

# ενδοσκοπήσεις

Το περιοδικό της Ένωσης Γαστρεντερολόγων (ΕΠ.Ε.Γ.Ε) | Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2021 | Τεύχος 58

Λ. Δημοκρατίας 67, 15451, Αθήνα, Τηλ.: 210 6727531-3, Fax: 210 6727535, Website: [www.epege.gr](http://www.epege.gr), e-mail: [info@epege.gr](mailto:info@epege.gr)

## Τα καλὰ είναι μπροστά μας

Σωλήνες εντερικής σίτισης: πέρα από την pull γαστροστομία

Δυσκοιλιότητα φαρμακευτικής αρχής

Διατροφικές διαταραχές και γαστρεντερικό

Το εντερικό μικροβίωμα στις χρόνιες ηπατοπάθειες





5<sup>th</sup>  
**AISDD**  
ATHENS  
INTERNATIONAL  
SYMPOSIUM  
2022

An Interdisciplinary Update in Digestive Diseases  
& Gastrointestinal Cancer Prevention

**Abstracts • Lectures • Live Procedures  
• Hands-on Courses**

**1&2  
JULY  
2022**

**ATHENS - GREECE**

**Megaron Athens  
International  
Conference Center**

**#AISDD2022 | [www.aisdd.com](http://www.aisdd.com)**

AISDD 2022 has been accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®) for a maximum of **16** European CME credits (ECMEC®s)



**ORGANIZER:**

**ASIAN INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY**

**ENDORSEMENTS:**



**SCIENTIFIC PARTNERS:**



Organizing - Administrative Bureau / Secretariat:



Conferre S.A: "The Art of Bringing People Together", Stavrou Niarchou Avenue, GR 455 00 Ioannina, Greece,  
Tel.:(+30) 26510 68610, Fax:(+30) 26510 68611, E-mail: [info@conferre.gr](mailto:info@conferre.gr), website: <http://www.conferre.gr>





# ΑΠΟΣΤΟΛΗ: ΥΦΕΣΗ ΠΟΥ ΔΙΑΡΚΕΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ CROHN<sup>1</sup>



**Βιβλιογραφία:** 1. Sandborn WJ et al. Five-year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: the IM-UNITI trial, Clinical Gastroenterology and Hepatology (2021). doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.025>.  
Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται στις τελευταίες σελίδες του παρόντος εντύπου.

**JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.**  
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000  
[www.janssen.com.gr](http://www.janssen.com.gr)

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

**janssen**  **Immunology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

# NEXT LEVEL INTELLIGENCE

Highly focused assistance to find more polyps than ever

**PENTAX**  
MEDICAL

DISCOVERY **AI**



1

## ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΕ ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ (ΑΙ)

Το **Discovery** παραμένει εστιασμένο και υποδεικνύει σε κάθε εξέταση τις πιθανές παθολογίες ως δεύτερο μάτι, αρωγός στον διαγνώστη ενδοσκόπο.

2

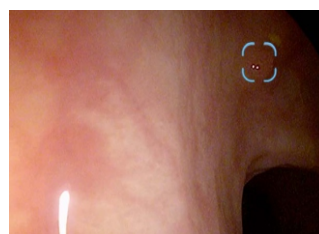
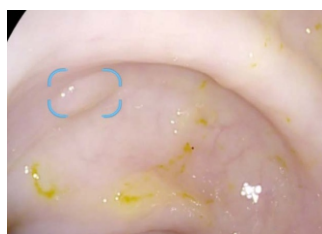
## ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

- Αύξηση του **ADR**
- Μείωση εμφάνισης του **iCRC**
- Αύξηση της ποιότητας ζωής των ασθενών

3

## ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

- 11% υψηλότερο **ADR**
- 3% χαμηλότερος κίνδυνος του **iCRC**
- Μείωση των καρκινοπαθών



## IMAGINA

Η νέα πλατφόρμα **IMAGINA** είναι η **πρώτη** και η **μοναδική** που:

- διαθέτει **2 LED** ενσωματωμένα στο άκρο (tip) του ενδοσκοπίου, καταργώντας την πηγή ψυχρού φωτισμού και τις φωτιστικές ίνες.
- μπορεί να καταγράψει εικόνες και βίντεο **σε FHD**.
- μπορεί να αναπαράγει τα βίντεο και τις φωτογραφίες την ίδια στιγμή τόσο στην οθόνη του επεξεργαστή όσο και στο μόνιτορ.
- επιτρέπει στον χειριστή να κάνει **zoom in/zoom out** στην οθόνη αφής του επεξεργαστή.



**PAPAPOSTOLOU**

HEALTHCARE TECHNOLOGIES

est. 1914

ΑΘΗΝΑ Εθν. Αντιστάσεως 93 · 154 51 · Νέο Ψυχικό +30 210 67 90 000

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Πλ. Σιντριβανίου 4 · 546 21 +30 2310 233 251

info@papapostolou.gr

www.papapostolou.gr

ΠΑΤΡΑ · ΙΩΑΝΝΙΝΑ · ΗΡΑΚΛΕΙΟ · ΧΑΝΙΑ · ΛΑΡΙΣΑ · ΠΤΟΛΕΜΑΪΔΑ



# Περιεχόμενα



|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ</b> .....                                                                                                       | <b>4</b>  |
| ΟΙ ΑΡΜΟΙ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΚΑΙ ΟΙ ΠΥΛΩΝΕΣ ΤΗΣ ΑΙΣΙΟΔΟΞΙΑΣ                                                                                |           |
| <b>ΝΕΑ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΙΡΑ</b> .....                                                                                                     | <b>6</b>  |
| ΤΑ ΝΕΑ ΤΟΥ ΔΣ ΤΗΣ ΕΠΕΓΕ, ΤΟ ΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΤΗΣ ΕΠΕΓΕ                                                                         |           |
| <b>ΠΡΟΣΩΠΟ ΜΕ ΠΡΟΣΩΠΟ</b> .....                                                                                                   | <b>9</b>  |
| ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ - ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑΣ<br>κ. ΓΕΩΡΓΙΟ ΣΑΡΟΓΛΟΥ                                                     |           |
| <b>ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΘΕΜΑ</b> .....                                                                                                     | <b>15</b> |
| ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ<br>ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ                                                         |           |
| <b>ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ</b> .....                                                                                                         | <b>22</b> |
| Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ                                                                          |           |
| <b>Η ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ</b> .....                                                                                     | <b>31</b> |
| ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ<br>ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ<br>ΕΠΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ BARRETT        |           |
| <b>HOW TO DO IT</b> .....                                                                                                         | <b>32</b> |
| ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ.<br>ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ<br>"PULL" ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;           |           |
| <b>ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ</b> .....                                                                                      | <b>40</b> |
| ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ                                                                                           |           |
| <b>ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....                                                                                       | <b>43</b> |
| ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ:<br>ΕΝΑ ΠΟΛΥΤΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ                                                                  |           |
| <b>ΦΙΛΟΞΕΝΟΥΜΕΝΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ</b> .....                                                                                             | <b>47</b> |
| ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ<br>ΣΤΟΝ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΧΜΘ,<br>ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. |           |
| <b>ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ</b> .....                                                                                                 | <b>51</b> |
| ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920). ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ<br>ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ                                    |           |
| <b>ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΘΕΜΑ</b> .....                                                                                                        | <b>59</b> |
| ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ<br>ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ                                |           |

## Ιδιοκτήτης:

Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων  
Ελλάδας (ΕΠ.Ε.Γ.Ε.)

## Εκδότης & Υπεύθυνος παρά τω νόμω:

Πρόεδρος ΕΠ.Ε.Γ.Ε.: Χάρης Τσιώνης

## Έδρα:

Λ. Δημοκρατίας 67, 15451, Αθήνα  
Τηλ.: 210 6727531-3  
Fax: 210 6727535  
Website: [www.epege.gr](http://www.epege.gr)  
e-mail: [info@epege.gr](mailto:info@epege.gr)

## Διευθυντής Σύνταξης:

Νικόλαος Μαργέτης

## Συντακτική Επιτροπή:

Σπύρος Γούλας  
Θεόδωρος Εμμανουήλ  
Κατερίνα Ευγενίδη  
Βασίλης Παπαστεργίου  
Κωνσταντίνα Παρασκευά  
Αθανάσιος Σιούλας  
Σπύρος Βρακάς  
Χάρης Τσιώνης

## Δ.Σ. ΕΠΕΓΕ:

Πρόεδρος: Χάρης Τσιώνης  
Αντιπρόεδρος: Κωνσταντίνα Παρασκευά  
Γεν. Γραμματέας: Σπύρος Βρακάς  
Ειδ. Γραμματέας: Δημήτριος Δανδάκης  
Ταμίας: Σπύρος Γούλας  
Μέλη: Θεόδωρος Εμμανουήλ,  
Νικόλαος Μαργέτης  
Γραμματεία: Μαρία Γεναδοπούλου

## Εικονογράφηση Εξωφύλλου:

Μίλτος Σκούρας

## Δημιουργικό – Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑmed

Απαγορεύεται ρητά η αναδημοσίευση,  
η αναπαραγωγή, η αντιγραφή  
και γενικότερα η μετάδοση με οποιοδήποτε  
τρόπο ή μέσο, μέρους ή ολόκληρης  
της ύλης του περιοδικού, καθώς επίσης  
και των κατηγοριοποιήσεων και των τίτλων  
τους, χωρίς την έγγραφη άδεια  
του εκδότη.

Το περιεχόμενο του κάθε άρθρου εκφράζει  
την άποψη του συγγραφέα, η οποία δεν είναι  
υποχρεωτικά αποδεκτή από τη συντακτική  
επιτροπή.



# Άρθρο Σύνταξης

Νικόλαος Γ. Μαργέτης, Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Σύνταξης

## Οι αρμοί του χρόνου και οι πυλώνες της αισιοδοξίας

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Είναι πασίδηλο, πως βιώνουμε τον πυρήνα της εποχής του νέου κορωνοϊού. Δύο έτη μετά την ανάδυση του SARS-CoV-2, η επάνοδος στην πρότερη κανονικότητα αποδεικνύεται ουτοπική προσδοκία προς το παρόν. Η συλλογική επιδίωξη προσαρμόζεται κλιμακωτά σε μία ρεαλιστικότερη εκδοχή, αυτή της συμβίωσης με τον αενάως παραλασσόμενο ιό, συμβίωση που θα διαρκέσει επί άγνωστο χρονικό διάστημα, εφόσον η ευκαιρία να ανακοπεί ο κύκλος πολλαπλασιασμού του ιού χάθηκε. Ηθικοί αυτοурγοί αυτού του επώδυνου συμβιβασμού, ο οποίος συνεπάγεται μύριους θανάτους, αναδεικνύονται η δυσλειτουργία των διακριτών εξουσιών των σύγχρονων δημοκρατιών, η αβελτηρία των ηγετών, ισχυρών και μη, καθώς και η αμέλεια και η μικρόνοση αντίληψη πολλών πολιτών.

Εστιάζοντας στην ημεδαπή, κανείς από τους πόλους εξουσίας δεν ανταποκρίθηκε στο ύψος της ευθύνης που του αναλογούσε. Η **νομοθετική εξουσία** αυτοστεφανώθηκε με τις δάφνες από την επιτυχή σχεδίαση του εμβολιαστικού προγράμματος και από την -περιορισμένη - αύξηση των κλινών ΜΕΘ · παρέλειψε όμως να δώσει κίνητρα στους ιατρούς, προκειμένου να ενισχύσουν την πρωτοβάθμια περίθαλψη, απέφυγε να προσελκύσει εξειδικευμένους ιατρούς (όπως εντατικολόγους, αναισθησιολόγους, πνευμονολόγους), ούτως ώστε να στελεχωθούν αρκούντως οι ΜΕΘ, υιοθέτησε κατ' εξακολούθηση εμβολωματικές τακτικές για την εσπευσμένη πλήρωση των κενών, καθιέρωσε καθυστερημένα και επιλεκτικά την υποχρεωτικότητα του εμβολιασμού, και, τέλος, αποφάσισε να «θεσπίσει» αντικίνητρα για τους νέους ιατρούς, που θα μπορούσαν να στελεχώσουν ως ειδικευόμενοι το ΕΣΥ, επαγγελλόμενη μεταβατικό έτος “πέδησης”, ως προϋπόθεση για την έναρξη της ειδικεύσης. Η **εκτελεστική εξουσία** ουδέποτε περιφρόνησε αποτελεσματικά όσα εξαγγελθέντα μέτρα ήταν ορθά προσανατολισμένα, στάθηκε φοβικά απέναντι στους ανεύθυνους αντιεμβολιαστές, επέτρεψε βανδαλισμούς και συνέδραμε στην αδιατάρακτη μετάδοση του ιού από ξενιστή σε ξενιστή. Η **δικαστική εξουσία** αυτοϋποβιβάστηκε σε άτολμο και αμέτοχο θεατή στο έργο του εγκληματικού και του παράλογου, επιτρέποντας στις εστίες της ανομίας να γιγαντωθούν και να φαλκιδεύσουν την τελεσφόρηση του έργου των ιατρών και των συνεπών πολιτών. Η **τέταρτη εξουσία, έντυπη και ηλεκτρονική**, κινήθηκε σε ολισθηρές ατραπούς, αυτές του λαϊκισμού, της τρομολαγνείας και της εργαλιοποίησης των επιστημονικών δεδομένων, διαχέοντας την ευθύνη και προβάλλοντας τον τεκμηριωμένο επιστημονικό λόγο σε βαθμό ισότιμο με τον ανυπόστατο συνωμοσιολογικό συρφετό. Η **θρησκευτική εξουσία** επέδειξε ανεξήγητη ανοχή τόσο στην πλάνη μερίδας κληρικών, που δεν διέκριναν, ως όφειλαν, την θεία αποκάλυψη από το κύρος των ιατρικών δεδομένων, όσο και στην προτροπή λίγων ιερωμένων στους πιστούς προς αυτοχειρία, μέσω της αποφυγής του εμβολιασμού. Τέλος, **η ατομική ευθύνη του Έλληνα πολίτη** είναι αδιαμφισβήτητη. Λιγότεροι από 7 εκατομμύρια συμπατριώτες μας έχουν εμβολιαστεί πλήρως μέχρις ώρας, με συνέπεια τόσο η μετάλλαξη “δέλτα” όσο και η καινοφανής παραλλαγή “όμικρον” να βρίσκουν τον Ελληνικό πληθυσμό επίνοσο και ευάλωτο στα επάλληλα κύματα της λοίμωξης από SARS-CoV-2.

Η αλήθεια ομοιάζει με πολύπλευρο πρίσμα. Αντικρίζοντας σφαιρικά όλες τις πλευρές και τις κορυφές του πρίσματος, η αντίληψή μας θα εξαλείψει την φαινομενολογία και την ψευδαίσθηση της γνώσης · η τελευταία, σύμφωνα με τον Stephen Hawking, είναι μεγαλύτερος εχθρός της γνώσης από την άγνοια. Μερικές αλήθειες για τη νόσο COVID-19, που αξίζει να τονισθούν είναι οι ακόλουθες: **1** Προκειμένου να προφυλαχθεί το σύνολο του πλανήτη από τις αναδυόμενες παραλλαγές του ιού, είναι απόλυτα επιβεβλημένη η επιτάχυνση της εμβολιαστικής κάλυψης σε χώρες με χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού, όπου οι μεταλλάξεις ευνοούνται, λόγω των μεγαλύτερων ρυθμών πολλαπλασιασμού, **2** Το κόστος των εμβολίων και των φαρμάκων/μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 είναι άκρως αναγκαίο να συμπίεστεί δραστικά, **3** Έφθασε το πλήρωμα του χρόνου για να επικοινωνηθεί εμφατικά το πρόταγμα της πρόληψης έναντι της θεραπείας της νόσου COVID-19, πρόληψη που πραγματώνεται κυρίως μέσω του εμβολίου, **4** Η πανδημία δεν είναι πολιτική κρίση, είναι επείγουσα υγειονομική κατάσταση, **5** Η πανδημία έχει εξελιχθεί σε νόσο των ανεμβο-



# Άρθρο Σύνταξης



λίαντων · σε ανεμβολίαστους πληθυσμούς εκκολάπτονται οι μεταλλάξεις, ενώ οι μερικώς εμβολιασμένοι πληθυσμοί είναι αυτοί που διαιωνίζουν τον ιό και καταγράφουν συντριπτικά ποσοστά θανάτων, **6** Κανένα σύστημα υγείας δεν είναι ικανό να αντιμετωπίσει τα εκθετικώς πολλαπλασιαζόμενα περιστατικά νοσούντων με σοβαρή νόσο COVID-19 · επιβάλλεται να σταματήσουν άμεσα οι φωνασκίες των άσχετων δημοσιολογούντων και να δοθεί έμφαση στη στελέχωση των Νοσοκομείων/ΜΕΘ με ειδικούς ιατρούς, καθώς και στην πρόληψη, **7** Η προσοχή της Πολιτείας και του κοινού δέον να στραφεί **και** στα υπόλοιπα νοσήματα, με σκοπό να συμπεσθεί η αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητάς τους, δεδομένης της αυξημένης θνητότητας των καρκίνων και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την διετία 2020/2021, και, **8** Η πρόκληση της πανδημικής έξαρσης δεν αντιμετωπίζεται με αφέλη βουλευσαρχία, αλλά με αποφασιστικότητα και επίμονη δράση. Η Πολιτεία, αξιοποιώντας την δικλείδα του ΣτΕ για τη συνταγματικότητα της υποχρεωτικότητας, οφείλει να την επεκτείνει σε πολλές ουσιώδεις ομάδες πολιτών, εφαρμόζοντας δραστικά μέτρα. Πολλές σπουδαίες και δυσνόητες πτυχές της νόσου COVID-19 αποσαφηνίζονται στην εξαιρετικά διαφωτιστική συνέντευξη που παραχώρησε ο Καθηγητής κ. Σαρόγλου στον κ. Γούλα.

Παρά τις προαναφερθείσες δυσάρεστες διαπιστώσεις, η πατρίδα μας δικαιούται και αξίζει να αισιοδοξεί. Η Ελληνική ιατρική κοινότητα δίνει τον βηματισμό προς την ανάσχεση της κρίσης με πνεύμα αυταπάρνησης. Οι Έλληνες γαστρεντερολόγοι παραμένουν στις επάλξεις, εντός και εκτός Ελλάδας, όπως αναδεικνύεται στα άρθρα του παρόντος τεύχους, όπου εκλεκτοί συνάδελφοι ανασκόπησαν θέματα κλινικού (φαρμακευτική δυσκοιλιότητα), ενδοσκοπικού (κληρονομικά σύνδρομα πολυποδίασης, σωλήνες εντερικής σίτισης, θεραπευτικό ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα) και ερευνητικού (το μικροβίωμα στις χρόνιες ηπατοπάθειες, η τεχνητή νοημοσύνη στην ανίχνευση του καρκίνου στον οισοφάγο Barrett) ενδιαφέροντος. Από τη θέση αυτή θέλω να ευχαριστήσω από ψυχής όλους τους συναδέλφους που συνέβαλλαν γενναϊόδωρα στην ύλη του τρέχοντος τεύχους των “ενδοσκοπήσεων”.

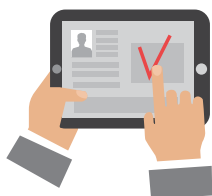
Η αισιοδοξία, εξάλλου, συνάδει με το πνεύμα των ημερών. Στη στροφή του χρόνου, η αισιοδοξία οικοδομεί γέφυρες αντίδρασης με το παρελθόν και μίτο πρόδρασης με το μέλλον. Η αισιοδοξία μας επιτρέπει να αντλούμε διδάγματα από το επώδυνο παρελθόν, να τα συναρθρώνουμε με τα στοιχεία του παρόντος, να ενώνουμε τα διεστώτα, να χειραγωγούμε τις εξελίξεις και να πλάθουμε τα γεγονότα. Η αισιοδοξία αρθρώνεται αρμονικά με την πραγματικότητα και, με τους ισχυρούς αρμούς που δομεί, διανοίγει απρόσμενες λεωφόρους προς το μέλλον. Η αισιοδοξία είναι ενεργητική αρετή : επιτρέπει την καλλιέργεια της πειθούς, είναι η λυδία λίθος της ορθολογικής κρίσης, συνιστά το προανάκρουσμα της διορατικότητας. Μας οπλίζει με επιχειρήματα και δυναμισμό, για να συγκρουόμαστε επιτυχώς με κατεστημένες αντιλήψεις και, όταν γονιμοποιείται από την τόλη και βασίζεται στον ρεαλισμό, σφυρηλατεί δημιουργικά την διάδοχη κατάσταση. Αυτήν την επόμενη «ημέρα», κατά την οποία η χώρα μας ευελπιστεί αφενός μεν να απεγκλωβιστεί από τους μαιάνδρους της πανδημίας, αφετέρου δε να καινοτομήσει, εμπνεόμενη από αξιακές παραδοχές, προσδοκούμε όλοι μας για το 2022.

Στο μεταίχμιο των αλληλοδιαδεχόμενων ετών, των συμβατικά καθορισμένων, ο χρόνος προάγει την ώσμωση του λιγότερο πολυσχιδούς παρόντος στο πολυπλοκότερο μέλλον. Ο κόσμος μετασχηματίζεται κυλιόμενα και βαθμιαία. Τόσο σε προσωπικό όσο και σε συλλογικό επίπεδο, είμαστε παράγωγα της ιστορίας. Συγχρόνως, μπορούμε να αναβιβαστούμε **και** σε γεννήτορες του εν αναμονή αύριου, εάν αξιοποιήσουμε την μνήμη, που νοηματοδοτεί το παρόν, ως ισχυρό εφαλτήριο προς το μέλλον. Αξίζει απλώς να θυμηθούμε πως η γέννηση του Χριστού διέταμε τον ιστορικό χρόνο και πως η απέρριπτη έλευση του Θείου Βρέφους δίδαξε στην ανθρωπότητα την ταπείνωση · εάν, ως λαός, εγκολπωθούμε την αρετή αυτή, αποδεχόμενοι **εμπράκτως** την απόλυτη ορθότητα της επιστημονικής αλήθειας, δικαιούμαστε να τρέφουμε βάσιμες ελπίδες πως θα επιτύχουμε την αυθυπέρβαση.

Καλή χρονιά !

Χρόνια πολλά, με υγεία σε εσάς και τις οικογένειές σας !

Ευτυχισμένο, δημιουργικό και γόνιμο το 2022 !



## Νέα & Επίκαιρα

### ΤΑ ΝΕΑ ΤΟΥ ΔΣ ΤΗΣ ΕΠΕΓΕ

Σπύρος Βρακάς, Γαστρεντερολόγος, Πειραιάς

Εν μέσω της πανδημίας και τηρώντας τα μέτρα προστασίας ολοκληρώθηκε με επιτυχία η 18η Εκπαιδευτική Διημερίδα της ΕΠΕΓΕ, που έλαβε χώρα στο ξενοδοχείο Caravel στις 4 και 5 Δεκεμβρίου 2021. Κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης παρουσιάστηκαν πλάνες και λάθη που μπορεί να συναντήσει κανείς στην καθημερινή κλινική πράξη στη Γαστρεντερολογία, την Ηπατολογία και την Ενδοσκόπηση. Η συμμετοχή ήταν μεγάλη και οι εισηγήσεις που παρουσιάστηκαν υψηλού επιπέδου. Θερμές ευχαριστίες στον πρόεδρο της οργανωτικής επιτροπής, κ. Ιωάννη Σ. Παπανικολάου, για την άρτια οργάνωση και επιμέλεια της εκδήλωσης. Η μεγάλη συμμετοχή των συναδέλφων και τις δύο μέρες επιβεβαίωσε την εμπιστοσύνη αλλά και το ενδιαφέρον των Γαστρεντερολόγων για τις εκπαιδευτικές διημερίδες της ΕΠΕΓΕ.

Με μεγάλη επιτυχία πραγματοποιήθηκε το σεμινάριο Άμεσης Υποστήριξης της Ζωής (Immediate Life Support – ILS), το οποίο ανήκει στα εξειδικευμένα σεμινάρια του ERC (European Resuscitation Council). Ασκήθηκαν Γαστρεντερολόγοι και Νοσηλευτές σε σταθμούς θεωρητικής και πρακτικής άσκησης. Το σεμινάριο αυτό παρείχε τις απαραίτητες γνώσεις και δεξιότητες που είναι σημαντικές κατά το αρχικό στάδιο αντιμετώπισης ενός βαρέως πάσχοντος ασθενούς, ο οποίος χρειάζεται αναζωογόνηση. Χορηγήθηκε επίσης πιστοποιητικό παρακολούθησης. Παράλληλα, διενεργήθηκε για δεύτερη συνεχόμενη φορά Νοσηλευτική Ημερίδα για τις νοσηλεύτριες και τους νοσηλευτές των ενδοσκοπικών τμημάτων για τις πλάνες και τα λάθη που μπορεί να συναντήσουν στα ενδοσκοπικά τμήματα. Καινοτομία αποτελεί το σεμινάριο Ακτινοπροστασίας, το οποίο πραγματοποιήθηκε για Γαστρεντερολόγους που συμμετέχουν σε ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενες ενδοσκοπικές πράξεις. Και εδώ η θεματολογία ήταν πλούσια και οι διαλέξεις υψηλού επιπέδου.

Κατά τη διάρκεια της διημερίδας έγινε η τακτική ετήσια γενική συνέλευση. Παρουσιάστηκε ο απολογισμός των πεπραγμένων των δυο τελευταίων ετών, καθώς και ο αντίστοιχος οικονομικός απολογισμός.

Το διοικητικό συμβούλιο της ΕΠΕΓΕ σας εύχεται χρόνια πολλά, καλή χρονιά με υγεία και δημιουργικότητα.

# Νέα & Επίκαιρα

## ΤΟ ΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Χάρης Τσιώνης, Πρόεδρος Δ.Σ. της ΕΠΕΓΕ



Τα τελευταία δύο χρόνια ζήσαμε πρωτόγνωρες καταστάσεις, ανατράπηκε ο τρόπος δουλειάς μας, ο τρόπος της κοινωνικής μας επικοινωνίας, ο τρόπος που εκπαιδεύμαστε στην βασική και δια βίου εκπαίδευσή μας.

Μέσα σε αυτό το ζοφερό όμως περιβάλλον τολμήσαμε πράγματα που για πολλά χρόνια δεν τα αγγίξαμε με το φόβο μήπως χάσουμε κάποιο το παράνομο «βόλεμά μας» και άλλοι γιατί δεν πιστεύαμε ότι μπορούμε να πείσουμε την πολιτεία να δεχτεί τις απαιτούμενες αλλαγές.

Τι πετύχαμε; Όχι όλα όσα εργαλεία χρειαζόμαστε για να γίνει πιο ασφαλής και αποτελεσματική η δουλειά μας, κερδίσαμε όμως αυτοπεποίθηση και την βεβαιότητα πως οργανωμένα, ενωμένοι και με όπλο τα επιστημονικά δεδομένα μπορούμε να αλλάξουμε το απαρχαιωμένο και φοβικό νομικό καθεστώς που διέπει την επαγγελματική μας δραστηριότητα. Ανοίξαμε τον δρόμο, μάθαμε να τολμάμε και μέσα από αυτό κερδίσαμε μια πρώτη μάχη.

Για πρώτη φορά αναγνωρίζεται το δικαίωμα στην κοινότητά μας να χορηγούμε καταστολή κατά την ενδοσκοπηση. Για να κερδίσουμε όμως αυτό το δικαίωμα δεσμευτήκαμε, όπως σωστά έπρεπε, να ετοιμάσουμε και παραδώσουμε στην πολιτεία τις απαραίτητες κατευθυντήριες οδηγίες για το ποιος, που, σε ποιόν ασθενή και με ποιες προϋποθέσεις (εκπαίδευσης και εξοπλισμού) μπορεί να το πράξει.

Η ΕΠΕΓΕ, ως όφειλε, έστρεψε τις ελπίδες της προς την ΕΓΕ, ώστε να γίνει η δέσμευσή μας πράξη και οφείλουμε να αναγνωρίσουμε ότι αυτή με αίσθημα ευθύνης οργάνωσε και έφερε σε πέρας (και με την δική μας αρωγή) το πρώτο και σημαντικό κομμάτι αυτής της υποχρέωσης.

Άποψή μας βέβαια είναι ότι για να ολοκληρωθεί η όλη μας προσπάθεια πρέπει να κατατεθούν και οι προτάσεις για το περιεχόμενο της απαιτούμενης από εμάς βασικής και δια βίου εκπαίδευσης. Είναι σημαντικό να βρισκόμαστε εμείς ένα βήμα μπροστά από τις απαιτήσεις της πολιτείας, γιατί μόνο τότε γινόμαστε πειστικοί και αξιόπιστοι.

Τα επόμενα βήματα είναι να δουλέψουμε πάνω στην χρήση της προποφύλης από μη αναισθησιολόγους, σε ποιες περιστάσεις και υπό ποιες προϋποθέσεις.

Η λειτουργία Μονάδων ημερήσιας Νοσηλείας (ΜΗΝ) και από γαστρεντερολόγους, έχει δρομολογηθεί και πρέπει να «σπρώξουμε» ώστε να γίνει σωστά και με διασφάλιση των συναδέλφων από παγίδες που μπορεί να στηθούν από μεγάλους ιδιωτικούς ομίλους.

Είναι ανοιχτά και είναι μπροστά μας τα ζητήματα ασφάλισης αστικής ευθύνης, τα ζητήματα αμοιβών από τις Ιδιωτικές Ασφαλιστικές Εταιρείες για τις παροχές προς τους ασφαλισμένους των αλλά και η διασφάλιση των συμφερόντων (οικονομικών και επαγγελματικών) των συναδέλφων που δραστηριοποιούνται σε Ιδιωτικές Κλινικές και Διαγνωστικά Κέντρα.

Είναι μπροστά μας επίσης η διαπραγμάτευση με τον ΕΟΠΥΥ ώστε να επανακοστολογηθούν οι ενδοσκοπικές πράξεις.

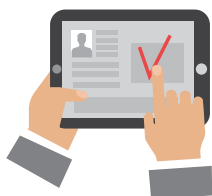
Η αγωνία μας και η προσπάθειά μας για την διασφάλιση των επαγγελματικών δικαιωμάτων όλων των συναδέλφων είναι ζωντανή και δυνατή, ανεξάρτητα της εργασιακής των σχέσης (πανεπιστημιακοί, ΕΣΥ, ιδιωτικές κλινικές και ιδιώτες) και είναι αυτονόητα δεδομένη καθώς πιστεύουμε ότι αυτά καθορίζονται από την φύση της δουλειάς μας και όχι από το είδος της εργασιακής σχέσης μας.

Η σχέση μας με την Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία (ΕΓΕ) είναι πιο δυνατή από ποτέ και αυτό μας κάνει αισιόδοξους, ότι μέσα από την κοινή μας προσπάθεια μπορούμε να αντιμετωπίσουμε τις όποιες δυσκολίες αλλά και να χαράζουμε τον δρόμο για ένα καλύτερο μέλλον της ειδικότητάς μας.

Είναι αλήθεια ότι ζούμε στενάχωρους καιρούς και μέσα σε αυτούς πρέπει να “βολέψουμε” όνειρα προσωπικά και επαγγελματικά.

Είναι αλήθεια επίσης ότι μας τέλειωσαν οι οργανω-





## Νέα & Επίκαιρα

### ΤΟ ΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

μένες δομές στον χώρο μας που έδιναν λύσεις καθώς στέρεψαν από ιδέες αρχικά και ύστερα από ανθρώπους και τέλος η απογοήτευση από τις ανεκπλήρωτες ελπίδες έσπρωξε πολλούς σε έναν ιδιότυπο μοναχισμό.

Την ίδια στιγμή οι “καθημερινοί” άνθρωποι, αφού πρώτα τρόμαξαν από όσα συμβαίνουν γύρω τους, αποδέχτηκαν έναν παθητικό αρχικά ρόλο που όμως στην συνέχεια fake news, MME και όλος ο ιντερνετικός συρφετός μαζί κατάφεραν τον φόβο να τον μετατρέψουν σε μίσος για κάθε τι διαφορετικό από τους ίδιους, υπηρετώντας έτσι έναν ιδιότυπο και αρρωστημένο συντεχνιασμό που περιείχε μόνο τον εαυτό τους.

Ειλικρινά τρομάζω στην ιδέα ότι εύκολα και σύντομα πολλά από αυτά που σήμερα ακόμη φαίνονται μη λογικά, μπορεί να συμβούν, μπορεί αύριο να είναι μια οδυνηρή πραγματικότητα για τους πολλούς, για όλους όσους σήμερα είτε σιωπούν είτε ανέχονται τον εκφασισμό της κοινωνίας.

Εμείς όμως μπορούμε να θυμίσουμε στους εαυτούς μας ότι είναι καιρός να σπάσουμε τις αλυσίδες που μας δένουν στην καθημερινή μας ρουτίνα, να πάρουμε πρωτοβουλίες και ρίσκα, να ανακατέψουμε την τράπουλα, να ξαναδώσουμε νόημα σε αυτό που είναι η ανθρώπινη φύση μας, να εξερευνήσουμε νέους δρόμους, να επαναπροσδιορίσουμε την ρότα μας, να ξαναβρούμε την “ψυχή” μας.

Μέσα από μια τέτοια διαδικασία σε επαγγελματικό και κοινωνικό επίπεδο μπορεί να πάψουμε να είμαστε

μόνοι αλλά να γίνουμε πολλοί, να κάνουμε περισσότερα και καλύτερα πράγματα, να γίνουμε ουσιαστικοί και πιο αποτελεσματικοί.

Αρκεί να τολμήσουμε.. Να αποδείξουμε ότι δεν γεράσαμε κυρίως στις ιδέες. Αυτενέργεια, συνέργεια, αλληλεγγύη για να βγούμε στην απέναντι όχθη. Ο φόβος και το μίσος ούτε στην επαγγελματική μας ιδιότητα, ούτε στην ανθρώπινη φύση μας ταιριάζουν.

Με αφορμή ότι άλλη μια χρονιά «κλείνει», ας σταθούμε μπροστά στον προσωπικό μας καθρέφτη, ας μετρηθούμε με τα θέλω μας και ας καθορίσουμε καλύτερα τις προτεραιότητές μας... τίποτε δεν θα γίνει από μόνο του εκεί “έξω” .. εμάς περιμένει..

Να είστε υγιείς...

---

Υ.Γ Αυτονόητη οφειλή οι ευχαριστίες μου προς τα μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου που έχω την τιμή να εκπροσωπώ ως πρόεδρος, στον καθένα ξεχωριστά για την όμορφη και δημιουργική σχέση που οικοδόμησαν κάνοντας παραγωγικότερη την κάθε μας προσπάθεια, τον καθηγητή Παπανικολάου Ιωάννη που έφερε εξαιρετικά σε πέρας την προσπάθειά μας να μιλήσουμε για τις Πλάνες και τα Λάθη μας μέσα από την 18<sup>η</sup> Πανελλήνια Επιστημονική μας Εκδήλωση αλλά και όλους τους συναδέλφους που αγκαλιάζουν και βοηθούν την κάθε προσπάθειά μας.

---

**Χάρης Τσιώνης**

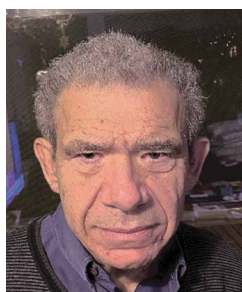
# Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ



Ο γαστρεντερολόγος κ. Σπύρος Γούλας συνομιλεί με τον Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας κ. Γεώργιο Σαρόγλου

Μερικές εβδομάδες πριν στο ΔΣ που κάναμε στην ΕΠΕΓΕ, διαδικτυακά για μία ακόμη φορά λόγω της πανδημίας, όταν τέθηκε το ερώτημα ποιο πρόσωπο θα φιλοξενήσει αυτή η στήλη στο επόμενο τεύχος του περιοδικού μας οι συνάδελφοι έδειξαν προς την κατεύθυνση ενός Ιατρού Λοιμωξιολόγου, γιατί δυστυχώς το πρόβλημα της πανδημίας είχε ήδη κλιμακωθεί για μία ακόμη φορά, για να φτάσει να είναι ακόμη πιο βαρύ αυτό το κύμα τις ώρες που γράφονται αυτές οι γραμμές. Αυτή μάλιστα την ώρα τα μέσα κατακλύζονται από πληροφορίες και πρώιμες -αναγκαστικά- εκτιμήσεις για το νέο μεταλλαγμένο στέλεχος το Όμικρον που αναμένεται να πρωταγωνιστήσει τις επόμενες εβδομάδες και μήνες. Υιοθετώντας αυτή την κατεύθυνση ως υπεύθυνος αυτής της στήλης είχα κατά νου τη σίγουρη επιλογή να απευθυνθώ στον **Καθηγητή Παθολογίας Λοιμωξιολογίας Γεώργιο Σαρόγλου** ο οποίος και ανταποκρίθηκε άμεσα και με περισσή ευγένεια στην πρόσκληση.



## Τον καθηγητή Σαρόγλου

τον γνώρισα το 2000 όταν εξελέγη Καθηγητής Παθολογίας Λοιμωξιολογίας στο Τμήμα Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ. Η Παθολογική Κλινική ήταν τότε εγκατεστημένη στο Νοσοκομείο Έλενα Βενιζέλου, στο

οποίο εργαζόμουν από το 1998 υπό τον Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας Γαστρεντερολογίας Χ. Μαυρογιάννη. Η παρουσία του Καθηγητή στο «Έλενα Βενιζέλου» είχε διάρκεια 9 ετών, και στη διάρκεια αυτών των ετών ήταν, μεταξύ των πολλαπλών ακαδημαϊκών και κλινικών του υποχρεώσεων, και υπεύθυνος της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου.

Χαρακτήρας πρᾶος, ευγενής, προσιτός, με βαθιά επισημονική γνώση του αντικειμένου, και συνεχή ενημέρωση, εργασιομανής θα έλεγα καθώς την ίδια περίοδο ήταν σύμβουλος Λοιμώξεων στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο και για κάποια χρόνια και Πρόεδρος του ΚΕΕΛΠΝΟ. Αεικίνητος και ακούραστος ανταποκρινόταν σε ένα ...βουνό υποχρεώσεων χωρίς να γογγύζει και πάντα με τον καλό λόγο και το χαμόγελο στο στόμα. Μου κόστισε πολύ η αποχώρηση του το 2009 για το Νοσοκομείο των «Αγίων Αναργύρων» στο οποίο μεταφέρθηκαν το 2009 οι Κλινικές του Τμήματος Νοσηλευτικής.

Ομολογώ όμως ότι είναι έκτοτε και μέχρι σήμερα πάντα πρόθυμος να ανταποκριθεί στο τηλεφωνικό μου

κάλεσμα, να απαντήσει στις απορίες μου και να μου δώσει λύση σε όποιο θέμα της δικής του εξειδίκευσης του θέσω. Τον ευχαριστώ πολύ λοιπόν που είχε την ευγενική καλοσύνη να δεχθεί να δώσει αυτή τη συνέντευξη. Και βέβαια θεωρώ τον εαυτό μου ιδιαίτερα τυχερό που τον γνωρίζω και τον ευχαριστώ για όλα όσα απλόχερα μου πρόσφερε και προσφέρει. Ας δούμε λοιπόν λίγα περισσότερα στοιχεία για τον πολύπειρο Λοιμωξιολόγο μας...

**Ο Καθηγητής Γεώργιος Σαρόγλου** είναι πτυχιούχος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και έχει άδεια άσκησης επαγγέλματος σε Ελλάδα και ΗΠΑ. Είναι διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Αθηνών, κάτοχος Διπλώματος Κλινικής Επιδημιολογίας και τίτλου εξειδίκευσης στη Λοιμωξιολογία.

Εκπαιδεύτηκε ως ειδικευόμενος σε Ελλάδα (Θεραπευτική Κλινική Νοσοκομείο Αλεξάνδρα) και ΗΠΑ (French and Polyclinic Medical School and Health Center, New York, Beth Israel Medical Center Mount Sinai Medical School, New York, και Overlook Hospital – Summit N.J. College of Physicians and Surgeons Columbia University, New York).

Εργάστηκε επί ένα έτος ως Επιμελητής Παθολογίας στο Overlook Hospital College of Physicians and Surgeons Columbia University, New York και στη συνέχεια ως Fellow in Infectious Diseases (Εξειδικευόμενος στα Λοιμώδη Νοσήματα) Department of Medicine - Section of Infectious Diseases The University of Tennessee, Center for the Health Sciences. The City of Memphis Hospital, Memphis, Tennessee.



# Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

Μετά συνέχισε να εργάζεται επί ένα ακόμη χρόνο ως Λέκτορας Τομέα Παθολογίας (Instructor of Medicine). The University of Tennessee College of Medicine, Memphis Tennessee USA. Συγχρόνως ήταν Πρόεδρος της Επιτροπής Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου.

Επιστρέφοντας στην Ελλάδα εργάστηκε από το 1979 ως το 1988 ως Επιμελητής Παθολογίας στη Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και στη συνέχεια από το 1988 ως το 2000 ως Διευθυντής της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός. Το 1990 ίδρυσε τη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων (AIDS) στο Νοσοκομείο με άδεια του ΚΕΕΛΠΝΟ και του Υπουργείου Υγείας. Παρέμεινε επιστημονικά υπεύθυνος μέχρι την αποχώρησή του από το Νοσοκομείο Ευαγγελισμός το 2000. Είναι σύμβουλος λοιμώξεων του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου από το 1995 μέχρι σήμερα και ήταν και του Θεραπευτηρίου ΙΑΣΩ (1997-2001).

Το 2000 εξελέγη Καθηγητής Παθολογίας Λοιμώξεων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ως Διευθυντής της Παθολογικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής εργάστηκε στο Νοσοκομείο «Έλενα Βενιζέλου» (2002-2009) και στο Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς (ΓΟΝΚ) (2009-2011).

Υπήρξε Πρόεδρος ΔΣ Κέντρου Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) από 2000 ως 2004 και από 2009 ως 2011. Τέλος είναι Μέλος της Επιτροπής Εμπειρογνομόνων Υπουργείου Υγείας για την Πανδημία COVID- 19.

Είναι μέλος πολλών Ελληνικών και Διεθνών Επιστημονικών Εταιρειών και έχει πλούσιο συγγραφικό έργο. Αυτό αφορά μεταξύ άλλων σε μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων σε διεθνή peer review περιοδικά. Επίσης έχει συμμετάσχει σε Οργανωτικές Επιτροπές Συνεδρίων, ως Πρόεδρος και ομιλητής σε Συνέδρια και Επιστημονικές Ημερίδες.

Τέλος ως Καθηγητής Παθολογίας συμμετείχε ενεργά στην εκπαίδευση φοιτητών της Σχολής σε προγράμματα μετεκπαίδευσης και συνεχιζόμενης εκπαίδευσης και ήταν επιβλέπων πολλών διδακτορικών διατριβών.

**Σε λίγες ημέρες συμπληρώνονται 22 μήνες - δύο χρόνια σχεδόν - που ο COVID 19 είναι μαζί μας με πολλαπλές αρνητικές συνέπειες για την υγεία σωματική και ψυχική, την κοινωνική και οικονομική ζωή και βέβαια με μεγάλες απώλειες σε ανθρώπινες ζωές. Σε αυτή τη συγκυρία η λοίμωξη είναι έντονα ενεργή σε επίπεδα ενός ακόμη πανδημικού κύματος τόσο στην Ευρώπη όσο και στη χώρα μας. Με την εμπειρία που έχετε από την μακρά ενασχόλησή σας με την Ιατρική και ιδιαίτερα την Λοιμωξιολογία θέλω να μας δώσετε την εικόνα του σήμερα στην Ελλάδα και την Ευρώπη...αλλά και το που νομίζετε ότι θα πάμε τους επόμενους 2-3 μήνες...**

Η πανδημία COVID-19 βρίσκεται στην κορύφωση του τετάρτου κύματός της που άρχισε τον Ιούλιο του 2021, λόγω της επέλευσης του στελέχους Δέλτα που είχε την ιδιότητα να μεταδίδεται ευκολότερα από άνθρωπο σε άνθρωπο και από την έλευση του καλοκαιριού του 2021 με την ευρεία μετακίνηση ταξιδιωτών σε όλη την χώρα Ελλήνων και ξένων.

Το τέταρτο κύμα της πανδημίας πέντε μήνες σήμερα μετά την έναρξή του θεωρούμε ότι βρίσκεται στην κορύφωσή του σε αριθμό κρουσμάτων, εισαγωγών σε νοσοκομεία, ΜΕΘ και θανάτων. Θεωρούμε ότι σταδιακά θα μειωθούν τα κρούσματα, αρχής γενομένης από τις αρχές Δεκεμβρίου. Η μείωση του τετάρτου κύματος θα εξαρτηθεί από την αύξηση του αριθμού των εμβολιασμών που γίνονται και στους ανεμβολίαστους, αλλά και στην χορήγηση της 3<sup>ης</sup> δόσης του εμβολίου σε αυτούς που ήδη έχουν λάβει τις δύο προηγούμενες δόσεις. Επίσης, το τέταρτο κύμα θα έχει γρήγορη πτώση σε αριθμό κρουσμάτων εάν τηρηθούν ταυτόχρονα όλα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης που έχει συστήσει το Υπουργείο Υγείας και η ολοκληρωτική χρήση μάσκας σε ανοικτούς και κλειστούς χώρους.

**Κατά τη γνώμη σας τα μέτρα που τίθενται αυτό τον καιρό σε εφαρμογή και αφορούν κύρια τους ανεμβολίαστους είναι αρκετά για να ανασχέσουν αποτελεσματικά την κατάσταση;**

Τα μέτρα που έχουν ληφθεί από το Υπουργείο Υγείας για περιορισμό της εξάπλωσης της πανδημίας είναι

# Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ



ικανοποιητικά και επαρκή με την προϋπόθεση ότι γίνονται αποδεκτά και εφαρμόζονται από τους πολίτες. Ταυτόχρονα τα μέτρα πρέπει να είναι σχετικά εύκολα ελεγχόμενα από τους αρμόδιους κρατικούς φορείς ώστε οι πολίτες να γνωρίζουν ότι η μη-εφαρμογή των μέτρων θα συνεπάγεται περιορισμούς και κυρώσεις οικονομικές ή άλλες.

**Σε αυτή τη φάση κυρίαρχο είναι το στέλεχος Δέλτα, ενώ υπάρχουν αναφορές και για Δέλτα plus. Νομίζετε ότι αν επικρατήσει θα αλλάξει το σημερινό σκηνικό; Υπάρχουν άλλα στελέχη που πρέπει να μας προκαλούν ανησυχία;**

**Κάποιοι υποστηρίζουν ότι όσο καθυστερεί η αναχαίτιση του ιού μέσω του μαζικού εμβολιασμού του πληθυσμού τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης και επικράτησης ενός μεταλλαγμένου στελέχους ανθεκτικού στα διαθέσιμα εμβόλια. Αυτό το σενάριο ενδεχόμενα θα μας φέρει στην προ του εμβολιασμού κατάσταση δηλαδή σε σενάριο τρόμου... Συμμερίζετε κάτι τέτοιο;**

Ο ιός SARS-CoV-2 όπως και όλοι οι κορωνοϊοί μεταλλάσσεται συνεχώς και όσο περισσότερο κυκλοφορεί σε επίνουσους πληθυσμούς τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να προκύψουν μεταλλαγμένα στελέχη με ιδιότητες που να ευνοούν την μεγαλύτερη διασπορά του και μόλυνση των ανθρώπων, ή να έχει μεγαλύτερη λοιμογόνο δράση με αποτέλεσμα την αύξηση των νοσηλείων στα νοσοκομεία και των θανάτων.

Μέχρι τα μέσα Νοεμβρίου 2021 αν και παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή όλες οι αναδυόμενες παραλλαγές του ιού σε παγκόσμια κλίμακα από ειδικό δίκτυο του ΠΟΥ, δεν είχε προκύψει άλλη μετάλλαξη που να έχει τις ιδιότητες της ευρείας διασποράς και της πρόκλησης βαρείας νόσησης όπως η Δέλτα. Από 25 Νοεμβρίου όμως, η εμφάνιση της μετάλλαξης Όμικρον στη Ν. Αφρική έχει αλλάξει τα δεδομένα.

Πρέπει να σημειώσουμε ότι τεράστιες γεωγραφικές περιοχές της Αφρικής και της Ασίας έχουν χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού με αποτέλεσμα ο ιός στις περιοχές αυτές να διασπείρεται με θεωρητικό κίνδυνο εμφάνι-

σης αιφνιδιαστικής τοξικής μετάλλαξης σε οιοδήποτε χρονικό διάστημα.

**Τις ώρες που γράφονται αυτές οι γραμμές αναδύεται η νέα μετάλλαξη του ιού. Ίσως είναι νωρίς να τοποθετηθείτε λόγω έλλειψης δεδομένων, ωστόσο θα ήθελα να μας δώσετε κάποια πρώιμα έστω δεδομένα για τον Όμικρον...**

Η μετάλλαξη Όμικρον η οποία έχει προκαλέσει νέο επιδημικό κύμα στη Νότιο Αφρική από τα μέσα Νοεμβρίου 2021 ανησυχεί ειδικούς σε παγκόσμιο επίπεδο. Δεδομένων των πολλών διαφορετικών νέων γονιδίων που φέρει, μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την μεταδοτικότητα του ιού αλλά τόσο την αποτελεσματικότητα των εμβολίων όσο και την βαρύτητα της κλινικής νόσου και της θνητότητάς της. Υπάρχουν επιπλέον αρχικές ενδείξεις μετάδοσης της μετάλλαξης Όμικρον και διά του αέρος και όχι μόνο εξ' επαφής και σταγονιδίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της μετάλλαξης Όμικρον στην αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων από το FDA και EMA μονοκλωνικών αντισωμάτων ή των αντιϊικών molnubiravir, remdesivir και paxlovid.

Δεν φαίνεται επίσης να επηρεάζει την διαγνωστική ικανότητα των μοριακών και αντιγονικών μεθόδων ανίχνευσης που χρησιμοποιούνται σήμερα στα μικροβιολογικά εργαστήρια. Όλοι συμφωνούν όμως ότι απαιτούνται τεχνικές ελέγχου γονιδιακής αλληλουχίας για να ξεχωρίσει η Όμικρον από τις άλλες μεταλλάξεις όπως π.χ. η Δέλτα. Περισσότερα και ασφαλέστερα στοιχεία θα έχουμε σε δύο με τρεις εβδομάδες...

**Αυτή την περίοδο ποσοστό περί το 70% του πληθυσμού έχει ολοκληρώσει το αρχικό σχήμα εμβολιασμού των δύο δόσεων και αρκετοί έχουν κάνει τη λεγόμενη booster ενισχυτική δόση. Είστε υπέρ της σύστασης για μαζική εφαρμογή της τουλάχιστον 6 μήνες μετά το αρχικό σχήμα; Θέλω επίσης να μας σχολιάσετε το θέμα της ασφάλειας ειδικά για αυτή τη δόση...**

Από τις τρέχουσες δημοσιευμένες μελέτες σε έγκυρα περιοδικά έχει τεκμηριωθεί ότι η αποτελεσματικότητα





## Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

των εμβολίων έναντι του ιού SARS-CoV-2 προοδευτικά μειώνεται 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση του αρχικού εμβολιασμού ακόμα και σε ανοσοεπαρκή φυσιολογικά άτομα. Για το λόγο αυτό η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών της Ελλάδας αλλά και το Center for Diseases Control (CDC) συνιστούν πλέον την καθολική εφαρμογή της 3<sup>ης</sup> δόσης, ώστε να παραταθεί η αποτελεσματικότητα του αρχικού δυοδισικού εμβολιασμού για τουλάχιστον άλλους 6 μήνες.

Μετά το χρονικό αυτό διάστημα θα αξιολογηθεί αν θα χρειάζεται ετήσιος επανεμβολιασμός του πληθυσμού ή εκλεκτικά μόνο σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ή ηλικιωμένους άνω των 60 ετών. Από τις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες σε μαζικούς εμβολιασμούς έχει βρεθεί ότι η αναμνηστική τρίτη δόση των εμβολίων έχει περίπου τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τις 2 προηγούμενες δόσεις του εμβολίου. Η παρατήρηση αυτή ισχύει για όλα τα είδη του εμβολίου, μοριακά ή μη.

**Παρά το ικανοποιητικό ποσοστό εμβολιασμού και το γεγονός ότι σημαντικός αριθμός ανθρώπων νοσεί η έχει ιστορικό νόσησης παρατηρούμε ότι ο ιός βρίσκει έδαφος και επιμένει με αρνητικές συνέπειες τόσο σε επίπεδο νοσηλευομένων όσο και σε επίπεδο βαρέως πασχόντων που διασωληνώνονται αλλά και θανάτων. Στις αρχές του 2021 όταν ξεκινούσαν οι εμβολιασμοί αναμένετε ένα τέτοιο σενάριο κλιμάκωσης του πανδημικού κύματος, όταν σήμερα στα τέλη του 2021 σημαντικό ποσοστό πληθυσμού έχει ενεργητική μέσω εμβολιασμού ανοσοποίηση και αρκετοί έχουν ανοσοποίηση από φυσική νόσηση; Γιατί θεωρείτε ότι συμβαίνει αυτό;**

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι του ιού SARS-CoV-2 απαιτεί συνολικά την χορήγηση 3 δόσεων του εμβολίου ώστε να επιτευχθεί όσο τον δυνατόν πληρέστερη προστασία έναντι της νόσου COVID-19. Η διάρκεια της προστασίας θεωρητικά θα κυμαίνεται μεταξύ 6 μηνών έως 1 έτους μετά την συμπλήρωση και της τρίτης αναμνηστικής δόσης. Πέραν αυτού, οι επιστημονικές μελέτες δεν καθορίζουν αν θα απαιτείται νέος εμβολιασμός ετησίως ή αναμνηστική δόση (booster) του εμβολίου κάθε έξι ή δώδεκα μήνες.

Η φυσική νόσηση έχει βρεθεί ότι προστατεύει το άτομο από επαναμόλυνση για τέσσερις έως έξι μήνες μετά την αρνητικοποίηση των μοριακών ή αντιγονικών εξετάσεων για τον ιό. Μετά την χρονική αυτή περίοδο το άτομο θεωρείται εκ νέου επίνοσο και απαιτείται ο πλήρης εμβολιασμός.

**Φάρμακο για τη λοίμωξη COVID αναμένεται να είναι διαθέσιμο για τους πάσχοντες ακόμη και μέσα στο 2021. Πως θα επιδράσει στη συνολική εικόνα; Πότε το αναμένουμε στην Ελλάδα; Επίσης θέλω να σχολιάσετε και το θέμα των μονοκλωνικών αντισωμάτων...**

Κανένα εμβόλιο για οιοδήποτε λοιμώδες νόσημα δεν έχει αποτελεσματικότητα 100% όπως και καμία θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης μιας ασθένειας στην Ιατρική.

Τελευταία υπάρχουν επιτυχείς κλινικές μελέτες αντιμετώπισης της μόλυνσης από τον ιό με την χορήγηση ειδικών αντιϊικών φαρμάκων ή μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά τις αρχικές φάσεις της νόσου πριν την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Η έγκαιρη χορήγηση αντιϊικών φαρμάκων ή μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει βρεθεί ότι περιορίζει σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου και εισαγωγής στο νοσοκομείο. Στις ΗΠΑ ήδη χορηγούνται από 8 μήνες θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων σε ευπαθή άτομα με υποκείμενα νοσήματα ιδίως άνω των 60 ετών για αποτροπή εισόδου στο νοσοκομείο με ιδιαίτερη επιτυχία.

Και οι δύο φαρμακευτικές κατηγορίες (μονοκλωνικά αντισώματα, αντιϊικά φάρμακα) βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο έγκρισης από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και αναμένεται από τον Ιανουάριο του 2022 η κρατική διανομή τους σε αυτούς που κατεξοχήν έχουν ανάγκη, όπως καρκινοπαθείς υπό χημειοθεραπεία, ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες, μεταμοσχευμένοι συμπαγών οργάνων και άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Τονίζεται ότι οι σύγχρονες θεραπείες δεν

# Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΝΕΤΕΥΞΗ



αντικαθιστούν τον εμβολιασμό αλλά δρουν συμπληρωματικά, ιδίως στην γεροντική ηλικία και σε άτομα που λόγω ανοσοκαταστολής ο εμβολιασμός δεν έχει υψηλή αποτελεσματικότητα.

Το επικρατούν σενάριο για την εξέλιξη της πανδημίας COVID-19 με την ευρεία χρησιμοποίηση σε παγκόσμιο επίπεδο των αποτελεσματικών εμβολίων, των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των αντιϊικών φαρμάκων είναι ο περιορισμός της νόσου σε εποχική επιδημία τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες όπως συμβαίνει ετησίως με την εποχική επιδημία γρίπης από τους ιούς Influenza. Η εμφάνιση ενός νέου πανδημικού στελέχους SARS-CoV-2 είναι θεωρητική αλλά η εκτίμηση είναι ότι έχει μικρή πιθανότητα εμφάνισης.

Το σενάριο της πλήρους εξάλειψης της πανδημίας όπως έγινε με την ευλογιά 30 χρόνια πριν είναι μάλλον ανέφικτο άρα σύμφωνα και με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) τα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, οι εμβολιασμοί και τα θεραπευτικά φάρμακα θα περιορίσουν την πανδημία εφόσον εφαρμοστούν σε παγκόσμια κλίμακα.

**Από στοιχεία που είχατε την ευγενική καλοσύνη να μου δώσετε είδα ότι η Πορτογαλία είναι μπροστά συγκριτικά με την Ελλάδα σε εμβολιαστική κάλυψη με ένα +20% σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ακόμη και στην ομάδα κάτω των 18ετών!! Μάλιστα σε όλες τις ομάδες άνω των 50 η κάλυψη είναι άνω του 90% και στις ομάδες 18-24 και 25-49 άνω του 82% ποσοστά ιλιγγιώδη. Τι κάνουν καλύτερα οι Πορτογάλοι στην καμπάνια του εμβολιασμού και ποια επίδραση έχουν αυτοί οι αριθμοί στην πορεία της COVID λοίμωξης στην μεσογειακή αυτή χώρα;**

Η Πορτογαλία και η Μάλτα είναι δύο μεσογειακές χώρες του Ευρωπαϊκού Νότου που κατάφεραν να έχουν το υψηλότερο ποσοστό εμβολιασμών για κάθε ηλικιακή ομάδα για όλη την Ευρώπη και παγκοσμίως. Αντίθετα τα δυτικά και ανατολικά Βαλκάνια παρουσιάζουν εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό εμβολιασμού, το χαμηλότερο στην Ευρώπη, με αποτέλεσμα οι νεκροί στις χώρες αυτές

κατά το τέταρτο κύμα να βρίσκονται στον υψηλότερο αριθμό ανά 100.000 κατοίκους της Ευρώπης.

Η Ελλάδα, χώρα της νοτίου Βαλκανικής, πάντοτε ήταν στο μέσο μεταξύ των ανατολικών και δυτικών πολιτισμών, ηθών και εθίμων, κοινωνικής συμπεριφοράς και θρησκευτικών πεποιθήσεων. Κατά συνέπεια τα ποσοστά εμβολιασμού που πέτυχε η χώρα, δηλαδή κοντά στο μέσο ευρωπαϊκό ποσοστό, υποδηλώνουν και την πολιτιστική και γεωγραφική της θέση.

**Που τοποθετείτε το λεγόμενο πανδημικό τέλος και ποια θα είναι η σχέση μας μετά με τον ιό...**

Οι πανδημίες από λοιμώδη νοσήματα επέρχονται στην ανθρωπότητα συνήθως μία σε κάθε αιώνα. Η τελευταία πανδημία της Ισπανικής γρίπης διήρκεσε μία τριετία (1919-1921). Αντίθετα, η πανδημία της πανώλης στην μεσαιωνική Ευρώπη διήρκεσε από τον 9<sup>ο</sup> έως τον 14<sup>ο</sup> αιώνα. Επομένως η διάρκεια μιας πανδημίας εξαρτάται από την ικανότητα προσαρμογής της κοινωνίας στους κανόνες που επιβάλλεται να τηρηθούν για να εξαλειφθεί ο ιός. Κατ' αναλογία λοιπόν και για την πανδημία COVID-19, η διάρκειά της θα εξαρτηθεί από την αποτελεσματικότητα των μέτρων που προτείνουν οι επιστήμονες σε συνδυασμό με την κοινωνική και οικονομική δραστηριότητα που είναι αναγκαία για να λειτουργήσει μια κοινωνία. Τα περισσότερα σενάρια συγκλίνουν για μετατροπή της πανδημίας σε εποχιακή επιδημία σε διαφορετικές περιοχές του πλανήτη μετά μία διετία περίπου.

**Εντοπίζετε λάθη επικοινωνιακού χαρακτήρα την άνοιξη όταν ξεκίνησε η καμπάνια για τον εμβολιασμό που οδήγησε στην δημιουργία ενός θα έλεγα ισχυρού αντι – κινήματος;**

Η επιτυχία ενός εμβολιασμού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ένας από τους βασικούς είναι και η συνταγογράφηση του από τον προσωπικό θεράποντα ιατρό του κάθε πολίτη και η προμήθειά του από το κλασικό φαρμακείο της περιοχής του όπως γίνεται κάθε χρόνο με το εμβόλιο της γρίπης. Σε αυτή την θεραπευτική αλληλουχία έχει εκπαιδευτεί και ο Έλληνας πολίτης για τα



## Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

περισσότερα προβλήματα υγείας του. Το εμβόλιο έναντι του COVID-19 χορηγήθηκε δωρεάν μεν από το κράτος, το οποίο για πολλούς συμπολίτες μας ταυτίζεται με δυσμενή θέματα όπως πληρωμή εφορίας, γραφειοκρατία δημόσιων πιστοποιητικών κλπ. Νομίζω η καχυποψία πολλών συμπολιτών μας οφείλεται στην κρατική δωρεάν χορήγηση, την οποία δεν εμπιστεύονται πλήρως. Ελπίζουμε ότι η πρόσφατη εκστρατεία εμβολιασμού από ιδιώτες ιατρούς θα βοηθήσει στην εξάλειψη των ανωτέρω προκαταλήψεων.

**Με ποια επιχειρήματα θα προσπαθούσατε σήμερα να κάμψετε αυτή την αντίσταση και να πείσετε ότι ο εμβολιασμός είναι το μέσον που θα μας βγάλει απέναντι...**

Ο άνθρωπος, από εκατομμυρίων ετών κατά την συνεχή μεταναστευτική του πορεία από την Αφρική προς όλη την υφήλιο, αναγκάζεται να προσαρμόζεται στις αλλαγές της φύσης και των άλλων εμβίων όντων, τα οποία συναντά στο συνεχές ταξίδι του στον πλανήτη ώστε να επιζεί και να αυτοβελτιώνεται. Έτσι και σήμερα τα μέτρα που ελήφθησαν για την καταπολέμησή της πανδημίας θα αποτελέσουν χωρίς να το καταλάβουμε σχεδόν τις μελλοντικές επιταγές που θα οδηγήσουν το ανθρώπινο είδος σε ένα νέο κεφάλαιο της ιστορίας του. Η κατ' οίκον εργασία, η εκπαίδευση και το εμπόριο μέσω διαδικτύου, η καθολική χρήση της μάσκας, οι μηχανισμοί καθαρισμού και βελτίωσης της ποιότητας του αέρα που αναπνέουμε, το υγειονομικό διαβατήριο για μετακινήσεις μεταξύ χωρών, μάλλον θα παραμείνουν ως εσαεί κληρονομιά του COVID-19 για μια νέα πιο υγιή κοινωνία.

**Υπάρχει ρόλος για φορείς πχ Δήμους, περιφερειακές ενώσεις, συλλογικούς φορείς, Εκκλησία... έχετε κατά νου κινήσεις και δράσεις που θα βοηθούσαν - ίσως λέω εγώ - αντί να πάει ο πολίτης στο εμβολιαστικό να γίνει το αντίθετο..??**

Ο κατ' οίκον εμβολιασμός των ατόμων με ειδικές ανάγκες, των ηλικιωμένων, καθώς και των ατόμων που διαβιούν σε κλειστές κοινότητες, έχει αρχίσει να εφαρμόζεται σε όλη την Ελλάδα σε μια προσπάθεια

αύξησης της εμβολιαστικής κάλυψης της χώρας. Οι Περιφέρειες, οι Δήμοι, τα ΚΑΠΗ, οι πολιτιστικοί σύλλογοι και οι ΜηΚΥΟ, καλό θα ήταν να ενεργοποιηθούν περισσότερο στην Ελλάδα μέσω του εθελοντισμού για την επιτυχία του ανωτέρω σκοπού.

**Πολλοί υποστηρίζουν ότι το τέλος της πανδημίας θα σηματοδοτήσει την αλλαγή – τον επαναπροσδιορισμό του συστήματος υγείας. Ποια είναι η δική σας άποψη;**

Ο επαναπροσδιορισμός του συστήματος υγείας νομίζω ότι για μία χώρα πρέπει να είναι συνεχής και να αλλάζει σύμφωνα με τα εκάστοτε τρέχοντα προβλήματα υγείας του πληθυσμού. Τα κυριότερα σημεία στα οποία πρέπει να δοθεί έμφαση για την Ελλάδα είναι: α) η ενίσχυση και προώθηση της πρωτοβάθμιας περίθαλψης με την λειτουργία του θεσμού του οικογενειακού γιατρού (ιδιωτικού ή κρατικού), β) την ολοκλήρωση του ατομικού ηλεκτρονικού φακέλου, γ) την εξάπλωση της τηλεϊατρικής, δ) την εντατική εφαρμογή της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης και ε) την δραματική αύξηση του αριθμού νοσηλευτών ανά 100.000 κατοίκους. Η εμπειρία υπάρχει καθώς η εφαρμογή των ανωτέρω μέτρων έχει πράγματι οδηγήσει ορισμένες σκανδιναβικές χώρες στις υψηλότερες βαθμίδες προσφοράς υγείας ανά τον κόσμο.

**Αγαπητέ κε Καθηγητά νομίζω ότι ήρθε η ώρα και αφού σας ευχαριστήσω για την ευγενική καλοσύνη που είχατε να ανταποκριθείτε σε αυτή την πρόσκληση και θέλω να κλείσουμε με ένα μήνυμα αισιοδοξίας...**

Ως μήνυμα αισιοδοξίας θα θεωρούσαμε την αύξηση του συναισθήματος ότι για επίτευξη της ατομικής υγείας είναι απαραίτητη η εφαρμογή των κανόνων Δημόσιας Υγείας, όπως ο εμβολιασμός που στην πανδημία COVID-19 έφερε το πρώτο ελπιδοφόρο μήνυμα εξάλειψής της. Επιπλέον προκαλεί ανακούφιση και άρα είναι θετικό και αισιόδοξο το δεδομένο ότι η πανδημία μέχρι σήμερα δεν προσέβαλε τη νεανική και παιδική ηλικία, όπως είχε συμβεί με τις παλαιότερες - καταστρεπτικές για τα παιδιά επιδημίες - του κοκκύτη, της ιλαράς και της πολιομυελίτιδας...

# Ενδοσκοπικό θέμα

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ



Ευάγγελος Καλαφάτης, Γαστρεντερολόγος, Ταξίαρχος Υγειονομικού ε.α., Αθήνα

### 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τον τέταρτο σε σειρά συχνότητας καρκίνο παγκοσμίως και την δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στην Ευρώπη<sup>1</sup>. Περίπου 2% - 5% των περιπτώσεων κολονικού καρκίνου είναι γενετικά καθορισμένες μέσω μεταλλάξεων αντίστοιχων ογκογονιδίων, όπως τα γονίδια αδενωματοδούς πολυποδίαςης (APC, MUTYH) και άλλα που προδιαθέτουν στην εμφάνιση συνδρόμων πολυποδίαςης του πεπτικού. Οι ασθενείς με κληρονομικά σύνδρομα πολυποδίαςης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθων όγκων από το πεπτικό. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη αναγνώριση αυτών των ασθενών καθώς και των μελών των οικογενειών τους με σκοπό την ενδοσκοπική επιτήρηση και παρέμβαση, όποτε αυτή απαιτείται, αποτελεί βασικό στόχο της Γαστρεντερολογικής κοινότητας (European Society for Gastrointestinal Endoscopy/ESGE). Στην συνέχεια θα αναφερθούν οι οδηγίες της ESGE για τον χειρισμό των ασθενών και συγγενών 1<sup>ου</sup> βαθμού με σύνδρομο πολυποδίαςης και συγκεκριμένα το σύνδρομο οικογενούς πολυποδίαςης (Familial Adenomatous Polyposis/FAP), το MUTYH-σύνδρομο πολυποδίαςης (MAP), το σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS), το σύνδρομο νεανικής πολυποδίαςης (Juvenile Polyposis Syndrome/JPS) και το σύνδρομο οδοντωτών πολυπόδων (serrated polyposis syndrome / SPS)<sup>2</sup>.

### 2. Σύνδρομο οικογενούς πολυποδίαςης (FAP) και MUTYH-σχετιζόμενο σύνδρομο πολυποδίαςης (MAP)

Το σύνδρομο FAP οφείλεται σε σωματική επικρατούσα μετάλλαξη του γονιδίου APC και εκφράζεται σε πρώιμη ηλικία με πληθώρα αδενωμάτων (100-1000) σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου και συνδυάζεται με εξωεντερικές εκδηλώσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης κολονικού καρκίνου είναι 100%, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 35-45 έτη. Παραλλαγή του συνδρόμου είναι το εξασθενημένο FAP (Attenuated FAP/AFAP) που εκφράζεται με < 100

πολύποδες στο παχύ έντερο, έχει πιο όψιμη εμφάνιση σε σχέση με τον κλασικό φαινότυπο και μικρότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Η εμφάνιση αδενωμάτων στο 12δάκτυλο αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση του συνδρόμου εκτός του παχέος εντέρου. Γενετικός έλεγχος συνιστάται, εκτός του κλασικού φαινότυπου, και σε περιπτώσεις όπου εμφανίζονται πάνω από δέκα (10) αδενώματα σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών ή, σύμφωνα με άλλους, πάνω από 20 αδενώματα σε ηλικία μικρότερη των 70 ετών.

Το σύνδρομο MAP οφείλεται σε μετάλλαξη και των δύο αλληλόμορφων γονιδίων του γονιδίου MUTYH. Αν και συχνά εμφανίζει φαινοτυπική αλληλεπικάλυψη με το FAP, το MAP σχετίζεται με μικρότερο αριθμό αδενωμάτων και ο κίνδυνος κολονικού καρκίνου είναι σαφώς μικρότερος (19%-43%) (Εικόνες 3,4,5).

Η κολονοσκόπηση ασυμπτωματικών ασθενών με σύνδρομο οικογενούς πολυποδίαςης πρέπει να αρχίζει σε ηλικία 12-14 ετών και να επαναλαμβάνεται κάθε 1-2 χρόνια ανάλογα με τα ευρήματα. Η ενδοσκοπική επιτήρηση συγγενών ασθενών με FAP φαίνεται να ελαττώνει το ποσοστό καρκίνου παχέος εντέρου στο 2%-4% στη διάρκεια του screening ελέγχου, σε αντίθεση με τους συμπτωματικούς ασθενείς με FAP, στους οποίους η ανεύρεση κολονικού καρκίνου κυμαίνεται από 47% έως 69%.

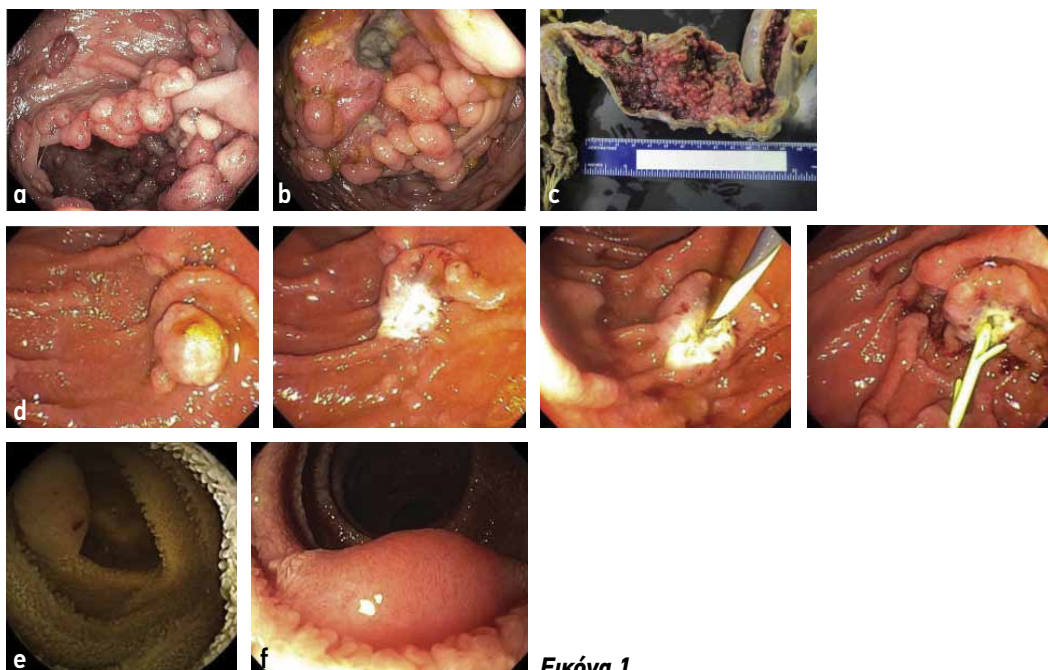
Για το σύνδρομο MAP η κολονοσκόπηση συνιστάται από την ηλικία των 18 ετών και συνεχίζεται κάθε 1-2 χρόνια ανάλογα με τα ευρήματα. Το ενδεχόμενο εμφάνισης μετάχρονου καρκίνου στο σύνδρομο MAP ανέρχεται σε 11% μέσα στην 5ετία μετά το χειρουργείο, πράγμα που δηλώνει ότι οι ασθενείς με διπλή αλληλόμορφη μετάλλαξη στο MAP, εμφανίζουν μία επιταχυνόμενη διαδικασία καρκινογένεσης. Ασθενείς που εμφανίζουν μεμονωμένη αλληλόμορφη μετάλλαξη του MUTYH δεν εμφανίζουν αδενωματοδείς πολύποδες και ο κίνδυνος του καρκίνου φαίνεται ότι είναι πολύ μικρός για να



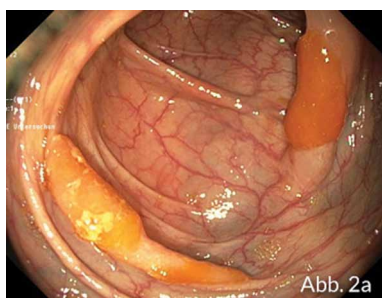


# Ενδοσκοπικό θέμα

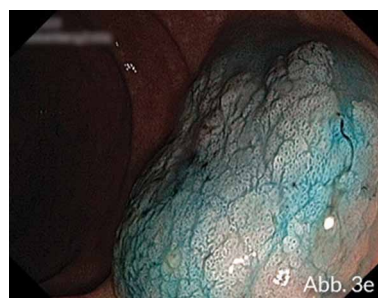
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ  
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ



**Εικόνα 1.**



**Εικόνα 2.**



**Εικόνα 3.**

δικαιολογήσει εντατική επιτήρηση. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς ακολουθούν τα πρωτόκολλα για τον γενικό πληθυσμό.

Επέμβαση εκλογής για το FAP είναι η ολική πρωκτοκολεκτομή και η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία νεοληκύθου (rouch) από έλικα του ειλεού. Εναλλακτικά η ειλεοορθική αναστόμωση προτείνεται με διατήρηση του ορθικού κολοβώματος σε περιπτώσεις μικρού αριθμού πολυπόδων στο ορθό (<20). Μετεγχειρητικά ο ενδοσκοπικός έλεγχος συνεχίζεται κάθε 1-2 χρόνια και στα δύο σύνδρομα (FAP, MAP) με την οδηγία

ενδοσκοπικής αφαίρεσης πολυπόδων > 5 mm στο ορθό ή το rouch καθώς και στην πρωκτική μεταβατική ζώνη (rectal cuff) μετά πρωκτοκολεκτομή. Σημειώτέον ότι στην περιοχή της πρωκτικής μεταβατικής ζώνης (έλεγχος σε retroflexion θέση του ενδοσκοπίου) παρατηρούνται οι περισσότεροι καρκίνοι σε πρωκτοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση.

Η εμφάνιση αδενωμάτων στο 12δακτυλο κυμαίνεται 30%-92% με κίνδυνο καρκίνου 4%-10% μέχρι την ηλικία των 60 ετών. Σε ηλικία 25 ετών πρέπει να αρχίσει ο ενδοσκοπικός έλεγχος του 12δακτύλου σε

# Ενδοσκοπικό θέμα

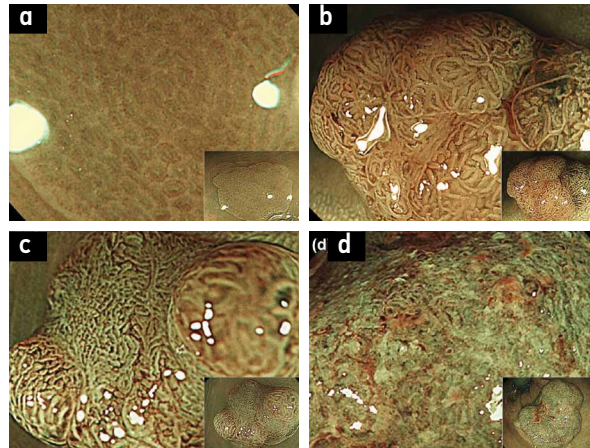
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ  
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ



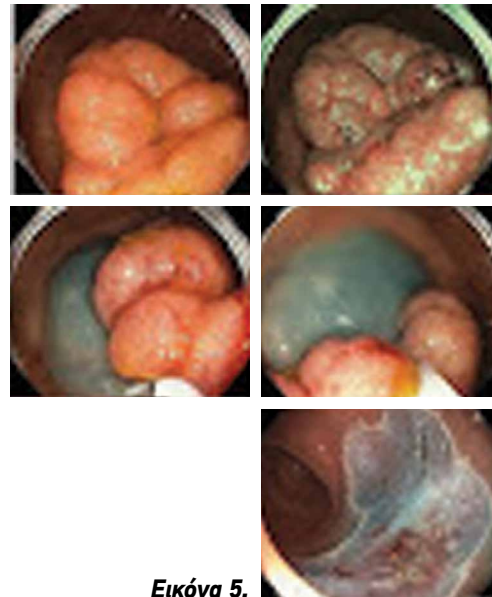
ασθενείς με FAP και MAP και η αφαίρεση πολυπόδων >10mm. Βιοψίες από τους πολύποδες του 12λου ή το φύμα Vater λαμβάνονται μόνο όταν δεν δύνανται να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά ή υπάρχει υποψία κακοήθους εξαλλαγής. Η σοβαρότητα των πολυπόδων του 12λου εκτιμάται με την ταξινόμηση κατά Spigelman (I-IV) με βάση τον αριθμό, το μέγεθος, τον ιστολογικό τύπο και την παρουσία δυσπλασίας. Παράγοντες κινδύνου σύμφωνα με την παραπάνω ταξινόμηση θεωρούνται το στάδιο IV, πολύποδες 12λου >10mm με υψηλόβαθμη δυσπλασία, το σωληνολαχνωτό στοιχείο και τα αδενώματα φύματος Vater με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Το μεσοδιάστημα της επιτήρησης είναι συνδυασμός του σταδίου κατά Spigelman και της μεμονωμένης επισκόπησης του φύματος Vater. Με φυσιολογικό φύμα συνιστάται επιτήρηση κάθε 5έτη. Σε αδένωμα φύματος  $\leq 10\text{mm}$  κάθε 3έτη. Σε αδένωμα φύματος Vater >10mm και στάδιο κατά Spigelman III-IV συνιστάται επιτήρηση κάθε 6-12μήνες με ενδεχόμενη φυματεκτομή.

Η προσθήκη στο άκρο του ενδοσκοπίου διαφανούς cap εξασφαλίζει καλύτερη επισκόπηση του φύματος στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με FAP χωρίς την χρήση 12δακτυλοσκοπίου. Η λήψη βιοψιών από το φύμα δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου παγκρεατίτιδας. Για τα αδενώματα του 12δακτύλου < 10 mm συνιστάται θερμοκαυτηρίαση με argon plasma coagulation, για μεγαλύτερα αδενώματα >10mm συνιστάται ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή (EMR). Ο ρυθμός υποτροπής μετά ενδοσκοπική αφαίρεση των εκτός φύματος Vater αδενωμάτων εμφανίζει ευρεία διακύμανση, 22%-100%<sup>3,4</sup>. Το μεσοδιάστημα παρακολούθησης αυτών των ασθενών δεν είναι τεκμηριωμένο. Μένει να καθορισθεί ένα consensus από την ενδοσκοπική εμπειρία (Εικόνα 1).

Ενδοσκοπική επιτήρηση του 12λου συνιστάται και σε ασθενείς με σύνδρομο MAP από την ηλικία των 35 ετών. Η συχνότητα των αδενωμάτων κυμαίνεται από 17% έως 34% στη μέση ηλικία (50 ετών) με πιο όσιμη εμφάνιση σε σχέση με το FAP. Ο καρκίνος 12λου σε



Εικόνα 4.



Εικόνα 5.

MAP δεν απαιτεί μεγάλο φορτίο πολυπόδων. Ως εκ τούτου, η επιτήρηση των βλαβών κρίνεται απαραίτητη. Συχνά είναι τα αδενώματα της περιοχής του φύματος Vater στα σύνδρομα πολυποδίας (FAP, MAP). Η ενδοσκοπική φυματεκτομή (ampullectomy) συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις. Πιθανές επιπλοκές της μεθόδου είναι: παγκρεατίτιδα (19%-20%), αιμορραγία (4%-13%) και κοιλιακό άλγος (8%) και καλό είναι αυτές οι επεμβάσεις να εκτελούνται σε οργανωμένα κέντρα<sup>5</sup>.





# Ενδοσκοπικό θέμα

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ  
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ

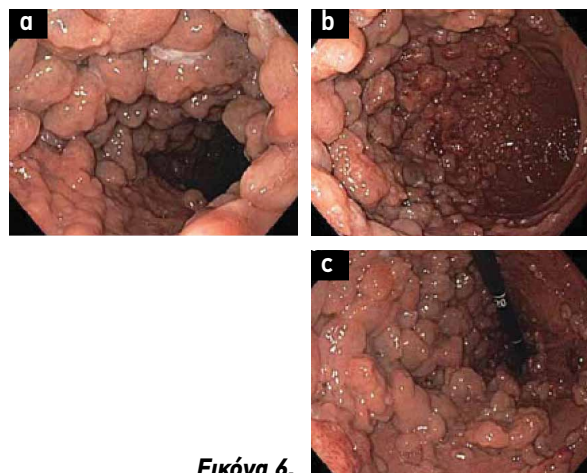
Η συχνότητα υποτροπής των αδενωμάτων μετά την ενδοσκοπική αφαίρεση του φύματος ανέρχεται μέχρι 67%. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) και το ενδοσκοπικό US (intraductal ultrasound - IDUS) εμφανίζουν συγκρίσιμη διαγνωστική ακρίβεια (63% και 78% αντίστοιχα) για βλάβες του φύματος. Όμως η προ-θεραπευτική σταδιοποίηση νεοπλασμάτων του φύματος με EUS και IDUS συχνά δίνει ποσοστά υπερδιάγνωσης (overstaging) 25% - 40% ακόμη και για καλοήθεις βλάβες ή πρώιμο καρκίνο. Η προφυλακτική 12δακτυλεκτομή επιφυλάσσεται για ασθενείς με FAP που έχουν προχωρημένη νόσο που δε μπορεί να αντιμετωπιστεί ενδοσκοπικά.

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος του στομάχου γίνεται παράλληλα με το 12δάκτυλο. Σε ασθενείς με FAP συχνή είναι η εμφάνιση κυστικών πολυπόδων του θόλου (fundic gland polyps) με μικρό δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής (Εικόνες 6,7). Η παρουσία όμως σύγχρονων γαστρικών αδενωμάτων με προκαρκινικό δυναμικό καθιστά τον έλεγχο και την ενδοσκοπική αφαίρεση των τελευταίων απαραίτητη.

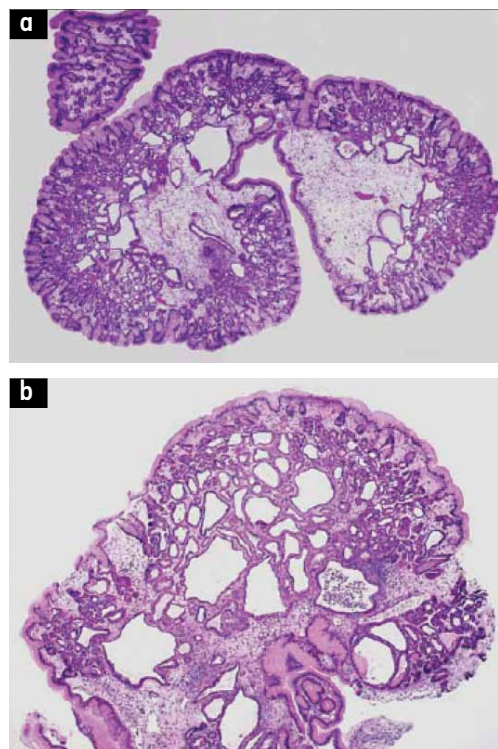
### 3. Σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS)

Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αμαρτωματώδων πολυπόδων κυρίως στο λεπτό έντερο (60%-90%) που μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγία, αναιμία και εγχολεασμό. Η διάγνωση γίνεται με κλινικά κριτήρια (δερματοβλεννογονική μελάγχρωση πέριξ του στόματος και επί των εσωτερικών παρειών) και τεκμηριώνεται με την γονιδιακή μετάλλαξη του υπεύθυνου κατασταλτικού γονιδίου (STK11/LKB1), που ανευρίσκεται σε 80%-94% των ασθενών. Η επιτήρηση αυτών των ασθενών έχει σκοπό την εκτομή των πολυπόδων που προκαλούν τις αναφερθείσες επιπλοκές καθώς και τον εντοπισμό καρκίνου σε πρώιμο στάδιο (Εικόνες 10 και 11).

Η αρχική γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση (baseline) γίνεται σε ηλικία 8 ετών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με PJS, ενώ ο ενδοσκοπικός έλεγχος



Εικόνα 6.



Εικόνα 7.

ρουτίνας αρχίζει στα 18 έτη με αρνητική baseline ενδοσκόπηση και επαναλαμβάνεται κάθε 1-3έτη. Η μέση ηλικία εμφάνισης καρκίνου στομάχου είναι 30-40 έτη, ενώ ο κίνδυνος καρκίνου παχέος εντέρου ανέρχεται στο 39% σε ηλικία 15-64 ετών<sup>6</sup>.



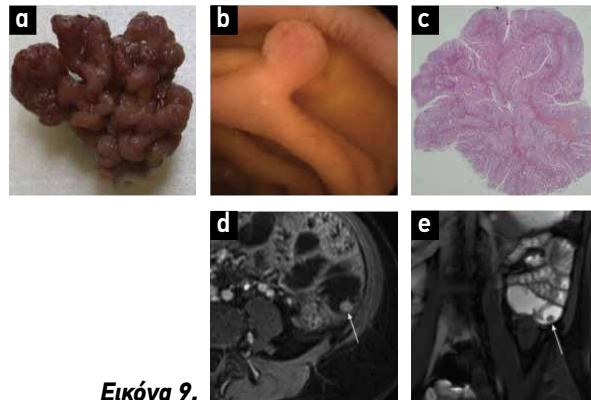
Ο έλεγχος του λεπτού εντέρου συνιστάται από την ηλικία των 8ετών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και επαναλαμβάνεται κάθε 1-3έτη ανάλογα με τον εντερικό φαινότυπο. Οι τεχνικές που προτείνονται είναι η μαγνητική εντερογραφία (MRI-E), η ενδοσκοπική video-κάψουλα (VCE) και η εντεροσκόπηση με μπαλόνι (single balloon, double balloon enteroscopy-DBE). Η αφαίρεση των πολυπόδων στο λεπτό έντερο γίνεται με την τεχνική DBE με δυνατότητα εκτομής μεγάλων πολυπόδων μεγέθους 60mm-100mm. Εναλλακτικά αναφέρεται και η διεγχειρητική εντεροσκόπηση σε περιπτώσεις πολυπόδων υψηλού κινδύνου ή πολλαπλών μικρών πολυπόδων<sup>7</sup> (Εικόνες 8,9,10,11,12,13).

#### 4. Σύνδρομο νεανικής πολυποδίας (Juvenile Polyposis Syndrome - JPS)

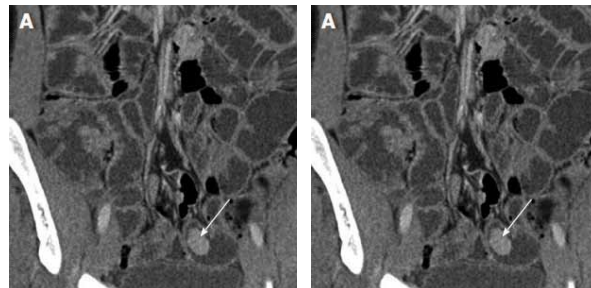
Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά κριτήρια. Άτομα με πέντε (5) ή περισσότερους νεανικούς πολύποδες κυρίως αμαρτώματα στο παχύ έντερο ή σε άλλα τμήματα του πεπτικού συστήματος πρέπει να υποβληθούν σε γονιδιακό έλεγχο. Η μετάλλαξη στα γονίδια SMAD4 ή BMPRA1 τεκμηριώνει την νόσο. Διακρίνονται δύο (2) φαινότυποι, η μετάλλαξη στο SMAD4 σχετίζεται με προσβολή του παχέος εντέρου και του στομάχου σε συνδυασμό με κληρονομική αιμορραγική τηλαγγεικτασία (hereditary hemorrhagic telangiectasia - HHT), ενώ η μετάλλαξη BMPRA1 σχετίζεται με προσβολή κυρίως του παχέος εντέρου. Έχει περιγραφεί έτερος ιδιαίτερα σοβαρός γονότυπος που φέρει μικρομετάλλαξη στο χρωμόσωμα 10 που επηρεάζει τα γονίδια BMPRA1 και PTEN. Ο κίνδυνος πεπτικού καρκίνου στο JPS κυμαίνεται 39%-68%<sup>8</sup> (Εικόνα 14). Η κολονοσκόπηση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς πρέπει να αρχίζει σε ηλικία 12-15 ετών και να συνεχίζεται κάθε 1-3 έτη σαν κολονοσκόπηση ρουτίνας ανάλογα με τον συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο. Πολύποδες > 10mm, κυρίως αμαρτώματα, αφαιρούνται ενδοσκοπικά. Στον στόμαχο εμφανίζονται αμαρτώματα



Εικόνα 8.



Εικόνα 9.



Εικόνα 10.

σε νεαρή ηλικία που μπορεί να εξελιχθούν σε δι-άχυτη αμαρτωματώδη γαστρίτιδα που μιμείται την νόσο Menetrier στην ενήλικη ζωή<sup>9</sup>. Η ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού συνιστάται να αρχίζει σε ηλικία 18 ετών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με SMAD4 μετάλλαξη και σε ηλικία 25 ετών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με BMPRA1 μετάλλαξη. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται κάθε 1-3 έτη ανάλογα με τον φαινότυπο των συγκεκριμένων ασθενών με JPS. Η συμμετοχή του στομάχου σε άτομα με BMPRA1 μετάλλαξη είναι



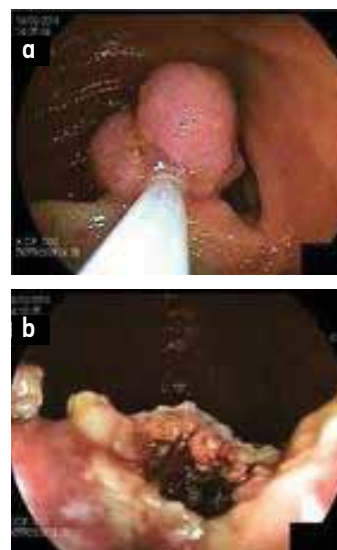


# Ενδοσκοπικό θέμα

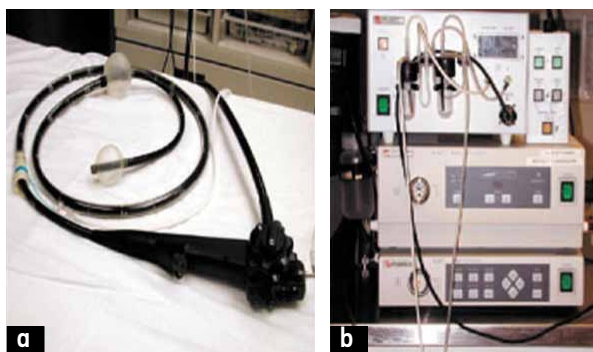
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ  
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ



Εικόνα 11.



Εικόνα 12.



Εικόνα 13.

σπάνια. Η επιτήρηση του λεπτού εντέρου πλην του 12δακτύλου δεν συνιστάται, καθόσον δεν υπάρχουν αναφορές για βλάβες σε νήστιδα και ειλεό.

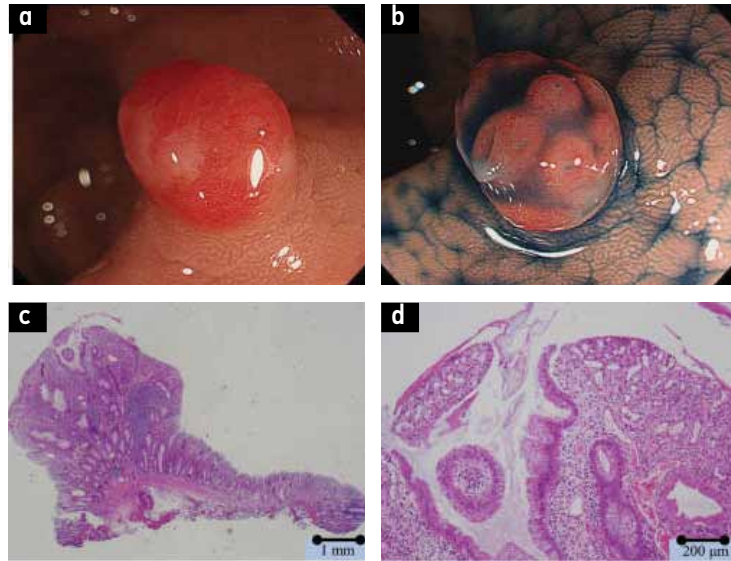
## 5. Σύνδρομο οδοντωτών πολυπόδων (serrated polyposis syndrome - SPS)

Η διάγνωση του συνδρόμου SPS βασίζεται σε κλινικά κριτήρια. Εξετάζεται με τα υπόλοιπα σύνδρομα κληρονομικής πολυποδίαςης, αν και δεν έχει εντοπιστεί συγκεκριμένος τρόπος γονιδιακής μετα-

βίβασης. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα κολονικού καρκίνου σε μέλη οικογενειών ασθενών με SPS. Η συχνότητα κολονικού καρκίνου σε πάσχοντες εκτιμάται σε 15%-30% (Εικόνες 2,14) Κατά την κολonosκόπηση συνιστάται εκτομή των πολυπόδων >5mm με επανεξέταση σε ένα (1) έτος σε περιπτώσεις ανεύρεσης προχωρημένων αδενωμάτων (κλασσικά αδενώματα με λαχνωτό στοιχείο, high grade δυσπλασία, οδοντωτές βλάβες >10 mm με δυσπλασία) ή >5 μη-προχωρημένων αδενωμάτων. Το μεσοδιάστημα της παρακολούθησης γίνεται δύο (2) χρόνια σε ανεύρεση <5 μη-προχωρημένων αδενωμάτων. Η χρήση ενδοσκοπίων υψηλής ευκρίνειας (high definition) με χρωμοενδοσκόπηση (συμβατική με χρωστικές ή ψηφιακή μέσω ειδικών ηλεκτρονικών φίλτρων) συνιστάται κατά την ενδοσκοπική επιτήρηση αυτών των ασθενών. Η παρακολούθηση των ασθενών με SPS αρχίζει με τη κολonosκόπηση (baseline) και συνεχίζεται με βάση τα ευρήματα. Οι συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με SPS πρέπει να υποβάλλονται σε baseline κολonosκόπηση σε ηλικία 45 ετών και

# Ενδοσκοπικό θέμα

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ



**Εικόνα 14.**

επανάληψη στην 5ετία, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των πολυπόδων που ανευρίσκονται.

### Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394 – 424.
2. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Monique E van Leerdam, Victorine H Roos, Jeanie E van Hooft, Evelien Dekker, Rodrigo Jover, Michal F Kaminski, Andrew Latchford, Helmut Neumann, Maria Pellisé, Jean-Christophe Saurin, Pieter J Tanis, Anja Wagner, Francesc Balaguer, Luigi Ricciardiello. *Endoscopy*. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605. Epub 2019 Jul 23.
3. Moussata D, Napoleon B, Lepilliez V et al. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 817 – 825
4. Yachida T, Nakajima T, Nonaka S et al. Characteristics and clinical outcomes of duodenal neoplasia in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 407 – 411.
5. Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR et al. Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. *Surg Endosc* 2014; 28: 2349 – 2356.
6. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz–Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45: 606 – 611.
7. Belsha D, Urs A, Attard T et al. Effectiveness of double-balloon enteroscopy-facilitated polypectomy in pediatric patients with Peutz–Jeghers syndrome. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 500 – 502.
8. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56: 965 – 967.
9. Gonzalez RS, Adsay V, Graham RP et al. Massive gastric juvenile-type polyposis: a clinicopathological analysis of 22 cases. *Histopathology* 2017; 70: 918 – 928.



# Κλινικό θέμα

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Ευθύμιος Τσουνής, Ιατρός<sup>1</sup>

Χρήστος Τριάντος, Επίκουρος καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας<sup>2</sup>

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά την γέννηση το νεογνό από το στείρο και προστατευμένο περιβάλλον του αμνιακού σάκου μεταβαίνει στο εξωτερικό περιβάλλον, στο οποίο απαντάται πληθώρα μικροοργανισμών. Έτσι, ο εντερικός σωλήνας σταδιακά αποικίζεται από μια ποικιλία μικροοργανισμών (βακτήρια, αρχαία, ιοί, μύκητες) που συνθέτουν τελικά το εντερικό μικροβίωμα. Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από  $3 \times 10^{13}$  κύτταρα, ενώ στον εντερικό σωλήνα διαβιούν περίπου  $10^{14}$  μικροοργανισμοί με το συνολικό τους γονιδίωμα να ξεπερνάει το ανθρώπινο τουλάχιστον κατά 150 φορές. Συνολικά έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 1000 είδη (species) μικροβίων και ως επικρατούντα φύλα (phyla) έχουν αναγνωριστεί τα Firmicutes και Bacteroides (αθροιστικά απαρτίζουν το 90% του μικροβιώματος), ενώ σε μικρότερο βαθμό παρατηρούνται τα Cyanobacteria και Proteobacteria. Ξενιστής και μικροβίωμα μαζί αναφέρονται συχνά ως ένας «υπεροργανισμός».

Στη διάρκεια του χρόνου μικροβίωμα και ξενιστής έχουν εξελιχθεί μαζί δημιουργώντας σύνθετες σχέσεις αμοιβαίας εξάρτησης. Ο ξενιστής παρέχει στέγη και θρεπτικό υπόστρωμα για τους μικροοργανισμούς και αυτοί με τη σειρά τους επιτρέπουν τη ζύμωση των μη εύπεπτων υποστρωμάτων, μεταβολίζουν φυτικούς υδατάνθρακες και προϊόντα γάλακτος εξασφαλίζοντας έτσι ~10% του θερμιδικού φορτίου του ξενιστή. Επιπλέον, συμβάλλουν στην απορρόφηση βιταμινών (B2, B12, K, φυλλικό οξύ) και ιχνοστοιχείων, ρυθμίζουν τις ανοσιακές αποκρίσεις του οργανισμού, συντελούν στην ακεραιότητα του εντερικού βλεννογονικού φραγμού, ενώ παράλληλα προστατεύουν από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών.

Η σύνθεση του μικροβιώματος επηρεάζεται από μια ποικιλία παραγόντων όπως οι διατροφικές συνήθειες, η ηλικία, η εντερική κινητικότητα, η άθληση, το stress, το γονιδιακό υπόβαθρο του ξενιστή, οι συνθήκες δια-

μονής, οι κλιματικοί παράγοντες και η λήψη φαρμάκων (π.χ. αντιβιοτικά ή αντιόξινα). Μάλιστα, ακόμη και στο ίδιο άτομο η εντερική μικροχλωρίδα μεταβάλλεται σημαντικά, τόσο σε ποιότητα όσο και σε ποσότητα, κατά μήκος του εντερικού σωλήνα. Στον στόμαχο παρατηρείται περιορισμένος αριθμός βακτηρίων ( $0-10^2$ ) εξ αιτίας του χαμηλού pH, που απαρτίζεται κυρίως από Gram-αρνητικά αερόβια βακτήρια (*Helicobacter*) και *Candida*. Στο δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο, όπου κυριαρχούν τα είδη *Streptococcus* και *Lactobacillus*, δεν σημειώνονται έντονες αλλαγές στον αριθμό των μικροοργανισμών. Ωστόσο, καθώς προχωρούμε προς τον τελικό ειλεό ο αριθμός τους αυξάνεται σημαντικά (έως και  $10^8$ ) με υπεροχή των ειδών *Clostridia*, *Streptococci* και *Bacteroides*. Τέλος, στο παχύ έντερο συσσωρεύεται το περισσότερο μικροβιακό φορτίο ( $10^9-10^{12}$ ), ενώ υπερσχύουν τα αναερόβια βακτήρια.

Τα τελευταία χρόνια ο ρόλος της απορρύθμισης της αρμονικής συμβιωτικής σχέσης ξενιστή-μικροβιώματος αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο στην παθογένεση μιας σειράς ηπατικών νοσημάτων. Ειδικότερα, η δυσβίωση, η αλλαγή δηλαδή στη σύσταση του μικροβιώματος με υπεροχή των παθογόνων έναντι των συμβιωτικών μικροοργανισμών καθώς και η ελάττωση της βιοποικιλότητας του, αποτελεί σύνηθες εύρημα στα χρόνια ηπατικά νοσήματα και στην κίρρωση. Αυτή η συσχέτιση είναι εύλογη δεδομένου ότι το ήπαρ αποτελεί ένα ανοσολογικά ενεργό όργανο που υποδέχεται το αίμα της πυλαίας κυκλοφορίας και, έτσι, εκτίθεται συνεχώς σε ενδοτοξίνες και άλλα κυκλοφορούντα μικροβιακά προϊόντα που καταφέρνουν να διαπερνούν τον εντερικό φραγμό. Επομένως, το ήπαρ και το μικροβίωμα συνδέονται με μια αμφίδρομη σχέση, η οποία φυσιολογικά συμβάλλει στην ισορροπημένη λειτουργία του εντεροηπατικού άξονα. Στα χρόνια ηπατικά νοσήματα η παρατηρούμενη δυσβίωση οφείλεται ως ένα βαθμό στη διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, ταυτόχρονα, όμως, λειτουργεί συνεργικά στην εξέλιξη της ηπατοπάθειας με πολυάριθμους μηχανισμούς.

<sup>1,2</sup>Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο



### 1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ «ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ - ΧΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ -ΗΠΑΤΟΣ»

#### Ο μεταβολισμός των χολικών οξέων

Τα χολικά οξέα συντίθεται στο ήπαρ, κυρίως μέσω δύο βιοσυνθετικών οδών, αποτελώντας τελικά προϊόντα του μεταβολισμού της χοληστερόλης. Η πρώτη (κλασική οδός) ρυθμίζεται από το ένζυμο 7α-υδροξυλάση της χοληστερόλης (CYP7A1), που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων και είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση >90% των πρωτογενών χολικών οξέων, ενώ η δεύτερη (εναλλακτική οδός) αρχίζει από τη μιτοχονδριακή στερόλη 27-υδροξυλάση (CYP27A1). Από το κλασικό μονοπάτι προκύπτουν τα πρωτογενή χολικά οξέα, το χολικό οξύ (CA) και το χηνοδεοξυχολικό οξύ (CDCA), σε αναλογία ~1:1, ενώ με την εναλλακτική οδό παράγεται κατά βάση το CDCA.

Μετά την σύνθεσή τους τα χολικά οξέα συνδέονται με γλυκίνη ή ταυρίνη (σε αναλογία Gly:Τau~3:1) με τη δράση του ενζύμου BACAT (Bile acid-CoA:amino acid N-acyltransferase), γεγονός που αυξάνει την υδατοδιαλυτότητα τους. Με αυτόν τον τρόπο και με την βοήθεια της αντλίας BSEP (Bile Salt Export Pump) επιτυγχάνεται η έκκριση των χολικών αλάτων στη χολή, η οποία περιέχει κυρίως συζευγμένα χολικά άλατα (>99%). Η χολή αποθηκεύεται στην χοληδόχο κύστη, η οποία με τα κατάλληλα νευροορμονικά ερεθίσματα (χολοκυστοκίνη) συσπάται και απελευθερώνει το περιεχόμενό της στο λεπτό έντερο. Εκεί τα χολικά οξέα επιτελούν τη βασική τους λειτουργία, δηλαδή την ευόδωση της πέψης των λιπαρών τροφών μέσω της γαλακτωματοποίησής τους και της απορρόφησης τους με τον σχηματισμό μικυλλίων. Το μεγαλύτερο ποσοστό (~95%) των χολικών αλάτων επαναρροφάται ενεργητικά στην περιοχή του τελικού ειλεού με την δράση των συμμεταφορέων  $\text{Na}^+$ /bile-salt transporter (ASBT) της κορυφαίας επιφάνειας των εντεροκυττάρων και, εν συνεχεία, εισέρχονται μέσω του μεταφορέα organic solute and steroid transporter (OST) της βασεοπλευρικής επιφάνειας στην πυλαία κυκλοφορία. Τα ηπατοκύτταρα προσλαμβάνουν το μεγαλύτερο

ποσοστό των χολικών αλάτων μέσω του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+$ -taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) και τα διοχετεύουν πάλι στη χολή, εγκαθιστώντας έτσι τον κύκλο της εντεροηπατικής κυκλοφορίας των χολικών αλάτων.

Τα χολικά άλατα τα οποία δεν απορροφώνται και εισέρχονται στο παχύ έντερο υπόκεινται σε βακτηριακή επεξεργασία. Ειδικότερα, οι βακτηριακές υδρολάσες (BSH) οδηγούν σε αποσύνθεσή τους, ενώ υπό τη δράση ορισμένων βακτηριακών ενζύμων μετατρέπονται στα δευτερογενή χολικά οξέα, το λιθοχολικό οξύ (LCA) και το δεοξυχολικό οξύ (DCA). Στο μεγαλύτερο ποσοστό τους τα δευτερογενή χολικά οξέα απεκκρίνονται στα κόπρανα, αλλά ένα μικρό μέρος επαναρροφάται παθητικά. Στο ήπαρ το DCA συνδέεται με Tau/Gly και εισέρχεται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Αντιθέτως, το LCA συνδέεται επιπλέον με μια θειική ομάδα εκτός από την Gly/Tau, με αποτέλεσμα οι μεταβολίτες του να μην επαναρροφώνται αποτελεσματικά στον ειλεό. Κατά συνέπεια, στον οργανισμό περιέχονται ~3g χολικών οξέων, που αποτελούνται από ~40% CA, 40% CDCA, 20% DCA και ίχνη LCA, και τα οποία ανακυκλώνονται από 4 έως 12 φορές την ημέρα. Τα χολικά οξέα που χάνονται στα κόπρανα (~0,5 g/ημέρα) αναπληρώνονται με την *de novo* σύνθεση στο ήπαρ, ώστε να διατηρείται μια σταθερή δεξαμενή χολικών οξέων.

#### Αλληλεπιδράσεις εντερικού μικροβιώματος και χολικών οξέων

Η εντερική δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή της ποιότητας και ποσότητας της δεξαμενής των χολικών οξέων καθώς τα βακτηριακά ένζυμα ρυθμίζουν τη βιομετατροπή τους μέσω των διαδικασιών της αποσύνθεσης, αποϋδροξυλίωσης, οξειδωσης και αποθείωσης. Για παράδειγμα, τα γένη *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* και *Listeria* παράγουν τις υδρολάσες (BSHs), οι οποίες αποσυνδέουν τις ομάδες Tau και Gly των πρωτογενών χολικών οξέων. Σε μοντέλα ποντικών ελεύθερων μικροβίων (germ-free), παρατηρήθηκε περιορισμός της αποσύνθεσης της Tau από τα





# Κλινικό θέμα

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

χολικά άλατα, με αποτέλεσμα την έντονη αύξηση του λόγου των Ταυ προς Gly συζευγμένων χολικών οξέων, καθώς και μεταβολές στον μεταβολισμό (επιβράδυνση της αύξησης του βάρους, αλλαγές στο πηλίκο ανταλλαγής αερίων) και στα ανοσολογικά μονοπάτια του ήπατος. Τα *Clostridium* και *Eubacterium* του γένους *Firmicutes* παράγουν την 7α-δεϋδροξυλάση που οδηγεί στον σχηματισμό των δευτερογενών χολικών οξέων, ενώ τα είδη *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Escherichia*, *Peptostreptococcus* και *Ruminococcus* εκφράζουν τις υδροξυστεροειδείς δεϋδρογονάσες (HSDHs), μετατρέποντας τα τοξικά χολικά οξέα στο περισσότερο υδατοδιαλυτό ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA). Παράλληλα, τα χολικά οξέα είναι από τους σημαντικότερους ενδογενείς μεταβολίτες που επηρεάζουν τον χαρακτήρα του μικροβιώματος. Τα χολικά οξέα μέσω της σύνδεσης στον πυρηνικό υποδοχέα farnesoid X receptor (FXR) επάγουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (angiogenin1) και πεπτιδίων της οικογένειας RNase 4 εμποδίζοντας έτσι την υπερανάπτυξη των βακτηρίων. Σε ασθενείς με κίρρωση τα επίπεδα CDCA συσχετίστηκαν θετικά με την αύξηση των *Enterobacteriaceae* στα κόπρανα, ενώ τα επίπεδα DCA με την επικράτηση των *Ruminococcaceae*. Επιπλέον, η χορήγηση συμπληρώματος διατροφής με CA σε ποντικούς είχε ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της σύνθεσης του μικροβιώματος σε επίπεδο φύλου με σχετική επικράτηση των *Firmicutes* έναντι των *Bacteroidetes*. Επομένως, το εντερικό μικροβίωμα και τα χολικά άλατα συνδέονται με μια αμφίδρομη σχέση και μια πιθανή διαταραχή της μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε αλλοίωση της ταυτότητας της χολικής δεξαμενής.

### *Η σηματοδότηση των χολικών οξέων στην ηπατική ομοιόσταση*

Τα χολικά οξέα, εκτός από την λειτουργία της πέψης, εμπλέκονται σε μια ποικιλία μηχανισμών που επιδρούν στον μεταβολισμό και στην ηπατική ομοιόσταση. Συγκεκριμένα, συνδέονται και ενεργοποιούν τον υποδοχέα FXR, ο οποίος εντοπίζεται τόσο στα εντεροκύτταρα του ειλεού όσο και στα ηπατοκύτταρα, επάγοντας έτσι τον

περιορισμό της λειτουργίας του ενζύμου CYP7A1 και κατ' επέκταση την *de novo* σύνθεση χολικών αλάτων (μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης). Επιπρόσθετα, ο FXR ελαττώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιπιδίων περιορίζοντας τη σύνθεση λιπαρών οξέων, εμποδίζοντας την έκκριση των VLDL λιποπρωτεϊνών, αυξάνοντας την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η ενεργοποίηση του FXR μπορεί να αποκαταστήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνοντας την ηπατική γλυκονεογένεση και επιταχύνοντας την γλυκογονογένεση. Σε FXR knock-out ποντικούς διαπιστώνεται ηπατική στεάτωση, αύξηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων και διαταραχή της ανοχής γλυκόζης.

Τα χολικά οξέα επίσης ασκούν τη δράση τους μέσω ενεργοποίησης του συζευγμένου με G-πρωτεΐνη υποδοχέα χολικών οξέων 1 (TGR-5). Η ενεργοποίηση του TGR5 συμβάλλει στην ομοίωση της γλυκόζης αυξάνοντας την έκκριση του GLP-1 από τα εντεροενδοκρινή κύτταρα τύπου L και ενισχύοντας την ενεργειακή κατανάλωση από τον λιπώδη ιστό. Παράλληλα, ο TGR5 μεσολαβεί στην ελάττωση της έκφρασης του CYP8B1 στα ηπατοκύτταρα, ενώ τροφοδοτεί την εναλλακτική οδό σύνθεσης των χολικών οξέων περιορίζοντας έτσι τον βαθμό υδροφοβικότητας της χολικής δεξαμενής. Στα κύτταρα Kupffer η ενεργοποίηση του TGR5 ανταγωνίζεται την παραγωγή κυτταροκινών που πυροδοτεί ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και περιορίζει την σηματοδοτική οδό του NF-κΒ ασκώντας έτσι αντιφλεγμονώδη δράση.

Επιπρόσθετα, τα χολικά οξέα ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις επιδρώντας στο σηματοδοτικό μονοπάτι της βιταμίνης D μέσω σύνδεσης στον υποδοχέα της βιταμίνης (VDR). Ειδικότερα, οι μεταβολίτες 3-oxoLCA και isoalloLCA του LCA ελαττώνουν τις Th17 αποκρίσεις στο χόριο του εντερικού βλεννογόνου και επάγουν τη διαφοροποίηση των T ρυθμιστικών (Tregs) κυττάρων συντελώντας έτσι στην ομαλή λειτουργία του εντερικού φραγμού. Η ενεργοποίηση του VDR επάγει ακόμη την έκφραση του ενζύμου CYP3A στο ήπαρ, το



οποίο συμβάλλει στην αποτοξίνωση από τα βλαπτικά χολικά οξέα.

### *Από τη διαταραχή στη δεξαμενή των χολικών οξέων στην ηπατική βλάβη*

Η δυσβίωση και οι συνεπαγόμενες μεταβολές στη δεξαμενή των χολικών οξέων αποτελούν βασικό μηχανισμό στην παθοφυσιολογία της χρόνιας ηπατικής βλάβης. Η συγγένεια των υποδοχέων για τα διαφορετικά χολικά άλατα ποικίλει. Το υδρόφοβο CDCA είναι ο πιο αποτελεσματικός προσδέτης του FXR και ακολουθούν τα LCA=DCA>CA, ενώ τα υδρόφιλα UDCA και muricholic acid (MCA) έχουν αμελητέα επίδραση στον FXR. Το LCA αποτελεί τον ισχυρότερο αγωνιστή των υποδοχέων VDR και TGR5. Επιπλέον, η σύζευξη με Ταυ αυξάνει την συγγένεια πρόσδεσης των χολικών οξέων με τον TGR5, ενώ αντίστοιχη λειτουργία δεν επιτυγχάνεται με την πρόσδεση με Gly. Συνεπώς, οι αλλαγές στο μικροβίωμα αναπόφευκτα οδηγούν σε μεταβολή της φυσιολογικής σηματοδότησης, καθώς διαταράσσουν την αναλογία πρωτογενών/δευτερογενών χολικών οξέων και την αναλογία σύζευξης του με Ταυ ή Gly. Τέλος, η συσσώρευση τοξικών χολικών οξέων στο ήπαρ προκαλεί οξειδωτικό stress και πυροδοτεί τον καταρράκτη της φλεγμονής μέσω παραγωγής NF-kB-εξαρτώμενων προφλεγμονωδών μεσολαβητών.

## **2. ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΑΛΥΣΟΥ (SCFAs)**

### *Η παραγωγή και οι λειτουργίες των SCFAs*

Μια από τις ουσιαστικότερες λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος είναι η ζύμωση συνθέτων, δύσπεπτων, διαιτητικών ινών (πηκτίνη, β-γλυκάνες, φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες, κόμμεα, ανθεκτικές δεξτρίνες κ.α.) μεγιστοποιώντας την απόδοση ενέργειας στον ξενιστή. Τα SCFAs (λιπαρά οξέα με λιγότερα από 6 άτομα άνθρακα) αποτελούν τα τελικά προϊόντα αυτής της μεταβολικής διαδικασίας και οι κυριότεροι εκπρόσωποι τους είναι το οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ σε αναλογία περίπου 60:25:15.

Τα SCFAs απορροφώνται ταχέως στο παχύ έντερο και, ενεργοποιώντας μια σειρά από υποδοχείς G-πρωτεΐνων (GPR41/FFAR3, GPR43/FFAR2, GPR109A), επιτελούν πληθώρα λειτουργιών που συντελούν στη ρύθμιση του μεταβολισμού, στην ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου και στην ηπατική ομοιόσταση. Το βουτυρικό οξύ αποτελεί βασικό θρεπτικό συστατικό για την ικανοποίηση των ενεργειακών αναγκών των εντεροκυττάρων, ενώ βελτιώνει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού επάγοντας την έκφραση των πρωτεϊνών των στερεών συνδέσεων (Tight Junctions-TJs), όπως η κλωνίνη-1, και των προστατευτικών μουκινών (mucin-2). Επιπρόσθετα, συνδέεται με τον υποδοχέα peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ), ο οποίος ανταγωνίζεται την σηματοδοτική οδό του NF-kB, ασκώντας αντιφλεγμονώδη δράση. Προστατευτική δράση έναντι της εντερικής φλεγμονής επιτυγχάνεται επίσης μέσω της σύνδεσης των SCFAs με τους υποδοχείς GPR41 και GPR43 των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Η διέγερση του υποδοχέα GPR41 στα εντεροενδοκρινή κύτταρα προωθεί την έκκριση του ανορεξιογόνου πεπτιδίου YY, ενώ η ενεργοποίηση του GPR43 οδηγεί σε παραγωγή του GLP-1, το οποίο περιορίζει τη γαστρική κένωση και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Το προπιονικό οξύ μέσω του GPR41 υποδοχέα ρυθμίζει την ηπατική γλυκονογένεση. Η αλληλεπίδραση SCFA-GPR41 στον λιπώδη ιστό συσχετίζεται με τα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία, ενώ στα συμπαθητικά γάγγλια αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και συνεπώς την ενεργειακή δαπάνη του οργανισμού.

### *Η διαταραχή της σύστασης των SCFAs στα χρόνια ηπατικά νοσήματα*

Σε καταστάσεις εντερικής δυσβίωσης η σύσταση των παραγόμενων SCFAs μεταβάλλεται, με αποτέλεσμα να απορρυθμίζονται τα μονοπάτια στα οποία συμμετέχουν. Για παράδειγμα, επικράτηση των Bacteroidetes ενισχύει την παραγωγή του οξικού και προπιονικού οξέος, ενώ τα Firmicutes γέρνουν την πλάστιγγα υπέρ της σύνθεσης του βουτυρικού οξέος. Μελέτες σε



# Κλινικό θέμα

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

ασθενείς με κίρρωση τεκμηριώνουν τη μείωση των βακτηριακών πληθυσμών που παράγουν βουτυρικό, ενώ σε πειραματικά μοντέλα μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) η χορήγηση βουτυρικού οδηγεί σε βελτίωση της ηπατικής λιπώδους διήθησης και περιορισμό της φλεγμονώδους εξεργασίας μέσω αποκατάστασης του εντερικού φραγμού και καταστολής της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου. Σε άτομα με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), που δεν ανταποκρίνονται σε UDCA, έχει αναφερθεί σημαντική ελάττωση των βουτυρικό-παραγωγών *Faecalibacterium* έναντι των απαντητών, ενώ η χορήγηση UDCA έχει συσχετιστεί με μερική αποκατάσταση του εντερικού μικροβιώματος.

Από την άλλη πλευρά, σε άτομα με παχυσαρκία παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα SCFAs, υποδηλώνοντας ότι το μικροβίωμά τους παρουσιάζει αυξημένη ικανότητα για εξαγωγή και αποθήκευση ενέργειας στο ήπαρ και ελάττωση των ενεργειακών απωλειών στα κόπρανα. Παρομοίως, συγκριτικές μελέτες σε άτομα με ΜΑΛΝΗ, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) και υγιείς μάρτυρες αποδεικνύουν αύξηση της συγκέντρωσης των SCFAs σε ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με σχετική επικράτηση των αντίστοιχων βακτηριακών ειδών. Επιπλέον, η αύξηση των SCFAs στα κόπρανα ασθενών σε ΜΑΣΗ σχετίζεται με ελαττωμένο αριθμό Tregs και υψηλότερο λόγο Th17/Tregs στην περιφερική κυκλοφορία, ευρήματα που αποτελούν τεκμηριωμένα ανοσολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΣΗ.

Συμπερασματικά, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις των SCFAs και η ισορροπημένη αναλογία τους συνεισφέρουν στην ενορχηστρωμένη λειτουργία των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου και σε πολυάριθμα μεταβολικά μονοπάτια. Παρότι τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα σε σχέση με τον ευεργετικό ή μη ρόλο τους στη χρόνια ηπατική νόσο, η δράση των SCFAs είναι πολυσύνθετη, άρρηκτα συνδεδεμένη με τη σύνθεση του μικροβιώματος και επηρεάζει τη φυσική ιστορία της νόσου.

### 3. ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΟΛΙΝΗΣ

#### *Οι λειτουργίες της χολίνης*

Η χολίνη συγγενεύει με το σύμπλεγμα των βιταμινών Β, αποτελεί απαραίτητο θρεπτικό συστατικό και χρησιμοποιείται ως πρόδρομη ουσία για την σύνθεση των φωσφολιπιδίων (π.χ. φωσφατιδυλοχολίνη), της βηταΐνης και της ακετυλοχολίνης. Η φωσφατιδυλοχολίνη είναι το πιο άφθονο φωσφολιπίδιο του οργανισμού αποτελώντας δομικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης, απαραίτητο για την κυτταρική αύξηση και διαίρεση αλλά και για τη σηματοδότηση μέσω της σύνθεσης σφιγγομυελίνης. Η βηταΐνη δρα ως οργανικός οσμολύτης, ρυθμίζει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και εμπλέκεται στην επιγενετική ρύθμιση του DNA, ενώ η ακετυλοχολίνη αποτελεί κεντρικό νευροδιαβιβαστή. Αν και είναι δυνατή η de novo σύνθεση της χολίνης στο ήπαρ, δεν αρκεί για να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού καθιστώντας αναγκαία την διαιτητική πρόσληψη. Στον εντερικό σωλήνα υπό την επίδραση των ενζύμων του μικροβιώματος (λυάσες) η χολίνη μεταβολίζεται στην τριμεθυλαμίνη (TMA), η οποία απορροφάται από το εντερικό τοίχωμα και μεταφέρεται στην πυλαία κυκλοφορία ή διασπάται στον αυλό από τα μεθανιογόνα αρχαία σε μεθάνιο και αμμωνία. Στο ήπαρ η TMA μετατρέπεται από τις ηπατικές μονοοξυγενάσες σε Ν-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (TMAO). Τελικά, το TMAO κατανέμεται στον οργανισμό, όπου είτε συσσωρεύεται σε ιστούς ως οσμολύτης είτε εκκρίνεται από τους νεφρούς.

#### *Μικροβίωμα: βασικός ρυθμιστής του μεταβολισμού χολίνης*

Η σύνθεση του TMA και κατ' επέκταση η βιοδιαθεσιμότητα της χολίνης επηρεάζονται από τη σύσταση του μικροβιώματος. Μόλις ένα πολύ μικρό ποσοστό (<1%) των μικροοργανισμών του εντέρου διαθέτει τα απαραίτητα γονίδια για την παραγωγή TMA. Εντούτοις, αλλαγές σε αυτούς τους μικρούς πληθυσμούς είναι ικανές να επάγουν σημαντικές μεταβολές στον μεταβολισμό της χολίνης και στις λειτουργίες της. Πράγματι, η παρουσία



αυξημένων επιπέδων TMA και TMAO έχει συσχετιστεί με επικράτηση βακτηρίων των φύλων Firmicutes και Proteobacteria, τα οποία είναι εξοπλισμένα με τα κατάλληλα ένζυμα. Επιπλέον, τα επίπεδα TMA και TMAO έχουν συνδεθεί με αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes, με υψηλότερα επίπεδα Firmicutes και χαμηλότερα επίπεδα Bacteroidetes, τα οποία αδυνατούν να παράγουν TMA. Παράλληλα, οι διαιτητικές συνθήκες επηρεάζουν την αποδιδόμενη χολίνη στον οργανισμό με διττό μηχανισμό: 1) συγκέντρωση των τροφών σε υδατοδιαλυτή (ελεύθερη χολίνη, φωσφοχολίνη) ή λιποδιαλυτή μορφή (φωσφατιδυλοχολίνη, σφιγγομυελίνη), 2) μεταβάλλοντας τη σύνθεση του μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, μια δίαιτα «δυτικού τύπου» βασισμένη σε ζωικά προϊόντα με υψηλή περιεκτικότητα σε χολίνη οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα TMAO στον ορό, το οποίο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν. Παράλληλα, μια διατροφή υψηλή σε λιπαρά και πτωχή σε διαιτητικές ίνες μειώνει την βιοποικιλότητα της εντερικής μικροχλωρίδας και οδηγεί σε περιορισμό των Bacteroidetes και κυριαρχία των Firmicutes και Proteobacteria. Μάλιστα, άτομα που φιλοξενούν μικροβίωμα με υψηλότερο λόγο Firmicutes/Bacteroidetes και ελαττωμένη ποικιλία (δυσβίωση) ανταποκρίνονται εντονότερα στη διαιτητική πρόσληψη χολίνης προς σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων TMAO.

#### ***Η διαταραχή στην βιοδιαθεσιμότητα της χολίνης ως μηχανισμός ηπατικής βλάβης***

Η διαταραχή στην βιοδιαθεσιμότητα της χολίνης εξ αιτίας της δυσβίωσης μπορεί να επηρεάσει την ηπατική ομοιοστάση σε πολλαπλά επίπεδα. Αρχικά, η φωσφατιδυλοχολίνη αποτελεί βασικό συστατικό του περιβλήματος των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Επομένως, μειωμένα αποθέματα χολίνης οδηγούν σε περιορισμό της σύνθεσης των VLDL που σημαίνει ότι ελαττωμένος αριθμός τριγλυκεριδίων εξέρχεται από το ήπαρ προωθώντας έτσι την ηπατική λιπώδη διήθηση. Επιπρόσθετα, η έλλειψη χολίνης διαταράσσει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων ελαττώνοντας την περιεκτικότητα της

μεμβράνης τους σε φωσφατιδυλοχολίνη και φωσφατιδυλαιθανολαμίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση του οργανισμού σε συνθήκες έντονου οξειδωτικού stress, το οποίο αποτελεί κοινό παθογενετικό μηχανισμό εξέλιξης της βλάβης στα ηπατικά νοσήματα. Τέλος, ο μεταβολίτης TMAO ανταγωνίζεται την FXR-διαμεσολαβούμενη σηματοδότηση των χολικών οξέων στο ήπαρ, γεγονός το οποίο έχει συσχετισθεί με έντονη ηπατική λιπογένεση και πιθανώς να συντελεί στην παθογένεση της ΠΧΧ.

## **4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΙΘΑΝΟΛΗΣ**

### ***Η προέλευση και ο μεταβολισμός της αιθανόλης***

Το μεγαλύτερο φορτίο αιθανόλης στον οργανισμό προέρχεται από την κατανάλωση τροφίμων και ποτών. Το κύριο σημείο μεταβολισμού της αιθανόλης είναι το ήπαρ, όπου εξουδετερώνεται σε δύο διαδοχικά οξειδωτικά στάδια. Πρώτα, με τη δράση του ενζύμου αλκοολική δεϋδρογενάση (ADH) μετατρέπεται στην τοξική ακεταλδεΐδη, η οποία με τη σειρά της μεταβολίζεται σε ακετόνη μέσω της αλδεϋδικής δεϋδρογενάσης (ALDH). Εκτός όμως από τη διαιτητική πρόσληψη ορισμένα μικρόβια διαθέτουν την ικανότητα να ζυμώσουν ορισμένους προσλαμβανόμενους υδατάνθρακες προς παραγωγή αιθανόλης. Το ποσό της παραγόμενης αιθανόλης εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των υδατανθράκων και από τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και ιδιαίτερα από την παρουσία των βακτηρίων που ανήκουν στο φύλο Proteobacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*). Ειδικότερα, τα βακτήρια *E. Coli* μπορούν να μεταβολίζουν το πυρουβικό οξύ απευθείας προς τη σύνθεση ακεταλδεΐδης.

### ***Ο ρόλος της ενδογενούς αιθανόλης στη χρόνια ηπατική νόσο***

Μια σειρά από μελέτες έχουν περιγράψει τη σημασία της ενδογενούς παραγωγής αιθανόλης στα χρόνια ηπατικά νοσήματα. Σε ποντικούς με παχυσαρκία και ΜΑΣΗ διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα αιθανόλης στην αναπνοή σε σχέση με φυσιολογικού βάρους ποντικούς χωρίς ΜΑΣΗ, φαινόμενο που άρθηκε μετά





# Κλινικό θέμα

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

από χορήγηση νεομυκίνης. Σε παιδιά με ΜΑΛΝΗ έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα αιθανόλης στο αίμα, ενώ σε μια κοόρτη ασθενών στην Κίνα εντοπίστηκε στο μικροβίωμα έως και στο 60% των ασθενών *Klebsiella pneumoniae* ικανή προς παραγωγή αιθανόλης. Μάλιστα, η μεταφορά του συγκεκριμένου στελέχους της *Klebsiella pneumoniae*, είτε από το στόμα είτε μέσω μεταμόσχευσης κοπράνων (FMT), σε υγιείς ποντικούς προώθησε την ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ.

### *Αιθανόλη και μηχανισμοί πρόκλησης ηπατικής βλάβης*

Οι επιδράσεις της αιθανόλης και της ακεταλδεϋδης στην ηπατική φυσιολογία έχουν διευκρινιστεί στην αλκοολική ηπατική νόσο. Αρχικά, η αιθανόλη (μέσω της παραγωγής ακεταλδεϋδης) ενισχύει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) και την αδρανοποίηση της PPAR-α διαμεσολαβούμενης σηματοδότησης στα ηπατοκύτταρα. Έτσι, επάγεται η σύνθεση λιπαρών οξέων και περιορίζεται η β-οξείδωση, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται λιπώδης διήθηση του ήπατος. Λιπογένεση πυροδοτεί η έκθεση σε αλκοόλ επιπλέον μέσω αναστολής της κινάσης AMPK, η οποία ρυθμίζει την δραστηριότητα της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA και της CPT-1 (carnitine palmitoyltransferase 1).

Παράλληλα, η αιθανόλη ενεργοποιεί τις οξειδάσες CYP2E1 and NADPH. Ωστόσο, η ανεξέλεγκτη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, εκτός από την άμεση ηπατική βλάβη, προκαλεί βλάβη και στη λειτουργία του εντερικού φραγμού μέσω των οξειδωτικών μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων που οδηγούν σε διαταραχή στην έκφραση των TJs. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και ευοδώνεται η βακτηριακή μετατόπιση. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ακολουθείται από το σύνδρομο υπερανάπτυξης των βακτηρίων, ενδοτοξιναιμία και απορρύθμιση της σηματοδότησης των χολικών αλάτων. Τα παραπάνω οδηγούν σε υπέρμετρη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού (περιγράφεται παρακάτω) και των κυττάρων

Kupffer στο ήπαρ. Σταδιακά, το οξειδωτικό stress, η εισροή LPS και η ηπατοκυτταρική βλάβη ενεργοποιούν τα αστροκύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος, τα οποία ενορχηστρώνουν την ινωτική διεργασία. Μάλιστα, η ακεταλδεϋδη στοχεύει άμεσα τα αστροκύτταρα ενισχύοντας την σύνθεση του κολλαγόνου.

### **5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

#### *Η δομή και η σημασία του φυσιολογικού εντερικού φραγμού*

Ο εντερικός βλεννογόνος λειτουργεί ως ένας εκλεκτικά διαπερατός φραγμός, ο οποίος επιτρέπει σε θρεπτικές ουσίες να εισέρχονται στον οργανισμό, αλλά παράλληλα αποτρέπει τη διείσδυση εξωγενών τοξινών και μικροβιακών αντιγόνων στην κυκλοφορία. Ο εντερικός φραγμός είναι μια δυναμική κατασκευή απαρτιζόμενη από το εντερικό επιθήλιο, την υπερκείμενη στιβάδα βλέννης, ποικίλα αντιμικροβιακά πεπτίδια και ανοσοσφαιρίνες. Καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο του εντερικού φραγμού ρυθμίζοντας τη λειτουργία της παρακυτταρικής οδού μεταφοράς ύδατος, ιόντων και μακρομοριακών ουσιών διαδραματίζουν οι στερεές συνδέσεις (TJs), οι οποίες εντοπίζονται στις κορυφαίες θέσεις των βασεοπλευρικών τμημάτων μεταξύ γειτονικών κυττάρων. Βασικά συστατικά των TJs είναι η οκλουντίνη, η οικογένεια των κλωντινών και τα μόρια συνενωτικής προσκόλλησης (junctional adhesion molecules), που ανήκουν στις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, καθώς και ορισμένες περιφερειακές μεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως η οικογένεια των ZO (zona occludens) και η cingulin. Οι συνδέσεις προσκόλλησης (adherens junctions) και τα δεσμοσωμάτια συνδράμουν στη μηχανική σταθερότητα του επιθηλίου.

#### *Η επαγόμενη από τη δυσβίωση διαταραχή στη λειτουργία του εντερικού φραγμού*

Η εντερική δυσβίωση συνοδεύεται από διαταραχή στην έκφραση των TJs, αποδόμηση της στιβάδας βλέννης

# Κλινικό θέμα

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ



ή περιορισμό της σύνθεσής της με συνέπεια την αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού (leaky gut). Ο μηχανισμός πρόκλησης του διαπερατού εντερικού φραγμού σε άτομα με δυσβίωση είναι πολυπαραγοντικός. Η επικράτηση gram-αρνητικών βακτηρίων έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση του εντερικού επιθηλίου σε ενδοτοξίνη, η οποία επάγει την έκφραση του υποδοχέα της φυσικής ανοσίας toll-like receptor toll-like receptor-4 (TLR-4) που εξασθενεί την στεγανότητα των TJs. Ειδικότερα, στα άτομα με προχωρημένη ηπατική νόσο η ελάττωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, η συμπαθητικοτονία, η μειωμένη σύνθεση πρωτογενών χολικών οξέων και η πυλαία υπέρταση μεγιστοποιούν την έκθεση σε τοξικά ή υψηλής ανοσογονικότητας βακτηριακά προϊόντα, ενεργοποιώντας το αυτόχθονα ανοσοκύτταρο του βλεννογόνου και επάγοντας την έκκριση προφλεγμονώδων κυτταροκινών. Παράλληλα, η ενδογενής παραγωγή ή εξωγενής έκθεση σε αιθανόλη και η διαταραχή στην σύνθεση των SCFAs αποτελούν συμπληρωματικούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού.

### *Ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και ηπατική βλάβη*

Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βακτηριακή αλλόθεση και την ανεξέλεγκτη εισροή μικροβιακών παραγόντων (LPS, βακτηριακό DNA, flagellin, πεπτιδογλυκάνη) στην πυλαία κυκλοφορία. Τα συγκεκριμένα βακτηριακά συστατικά εμπεριέχουν ειδικά μοτίβα PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) που αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας στο ήπαρ. Ο LPS, η πεπτιδογλυκάνη και η β-γλυκάνη συνδέονται με τους υποδοχείς TLR4/CD14, TLR2 και CLEC7A (C-type lectin-like receptor), αντίστοιχα, διεγείροντας έτσι τα κύτταρα Kupffer και τα περιφερικά μονοκύτταρα μέσω των μονοπατιών NF-κB και IL6/STAT3. Τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα, με τη σειρά τους, απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (όπως TNF-α και

IL-1β), διαιωνίζοντας περαιτέρω την ηπατική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, ο LPS εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των φλεγμονοσωμάτων NLRP1/3, με αποτέλεσμα την έκκριση IL-1β, IL-18, ενώ απορρυθμίζει την αποπτωτική διαδικασία μέσω υπερέκφρασης της κασπάσης-1. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να συντελέσουν στην εξέλιξη της προϊούσας ηπατικής νόσου ευνοώντας την ενεργοποίηση ηπατικών αστροκυττάρων, τα οποία πρωταγωνιστούν στην ινωτική διεργασία.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ**

Η μελέτη του μικροβιώματος έχει εξελιχθεί σε ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο της σύγχρονης ηπατολογίας. Κλινικά, αλλά κατά βάση προκλινικά πειραματικά μοντέλα, έχουν αναδείξει τον ρόλο των συστατικών του μικροβιώματος στην διαμόρφωση της παθογενετικής διαδικασίας στα χρόνια ηπατικά νοσήματα. Μολονότι η πλειοψηφία των μελετών στην φύση είναι περιγραφικές, υπάρχουν δεδομένα ότι η δυσβίωση μπορεί να επηρεάσει την ηπατική στεάτωση, τη φλεγμονή του ήπατος, την εξέλιξη της ίνωσης καθώς και ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά στην προχωρημένη ηπατική νόσο. Τα κύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος, τα ανοσολογικά ενεργά κύτταρα στο ήπαρ και στο εντερικό τοίχωμα, τα κύτταρα του εντερικού φραγμού και οι μικροοργανισμοί που συνθέτουν το μικροβίωμα συνδέονται με πολύπλοκα σηματοδοτικά μονοπάτια. Επιπρόσθετες μηχανιστικές μελέτες θα χρειαστούν για να διαφωτιστούν οι σύνθετες κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και να εντοπιστούν πιθανά σημεία θεραπευτικής τροποποίησης του μικροβιώματος.

Ήδη σε πολυάριθμα ηπατικά νοσήματα (χολοστατικά νοσήματα, κίρρωση, ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, αλκοολική ηπατική νόσος) βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες που στοχεύουν στην αποκατάσταση της δυσβίωσης μέσω χορήγησης προ-, pre-, συμβιοτικών ή FMT. Στα προβιοτικά ανήκουν ορισμένοι συμβιοτικοί μικροοργανισμοί (Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus) με ευεργετική δράση στον μεταβολισμό του ξενιστή, τα οποία περιορίζουν την εξάπλωση των παθογόνων



# Κλινικό θέμα

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

gram-αρνητικών βακτηρίων. Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες που δρουν ως θρεπτικό υπόστρωμα για τα προβιοτικά, ενώ τα συμβιοτικά αποτελούν συνδυασμό των προβιοτικών και πρεβιοτικών. Για να καθοριστούν εκείνες οι ομάδες ασθενών που θα ωφεληθούν από αυτές τις παρεμβάσεις θα χρειαστεί σχεδιασμός μεγάλων προοπτικών κλινικών μελετών.

### Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Schwenger KJ, Clermont-Dejean N, Allard JP. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep.* 2019;1(3):214-226
2. Jennison E, Byrne CD. The role of the gut microbiome and diet in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):22-43.
3. Blesl A, Stadlbauer V. The Gut-Liver Axis in Cholestatic Liver Diseases. *Nutrients.* 2021;13(3):1018.
4. Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(4):235-246.
5. Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(3):167-180.
6. Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(1):G84-G98.
7. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71.
8. Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1191-1212.
9. Evangelakos I, Heeren J, Verkade E, Kuipers F. Role of bile acids in inflammatory liver diseases. *Semin Immunopathol.* 2021;43(4):577-590.
10. Holter MM, Chirikjian MK, Govani VN, Cummings BP. TGR5 Signaling in Hepatic Metabolic Health. *Nutrients.* 2020;12(9):2598.
11. Li X, Watanabe K, Kimura I. Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:1882.
12. Arias N, Arboleya S, Allison J, et al. The Relationship between Choline Bioavailability from Diet, Intestinal Microbiota Composition, and Its Modulation of Human Diseases. *Nutrients.* 2020;12(8):2340.
13. Ballway JW, Song BJ. Translational Approaches with Antioxidant Phytochemicals against Alcohol-Mediated Oxidative Stress, Gut Dysbiosis, Intestinal Barrier Dysfunction, and Fatty Liver Disease. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):384.

# Η Γαστρεντερολογία στο διαδίκτυο

## ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΕΠΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ BARRETT

Αθανάσιος Σιούλας, Γαστρεντερολόγος, Αθήνα



Η επίπτωση του οισοφάγου Barrett (OB) και του σχετιζόμενου με αυτόν καρκίνου (OB-K) σημείωσαν σημαντική αύξηση της τελευταία δεκαετία στον δυτικό κόσμο. Με βάση αυτή την παρατήρηση, η ενδοσκοπική διάγνωση του OB και του OB-K πρέπει να γίνει όσο το δυνατόν ακριβέστερη, καθώς ο έγκαιρος εντοπισμός τους φαίνεται πως βελτιώνει και τη συνολική πρόγνωση των ασθενών. Εξαιρετικής σημασίας αποτελεί, βεβαίως, και η ανάγκη σαφούς εκτίμησης του βάθους διήθησης του τοιχώματος από το νεόπλασμα, αφού καθορίζει και την ενδεχόμενη κάθε φορά θεραπευτική αντιμετώπιση. Πιο συγκεκριμένα, η διαφορική διάγνωση των T1a από τους T2b OB-K είναι κρίσιμη, δεδομένου πως οι πρώτοι αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με EMR, ενώ σε περίπτωση επέκτασης της βλάβης στην υποβλεννογόνια στιβάδα (T2b) απαιτείται ESD ή ακόμα και οισοφαγεκτομή, αν αυτή (η ESD) δεν είναι επαρκής (επέκταση >500μm, διήθηση αγγείων, πτωχή διαφοροποίηση).

Η χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων εφαρμογών, δηλαδή, της τεχνητής νοημοσύνης (TN) αποτελούμενων από διασυνδεδεμένους υπολογιστικούς κόμβους (νευρώνων) που μετά από κατάλληλη «εκπαίδευση» επιλύουν προβλήματα που τους τίθενται, έχει ήδη μελετηθεί στη διαφοροδιάγνωση των αρχόμενων OB-K από τον μη δυσπλαστικό OB. Πολύ πρόσφατα, ερευνητές από διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής πιλοτικής μελέτης εφαρμογής την

TN στην πρόβλεψη του βάθους διήθησης του OB-K και πιο συγκεκριμένα, στη διάκριση των T1a από τους T2b όγκους. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, ήταν η σύγκριση της ακρίβειας του συστήματος TN με αυτή εμπειρών στον OB ενδοσκοπών.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα, η ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια του συστήματος TN ήταν 77%, 64% και 71%, αντίστοιχα. Μάλιστα, τα αποτελέσματα αυτά δε διέφεραν σημαντικά από εκείνα των εμπειρών ενδοσκοπών.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ως άνω αποτελέσματα, οι συγγραφείς καταλήγουν πως η TN ίσως διαδραματίσει μελλοντικά σημαντικό ρόλο στην επίλυση του δύσκολου προβλήματος διαφορικής διάγνωσης των T1a από τους T1b OB-K, γεγονός που θα συντελέσει στην επιλογή της κατάλληλης, κάθε φορά θεραπευτικής παρέμβασης. Σε κάθε περίπτωση είναι αναγκαία η συλλογή περισσότερων και επιστημονικά εγκυρότερων δεδομένων από κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες, προτού υπάρξουν τροποποιήσεις στην εφαρμοζόμενη κλινική πρακτική.

### Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Gastrointest Endosc 2020; 91:1242-50
2. Gastroenterology 2016;150:591-8
3. Endoscopy 2021;53:878-83





# How to do it

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ. ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;

Παρασκευάς Γκολφάκης, Γαστρεντερολόγος, Επεμβατικός Ενδοσκόπος, Erasme University Hospital, Βρυξέλλες, Βέλγιο  
Γεώργιος Τζιάτζιος, Γαστρεντερολόγος, Αθήνα

### Εισαγωγή

Η εντερική σίτιση σε ασθενείς με φυσιολογικό πεπτικό σύστημα, που είτε δεν ανέχονται την από του στόματος σίτιση, είτε αυτή δεν επαρκεί για να καλύψει τις ημερήσιες θερμιδικές τους ανάγκες, επιτυγχάνεται με τη χρήση σωλήνων εντερικής σίτισης. Η τοποθέτηση τους αποτελεί σημαντικό κομμάτι της καθημερινής δραστηριότητας των ενδοσκοπικών τμημάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι περισσότερες από 17.000 ενδοσκοπικές γαστροστομίες τοποθετούνται σε ετήσια βάση στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Οι κύριες ενδείξεις για την τοποθέτηση σωλήνων εντερικής σίτισης είναι:

- η αδυναμία λήψη τροφής από του στόματος (νευρολογικές παθήσεις, παθήσεις που προκαλούν απόφραξη του ανώτερου πεπτικού, π.χ. νεοπλασία οισοφάγου),
- η ύπαρξη οξείας ή χρόνιας πάθησης που προκαλεί μια καταβολική κατάσταση (π.χ. εγκαυματίες, ογκολογικοί ασθενείς)
- η απόφραξη του λεπτού εντέρου με ανάγκη τοποθέτησης γαστροστομίας για αποσυμφόρηση (π.χ. σε ασθενείς με καρκινωμάτωση περιτοναίου).

Όταν το εκτιμώμενο χρονικό διάστημα χρήσης των σωλήνων εντερικής σίτισης αναμένεται να είναι σύντομο (< 4 εβδομάδες), τότε τα φυσικά στόμια (ρώθωνες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την τοποθέτηση ενός ρινογαστρικού ή ενός ρινονησιδικού καθετήρα, ανάλογα με την υποκείμενη ένδειξη της εντερικής σίτισης και το ιστορικό του ασθενούς. Αντίθετα, όταν το εκτιμώμενο διάστημα χρήσης του σωλήνα εντερικής σίτισης αναμένεται να είναι μεγαλύτερο (> 4 εβδομάδες), τότε προτείνεται η διαδερμική ενδοσκοπική τοποθέτησή τους, η οποία συνδέεται με πολύ χαμηλότερα ποσοστά δυσλειτουργίας του σωλήνα, καλύτερη ανοχή από τον ασθενή και μικρότερα ποσοστά αντικατάστασης.

Στο τεύχος 53 των «Ενδοσκοπήσεων» ο συνάδελφος

κ. Τζαφέστας παρουσίασε αναλυτικά τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τα τεχνικά βήματα αλλά και τις οδηγίες για την περιποίηση της κλασικής “pull” γαστροστομίας, ενώ πρόσφατα η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ενδοσκόπησης του Πεπτικού (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) δημοσίευσε για πρώτη φορά κατευθυντήριες οδηγίες για την ενδοσκοπική διαχείριση σωλήνων εντερικής σίτισης, συμπεριλαμβανομένων των ενδείξεων, αντενδείξεων και της αντιμετώπισης ειδικών πληθυσμών και πιθανών πρώιμων ή όψιμων επιπλοκών. Στο παρόν άρθρο θα συζητήσουμε τις εναλλακτικές μορφές διαδερμικής ενδοσκοπικής τοποθέτησης σωλήνων εντερικής σίτισης και συγκεκριμένα την “push” γαστροστομία, την τοποθέτηση νησιδικού σωλήνα διαμέσου του στομίου μιας “pull” γαστροστομίας και την διαδερμική ενδοσκοπική νησιδοστομία.

### “Push” γαστροστομία

Διάφορα σετ “push” γαστροστομίας είναι διαθέσιμα στην αγορά (π.χ. Freka Pexact Fresenius, Entuit Cook κτλ.). Η βασική τους διαφορά σε σχέση με την κλασική “pull” γαστροστομία είναι ότι ο σωλήνας σίτισης εισάγεται στην γαστρική κοιλότητα εκ των έξω, διαμέσου του κοιλιακού τοιχώματος, ενώ φέρει στην άκρη του ένα μπαλόνι το οποίο χρησιμοποιείται για να τον σταθεροποιήσει (Εικόνα 1).

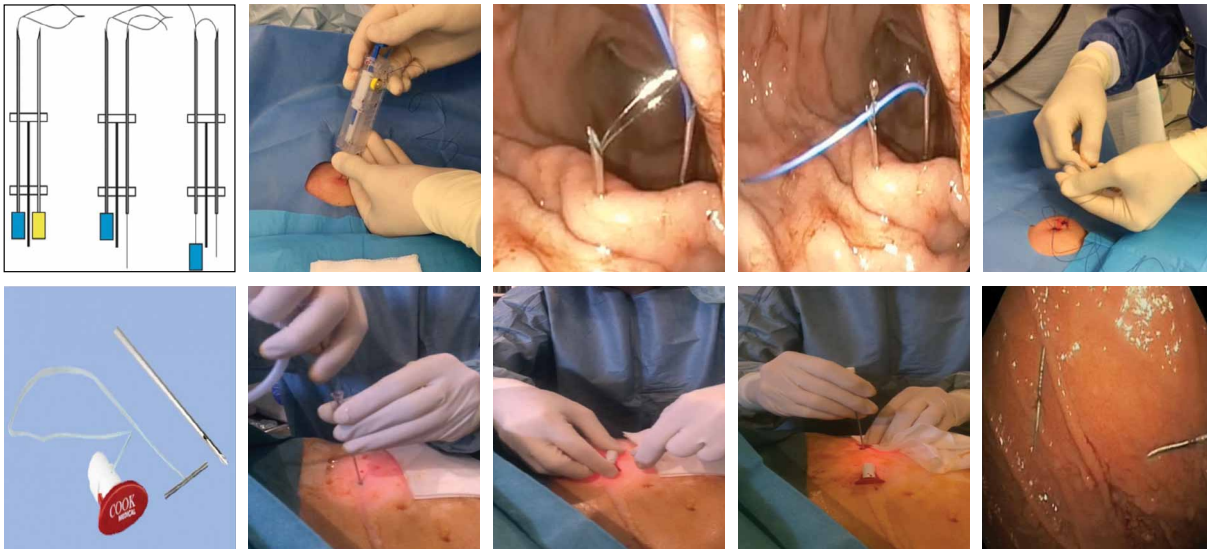
Τα αρχικά βήματα στην τοποθέτηση μιας “push” γαστροστομίας είναι τα ίδια με την “pull” γαστροστομία. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι νηστικός 6 ώρες από στερεά και 2 ώρες από υγρά, απαιτείται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, ενώ η όλη διαδικασία λαμβάνει χώρα σε άσηπτο περιβάλλον με σύγχρονη εφαρμογή τοπικής αναισθησίας. Η βασική αρχή για την τοποθέτηση της “push” γαστροστομίας είναι η διενέργεια **γαστροπηξίας**, δηλαδή η διενέργεια σταθεροποιητικών ραμμάτων μεταξύ του κοιλιακού και του πρόσθιου γαστρικού τοιχώματος με στόχο την «καθήλωση» του δεύτερου (Εικόνα 2). Ανάλογα με το σετ που θα χρησι-

# How to do it



## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ. ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;

**Εικόνα 1.** Αριστερά το σετ “push” γαστροστομίας Freka Rexact της εταιρείας Frese-nius, στη μέση το σετ Entuite της εταιρείας Cook και δεξιά ο σωλήνας της “push” γαστροστομίας με μπαλόνι στην άκρη για τη σταθεροποίησή του.



**Εικόνα 2.** Διενέργεια γαστροπηξίας με το σύστημα Freka Rexact (πάνω σειρά) και με το σύστημα Entuite (κάτω σειρά)

μποποιηθεί τοποθετούνται ράμματα σε 2-3 ξεχωριστές θέσεις από τον ιατρό που εκτελεί τους χειρισμούς στο επίπεδο του κοιλιακού τοιχώματος, αφού πρώτα επιλεγεί η καταλληλότερη θέση, εφαρμόζοντας τις αρχές της διαφανοσκόπησης και του δακτυλικού εντυπώματος όπως έχουν περιγραφεί στο προηγούμενο άρθρο. Για να επιτευχθεί αυτό, ο δεύτερος χειριστής διενεργεί μια απλή ενδοσκόπηση πεπτικού με εμφύσηση αέρα στο στόμαχο καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης. Κάθε ράμμα γαστροπηξίας πρέπει να απέχει από την άλλο 15-20 χιλ. Αφού τοποθετηθούν επιτυχώς τα ράμματα γαστροπηξίας (η θέση τους μπορεί να επιβεβαιωθεί και ενδοσκοπικά, Εικόνα 3) ο πρώτος χειριστής διενεργεί μια τομή στο δέρμα μήκους 10 χιλ και βάθους 5 χιλ, από την οποία θα εισέλθει το trocar.



**Εικόνα 3.** Ενδοσκοπική επιβεβαίωση των θέσεων των τριών γαστροπηξιών (σύστημα Entuite) με καθήλωση του πρόσθιου γαστρικού τοιχώματος στο κοιλιακό τοίχωμα.



## How to do it

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ.  
ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;



**Εικόνα 4.** Είσοδος του trocar μετά τη διενέργεια της γαστροπηξίας. Στην πάνω σειρά το σύστημα Freka Rexact με μεταλλικό trocar και στην κάτω σειρά το σύστημα Entuite με πλαστικό trocar το οποίο εισάγεται μετά από προοδευτικές διαστολές (16Fr, 18Fr και 20Fr).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ανάλογα το σετ που χρησιμοποιείται, το trocar μπορεί να είναι μεταλλικό ή πλαστικό, ενώ υπάρχουν σετ που χρησιμοποιούν προοδευτικά κηρία διαστολής (16Fr, 18Fr και 20Fr) πριν την εισαγωγή του. Κατά κανόνα το trocar έχει διάμετρο 20Fr και περιβάλλεται από έναν πλαστικό καθετήρα, ο οποίος μπορεί να «ξεφλουδιστεί» στο τέλος της διαδικασίας. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την εισαγωγή του με συνεχή εμφύσηση αέρα, διότι η μεγάλη διάμετρός και το αιχμηρό άκρο του μπορούν αν αποβούν τραυματικά για το οπίσθιο γαστρικό τοίχωμα (Εικόνα 4).

Μετά την επιτυχή εισαγωγή του, το trocar αφαιρείται ενώ ο πλαστικός καθετήρας που το περιβάλλει παραμένει στη θέση του, προσφέροντας τη δυνατότητα να εισαγάγουμε δια μέσου αυτού τον σωλήνα της γαστροστομίας του, που φέρει στην άκρη του το μπαλόνι σταθεροποίησης. Στη συνέχεια φουσκώνουμε το μπαλόνι με ενέσιμο ύδωρ (water for injection) σε ποσότητα σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και «ξεφλουδίζουμε» τον εξωτερικό πλαστικό καθετήρα αφήνοντας μόνο τον εντερικό σωλήνα στη θέση του (Εικόνα 5). Τέλος, ο σωλήνας της γαστροστομίας ακινητοποιείται στο κοιλιακό τοίχωμα σύμφωνα με την κλασική πρακτική.

Αν και ο κίνδυνος για σύνδρομο ενταφιασμού του εσωτερικού σταθεροποιητή (Buried Bumper Syndrome) είναι σημαντικά μικρότερος με την “push” γαστροστομία, οφείλουμε να ακολουθούμε τις ίδιες οδηγίες περιποίησης και κινητοποίησης του σωλήνα της γαστροστομίας όπως και με την “pull” τεχνική. Ο σωλήνας της γαστροστομίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έναρξη της σίτισης 4 ώρες μετά την επιτυχή τοποθέτηση του και εφόσον δεν υπάρχουν επιπλοκές. Σημαντική διαφορά με την “pull” γαστροστομία αποτελεί το γεγονός ότι ο σωλήνας θα πρέπει να αλλάζεται κάθε 3-6 μήνες (ανάλογα με τις αναγραφόμενες οδηγίες του κατασκευαστή) μιας και το μπαλόνι υπόκειται σε φθορά από το όξινο γαστρικό περιβάλλον με κίνδυνο να τρυπήσει και να οδηγήσει σε απώλεια της θέσης της γαστροστομίας. Η αλλαγή του σωλήνα αποτελεί μια απλή διαδικασία κατά την οποία ξεφουσκώνουμε το μπαλόνι, αφαιρούμε το σωλήνα και εισαγάγουμε το ανταλλακτικό σετ (κανονικό μήκος ή χαμηλού προφίλ, ανάλογα με την ένδειξη και την επιθυμία του ασθενούς) φουσκώνοντας εκ νέου το μπαλόνι του νέου σωλήνα.

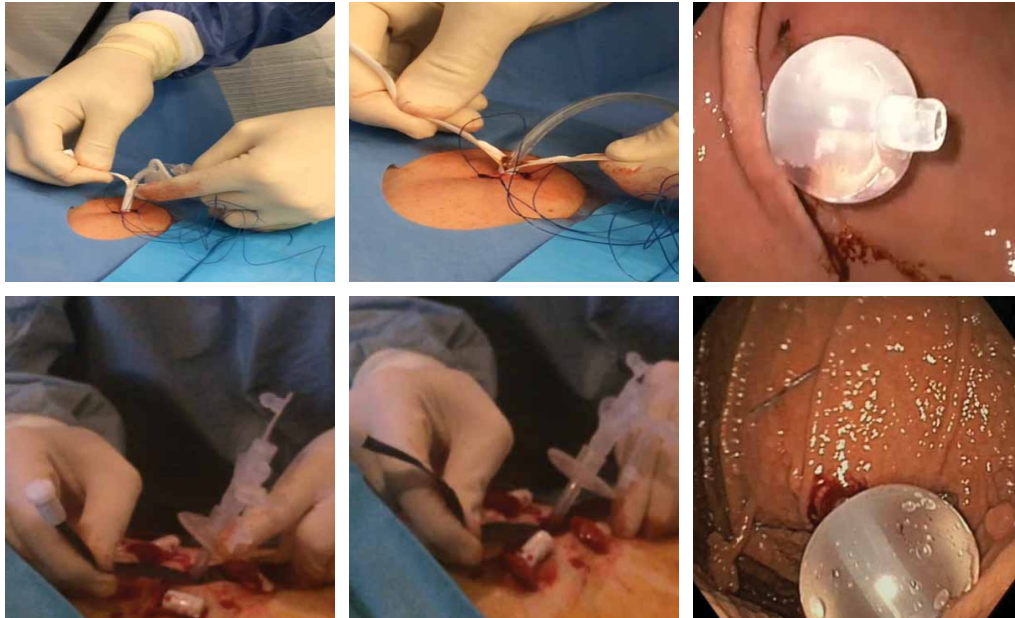
Στις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοσκοπικής Πεπτικού συστήνεται η χρήση της “push” γαστροστομίας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής/



# How to do it



## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ. ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;



**Εικόνα 5.** Μετά την αφαίρεση του trocar ο σωλήνας της “push” γαστροστομίας προωθείται δια του πλαστικού περιβλήματος στο στομάχο, το οποίο στη συνέχεια «ξεφλουδίζεται» για να αφήσει τον σωλήνα με το φουσκωμένο μπαλόνι στη θέση του (στην πάνω σειρά το σύστημα Freka Rexact και στην κάτω σειρά το σύστημα Entuite).

τραχήλου ή οισοφάγου που χρήζουν εντερικής σίτισης μέσω γαστροστομίας. Ο λόγος είναι ότι με τον τρόπο αυτό μηδενίζεται πρακτικά ο κίνδυνος διασποράς καρκινικών κυττάρων στο σημείο της γαστροστομίας στο δέρμα. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να είναι σπάνια αλλά καταστροφική για τον ασθενή και στις υπάρχουσες σειρές της βιβλιογραφίας η επιλογή της “pull” τεχνικής έχει ταυτοποιηθεί σαν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για διασπορά καρκινικών κυττάρων και μετάσταση της νόσου στο σημείο της γαστροστομίας. Συμπληρωματικές ενδείξεις για την επιλογή της “push” γαστροστομίας αποτελούν οι ασθενείς με στένωση κατά μήκος της διαδρομής που θα ακολουθούσε η είσοδος του σωλήνα εφαρμόζοντας την “pull” τεχνική (φάρυγγας, οισοφάγος, καρδιο-οισοφαγική συμβολή). Στην περίπτωση αυτή η ενδοσκόπηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ενός παιδιατρικού ενδοσκοπίου που θα μπορέσει να διέλθει της στένωσης και να οδηγήσει στην επιτυχή τοποθέτηση της “push” γαστροστομίας. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι η “push” τεχνική είναι η κατάλληλη επι-

λογή σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ακτινοβολία στην τραχηλική χώρα, μιας και σε αυτούς τους ασθενείς συντρέχει αυξημένος κίνδυνος μετα-ακτινικής στένωσης που μπορεί να καταστήσει αδύνατη την διενέργεια ενδοσκόπησης για αλλαγή/αφαίρεση του σωλήνα της “pull” γαστροστομίας. Με τη χρήση της τεχνικής “push”, οι αλλαγές που θα ακολουθήσουν ή και η αφαίρεση μπορούν να πραγματοποιηθούν με ευκολία χωρίς να απαιτείται ενδοσκόπηση.

### “PEG-J” γαστροστομία και διαδερμική ενδοσκοπική νησιδοστομία (DEPJ)

Η εντερική σίτιση στο στομάχο αποτελεί την πρώτη επιλογή καθώς είναι παράλληλα καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς και ευκολότερη από τεχνικής απόψεως απαιτώντας λιγότερες δεξιότητες από πλευράς ενδοσκόπου. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις στις οποίες η σίτιση στο στομάχο είτε δεν γίνεται ανεκτή παρά τη χρήση προκινητικών φαρμάκων (ασθενείς με σημαντικού βαθμού γαστροπάρηση), είτε είναι αδύνατη για λόγους





## How to do it

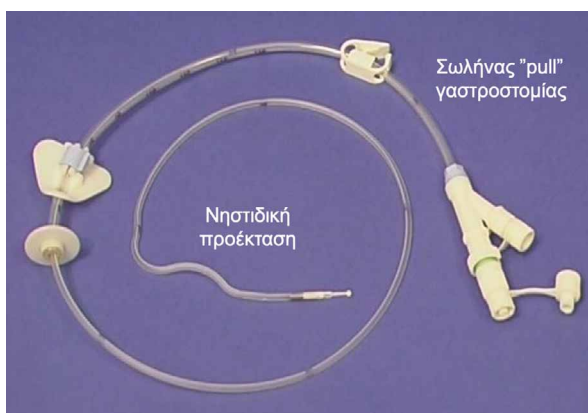
### ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ. ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;

ανατομίας, όπως μετά από χειρουργείο (γαστρεκτομή, γαστρική παράκαμψη, κτλ.), σε ασθενείς με σύνδρομο γαστρικής ή δωδεκαδακτυλικής απόφραξης ή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης (π.χ. ασθενείς με μεγάλη διαφραγματοκήλη). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να προτιμάται η εντερική σίτιση με την χρήση σωλήνων που τοποθετούνται στην νήστιδα. Όταν απαιτείται μακροχρόνια εντερική σίτιση στο επίπεδο της νήστιδας, αυτή μπορεί να επιτευχθεί ενδοσκοπικά είτε μέσω της τοποθέτησης μιας γαστροστομίας με προέκταση νηστιδικού σωλήνα (PEG-J) είτε μέσω της τοποθέτησης διαδερμικής ενδοσκοπικής νηστιδοστομίας (DPEJ).

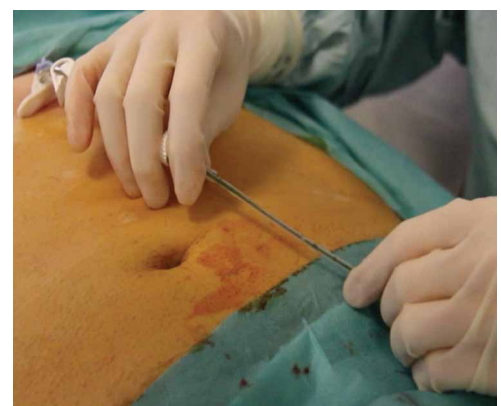
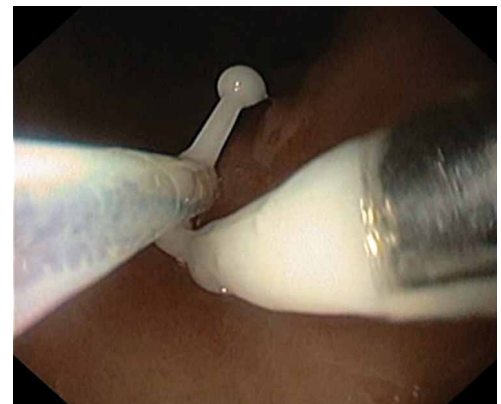
Το σετ της PEG-J αποτελείται από δυο βασικά μέρη. Μια κλασική διαδερμική “pull” γαστροστομία και την προέκτασή της, έναν νηστιδικό σωλήνα (Εικόνα 6). Η τοποθέτηση ξεκινά με τη διενέργεια της γαστροστομίας ακολουθώντας τις αρχές που περιγράφονται σε προηγούμενο τεύχος του περιοδικού. Μετά την τοποθέτηση του σωλήνα της γαστροστομίας, στόχος είναι να προωθηθεί δια μέσου της τελευταίας η νηστιδική προέκταση σε θέση περιφερικότερα του συνδέσμου του Treitz. Στο τέλος η νηστιδική προέκταση «βιδώνεται» στο σύστημα της γαστροστομίας με τα δυο μέρη να λειτουργούν πλέον ως ένα ενιαίο σύστημα εντερικής σίτισης. Το μήκος της νηστιδικής προέκτασης είναι περίπου 60 εκ. και η

διάμετρός του ποικίλλει από 9Fr έως 12Fr, ανάλογα με τη διάμετρο της βασικής γαστροστομίας. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι μόνο ειδικά σκευάσματα εντερικής σίτισης και ειδικά φαρμακευτικά σκευάσματα (π.χ. αντλία λεβοντόπας) ενδείκνυται να χορηγούνται δια της λεπτής αυτής προέκτασης ώστε να αποφευχθεί η απόφραξή του.

Για την προώθηση της νηστιδικής προέκτασης δυο τεχνικές δύνανται να εφαρμοστούν. Στην πρώτη, που θα μπορούσαμε να την αποκαλέσουμε «μαζί με το ενδοσκόπιο», το απώτερο άκρο της νηστιδικής προέκτασης «συλλαμβάνεται» με μια λαβίδα βιοψίας ή μια λαβίδα τύπου rat-tooth και υπό ενδοσκοπικό έλεγχο προωθείται πέρα από το σύνδεσμο του Treitz (Εικόνα 7). Στη συνέχεια το άκρο του νηστιδικού σωλήνα απελευθερώνεται και ο ενδοσκόπος αποσύρει το ενδοσκόπιο προς το στόμαχο,



**Εικόνα 6.** Σωλήνας διαδερμικής ενδοσκοπικής “pull” γαστροστομίας με νηστιδική προέκταση (PEG-J).



**Εικόνα 7.** Προώθηση υπό ενδοσκοπικό έλεγχο της νηστιδικής προέκτασης της PEG-J (αριστερά), ενώ ο δεύτερος χειριστής (δεξιά) «συνοδεύει» την προέκταση δια του σωλήνα της PEG.

# How to do it



## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ. ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;

προσέχοντας να μη συμπαρασύρει το νηστιδικό σωλήνα. Τέλος, αφαιρείται από το νηστιδικό σωλήνα το σύρμα που βρίσκεται στο εσωτερικό με σκοπό να του προσδώσει στοιχεία ακαμψίας.

Για να εξαλειφθεί αυτός ο κίνδυνος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δεύτερη τεχνική η οποία θα μπορούσε να ονομαστεί «με τη χρήση οδηγού σύρματος» και σύγχρονη χρήση ακτινοσκόπησης. Το πρώτο βήμα είναι η «σύλληψη» του σύρματος που συνοδεύει τη νηστιδική προέκταση στο στόμαχο δια της PEG και η προώθησή του υπό ενδοσκοπικό έλεγχο απώτερα του συνδέσμου του Treitz. Στη συνέχεια το σύρμα απελευθερώνεται και το ενδοσκόπιο αποσύρεται για να ακολουθήσει η προώθηση του νηστιδικού σωλήνα, ο οποίος γλιστράει πάνω από το ήδη τοποθετημένο οδηγό σύρμα μέχρι την τελική του τοποθέτηση. Η διαδικασία αυτή γίνεται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο ώστε να ελέγχεται η ορθή προώθηση του σωλήνα. Στο τέλος αφαιρείται το οδηγό σύρμα και με έγχυση σκιαγραφικού επιβεβαιώνεται η ορθή θέση του νηστιδικού άκρου. Να σημειωθεί ότι για την εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής, και πάντα με βάση το σετ που έχει επιλεγεί, ίσως χρειαστεί να κόψουμε ελάχιστα το άκρο του νηστιδικού σωλήνα, ώστε να μπορέσουμε να αποσύρουμε στο τέλος το οδηγό σύρμα. Η τοποθέτηση της νηστιδικής επέκτασης μπορεί να γίνει είτε στον ίδιο χρόνο με την τοποθέτηση της γαστροστομίας, είτε να χρησιμοποιηθεί μια προηγούμενα τοποθετηθείσα γαστροστομία.

Ενώ η τεχνική επιτυχία της διαδικασίας τοποθέτησης της PEG-J ξεπερνάει το 90%, η λειτουργικότητά της μπορεί να περιορίζεται λόγω των συχνών μετακινήσεων του σωλήνα προς το στόμαχο, αλλά και εξαιτίας δυσλειτουργίας στα πλαίσια απόφραξης ή κάποιου «τσακίσματος» κατά μήκος του. Με στόχο να μειώσουμε την πιθανότητα μετακίνησης του καθετήρα προς το στόμαχο, μπορούμε να τοποθετήσουμε την γαστροστομία κοντά στο άντρο, ώστε να μειώσουμε την απόσταση μεταξύ στομίου γαστροστομίας και του πυλωρού και συνεπώς την πιθανότητα δημιουργίας αγκύλης. Τέλος,

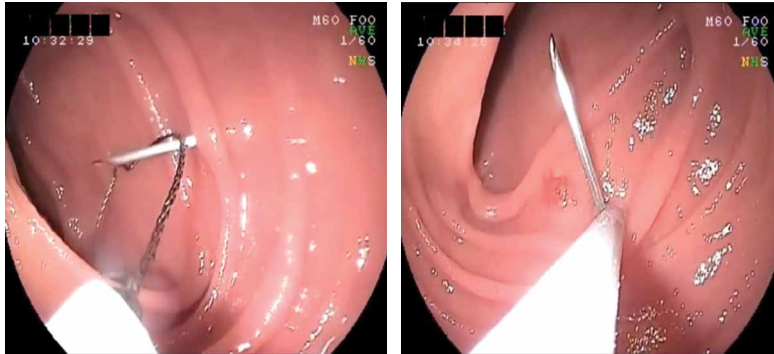
έχει προταθεί η χρήση μεταλλικών αγκυρών (clips) για τη σταθεροποίηση του άκρου του νηστιδικού σωλήνα στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου.

Η διαδερμική ενδοσκοπική νηστιδοστομία αποτελεί μια παραλλαγή της κλασικής “pull” γαστροστομίας και ενδείκνυται σε ασθενείς που χρήζουν μακροχρόνιας χορήγησης εντερικής σίτισης ή φαρμακευτικής αγωγής στη νήσιδα. Ενδοσκοπικά διενεργούμε εντεροσκόπηση με τη χρήση είτε ενός εντεροσκοπίου είτε ενός κολονοσκοπίου, ιδανικά παιδιατρικού, ενώ υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία όπου χρησιμοποιήθηκε εντεροσκόπιο με μονό ή διπλό μπαλόνι. Οι βασικές αρχές της διαφανοσκόπησης και της αναγνώρισης του δακτυλικού εντυπώματος ισχύουν και στην περίπτωση της διαδερμικής ενδοσκοπικής νηστιδοστομίας, με στόχο να αναγνωρίσουν μια επιπολής ευρισκόμενη έλικα λεπτού εντέρου κατάλληλη για διενέργεια της DPEJ. Η επέμβαση διενεργείται σε αυστηρά άσηπτες συνθήκες και μια 21G βελόνα «ανιχνευτής» (seeker needle) χρησιμοποιείται τόσο για τη χορήγηση τοπικής αναισθησίας όσο και για να «υποδείξει» την κατάλληλη θέση για να εισαχθεί το trocar. Σε πρώτο χρόνο ο ενδοσκόπος χρησιμοποιεί έναν βρόχο για να περιβροχήσει τη βελόνα «ανιχνευτή» και να σταθεροποιήσει, στο μέτρο του δυνατού, την έλικα του λεπτού εντέρου εγγύς του κοιλιακού τοιχώματος (Εικόνα 8). Στη συνέχεια, ο ιατρός που εκτελεί τους χειρισμούς στο κοιλιακό τοίχωμα, εισαγάγει το trocar ακολουθώντας την πορεία της βελόνας-ανιχνευτή και, εφόσον αυτό γίνει ορατό στην ενδοσκοπική εικόνα, γίνεται προσπάθεια απελευθέρωσης της βελόνας «ανιχνευτή» και σύλληψης του trocar με το βρόχο (Εικόνα 9). Τα επόμενα βήματα ακολουθούν ακριβώς τη γνωστή διαδικασία τοποθέτησης της “pull” γαστροστομίας. Στην πρακτική μας, επιστρέφουμε πάντα με το ενδοσκόπιο ώστε να ελέγξουμε τη σωστή θέση του εσωτερικού δακτυλίου (Εικόνα 10), κάτι το οποίο δεν κάνουμε στην τοποθέτηση της γαστροστομίας στο στόμαχο, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα και με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοσκόπησης Πεπτικού η χρήση της DPEJ μπορεί να



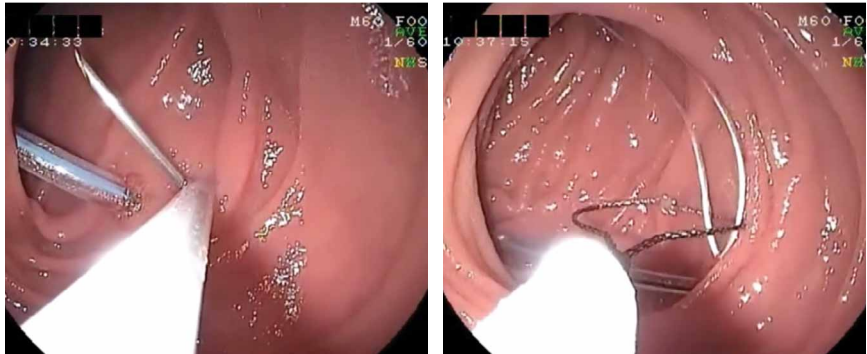
## How to do it

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ.  
ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;



**Εικόνα 8.** Σύλληψη της βελόνας «ανικνευτή» με τη χρήση ενός βρόχου διαθερμίας κατά το πρώτο στάδιο τοποθέτησης μιας DPEJ. Στόχος η καθήλωση της έλικας του λεπτού εντέρου ώστε να ακολουθήσει ευκολότερα η είσοδος του trocar.

**Εικόνα 9.** Είσοδος του trocar παράλληλα με την πορεία της βελόνας «ανικνευτή» κατά την τοποθέτηση μιας DPEJ (αριστερά). Στη δεξιά εικόνα η βελόνα έχει αφαιρεθεί και γίνεται προσπάθεια σύλληψης του νήματος με το βρόχο για να ακολουθήσουν τα κλασικά βήματα τοποθέτησης μιας “pull” γαστροστομίας.



**Εικόνα 10.** Ενδοσκοπικός επανέλεγχος στο τέλος τοποθέτησης της DPEJ. Ο εσωτερικός σταθεροποιητής θα πρέπει να έχει ελεύθερη πρόσβαση προς την εντερική έλικα.

γίνει 24 ώρες μετά την τοποθέτησή της, σε αντίθεση με τις 4 ώρες που απαιτούνται για την κλασική γαστροστομία. Συνολικά, η τοποθέτηση της DPEJ είναι τεχνικά πιο απαιτητική μέθοδος, με τα ποσοστά επιτυχίας στη βιβλιογραφία να ανέρχονται στο 70-80%. Χρήσιμη μπορεί να φανεί η μελέτη υπαρχουσών απεικονίσεων του ασθενούς (ιδανικά αξονική τομογραφία), ώστε να αξιολογηθεί η δυνατότητα επιλογής μιας επιπολής έλικας λεπτού εντέρου.

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων νηστιδικής σίτισης αξίζει να σημειωθεί, ότι σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με φυσιολογική ανατομία ανώτερου πεπτικού και ένδειξη νηστιδικής σίτισης, οι ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε διαδερμική ενδοσκοπική νηστιδοστομία παρουσίασαν μεγαλύτερη βατότητα του σωλήνα και λιγότερες επανεπεμβάσεις σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε PEG-J. Αναφορικά με την επιλογή ανάμεσα στην

# How to do it



## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ. ΠΟΙΕΣ ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΑΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ “PULL” ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ;

τοποθέτηση γαστροστομίας με νησιδική προέκταση ή ενδοσκοπικής διαδερμικής νησιδοστομίας ρόλο παίζουν διάφοροι παράγοντες, όπως η εμπειρία κάθε κέντρου, η ύπαρξη ή όχι γαστροστομίας, η ανάγκη σύγχρονης αναρρόφησης γαστρικού περιεχομένου (δεν είναι δυνατή με την διαδερμική ενδοσκοπική νησιδοστομία), αλλά και ο κίνδυνος μετακίνησης του νησιδικού σωλήνα στο στόμαχο.

### Συμπέρασμα

Η κλασική “pull” γαστροστομία αποτελεί την πρώτη και πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την τοποθέτηση γαστροστομίας. Ωστόσο, ο σύγχρονος γαστρεντερολόγος θα πρέπει να είναι επίσης εξοικειωμένος και τις εναλλακτικές τεχνικές τοποθέτησης γαστροστομίας (“Push” γαστροστομία), αλλά και τις μεθόδους πρόσβασης στη νήστιδα (PEG-J και DPEJ), ώστε να μπορεί να προχωρά στην εφαρμογή τους, εξατομικεύοντας την κάθε περίπτωση.

### Προτεινόμενη Βιβλιογραφία

1. Arvanitakis M, Gkolfakis P, Despott EJ, Ballarin A, Beyna T, Boeykens K, Elbe P, Gisbertz I, Hoyois A, Mosteanu O, Sanders DS, Schmidt PT, Schneider SM, van Hooft JE. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 1: Definitions and indications. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2021 Jan;53(1):81-92. doi: 10.1055/a-1303-7449. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33260229.
2. Gkolfakis P, Arvanitakis M, Despott EJ, Ballarin A, Beyna T, Boeykens K, Elbe P, Gisbertz I, Hoyois A, Mosteanu O, Sanders DS, Schmidt PT, Schneider SM, van Hooft JE. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2021 Feb;53(2):178-195. doi: 10.1055/a-1331-8080. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33348410.





# Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

## ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ιωάννης Α. Ανδρεάδης, Γαστρεντερολόγος, Λήμνος

Η χρόνια δυσκοιλιότητα (ΧΔ) αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης ασθενών στα γαστρεντερολογικά ιατρεία. Ο επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 15% περίπου.

Η αιτιολογία της μπορεί να είναι πρωτοπαθής (παρουσία ή όχι διαταραχών κατά την κένωση, φυσιολογικός ή καθυστερημένος χρόνος διέλευσης) ή δευτεροπαθής. Η δευτεροπαθής ΧΔ μπορεί να οφείλεται σε μηχανικά αίτια, σε μία σειρά μεταβολικών, ενδοκρινολογικών ή νευρολογικών νόσων ή στη φαρμακευτική αγωγή, που λαμβάνει ο ασθενής. Δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί σε ποιο βαθμό η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί τη μοναδική αιτία ανάπτυξης δυσκοιλιότητας ή, πιθανώς, επιβαρύνει ή συνυπάρχει με μία λειτουργική ή οργανική νόσο. Ο κατάλληλος κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος και η λήψη ενός αναλυτικού ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού θα βοηθήσουν στην τελική διάγνωση.

Η ΧΔ φαρμακευτικής αιτιολογίας εμφανίζεται ολοένα και συχνότερα, λόγω του φαινομένου της πολυφαρμακίας, της ευρείας κατανάλωσης παραφαρμακευτικών σκευασμάτων, αλλά και, ενδεχομένως, της υποεκτίμησης της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη συνταγογράφηση. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ποικίλει ανάλογα με τις ιδιότητες και τον τρόπο δράσης του κάθε σκευάσματος. Διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων σχετίζονται με την εμφάνιση δυσκοιλιότητας, όπως προκύπτει από επιδημιολογικές, κυρίως, μελέτες. Ακολουθούν οι κυριότερες από αυτές, μαζί με μερικά παραδείγματα ευρέως χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων:

### Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα / Αναλγητικά

- Ιβουπροφαίνη (Algfren, Nurofen).
- Δικλοφαινάκη (Voltaren).
- Ασπιρίνη (Aspirin, Salospir).

Ως πιθανός μηχανισμός φέρεται η αναστολή της έκκρισης προσταγλανδινών. Αυτός είναι, ενδεχομένως, και ο λόγος για τον οποίο και η χρήση παρακεταμόλης (Apotel, Depon, Panadol) σε συχνότητα > 7 ταμπλέτες/εβδομάδα, σχετίζεται, επίσης, με ΧΔ.

### Οπιοειδή

- Φαιντανύλη (Durogesic, Fentadur, Fentanyl).
- Μορφίνη.
- Κωδεΐνη.
- Λοπεραμίδη (Imodium), το κατεχολίνη αντιδιαρροϊκό σκεύασμα.

Η δυσκοιλιότητα λόγω οπιοειδών (Opioid-Induced Constipation, OIC) αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο, ιδίως στις Δυτικές κοινωνίες, καθώς η συνταγογράφησή τους για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ σημαντικό είναι και το ποσοστό αυτών που τα χρησιμοποιούν χωρίς ιατρική γνώματευση. Συνολικά, έως και το 40% των ασθενών που λαμβάνουν χρονίως οπιοειδή θα εμφανίσουν δυσκοιλιότητα.

Η δυσκοιλιότητα, παθοφυσιολογικά, οφείλεται στη δράση των οπιοειδών στους μ-εντερικούς υποδοχείς. Η ενεργοποίησή τους προκαλεί αύξηση των μ-περισταλτικών τονικών συσπάσεων του εντέρου και της απορρόφησης του νερού στον εντερικό αυλό. Επιπλέον, αυξάνεται ο ουδός αισθητικότητας στο ορθό (ο ελάχιστος αντιληπτός όγκος που προκαλεί έπειξη για αφόδευση), αλλά και ο τόνος του έσω σφιγκτήρα. Έτσι, ως αποτέλεσμα, οι κενώσεις γίνονται λιγότερο συχνές και αποτελεσματικές, με κόπρανα σκληρής σύστασης.

### Αντιεμετικά (ανταγωνιστές σεροτονίνης).

- Ονδασετρόνη (Zofron).

### Σπασμολυτικά

- Μεμπεβρίνη (Duspatalin).
- Λάδι μέντας.

### Αντιχολινεργικοί παράγοντες

- Librax (συνδυασμός του αντιχολινεργικού παράγοντα κλιδίνιο και της βενζοδιαζεπίνης χλωροδιαζεποξείδη).
- Buscopan.

Τα σπασμολυτικά και τα αντιχολινεργικά φάρμακα

# Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

## ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ



(συμπεριλαμβανομένων και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών) είναι τα βασικά «εργαλεία» των γαστρεντερολόγων στην αντιμετώπιση του Συνδρόμου Ευερεθίστου Εντέρου τύπου Διάρροιας (IBS-D).

Στους αντιχολινεργικούς παράγοντες περιλαμβάνονται διάφορες, επίσης, διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, όπως:

### **A) Αντιισταμινικά**

- Χλωροφαινιραμίνη (Comtrex Cold, Depon Cold & Flu).

### **B) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.**

- Αμιτριπτυλίνη (Stelminal).

### **Γ) Αντιψυχωτικά.**

- Χλωροπρομαζίνη (Solidon).

### **Αντιπαρκινσονικά (αγωνιστές ντοπαμίνης)**

- Πραμιπεξόλη (Mirapexin).

### **Αντιψυχωσικά**

- Κλοζαπίνη (Leronex).

Η μείωση της εντερικής κινητικότητας αποτελεί μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της κλοζαπίνης, επηρεάζοντας έως και το 80% των ασθενών. Επιπλέον, σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, αφού μπορεί να προκαλέσει ειλεό, εντερική ισχαιμία ή τοξικό megacolon.

- Αλοπεριδίνη (Aloperidin).
- Ρισπεριδόνη (Risperdal, Rispelen).

### **Αντιεπιληπτικά**

- Καρβαμαζεπίνη (Tegretol).
- Φαινοβαρβιτάλη (Gardenal).
- Φαινυτοΐνη (Epanutin).

### **Αντιυπερτασικά**

#### **A) Διουρητικά**

- Φουροσεμίδη (Hydroflux, Lasix).

Η δυσκοιλιότητα λόγω των διουρητικών της αγκύλης σχετίζεται κυρίως με ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

#### **B) Αναστολείς διαύλων ασβεστίου.**

- Βεραπαμίνη (Isospins).
- Νιφεδιπίνη (Adalat).

#### **Γ) Κεντρικώς δρώντα.**

- Κλονιδίνη (Catapresan).

#### **Δ) Αντιαρρυθμικά**

- Αμιωδαρόνη (Angoron).

#### **E) Βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές.**

- Ατενολόλη (Tenormin).

### **Αντινεοπλασματικοί παράγοντες**

- Αλκαλοειδή της vinca.
- Αλκυλιούντες παράγοντες.

### **Αντισυλλληπτικά**

#### **Φάρμακα για παθήσεις του θυρεοειδούς**

- Λεβοθυροξίνη (Medithyrox, Euthyrox, Thyro-hormone, T4).

Ενδεχομένως, η εμφάνιση ΧΔ στους ασθενείς που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού σε υποθεραπευόμενους ασθενείς.

#### **Φάρμακα για την οστεοπόρωση**

- Αλενδρονικό οξύ (Binosto, Fosalen, Fosamax, Fosavance)

#### **Δεσμευτικά των χολικών οξέων**

- Χολεστυραμίνη (Questran, Vasosan)
- Κολεσεβελάμη (Cholestagel)

#### **Σκευάσματα που περιέχουν ενώσεις κατιόντων**

##### **A) Αλουμίνιο.**

- Αντιόξινα (Maalox).
- Σουκραλφάτη (Peptonorm).

##### **B) Ασβέστιο.**

- Αντιόξινα.
- Συμπληρώματα.



# Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

## ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Γ) Βισμούθιο.

Δ) Σίδηρος.

- Θειικός σίδηρος (Fero-Folic, Pharmaton Geriatric, Tardyferon).

### Θεραπεία της ΧΔ φαρμακευτικής αιτιολογίας

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΧΔ φαρμακευτικής αιτιολογίας εξατομικεύεται και βασίζεται στην τροποποίηση της αγωγής.

Ο ενοχοποιητικός παράγοντας μπορεί:

- α) να διακοπεί, όταν αυτό είναι εφικτό,
- β) να μειωθεί η δοσολογία του, ή
- γ) να αλλαχτεί.

Συμπληρωματικά, χρησιμοποιούνται τα θεραπευτικά μέσα της ΧΔ λειτουργικής αιτιολογίας (φυτικές ίνες, ενυδάτωση, μαλακτικά των κοπράνων, ωσμωτικές δρώντα υπακτικά, καθαρικά διεγείροντα την εντερική κινητικότητα, κλπ).

Ιδιαίτερη είναι η αντιμετώπιση της ΟΙC, η οποία περιλαμβάνει φάρμακα που δρουν ως περιφερικοί ανταγωνιστές των  $\mu$ -υποδοχέων (Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Recetor Antagonists, PAMORAs). Οι PAMORAs, όπως πχ η Ναλοξεγκόλη (Moventig) συνδέονται εκλεκτικά με τους περιφερικούς  $\mu$ -υποδοχείς των οπιοειδών στο έντερο, αποκαθιστώντας τη λειτουργία του Εντερικού Νευρικού Συστήματος, χωρίς να επιδρούν στο αναλγητικό αποτέλεσμα, αφού δεν εισέρχονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

### Συμπερασματικά:

- Η ΧΔ φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι μία αρκετά συχνή αιτία δευτεροπαθούς δυσκοιλιότητας, ιδίως σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας. Σημαντικός είναι ο ρόλος της λήψης ενός αναλυτικού ιστορικού.
- Οι πιο συχνές κατηγορίες φαρμάκων που σχετίζονται με δυσκοιλιότητα είναι τα οπιοει-

δή, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιϊσταμινικά, τα σπασμολυτικά, τα διουρητικά και τα αντιόξινα περιέχοντα ενώσεις αλουμινίου.

- Η αντιμετώπισή της στηρίζεται στην τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, αφού σταθμίσουν παράγοντες όπως η αναγκαιότητα λήψης ή η δυνατότητα αλλαγής του συγκεκριμένου σκευάσματος και η πιθανή δοσοεξάρτηση.
- Η δυσκοιλιότητα λόγω οπιοειδών αντιμετωπίζεται με τους περιφερικούς ανταγωνιστές των  $\mu$ -υποδοχέων (PAMORAs).
- Η θεραπευτική προσέγγιση συμπληρώνεται με χρήση των κλασικών υπακτικών.

### Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232-1249.e3.
2. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*. 2019;156(1):218-226.
3. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Constipation and diarrhoea - common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. *BMC Clin Pharmacol*. 2011; 11:2.
4. Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(1):49-57.
5. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, et al. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):863.
6. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11th edition.
7. [www.galinos.gr](http://www.galinos.gr)

# Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ : ΕΝΑ ΠΟΛΥΤΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ

Ελένη Μανθοπούλου, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος,  
Γενικό Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Άγιος Σάββας»



### Εισαγωγή

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) εφαρμόστηκε αρχικά ως μια διαγνωστική μέθοδος τις αρχές της δεκαετίας του 1980 με στόχο τη διάγνωση διαφόρων καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του πεπτικού συστήματος. Πραγματοποιείται με ειδικά τροποποιημένα ενδοσκόπια, που διαθέτουν κεφαλή υπερήχων προσαρμοσμένη στο άκρο τους και προσφέρουν τη δυνατότητα της λεπτομερούς απεικόνισης τόσο του τοιχώματος του ανώτερου και κατώτερου τμήματος του πεπτικού σωλήνα όσο και των ανατομικών δομών που γειτνιάζουν σε αυτό (όπως το πάγκρεας, τα χοληφόρα, ο αριστερός λοβός του ήπατος κ.α.). Με την πάροδο των χρόνων, το EUS εξελίχθηκε αρκετά, ώστε να αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία αποσαφήνισης αμφιβόλων ευρημάτων άλλων απεικονιστικών μεθόδων (διακοιλιακό υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία). Η συμβολή του, ωστόσο, δεν σταματά μόνο στην αποσαφήνιση ευρημάτων. Το EUS είναι ικανό να εντοπίζει έως και μερικών χιλιοστών βλάβες τις οποίες δε μπορούν να εντοπίσουν οι κλασικές απεικονιστικές εξετάσεις. Προσφέρει επίσης τη δυνατότητα λήψης υλικού από τους ιστούς δια μέσου λεπτής βελόνας υπό άμεση υπερηχογραφική καθοδήγηση για κυτταρολογική ή παθολογοανατομική εξέταση. Η εξέλιξη αυτή οδήγησε το EUS να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της διαγνωστικής κλινικής πράξης, καθώς είναι αρωγός για τη σταδιοποίηση νεοπλασμάτων κοίλων οργάνων (οισοφάγου, στομάχου, ορθού-πρωκτού κτλ), τη μελέτη υποβλεννογόνιων όγκων του πεπτικού σωλήνα, τη μελέτη παθήσεων παγκρέατος - εξωηπατικών χοληφόρων (συμπαγείς / κυστικοί όγκοι παγκρέατος, χρόνια παγκρεατίτιδα, νεοπλασμάτα χοληφόρων, λιθίαση), την εκτίμηση βλαβών του μεσοθωρακίου (λεμφαδενοπάθεια, σταδιοποίηση Ca πνεύμονος), τη διερεύνηση εξωαυλικών παθήσεων (μεταστατικές βλάβες ήπατος / AP επινεφριδίου, ασκίτης, κοιλιακή λεμφαδενοπάθεια), αλλά και τη διερεύνηση καλοήθων παθήσεων του πρωκτού και της περιπρωκτικής χώρας.

### Θεραπευτικές εφαρμογές EUS

Η μέθοδος εμφανίζει μια συνεχώς αυξανόμενη ραγδαία «δυναμική», επεκτεινόμενη πέρα από τα πλαίσια διάγνωσης. Ως εκ τούτου, καθίσταται ικανή για παροχή θεραπείας. Στη βιβλιογραφία αναγράφεται πληθώρα θεραπευτικών εφαρμογών του EUS, οι οποίες συγκαταλέγουν το EUS στην ελάχιστη επεμβατική ιατρική. Με τις εφαρμογές αυτές η φαρέτρα του ενδοσκόπου αποκτά σημαντικά εργαλεία, ιδίως για την παροχή παρηγορικής θεραπείας στους ασθενείς.

#### ■ ΝΕΥΡΟΥΛΥΣΗ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ

Η παλαιότερη και πλέον μελετημένη θεραπευτική εφαρμογή του EUS είναι η νευρόλυση του κοιλιακού πλέγματος. Εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος και άλγος ανθεκτικό σε οπιούχα αναλγητικά και πραγματοποιείται με έγχυση διαλύματος βουπιβακαΐνης και αλκοόλης στο κοιλιακό πλέγμα μέσω διαγαστρικής προσπέλασης. Το 70-90% των ασθενών αναφέρουν ανακούφιση του πόνου τους πρώτους 3-6 μήνες. Οι συνηθέστερες επιπλοκές της είναι η ορθοστατική υπόταση και η διάρροια, οι οποίες μάλιστα θεωρούνται ενδείξεις εύστοχης έγχυσης του διαλύματος στους γαγγλιονικούς νευρώνες, ενώ σπάνια έχουν αναφερθεί ο σχηματισμός αποστήματος στο σημείο της έγχυσης, η παροδική παραπάρηση και το ψευδοανεύρυσμα αορτής.

#### ■ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

Μία άλλη εξίσου σημαντική και συχνή θεραπευτική εφαρμογή του EUS είναι η παροχέτευση ψευδοκύστεων και νεκρωτικών συλλογών παγκρέατος καθώς και μεσοθωρακικών ή ενδοκοιλιακών αποστημάτων και συλλογών. Το 1992, πρωτοαναφέρθηκε η καθοδηγούμενη από EUS παροχέτευση ψευδοκύστεως παγκρέατος, η οποία συγκρινόμενη με τη χειρουργική παροχέτευση, προσφέρει μειωμένη διάρκεια νοσηλείας, χαμηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα ενώ έχει παρόμοια ποσοστά κλινικής επιτυχίας αλλά και επιπλοκών (0-30%), συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης, της εμβολής αέρα,





# Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ : ΕΝΑ ΠΟΛΥΤΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ

της αιμορραγίας, της συστηματικής λοίμωξης και της μετανάστευσης της ενδοπροθέσεως. Αυτό το εύρος του ποσοστού επιπλοκών αντικατοπτρίζει την ετερογένεια των τεχνικών παροχέτευσης, την εμπειρία του ενδοσκοπού, τον τύπο, το μέγεθος και τη θέση της συλλογής. Η δημιουργία των LAMS (Lumen-Apposing Metal Stents) οδήγησε στη μείωση του ποσοστού των επιπλοκών, που σχετίζονταν με τα πλαστικά stents –pigtailed, όπως είναι η μετανάστευση αυτών και η υποτροπή. Παρόλα αυτά, το ποσοστό επιπλοκών από τη χρήση LAMS ανέρχεται στο 15% με αυτές να είναι κατά κύριο λόγο το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία, ο πυρετός και η μετανάστευση τους.

### ■ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Αποτέλεσμα της διαδεδομένης χρήσης του EUS στην παροχέτευση των ψευδοκύστεων παγκρέατος ήταν η επέκταση της καθοδηγούμενης εφαρμογής υπό EUS παροχέτευσης και σε άλλες περιπτώσεις, όπως η οξεία χολοκυστίτιδα σε ασθενείς με συννοσηρότητες που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και δεν παρουσιάζουν κλινική βελτίωση με την αντιβιοτική αγωγή. Άλλη περίπτωση είναι η δια-γαστρική ή δια-δωδεκαδακτυλική παροχέτευση χοληφόρων, σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο επί αποτυχίας της ERCP, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για ακτινολογική παρέμβαση. Όσον αφορά την παροχέτευση χοληφόρων πραγματοποιείται μια χοληδοχο-δωδεκαδακτυλοστομία σε εξωηπατικές στενώσεις, ενώ στις ενδοηπατικές δημιουργείται μια ηπατο-γαστροστομία. Για ασθενείς που η ορατότητα του φύματος δεν είναι δυνατή (π.χ. λόγω ύπαρξης εκκολπώματος ή αν το φύμα είναι διηθημένο από νεόπλασμα) έχει περιγραφεί η τεχνική rendez-vous με ERCP. Η εν λόγω τεχνική γίνεται υπό καθοδήγηση με EUS προώθηση ενός οδηγού σύρματος (διαγαστρικά-διηπατικά ή δια του βολβού) εντός του χοληδόχου πόρου με φορά “antegrade” (κατεύθυνση προς το φύμα Vater) και έξοδο του σύρματος από το φύμα. Εν συνεχεία, γίνεται ανταλλαγή του ηχοενδοσκοπίου με κοινό 12δακτυλοσκόπιο, “retrograde” καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου

και ολοκλήρωση της ERCP. Η αναφερόμενη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της καθοδηγούμενης από το EUS παροχέτευσης των χοληφόρων αγγίζει το 90%, με ένα αναφερόμενο ποσοστό επιπλοκών 23%, όπως η αιμορραγία, το πνευμο-περιτόναιο, η χολόρροια/χολοπεριτόναιο, η περιτονίτιδα και η χολαγγειίτιδα.

### ■ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ LAMS

Η χρήση των LAMS και η ασφάλεια που αυτά προσφέρουν φαίνεται τα τελευταία χρόνια να έχει επεκτείνει τη χρήση του EUS και σε άλλα σημαντικά πεδία. Ενδεικτικά κάποια από αυτά είναι η δημιουργία γαστρο-νηστιδοστομίας για τη διευκόλυνση της σίτισης των ασθενών με στενώσεις ανωτέρου πεπτικού, η αντιμετώπιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, όπως το σύνδρομο προσιούσας έλικας, αλλά και η αντιμετώπιση ολικών μετεγχειρητικών καλοήθων εντερικών στενώσεων. Το σύνδρομο προσιούσας είναι μια σπάνια επιπλοκή μετά από γαστρεκτομή. Η πλήρης απόφραξη της προσιούσας έλικας μπορεί να οδηγήσει σε χολαγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, διάτρηση και νέκρωση, επιπλοκές που την καθιστούν επείγουσα χειρουργική κατάσταση. Προς αποφυγή της επανεπέμβασης, η οποία παρουσιάζει πολλαπλές επιπλοκές, έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά περιστατικά τοποθέτησης LAMS διαγαστρικά μέσω EUS για την παροχέτευση της προσιούσας έλικας. Αντίστοιχα, στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιστατικά αποκατάστασης της βατότητας του εντερικού αυλού σε πλήρη ορθική στένωση, χωρίς τη χρήση φθοροσκόπησης, καθοδηγούμενη αποκλειστικά από τη χρήση ενδοσκοπικού υπερήχου με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδοπροθέσεως. Το EUS προσφέρει ασφαλές ακουστικό παράθυρο για τη διάνοιξη της στενώσεως προς αποφυγή της διατρήσεως στην περιοχή, καθώς μέσω της υπερηχογραφικής εικόνας διασφαλίζεται η πορεία της τοποθέτησης της ενδοπροθέσεως και της λύσης της στενώσεως.

### ■ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Σημαντική είναι επίσης, η συμβολή του ενδοσκοπικού υπερήχου και στο πεδίο της ογκολογίας κατά τη θεραπεία

# Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ :  
ΕΝΑ ΠΟΛΥΤΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ



νεοπλασιών του καρκίνος του παγκρέατος. Τα τελευταία χρόνια, ο καρκίνος του παγκρέατος παρουσιάζει μια ανοδική τάση της επίπτωσης του, καθιστώντας αναγκαία τη μελέτη της βιολογίας του και της θεραπείας του. Η καθοδηγούμενη υπό EUS ενδοσκοπική έγχυση αντινεοπλασματικών παραγόντων είναι μια από τις μεθόδους που έχει δοκιμαστεί σε επίπεδο πρωτοκόλλων για τον ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος με στόχο την επίτευξη υψηλών ενδο-ογκικών και χαμηλών συστηματικών συγκεντρώσεων των εγχόμενων ουσιών, που αποσκοπούν στην καλύτερη ανοχή της θεραπείας από τους ασθενείς και στην αύξηση της επιβίωσης τους. Σε κυστικούς όγκους παγκρέατος αλλά και σε στρωματικούς όγκους, σε ηπατικές μεταστάσεις και NETs, η έγχυση αιθανόλης οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο λόγω της λύσης των μεμβρανών, της αγγειακής απόφραξης και της πρωτεϊνικής αποδόμησης και αποτελεί ασφαλέστερη επιλογή έναντι της διαδερμικής χορήγησης αυτής. Άλλες ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι ουσίες με ανοσο-τροποποιητική δράση, όπως οι καλλιέργειες λεμφοκυττάρων (Cytoimplant) και γενετικά τροποποιημένοι αδενοϊοί που φέρουν γονίδια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNFerade), αλλά και ουσίες με αμιγώς χημικοθεραπευτική δράση όπως η πακλιταξέλ (Taxol), η οποία έχει δοκιμαστεί σε κυστικά νεοπλασμάτα παγκρέατος και σε ανεγχείρητο καρκίνο οισοφάγου.

Στο πλαίσιο της ογκολογίας και της ακτινοθεραπείας σε επίπεδο πρωτοκόλλων, έχουν περιγραφεί και άλλες μέθοδοι για τον καρκίνο παγκρέατος, όπως η βραχυθεραπεία με την εμφύτευση ραδιενεργών seeds (Iodine 125, palladium 103, iridium 192) εντός του όγκου και η στοχευμένη με EUS χρήση ραδιοσυχνοτήτων (RFA) που οδηγεί σε πηκτική νέκρωση του όγκου και των λεμφαδενικών μεταστάσεων αυτού αλλά και η φωτοδυναμική θεραπεία. Στην τελευταία τεχνική, ένα φωτοευαίσθητο φάρμακο εγχέεται και ενεργοποιείται από φως με κατάλληλο μήκος κύματος με αποτέλεσμα να προκαλείται φλεγμονώδης δραστηριότητα και να δημιουργούνται αγγειακές αλλοιώσεις. Τέλος, η τοποθέτηση ειδικών markers (fiducials) μέσω EUS φαίνεται να αποτελεί μια

ασφαλή εναλλακτική της τοποθέτησης αυτών έναντι της χειρουργικής και της απεικονιστικής για την μετέπειτα στοχευμένη ακτινοθεραπεία με χρήση cyber knife σε όγκους, όχι μόνο παγκρέατος αλλά και σε νεοπλασμάτα του οισοφάγου.

## ■ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Σημαντική φαίνεται να είναι η χρήση του EUS εκτός από την ογκολογία και στην επείγουσα ιατρική και συγκεκριμένα στη διαχείριση αιμορραγιών ανωτέρου πεπτικού. Η αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού είναι μια συχνή επείγουσα κατάσταση όπου η θνησιμότητά της αγγίζει το 10%. Η θεραπευτική ενδοσκοπία είναι η κύρια μέθοδος θεραπείας, μερικές φορές όμως είναι δύσκολη η επίτευξη της αιμόστασης, ειδικά σε γαστρικές κίρσες αιμορραγίες. Σε αυτήν την περίπτωση συστήνεται η διασφαγιτιδική διηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (TIPS), η οποία όμως αντενδείκνυται σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Το EUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση για την επίτευξη αιμόστασης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Συγκεκριμένα, γίνεται εμβολισμός των γαστρικών κίρσων με έγχυση κυανοακρυλικής κόλλας και σπειρών (coils) με καθοδήγηση της βελόνης έγχυσης εντός του κίρσου σε πραγματικό χρόνο, επιτυγχάνοντας πλήρη θρόμβωση των γαστρικών κίρσων σε 93% των ασθενών, με μικρό ποσοστό επιπλοκών (7%), όπως η υποτροπή της αιμορραγίας και το κοιλιακό άλγος.

## Συμπέρασμα

Εν κατακλείδι, υπάρχουν πολύ σημαντικά τεκμήρια, ότι πέρα από τις διαγνωστικές ιδιότητες, οι θεραπευτικές εφαρμογές του EUS μπορούν να αποτελέσουν ένα εξίσου σημαντικό ιατρικό εργαλείο στο άμεσο μέλλον. Η θεραπευτική εφαρμογή του πρέπει να γίνεται μόνο από εξειδικευμένους ενδοσκόπους με άριστη γνώση του διαγνωστικού EUS και ειδική εκπαίδευση σε τριτοβάθμια κέντρα. Η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται ύστερα από τη διεξαγωγή διεπιστημονικής συνάντησης για τον αποκλεισμό των υπόλοιπων μεθόδων και με σωστή



# Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ : ΕΝΑ ΠΟΛΥΤΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ

ενημέρωση του ασθενούς, εξαιτίας των πολλαπλών επιπλοκών. Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφέρουμε ότι οι προαναφερθείσες επιπλοκές θα πρέπει να αποτελέσουν τη βάση για περαιτέρω έρευνα, με στόχο την ελαχιστοποίηση αυτών και την εξέλιξη της συγκεκριμένης τεχνικής.

### Προτεινόμενη Βιβλιογραφία

1. Bruno MJ. Interventional endoscopic ultrasonography: Where are we headed? *Dig Endosc*. 2017 May;29(4):503-511
2. Venkatachalapathy S, Nayar MK. Therapeutic endoscopic ultrasound. *Frontline Gastroenterol*. 2017 Apr;8(2):119-123.
3. Braden B, Gupta V, Dietrich CF. Therapeutic EUS: New tools, new devices, new applications. *Endosc Ultrasound*. 2019 Nov-Dec;8(6):370-381.
4. Kypraios D, Manthopoulou E, Dimitroulopoulos D, Plastered A, Ioannou A, Katsinelos D, Tsamakidis K. A Modified "Rendezvous" Technique for EUS-guided Recanalization of a Rectal Anastomotic Stricture without Fluoroscopy and Stenting. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021 Sep 21;30(3):404-406.
5. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009 Nov;54(11):2330-7.
6. Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy*. 2009 Oct;41(10):842-8.
7. Shah RJ, Shah JN, Waxman I, Kowalski TE, Sanchez-Yague A, Nieto J, Brauer BC, Gaidhane M, Kahaleh M. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):747-52.
8. Walter D, Teoh AY, Itoi T, Pérez-Miranda M, Larghi A, Sanchez-Yague A, Siersema PD, Vleggaar FP. EUS-guided gall bladder drainage with a lumen-apposing metal stent: a prospective long-term evaluation. *Gut*. 2016 Jan;65(1):6-8.
9. Jin Z, Du Y, Li Z, Jiang Y, Chen J, Liu Y. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2008 Apr;40(4):314-20.
10. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, Reddy N, Oh DW, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2016 Feb;83(2):440-3.
11. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016 Jun;83(6):1164-72.
12. Choi JH, Seo DW, Park DH, Lee SK, Kim MH. Fiducial placement for stereotactic body radiation therapy under only endoscopic ultrasonography guidance in pancreatic and hepatic malignancy: practical feasibility and safety. *Gut Liver*. 2014 Jan;8(1):88-93. doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.88. Epub 2013 Aug 14. PMID: 24516706; PMCID: PMC3916693.
13. Doi S, Yasuda I, Kawakami H, Hayashi T, Hisai H, Irisawa A, Mukai T, Katanuma A, Kubota K, Ohnishi T, Ryozaawa S, Hara K, Itoi T, Hanada K, Yamao K. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy*. 2013;45(5):362-9.

# Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΧΜΘ, ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ουρανία Κατωπόδη, Παθολόγος-Ογκολόγος, Αθήνα



## Εισαγωγή

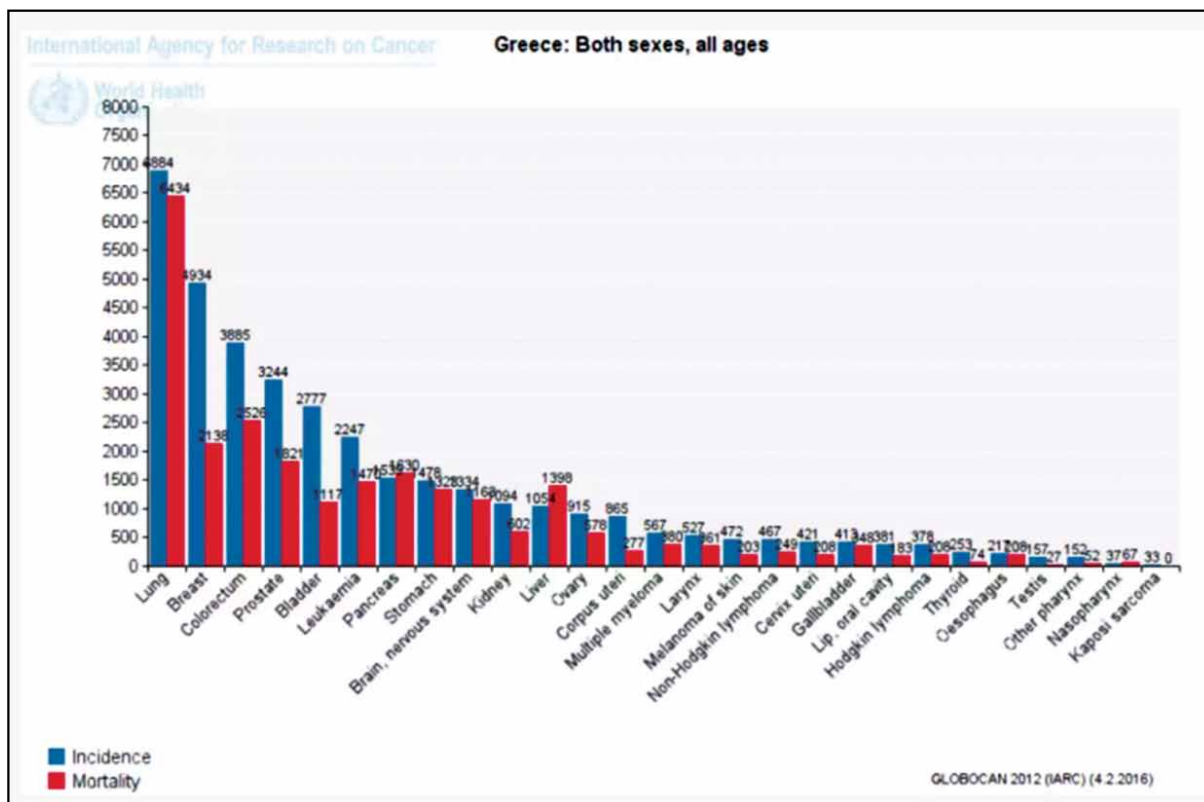
Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί παγκοσμίως την 3η αιτία θανάτου σχετιζόμενου με καρκίνο. Στην Ελλάδα, παρότι η καταγραφή των περιστατικών δεν είναι επαρκής, τα στατιστικά στοιχεία που ανακοινώθηκαν το 2016 και έχουν συμπεριληφθεί σε γράφημα (εικόνα 1) δείχνουν ότι ο καρκίνος του στομάχου δεν είναι τόσο σπάνιος όσο νομίζουμε και σχεδόν όλοι οι ασθενείς που θα διαγνωστούν, τελικά θα καταλήξουν από την νόσο αυτή.

Ο κύριος ιστολογικός τύπος είναι το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου σε ποσοστό 95%. Το στάδιο της νόσου βρίσκεται με βάση το TNM staging system και εξαρτάται από την διήθηση του γαστρικού τοιχώματος (T staging), τους θετικούς περιοχικούς ή απομακρυσμένους λεμφαδένες (N staging) και τις απομακρυσμένες ή όχι μεταστατικές εστίες (M staging). Τα κύρια σημεία

που ο καρκίνος του στομάχου δίνει μεταστάσεις είναι το ήπαρ, οι πνεύμονες και το περιτόναιο.

Είναι γεγονός ότι σε όσο πιο πρώιμο στάδιο μπει η διάγνωση τόσο καλύτερη επιβίωση έχει ο ασθενής. Οι συνολικές επιβιώσεις μεταβάλλονται ανάλογα με το στάδιο της νόσου από 71% σε στάδιο νόσου IA, σε 46% σε στάδιο IIA, σε 14% σε στάδιο IIIB και 4% στον μεταστατικό καρκίνο.

Η σταδιοποίηση της νόσου ξεκινά (εικόνα 2) σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, με το ιστορικό και την κλινική εξέταση και εν συνεχεία με την αξονική τομογραφία (CT) θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με IV και per os σκιαγραφικό. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία η ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), όσον αφορά το TNM staging είναι παρόμοια με της αξονικής. Η μαγνητική τομογραφία όμως είναι πιο ακριβής, όσον αφορά της ηπατικές



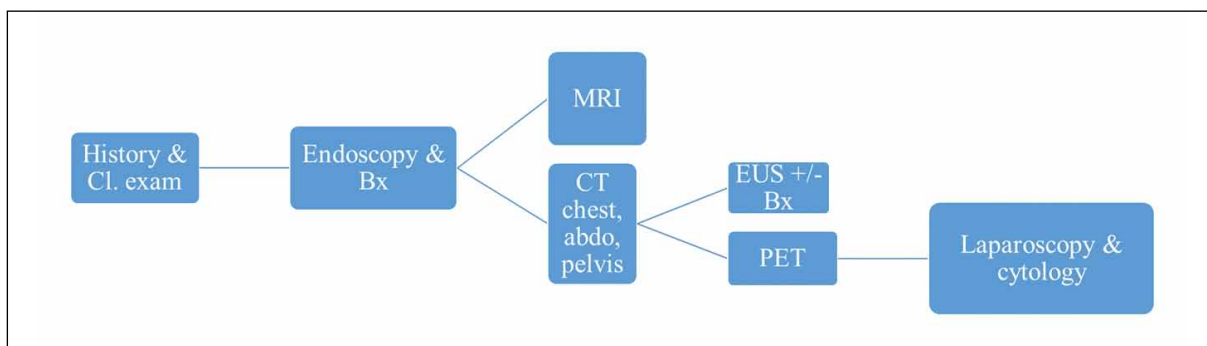
Εικόνα 1. Επίπτωση και θνητότητα καρκίνου στον Ελληνικό πληθυσμό.





# Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΧΜΘ, ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



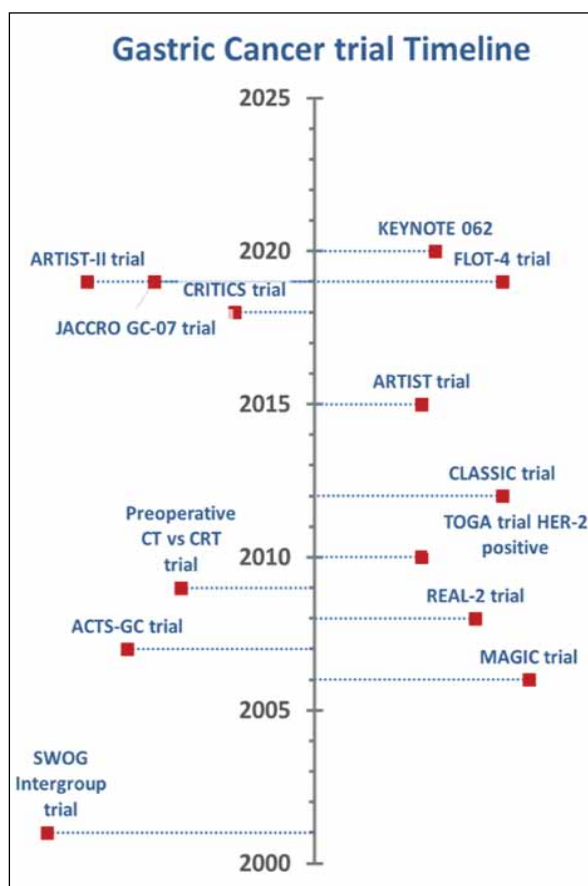
**Εικόνα 2.** Σταδιοποίηση - Διεπιστημονική προσέγγιση Ογκολογικού Ασθενούς.

μεταστάσεις. Επίσης τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί στην σταδιοποίηση το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) που έχει δείξει καλύτερα ποσοστά στο T staging (75%) σε σχέση με την αξονική (44 - 46%) και λίγο βελτιωμένα ποσοστά στο N staging, δίνοντας 83% ολική ευαισθησία της μεθόδου, στα χέρια έμπειρου γαστρεντερολόγου. Ένας από τους περιορισμούς της μεθόδου είναι το εύρος της σάρωσης (scanning range), που δημιουργεί δυσκολία στην ακρίβεια του σταδίου T σε προχωρημένο στάδιο νόσου όπου υπάρχει διήθηση του ορογόνου ή και των γειτονικών οργάνων. Ως απεικονιστική μέθοδος, επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το PET-CT που μπορεί να καθορίσει την θετικότητα μεγάλων λεμφαδένων. Παρόλα αυτά, η μέθοδος έχει ευαισθησία μόνο 50% στον εντοπισμό περιτοναϊκής νόσου. Τέλος, σε περιστατικά με στάδιο νόσου >T1b δηλαδή τοπικο-περιοχική (locoregional) νόσο, συστήνεται η διερευνητική λαπαροσκόπηση και κυτταρολογική για τον αποκλεισμό περιτοναϊκών εμφυτεύσεων.

Τα τελευταία χρόνια η 3ετής και 5ετής επιβίωση ασθενών με τοπικο-περιοχική νόσο (locoregional) έχουν βελτιωθεί αρκετά με την βελτίωση του τύπου χειρουργείου αλλά και με την προσθήκη προ-εγχειρητικής και μετεγχειρητικής θεραπείας (εικόνα 3).

## Χημειοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου

Η προτεινόμενη χειρουργική προσέγγιση σήμερα ιδιαίτερα σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση και  $\geq T2N+$  νόσο (τοπικο-περιοχική) περιλαμβάνει χειρουργική εκτομή



**Εικόνα 3.** Κλινικές μελέτες που άλλαξαν τον τρόπο αντιμετώπισης ασθενών με τοπικο-περιοχικό γαστρικό καρκίνο.

πρωτοπαθούς με όρια >5cm, D2 (εκτεταμένο) λεμφαδενικό καθαρισμό χωρίς παγκρεατεκτομή και με σπληνεκτομή μόνο όταν ο σπλήνας εμπλέκεται στη νόσο (εικόνα 4).

# Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΧΜΘ, ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



Τα τελευταία χρόνια στους ασθενείς με τοπικο-περιοχική νόσο, οι διεθνείς οδηγίες συστήνουν περι-εγχειρητική χημειοθεραπεία (ΧΜΘ). Ο σχεδιασμός αυτός περιλαμβάνει ΧΜΘ προ και μετά το χειρουργείο. Η προσέγγιση αυτή έχει δείξει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και μάλιστα με το προτεινόμενο από την διεθνή βιβλιογραφία, σχήμα FLOT (5FU – Oxaliplatin – Docetaxel) η μέση συνολική επιβίωση φτάνει τους 50 μήνες, έναντι 36 μήνες με το χημειοθεραπευτικό σχήμα ECF ή ECX (Epirubicin, Cisplatin, 5FU ή Capecitabine) που ίσχυε μέχρι πρότινος. Η προσθήκη ΧΜΘ προ του χειρουργείου έχει αποδειχτεί ότι δεν αυξάνει την περι-εγχειρητική θνησιμότητα ή τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, αντίθετα βελτιώνει το ποσοστό των παθολογοανατομικώς πλήρως ανταποκρίσεων (pCR), R0 εκτομών και μειώνει τα ποσοστά μικρο-μεταστατικής νόσου. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιγράφηκαν (FLOT και ECX) είναι γενικώς καλά ανεκτά τόσο πριν όσο και μετά το χειρουργείο, με το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών να καταφέρνει να ολοκληρώσει τόσο την προ όσο και την μετεγχειρητική ΧΜΘ.

## Στοχευμένη θεραπεία στον γαστρικό καρκίνο

Η διεθνής ιατρική κοινότητα προσπαθεί να βελτιώσει ακόμα περισσότερο τα αποτελέσματα που ήδη έχουμε

πετύχει μέσω της κατηγοριοποίησης των ασθενών. Τα τελευταία 2 χρόνια ο στόχος είναι η ανάδειξη ομάδων ασθενών με ιδιαίτερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά όπου με πιο εξειδικευμένη θεραπεία θα μπορούν να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή. Σε αυτά τα πλαίσια διερευνάται η προσθήκη στοχευμένης θεραπείας ή και ανοσοθεραπείας στην ΧΜΘ.

Έτσι για παράδειγμα, στον Her2 θετικό γαστρικό καρκίνο υπάρχουν κλινικές τυχαίοποιημένες μελέτες που τρέχουν και διερευνούν τη βελτίωση ή μη της συνολικής επιβίωσης που θα έχει ο συνδυασμός αντι-Her2 θεραπειών (μονοκλωνικά αντισώματα έναντι Her2 : Trastuzumab, Pertuzumab) και ΧΜΘ. Η PERTRARCA μελέτη ήδη ανακοίνωσε τα αποτελέσματα του φάσης 2 σκέλους, που δείχνουν ότι οι Her2 θετικοί ασθενείς που έλαβαν μόνο ΧΜΘ (σχήμα περι-εγχειρητική FLOT) είχαν μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου (disease-free survival) 26 μήνες, ενώ αυτό το διάστημα δεν έχει ολοκληρωθεί για τους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό (FLOT + Trastuzumab + Pertuzumab) (μέσος χρόνος παρακολούθησης 22 μήνες). Επίσης, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν περι-εγχειρητική FLOT+anti-Her2, είχε βελτιωμένα ποσοστά παθολογο-ανατομικής πλήρους ανταπόκρισης (pCR: 35% versus 12%).

### Χειρουργείο

- Εξαίρεση πρωτοπαθούς με υγιή όρια >5cm
- D2 λεμφαδενικός καθαρισμός
  - ✓ περιγαστρικοί λεμφαδένες
  - ✓ κατά μήκος της κοιλιακής αρτηρίας
  - ✓ αριστερής γαστρικής
  - ✓ κοινής ηπατικής
  - ✓ σπληνικής αρτηρίας

Gastric Adenocarcinoma  
Extent of Lymphadenectomy

D1 – limited or perigastric lymphadenectomy  
D2 – extended lymphadenectomy

**Εικόνα 4.** Προτεινόμενο Χειρουργείο (R0/D2) σε ασθενείς με τοπικο-περιοχικό γαστρικό καρκίνο, που βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση.



# Φιλοξενούμενη ειδικότητα

## ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΧΜΘ, ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

### Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου

Η θέση της ανοσοθεραπείας ως μέρος της περι-εγχειρητικής θεραπείας, επίσης διερευνάται και ελπίζουμε να έχουμε μια ξεκάθαρη απάντηση τα επόμενα χρόνια. Μικρές μελέτες που έχουν γίνει για την μεταστατική νόσο έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Παραμένει όμως το ερώτημα για το ποιον ανοσο-ϊστοχημικό δείκτη θα χρησιμοποιήσουμε για να βρούμε την ομάδα των ασθενών που θα έχει όφελος από την ανοσοθεραπεία. Μέχρι τώρα ο δείκτης PDL-1 (programmed death-ligand-1), του οποίου η θετικότητα έχει δείξει ότι σχετίζεται με ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία γενικότερα, δεν φαίνεται να διατηρεί την σχέση αυτή στον γαστρικό καρκίνο. Έτσι η παρατήρηση ότι ασθενείς με μεταστατική MSI high (microsatellite instability) νόσο, γενικώς ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία (pembrolizumab) με 1 έτος συνολική επιβίωση (1-year OS) που φτάνει το 77% (versus 47% στους ασθενείς που πήραν μόνο ΧΜΘ), εξετάζεται και στην τοπικο-περιοχική νόσο. Το ποσοστό των ασθενών με γαστρικό MSI high καρκίνο ανέρχεται στο 22% και συνήθως έχει καλύτερη πρόγνωση από τον MSI –stable ή MSI-low καρκίνο.

### Συμπεράσματα

Ανακεφαλαιώνοντας, σήμερα έχουμε πολύ περισσότερα, σε σχέση με παλαιότερα, να προσφέρουμε στους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, ιδιαίτερα σε εκείνους που διαγιγνώσκονται με τοπικο-περιοχική νόσο και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Λόγω πολυπλοκότητας των περιστατικών, οφείλουμε να συζητούμε τα περιστατικά σε Ογκολογικό συμβούλιο με την συμμετοχή όλων των σχετιζόμενων ειδικοτήτων Γαστρεντερολόγου, Ακτινολόγου, Χειρουργού και Ογκολόγου προ-εγχειρητικά, ώστε να καλύπτονται όλα τα πιθανά ενδεχόμενα, και να εξατομικεύεται και να καθορίζεται ο πιο σωστός θεραπευτικός αλγόριθμος για τον κάθε ασθενή. Οι Ευρωπαϊκές Ογκολογικές οδηγίες (ESMO) συστήνουν για την

συγκεκριμένη ομάδα σθενών, μετά από ολοκληρωμένη σταδιοποίηση, όπως περιεγράφηκε, περι-εγχειρητική ΧΜΘ και R0/D2 χειρουργείο για εκείνους τους ασθενείς που βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση.

Τα μελλοντικά επιστημονικά δεδομένα που αναμένονται τα επόμενα χρόνια, ελπίζουμε ότι θα βελτιώσουν περαιτέρω τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών αυτών με την συμμετοχή της στοχευμένης θεραπείας ή και της ανοσοθεραπείας.

### Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Bray F. Et al, Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA cancer J Clin (2018);68(6):394-324.
2. Kim J. et al, Clinical efficacy of endoscopic ultrasonography for decision of treatment strategy of gastric cancer. Surg Endosc 2018; 32:3789-3797.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5. 2021, Gastric Cancer.
4. Smyth EC et al, Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol (2016);27(Suppl 5): 38-49.
5. eUpdate Gastric Cancer Treatment Recommendation - November 2019. European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines Committee.
6. Hofheinz RD et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. Journal of Clin Oncol (2020);38, no.15\_suppl:4502-4502.
7. Shitara K et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer. JAMA Oncol (2020);6(10):1571-1580.

# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ



Αριστείδης Γ. Διαμαντής<sup>1</sup>

Ο γιατρός Στέφανος Καρτούλης γεννήθηκε στη Χίο, το 1852, και σπούδασε στα πανεπιστήμια των Αθηνών, της Ζυρίχης, του Μονάχου και του Βερολίνου, όπου ειδικεύτηκε στη Χειρουργική και τη Μικροβιολογία και έλαβε το διδακτορικό του, το 1875. Ο Καρτούλης αποτελεί χαρακτηριστική περίπτωση πολλών Ελλήνων ιατρών εκείνης της εποχής, οι οποίοι παρά τη δυσχέρεια των μετακινήσεων, ήταν κοσμοπολίτες και οι γνώσεις τους δεν περιορίζονταν σε μια μόνον ειδικότητα. Το 1880, εγκαταστάθηκε



**Εικόνα 1.** Στέφανος Καρτούλης (1852-1920).

στην Αλεξάνδρεια της Αιγύπτου και διορίστηκε ως παθολόγος στο νοσοκομείο «Άγιος Σωφρόνιος», το οποίο ονομάστηκε έτσι προς τιμήν του μεγάλου ευεργέτη της Ελληνικής Κοινότητας, Πατριάρχη Αλεξανδρείας Σωφρόνιου Δ' (1798-1899).

Πarenθετικά σημειώνω λίγα λόγια για το νοσοκομείο, προκειμένου ο σύγχρονος αναγνώστης να αντλήσει πληροφορίες για το «διαμάντι» της ελληνικής αλεξανδρινής ομογένειας και να αντιληφθεί την επιστημονική αξία και προσφορά του, που το καταξίωσε μέσα στον χρόνο. Το νοσοκομείο «Άγιος Σωφρόνιος» υπήρξε η συνέχεια του «Νοσοκομείου των Γραικών», στο οποίο νοσηλεύονταν ανίατες περιπτώσεις και λειτουργούσε *Τμήμα Λοιμωδών Νόσων*. Το «Νοσοκομείο των Γραικών», που λειτούργησε από το 1830 έως το 1882, αντικατέστησε το «Πατριαρχικό Νοσοκομείο», το οποίο προήλθε από τη συνένωση των παλαιών «οσπηταλίων του Αγίου Σάββα», δίπλα στη Μονή του Αγίου Σάββα, που λειτούργησε και ως Υγειονομείο κατά τη διάρκεια του 18ου και 19ου αιώνα. Τα νοσοκομεία αυτά συγκρότησαν το «Ιστορικό Ελληνικό Νοσοκομείο Αλεξανδρείας» και αποτέλεσαν τη «Νέαν Αλεξανδρινήν Σχολήν», όπως χαρακτηριστικά ειπώθηκε από τον

διακεκριμένο Γάλλο φυματιολόγο Έντουάρντ Ριστ (Édouard Rist, 1871-1955), ο οποίος υπηρέτησε ως γενικός ιατρικός επιθεωρητής των υπηρεσιών Ναυτιλιακής Υγείας και Καραντίνας στην Αίγυπτο από το 1899 έως το 1900.

Στο νοσοκομείο «Άγιος Σωφρόνιος» ξεκίνησε τη λαμπρή του σταδιοδρομία ο διακεκριμένος Κερκυραίος χειρουργός Γεώργιος Ζαγκαρόλας (1838-1898), η οποία συνέπεσε κατά τη διάρκεια της φοβερής επιδημίας χολέρας, που

ξέσπασε το καλοκαίρι του 1865, οργανώνοντας με θαυμαστή αυταπάρνηση τη νοσηλεία των χολεροβλήτων ανεξαρτήτως φυλής ή θρησκείας. Στην «Ιστορία της Ελληνικής Κοινότητας Αλεξανδρείας 1830-1927» διαβάζουμε σχετικά: «Εν τω μεταξύ όμως το Νοσοκομείον, μολοντί παλαιόν και μικρόν, εξεπλήρου ικανοποιητικώτατα τον προορισμόν του, ότε δε κατά το θέρος του 1865 εξερράγη εν Αλεξανδρεία επιδημία χολέρας πρωτοφανούς σφοδρότητος, το Ελληνικόν Νοσοκομείον κυριολεκτικώς εθαυματούργησε, τιμήσαν υπερόχως την Κοινότητα και την ελληνικήν επιστήμην... Ο ιατρός Γ. Τσαγκαρόλος, ο μετέπειτα Αρχίατρος του Νοσοκομείου, διωργάνωσε μετά θαυμαστής αυταπαρνήσεως τα της νοσηλείας των χολεροβλήτων, οίτινες ανεξαρτήτως φυλής και θρησκείας συνέρρεον καθ' εκατοντάδας. Μόνον τον Ιούνιον του 1865 παρέμειναν νοσηλευόμενοι εν αυτώ, κατά την υπάρχουσαν στατιστικήν, 207 χολερόβλητοι, εν γένει δε η συμβολή του Νοσοκομείου κατά την κρίσιμον εκείνην εποχήν υπήρξε τοιαύτη, ώστε η μεν Αιγυπτιακή Κυβέρνησις εξέφρασε την μεγάλην αυτής ευαρέσκειαν δια του Υπουργού των Εξωτερικών Σερίφ Πασά, απευθύναντος θερμόν ευχαριστήριον έγγραφον, λίαν αξιοσημείωτον, προς τον Α. Ζυγομαλάν, Γενικόν Πρόξενον της Ελλάδος εν Αλεξανδρεία...».

Κατά τη διάρκεια της φοβερής επιδημίας της χολέρας,

<sup>1</sup> Ιατρός-Κυτταρολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ιστορικός της Ιατρικής





# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ

ο Ζαγκαρόλας πραγματοποίησε διεθνώς την πρώτη παρακέντηση ήπατος. Πολλές μελέτες του, πάνω στο απόστημα του ήπατος, δημοσιεύθηκαν στα πρώτα τεύχη του ιταλόφωνου ιατρικού περιοδικού *Lanzetta Medica Egiziana*, το 1866. Ένα χρόνο αργότερα, το 1867, θα προβεί σε μια σειρά επιστημονικών ανακοινώσεων «*περί των αποστημάτων του ήπατος*», οι οποίες δημοσιεύθηκαν στα πρώτα τεύχη του Δελτίου της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας της Αλεξάνδρειας (*Société medico-chirurgicale d'Alexandrie*). Το 1872, στη Χειρουργική Εταιρεία των Παρισίων, θα ανακοινώσει τη σπουδαία εργασία του «*Περί του ακινδύνου της ηπατικής παρακεντήσεως*» και το 1878, θα εφαρμόσει δική του μέθοδο για την αντιμετώπισή των αποστημάτων του ήπατος. Οι εργασίες του Ζαγκαρόλα δεν περιορίστηκαν μόνο στη χειρουργική θεραπεία των αποστημάτων του ήπατος αλλά και στη λιθοτριψία, στην αμοιβαδική δυσεντερία καθώς και στις παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των ιστών, που προκαλούνται από το παράσιτο *δίστομο το ηπατικό* (*fasciola hepatica*).

Για την προσωπικότητα του επιφανούς χειρουργού της ελληνικής ομογένειας, ο οποίος θεωρούνταν αυθεντία στις ηπατίτιδες και η Ιατρική Ακαδημία των Παρισίων τον είχε χαρακτηρίσει ως τον «*πρώτο χειρουργό της Ανατολής*», έχουν γραφεί πολλά, μεταξύ των οποίων και τα παρακάτω: «*Εις την χορείαν των μεγαλειτέρων εθνικών μας παραγόντων εν Αλεξανδρεία πρωτίστην θέσιν κατέχει ο ιατρός Γεώργιος Ζαγκαρόλας. Η δράσις του ενταύθα χρονολογείται από του 1865, οπότε νεαρός Διδάκτωρ της Ιατρικής της Ιονίου Ακαδημίας και της Ιατρικής Σχολής των Παρισίων ήλθεν εδώ ίνα ασκήση το επάγγελμά του. Την εποχήν ακριβώς εκείνην εμάστιζε την Αλεξάνδρειαν η επάρατος επιδημία της χολέρας με χιλιάδας θυμάτων. Το μικρόν τότε και ανεπαρκές Νοσοκομείον της Ελλ. Κοινότητος εστερείτο ιατρού, διότι ο υπηρετών εις αυτό είχε ασθενήσει. Ο Ζαγκαρόλας καλείται υπό της Εφορείας και αναλαμβάνει την διεύθυνσιν αυτού. Αφιερώθη μετά ζήλου και αυταπαρνήσεως εις το καθήκον, αψηφήσας κάθε κίνδυνον και ενώ τόσο άλλοι ιατροί της εποχής, τρομοκρατηθέντες, έφευγον εξ Αλεξανδρείας ίνα σωθούν από την*

*απειλήν της επιδημίας. Έκτοτε ήρχισεν η περίοδος ακμής του Ελλ. Νοσοκομείου, το οποίον αργότερα, ανοικοδομηθέν, έφθασεν εις περίβλεπτον θέσιν μεταξύ των αναλόγων διεθνών ενταύθα ιδρυμάτων και πάντοτε με Διευθυντήν και Αρχίατρον τον Ζαγκαρόλαν. Ως ιατρός ο Ζαγκαρόλας εθεωρείτο εις την εποχήν του ως επιστημονική κορυφή. Είχεν επιδοθή επίσης εις την παθολογίαν, όσον και εις την χειρουργικήν, διαπρέψας και εις τους δύο κλάδους και αποκτήσας διεθνή φήμην και πολύ πέραν της Αιγύπτου. Ως κοινωνικός παράγων εν τη παροικία ίστατο εις την ανωτάτην βαθμίδα, απολαύων διεθνούς εκτιμήσεως διά την αξίαν του, τα μεγάλα αισθήματά του και την άπειρον φιλανθρωπικήν δράσιν του. Χάρις εις τας σχέσεις του και την κοινωνικήν του επιβολήν κατώρθωνε να φαίνεται πολλαπλώς χρήσιμος εις την ελληνικήν Αλεξάνδρειαν και έξω του κύκλου της ιατρικής του δράσεως. Ήτο τιμημένος με πλείστα παράσημα, η δε ελληνική κυβέρνησις είχε διορίσει αυτόν αντιπρόσωπόν της παρά τω Διεθνεί Ιατροσυνεδρίω Αιγύπτω και πολλάκις τω ανέθεσε να την αντιπροσωπεύση ως ειδικός απεσταλμένος της εις ιατρικά συνέδρια της Ευρώπης. ...».*

Το ελληνικό νοσοκομείο της Αλεξάνδρειας ευτύχησε να στελεχωθεί, σχεδόν από την αρχή, με αξιόλογους γιατρούς. Μετά τον Ζαγκαρόλα, ο οποίος πράγματι κατόρθωσε να προαγάγει το ίδρυμα σε ζηλευτή θέση, επακολούθησε μια εξαιρετικά γόνιμη επιστημονική περίοδος, που εγκαινιάστηκε από τους γιατρούς Στέφανο Καρτούλη, Αριστείδη Βαλασόπουλο (1854-1922) και Αριστείδη Πετρίδη (1857-1936). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 1882 εφαρμόστηκε, πρώτη φορά στην Αίγυπτο, από τον γιατρό Βαλασόπουλο στο ελληνικό νοσοκομείο, η μέθοδος αντισηψίας του πρωτοπόρου Βρετανού χειρουργού Τζόζεφ Λίστερ (Joseph Lister, 1827-1912). Η δεύτερη αυτή περίοδος συνέπεσε με τη δεύτερη επιδημία χολέρας, που ενέσκηψε στην Αίγυπτο, 18 χρόνια μετά την πρώτη. Τότε ήταν, που η φήμη του ελληνικού νοσοκομείου της Αλεξάνδρειας στην παγκόσμια ιστορία της ιατρικής εδραιώθηκε με την ανακάλυψη του δονακίου της χολέρας (*vibrio cholerae*) από τον διάσημο Γερμανό «*κυνηγό μικροβίων*» και μετέπειτα νομπελίστα της Ιατρικής

# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ



Ρόμπερτ Κοχ (Robert Koch, 1843-1910), γνωστό από την ανακάλυψη του βακίλου της φυματίωσης του ανθρώπου (*Mycobacterium tuberculosis*), το 1882, ο οποίος επικεφαλής της γερμανικής επιστημονικής αποστολής μετέβη στην Αλεξάνδρεια, το 1883, προκειμένου να μελετήσει τη νόσο. Η γερμανική αποστολή φιλοξενήθηκε, από τον Αύγουστο έως τον Οκτώβριο του ιδίου έτους, στις εγκαταστάσεις του ελληνικού νοσοκομείου, το οποίο έθεσε στη διάθεσή της το μικροβιολογικό εργαστήριο, όπου έγινε η ανακάλυψη του μικροβίου της χολέρας. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ευρωπαϊκές κυβερνήσεις, εξαιτίας του κινδύνου επέκτασης της επιδημίας στην Ευρώπη, απέστειλαν υγειονομικές αποστολές με ειδικούς γιατρούς, προκειμένου να μελετήσουν τη νόσο. Ο γιατρός Διονύσιος Οικονομόπουλος (1830-1890), που εργάστηκε στην Αλεξάνδρεια και στο Κάιρο, στη θαυμάσια πραγματεία του «*Η χολέρα εν Αιγύπτω τω 1883*» σημειώνει για τη γερμανική αποστολή: «*Αύτη, καταφθάσα βραδύτερον της γαλλικής εις Αλεξάνδρειαν (τη 24 Αυγούστου), μόλις έσχεν ευκαιρίαν ν' ανατάμη 10 χολερικά πρώματα. Εγκαταστάται εν τω Ελληνικώ νοσοκομείω, ένθα επεδαψιλεύθησαν αυτή πάσαι αι δυναταί ευκολίαι υπό τε του διευθυντού, κ. Ζαγκαρόλου, και των ιατρών κ. κ. Μοσχάτου και Καρτούλη, ειργάσθη μετά δραστηριότητος και επιμονής, και έφθασεν εις πορίσματα πολλώ θετικώτερα των της γαλλικής. ...Από μηνών ήδη ο κ. Κώχ είχεν ανιχνεύσει εν παρασκευάσμασιν εντέρων χολερικών άπερ είχαν αποσταλή αυτώ εξ Ινδιών εις Βερολίνον, ιδιάζον τι κατά την μορφήν μικρόβιον. Όμοιον μικροοργανισμόν ανεκάλυψε και εν ομοίοι παρασκευάσμασιν, άπερ τη αιτήσει του είχεν αποστείλει αυτώ εξ Αλεξανδρείας ο κ. Καρτούλης εκ των πρώτων εν τω Ελληνικώ νοσοκομείω θανόντων επό χολέρας. Έρχετο λοιπόν ο κ. Κώχ εις Αίγυπτον προπαρασκευασμένος ικανώς, και προς τον σκοπόν ουχί ν' ανιχνεύσει εν τω αγνώστω, αλλά να επιβεβαιώση τι ευρημένον ήδη, και να βεβαιωθή, αν οι μικροοργανισμοί, ους είχεν ανακαλύψη εν Βερολίνω, ανευρίσκοντο και εν τοις εντέροις άρτι αποθανόντων χολερικών· διότι ούτω θα κατεδεικνύετο, ότι ήσαν ούτοι το ειδικόν αίτιον της νόσου, το χολερικόν μικρόβιον, και όχι απλούν προϊόν επιγόνου πτωματικής επεξεργασίας. ...».*



**Εικόνα 2.** Γεώργιος Ζαγκαρόλας (1838-1898).

Προφανώς, η ανακάλυψη του δονακίου της χολέρας στο ελληνικό νοσοκομείο της Αλεξάνδρειας δεν είχε μόνον αιγυπτιακό αλλά και παγκόσμιο ενδιαφέρον. Τον Δεκέμβριο του 1938, στο μικροβιολογικό εργαστήριο εντοιχίστηκε αναθηματική μαρμάρινη πλάκα σε ανάμνηση αυτού του γεγονότος. Από την ανακάλυψη του μικροβίου της χολέρας και ύστερα, θα επακολουθήσει μια σειρά αξιόλογων μελετών από τους γιατρούς του νοσοκομείου πάνω στη δυσεντερία, την πανώλη, το απόστημα του ήπατος, την αμοιβάδωση, τη χολέρα, τον τύφο και τις οφθαλμικές παθήσεις, νοσήματα με πολυάριθμα θύματα σε ολόκληρη την αιγυπτιακή επικράτεια.

Λεπτομέρειες για το γεγονός, που προσέδωσε διεθνή ακτινοβολία στο ελληνικό νοσοκομείο, αντλούμε από την εργασία του διακεκριμένου γιατρού Παύλου Πετρίδη (1886-1949), «*La découverte du bacille du choléra en 1883 à l'Hôpital Grec d'Alexandrie*», η οποία ανακοινώθηκε στο Διεθνές Συνέδριο Ιστορίας της Ιατρικής στο Άμστερνταμ, τον Ιούλιο του 1927. Σημειωτέον ότι ο Παύλος Πετρίδης ήταν γιος του επίσης Αιγυπτιώτη εξ Ηπείρου, επιφανή χειρουργού και διαδόχου του γιατρού Ζαγκαρόλα, Αριστείδη Πετρίδη. Ο Παύλος Πετρίδης υπήρξε πεπειραμένος χειρουργός με βαθιά χειρουργική παιδεία, αντεπιστέλλον μέλος της Χειρουργικής Εταιρείας των Παρισίων, μέλος της Ανατομικής Χειρουργικής Εταιρείας της Λυών, διευθυντής



# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ

της Α' Χειρουργικής Κλινικής του ελληνικού «Κοτσακείου Νοσοκομείου» στην Αλεξάνδρεια, το οποίο αποτέλεσε τη συνέχεια του νοσοκομείου «Άγιος Σωφρόνιος» και έκτακτος καθηγητής της Χειρουργικής του πανεπιστημίου Αθηνών. Κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, μετά την Αποδημία του Στόλου στη Μέση Ανατολή, στο «Κοτσακείο Νοσοκομείο» παραχωρήθηκε ανεξάρτητη πτέρυγα για τη σύσταση του «Ναυτικού Νοσοκομείου Αλεξανδρείας», το οποίο στελεχώθηκε από μονίμους και εφέδρους γιατρούς του Πολεμικού Ναυτικού καθώς και από γιατρούς του Στρατού και της Αεροπορίας. Στη νοσηλευτική του δύναμη προστέθηκε, εκτός από τους υπηρετούντες υγειονομικούς υπαξιωματικούς, και αξιόλογος αριθμός εθελοντριών Αδελφών Νοσοκόμων της Ελληνικής Παροικίας, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν πτυχιούχοι της «Σχολής Ελληνίδων Νοσοκόμων Αλεξανδρείας», που ιδρύθηκε το 1942, μετά από πρόταση του Παύλου Πετρίδη, στον οποίο είχε απονεμηθεί ο βαθμός του εφέδρου πλοιάρχου του Πολεμικού Ναυτικού από την ελληνική εξόριστη κυβέρνηση της Μέσης Ανατολής.

Από την εκτεταμένη ανακοίνωση του Πετρίδη παραθέτω απόσπασμα: «Κατά την επιδημian της χολέρας εν Αλεξανδρεία τω 1883, η γερμανική Κυβέρνησις απέστειλεν αυτόθι επιτροπήν, ίνα μελετήση την νόσον ταύτην. Η επιτροπή αποτελείτο εκ των Robert Koch, Gaffky, Fischer και του χημικού Trescow, έφθασε δε εις Αλεξανδρείαν την 24ην Αυγούστου 1883. Ως αναφέρει η ίδια επιτροπή εν τη εκθέσει της, επρόκειτο πρωτίστως να ευρεθί ο χώρος ο κατάλληλος διά τας εργασίας της, δεν ήτο δε δυνατόν ή να επιζητηθή μεταξύ των νοσοκομείων, τα οποία ενοσήλευον χολεροβλήτους. Το πρωσικόν νοσοκομείον, λέγει η έκθεσις, δεν ελαμβάνετο υπόψη, λόγω του ελαχίστου υλικού διά τας ερεύνας. Το αυτό συνέβαινε και διά τα ευρωπαϊκόν νοσοκομείον, εν τω οποίω είχαν εγκατασταθή ήδη η γαλλική επιτροπή με το εργαστήριόν της. Ιδού διατί, λέγουν τα μέλη της γερμανικής αποστολής, απεδέχθημεν ευχαρίστως την πρόσκλησιν των ιατρών του ελληνικού νοσοκομείου, εν τω προσώπω του ιατρού Καρτούλη, όστις αμέσως μετά την άφιξίν μας, ανήλθεν

επί του ατμοπλοίου και, εν ονόματι του αρχηγού του, του κ. Ζαγκαρόλα έθεσεν εις την διάθεσιν της επιτροπής μας το οίκημα και το υλικόν των ασθενών... Η επιτροπή, ως απεδείχθη εκ των υστέρων, δεν θα ηδύνάτο να εύρη χώρον προσφορώτερον διά την εργασίαν της. Εκφράζομεν ευχαριστίας εις τους έλληνας ιατρούς και ιδιαιτέρως εις τον κ. Καρτούλην διά την αποτελεσματικωτάτην συνδρομήν των, διότι, μολονότι τα χολερικά κρούσματα εν Αλεξανδρεία ήσαν τότε ολιγάριθμα και παρά τας προλήψεις του ιθαγενούς πληθυσμού, η Επιτροπή ουχ ήττον ηδυνήθη να εκτελέση αυτοψίας σχετικώς πολυαριθμούς επί πτωμάτων ασθενών αποθανόντων εκ χολέρας... Εξετάθημεν επί των εργασιών της γερμανικής αποστολής όχι μόνον διότι η ανακάλυψις του βακίλλου της χολέρας παρουσιάζει γενικόν ενδιαφέρον, αλλά και διότι αι εργασίαι αύται, ως και αι κρίσεις, ας οι γερμανοί ιατροί εξέφεραν διά τους έλληνας συναδέλφους των, αποδεικνύουν ότι το ελληνικόν νοσοκομείον είχε καταστή κέντρον επιστημονικόν πρώτης τάξεως...».

Μετά τον θάνατο του Ζαγκαρόλα, ο Καρτούλης διορίστηκε διευθυντής της Χειρουργικής Κλινικής και των εργαστηρίων Παθολογικής Ανατομικής και Μικροβιολογίας στο αιγυπτιακό κρατικό νοσοκομείο της Αλεξανδρείας. Από το έτος 1893, ο Καρτούλης αρχίζει να μελετά επισταμένα την ιστολυτική αμοιβάδα (*entamoeba histolytica*) του παχέος εντέρου και δημοσιεύει μελέτες για τη σχέση της ηπατικής αμοιβάδωσης με τη δημιουργία ηπατικών αποστημάτων, οι οποίες σφραγίστηκαν με την ανακάλυψη ενός στελέχους της ιστολυτικής αμοιβάδας στο πύον ενός αποστήματος της κάτω γνάθου (*entamoeba maxillaris Kartulis*), που από το 1906 φέρει προς τιμήν το όνομά του και είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση αμοιβαδικής δυσεντερίας.

Για το μέγεθος της επιστημοσύνης του γιατρού Καρτούλη θα δανειστώ πάλι ένα απόσπασμα από τη μελέτη του Παύλου Πετρίδη: «Ο ιατρός Στέφανος Καρτούλης, έχω ευρείας ιατρικής γνώσεις και τεραστίαν εργατικότητα, κατέλαβεν ενωρίς μίαν των πρώτων θέσεων μεταξύ των ελλήνων και ξένων ιατρών της Αλεξανδρείας. Τω όντι ο

# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ



Καρτούλης πρώτος ανεκάλυψε τας αμοιβάδας, το παθολόγον αίτιον της δυσεντερίας. Ο Koch, ήδη τω 1883, όταν ήλθεν εις Αίγυπτον ίνα μελετήσει την χολέραν, διεπίστωσε την παρουσίαν αμοιβάδων εις τομάς του εντερικού σωλήνος προερχομένων εξ ασθενών, οίτινες είχαν αποθάνει εκ δυσεντερίας· αλλ' απησυχολημένος πολύ με την μελέτην της χολέρας, υπέδειξεν εις τον Καρτούλην πόσον ενδιαφέρουσα θα ήτο η διεξαγωγή ερευνών προς καθορισμόν της σχέσεως των παρασίτων τούτων εν τη γενέσει της εις Αίγυπτον απαντώσης δυσεντερίας. Πράγματι ο Καρτούλης ήρχισεν από του 1885, την δημοσίευσιν σειράς εργασιών μεγίστου ενδιαφέροντος, εις τας οποίας εξέθεσε το πόρισμα των πρωτοτύπων ερευνών του. Ο Καρτούλης διεπίστωσεν την παρουσίαν αμοιβάδων εις τα περιττώματα πολλών δυσεντερικών· εξήτασε τας ανατομοπαθολογικάς αλλοιώσεις τας προξενουμένας υπό της ασθeneίας, τας εξελκώσεις των εντέρων και εύρεν εις τον πυθμένα των αμοιβάδας· αμοιβάδας εύρεν ομοίως εις το πύον και εις τα τοιχώματα των ηπατικών αποστημάτων. Ο Καρτούλης επέτυχεν είς τινας περιπτώσεις να αναπαραγάγη πειραματικώς την δυσεντερίαν παρά τη γαλή. Τέλος, περιέγραψεν άλλας αμοιβάδας εις τα αποστήματα των σιαγόνων, τας οποίας διακρίνει εν τούτοις από την αμοιβάδα της δυσεντερίας. Εν γένει, το έργον του Καρτούλη προσεπικυρώθη βραδύτερον διά μεταγενεστέρων εργασιών και η εργασία του σημειοί σημαντικόν σταθμόν εν τη παθογενεία των αμοιβαδώσεων...». Το γεγονός ότι ο Καρτούλης υπήρξε ο μόνος μη Άγγλος γιατρός, ο οποίος εκλήθη να συμμετάσχει στο ιατρικό συμβούλιο, που συγκάλεσε η βρετανική ανώτερη υγειονομική επιτροπή, το 1916, κατά την περίοδο του Μεγάλου Πολέμου, εξαιτίας των πολυάριθμων θανάτων στον στρατό από δυσεντερία, προκειμένου να προτείνει θεραπευτική αντιμετώπιση για τα θύματα της νόσου, αποδεικνύει το τεράστιο επιστημονικό του κύρος. Στην αίθουσα συλλογής των πορτρέτων διακεκριμένων επιστημόνων του πανεπιστημίου του Λίβερπουλ διασώζεται το πορτρέτο του Καρτούλη.

Η προσωπική σχέση, που απέκτησε ο Καρτούλης με τον Koch, και, κυρίως, η ανακάλυψη του παθογόνου αίτιου της δυσεντερίας απογείωσαν τη φήμη του σε δι-

εθνές επίπεδο. Του ζητήθηκε να γράψει κεφάλαιο για τη δυσεντερία, το οποίο συμπεριελήφθη στην 24τομη Παθολογία (*Specielle Pathologie und Therapie*) του Γερμανού καθηγητή Hermann Nothnagel (1841-1905). Εκτός από τη δυσεντερία, περιέγραψε γλουτιαίο συρίγγιο στον ντόπιο πληθυσμό της Αιγύπτου, που οφείλεται σε ειδικό βλαστομύκητα (*cryptococcus gluteitis*), τον οποίο κατόρθωσε να προσδιορίσει, δημοσιεύοντας, το 1909, σχετική πολυσέλιδη μελέτη με τίτλο «**Über Blastomykosis glutealis fistulosa**» στο γερμανικό περιοδικό *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*.

Ο Καρτούλης ασχολήθηκε και με την οφθαλμολογία, δημοσιεύοντας σχετική μελέτη, το 1887, για την αιτιολογία της αιγυπτιακής καταρροϊκής επιπεφυκίτιδας (*Zur aetiologie der aegyptischen katarrhalischen conjunctivitis*) στο γερμανικό περιοδικό *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο Καρτούλης μπορεί βεβαίως να ανακάλυψε τον βάκιλο, ο οποίος ευθυνόταν για την οξεία μεταδοτική επιπεφυκίτιδα, δεν τον θεώρησε όμως ως την πραγματική αιτία της νόσου αλλά ως αίτιο του τραχώματος. Την παθογόνο σημασία του βακίλου αναγνώρισε, το 1886, ο Αμερικανός οφθαλμίατρος John Elmer Weeks (1853-1949), που φέρει το όνομα του Koch και το δικό του προς τιμήν τους (*Koch-Weeks bacillus*).

Δεν γνωρίζουμε πολλά για τη χειρουργική δεινότητα του Καρτούλη, εκείνο όμως που μπορούμε με βεβαιότητα να πούμε είναι για το ερευνητικό του πάθος, που τον οδήγησε στην ανακάλυψη του αιτίου της αμοιβαδικής δυσεντερίας. Ο σκληρός γιατρός εκπόνησε μεγάλο αριθμό εργασιών, που φιλοξενήθηκαν σε ελληνικά και ξένα επιστημονικά περιοδικά. Οι πρώτες του δημοσιεύσεις αφορούσαν σε θέματα, κυρίως, χειρουργικού ενδιαφέροντος. Στο έγκριτο ελληνικό ιατρικό περιοδικό *Γαληνός* του 1881, δημοσιεύτηκε η εργασία του «*Τρεις βουβωνοκήλαι συνεσφιγμένοι. Τρεις περιπτώσεις διεκπρίσεων μεγάλων τεμαχίων οστών*» και στα *Πρακτικά του Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου του 1901* συμπεριελήφθησαν οι εργασίες του: «*Περί ιάσεως περιπτώσεως καρκίνου*





# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ

του τυφλού διά λαπαροτομής και εκτομής του πάσχοντος εντέρου», «Ίσας επιθλιώματος του άνω χείλους του στόματος» και «Περί αμοιβαδογενούς οστεομυελίτιδος της κάτω γνάθου». Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι οι μελέτες του Καρτούλη αποτέλεσαν αναφορά σε ένα μεγάλο αριθμό εργασιών άλλων συγγραφέων όχι μόνο της δικής του εποχής αλλά και συγχρόνων ερευνητών. Μια ενδιαφέρουσα επίσης επισήμανση είναι το γεγονός ότι στα τέλη του 19ου και στις αρχές του 20ού αιώνα διακεκριμένοι Έλληνες γιατροί αντιπροσώπευαν σε διεθνή συνέδρια ή επιστημονικές συναντήσεις άλλες χώρες· ο Καρτούλης υπήρξε επί μακρόν εκπρόσωπος της Σουηδίας και της Νορβηγίας.

Παραθέτω πίνακα ξενόγλωσσων δημοσιεύσεων του Καρτούλη, τις οποίες μπόρεσα να εντοπίσω στη διεθνή βιβλιογραφία:

1. Paradoxical temperatures [The Lancet, 1879, Vol.113(2904), pp. 609-610].
2. Fall from a height of over seventy feet; Recovery [The Lancet, 1880, Vol.115(2952), p. 486].
3. Bacilli in the blood of cholera patients [The Lancet, 1883, Vol.122(3133), p. 479].
4. Dr. Koch on the cholera. 1 [The Lancet, 1884, Vol.124(3181), pp. 292-295].
5. Bilharzia [The Lancet, 1885, Vol.126(3234), p. 364].
6. Ueber das Vorkommen der Eier des Distomum haematobium Bilharz in den Unterleibsorganen [Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 1885, Vol.99(1), pp. 139-145].
7. Ueber Riesen-Amöben (?) bei chronischer Darmentzündung der Aegypter [Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 1885, Vol.99(1), pp. 145-163].
8. Zur Aetiology der Dysenterie in Aegypten [Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 1886, Vol.105(3), pp. 521-531].
9. Zur operativen Behandlung der Leberabscesse [Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1886, Vol.12(26), pp. 444-445].
10. Ueber das biliöse Typhoid [Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1888, Vol.14(04), pp. 61-64].
11. Ueber das biliöse Typhoid (Fortsetzung aus No. 4) [Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1888, Vol.14(05), pp. 86-89].
12. Ueber das biliöse Typhoid (Schluss aus No. 5) [Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1888, Vol.14(06), pp. 112-114].
13. Zur Aetiology der Cholera nostras, bezw. der Cholera ähnlichen Erkrankungen [Zeitschrift für Hygiene, 1889, Vol.6(1), pp.62-64].
14. Ueber tropische Leberabscesse und ihr Verhältniss zur Dysenterie [Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 1889, Vol.118(1), pp. 97-121].
15. Einiges über das angebliche Verhältniss der Influenza zum Denguefieber [Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1890, Vol.16(21), pp. 451-452].
16. Ueber die Anwendung des Koch'schen Heilmittels in Aegypten [Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1891, Vol.17(16), pp. 577-580].
17. Ueber pathogene Protozoen bei dem Menschen [Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1893, Vol.13(1), pp. 1-14].
18. Ueber die Resultate von 48 mit Tuberculin behandelten Tuberculösen [Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1893, Vol.15(1), pp. 229-282], μαζί με τον Ελβετό γιατρό Johannes Schiess, bey (1837-1910), που άσκησε ιατρική στην Αλεξάνδρεια.
19. Weitere Beiträge zur pathologischen Anatomie der Bilharzia (Distomum haematobium, Cobbold) [Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 1898, Vol.152(3), pp. 474-486].
20. Ueber mit Appendicitis complicirte Leberabscesse [Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1904, Vol.48(1): pp. 499-511].

Για το αξιόλογο επιστημονικό και συγγραφικό του έργο, ο Καρτούλης τιμήθηκε από το πανεπιστήμιο του Βερολίνου με τον τίτλο του «επίτιμου καθηγητή».

Μια άλλη ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα πτυχή των επιστημονικών ανησυχιών του γιατρού Καρτούλη υπήρξε και η σχέση του με τη Βοτανική, την επιστήμη που ασχολείται με τη μελέτη των φυτών, τα χαρακτηριστικά, την προέλευσή τους καθώς και τις σχέσεις τους με τα άλλα

# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ



είδη του ζωικού βασιλείου. Από τα τέλη του 18ου και, κυρίως, κατά τη διάρκεια του 19ου αιώνα η Βοτανική άρχισε να αναπτύσσεται ραγδαία. Η καταγραφή άγνωστων βοτανολογικού υλικού και ιδιαίτερως φυτών με ιατρικές ιδιότητες απασχόλησε όλο και περισσότερους επιστήμονες σε όλη την Ευρώπη. Η ελληνική χλωρίδα αποτέλεσε το επίκεντρο πολλών επιστημονικών ερευνών και μελετών, που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά εκείνης της εποχής, γραμμένες όχι μόνον από βοτανολόγους αλλά και γιατρούς ή φυσιοδίφες, οι οποίοι με το έργο τους συνέβαλαν στην εξέλιξη των φυσικών επιστημών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν σχετικά άρθρα, που δημοσιεύτηκαν σε ένα από τα πιο σημαντικά ελληνικά περιοδικά συγγράμματα του 19ου αιώνα, που εξέδιδε ο Φιλολογικός Σύλλογος Παρνασσού. Μια από τις πρώτες δημοσιεύσεις στον Παρνασσό είναι το άρθρο του Καρτούλη για τα «εντομοβόρα φυτά», το οποίο αναγνώστηκε, τον Φεβρουάριο του 1877, στην αίθουσα διαλέξεων του Συλλόγου. Δεν γνωρίζουμε αν ο Καρτούλης βρέθηκε στην Αθήνα σε κάποιο διάλλειμα των μεταπτυχιακών του σπουδών στο Βερολίνο, απ' όπου υπογράφεται η δημοσίευσή του, ή αν ο ίδιος παρέστη αυτοπροσώπως στην εκδήλωση. Εκείνο, όμως, που προκαλεί εντύπωση, είναι το εύρος των επιστημονικών αναζητήσεων του νεαρού τότε γιατρού, ο οποίος επηρεασμένος από την ατμόσφαιρα της εποχής μελετά το έργο του Κάρολου Δαρβίνου (Charles Darwin, 1809-1882), που με το πολυδιαβασμένο του βιβλίο «Η καταγωγή των ειδών» (*On the Origin of Species*), το οποίο είδε το φως της δημοσιότητας για πρώτη φορά το 1859, έθεσε τις βάσεις της εξελικτικής βιολογίας και έμεινε στην ιστορία της ανθρωπότητας ως ο θεμελιωτής της «θεωρίας της εξέλιξης». Η μελέτη του Καρτούλη για τα «σαρκοφάγα» φυτά, που υπήρξε μια από τις πρώτες αναφορές στο έργο του Δαρβίνου στην Ελλάδα, στηρίχτηκε στο βιβλίο του διάσημου Άγγλου φυσιοδίφη «*Insectivorous Plants*», το οποίο εξεδόθη στο Λονδίνο, το 1875. Παρόλο, που η δαρβινική θεωρία, σε ό,τι αφορούσε στην καταγωγή του ανθρώπου, είχε προκαλέσει σάλο στο συντηρητικό κατεστημένο της εποχής, όχι μόνο στους ευρωπαϊκούς κύκλους αλλά και στην ελληνική κοινωνία, εν τούτοις η

εισήγηση του Καρτούλη έγινε δεκτή με ενθουσιασμό. Τα φυτά, τη φυσιολογία των οποίων περιέγραψε με κάθε λεπτομέρεια ο Καρτούλης, ήταν η *Mimosa pudica* και η *Drosera rotundifolia*. Δυστυχώς, η περιορισμένη έκταση της δημοσίευσης δεν μου επιτρέπει την παράθεση αποσπασμάτων της ιδιαίτερα αυτής ενδιαφέρουσας δημοσίευσης. Για όσους θελήσουν να εντρυφήσουν περαιτέρω, παρατίθεται σχετική βιβλιογραφική παραπομπή διαθέσιμη στο διαδίκτυο.

Προχωρημένης ήδη ηλικίας, αλλά μεγάλος πατριώτης, ο Καρτούλης δεν δίστασε να αναλάβει, το 1912, τη διεύθυνση της εθελοντικής αποστολής φορητού «*Νοσοκομείου Ερυθρού Σταυρού του εν Αιγύπτω Ελληνισμού*», δυνάμει 150 κλινών, το οποίο αρχικά εγκαταστάθηκε στη Βέροια και αργότερα στην Πρέβεζα, προκειμένου να συνδράμει την Υγειονομική Υπηρεσία του Ελληνικού Στρατού, κατά την περίοδο των νικηφόρων Βαλκανικών Πολέμων 1912-1913. Από την «*Εκθεσιν πεπραγμένων της υγειονομικής αποστολής της Αλεξανδρείας της Αιγύπτου*» παρατίθεται σχετικό κείμενο: «*Ο συνταράξας σύμπαν το Ελληνικόν ενθουσιασμός έσχεν ισχυρόν αντίκτυπον, ως ήτο επόμενον, και παρά τη φιλοτίμω ελληνική κοινότητι Αλεξανδρείας... Εν Αλεξανδρεία ο ενθουσιασμός εκ παραλήλου συνεβάδισε προς τα έργα και η ομογενής κοινότης ανέγραψε και πάλιν μίαν περιληπτικόν σελίδα της ενδόξου αυτής ιστορίας. Παρεκτός των ιδιαίτερων χρηματικών δωρεών των καθ' έκαστον μελών της εις τον μέγαν του Έθνους αγώνα αύτη ήλθεν επίκουρος εις αυτόν και ως σύνολον λαβούσα την ευγενή πρωτοβουλίαν της οργανώσεως Ερυθρού Σταυρού, εις ην έτυχε και της γενναίας υποστηρίξεως των εν διαφόροις πόλεσι του εσωτερικού της Αιγύπτου εγκατεστημένων ελληνικών κοινοτήτων. Η αποστολή αύτη, αποτελούμενη εκ πλήρους χειρουργείου μετά πλουσιωτάτων φαρμακείων, ως και του αναγκαίου προσωπικού, αφίκετο την πρωίαν της 11ης Οκτωβρίου... Ούτω δε χάρις εις την γενναιοδωρίαν του Ελληνισμού της Αιγύπτου, όσον και εις τον ακάματον ζήλον των οργανωτών της αποστολής, αύτη συνετελέσθη τάχιστα και εις τρόπον, ώστε να παρέχη ημίν την πεποίθησιν ότι κατερχομένη εις Ελλάδα θέλει εκπληρώσει αποτελεσματικώς την υπό της*



# Ιστορία της Ιατρικής

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΤΟΥΛΗΣ (1852-1920).

ΕΝΑΣ ΕΠΙΦΑΝΗΣ ΕΛΛΗΝΑΣ ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΓΥΠΤΟΥ

*Κυβερνήσεως ανατεθησομένην αυτή εντολήν. Η αποστολή αύτη με αρχίατρον τον κ. Σ. Καρτούλην περιλαμβάνει 10 ιατρούς, το πλείστον χειρουργούς, 2 φαρμακοποιούς, επιμελητείαν πλήρη, επόπτιδας αδελφάς, αδελφάς νοσοκόμους, αρχινοσοκόμους άνδρας, νοσοκόμους, βοηθούς και καθαριστάς εγχειρηστηρίων, το όλον 45 πρόσωπα, φέρει δε μεθ' εαυτής 100 κλίνας μεταλλικάς και 50 ξυλίνας, ανάλογα στρώματα, σινδόνια, και εξαρτύματα νοσηλευομένων ασθενών. Η αποστολή αφθονεί επίσης εις φαρμακευτικήν και χειρουργικήν ύλην, εις τρόπον ώστε να δύνανται να εργάζωνται συγχρόνως 4 ιατρικά ομάδες...».*

Το τέλος μιας ιδιαίτερα γόνιμης και δημιουργικής πορείας ζωής σφραγίστηκε με τον θάνατο του Καρτούλη, το 1920, στην Αλεξάνδρεια. Πριν πεθάνει δώρισε την πλούσια βιβλιοθήκη στο πανεπιστήμιο των Αθηνών.

## Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Cox F.E.G.: "History of human parasitology", Clinical Microbiology Reviews, 2002; 15(4): 595-612.
2. Βλαδίμηρος Λ.: "Έλληνες χειρουργοί διακριθέντες εκτός του ελλαδικού κράτους μέχρι το ήμισυ του 20ού αιώνα" στο "Η Χειρουργική των Ελλήνων" (επιμέλεια έκδοσης Μπράμης Ι.), τόμος Α', σελ. 644-645, εκδόσεις Μίλτος, Αθήνα 2018.
3. Διαμαντής Α.: "Το Ελληνικό Νοσοκομείο Αλεξάνδρειας και η Υγειονομική Υπηρεσία του Πολεμικού Ναυτικού κατά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο", Περίπλους (Ναυτικής Ιστορίας), 2010; 72: 34-36.
4. Διαμαντής Α.: "Το Υγειονομικό των Βαλκανικών Πολέμων 1912-1913 μέσα από φωτογραφίες και κείμενα εποχής", έκδοση Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών, σελ. 83, 148, 177-178, Αθήνα 2014.
5. Καρτούλης Σ.: "Έντομοβόρα φυτά", Παρνασσός, 1877; 1(1): 200-204.
6. Λαχανοκάρδης Η.: "Παλαιά και νέα Αλεξάνδρεια: Σύνομος ιστορική ανασκόπησης του Αλεξανδρινού ελληνισμού κατά τα τελευταία 50 έτη", σελ. 238-244, τύποις Πατριαρχικού Τυπογραφείου, εκδότης Βιβλιοπωλείον Σπ. Γρίβα, Αλεξάνδρεια 1927.
7. Magiorkinis E., Diamantis A.: "Comments on the history of needle aspiration and of fine-needle aspiration", Diagnostic Cytopathology, 2009; 37 (8): 625-627.
8. Οικονομόπουλος Δ.Ι.: "Η εν Αιγύπτω χολέρα τω 1833", σελ. 139, 143-146, εν Αθήναις: Κάρολος Μπεκ, εν Αιγύπτω: Πενάσων, εκ της Τυπογραφίας της Βασιλικής Αυλής Ν. Γ. Ιγγλέση, 1888.
9. Παρθενιάδης Γ.Ε.: "Ελληνικά Νοσοκομεία Αλεξανδρείας", σελ. 50-57, εκδοτικός οίκος Τυπογραφείον Εμπορίου (Αλεξάνδρεια), Αλεξάνδρεια 1960.
10. Πολίτης Α.Γ.: "Ο ελληνισμός και η νεωτέρα Αίγυπτος. Συμβολή του ελληνισμού εις την ανάπτυξιν της νεωτέρας Αιγύπτου", τόμος δεύτερος, σελ. 386-393, 405, εκδοτικός οίκος Γράμματα, Αλεξάνδρεια-Αθήναι 1930.
11. Ραδόπουλος Ρ.Γ.: "Εισαγωγή εις την ιστορίαν της Ελληνικής Κοινότητος Αλεξανδρείας 1830-1927", σελ. 40-41, 47, 75, Τυπογραφείον Κασσιμάτη & Ιωνά, Αλεξάνδρεια 1928.
12. Φραγκάκης Γ.: "Η ελληνική συμβολή στην ανακάλυψη του δονακίου της χολέρας", Ιατρικό Βήμα, τεύχος Ιανουαρίου-Φεβρουαρίου 2002; 104-106.
13. Vlahakis G., Economou-Amilli A.: "Botany in Greece during the 19th century: A periphery at the center", Studies in Ottoman Science (Osmanlı Bilimi Araştırmaları) XIII/2 (2012), pp.1-21.



# Ελεύθερο Θέμα

## ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ευάγγελος Μαρινάκης<sup>1</sup>, Ειδικός Παθολόγος, Αθήνα

### Εισαγωγή

Οι διατροφικές διαταραχές είναι ψυχιατρικά νοσήματα, που χαρακτηρίζονται από παθολογική συμπεριφορά απέναντι στο φαγητό. Εμφανίζονται με εκδηλώσεις τόσο ψυχικής, όσο και σωματικής παθολογίας. Προσβάλλουν συχνότερα κορίτσια εφηβικής ηλικίας και νεαρές γυναίκες και συχνά συνοδεύονται από διαταραχές προσωπικότητας, άγχος, φοβίες, διαταραχές του συναισθήματος (κατάθλιψη), παρορμητική συμπεριφορά, καταχρήσεις και προβλήματα κοινωνικότητας.

Ανάλογα με τον τύπο της διαταραχής, μπορεί να υπάρχει υπερβολικά περιορισμένη λήψη τροφής, που οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους και απίσχναση, ή υπερβολική λήψη τροφής, με προκλητούς εμέτους, ή άλλη παθολογική συμπεριφορά αντιρρόπησης – «κάθαρσης». Η εμμονή με το σχήμα και το βάρος του σώματος και ο υπερβολικός φόβος αύξησης βάρους βρίσκονται στον πυρήνα των διατροφικών διαταραχών.

Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τροποποιησίμους και μη παράγοντες κινδύνου, δηλαδή φύλο, ηλικία, γονίδια και κληρονομικότητα, προβλήματα στην οικογένεια και τις διαπροσωπικές σχέσεις, καθώς και κοινωνικές-πολιτισμικές επιδράσεις.

Γεγονότα στο σχολείο και στον οικογενειακό ή φιλικό κύκλο κατά την ευάλωτη περίοδο της εφηβείας, όπου η αποδοχή και η απόρριψη έχουν κεντρική θέση στην αυτοαξιολόγηση, μπορεί να πυροδοτήσουν την εκδήλωση διατροφικής διαταραχής. Για παράδειγμα, ένα σχόλιο του τύπου «έχεις παχύνει τελευταία», ή ένα αντίθετο σχόλιο, όπως «έχασες βάρος και ομόρφυνες» μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά ένα άτομο, που έχει και άλλους παράγοντες κινδύνου για να εμφανίσει τη νόσο.

### Ποιες είναι οι διατροφικές διαταραχές

Οι συνηθέστερες διατροφικές διαταραχές είναι:

#### Ψυχογενής Ανορεξία (Anorexia Nervosa)

- **Εκούσιος** περιορισμός της πρόσληψης τροφής με συνέπεια σημαντική απώλεια βάρους.
- **Διαταραγμένη αντίληψη** του (παθολογικά χαμηλού) σωματικού βάρους, ή του σχήματος του σώματος και έντονος φόβος αύξησης βάρους.
- **Μπορεί** να συνοδεύεται από προκλητούς εμέτους, ή άλλη «καθαρτική» - αντιρροπιστική συμπεριφορά, όπως έντονη άσκηση, κατάχρηση υπακτικών ή διουρητικών φαρμάκων και υποκλυσμών.

#### Ψυχογενής Βουλιμία (Bulimia Nervosa)

- **Επαναλαμβανόμενα** επεισόδια υπερβολικής κατανάλωσης τροφής, σε βαθμό που δημιουργεί δυσφορία, με απώλεια αυτοελέγχου κατά τη διάρκεια των επεισοδίων.
- **Συνοδεύονται** από **επαναλαμβανόμενη** παθολογική αντιρροπιστική συμπεριφορά (προκλητούς εμέτους, ή/και κατάχρηση υπακτικών, υποκλυσμούς, έντονη σωματική άσκηση) και, πιθανώς, περιόδους έντονης νηστείας μεταξύ των επεισοδίων.

#### Επεισοδιακή υπερφαγία (Binge Eating Disorder)

- **Επαναλαμβανόμενα** επεισόδια υπερβολικής κατανάλωσης τροφής που οδηγεί σε δυσφορία, με απώλεια αυτοελέγχου κατά τη διάρκεια των επεισοδίων και αίσθημα ντροπής, ενοχές και χαμηλή αυτοεκτίμηση.
- Τυπικά χωρίς επαναλαμβανόμενη παθολογική αντιρροπιστική συμπεριφορά.

#### Ψυχογενής Ανορεξία

Η δια βίου επίπτωση (νέες περιπτώσεις ανά έτος) στις γυναίκες για την ψυχογενή ανορεξία και βουλιμία κυμαίνεται από 0,9-4%, ενώ η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας (binge eating disorder) είναι ακόμα συχνό-

<sup>1</sup> Ο κ. Ευάγγελος Μαρινάκης διαθέτει πιστοποιημένη μετεκπαίδευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τις Διατροφικές Διαταραχές.





# Ελεύθερο Θέμα

ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Ψυχογενής Ανορεξία

τερη. Ο επιπολασμός της βουλιμίας είναι υψηλότερος και σύμφωνα με τα νέα κριτήρια διάγνωσης κατά DSM-5 φθάνει ή υπερβαίνει το 6%. Σημειώνεται ότι περίπου 1 στις 3 περιπτώσεις ψυχογενούς ανορεξίας ή βουλιμίας δεν αναζητούν θεραπεία και δεν συμπεριλαμβάνονται στις στατιστικές.

Το φάσμα των διατροφικών διαταραχών περιλαμβάνει και άλλες κλινικές οντότητες, όπως η ορθορεξία (ψυχαναγκαστική αποφυγή «ανθυγιεινών» τροφών), η νυχτερινή υπερφαγία, το σύνδρομο PICA – αλλο-

τριοφαγίας (κατανάλωση μη βρώσιμων ουσιών), ο μηρυκασμός-αναμάσηση της τροφής, η αποφευκτική/περιοριστική διαταραχή (αφορά κυρίως παιδιά) καθώς και περιπτώσεις που συνδυάζουν εκδηλώσεις από περισσότερες διαταραχές, ή δεν μπορούν να ενταχθούν σε μία σαφή κατηγορία κατά την ταξινόμηση DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

**Η νοσηρότητα και θνητότητα των διατροφικών διαταραχών είναι υψηλή, με την ψυχογενή ανορεξία να έχει την υψηλότερη θνητότητα από κάθε άλλη ψυχιατρική διαταραχή** και δεκαπλάσια συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τα συχνότερα αίτια θανάτου είναι η αυτοκτονία και οι παθολογικές επιπλοκές – ειδικά οι αρρυθμίες.

**Ποια στοιχεία του ιστορικού θα με υποψιάσουν προς την κατεύθυνση της διατροφικής διαταραχής;**

(Δες BOX 2 στην επόμενη σελίδα)

## Παθολογικές επιπλοκές

Οι διατροφικές διαταραχές είναι καταρχήν ψυχιατρικά νοσήματα, τα οποία όμως συνοδεύονται από πολλές και ενίοτε σοβαρές οξείες και χρόνιες παθολογικές επιπλοκές

### BOX 1.

#### Τι πρέπει να ξέρω:

- Οι διατροφικές διαταραχές είναι ψυχικά νοσήματα και όχι «περίεργες συμπεριφορές της εφηβείας», ούτε «επιλογές υγιεινής διατροφής», ή «προσπάθεια να αποκτήσει σώμα μοντέλου».
- Το άτομο, συνήθως κορίτσι, με διατροφική διαταραχή, δεν έχει επιλέξει το πρόβλημά του και δεν μπορεί να το ξεπεράσει χωρίς βοήθεια.
- Συχνά, υπάρχουν καταστάσεις που πυροδοτούν το πρόβλημα, όπως π.χ. ερωτική απογοήτευση, ή προσβλητικός/κολακευτικός λόγος για το βάρος σώματος από άτομο της οικογένειας ή της παρέας. Από τη στιγμή, όμως, που η διατροφική διαταραχή θα αποκτήσει οντότητα, αποτελεί έκδηλο ψυχικό νόσημα, που επηρεάζει βαθύτατα τόσο το άτομο που πάσχει, όσο και την οικογένειά του και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.
- Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση οδηγεί σε καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Αντίθετα, η καθυστέρηση στη διάγνωση, σχετίζεται με μεγάλα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία και υψηλή θνητότητα.



# Ελεύθερο Θέμα

## ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### BOX 2.

#### Σκεφτείτε την πιθανότητα διατροφικής διαταραχής:

Σκεφτείτε τη διάγνωση διατροφικής διαταραχής κατά τη λήψη ιστορικού και την παρουσία ενός από τα παρακάτω:

- Υπερβολική και απότομη μείωση βάρους (ακόμα και για τους έχοντες δείκτη μάζας σώματος υψηλότερο του φυσιολογικού).
- Εμμονή - υπερβολική ενασχόληση με το βάρος.
- Λανθασμένη αντίληψη του σχήματος του σώματος και του βάρους – βλέπει τον εαυτό της ως υπέρβαρη, ενώ στην πραγματικότητα η αποψη των άλλων και η ζυγαριά δείχνουν το αντίθετο.
- Αποφεύγει τη λήψη τροφής μπροστά σε κόσμο.
- Καταναλώνει υπερβολικά μικρή ή μεγάλη ποσότητα τροφής (συνήθως, όμως τα επεισόδια βουλιμίας/υπερφαγίας γίνονται κρυφά)
- Επισκέπτεται την τουαλέτα μετά το φαγητό (για πρόκληση εμέτου).
- Ασκείται υπερβολικά (π.χ. πολλές ώρες περπάτημα ή γυμναστήριο).
- Αν εντοπίσετε κάποιο σύμπτωμα, που μπορεί να υποδηλώνει διατροφική διαταραχή, επικοινωνήστε με ειδικό με εμπειρία σε τέτοιου τύπου διαταραχές, ώστε το πρόβλημα να αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

*Προσοχή: Ο δείκτης μάζας σώματος ως μεμονωμένη κλινική παράμετρος δεν επιβεβαιώνει ούτε αποκλείει διατροφική διαταραχή.*

και η αντιμετώπιση τους χρήζει συνεργασίας ειδικών σωματικής και ψυχικής υγείας. Η θνητότητα είναι 5 έως 10 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και πάνω από το 50% των περιπτώσεων θανάτου σχετίζονται με παθολογικές επιπλοκές.

Στον πίνακα της επόμενης σελίδας αναφέρονται μερικά από τα προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν ανά σύστημα. Οι περισσότερες από τις παθολογικές εκδηλώσεις σχετίζονται με ανεπάρκειες σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, καθώς και την μειωμένη πρόσληψη ενέργειας και το παθολογικά χαμηλό βάρος σώματος αυτό καθαυτό. Κατάχρηση ουσιών (π.χ. αλκοόλ, κοκαΐνη) και φαρμάκων (π.χ. υπακτικών, διουρητικών) σχετίζονται με επιπρόσθετες οξείες και χρόνιες διαταραχές και ελλείματα.

#### **Διατροφικές διαταραχές και γαστρεντερικό σύστημα**

Οι εκδηλώσεις - επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες και να σχετί-

ζονται άμεσα με τη διαταραχή (όπως η αιμορραγία μετά από προκλητούς εμέτους στα βουλιμικά επεισόδια), ή με την κατάχρηση αλκοόλ και φαρμάκων, όπως υπακτικά και διουρητικά, με επακόλουθες διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών.

#### **Δόντια, ούλα & σιελογόνοι αδένες**

- Διάβρωση – καταστροφή δοντιών
- Ουλίτιδα και αιμορραγίες ούλων
- Υφίζηση ούλων
- Τερηδόνα
- Διόγκωση σιελογόνων αδένων

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία παρουσιάζουν επιπλοκές από τα δόντια και τα ούλα με κύρια συμπτώματα πόνο και ευαισθησία στα κρύα και ζεστά ροφήματα ή τροφές. Η διάβρωση των δοντιών είναι σύννηθες πρόβλημα και προκαλείται από την έκθεση της αδαμαντίνης στο όξινο περιβάλλον του γαστρικού



# Ελεύθερο Θέμα

ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πίνακας

|                              |                                              |                             |                                                           |
|------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Νευρικό</b>               | Περιφερική νευροπάθεια                       | Σύγχυση, Παραλήρημα         | Αταξία                                                    |
| <b>Αναπνευστικό</b>          | Εισρόφηση                                    | Λαρυγγίτιδα                 | Δύσπνοια                                                  |
| <b>Καρδιά-αγγεία</b>         | Αρρυθμίες                                    | Ορθοστατική υπόταση         | Περικαρδίτιδα                                             |
| <b>Ενδοκρινικό</b>           | Αμηνόρροια                                   | Υπογλυκαιμία                | Υπερπρολακτιναιμία                                        |
| <b>Νεφροί - Ουροποιητικό</b> | Νευρομυϊκές δ/χές ουροδόχου κύστης           | Συχνουρία, νυχτουρία        | Οξεία/Χρόνια νεφρική βλάβη από δ/χές όγκου & ηλεκτρολυτών |
| <b>Μυοσκελετικό</b>          | Οστεοπόρωση                                  | Αρθρίτιδα                   | Μυοπάθεια – μυϊκή αδυναμία                                |
| <b>Δέρμα</b>                 | Ξηρότητα-δερματίτιδα - οίδημα                | Σημείο Russell, ακροκυάνωση | Δ/χές τριχοφυΐας, υπερκαροτιναιμία                        |
| <b>Αιμοποιητικό</b>          | Αναιμία                                      | Λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία | Πετέχειες                                                 |
| <b>Ανοσολογικό</b>           | Αυξημένη νοσηρότητα σε βακτηριακές λοιμώξεις | Μειωμένη πυρετική απάντηση  |                                                           |

περιεχομένου. Οι βλάβες επιδεινώνονται από τη **λαν-θασμένη τακτική του βουρτσίσματος αμέσως μετά την πρόκληση εμέτων**. Η διάβρωση καταρχήν αφορά τις οπίσθιες επιφάνειες των τομέων και των κυνόδοντων και δεν γίνεται εύκολα αντιληπτή, γιατί δεν είναι άμεσα ορατή, ενώ καταρχήν μπορεί να μην προκαλεί πόνο. Όταν τα βουλιμικά επεισόδια είναι συχνά και επιμένουν, οι διαβρώσεις επεκτείνονται στις υπόλοιπες επιφάνειες των δοντιών, καθώς και στα πίσω δόντια, με συνέπεια την καταστροφή τους.

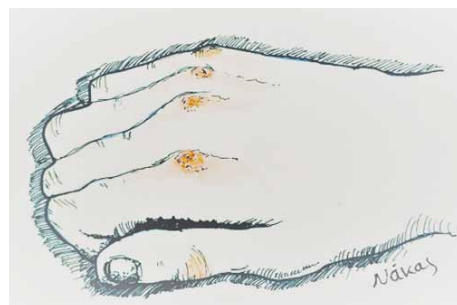
Η υγεία των ούλων επίσης προσβάλλεται. Τα ούλα φλεγμαίνονται και αιμορραγούν και τελικά η φθορά τους οδηγεί σε υποχώρηση – υφίξηση. Στην ψυχογενή ανορεξία μπορεί να υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης C με συνέπεια ουλίτιδα με οίδημα και αιμορραγία. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόλο που τα προβλήματα από τα ούλα και τα δόντια είναι συχνά, μόνο ένα μικρό ποσοστό των νεαρών γυναικών με διατροφική διαταραχή αναζητούν οδοντιατρική συμβουλή και θεραπεία.

Το σημείο Russell (Russell's sign) αφορά το δέρμα της ραχιαίας επιφάνειας των χεριών, το οποίο παρουσιάζει διαβρώσεις και σκληρύνσεις από τραυματισμούς κατά

την εκούσια είσοδο του χεριού στη στοματική κοιλότητα και την επαφή με τα δόντια. Με τον ίδιο μηχανισμό μπορεί να παρατηρηθούν βλάβες στο βλεννογόνο της υπερώας. Ένας στους τρεις ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία παρουσιάζει το συγκεκριμένο κλινικό σημείο το οποίο θεωρείται παθογνωμονικό και επιτρέπει στο γιατρό με την απλή επισκόπηση να θέσει την υποψία βουλιμικών επεισοδίων με επαναλαμβανόμενους προκλητούς εμέτους.

## Ψυχογενής Βουλιμία: σημείο Russell

Ο περιορισμός της λήψης πρωτεϊνών και θερμίδων και η πρόκληση εμέτων οδηγούν σε διόγκωση των



Ψυχογενής Βουλιμία: σημείο Russell



# Ελεύθερο Θέμα

## ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

παρωτίδων και των υπογνάθιων σιελογόνων αδένων, συχνό κλινικό εύρημα στην ανορεξία και, ιδιαίτερα, στην ψυχογενή βουλιμία. Περίπου 1 στους 5 ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία παρουσιάζουν διόγκωση παρωτίδων – τυπικά αμφοτερόπλευρη. Η αμυλάση ορού μπορεί να είναι αυξημένη και η προέλευση της είναι οι σιελογόνοι αδένες, ιδιαίτερα μετά από πρόκληση εμέτων. Αυξημένη τιμή αμυλάσης αίματος ανευρίσκεται στο 20% των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία και στο 60% των ασθενών με βουλιμία. Για τη διαφορική διάγνωση από υπεραμυλασαιμία άλλης προέλευσης, θα πρέπει να μετρηθούν τα ισοένζυμα της αμυλάσης, ή να προσδιοριστούν ταυτόχρονα τα επίπεδα της λιπάσης, σε περίπτωση που τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης από παγκρεατίτιδα.

### Οισοφάγος

- Μη ειδικές κινητικές διαταραχές οισοφάγου
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Παλινδρομική οισοφαγίτιδα
- Mallory – Weiss
- Ρήξη οισοφάγου

Οι διατροφικές διαταραχές σχετίζονται με οξείες και χρόνιες επιπλοκές από τον οισοφάγο, όπως δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οισοφαγίτιδα, οισοφάγος Barrett και οισοφαγική στένωση. Ορισμένες μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος του οισοφάγου εκ πλακώδους επιθηλίου.

Η σοβαρή υποθρεψία αυτή καθαυτή προκαλεί οισοφαγική δυσλειτουργία με διαταραχές κινητικότητας και μειωμένο τόνο κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα. Παρόλα αυτά, ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία, οι οποίοι συχνά έχουν φυσιολογικό βάρος σώματος ή είναι υπέρβαροι, εμφανίζουν επίσης λειτουργικές διαταραχές του οισοφάγου. Γενικά, ένας στους τέσσερις ασθενείς με διατροφική διαταραχή παρουσιάζει συμπτώματα οισοφαγικής δυσλειτουργίας, αλλά η κινητικότητα του οισοφάγου δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα

των συμπτωμάτων και μόνο ένα μικρό (μονοψήφιο) ποσοστό εμφανίζει παθολογική μανομετρία.

Η πρόκληση βίαιων εμέτων σχετίζεται με επιπλοκές αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας, όπως είναι **η ρήξη οισοφάγου (Boerhaave's syndrome) με ποσοστό θνητότητας που φτάνει το 40%, υψηλότερο από κάθε άλλη ρήξη στο γαστρεντερικό σωλήνα**. Οι έμετοι στα βουλιμικά επεισόδια μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία από βλεννογονική ρήξη στη γαστροοισοφαγική συμβολή (Mallory-Weiss tear) που εκδηλώνεται συνήθως με αιματέμεση. Η επιπλοκή αυτή είναι από τις συχνότερες που αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, με νοσηρότητα που ποικίλει και θνητότητα περίπου 5%. Οι μισοί περίπου ασθενείς θα χρειαστούν μετάγγιση αίματος, ενώ όλοι πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση, με ενδοσκοπική θεραπευτική παρέμβαση εφόσον αναδειχθεί ενεργός αιμορραγία.

### Στόμαχος

- Καθυστέρηση γαστρικής κένωσης
- Αίσθημα κορεσμού
- (Οξεία) γαστρική διάταση
- Γαστρικό πύλημα

Η μειωμένη γαστρική κινητικότητα και η καθυστερημένη γαστρική κένωση αποτελούν συνήθη προβλήματα, που προκαλούν στάση, γαστρική διάταση, αίσθημα κορεσμού και προδιαθέτουν σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Συμπτώματα καθυστερημένης γαστρικής κένωσης εμφανίζουν συχνότερα τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία (25% έναντι 15% των ατόμων με βουλιμία).

Η **οξεία** γαστρική διάταση είναι σπάνια επιπλοκή και εμφανίζεται με **αυτόματους** εμέτους και κοιλιακό άλγος. Συνήθως αντιμετωπίζεται με τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα παροχέτευσης, διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών και προσεκτική επανασίτιση, καταρχήν με υγρή τροφή ή συμπληρώματα. Ως επιπλοκή, αφορά τόσο την ψυχογενή βουλιμία, όσο και την ανορεξία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επανασίτισης (refeeding).





# Ελεύθερο Θέμα

ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το γαστρικό πύλημα (bezoar) είναι ξένο σώμα που σχηματίζεται στο στομάχο και η παραμονή του μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα. Ένα από τα αίτια δημιουργίας πύληματος είναι η τριχοτιλλομανία, η οποία αποτελεί διαταραχή ελέγχου παρόρμησης - ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, που συχνά συνυπάρχει με διατροφική διαταραχή.

## Λεπτό & παχύ έντερο

- Διαταραχές περισταλισμού εντέρου
- Διαταραχές κενώσεων
- Ακράτεια κοπράνων
- Σύνδρομο άνω μεσεντερίου αρτηρίας

Οι διατροφικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από παθολογικό περισταλισμό (και) του εντέρου. Οι ασθενείς παραπονούνται για μετεωρισμό και δυσκοιλιότητα, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν περίοδοι με εναλλαγές δυσκοιλιότητας και διάρροιας. Η χρόνια χρήση και κατάχρηση υπακτικών – ειδικά αυτών που διεγείρουν την εντερική κινητικότητα, επιδεινώνει τα συμπτώματα.

Η αδυναμία των μυών του πυελικού εδάφους στην ψυχογενή ανορεξία μπορεί να οδηγήσει σε ακράτεια κοπράνων και πρόπτωση του ορθού.

Ασθενείς με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος μπορεί να εμφανίζουν επιγαστρικό άλγος, μετεωρισμό και εμέτους μετά από τα γεύματα, εκδηλώσεις του συνδρόμου άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Η αποφρακτική αυτή επιπλοκή αφορά απισχνασμένες ασθενείς με βαριά ψυχογενή ανορεξία, όπου το μεσεντέριο λίπος λείπει και η τρίτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου συμπιέζεται και αποφράσσεται μεταξύ της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και της αορτής.

## Ήπαρ & πάγκρεας

- Ηπατίτιδα – αύξηση τρανσαμινασών
- Λιπώδες ήπαρ
- Λιθίαση χοληδόχου κύστεως
- Παγκρεατίτιδα – αναστρέψιμη παγκρεατική ατροφία

Κατά την επανασίτιση ασθενών με ψυχογενή ανορεξία παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών και διάρροιας, οι οποίες εν μέρει οφείλονται στην προϋπάρχουσα ατροφία του εντερικού βλεννογόνου (ατροφία λαχνών). Όταν οι διάρροιας και η αύξηση των τρανσαμινασών είναι ήπιες – μεμονωμένες επιπλοκές της επανασίτισης, δεν προβληματίζουν ιδιαίτερα τον κλινικό γιατρό. Μπορεί όμως να εμφανίζονται στα πλαίσια του **συνδρόμου επανασίτισης**, μια πολύ σοβαρή επιπλοκή της επιθετικής επανασίτισης (από του στόματος, ή εντερικής, ή παρεντερικής), η οποία οδηγεί σε βαριές διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών και κλινικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν αρρυθμίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, ραβδομυόλυση, αιμόλυση, εγκεφαλοπάθεια και σπασμούς. Η τυπική μορφή εγκεφαλοπάθειας είναι η εγκεφαλοπάθεια Wernicke, η οποία σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης B1, που συχνά προϋπάρχει και θα πρέπει να διορθώνεται πριν την επανασίτιση.

Αυξημένες τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη ανευρίσκονται στην ψυχογενή ανορεξία σε ποσοστά που κυμαίνονται από 10 έως 50% (malnutrition-induced hepatitis). Οι μηχανισμοί που πιθανώς εμπλέκονται αιτιοπαθογενετικά είναι αυτοί της αυξημένης αυτοφαγίας – απόπτωσης και της ισχαιμίας. Η αύξηση των τρανσαμινασών σχετίζεται αντίστροφα με το δείκτη μάζας σώματος και συνήθως είναι ασυμπτωματική, με τιμές ήπια ή μέτρια αυξημένες. Σπανιότερα παρατηρείται σημαντική αύξηση, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνήθως στα πλαίσια σοβαρής πολυοργανικής δυσλειτουργίας.

Η επανασίτιση επίσης σχετίζεται με αύξηση των ενζύμων του ήπατος. Το ιστορικό και το υπερηχογράφημα ήπατος βοηθούν στη διαφορική διάγνωση. Το ήπαρ στην ανορεξία υπερηχογραφικά είναι φυσιολογικό, ή παρουσιάζει μειωμένο μέγεθος, ενώ κατά την επανασίτιση μπορεί να απεικονίζεται διογκωμένο και λιπώδες.



# Ελεύθερο Θέμα

ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

## Συζήτηση

Οι γαστρεντερικές επιπλοκές των διατροφικών διαταραχών είναι συχνές και **η παρουσία τους μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω περιορισμό της λήψης τροφής**. Για παράδειγμα, η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης είναι σύννηθες πρόβλημα και τα συμπτώματα που προκαλεί (μεταγευματικός μετεωρισμός – δυσφορία) ενισχύουν την αποφυγή λήψης τροφής. Δεδομένου ότι η αποκατάσταση της γαστρικής και εντερικής κινητικότητας αναμένεται να ακολουθήσει την αποκατάσταση του βάρους σώματος, η θεραπεία είναι η σταδιακή επανασίτιση με στόχο την αύξηση του σωματικού βάρους. Ο τρόπος που θα γίνει αυτό εξαρτάται. Πολλά μικρά γευματίδια, προσεκτική προσθήκη μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών σε φυσική μορφή ή σε συμπληρώματα, ειδικά θερμιδικά συμπληρώματα σε υγρή μορφή και σωστή εισαγωγή ή περιορισμός των φυτικών ινών στο διαιτολόγιο (αναλόγως των συμπτωμάτων και της ανοχής τους από την ασθενή), είναι συνήθη διατροφικά εργαλεία. Η θεραπεία με προκινητικά φάρμακα σε μικρές δόσεις και για περιορισμένο χρονικό διάστημα μπορεί να βοηθήσει όταν οι διατροφικοί χειρισμοί δεν βελτιώνουν τα συμπτώματα.

Η δυσκοιλιότητα είναι επίσης συχνό πρόβλημα και σχετίζεται με το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, τη χρόνια χρήση υπακτικών και τις διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σχεδόν 9 στις 10 ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία παραπονούνται για δυσκολία στην κένωση, με έντονα προβλήματα στις περιπτώσεις με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και ιστορικό διατροφικής διαταραχής για πολλά έτη (>3-5). Η αποκατάσταση του σωματικού βάρους είναι και εδώ ο κύριος στόχος της θεραπείας. Η επαρκής λήψη υγρών είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, ενώ η χορήγηση υπακτικών φαρμάκων και φυτικών ινών σε μορφή φυσική ή ως συμπλήρωμα πρέπει να εξεταστεί. Από τα υπακτικά επιλέγονται τα ωσμωτικά δρώντα και όχι τα διεγείροντα την εντερική κινητικότητα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν πόνο, ενώ σε χρόνια

χορήγηση επιτείνουν τη δυσλειτουργία του εντερικού τοιχώματος. Στη διαφορική διάγνωση πρέπει να ληφθούν υπόψη περιπτώσεις παράδοξης διάρροιας, ενώ κατά τη λήψη του ιστορικού είναι χρήσιμο να διευκρινίζεται επαρκώς το σύμπτωμα «έχω δυσκοιλιότητα», το οποίο καταρχήν είναι υποκειμενικό. Τέλος, η διάγνωση ελλειμμάτων ηλεκτρολυτών (κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο και φώσφορος) και η διόρθωσή τους πρέπει να μπαίνουν στο πλάνο της προσέγγισης και διαχείρισης της δυσκοιλιότητας, ιδιαίτερα αν υπάρχει ιστορικό χρήσης διουρητικών ή άλλων φαρμάκων, που μπορεί να διαταράξουν την ισορροπία ηλεκτρολυτών. Σημειώνεται ότι τα επίπεδα του ολικού μαγνησίου στο σώμα είναι συχνά χαμηλά, παρά τις φυσιολογικές τιμές του μαγνησίου ορού.

Η χρόνια κατάχρηση υπακτικών τα οποία διεγείρουν την εντερική κινητικότητα προκαλεί τελικά έντονη δυσκοιλιότητα με συνοδό μετεωρισμό και κοιλιακό άλγος και επηρεάζει περαιτέρω την, ούτως ή άλλως, δύσκολη καθημερινότητα, περιορίζοντας ακόμα περισσότερο την πρόσληψη τροφής. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με θεραπευτικά πρωτόκολλα «απεξάρτησης», τα οποία συνδυάζουν διαιτητικές παρεμβάσεις και φάρμακα, στα οποία περιλαμβάνονται ωσμωτικά υπακτικά, όπως η μακρογόλη, ή η λακτουλόζη και λιπαντικά υπακτικά, όπως η παραφίνη. Παράλληλα μειώνεται σταδιακά η χρήση των διεγερτικών καθαρτικών.

Ανεπάρκειες συγκεκριμένων ιχνοστοιχείων και βιταμινών σχετίζονται με κλινικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου, η οποία παρατηρείται σε άτομα που δεν καταναλώνουν γαλακτοκομικά και θαλασσινά, προκαλεί μεταξύ άλλων δυσγευσία, στοματίτιδα, ή γωνιακή χειλίτιδα, ενώ η ανεπάρκεια νιασίνης (B3) σχετίζεται με διάρροιες.

**Οι διατροφικές διαταραχές μπορεί να συνυπάρχουν με άλλα νοσήματα του γαστρεντερικού** όπως το ευερέθιστο έντερο, η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και η κοιλιοκάκη. Για την ψυχογενή ανορεξία και βουλιμία ο σχετικός κίνδυνος για κοιλιοκάκη είναι



# Ελεύθερο Θέμα

ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

3,95% (Relative Risk 3,95%, CI 2-4) και 2,95% αντίστοιχα, ενώ πάνω από τους μισούς ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία πάσχουν από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς με διατροφική διαταραχή (98%) εμφανίζουν κάποια λειτουργική διαταραχή του γαστρεντερικού, π.χ. σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, μετεωρισμό, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία.

Η πιο συχνή συσχέτιση διατροφικής διαταραχής και ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι μεταξύ ψυχογενούς ανορεξίας και νόσου Crohn, αν και υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που δείχνουν αυξημένη συσχέτιση και με την ελκώδη κολίτιδα. Σε κάθε περίπτωση, η συνύπαρξη διατροφικής διαταραχής και άλλων νοσημάτων του γαστρεντερικού αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση, με συχνά κακή πρόγνωση λόγω του υποκειμένου ψυχιατρικού νοσήματος.

## Συμπεράσματα

Οι διατροφικές διαταραχές είναι καταρχήν ψυχιατρικά νοσήματα με ψυχικές και σωματικές εκδηλώσεις από τα περισσότερα όργανα και συστήματα. Οι επιπλοκές που αφορούν ειδικά το γαστρεντερικό σύστημα είναι πολύ συχνές. Συνεπώς, ο γαστρεντερολόγος θα συναντήσει ασθενή με διατροφική διαταραχή στο ιδιωτικό ιατρείο, ή άλλη υγειονομική δομή και θα πρέπει να υποψιαστεί τη νόσο.

Εάν πρόκειται για ασθενή με διατροφική διαταραχή η οποία δεν έχει ακόμα διαγνωστεί, τότε πιθανότατα θα συναντήσει γυναίκα νεαρής-εφηβικής ηλικίας, η οποία επιδεικνύει εμμονική ενασχόληση με τη διατροφή, το βάρος και το σχήμα του σώματος και πάσχει από έντονη φοβία για τυχόν αύξηση του βάρους. Σε χρόνιες περιπτώσεις, ισχύουν οι ίδιες εμμονές και φοβίες και επιπλέον υπάρχει μακρό ιστορικό λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού, το οποίο θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αμιγώς λειτουργικές διαταραχές, όπως είναι το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, που ούτως ή άλλως συνυπάρχει συχνά. Εδώ αναδει-

κνύεται για άλλη μια φορά η σημασία λήψης πλήρους ιστορικού, στο οποίο περιλαμβάνονται οι διατροφικές συνήθειες, οι μεταβολές του βάρους σώματος και το ψυχοκοινωνικό προφίλ.

Ο ρόλος της ειδικότητας της γαστρεντερολογίας είναι σημαντικός, δεδομένου ότι τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα έχουν επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής των ασθενών και δυσχεραίνουν τη θεραπευτική αποκατάσταση της παθολογικής σχέσης με τη λήψη τροφής και το σχήμα και το βάρος του σώματος. Το εύρος και η πολυπλοκότητα των προβλημάτων υγείας που μπορεί να παρουσιαστούν, η απουσία ικανοποιητικών επιστημονικών δεδομένων στη βιβλιογραφία για ορισμένα από αυτά, η κατά βάση ψυχιατρική φύση της νόσου και η δυσκολία συμμόρφωσης των ατόμων με διατροφική διαταραχή σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, καθιστούν αναγκαία τη συνεργασία επιστημόνων υγείας από διάφορες ειδικότητες, χωρίς να ξεχνάμε ότι το βασικό πρόβλημα είναι ψυχιατρικό, με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα.

**Ευχαριστώ τον φίλο μου εικαστικό Σπύρο Νάκα για τα σχέδια που δημιούργησε για το συγκεκριμένο κείμενο.**

## Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Birmingham, C., & Treasure, J. (2019). Medical Management of Eating Disorders (3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781108618410.
2. Φραγκίσκος Γονιδάκης, Ελευθερία Βάρσου (2013). Μιλώντας για τις διαταραχές πρόσληψης τροφής. BHTA Ιατρικές Εκδόσεις. ISBN: 978-960-452-163-0.
3. Sato Y, Fukudo S. Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders. Clin J Gastroenterol. 2015 Oct;8(5):255-63. doi: 10.1007/s12328-015-0611-x. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26499370.
4. Riedlinger C, Schmidt G, Weiland A, Stengel A, Giel KE, Zipfel S, Enck P, Mack I. Which Symptoms, Complaints and Complications of the Gastrointestinal Tract Occur in Patients With Eating Disorders? A Systematic Review and Quantitative Analysis. Front Psychiatry. 2020 Apr 20;



11:195. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00195. PMID: 32425816; PMCID: PMC7212454.

5. Norris, M.L., Harrison, M.E., Isserlin, L., Robinson, A., Feder, S. and Sampson, M. (2016), Gastrointestinal complications associated with anorexia nervosa: A systematic review. *Int. J. Eat. Disord.*, 49: 216-237. <https://doi.org/10.1002/eat.22462>.
6. Rosen, E., Bakshi, N., Watters, A. et al. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci* 62, 2977–2981 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4766-9>.
7. Forney KJ, Buchman-Schmitt JM, Keel PK, Frank GK.

The medical complications associated with purging. *Int J Eat Disord.* 2016 Mar;49(3):249-59. doi: 10.1002/eat.22504. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26876429; PMCID: PMC4803618.

8. James E Mitchell, Christie Zunker. Bulimia nervosa and binge eating disorder in adults: Medical complications and their management. In: UpToDate (Literature review current through: Nov 2021).
9. Philip Mehler. Anorexia nervosa in adults and adolescents: Medical complications and their management. In: UpToDate (Literature review current through: Nov 2021).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** STELARA 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg υστεκινάμης σε 26 ml (5 mg/ml). Το υστεκινάμης είναι ένα πλήρως ανθρωπινό μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μελάνωματος ποικιλών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** **Νόσος του Crohn:** Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε ανταγωνιστή του TNFα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες. **Ελκώδης κολίτιδα:** Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή ψωμιάτωση, βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ιγνυλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιγνυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Λοιμώξεις:** Το υστεκινάμης μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του STELARA σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με STELARA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από ψωμιάτωση. Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή ψωμιάτωση (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Η θεραπεία της λανθάνουσας ψωμιάτωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση του STELARA. Το ενδοχόμενο θεραπεία κατά της ψωμιάτωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης του STELARA σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού ψωμιάτωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν STELARA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού ψωμιάτωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να γίνει υποδείξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και το STELARA δεν πρέπει να χορηγηθεί μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη. **Κακοήθειες:** Τα ανοσοκατασταλτικά όπως το υστεκινάμης αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάναν STELARA στα πλαίσια κλινικών μελετών ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη του STELARA. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση του STELARA στους ασθενείς αυτούς. Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιατρικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** **Συστηματικές:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοödημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση του STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Αναπνευστικές:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά αλλεργικής κυψελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας και μη λοιμώδους οργανωτικής πνευμονίας κατά τη χρήση του υστεκινάμης κατά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάναν βήχα, δύσπνοια και διάμεσες διηθίσεις μετά από μία έως τρεις δόσεις. Οι σοβαρές εκβράσεις περιλάμβαναν αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Βελτίωση αναφέρθηκε μετά τη διακοπή του υστεκινάμης και επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση που η πιθανότητα λοίμωξης έχει αποκλειστεί και η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, διακόψτε το υστεκινάμης και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Εμβολιασμοί:** Συνιστάται να μη συγχρηματούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βάκυλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με το STELARA. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει εμβόλια με τους ασθενείς ιούς ή ζώντα βακτήρια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάναν STELARA. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το STELARA πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχιστεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογραφούντες ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν STELARA μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα δραστηριοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια. Η μακροχρόνια θεραπεία με STELARA δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονοκόκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο. **Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία:** Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και του STELARA ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά. **Ανοσοθεραπεία:** Το STELARA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν το STELARA μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία. **Σοβαρές δερματοπάθειες:** Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με υστεκινάμης (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Τα συμπτώματα της ερυθροδερμικής ψωρίασης ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το STELARA θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει ύποπτη αντίδραση στο φάρμακο. **Ειδικό πληθυσμό:** **Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών):** Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν STELARA, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς σε κλινικές μελέτες στις συγκεκριμένες ενδείξεις, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστούν εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους. **Περιοζόμενο σε νάτριο:** Το STELARA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, το STELARA αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου προσ 9 mg/ml (0,9%). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προκειμένου για ασθενείς που ακολουθούν διαίτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες με το υστεκινάμης ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, παρρινοκολίτιδα, σε ορισμένους ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα: Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενήλικων στο υστεκινάμης σε 14 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 6.709 ασθενείς (4.135 με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, 1.749 με νόσο του Crohn και 825 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα). Αυτά περιλαμβάνουν έκθεση στο STELARA στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για τουλάχιστον 6 μήνες ή 1 έτος (4.577 και 3.253 ασθενείς, αντίστοιχως, με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα) και έκθεση για τουλάχιστον 4 ή 5 έτη (1.482 και 838 ασθενείς με ψωρίαση, αντίστοιχως). Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνήθη: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

| Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα | Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παροξυσμοί   | Συχνές Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, παρρινοκολίτιδα<br>Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, οδοντικές λοιμώξεις, έρση (ζωστήρ), λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αιδοιοκολική μυκητική λοίμωξη |

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                                                                            | Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθημάτων, κνίδωσης)<br>Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοödηματος)                        |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                                                                                              | Όχι συχνές: Κατάθλιψη                                                                                                                                                                                        |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                                                                                  | Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία<br>Όχι συχνές: Παράλυση προσώπου, νευρικό                                                                                                                                           |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου                                                            | Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος<br>Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση<br>Σπάνιες: Αλλεργική κυψελίτιδα, ηωσινοφιλική πνευμονία<br>Πολύ σπάνιες: Οργανωτική πνευμονία*                                               |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                                                                                       | Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος                                                                                                                                                                             |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                                                                                     | Συχνές: Κνησμός<br>Όχι συχνές: Φλυκταινώδης ψωρίαση, αποφολιδωση δέρματος, ακμή<br>Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία                                                         |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                                                                               | Συχνές: Κόπωση, ερυθρήμα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης<br>Όχι συχνές: Αμυγδαλίτις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκληρύνσης, ödηματος και κνησμού), εξασθένιση |
| *Βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. |                                                                                                                                                                                                              |

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις:** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν υστεκινάμης και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο αυτών των κλινικών μελετών, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,36 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν υστεκινάμης και 1,34 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,03 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν υστεκινάμης (30 σοβαρές λοιμώξεις σε 930 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και 0,03 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (15 σοβαρές λοιμώξεις σε 434 ανθρωποέτη παρακολούθησης) (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.581 ανθρωποέτη έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,91 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν υστεκινάμης και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν υστεκινάμης (199 σοβαρές λοιμώξεις σε 11.581 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιλάμβαναν πνευμονία, απόστημα του πρωκτού, κυτταρίτιδα, εκκολυματίτιδα, γαστρεντερίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα ψωμιάτωση που παράλληλα λάμβαναν αυγών με ιονισμένη δεν ανέπτυξαν ψωμιάτωση. **Κακοήθειες:** Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η επίπτωση κακοήθειας, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,11 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν υστεκινάμης (1 ασθενής σε 929 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,23 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 434 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,43 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν υστεκινάμης (4 ασθενείς σε 929 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,46 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 433 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.561 ανθρωποέτη έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, σε 62 ασθενείς σε 11.561 ανθρωποέτη παρακολούθησης (επίπτωση 0,54 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν υστεκινάμης). Η επίπτωση κακοήθειας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν υστεκινάμης ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (προτυπωμένο ηπλικό επίπτωσης: 0,93 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,71, 1,20]), προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, ορθοκολικός καρκίνος, μελάνωμα και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,49 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν υστεκινάμης (56 ασθενείς σε 11.545 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (3:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις στην έγχυση:** Στις μελέτες επαγωγής με ενδοφλέβια χορήγηση για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αναφυλαξίας ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση μετά από την επάφση ενδοφλέβια δόση. Σε αυτές τις μελέτες, 2,2% από τους 785 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 1,9% από τους 790 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση υστεκινάμης ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συνέβησαν στη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από αυτήν. **Παιδιατρικές πληθυσμίες: Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχει μελετηθεί σε δύο φάσεις 3 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Η πρώτη διεξήχθη σε 110 ασθενείς 12-17 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 60 εβδομάδες και η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 44 ασθενείς 6 έως 11 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 56 εβδομάδες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο μελέτες με δεδομένα για την ασφάλεια έως 1 έτους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Κολαράς, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **ΚΑΤΟΣΧΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ/ΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/08/494/005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης 19 Σεπτεμβρίου 2013. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΜΑΤΟΣ:** 9 Μαρτίου 2021. Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

| Περιεκτικότητα                      | Μέγεθος συσκευασίας | Νοσοκομειακή Τιμή | Λιανική Τιμή |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------|
| C/S.SOLIN 130MG/26 ML VIAL (SMG/ML) | BT x 1 VIAL x 26ML  | 2009,02€          | 2439,56€     |

Για περισσότερες πληροφορίες παρακολουθείτε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε. Α. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.

# Το εξώφυλλο από μέσα



*Δέντρα γυμνά, γκρίζος ουρανός, η μυρωδιά του κρύου, ο ήχος της  
μέρας που μικραίνει.*

*Σπαράγματα του χειμώνα, κομμάτια κι αποσπάσματα του χρόνου που  
φεύγει κι αυτού που έρχεται.*

*Γιατί ο χρόνος ξεκινά τον χειμώνα;*

*Γιατί τα καλύτερα είναι μπροστά μας.*

*Μίλτος Σκούρας*



**Pariet<sup>®</sup>**  
rabeprazole



#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** PARIET 20 mg γαστροανθεκτικό δισκίο. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης που αντιστοιχούν σε 18,85 mg ραβεπραζόλης. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Γαστροανθεκτικό δισκίο. Κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο, που έχει στη μία πλευρά εκτυπωμένη την ένδειξη «E243». **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 32473/08.04.2014 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 25 Απριλίου 2018 **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

#### ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ/ΤΙΜΕΣ

| Περιεκτικότητα | Μέγεθος συσκευασίας | Λιανική Τιμή | Νοσοκομειακή Τιμή |
|----------------|---------------------|--------------|-------------------|
| 20 mg / TAB    | BT x 14             | 5,33 €       | 3,37 €            |
| 20 mg / TAB    | BT x 28             | 9,69 €       | 6,11 €            |

Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλούμε συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος PARIET<sup>®</sup>



Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
**JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.**  
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000  
www.janssen.com.gr  
CP131922

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



Προώθηση και Διανομή από τη:

**BIANEX A.E.**  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

BIANEX A.E. - Έδρα : οδός Τατοΐου, 18° χλμ. Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας  
146 71 Ν. Ερυθραία Αττικής, Ταχ. Θυρίδα 52894, 146 10 Ν. Ερυθραία  
Τηλ. : 210 8009111 • Fax: 210 8071573  
E-mail: mailbox@vianex.gr • WEBSITE: www.vianex.gr  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακαδήμου 113, 562 24 Εύοσμος Θεσσαλονίκης  
Τηλ.: 2310 861683

**ΑΡ. Γ.Ε.ΜΗ. 000274201000**