο, στον δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο, στον ουρητήρα, στον νεφρό, στον ψοϊτή μυ και στο σπονδυλικό σώμα. Οι διατρήσεις της κοιλιακής αρτηρίας, της λαγονίου αρτηρίας και της αορτής είναι σπάνιες.⁴⁵ Η συχνότητα της διάτρησης κυμαίνεται μεταξύ 9-24%.²⁸

4.5. Φλεβική θρόμβωση στην περιοχή τοποθέτησης του φίλτρου

Είναι συχνή επιπλοκή των μόνιμων φίλτρων. Ο κίνδυνος της ΕΒΦ με φίλτρα που τοποθετούνται υποδοριώς είναι μικρότερος από αυτόν που συνδέεται με τους «συνδετήρες» της κάτω κοίλης φλέβας.²⁷

4.6. Μετανάστευση του φίλτρου

Διακρίνονται δύο είδη μεταναστεύσεων, η κεφαλική και η ουραία. Η κεφαλική συμβαίνει σε ποσοστό 6% και σε απόσταση 2 mm έως 12 mm. Τα μικρά άγκιστρα στα περιφερικά άκρα των ορθοστατών μπορούν να προκαλέσουν την κεφα-

λική μετατόπιση των φίλτρων, ανεξάρτητα από τη ροή του αίματος της κάτω κοίλης φλέβας. Η ουραία μετανάστευση των φίλτρων είναι πιο συχνή, αλλά ο μηχανισμός παραμένει ασαφής. Η αναστροφή της ροής του αίματος της κάτω κοίλης φλέβας μετά από χειρισμούς Valsalva κατά τη διαδικασία καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης, ο τραυματισμός με παράλληλη αύξηση της κοιλιακής πίεσης και η φυσικοθεραπεία του αναπνευστικού για την κινητοποίηση των βρογχικών εκκρίσεων έχουν προταθεί για την εξήγηση του φαινομένου. Επίσης, όταν η κάτω κοίλη φλέβα έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 28 mm ο κίνδυνος μετανάστευσης του φίλτρου του Greenfield αυξάνεται.⁴⁵

4.7. Κάμψη του φίλτρου

Η αλλοίωση του σχήματος του φίλτρου μειώνει αισθητά την αποτελεσματικότητά του, επιτρέποντας τη διέλευση των μικρών θρόμβων.¹ Η κατασκευή του φίλτρου του Greenfield παρέχει το μέγιστο δυνατό φίλτράρισμα, όταν αυτό είναι τοποθετημένο στη μέση της κάτω κοίλης φλέβας, με μία γωνία μικρότερη των 15°. Εάν το φίλτρο καμφθεί περισσότερο από 15° σε σχέση με τον άξονα της φλέβας, είναι πολύ πιθανό να συμβεί διάτρηση της κάτω κοίλης φλέβας ή να λάβει μία λανθασμένη θέση ως προς αυτήν.⁴⁵

5. Είδη φίλτρων

Από το 1973, οπότε χρησιμοποιήθηκε το πρώτο φίλτρο της κάτω κοίλης φλέβας (το φίλτρο του Greenfield) μέχρι σήμερα, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα μοντέλα. Τα φίλτρα, ανάλογα με τον χρόνο παραμονής τους στην κάτω κοίλη φλέβα, διακρίνονται σε μόνιμα και προσωρινά.⁴⁶⁻⁴⁹

5.1. Μόνιμα φίλτρα

5.1.1. Ατσάλινο ανοξείδωτο φίλτρο του Greenfield. Είναι το καλύτερα μελετημένο φίλτρο, καθώς έχει αξιολογηθεί σε 40 διαφορετικές κλινικές δοκιμές. Οι επιπλοκές από τη χρήση του φίλτρου του Greenfield είναι η θρόμβωση στο σημείο της εισαγωγής του φίλτρου, η θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας που μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένο οίδημα των κάτω άκρων και οξεία θανατηφόρο

φλεβοθρόμβωση, η διάτρηση του τοιχώματος της κάτω κοίλης φλέβας από τις προεξοχές του φίλτρου και η μετανάστευση (κεφαλική ή ουραία) του φίλτρου προς την καρδιά ή τους πνεύμονες.²⁷

5.1.2. Φίλτρο του Greenfield από τιτάνιο. Ο Greenfield σχεδίασε εκ νέου το αρχικό φίλτρο, με στόχο την εξάλειψη του φλεβικού τραύματος και της θρόμβωσης, επιπλοκές οι οποίες οφειλονταν στη μεγάλη διάμετρο του καθετήρα εισαγωγής του ατσάλινου ανοξειδωτου φίλτρου. Σκοπός ήταν η δημιουργία μιας νέας συσκευής με μικρότερο καθετήρα εισαγωγής. Το υλικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το τιτάνιο που είναι πιο ελαστικό από το ατσάλι και επιτρέπει μεγαλύτερη συμπίεση της συσκευής μέσα στο σύστημα διανομής (delivery system).³ Το αρχικό μοντέλο εμφάνισε μια ροπή για μετανάστευση, κάμψη και διάτρηση της κάτω κοίλης φλέβας. Οι τροποποιήσεις του σκελετού και των άγκιστρων του φίλτρου εξάλειψαν τα προβλήματα αυτά, οπότε το νέο φίλτρο του Greenfield από τιτάνιο με τροποποιημένο άγκιστρο κυκλοφόρησε το 1991.²⁷ Μια τεχνική ατέλεια του φίλτρου είναι το ασύμμετρο άνοιγμά του, με αποτέλεσμα οι διάφοροι κλάδοι του να συμπλέκονται.²¹

Οι επιπλοκές κατά την εισαγωγή του φίλτρου είναι ασυνήθιστες, εκτός από την εμφάνιση ασυμμετρίας του σκελετού που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Άλλες επιπλοκές είναι η θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, το μεταφλεβικό σύνδρομο, η μετανάστευση, η κάμψη και η θραύση του φίλτρου και η διάτρηση της κάτω κοίλης φλέβας.²⁷

5.1.3. Φίλτρο "Vena Tech". Είναι κατασκευασμένο από Rhynox, ένα μοναδικό μη παραμαγνητικό κράμα (42% κοβάλτιο, 21,5% χρώμιο, 8,85% σίδηρος, 18% νικέλιο, 7,5% μόλυβδος και 2% μαγνήσιο), το οποίο προκαλεί ελάχιστα artifacts στη μαγνητική τομογραφία. Έξι δοκοί (ορθοστάτες) συγκολλήθηκαν σε ένα κωνικού σχήματος φίλτρο παρόμοιο με αυτό του Greenfield.²⁷ Καθένας από τους δοκούς αυτούς είναι εφοδιασμένος με έναν σταθεροποιητή, ένα άγκιστρο και έξι καρφιά, τα οποία εξασφαλίζουν το κατάλληλο κεντράρισμα και την καλύτερη καθήλωση στο τοίχωμα της κάτω κοίλης φλέβας.²¹

Η μόνη συχνή επιπλοκή είναι το ατελές άνοιγμα του φίλτρου. Σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εισαγωγής του είναι σπάνιες. Άλλες σπανιότερες επιπλοκές είναι η ΠΕ, η θρόμβωση στο σημείο της εισαγωγής, η θρόμβωση στην κάτω κοίλη φλέβα, το μεταφλεβικό σύνδρομο, η μετανάστευση του φίλτρου και η διάτρηση της κάτω κοίλης φλέβας.²⁷

5.1.4. Φίλτρο "Bird's nest". Σε αντίθεση με το κωνικό σχήμα του φίλτρου του Greenfield, το φίλτρο "Bird's nest" αποτελείται από τέσσερα ατσάλινα ανοξειδωτα σύρματα με διάμετρο 0,18 mm και μήκος 25 cm, τα οποία επισυνάπτονται στο τοίχωμα της κάτω κοίλης φλέβας με δοκούς σχήματος V στηριζόμενα με ειδικά άγκιστρα.

Δυστυχώς, το αρχικό μοντέλο του φίλτρου είχε μια ροπή προς τη μετανάστευση, οπότε στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν πιο άκαμπτοι ευρύτεροι δοκοί, με τους οποίους αντιμετώπισθηκε το μειονέκτημα αυτό.²⁷ Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε πρόπτωση των συρμάτων του φίλτρου πάνω από τα σύρματα των ορθοστατών, γεγονός όμως που δεν συνδέθηκε με μείωση της αποτελεσματικότητας του φίλτρου.³

Οι συχνότητες της ΠΕ, της ΕΒΦ και της θρόμβωσης στο σημείο της εισαγωγής του καθετήρα ήταν όμοιες εκείνων των μοντέλων του Greenfield. Η μετανάστευση του φίλτρου και η καταστροφή του ήταν σπάνιες και ασυμπτωματικές επιπλοκές. Διάτρηση του τοιχώματος της κάτω κοίλης φλέβας αναφέρθηκε σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις.²⁷

5.1.5. Φίλτρο "Simon nitinol". Είναι κατασκευασμένο από ένα κράμα νικελίου και τιτανίου που έχει διαφορετικές ιδιότητες σε διαφορετικές θερμοκρασίες (thermal memory properties). Σε θερμοκρασία από 4–10 °C, τα σύρματα από τα οποία αποτελείται διπλώνουν σε μία ευθεία και συμπιέζονται, έτσι ώστε να εφαρμόζουν σε έναν καθετήρα μεταφορέα διαμέτρου 9 F. Στη θερμοκρασία του σώματος, τα σύρματα είναι κατασκευασμένα να ξεδιπλώνουν σε ένα φίλτρο «ομπρέλα» αποτελούμενο από 7 «πέταλα» και 6 άγκιστροειδή σκέλη που στηρίζουν την κατασκευή στο τοίχωμα της κάτω κοίλης φλέβας.

Οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν είναι, θανατηφόρος ή μη, ΠΕ, ΕΒΦ, θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, ανάπτυξη θρόμβου στο σημείο εισόδου του καθετήρα, θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, μεταφλεβικό σύνδρομο, διάτρηση της κάτω κοίλης φλέβας, μετανάστευση και σπάσιμο του φίλτρου.

Τέλος, μελέτες *in vivo* και *in vitro* έδειξαν ότι η ικανότητα παγίδευσης του θρόμβου από το φίλτρο αυτό είναι η μεγαλύτερη από κάθε άλλη συσκευή. Παράλληλα, η ελαστικότητά του επιτρέπει την τοποθέτησή του από τη μέση φλέβα του αγκώνα το ίδιο καλά με τη συνήθη οδό, ενώ η θρόμβωση της φλέβας του άνω άκρου είναι αισθητά μικρότερης έκτασης.³

5.2. Προσωρινά φίλτρα

Το βασικό μειονέκτημα των μόνιμων φίλτρων είναι ότι δεν μπορούν να αφαιρεθούν. Στη δεκαετία του '90 καταβλήθηκε πολύ μεγάλη προσπάθεια για τη δημιουργία προσωρινών φίλτρων. Τέτοιες συσκευές είναι ιδανικές για τους ασθενείς, στους οποίους το φίλτρο τοποθετείται για προφύλαξη ή έχουν προσωρινή αντένδειξη για τη λήψη αντιπηκτικής θεραπείας.

5.2.1. Προσωρινά φίλτρα μικρής διάρκειας. Ο κίνδυνος επέκτασης της ΕΒΦ με την παρουσία ενός μόνιμου φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα, οδήγησε στην κατασκευή προσωρινών φίλτρων «μικρής και μεγάλης διάρκειας». Τα προσωρινά φίλτρα μικρής διάρκειας, σε αντίθεση με τα μόνιμα, δεν διαθέτουν άγκιστρα και διατηρούνται στην αρχική τους θέση στην κάτω κοίλη φλέβα με έναν καθετήρα στηριζόμενο στο δέρμα στο σημείο εισόδου. Τα φίλτρα αυτά παραμένουν στη φλέβα για χρονικό διάστημα μικρότερο από 10 ημέρες και μπορούν να εμφυτευτούν κατά τη διάρκεια της θρομβόλυσης. Η περαιτέρω παραμονή τους μπορεί να οδηγήσει σε επιθηλιοποίηση, η οποία εμποδίζει την αφαίρεσή τους. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παραμονής τους για περισσότερο από 6 εβδομάδες. Οι πιθανές δίοδοι πρόσβασης είναι η μηριαία φλέβα, η έσω σφαγίτιδα και πρόσφατα η βασιλική φλέβα, η οποία φαίνεται να προκαλεί λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές στο σημείο της παρακέντησης, όταν γίνεται παράλληλα με τη θρομβόλυση.

Τα φίλτρα αυτά έχουν σχήμα καλαθιού (Anthéor, Günther, Théry, Prolyser) ή κώνου (LGT). Στα περισσότερα φίλτρα, ο καθετήρας εισαγωγής του φίλτρου έχει έναν εσωτερικό αυλό, ο οποίος επιτρέπει την είσοδο του θρομβολυτικού καθετήρα. Το τελικό άκρο του τελευταίου προωθείται είτε μέσα στο φίλτρο, είτε διαμέσου του θρόμβου, με σκοπό να επιφέρει τοπική θρομβόλυση.

Θεωρητικά, οι ενδείξεις τοποθέτησης φίλτρων αυτής της μορφής είναι: (α) τοπική θρομβόλυση ενός κοντινού θρόμβου υπό την προστασία ενός προσωρινού φίλτρου, (β) προσωρινή αναστολή της χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής για την πραγματοποίηση προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης και (γ) θρομβοκυτταροπενία κατά τη διάρκεια θεραπείας με ηπαρίνη, εφόσον το φίλτρο μπορεί να αφαιρεθεί μόλις η αντιπηκτική αγωγή γίνει αποτελεσματική.

Τα προσωρινά φίλτρα εμφανίζουν σημαντικό κίνδυνο επιμόλυνσης, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαιμίας και της σηψαιμίας, ως αποτέλεσμα της υποδόριας προεξοχής του καθετήρα. Παράλληλα, υπάρχει ο κίνδυνος της επέκτασης του θρόμβου μέσα στον κλωβό φιλτραρίσματος. Το γεγονός αυτό δείχνει τις δυσκολίες που παρουσιάζονται κατά την αφαίρεση του φίλτρου, η οποία είναι απαραίτητο να γίνει το συντομότερο δυνατόν.

Εκτός από τις εναλλακτικές επιλογές μεταξύ του μόνιμου φίλτρου και του προσωρινού φίλτρου μικρής διάρκειας, δημιουργήθηκε η ανάγκη για μια ενδιάμεση λύση, δηλαδή για ένα φίλτρο το οποίο θα κάλυπτε την περίοδο ορισμένων εβδομάδων. Το φίλτρο "Tempo-filter" σχεδιάστηκε για τον σκοπό αυτόν.²¹

5.2.2. Προσωρινά φίλτρα μεγάλης διάρκειας. Το φίλτρο "Tempo-filter" επινοήθηκε από τους Bonyn και Gory και μπορεί να παραμείνει στην κάτω κοίλη φλέβα για διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων. Ο καθετήρας διανομής του δεν αναδύεται υποδόρια, αλλά το τελικό του άκρο εμβυθίζεται κάτω από το μυώδες πλάτυσμα και σημαίνεται με ελαιώδη σιλικόνη. Η διαδικασία αυτή εμποδίζει τη μόλυνση από την προεξοχή του καθετήρα. Ο κώνος φιλτραρίσματος από Phynox περιλαμβάνει 8 σκέλη με ολισθητήρες (runners) στα άκρα

τους. Η μορφή αυτή εξασφαλίζει ένα ευρέως διανεμημένο ερέθισμα προς το τοίχωμα τής κάτω κοίλης φλέβας και τη σταδιακή συγχώνευση του φίλτρου σε αυτό για μεγαλύτερο διάστημα. Θεωρητικά, η μεταβλητή ελαστικότητα του καθετήρα καθιστά το φίλτρο ικανό να «θυμάται» το σχήμα στο επίπεδο του δεξιού κόλπου και να έχει μια ικανότητα απορρόφησης των κραδασμών, γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο διάτρησης της κάτω κοίλης φλέβας.

Το φίλτρο “Tempo-filter” μεγάλης διάρκειας εξασφαλίζει με βεβαιότητα το αποτελεσματικό φιλτράρισμα της φλεβικής κυκλοφορίας στους ασθενείς, στους οποίους ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι προσωρινός, ιδιαίτερα στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Προσωρινή αντένδειξη χρήσης αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη για μερικές εβδομάδες
- Επιπλοκές που συσχετίζονται με τη θεραπεία με ηπαρίνη
- Προσωρινή αποτυχία ή ανεπάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής
- Ασθενείς που υποφέρουν από πολλαπλές κακώσεις και χειρουργικοί ασθενείς, στους οποίους απαιτείται η πραγματοποίηση μιας εγχείρησης, οπότε και η λήψη αντιπηκτικής αγωγής αντενδείκνυται προσωρινά
- ΕΒΦ, η οποία συμβαίνει κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Η αντιπηκτική αγωγή είναι απαραίτητο να διακοπεί κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Η ιδέα της χρήσης προσωρινών φίλτρων μακράς διάρκειας έχει λογική βάση, καθώς τα φίλτρα αυτά προστατεύουν τον ασθενή από τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές των φίλτρων τής κάτω κοίλης φλέβας, ειδικά από τον κίνδυνο της φλεβικής θρόμβωσης στην περιοχή τοποθέτησής τους. Αυτά τα ελπιδοφόρα αρχικά αποτελέσματα, είναι αναγκαίο να επιβεβαιωθούν με κατάλληλες κλινικές δοκιμές. Πρέπει να σημειωθεί, ότι το φίλτρο “Tempo-filter” αποσύρθηκε προσωρινά από την αγορά, το 2000, εξαιτίας της μετανάστευσης του φίλτρου που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών στις ΗΠΑ.²¹

5.2.3. *Φίλτρο «τουλίπα» (tulip) του Günther.* Πρόκειται για μία ανοξειδωτή ατσάλινη συσκευή,

διαθέσιμη στην Ευρώπη, η οποία έχει ένα γάντζο στην κορυφή για να διευκολύνει την αφαίρεσή του.⁵⁰⁻⁵² Ο γάντζος είναι σχεδιασμένος κατά τρόπον ώστε να εμφυτεύεται υποδοριώς. Εντούτοις, η περίοδος που μπορεί να μείνει, για να είναι δυνατή η αφαίρεσή του, είναι 2 έως 3 εβδομάδες, λόγω του νεοεπιθηλίου που αρχίζει να περιβάλλει τους δοκούς του φίλτρου μετά από την περίοδο αυτή.³

5.2.4. *Φίλτρο από τετράγωνους ορθοστάτες.* Το τετράγωνο φίλτρο είναι μια καινούργια, απλή στην κατασκευή και εκπυσομένη από μόνη της συσκευή. Σε σύγκριση με τα άλλα φίλτρα, έχει ελάχιστη ποσότητα μετάλλου και γι’ αυτό χρειάζεται καθετήρα μικρών διαστάσεων για την τοποθέτησή του. Παρά τη μικρή αναλογία σε μέταλλο, η συσκευή αυτή έχει μία μοναδική ικανότητα διαστολής.

Ο τετράγωνος ορθοστάτης, ο οποίος αποτελεί τη δομική μονάδα του φίλτρου, είναι φτιαγμένος από ανοξειδωτο ατσάλινο σύρμα. Έχει τέσσερις γωνίες και κάμπτεται σε σχήμα σπείρας, έτσι ώστε να μειωθεί η καταπόνηση του μετάλλου. Το τελικό σχήμα του είναι τετράγωνο και διατίθεται σε διάφορα μεγέθη από 5 mm έως 50 mm. Το κεκαμμένο σύρμα ολισθαίνει πάνω σε δύο μεταλλικούς σωλήνες και μετατρέπεται σε τετράγωνο. Τα άκρα του σύρματος επεκτείνονται σε μήκος 1-2 mm από το πλαίσιο του φίλτρου, σχηματίζοντας ακίδες στις απέναντι γωνίες του τριγώνου και εξασφαλίζοντας έτσι άγκιστρα για την τοποθέτησή του.

Το φίλτρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλα τα μεγέθη τής κάτω κοίλης φλέβας, εξαιτίας της μεγάλης διαμέτρου του (35 mm), ενώ μπορεί να εισαχθεί από τη μηριαία, τη σφαγίτιδα ή τη βραχιόνια φλέβα. Η αφαίρεσή του είναι δυνατή μετά από την πάροδο 14 ημερών, διαμέσου της σφαγίτιδας, με τη βοήθεια μιας καμπυλωτής ράβδου και ενός καθετήρα.

6. Επιλογή του κατάλληλου φίλτρου

Τα χαρακτηριστικά ενός ιδανικού φίλτρου περιλαμβάνουν:

- i. Αποτελεσματική παγίδευση του θρόμβου μικρής ή μεγάλης διαμέτρου, χωρίς περιορισμό της φλεβικής ροής.

- ii. Ασφαλής εφαρμογή στο τοίχωμα της φλέβας.
- iii. Μη θρομβογόνο, βιοσυμβατό και μεγάλης διάρκειας ζωής υλικό κατασκευής.
- iv. Μη σιδηρομαγνητική σύνθεση.
- v. Χαμηλό κόστος.
- vi. Δυνατότητα αφαίρεσης, όταν είναι αναγκαίο.

Δυστυχώς, κανένα από τα υπάρχοντα φίλτρα δεν πληροί όλα αυτά τα κριτήρια. Η επιλογή της κατάλληλης συσκευής σε έναν δεδομένο ασθενή εξαρτάται από την κλινική του κατάσταση και από την εμπειρία του ιατρού, σε σχέση με τη συγκεκριμένη διαθέσιμη συσκευή. Επιπρόσθετα, το μέγεθος της φλέβας είναι ένας καθοριστικός παράγοντας επιλογής. Το φίλτρο "Bird's nest", π.χ., μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε φλέβες διαμέτρου μεγαλύτερης από 28 mm.³

6.1. Θέση και μέγεθος των φίλτρων

Η συνιστώμενη θέση τοποθέτησης των φίλτρων είναι η υπονεφρική μοίρα τής κάτω κοίλης φλέβας, επειδή αυτή επιτρέπει στο ανώτερο μέρος του φίλτρου (στο μοντέλο του Greenfield) να «ξεπλυθεί» από τις νεφρικές φλέβες. Παρόλ' αυτά, η μέριμνα σχετικά με την πιθανότητα θρόμβωσης τής κάτω κοίλης φλέβας, η οποία δυνητικά επιταχύνει την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οδήγησε αρκετούς στην άποψη ότι τα φίλτρα είναι προτιμότερο να τοποθετούνται στην υπερνεφρική μοίρα τής κάτω κοίλης φλέβας. Ενίοτε είναι αδύνατη η τοποθέτηση των φίλτρων κάτω από τις νεφρικές φλέβες. Συγκρίνοντας τα δεδομένα σχετικά με τα υπονεφρικά και τα υπερνεφρικά φίλτρα, τα τελευταία φαίνεται να έχουν μια μεγαλύτερη αναλογία πνευμονικών εμβολών και φλεβικής ανεπάρκειας.

Το μέγεθος των φίλτρων είναι πιο σημαντικό από τη θέση στην οποία τοποθετούνται. Εάν ένα φίλτρο ανοίξει ατελώς σε μια μικρή φλέβα, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα τοπικής θρόμβωσης, ενώ όταν η φλέβα έχει μεγάλη διάμετρο, υπάρχει ο κίνδυνος το φίλτρο να μεταναστεύσει παραπλεύρως.²⁸

6.2. Χορήγηση αντιπηκτικών μετά την τοποθέτηση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα

Αρκετοί προτείνουν τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας ρουτίνας μετά από την τοποθέτηση των φίλτρων. Η αγωγή αυτή θα μπορούσε να

φανεί χρήσιμη για λόγους, όπως: (α) η πρόληψη δημιουργίας ΕΒΦ στο σημείο εισόδου, (β) η πρόληψη δημιουργίας θρόμβωσης στην κάτω κοίλη φλέβα, (γ) η αποφυγή κεντρικής επέκτασης ενός θρόμβου διαμέσου ενός αποφραγμένου φίλτρου και (δ) η αποφυγή επέκτασης ή επανεμφάνισης της ΕΒΦ.

Τα διαθέσιμα στοιχεία, ωστόσο, είναι περιορισμένα και δεν μπορούν να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με το αν η συνεχιζόμενη αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να αποτρέψει όλα τα παραπάνω θρομβωτικά φαινόμενα.

Επειδή οι ασθενείς με φίλτρα είναι πιθανό να παρουσιάσουν θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, ΕΒΦ στο σημείο εισόδου και υποτροπή θρομβοεμβολής, συνιστάται η χρήση αντιπηκτικών, όταν δεν υφίστανται αντενδείξεις για τη χρήση τους. Επιπρόσθετα, το υψηλό ποσοστό ανίχνευσης θρόμβων παγιδευμένων στα φίλτρα (περίπου 39%), υποδηλώνει την αναγκαιότητα της χρήσης των αντιπηκτικών. Πολλές φορές, όμως, η αγωγή αυτή προσκρούει σε σοβαρές αντενδείξεις και το γεγονός αυτό αποτελεί αντικείμενο έντονης συζήτησης.¹ Αναφορικά με τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας, αυτή εξαρτάται από άλλους παράγοντες κινδύνου για την υποτροπή της ΕΒΦ. Πάντως, με τα έως τώρα δεδομένα, δεν φαίνεται η παρουσία των μόνιμων φίλτρων από μόνη της να αποτελεί σημαντικό λόγο για τη συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από αυτό που απαιτείται μετά από το πρώτο επεισόδιο ΕΒΦ ή ΠΕ.²⁸

7. Συμπεράσματα

Η τοποθέτηση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα για την πρόληψη ενός δυνητικού επεισοδίου ΠΕ αποτελεί μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής της θρομβοεμβολικής νόσου. Εκτός από τις περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης της αντιπηκτικής αγωγής, είναι αναγκαίο να αντιμετωπίζεται ως επικουρική μέθοδος πρόληψης ή θεραπείας της ΕΒΦ με αντιπηκτικά και όχι σαν ένα υποκατάστατο αυτής.²⁸ Τα φίλτρα τής κάτω κοίλης φλέβας διακρίνονται σε μόνιμα και προσωρινά, ανάλογα με τη δυνατότητα που παρέχεται από τον κατασκευαστή να αφαιρεθούν ή

όχι. Τόσο τα μόνιμα φίλτρα, ωστόσο, όσο και τα προσωρινά φίλτρα παρουσιάζουν μια σειρά επιπλοκών, οι οποίες υπαγορεύουν την προσεκτική τους χρήση στην κλινική πράξη. Γι' αυτό, απαιτείται η χρήση τους να είναι ιδιαίτερα συνετή,

τουλάχιστον μέχρις ότου πραγματοποιηθούν άρτια οργανωμένες κλινικές δοκιμές που θα επιτρέψουν τη χάραξη των κατευθυντήριων οδηγιών για τη σωστή και ευρεία χρήση των φίλτρων της κάτω κοιλίας φλέβας.

Βιβλιογραφία

- Nielsen JD. The incidence of pulmonary embolism during deep vein thrombosis. *Phlebology* 2013, 28:29–33
- Gossage JR. Pulmonary embolism. In: Rakel RE, Bope ET (eds) *Conn's Current Therapy 2003*. Saunders, Philadelphia, 2003:262–265
- Cooper JM, Silberzweig J, Mitty HA. Vena cava filters: available devices and current practices. *Mt Sinai J Med* 1996, 3:273–281
- Smith SF, Biggs MT, Sekhon LH. Risk factors and prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery. *Surg Technol Int* 2005, 14:69–76
- SooHoo NF, Eagan M, Krenke L et al. Incidence and factors predicting pulmonary embolism and deep venous thrombosis following surgical treatment of ankle fractures. *Foot Ankle Surg* 2011, 17:259–262
- Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis and diagnosis. *Clin Orthop* 1989, 242:212–231
- Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Acta Chir Scand* 1996, 556:30–35
- Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician* 2012, 86:913–919
- Segal JB, Eng J, Tamariz LJ et al. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007, 5:63–73
- Ρούσσος Χ. *Εντατική Θεραπεία*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2000
- Hirsh J. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990, 65:45–49
- Burnside PR, Brown MD, Kline JA. Systematic review of emergency physician-performed ultrasonography for lower-extremity deep vein thrombosis. *Acad Emerg Med* 2008, 15:493–498
- McRae SJ, Ginsberg JS. The diagnostic evaluation of deep vein thrombosis. *Am Heart Hosp J* 2004, 2:205–210
- Adam A, Dixon A. *Grainger and Allison's Diagnostic Radiology*. Churchill Livingstone, London, 2008
- Tapson VF. Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2012, 27:585–591
- Tapson VF. Treatment of pulmonary embolism: anticoagulation, thrombolytic therapy, and complications of therapy. *Crit Care Clin* 2011, 27:825–839
- Meneveau N. Therapy for acute high-risk pulmonary embolism: thrombolytic therapy and embolectomy. *Curr Opin Cardiol* 2010, 25:560–567
- Kuo WT, Gould MK, Louie JD et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009, 20:1431–1440
- Dong BR, Hao Q, Yue J et al. *Thrombolytic therapy for pulmonary embolism*. Cochrane Database Syst Rev 2009, 8:CD004437
- Kuo WT. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2012, 23:167–179
- Ricco JB, Bouin-Pineau MH, Camiade C et al. Emergency interruption of the inferior vena cava: a debatable issue. *Cardiovasc Surg* 2000, 8:411–421
- Cina G, Marra R, Cotroneo AR et al. Treatment of deep vein thrombosis. *Rays* 1996, 21:397–416
- Stephen JM, Feied CF. Venous thrombosis. Lifting the clouds of misunderstanding. *Postgrad Med* 1995, 97:36–42, 45–47
- EINSTEIN-PE Investigators, Buller H, Prins M, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012, 366:1287–1297
- Hyers TM, AGNelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001, 119:176–193
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001, 119:132–175
- Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000, 95:3669–3677
- Girard P, Tardy B, Decousus H. Inferior vena cava interruption: how and when? *Annu Rev Med* 2000, 51:1–15
- Lau KY, Sniderman KW, Roebuck DJ. Inferior vena cava filters-percutaneous insertion? *Singapore Med J* 2000, 41:41–44
- Greenfield LJ, Proctor MC. Endovascular methods for caval interruption. *Semin Vasc Surg* 1997, 10:310–314
- Whitehill TA. Caval interruption methods: comparison of options. *Semin Vasc Surg* 1996, 9:59–69
- Tucakovic M, Bascom R, Bascom PB. Pulmonary medicine and palliative care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001, 15:291–304
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Préviention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998, 338:409–415
- Velmahos GC, Kern J, Chan LS et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report, part I. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000, 49:132–138
- Velmahos GC, Kern J, Chan LS et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report, part II. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000, 49:140–144
- Sessa C, Nicolini P, Perrin M et al. Management of symptomatic and asymptomatic popliteal venous aneurysms: a ret-

- rospective analysis of 25 patients and review of the literature. *J Vasc Surg* 2000, 32:902–912
37. Greenfield LJ, Proctor MC. Current indications for caval interruption: should they be liberalized in view of improving technology? *Semin Vasc Surg* 1996, 9:50–58
38. Protor MC. Indications for filter placement. *Semin Vasc Surg* 2000, 13:194–198
39. Swami U, Annunziata G, Fulger I. Experience with vena cava filters at a large community hospital and level-I trauma center: indications, complications, and compliance barriers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 (Epub ahead of print)
40. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Semin Vasc Surg* 2013, 26:23–28
41. Weinberg I, Kaufman J, Jaff MR. Inferior vena cava filters. *JACC Cardiovasc Interv* 2013, 6:539–547
42. Sahni A, Lem V. Inferior vena cava filters: a concise review. *Hosp Pract* 2011, 39:71–78
43. Kniemeyer H, Sandmann W, Bach D et al. Complications following caval interruption. *Eur J Vasc Surg* 1994, 8:617–621
44. Μουρίκης Δ, Χατζηιωάννου Α. *Αγγειακή και Επεμβατική Ακτινολογία*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2003
45. Dabbagh A, Chakfe N, Kretz JG et al. Late complication of a Greenfield filter associating caudal migration and perforation of the abdominal aorta by a ruptured strut. *J Vasc Surg* 1995, 22:182–187
46. Ballew KA, Philbrick JT, Becker DM. Vena cava filter devices. *Clin Chest Med* 1995, 16:295–305
47. Whitehill TA. Current vena cava filter devices and results. *Semin Vasc Surg* 2000, 13:204–212
48. Greenfield LJ, Proctor MC. Inferior vena cava filters. *Curr Opin Cardiol* 1994, 9:606–611
49. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF et al. Inferior vena cava filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000, 216:54–66
50. Hoffer EK, Mueller RJ, Luciano MR et al. Safety and efficacy of the Gunther Tulip retrievable vena cava filter: midterm outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013, 36:998–1005
51. Looby S, Given MF, Geoghegan T et al. Gunther Tulip retrievable inferior vena caval filters: indications, efficacy, retrieval, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007, 30:59–65
52. Köcher M, Krcova V, Cerna M et al. Retrievable Günther. Tulip vena cava filter in the prevention of pulmonary embolism in patients with acute deep venous thrombosis in perinatal period. *Eur J Radiol* 2009, 70:165–169
-

Βιοψία λεμφαδένων σε παιδιά με περιφερική λεμφαδενοπάθεια

**Μ. Φυργιόλα, Ι. Σκόνδρας,
Π. Μουμουλίδης, Α. Πασσαλίδης**

*Β' Παιδοχειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παίδων
Π. & Α. Κυριακού, Αθήνα*

ΣΚΟΠΟΣ Η λεμφαδενική διόγκωση είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα στην παιδική ηλικία, καθώς και ένα σύνηθες τυχαίο εύρημα κατά την καθημερινή κλινική παιδιατρική εξέταση. Η λεμφαδενοπάθεια συνήθως αποτελεί μια παροδική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε μια εντοπισμένη ή γενικευμένη λοίμωξη, αλλά ενίοτε μπορεί να αποτελεί ένα δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Μελετήθηκαν 50 ασθενείς στους οποίους έγινε διαγνωστική βιοψία ενός ή περισσότερων λεμφαδένων κατά το χρονικό διάστημα 2005–2012. Οι ενδείξεις βιοψίας ήταν η αύξηση του μεγέθους του λεμφαδένα παρά την κατάλληλη θεραπεία, την αποτυχία άλλων διαγνωστικών μεθόδων, καθώς και την υποψία κακοήθειας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Στο σύνολο των 50 βιοψιών, 31 (62%) αφορούσαν καλοήθεις διαγνώσεις, ενώ 19 (38%) κακοήθεις. Από τις καλοήθεις, 15 (48%) αφορούσαν αντιδραστική λεμφαδενίτιδα, 14 (45%) φυματιώδη λεμφαδενίτιδα, ενώ 2 (7%) αφορούσαν τη νόσο του Castleman και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στο σύνολο των κακοήθων διαγνώσεων, 17 (89%) αφορούσαν λεμφώματα, ενώ οι υπόλοιπες 2 (11%) αφορούσαν μελάνωμα και μεταστατικό θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς. Σε 18 ασθενείς προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας (9–16 ετών), ανεξαρτήτως εντόπισης διογκωμένων λεμφαδένων, νεοπλασία διαπιστώθηκε σε 12 (67%), με προεξάρχοντα τα διάφορα λεμφώματα.

Lymph node biopsy in children with peripheral lymphadenopathy

**M. Firgiola, I. Skondras,
P. Moumoulidis, A. Passalidis**

*2nd Pediatric Surgical Department, Athens Children
Hospital, P. & A. Kyriakou, Athens, Greece*

AIM Lymphadenopathy is a common symptom in children and a very common incidental finding on everyday pediatric clinical practice. The condition most commonly represents a transient response to a benign local or generalized infection, but occasionally it might be a difficult diagnostic problem.

MATERIAL-METHODS In this study, 50 patients who undergone diagnostic biopsy of one or more lymph nodes, were evaluated over the period 2005–2012. Biopsy was performed by using as criteria the lymph node enlargement despite the adequate treatment, the failure of other diagnostic methods and the high suspicion of malignancy.

RESULTS In a total of 50 biopsies performed, 31 (62%) of cases were related to benign conditions. Among the benign cases, 15 (48%) had reactive lymphadenitis, 14 (45%) had tuberculous lymphadenitis and 2 (7%) had Castleman disease and rheumatoid arthritis. Among the malignant cases, 17 (89%) had lymphomas whereas 2 (11%) metastatic papillary thyroid cancer. In a total of 18 patients of prepubertal and pubertal ages (9–16 years old), regardless the localization of the swollen lymph nodes, neoplasia was detected in 12 (67%) cases, mostly related to various lymphomas.

CONCLUSIONS This study pointed out the importance of lymph node biopsy in all cases of a swollen peripheral lymph node that does not de-

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Οποιαδήποτε διόγκωση περιφερικού λεμφαδένα που δεν υποστρέφει σε κάποιον βαθμό σε 4 εβδομάδες από τη διάγνωση, παρά τη φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να παραπέμπεται για βιοψία.

Λέξεις ευρετηρίου Παιδιά, λεμφαδενοπάθεια, βιοψία

Αλληλογραφία: Ι. Σκόνδρας, Ήβης 11, 152 34 Χαλάνδρι
e-mail: skondras@yahoo.gr

crease after 4 weeks of the time of primary diagnosis, regardless the medication given.

Key words Children, lymphadenopathy, biopsy

Corresponding author: Skondras I, 11 Ivis street, GR-152 34 Halandri, Greece
e-mail: skondras@yahoo.gr

Η λεμφαδενική διόγκωση είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα στην παιδική ηλικία, καθώς και ένα σύνθηρες τυχαίο εύρημα κατά την καθημερινή κλινική παιδιατρική εξέταση.¹ Λεμφαδενοπάθεια χαρακτηρίζεται η διόγκωση λεμφαδένων που μπορεί να οφείλεται σε λοιμώδη αίτια και αυτοάνοσα ή νεοπλασματικά νοσήματα. Το παθολογικό της υπόβαθρο αποτελεί η αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων ή και των μακροφάγων, σε απάντηση αντιγονικού ερεθισμού, η συσσωρευση φλεγμονωδών κυττάρων ή η εγκατάσταση και ο πολλαπλασιασμός νεοπλασματικών κυττάρων.² Συνήθως αποτελεί μια παροδική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε μια εντοπισμένη ή γενικευμένη λοίμωξη, αλλά ενίοτε μπορεί να αφορά και μια σοβαρή διαταραχή.³ Η ανεύρεση της αιτίας της περιφερικής λεμφαδενοπάθειας στα παιδιά μπορεί να αποτελέσει ένα δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι ο προσδιορισμός των κλινικών χαρακτηριστικών και των ιστοπαθολογικών διαγνώσεων σε παιδιά με περιφερική λεμφαδενοπάθεια, που υποβλήθηκαν σε βιοψία με εκτομή ενός ή περισσότερων περιφερικών λεμφαδένων.

Υλικό και μέθοδος

Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς στους οποίους έγινε διαγνωστική βιοψία ενός ή περισσότερων λεμφαδένων κατά το χρονικό διάστημα 2005–2012. Η ηλικία των ασθενών ήταν από 3 μηνών έως 16 ετών. Από τους 50 ασθενείς, οι 34 (68%) ήταν αγόρια και οι 16 (32%) κορίτσια. Από τη

μελέτη εξαιρέθηκαν οι βιοψίες τραχηλικών μαζών, που αφορούσαν αιμαγγειώματα, λιποβλαστώματα, δερμοειδείς κύστεις κ.ά. Οι ενδείξεις βιοψίας ήταν η αύξηση του μεγέθους του λεμφαδένα παρά την κατάλληλη θεραπεία, την αποτυχία άλλων διαγνωστικών μεθόδων, καθώς και την υποψία κακοήθειας. Σε αρκετές περιπτώσεις, οι ασθενείς είχαν ήδη λάβει αντιβιοτική αγωγή. Οι βιοψίες έγιναν υπό γενική αναισθησία και ελήφθησαν από την τραχηλική χώρα 32 (64%), από την υπερκλείδια 7 (14%), από τη βουβωνική 6 (12%) και από τη μασχαλιαία 5 (10%).

Αποτελέσματα

Στο σύνολο των 50 βιοψιών, 31 (62%) αφορούσαν καλοήθεις διαγνώσεις, ενώ 19 (38%) κακοήθεις. Από τις καλοήθεις, 15 (48%) αφορούσαν αντιδραστική λεμφαδενίτιδα, 14 (45%) φυματιώδη λεμφαδενίτιδα, ενώ 2 (7%) αφορούσαν τη νόσο του Castleman και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στο σύνολο των κακοήθων διαγνώσεων, 17 (89%) αφορούσαν λεμφώματα, ενώ οι υπόλοιπες 2 (11%) αφορούσαν μελάνωμα και μεταστατικό θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς. Σε 18 ασθενείς προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας (9–16 ετών), ανεξαρτήτως εντόπισης διογκωμένων λεμφαδένων, νεοπλασία διαπιστώθηκε σε 12 (67%), με προεξάρχοντα τα διάφορα λεμφώματα.

Συζήτηση

Στα ευρήματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η συχνότερη ανατομική περιοχή λήψης βιοψίας είναι η τραχηλική χώρα. Η συχνότερη διάγνωση

ση ήταν η αντιδραστική λεμφαδενίτιδα και κατά δεύτερον η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα. Οι τραχηλικοί λεμφαδένες αποχετεύουν λέμφο από περιοχές, που αποτελούν πύλη εισόδου για μεγάλο αριθμό μολυσματικών παραγόντων. Αυτό τους καθιστά πιο ευπαθείς, με αποτέλεσμα η αντιδραστική υπερπλασία να αφορά κυρίως αυτούς.⁴ Επίσης, αυξημένη συχνότητα νεοπλασματικής νόσου είχαν οι βιοψίες από την τραχηλική χώρα.

Σε μελέτη των Philip J. Knight et al με 239 βιοψίες περιφερικών λεμφαδένων σε παιδιά, διαπιστώθηκε ότι το 52% αφορούσε αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια, το 32% κοκκιωματώδη νόσο (φυματιώδη νόσο, άτυπα μυκοβακτηρίδια, νόσο εξ ονύχων γαλής, ιστιοκύττωση), το 13% νεοπλασία και το 3% αντιδραστική δερματοπάθεια ή μικροβιακή λοίμωξη.⁵ Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ακόμα ότι οι ασθενείς με κακοήθεια ήταν παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, με τραχηλική εντόπιση της λεμφαδενικής διόγκωσης και απουσία υποχώρησης αυτής παρά τη λήψη αντιμικροβιακής αγωγής. Παρόλ' αυτά, το μικρό δείγμα ασθενών δεν επιτρέπει να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά το ιστορικό και την κλινική εξέταση των ασθενών. Επιπροσθέτως, το δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό, επειδή οι περισσότερες βιοψίες ήταν παραπομπή από την ογκολογική κλινική. Αυτός ο παράγων είναι που δικαιολογεί, εν μέρει, την υψηλή συχνότητα νεοπλασιών στη δική μας μελέτη.

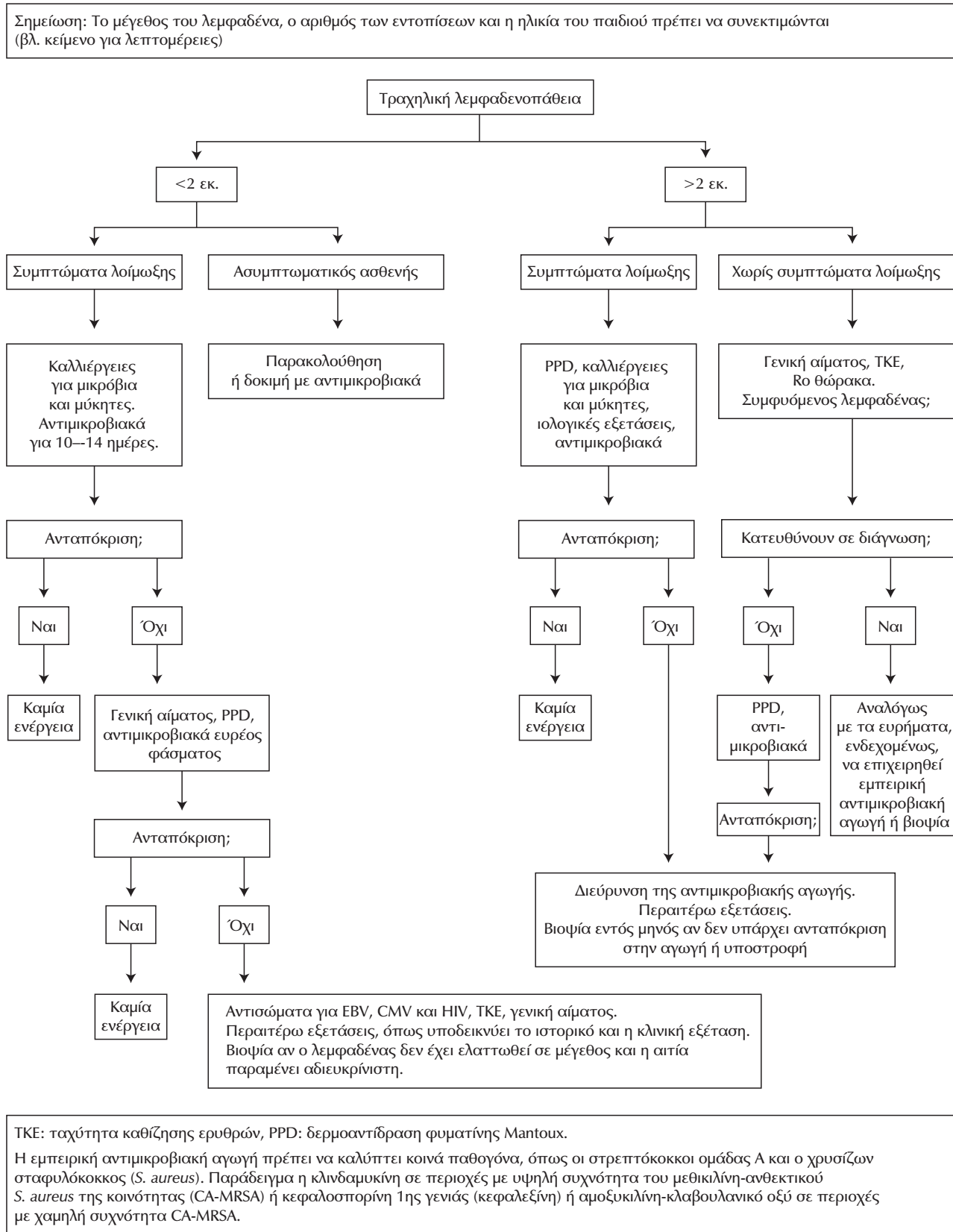
Η ηλικία αποτελεί σημαντική παράμετρο για την εκτίμηση υποψίας κακοήθειας σε παιδιά με λεμφαδενική διόγκωση. Οι πιθανές νεοπλασματικές νόσοι που συνοδεύονται από τραχηλική λεμφαδενοπάθεια διαφέρουν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Συγκεκριμένα, για παιδιά κάτω των 6 ετών συχνότερες είναι το νευροβλάστωμα, το ραβδομυοσάρκωμα, τα λεμφώματα non-Hodgkin και οι λευχαιμίες, για παιδιά 7–13 ετών τα λεμφώματα Hodgkin και non-Hodgkin, ενώ για άνω των 13 ετών τα λεμφώματα Hodgkin. Η παρουσία πυρετού, νυκτερινών εφιδρώσεων και απώλειας βάρους συνηγεί υπέρ λεμφώματος ή φυματίωσης, ενώ ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, η κόπωση και οι αρθραλγίες αυξάνουν την πιθανότητα για νόσο του κολλαγόνου (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα).⁶

Εκτός από την ηλικία, η διαφορική διάγνωση της λεμφαδενοπάθειας ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος, τη σύσταση, την εντόπιση του λεμφαδένα, τη διάρκεια της λεμφαδενικής διόγκωσης, το αν αυτή είναι εντοπισμένη ή γενικευμένη, και τέλος τη συνοδό συμπτωματολογία.^{5,7} Μη φυσιολογικοί θεωρούνται οι ψηλαφητοί τραχηλικοί και μασχαλιαίοι λεμφαδένες, μεγαλύτεροι του 1 εκατοστού, και οι βουβωνικοί, μεγαλύτεροι του 1,5 cm.⁸ Η υπερκλειδία λεμφαδενοπάθεια είναι συχνά κακοήθης και χρήζει διερεύνησης. Όπως προαναφέρθηκε, η βιοψία πολλές φορές μπορεί να αποτελεί τη μόνη διαγνωστική μέθοδο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα στη μελέτη μας είναι η νόσος Castleman. Η νόσος Castleman χαρακτηρίζεται από μια ιδιαίδους μορφής υπερπλασία των λεμφαδένων. Αποτελεί μια σπάνια νόσο και η αιτιολογία της νόσου παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη, ενώ η διάγνωση της βασίζεται κυρίως στα ιστοπαθολογικά ευρήματα και την αυξημένη έκφραση της IL-6 και όχι τόσο στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου.⁹

Συνοψίζοντας θα λέγαμε πως ενδείξεις βιοψίας αποτελούν οι ακόλουθες: (1) λεμφαδένας μεγαλύτερος των 2 cm, (2) λεμφαδένας που εξακολουθεί να αυξάνει σε μέγεθος, μετά τις 2 εβδομάδες, (3) λεμφαδένας που δεν υποχωρεί μετά τις 4–6 εβδομάδες, (4) λεμφαδένας που δεν επανέρχεται στο φυσιολογικό μέγεθος μετά τις 8–12 εβδομάδες, (5) λεμφαδένας που δεν υποχωρεί, παρά την ενδεικνυόμενη αντιβιοτική αγωγή, (6) παθολογική ακτινογραφία θώρακα, (7) υπερκλειδίου λεμφαδένας, (8) απουσία συμπτωμάτων λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, (9) υπόσκληρη σύσταση του λεμφαδένα, (10) μη ειδικά σημεία και συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους, αρθραλγίες, ηπατοσπληνομεγαλία)^{10–12} (εικ. 1).

Συμπέρασμα

Ο παιδίατρος πρέπει να γνωρίζει ότι οποιαδήποτε διόγκωση περιφερικού λεμφαδένα που δεν υποστρέφει σε κάποιο βαθμό σε 4 εβδομάδες από τη διάγνωση παρά τη φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να παραπέμπεται για βιοψία. Επίσης, λεμφαδενοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας θα πρέπει να διερευνάται με βιοψία.



Εικόνα 1. Προσέγγιση τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας σε παιδιά¹¹⁻¹²

Βιβλιογραφία

1. Yaris N, Cakir M, Sözen E et al. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr* 2006, 45:544–549
 2. Τσακρακλίδης Β. *Παθολογία του λεμφικού συστήματος*. Αθήνα, 2011, ISBN: 978-960-93-3443-3
 3. Khan RA, Wahab S, Chana RS et al. Children with significant cervical lymphadenopathy: clinicopathological analysis and role of fine-needle aspiration in Indian setup. *J Pediatr (Rio J)* 2008, 84:449–454
 4. Al-Nazer M, Al-Salem AH. Excision biopsy of peripheral lymphadenopathy in children. *Ann Saud Med* 2003, 23:3–4
 5. Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics* 1982, 69:391–396
 6. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care* 2004, 18:3–7
 7. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008, 29:53–60
 8. Γομπάκης Ν, Τριανταφύλλου Π. *Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια στα παιδιά*. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος 2003, 15:63–70
 9. Μάρκου Κ, Αντωνιάδης Α, Γκουντάκος Ι και συν. Μονήρης τραχηλική λεμφαδενίτιδα ως κλινική εκδήλωση εντοπισμένης μορφής της νόσου του Castleman. *Ωτορινολαρυγγολ Χειρουργ Κεφαλ Τραχήλ* 2008, 32:31–34
 10. Nield LS, Kamat D. Lymphadenopathy in children: When and how to evaluate. *Clin Pediatr (Phila)* 2004, 43, 25–33
 11. Soldes OS, Younger JG, Hirschi RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999, 34:1447–1452
 12. Slap GB, Brooks JS, Schwarz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA* 1984, 252:1321–1326
-

Επιδημιολογική ανάλυση βιαίων θανάτων στον νομό Πιερίας Η επίπτωση των ατυχημάτων-δυστυχημάτων

N. Παπάζογλου,¹ Π. Καμπαρούδη,²
A. Καμπαρούδης,³ Χ. Μακρίδης,¹
A. Καλαμπάκας,¹ Θ. Γερασιμίδης³

¹1ο Χειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Ανασθησιολογίας Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ³Ε' Χειρουργική Κλινική, Ιατρικό Τμήμα, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ Η εκτίμηση της επίπτωσης των αιφνιδίων θανάτων στον Νομό Πιερίας, των αιτιών που επιδρούν στη συχνότητά τους και των πιθανών παρεμβάσεων προς βελτίωση της κατάστασης.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Τα στοιχεία αφορούν τους αιφνιδίου θανάτους της εικοσαετίας 1991–2010, με καταγραφή της ηλικίας, του φύλου, του αιτίου πρόκλησης και της γεωγραφικής θέσης του αιφνιδίου θανάτου. Εν συνεχεία έγινε ανάλυση και σύγκριση αυτών των δεικτών σε διαδοχικές πενταετίες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Τρία αίτια ήταν υπεύθυνα για το 77,5% των αιφνιδίων θανάτων, τα τροχαία δυστυχήματα (59%), οι αυτοκτονίες (11%) και οι πνιγμοί (7,7%). Η μέση ηλικία των θανόντων ήταν 45,07 έτη, και στο 80% αφορούσε άνδρες. Ειδικότερα η αναλογία των τροχαίων ατυχημάτων στον γενικό πληθυσμό ήταν μικρότερη στον Δήμο Πιερίων (0,2%) και υψηλότερη στον Δήμο Πύδνας (0,9%). Από την ανά πενταετία ανάλυση των στοιχείων προκύπτει σταδιακή συνεχή μείωση των θανάτων από τροχαία δυστυχήματα και αύξηση αυτών από αυτοκτονίες, ενώ από την ανάλυση ανά Δήμο φαίνεται ότι η τάση αυτή οφείλεται στη σταδιακή μείωση των θανάτων μόνο στον Δήμο Κατερίνης, και μάλιστα συνδέεται με την κατασκευή της ΠΑΘΕ και του ανισόπεδου κόμβου της Κατερίνης.

Epidemiology of sudden deaths in Pieria region The impact of accident's injuries

N. Papazoglou,¹ G. Kamaroudi,²
A. Kamaroudis,³ Ch. Makridis,¹
A. Kalambakas,¹ Th. Gerasimidis³

¹1st Surgical Department, Papageorgiou Hospital of Thessaloniki, ²Department of Anesthesiology, Hippokratio Hospital of Thessaloniki, ³5th Surgical Department, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

AIM The aim of the study is to assess the consequences of sudden deaths, the reasons that affect their frequency as well as the possible intervention towards the improvement of the present situation.

MATERIAL-METHODS Facts about the sudden deaths between 1991 and 2010 were taken from records of municipalities and communities of Pieria region. The age, sex, the cause and the geographical place of the sudden deaths were recorded. A statistic analysis and a comparison of the indexes in five years periods in succession followed.

RESULTS Three are the causes for the 77.5% of the sudden deaths: road accidents (59%), suicides (11%), and drowning (7.7%). The average age of the deceased was 45.07 years, the 80% of which were men. The highest proportion of the road accidents was in Pydna (0,9%) and the lowest in Pieria municipality (0,2%), while in Katerini municipality it was a little higher (0,4%). The five year analysis showed a steady decline in deaths from fatal road accidents and an increase in the number of suicides. Furthermore, the analysis showed that this decrease in the number of deaths due to road accidents occurred in Katerini municipality and is attributed to the built of the flyover in the specific district.

CONCLUSIONS It was found that the improvement of the road conditions is the main reason of

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η βελτίωση των οδικών αξόνων προσφέρει άμεσα όφελος στην ελάττωση των θανατηφόρων τροχαίων δυστυχημάτων, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής θνητότητας, νοσηρότητας, αναπηρίας και κόστους.

Λέξεις ευρετηρίου Αιφνίδιος θάνατος, τροχαία δυστυχήματα, Πιερία.

Αλληλογραφία: Α. Καμπαρούδης, Σωκράτους 16, 561 23 Θεσσαλονίκη
e-mail: kambarou@med.auth.gr

the decrease of the fatal road accidents, and related illness, handicapping and financial cost.

Key words Sudden deaths, accident's injuries, Pieria.

Corresponding author: A. Kamaroudis, 16 Socratous street, GR-561 23 Thessaloniki, Greece
e-mail: kambarou@med.auth.gr

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η καταγραφή των αιτιών θανάτου καθώς και ο τρόπος θανάτου σε μια περιοχή, γιατί αφενός μεν μπορεί να εκφράσει πολύ αξιόπιστα τις συνθήκες διαβίωσης, την ποιότητα της παροχής υπηρεσιών υγείας, την κοινωνική και οικονομική κατάσταση και το επίπεδο εκπαίδευσης και επικοινωνίας, αφετέρου δε να βοηθήσει σημαντικά στη λήψη βελτιωτικών μέτρων. Μια απλή ματιά στα στοιχεία της διεθνούς βιβλιογραφίας δίνει άμεσα και ανάγλυφα αυτή την εικόνα. Το 2010 παγκοσμίως υπήρχαν 52.800.000 καταγραφέντες θάνατοι έναντι 50.467.000 που κατεγράφησαν το 1990, με τις όποιες αδυναμίες της εποχής εκείνης στη συλλογή στοιχείων. Τα μεταδοτικά νοσήματα, οι αναπνευστικές λοιμώξεις και οι περιγεννητικές καταστάσεις ήταν οι αιτίες του 34,1% των θανάτων το 1990. Μέσα από τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 24,9% το 2010. Συγκεκριμένα, τα διαρροϊκά νοσήματα, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, ο τέτανος και η περιγεννητική θνητότητα παρουσίασαν σημαντικά μειωμένο ποσοστό συμμετοχής στη συνολική θνητότητα, ένδειξη βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής διαβίωσης και της παροχής υπηρεσιών υγείας.¹

Σκοπός

Η αναδρομική αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η επίπτωση των βίαιων θανάτων, των αιτιών που επιδρούν στη συχνό-

τητα τους και των πιθανών παρεμβάσεων προς βελτίωση της κατάστασης.

Υλικό και μέθοδος

Η καταγραφή αφορούσε τον Νομό Πιερίας και για χρονικό διάστημα 20 ετών (1991–2010). Συλλέχθηκαν τα στοιχεία των πιστοποιητικών θανάτων από τα ληξιαρχικά βιβλία των 13 Καποδιστριακών δήμων, κοινοτήτων και διαμερισμάτων του νομού. Έγινε καταγραφή της ηλικίας, του φύλου, του αιτίου πρόκλησης και της γεωγραφικής θέσης του θανάτου, και όλα όσα έγραφε ο χορηγώντας το πιστοποιητικό θανάτου ιατρός. Εν συνεχεία ακολούθησε στατιστική ανάλυση και σύγκριση αυτών των δεικτών σε διαδοχικές πενταετίες (1991–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010). Ο πληθυσμός του νομού είναι σχετικά σταθερός στους 126.422 κατοίκους (απογραφή 2001), ενώ ο πληθυσμός εκάστου Δήμου και η ονοματολογία των Δήμων φαίνονται στον πίνακα 1.

Αποτελέσματα

Στο χρονικό διάστημα 1991–2010 πιστοποιήθηκαν 1067 βίαιοι θάνατοι, εκ των οποίων οι 842 (78,9%) αφορούσαν άνδρες και οι 225 (21,1%) γυναίκες. Η αιτία θανάτου όπως καταγράφηκε στο πιστοποιητικό παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

Τα τροχαία δυστυχήματα αποτελούν μακράν την πρώτη αιτία βίαιου θανάτου (58,85%) και ακολουθούν οι αυτοκτονίες (10,96%), ο πνιγμός (7,68%) και οι τυχαίες κακώσεις, π.χ. πτώσεις (7,21%). Συνολικά οι τέσσερις αυτές καταστά-

Πίνακας 1. Συνολικός και ανά Δήμο πληθυσμός του Νομού Πιερίας

Δήμος/Πληθυσμός							Σύνολο
Κατερίνης	Αιγινίου	Κολινδρού	Μεθώνης	Κορινού	Λιτοχώρου	Πύδνας	
57.098	5007	4879	3537	6657	6789	3730	
Δίου	Αν. Ολύμπου	Παραλίας	Ελαφίνας	Πέτρας	Περίων		
10.885	8198	6150	5039	5896	2547		
							126.422

Πίνακας 2. Σύνολο θανάτων στον νομό Πιερίας

Αιτία	Αριθμός	Άνδρες	Γυναίκες	Συχνότητα αιτίας (%)	Συχνότητα στον γενικό πληθυσμό του νομού	Μέση ηλικία θανάτου
Τροχαία δυστυχήματα	628	507	121	58,85	2,62	44,94
Αυτοκτονία	117	96	21	10,96	0,49	51,11
Πνιγμός	82	61	21	7,68	0,32	51,72
Ατυχήματα	77	59	20	7,21	0,30	55,62
Ανθρωποκτονία	29	20	9	2,71	0,11	45,27
Βλάβες θερμού-ψυχρού	34	28	6	3,20	0,026	
Ηλεκτροπληξία	12	11	1	1,13	0,05	36,80
Έγκαυμα	12	8	5	1,13	0,05	38,23
Αναπνευστικό έγκαυμα	5	5	0	0,48	0,02	35,80
Κρυσπάγημα	3	2	1	0,28	0,01	48,33
Κεραυνοπληξία	2	2	0	0,18	0,008	62,50
Χρήση τοξικών ουσιών	19	16	3	1,78	0,07	33,63
Παθολογικά αίτια	51	36	15	4,80	0,04	
Συγγενής καρδιοπάθεια	31	22	9	2,90	0,12	8,77
Διαμαρτίες διάπλασης	8	5	3	0,75	0,03	11,37
Υδροκέφαλος	1	1	0	0,09	0,004	76,00
Πρωρότητα	5	4	1	0,48	0,02	0,20
Βρεφικός θάνατος	1	0	1	0,09	0,004	0,00
Περιγεννητική ασφυξία	5	4	1	0,48	0,02	0,00
Πνιγμονή Εισρόφηση	30	19	11	2,80	0,02	51,88
Ξένο σώμα	24	14	10	2,26	0,10	49,88
	6	5	1	0,56	0,02	59,83
Σύνολο	1067	842	225	100,00		

σεις είναι υπαίτιες για το 84,5% των βίαιων θανάτων, ενώ σε όλες τις περιπτώσεις η μέση ηλικία των θανόντων βρίσκεται μέσα στα όρια της παραγωγικής ηλικίας του ανθρώπου (34–54 έτη).

Από την ανάλυση τής ανά πενταετία κατανομής των βίαιων θανάτων παρατηρείται μια σταδιακή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των θα-

νάτων που οφείλονται στα τροχαία ατυχήματα, σημαντική αύξηση των θανάτων που προέρχονται από απόπειρες αυτοκτονίας και στατιστικά μη σημαντικές αυξομειώσεις των θανάτων που είναι αποτέλεσμα πνιγμού ή άλλης τυχαίας κάκωσης. Εντύπωση προκαλεί η σημαντική αύξηση των ανθρωποκτονιών κατά την τελευταία μόνο

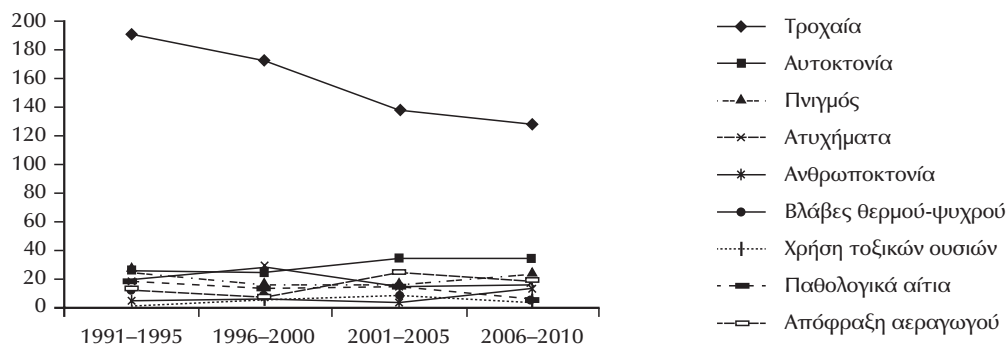
πενταετία. Οι θάνατοι από κακώσεις θερμότητας ή ψύχους παρουσιάζουν προοδευτική μείωση, ενώ σταθερό είναι το ποσοστό αυτών που οφείλονται σε χρήση ναρκωτικών ουσιών, και σταδιακά μειούμενο το ποσοστό που οφείλεται σε παθολογικά αίτια. Τέλος η περιγεννητική θνητότητα αν και μικρή παρουσιάζει επίσης προοδευτική μείωση (εικ. 1).

Από την ανάλυση των στοιχείων σε σχέση με τον πληθυσμό του κάθε διαμερίσματος προκύπτει ότι ο Δήμος Πύδνας έχει το μεγαλύτερο ποσοστό βίαιων θανάτων (1,64%) και ακολουθεί ο Δήμος Ανατολικού Ολύμπου (1,3%), ο Δήμος Μεθώνης (1,27%), ο Δήμος Λιτοχώρου (1,07%), ενώ στον αντίποδα βρίσκεται ο Δήμος Πέτρας (0,63%). Στους Δήμους Πύδνας, Πέτρας, Πιερίων και Ανατολικού Ολύμπου παρατηρείται στατιστικά προοδευτική σημαντική μείωση της αναλογί-

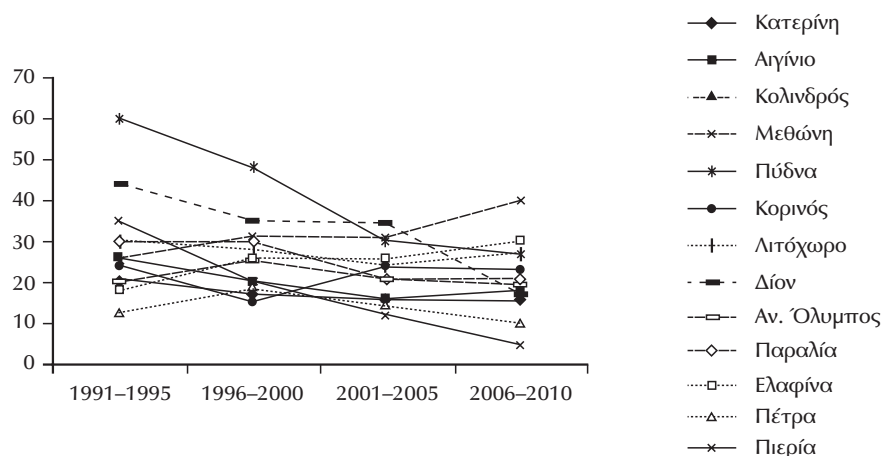
ας βίαιων θανάτων, στους Δήμους Κατερίνης, Παραλίας και Αιγινίου υπάρχει στατιστικά μη σημαντική προοδευτική μείωση, στους Δήμους Κορινού, Λιτοχώρου και Δίου παρατηρούνται στατιστικά μη σημαντικές αυξομειώσεις, και στους Δήμους Κολινδρού, Μεθώνης και Ελαφίνας η τάση είναι αυξητική.

Ειδικότερα, αναλύοντας τα στοιχεία των βίαιων θανάτων που οφείλονται στα τροχαία δυστυχήματα παρατηρούμε ότι σε σχέση με τον πληθυσμό η υψηλότερη αναλογία αντιστοιχεί στους Δήμους της Πύδνας, του Λιτοχώρου και της Μεθώνης, ενώ η μικρότερη στους Δήμους Πιερίων, Πέτρας και Δίου. Η ετήσια κατανομή δείχνει μια βαθμιαία στατιστικά σημαντική ελάττωση από το 1991 μέχρι το 2010 (εικ. 2).

Η ελάττωση αυτή των βίαιων θανάτων οφείλεται κατά κύριο λόγο στη σημαντική μείωση των



Εικόνα 1. Γραφική παράσταση πενταετούς κατανομής αιτιών βίαιων θανάτων



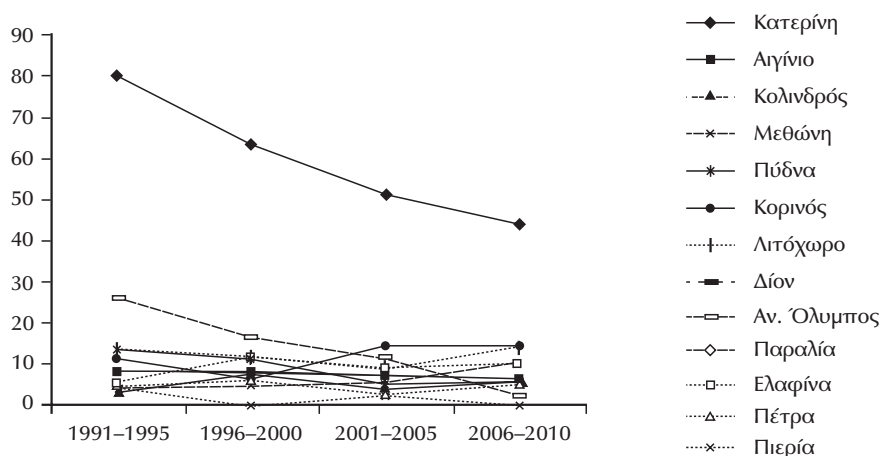
Εικόνα 2. Πενταετής κατανομή βίαιων θανάτων σε σχέση με τον πληθυσμό κάθε Δημοτικού Διαμερίσματος του Νομού

τροχαίων δυστυχημάτων στον Δήμο Κατερίνης και πολύ λιγότερο στους Δήμους Πύδνας, Ανατολικού Ολύμπου και Παραλίας, όπου σε απόλυτο αριθμό η μείωση είναι στατιστικά σημαντική, αλλά στον συνολικό αριθμό των βίαιων θανάτων από τροχαία δυστυχήματα αντιστοιχούν μόνο στο 19,5% έναντι του 38% που αντιστοιχεί στον Δήμο Κατερίνης (εικ. 3). Η μείωση αυτή συνδέεται άμεσα με τη λειτουργία της Εγνατίας οδού ως κλειστής οδού και με την κατασκευή του ανισόπεδου κόμβου της Κατερίνης. Η αύξηση που παρατηρείται στους Δήμους Μεθώνης, Δίου και Ελαφίνας, αν και είναι σημαντική, δεν επηρεάζει τη συνολική πτωτική τάση λόγω του μικρού μεγέθους σε σχέση με τον συνολικό αριθμό. Φαίνεται δε ότι έχει σχέση με την περιοδική αύξηση του πληθυσμού και της κυκλοφορίας, στη Μεθώνη κατά το καλοκαίρι, στο Δίον καθόλη τη διάρκεια του έτους και στην Ελαφίνα κατά τον χειμώνα, με παραμονή του οδικού δικτύου στην ίδια κακή και απηρχαιωμένη κατάσταση.

Συζήτηση

Η παροχή αξιόπιστων πληροφοριών για τις αιτίες θανάτου τόσο σε εθνικό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμη πηγή, προκειμένου τα διάφορα συστήματα υγείας να προσαρμοστούν στις συνεχείς εξελίξεις ώστε να μπορούν να αντιμετωπίζουν παθολογικές καταστάσεις και κακώσεις. Η εξέλιξη μιας κοινωνίας όσον αφορά τον τρόπο και τις συνθήκες ζωής

εκφράζεται επίσης από τη μεταβολή της συχνότητας των αιτιών θανάτου. Το 1990 η ισχαιμική καρδιακή νόσος ήταν υπεύθυνη για 6.300.000 θανάτους παγκοσμίως, οι κακώσεις – κύρια έκφραση των βίαιων θανάτων – για 5.100.000 θανάτους, και ακολουθούσαν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, τα διαρροϊκά σύνδρομα, οι περιγεννητικές καταστάσεις, η χρόνια αποφρακτική αναπνευστική νόσος, η φυματίωση, η ιλαρά και ο καρκίνος των πνευμόνων. Το 2010, είκοσι χρόνια μετά, οι συνθήκες διαβίωσης βελτιώθηκαν, οδηγώντας σε μείωση των θανάτων από λοιμώδη-μεταδοτικά νοσήματα και περιγεννητικές καταστάσεις, ο τρόπος διατροφής άλλαξε, οι πιεστικές καταστάσεις αυξήθηκαν, με αποτέλεσμα την αύξηση των θανάτων από μη μεταδοτικά νοσήματα (καρκίνος, καρδιαγγειακά επεισόδια, σακχαρώδης διαβήτης).^{1,2} Οι κακώσεις διαχρονικά φαίνεται να κατέχουν μια από τις πρώτες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και την πρώτη αιτία βίαιων θανάτων. Το τραύμα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στις ηλικίες 1–44 χρονών και την έβδομη αιτία για τους ηλικιωμένους. Ακόμη το 80% των θανάτων των εφήβων οφείλεται σε κακώσεις, όπως και το 60% των θανάτων της παιδικής ηλικίας. Συνολικά αποτελεί πλέον την τρίτη αιτία θανάτου μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο. Σύμφωνα με στοιχεία του 2000 η κατανομή της παγκόσμιας θνησιμότητας από το τραύμα αντιστοιχούσε σε 25% από τροχαία ατυχήματα, σε



Εικόνα 3. Πενταετής κατανομή θανάτων από τροχαία ατυχήματα στα Δημοτικά διαμερίσματα του Νομού Πιερίας στο διάστημα 1991–2010

16% από αυτοτραυματισμούς, σε 10% από δι-απροσωπική βία, σε 9% από πνιγμό, σε 6% από πτώσεις, σε 6% από πολεμικές συρράξεις, σε 6% από δηλητηριάσεις και σε 17% από άλλες σπάνιες αιτίες. Σήμερα, οι θάνατοι από τραύμα που οφείλονται σε αμέλεια καλύπτουν το 63% του συνόλου, σε αυτοκτονία το 14%, σε ανθρωποκτονία το 21% και σε άγνωστη αιτία το 24%, ενώ τα τροχαία είναι υπεύθυνα για το 32,3%, τα όπλα για το 22,2%, οι πτώσεις για το 9,3%, οι δηλητηριάσεις για το 8,1%, τα εγκαύματα για το 4,1%, ο πνιγμός για το 4% και άλλα διάφορα αίτια για το 20,2%.³⁻⁵

Στη μελέτη μας, τα ευρήματα συμφωνούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας αφού τα τροχαία δυστυχήματα αποτελούν μακράν την πρώτη αιτία βιαίου θανάτου, ακολουθούμενα από τις αυτοκτονίες. Ο πνιγμός (7,68%) έχει διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τα διεθνή δεδομένα, παρότι ο νομός Πιερίας είναι περιοχή με μεγάλο μήκος παραλίας. Πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου είναι η μη επαρκής εκπαίδευση των μόνιμων κατοίκων, αλλά και η αύξηση του πληθυσμού κατά τους θερινούς μήνες, καθότι αποτελεί θέρετρο της Κεντρικής και Δυτικής Μακεδονίας, της ενδοχώρας των Βαλκανίων και της Ανατολικής Ευρώπης. Επίσης, όπως παρατηρείται και στη διεθνή βιβλιογραφία, σε όλες τις περιπτώσεις η μέση ηλικία των θανόντων βρίσκεται μέσα στα όρια της παραγωγικής ηλικίας του ανθρώπου (34–54 έτη), δεδομένο που σημαίνει τεράστιο οικονομικό κόστος αφού κάθε θάνατος σ' αυτή την ηλικία αντιστοιχεί στην απώλεια 36 παραγωγικών χρόνων.

Παγκοσμίως το 1990 τα τροχαία δυστυχήματα αποτελούσαν την 9η αιτία θανάτου, ενώ το 2020 αναμένεται να είναι η 3η αιτία. Κατανοώντας η Ευρωπαϊκή Ένωση το μεγάλο πρόβλημα του τραύματος και κυρίως των τροχαίων δυστυχημάτων και θέλοντας να μειώσει αυτά τα ποσοστά, έθεσε το 2000 σε εφαρμογή τη Λευκή Βίβλο με στόχο την οδική ασφάλεια ώστε να:

- Μειώσει στο μισό τους νεκρούς στους δρόμους έως το 2010
- Εναρμονίσει τους κανόνες που αφορούν τους ελέγχους και την επιβολή κυρώσεων, π.χ. για ταχύτητα και αλκοόλ (έως το 2005)

- Καταρτίσει κατάλογο επικίνδυνων σημείων (μαύρα σημεία) και σήμανσή τους
- Τοποθετήσει ζώνες ασφαλείας στα λεωφορεία σε όλα τα καθίσματα (εντός του 2003)
- Προλάβει την επικίνδυνη συμπεριφορά και να αναπτύξει ορθές πρακτικές με σκοπό τη σωστή οδική συμπεριφορά
- Καταπολεμήσει τη μαστιγα της οδήγησης υπό την επήρεια αλκοόλ, ναρκωτικών ή φαρμάκων.
- Αναπτύξει μεθοδολογία για την ενθάρρυνση ανεξάρτητων τεχνικών ερευνών.

Στην Ελλάδα κατά την παρούσα χρονική περίοδο συμβαίνουν κάθε χρόνο 15.000 τροχαία δυστυχήματα με 20.000 τραυματίες και 1500 νεκρούς. Θέλοντας λοιπόν η χώρα να συμμετάσχει σ' αυτή την προσπάθεια ανέπτυξε, κυρίως στα χαρτιά, δύο στρατηγικά σχέδια:

Το πρώτο με τίτλο «Στρατηγικό Σχέδιο για τη βελτίωση της Οδικής Ασφάλειας στην Ελλάδα 2001–2005» είχε ως ποσοτικούς στόχους τη μείωση του αριθμού των νεκρών στα οδικά ατυχήματα στην Ελλάδα σε σχέση με τον αριθμό των νεκρών του έτους 2000:

- Κατά 20% έως το έτος 2005, και
- Κατά 40% έως το έτος 2015.

Το δεύτερο Στρατηγικό Σχέδιο για τη βελτίωση της Οδικής Ασφάλειας στην Ελλάδα, 2006–2010, αναπτύχθηκε με στόχο «ο αριθμός των νεκρών σε οδικά ατυχήματα στην Ελλάδα το έτος 2010 να είναι μειωμένος κατά 50% σε σχέση με τον αριθμό των νεκρών του έτους 2000».

Για να επιτευχθεί αυτό αποφασίσθηκε:

- Αύξηση της συχνότητας των ελέγχων μέθης, ταχύτητας και μέσων παθητικής ασφάλειας (Ζώνη-Κράνος)
- Εκστρατείες ευαισθητοποίησης των οδηγών και των πεζών (εκθέσεις τροχαίας, ημερίδες, διαλέξεις στα σχολεία, σε αγρότες, αλλοδαπούς κ.λπ.)
- Υποστήριξη της εκπαίδευσης σε πάρκα κυκλοφοριακής αγωγής
- Ανάπτυξη Ομάδων Ελέγχου Πρόληψης Τροχαίων Ατυχημάτων (ΟΕΠΤΑ)
- Εφαρμογή νέων διατάξεων του ΚΟΚ

- Βελτίωση του οδικού δικτύου
- Διαρκή παρουσία της τροχαίας στο δίκτυο και κυρίως στα επικίνδυνα σημεία
- Αύξηση ηλεκτρονικής αστυνόμευσης (Φωτογραφίες, Radar).

Ποια τα αποτελέσματα της εφαρμογής των παραπάνω, μέχρι το 2010;

- Υπάρχει αισθητή μείωση του αριθμού των νεκρών, παρά τη μικρή αύξηση του συνολικού αριθμού των τροχαίων, σε σχέση με το 2009
- Μειώθηκε κατά 14,3% ο αριθμός των νεκρών (από 1119 το 2009 φτάσαμε τους 959 το 2010). Η μεγαλύτερη αριθμητική μείωση των νεκρών σημειώθηκε στην Περιφέρεια Δυτικής Ελλάδας (-37), και ακολουθούν η Αττική (-26), η Στερεά Ελλάδα (-23), η Ανατολική Μακεδονία-Θράκη (-20) και η Πελοπόννησος (-16). Τα λιγότερα θανατηφόρα τροχαία δυστυχήματα σημειώθηκαν στην Αττική Οδό (0,6%) και ακολουθούν η Εθνική Οδός Αντιρρίου-Ιωαννίνων (1,1%) και η Εγνατία Οδός (1,4%). Τα περισσότερα θανατηφόρα ατυχήματα σημειώθηκαν στο λοιπό επαρχιακό οδικό δίκτυο (41,8%), ακολουθούσαν οι κατοικημένες περιοχές (28,2%) και το λοιπό εθνικό δίκτυο (21,9%)
- Αυξήθηκε κατά 3,2% ο συνολικός αριθμός των τροχαίων δυστυχημάτων, με αύξηση κατά 1,8%

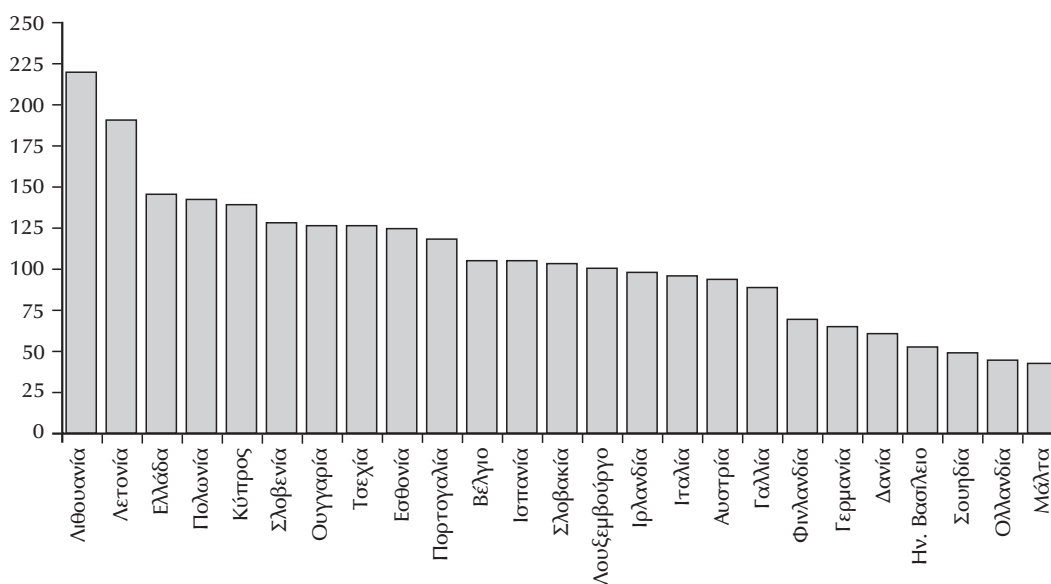
του αριθμού των βαριά τραυματισθέντων και κατά 4,1% των ελαφρώς τραυματισθέντων. Επτά στα δέκα τροχαία δυστυχήματα συνέβησαν σε κατοικημένη περιοχή, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ το Σάββατο, τις ώρες αιχμής, ήταν μεταξύ 24:00 και 04:00 το πρωί

- Τα σημαντικότερα αίτια πρόκλησης τροχαίου δυστυχήματος ήταν η απόσπαση της προσοχής του οδηγού (χρήση του κινητού και ύπαρξη άλλων στοιχείων-παραστάσεων στους δρόμους) και ακολουθούσαν η οδήγηση σε κατάσταση μέθης και η παραβίαση της προτεραιότητας.

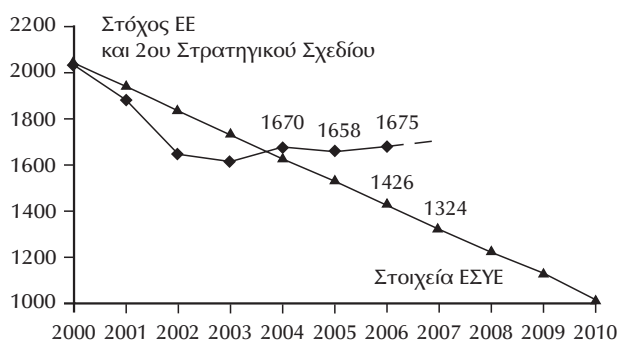
Παρά ταύτα η Ελλάδα εξακολουθεί να είναι πρώτη σε ατυχήματα και νεκρούς στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 25, και τρίτη στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 (εικ. 4).

Και ενώ όλη η Ευρώπη με την εφαρμογή του προγράμματος παρουσιάζει προοδευτική ελάττωση των δυστυχημάτων και των θανάτων, εμείς συνεχίζουμε ακάθεκτοι (εικ. 5).

Η εικόνα αυτή φαίνεται και στα ευρήματα της μελέτης μας, αφού η σημαντική μείωση των βίαιων θανάτων από τροχαία δυστυχήματα στους Δήμους Κατερίνης, Πύδνας, Ανατολικού Ολύμπου και Παραλίας, συνδέεται άμεσα με τη λειτουργία της Εγνατίας οδού ως κλειστής οδού και με



Εικόνα 4. Αριθμός νεκρών από τροχαία δυστυχήματα ανά εκατομμύριο κατοίκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το 2005



Εικόνα 5. Αριθμός νεκρών στα οδικά δυστυχήματα στην Ελλάδα (2000–2007)

την κατασκευή του ανισόπεδου κόμβου της Κατερίνης. Αντίθετα η αύξηση που παρατηρείται στους Δήμους Μεθώνης, Δίου και Ελαφίνας, φαίνεται ότι έχει σχέση με την περιοδική αύξηση του

πληθυσμού και της κυκλοφορίας, στη Μεθώνη κατά το καλοκαίρι, στο Δίον καθόλη τη διάρκεια του έτους, και στην Ελαφίνα κατά τον χειμώνα, με παραμονή του επαρχιακού οδικού δικτύου στην ίδια κακή και απηρχαιωμένη κατάσταση. Συμπερασματικά, οι αλλαγές στις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες επηρεάζουν τη συχνότητα θανάτου από αυτοκτονίες, ανθρωποκτονίες και χρήση τοξικών ουσιών. Η εκπαιδευτική διαδικασία μπορεί να διαμορφώνει χαρακτήρες σε βάθος χρόνου, όμως η βελτίωση των οδικών αξόνων προσφέρει άμεσο ανταποδοτικό όφελος στην ελάττωση των θανατηφόρων τροχαίων δυστυχημάτων, με άμεσο αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής θνητότητας, νοσηρότητας, αναπηρίας και κόστους.

Βιβλιογραφία

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age group in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2095–2128
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for 8 regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997, 349:1269–1276
3. Χριστοδουλίδης Κ. Το τραύμα στη Βόρειο Ελλάδα. Υπάρχοντα δεδομένα, προβλήματα και προοπτικές στην Αν. Μακεδονία. Πρακτικά 6ου Πανελληνίου Συνεδρίου Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής, 2006:91–97
4. Μιχαλόπουλος Α. Το τραύμα στην Κεντρική Μακεδονία. Πρακτικά 6ου Πανελληνίου Συνεδρίου Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής, 2006:98–112
5. American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS for Doctors. 8η Ελληνική Έκδοση, Αθήνα, 2010

Iatriki 2014, 103(2):147–150

Iatriki 2014, 103(2):147–150

Επιτυχείς μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος σε 2 παιδιά με απλαστική αναιμία

**Β.Ε. Καλοδήμου,¹ Ειρ. Μήτρου,²
Α. Βλαχούσης,² Αικ. Φοίφα,³ Ν. Λεγάκης⁴**

¹Τμήμα Κυτταρομετρίας Ροής-Έρευνας & Αναγεννητικής Ιατρικής, ²Τράπεζα Βλαστικών Κυττάρων, MedStem Services, ³Τμήμα Αιμοδοσίας, ⁴Τμήμα Κεντρικών Εργαστηρίων, Νοσοκομείο ΙΑΣΩ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η πρώτη μεταμόσχευση ομφαλοπλακουντιακού αίματος (ΟΠΑ) πραγματοποιήθηκε με επιτυχία από την E. Gluckman στο Παρίσι, το 1988, σε ένα παιδί που έπασχε από αναιμία Fanconi. Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα είναι το αίμα που παραμένει στον ομφάλιο λώρο και τον πλακούντα, αμέσως μετά τη γέννηση ενός παιδιού. Το μεγαλύτερο ποσοστό των κυττάρων που περιέχονται στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα ανήκουν στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα προέρχονται όλες οι σειρές των κυττάρων του αίματος. Ο λόγος που τα τελευταία χρόνια η μεταμόσχευση ομφαλοπλακουντιακού αίματος αποτελεί μια εναλλακτική πηγή για μεταμοσχεύσεις, είναι ότι πλεονεκτεί σε σχέση με τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στα εξής: συμβατότητα δότη-λήπτη & η εύρεση μοσχευμάτων ΟΠΑ είναι δυνατή μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα. Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις βαριάς απλαστικής αναιμίας με θεραπεία αντιμετώπισης την αυτόλογη μεταμόσχευση ομφαλοπλακουντιακού αίματος.

Λέξεις ευρετηρίου Ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ), μεταμόσχευση, CD 34⁺ κύτταρα, απόλυτος αριθμός, βιωσιμότητα, απλαστική αναιμία (AA).

Αλληλογραφία: Β.Ε. Καλοδήμου, Τμήμα Κυτταρομετρίας Ροής-Έρευνας & Αναγεννητικής Ιατρικής – Νοσοκομείο ΙΑΣΩ, Λεωφ. Κηφισίας 37–39, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
e-mail: kalodimou@yahoo.gr

Successful cord blood transplantations in 2 children with aplastic anemia

**V.E. Kalodimou,¹ I. Mitrou,²
A. Vlachousis,² E. Foifa,³ N. Legakis⁴**

¹Department of Flow Cytometry-Research & Regenerative Medicine, ²Cord Blood Bank, MedStem Services, ³Department of Transfusion Medicine, ⁴Department of Central Labs, IASO Maternity Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The first cord blood transplant was performed successfully by E. Gluckman in Paris in 1988 to a child suffering from anemia Fanconi. Cord blood is the blood that remains in the umbilical cord and the placenta immediately after the birth of a child. The majority of cells contained in cord blood belong to hematopoietic stem cell (HSCs). All lines of blood cells are derived from HSCs. The reason that in recent years the transplantation of cord blood is an alternative source for transplants is that outperforms the hematopoietic stem cells from the bone marrow to: Compatibility donor - recipient & finding UCB grafts is possible within short period of time. We present two cases of severe aplastic anemia with treatment response to autologous cord blood transplant.

Key words Umbilical cord blood (UCB), transplantation, CD 34⁺ cells, absolute number, viability, aplastic anemia (AA).

Corresponding author: V.E. Kalodimou, Department of Flow Cytometry-Research & Regenerative Medicine – IASO Maternity Hospital, 37–39 Kifisias Ave., GR-151 23 Marousi, Athens, Greece
e-mail: kalodimou@yahoo.gr

Περισσότερες από 2000 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις με ομφαλοπλακουντιακό αίμα (umbilical cord blood transplantation, UCBT) πραγματοποιούνται ανά έτος, διεθνώς, ενώ είναι διαθέσιμα για κλινική χρήση πάνω από 600.000 δείγματα με ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ).

Τα περισσότερα κακοήγη νοσήματα του αίματος αντιμετωπίζονται με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, πηγές των οποίων αποτελούν το ομφαλοπλακουντιακό αίμα, ο μυελός των οστών, και το περιφερικό αίμα. Τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως για μεταμοσχεύσεις σε ασθενείς με σοβαρά νοσήματα του αίματος, με σκοπό την αναγέννηση και επαναλειτουργία των κυττάρων του αίματος και του ανοσιακού συστήματος.¹ Στην κλινική πράξη οι ασθένειες που αντιμετωπίζονται με τη μεταμόσχευση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι: λευχαιμίες, μεταβολικά νοσήματα, ανοσοανεπάρκειες, αυτοάνοσα νοσήματα, κ.λπ.

Η απλαστική αναιμία (ΑΑ) αποτελεί μια σοβαρή αιματολογική διαταραχή, επίκτητη και συνήθως ιδιοπαθή. Στα παιδιά ηλικίας <15 ετών αναφέρονται 1–3 περιστατικά ανά 1.000.000. Δεν υπάρχει παθογνωμονική εξέταση για τη διάγνωσή της.^{2–4} Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ιδιοπαθούς ΑΑ αφορά έναν αυτοάνοσο μηχανισμό καταστροφής του μυελού των οστών. Η ΑΑ χαρακτηρίζεται ως βαριά (severe aplastic anemia, SAA) όταν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών (ΜΟ) είναι $\leq 25\%$ και συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω: Αιμοπετάλια $\leq 20 \times 10^9/L$, ουδετερόφιλα $\leq 0,5 \times 10^9/L$ και δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) $\leq 40 \times 10^9/L$ ή <1% διορθωμένα για τον Ht.^{5–7}

Η κυτταρομετρία ροής στην καθημερινή κλινική-εργαστηριακή εφαρμογή χρησιμοποιείται για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την πορεία μιας ασθένειας. Είναι μια τεχνολογία που μετράει και έπειτα αναλύει πολλαπλά φυσικά χαρακτηριστικά από ένα σωματίδιο, πιο συχνά κύτταρα, καθώς αυτά περνούν από μια κυψελίδα ροής, μέσα από μια δέσμη φωτός. Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να μετρήσουμε αποτελεσματικά το μέγεθος, τη διαφορετικότητα και το ανάλογο φθόριο-χρώμα του, έτσι και τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα

του ομφαλοπλακουντιακού αίματος μπορούν να αναγνωριστούν από την έκφραση του θετικού CD34.^{8,9}

Περιγραφή περιπτώσεων

Παρουσιάζουμε δύο περιπτώσεις βαριάς μορφής απλαστικής αναιμίας σε δύο αγόρια ηλικίας 1,5 και 2 χρόνων, αντίστοιχα, στα οποία πραγματοποιήθηκε αυτόλογη UCBT.

Στην πρώτη περίπτωση η διάγνωση της απλαστικής αναιμίας έγινε στον 1,5 χρόνο από τη γέννηση του παιδιού και με αρχικά συμπτώματα αναιμίας, με γενική ανάλυση αίματος και επιβεβαίωση της διάγνωσης με βιοψία από τον μυελό των οστών.

Ύστερα από μια σειρά εργαστηριακών εξετάσεων έγινε η διάγνωση βαριάς μορφής απλαστικής αναιμίας με μόνη διαθέσιμη θεραπευτική αντιμετώπιση τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε σε κέντρο Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων με τη χρήση αυτόλογου ομφαλοπλακουντιακού αίματος το οποίο είχε κρατηθεί μετά από τον τοκετό από τους γονείς σε ιδιωτική τράπεζα φύλαξης βλαστικών κυττάρων.

Πριν από τη χρήση του μοσχεύματος πραγματοποιήθηκαν από το μεταμοσχευτικό κέντρο μια σειρά εξετάσεων όπως ταυτοποίηση σε αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA (HLA-A *03 *33, HLA-B *07 *14, HLA-DRB1 *01 *14) και μονάδα σχηματισμού αποικίας-CFU (δείγμα λειτουργικό, CFU-E -, BFU-E 3.5, CFU-GM 26, CFU-GEMM 29.5, TOTAL 59), και φυσικά μέτρηση των κυττάρων CD 34+ (2,90X106) και της βιωσιμότητας (78,1%).

Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και στη δεύτερη περίπτωση – ίδιο μεταμοσχευτικό κέντρο: ταυτοποίηση σε αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA (HLA-A *01:01 *32:01, HLA-B *08:01 *40:02, HLA-C *07:01 *15:02, HLA-DRB1 *03:01, HLA-DQB1 *02:01) και μονάδα σχηματισμού αποικίας-CFU (δείγμα λειτουργικό, CFU-E 0.5, BFU-E 6.5, CFU-GM 8, CFU-GEMM 12, TOTAL 27), και φυσικά μέτρηση των κυττάρων CD 34+ (2,10X106) και της βιωσιμότητας (83,1%). Τα βλαστικά κύτταρα τα οποία και χρειάζονται για μια επιτυχημένη μεταμόσχευση είναι 200.000/kg σωματικού βάρους για κάθε ασθενή.

Σήμερα, και τα δύο παιδιά, έπειτα από σειρά επαναλαμβανόμενων εξετάσεων, έχουν ξεπεράσει τον κίνδυνο και η υγεία τους κρίνεται ικανοποιητική.

Συζήτηση

Η απλαστική αναιμία (aplastic anemia) ανήκει στα σύνδρομα μυελικής δυσπλασίας. Πρόκειται για μια σπάνια ασθένεια που οφείλεται σε αδυναμία του μυελού των οστών να παραγάγει κύτταρα του αίματος με αποτέλεσμα ο ασθενής να παρουσιάζει αναιμία (χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων και άρα αιμοσφαιρίνης), χαμηλά λευκά αιμοσφαίρια και χαμηλά αιμοπετάλια. Είναι μια νόσος που απειλεί τη ζωή του ασθενούς.¹⁰ Κατά την απλασία του μυελού υπάρχει ανεπάρκεια των βλαστικών κυττάρων (stem cells) του μυελού των οστών να συνεχίζουν να παράγουν τα διάφορα είδη των κυττάρων.

Η απλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται ως νόσημα των νεαρής ηλικίας ατόμων και δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις ως προς το φύλο του ασθενούς. Οι σύγχρονες μελέτες αναφέρουν επιβίωση 91% για ασθενείς ηλικίας <16 ετών. Στην παιδική ηλικία εμφανίζεται μεταξύ των 2 έως 5 ετών και οφείλεται σε κληρονομικά αίτια. Στο 40–70% των περιπτώσεων η αιτία της νόσου είναι άγνωστη, ενώ στις υπόλοιπες τα αίτια είναι κυρίως τοξικά ή λοιμώδη.

Από την πρώτη επιτυχή μεταμόσχευση σε έναν ασθενή με αναιμία Fanconi όπου χρησιμοποιήθηκε μία μονάδα αίματος ληφθέντος από τον ομφάλιο λώρο το 1989,¹¹ υπήρξε σταθερή αύξηση της χρήσης του ΟΠΑ ως πηγής αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία της ΑΑ. Κατά τα τελευταία 3 χρόνια έχουμε δει τρεις ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία των οποίων το ΟΠΑ είχε συλλεχθεί κατά τη γέννηση. Όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία και δύο από τους τρεις εξακολουθούν να είναι ελεύθεροι νόσου επί 37 και 58 μήνες, αντίστοιχα. Ο τρίτος ασθενής υποτροπιάσε 17 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Το αίμα του ομφάλιου λώρου έχει γίνει τα τελευταία χρόνια μια πολύτιμη εναλλακτική πηγή βλαστικών κυττάρων για αλλογενή μεταμόσχευση. Εκτεταμένες έρευνες κατά τα τελευταία 20 χρόνια έχουν καθιερώσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του για μεταμοσχεύσεις σε παιδιά και ενήλικες για μια μεγάλη ποικιλία κακοήθων και μη-κακοήθων νόσων. Αυτή η έρευνα

έδειξε ότι η εν λόγω κυτταρική πηγή έχει πολλά και μοναδικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών ή περιφερικού αίματος με βλαστικά κύτταρα από μη συγγενή δότη. Βέβαια απαιτούνται περαιτέρω προσπάθειες για την αύξηση του αριθμού των βλαστικών κυττάρων, την HLA ποικιλομορφία και την ποιότητα των μονάδων αίματος του ομφάλιου λώρου που αποθηκεύονται.¹²

Τα παραπάνω αποτελέσματα ενισχύθηκαν από τη μελέτη των Bizzetto et al το 2011, οι οποίοι έδειξαν ότι σε ασθενείς με κληρονομικά σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού των οστών η UCBT από συγγενείς (related UCBT) σχετίζεται με εξαιρετικά αποτελέσματα, ενώ η αύξηση της δόσης των κυττάρων και η καλύτερη HLA ταυτοποίηση μπορεί να παράσχουν καλύτερα αποτελέσματα σε μεταμοσχεύσεις αίματος ομφάλιου λώρου από μη συγγενείς (unrelated UCBT). Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η UCBT είναι μια λογική επιλογή για τη θεραπεία των ασθενών με κληρονομικά σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού των οστών.¹³

Η έκβαση των ασθενών με ΑΑ εμφανίζει σαφή βελτίωση τόσο στα διεθνή κέντρα όσο και στην Ελλάδα. Οι γνώσεις της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας εμπλουτίζονται συνεχώς καθιστώντας την έγκυρη διάγνωση ουσιώδη παράγοντα για την επιλογή της θεραπείας. Ο βασικός αλγόριθμος προσέγγισης νεαρού ασθενούς με ΑΑ κατά τους Β. Παπαδάκη και Ι. Μελέτη¹⁴ είναι η σχολαστική υποστηρικτική αγωγή, η άμεση εδραίωση της διάγνωσης της ΑΑ, ο αποκλεισμός άλλων νόσων (συγγενή σύνδρομα, παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία κ.ά.) και ο άμεσος έλεγχος HLA της οικογένειας. Επί ανευρέσεως HLA-συμβατού αδελφού, άμεση διενέργεια μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ενώ σε μη ανεύρεση HLA-συμβατού αδελφού, άμεση χορήγηση θεραπείας ανοσοκαταστολής. Σε αποτυχία της θεραπείας ανοσοκαταστολής, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από εναλλακτικό δότη.

Τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως με τη χρήση ΟΠΑ, παρατηρείται σαφής βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στην απλαστική αναιμία. Ο λόγος που τα τελευταία χρόνια η μεταμό-

σχευση ομφαλοπλακουντιακού αίματος αποτελεί μια εναλλακτική πηγή για μεταμοσχεύσεις είναι ότι πλεονεκτεί σε σχέση με τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στα εξής: (α) συμβατότητα δότη-λήπτη, και (β) η εύρεση μοσχευμάτων ΟΠΑ είναι δυνατή μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα. Επίσης τα σύγχρονα κυτταρόμετρα ροής έχουν τη δυνατότητα να αναλύουν χιλιάδες σωματίδια ή κύττα-

ρα το λεπτό, σε πραγματικό χρόνο, και συγχρόως να τα διαχωρίζουν και να τα απομονώνουν με συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση με αποτέλεσμα να βοηθούν στη θεραπεία της ασθένειας.

Με την παραπάνω αντιμετώπιση της ΑΑ αναμένονται τα βέλτιστα αποτελέσματα τα οποία είναι ιδιαίτερα ευνοϊκά για τον ασθενή, αλλά απαιτείται και παρακολούθηση για το ενδεχόμενο ανάπτυξης κλωνικής νόσου.

Βιβλιογραφία

- Howard SC, Naidu PE, Hu XJ et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2004, 43:545–551
- Pitcher LA, Han IM, Evans JP et al. Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. *Arch Dis Child* 1999, 80:158–162
- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006, 108:2509–2519
- Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002, 136:534–546
- Πολυχρονοπούλου-Ανδρουλακάκη Σ, Παναγιώτου ΙΠ. Επίκτητη και κληρονομούμενη απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία. Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και τους παθογενετικούς μηχανισμούς. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:256–272
- Μελέτης Ι. *Απλαστική αναιμία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1998
- Μελέτης Ι. *Απλαστική αναιμία*. Στο: Σεϊτανίδης ΧΒ (Συντ.) *Αναιμίες – διάγνωση και θεραπεία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1999:31–80
- Καλοδήμου ΒΕ. *Βασικές Αρχές Κυτταρομετρίας Ροής*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, 2010
- Kalodimou VE, Mitrou I, Vlachousis A. Seven year study of viability and absolute counts in cord blood units by flow cytometry in Greece. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2012, 6:30–31
- Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005, 45:770–780
- Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989, 321:1174–1178
- Angela R, Wagner S, Wagner JE. Alternative hematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2009, 147: 246–261
- Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V et al. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica* 2011, 96:134–141
- Απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία. Παθογενετικοί μηχανισμοί και σύγχρονη Θεραπεία. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2010, 27:897–906