

ΜΑΪΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2013 ΤΟΜΟΣ 102 ΤΕΥΧΟΣ 3

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας
 Επιδημιολογία καρκίνου παχέος εντέρου
 Θρομβοπροφύλαξη στον χειρουργικό ασθενή με καρκίνο
 Ανταγωνιστές οπιοειδών για τον χολοστατικό κνησμό
 Περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων
 Καρκίνος ήπατος και αρσενικό στο πόσιμο νερό
 Το ενθεαστικό πάθος στην Αρχαία Ελλάδα

Fever of unknown origin
 Epidemiology of colorectal cancer
 Thromboprophylaxis in the surgical oncology patient
 Opioid antagonists' for cholestatic pruritus
 Peripheral artery disease
 Liver cancer and arsenic through drinking water
 Divine madness in Ancient Greece



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

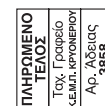
MAY-JUNE 2013 VOLUME 102 No 3



ΕΛΤΑ
Hellenic Post



ΕΛΤΑ
Hellenic Post



ΕΛΤΑ
Hellenic Post

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΙΑ
 Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αδριανέου 3 – 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258
FAX: (210) 69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2013

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί	60 €
Φοιτητές	40 €
Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες	130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	90 €
Λοιπές Χώρες	120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής
Ε. Μαραγκοδάκης
Χ. Πανόπουλος
Κ. Στάμου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος
Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Γ. Ανδρούτσος
Π. Καλοχαιρέτης
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη
Ι. Καραϊτιανός
Α. Καραφουλίδου
Α. Κυρούδη-Βούλγαρη
Χ. Κώσταλος
Η. Μυγδάλης
Ν. Παπαντωνίου
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλιδής
Γ. Σακοράφας
Κ. Συρίγος
Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece
Tel. (+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:



EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Βασιλάκου
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 €

2013 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece	
Personal edition	60 €
Student edition	40 €
Library edition	130 €
European Union	90 €
Other Countries	120 €

ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

D. Dimitroulopoulos

Treasurer

P. Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis
E. Maragoudakis
Ch. Panopoulos
K. Stamou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos
P. Athanassiou
A. Alexopoulou
G. Androutsos
P. Kalocheritis
A. Karaitianou-Velonaki
I. Karaitianos
A. Karafoulidou
A. Kiroudi-Voulgari
Ch. Kostalos
H. Migdalis
N. Papantoniou
Th. Peppas
L. Rallidis
G. Sakorafas
K. Syrigos
P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Διαγνωστική προσέγγιση του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας. *Α. Πεφάνης* 163

Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. *Π.Χ. Παπαγιώργης* 170

Θρομβοπροφύλαξη στον χειρουργικό ασθενή με καρκίνο. *Σ.Γ. Πανουσόπουλος, Κ.Μ. Στάμου, Φ. Ζάχαρη, Ι.Γ. Καραϊτιανός* 180

Συστηματική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας των ανταγωνιστών των οπιοειδών στην αντιμετώπιση του χολοστατικού κνησμού. *Δ. Παυλοπούλου, Π. Καπράλος, Β.Α. Σεβαστιανός* 188

Περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων. Κατευθυντήριες οδηγίες και σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας στη διάγνωση και αντιμετώπιση. *Αθ.Γ. Αντωνόπουλος, Κλ. Εμμανουήλ, Αθ. Τρίκας* 199

Καρκίνος ήπατος και αρσενικό στο πόσιμο νερό. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Π.Ε. Χριστοφορίδου, S.N. Kales, Κ. Χατζησταύρου, Α. Λινού* 206

Ιστορία της Ιατρικής

Το ενθραυστικό πάθος στην Αρχαία Ελλάδα. *Κ. Λάιος, Α. Παπαχρήστου, Γ. Γάτσος, Στ. Γιάτσιου, Γρ. Τσουκαλάς, Γ. Ανδρούτσος* 224

Contents

Reviews

Approach to diagnosis of fever of unknown origin. *A. Pefanis* 163

Epidemiological data for colorectal cancer. *P.Ch. Papagiorgis* 170

Thromboprophylaxis in the surgical oncology patient. *S.G. Panousopoulos, K.M. Stamou, F. Zachari, I.G. Karaitianos* 180

Systematic review of opioid antagonists' effectiveness in treating cholestatic pruritus. *D. Pavlopoulou, P. Kapralos, V.A. Sevastianos* 188

Peripheral artery disease. Guidelines and cost/effectiveness in diagnosis and treatment. *A. Antonopoulos, K. Emmanouil, A. Trikas* 199

Liver and arsenic through drinking water. A systematic review of the literature. *P.E. Christoforidou, S.N. Kales, K. Hadjistavrou, A. Linos* 206

History of medicine

Divine madness in Ancient Greece. *K. Laios, A. Papachristou, G. Gatsos, St. Giatsiou, Gr. Tsoucalas, G. Androutsos* 224

Ιατρική 2013, 102(3):163–169

Iatriki 2013, 102(3):163–169

Διαγνωστική προσέγγιση του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας

Α. Πεφάνης

Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό των Petersdorf και Beeson, ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας (fever of unknown origin, FUO) χαρακτηρίζεται η εμπύρετος κατάσταση –με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της θερμοκρασίας σε επίπεδα $>38,3^{\circ}\text{C}$ – που διαρκεί τουλάχιστον τρεις εβδομάδες και για την οποία δεν έχει τεθεί αιτιολογική διάγνωση μετά από τουλάχιστον μίας εβδομάδος νοσηλεία σε νοσοκομείο. Πριν τον χαρακτηρισμό του πυρετού ως FUO, πρέπει να έχει προηγηθεί ένα σύνολο εξετάσεων, οι οποίες να μην έχουν οδηγήσει στη διάγνωση του αιτίου του πυρετού. Διαγνωστικές τεχνικές για την ωφέλεια των οποίων υπάρχει τεκμηρίωση είναι η CT κοιλίας, τα σπινθηρογράφημα, τα υπερηχογραφήματα κροταφικής αρτηρίας και κάτω άκρων και επί ενδείξεων οι βιοψίες ήπατος, κροταφικής αρτηρίας και δέρματος. Το ποσοστό αδιάγνωστων FUO μπορεί να φθάνει και το 30%. Οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς θα παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση του πυρετού, ενώ το 15% θα ανταποκριθεί σε NSAIDs, ή κορτικοειδή. Η σχετικά χαμηλή ειδικότητα, σε συνδυασμό με την υψηλή ευαισθησία, του F18-FDG PET/CT, διενεργούμενου αμέσως μετά τον αρχικό έλεγχο, μπορεί να θέσει τη διάγνωση ή να κατευθύνει τον περαιτέρω έλεγχο προς την τελική διάγνωση σε σημαντικό αριθμό ασθενών με FUO. Η διενέργεια μη αναγκαίου περαιτέρω ελέγχου ή η θεραπεία με κορτικοειδή μπορούν να αποφευχθούν όταν το αποτέλεσμα του F18-FDG PET/CT είναι αρνητικό.

Λέξεις ευρετηρίου: Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, διάγνωση, F18-FDG PET/CT.

Αλληλογραφία: Α. Πεφάνης, Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Λεωφ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
e-mail: apefan@med.uoa.gr

Approach to diagnosis of fever of unknown origin

A. Pefanis

Department of Internal Medicine, “Sotiria” General Hospital of Athens, Athens Greece

ABSTRACT Petersdorf and Beeson provided the classic definition of “fever of unknown origin” (FUO) as a prolonged febrile illness of at least three weeks’ duration, with repeated temperature measurements of $>38.3^{\circ}\text{C}$, that defies diagnosis after one week of hospital inpatient evaluation. It has been suggested that a minimum set of investigations should be performed prior to so defining a patient. The diagnostic work may fail to reach a diagnosis in up to 30% of cases. In one half of patients with no diagnosis after an extensive work up, fever will abate spontaneously. Another 15% will respond to NSAIDs or to corticosteroids. Recommended diagnostic tests for which evidence exists are: CT of the abdomen, nuclear imaging, temporal artery and leg Doppler imaging and in selected cases biopsies of liver, temporal artery or skin. The relatively limited specificity in combination with the high sensitivity for focal diseases make hybrid F18-FDG PET/CT a good diagnostic tool to be applied early in the work-up to guide the choice for more specific diagnostic examinations. A negative F18-FDG PET/CT may avoid further diagnostic tests and therapeutic trial with steroids.

Key words: Fever of unknown origin, FUO, diagnosis, F18-FDG PET/CT.

Corresponding author: A. Pefanis, Department of Internal Medicine “Sotiria” General Hospital of Athens, 152 Mesogion Ave., Athens GR-115 27
e-mail: apefan@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό των Petersdorf & Beeson, ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας (fever of unknown origin, FUO) χαρακτηρίζεται η εμπύρετος κατάσταση-με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της θερμοκρασίας σε επίπεδα $>383^{\circ}\text{C}$ -που διαρκεί τουλάχιστον τρεις εβδομάδες και για την οποία δεν έχει τεθεί αιτιολογική διάγνωση μετά από τουλάχιστον μίας εβδομάδος νοσηλεία σε νοσοκομείο.¹ Ο ορισμός αυτός είναι χρήσιμος για την διενέργεια κλινικών μελετών, εν τούτοις, στην καθημέρα κλινική πράξη, ιδιαίτερα στον ελληνικό χώρο, δεν είναι πολύ χρήσιμος. Για παράδειγμα, εντός του ορίου της νοσηλείας μίας εβδομάδος, σε άλλα νοσοκομεία μπορούν να γίνουν οι πλείστες των εξετάσεων, ενώ σε άλλα πολύ λιγότερες, ανάλογα με την οργάνωσή τους.

Στη συνέχεια ο ορισμός τροποποιήθηκε για να συμπεριλάβει διερεύνηση μίας εβδομάδος, εκτός νοσοκομείου, με 3 επισκέψεις στο ιατρείο. Το όριο των τριών εβδομάδων ετέθη, κυρίως για να αποκλεισθούν νοσήματα με αυτόματη ύφεση του πυρετού. Επί FUO, αρχικά, πρέπει να βεβαιωθούμε ότι υπάρχει όντως πυρετός, ζητώντας από τον ασθενή να μετράει τη θερμοκρασία του μερικές φορές την ημέρα, για μερικές ημέρες. Ο τύπος του πυρετού δεν έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία. Επίσης, πρέπει να διακοπούν όλα τα λαμβανόμενα φάρμακα για τουλάχιστον τρεις ημέρες, εάν αυτό είναι δυνατόν, για να αποκλεισθεί η πιθανότητα φαρμακευτικού πυρετού.

Ο FUO μπορεί να διακριθεί σε κλασικό FUO, νοσοκομειακό FUO, FUO σε ουδετεροπενικό ασθενή και FUO σε ασθενή με HIV λοίμωξη. Πρόσφατα έχει προταθεί και ο όρος Inflammation of Unknown Origin (IUO), για να περιγράψει, κυρίως, τις μη λοιμώδεις και μη κακοήθεις καταστάσεις που εκδηλώνονται ως FUO². Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελεί ο FUO με επεισοδιακό ή υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Σε αυτή την περίπτωση η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την υποξεία χολαγγειίτιδα και τη χρόνια προστατίτιδα.³ Για τους σκοπούς του παρόντος άρθρου θα αναφερθούμε μόνο στον κλασικό FUO.

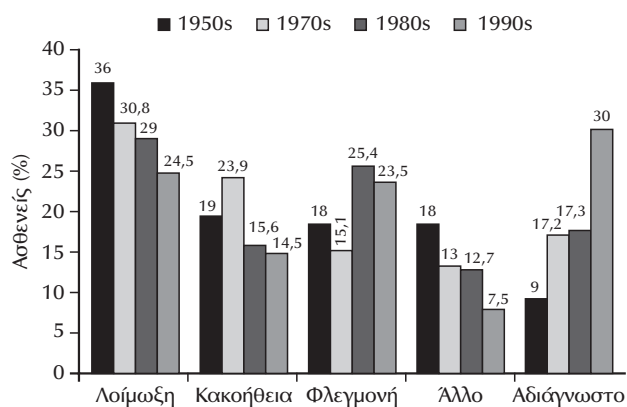
2. Διαγνωστική προσέγγιση και έκβαση ασθενών με FUO

Το πρόβλημα όμως με τον ισχύοντα ορισμό του FUO είναι ότι δεν καθορίζει ποιες εξετάσεις είναι απαραίτητο να γίνουν πριν το παρατεινόμενο εμπύρετο νόσημα χαρακτηριστεί ως FUO. Στη βιβλιογραφία, έχει προταθεί ότι πριν τον χαρακτηρισμό FUO, πρέπει να έχει προηγηθεί ένα σύνολο εξετάσεων (πίν. 1), παρά τις οποίες δεν έχει επιτευχθεί η διάγνωση του αιτίου του πυρετού.⁴⁻⁶

Πάνω από 200 νοσήματα μπορούν να εκδηλωθούν ως FUO και διακρίνονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: λοιμώξεις, νεοπλασίες, νοσήματα κολλαγόνου και άλλα. Τα ποσοστά των ασθενών, ανά κύρια κατηγορία αιτιών FUO ανά δεκαετία σε μελέτες των τελευταίων 40 ετών, φαίνονται στην εικόνα 1. Το ποσοστό αδιάγνωστων περιπτώσεων είναι μικρότερο στους υπερήλικες απ' ό,τι στους νεότερους ασθενείς. Όσο μεγαλύτερος ο ασθενής τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα διάγνωσης, ενώ είναι πιο πιθανό αυτή να είναι κακοήθεια. Όμως, ειδικά στους ηλικιωμένους η καθυστερημένη διάγνωση της γενικευμένης φυματιώσεως μπορεί να αποβεί μοιραία. Για τον λόγο αυτόν, σε περίπτωση ταχείας επιδείνωσης της κλινικής εικόνας του ασθενούς επιβάλλεται

Πίνακας 1. Ελαχίστη διαγνωστική διερεύνηση για τον χαρακτηρισμό του FUO⁴⁻⁶

Πλήρες, αναλυτικό ιστορικό του ασθενούς
Συχνά επαναλαμβανόμενη, ενδεδειγμένη κλινική εξέταση
Γενική αίματος με εκτίμηση του επιχρίσματος από αιματολόγο
Ο συνήθης βιοχημικός έλεγχος
ΤΚΕ και/ή CRP
Γενική ούρων και μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος των ούρων
Ακτινογραφία θώρακος
ANA, RA test, SACE
Τρία σετ αιμοκαλλιεργιών, χωρίς ο ασθενής να λαμβάνει αντιβιοτικά
Αντισώματα έναντι CMV, ή ανίχνευση του ιού στο αίμα
Αντίδραση Wright και αντισώματα έναντι της <i>Coxiella burnetii</i>
Δερμοαντίδραση Mantoux
CT άνω και κάτω κοιλίας
HIV
Ορολογικός έλεγχος ηπατιτίδων, εάν υπάρχει διαταραχή των ηπατικών ενζύμων
Περαιτέρω διερεύνηση παθολογικών ευρημάτων από τις παραπάνω εξετάσεις



Εικόνα 1. Τα ποσοστά των ασθενών ανά κύρια κατηγορία αιτίων FUO²

η έναρξη αντιφυματικής αγωγής. Τα δύο τρίτα ανταποκρίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ το 88% σε 6 εβδομάδες.⁷

Ο FUO στον οποίο, παρά τον εκτεταμένο έλεγχο, δεν έχει τεθεί διάγνωση έχει καλή πρόγνωση. Σε μεγάλη μελέτη⁸ όπου συμπεριελήφθησαν 199 ασθενείς με FUO, 61 (30%) ασθενείς έλαβαν εξιτήριο χωρίς να έχει τεθεί διάγνωση. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια. Η διάγνωση ετέθη τελικά σε 12 ασθενείς (σε 8 ασθενείς εντός διμήνου από την έξοδό τους από το νοσοκομείο), ενώ σε 31 ασθενείς παρατηρήθηκε αυτόματη υποχώρηση του πυρετού. Δεκαοκτώ ασθενείς είχαν υποτροπιάζοντα επεισόδια ή συνεχή πυρετό, έως και χρόνια μετά την έξοδό τους. Τέσσερις ασθενείς έλαβαν κορτικοειδή και 6 ασθενείς έλαβαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs). Δεν διαγνώσθηκε καμία περίπτωση φυματίωσης. Σημειώθηκαν 6 θάνατοι εκ των οποίων μόνο δύο αποδόθηκαν στον FUO. Επομένως, το ποσοστό αδιάγνωστου FUO μπορεί να φθάνει και το 30%. Ευτυχώς, οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς θα παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση του πυρετού, ενώ το 15% θα ανταποκριθεί σε NSAIDs, ή κορτικοειδή. Η θνητότητα από FUO μετά από πενταετή παρακολούθηση είναι μόνο 3,2%. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μέχρι την ύφεση του πυρετού ή την εμφάνιση κάποιου ενδεικτικού διαγνωστικού κλινικού ή παρακλινικού σημείου (potential diagnostic clue, PDC), οπότε συνιστάται ο έλεγχος να προσαρμόζεται σε αυτό.

Όσον αφορά στα PDC, σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1995 έως το 2004 η διάγνωση επιτεύχθηκε στο 72% των ασθενών που είχαν κάποιο PDC, έναντι μόνο στο 30% των ασθενών χωρίς PDC.⁹ Όμως, σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη, ταυτοποιήθηκαν 15 PDC, ανά ασθενή, εκ των οποίων το 81% αποδείχθηκαν παραπλανητικά. Τα υπόλοιπα 19% των PDCs συνέβαλαν στην τελική διάγνωση, αλλά κανένα PDC από μόνο του δεν συνέβαλε στη διάγνωση, έστω και σε έναν ασθενή.¹⁰

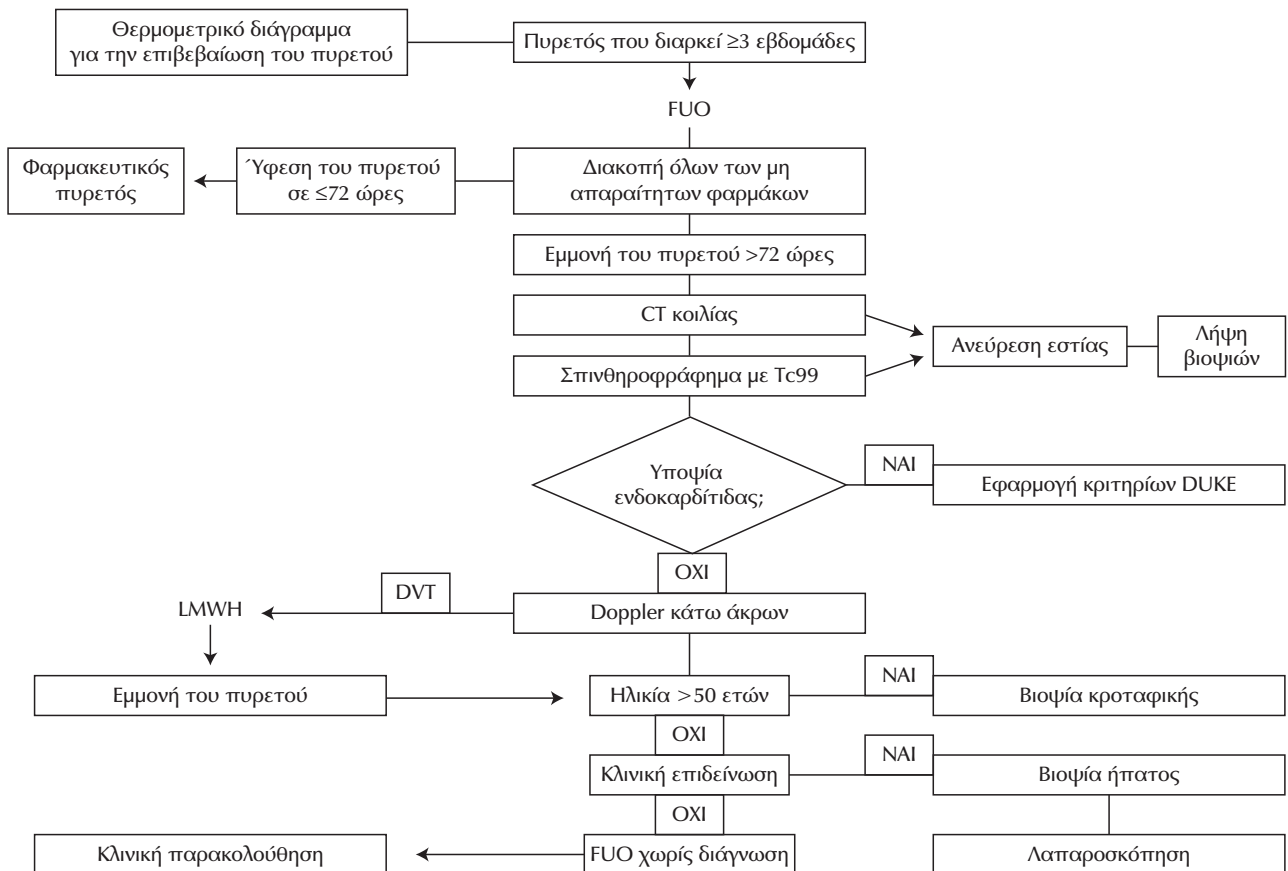
Για την ορθολογική επιλογή του εργαστηριακού και παρακλινικού ελέγχου σε ασθενείς με FUO, έχει προταθεί ο αλγόριθμος της εικόνας 2.⁴

3. Εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος

Δεν συνιστάται η διενέργεια μεγάλου αριθμού εξετάσεων, προς πάσα διαγνωστική κατεύθυνση, όταν από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση δεν υποδεικνύεται κάποια ή κάποιες διαγνώσεις, διότι έχει αποδειχθεί ότι το όφελος δεν αντισταθμίζει το κόστος. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ηλικιωμένους όπως προκύπτει από δεκαετή μελέτη με υπερήλικες ασθενείς με FUO, από το Βέλγιο, όπου από τις 219 ορολογικές αντιδράσεις που έγιναν, μόνο μία συνέβαλε στη διάγνωση (λοίμωξη από CMV). Από τα 289 ανοσολογικά tests που έγιναν ετέθησαν μόνο 4 διαγνώσεις. Στη διάγνωση συνέβαλαν 10 από τις συνήθεις ακτινογραφίες, 3 από τα 86 υπερηχογραφήματα, 8 από τις 60 αξονικές τομογραφίες και 17 από τα 27 θετικά σπινθηρογραφήματα με Ga⁶⁷ (από τα 35 που έγιναν).¹¹ Σε πιο πρόσφατη μελέτη από την Τουρκία, στην οποία συμπεριελήφθησαν 100 ασθενείς με FUO, η διάγνωση τέθηκε στους 70. Οι κλινικές εκδηλώσεις και οι μη επεμβατικές παρακλινικές εξετάσεις συνέβαλαν διαγνωστικά στο 61% των ασθενών, ενώ στο υπόλοιπο 49% καθοριστικό ρόλο έπαιξαν οι επεμβατικές τεχνικές (πίν. 2).

3.1. Διαγνωστικές τεχνικές για την ωφέλεια των οποίων υπάρχει τεκμηρίωση

3.1.1. CT κοιλίας: Έχει σημαντική θέση στη διαγνωστική δύο σημαντικών αιτίων FUO, των λεμφωμάτων και των ενδοκοιλιακών αποστημάτων.



Εικόνα 2. Αλγόριθμος ορθολογικής επιλογής του εργαστηριακού και παρακλινικού ελέγχου σε ασθενείς με FUO.⁴ DVT: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, LMWH: ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους

Πίνακας 2. Η συμβολή του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και των βιοχημικών tests στη διάγνωση των κυρίων νοσημάτων που ευθύνονται για FUO¹²

Συμβολή στη διάγνωση	Λοιμώδη νοσήματα N (%)	Νοσήματα κολλαγόνου και διάφορα άλλα νοσήματα N (%)	Νεοπλασίες N (%)	Σύνολο N
Ιστορικό	14 (53,8)	31 (77,5)*	6 (43)	51
Φυσική εξέταση	11 (42,3)	23 (57,5)	5 (35,7)	39
Βιοχημικά test	7 (27)	23 (57,5)	8 (57,1)	38

* P<0,001, συγκρινόμενο με τις άλλες ομάδες

Βοηθά στη διάγνωση του 20% περίπου των αιτίων FUO, ενώ όταν είναι αρνητική η πιθανότητα ενδοκοιλιακού αιτίου FUO είναι πολύ μικρή.

3.1.2. Σπινθηρογραφήματα: Το Tc⁹⁹ έχει υψηλή ειδικότητα (93–94%) αλλά χαμηλή ευαισθησία (40–75%). Το Ga⁶⁷ έχει μικρότερη ειδικότητα (70–78%), αλλά παρόμοια ευαισθησία (54–67%)

με το Tc⁹⁹. Σε 145 ασθενείς με FUO που υποβλήθηκαν σε Ga⁶⁷ scan, μόνο 42 από τα παθολογικά scans (29% του συνολικού αριθμού scans) θεωρήθηκαν χρήσιμα για να τεθεί η διάγνωση. Το 49% των παθολογικών scans θεωρήθηκε ότι δεν συνέβαλαν στη διάγνωση.¹³

3.1.3. Κριτήρια ενδοκαρδίτιδας Duke: Σε ασθενείς με FUO έχουν πολύ μεγάλη ειδικότητα (99%), ενώ σε ασθενείς χωρίς FUO αυτή πέφτει στο 86%.

3.1.4. Βιοψία ήπατος: Η διαγνωστική της βοήθεια αναφέρεται ότι είναι 14–17%. Είναι χρήσιμη μόνο όταν υπάρχουν εργαστηριακές ενδείξεις ηπατικής προσβολής.¹⁴

3.1.5. Υπερηχογράφημα και βιοψία κροταφικής αρτηρίας: Στους υπερήλικες, 16% των περιπτώσεων FUO οφείλονται σε γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Το υπερηχογράφημα κροταφικών αρτηριών αναφέρεται ότι έχει >90% ευαισθησία και ειδικότητα εάν αναδείξει στένωση ή σημείο άλω.

Η βιοψία μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική στο 15–70% των περιπτώσεων και αυτό μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση.¹⁵ Σε πρόσφατη σειρά, το 39% των ασθενών με αυξημένη πρόσληψη F18-FDG στη θωρακική αορτή και τους κύριους κλάδους της, ενδεικτική γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, υποβλήθηκε σε βιοψία κροταφικής αρτηρίας. Μόνο οι μισοί από αυτούς είχαν θετική βιοψία.¹⁶

3.1.6. Υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων: Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) αποτελεί σπάνιο αίτιο FUO, αλλά η εξέταση είναι ασφαλής και ενδείκνυται για τη διερεύνηση του αιτίου του FUO.

3.1.7 Βιοψία δέρματος-μυός: Η διαγνωστική της αξία έχει αποδειχθεί μόνο όταν γίνεται σε ασθενείς με δερματικές βλάβες και/ή παθολογικό ηλεκτρομυογράφημα.¹⁷

3.2. Συχνά διενεργούμενες εξετάσεις για τις οποίες δεν υπάρχει τεκμηρίωση

Δεν υπάρχει ισχυρή βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη διαγνωστική αξία σε FUO, της TKE, της CRP, των d-dimers, του Scanning οστών και της MRI. Γενικά η MRI (συγκρινόμενη με τη CT) είναι πιο χρήσιμη για την εκτίμηση εσωτερικών δομών όπως τα οστά, ο μυελός των οστών, οι μύες, οι τένοντες, οι σύνδεσμοι, οι χόνδροι και τα μικρά σε μέγεθος όργανα όπως ο προστάτης, οι όρχεις και ο τράχηλος της μήτρας. Δυστυχώς, κακοήθειες, λοιμώξεις και φλεγμονώδεις εστίες δεν μπορούν να ανιχνευθούν στην αρχική τους φάση, όταν δεν έχουν ακόμη αρχίσει να δημιουργούνται ανατομικές βλάβες.

3.3. Διαγνωστικές τεχνικές για τις οποίες υπάρχει τεκμηρίωση ότι δεν ωφελούν

Η οστεομυελική βιοψία και η καλλιέργεια μυελού δεν πρέπει να γίνονται ως εξετάσεις ρουτίνας σε FUO. Οι ειδικές χρώσεις του μυελού για μυκοβακτηρίδια δεν οδηγούν στη διάγνωση παρά μόνο εάν στη βιοψία υπάρχουν κοκκιώματα. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς με AIDS. Σε μία μεγάλη μελέτη ασθενών με FUO όπου έγιναν 433 καλλιέργειες μυελού, 51 απέβησαν θετικές.¹⁸ Οι 47 από τις 51 προέρχοντο από HIV (+) ασθενείς. Σε

42 απομονώθηκε *Mycobacterium avium-complex* (MAC), σε 5 *Mycobacterium tuberculosis* και σε 4 άλλα μη φυματικά μυκοβακτηρίδια. Πρέπει να τονισθεί όμως ότι σε όλους τους ασθενείς που απομονώθηκε μυκοβακτηρίδιο στις καλλιέργειες μυελού, αυτό απομονώθηκε και από άλλα κλινικά δείγματα. Επιπροσθέτως, δεν βρέθηκε ούτε μία θετική καλλιέργεια σε ασθενείς χωρίς κοκκιώματα. Επομένως, η βιοψία και η καλλιέργεια μυελού συνιστώνται μόνο σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με FUO.

Εμπειρική θεραπεία με αντιβιοτικά, αντιφυματικά ή κορτικοειδή δεν πρέπει να χορηγείται γιατί συχνά καλύπτει την εικόνα και προκαλεί σύγχυση στην περαιτέρω διερεύνηση.

4. Η διάκριση μεταξύ λοιμωδών και μη-λοιμωδών αιτίων FUO

Η χορήγηση αντιβιοτικών εμπειρικά, χωρίς τεκμηρίωση λοίμωξης δεν συνιστάται. Παρόλ' αυτά, οι κλινικοί γιατροί συχνά φοβούνται ότι αν το αίτιο του FUO είναι λοιμώδες, η καθυστερημένη αντιμετώπισή του μπορεί, ενδεχομένως, να αποβεί επιζήμια για τον ασθενή. Σε μία μελέτη¹⁹ που έγινε στο νοσοκομείο «Η Σωτηρία», σε ασθενείς με κλασικό FUO, διαπιστώσαμε ότι: τιμή CRP >60 mg/L, αριθμός ηωσινοφίλων <40/mm³, και τιμή φερριτίνης <500 μg/L, είναι ανεξάρτητοι παράγοντες συνδεδεμένοι με τη τελική διάγνωση λοιμώδους αιτίου. Η παρουσία ≥2 από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να προβλέψει λοιμώδες αίτιο κλασικού FUO με ευαισθησία 91,4% και ειδικότητα 92,3%.

Η συμβολή της φερριτίνης έχει δειχθεί και σε πολύ πρόσφατη μελέτη FUO από την Κορέα,²⁰ όπου διαπιστώθηκε ότι οι διάμεσες τιμές της φερριτίνης ήταν μικρότερες σε λοιμώδη νοσήματα σε σχέση με εκείνες σε αιματολογικά ή σε μη λοιμώδη-φλεγμονώδη νοσήματα. Το ιδανικό cutoff βρέθηκε να είναι 561 ng/mL, παρόμοιο δηλαδή με αυτό της ελληνικής μελέτης.¹⁹

Για τον ίδιο σκοπό έχει μελετηθεί και η προκαλσιτονίνη, κυρίως σε παιδιά. Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση,²¹ η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποκλεισθεί ή λοίμωξη και όχι για να τεθεί η ισχυρή

υποψία αυτής. Στη συγκεκριμένη μελέτη η ικανότητα πρόβλεψης σοβαρής λοίμωξης σε παιδιά με πυρετό άγνωστης προέλευσης ήταν: προκαλσιτονίνη (OR: 10,6, 95% CI: 6,9–16,0), CRP (OR: 9,83, 95% CI: 7,05–13,7) και λευκοκυττάρωση (OR: 4,26, 95% CI: 3,22–5,63).

5. Νεότερες τεχνικές: το F18-FDG PET/CT

Σε ανάλυση 7 μελετών της τελευταίας τριετίας οι Balink et al αναφέρουν ότι το F18-FDG PET/CT συνέβαλε στην τελική διάγνωση στο 73% των περιστατικών FUO, όπου αυτό διενεργήθηκε.²² Το F18-FDG PET/CT, σε FUO και IUO, έχει μεγάλη ευαισθησία αλλά σχετικά περιορισμένη ειδικότητα για τη διάγνωση κακοήθειας, λοίμωξης ή φλεγμονής. Οι ιδιότητες αυτές καθιστούν το υβριδικό F18-FDG PET/CT ιδανικό διαγνωστικό εργαλείο, ιδιαίτερα αν διενεργηθεί νωρίς κατά τον αρχικό έλεγχο, για να κατευθύνει, στη συνέχεια, τη στοχευμένη επιλογή πιο ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων. Επιπροσθέτως, μετά τον αποκλεισμό συστηματικής (μη εστιακής νόσου) το F18-FDG PET/CT έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και είναι χρήσιμο στην ανίχνευση ασθενών με καλοήθεις αυτοϊώμενες νόσους. Το αρνητικό F18-FDG PET/CT μπορεί να γλυτώσει των ασθενή από μη απαραίτητο περαιτέρω έλεγχο ή τη χορήγηση στεροειδών, ενώ μπορεί να βοηθήσει τον ιατρό στην επιλογή της στρατηγικής wait-and-see. Όσον αφορά στον έλεγχο για αγγειίτιδα των μεγάλων αγγείων, όταν η

τιμή της CRP είναι χαμηλή (cut-off < 10 mg/L) το 18-FDG PET/CT δεν βοηθά στη διάγνωση (ευαισθησία 100%) και ως εκ τούτου δεν πρέπει να διενεργείται.²³

6. Συμπεράσματα

Πριν τον χαρακτηρισμό του πυρετού ως FUO, πρέπει να έχει προηγηθεί ένα σύνολο εξετάσεων (πίνακας 1), οι οποίες να μην έχουν οδηγήσει στη διάγνωση του αιτίου του πυρετού.^{4–6} Το ποσοστό αδιάγνωστου FUO μπορεί να φθάνει και το 30%. Οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς θα παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση του πυρετού, ενώ το 15% θα ανταποκριθεί σε NSAIDs, ή κορτικοειδή. Διαγνωστικές τεχνικές για την ωφέλεια των οποίων υπάρχει τεκμηρίωση είναι η CT κοιλίας, τα σπινθηρογραφήματα, τα υπερηχογραφήματα κροταφικής αρτηρίας και κάτω άκρων και επί ενδείξεων οι βιοψίες ήπατος, κροταφικής αρτηρίας και δέρματος. Φαίνεται ότι το F18-FDG PET/CT, διενεργούμενο αμέσως μετά τον αρχικό έλεγχο, μπορεί να θέσει τη διάγνωση ή να κατευθύνει τον περαιτέρω έλεγχο προς την τελική διάγνωση σε σημαντικό αριθμό ασθενών με FUO. Η διενέργεια μη αναγκαίου περαιτέρω ελέγχου ή η θεραπεία με κορτικοειδή μπορούν να αποφευχθούν όταν το αποτέλεσμα του F18-FDG PET/CT είναι αρνητικό. Μειονεκτήματα είναι το κόστος, η μη άμεση διαθεσιμότητά του και ορισμένοι τεχνικοί περιορισμοί που έχει.

Βιβλιογραφία

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* (Baltimore) 1961, 40:1–30
2. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009, 20:415–418
3. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 1996, 10:111–127
4. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003, 163:545–551
5. Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med* 2008, 8:526–530
6. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997, 350:575–580
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41:1187–1192
8. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996, 156:618–620
9. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun* 2006, 27:205–211
10. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, De Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 2007, 86:26–38
11. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41:1187–1192
12. Mete B, Vanli E, Yemisen M et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci* 2012, 9:682–689

13. Knockaert DC, Mortelmans LA, de Roo MC et al. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1994, 18:601–605
 14. Zumla A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis* 1996, 23:146–158
 15. Dasgupta B, Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Concise guidance: diagnosis and management of giant cell arteritis. *Clin Med* 2010, 10:381–386
 16. Hooisma GA, Balink H, Houtman PM, Slart RH, Lensen KD. Parameters related to a positive test result for FDG PET/CT for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2012, 31:861–871
 17. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Intern J Dermatol* 2010, 49:750–756
 18. Riley UB, Crawford S, Barrett SP et al. Detection of mycobacteria in bone marrow biopsy specimens taken to investigate pyrexia of unknown origin. *J Clin Pathol* 1995, 48:706–709
 19. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG et al. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med* 2010, 21:137–143
 20. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, Kang SJ et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Dis Markers* 2013, 34:211–218
 21. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012, 60:591–600
 22. Balink H, Verberne HJ, Bennink RJ et al. A rationale for the use of F18-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. *J Mol Imag* 2012, 2012:165080. doi: 10.1155/2012/165080
 23. Lensen KD. Parameters related to a positive test result for FDG PET/CT for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2012, 31:861–871
-

Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Π.Χ. Παπαγιώργης

Χειρουργικό Τμήμα, «Ιατρικό Κέντρο Αθηνών», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι μία από τις συχνότερες κακοήθειες νεοπλασίες παγκοσμίως, εμφανίζοντας ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα στις ανεπτυγμένες χώρες, οφειλόμενη σε παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τον δυτικό τρόπο ζωής π.χ. διατροφή, παχυσαρκία, καθιστική ζωή. Παρατηρείται επίσης σημαντική διακύμανση της συχνότητας της νόσου ανάλογα με την ηλικία (αύξηση με την πρόοδο της ηλικίας) και το φύλο (συχνότερη στους άνδρες). Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει καταγραφεί σταθεροποίηση (και σε ορισμένες περιπτώσεις μείωση) της συχνότητας της νόσου στις δυτικές χώρες, ενώ η αντίθετη τάση (αύξηση) παρατηρήθηκε σε πολλές αναπτυσσόμενες περιοχές, οφειλόμενη στην υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής. Επιπρόσθετα, στις δυτικές χώρες, η ανατομική κατανομή της νόσου έχει μεταβληθεί προς όφελος των δεξιότερα εντοπιζόμενων όγκων «δεξιά ή εγγύς στροφή», οφειλόμενη, σε σημαντικό βαθμό, στη δημογραφική γήρανση, καθώς η συχνότητα όγκων δεξιάς εντόπισης είναι δυσανάλογα υψηλότερη στους ηλικιωμένους. Οι επιδημιολογικές τάσεις επιβάλλουν την εφαρμογή συστηματικών προγραμμάτων screening σε άτομα ηλικίας >50 ετών, με την κολonosκόπηση ως μέθοδο εκλογής. Παράλληλα, απαιτούνται στρατηγικές υιοθέτησης υγιεινών συμπεριφορών (έλεγχος σωματικού βάρους, άσκηση, περιορισμός κατανάλωσης κρέατος, αλκοόλ και καπνίσματος). Η ενρυσκόμενη υπό κλινική έρευνα χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAID) εμφανίζεται σαν ένα χρήσιμο εργαλείο πρόληψης της νόσου, ειδικότερα σε συγκεκριμένες ομάδες κινδύνου.

Λέξεις ευρετηρίου Ορθοκολικός καρκίνος, επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, «δεξιά στροφή».

Αλληλογραφία: Π.Χ. Παπαγιώργης, Νεοσοίκων 35, 185 36 Πειραιάς
e-mail: ppapagiorg@teiath.gr

Epidemiological data for colorectal cancer

P.Ch. Papagiorgis

Department of Surgery, “Athens Medical Center”, Athens, Greece

ABSTRACT Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies worldwide, with a particularly higher incidence in the developed countries, due to risk factors associated with western lifestyle e.g. diet, obesity, sedentary life. Variation of CRC incidence is also observed by age (rising rates with increasing age) and gender (higher rates in men). A stabilization (and occasionally a reduction) of the disease incidence has been recorded in western countries within last decades, whereas the opposite trend (i.e. increase) has been observed in several developing areas, attributable to the adoption of western lifestyle. In addition, a change in the anatomical distribution of CRC towards more proximal sites (proximal or rightward shift) has been also noted in western countries – due (in large part) to their aging population, given that the incidence of proximal tumors is disproportionately higher among elderly. Epidemiological trends necessitate the implementation of systematic screening programs with colonoscopy as method of choice (for ages >50 years), along with appropriate strategies for adoption of healthy behavior (weight control, exercise, limitation of meat consumption, alcohol and smoking). The use of non steroid antiinflammatory drugs (NSAID) –currently under clinical investigation– appears as a promising tool in CRC prevention, preferentially for specific risk groups.

Key words Colorectal cancer, epidemiology, risk factors, “proximal shift”.

Corresponding author: P.Ch. Papagiorgis, 35 Neosoikon street, GR-185 36 Piraeus, Greece
e-mail: ppapagiorg@teiath.gr

1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ορθοκολικός καρκίνος) είναι ο τρίτος κατά σειρά συχνότητας παγκοσμίως, μετά από εκείνους του πνεύμονα και του μαστού, με τις νέες περιπτώσεις της νόσου να πλησιάζουν το 10% όλων των διαγνωσθέντων καρκίνων. Τα συγκεκριμένα ποσοστά σε Β. Αμερική, Ευρώπη, Ωκεανία και Ιαπωνία είναι 11%, 13%, 13,4% και 16% αντίστοιχα.¹⁻³ Στο σύνολο του ανεπτυγμένου κόσμου κατέχει την πρώτη σε συχνότητα θέση, προηγούμενος ελαφρώς του καρκίνου του πνεύμονα, με ποσοστό 13% όλων των περιπτώσεων καρκίνου,¹ ενώ στην Ευρώπη καταλαμβάνει τη δεύτερη θέση, με ποσοστό επίσης 13% έναντι 13,4% του καρκίνου του μαστού (πίν. 1).²

Κατά φύλο, είναι ο τρίτος σε σειρά συχνότητας καρκίνος παγκοσμίως στους άνδρες (10% του συνόλου) μετά από εκείνους του πνεύμονα (16,5%) και του προστάτη (14%) και ο δεύτερος στις γυναίκες (9,4%) μετά τον καρκίνο του μαστού (23%). Αν και τα ποσοστά επί του συνόλου των καρκίνων είναι παραπλήσια, ωστόσο ο απόλυτος αριθμός των περιπτώσεων της νόσου παγκοσμίως

ως είναι μεγαλύτερος στους άνδρες (663.000) σε σχέση με τις γυναίκες (570.000). Αντίστοιχα, οι νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού (incidence rates) είναι περίπου 20,4 για τους άνδρες και 14,6 για τις γυναίκες (17,3 και για τα δύο φύλα). Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου (μέχρι την ηλικία των 75 ετών) είναι 2,3% στους άνδρες και 1,6% στις γυναίκες (2% και στα δύο φύλα), είναι όμως αρκετά μεγαλύτερος (σχεδόν διπλάσιος) στις ανεπτυγμένες χώρες.¹

Παράλληλα, ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, μετά από εκείνους του πνεύμονα, στομάχου και ήπατος,¹ αν και στις ανεπτυγμένες χώρες κατέχει τη δεύτερη θέση, μετά τον πνεύμονα.^{1,2} Επομένως, δεδομένης και της προαναφερθείσης υψηλής συχνότητάς του, είναι σαφές ότι αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας για τις συγκεκριμένες χώρες.

Η παρούσα μελέτη εξετάζει την τρέχουσα διακύμανση της συχνότητας της νόσου ανάλογα με τη γεωγραφική ζώνη, την ηλικία, το φύλο και την ανατομική εντόπιση του όγκου, όπως επίσης και τις παρατηρηθείσες μεταβολές της συχνότητας

Πίνακας 1. Διακύμανση σχετικής συχνότητας καρκίνου παχέος εντέρου σε διάφορες περιοχές (γεωγραφικές ζώνες)

Περιοχή	Ποσοστό (% του συνόλου όλων των καρκίνων) ^α	Σειρά συχνότητας ^α
Αυστραλία/Ν. Ζηλανδία	13,4%	2ος (Μετά από προστάτη)
Ευρώπη (σύνολο)	13,0%	2ος (Μετά από μαστό)
– Ν. Ευρώπη	14,2%	1ος (Ακολουθούν μαστός και πνεύμονας)
– Δ. Ευρώπη	13,4%	3ος (Μετά από προστάτη, μαστό)
– Α. Ευρώπη	13,2%	2ος (Μετά από πνεύμονα)
– Β. Ευρώπη	12,2%	3ος (Μετά από προστάτη, μαστό)
Β. Αμερική	11,0%	4ος (Μετά από πνεύμονα, προστάτη, μαστό)
Αν. Ασία	9,0%	4ος (Μετά από πνεύμονα, στόμαχο, ήπαρ)
Ν. Αμερική	7,4%	4ος (Μετά από μαστό, προστάτη, πνεύμονα)
Αφρική	5,0%	5ος (Μετά από μαστό, τράχηλο μήτρας, ήπαρ και προστάτη)
Ν. Ασία	4,2%	6ος (Μετά από τράχηλο μήτρας, μαστό, πνεύμονα, οισοφάγο και στόμαχο)
Ανεπτυγμένες χώρες ^β	13,0%	1ος (Με ελάχιστη διαφορά <0,1% από πνεύμονα)
Λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες ^γ	7,0%	5ος (Μετά από πνεύμονα, στόμαχο, μαστό και ήπαρ)
Παγκοσμίως	9,7%	3ος (Μετά από πνεύμονα και μαστό)

^α Τα ποσοστά και η σειρά συχνότητας αναφέρονται (υπολογίζονται) στο σύνολο των νέων διαγνώσεων καρκίνου σε κάθε περιοχή

^β Β. Αμερική, Ευρώπη, Ωκεανία, Ιαπωνία

^γ Υπόλοιπες χώρες

Τα δεδομένα του πίνακα βασίζονται σε στοιχεία από Ferlay et al (2010)¹ και Ferlay et al (2012)²

κατά τις τελευταίες δεκαετίες – πάντοτε σε σχέση με τις συγκεκριμένες παραμέτρους. Επίσης, παρουσιάζει συνοπτικά τα πρόσφατα δεδομένα που αφορούν σε παράγοντες κινδύνου (risk factors) για τον ορθοκολικό καρκίνο που ερμηνεύουν (σε κάποιον βαθμό) τις παρατηρούμενες επιδημιολογικές τάσεις. Τέλος, αναφέρονται (επίσης συνοπτικά) οι κυριότερες κλινικές επιπτώσεις αυτών των τάσεων.

2. Γεωγραφική διακύμανση

Η συχνότητα της νόσου εμφανίζει μεγάλη διακύμανση διεθνώς και είναι κατά μέσον όρο τριπλάσια, ως ποσοστό του συνόλου των καρκίνων, στις ανεπτυγμένες γεωγραφικές ζώνες (Β. Αμερική, Ευρώπη, Ωκεανία) συγκρινόμενη με τις αναπτυσσόμενες (Νότια Ασία, Αφρική)¹ (πίν. 1). Η διακύμανση είναι ευρύτερη (υπερδεκαπλάσια) όταν συγκρίνονται συγκεκριμένες περιοχές «υψηλού κινδύνου» (π.χ. Τσεχία, Ν. Ζηλανδία) με αντίστοιχες «χαμηλού κινδύνου» (π.χ. Ινδία), φθάνοντας σε αναλογίες 15:1 για τους άνδρες και 11:1 για τις γυναίκες (με μετρούμενο μέγεθος τις νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού).⁴ Οι διαφορές αυτές, αν και εντυπωσιακές, είναι ωστόσο μικρότερες εκείνων προγενέστερων περιόδων (περίπου 15–25:1).^{5,6} Αυτό οφείλεται κυρίως στην αύξηση της συχνότητας του ορθοκολικού καρκίνου σε αρκετές αναπτυσσόμενες (αλλά και νεοαναπτυχθείσες) χώρες και δευτερευόντως στη σταθεροποίηση ή ακόμη και μείωσή της (περίπτωση ΗΠΑ) στις ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες.⁷ Οι συγκεκριμένες τάσεις είχαν ήδη εμφανισθεί στα τέλη της δεκαετίας του 1980⁶ και συνεχίστηκαν την τελευταία 20ετία.^{7–9}

Παράλληλα, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διακυμάνσεις της συχνότητας της νόσου και στο εσωτερικό ορισμένων χωρών, ανάμεσα σε διαφορετικές περιοχές (περιπτώσεις Ιαπωνίας, Καναδά, Ιταλίας)^{3,7,9,10} ή μεταξύ διαφορετικών εθνότητων της ίδιας χώρας (περιπτώσεις ΗΠΑ,^{8,11} Ν. Ζηλανδίας,¹² Ισραήλ και Σιγκαπούρης).⁷

Οι γεωγραφικές και εθνολογικές διακυμάνσεις οφείλονται σε διαφορετικού βαθμού έκθεση των συγκεκριμένων πληθυσμών σε παράγοντες κιν-

δύνου, όπως επίσης και σε υπαρκτές διαφορές στην πρόσβαση και παροχή υπηρεσιών υγείας (ιδιαίτερα στην εφαρμογή προληπτικού ελέγχου, screening).^{3–5,8,9,11} Θα πρέπει πάντως να συνυπολογιστεί και η επίπτωση πιθανών διαφορών στην ποιότητα καταγραφής των στοιχείων που αφορούν στη συχνότητα της νόσου, μεταξύ διαφόρων περιοχών και εθνοτήτων.³

3. Διακύμανση κατά ηλικία και φύλο

Η συχνότητα του ορθοκολικού καρκίνου αυξάνεται με την ηλικία, με το 90–95% του συνόλου των περιπτώσεων να εμφανίζονται σε ηλικίες >50 ετών.^{3,8,11,13,14} Η αυξητική επίδραση της ηλικίας παρατηρείται και στα δύο φύλα αλλά και σε όλες τις εθνότητες,^{9,11,13} όπως επίσης και σε όγκους εντοπιζόμενους σε οποιοδήποτε ανατομικό τμήμα του παχέος εντέρου (αν και διαφοροποιείται ποσοτικά ανάλογα με την εντόπιση).^{9,11,13,15,16} Επομένως, η ηλικία αποτελεί έναν σημαντικό ενδογενή (host-related) και μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τον ορθοκολικό καρκίνο, όπως είναι επίσης το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της νόσου αλλά και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.^{5,8,12} Ωστόσο, είναι προφανές ότι η αύξηση της συχνότητας με την ηλικία αντανακλά σε μεγάλο βαθμό τη σωρευτική επίδραση διαφόρων εξωγενών –και επομένως τροποποιήσιμων– παραγόντων κινδύνου (διατροφή, καθιστική ζωή, παχυσαρκία, αλκοόλ, κάπνισμα κ.ά.).¹¹

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι συχνότερος στους άνδρες, με τον λόγο συχνότητας ανδρών/γυναικών (Male/Female Incidence Ratio, M/F Ratio) να κυμαίνεται μεταξύ 1,3–1,4 (περίπου 4:3) για το σύνολο του πληθυσμού,^{1,11,14,15} αν και εμφανίζει ευρύτερη διακύμανση ανάλογα με την εθνότητα και ιδιαίτερα με την ανατομική εντόπιση του όγκου (από περίπου 1,1 για το τυφλό σε 1,7–1,9 για το ορθό).^{14–16} Ωστόσο, δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη γεωγραφική διακύμανση της νόσου.^{1,6} Αντίθετα, φαίνεται να υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση με την ηλικία, με τη διαφορά συχνότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών να εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40–50 ετών και

να αυξάνεται προοδευτικά (ιδιαίτερα μετά τα 65 έτη)¹⁷ μέχρι τα 75–80, ενώ μετά από αυτή την ηλικία σημειώνεται σταθεροποίηση (ή και μικρή κάμψη) (εικ. 1).^{9,11}

Η αλληλεπίδραση φύλου-ηλικίας είναι εντονότερη για όγκους που εντοπίζονται στο αριστερό κόλον και ορθό, που εμφανίζουν 1,5–2 φορές μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες σε ηλικίες 60–80 ετών.^{12,15} Αντίθετα, για όγκους του δεξιού κόλου (όπου η διαφορά κατά φύλο είναι –όπως έχει ήδη αναφερθεί– μικρή), παρατηρείται μια περιορισμένη μεταβολή του λόγου ανδρών/γυναικών με την ηλικία, και μάλιστα με τάση μείωσης στις ηλικίες >80 ετών, στις οποίες αυξάνεται σημαντικά το ποσοστό γυναικών με όγκους της συγκεκριμένης εντόπισης.^{12,15,18} Στην πραγματικότητα, σε αυτή την ηλι-

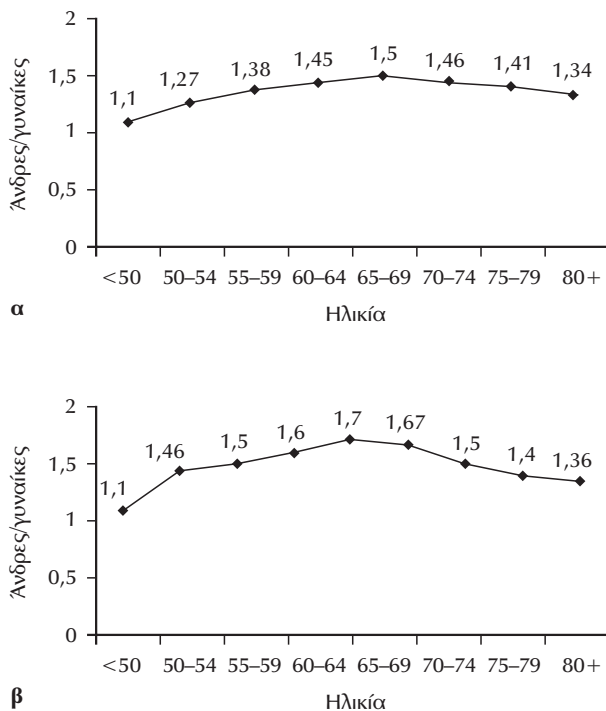
κιακή ομάδα, ο απόλυτος αριθμός περιστατικών ορθοκολικού καρκίνου είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες,^{8,11} λόγω της τάσης να εκδηλώνουν τη νόσο σε μεγαλύτερη ηλικία (πιθανώς για λόγους ορμονικής προστασίας)^{14,15} αλλά και επειδή υπερτερούν πληθυσμιακά των ανδρών λόγω μεγαλύτερης μακροζωίας.^{13,15}

4. Σύγχρονες επιδημιολογικές τάσεις

Οι παρατηρηθείσες μεταβολές της συχνότητας του ορθοκολικού καρκίνου τις τελευταίες δεκαετίες, ανάλογα με τη γεωγραφική ζώνη, την ηλικία, το φύλο και την ανατομική εντόπιση της νόσου, περιγράφονται στον πίνακα 2. Συνοπτικά, παρατηρείται αύξηση συχνότητας σε πολλές ανεπτυγμένες και νεοαναπτυχθείσες χώρες, σταθεροποίηση στις περισσότερες ανεπτυγμένες και μείωση στις ΗΠΑ (και σε μικρότερο βαθμό στον Καναδά). Αθροιστικά, η τάση είναι αυξητική σε παγκόσμια κλίμακα (1.230.000 νέες περιπτώσεις που αντιστοιχούν στο 10% του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου¹ έναντι 875.000 περιπτώσεων ή 8,5% του συνόλου το 1996⁵).

Παράλληλα, έχει καταγραφεί (κυρίως στις ανεπτυγμένες Δυτικές χώρες), σημαντική αύξηση στην αναλογία όγκων δεξιάς εντόπισης –που περιγράφεται ως «δεξιά ή εγγύς στροφή ή μετανάστευση» (proximal or rightward shift/migration) του ορθοκολικού καρκίνου. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται τόσο σε περιοχές με αύξηση συχνότητας ορθοκολικού καρκίνου (εμφανώς μεγαλύτερη στο δεξιό κόλον)^{11,13,19} όσο και σε εκείνες με μείωση (μικρότερη για όγκους δεξιάς εντόπισης).^{16,18}

Αν και πιθανότατα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, η «δεξιά στροφή» οφείλεται σε σημαντικό βαθμό και στην παρατηρούμενη τις τελευταίες δεκαετίες τάση αύξησης της συχνότητας του ορθοκολικού καρκίνου στους ηλικιωμένους (βλ. πίνακα 2), η οποία συσχετίζεται προφανώς με τη δημογραφική γήρανση των δυτικών χωρών.^{3,9,13,16,18,20} Η μεταβολή αυτή επηρεάζει κατά προτίμηση όγκους δεξιάς εντόπισης, καθώς αυτοί εκδηλώνονται σε μεγαλύτερη ηλικία από εκείνους με αριστερή εντόπιση, λόγω διαφορετικού γενετικού μηχανισμού καρκινογένεσης.²¹ Επίσης,



Εικόνα 1. Διακύμανση αναλογίας (λόγου) συχνότητων ανδρών/γυναικών με ορθοκολικό καρκίνο, ανάλογα με την ηλικία σε ΗΠΑ (α) και Καναδά (β). Τα δεδομένα της εικόνας (προερχόμενα από Canadian Partnership Against Cancer⁹ και Irby et al¹¹) καταδεικνύουν τη μεγάλη αύξηση του λόγου ανδρών/γυναικών με ορθοκολικό καρκίνο στις μεσαίες ηλικίες (50–70 ετών). Στις μεγαλύτερες ηλικίες εμφανίζεται τάση σχετικής μείωσης της αναλογίας (αν και η συχνότητα της νόσου παραμένει πάντοτε υψηλότερη για τους άνδρες)

Πίνακας 2. Επιδημιολογικές τάσεις ορθοκολικού καρκίνου κατά τις τελευταίες δεκαετίες

Παράμετρος	Επικρατούσα τάση	Σχόλιο
<i>Γεωγραφική ζώνη</i>		
Αναπτυσσόμενες και νεοαναπτυχθείσες χώρες (Αν. Ευρώπη, Ασία, Λατινική Αμερική)	Αύξηση συχνότητας	Εμφανέστερη σε χώρες της Ανατολικής Ευρώπης ⁷
Αναπτυγμένες χώρες (Δυτική και Βόρεια Ευρώπη, Καναδάς, Ωκεανία)	Σταθεροποίηση	Τάσεις μείωσης σε Καναδά ¹⁴
ΗΠΑ	Ελάττωση	Παρατηρείται από το 1985 και συνεχίζεται ^{8,11,16,22}
<i>Ηλικία</i>		
<50 ετών	Γενικά χωρίς σημαντική μεταβολή συχνότητας	Παρατηρείται πρόσφατη αύξηση συχνότητας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα σε ΗΠΑ, Νορβηγία ^{8,19}
50–70 ετών	Σταθεροποίηση ή ελάττωση	
>70 ετών	Αύξηση	Παρατηρείται αύξηση, είτε απόλυτη (σε αριθμό περιπτώσεων) είτε και σχετική [ποσοστό (%) στο σύνολο των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου] ^{12,13}
<i>Φύλο</i>		
Άνδρες	Ίδια κατεύθυνση μεταβολής (αύξηση/μείωση) και στα δύο φύλα	Συνήθως μεγαλύτερη αύξηση (όπου παρατηρείται) στους άνδρες ⁷
Γυναίκες		
Εντόπιση		
Δεξιό κόλον	Σημαντική αύξηση συχνότητας στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες.	
Αύξηση συχνότητας/σταθεροποίηση ή μικρή μείωση (ΗΠΑ)	«Δεξιά ή εγγύς (proximal) στροφή (μετανάστευση)» του ορθοκολικού καρκίνου (αύξηση του ποσοστού των όγκων δεξιού κόλου στο σύνολο των περιπτώσεων της νόσου) ^{9,11–16,18–20}	
Αριστερό κόλον και ορθό	Μικρότερη αύξηση ή και σημαντική μείωση της συχνότητας (ΗΠΑ)	

σημαντική συμμετοχή στην πρόκληση της «δεξιάς στροφής» θεωρείται ότι έχει η εφαρμογή συστηματικών προγραμμάτων screening, ιδιαίτερα στις ΗΠΑ (από το 1980), που έχει οδηγήσει σε μία σταθερή συνολική μείωση του ορθοκολικού καρκίνου (κυρίως λόγω της ενδοσκοπικής πολυπекτομής), η οποία όμως είναι δυσανάλογα μικρότερη για όγκους δεξιάς εντόπισης.^{8,11,16,18} Οι συγκεκριμένες βλάβες ανιχνεύονται δυσκολότερα με την κολονοσκόπηση, ενώ είναι μη προσπελάσιμες με τη σιγμοειδοσκόπηση (που ήταν η συχνότερα εφαρμοζόμενη ενδοσκοπική μέθοδος screening πριν το 2000).^{8,13,18,21,22}

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, το φαινόμενο έχει οδηγήσει σε πλήρη ανατροπή της κλασικής

κλινικής άποψης ότι οι μισοί τουλάχιστον ορθοκολικοί καρκίνοι μπορούν να διαγνωστούν με δακτυλική εξέταση και ορθοσκόπηση. Στην πραγματικότητα, στις ΗΠΑ σήμερα μόλις το 28% των περιπτώσεων ανιχνεύεται με αυτές τις μεθόδους, ενώ το ποσοστό των όγκων δεξιάς εντόπισης (κεντρικότερα της σπληνικής καμπής) φτάνει το 42–44%.^{8,16}

5. Συσχέτιση επιδημιολογικών τάσεων με παράγοντες κινδύνου

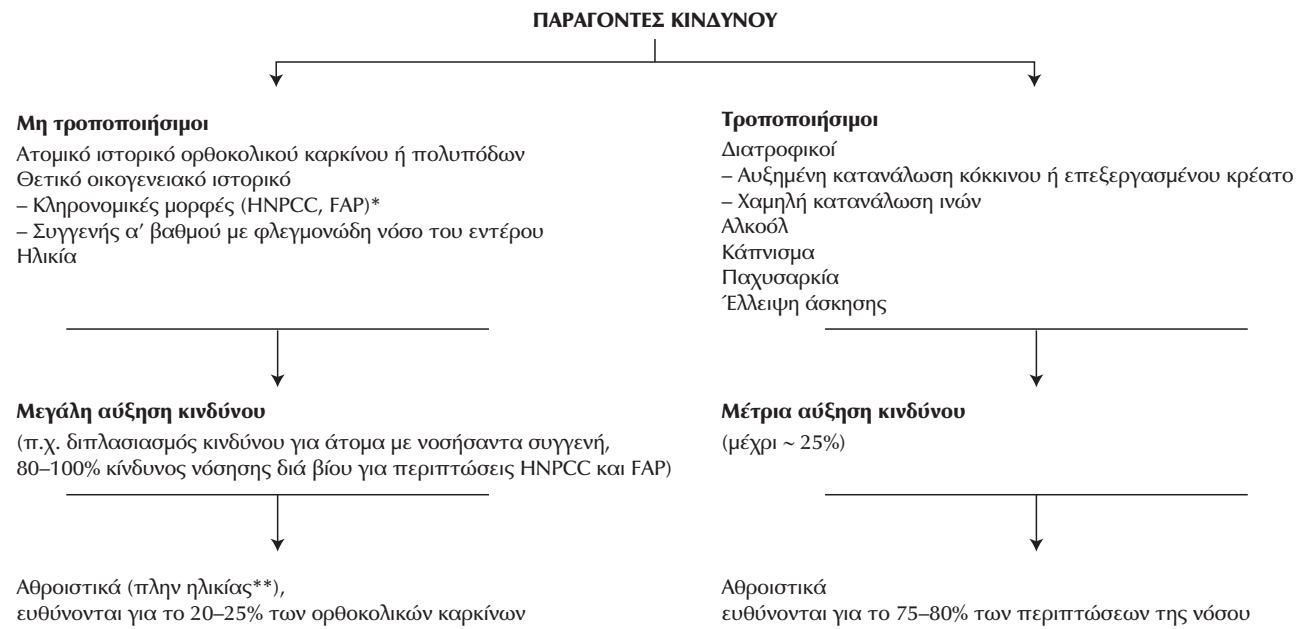
Οι παράγοντες κινδύνου για τον ορθοκολικό καρκίνο διακρίνονται σε μη τροποποιήσιμους (ενδογενείς) και τροποποιήσιμους (εξωγενείς).^{5,12} Οι πρώτοι θεωρούνται ως μείζονες παράγοντες

κινδύνου, καθώς η παρουσία οποιουδήποτε από αυτούς πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο νόσου.^{5,8,12} Ωστόσο, εξαιρώντας την ηλικία (της οποίας η επίπτωση συσχετίζεται με τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως έχει ήδη αναφερθεί), οι υπόλοιποι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες ευθύνονται μόνο για το 20–25% των περιπτώσεων της νόσου (εικ. 2). Επομένως, η μεγάλη πλειονότητα ορθοκολικών καρκίνων είναι αποτέλεσμα της επίδρασης διαφόρων τροποποιήσιμων παραγόντων (η οποία προφανώς αυξάνεται με την ηλικία).¹¹

Με τα σημερινά δεδομένα, υπάρχει πειστική ένδειξη (convincing evidence) για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου από την κατανάλωση κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος, αλκοόλ (αλλά μόνο στους άνδρες), την παχυσαρκία (ιδιαίτερα στην κοιλιακή χώρα και στους άνδρες) και την έλλειψη άσκησης (πίν. 3). Πιθανή (probable) ένδειξη κινδύνου υπάρχει για το αλκοόλ στις γυναίκες και ορισμένους άλλους παράγοντες (π.χ. κάπνισμα, χαμηλή κατανάλωση ινών). Αντίθετα, η ένδειξη για την προστατευτική επίδραση της

κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών είναι περιορισμένη (limited).^{8,23–28}

Με βάση τα ανωτέρω ερμηνεύεται (σε σημαντικό βαθμό) η παρατηρηθείσα αύξηση της συχνότητας της νόσου στις αναπτυσσόμενες και νεοαναπτυχθείσες χώρες, η οποία οφείλεται στην αντίστοιχη αύξηση των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου στους συγκεκριμένους πληθυσμούς, επακόλουθο της υιοθέτησης του δυτικού τρόπου ζωής «δυτικοποίηση/westernization». ^{3,4} Αντίθετα, η σταθεροποίηση και μείωση της συχνότητας στις ανεπτυγμένες χώρες οφείλεται εν μέρει σε σχετικό έλεγχο αυτών των παραγόντων κινδύνου και εν μέρει στην επίπτωση του screening (το οποίο θεωρείται υπεύθυνο για το 50% της μείωσης της συχνότητας του ορθοκολικού καρκίνου στις ΗΠΑ κατά τις τελευταίες δεκαετίες). ^{4,7,8} Επίσης, η αναφερόμενη μικρότερη δυσμενής επίπτωση κάποιων παραγόντων κινδύνου στις γυναίκες (αλκοόλ, παχυσαρκία)^{23,25} σε συνδυασμό με την πιθανολογούμενη ορμονική



*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, Familial Adenomatous Polyposis
 **Η ηλικία, αν και μη τροποποιήσιμος παράγοντας, αυξάνει τον κίνδυνο μέσω βαθμιαίας σωρευτικής επίδρασης διαφόρων τροποποιήσιμων παραγόντων

Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου (τροποποιήσιμοι και μη) για τον ορθοκολικό καρκίνο. (Βασισμένο σε δεδομένα διαφόρων μελετών)^{5,8,11,23}

Πίνακας 3. Σημαντικότεροι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο

Παράγοντες με πειστική ένδειξη κινδύνου ^α	Αύξηση κινδύνου (σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό)	Παρατηρήσεις
Κόκκινο κρέας	25%	Πιθανώς μεγαλύτερη αύξηση κινδύνου για καρκίνο αριστερού κόλου και ορθού
Επεξεργασμένο κρέας	15%	
Αλκοόλ ^β	20%	Πειστική ένδειξη μόνο για τους άνδρες, πιθανή ένδειξη για τις γυναίκες
Κάπνισμα ^γ	20%	Μεγαλύτερη αύξηση κινδύνου για καρκίνο του ορθού
Παχυσαρκία ^δ	20%	Μεγαλύτερη αύξηση κινδύνου για καρκίνο του κόλου σε σχέση με το ορθό Πιθανώς μεγαλύτερη επίπτωση για τους άνδρες.
Έλλειψη άσκησης (καθιστική ζωή) ^ε	25%	Ισχυρότερη επίπτωση στον καρκίνο του κόλου, ενδεχομένως έλλειψη επίπτωσης στο ορθό

^α Άλλοι παράγοντες κινδύνου με πιθανή, προτεινόμενη ή περιορισμένη, ένδειξη (σύμφωνα με την επικρατούσα ταξινόμηση²³) δεν αναφέρονται σε αυτόν τον πίνακα, που βασίζεται σε δεδομένα αρκετών μελετών^{8,23-28,36,37}

^β Πάνω από 30 g ημερησίως

^γ Για μεγάλο χρονικό διάστημα (τουλάχιστον 40 έτη). Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο αν συνυπολογιστούν άλλες παράμετροι (π.χ. ημερήσιος αριθμός σιγαρέτων >40)²⁸

^δ Μετρούμενη με αύξηση του δείκτη σωματικής μάζας (body mass index, BMI) κατά τουλάχιστον 5 μονάδες ή με αύξηση της περιφέρειας μέσης κατά τουλάχιστον 10 cm

^ε Ως άσκηση εννοείται κάθε είδους δραστηριότητα (επαγγελματική, αθλητική κ.ά.)

προστασία δικαιολογεί την παρατηρούμενη σε αυτές χαμηλότερη συχνότητα της νόσου.¹⁵

Πάντως, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αύξηση κινδύνου από κάθε μεμονωμένο παράγοντα είναι μέτρια (μέχρι $\approx 25\%$). Επομένως, σε πληθυσμιακό επίπεδο, η προκαλούμενη αύξηση συχνότητας (όπου έχει συμβεί) αντιπροσωπεύει το αθροιστικό αποτέλεσμα (συνισταμένη) της επίπτωσης πολλών από τους συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου (πίν. 3).

Στη διαμόρφωση των επιδημιολογικών τάσεων θεωρείται ότι έχουν συμβάλει και άλλοι παράγοντες –πέραν από τους σχετιζόμενους με τον τρόπο ζωής (lifestyle) και το screening– και συγκεκριμένα η κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (non steroid anti-inflammatory drug, NSAID), αντισυλληπτικών και ορμονικών θεραπειών υποκατάστασης (hormone replacement treatment, HRT). Τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα φαίνεται να μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (κατά $\sim 40\%$).²⁹⁻³³ Επομένως, η αυξημένη χρήση τους στις ΗΠΑ και άλλες δυτικές χώρες κατά τις τελευταίες δεκαε-

τίες αποτελεί ένα πιθανό (και σημαντικό) αίτιο μείωσης/σταθεροποίησης της συχνότητας της νόσου.^{5,8,14,15}

Ωστόσο, η επίδραση NSAID και HRT στον ορθοκολικό καρκίνο είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και υποκειμένη σε αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες (π.χ. παχυσαρκία*) ή ακόμη και μεταξύ των δύο ειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (σε παράλληλη χρήση).^{33,34} Επιπλέον, η επίπτωση (τουλάχιστον για τα NSAID) επηρεάζεται από τη δοσολογία, τη διάρκεια και συχνότητα λήψης αλλά και το είδος του φαρμάκου (ασπιρίνη ή άλλο).²⁹⁻³¹ Τέλος, το προστατευτικό αποτέλεσμα NSAID και HRT φαίνεται ότι διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση του όγκου.³¹ Συγκεκριμένα πιθανολογείται μεγαλύτερη προστασία έναντι του καρκίνου του αριστερού κόλου και ορθού. Η υπόθεση υποστηρίζεται από τη σημαντικά μικρότερη

* Πιθανώς επειδή η παχυσαρκία θεωρείται ότι επιφέρει μία κατάσταση χρόνιας φλεγμονής (χαμηλής έντασης) στο εντερικό επιθήλιο, την οποία τα NSAID αντιροπούν.³⁵

συχνότητα όγκων αυτής της εντόπισης στις γυναίκες (που υποδηλώνει φυσική ή εξωγενή ορμονική προστασία)^{14,15} αλλά και από τη μεγαλύτερη ελάττωση της συχνότητας των όγκων αριστερής εντόπισης (και στα δύο φύλα) στις ΗΠΑ,^{16,18,20} που συμβαδίζει χρονικά με την αλματώδη αύξηση χρήσης NSAID.³⁴ Συγκεκριμένα, η ασπιρίνη που χρησιμοποιείται ευρέως για καρδιοπροστασία φαίνεται να παρέχει προστασία ειδικότερα έναντι καρκίνου αριστερού κόλου και ορθού, όχι όμως και δεξιού κόλου.³¹

Ωστόσο, η συγκεκριμένη πτωτική τάση είναι αναμφίβολα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας καθώς προκαλείται (σε μεγάλο βαθμό) από την προαναφερθείσα ανατομικά επιλεκτική επίπτωση του screening αλλά και από την αναφερόμενη επίσης επιλεκτική επίδραση του περιορισμού αλκοόλ και καπνίσματος (για τα οποία επίσης πιθανολογείται μεγαλύτερος κίνδυνος πρόκλησης καρκίνου αριστερού κόλου και ορθού).³⁶ Ανάλογη επίπτωση από την τροποποίηση διατροφικών συμπεριφορών (π.χ. μειωμένη κατανάλωση κρέατος)^{24,37} και από τη φυσική άσκηση,²⁷ έχει επίσης προταθεί, χωρίς επί του παρόντος να υπάρχει πειστική ένδειξη, αν και οι υπαρκτές διαφορές μεταξύ όγκων δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου (σε γενετικό και φαινοτυπικό επίπεδο) συνηγορούν για διαφορετικού τύπου ευαισθησία και αντίδραση σε εξωγενείς επιδράσεις.²¹

6. Κλινικές επιπτώσεις-Πρόληψη

Τα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα για τον ορθοκολικό καρκίνο έχουν αναδείξει το σημαντικό όφελος από το συστηματικό screening (όπου αυτό εφαρμόζεται, π.χ. στις ΗΠΑ αλλά και στον Καναδά*)^{22,38} σε αντιδιαστολή με τις συνέπειες (αύξηση συχνότητας νόσου) από την καθυστέρηση/αδυναμία εφαρμογής του (π.χ. ΝΑ Ευρώπη)³⁹ και επιβάλλουν τη γενικευμένη καθιέρωση

αυτή του σε παγκόσμια κλίμακα. Η προτιμητέα μέθοδος (golden standard) είναι ασφαλώς η κολονοσκόπηση, η οποία συνιστάται για ασυμπτωματικούς ενήλικες μεγαλύτερους των 50 ετών, επαναλαμβανόμενη ανά 10 έτη (επί αρνητικών ευρημάτων).^{4,8} Ωστόσο, για χώρες περιορισμένης οικονομικής δυνατότητας, ο συνδυασμός σιγμοειδοσκόπησης ανά 5ετία και ετήσιου τεστ αντίχνευσης αίματος στα κόπρανα (fecal occult blood test, FOBT) αποτελεί μια ρεαλιστική (αν και όχι ιδανική) εναλλακτική στρατηγική –τουλάχιστον για ηλικίες μικρότερες των 65–70 ετών– με την κολονοσκόπηση να συνιστάται για μεγαλύτερες ηλικίες (στις οποίες αυξάνεται η συχνότητα της νόσου, ιδιαίτερα μάλιστα των όγκων δεξιάς εντόπισης που δεν είναι προσπελάσιμοι με τη σιγμοειδοσκόπηση).⁴⁰ Η ενδεχόμενη γενικευμένη επέκταση του screening σε ηλικίες <50 ετών (πέραν των περιπτώσεων με ιστορικό κληρονομικής επιβάρυνσης για τις οποίες συνιστάται συστηματικός προληπτικός έλεγχος) θα πρέπει να εξεταστεί για χώρες με πρόσφατα παρατηρηθείσα αύξηση της νόσου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (ΗΠΑ, Νορβηγία).^{8,19}

Σε επίπεδο προληπτικών φαρμακευτικών παρεμβάσεων, έχει ήδη εφαρμοσθεί η χορήγηση NSAID σε ομάδες υψηλού κινδύνου (οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση –FAP και κληρονομικός μη πολυποειδής ορθοκολικός καρκίνος–HNPCC).^{29,30} Η επέκταση της προληπτικής χρήσης σε ομάδες μέσου κινδύνου (ατομικό ιστορικό πολυπόδων ή ορθοκολικού καρκίνου, συγγενής Α΄ βαθμού με τη νόσο) βρίσκεται υπό μελέτη.^{29–32} Γενικευμένη προφύλαξη στον πληθυσμό ηλικίας >50 ετών (ομάδα σχετικά χαμηλού κινδύνου – εφόσον δεν υφίσταται ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου) δεν συνιστάται λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των NSAID (οι οποίες μάλιστα αυξάνουν με την πρόοδο της ηλικίας).³⁰ Η γενικευμένη χορήγηση HRT σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει περιοριστεί λόγω των ήδη διαπιστωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από την εφαρμογή αυτών των θεραπειών, τα προηγούμενα χρόνια.^{14,34}

*Στον Καναδά, η ευεργετική επίπτωση είναι μέχρι τώρα μικρή καθώς η γενικευμένη εφαρμογή προγραμμάτων screening είναι πολύ πρόσφατη.³⁸

Τέλος, σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης (primary prevention) είναι σαφές ότι απαιτείται τροποποίηση διατροφικών και άλλων συμπεριφορών του πληθυσμού (περιορισμός κατανάλωσης κρέατος και αλκοόλ, διακοπή καπνίσματος, αντιμετώπιση παχυσαρκίας, φυσική άσκηση).^{3,8} Η υλοποίηση (μέσω κατάλληλα σχεδιασμένων εκστρατειών ενημέρωσης) της συγκεκριμένης στρατηγικής πρόληψης αναμένεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα όχι μόνο για τον ορθοκολικό καρκίνο αλλά και για άλλα νοσήματα (κακοήθη και μη), π.χ. τα καρδιαγγειακά.

7. Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (από τους συχνότερους παγκοσμίως) είναι ακόμη πιο συχνός στις ανεπτυγμένες χώρες, εξαιτίας του συνδυασμού δημογραφικής γήρανσης (καθώς η επίπτωση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία) με διά-

φορους παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τον δυτικό τρόπο ζωής (διατροφή, παχυσαρκία, έλλειψη άσκησης κ.ά.). Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται σταθεροποίηση (ή και μείωση) της συχνότητας της νόσου σε πολλές δυτικές χώρες, με παράλληλη αύξηση της αναλογίας των όγκων δεξιάς εντόπισης «δεξιά στροφή» επίσης οφειλόμενη (σε σημαντικό βαθμό) στη δημογραφική γήρανση – καθώς οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα όγκων δεξιού κόλου. Ωστόσο, στον αναπτυσσόμενο κόσμο παρατηρείται αύξηση της συχνότητας (πιθανότατα λόγω υιοθέτησης του δυτικού τρόπου ζωής). Με τα υπάρχοντα δεδομένα, κρίνεται απαραίτητη η καθιέρωση συστηματικού screening για ηλικίες > 50 ετών (με μέθοδο εκλογής την κολονοσκόπηση), με παράλληλη στρατηγική ενημέρωσης του πληθυσμού για υιοθέτηση υγιεινών συμπεριφορών διαβίωσης και περιορισμό των παραγόντων κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates in worldwide burden of cancer in 2008: CLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, 127:2893–2917
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013, 49:1374–1403
3. Kuriki K, Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *As Pacif J Can Prev*, 2006:495–501
4. Center M, Jemal A, Smith R et al. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Center J Clin* 2009, 59:366–378
5. Potter J. Colorectal cancer: Molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:916–932
6. Bonithon-Kopp C, Benhamiche AM. Are there several colorectal cancers? Epidemiological data. *Eur J Cancer Prev* 1999, 1:S3–S12
7. Center M, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:1688–1694
8. Edwards BK, Ward E, Kohler BA et al. Annual report to the nation on the status cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancers trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010, 116:544–573
9. Canadian Partnership Against Cancer. Colorectal cancer incidence and mortality. Cancer Control Snapshot 2 2010 Nov, www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/rl_crc_snapshot_two_en.pdf
10. Baili P, De Angelis R, Casella I et al. Italian cancer burden by broad geographical area. *Tumori* 2007, 93:398–407
11. Irby K, Anderson W, Henson D et al. Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between blacks and whites in the United States (1975–2002). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:792–797
12. Shah A, Sarfati D, Blakely T et al. Trends in colorectal cancer incidence rates in New Zealand, 1981–2004. *ANZ J Surg* 2012, 82:258–264
13. Rozen P, Liphshitz I, Barchana M. The changing epidemiology of colorectal cancer and its relevance for adapting screening guidelines and methods. *Eur J Cancer Prev* 2011, 20:46–53
14. Gao NR, Neutel I, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. *J Publ Health* 2008, 30:194–201
15. Murphy G, Devesa S, Cross A et al. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer* 2011, 128:1668–1675
16. Cheng L, Eng C, Nieman LZ et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011, 34:573–580
17. Rim SH, Seeff L, Ahmed F et al. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999–2004: an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009, 115:1967–1976
18. Saltzstein S, Behling C. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: A study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol* 2007, 41:173–177

19. Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer* 2010, 126:721–732
 20. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is there a true “shift” to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1400–1409
 21. Carethers J. One colon lumen but two organs. *Gastroenterol* 2011, 141:411–412
 22. Myer PA, Mannalithara A, Singh G et al. Proximal and distal colorectal cancer resection rates in the United States since widespread screening by colonoscopy. *Gastroenterology* 2012, 143:1227–1236
 23. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *WCRF/AICR. Systematic literature review continuous update project report: The associations between, food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer.* <http://www.wcrf/PDFs/Colorectal-cancer-CUP-report,2010>
 24. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010, 70:2406–2414
 25. Jacobs ET, Thompson PA, Marinez ME. Diet, gender, and colorectal neoplasia. *J Clin Gastroenterol* 2007, 41:731–746
 26. Renehan A, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008, 371:569–578
 27. Moradi T, Gridley G, Bjork J et al. Occupational physical activity and risk for cancer of the colon and rectum in Sweden among men and women by anatomic subsite. *Eur J Cancer Prev* 2008, 17:201–208
 28. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009, 124:2406–2415
 29. Arber N, Levin B. Chemoprevention of colorectal neoplasia: The potential for personalized medicine. *Gastroenterology* 2008, 134:1224–1237
 30. Cuzick J, Otto F, Baron A et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet* 2009, 10:501–507
 31. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:1340–1350
 32. Cooper K, Squires H, Karroll C et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010, 14:1–26
 33. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009, 20:4542–4547
 34. Slattery M, Murtaugh M, Quesenberry C et al. Changing population characteristics, effect-measure modification and cancer risk factor identification. *Epidemiol Perspect & Innov* 2007, Oct4:10 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908309, doi: 10.1186/1742-5573-4-10
 35. Pusatcioglu G, Braunschweig C. Moving beyond diet and colorectal cancer. *J Am Diet Assoc* 2011, 111:1476–1478
 36. Zisman A, Nickolov A, Brand R et al. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco. *Arch Intern Med* 2006, 166:629–634
 37. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L et al. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer* 2005, 113:829–834
 38. Kachuri L, De P, Ellison LF et al. Cancer incidence, mortality and survival trends in Canada, 1970–2007. *Chron Dis Inj Can* 2013, 33:69–80
 39. Znaor A, van der Hurk C, Primic-Zakelj M et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: Caps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer* 2013, 49:1683–1691
 40. Meza R, Jeon J, Renehan A et al. Colorectal cancer incidence trends in the US and UK: evidence of right-to left-sided biological gradients with implication for screening. *Cancer Res* 2010, 70:5419–5429
-

Ιατρική 2013, 102(3):180–187

Iatriki 2013, 102(3):180–187

Θρομβοπροφύλαξη στον χειρουργικό ασθενή με καρκίνο

Σ.Γ. Πανουσόπουλος, Κ.Μ. Στάμου,
Φ. Ζάχαρη, Ι.Γ. Καραϊτιανός

Γ' Χειρουργική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο
Αθηνών, «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η νεοπλασματική νόσος θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ) και η ογκολογική θεραπεία συχνά επιπλέκεται απ' αυτήν. Συχνότερα απαντούν επεισόδια από το φλεβικό σύστημα, είτε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, είτε πνευμονική εμβολή. Το 20% περίπου του συνόλου των θρομβοεμβολικών επεισοδίων αφορά σε ογκολογικούς ασθενείς. Στους χειρουργικούς ασθενείς εν γένει, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι η δεύτερη συχνότερη μετεγχειρητική επιπλοκή, και μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου που μπορούν να προληφθούν. Είναι πλέον επιβεβλημένη η μακροχρόνη (40 ημέρες) μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη για όλους τους ασθενείς που χειρουργούνται για καρκίνο στην κοιλία ή/και την πύελο. Τα φάρμακα εκλογής αυτή τη στιγμή είναι οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, καθώς προσφέρουν πολύ καλό επίπεδο προστασίας έναντι επεισοδίων ΘΕΝ, ενώ είναι αρκετά ασφαλή και εύκολα στη χορήγηση φάρμακα. Παρά ταύτα, προκύπτουν προβληματισμοί που αφορούν στην επικινδυνότητα της χρήσης των διαθέσιμων αντιπηκτικών παραγόντων από ασθενείς που δεν νοσηλεύονται πλέον. Στο πλαίσιο αυτό έχουν κάνει την εμφάνισή τους νέοι αντιπηκτικοί παράγοντες. Τα χαρακτηριστικά τους είναι η από του στόματος χορήγηση, το αυξημένο «παράθυρο» θεραπευτικής δράσης, και, τελικά, το συγκρίσιμο ή και μικρότερο κόστος. Κοινό πρόβλημα των νέων αυτών παραγόντων, και στόχος έρευνας παγκοσμίως, είναι ότι δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα παράγοντες που να αντιστρέφουν την προκαλούμενη αντιπηξία.

Λέξεις ευρετηρίου Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, θρομβοπροφύλαξη, χειρουργική ογκολογία.

Αλληλογραφία: Σ.Γ. Πανουσόπουλος, Λεωφ. Παστέρ 10,
115 21 Αθήνα
e-mail: akispan@yahoo.gr

Thromboprophylaxis in the surgical oncology patient

S.G. Panousopoulos, K.M. Stamou,
F. Zachari, I.G. Karaitianos

3rd Surgical Clinic, Regional Cancer Hospital, "Agios
Savvas", Athens, Greece

ABSTRACT Cancer is considered an independent risk factor for the development of thromboembolic disease, and cancer treatments are often thereby complicated. Most commonly, episodes arise from venous circulation, either as deep vein thrombosis or as pulmonary embolism. About 20% of all thromboembolic episodes are recorded in oncology patients. In surgical patients, thromboembolic episodes are the second most common post-operative complication, and one of the most common preventable causes of death. It is recommended to provide long term (40 days) post-operative prophylaxis for all cancer patients who undergo abdominal and/or pelvic operations. At present, first choice for this treatment lies in LMWH, as they offer a high level of protection against thromboembolic incidents, whilst being safe and easy to administer. There is some controversy regarding the safety of available anticoagulation medications, especially for patients no longer in the hospital setting. This has led to the development of novel prophylactic agents. They share key characteristics, such as per os administration, a wide therapeutic range, and comparable or favourable cost. A common problem with these new anticoagulation agents, and the target of research globally, is the lack of reversal medication.

Key words Venous thromboembolic disease, thromboprophylaxis, surgical oncology.

Corresponding author: S.G. Panousopoulos, 10 Pasteur Ave.,
GR-115 21 Athens, Greece
e-mail: akispan@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η νεοπλασματική νόσος θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ), και η ογκολογική θεραπεία συχνά επιπλέκεται από αυτήν. Συχνότερα απαιτούν επεισόδια από το φλεβικό σύστημα, είτε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, είτε πνευμονική εμβολή. Το 20% περίπου του συνόλου των θρομβοεμβολικών επεισοδίων αφορά σε ογκολογικούς ασθενείς.¹ Εκτός αυτού, και τα αρτηριακής καταβολής επεισόδια, όπως εμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και εμφράγματα του μυοκαρδίου, επισυμβαίνουν συχνότερα στους ασθενείς αυτούς.²

Η δυναμική αυτή συνδέεται με συγκεκριμένα γεγονότα ογκογένεσης.^{3,4} Η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης φαίνεται συνδεδεμένη με τις διαδικασίες της ογκογένεσης, της μετάστασης και της αγγειογένεσης, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η πιθανή συσχέτιση ανωμαλιών του ινωδογόνου και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων με μειωμένη μεταστατική ικανότητα του όγκου.⁵⁻⁷ Η παρατήρηση αυτή μάλιστα οδήγησε στη διερεύνηση πιθανής αντικαρκινικής δράσης της διακοπής της πήκτικης διαδικασίας.

Τα παραπάνω δεδομένα αποτελούν πεδίο έρευνας για τους ογκολογικούς ασθενείς, και έχουν οδηγήσει σε μια πληρέστερη κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων στην αντιμετώπιση της ΘΕΝ στους συγκεκριμένους ασθενείς. Μία μεγάλη ομάδα των ασθενών αυτών θα χρειαστεί να υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση στα πλαίσια της θεραπείας τους. Η ομάδα αυτή των ασθενών έχει έναν ακόμα σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Πράγματι, στους χειρουργικούς ασθενείς εν γένει, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι η δεύτερη συχνότερη μετεγχειρητική επιπλοκή, και μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου που μπορούν να προληφθούν.⁸ Η θρομβοπροφύλαξη περιεγχειρητικά αποτελεί πλέον αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας ασθενών που υποβάλλονται σε μείζονες επεμβάσεις, με μόνη εξαίρεση την ύπαρξη σαφούς αντένδειξης.

Η λογική υπόθεση ότι οι χειρουργικοί ογκολογικοί ασθενείς αποτελούν μία ομάδα με αυξημένες πιθανότητες θρομβοεμβολικών επεισοδίων επιβεβαιώνεται επιδημιολογικά, παραμένει όμως αναπάντητο το ερώτημα της ιδανικής θρομβοπροφυλακτικής στρατηγικής για τους ασθενείς αυτούς.⁹⁻¹¹ Η παρούσα ανασκόπηση έχει σκοπό να αναδείξει τα κενά στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών και να συνοψίσει τους σύγχρονους προβληματισμούς σε σχέση με την ενδεδειγμένη αγωγή αλλά και τη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης.

2. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της δημιουργίας θρόμβων και συνολικότερα της πήκτικότητας σε παρουσία καρκίνου είναι πολυπαραγοντική και περίπλοκη. Σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την αντίδραση του ξενιστή στο νεόπλασμα. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των μονοπατιών της πήξης και της ινωδόλυσης, αντιδράσεις οξειάς φάσης, της φλεγμονής, της νέκρωσης, και την παραγωγή κυτταροκινών.¹²⁻¹⁵

Το μόριο tissue factor (TF) είναι ένας παράγοντας πήξης που αναγνωρίζεται σε συμπαγείς όγκους και σε κύτταρα οξειάς μυελογενούς λευχαιμίας και προάγει τη δημιουργία θρόμβων.¹⁵⁻¹⁸ Η πρωτεΐνη cancer procoagulant (CP) εκλύεται από πολλά καρκινικά κύτταρα και προάγει τη θρόμβωση μέσω απευθείας ενεργοποίησης του παράγοντα X και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.^{13,19-21} Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνουν διάφορα νεοπλασματικά κύτταρα περιλαμβάνουν τις IL-1β, TNF-α και VEGF. Η δράση τους είναι πολλαπλή, όμως κυρίως ενοχοποιείται η αύξηση της συγγένειας του ενδοθηλίου σε προσκόλληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, και νεοαγγειογένεση για τη δημιουργία θρόμβων.^{13,14,19,22-25} Η αντίδραση ξενιστού στα νεοπλασματικά κύτταρα αποτελεί από μόνη της σημαντικό ερέθισμα στη συγκόλληση αιμοπεταλίων και τη συρροή λευκοκυττάρων, που με τη σειρά τους απελευθερώνουν κυτταροκίνες ενισχύοντας τη θρομβογένεση.^{13,14,19,26} Τέλος,

η φλεγμονή που προάγεται από το νεόπλασμα μπορεί να αυξήσει τις πρωτεΐνες οξειάς φάσης, συμπεριλαμβανομένων του ινωδογόνου, του παράγοντα VIII και του παράγοντα von Willebrand, ενισχύοντας περαιτέρω τη δημιουργία θρόμβων.^{27,28}

Η χειρουργική επέμβαση στους ασθενείς με καρκίνο είναι ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας που προδιαθέτει για ΘΕΝ. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ως και διπλάσιο κίνδυνο θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής σε σχέση με ασθενείς που υποβάλλονται σε παρόμοιες επεμβάσεις αλλά δεν πάσχουν από καρκίνο.^{29,30}

Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση τροποποιούν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΝ. Η βαρύτητα της επέμβασης παίζει σημαντικό ρόλο. Μείζονες επεμβάσεις στην κοιλιά και την πύελο συνεπάγονται τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τη μαστεκτομή. Η πρόσφατη χορήγηση κορτικοστεροειδών, η ηλικία άνω των 60 ετών, ο δείκτης μάζας σώματος άνω του 35 kg/m², ο αυξημένος χρόνος διάρκειας της επέμβασης, η ανάγκη για μετάγγιση, η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και η παράταση του χρόνου νοσηλείας αυξάνουν στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση ΘΕΝ.³¹

3. Κατευθυντήριες οδηγίες

3.1. *European Society of Medical Oncology (ESMO)*³²

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO για τη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με καρκίνο δημοσιεύθηκαν το 2011 και προβλέπουν τα εξής:

1. Η ανάγκη για θρομβοπροφύλαξη στους χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο είναι αναντίρρητη. *Επίπεδο σύστασης 1Α.*
2. Συστήνεται η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη, ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ). Η επικουρική χρήση μηχανικών μέσων (πνευματική συμπίεση/κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης) μπορεί να εφαρμοστεί, αλλά όχι ως μονοθεραπεία, εκτός αν η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη αντενδεί-

κνυται λόγω αιμορραγίας. *Επίπεδο σύστασης 1Α.*

3. Χειρουργικοί ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε μείζονα, μη επείγουσα κοιλιακή ή πυελική επέμβαση, θα πρέπει να λαμβάνουν κατά τη νοσηλεία τους αλλά και μέχρι 1 μήνα μετεγχειρητικά θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη υποδοριώς. *Επίπεδο σύστασης 1Α.*
4. Μη χειρουργικοί ασθενείς με καρκίνο, κατακεκλιμένοι και πάσχοντες από οξεία επιπλοκή πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη, ΧΜΒΗ, ή φονδαπαρινόζη. *Επίπεδο σύστασης 1Α.*
5. Πλήρης θρομβοπροφύλαξη σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία δεν είναι απαραίτητη, αλλά μπορεί να χορηγηθεί εάν είναι υψηλού κινδύνου. *Επίπεδο σύστασης 2C.*
6. Ασθενείς με μύελωμα που λαμβάνουν θαλιδομήδη μπορεί να λάβουν ασπιρίνη, ΧΜΒΗ, ή βαρφαρίνη (στόχος INR~1,5). *Επίπεδο σύστασης 2B.*
7. Ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία ή/και ορμονοθεραπεία δεν χρειάζονται θρομβοπροφύλαξη. *Επίπεδο σύστασης 1Α.*
8. Η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα δεν συνιστά από μόνη της λόγο θρομβοπροφύλαξης. *Επίπεδο σύστασης 1Α.*

3.2. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN (NIA)*³³

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του (NCCN) για τη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με καρκίνο δημοσιεύθηκαν το 2013 και προβλέπουν τα εξής (όλες οι οδηγίες είναι επιπέδου 2Α):

1. Όλοι οι ενήλικες ασθενείς με διάγνωση καρκίνου ή κλινική υποψία αυτής εφόσον νοσηλεύονται θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με μηχανικά και φαρμακευτικά μέσα, εκτός αν η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη αντενδείκνυται. Οι αντενδείξεις είναι οι κάτωθι:

α. Απόλυτες:

- Πρόσφατη αιμορραγία από το ΚΝΣ, ενδοκράνια ή νωτιαία βλάβη με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
- Μείζων ενεργή αιμορραγία (μετάγγιση >2 ΜΣΕ/24ωρο)
- Επισκληρίδιος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση.

β. Σχετικές:

- Μη οξεία, κλινικά σημαντική απώλεια αίματος εντός 48 ωρών
- Αιμοπετάλια <50.000/mcL
- Σοβαρή ανεπάρκεια αιμοπεταλίων
- Πρόσφατη μείζων επέμβαση με άμεσο κίνδυνο αιμορραγίας
- Αιμορραγική διάθεση
- Υψηλός κίνδυνος πτώσεων.

2. Χειρουργικοί ογκολογικοί ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη για 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά (ειδικά για κοιλιακές ή πνευλικές επεμβάσεις).

3. Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα υπό θεραπεία με θαλιδομιδία ή λεναλιδομιδία:

α. Υψηλού κινδύνου:

Πλήρης θρομβοπροφύλαξη

β. Χαμηλού κινδύνου: Ασπιρίνη.

4. Όλοι οι υπόλοιποι εξωτερικοί ογκολογικοί ασθενείς δεν χρειάζονται θρομβοπροφύλαξη εκτός αν είναι στα πλαίσια κλινικής μελέτης.

Αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με το NCCN οι φαρμακευτικοί παράγοντες για την προφύλαξη κατατάσσονται ως εξής: (1) ΧΜΒΗ, (2) φονδαπαρινόξη, (3) ηπαρίνη, (4) ασπιρίνη, (5) βαρφαρίνη. Η επιλογή ανά περίπτωση του παράγοντα γίνεται με τη χρήση (ιεραρχικά) των παρακάτω κριτηρίων:

1. Νεφρική λειτουργία.
2. Κόστος.
3. Ευκολία χορήγησης.
4. Ανάγκη για παρακολούθηση.
5. Αναστρεψιμότητα αντιπηκτικής δράσης.

5. Μακράς διάρκειας θρομβοπροφύλαξη, νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες

Στους χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο διαφαίνεται, από τα επιδημιολογικά στοιχεία, η ανάγκη για μακροχρόνια θρομβοπροφύλαξη, η οποία πλέον έχει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρώπης, όσο και των ΗΠΑ.³²⁻³³

Είναι κοινά αποδεκτό, με υψηλό επίπεδο σύστασης 1^Α στην Ευρώπη και 2^Α στις ΗΠΑ, ότι οι χειρουργικοί ογκολογικοί ασθενείς ωφελούνται σημαντικά από τη μακροχρόνια θρομβοπροφύλαξη μετά από επεμβάσεις στην κοιλιά και/ή την πύελο. Τα φάρμακα που επιστρατεύονται για τον σκοπό αυτόν είναι οι ΧΜΒΗ, έχοντας αποδείξει σε σειρά μελετών ασφάλεια στη χορήγηση και εξαιρετική αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην προστασία από ΘΕΝ.^{32,33} Η διάρκεια της θεραπείας ορίζεται σε 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά, τόσο από την ESMO όσο και από το NCCN.

Οι προβληματισμοί που προκύπτουν αφορούν στην επικινδυνότητα της χρήσης των διαθέσιμων αντιπηκτικών παραγόντων από ασθενείς που δεν νοσηλεύονται πλέον, καθώς απαιτούνται συχνές επανεκτιμήσεις της πηκτικότητας και ρύθμιση της δόσης για να διατηρείται η δράση του φαρμάκου στο στενό «παράθυρο» μεταξύ προστασίας από ΘΕΝ και αιμορραγίας, στην ευκολία χορήγησής τους, καθώς κατά κανόνα είναι σε ενέσιμη μορφή, και βέβαια το συνολικό κόστος της πρακτικής αυτής.³⁴ Στο πλαίσιο αυτό έχουν κάνει την εμφάνισή τους νέοι παράγοντες που στοχεύουν στην επίλυση των προβλημάτων αυτών. Τα χαρακτηριστικά τους είναι η από του στόματος χορήγηση, το αυξημένο «παράθυρο» θεραπευτικής δράσης, και, τελικά, το συγκρίσιμο ή και μικρότερο κόστος. Κοινό πρόβλημα των νέων αυτών σκευασμάτων, και στόχος έρευνας παγκοσμίως, είναι ότι δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα παράγοντες που να αντιστρέφουν την προκαλούμενη αντιπηξία. Οι νέοι αυτοί φαρμακευτικοί παράγοντες παρουσιάζονται στη συνέχεια.

5.1. Dabigatran

Η Dabigatran είναι αναστολέας θρομβίνης, χορηγούμενος από του στόματος, σε δύο δοσολογικά σχήματα, 150 mg×2 ή 110 mg×2. Η μελέτη RE-LY[®], που πραγματοποιήθηκε για να διερευνήσει τα οφέλη της χρήσης dabigatran έναντι βαρφαρίνης, της έδωσε προβάδισμα τόσο όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, όσο και στην ασφάλεια χρήσης.

Συγκεκριμένα, σε δόση 150 mg×2, η dabigatran βρέθηκε κατά 35% αποτελεσματικότερη της βαρφαρίνης στην προστασία από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και ΘΕΝ. Προσφέρει μείωση κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας (59%), απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (20%) και συνολικά για επεισόδια αιμορραγίας (9%), ενώ έχει τον ίδιο κίνδυνο συνολικά για μείζονα επεισόδια αιμορραγίας. Σε δόση 110 mg×2, η dabigatran είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη βαρφαρίνη στην προστασία από ΑΕΕ και ΘΕΝ, ενώ μειώνει τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας (70%), απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (33%), συνολικών επεισοδίων αιμορραγίας (22%) και μείζονος αιμορραγίας (20%).^{35,36}

Η μελέτη RELY-ABLE[®] πραγματοποιήθηκε για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης του φαρμάκου. Η παράταση του χρόνου χορήγησης και η παρακολούθηση ήταν 28 μήνες. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρήση για μακρό χρονικό διάστημα δεν προσθέτει αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ προστατεύει αποτελεσματικά έναντι ΑΕΕ και ΘΕΝ.³⁷

5.2. Rivaroxaban

Η Rivaroxaban είναι αναστολέας του παράγοντα Χα, χορηγούμενος από του στόματος, σε δόση 10 mg×1. Η μελέτη MAGELLAN[®] συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη. Αξιολογήθηκε η χορήγηση 10 mg×1 rivaroxaban επί 35 ημέρες, σε σύγκριση με 10 ημέρες χορήγησης 40 mg×1 ενοξαπαρίνης και 25 ημέρες placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν εφάμιλλη τουλάχιστον προστασία της rivaroxaban, με αυ-

ξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.³⁸ Εντούτοις, ο σχεδιασμός της μελέτης αυτής δεν προσφέρεται για ασφαλή συμπεράσματα, καθώς ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας, αλλά και η οριακή υπεροχή στην προφύλαξη πέραν των αρχικών 10 ημερών, αφορά σε σύγκριση με placebo και όχι με κάποιον άλλο παράγοντα θρομβοπροφύλαξης. Πέραν τούτου, για την αξιολόγηση της θρομβοπροφύλαξης, όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο, και ακόμα και υποκλινικές περιπτώσεις περιφερικών θρομβώσεων καταμετρήθηκαν ως αποτυχία και των δύο μεθόδων.

5.3. Apixaban

Η Apixaban είναι αναστολέας του παράγοντα Χα, χορηγούμενος από του στόματος, σε δόσεις 2,5 mg×2 ή 5 mg×2. Στη μελέτη ARISTOTLE[®], συγκρινόμενη με τη βαρφαρίνη, η apixaban σε δόση 5 mg×2 βρέθηκε να υπερτερεί τόσο στην αποτελεσματικότητα προστασίας έναντι ΘΕΝ, όσο και στον κίνδυνο επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας.³⁹ Στη μελέτη αυτή, το 30,5% των ασθενών στην ομάδα της βαρφαρίνης, ελάμβανε παράλληλα και ασπιρίνη. Το γεγονός αυτό θέτει υπό συζήτηση τα δύο συμπεράσματα που προαναφέρθησαν.

Η συγχορήγηση ασπιρίνης ίσως ενοχοποιείται για τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στην ομάδα αυτή, ωστόσο είναι εξίσου πιθανό μη χορήγησή της να έδινε ακόμη μεγαλύτερο προβάδισμα στην apixaban. Στις μελέτες ADVANCE-1[®], ADVANCE-2[®], και ADVANCE-3[®], συγκρινόμενη με την ενοξαπαρίνη η apixaban είχε αμφίρροπα αποτελέσματα.⁴⁰⁻⁴² Οι μελέτες αυτές αφορούσαν σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις, αρθροπλαστικής γόνατος και ισχίου.

5.4. Edoxaban

Η Edoxaban είναι αναστολέας του παράγοντα Χα, χορηγούμενος από του στόματος, σε δόσεις 60 mg×2, 30 mg×2, 60 mg×1 ή 30 mg×1. Συγκρινόμενη με τη βαρφαρίνη, φαίνεται να υπερέχει σε προφύλαξη, χορηγούμενη σε διάρκεια τριών μηνών. Όσον αφορά στον κίνδυνο αιμορραγίας, βρέθηκε ότι τα δοσολογικά σχήμα-

τα άπαξ ημερησίως, είτε 30 mg, είτε 60 mg είναι εφάμιλλα της βαρφαρίνης, ενώ η χορήγηση δις ημερησίως αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας.⁴³ Σε εξέλιξη βρίσκεται μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 21.000 περίπου ασθενών, που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της edoxaban με με αυτές της ενδοξαπαρίνης, σε διάρκεια χορήγησης 12 εβδομάδων.⁴⁴

6. Συζήτηση

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες επιβεβαιώνουν την ανάγκη μακροπρόθεσμης θρομβοπροφύλαξης στους χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο. Υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ουσιαστικό όφελος από τη χρήση για τον σκοπό αυτόν ΧΜΒΗ έναντι των από του στόματος ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.⁴⁵⁻⁴⁹

Πράγματι, σε Ευρώπη και ΗΠΑ η σύσταση είναι για μακροχρόνια παρεντερική προφύλαξη κατά της ΘΕΝ για 4 εβδομάδες τουλάχιστον μετά μείζονες ογκολογικές επεμβάσεις, σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ΘΕΝ. Μονόδρομο αποτελεί στην παρούσα χρονική στιγμή η χορήγηση ΧΜΒΗ καθώς υπερέχουν σημαντικά έναντι των αντιαιμοπεταλιακών και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, τόσο ως προς την ασφάλεια χορήγησης, αλλά και ως προς την ευκολία.

Η διαθεσιμότητα των νέων σκευασμάτων που αναφέρθηκαν είναι ακόμα περιορισμένη, και παραμένει άλυτο το πρόβλημα της αντιστροφής της δράσης τους.

Θεμελιώδης πτυχή του προβλήματος είναι η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση όλων των ιατρών που συμμετέχουν στην αντιμετώπιση –χειρουργικών και μη– ογκολογικών ασθενών, ανεξαρτήτως ειδικότητας ή θέσης.

Η συμμόρφωση των ιατρών με τις κατευθυντήριες οδηγίες ποικίλλει πολύ, με συχνά δυσμενή αποτελέσματα. Τα νεότερα αυτά δεδομένα έρχονται πολλές φορές σε αντίθεση με την «κοινή πρακτική», και απαιτείται συντονισμένη προσπάθεια ενημέρωσης για τους κινδύνους αλλά και την ιδανική στρατηγική προφύλαξης από ΘΕΝ, των ογκολογικών ασθενών, σε μεγάλη κλίμακα.

Αν και έχουμε σχηματίσει μια επαρκή εικόνα του προβλήματος της ΘΕΝ στους χειρουργικούς ογκολογικούς ασθενείς, περαιτέρω έρευνα του φαινομένου είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισής του. Η διενέργεια περισσότερων μελετών, συγκεκριμένα σε αυτή την ομάδα ασθενών, είναι επιβεβλημένη. Σημαντικό ρόλο καλούνται να παίξουν στην κατεύθυνση αυτή οι νέοι παράγοντες που βρίσκονται σε ανάπτυξη.

Βιβλιογραφία

1. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002, 162:1245–1248
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006, 24:484–490
3. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature* 2005, 434:396–400
4. Yu JL, May L, Lhotak V et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005, 105:1734–1741
5. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005, 105:178–185
6. Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogendeficient mice. *Cancer Res* 2002, 62:6966–6972
7. Camerer E, Qazi AA, Duong DN et al. Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood* 2004, 104:397–401
8. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. The Worcester DVT Study. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein

- thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991, 151:933–938
9. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975, 2:45–51
 10. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1998, 208:227–240
 11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest* 2008, 133:381S–453S
 12. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003, 349:109–11
 13. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001, 102: V215–V224
 14. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer, thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2007, 120 (Suppl 2):S137–S140
 15. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009, 123(Suppl 4):S30–S34
 16. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001, 73:137–144
 17. Zwicker JI. Tissue factor-bearing microparticles and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2008, 34:195–198
 18. Davila M, Amirkhosravi A, Coll E et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost* 2008, 6:1517–1524
 19. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006, 118:555–568
 20. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2002, 28:137–140
 21. Rickles FR, Hair GA, Zeff RA et al. Tissue factor expression in human leukocytes and tumor cells. *Thromb Haemost* 1995, 74:391–395
 22. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000, 85:967–972
 23. Caine GJ, Lip GY, Zanetto U et al. A comparison of plasma versus histologic indices of angiogenic markers in breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007, 15: 382–388
 24. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors following surgery for breast cancer. *Cancer Lett* 2007, 248:131–136
 25. Caine GJ, Lip GY, Blann AD. Platelet-derived VEGF, Flt-1, angiopoietin-1 and P-selectin in breast and prostate cancer: further evidence for a role of platelets in tumour angiogenesis. *Ann Med* 2004, 36: 273–277
 26. Lo SK, Cheung A, Zheng Q et al. Induction of tissue factor on monocytes by adhesion to endothelial cells. *J Immunol* 1995, 154:4768–4777
 27. Deitcher SR. Cancer and thrombosis: mechanisms and treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2003, 16:21–31
 28. Deitcher SR, Carman TL, Sheikh MA et al. Hypercoagulable syndromes: evaluation and management strategies for acute limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2001, 14:74–85
 29. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al for ENOXACAN II investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002, 346:975–980
 30. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol* 2006, 14:929–936
 31. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012, 55:1035–1040
 32. Mandalà M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011, vi(Suppl 6):85–92
 33. Streiff MB, National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010, 125(Suppl 2):S128–S133
 34. Γρουζή ΣΙ. Θρομβοπροφύλαξη στην τρίτη ηλικία. *Ιατρική* 2013, 102:11–25
 35. Connolly SJ et al. Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361:1139–1151
 36. Connolly SJ et al. Newly identified events in the RE-LY® trial. *N Engl J Med* 2010, 363:1875–1876
 37. Connolly SJ et al. The Long Term Multi-Center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013 (published online before print)
 38. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011, 31:407–416
 39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:981–992
 40. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009, 361:594–604
 41. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al, ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010, 363:2487–2498
 42. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement:

- systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012, 344:e3675
43. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010, 104:633–641
44. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010, 160:635–641
45. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002, 162:1729–1735
46. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low molecular-weight heparin vs a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:146–153
47. Akl EA, Barba M, Rohilla S et al. *Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer*. Cochrane Database Syst Rev CD006650, 2008
48. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006, 119:1062–1072
49. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006, 12:389–396
-

Συστηματική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας των ανταγωνιστών των οπιοειδών στην αντιμετώπιση του χολοστατικού κνησμού

Δ. Παυλοπούλου,¹ Π. Καπράλος,²
Β.Α. Σεβαστιανός¹

¹Δ' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»,
²Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΑ
«Ιπποκράτειο», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ Η χολόσταση ανεξαρτήτως αιτιολογίας προκαλεί συνήθως σε άλλοτε άλλο βαθμό κνησμό. Πιστεύεται ότι εμπλέκεται ένας πολυπαραγοντικός μηχανισμός στην αιτιολογία του χολοστατικού κνησμού. Πέρα από την άμεση δράση των χολικών αλάτων στις νευρικές απολήξεις, υπάρχουν ενδείξεις ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο κυρίως μέσω του οπιοειδεργικού και του σεροτονικού συστήματος. Ενδογενή οπιοειδή δεσμεύονται σε κάποιον από τους τρεις οπιοειδεργικούς υποδοχείς προκαλώντας κνησμό. Αν και η γνώση αυτή προσφέρει επιπλέον θεραπευτικές δυνατότητες στην αντιμετώπιση αυτού του είδους κνησμού, ωστόσο δεν υπάρχουν επί του παρόντος σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες. Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης των ανταγωνιστών των οπιοειδών στην αντιμετώπιση του κνησμού που οφείλεται σε χολόσταση. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών που μελετήθηκαν είναι η ναλτρεξόνη, η ναλοξόνη και η ναλμεφένη. Φαίνεται ότι για τον καλύτερο έλεγχο του κνησμού και τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών απαιτείται αρχικά η χορήγηση ενδοφλεβίως ή υποδορίως μικρών δόσεων ναλοξόνης και εν συ-

Systematic review of opioid antagonists' effectiveness in treating cholestatic pruritus

D. Pavlopoulou,¹ P. Kapralos,²
V.A. Sevastianos¹

¹4th Department of Internal Medicine, "Evangelismos"
University General Hospital of Athens,
²2nd Department of Internal Medicine, "Hippokration"
University General Hospital of Athens, Athens, Greece

AIM Cholestasis independently of its etiology usually provokes itching of variable degree. It is widely accepted that a multifactorial mechanism is involved as causative agent of cholestatic pruritus. Apart from the direct action of bile salts in the nerve endings, there are indications that the central nervous system plays also an important role particularly through opioid and serotonergic systems. Endogenous opioids bind in any of the three opioid receptors causing itching. Although this knowledge offers additional therapeutic potential, however there are currently no clear guidelines. The purpose of this review is to investigate the efficacy of opioid antagonists' administration in the treatment of pruritus due to cholestasis. The opioid antagonists that have been studied are naltrexone, naloxone, nalmefene. Seems that to the better itching control and to diminish the adverse events is required initially, intravenous or subcutaneous, small doses of naloxone and then the oral administration of nalmefane or naltrexone for the long term maintenance. However, additional double-blind cross sectional studies are necessary, not only placebo controlled but head to head comparison of opioid antagonists and the related treatment options with

νεχεία η από του στόματος χορήγηση ναλμεφένης ή ναλτρεξόνης για τη συντήρηση του αποτελέσματος. Ωστόσο, χρειάζονται επιπλέον διπλά τυφλές διασταυρωμένες μελέτες, όχι μόνο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο αλλά και συγκριτικές μεταξύ των ανταγωνιστών και των λοιπών θεραπευτικών επιλογών, ώστε να δημιουργηθούν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του χολοστατικού κνησμού.

Λέξεις ευρετηρίου Χολόσταση, κνησμός, ανταγωνιστές των οπιοειδών.

Αλληλογραφία: Β. Σεβαστιανός, Λουίζης Ριανκούρ 3, 115 23 Αθήνα
e-mail: vsevastianos@gmail.com

the intention to create official guidelines for the management of cholestatic pruritus.

Key words Cholestasis, pruritus, opioid antagonist.

Corresponding author: V. Sevastianos, 3 Louise Riencourt street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: vsevastianos@gmail.com

Εισαγωγή

Η πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια χολοστατική νόσο υποφέρει από κνησμό, τουλάχιστον περιστασιακά. Ο κνησμός μπορεί να κυμαίνεται από ήπιος και ανεκτός, έως ανυπόφορος σε σημείο που να επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, προκαλώντας αϋπνία, δερματικές βλάβες, ενίοτε ακόμα και αυτοκτονικό ιδεασμό. Ο μη ελεγχόμενος κνησμός δυνητικά αποτελεί ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος. Η παθογένεια του χολοστατικού κνησμού σε μοριακό επίπεδο παραμένει άγνωστη και ενδεχομένως είναι πολυπαράγοντική. Εδώ και πολλά χρόνια θεωρούνται υπεύθυνες γι' αυτό το είδος κνησμού ουσίες, οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες απεκκρίνονται από τη χολή, αλλά λόγω της επηρεασμένης λειτουργίας της συσσωρεύονται (π.χ. χολικά άλατα) και δρουν περιφερικά προκαλώντας κνησμό μέσω άμεσου ερεθισμού των νευρικών απολήξεων. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια πιθανολογείται ότι μια δυσλειτουργία σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να συνεισφέρει στη γένεση αυτού του ενοχλητικού συμπτώματος.¹

Το 1979 εκφράστηκε για πρώτη φορά η υπόθεση πως η παθογένεια του χολοστατικού κνησμού

συνδέεται με τα φυσικά ενδογενή οπιοειδή. Στη συνέχεια καταγράφηκαν υψηλά επίπεδα οπιοειδών πεπτιδίων (εγκεφαλίνη μεθιονίνη, εγκεφαλίνη λευκίνη) σε ασθενείς με ηπατική νόσο.² Επίσης ανευρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ενδογενών οπιοειδών στο πλάσμα ποντικών στα οποία είχε προκληθεί οξεία χολόσταση² και όταν εγχύθηκε στον εγκέφαλο πιθήκων πλάσμα ασθενών με χολοστατικό κνησμό, προκλήθηκε κνησμός ο οποίος ανακουφίστηκε με τη χρήση του ανταγωνιστή οπιοειδών ναλοξόνη.³ Σε ένα παρεμφερές πείραμα φάνηκε ότι τα ποντίκια στα οποία προκλήθηκε οξεία χολόσταση απολιώνοντας τον χοληδόχο πόρο, αντιδρούσαν λιγότερο σε αλγινά ερεθίσματα.⁴ Είναι γνωστό ότι η αναλγησία που οφείλεται στα οπιοειδή προκαλείται μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως επίσης είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της χρήσης τους, η εμφάνιση κνησμού. Επομένως, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, τα ενδογενή οπιοειδή θα μπορούσαν να δρουν στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος, προκαλώντας αίσθημα κνησμού, το οποίο αποτελεί πολύ συχνό σύμπτωμα των ηπατικών χολοστατικών παθήσεων.² Η δράση των οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα εκδηλώνεται μέσω του δεσμού

τους με υποδοχείς οπιοειδών στον εγκέφαλο (μ, κ, λ).⁵

Για να στηριχθεί η υπόθεση πως η αυξημένη δραστηριότητα του οπιοειδεργικού συστήματος αποτελεί μέρος της παθοφυσιολογίας της χολόστασης, που συνεισφέρει στη συμπτωματολογία του κνησμού, είναι απαραίτητο να τεκμηριωθεί ότι: (1) η αυξημένη αλληλεπίδραση μεταξύ αγωνιστών οπιοειδών και υποδοχέων οπιοειδών είναι ένας μηχανισμός που προκαλεί κνησμό, (2) στη χολόσταση υπάρχει αύξηση της δραστηριότητας της οπιοειδεργικής νευροδιαβίβασης στον εγκέφαλο, (3) οι ανταγωνιστές οπιοειδών βελτιώνουν τον χολοστατικό κνησμό.⁶

Με δεδομένο ότι η αυξημένη κεντρική δραστηριότητα του οπιοειδεργικού συστήματος προκαλεί κνησμό και ότι αυτή η δραστηριότητα φαίνεται να είναι αυξημένη στη χολόσταση, συνεπάγεται αναγκαστικά, ότι αυτή η αυξημένη δραστηριότητα του οπιοειδεργικού συστήματος θα μπορούσε να συμμετέχει στην εμφάνιση του χολοστατικού κνησμού. Εάν αυτό ισχύει, τότε οι ανταγωνιστές των οπιοειδών θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τον χολοστατικό κνησμό.⁶

Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών είναι πεπτιδια που ανταγωνίζονται τη δράση των οπιοειδών και οπιούχων μορίων, μέσω του ανταγωνιστικού δεσμού τους με τρεις ομάδες υποδοχέων (μ, κ, λ).⁵ Οι πιο μελετημένοι ανταγωνιστές οπιοειδών είναι τα μόρια της ναλοξόνης, ναλτρεξόνης, και ναλμεφένης. Η ναλοξόνη παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους μ-οπιοειδείς υποδοχείς, έχει χρόνο ημισείας ζωής στο αίμα 1–1,5 ώρες, βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 2%, και έναρξη δράσης ένα λεπτό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η ναλμεφένη παρουσιάζει μεγάλη συγγένεια και με τις τρεις ομάδες υποδοχέων, έχει χρόνο ημισείας ζωής 16 ωρών με μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα σε από του στόματος χορήγηση, και έχει βραδύτερο χρόνο έναρξης αλλά μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη ναλοξόνη και ναλτρεξόνη. Η ναλτρεξόνη έχει μεγαλύτερη συγγένεια με μ- και κ- υποδοχείς, βιοδιαθεσιμότητα 5–40%, χρόνο ημισείας ζωής 4 ώρες (και 13 ώρες ο ενεργός μεταβολίτης του) και χρόνο έναρξης της δράσης της μία ώρα.

Οι τρεις ανταγωνιστές μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από τους νεφρούς.

Υλικό και μέθοδος

Έγινε έρευνα βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed και τη διαδικτυακή μηχανή αναζήτησης Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά cholestasis, pruritus, oprioid antagonist, χωρίς χρονολογικό περιορισμό. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε και ολοκληρώθηκε στο τέλος του 2010.

Επίσης, μελετώντας τις βιβλιογραφικές παραπομπές των κειμένων που συγκεντρώθηκαν, αναζητήθηκαν και περαιτέρω πρωτογενείς εργασίες χρησιμοποιώντας τις ίδιες πηγές, καθώς και τη βιβλιοθήκη της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα κριτήρια εισαγωγής που τέθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, περιόριζαν τα επιλεγμένα κείμενα σε άρθρα δημοσιευμένα σε πλήρες κείμενο στην αγγλική γλώσσα. Συμπεριελήφθησαν μετα-ανάλυσεις, κλινικές μελέτες και ανασκοπήσεις. Συνολικά συγκεντρώσαμε 28 άρθρα σχετικά ή εν δυνάμει σχετικά με το θέμα μας. Από τις κλινικές μελέτες επιλέχθηκαν μόνο αυτές που ήταν σχεδιασμένες ως διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Δεν ήταν δυνατό να υπάρξει πρόσβαση στο πλήρες κείμενο (μόνο περίληψη) μιας διπλά-τυφλής, τυχαιοποιημένης, και ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, άμεσα σχετικής με το θέμα μας.⁷ Αποκλείστηκε 1 μη διπλή-τυφλή κλινική μελέτη.⁸

Αποτελέσματα

Ναλοξόνη-Εικονικό φάρμακο

Η χρήση της ναλοξόνης στην αντιμετώπιση του χολοστατικού κνησμού μελετήθηκε σε δύο διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, κλινικές μελέτες (του Summerfield 1980 & Bergasa et al 1995). Στην πρώτη από αυτές μελετήθηκαν 20 ασθενείς ηλικίας 29 έως 71 χρόνων με χολόσταση και έντονο κνησμό (από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ήπιο κνησμό).⁹ Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν τις θεραπείες τους, είτε για τον κνησμό είτε για την πρωτογενή νόσο τους. Τέσσερις ασθενείς ελάμβαναν και ηρεμιστική αγωγή κατά

τη διάρκεια της νύχτας. Χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε διαλύματα ίσων όγκων 5 mL, 2 mg ναλοξόνης ή φυσιολογικού ορού. Η χορήγηση γινόταν στις 18:00 και η αξιολόγηση του κνησμού κατά τη διάρκεια της νύχτας γινόταν στις 9:00 της επομένης. Μελετήθηκε ο κνησμός για τέσσερις συναπτες νύχτες. Η πρώτη και η τρίτη νύχτα, ήταν νύχτες ελέγχου, ενώ τη δεύτερη και την τέταρτη νύχτα οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ναλοξόνη. Οκτώ ασθενείς έλαβαν επιπλέον εικονικό φάρμακο την πρώτη νύχτα προκειμένου να αξιολογηθεί κατά πόσο αναπαράγεται η απάντηση στο εικονικό φάρμακο. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης, έδειξε πως το εικονικό φάρμακο βελτίωσε τον κνησμό σε 11 από τους 20 ασθενείς, ενώ τον επιδείνωσε ή δεν παρουσίασε μεταβολή σε 9 από τους 20 ασθενείς. Η ναλοξόνη βελτίωσε τον κνησμό στους περισσότερους από τους 9 ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση με το εικονικό φάρμακο ($0,05 > P > 0,02$), ενώ τον επιδείνωσε στους περισσότερους από τους 11 ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε μεταβολή του νυχτερινού ξυσίματος (όπως μετρήθηκε σε 12 ασθενείς με το ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής των κινήσεων των άνω άκρων), ανάμεσα στις νύχτες ελέγχου και τις νύχτες χορήγησης ναλοξόνης ή εικονικού φαρμάκου. Καμία αναφορά δε γίνεται σε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση ναλοξόνης και εικονικού φαρμάκου.

Η έτερη κλινική μελέτη⁷⁰ που πραγματοποιήθηκε το 1995 ήταν διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, μερικώς διασταυρωμένη. Μελετήθηκαν 29 ασθενείς με χολοστατικό κνησμό ήπιας έως εντονότατης, μη ελεγχόμενης έντασης. Αποκλείστηκαν ασθενείς με κνησμό και ταυτόχρονη παρουσία νόσου που σχετίζεται με κνησμό, όπως δερματική ή ψυχιατρική νόσος, εγκυμοσύνη, υπο/υπερνατριαιμία, νεφροπάθεια, θυρεοειδοπάθεια, κακοήθεια και νευροπάθεια. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν από 10 έως 32 μήνες μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, ώστε να αποκλειστούν άλλες αιτίες κνησμού πέραν της χολόστασης. Όλες οι αντικνησμάδες θεραπείες που ελάμβαναν οι ασθενείς διεκόπησαν πέντε ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης. Κατά

τη διάρκειά της, οι ασθενείς έλαβαν 4 συναπτες 24ωρες ενδοφλέβιες εγχύσεις 0,5 L χωρίς διαλείμματα. Δύο εγχύσεις αποτελούνταν από 1 mL bolus φυσιολογικό ορό συν το εικονικό φάρμακο (5% δεξτρόζη/0,45% NaCl) και δύο εγχύσεις αποτελούνταν από 0,4 mg bolus ναλοξόνης συν ναλοξόνη (0,2 mg/kg/min) μέσα σε 5% δεξτρόζη/0,45 NaCl. Σε 4 περιόδους κάθε ασθενής έλαβε τέσσερις 24ωρες εγχύσεις (2 ναλοξόνης και 2 εικονικού φαρμάκου) η σειρά των οποίων γινόταν με ισορροπημένη τυχαιοποίηση από τις 6 δυνατές διευθετήσεις.

Στην πρώτη έγχυση 11 ασθενείς έλαβαν ναλοξόνη και 12 εικονικό φάρμακο, στη δεύτερη έγχυση 12 ασθενείς έλαβαν ναλοξόνη και 11 εικονικό φάρμακο, στην τρίτη έγχυση 10 έλαβαν ναλοξόνη και 13 εικονικό φάρμακο και στην τέταρτη έγχυση 13 έλαβαν ναλοξόνη και 10 εικονικό φάρμακο. Συνολικά 23 ασθενείς έλαβαν και τις 4 εγχύσεις, 4 έλαβαν τρεις εγχύσεις, 2 έλαβαν μία έγχυση ναλοξόνης και μία εικονικού φαρμάκου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης του 1995 έδειξε ότι η αίσθηση του κνησμού ελαττώνεται κατά την έγχυση ναλοξόνης σε σχέση με την έγχυση εικονικού φαρμάκου ($P < 0,05$). Η ανάλυση των οπτικών αναλογικών κλιμάκων (OAK) που συμπλήρωσαν οι ασθενείς έδειξαν σημαντική συσχέτιση των απαντήσεων με το είδος της θεραπείας που είχαν λάβει ($P < 0,01$, $r = 0,70$). Όταν αφαιρέθηκαν οι μέσοι όροι των OAK ασθενών υπό αγωγή με ναλοξόνη από τους μέσους όρους των OAK ασθενών υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο, η μέση διαφορά ήταν $-0,582$, στατιστικώς σημαντική ($P < 0,01$, $r = 2,94$). Μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος καταγραφής ξυσίματος, υπολογίστηκε ο ωριαίος ρυθμός ξυσίματος. Υπήρξε υψηλή συσχέτιση μεταξύ της καταγραφής κατά την αγωγή με ναλοξόνη και κατά την αγωγή με εικονικό φάρμακο ($r = 0,86$, $P < 0,01$). Ο γεωμετρικός μέσος ωριαίος ρυθμός ξυσίματος κατά την αγωγή με ναλοξόνη ήταν 74,8 και ο αντίστοιχος για την έγχυση εικονικού φαρμάκου ήταν 108,9. Μόνο σε 5 ασθενείς οι μέσες τιμές του ωριαίου ρυθμού ξυσίματος ήταν μεγαλύτερες κατά την έγχυση ναλοξόνης, σε σχέση με την έγχυση εικονικού φαρμάκου. Κατά την έγχυση εικονικού φαρμάκου οι καταγραφές του ωριαίου ρυθμού ξυσί-

Πίνακας 1. Μέτρηση του κνησμού με βάση την οπτική αναλογική κλίμακα (ΟΑΚ)

Μελέτη	Κλίμακα μέτρησης κνησμού	Καταγραφή δονήσεων νυχιού μεσαίου δαχτύλου	Παρατηρήσεις
Summerfield et al ⁹ 1980 Ναλοξόνη (iv)	ΟΑΚ 0–10 cm	Όχι	10: Ανυπόφορος κνησμός
Bergasa et al ¹⁰ 1995 Ναλοξόνη (iv)	ΟΑΚ 0–10 cm	Ναι	10: Χειρότερος κνησμός
Wolffhagen et al ¹² 1997 Ναλτρεξόνη (po)	ΟΑΚ 0–100 cm	Όχι	100: Ανυπόφορος κνησμός
Terg et al ¹³ 2002 Ναλτρεξόνη (po)	ΟΑΚ 0–10 cm	Όχι	10: Καθημερινές δραστηριότητες, δερματικές βλάβες
Bergasa et al ¹¹ 1998 Ναλμεφένη (po)	ΟΑΚ 0–10 cm	Ναι	10: Χειρότερος κνησμός

ματος και οι καταγραφές στην οπτική αναλογική κλίμακα για κάθε ασθενή ξεχωριστά φαίνεται να συμβαδίζουν ($r=0,34$, $P=0,07$). Κατά την έγχυση ναλοξόνης υπάρχει ανάλογη αντιστοιχία για την πλειοψηφία των ασθενών ($r=1,0$, $P<0,01$), αλλά για 5 ασθενείς η ελάττωση του ωριαίου ρυθμού ξυσίματος ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από ό,τι στην κλίμακα οπτικής αναλογίας ($r=0,51$, $P<0,01$).

Και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν την οπτική αναλογική κλίμακα (ΟΑΚ) της οριζόντιας γραμμής των 10 cm για την αξιολόγηση του κνησμού από τους ασθενείς. Στα 0 cm ο κνησμός περιγράφεται ως «καθόλου κνησμός» και στα 10 cm ως «ανυπόφορος κνησμός»

Και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν ηλεκτρονικά συστήματα αντικειμενικής μέτρησης του κνησμού μέσω του ξυσίματος. Η μελέτη του Summerfield JA, μέτρησε τις κινήσεις των άνω άκρων κατά τη διάρκεια της νύχτας.⁹ Αυτή των Bergasa et al μέτρησε τις δονήσεις του νυχιού του μεσαίου δαχτύλου του επικρατούντος άνω άκρου.¹⁰

Οι δύο μελέτες δεν αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση ναλοξόνης.

Ναλμεφένη-Εικονικό φάρμακο

Μια διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη κλινική μελέτη¹¹ έχει πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα του ανταγωνιστή οπιοειδών, ναλμεφένη, στην αντιμετώπιση του χολοστατικού

κνησμού. Στη μελέτη των Bergasa et al το 1998 μελετήθηκαν 11 ενήλικες ασθενείς με γενικευμένο κνησμό, που επηρέαζε την ποιότητα ζωής τους και που δεν αντιμετώπιζόταν με άλλες θεραπείες. Όλοι υπέφεραν από χρόνια ηπατοπάθεια και είχαν αποκλειστεί μη ηπατικές αιτίες κνησμού. Όλες οι θεραπείες που λάμβαναν οι ασθενείς για τον κνησμό τους, διεκόπησαν τουλάχιστον μια εβδομάδα πριν την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη περιελάμβανε 2 διπλά τυφλές δίμηνες περιόδους. Στην πρώτη περίοδο, έγινε τυχαιοποιημένη χορήγηση χαπιών ναλμεφένης (67%) ή χαπιών εικονικού φαρμάκου (33%). Στη δεύτερη περίοδο έγινε τυχαιοποίηση σε όλους τους ασθενείς ώστε να λάβουν ναλμεφένη (50%) ή εικονικό φάρμακο (50%).

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στερεοτικού συνδρόμου, οι αρχικές δόσεις ναλμεφένης σε κάθε περίοδο ήταν μικρές, 2 mg δις ημερησίως την πρώτη μέρα και οι επόμενες δόσεις αυξάνονταν σταδιακά τις επόμενες 3 μέρες, 5 mg δις ημερησίως τη 2η μέρα, 10 mg δις ημερησίως την 3η μέρα, 20 mg δις ημερησίως την 4η μέρα. Η δόση αυξανόταν περαιτέρω, προσεκτικά, εάν ο κνησμός δεν βελτιωνόταν.

Χρησιμοποιήθηκαν και εδώ 2 μέθοδοι καταγραφής του κνησμού. Το ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής ξυσίματος, μέσω αισθητήρα δαχτύλου και η οπτική αναλογική κλίμακα 10 cm, περιγράφει της έντασης του κνησμού, που συμπληρώνονταν από τους ασθενείς σε προκαθορισμένους χρόνους. Πριν την έναρξη της μελέτης είχε γίνει

καταγραφή του κνησμού και με τις 2 μεθόδους, ώστε να μπορεί να συγκριθεί με τα αποτελέσματα της μελέτης.

Σε 4 ασθενείς η θεραπεία της μελέτης έληξε πριν την ολοκλήρωσή της. Στους 2 λόγω επιδείνωσης της πρωτογενούς νόσου τους και στους άλλους 2 λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων στερητικού συνδρόμου, σε δόση ναλμεφένης των 5 και 20 mg δις ημερησίως, αντιστοίχως.

Η ανάλυση των μεθόδων καταγραφής της έντασης του κνησμού και του ξυσίματος, έδειξε ελάττωση του μέσου γεωμετρικού ρυθμού ξυσίματος (geometric mean hourly scratching activity), κατά 75% ($P < 0,01$), καθώς και ελάττωση των μέσων τιμών της οπτικής αναλογικής κλίμακας κατά 75% ($P < 0,01$), στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ναλμεφένη.

Σε αυτή τη μελέτη, 6 ασθενείς που έλαβαν ναλμεφένη παρουσίασαν ήπια συμπτώματα στερητικού συνδρόμου, που διήρκεσαν λιγότερο από 3 ημέρες και δεν χρειάστηκε να τροποποιηθεί η δοσολογία.

Ναλτρεξόνη-Εικονικό φάρμακο

Δύο μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησής μας έχουν ασχοληθεί με τη χρήση της ναλτρεξόνης στην αντιμετώπιση του χολοστατικού κνησμού.

Το 1997 δημοσιεύτηκε η μελέτη των Wolfhagen et al, μία διπλά-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη¹² με 16 ασθενείς που υπέφεραν από χολοστατικό κνησμό. Αποκλείστηκαν ασθενείς που έκαναν χρήση οπιοειδών ή με επιδεινούμενη ηπατική λειτουργία κατά τους τρεις τελευταίους μήνες πριν τη μελέτη, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ασθενείς που άλλαξαν θεραπεία για τον κνησμό τους έως και έναν μήνα πριν την έναρξη της μελέτης, καθώς και ασθενείς με μη ηπατικές αιτίες κνησμού. Η θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, συνεχιζόταν και κατά τη διάρκειά της.

Σε μια περίοδο 2 εβδομάδων, πριν την έναρξη της αγωγής, μελετήθηκε η ένταση του κνησμού σε κάθε ασθενή, με τη χρήση οπτικών αναλογικών κλιμάκων 100 mm καθώς και η ποιότητα του

ύπνου, με τη χρήση ομοίων κλιμάκων. Αυτά τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν ως τιμές ελέγχου. Στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν κάψουλες ναλτρεξόνης 25 mg ή εικονικό φάρμακο, για 4 εβδομάδες. Την πρώτη μέρα η αγωγή δόθηκε σε 2 δόσεις των 25 mg με διαφορά 2 ωρών και τις επόμενες μέρες ελάμβαναν 1 δόση των 50 mg ναλτρεξόνης ή εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς εξετάζονταν από τον ίδιο ιατρό κάθε 2 και 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής.

Ο μέσος όρος των τιμών των ΟΑΚ των 5 ημερών πριν την εξέταση των ασθενών, χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των συμπτωμάτων.

Ο μέσος όρος βελτίωσης των τιμών του κνησμού και της ποιότητας του ύπνου στην ομάδα της ναλτρεξόνης ήταν μεγαλύτερος και στατιστικά σημαντικός σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα της ναλτρεξόνης η μείωση του κνησμού είχε εύρος από 49% έως 93% μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου η μέγιστη βελτίωση είχε εύρος 21%. Τέσσερις ασθενείς που έλαβαν ναλτρεξόνη είχαν μια αρχική εκδήλωση αδιαθεσίας με συμπτώματα όπως ναυτία, ζάλη, ερυθρότητα προσώπου, υπνηλία, πονοκέφαλο και τρόμο. Τα συμπτώματα αυτά, εκδηλώθηκαν μέσα στις 2 πρώτες ημέρες της αγωγής και υποχώρησαν ή βελτιώθηκαν, περίπου μετά από 3 ημέρες, χωρίς διαφοροποίηση της αγωγής ή παύση της. Σε έναν ασθενή τα συμπτώματα παρέμειναν και η μείωση της δόσης σε 25 mg/ημέρα δεν τα εξάλειψε τελείως. Άλλα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν ήπιος κοιλιακός σπασμός (6 ασθενείς, 5 υπό ναλτρεξόνη και 1 υπό εικονικό φάρμακο), ξηροστομία (2 ναλτρεξόνη 1 εικονικό φάρμακο), περιφερικό οίδημα (1 ναλτρεξόνη), ανησυχία (1 εικονικό φάρμακο) και εφίδρωση παλαμών (1 εικονικό φάρμακο).

Το 2002 δημοσιεύτηκε η μελέτη των Terg et al, μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη και διασταυρωμένη κλινική μελέτη, που μελέτησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ναλτρεξόνης στη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού.¹³ Μελετήθηκαν 20 ασθενείς με χρόνιο χολοστατικό κνησμό, που ελάμβαναν θεραπεία

(εκτός από 4), αλλά δεν παρουσίαζαν βελτίωση των συμπτωμάτων τους. Αποκλείστηκαν ασθενείς που έκαναν χρήση οπιοειδών, ασθενείς που άλλαξαν αντικνησώδη θεραπεία έως και 1 μήνα πριν την έναρξη της μελέτης, ασθενείς με κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dL, με ηλικία <18 ετών και με χολοστατικό κνησμό μη ηπατικής νόσου. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν, κατά τη διάρκεια της μελέτης, τις θεραπείες που ελάμβαναν. Για μία εβδομάδα πριν τη χορήγηση θεραπείας συγκεντρώθηκαν οι βασικές τιμές ελέγχου του κνησμού με τη χρήση των ΟΑΚ. Στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν 50 mg ναλτρεξόνης (ομάδα Α) από το στόμα ή ίδια χάπια με εικονικό φάρμακο (ομάδα Β) για 2 εβδομάδες. Μετά το πέρας των 2 εβδομάδων, οι ασθενείς δεν έλαβαν καμία αγωγή για 1 εβδομάδα (περίοδος έκπλυσης). Έπειτα οι ασθενείς διασταυρώθηκαν στην άλλη αγωγή για 2 εβδομάδες. Την πρώτη μέρα κάθε περιόδου οι ασθενείς έλαβαν 25 mg δις ημερησίως και από την επομένη μία δόση 50 mg μια φορά την ημέρα.

Στο τέλος της θεραπείας με ναλτρεξόνη, οι μέσες τιμές των Αναλογικών Οπτικών Κλιμάκων είχαν μειωθεί σημαντικά συγκρινόμενες με τις τιμές ελέγχου (από 6,29 σε 3,55) ($P=0,0003$). Αυτή η μείωση παρατηρήθηκε και στις 2 ομάδες που έλαβαν ναλτρεξόνη, ξεχωριστά. Οι αλλαγές στις τιμές στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, δεν ήταν σημαντικές, συγκρινόμενες με τις τιμές ελέγχου.

Η σύγκριση μεταξύ ναλτρεξόνης και εικονικού φαρμάκου έδειξε ότι η μέση ημερήσια τιμή ΟΑΚ για τον κνησμό ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη θεραπεία με τη ναλτρεξόνη (3,55 vs 5,34, $P=0,006$).

Ασθενείς με μείωση των τιμών κνησμού της ΟΑΚ >50% (9 ασθενείς), περιελήφθησαν σε μια ανοιχτή μελέτη, λαμβάνοντας 50 mg ναλτρεξόνης, για επιπλέον 2 μήνες με παρακολούθησή τους κάθε 2 εβδομάδες. Δύο από αυτούς τους ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Από τους 7 εναπομείναντες, 2 παρουσίασαν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους και οι υπόλοιποι 5 απάντησαν

ικανοποιητικά σε όλη τη διάρκειά της, επιπλέον, δίμηνης ανοιχτής μελέτης.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτή τη μελέτη, στην περίοδο των πρώτων 4 εβδομάδων, ήταν ζάλη, ναυτία, έμετος, πονοκέφαλος και κοιλιακοί σπασμοί. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν χρειάστηκε να δοθούν φάρμακα και τα συμπτώματα βελτιώθηκαν ή εξαφανίστηκαν 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Δύο ασθενείς, ωστόσο, εγκατέλειψαν τη μελέτη, την τρίτη μέρα θεραπείας με ναλτρεξόνη λόγω της επιμονής των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων. Ο ένας από αυτούς παρουσίασε τα ανεπιθύμητα συμπτώματα την περίοδο έκπλυσης, μετά την αγωγή με εικονικό φάρμακο και πριν ξεκινήσει αγωγή με ναλτρεξόνη και συνέχισε να τα παρουσιάζει μέχρι και την τρίτη μέρα μετά την έναρξή της, οπότε και εγκατέλειψε.

Κατά τη διάρκεια των περαιτέρω 2 μηνών της ανοιχτής μελέτης, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και έμετος, ζάλη, και κοιλιακοί σπασμοί. Όλες εμφανίστηκαν τις πρώτες 24 ώρες και εξαφανίστηκαν χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Ωστόσο και εδώ 2 ασθενείς εγκατέλειψαν 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ο ένας λόγω επιδείνωσης της υποκείμενης ηπατικής νόσου, ενώ ο έτερος ανέφερε ναυτία και έμετο και αρνήθηκε να συνεχίσει.

Συζήτηση

Ο σχεδιασμός και η μεθοδολογία των 5 μελετών έχει ομοιότητες αλλά και διαφορές (πίν. 2). Όλες ήταν διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες αλλά μόνο η μελέτη των Terg et al ήταν επιπλέον διασταυρωμένη¹³ (η μελέτη των Bergasa et al ήταν μερικώς διασταυρωμένη¹⁰).

Όλες οι μελέτες συμπεριέλαβαν ενήλικους (εκτός της μελέτης των Bergasa et al που συμπεριέλαβε έναν ασθενή 11 ετών¹⁰). Οι μελέτες της ναλοξόνης^{9,10} χρησιμοποίησαν ένα δείγμα, 20 (13 γυναίκες) και 29 (22 γυναίκες) ασθενών ηλικιακού εύρους 29–71 και 11–68 ετών, αντίστοιχα. Η μελέτη του 1998 (ναλμεφένη) είχε 11 ασθενείς αλλά δε προσδιορίζει ηλικιακό εύρος ούτε αναλογία

Πίνακας 2. Ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των μελετών: Συνοπτικά αποτελέσματα

Μελέτη	Ανταγωνιστής οπιοειδών	Δοσολογικό σχήμα	Άτομα	Άλλη αγωγή	Μείωση τιμών ΟΑΚ	Καταγραφή δονήσεων άνω άκρου	Στατιστική σημαντικότητα
Summerfield et al ⁹ 1980	Ναλοξόνη (iv)	2 mg iv bolus	20	Ναι	55% (11/20)	Όχι	0,05>P>0,02
Bergasa et al ¹⁰ 1995	Ναλοξόνη (iv)	0,4 mg iv bolus, 0,2 μg/kg/min για 24 ώρες	29	Όχι	Μείωση 75%	P<0,05 P<0,01	
Wolfhagen et al ¹² 1997	Ναλτρεξόνη (po)	50 mg×1 για 4 εβδομάδες	16	Ναι	49–93%	Όχι	P=0,006
Terg et al ¹³ 2002	Ναλτρεξόνη (po)	50 mg×1 για 2 εβδομάδες	20	Ναι	>50%	Όχι	P=0,0003
Bergasa et al ¹¹ 1998	Ναλμεφένη (po)	Σταδιακή αύξηση 2–20 mg×2 για 2 μήνες	14	Όχι	77%	Μειωμένες	P<0,01

ΟΑΚ: οπτική αναλογική κλίμακα

ανδρών-γυναικών.¹¹ Στη μελέτη των Wolfhagen et al (ναλτρεξόνη) μελετήθηκαν 16 ασθενείς 37–74 (12 γυναίκες)¹² και στην αντίστοιχη μελέτη των Terg et al (ναλτρεξόνη) μελετήθηκαν 20 ασθενείς 36–70 ετών (17 γυναίκες).¹³

Ο αποκλεισμός μη ηπατικών παθήσεων που συνδέονται με κνησμό, και που ενδεχομένως συνυπάρχουν με τη διαγνωσμένη ηπατική χολοστατική νόσο κατά την επιλογή των ασθενών, είναι μια βασική μεθοδολογική παράμετρος. Οι μελέτες των Bergasa et al (ναλοξόνη),¹⁰ Bergasa et al (ναλμεφένη)¹¹ και Wolfhagen et al (ναλτρεξόνη)¹² αναφέρουν ξεκάθαρα πως αποκλείστηκαν άλλες αιτίες κνησμού πλην της χολοστασίας. Στη μελέτη του Summerfield (ναλοξόνη)⁹ δεν αναφέρεται κανένας έλεγχος, ενώ σε αυτή των Terg et al (ναλτρεξόνη)¹³ έγινε μερικώς, αλλά δεν αποκλείστηκε η συμπαρουσία δερματολογικών ή ψυχογενών αιτιών κνησμού.

Η επιλογή δείγματος ασθενών με βάση την ένταση του υπό εξέταση συμπτώματος (κνησμός), καθώς και η καταγραφή μιας βασικής αρχικής τιμής (baseline score), πριν την έναρξη της μελέτης, είναι άλλη μια συγκρίσιμη παράμετρος. Στη μελέτη του Summerfield (ναλοξόνη)⁹ εξαιρέθηκαν ασθενείς με ήπιο κνησμό και δεν έγινε μέτρηση της βασικής αρχικής τιμής. Στη μελέτη των Bergasa et al (ναλοξόνη)¹⁰ οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν περιγράψει τον κνησμό τους ως μη υφέσιμο (6/29), σοβαρό (20/29) και

υποφερτό (3/29), και εδώ δεν έγινε καταγραφή της βασικής αρχικής τιμής. Στη μελέτη των Wolfhagen et al (ναλτρεξόνη)¹² έγιναν δεκτοί ασθενείς με «επιμένοντα γενικευμένο» κνησμό, και μετρήθηκε η βασική αρχική τιμή. Η μελέτη των Bergasa et al (ναλμεφένη)¹¹ συμπεριέλαβε ασθενείς με «μη ανακουφιζόμενο γενικευμένο, που καθιστά ανίκανο το άτομο», κνησμό και έκανε καταγραφή της βασικής αρχικής τιμής. Στη μελέτη των Terg et al (ναλτρεξόνη)¹³ οι ασθενείς δεν επιλέχθηκαν με κριτήριο τη σοβαρότητα του κνησμού αλλά έγινε καταγραφή της βασικής αρχικής τιμής.

Διακοπή της προηγούμενης αντικνησμώνθεραπείας πριν την έναρξη της μελέτης έγινε σε τέσσερις μελέτες: Summerfield (ναλοξόνη)⁹ (συνεχίστηκε μόνο η χρήση ουρσοδεσοξυχολικού οξέος), Bergasa et al (ναλοξόνη)¹⁰ και 1998 (ναλμεφένη),¹¹ ενώ στις μελέτες των Wolfhagen et al (ναλτρεξόνη)¹² και Terg et al (ναλτρεξόνη)¹³ η προηγούμενη θεραπεία συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.

Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν οπτικές αναλογικές κλίμακες για τη μέτρηση του κνησμού. Στις μελέτες των Bergasa et al το 1995 (ναλοξόνη)¹⁰ και το 1998 (ναλμεφένη)¹¹ χρησιμοποιήθηκε επιπλέον η τεχνολογία ασύρματης καταγραφής των δονήσεων του νυχιού του μεσαίου δάχτυλου κατά τη διάρκεια του ξυσίματος.

Η συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία αναφέρεται ρητά στις μελέτες των Wolfhagen et al (ναλτρεξόνη)¹² και των Terg et al (ναλτρεξόνη)¹³ και ήταν 100% και 98%, αντίστοιχα, όπως προέκυψε από την καταμέτρηση των δισκίων που έλαβαν οι ασθενείς. Στη μελέτη των Bergasa et al (ναλμεφένη)¹¹ δεν αναφέρεται. Στις μελέτες του Summerfield⁹ και των Bergasa et al¹⁰ που μελέτησαν τη δράση της ναλοξόνης *in* δεν γίνεται αναφορά περί συμμόρφωσης των ασθενών ή της πλήρους εγχύσεως του φαρμάκου, αλλά θεωρούμε εξ ορισμού πως ήταν 100%.

Τέλος, αναφορά περί αιματολογικών εξετάσεων και μεταβολή των τιμών κατά τη διενέργεια των μελετών, γίνεται στις μελέτες των Wolfhagen et al¹² και των Terg et al¹³ (ναλτρεξόνη) στις οποίες δεν υπήρχαν διαφοροποιήσεις στις τιμές, ενώ στις υπόλοιπες μελέτες δεν γίνεται λόγος.

Μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση¹⁴ μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια 3 κατηγοριών φαρμάκων για τη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού, ανάμεσα στα οποία και τους ανταγωνιστές οπιοειδών. Όσον αφορούσε σε αυτή την κατηγορία, συμπεριέλαβε τις 5 μελέτες που εμείς επεξεργαστήκαμε, συν μία μελέτη του 1994 που μελέτησε τη χρήση Βουπρενορφίνης⁷ και που δεν λήφθηκε υπόψη στην παρούσα ανασκόπηση, από τη στιγμή που δεν κατέστη δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο. Αυτή η μετα-ανάλυση¹⁴ αναφέρει πως και οι 6 μελέτες ήταν υψηλής ποιότητας, με τις εξής τιμές στην κλίμακα Jadad: 4 (1980, ναλοξόνη),⁹ 4 (1995, ναλοξόνη),¹⁰ 5 (1997, ναλτρεξόνη),¹² 4 (1998, ναλμεφένη)¹¹ και 5 (2002, ναλτρεξόνη)¹³ (Σημείωση: στην κλίμακα Jadad τιμές κάτω από 3 δηλώνουν χαμηλή ποιότητα ενώ τιμές πάνω από 3 υψηλή).

Η ίδια μετα-ανάλυση αναφέρει ότι οι ανταγωνιστές οπιοειδών μείωσαν σημαντικά τον κνησμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και ότι η από του στόματος χορήγηση, βελτίωσε περισσότερο τον κνησμό αλλά και είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση (συγκρινόμενες με τα αντίστοιχα εικονικά φάρμακα).¹⁴

Στη συνδυασμένη ανάλυση και των 6 μελετών που έγινε, υπήρξε σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (RD: 0,38, 95% CI: 0,004–0,72), με NNH 2,6 (number needed to harm). Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές (διάρκεια 3 ημερών), και αποδίδονται σε φαινόμενα στερητικού συνδρόμου (ζάλη, ναυτία, έμετος, πονοκέφαλος, κοιλιακές κράμπες). Μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας έγινε μέχρι και στο 15% των ασθενών.

Συμπεράσματα

Κάνοντας τον απολογισμό των παραπάνω, θα ήταν δυνατή μια σχηματοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης του χολοστατικού κνησμού με τη χρήση ανταγωνιστών οπιοειδών λαμβάνοντας υπόψη τα εξής: τη συγγένεια ως προς τους υποδοχείς οπιοειδών, τον μεταβολισμό, τη βιοδιαθεσιμότητα, τον τρόπο χορήγησης, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Από τη βιβλιογραφία προτείνεται ένα σχήμα βέλτιστης προσαρμογής της θεραπείας ανάλογα με τον ασθενή. Σύμφωνα με αυτό, η ενδοφλέβια χορήγηση ναλοξόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην επείγουσα θεραπεία μιας σοβαρής επιδείνωσης του χολοστατικού κνησμού και η από του στόματος θεραπεία με ναλτρεξόνη ή ναλμεφένη να χρησιμοποιηθεί ως μακροχρόνια θεραπεία.^{1,6,15–17} Η ναλτρεξόνη φαίνεται να υπερτερεί στις προτιμήσεις των ειδικών, λόγω των ηπιότερων ανεπιθύμητων ενεργειών της αλλά και της διαθεσιμότητας του φαρμάκου στο εμπόριο. Ωστόσο η ναλτρεξόνη προβληματίζει με την πιθανή ηπατοτοξικότητά της.

Προτείνεται έναρξη της αγωγής με ενδοφλέβια χορήγηση ναλοξόνης σε πολύ μικρές δόσεις (0,002 μg/kg/min) με συνεχή έγχυση, και σταδιακή αύξηση της δόσης στα 0,8 μg/kg/min ανάλογα την απάντηση του ασθενούς.^{1,6,15–17} Στη συνέχεια να ξεκινά η από του στόματος χορήγηση, στη μικρότερη δυνατόν δόση και να διπλασιάζεται κάθε 2–3 ημέρες ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία, μέχρι την ικανοποιητική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται τακτι-

κός βιοχημικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Ορισμένοι προτείνουν και διακοπή της αγωγής (drug holidays) για 2 ημέρες, σε τακτά χρονικά διαστήματα, για την πρόληψη ανάπτυξης αντοχής στη θεραπεία, στηριζόμενοι περισσότερο σε μια εμπειρική τακτική που χρήζει, όμως, περαιτέρω διερεύνησης.

Από τα στοιχεία που συγκεντρώσαμε και αφορούν στη χρήση των ανταγωνιστών οπιοειδών στη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού, προκύπτει πως αυτά τα μόρια σίγουρα έχουν μια σημαντική θέση σε αυτό το κεφάλαιο. Ο μεγαλύτερος προβληματισμός σχετικά με τη χρήση τους δεν αφορά τόσο στην αποτελεσματικότητά τους, όσο στην ασφάλειά τους, γεγονός που κάνει πολλούς να προτείνουν τη χρήση τους ως φάρμακα δεύτερης επιλογής, μετά την αποτυχία των παραδοσιακών θεραπειών.¹⁴

Από τα δεδομένα που συλλέξαμε σε αυτή την ανασκόπηση, ορισμένα προκαλούν την αίσθηση μιας επιστημονικής και μεθοδολογικής ασάφειας. Οι μη διασταυρωμένες ή μερικώς διασταυρωμένες μελέτες, ο μη σαφής διαχωρισμός σε ενδοηπατική και εξωηπατική χολόσταση, ο μικρός

αριθμός ασθενών, η ενδεχομένως μη σωστή δοσολογία, η δυσκολία αντικειμενικής μέτρησης του κνησμού με τις κλίμακες ΟΑΚ και η ετερογένεια στη μεθοδολογία συμπλήρωσής τους, καθώς και η ελλιπής τυποποίηση της καταγραφής των αποτελεσμάτων, είναι ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη στον σχεδιασμό μελλοντικών ερευνητικών πρωτοκόλλων.

Τελειώνοντας, πρέπει να αναφερθεί ότι ήδη στη βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί εργασίες^{7,18-24} και με άλλους ανταγωνιστές οπιοειδών οι οποίοι θα μπορούσαν να έχουν θετική δράση στον χολοστατικό κνησμό, αλλά δεν πληρούσαν τη μεθοδολογία της παρούσας ανασκόπησης. Επιπλέον, άρθρα που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα περιγράφουν τη δράση των ανταγωνιστών οπιοειδών και στον κνησμό άλλης αιτιολογίας, περιγράφοντας και μια περιφερική δράση τους.²³ Τέλος, δεν έχει δημοσιευθεί, προς το παρόν, καμία κλινική μελέτη που να συγκρίνει ταυτόχρονα δύο ή περισσότερους ανταγωνιστές οπιοειδών ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους, στη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού.

Βιβλιογραφία

1. Glasova H, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17:938-948
2. Heathcote J. The pruritus of cholestasis is relieved by an opiate antagonist: is this pruritus a centrally mediated phenomenon? *Hepatology* 1996, 23:1280-1282
3. Bergasa NV, Thomas DA, Vergalla J et al. Plasma from patients with the pruritus of cholestasis induces opioid receptor-mediated scratching in monkeys. *Life Sci* 1993, 53:1253-1257
4. Bergasa NV, Alling DW, Vergalla J et al. Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception. *J Hepatol* 1994, 20:85-90
5. Terra SG, Tsunoda SM. Opioid antagonists in the treatment of pruritus from cholestatic liver disease. *Ann Pharmacother* 1998, 32:1228-1230
6. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM* 2002, 95:547-552
7. Jubly LD, Wong VS, Losowsky MS. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br J Clin Pract* 1994, 48:331
8. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol* 2006, 12:1125-1128
9. Summerfield JA. Naloxone modulates the perception of itch in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980, 10:180-183
10. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995, 123:161-167
11. Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL et al. Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1998, 27:679-684
12. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997, 113:1264-1269
13. Terg R, Coronel E, Sorda J et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002, 37:717-722

14. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:1528–1536
 15. Jones EA. Trials of opiate antagonists for the pruritus of cholestasis: primary efficacy endpoints and opioid withdrawal-like reactions. *J Hepatol* 2002, 37:863–865
 16. Bergasa NV. Treatment of the Pruritus of Cholestasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004, 7:501–508
 17. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005, 43:1078–1088
 18. Reddy L, Krajnik M, Zylicz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Pain Symptom Manage* 2007, 34:455–456
 19. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54:527–531
 20. Zylicz Z, Stork N, Krajnik M. Severe pruritus of cholestasis in disseminated cancer: developing a rational treatment strategy. A case report. *J Pain Symptom Manage* 2005, 29:100–103
 21. Zylicz Z, Krajnik M. Treatment of pruritus in malignant diseases. *Adv Pall Med* 2009, 8:7–12
 22. Metze D, Reimann S, Beissert S et al. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:533–539
 23. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56:979–988
 24. Krajnik M, Adamczyk A, Zylicz Z. Transdermal buprenorphine ameliorated pruritus complicating advanced hepatocellular cancer. *Adv Pall Med* 2007, 6:83–85
-

Περιφερική αγγειοπάθεια
των κάτω άκρων
Κατευθυντήριες οδηγίες
και σχέση κόστους/
αποτελεσματικότητας
στη διάγνωση και αντιμετώπιση

Αθ.Γ. Αντωνόπουλος,^{1,2} Κλ. Εμμανουήλ,¹
Αθ. Τρίκας¹

¹Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Η Ελπίς», Αθήνα,
²Dipartimento Cardiologia Medico-Chirurgica e Chirurgia
Toraco-Vascolare, Hesperia Hospital, Modena,
Italy

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η περιφερική αγγειοπάθεια (ΠΑ) εμφανίζεται στο 3–7% του γενικού πληθυσμού και στο 20% στα άτομα άνω των 75 ετών. Επηρεάζει σαφώς τη λειτουργική κατηγορία και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αυξάνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η επίπτωσή της γενικά είναι μεγαλύτερη στους καπνιστές, στους διαβητικούς και στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ακόμα και στην ασυμπτωματική ΠΑ (όπως αυτή ορίζεται από τη μείωση της πίεσης του σφυρο-βραχιονίου δείκτη) φαίνεται ότι υπάρχει μια ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιακά και καρδιαγγειακά επεισόδια. Στην πλειονότητα των ασθενών, η νόσος παραμένει σταθερή και μόνο στο 20% επιδεινώνεται, εμφανίζοντας σοβαρά συμπτώματα. Η μη αντιμετώπιση της κριτικής ισχαιμίας μπορεί να προκαλέσει ανεπανόρθωτες ισχαιμικές αλλοιώσεις του άκρου που μπορεί να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμό. Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος στους διαβητικούς ασθενείς. Επίσης, οι ασθενείς με κριτική ισχαιμία άκρου εμφανίζουν 25% ετήσια θνησιμότητα ενώ το 1/3 εξ αυτών θα χρειαστεί μεγαλύτερο ακρωτηριασμό μέσα στον πρώτο χρόνο. Η θεραπεία της ΠΑ ποικίλλει ανάλογα με την κλινική εικόνα του

Peripheral artery
disease
Guidelines
and cost/effectiveness
in diagnosis
and treatment

A. Antonopoulos,^{1,2} K. Emmanouil,¹
A. Trikas¹

¹Department of Cardiology, “Elpis” General Hospital
of Athens, Athens, Greece, ²Dipartimento Cardiologia
Medico-Chirurgica e Chirurgia Toraco-Vascolare, Hesperia
“Hospital”, Modena, Italy

ABSTRACT Peripheral vascular disease may affect 3–7% of general population and 20% of people over 75 years old. In the majority of patients may limit significantly functional class and quality of life and increase cardiovascular mortality. Generally, the incidence is high among people who smoke, people with diabetes, and people with coronary artery disease. Even in the absence of clinical symptoms the presence of peripheral artery disease (as indicated by reduced ankle brachial pressure index, ABPI) has been shown to identify people who are at increased risk of cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality. Patients with critical limb ischemia are at significant risk of developing irreversible ischemic damage to the leg or foot if they do not receive appropriate treatment and this may lead to amputation. Overall, approximately 1–2% of people with intermittent claudication will eventually undergo amputation, although the risk is higher in diabetics. Moreover, the mortality of those who develop critical limb ischemia is high; with approximately 25% dying within a year and about 1/3 will require a major lower limb amputation within a year. Actually, clinical approach may be different due to the heterogeneity

ασθενούς αλλά και λόγω της εισόδου και ταχείας ανάπτυξης των ενδοαγγειακών μεθόδων. Από τις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες που κατά καιρούς έχουν δημοσιευθεί, ελάχιστες έχουν αναφερθεί στη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας ή/και οφέλους, στην αντιμετώπιση της ΠΑ. Όμως οι τελευταίες παράμετροι πρέπει να αποτελούν, εκτός των άλλων, ουσιώδες κριτήριο στην παροχή υπηρεσιών υγείας, οποιουδήποτε τύπου. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι αναθεωρημένες οδηγίες του NICE οι μόνες που περιλαμβάνουν και οικονομικά κριτήρια στην αντιμετώπιση της ΠΑ.

Λέξεις ευρετηρίου Περιφερική αγγειοπάθεια, κατευθυντήριες οδηγίες, κόστος/αποτελεσματικότητα, διάγνωση, θεραπεία.

Αλληλογραφία: Αθ.Γ. Αντωνόπουλος, Λεωφ. Αλεξάνδρου 59, 114 74 Αθήνα
e-mail: athadon@gmail.com

of clinical entity as well as the rapid development of diagnostic and endoscopic methods. Moreover, a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach is very important. Different guidelines were published from various societies, but only NICE guidelines may offer a clear approach based also on cost/effectiveness and benefit for diagnosis and treatment, for national health systems.

Key words Peripheral artery disease, guidelines cost-effectiveness, diagnosis, treatment.

Corresponding author: A. Antonopoulos, 59 Alexandras Ave., GR-114 74 Athens, Greece
e-mail: athadon@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η περιφερική αγγειοπάθεια (ή αρτηριοπάθεια) (ΠΑ) των κάτω άκρων είναι μια κοινή νόσος που πλήττει σε ποσοστό 3–7% τον γενικό πληθυσμό και σε ποσοστό 20% άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών. Περιορίζει σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής και συμβάλλει στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας και θνησιμότητας. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, ενώ το πιο σύνηθες σύμπτωμα είναι η διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος στις γαστροκνημίες, ή/και τους γλουτούς ή στους μηρούς που προκαλείται με τη βάρδια, ενώ υποχωρεί στην ηρεμία. Σπανιότερα, η ΠΑ εκδηλώνεται ως ισχαιμία των κάτω άκρων και χαρακτηρίζεται από σοβαρή κυκλοφορική επιβάρυνση, ισχαιμικό άλγος, έλκη, απώλεια ιστού και τελικά γάγγραινα.

Σήμερα η προσέγγιση των ασθενών με ΠΑ των κάτω άκρων εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, και τούτο διότι η διάγνωση, ποικίλει λόγω της ραγδαίας εξέλιξης των διαγνωστικών τεχνικών και

των ενδοσκοπικών μεθόδων. Παράλληλα το κόστος για τα συστήματα υγείας που καλούνται να επενδύσουν για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών αυξάνεται διαρκώς και έτσι γίνεται επιτακτική η ανάγκη για τον εξορθολογισμό των δαπανών σε σχέση με το κόστος, την αποτελεσματικότητα και κατ' επέκταση το όφελος. Γίνεται ως εκ τούτου κατανοητό, ότι η διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπισή της αποτελεί κύριο ιατρικό μέλημα αλλά παράλληλα λόγω της πολυπλοκότητας, αποτελεί αντικείμενο πολλών ειδικοτήτων. Διαχρονικά έχουν δημοσιευτεί αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες,^{1–4} από διάφορες επιστημονικές εταιρείες, αλλά λίγες είναι εκείνες οι οποίες κατά τη γνώμη των συγγραφέων, για την κάθε μία κλινική κατάσταση, συμπεριλαμβάνουν μια ανάλογη κοστολόγηση και το πώς αυτή σχετίζεται με το όφελος ή/και την αποτελεσματικότητα, για το κάθε σύστημα υγείας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):¹ είναι οι μόνες οι οποίες περιλαμβάνουν, με βάση αλγόριθμους για

την κάθε κλινική κατάσταση, την επίδραση της κάθε θεραπευτικής ή διαγνωστικής πράξεως στη τελική σχέση κόστους/οφέλους. Υπενθυμίζεται στο σημείο αυτό, ότι από τη βιβλιογραφία ορίζεται ως κόστος/αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της ΠΑ, εκείνη η θεραπεία η οποία διατηρεί ή μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω την έκβαση ενός εκάστου ασθενούς όπως αυτό μετράται σε χρόνια ζωής διορθωμένα με την ποιότητα αυτής (quality-adjusted life years, QALYs) με το μικρότερο δυνατόν κόστος.⁵

Έτσι, οι πρόσφατες ενημερώσεις των κατευθυντηρίων γραμμών του NICE στηρίζονται σε μια συστηματική αναθεώρηση των διαθέσιμων ενδείξεων καθώς και στην εκτίμηση της σχέσης κόστους/οφέλους για τα συστήματα υγείας, και οι οποίες κατά τη γνώμη μας, στην οικονομική εποχή την οποία διέρχεται η χώρα μας, μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη διαχείριση της συγκεκριμένης νοσολογικής κατάστασης.

Διευκρινίζεται επιπλέον ότι, στο συγκεκριμένο κείμενο, όταν οι ενδείξεις είναι περιορισμένες, οι συστάσεις βασίζονται στην εμπειρία της ομάδας που δημιούργησε τις συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες και στην κλινική πράξη. Επιπλέον υπογραμμίζεται ότι αυτή η παρουσίαση δίδει έμφαση μόνο στις αναθεωρημένες απόψεις σε πέντε κατηγορίες που αφορούν στη δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακά συμβάματα, στη διάγνωση, στη θεραπεία και στα θέματα που θα αποτελέσουν αντικείμενο έρευνας στο μέλλον. Επιπροσθέτως, αναφέρονται διαγνωστικές και θεραπευτικές προτάσεις και η σχέση κόστους/οφέλους για το σύστημα υγείας το οποίο τις παρέχει.

2. Δευτεροπαθής πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Όλοι οι ασθενείς με ΠΑ πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες, συμβουλές, υποστήριξη και θεραπεία όσον αφορά στη δευτεροπαθή πρόληψη από καρδιαγγειακά συμβάματα, ακολουθώντας τις κλινικές συστάσεις των κατευθυντηρίων οδηγιών: δηλαδή απεξάρτηση από το κάπνισμα, δίαιτα, διαχείριση του σωματικού βάρους, άσκηση, δυσλιπιδαιμία και θεραπεία με στατίνες, πρόλη-

ψη-διάγνωση-θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη, πρόληψη-διάγνωση-θεραπεία αρτηριακής υπέρτασης, αντιαίμοπεταλιακή αγωγή. (Συστάσεις βασισμένες στην εμπειρία και τη γνώμη των ειδικών).

3. Διάγνωση

Οι κατευθυντήριες οδηγίες (NICE) σε αυτό το σκέλος είναι πολύ προσεγμένες και παρουσιάζονται με σαφήνεια και ξεκάθαρη σειρά. Έτσι εμφανίζονται με την ακόλουθη ομαδοποίηση:

Αξιολόγηση της παρουσίας ΠΑ στους ασθενείς:

- Με συμπτώματα και σημεία: άλγος στην κνήμη που προκαλείται στην προσπάθεια, άλγος στην ηρεμία, απώλεια ιστού, έλκη άκρου ποδός
- Διαβητικοί με τροφικές αλλοιώσεις δέρματος και όχι μόνο, που δεν θεραπεύονται ή που διαμαρτύρονται για ανεξήγητο άλγος στην κνήμη
- Υποψήφιοι για επεμβάσεις στην κνήμη ή στο κάτω άκρο
- Ασθενείς που χρειάζονται ελαστικές κάλτσες προοδευτικής συμπίεσης.
(Συστάσεις που στηρίζονται στην εμπειρία και τη γνώμη των ειδικών).

Αξιολόγηση των ασθενών με υποψία ΠΑ:

- Ελέγχεται η πιθανή παρουσία και σοβαρότητα της διαλείπουσας χωλότητας και της ισχαιμίας των κάτω άκρων. Η φύση και η έδρα του πόνου στις κνήμες, η απόσταση που διανύεται χωρίς πόνο καθώς και μετά την εμφάνισή του, η παρουσία πόνου κατά τη νυχτερινή ανάπαυση
- Εξέταση της κνήμης και των κάτω άκρων για παρουσία πιθανών σημείων ισχαιμίας όπως έλκη
- Έλεγχος περιφερικών σφύξεων (μηριαίων, ιγνυακών και άκρου ποδός).

Στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών προτείνεται επίσης η μέτρηση του δείκτη σφυρά-βραχίονας (ABI index) με την ακόλουθη διαδικασία:

Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας και σε ύπτια θέση αν αυτό είναι εφικτό.

- Μέτρηση της συστολικής πίεσης στους βραχίονες άμφω, στην οπίσθια κνημιαία, στη ραχιαία του ποδός και αν είναι δυνατό στην περονιαία
- Πραγματοποίηση των μετρήσεων διά χειρός, χρησιμοποιώντας Doppler με κατάλληλη συχνότητα παρά με αυτόματο μηχανισμό
- Απόδειξη της φύσεως των ενδείξεων Doppler στις αρτηρίες του κάτω άκρου (πτωχή, μέτρια, καλή, πολύ καλή)
- Υπολογισμός του δείκτη σφυρά- βραχίονας για κάθε κνημιαία περιοχή διαιρώντας την τιμή της πιο υψηλής πίεσης που καταγράφηκε στα σφυρά προς την πιο υψηλή τιμή πίεσης στον βραχίονα.
(Συστάσεις που στηρίζονται στην εμπειρία και τη γνώμη των ειδικών).

3.1. Διαγνωστικές απεικονιστικές μέθοδοι πριν την επαναιμάτωση

- A. Διενέργεια υπερηχογραφήματος ως μέθοδο πρώτης επιλογής σε όλους τους ασθενείς στους οποίους αξιολογείται η δυνατότητα επαναιμάτωσης.
- B. Διενέργεια μαγνητικής αγγειογραφίας με χορήγηση μαγνητικής ουσίας (γαδολίνιο) σε ασθενείς που μετά το υπερηχογράφημα χρειάζονται περαιτέρω διαγνωστικές τεχνικές πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναιμάτωσης. Εάν αντενδείκνυται η μαγνητική αγγειογραφία ή δεν είναι ανεκτή από τον ασθενή πραγματοποιείται αξονική αγγειογραφία.
(Συστάσεις που στηρίζονται σε αποδείξεις μέτριας ποιότητας από διαγνωστικές μελέτες).

4. Θεραπεία

4.1. Διαλείπουσα χωλότητα

- Καθορισμός για όλους τους ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα ενός προγράμματος φυσικής άσκησης με επίβλεψη από ειδικό
(Συστάσεις βασισμένες σε αποδείξεις χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας από τυχαιοποιημένες μελέτες και σε ένα πρότυπο μοντέλο οικονομικών της υγείας με ελάχιστους περιορισμούς και άμεση εφαρμογή).

- Ρύθμιση ενός προγράμματος με δύο ώρες την εβδομάδα φυσική άσκηση διάρκειας τριών μηνών και ενθάρρυνση των ασθενών για άσκηση μέχρι το σημείο εμφάνισης του μέγιστου άλγους
(Συστάσεις που βασίζονται στην εμπειρία και τη γνώμη των ειδικών).
- Η αγγειοπλαστική ή/και η τοποθέτηση ενδοαγγειακής πρόθεσης, stent ενδείκνυται στους ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα μόνο όταν:
 - A. Ο ασθενής είναι κατάλληλα πληροφορημένος όσον αφορά στα επικείμενα οφέλη από τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου
 - B. Εάν το πρόγραμμα επιβλεπόμενης φυσικής άσκησης δεν βελτίωσε τη συμπτωματολογία του
 - Γ. Εάν οι απεικονιστικές μέθοδοι επιβεβαιώνουν την ένδειξη για αγγειοπλαστική.

Να μην προτείνεται η πρωτογενής αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα όταν αυτή οφείλεται σε νόσο στην αορτή ή/και τη λαγόνια αρτηρία (εκτός αν υπάρχει πλήρης απόφραξη) ή για μηρο-ιγνυακή νόσο.

Να χρησιμοποιούνται bare metal stents (μη επενδεδυμένα με φάρμακο) στους ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα.

(Συστάσεις βασισμένες σε αποδείξεις χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας από τυχαιοποιημένες μελέτες και σε ένα πρότυπο μοντέλο οικονομικών της υγείας με ελάχιστους περιορισμούς και άμεση εφαρμογή)

Το χειρουργικό by-pass ενδείκνυται για τις σοβαρές μορφές της διαλείπουσας χωλότητας η οποία περιορίζει σημαντικά τη λειτουργικότητα του ασθενούς και μόνο στις εξής περιπτώσεις:

- A. Όταν η αγγειοπλαστική ήταν ανεπιτυχής ή είναι ακατάλληλη για την τυπολογία της νόσου.
- B. Όταν οι απεικονιστικές μέθοδοι επιβεβαιώνουν ότι η πιο κατάλληλη προσέγγιση είναι το by-pass.
(Συστάσεις βασισμένες σε αποδείξεις χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας από τυχαιοποιημένες μελέτες και σε ένα πρότυπο μοντέλο οικονομικών της υγείας με ελάχιστους περιορισμούς και άμεση εφαρμογή)

– Το naftidrofuryl (φάρμακο το οποίο ακόμη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα), θα μπορούσε να χορηγηθεί στους ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα ξεκινώντας με το μικρότερο δυνατό κόστος, μόνο όταν το πρόγραμμα φυσικής άσκησης δεν είχε σημαντικά αποτελέσματα και οι παρεμβάσεις επαναιμάτωσης (αγγειοπλαστική, by-pass) δεν γίνονται αποδεκτές από τον ασθενή. Είναι ένας ανταγωνιστής τύπου 2 της 5-υδροξυτρυπταμίνης ο οποίος μειώνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και των ερυθροκυττάρων. Η αποτελεσματικότητά του τεκμηριώθηκε τόσο από μια μετα-ανάλυση 5 μελετών όσο και από μια Cochrane ανάλυση η οποία επιβεβαίωσε τη χρησιμότητά του στους ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα.^{6,7} Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία έχει περιγραφεί αφορά μόνο στις ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές. Οι ευεργετικές ιδιότητες οφείλονται κυρίως στο ότι αυξάνει την κυτταρική οξειδωτική ικανότητα και μειώνει τον τοπικό σπασμό των αγγείων. Γίνεται επανεκτίμηση του ασθενούς μετά από 3–6 μήνες και διακόπτεται η χορήγησή του εάν δεν υπάρχει βελτίωση όσον αφορά στα συμπτώματα.
(Συστάσεις βασισμένες στην εμπειρία και τη γνώμη των ειδικών).

4.2. Κριτική ισχαιμία κάτω άκρων

– Εξασφάλιση ότι όλοι οι ασθενείς με κριτική ισχαιμία κάτω άκρων αξιολογούνται από μια επιστημονική ομάδα πριν ληφθούν θεραπευτικές αποφάσεις
(Συστάσεις βασισμένες στην εμπειρία και τη γνώμη των ειδικών)

– Σε αγγειοπλαστική ή χειρουργικό by-pass οδηγούνται οι ασθενείς με ισχαιμία των κάτω άκρων που χρειάζονται επαναιμάτωση, εφόσον καθοριστούν η συννοσηρότητα, τα χαρακτηριστικά της νόσου, η ύπαρξη καλού φλεβικού μοσχεύματος και οι προτιμήσεις του ασθενούς

– Να μην προτείνεται πρωτογενής τοποθέτηση stent σε ασθενείς με κριτική ισχαιμία κάτω άκρου η οποία οφείλεται σε αορτο-λαγόνια νόσο (εκτός από την πλήρη απόφραξη) ή νόσο μηρο-ιγνυακής περιοχής

– Στους ασθενείς με κριτική ισχαιμία κάτω άκρου, όταν προτείνεται η χρήση stent να χρησιμοποιούνται εκείνα που δεν εκλύουν φάρμακο δηλαδή bare metal stent

– Εάν όμως προτείνεται το by-pass, να χρησιμοποιείται ένα αυτόλογο φλεβικό μόσχευμα όποτε αυτό είναι εφικτό, και για στόχους κάτωθεν της βουβωνικής περιοχής

– Να μη διενεργείται μεγάλος ακρωτηριασμός στους ασθενείς με ισχαιμία κάτω άκρων χωρίς να έχουν καθοριστεί από την επιστημονική ομάδα όλες οι δυνατότητες επαναιμάτωσης. (Συστάσεις βασισμένες σε αποδείξεις χαμηλής και πολύ χαμηλής ποιότητας από ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες και σε ένα πρότυπο μοντέλο οικονομικών υγείας με δυνητικά σημαντικούς περιορισμούς και άμεση εφαρμογή).

5. Αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με κριτική ισχαιμία κάτω άκρων

Για την αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με κριτική ισχαιμία μπορεί να χρησιμοποιηθούν η παρακεταμόλη ή τα ήπια ή ισχυρότερα οπιοειδή, ανάλογα με τη βαρύτητα του πόνου.

Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών να χρησιμοποιούνται υπακτικά ή αντιεμετικά, ανάλογα με τις ανάγκες ή την προτίμηση του εκάστοτε ασθενούς.

Οι ασθενείς με κριτική ισχαιμία του κάτω άκρου πρέπει να αποστέλλονται σε ειδικό για την αντιμετώπισή του εάν επισυμβαίνει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις:

– Εάν ο πόνος δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς και η επαναιμάτωση του πάσχοντος άκρου είναι αδύνατη ή ακατάλληλη για τον συγκεκριμένο ασθενή

– Εάν για τον έλεγχο του πόνου χρειάζονται συνεχώς αυξανόμενες δόσεις οπιοειδών

– Εάν ο πόνος συνεχίζεται παρά την επιτυχή επαναιμάτωση ή τον ακρωτηριασμό.

Να μην προτείνεται ο εκτεταμένος ακρωτηριασμός σε ασθενείς με κριτική ισχαιμία άκρου εάν οι επιλογές των τρόπων επαναιμάτωσης δεν έχουν εξεταστεί και συμφωνηθεί από όλη την ομάδα των ιατρών με συναφείς αγγειολογικές ειδικότητες.

6. Ποια είναι τα βασικά εμπόδια για την εφαρμογή μιας συγκεκριμένης στρατηγικής αντιμετώπισης;

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς στη διαχείριση των ασθενών με ΠΑ είναι η ελλιπής αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και η επακόλουθη τροποποίησή του με την άσκηση, τη σωστή διατροφή, τη διακοπή του καπνίσματος, τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη της αρτηριακής υπέρτασης και των άλλων παθολογικών νοσημάτων ή καταστάσεων που αυξάνουν τη νοσηρότητα. Η ομάδα των ειδικών υποστηρίζει ότι η αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι βασική προτεραιότητα για την εφαρμογή ενός συγκεκριμένου προγράμματος αντιμετώπισης. Εκφράζει επίσης την ανησυχία ότι παρ' όλο που η ΠΑ αποτελεί έναν βασικό παράγοντα κινδύνου δεν αντιμετωπίζεται σωστά όπως όλοι οι άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες.

Ο καθορισμός ενός προγράμματος φυσικής δραστηριότητας σε όλους τους ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στην κλινική πράξη. Παρόλ' αυτά η διαθεσιμότητα και η χρησιμότητα αυτών των προγραμμάτων ποικίλει. Ιδανικά, θα έπρεπε να είναι διαθέσιμα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και εύκολα προσβάσιμα στους ασθενείς, διενεργούνται όμως σε εξειδικευμένα κέντρα. Προφανώς το κόστος της ενεργοποίησης αυτών των προγραμμάτων αποτελεί ένα εμπόδιο για την εφαρμογή τους. Οι οργανισμοί υγείας όμως θα έπρεπε να γνωρίζουν ότι οι συστάσεις στηρίζονται σε λεπτομερή ανάλυση που αναδεικνύει και τη σχέση κόστους-οφέλους. Επίσης, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και τροποποιημένα προγράμματα άσκησης για την καρδιακή και αναπνευστική αποκατάσταση.

7. Ποιες είναι οι συστάσεις για τη μελλοντική έρευνα;

Η ομάδα των ειδικών θέτει ορισμένα σημαντικά ερωτήματα που ακόμα δεν έχουν βρει απάντηση στη διεθνή βιβλιογραφία και που φαίνεται θα αποτελέσουν μελλοντικά τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της περιφερικής αγγειοπάθειας:

1. Στη θεραπεία των ασθενών με διαλείπουσα χωλότητα ποιο είναι το όφελος και ποια η σχέση κόστους οφέλους των προγραμμάτων φυσικής άσκησης, με επίβλεψη ή χωρίς, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών όσο και τη συνέχιση της άσκησης;
2. Ποια είναι τα αποτελέσματα που έχουν οι εκάστοτε συνήθειες των ασθενών και οι πεποιθήσεις αυτές καθ' εαυτές των ασθενών με ΠΑ στη θεραπεία και στην έκβαση της κλινικής τους κατάστασης;
3. Ποιο είναι το όφελος και ποια η σχέση κόστους/οφέλους μιας θεραπευτικής στρατηγικής που προβλέπει ως πρώτη παρέμβαση το χειρουργικό by-pass έναντι της αγγειοπλαστικής, για τη διαχείριση ασθενών με ισχαιμία κάτω άκρων, εξαιτίας της παρουσίας περιφερικής αρτηριοπάθειας κάτω από το επίπεδο του γόνατος;
4. Στη θεραπεία της κριτικής ισχαιμίας των κάτω άκρων εξαιτίας παθολογίας των αρτηριών κάτω από το γόνατο, ποιο είναι το όφελος και ποια η σχέση κόστους/οφέλους μιας προγραμματισμένης αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent σε σχέση με την πρωτογενή αγγειοπλαστική με stent;
5. Στη διαχείριση των ασθενών με κριτική ισχαιμία των κάτω άκρων ποιο είναι το όφελος και ποια η σχέση κόστους/οφέλους της χημικής συμπαθεκτομής, έναντι άλλων μεθόδων ελέγχου του πόνου;

8. Κλινικο-οικονομικές επιπτώσεις των θεραπευτικών πράξεων στην ΠΑ

Η αύξηση της ΠΑ στις δυτικές κοινωνίες παράλληλα με τη διαρκή και ταχεία εξέλιξη της τεχνολογίας επιβάλλει τη σωστή και ορθολογιστική προσέγγιση του κόστους σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και το τελικό όφελος για τον εκάστοτε ασθενή. Η ενδοαυλική αντιμετώπιση της ΠΑ φαίνεται ότι έχει σαφώς μικρότερο κόστος σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση, τουλάχιστον στον βραχυπρόθεσμα, ενώ αβέβαια μάλλον είναι τα κλινικά αποτελέσματα και οι μακροχρόνιες οικονομικές επιπτώσεις.⁸ Ο πρωτογενής ακρωτηριασμός άκρου είναι σαφώς καθορισμένος ότι είναι λιγότερο αποτελεσματικός και έχει αυξημένο

κόστος σε σχέση με τη θεραπευτική αντιμετώπιση του έλκους αφ' εαυτής.⁸ Στη δεκαετία του '90 η Committee on Comparative Effectiveness of the Society of Vascular Surgery δημοσίευσε μια ανασκόπηση με την οικονομική ανάλυση για την επαναϊμάτωση των κάτω άκρων όπου μόνο χαμηλής ποιότητας αποδείξεις, που αφορούσαν οικονομικά στοιχεία, ανεδείχθησαν για την αξία της ενδοαυλικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΠΑ.⁹ Από την άλλη πλευρά η TASC II¹⁰ αναφέρει μόνο ακροθιγώς ότι το κόστος για την ενδοαυλική αντιμετώπιση ανέρχεται σε 10.000 έως 20.000 δολάρια ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση ανέρχεται σε 20.000 έως 40.000 δολάρια. Οι μέχρι σήμερα δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες από διάφορες επιστημονικές εταιρείες δεν δίδουν λεπτομερή στοιχεία δημογραφικά, ανατομικά, λειτουργική κατηγορία ασθενών αλλά ούτε και την έκβαση ενός εκάστου ασθενούς. Συνεπώς, οι επαγγελματίες υγείας θα

πρέπει να ζυγίζουν τόσο το όφελος όσο και το κόστος στην επιλογή στρατηγικών αντιμετώπισης την ΠΑ επειδή η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας ή/και οφέλους είναι προς το συμφέρον του ασθενούς, και των συστημάτων υγείας που παρέχουν στους ασφαλισμένους τους τις διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές. Μετά τα ανωτέρω και την αναδίφηση της σχετικής βιβλιογραφίας με τις κατευθυντήριες οδηγίες διαφόρων επιστημονικών εταιρειών, φαίνεται ότι μόνο οι κατευθυντήριες οδηγίες του National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁷ είναι οι μόνες οι οποίες περιλαμβάνουν, με βάση αλγορίθμους για την κάθε κλινική κατάσταση, την επίδραση της κάθε θεραπευτικής ή διαγνωστικής πράξεως στη τελική σχέση κόστους/οφέλους και πληρούν αρκετά από τα προαναφερθέντα κριτήρια που κατά την κρίση των συγγραφέων θα μπορούσαν να εφαρμοστούν στο ελληνικό σύστημα υγείας.

Βιβλιογραφία

1. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. *NICE clinical guideline*, 2012:147
2. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011, 32:2851–2906
3. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127:1425–1443
4. *Diagnosis and Management of Peripheral Arterial Disease*. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Online access at www.sign.ac.uk, 2006
5. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005, 293:217–228
6. Leher P, Comte S, Gamand S et al. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 23(Suppl 3):S48–S52
7. De Backer T, Vander Stichele R, Leher P et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009, 338:b603
8. Moriarty JP, Murad MH, Shah ND et al. Society for Vascular Surgery Committee on Comparative Effectiveness. A systematic review of lower extremity arterial revascularization economic analyses. *J Vasc Surg* 2011, 54:1131–1144
9. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC et al. Revascularization for femoropopliteal disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995, 274:165–171
10. Norgren L et al on behalf of the TASC II Working Group. Intersociety Consensus for the management of peripheral artery disease (TASC II). *J Vasc Surgery* 2007, 45:S5A–S67A

Καρκίνος ήπατος και αρσενικό στο πόσιμο νερό Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Π.Ε. Χριστοφορίδου,¹ S.N. Kales,²
Κ. Χατζησταύρου,¹ Α. Λινού¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα, ²Τμήμα Περιβαλλοντικής Υγείας του Harvard School of Public Health, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού αποτελεί καίριο ζήτημα της δημόσιας υγείας. Πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας εξετάζοντας τον συσχετισμό του καρκίνου του ήπατος με την έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού. Έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για δημοσιευμένες μελέτες μέχρι και τον Απρίλιο του 2012. Εντοπίστηκαν επτά οικολογικές, τρεις ασθενών-μαρτύρων και δύο μελέτες κοόρτης. Η πλειοψηφία αυτών διεξήχθη σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις σε αρσενικό όπως Ταϊβάν, Πακιστάν, Μπανγκλαντές, ΗΠΑ και Χιλή. Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του ήπατος στις παραπάνω περιοχές συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ή ομάδες ελέγχου με χαμηλότερη έκθεση. Η έκθεση στο αρσενικό εκτιμήθηκε σε ατομικό επίπεδο σε δύο μόνο μελέτες και με τη χρήση βιοδείκτη σε μία. Επιπλέον, εννέα μελέτες έλεγξαν και για άλλους συγχυτικούς παράγοντες πέραν της ηλικίας. Όλες οι μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων στάθμισαν ως προς το κάπνισμα. Παρά ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς των μελετών (σε διάφορες

Liver cancer and arsenic through drinking water A systematic review of literature

P.E. Christoforidou,¹ S.N. Kales,²
K. Hadjistavrou,¹ A. Linos³

¹Department of Hygiene Epidemiology and Medical Statistics, Medical School of Athens, Athens, Greece, ²Department of Environmental Health Harvard School of Public Health, Massachusetts, USA

ABSTRACT Exposure to arsenic through drinking water is an alarming public health issue. We carried out a systematic review of the existing literature examining the association between liver cancer and exposure to arsenic through drinking water. We searched electronic databases for studies published up to April 2012. Seven ecological, three case-control and two cohort studies were identified. The vast majority of them were carried out in areas with high arsenic concentrations such as Taiwan, Pakistan, Bangladesh, USA and Chile. Most of the studies reported higher risks of liver cancer in the above areas compared to the general population or to a low arsenic-exposed control group. Arsenic exposure was assessed at individual level only in two studies and in one by using a biomarker. Nine studies presented results after adjustment for potential confounders except for age; all cohort and case-control studies presented results after adjustment for cigarette smoking status. Despite few methodological limitations (varying study designs, studies carried out in different areas), the observation of statistically significant associations in the majority of studies provide support for an association of causality be-

περιοχές, με διαφορετικό σχεδιασμό), η παρατήρηση θετικών συσχετισμών από την πλειοψηφία των μελετών καταδεικνύει ύπαρξη σχέσης αιτιότητας μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού και της εμφάνισης καρκίνου του ήπατος. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ήπατος σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού και για σύντομη περίοδο έκθεσης επιδέχεται περαιτέρω διερεύνησης.

tween ingested arsenic in high concentrations and liver cancer. The risk of liver cancer after exposure to lower concentrations of arsenic has to be further investigated.

Λέξεις ευρετηρίου Καρκίνος ήπατος, αρσενικό, πόσιμο νερό.

Key words Liver cancer, arsenic, drinking water.

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

Corresponding author: E.P. Christoforidou, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

1.1. Το αρσενικό γενικά

Το ανόργανο αρσενικό απαντάται στη φύση ως μεταλλικό στοιχείο ευρέως διαδεδομένο στον φλοιό της γης.¹ Καταλήγει στο πόσιμο νερό μέσω τόσο φυσικών όσο και ανθρωπογενών πηγών. Βρίσκεται στη φύση σε πετρώματα, το χώμα και τα ιζήματα. Η περιεκτικότητα των πηγών αυτών σε αρσενικό καθορίζει τη συγκέντρωσή του στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα της εκάστοτε περιοχής.² Το αρσενικό εισάγεται στις πηγές πόσιμου νερού κυρίως διαμέσου της διάλυσης αυτοφυών μετάλλων αλλά και της διάλυσης των ορυκτών και των μεταλλευμάτων.³ Η εξόρυξη, η τήξη μη σιδηρούχων μετάλλων και η καύση ορυκτών καυσίμων αποτελούν τις κύριες βιομηχανικές διαδικασίες που συμβάλλουν στην ανθρωπογενή ρύπανση του αέρα, του νερού και του εδάφους με αρσενικό.

Στο παρελθόν η χρήση αρσενικούχων φυτοφαρμάκων, ζιζανιοκτόνων, εντομοκτόνων, αποφυλλωτικών και αποστειρωτικών παραγόντων του εδάφους έχει οδηγήσει σε εκτεταμένη ρύ-

πανση αυτού. Η χρήση του αρσενικού ως συντηρητικό της ξυλείας αλλά και ως πρόσθετο των ζωοτροφών συνέβαλε επίσης στη ρύπανση του περιβάλλοντος.²⁻⁴ Το αρσενικό επίσης απαντάται ως συστατικό φυτικών ιατρικών προϊόντων.^{5,6}

1.2. Η κατανομή του αρσενικού στο πόσιμο νερό παγκοσμίως

Η παρουσία του αρσενικού σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό έχει αναγνωριστεί, κατά τα τελευταία 30 χρόνια, ως σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας σε διάφορες περιοχές παγκοσμίως.⁷⁻⁹ Περισσότεροι από 100 εκατομμύρια άνθρωποι εκτίθενται μέσω του πόσιμου νερού στο αρσενικό σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 50 μg/L,¹⁰ επίπεδα ιδιαίτερα επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία. Ενώ η έκθεση σε τόσο υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές⁷ (πίν. 1), η έκθεση σε χαμηλότερες αλλά επίσης επιβλαβείς συγκεντρώσεις είναι πολύ πιο διαδεδομένη.^{7,11} Η Αργεντινή, το Μπανγκλαντές, η Ινδία, το Πακιστάν, το Μεξικό, η Μογγολία, η Γερμανία, η Ταϊλάνδη, η Κίνα, η Χιλή, οι ΗΠΑ, ο Καναδάς, η Ουγγαρία, η Ρουμανία, το Βιετνάμ,

Πίνακας 1. Περιοχές της γης με αυξημένες συγκεντρώσεις του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα, οφειλόμενες στη γεωλογία της περιοχής

Χώρα/Περιοχή	Δυνητικά εκτεθειμένος πληθυσμός	Συγκέντρωση As (μg/L)
Μπανγκλαντές	~3×10 ⁷	<0,5–2.500
Ινδία/Δυτική Βεγγάλη	6×10 ⁶	<10–3.200
Κίνα/Ταϊβάν	~10 ⁵	10–1.820
Κίνα/Xinjiang, Shanxi	~500	40–750
Ταϊλάνδη	1,5×10 ⁴	1–<5.000
Μογγολία	~10 ⁵	<1–2.400
Αργεντινή/Πεδιάδα Chaco-Pampean	2×10 ⁶	<1–7.550
Βόρεια Χιλή/Αντοφαγάστα	5×10 ⁵	100–1.000
Βολιβία	5×10 ⁴	
Μεξικό	4×10 ⁵	8–620
Γερμανία/ Βαυαρία		<10–150
Ουγγαρία, Ρουμανία/ Λεκάνη απορροής του Δούναβη	4×10 ⁵	
Ισπανία	>5×10 ⁴	<1–100
Ελλάδα	1,5×10 ⁵	
Γκάνα	<1×10 ⁵	<1–175
Καναδάς/Λίμνη Moira, Οντάριο		50–3.000
Καναδάς/Βρετανική Κολομβία		0,5–580
ΗΠΑ/Αριζόνα		<1.300
ΗΠΑ/Καλιφόρνια		<1–2.600
ΗΠΑ/Νεβάδα		<2.600

(Πηγή: IARC, 2004)⁷

το Νεπάλ, η Μιανμάρ και η Καμπότζη ανήκουν στις χώρες όπου το αρσενικό υπάρχει σε διάφορες συγκεντρώσεις στα υπόγεια ύδατα.^{7,12–14}

1.3. Όρια έκθεσης και κανονισμοί σχετικά με το αρσενικό στο πόσιμο νερό

Η θέσπιση κανονισμών σχετικά με τις συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα.¹⁵ Ακόμη και όταν η συγκέντρωσή του στο πόσιμο νερό μειώνεται στα 10 μg/L σύμφωνα με τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας,¹⁶ ο πιθανός κίνδυνος καρκίνου παραμένει υψηλός.¹⁷ Χρειάζεται να γίνει ιδιαίτερη μνεία στον καθορισμό των προδιαγραφών για το πόσιμο νερό αναφορικά με την έκθεση στο αρσενικό, μέσω αυτού, στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Οι Οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) συνιστούν τη συγκέντρωση των 10 μg/L.¹⁸ Παρόλ' αυτά, πολλές αναπτυσσόμενες χώρες θέτουν ακόμη το επιτρεπτό όριο έκθεσης στα 50 μg/L. Έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό υψηλότερη των 50 μg/L αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη δημόσια υγεία.¹⁹ Σύμφωνα με την Οδηγία του Συμβουλίου της ΕΕ 98/83/EC το επιτρεπτό όριο για το αρσενικό στο πόσιμο νερό έχει τεθεί στα 10 μg/L.²⁰ Το 2001, η κυβέρνηση των ΗΠΑ μείωσε το ανώτατο επιτρεπτό όριο (maximum contaminant level, MCL) από τα 50 στα 10 μg/L. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι αυξημένες συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό σε περιοχές ενδημικές, σχετικά με το αρσενικό, καθώς επίσης και το ισχύον όριο για το αρσενικό στο πόσιμο νερό.^{7,21}

1.4. Επιπτώσεις της χρόνιας και οξείας έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού

Η έκθεση σε αρσενικό διά της κατάποσης είναι δυνατό να συμβεί λόγω βιομηχανικής ρύπανσης, μέσω των φαρμάκων ή του φαγητού. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος έκθεσης είναι μέσω της κατανάλωσης υπόγειων υδάτων που φυσικά περιέχουν αρσενικό. Οξείες επιπτώσεις της κατάποσης των ανόργανων ενώσεων του αρσενικού είναι γαστρεντερικές βλάβες, με αποτέλεσμα σοβαρή ναυτία, έμετο και διάρροια, μυϊκές κράμπες, οίδημα στο πρόσωπο και καρδιακές ανωμαλίες. Καταπληξία μπορεί να αναπτυχθεί γρήγορα ως αποτέλεσμα της αφυδάτωσης.⁷ Οξεία έκθεση σε υψηλή δόση αρσενικού είναι δυνατό να οδηγήσει σε εγκεφαλοπάθεια και περιφερική νευροπάθεια.¹

Η χρόνια έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της ασθένειας Blackfoot (μια σοβαρή μορφή περιφερικής αγγειακής νόσου), υπέρτασης,^{22,23} καρδιαγγειακών παθήσεων, εγκεφαλικής αγγειακής νόσου,^{24,25} σακχαρώδους διαβήτη, αναπνευστικής νόσου, καθώς και με επιπτώσεις στην αναπαραγωγή και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα, όπως περιφερική νευροπάθεια.^{1,4,7,17,26–29} Η χρόνια έκθεση των ανθρώπων στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις αρσενικού στα υπόγεια ύδατα (που ενδεχομένως να οφείλονται και σε ανθρωπογενή ρύπανση) και πληθυσμοί σε κίνδυνο, παγκοσμίως

Χώρα/Περιοχή	Πληθυσμός σε κίνδυνο	Συγκεντρώσεις As στα υπόγεια ύδατα (μg/L)	Όρια ασφαλείας (μg/L)
Αργεντινή	2×10 ⁶	100–1.000	50
Μπανγκλαντές	5×10 ⁷	<1–4.700	50
Βολιβία	2×10 ⁴		50
Κίνα	4,37×10 ⁵	900–1.040	50
Κίνα, Εσωτερική Μογγολία	6×10 ⁵	1–2.400	50
Κίνα/Περιφέρεια Χινηjiang, Shanxi	1×10 ⁵	1–8.000	50
Ουγγαρία	2,2×10 ⁵	10–176	10
Ινδία, Δυτική Βεγγάλη	1×10 ⁶	<10–3.900	50
Μεξικό	4×10 ⁵	10–4.100	50
Νεπάλ	Άγνωστο	Άνω των 456	50
Περου	2,5×10 ⁵	500	50
Ρουμανία	0,36×10 ⁵	10–176	10
Ταϊβάν	2×10 ⁵	10–1.820	10
Ταϊλάνδη, Ronpibool	1×10 ³	1–5.000	50
ΗΠΑ	Άγνωστο	10–48.000	10
Βιετνάμ	Εκατομμύρια	1–3.050	10
Καναδάς			25
Αυστραλία			7
Λάος			10
Βραζιλία			50
Φιλιππίνες και Ινδονησία			50
Σρι Λάνκα και τη Ζιμπάμπουε			50
Μπαχρέιν, Αίγυπτος, Ομάν και Σαουδική Αραβία			50
Ιορδανία και Συρία			10
Ιαπωνία			10
ΕΕ	Άγνωστο		10

(Πηγή: Ng et al 2003, IARC 2004)^{7,21}

επίσης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αποβολών, θνησιγένειας, πρόωρων γεννήσεων και ελλειποβαρών νεογνών.¹ Μακροπρόθεσμη έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει αιτιολογικά σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος, του πνεύμονα, του ήπατος, του προστάτου, της ουροδόχου κύστης και των νεφρών, καθώς επίσης και με υπερκεράτωση και αποχρωματισμό του δέρματος.^{4,7,17,26}

Οι ανόργανες ενώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό κατηγοριοποιούνται από την

International Agency for Research on Cancer (IARC) στην Ομάδα 1 «καρκινογόνες ουσίες για τον άνθρωπο» (Group 1 carcinogen to humans).^{3,7,30}

1.5. Η επίδραση της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού στην επιδημιολογία του καρκίνου

Το 2008 έχει υπολογιστεί ότι οι νέες περιπτώσεις καρκίνου ανέρχονται στα 12,7 εκατομμύρια και οι θάνατοι από καρκίνο στα 7,6 εκατομμύρια παγκοσμίως. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο αλλά και την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών, ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ανδρών.³¹ Ο καρκίνος του ήπατος, του προστάτου, της ουροδόχου κύστεως, το μελάνωμα και άλλοι καρκίνοι του δέρματος ανήκουν στους πιο συχνούς καρκίνους στους άνδρες. Ενώ, για τις γυναίκες όπως αυτό εκτιμήθηκε από την ΠΟΥ για το 2004 είναι ο καρκίνος του ήπατος, του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστεως, το μελάνωμα και άλλοι καρκίνοι του δέρματος.³²

Δεδομένης της επιβάρυνσης που προκύπτει από τους καρκίνους αυτούς παγκοσμίως, μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχει διεξαχθεί με σκοπό τον εντοπισμό πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. Μεταξύ των πολλών παραγόντων που έχουν διερευνηθεί είναι και η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού η οποία συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνου.³³ Σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τον καρκίνο και την έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού είναι κυρίως οικολογικές μελέτες και λιγότερο μελέτες ασθενών-μαρτύρων και κοόρτης. Πολλές συστηματικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε διάφορα μέρη του κόσμου (Ταϊβάν, Ιαπωνία, Αργεντινή, Χιλή, Μεξικό, ΗΠΑ, Ευρώπη, Αυστραλία) αναφορικά με την έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης και των νεφρών,^{34–55} του ήπατος,^{34–37,40,42–45,48,51–53,56} του πνεύμονα,^{34–37,40,42–45,48,49,51–53,56,57} και του δέρματος.^{7,34–37,39,40,42,43,48,58–69} Ειδικότερα, σχετικά με τον καρκίνο του ήπατος τα τελευταία 11 χρό-

νια έχουν διεξαχθεί σειρά επιδημιολογικών μελετών.^{19,56,70-79}

1.6. Ο καρκίνος του ήπατος

Ο καρκίνος του ήπατος είναι ο 5ος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος για τους άνδρες και 7ος για τις γυναίκες. Σύμφωνα με στοιχεία του 2008 της IARC, στην Ευρώπη παρατηρήθηκαν 60.200 περιπτώσεις (39.200 άνδρες, 21.000 γυναίκες) καρκίνου του ήπατος, ενώ παγκοσμίως, το 2008 παρατηρήθηκαν 748.000 περιπτώσεις (522.000 άνδρες, 226.000 γυναίκες). Αναφορικά με τη θνησιμότητα από τον εν λόγω καρκίνο, στην Ευρώπη προκλήθηκαν το 2008, 60.100 θάνατοι (38.400 άνδρες, 21.700 γυναίκες) και παγκοσμίως 696.000 (478.000 άνδρες, 218.000 γυναίκες). Ο καρκίνος του ήπατος είναι η 3η αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως από καρκίνο (η αναλογία θνησιμότητας προς επίπτωση είναι ίση με 0,93). Η Ελλάδα, αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισής του βρίσκεται στην 21η θέση για τους άνδρες και τη 19η για τις γυναίκες στην Ευρώπη και στην 9η και 11η θέση για τους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα όσο αφορά στη θνησιμότητα.⁸⁰⁻⁸²

Το ήπαρ αποτελεί το μεγαλύτερο εσωτερικό όργανο στο ανθρώπινο σώμα. Ως εκ τούτου, εκτελεί ποικιλία ζωτικών λειτουργιών για τις οποίες είναι υπεύθυνοι διαφορετικοί τύποι κυττάρων. Τα βασικά κύτταρα του ήπατος (γνωστά ως ηπατοκύτταρα) παράγουν τους παράγοντες πήξης του αίματος, συνθέτουν τη χολή, συμμε-

τέχουν στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και την απομάκρυνση των τοξινών από το αίμα. Το ήπαρ έχει ένα πλούσιο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν θρεπτικές ουσίες και τοξίνες από το έντερο στο ήπαρ και πάλι στην κυκλοφορία. Το ήπαρ έχει επίσης το σύστημα των χοληφόρων οδών που μεταφέρουν τη χολή από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη στο έντερο. Οι όγκοι είναι δυνατό να προκύψουν από οποιονδήποτε από αυτούς τους τύπους των κυττάρων και έτσι υπάρχει μεγάλη ποικιλία σε τύπους πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος.

Στην εικόνα 1 φαίνονται παραστατικά οι τύποι του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος βάσει των κυττάρων προέλευσης.

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί το 84% των περιπτώσεων, το χολαγγειοκαρκίνωμα το 15% και το ινοπεταλιώδες καρκίνωμα ήπατος μόλις το 1%. Το ηπατοβλάστωμα εμφανίζεται στα νήπια και τα παιδιά, ενώ το αγγειοσάρκωμα εξελίσσεται με ταχύ ρυθμό. Υπάρχουν αρκετοί γνωστοί και πιθανοί παράγοντες κινδύνου σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνου του ήπατος όπως⁸²⁻⁸⁷ το φύλο, η ηλικία, η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C, η κίρρωση, ορισμένα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, ο διαβήτης, η έκθεση σε αφλατοξίνες, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, η φυλή, το βινυλοχλωρίδιο και το διοξείδιο του θορίου, τα αναβολικά στεροειδή, το αρσενικό, το κάπνισμα, τα αντισυλληπτικά.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Αναζήτηση σχετικών μελετών

Με σκοπό τον εντοπισμό όλων των περιγραφικών μελετών και μελετών παρατήρησης που αξιολογούν τον συσχετισμό μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και του καρκίνου του ήπατος και χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά και ελεύθερο κείμενο (όπως heavy metals, arsenic, drinking water, ingested water, potable water, water ingestion, cancer, liver, hepatic, mortality, cohort study, case-control study, ecological study, hepatocellular carcinoma, hepatoblastoma, fibrolamellar carcinoma, angiosarcoma,

Καλοήθεις όγκοι	Κακοήθεις όγκοι
Ηπατοκύτταρα - Αδένωμα (Adenoma)	Ηπατοκύτταρα - Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα - Ηπατοβλάστωμα - Ινοπεταλιώδες καρκίνωμα ήπατος (Fibrolamellar carcinoma)
Ενδοθηλιακά κύτταρα - Αιμαγγείωμα (Hemangioma)	Ενδοθηλιακά κύτταρα - Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα - Αγγειοσάρκωμα (Angiosarcoma)
Χολαγγειοκύτταρα - Αδένωμα (Adenoma)	Χολαγγειοκύτταρα -Χολαγγειοκαρκίνωμα

Εικόνα 1. Τύποι κυριότερων νεοπλασμάτων ήπατος βάσει των κυττάρων προέλευσης

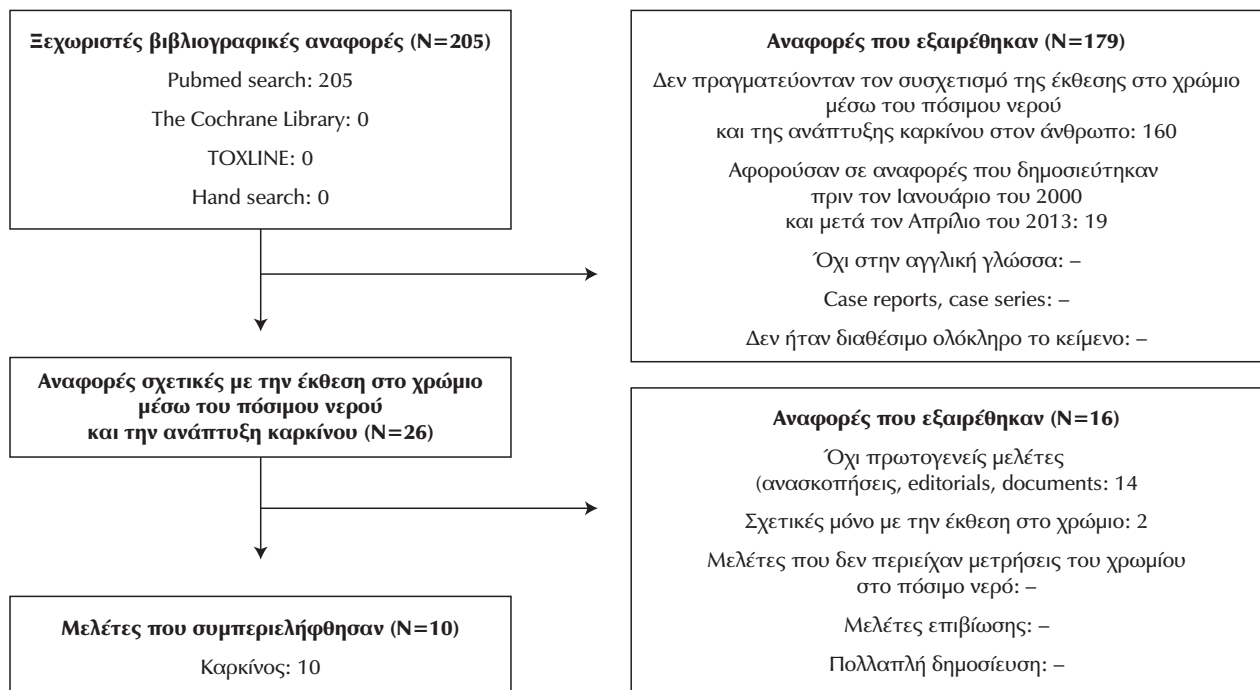
cholangiocarcinoma), πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ακόλουθες μηχανές αναζήτησης βιβλιογραφίας: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>), The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) και TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) κατά τον Απρίλιο του 2012. Επιπλέον, εξετάστηκαν όλες οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών από σχετικές πρωτότυπες, ερευνητικές εργασίες, ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ και η IARC (hand search). Συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση όλες οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν μέχρι και τον Απρίλιο του 2012.

2.2. Μεθοδολογία επιλογής σχετικών μελετών

Τα ακόλουθα κριτήρια εξαίρεσης (exclusion criteria) εφαρμόστηκαν στις περιλήψεις (abstracts) που εντοπίστηκαν στην έρευνα της βιβλιογραφίας: (1) μη πρωτότυπες-πρωτογενείς εργασίες (reviews, editorials), (2) μελέτες που δεν αναφέρονται στον συσχετισμό καρκίνου ήπατος (επί-

πτωση/επιπολασμός/θνησιμότητα) και αρσενικό στο πόσιμο νερό, (3) μελέτες που δεν έγιναν σε ανθρώπους, (4) όχι στην αγγλική γλώσσα, (5) μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν τον Ιανουάριο του 2000, (6) μελέτες που δεν περιείχαν μετρήσεις αρσενικού στο πόσιμο νερό και (7) case series και case reports.

Τα ίδια κριτήρια εφαρμόστηκαν και στα άρθρα που επιλέχθηκαν (πλήρη κείμενα άρθρων). Τα άρθρα που επιλέχθηκαν και εξετάστηκαν αφορούν σε μελέτες παρατήρησης (μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων) και περιγραφικές μελέτες (οικολογικές) αναφορικά με τον συσχετισμό κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος και έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού. Συμπεριελήφθησαν τόσο αρνητικές όσο και θετικές μελέτες. Σε περίπτωση εντοπισμού διαφορετικών αναφορών της ίδιας μελέτης, συμπεριλήφθηκε η αναφορά με τις πιο επικαιροποιημένες πληροφορίες. Η διαδικασία επιλογής των μελετών φαίνεται στην εικόνα 2.



Εικόνα 2. Διάγραμμα διαδικασίας επιλογής μελετών συσχέτισης της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού με τον καρκίνο του ήπατος

Πίνακας 3. Κριτήρια ποιότητας μελετών*

A. Όλες οι μελέτες:	Meliker et al 2007	Yueh-Ying Han et al 2009	Moore et al 2002	Chiu et al 2002	Liaw et al 2008	Morales et al 2000	Guo 2003	Lu et al 2004	Wadhwa et al 2011	Nakadaira et al 2002	Baastrup et al 2008	Chen et al 2004
1. Η έθεση αξιολογήθηκε σε ατομικό επίπεδο;	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
2. Η έθεση αξιολογήθηκε με τη χρήση κάποιου βιοδείκτη;	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
3. Τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν σε αντικειμενικές δοκιμασίες (ιστολογική επιβεβαίωση) σε > 90% των συμμετεχόντων στη μελέτη;	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
4. Παρουσιάστηκαν εσωτερικές συγκρίσεις μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη;	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
5. Υπήρξε έλεγχος για άλλο συγχυτικό παράγοντα επιπλέον της ηλικίας;	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
B. Μελέτες κοόρτης:												
1. Ήταν η απώλεια του follow-up ανεξάρτητη της έθεσης;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι
2. Ήταν η ένταση της αναζήτησης της ασθενείας ανεξάρτητη του επιπέδου της έθεσης;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι
Γ. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων:												
1. Συλλέχθηκαν τα δεδομένα με τον ίδιο τρόπο για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΕ	ΔΕ
2. Εφαρμόστηκαν τα ίδια κριτήρια εξάρσεως σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΕ	ΔΕ
3. Ήταν η περίοδος συνέντευξης ίδια για ασθενείς και μάρτυρες;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
4. Ο συνεντευκτής αγνοούσε την κατάσταση, του συνεντευξιζόμενου ατόμου (ασθενής-μάρτυρας);	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
5. Ήταν το ποσοστό απόκρισης μεταξύ των μαρτύρων τουλάχιστον 70%;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΕ	ΔΕ
6. Πραγματοποιήθηκαν οι συνεντεύξεις των ασθενών εντός 6 μηνών από τη διάγνωση;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΑ	Όχι	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
7. Ήταν η μελέτη βασισμένη σε περιστατικά της νόσου;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΕ	ΔΕ
8. Υπήρξαν μάρτυρες οι οποίοι ανέπτυξαν τη νόσο και συμπεριελήφθησαν στους ασθενείς;	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	Όχι	Όχι	Όχι	ΔΕ	ΔΕ

*Προσαρμωμένο από Longnecker et al 1988,⁵⁷ ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται, ΔΑ: Δεν αναφέρεται

3. Αποτελέσματα

3.1. Επιλογή σχετικών μελετών

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε 497 άρθρα από τα οποία τα 443 εξαιρέθηκαν μετά τη μελέτη των περιλήψεων, καθώς δεν αφορούσαν στον συσχέτισμό καρκίνου και αρσενικού στο πόσιμο νερό ή επρόκειτο για case reports ή case series, άρθρα δημοσιευμένα πριν τον Ιανουάριο του 2000 ή δίχως ολόκληρο το κείμενο διαθέσιμο. Τα 54 άρθρα των οποίων το πλήρες κείμενο μελετήθηκε αφορούσαν στην έκθεση στο αρσενικό και τον καρκίνο. Αποκλείστηκαν 26 άρθρα καθώς αποτελούσαν ανασκοπήσεις, editorials και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ και η IARC. Ένα άρθρο επίσης εξαιρέθηκε διότι δεν περιείχε μετρήσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό και 15 μελέτες εφόσον αναφέρονταν στον καρκίνο του παχέος εντέρου, του προστάτου, των νεφρών, της ουροδόχου κύστεως, του πνεύμονα, του δέρματος και τον καρκίνο γενικά. Τέλος δε, εξαιρέθηκαν άρθρα λόγω διπλής δημοσίευσης της ίδιας μελέτης ή επειδή ήταν μελέτες επιβίωσης ή σε άλλη γλώσσα γραμμένα πέραν της αγγλικής. Τούτο οδήγησε σε 12 πρωτογενείς μελέτες σε γενικούς πληθυσμούς (βλ. εικ. 2) οι οποίες συμφωνούσαν με όλα τα κριτήρια αποδοχής μελετών που τέθηκαν αρχικά. Δεν εντοπίστηκαν σχετικές μετα-ναλύσεις. Σχετικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν το 2000 δεν συμπεριλήφθησαν στην παρούσα ανάλυση όπως ορίστηκε αρχικά από τα κριτήρια αποδοχής των μελετών.^{34,36,37,40,42,44,45,48,49,51-53,88-95} Το ζήτημα της συσχέτισης της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και τον καρκίνο του ήπατος απασχολεί την επιστημονική κοινότητα έντονα τα τελευταία χρόνια.⁹⁶

3.2. Χαρακτηριστικά μελετών

Με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών, τα κριτήρια των Longnecker et al 1988 προσαρμόστηκαν και εφαρμόστηκαν στις συμπεριληφθείσες μελέτες παρατήρησης^{19,56,70-79} χαρακτηρίζοντάς τες σύμφωνα με τα κριτήρια ποιότητας⁹⁷ (πίν. 3).

3.2.1 Οικολογικές μελέτες. Επτά από τις δώδεκα μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας ήταν οικολογικές (πίν. 4).^{19,70,73-77} Από αυτές, οι τρεις διεξήχθησαν σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού στις ΗΠΑ,^{70,73,74} τρεις στην Ταϊβάν^{19,75,77} και μία στη Χιλή.⁷⁶ Όλες οι μελέτες αφορούσαν τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Η έκθεση στο αρσενικό εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε ομαδικές μετρήσεις συγκέντρωσης του αρσενικού, είτε οικολογικές σε πόσιμο νερό (βρύσης-tap ή αρτεσιανό-artesian well).

Τέσσερις από τις επτά οικολογικές μελέτες^{19,73,75,76} ήταν μελέτες θνησιμότητας. Σύγκριση δεικτών θνησιμότητας λόγω καρκίνου του ήπατος προτυπωμένων ως προς την ηλικία μεταξύ γεωγραφικών περιοχών ή τη διάρκεια του χρόνου έγινε σε τρεις μελέτες^{19,73,75} ενώ στη μελέτη των Liaw et al 2008 εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος (RR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος και τη χρονολογία γέννησης (αν αυτή εντοπιζόνταν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το χρονικό διάστημα της υψηλής έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού).⁷⁶ Οι υπόλοιπες τρεις οικολογικές μελέτες ήταν μελέτες επίπτωσης.^{70,74,77} Οι Yueh-Ying Han et al 2009 υπολόγισαν την επίπτωση σταθμισμένη ως προς την ηλικία (age-adjusted incidence rate) για τους καρκίνους της ουροδόχου κύστεως, των νεφρών, του ήπατος και των χολαγγείων, του πνεύμονα, του μη-Hodgkin λεμφώματος και άλλων κακοηθών νεοπλασιών.⁷⁰

Οι Moore et al 2002 υπολόγισαν το ποσοστό επίπτωσης προτυπωμένο ως προς την ηλικία (standardised incidence ratio, SIR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από διάφορους τύπους καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος) για τις 17 επαρχίες της Νεβάδα, συγκρίνοντας μεταξύ τους τις επαρχίες με χαμηλή (<10 µg/L), μέτρια (10-25 µg/L) και υψηλή έκθεση (35-90 µg/L) σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού,⁷⁴ ενώ ο Guo, 2003 μελέτησε αν η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής και των υπολοίπων

Πίνακας 4. Περιληψη των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με το αρσενικό στο πόσιμο νερό και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος

Μελέτη	Είδος μελέτης	Χώρα	Επίπεδο έκθεσης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Meilker et al 2007	Θνησιμότητα, οικολογική	ΗΠΑ	Μέση συγκέντρωση αρσενικού (population-weighted) 11,00 µg/L	Άνδρες: SMR=0,85 (0,72-1,00) Γυναίκες: SMR=1,04 (0,89-1,20)	Δεν βρέθηκε συσχέτιση
Yueh Ying Han et al 2009	Επίπτωση, οικολογική	ΗΠΑ	<2,00->10,00 µg/L	(Ποσοστό επίπτωσης) Άνδρες: 3,2 (2,5-4,0) έως 4,8 (3,7-6,1) Γυναίκες: 1,5 (1,1-2,1) έως 2,1 (1,7-2,6)	Τα ποσοστά επίπτωσης καρκίνου του ήπατος ήταν υψηλότερα για τις γυναίκες από επαρχίες με μέτρια έκθεση σε σύγκριση με χωμηλής έκθεσης επαρχίες και τους άντρες, όταν συγκρινόταν η υψηλή με τη χαμηλή έκθεση.
Moore et al 2002	Επίπτωση, οικολογική	ΗΠΑ	(Population-weighted) <10,00-90,00 µg/L	20 θάνατοι από καρκίνο ήπατος 0-19 ετών (1979-1999)	Στην ηλικιακή ομάδα 10-14 ετών παρατηρήθηκε 1 θάνατος από καρκίνο του ήπατος ενώ αναμένονταν 0,1
Chiu et al 2004	Θνησιμότητα, οικολογική	Ταϊβάν	Σταδιακά μειούμενο 1965-2000 (αρχές 1960 εύρος μετρήσεων 350,00-1140,00 µg/L)	Άνδρες: SMR = 124,2-203,3 Γυναίκες: SMR = 113,7-257,4	Η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος στις γυναίκες σταδιακά μειώθηκε, 9 χρόνια μετά τη διακοπή καταναλώσης νερού με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό. Αντίστοιχα, στους άνδρες παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις
Liaw et al 2008	Θνησιμότητα, οικολογική	Χιλή	90,00-870,00 µg/L (1950-2000) (μέγιστη κατά ΜΟ τιμή 870,00 µg/L 1958-1970)	Άνδρες: RR=8,9 (1,7-45,8) Γυναίκες: RR=14,1 (1,6-126)	Η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού ίσως οδήγησε στην αύξηση θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος σε αυτούς που είχαν εκτεθεί κατά την παιδική ηλικία (0-19 ετών)
Morales et al 2000	Θνησιμότητα, οικολογική	Ταϊβάν	0 -600,00+µg/L	Συνολικό SMR=65-217 Άνδρες: SMR=127 Γυναίκες: SMR=158	Γενικά η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος βρέθηκε υψηλότερη από την αναμενόμενη αλλά δίχως ισχυρή σχέση δόσεως-αποτελέσματος με την έκθεση στο αρσενικό
Guo 2003	Επίπτωση, οικολογική	Ταϊβάν	Ενδημική περιοχή: ΜΟ=220,00 µg/L Υπολοιπές περιοχές: ΜΟ=20,00 µg/L	Ενδημική 27,4% Υπολοιπές 1,0% Άνδρες 31,4% Γυναίκες 1,6%	Η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χοληγιοκαρκινώματος δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής και των υπολοιπών περιοχών με τη χαμηλή έκθεση
Lu et al 2004	Επιπολασμός, ασθενών-μαρτύρων	Ταϊβάν	Σταδιακά μειούμενο 1955-2001	Ενδημική 20,8% Μη ενδημική 19,6% Ενδημική 12,5% Μη ενδημική 4,3% 1 33,3% >1 66,7% <5 40,7% 5-10 19,2% >10 40,7% Κύρωση (Nar) 66,7%	Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα της ενδημικής και μη ενδημικής περιοχής

SMR: Standardized mortality ratio, RR: Relative Risk

Συνεχίζεται

Πίνακας 4. (συνέχεια)

Μελέτη	Είδος μελέτης	Χώρα	Επίπεδο έκθεσης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Wadhwa et al 2011	Επίπτωση ασθενών-μαρτύρων	Πακιστάν	3-15πλάσιο >10,00 µg/L	Αίμα (µg/L), x±SD Εκτ: Λοθ: 9,32±4,63 Μαρ: 3,29±0,64 Μη-εκτ: 3,84±1,33 1,28±0,55 Τρίχες (µg/L), x±SD Εκτ: 6,42±3,63 2,78±0,36 Μη-εκτ: 3,14±1,05 0,824±0,12	Τα επίπεδα του αρσενικού στο αίμα και τις τρίχες του τριχωτού της κεφαλής βρέθηκαν σαφώς υψηλότερα στους εκτεθειμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους και στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες γενικά.
Nakadaira et al 2002	Θνησιμότητα ασθενών-μαρτύρων	Ιαπωνία	Σταδιακά μειούμενο (1954-1959 1959: max=3000 µg/L)	Ασθενείς Obs/ Exp 0,8 0 0 Μάρτυρες A Μάρτυρες B Άνδρες Γυν. 0 0,55 0	Δεν βρέθηκε συσχέτιση
Baastrup et al 2008	Επίπτωση κοόρτης	Δανία	0,05-25,3 µg/L	(Ποσοστό επίπτωσης) 1,05 (0,88-1,25)	Δεν βρέθηκε συσχέτιση
Chen et al 2004	Επίπτωση κοόρτης	Μπαγκλαντές	<50,00->599,00 µg/L	(Lifetime mortality risk) Άνδρες: 9,22 Γυναίκες: 9,49	Παρατηρήθηκε διπλασιασμός του κινδύνου θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος.

περιοχών (στην Ταϊβάν) με τη χαμηλή έκθεση σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού.⁷⁹

3.2.2. *Μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων.* Πέντε από τις δώδεκα μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας ήταν (2) μελέτες κοόρτης^{71,72} ή (3) ασθενών-μαρτύρων^{56,78,79} (πίν. 4). Από τις 3 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μία διεξήχθη στην Ταϊβάν,⁷⁸ μια στο Πακιστάν⁷⁹ και μία στην Ιαπωνία.⁵⁶ Από τις μελέτες κοόρτης, μια διεξήχθη στη Δανία⁷¹ και μια στο Μπαγκλαντές.⁷² Από τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων μόνο η μελέτη των Wadhwa et al 2011 είχε περισσότερες από 100 περιπτώσεις καρκίνου.⁷⁹

Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων των Lu et al 2002 και των Nakadaira et al 2002 εκτίμησαν τον επιπολασμό και την επίπτωση αντίστοιχα του καρκίνου του ήπατος τόσο για τους άνδρες όσο και τις γυναίκες,^{56,78} ενώ η μελέτη των Wadhwa et al 2011 σύγκρινε την περιεκτικότητα του αρσενικού σε δείγματα ολικού αίματος και τριχών του τριχωτού της κεφαλής εκτεθειμένων ανδρών ασθενών με καρκίνο του ήπατος και υγιών μαρτύρων με μη εκτεθειμένων ανδρών ασθενών με καρκίνο και υγιών μαρτύρων.⁷⁹ Όλες οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων χρησιμοποίησαν μάρτυρες με βάση την κοινότητα. Η μελέτη κοόρτης των Baastrup et al 2008⁷¹ εκτίμησε την επίπτωση διαφόρων τύπου καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του ήπατος, ενώ η μελέτη των Chen et al 2004⁷² μέτρησε τον κίνδυνο της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής (lifetime mortality risk) από τον καρκίνο του ήπατος, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα.⁷² Από όλες τις μελέτες που εντοπίστηκαν και συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας, μία μόνο εκτίμησε την έκθεση χρησιμοποιώντας βιοδείκτη, όπως αίμα, τρίχες από το τριχωτό της κεφαλής ή νύχια.⁷⁹

Η καταγραφή της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού βασίστηκε σε γεωγραφικές ή οικολογικές ή ομαδικές μετρήσεις νερού στις περισσότερες μελέτες. Στη μελέτη των Lu et al 2004 πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της ενδημικής περιοχής στην Ταϊβάν (Blackfoot disease region) με υψηλή έκθεση στο αρσενικό μέσω του

πόσιμου νερού (σταδιακά μειούμενη από το 1955 έως και το 2001 μετά την εγκατάσταση δικτύου ύδρευσης και την παύση της έκθεσης στο αρσενικό από αρτεσιανό νερό πηγαδιών) και μη-ενδημικής περιοχής.⁷⁸

Στη μελέτη των Wadhwa et al 2011 που διεξήχθη στο Πακιστάν οι ασθενείς και εκτεθειμένοι κατοικούσαν σε χωριά του νοτιοδυτικού Πακιστάν που χρησιμοποιούσαν για πολλά χρόνια επιφανειακά ή υπόγεια ύδατα με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό (3–15πλάσια >10 μg/L) δίχως να έχουν εναλλακτικές λύσεις (π.χ. εμφιαλωμένο νερό), ενώ οι μάρτυρες (μη εκτεθειμένοι) κατοικούσαν σε μεγάλες πόλεις και έπιναν εμφιαλωμένο ή δημοτικό, επεξεργασμένο νερό με χαμηλά επίπεδα σε αρσενικό (<10 μg/L) και κάπνιζαν μάρκες τσιγάρων με χαμηλά επίσης επίπεδα αρσενικού.⁷⁹

Στη μελέτη θνησιμότητας των Nakadaira et al 2002 η συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό σταδιακά μειώνεται από το 1954 μέχρι και το 1959 (με μέγιστη τιμή τα 3000 μg/L), όταν άλλαξε η πηγή παροχής πόσιμου νερού.⁵⁶ Από την άλλη πλευρά, οι συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό της Δανίας εξήχθησαν από βάση δεδομένων που προέκυψε από την έρευνα “Geological Survey of Denmark and Greenland”⁹⁸ και περιείχε μεταξύ άλλων και τα αποτελέσματα από χημικές μετρήσεις στις υπηρεσίες παροχής νερού της Δανίας. Μέχρι το 2001 ήταν υποχρεωτικό για τις υπηρεσίες παροχής νερού να κάνουν μετρήσεις για το αρσενικό στο πόσιμο νερό και να αναφέρουν τα αποτελέσματα στην εν λόγω βάση δεδομένων.⁷¹

Τέλος, στη μελέτη των Chen et al 2004 δείγματα νερού από 5966 πηγάδια με χειροκίνητη άντληση νερού –εντός πολύ καλά οριοθετημένης περιοχής του Μπανγκλαντες (Araihazar)– συλλέχθηκαν και εξετάστηκαν για αρσενικό το 2000.⁷²

Η μελέτη κοόρτης των Bastrup et al 2008 και όλες οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων βασίστηκαν στην εμφάνιση περιπτώσεων καρκίνου του ήπατος.^{56,71,78,79} Μόνο η μελέτη των Chen et al 2004 εκτίμησε τον κίνδυνο θανάτου (excess lifetime risks of death) από καρκίνο του ήπατος κατά τη

διάρκεια της ζωής χρησιμοποιώντας στοιχεία σχετικά με την κατανομή της έκθεσης, τις πιθανότητες θανάτου και τους δείκτες θνησιμότητας από καρκίνο στο Μπανγκλαντές και τις εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου σε συγκεκριμένες δόσεις (του αρσενικού) στην Ταϊβάν.⁷²

3.2.3 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών. Χρησιμοποιώντας κριτήρια ποιότητας, η συνολική ποιότητα των μελετών κρίνεται υψηλή (πίν. 3). Δύο μελέτες εκτίμησαν την έκθεση στο αρσενικό σε ατομικό επίπεδο.^{71,72} Σε όλες τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων υπήρξε ιστολογική επιβεβαίωση των περιπτώσεων καρκίνου.^{56,78,79} Σε όλες τις μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων υπήρξε τουλάχιστον στάθμιση κατά την ηλικία.^{56,71,72,78,79} Εννέα από τις δώδεκα μελέτες χρησιμοποίησαν σταθμίσεις και για άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, εκτός της ηλικίας.^{56,70–72,75–79} Όλες οι μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων στάθμισαν ως προς το κάπνισμα.^{56,71,72,78,79}

Υπήρξαν και άλλοι παράγοντες στάθμισης όπως το φύλο σε 5 μελέτες^{56,71,72,78,79} το επίπεδο εκπαίδευσης σε μια μελέτη⁷¹ και η κατανάλωση αλκοόλ στην ίδια μελέτη.⁷¹ Από όλες τις μελέτες που εντοπίστηκαν και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας, μία μόνο εκτίμησε την έκθεση χρησιμοποιώντας βιοδείκτη, όπως αίμα και τρίχες από το τριχωτό της κεφαλής (biomarker).⁷⁹

4. Συζήτηση-Συσχετισμοί μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και καρκίνου του ήπατος

4.1. Οικολογικές μελέτες

Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Meliker et al 2007 η σχέση μεταξύ μετρίων επιπέδων του αρσενικού στο πόσιμο νερό και επίπτωσης επιλεγμένων νοσημάτων (όπως διάφοροι τύποι καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου αυτού του ήπατος, νόσοι του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού, σακχαρώδης διαβήτης, ηπατικά και νεφρικά νοσήματα) αξιολογήθηκε με την πραγματοποίηση ανάλυσης προτυπωμένου πηλίκου θνησιμότητας

(SMR) σε 6 επαρχίες του νοτιοδυτικού Michigan για την περίοδο 1979–1997.

Για το σύνολο των 6 επαρχιών το μέσο και το διάμεσο της συγκέντρωσης του αρσενικού (σταθμισμένο ως προς τον πληθυσμό) ήταν 11,00 μg/L και 7,58 μg/L αντίστοιχα. Αναφορικά με τον καρκίνο του ήπατος οι Meliker et al 2007 δεν βρήκαν αυξημένους δείκτες θνησιμότητας. Το προτυπωμένο πηλίκιο θνησιμότητας για τον καρκίνο του ήπατος (SMR) υπολογίστηκε ίσο με 0,85 (95% CI 0,72–1,00) για τους άνδρες και 1,04 (95% CI 0,89–1,20) για τις γυναίκες.⁷³

Στη μελέτη που διεξήχθη στο Idaho από τους Yueh-Ying Han et al 2009 η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ήπατος ήταν υψηλότερη για τις γυναίκες από επαρχίες με μέτρια έκθεση (2–9 μg/L) σε σύγκριση με χαμηλής έκθεσης επαρχίες (<2 μg/L) και για τους άντρες όταν συγκρίθηκε η υψηλή (≥10 μg/L) με τη χαμηλή έκθεση. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σχέση δόσης-αποτελέσματος μεταξύ του επιπέδου του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα και της επίπτωσης του καρκίνου του ήπατος ($\beta = -0,08$, $P = 0,611$). Εντούτοις, η ανάλυση πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η επίπτωση του καρκίνου του ήπατος και του χοληδόχου πόρου δεν σχετιζόταν με τα επίπεδα του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα σταθμίζοντας κατά φυλή, φύλο, πυκνότητα πληθυσμού, το κάπνισμα και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI). Οι επαρχίες με υψηλότερο ποσοστό ανδρών ($\beta = 0,11$, $P = 0,035$) και μεγάλο πληθυσμό ($\beta = 0,01$, $P = 0,130$) είχαν υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του ήπατος.⁷⁰

Στη μελέτη των Moore et al 2002 υπολογίστηκε το ποσοστό επίπτωσης προτυπωμένο ως προς την ηλικία (standardised incidence ratio, SIR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από διάφορους τύπους καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος) για τις 17 επαρχίες της Νεβάδα και το χρονικό διάστημα 1979–1999 συγκρίνοντας μεταξύ τους τις επαρχίες με χαμηλή (<10 μg/L), μέτρια (10–25 μg/L) και υψηλή έκθεση (35–90 μg/L) σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού.

Συνολικά τη χρονική αυτή περίοδο παρατηρήθηκαν 20 θάνατοι από καρκίνο του ήπατος σε

παιδιά ηλικίας 0–19 ετών. Στην ηλικιακή ομάδα 10–14 ετών παρατηρήθηκε 1 θάνατος από καρκίνο του ήπατος ενώ αναμενόταν 0,1.⁷⁴

Η μελέτη θνησιμότητας των Chiu et al 2004 στόχο είχε τη διερεύνηση της ενδεχόμενης μείωσης της θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος μετά τη διακοπή κατανάλωσης νερού με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό. Η συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό σταδιακά μειώθηκε από το 1965 έως το 2000. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 το εύρος των μετρήσεων για τη συγκέντρωση του αρσενικού ήταν: 350–1140 μg/L. Η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος στις γυναίκες σταδιακά μειώθηκε 9 χρόνια μετά τη διακοπή κατανάλωσης νερού με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό (SMR:113,7–257,4). Αντίστοιχα στους άνδρες παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις (SMR:124,2–203,3).⁷⁵

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη βόρεια Χιλή από τους Liaw et al 2008 εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος (RR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος, τη χρονολογία γέννησης (αν αυτή εντοπιζόταν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το χρονικό διάστημα της υψηλής έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού) και τον τόπο διαμονής (ενδημική περιοχή II και μη ενδημική περιοχή VI) για το χρονικό διάστημα 1950–2000.

Για τη χρονική αυτή περίοδο το εύρος των μετρήσεων του αρσενικού στο πόσιμο νερό ήταν 90–870 μg/L με μέγιστη κατά μέσον όρο τιμή τα 870 μg/L την περίοδο υψηλής έκθεσης 1958–1970. Για όσους είχαν εκτεθεί κατά τη νεαρή ηλικία, η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος στις ηλικίες 0 έως 19 έτη ήταν ιδιαίτερα υψηλή: ο σχετικός κίνδυνος (RR) για τους άνδρες που γεννήθηκαν κατά την περίοδο 1958–1970 στην περιοχή II ήταν ίσος με 8,9 (95% CI: 1,7–45,8) και για τις γυναίκες ίσος με 14,1 (95% CI: 1,6–126) συγκριτικά με αυτούς που γεννήθηκαν στην περιοχή VI. Η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού ίσως οδήγησε στην αύξηση θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος σε αυτούς που είχαν εκτεθεί κατά την παιδική ηλικία (0–19 ετών).⁷⁶

Στη μελέτη των Morales et al 2000 η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος βρέθηκε γενικά υψηλότερη από την αναμενόμενη αλλά δίχως ισχυρή σχέση δόσης-αποτελέσματος με την έκθεση στο αρσενικό. Η εκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας από τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, του πνεύμονα και του ήπατος βασίστηκε σε επανάληψη της ανάλυσης των δεδομένων που αναφέρθηκαν από τους Chen et al 1985.^{19,34}

Τέλος, ο Guo, 2003 μελέτησε (στην Ταϊβαν) αν η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής με κατά μέσον όρο συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό ίση με 220 μg/L και των υπολοίπων περιοχών όπου αυτή ήταν ίση με 20 μg/L. Η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής και των υπολοίπων περιοχών με τη χαμηλή έκθεση τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες.⁷⁷

4.2. Μελέτες κοόρτης

Με σκοπό να προσδιοριστεί αν ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του ήπατος σχετίζεται με την έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις του αρσενικού μέσω του πόσιμου νερού στη Δανία, οι Bastrup et al 2008 διεξήγαγαν προοπτική μελέτη κοόρτης 57.053 ατόμων (35 περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος) στις περιοχές της Κοπεγχάγης και του Άαρχους. Δεν βρέθηκε σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ήπατος.

Πιο συγκεκριμένα, σταθμισμένος ως προς τις μεταβλητές: κάπνισμα, διάρκεια καπνίσματος, ένταση καπνίσματος, μορφωτικό επίπεδο, καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ και επάγγελμα, ο Σχετικός Κίνδυνος Επίπτωσης (Incidence Relative Risk) για τον καρκίνο του ήπατος βρέθηκε ίσος με 1,05 (95% CI: 0,88–1,25) για χρονικά σταθμισμένο μέσον όρο έκθεσης (time-weighted average exposure, MO=0,7 μg/L) και 0,99 (95% CI: 0,89–1,02) για συσσωρευμένη έκθεση (cumulated exposure, 5 mg).⁷¹

Τέλος, με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής από καρκίνο του ήπατος, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα οι Chen et al 2004 χρησιμοποίησαν κατανομή της έκθεσης, πιθανότητες θανάτου και ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο στο Μπανγκλαντές και εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου αναφορικά με τη δόση έκθεσης στην Ταϊβάν. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής στο Μπανγκλαντές από καρκίνο του ήπατος, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα τουλάχιστον διπλασιάστηκε (229,6 vs 103,5 ανά 100.000 πληθυσμού) εξαιτίας του αρσενικού στο πόσιμο νερό.

Ο κίνδυνος θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής (lifetime excess mortality risk per 100.000 population) από καρκίνο του ήπατος στο Μπανγκλαντές υπολογίστηκε ίσος με 0,90 και 3,42 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα που εκτίθονταν σε αρσενικό με εύρος συγκέντρωσης <50 μg/L και ≥599 μg/L.⁷²

4.3. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Στη μελέτη των Lu et al 2004 πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ 65 εκτεθειμένων και 130 μη εκτεθειμένων (σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού) ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αναφορικά σε ιστολογικά ευρήματα όπως η σαφής κυτταρική διαφοροποίηση, ο αριθμός των όγκων, η μέγιστη διάμετρος του και η παρουσία κίρρωσης. Χαρακτηριστικά που ελήφθησαν υπόψη στην ανάλυση είναι η ενδεχόμενη ιογενής ηπατική λοίμωξη, η ηπατική λειτουργία, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά και η επιβίωση του ασθενούς. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στην ενδημική και στη μη ενδημική περιοχή.⁷⁸

Στη μελέτη των Nakadaira et al 2002 μελετήθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σύντομης έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις του αρσενικού μέσω του πόσιμου νερού. Συμπεριελήφθησαν συνολικά για την περίοδο της μελέτης 1959–1992, 86 ασθενείς (με διάφορους τύπους κακοηθών νεοπλασιών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου

Πίνακας 5. Τα ευρήματα των πρωτογενών μελετών με μετρήσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L) συγκεντρωτικά

	Αριθμός μελετών με θετικό εύρημα	Αριθμός μελετών με αρνητικό εύρημα
Συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L)	ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ*	
	SMR ή Lifetime mortality risk >1	SMR ή Lifetime mortality risk <1
≤10	1	1
11-50	2	2
51-100		2
101-250	2	
251-500	2	1
>500	2	1
Συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L)	ΕΠΙΠΤΩΣΗ**	
	RR ή OR >1	RR ή OR <1
≤10	2	
11-50	1	
51-100		
101-250		
251-500		
>500		

*Meliker et al 2007, Chiu et al 2004, Morales et al 2000, Chen et al 2004

**Yueh -Ying Han et al 2009, Bastrup et al 2008

του ήπατος και άλλων νοσημάτων, όπως αυτά του καρδιαγγειακού συστήματος) και δύο ομάδες μαρτύρων ($n_A=728$ και $n_B=552$) από την ίδια περιοχή αλλά με απόσταση 1 και 1,3 km, αντίστοιχα, από τη ρυπασμένη περιοχή Nakajo της Ιαπωνίας.

Η συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό ήταν υψηλή κατά την 5ετία 1954–1959 (με μέγιστη τιμή τα 3000 μg/L) και έκτοτε σταδιακά μειώθηκε. Αναφορικά με τον καρκίνο του ήπατος, τόσο στους ασθενείς όσο και στις δύο ομάδες των μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος από τις αναμενόμενες. Συμπερασματικά, δεν παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και του καρκίνου του ήπατος.⁵⁶

Τέλος, στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη από τους Wadhwa et al 2011 στο Πακιστάν η σύγκριση δειγμάτων ολικού αίματος και τριχών της κεφαλής ως προς την περιεκτι-

κότητά τους σε αρσενικό μεταξύ εκτεθειμένων ανδρών ασθενών με καρκίνο του ήπατος και μαρτύρων (μη ασθενείς) με μη-εκτεθειμένους άνδρες ασθενείς με καρκίνο του ήπατος και μάρτυρες έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις του αρσενικού στα βιολογικά δείγματα ήταν σαφώς αυξημένες στους εκτεθειμένους άνδρες ασθενείς οι οποίοι καταλάωναν πόσιμο νερό με υψηλή συγκέντρωση αρσενικού σε σύγκριση με τους μη-εκτεθειμένους ασθενείς που καταλάωναν επεξεργασμένο δημοτικό νερό με χαμηλή συγκέντρωση σε αρσενικό και τους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες γενικά.⁷⁹

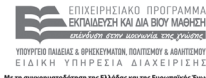
5. Συμπεράσματα

Με βάση τη πλήρη ανασκόπηση των διεθνών επιδημιολογικών ευρημάτων στο θέμα και ακολουθώντας ένα συστηματικό πρωτόκολλο ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, η παρούσα εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώ-

σεις του αρσενικού μέσω του πόσιμου νερού και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ήπατος ή θανάτου ένεκα αυτού δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι. Αβεβαιότητα παραμένει σχετικά με το τι συμβαίνει όταν η έκθεση αφορά σε μικρές συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό και για σύντομες περιόδους έκθεσης. Στον πίνακα 5 φαίνονται συγκεντρωτικά τα ευρήματα των πρωτογενών μελετών με μετρήσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L) αναφορικά με το επίπεδο έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού. Γίνεται σαφές ότι θετικό εύρημα σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος ή θανάτου εξ αυτού, αναφορικά με το επίπεδο έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού, εμφανίζουν οι περισσότερες μελέτες, ιδιαίτερα

σε επίπεδο συγκέντρωσης ανώτερο των 50 μg/L. Παρά ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς, η παρατήρηση θετικών συσχετισμών στην πλειονότητα των μελετών, που διεξήχθησαν σε διάφορες περιοχές με ποικιλία μεθόδων σχεδιασμού, καταδεικνύει την ύπαρξη σχέσης αιτιότητας μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού, διά της κατάποσης και της εμφάνισης καρκίνου του ήπατος.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ήπατος σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού και για σύντομη περίοδο έκθεσης επιδέχεται περαιτέρω διερεύνηση λαμβάνοντας υπόψη και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες εκτός του καπνίσματος και της ηλικίας, όπως το φύλο, η επαγγελματική έκθεση ή και η φυλή.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
ανάπτυξη στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

ΕΣΠΑ
2007-2013
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Βιβλιογραφία

1. ATSDR. *Toxicological Profile for Arsenic*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007
2. EPA. *Arsenic occurrence in public drinking water supplies*. Office of Ground Water and Drinking Water, 2000
3. World Health Organization. *Guidelines for Drinking-Water Quality*. Incorporating first addendum. vol 1. Recommendations. 3rd ed. WHO: Geneva, 2006
4. IPCS. *Environmental health criteria on arsenic and arsenic compounds*. Arsenic and arsenic compounds. 2nd ed. In Environmental Health Criteria Series. WHO, Geneva, 2001
5. Saper RB, Kales SN, Paquin J et al. Heavy Metal Content of Ayurveda Herbal Medicine Products. *JAMA* 2004, 292: 2868–2673
6. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A et al. Lead, Mercury and Arsenic in US- and Indian-manufactured ayurvedic Medicines Sold via the Internet. *JAMA* 2008, 300:915–923
7. IARC. *Some Drinking Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2004
8. Mukherjee A, Sen Gupta MK, Houssain MA et al. Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr* 2006, 24:142–163
9. Luu TTG, Sthiannopkao S, Kim KW. Arsenic and other trace elements contamination in groundwater and a risk assessment study for the residents in the Kandal Province of Cambodia. *Environ Int* 2008, 35:455–460
10. Rahman M, Axelson O. Arsenic ingestion and health effects in Bangladesh: Epidemiological observations. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL (eds) *Arsenic Exposure and Health Effects IV*. Elsevier, Amsterdam, 2001:193–199
11. Celik I, Gallicchio L, Boyd K et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review. *Environ Res* 2008, 108: 48–55
12. Nordstrom DK. Worldwide occurrences of arsenic in ground water. *Science* 2002, 296:2143–2145
13. Mondal P, Majumder CB, Mohanty B. Laboratory-based approaches for arsenic remediation from contaminated water: recent developments. *J Hazard Mater* 2006, 137:464–479
14. Stanger G, Truong TV, Nqok KS et al. Arsenic in groundwaters of the Lower Mekong. *Environ Geochem Health* 2005, 27:341–357

15. Smith AH, Lopipero PA, Bates MN et al. Arsenic epidemiology and drinking water standards. *Science* 2002, 296:2145–2146
16. WHO. *Guidelines for Drinking Water Quality: Recommendations*. vol. 1. World Health Organization, Geneva, 1993
17. NRC. *Arsenic in Drinking Water* (2001 Update). National Academy Press. Washington, DC, 2001
18. Smith AH, Smith MMH. Arsenic drinking water regulations in developing countries with extensive exposure. *Toxicology* 2004, 198: 39–44
19. Morales KH, Ryan L, Kuo TL et al. Risk of Internal Cancers from Arsenic in Drinking Water. *Environ Health Persp* 2000, 108:655–661
20. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998. *The quality of water intended for human consumption*, 1998
21. Ng JC, Wang J, Shraim A. A global health problem caused by arsenic from natural sources. *Chemosphere* 2003, 52:1353–1359
22. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA et al. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* 1999, 33:74–78
23. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS et al. Increased Prevalence of Hypertension and Long-term Arsenic Exposure. *Hypertension* 1995, 25:53–60
24. Chiou HY, Huanq WI, Su CL et al. Dose response relationship between prevalence of cardiovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997, 28:1717–1723
25. Wang CH, Jeng JS, Yip PK et al. Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:1804–1809
26. WHO. *Arsenic and Arsenic Compounds*. 2nd ed. In EHC 224. World Health Organization, Geneva, 2001
27. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrade Med J* 2003, 79:391–396
28. Mazumder GDN. Chronic arsenic toxicity & human health DNGM Research Foundation, Kolkata, India. *Ind J Med Res* 2008, 128:436–447
29. Kapaj S, Peterson H, Liber K et al. Human health effects from chronic arsenic poisoning - a review. *J Environ Sci Health* 2006, 41:2399–2428
30. IARC. *Arsenic and arsenic compounds*. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980:39–141
31. Jemal A, Bray F, Center FF et al. Global cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin* 2011, 61:69–90
32. World Health Organization. *The Global Burden of Disease 2004*. Update. WHO, Geneva, 2008
33. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74–108
34. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM et al. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985, 45:5895–5899
35. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988a, i:414–415
36. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH et al. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989, 130:1123–1132
37. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990, 50:5470–5474
38. Chiang HS, Guo HR, Hong CL et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993, 71:274–278
39. Guo HR, Chiang HS, Hu H et al. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997, 8: 545–550
40. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999, 54:186–193
41. Hopenhayn-Rich C et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996a, 7:117–124
42. Rivara MI, Cebrian M, Corey G et al. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997, 13:321–338
43. Smith AH, Goycelia M, Haque R et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, 147: 660–669
44. Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: Results of an ecological study. *Int J Environ Heal R* 1999, 9: 131–141
45. Chen CJ, Chuang YC, You SL et al. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986, 53:399–405
46. Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995, 141:523–530
47. Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H et al. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Persp* 1999, 107:705–710
48. Chen CJ, Wu MM, Lee SS et al. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1988b, 8:452–460
49. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF et al. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: A seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995, 55:1296–1300
50. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH et al. Incidence of Transitional Cell Carcinoma and Arsenic in Drinking Water: A Follow-up Study of 8102 Residents in an Arseniasis-endemic Area in Northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001, 153:411–419
51. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E et al. Ingested arsenic and internal cancer: A historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995, 141:198–209
52. Lewis DR, Southwick JW, Quellele-Hellstorm R et al. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Persp* 1999, 107:359–365

53. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998, 27:561–569
54. Chen YC, Su HJ, Guo YL et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Cause Cntrl* 2003, 14:303–310
55. Steinmaus C, Bates MN, Yuan Y et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in case-control studies in Argentina and the United States. *J Occup Environ Med* 2006, 48:478–488
56. Nakadaira H, Endoh K, Katigiri M et al. Elevated mortality from lung cancer associated with arsenic exposure for a limited duration. *J Occup Environ Med* 2002, 44:291–299
57. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V et al. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000, 11:673–679
58. Tseng WP, Chu HM, How SW et al. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer I* 1968, 40:453–463
59. Guo X, Fujino Y, Kaneko S et al. Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Mol Cell Biochem* 2001, 222:137–140
60. Cebrian ME, Albores A, Aquilar M et al. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 1983, 2:121–133
61. Zaldvar R. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol* 1974, 151:384–400
62. Berg JW, Burbank F. Correlations between carcinogenic trace metals in water supplies and cancer mortality. *Ann NY Acad Sci* 1972, 199:249–264
63. Morton W, Starr G, Pohl D et al. Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. *Cancer* 1976, 37:2523–2532
64. Wong O, Whorton MD, Foliart DE et al. An ecologic study of skin cancer and environmental arsenic exposure. *Int Arch Occ Env Hlth* 1992, 64: 235–241
65. Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL et al. Serum β -carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidem Biomar* 1997, 6:589–596
66. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS et al. Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2001b, 153:559–565
67. Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. *Int J Hyg Envir Hlth* 2002, 205:85–94
68. Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM et al. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: Effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer* 1995, 71:109–114
69. Chen YC, Guo YL, Su HJ et al. Arsenic Methylation and Skin Cancer Risk in Southwestern Taiwan. *J Occup Environ Med* 2003, 45:241–248
70. Han YY, Weissfeld JL, Davis DL et al. Arsenic levels in ground water and cancer incidence in Idaho: an ecologic study. *Int Arch Occ Envir Hlth* 2009, 82:843–849
71. Baastrup R, Sorensen M, Balstrom T et al. Arsenic in Drinking-water and risk for cancer in denmark. *Environ Health Persp* 2008, 116:231–237
72. Chen Y and Ahsan H. Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Publ Health* 2004, 94:741–744
73. Meliker JR, Wahl RL, Cameron LL et al. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environ Health* 2007, 6:4
74. Moore LE, Lu M, Smith A. Childhood cancer incidence and arsenic exposure in drinking water in Nevada. *Arch Environ Health* 2002, 57:201–206
75. Chiu H, Ho SC, WangLY et al. Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Env Hlth Curr Iss* 2004, 67:1491–1500
76. Liaw J, Marshall G, Yuan Y et al. Increased Childhood Liver Cancer Mortality and Arsenic in Drinking Water in Northern Chile. *Cancer Epidem Biomar* 2008, 17:1982–1987
77. Guo HR. The lack of a specific association between arsenic in drinking water and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2003, 39:383–388
78. Lu S, Chow NH, Wu WC et al. Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in a High Arsenicism Area in Taiwan: A Case–Control Study. *J Occup Environ Med* 2004, 46:437–441
79. Wadhwa S, Kazi TG, Chandio AA et al. Comparative Study of Liver Cancer Patients in Arsenic Exposed and Non-exposed Areas of Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2011, 144: 86–96
80. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010, 46:765–781
81. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, 127:2893–2917
82. Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004, 127(Suppl 1):S5–S16
83. Bosch FX, Ribes J. Epidemiology of liver cancer in Europe. *Can J Gastroenterol* 2000, 14:621–630
84. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999, 19:271–285
85. Bosch FX, Ribes J, Cleries R et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Dis* 2005, 9:191–211
86. Chen C, Yu M, Liaw Y, Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroent Hepatol* 1997, 12:S294–S308
87. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 2002, 963:13–20
88. Smith AH, Goycolea M, Haque R et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, 147:660–669
89. Tsai S, Wang T, Ko Y. Cancer mortality trends in a black-foot disease endemic community of Taiwan following water source replacement. *J Toxicol Environ Hlth* 1998, 55:389–404

90. Chen C, Chen CW, Wu MM et al. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992, 66:888–892
91. Smith AH, Hopenhayh-Rich C, Bates MN et al. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Persp* 1992, 97:259–267
92. Buchet J, Lison D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, 71:125–130
93. Falk H, Herbert JT, Edmonds L et al. Review of four cases of childhood hepatic angiosarcoma-elevated environmental arsenic exposure in one case. *Cancer* 1981, 47:382–391
94. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988i, i:414–415 (letter)
95. Luo FJ, Luo ZD, Ma L. A study on the relationship between drinking water with high arsenic content and incidence of malignant tumour in Heihe Village, western part of Huhehot, Inner Mongolia. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1995, 16:289–291
96. Liu J, Waalkes MP. Liver is a Target of Arsenic Carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2008, 105:24–32
97. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988, 260:652–656
98. Thomsen R, Søndergaard VH, Sørensen KI. Hydrogeological mapping as a basis for establishing site-specific ground water protection zones in Denmark. *Hydrogeol J* 2004, 12: 550–562
-

Το ενθρααστικό πάθος στην Αρχαία Ελλάδα

Κ. Λάιος,¹ Α. Παπαχρήστου,² Γ. Γάτσος,³
Στ. Γιάτσιου,⁴ Γρ. Τσουκαλάς,¹ Γ. Ανδρούτσος¹

¹Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, ⁴Τμήμα Γενικής Ιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

ΣΚΟΠΟΣ Οι αρχαίοι έλληνες ιατροί διακρίνονταν για τον ορθολογισμό τους τόσο στην αντιμετώπιση των νόσων, σωματικών και ψυχικών, όσων και στην προσέγγιση της συμπεριφοράς των ανθρώπων που μπορούσε να παρεκκλίνει από τους αποδεκτούς κανόνες τους. Μια τέτοια λογική προσέγγιση παρατηρείται και όταν εξετάζουν την περίπτωση του ενθρααστικού πάθους, δηλαδή της συνήθειας των πιστών κατά τη διάρκεια λατρείας προς τους θεούς να αυτοτραυματίζονται.

Λέξεις ευρητηρίου Ενθρααστικό πάθος, αυτοτραυματισμός, μανία, μελαγχολία.

1. Εισαγωγή

Το «Ενθρααστικόν πάθος» κατηγοριοποιείται από τους αρχαίους Έλληνες ιατρούς ως ιδιαίτερη μορφή εκδήλωσης κατά την τελετουργία, η οποία όμως συνδέεται κατά κάποιον τρόπο με τη νόσο της μανίας (παραφροσύνη). Στην πραγματικότητα, βέβαια, δεν γίνεται λόγος για μια ψυχική διαταραχή, αλλά για μια ηθελημένη πράξη ενός ατόμου, με δυνατότητα κρίσης και ψυχική ισορροπία, να μεταπέσει σε κατάσταση παροξυσμού και έκστασης,¹ με σκοπό να λατρέψει κάποιον

Αλληλογραφία: Γρ. Τσουκαλάς, Κόνωνος 62–64, 116 33 Παγκράτι, Αθήνα
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

Divine madness in Ancient Greece

K. Laios,¹ A. Papachristou,² G. Gatsos,³
St. Giatsiou,⁴ Gr. Tsoucalas,¹ G. Androutsos¹

¹History of Medicine Department, Medical School, University of Athens, ²Medical School, University of Athens, ³Nuclear Medicine Department, AONA “Saint Savvas”, Athens, ⁴Medicine Department, General Hospital of Larissa, Larissa, Greece

AIM The ancient greek physicians were distinguished for the rationality on both the treatment of diseases, physical and mental, and on approximating those people’s behaviour that might deviate from the accepted rules. Such a logical approach was observed when considering the case of the “divine madness”, thus the habit of believers to be self inflicted during worship to the gods.

Key words Divine madness, self-inflicted, mania, melancholy.

θεό, κατά τη διάρκεια της οποίας προβαίνει σε πράξεις αυτοτραυματισμού, που θα καταδείξουν μεγαλύτερο βαθμό θρησκευτικής πίστης και αφοσίωσης, για να εισακουστεί και να γίνει καλύτερα αποδεκτή η θρησκευτική συνείδηση. Πρόκειται στην πραγματικότητα για ένα τεχνητό φαινόμενο, για το οποίο χρησιμοποιήθηκε ο όρος της μανίας, με σκοπό να περιγράψει την κατάσταση του παραλόγου, που περιπίπτει ο άνθρωπος, ο οποίος εμφανίζει μια συμπεριφορά που έρχονται να καταδικάσουν απερίφραστα όλοι οι ιατροί που ασχολήθηκαν με το θέμα.

Corresponding author: G. Tsoucalas, 62–64 Kononos street, GR-116 33 Pagrati, Athens, Greece
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

Το φαινόμενο αυτό ο Ανώνυμος Ιατρός του Παρισινού παπύρου (1ος π.Χ. αι.), ο Πραξαγόρας ο Κώος (β' μισό 4ου π.Χ. αι.), ο Ιπποκράτης (περ. 460-375/351 π.Χ.) και ο Αρεταίος ο Καππαδόκης (2ος ή 4ος μ.Χ. αι.) το αντιμετωπίζουν από καθαρά ιατρική οπτική.

Μένοντας πιστοί στο να διαχωρίζουν το θρησκευτικό μέρος από το επιστημονικό τους έργο, κατακρίνουν τις δεισιδαιμονίες που πηγάζουν από αυτή την κατάσταση και στέκονται τελειώς αντίθετοι και επικριτικοί απέναντι πρώτα στη χρήση ψυχοτρόπων ουσιών που υποβοηθούν στην τελετή, αλλά κυρίως στον αυτοτραυματισμό. Αποτέλεσμα ήταν να συμπεριλάβουν το φαινόμενο στις μορφές ψυχικής ανισορροπίας, γνωρίζοντας βέβαια ότι δεν έχουν να αντιμετωπίσουν έναν ψυχικά ασθενή, χρησιμοποιώντας όμως τους ιατρικούς όρους, που στόχο έχουν να δηλώσουν τον παραλογισμό της όλης τελετουργίας, όπως αυτός γίνεται αντιληπτός σε καθαρά ορθολογικό και επιστημονικό επίπεδο. Γι' αυτό και όλοι την κατατάσσουν ως ένα είδος μανίας με εξαίρεση τον Ιπποκράτη που τη θεωρεί είδος μελαγχολίας.

Ο Ανώνυμος Ιατρός του Παρισινού παπύρου θεωρεί ότι στην κατάσταση αυτή φτάνουν οι άνθρωποι, όταν με τη συνοδεία θυμιαμάτων και αυλών βρίσκονται σε κατάσταση παροξυσμού και θεϊκής δεισιδαιμονίας. Κατά τον παροξυσμό κοκκινίζουν στο πρόσωπο και τινάζουν σε διάφορες κατευθύνσεις την κεφαλή και τα χέρια τους. Αυτοτραυματίζονται με μαστίγια και σίδερα χαράσσοντας την επιφάνεια του σώματος. Τρέπονται σε φυγή σαν βόδια και βρίσκουν καταφύγιο σε ιερά μέρη. Όταν από το συνεχές του κόπου τους καταπέσουν αποκαμωμένοι, ξαναβρίσκουν τα λογικά τους, «ένθεαστικών σημεία, οί δὲ ένθεαστικοί μάλιστα μὲν ὑπὸ θυμιαμάτων καὶ αὐλῶν καὶ λιβανωτοῦ παροξύνονται, ὀρχήσεως τε καὶ τῆς πρὸς τὸ θεῖον δεισιδαιμονίας· κατὰ δὲ τοὺς παροξυσμοὺς ἐνευρευθὲς ἔχουσι τὸ πρόσωπον, τὴν τε κεφαλὴν καὶ τὰς χεῖρας ἄλλοτε ἄλλη ρίπτουσιν· αἰκίζονται δὲ αὐτοὺς μαστίξι καὶ σιδήροις ἐγχαράσσοντες τὴν ἐπιφάνειαν. Ἐκθέουσι δὲ βοηδὸν καὶ εἷς τινὰς ἱεροὺς τόπους καταφεύγουσι κάμνοντες· ὅτε διὰ τὸ συνεχὲς τοῦ κόπου πίπτουσι καὶ μετ' οὐ πολὺ ἀνίστανται ἐν φρονήσει».²

Παρόμοια παραθέτει και ο Αρεταίος ο Καππαδόκης. Αυτός δίνει έμφαση στον αυτοτραυματισμό. Αναφέρει ότι μερικοί κόβουν τα μέλη τους προσφέροντάς τα στους θεούς, επειδή τάχα αυτοί το απαιτούν ως φαντασίωση ευσέβειας. Υπογραμμίζει όμως ότι μόνο αυτό είναι το στοιχείο της μανίας τους, ενώ κατά τα άλλα είναι σώφρονες. Λέει ότι παρακινούνται με αυλό, θυμηδία ή μέθη ή προτροπή των άλλων, ενώ η μανία είναι ένθεη. Όταν συνέλθουν, είναι εύθυμοι, απεριοίητοι, με την εντύπωση ότι τέλεσαν προς τιμή του θεού, ενώ είναι αποστεωμένοι και ισχνοί και για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι ασθενείς, υποφέροντας από τους πόνους των τραυμάτων, «Μανίης είδος ἕτερον. Τέμνονται τινες τὰ μέλα, θεοῖς ἰδίους ὡς ἀπαιτοῦσι χαριζόμενοι εὐσεβεῖ φαντασίη· καὶ ἔστι τῆς ὑπολήψιος ἡ μανίη μόνον, τὰ δ' ἄλλα σωφρονέουσι. ἐγείρονται δὲ αὐλῶ καὶ θυμηδίη, ἢ μέθη, <ἢ> τῶν παρεόντων προτροπή. ἔνθεος ἦδε ἡ μανίη· κὴν ἀπομανῶσι, εὐθυμοὶ, ἀκηδέες, ὡς τελεσθέντες τῷ θεῷ· ἄχροιο δὲ καὶ ἰσχροὶ καὶ ἐς μακρὸν ἀσθενέες πόνουσι τῶν τραυμάτων».³

Ο Πραξαγόρας ο Κώος είναι ο μόνος από τους αρχαίους ιατρούς, που ασχολήθηκε με το θέμα με καθαρά ιατρικούς όρους, καθώς από όσους ιατρούς της αρχαιότητας έχουμε πληροφορίες ότι αναφέρθηκαν στο φαινόμενο, είναι ο μόνος που επιχειρήσε να του δώσει μια απόλυτα παθολογική διάσταση και να χρησιμοποιήσει παρόμοιους κανόνες, όπως για όλες τις άλλες ψυχικές νόσους. Σε αυτό το πλαίσιο παρατηρούμε ότι στηριζόμενος στην αντίληψη πως η καρδιά είναι το κέντρο των διανοητικών λειτουργικών, καταλήγει ότι η αιτία της ένθεης μανίας πρέπει να αναζητηθεί στην καρδιά και στην παχιά αρτηρία (αορτή).² Επιπλέον προσθέτει ότι γίνεται και μια ανάδυση πομφόλυγων, ώστε καθώς αυτές εκκενώνονται, τεντώνονται τα χέρια και η κεφαλή, άποψη που έχει ακόμη για την επιληψία,⁴ «Περὶ ένθεαστικῶν ένθεαστικῶν αἷτια, Πραξαγόρας τοῦ ένθεαστικοῦ πάθους μόνος ἐπ' ὀλίγον τῶν ἀρχαίων ἐμνήσθη φάσκων περὶ τὴν καρδίαν αὐτὴν εἶναι καὶ τὴν παχεῖαν ἀρτηρίαν· γίνεσθαι δὲ καὶ τῶν πομφολύγων ἐπανάστασιν ποσὴν· διὰ τούτου γὰρ φησὶν ἐκκενοῦται, ἀλλ' ὅτε μὲν τὰς χεῖρας, ὅτε δὲ τὴν κεφαλὴν ρίπτοῦνται».²

Ο Ιπποκράτης από την άλλη πλευρά εστίασε περισσότερο στη συμπεριφορά των ανθρώπων

και στη στροφή τους στη δεισιδαιμονία, γι' αυτό και τη θεώρησε είδος μελαγχολίας, αφού οι εκδηλώσεις και τα συναισθήματά τους ταίριαζαν περισσότερο σε αυτή την κατάσταση, «Ιπποκράτης δὲ κατὰ τὸ ἀκόλουθον, μελαγχολίας εἰδὸς φησι εἶναι τὸ πάθος τοῦτο ἐπὶ τὸ δεισιδαιμονέστερον τετραμμένων τῶν πασχόντων· αὐλοὶ γὰρ καὶ λιβαντωτοὶ τὸ πάθος παρορμῶσιν».²

Η κατάσταση της ένθεης μανίας είναι ένα συχνό φαινόμενο στη μυθολογία και στη λατρεία που απασχόλησε και τη φιλοσοφία.⁴ Βέβαια, σε αυτές τις περιπτώσεις τίθενται στο κέντρο ο παραλογισμός, ενώ ο αυτοτραυματισμός απουσιάζει. Οι πράξεις όμως των πιστών, όπως τις αναφέρουν οι ιατροί, δείχνουν ότι οι πιστοί παρασύρονται σε μια υπέρμετρη μορφή θρησκευτικής εκδήλωσης, η οποία προκύπτει δευτερογενώς από τα διδάγματα της μυθολογίας, αφού δεν ήταν στον χαρακτήρα, ούτε αποδεχόταν ή υποδείκνυε ποτέ η αρχαία ελληνική θρησκεία βίαιες πράξεις και συμπεριφορές που στρέφονταν εναντίον του ανθρώπου. Πρόκειται στην ουσία για μια υπερβολική εκδήλωση των πιστών, η οποία βρίσκει έδαφος στις λαϊκές θρησκευτικές δοξασίες.

2. Εν κατακλείδι

Η ενασχόληση των ιατρών με το συγκεκριμένο φαινόμενο ήταν εξαιρετικά περιορισμένη, με σκοπό να δείξει την αντίθεσή τους κυρίως στον αυτοτραυματισμό, αλλά και στην κατάσταση του παροξυσμού, η οποία υποβοηθούνταν με ψυχοτρόπες ουσίες που έπαιρναν τη μορφή θυμιαμάτων, αφού αυτά ήταν βασικά στοιχεία σε αυτές τις πράξεις, για την καταχρηστική εκμετάλλευση των οποίων οι ίδιοι είχαν εκφράσει την αντίθεσή τους.

Παράλληλα, οι ιατροί έχοντας μια ορθολογική θέση για τα πράγματα την κατέταξαν ως τύπο μανίας, αν και δεν τη θεωρούσαν νόσο, εκτός από τον Πραξαγόρα τον Κώο, με στόχο να κατακρίνουν τη λανθασμένη αυτή προσέγγιση στο θείο που απαιτούσε τη μη λογική χρήση του σώματος. Αυτό φαίνεται ξεκάθαρα στον Αρεταίο τον Καππαδόκη που υπογραμμίζει ότι δεν έχουν απωλέσει τη σωφροσύνη τους εκτός από το ότι επιθυμούν να τελέσουν αυτές τις πράξεις, όπως και σε δεύτερο λόγο στον Ιπποκράτη που προσπαθεί να πλησιάσει τον εσωτερικό κόσμο των πιστών και την τάση τους για τη δεισιδαιμονία. Τελικά, σε καμία περίπτωση δεν μπορούμε να χαρακτηρίσουμε την κατάσταση νόσο, αλλά να μιλήσουμε για υπερβολικές συμπεριφορές στην εκδήλωση της πίστης.

Βιβλιογραφία

1. Λεξικό Der Neue Pauly, λήμμα "Ekstase". Metzler, Stuttgart, 1998:3, 951
2. Garofalo I (ed) *Anonymi medici de morbis acutis et chroniis* (Trans in English Fuchs B.). Brill, Leiden, 1997:121
3. Aretaeus Med (Αρεταίος ο Καππαδόκης). *De causis et signis acutorum morborum* (lib. 1) (ed) Hude K, Aretaeus. 2nd ed. (Corpus medicorum Graecorum. Berlin, Akademie-Verlag, 1958, 2:3-35 (Cod: 9,771: Med)
4. Steckerl F. *The Fragments of Praxagoras of Cos and his School*. Stecherl, Leiden, 1958:7-8
5. Van der Eijk PJ. *Diocles of Carystus. A Collection of the Fragments with translation and commentary, II*. Brill, Leiden, 2000:157-158