

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
20

ΤΟΜΟΣ 70,
ΤΕΥΧΟΣ 2,
ΑΠΡΙΛΙΟΣ,
ΜΑΪΟΣ,
ΙΟΥΝΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

53η Παιδιατρική
Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 2
[25-26 Απριλίου 2020]

SARS-CoV-2

ΜΕΘΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ 12-13 Σεπτεμβρίου 2020

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	3
ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN	7
ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ	8

Annals
of Clinical Pediatrics
of the University of Athens

SCIENTIFIC PROGRAM	3
PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION	7
SPECIFIC TOPICS	8



20
20

ΤΟΜΟΣ 70,
ΤΕΥΧΟΣ 2,
ΑΠΡΙΛΙΟΣ,
ΜΑΪΟΣ,
ΙΟΥΝΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης
Ελευθερία Ρώμα

Βασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ
Δέσποινα Μπριάντα

Παναγιώτα Περβανίδου
Μαρία Μοσχόβη
Φλώρα Μπακοπούλου
Εμμανουήλ Ζουμάκης
Χρήστος Γιαπιτζάκης
Αδαμαντία Μαλλιάρου
Ειρήνη Ορφανού
Αθανασία Λουρίδα

Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου
Ευαγγελία Λυκοπούλου
Θεώνη Πετροπούλου
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Αντίνα Σάντου
Άννα Σκιαθίτου
Ευανθία Μπότσα
Ελισάβετ Γεωργιάδου

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)

13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
17. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
18. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
19. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
21. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Theoklis Zautis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
23. Stergios Zacharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
24. Mary Zupanc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)
Ν. Ματσaniώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994-1998)

Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001-2018)
Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

Εικόνα εξωφύλλου: Αρχαίο
ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue
of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος
33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los
Angeles County Museum of Art»

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται
στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30€, ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20€, ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30€

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στη Διευθύντρια-
Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein - Α Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»,
Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210-7473121

20
20

VOLUME 70,
ISSUE 2,
APRIL,
MAY,
JUNE

Annals

of Clinical Pediatrics of the University of Athens

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOPHIA" CHILDREN'S HOSPITAL

OWNER

FIRST DEPARTMENT
OF PAEDIATRICS, ATHENS
UNIVERSITY - «AGHIA
SOPHIA» CHILDREN'S
HOSPITAL, ATHENS,
GREECE

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Omirou 29, Peta Saronikou
+30 22994 40962,
E-mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

EDITOR-IN-CHIEF

Christina Kanaka-Gantenbein

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

George P. Chrousos

ASSOCIATE CHIEF EDITOR

Maria Theodoridou

HONORARY EDITORS

Christos Kattamis
Eleftheria Roma
Vasiliki Syriopoulou
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

EDITORIAL BORD

Evagelia Charmandari	Panagiota Pervanidou	Alexandra Papadopoulou
Antonis Kattamis	Maria Moschovi	Evagelia Lykopoulou
Sultana Siahianidou	Flora Bacopoulou	Theoni Petropoulou
Vasiliki Spoulou	Emmanouil Zoumakis	Catherine Salavoura
Athanasios Michos	Christos Yapijakis	Antina Sandou
Athanasios Kaditis	Adamandia Malliarou	Anna Skiathitou
Maria-Roze Pons Rodrigeth	Eirini Orfanou	Evanthia Botsa
Despina Briana	Athanasia Lourida	Elisavet Georgiadou

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

- | | |
|--|---|
| 1. Stylianos Antonarakis (Geneva, Switzerland) | 14. Hugo Lagercrantz (Stocholm, Sweden) |
| 2. Alexis Arzimanoglou (Lyon, France) | 15. Maria New (New York, USA) |
| 3. Peter Bader (Frankfurt, Main, Germany) | 16. Constantine Stratakis (Bethesda, USA) |
| 4. Tadej Battelino (Ljubljana, Slovenia) | 17. Charalambos Pothoulakis (Los Angeles, USA) |
| 5. Margherita Bonamico (Rome, Italy) | 18. Manuel Roig (Barcelona, Spain) |
| 6. Athos Busvaros (Boston, Massachusetts, USA) | 19. Dimitrios Spentzos (Boston, USA) |
| 7. Claudia Chiriboga (New York, USA) | 20. Thomas Walsh (Bethesda, USA) |
| 8. George Coukos (Philadelphia, USA) | 21. Michael Wessels (Boston, USA) |
| 9. Basil Daras (Boston, USA) | 22. Theoklis Zaoutis (Philadelphia, USA) |
| 10. Raif Geha (Boston, USA) | 23. Stergios Zacharoulis (Sutton, United Kingdom) |
| 11. Donald Greydanus (Michigan, USA) | 24. Mary Zupanc (Wisconsin, USA) |
| 12. Stella Kourembanas (Hannover, Germany) | |
| 13. Olga Kordonouri (Hannover, Germany) | |

FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 – 1965)	A. Metaxotou (1999 – 2000)
N. Matsaniotis (1966 – 1993)	G. Chrousos (2001 – 2018)
Ch. Kattamis (1994 – 1998)	C. Kanaka – Gantenbein (2019 -)

Cover image: Greek ancient statue
with title «Statue of a Child», Eastern
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height
13 in. (33.02 cm), current location in the
Los Angeles County Museum of Art

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:
annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30€ , STUDENTS 20€ , FOR CYPRUS 30€

The subscribers are requested to send their subscription to Professor Christina Kanaka-Gantenbein, Chairwoman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210-7473121

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

- 1) Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιευμένες στον ελληνικό Τύπο.
- 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.
- 3) Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Γράφονται από το πολύ δύο συγγραφείς, δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.
- 4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.
- 5) Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.
- 6) Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ιδρυμάτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφόρηση με την συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειρά-

ματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 (www.icmje.org). Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρετηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

β) Περίληψης

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι

συνοπτικά αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να μεταφράζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συντομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: <http://www.icmje.org> και <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς, κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) -πρώην σύστημα Vancouver.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

I. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντεταγμένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. Biochim Biophys Acta 1988;1004:89 - 94.

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. Kidney Int 1990;38(29 suppl):S62 - S68.

□ Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). BMJ 1981;283:628.

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). Am Soc Nephrol 1991;2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). Anaesthesia 1989;44:363 - 364.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. Journal of the American College of Surgeons, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες να έχουν διπλό διάστημα στοίχισης και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλάτος του μονόστρου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8 cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Συνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Instructions to authors

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens is the official journal of the First Pediatric Department of Medical School of Athens University. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Pediatric Department of Medical School of Athens University or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will accept and publish articles related to:

1) Editorial Comments. Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

2) Original Research Findings. These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

3) Review Articles. Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. They should be written by no more than two authors, the number of pages shouldn't exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

4) Puzzling Cases. Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

5) General topics concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

6) Up to date issues. Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing

human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be typed double - spaced throughout its entirety on single sided, 21x29 cm opaque white paper with 2,5 cm margins all around. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should each be included on a different page.

a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e - mail address of the author responsible for editorial correspondence.

b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described.

Results should present positive and relevant negative findings of the study, supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites <http://www.icmje.org> and <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence according to the formats below. They should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Examples of reference citations:

I. Journals

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al" is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

Regular journal publication:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89 - 94.

Supplement:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62 - S68.

No author's name available:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

Definition of the type of the article:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363 - 364.

II. Books

Book chapter:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

Monograph:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

Proceedings record:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

Dissertation:

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Digital or electronic sources

Internet obtained material:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

Article in digital form:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

Tables and figures

Tables should be prepared in double spacing, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. The number and top side of each figure must be indicated on the reverse side. All figures (whether photographs or graphs) should be clear, high contrast, glossy prints of the size they are to appear in the journal: 8,0 cm for a single column or 16,8 cm for a double column. Maximum height, including the titles, shouldn't exceed 22 cm.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside reviewers selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improve the manuscripts on grammar and style.

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου

3-6

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein

7

- Τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή και εμπειρία 8-16
- Νεότερα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους 17-24
- Κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί: Πότε ζητάμε και πώς διαβάζουμε τον γενετικό έλεγχο 25-36
- Σπάνια νοσήματα, κέντρα εμπειρογνωμοσύνης και ευρωπαϊκά δίκτυα αναφοράς 37-44
- Η διαχρονική πορεία του Τμήματος Λοιμωδών Νόσων (ΜΑΚΚΑ) 45-51
- Αλλεργία στις τροφές: Ο ρόλος του παιδίατρου στην ανακάλυψη της νόσου με τα πολλά πρόσωπα 52-58
- Σύγχρονη αντιμετώπιση του άσθματος 59-64
- Πώς κρατάμε ασφαλή τα παιδιά γύρω και μέσα στο νερό: Νέες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (ΑΑΠ) 65-76

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

Scientific Program	3-6
---------------------------	-----

Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction	7
--	---

• Evidence-based treatment and experience	8-16
• New therapeutic approaches for the management of obesity and diabetes mellitus type 2	17-24
• Hereditary recurrent fevers: How to prescribe and interpret a genetic test	25-36
• Rare diseases, European Reference Networks and Membership	37-44
• The Division of pediatric infectious diseases "MAKKA": A tribute to an old and new necessity through the years	45-51
• Food Allergy: The role of Pediatrician in diagnosing a multifacial disease	52-58
• Current guidelines in asthma management	59-64
• Keeping children safe in and around water: new recommendations from the American Academy of Pediatrics (AAP)	65-76



Α΄ Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

53^η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



(25-26 ΑΠΡΙΛΙΟΥ)

ΜΕΝΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ

12-13 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2020

(ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ)

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΜΟΝΟ ΜΕΣΩ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Χορήγηση πιστοποιητικού με μόρια δεκατέσσερα (14) Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 12 Σεπτεμβρίου 2020

**ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ:
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ**

- 09.00-09.30** Εγγραφές
- 09.30-10.00** Έναρξη-Χαιρετισμός
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά-Gantenbein
- 10.00-11.40** ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
Προεδρείο: *Μ. Θεοδωρίδου, Σ. Συριοπούλου*
- 10.00-10.20** Αντιμετώπιση νεογνού εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση
Ι. Κοντού
- 10.20-10.40** Υποτροπιάζων Έρπητας γεννητικών οργάνων: Πόσο επικίνδυνος είναι για το νεογνό; *Χ. Λιάκου*
- 10.40-11.00** Νεογνό εγκύου με ιστορικό σύφιλης: Διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση, *Χ. Ασημάκη*
- 11.00-11.20** Θεραπεία συγγενούς CMV λοίμωξης: Υπάρχει ομοφωνία σήμερα; *Ι. Βάκη*
- 11.20-11.40** Συζήτηση-Σχολιασμός, *Σ. Σιαχανίδου*
- 11.40-12.10** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ
- 12.10-13.30** ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ
Προεδρείο: *Α. Μίχος - Β. Σπούλου*
- 12.10-12.30** Τι νεότερο στις λοιμώξεις; *Δ. Κούκου*
- 12.30-12.50** Τι νεότερο στα εμβόλια; *Μ. Νόνη*
- 12.50-13.10** Κρούσμα διφθερίτιδας στην Ελλάδα μετά από 30 χρόνια. Σκέψεις και προβληματισμοί, *Θ. Γεωργακοπούλου*
- 13.10-13.30** Συζήτηση
- 13.30-14.30** ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
Προεδρείο: *Α. Λουρίδα, Τ. Τσιβτανίδου-Κάκουρου*
- 13.30-13.50** Προσέγγιση της φθειρίδας τριχωτού κεφαλής και ψώρας από τον παιδίατρο, *Μ. Βαλάρη*
- 13.50-14.10** Μυκητίαση τριχωτού κεφαλής, διάγνωση και θεραπεία από τον παιδίατρο, *Α. Αλεξόπουλος*
- 14.10-14.30** Συζήτηση
- 14.30-16.00** Συζήτηση με τους ειδικούς

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 12 Σεπτεμβρίου 2020

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 16.00-17.00** ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
Συντονίστριες: **Ε. Λυκοπούλου, Θ. Πετροπούλου**
- Τροφές που πυροδοτούν ενδογενή κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα: Κληρονομική Δυσανεξία στη Φρουκτόζη, μια πρόκληση για τον παιδίατρο, **Β. Κανονιέρη**
 - Αγόρι 6 ετών με βλάβες τριχωτού κεφαλής, **Κ. Βελαλή**
- 17.00-17.15** Συζήτηση
- 17.15-17.30** Χαιρετισμός
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά-Gantenbein
- 17.30-18.55** ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ
Προεδρείο: **Γ.Π. Χρούσος, Χρ. Κανακά-Gantenbein**
- 17.30-18.15** ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ
Επικοινωνία στην άσκηση της παιδιατρικής
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΚΡΙΣΗ
Χρ. Κανακά-Gantenbein
Τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή και εμπειρία, **Μ. Μηλίγκος**
- 18.15-18.55** ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Η νομική διάσταση της παιδιατρικής πράξης
Προσκεκλημένη ομιλήτρια: **Α. Φουντεδάκη**
- 18.55-19.25** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 19.25-20.40** ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Νέες προκλήσεις στην εξάσκηση της παιδιατρικής
Προεδρείο: **Ε. Χαρμανδάρη, Ε. Ορφανού**
- 19.25-19.45** Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην παιδική παχυσαρκία,
Ε. Χαρμανδάρη
- 19.45-20.05** Κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί: Πότε ζητάμε και πώς διαβάζουμε τον γενετικό έλεγχο, **Ε. Τσιτσάμη**
- 20.05-20.25** Κέντρα εμπειρογνωμοσύνης για σπάνια νοσήματα - Κτίζοντας ευρωπαϊκά δίκτυα αναφοράς, **Α. Κατάμης - Α. Βουτετάκης**
- 20.25-20.40** Συζήτηση
- 20.40-21.00** Η Διαχρονική πορεία μίας ιστορικής Μονάδας
Προεδρείο: **Β. Συριοπούλου, Χρ. Μπακούλα**
Η μονάδα λοιμωδών νόσων ΜΑΚΚΑ, **Μ. Θεοδωρίδου**

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Κυριακή 13 Σεπτεμβρίου 2020

ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- | | |
|-------------|---|
| 09.15-10.30 | ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I
Προεδρείο: Αικ. Σαλαβούρα, Α. Καδίτης |
| 09.15-09.35 | Αλλεργία στις τροφές: Ο σημαντικός ρόλος του παιδίατρο
στην ανακάλυψη της νόσου με πολλά πρόσωπα, Μ. Κουλούρη |
| 09.35-09.55 | Σύγχρονη αντιμετώπιση του άσθματος, Γ. Κολτσίδα |
| 09.55-10.15 | Πως κρατάμε ασφαλή τα παιδιά γύρω και μέσα στο νερό:
νέες οδηγίες της ΑΑΠ, Ε. Γεωργιάδου |
| 10.15-10.30 | Συζήτηση |
| 10.30-11.30 | ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II
Προεδρείο: Σ. Σιαχανίδου, Α. Σκιαθίτου |
| 10.30-10.50 | Οστεοπενία των νεογνών - παρακολούθηση από τον παιδίατρο,
Ε. Νίκαινα |
| 10.50-11.10 | Η αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής
Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και ο ρόλος του παιδίατρο,
Ν. Περβανίδου |
| 11.10-11.30 | Αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας, Ρ. Σμέρλα |
| 11.30-11.50 | ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ |
| 11.50-13.30 | ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III
Αμφιλεγόμενα θέματα-Αντιγνώμίες
Προεδρείο: Ε. Ρώμα, Φ. Μπακοπούλου |
| 11.50-12.30 | Αντιγνώμίες στη Γαστρεντερολογία- PPIs,
Α. Παπαδοπούλου, Μ. Ρογαλίδου |
| 12.30-12.50 | Συμπληρώματα διατροφής- Ενίσχυση υγείας ή καλυμμένοι κίνδυνοι;
Χ. Τσιτσιμπίκου |
| 12.50-13.10 | Σύγχρονες απόψεις στη χορήγηση σιδήρου, Μ. Μοσχόβη |
| 13.10-13.30 | Συζήτηση |
| 13.30-14.45 | ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ IV
Λοιμώξεις
Προεδρείο: Μ. Θεοδωρίδου, Β. Συριοπούλου |
| 13.30-13.50 | Κορωνοϊός SARS-CoV-2. Νέο -εμφανιζόμενη λοίμωξη, Ε. Μπότσα |
| 13.50-14.15 | Εργαστηριακή διάγνωση της COVID-19 λοίμωξης, Α. Μίχος |
| 14.15-14.35 | Ανοσιακή απάντηση στον ιό SARS-CoV2 και ανάπτυξη εμβολίων,
Β. Σπούλου |
| 14.35-14.45 | Συζήτηση |

Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Μετά από 52 χρόνια η ετήσια συνάντηση των Θεραπευτικών Ενημερώσεων της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών πραγματοποιείται αντί το Σαββατοκύριακο του Θωμά στις 12-13 Σεπτεμβρίου 2020. Μόνο μια πανδημία, όπως αυτή που βιώνουμε με τον ιό SARS-CoV-2, θα μπορούσε να μεταβάλει τη μακρόχρονη παράδοση της επιστημονικής μας εκδήλωσης, που ξεκίνησε το 1968 και εδραιώθηκε από τον αείμνηστο καθηγητή Νικόλαο Μαρσάνιωτη, με συνεχιστές του έργου τους μετέπειτα καθηγητές της έδρας Χρήστο Καττάμη, Αικατερίνη Μεταξωτού και Γεώργιο Χρούσο.

Η Θεραπευτική Ενημέρωση, που αποτελεί θεσμό πλέον, έχει πάντα ως στόχο τη διά βίου εκπαίδευση του παιδίατρο. Λόγω των πολύπλευρων εξελίξεων στην Παιδιατρική τα τελευταία χρόνια προστέθηκε και ένα επιστημονικό Συμπόσιο με θέματα ειδικού γνωστικού αντικείμενου της Παιδιατρικής, που πραγματοποιείται το πρωί του Σαββάτου.

Σύμφωνα με το πρόγραμμα, το Συμπόσιο του 2020 είχε προγραμματιστεί για τις λοιμώξεις. Η επικαιρότητα της επιδημίας, αλλά και η πλούσια θεματολογία του προγράμματος, που δημοσιεύεται στο 2ο Τεύχος του Δελτίου, θα συμβάλουν σημαντικά στην επιτυχία της εκδήλωσης, που διενεργείται παρά τις δυσκολίες, με σεβασμό στην παράδοση, προσήλωση στο στόχο των Θεραπευτικών Ενημερώσεων, αλλά και την ελπίδα ότι η επόμενη Θεραπευτική Ενημέρωση του 2021 θα γίνει όπως πάντα το Σαββατοκύριακο του Θωμά χωρίς τους φόβους, τα αυστηρά μέτρα πρόληψης, τη σκιά και τη θλίψη της επιδημίας του COVID-19.

Σας καλωσορίζουμε με χαρά στη Θεραπευτική Ενημέρωση της εποχής του COVID-19.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

Καθηγήτρια-Διευθύντρια

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής

Ιατρικής Σχολής

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή και εμπειρία

Μ. Μηλίγκος

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εξατομικευμένη θεραπευτική επιλογή αποτελεί ουσιαστική ανάγκη της σύγχρονης ιατρικής φροντίδας. Απαιτεί τον καθορισμό ενός ξεκάθαρα κλινικού ερωτήματος, την αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, την κριτική αξιολόγηση αυτής και τη στοχευμένη εφαρμογή των εξαχθέντων συμπερασμάτων στον μεμονωμένο ασθενή, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα μοναδικά χαρακτηριστικά και τις προτιμήσεις του. Όμως, υπάρχουν πολλές δυσκολίες στην υιοθέτηση μιας τέτοιας προσέγγισης στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, τόσο λόγω της συνήθους αναντιστοιχίας του μεμονωμένου ασθενούς με τον «μέσο ασθενή» των κλινικών μελετών όσο και της πληθώρας δημοσιευμένων μελετών, που αρκετές φορές καταλήγουν σε αλληλοσυγκρου-

όμενα συμπεράσματα. Στην παιδιατρική πράξη, η πρόκληση αυτής της προσέγγισης είναι ακόμα μεγαλύτερη λόγω πρακτικών δυσκολιών που υπαγορεύονται από την ίδια τη φύση των νοσημάτων στις μικρές ηλικίες. Ως εκ τούτου, η λήψη κλινικών αποφάσεων για τον μεμονωμένο ασθενή, ενώ πρέπει να βασίζεται στα πιο αξιόπιστα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν καθορίζεται απολύτως από αυτά, καθώς η καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή για έναν ασθενή μπορεί να μη συμπίπτει με τη βέλτιστη για τον «μέσο ασθενή». Η τεκμηριωμένη κλινική εμπειρία του Παιδιάτρου στη φροντίδα του μικρού ασθενούς αποτελεί το κλειδί για την άσκηση μιας περισσότερο ρεαλιστικής Τεκμηριωμένης Ιατρικής.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Τεκμηριωμένη Ιατρική, Εξατομικευμένη Θεραπεία, Κλινική Συλλογιστική, παιδιατρικός ασθενής

Εισαγωγή

Η Τεκμηριωμένη Ιατρική (Evidence-based Medicine) είναι η ευσυνείδητη, ρητή και συνετή χρήση της βέλτιστης διαθέσιμης γνώσης για την επίλυση των κλινικών προβλημάτων¹ ή απλούστερα η εφαρμογή της ερευνητικής γνώσης στην κλινική πράξη. Απαιτεί τη σύμπρα-

ξη της κλινικής εμπειρίας με τη βέλτιστη διαθέσιμη κλινική γνώση προερχόμενη από τη συστηματική έρευνα. Η σταδιακή εφαρμογή της προς το τέλος του περασμένου αιώνα αποτέλεσε ορόσημο στη σύγχρονη ιατρική πράξη.² Πολλές ιατρικές πρακτικές που εφαρμόζονταν για χρόνια αποδείχτηκαν μη αποτελεσματικές ή με

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Μιχάλης Μηλίγκος, Ειδικός Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», E-mail: miligkosmike@yahoo.gr

αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, όταν ελέγχθηκαν στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.³ Παρά όμως την αδιαμφισβήτητη συνεισφορά της Τεκμηριωμένης Ιατρικής τόσο στη διαγνωστική όσο και στη θεραπευτική προσπέλαση, η ανάγκη εξατομικευμένης προσέγγισης αποτελεί πάγια ανάγκη για τη βελτίωση της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας. Ποια είναι λοιπόν η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για τον παιδιατρικό ασθενή μας;

Διάγνωση και θεραπευτική επιλογή

Οι αρχές της διάγνωσης και της θεραπείας είναι αλληλένδετες. Η κατάλληλη θεραπευτική επιλογή προϋποθέτει τη σωστή διάγνωση. Πολλές φορές όμως οι ιατροί καλούμαστε να επιλέξουμε τη χορήγηση ή μη θεραπείας σε συνθήκες διαγνωστικής αβεβαιότητας.⁴ Για θεραπείες με ευνοϊκή σχέση κινδύνου/οφέλους, ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει να προχωρήσει σε παρέμβαση ακόμα και αν η πιθανότητα της νόσου είναι χαμηλή. Σε θεραπείες με αυξημένο λόγο κινδύνου/οφέλους, ο ιατρός οφείλει να είναι αρκετά σίγουρος για την παρουσία της νόσου. Τέλος, καθοριστικό παράγοντα για την επιλογή χορήγησης θεραπείας αποτελεί η ίδια η φύση μιας πιθανής νόσου.

Το κλινικό ερώτημα και η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Η διατύπωση του κλινικού ερωτήματος με τον κατάλληλο τρόπο αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο για την αναζήτηση της βέλτιστης θεραπείας. Η δομή κάθε ερώτησης πρέπει να περιέχει 4 συστατικά:

- περιγραφή του ασθενούς ή του πληθυσμού (patient/population),
- περιγραφή της παρέμβασης (intervention),
- περιγραφή της συγκρινόμενης παρέμβασης (comparator),
- περιγραφή της έκβασης (outcome).

Η ανάγκη εύρεσης της ιδανικής θεραπευτικής προσέγγισης οδηγεί τον ιατρό στην αναζήτηση των απαραίτητων πληροφοριών είτε σε παραδοσιακές πηγές, όπως τα βιβλία, είτε σε πιο σύγχρονες πηγές, όπως οι διαδικτυακές βάσεις δεδομένων για την άντληση κατευθυντηρίων οδηγιών, μετα-αναλύσεων, τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ή μελετών παρατήρησης, ανάλογα με τη φύση του κλινικού ερωτήματος. Παρα-

δείγματα βάσεων δεδομένων για άντληση των κατάλληλων πληροφοριών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Κριτική αξιολόγηση της βιβλιογραφίας

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι μεθοδολογικά άρτιες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT= randomized controlled trials) (παρεμβατικές μελέτες) αποτελούν την καλύτερη μορφή κλινικής έρευνας για την εξαγωγή ασφαλών και εμπεριστατωμένων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων (Εικόνα 1). Με την ίδια λογική, η σύνθεση τέτοιων μελετών με τη μορφή συστηματικής ανασκόπησης (ή μετα-ανάλυσης, αν είναι εφικτή η στατιστική σύνθεση των μελετών) προσφέρει τη δυνατότητα ακριβέστερης εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπευτικής παρέμβασης και διευρύνει τη δυνατότητα γενίκευσης (generalizability) των κλινικών συμπερασμάτων. Αρκετές φορές όμως ένα φάρμακο έχει συγκριθεί μόνο με placebo ή με περιορισμένο αριθμό άλλων φαρμάκων, ενώ για την ίδια κλινική οντότητα υπάρχει πληθώρα θεραπευτικών επιλογών. Στην περίπτωση αυτή, μια σχετικά πρόσφατη μέθοδος για τη συστηματική αξιολόγηση πολλαπλών φαρμάκων και την επιλογή του βέλτιστου αποτελεί η μετα-ανάλυση δικτύων (network meta-analysis).⁵ Τέλος, εν τη απουσία παρεμβατικών μελετών, ο κλινικός ιατρός μπορεί να αναζητήσει μελέτες παρατήρησης, οι οποίες δύνανται να προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες, κυρίως για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ενδιαφέροντος.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορα εργαλεία αξιολόγησης που αφορούν κατ' αρχάς στη μεθοδολογική αρτιότητα (πιθανότητα συστηματικού σφάλματος – risk of bias) ανάλογα με το είδος της δημοσιευμένης μελέτης. Ενδεικτικά, το AMSTAR⁶ για τις συστηματικές ανασκοπήσεις (ή μετα-αναλύσεις), το Cochrane Risk of Bias Tool⁷ για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και το ROBINS⁸ για μελέτες κοόρτης ή ασθενών-μαρτύρων. Τα εργαλεία αυτά όμως χρησιμοποιούνται κατεχοχόν από ειδικούς στη διαδικασία συγγραφής κατευθυντηρίων οδηγιών και συστηματικών ανασκοπήσεων και πολύ λιγότερο από τον κλινικό ιατρό που θέλει να αποφασίσει ποια θεραπεία είναι η καταλληλότερη για τον ασθενή του.

Τι πρέπει να προσέξει λοιπόν ο κάθε κλινικός ιατρός



Εικόνα 1. Η πυραμίδα της Τεκμηριωμένης Ιατρικής (https://www.researchgate.net/figure/Pyramid-of-scientific-evidence-The-quality-of-scientific-evidence-is-usually-represented_fig1_269182462)

που θέλει να αξιολογήσει μια δημοσιευμένη μελέτη ως προς τη μεθοδολογική της επάρκεια και ως εκ τούτου τη χρησιμότητά της στην απάντηση του κλινικού του ερωτήματος;

Αξιολόγηση μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής: Το κύριο χαρακτηριστικό που καθορίζει τη μεγάλη σημασία μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής στην απάντηση ενός κλινικού ερωτήματος που αφορά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι η τυχαιοποίηση (randomization).⁹ Όταν πραγματοποιείται σωστά, μειώνει το σφάλμα επιλογής (selection bias) κατά την είσοδο στη δοκιμή και επιτρέπει οι δύο (ή περισσότερες) προς μελέτη ομάδες να είναι κατά μέσο όρο παρόμοιες ως προς γνωστούς (δηλαδή καταγεγραμμένους) αλλά και άγνωστους προγνωστικούς παράγοντες.¹⁰ Η επιτυχημένη τυχαιοποίηση εξαρτάται από την παραγωγή μιας μη προβλέψιμης ακολουθίας διανομής (sequence generation) και την απόκρυψη αυτής της ακολουθίας (allocation concealment) από όσους εγγράφουν τους συμμετέχοντες.^{11, 12} Επίσης, ο αριθμός του συνολικού δείγματος αποτελεί πολύ σημαντικό συστατικό μιας επιτυχημένης τυχαιοποίησης, δεδομένου ότι μελέτες

με μικρό αριθμό δείγματος έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας της τυχαιοποίησης, με αποτέλεσμα την ανισορροπία των δύο ομάδων. Η παρουσία τυφλοποίησης (blinding) όλων των εμπλεκόμενων στη μελέτη (δηλαδή των ασθενών, των ιατρών και των αξιολογητών), η ανάλυση κάθε ασθενούς στην ομάδα στην οποία είχε εξαρχής κατανεμηθεί (intention-to-treat analysis) και η παραμονή στη μελέτη καθώς και η καταγραφή των εκβάσεων παρόμοιου αριθμού ασθενών σε κάθε ομάδα (ιδανικά όλων) εξασφαλίζουν τη διατήρηση των πλεονεκτημάτων της τυχαιοποίησης καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.¹³ Επιπροσθέτως, σημαντικό είναι να γνωρίζουμε ότι αρκετές φορές στο πλαίσιο μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής παρουσιάζονται αποτελέσματα από αναλύσεις υποομάδων, π.χ. ξεχωριστές θεραπευτικές επιδράσεις σε αγόρια και κορίτσια ή σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Οι αναλύσεις αυτές όμως, ακόμα και αν είναι προκαθορισμένες ή βασίζονται σε βιολογικές αρχές, δεν αποτελούν τυχαιοποιημένες συγκρίσεις και ως εκ τούτου έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τις μελέτες παρατήρησης.^{14, 15}

Αξιολόγηση μιας συστηματικής ανασκόπησης (ή με-

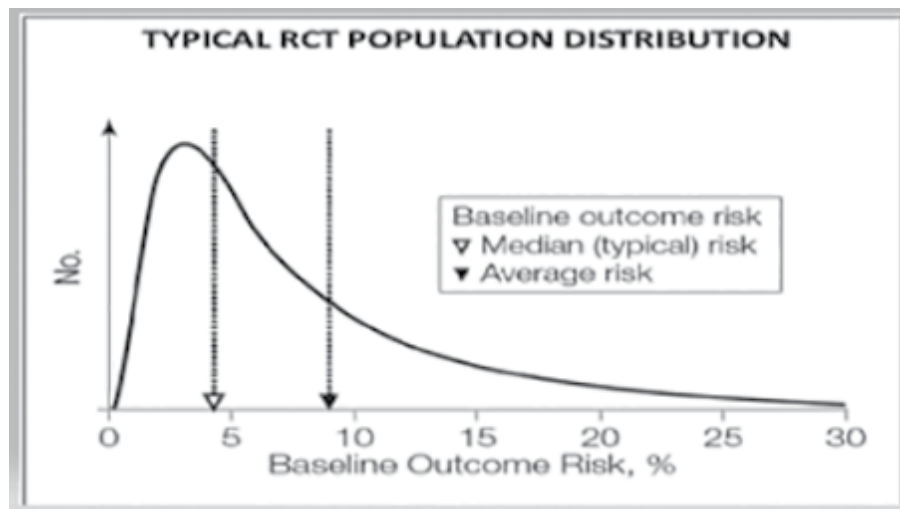
τα-ανάλυση): Με τον όρο συστηματική ανασκόπηση αναφερόμαστε στην ανασκόπηση μελετών της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με την οποία οι ερευνητές επιχειρούν να απαντήσουν μια στοχευμένη κλινική ερώτηση με συστηματικό και αναπαραγώγιμο τρόπο. Με τον όρο μετα-ανάλυση αναφερόμαστε στην ποσοτική σύνθεση μελετών της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, η οποία οδηγεί στον υπολογισμό μιας θεραπευτικής επίδρασης. Με άλλα λόγια, κάθε δημοσιευμένη μετα-ανάλυση αποτελεί συστηματική ανασκόπηση, ενώ το αντίθετο δε συμβαίνει πάντα, καθώς ελλιπή δεδομένα, κλινική, μεθοδολογική και στατιστική ετερογένεια μπορεί να μην επιτρέπουν τη στατιστική σύνθεση των μελετών. Η ιδιαιτερότητα στην αξιολόγηση μιας συστηματικής ανασκόπησης έγκειται στην ανάγκη ταυτόχρονης αξιολόγησης τόσο της ίδιας όσο και των επιμέρους μελετών που συμπεριλαμβάνονται σε αυτή. Για παράδειγμα, μια πολύ καλά σχεδιασμένη και παρουσιασμένη συστηματική ανασκόπηση μπορεί να συμπεριλαμβάνει, ανάλογα με τη φύση του ερευνητικού ερωτήματος, μελέτες χαμηλής ποιότητας, που λίγα μπορούν να προσφέρουν στην απάντηση του κλινικού ερωτήματος του ιατρού. Επιπρόσθετα, το ερευνητικό ερώτημα των συστηματικών ανασκοπήσεων πολλές φορές είναι ευρύ και ως εκ τούτου συμπεριλαμβάνονται μελέτες με (αρκετά) διαφορετικά χαρακτηριστικά ασθενών, παρεμβάσεων και μέτρων έκβασης. Είναι λοιπόν πρωταρχικής σημασίας να κατανοήσει ο ιατρός που διαβάζει τη συστηματική ανασκόπηση αν αυτή μπορεί να του προσφέρει ασφαλή συμπεράσματα για τον ασθενή που έχει μπροστά του. Ως εκ τούτου, η λεπτομερής παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών κάθε μελέτης που συμπεριλαμβάνεται στη συστηματική ανασκόπηση, η διαφανής αξιολόγησή τους με διεθνώς αναγνωρισμένα εργαλεία αξιολόγησης, η αναλυτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων και η αναζήτηση πηγών κλινικής και μεθοδολογικής ετερογένειας αποτελούν απαραίτητα χαρακτηριστικά μιας καλά σχεδιασμένης και διεκπεραιωμένης συστηματικής ανασκόπησης. Ειδικότερα για τις μετα-αναλύσεις, η στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών αυξάνει την ακρίβεια της εκτιμώμενης θεραπευτικής επίδρασης (σε σύγκριση με κάθε μελέτη μεμονωμένα), αλλά πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή από τον κλινικό ιατρό, ιδιαίτερα αν υπάρχει σημαντική ετερογένεια.¹⁶ Επίσης,

για κάποιες εκβάσεις ο αριθμός των μελετών που αναλύονται διαφέρει σημαντικά από τον συνολικό αριθμό μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση, γεγονός που καθιστά δυσκολότερη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων καθώς αυξάνεται η πιθανότητα συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias).¹⁷ Τέλος, παρόμοια με τις τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές, η στατιστική σύνθεση μελετών σε υποομάδες ενέχει τον κίνδυνο εύρεσης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Προκλήσεις στην εφαρμογή στην κλινική πράξη

Η εύρεση της σωστής πληροφορίας από την ιατρική βιβλιογραφία δεν αρκεί όμως πάντοτε για την εφαρμογή των αποτελεσμάτων των μελετών στον ασθενή και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης. Όλες οι παραπάνω προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου για τον «μέσο ασθενή». Το κατά πόσον όμως ένα συγκεκριμένο φάρμακο το οποίο υπερέχει όλων των άλλων στη διαθέσιμη βιβλιογραφία αποτελεί και την καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή για τον κάθε ξεχωριστό ασθενή αποτελεί πολλές φορές δυσεπίλυτο γρίφο. Ενώ είναι γενικώς πιθανότερο ένας ασθενής παρόμοιος με τους ασθενείς των κλινικών μελετών να ανταποκριθεί καλύτερα στο φάρμακο που προτείνεται από τη βιβλιογραφία, αυτό δε συμβαίνει πάντα για διάφορους λόγους.

Οι ασθενείς των κλινικών μελετών μπορεί να διαφέρουν αρκετά από τον ασθενή που συναντάμε στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.¹⁸ Η πλειοψηφία των τυχαioποιημένων κλινικών δοκιμών προσπαθούν να απαντήσουν ένα πολύ συγκεκριμένο ερώτημα: είναι το φάρμακο υπό μελέτη καλύτερο από το συγκρινόμενο; Λιγότερες δοκιμές επικεντρώνονται στο ερώτημα αν το φάρμακο υπό μελέτη όντως θα λειτουργήσει στην καθ' ημέρα πράξη. Έτσι, οι περισσότερες κλινικές δοκιμές προσπαθούν κυρίως να εξασφαλίσουν άρτια μεθοδολογία (εσωτερική εγκυρότητα - internal validity). Οι μεγάλες κλινικές δοκιμές, με τη συμμετοχή πολλών κέντρων από διαφορετικές χώρες, εξασφαλίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων και αυξάνουν τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων (εξωτερική εγκυρότητα - external validity). Όμως στην Παιδιατρική παρατηρείται απουσία επαρκούς αριθμού μελετών λόγω ηθικών διλημ-



Εικόνα 2. Πιθανότητα εμφάνισης μιας έκβασης σε ασθενείς μιας τυπικής τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής Kent DM, Hayward RA. Limitations of Applying Summary Results of Clinical Trials to Individual Patients: The Need for Risk Stratification. JAMA. 2007;298(10):1209–1212)

μάτων αλλά και πρακτικών δυσκολιών στη διεξαγωγή παρεμβατικής έρευνας γενικότερα στις μικρές ηλικίες, και έτσι σε πολλές νόσους τα πιο αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου προέρχονται κυρίως από μελέτες ενηλίκων.^{19, 20} Επίσης, οι ασθενείς των κλινικών δοκιμών που επιλέγονται τελικώς να συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή διαφέρουν όχι μόνο από όσους δεν πληρούσαν εξ αρχής τα κριτήρια ένταξης (π.χ., λόγω παρουσίας συννοσηροτήτων), αλλά και από όσους αποκλείονται κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων run-in periods μιας μελέτης (π.χ., λόγω ανεπαρκούς συμμόρφωσης ή απάντησης στη χορηγούμενη «προθεραπεία»).

^{21, 22} Η διεξαγωγή αναλύσεων υποομάδων (subgroup analyses) που συχνά περιγράφονται στο πλαίσιο των μελετών έχει στόχο να διερευνήσει πηγές ετερογένειας ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι αναλύσεις αυτές όμως έχουν αρκετά μειονεκτήματα τόσο σε κλινικό όσο και σε στατιστικό-μεθοδολογικό επίπεδο.^{23, 24} Επιπλέον, οι ασθενείς μέσα σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διαφέρουν πολλές φορές σημαντικά ως προς την πιθανότητα εμφάνισης της έκβασης ενδιαφέροντος²⁵ (Εικόνα 2). Έτσι, η διαφορά ως προς τη θεραπευτική επίδραση δύο φαρμάκων μπορεί να είναι πολύ διαφορετική σε ασθενείς με μικρή πιθανότητα εμφάνισης της έκβασης ενδιαφέ-

ροντος σε σχέση με ασθενείς με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της έκβασης ενδιαφέροντος. Κατά αυτόν τον τρόπο, η εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη θεραπευτική επίδραση δύο φαρμάκων μπορεί να επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την παρουσία μιας μικρής αλλά επιδραστικής ομάδας ασθενών (συνήθως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση της έκβασης).²⁶ Ουσιαστικές και κλινικά σημαντικές λοιπόν διαφοροποιήσεις ως προς την πιθανότητα ανταπόκρισης σε μια θεραπεία ως προς μία εναλλακτική δύναται να κρύβονται στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών ή των συστηματικών ανασκοπήσεων.²⁷

Ο κλινικός ιατρός ενδιαφέρεται κυρίως για τις εκβάσεις που έχουν σημασία για τον ασθενή του, αρκετές φορές όμως στις μελέτες παρουσιάζονται είτε υποκατάστατα εκβάσεων (surrogate outcomes) είτε σύνθετες εκβάσεις (composite outcomes). Η χρήση τέτοιου είδους εκβάσεων υπαγορεύεται πολλές φορές από την ίδια τη φύση της νόσου και από τον μικρό αναμενόμενο αριθμό παρατηρούμενων εκβάσεων στους ασθενείς μιας μελέτης.^{28, 29} Κατά πόσο όμως αυτές οι εκβάσεις μεταφράζονται σε κλινικά σημαντικές για τον ασθενή απαιτεί τόσο κριτική σκέψη όσο και αξιολόγηση των προτιμήσεων του ίδιου του ασθενούς. Η παρουσίαση επίσης των αποτελεσμάτων των μελετών απαιτεί κριτική αξιολόγηση για την αποτίμη-

Πίνακας 1. ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Συνόψεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και κατευθυντήριες οδηγίες	BMJBestPractice Cochrane Database of Systematic reviews Database of Abstracts of Reviews of Effects Dynamed NICE clinical guidelines TRIP Uptodate US National Guidelines Clearing House
Πρωτογενείς μελέτες (τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης)	Cochrane Central Register of Controlled Trials EMBASE Google Scholar MEDLINE (Pubmed Clinical Queries) Scopus

ση της πραγματικής τους διάστασης για τον ασθενή. Για παράδειγμα, μια μέση μείωση της πιθανότητας εμφάνισης μιας έκβασης κατά 50% με τη χορήγηση ενός φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος = 0.5) ερμηνεύεται διαφορετικά ανάλογα με την πιθανότητα εμφάνισης στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Έτσι, μια μέση μείωση από το 20% (ομάδα ελέγχου) στο 10% (ομάδα φαρμάκου) διαφέρει από μια παρόμοια σχετική μείωση από το 2% (ομάδα ελέγχου) στο 1% (ομάδα φαρμάκου) ως προς την απόλυτη μείωση της πιθανότητας (10% έναντι 1%), που πολλές φορές έχει συνολικά μεγαλύτερη κλινική σημασία.³⁰

Στις μέρες μας, πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν αξιολογούν την ενδεχόμενη ανωτερότητα ενός φαρμάκου έναντι ενός άλλου, αλλά επιδιώκουν την ανάδειξη ισοδυναμίας ή μη υπεροχής τού υπό μελέτη φαρμάκου με κάποιο άλλο (equivalence ή non-inferiority trials).³¹ Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών απαιτεί μεγαλύτερη ακόμα προσοχή, καθώς ο καθορισμός του τι σηματοδοτεί μια μη κλινικά σημαντική διαφορά ως προς μια έκβαση είναι πολλές φορές δύσκολος. Ανεξαρτήτως του είδους των μελετών, κάθε κλινικός ιατρός πρέπει να έχει υπ' όψιν του ότι μια στατιστικά σημαντική διαφορά δε μεταφράζεται απαραίτητως και σε κλινικά σημαντική,³² ενώ και από την άλλη, η αδυναμία παρατήρησης μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς σε μια μελέτη δεν ερμηνεύεται απαραίτητως σε απουσία πραγματικής διαφοράς.³³

Στην Παιδιατρική υπάρχει η ανάγκη βέλτιστης σχέσης κινδύνου/οφέλους, αφού η χορήγηση αγωγής ειδικά για τα νοσήματα με ήπια κλινική έκφραση απαιτεί χορήγηση φαρμάκων με (πολύ) μικρή πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Όμως, οι περισσότερες παρεμβατικές μελέτες είτε διεξάγονται για χρονικό διάστημα που δεν είναι επαρκές για την αξιολόγηση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών είτε κυρίως επικεντρώνονται στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, καθιστώντας τον καθορισμό της σχέσης κινδύνου/οφέλους δυσχερέστερο. Έτσι, πολλές φορές τα δεδομένα που σχετίζονται με την ασφάλεια ενός φαρμάκου προέρχονται από μελέτες παρατήρησης (μη παρεμβατικές), ενώ αυτό κυκλοφορεί ήδη για αρκετό καιρό στην αγορά. Ουσιαστική, τέλος, είναι η ανάγκη πειθούς των γονέων (ή κηδεμόνων) για την επιλογή συγκεκριμένης θεραπείας, ανάλογα με τις προσωπικές αξίες και προτιμήσεις τους.

Συζήτηση

Η κλασική Τεκμηριωμένη Ιατρική εξαγεί συμπεράσματα για τον μεμονωμένο ασθενή χρησιμοποιώντας τις εκτιμώμενες θεραπευτικές επιδράσεις που παρατηρούνται σε παρόμοιους με αυτόν ασθενείς. Όμως, τα συνήθως περιορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν επιτρέπουν πάντοτε την αντιστοίχιση ενός μεμονωμένου ασθενούς με τον «μέσο ασθενή» των κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, αρ-

κετές φορές παρατηρούνται αναντιστοιχίες στα συμπεράσματα τόσο μετα-αναλύσεων όσο και κατευθυντηρίων οδηγιών, κάτι που αντικατοπτρίζεται και στα debates που λαμβάνουν χώρα στα διεθνή και εγχώρια συνέδρια.

Η κλινική συλλογιστική (clinical reasoning) αποτελεί μια αναλυτική, επιστημονική προσέγγιση, η οποία ενσωματώνει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες στην αναζήτηση της καταλληλότερης διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης για τον μεμονωμένο ασθενή.³⁴ Βασίζεται πάντοτε στις κατευθυντήριες οδηγίες, τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, αλλά αναγνωρίζει την πιθανολογική και μεταβαλλόμενη φύση των αποφάσεων του κάθε ιατρού και την πολυπλοκότητα τόσο του ίδιου του ασθενούς, της νόσου όσο και της σχέσης ιατρού-ασθενούς. Είναι ουσιαστικά η ικανότητα του έμπειρου κλινικού ιατρού να ζυγίζει την πιθανότητα και τη σημασία μιας έκβασης απέναντι στις εναλλακτικές γνωρίζοντας την εξελισσόμενη παθοφυσιολογία της νόσου σε βάθος, να αναγνωρίζει τους περιορισμούς αλλά και τα δυνατά σημεία στην ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας χρησιμοποιώντας τις αρχές της Τεκμηριωμένης Ιατρικής, να αξιολογεί την ιδιαίτερη συνθήκη του κάθε ασθενούς και να αναλογίζεται τις συνέπειες της συγκεκριμένης θεραπευτικής επιλογής (και έναντι άλλων) αξιολογώντας ενδελεχώς τη σχέση κινδύνου-οφέλους.³⁵

Ενώ οι θεμελιωτές της Τεκμηριωμένης Ιατρικής ανα-

γνώριζαν την αξία της κλινικής εμπειρίας και το ρόλο του ασθενούς στην από κοινού λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, ο όλο και αυξανόμενος όγκος ιατρικών πληροφοριών (είτε με τη μορφή πρωτογενούς είτε δευτερογενούς έρευνας και κατευθυντηρίων οδηγιών) και η επικέντρωση της ιατρικής εκπαίδευσης σε όλα τα στάδια της στη στείρα εφαρμογή των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων μπορεί να οδηγήσουν στην άσκηση μιας Ιατρικής που προσομοιάζει περισσότερο σε συνταγή μαγειρικής (cookbook medicine).^{36, 37} Η άσκηση λοιπόν της Τεκμηριωμένης Ιατρικής προϋποθέτει, εκτός από την εκπαίδευση στην αναζήτηση και αξιολόγηση της βιβλιογραφίας, και την καλλιέργεια κλινικών και ασθενο-κεντρικών δεξιοτήτων για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής επιλογής σε κάθε μεμονωμένο ασθενή.³⁸ Απώτερο στόχο φυσικά αποτελεί η εξατομικευμένη Τεκμηριωμένη Ιατρική (Personalized evidence-based medicine), χρησιμοποίηση δηλαδή των δεδομένων από τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές κυρίως, αλλά και άλλες πηγές, για την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης του μεμονωμένου ασθενούς με τη χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη εύχρηστων μαθηματικών μοντέλων που επιτρέπουν τον υπολογισμό της πιθανότητας τόσο μιας έκβασης όσο και της ανταπόκρισης σε μια θεραπεία με βάση τα ιδιαίτερα κλινικά, γενετικά (ή και άλλα) χαρακτηριστικά ενός ασθενούς.^{39, 40} ■

Evidence-based treatment and experience

M. Miligkos

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Personalized treatment constitutes an essential component of current medical care. It requires the identification of a clearly defined clinical question, the search for the relevant evidence, the critical appraisal of the available literature and the individualized application of the research findings to the patient, taking into consideration the patient's unique characteristics and preferences. However,

difficulties in the adoption of such an approach into everyday clinical practice exist and are mainly derived from the fact that the individual patient is not frequently represented in the clinical trials and that the amount of published studies, which occasionally have conflicting results, is often unmanageable. Moreover, specific characteristics of the pediatric patient and his family context

further complicate a personalized approach. Therefore, although clinical decision making for the individual patient should always be based on the best available (average) evidence, it should

not be merely determined by it. The Pediatrician's evidence-based clinical expertise in the care of the young patient is the key to a more real evidence-based medicine.

KEY WORDS: Evidence based Medicine, Personalized Treatment, Clinical reasoning, pediatric patient

REFERENCES

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-72.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268:2420-2425.
3. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005 Jul 13;294:218-228.
4. Hunink M, Glasziou P. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. Cambridge: Cambridge University Press. 2001.
5. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices. *Value Health*. 2011;14:417-428.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: i4898.
8. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
9. Schulz KF. Randomized controlled trials. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:245-256.
10. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology* 1990;1:421-429.
11. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-412.
12. Haag U. Technologies for automating randomized treatment assignment in clinical trials. *Drug Information Journal* 1998;32:11.
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:e1-37.
14. Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses--reporting without distorting. *N Engl J Med*. 2006;354:1667-1669.
15. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2:e124.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-560.
17. Montori VM, Smieja M, Guyatt GH. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:1284-1288.
18. Timmermans S, Berg M. The gold standard: the challenge of evidence-based medicine and standardization in health care. Philadelphia: Temple University Press. 2003.

REFERENCES

19. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:357-369.
20. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133:563-567.
21. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37-43.
22. Pablos-Méndez A, Barr RG, Shea S. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA*. 1998;279:222-225.
23. Brookes ST1, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-56.
24. Sun X1, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2012;344:e1553.
25. Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. *JAMA*. 2007;298:1209-1212.
26. Kent DM, Rothwell PM, Ioannidis JP, Altman DG, Hayward RA. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials*. 2010;11:85.
27. Davidoff F. Can Knowledge About Heterogeneity in Treatment Effects Help Us Choose Wisely? *Ann Intern Med*. 2017;166:141-142.
28. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
29. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA*. 2003;289:2554-2559.
30. Schechtman E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number needed to treat—which of these should we use? *Value Health*. 2002;5:431-436.
31. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol*. 2007;46:947-954.
32. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:337-350.
33. Alderson P. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 2004; 328: 476-477.
34. Kassirer JP, Wong JB, Kopelman RI. *Learning Clinical Reasoning*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins. 2010.
35. Sniderman AD, LaChapelle KJ, Rachon NA, Furburg CD. The necessity for clinical reasoning in the era of evidence-based medicine. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1108-14.
36. Glasziou P, Moynihan R, Richards T, Godlee F. Too much medicine; too little care. *BMJ*. 2013;347:f4247.
37. Lambert H. Accounting for EBM: notions of evidence in medicine. *Soc Sci Med*. 2006;62:2633-2645.
38. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725.
39. Kent DM, Steyerberg E, van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *BMJ*. 2018;363:k4245.
40. McCartney M, Treadwell J, Maskrey N, Lehman R. Making evidence based medicine work for individual patients. *BMJ*. 2016;353:i2452.

Νεότερα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους

Ε. Χαρμανδάρη

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί σε ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας του αιώνα μας και ευθύνεται τόσο για την αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή όσο και για ένα σημαντικό υψηλό ποσοστό των δαπανών της δημόσιας υγείας. Η αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας τις τελευταίες τρεις δεκαετίες οδήγησε σε αύξηση και της επίπτωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) παγκοσμίως. Η λιραγλουτίδη είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα του glucagon-like peptide-1 με χρόνο ημίσειας ζωής 13 ώρες μετά από υποδόρια χορήγηση. Μελέτες σε ενήλικες με παχυσαρκία και ΣΔ2 έδειξαν ότι η λιρα-

γλουτίδη ελαττώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και HbA1C, και το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η χορήγησή της σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-17 ετών εγκρίθηκε από τον FDA τον Ιούνιο του 2019. Όλες οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία ή/και ΣΔ2 μέχρι σήμερα δείχνουν σαφή υπεροχή της λιραγλουτίδης συγκριτικά με placebo ως προς τον έλεγχο της γλυκόζης, καθώς και την ελάττωση του ΔΜΣ. Επομένως, η λιραγλουτίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιλεκτικά σε περιπτώσεις ασθενών με παχυσαρκία ή/και ΣΔ2 που δεν ανταποκρίνονται στις μέχρι τώρα διαθέσιμες παρεμβάσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, λιραγλουτίδη

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP (UK), CCST (UK)
Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας ΕΚΠΑ
E-mail: evangelia.charmandari@gmail.com

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί σε ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα, και ο όρος «επιδημία» χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει τη δραματική αύξηση της συχνότητάς της τα τελευταία 20-30 χρόνια. Σύμφωνα με δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η επίπτωση της παχυσαρκίας τριπλασιάστηκε από το 1975. Περισσότεροι από 1.900 εκατομμύρια ενήλικες είναι υπέρβαροι, ενώ 650 εκατομμύρια είναι παχύσαρκοι. Επίσης, τουλάχιστον 2,8 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο πεθαίνουν λόγω υπερβαρότητας ή παχυσαρκίας, θνησιμότητα η οποία είναι υψηλότερη από αυτήν που οφείλεται σε υποσιτισμό.¹

Η παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία αποτελεί επίσης ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα: 41 εκατομμύρια παιδιά προσχολικής ηλικίας (<5 years) είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκα, 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και 124 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι είναι παχύσαρκοι. Τα υπέρβαροι και παχύσαρκα παιδιά είναι πιο πιθανόν να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες και να αναπτύξουν σε νεαρότερη ηλικία νοσήματα που οδηγούν σε πρόωμη θνησιμότητα.²⁻⁴

Εκτός από την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, η παχυσαρκία ευθύνεται και για ένα σημαντικά υψηλό ποσοστό των δαπανών της δημόσιας υγείας. Στις ΗΠΑ, οι εκτιμώμενες ιατρικές δαπάνες που αποδίδονται στην υπερβαρότητα και παχυσαρκία είναι 149,4 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ το 2014. Πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι τα άμεσα κόστη υγειονομικής περίθαλψης που οφείλονται στην παχυσαρκία και την υπερβαρότητα θα υπερδιπλασιάζονται κάθε δεκαετία, και μέχρι το 2030 το κόστος αναμένεται να κυμανθεί από 860,7 έως 956,9 δισεκατομμύρια USD, που αντιπροσωπεύουν 1 στα 6 USD που δαπανώνται για την υγειονομική περίθαλψη.⁵ Στο Ηνωμένο Βασίλειο, μέχρι το 2030, η παχυσαρκία και οι επιπλοκές της προβλέπεται να κοστίζουν περίπου 2 δισεκατομμύρια GBP ετησίως.⁶

Στην **Εικόνα 1** φαίνονται τα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της παχυσαρκίας παγκοσμίως καθώς και τις οικονομικές της επιπτώσεις⁷. Περισσότεροι από 2,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι -σχεδόν το 30% του παγκόσμιου πληθυσμού σήμερα- είναι υπέρβαροι ή παχύ-

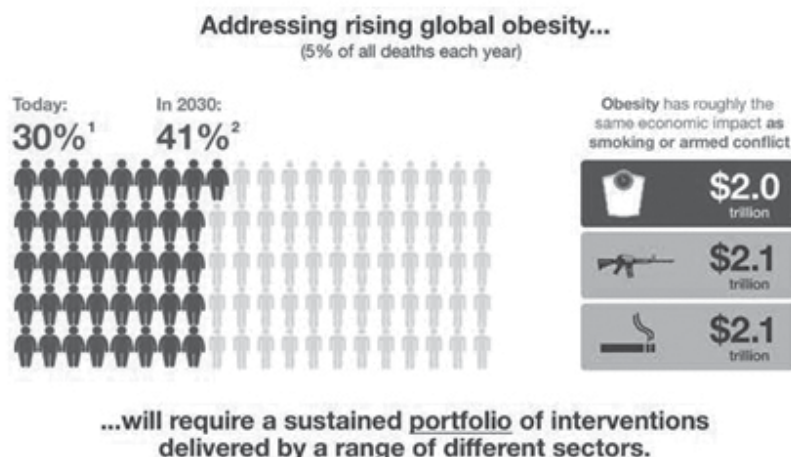
σαρκοί (2,5 φορές υψηλότερος αριθμός από αυτόν των ενηλίκων και παιδιών παγκοσμίως που υποσιτίζονται) και αναμένεται ότι έως το 2030 σχεδόν το ήμισυ του ενήλικου πληθυσμού στον κόσμο θα είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Αναφορικά με τις οικονομικές επιπτώσεις παγκοσμίως, η παχυσαρκία έρχεται τρίτη μετά το κάπνισμα και την ένοπλη βία και ευθύνεται για περίπου 2,0 τρισεκατομμύρια δολάρια ετησίως ή 2,8% του παγκόσμιου Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος.⁷

Η επίπτωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) παγκοσμίως διπλασιάστηκε από το 1980, από 4,7% σε 8,5% στον ενήλικο πληθυσμό: 422 εκατομμύρια ενήλικες είχαν ΣΔ2 το 2014, ενώ 108 εκατομμύρια ενήλικες είχαν ΣΔ2 το 1980. Επίσης, περισσότερο από 1,5 εκατομμύριο άτομα κάθε χρόνο πεθαίνουν λόγω ΣΔ2 και 2,2 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο πεθαίνουν λόγω αυξημένων συγκεντρώσεων γλυκόζης. Το 43% αυτών (1,6 εκατομμύρια θάνατοι) παρατηρούνται σε άτομα ηλικίας <70 έτη. Όπως και στην περίπτωση της παχυσαρκίας, η επίπτωση του ΣΔ2 είναι αυξημένη όχι μόνο σε χώρες υψηλού, αλλά και χαμηλού και μέτριου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου.⁸

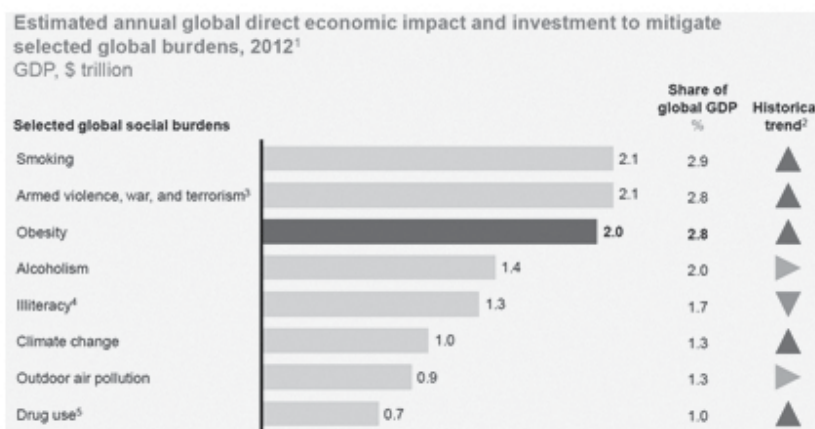
Η επίπτωση του ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους επίσης αυξήθηκε παγκοσμίως τις τελευταίες 3 δεκαετίες λόγω της δραματικής αύξησης της παχυσαρκίας. Ο ΣΔ2 ευθύνεται για 1:3 νέες περιπτώσεις διαβήτη που διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ ετησίως. Η μελέτη SEARCH for Diabetes in Youth Study, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 5 διαφορετικές πολύ μεγάλες περιοχές ή/και Πολιτείες των ΗΠΑ, έδειξε ότι η επίπτωση του ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους αυξήθηκε από το 2001 έως το 2009 κατά 30,5%, ενώ το 2002 έως το 2012 12,5 περιπτώσεις/100.000 παιδιών και εφήβων 10-19 ετών διαγιγνώσκονταν με ΣΔ2 ανά έτος.⁹

Ο ΣΔ2 ευθύνεται επίσης για ένα σημαντικά υψηλό ποσοστό των δαπανών της δημόσιας υγείας. Με βάση μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, το άμεσο ετήσιο κόστος του ΣΔ στον κόσμο υπερβαίνει τα 827 δισεκατομμύρια USD. Η International Diabetes Federation (IDF) εκτιμά ότι οι συνολικές δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη για τον ΣΔ παγκοσμίως υπερτριπλασιάστηκαν από το 2003 έως το 2013, αποτέλεσμα της αύξησης του αριθμού των ατόμων με ΣΔ, καθώς και της αύξησης του κατά κεφαλήν κόστους. Επιπρόσθετα, το συνολικό κόστος παγκοσμίως από το 2011 έως το 2030 εκτιμάται ότι

1A



1B



Εικόνα 1:1A. Η επίπτωση της παχυσαρκίας παγκοσμίως **1B.** Οι οικονομικές επιπτώσεις.

θα φτάσει τα 1,7 τρισεκατομμύρια USD (900 δισεκατομμύρια USD σε χώρες υψηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου και 800 δισεκατομμύρια USD σε χώρες μέσου και χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου).⁸

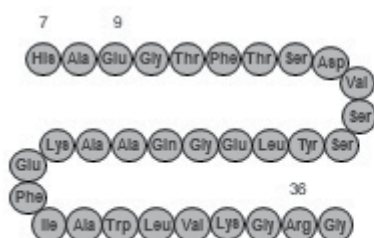
Για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και την πρόληψη του ΣΔ2 είναι απαραίτητη η αλλαγή του τρόπου ζωής με έμφαση στην υγιεινή διατροφή και σωματική δραστηριότητα. Το National Institute of Health (NIH) και το National Institute of Clinical Excellence (NICE) συνιστούν αλλαγή του τρόπου ζωής τουλάχιστον για 6 μήνες σε

ασθενείς που είναι κινητοποιημένοι στο να χάσουν βάρος και προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής μετά από 6 μήνες σε ασθενείς που είναι κινητοποιημένοι και στους οποίους δεν παρατηρείται απώλεια βάρους.

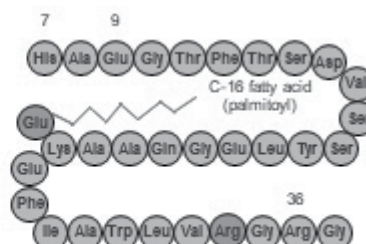
Ο ρόλος του glucagon-like peptide-1 (GLP-1) στον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης και του βάρους σώματος

Τα τελευταία αρκετά χρόνια έχει μελετηθεί ο ρόλος των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος στον

Φυσικού τύπου GLP-1



Λιραγλουτίδη



Εικόνα 2: Η δομή της λιραγλουτίδης συγκριτικά με το GLP-1.

έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης και του βάρους σώματος. Μια τέτοια ορμόνη είναι το 'glucagon-like peptide-1' (GLP-1), το οποίο παράγεται κυρίως από τα εντεροενδοκρινικά L-κύτταρα του ειλεού σε απάντηση στην πρόσληψη τροφής. Το GLP-1 είναι μέλος της οικογένειας των ινκρετινών, οι οποίες αποτελούν φυσικά πεπτίδια που ρυθμίζουν τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης.¹⁰ Το GLP-1 εκκρίνεται μετά από πρόσληψη τροφής και λόγω της παρουσίας τροφής στον αυλό του λεπτού εντέρου, και οι συγκεντρώσεις του παρουσιάζουν στενή θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στη διάρκεια του 24ώρου.¹¹

Οι δράσεις του GLP-1 ασκούνται διά μέσου του υποδοχέα του, ο οποίος ανήκει στην κατηγορία των GPCRs, και εκφράζεται κυρίως στο πάγκρεας, στον γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς, στην καρδιά, στο ενδοθήλιο, στον εγκέφαλο καθώς και σε τμήματα του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος.¹⁰ Οι δράσεις του GLP-1 στα παγκρεατικά κύτταρα είναι οι ακόλουθες: διεγείρει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης, καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, αλλά μόνον όταν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης είναι αυξημένες ώστε να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία, ελαττώνει, επομένως, τις συγκεντρώσεις γλυκόζης, επάγει τη σύνθεση της ινσουλίνης από την προϊνσουλίνη, καταστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος και αυξάνει τη μάζα των β-κυττάρων.¹⁰ Η ενδοφλέβια χορήγηση GLP-1 αυξάνει σημαντικά την έκκριση της ινσουλίνης, ενώ ελαττώνει σημαντικά την

έκκριση της γλυκαγόνης και γλυκόζης συγκριτικά με placebo.¹²

Το GLP-1 οδηγεί επίσης σε ελάττωση της έκκρισης του γαστρικού οξέος, ελάττωση της περισταλτικότητας του εντέρου και καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ενεργοποιεί νευρώνες του υποθαλάμου και προ-μετωπιαίου φλοιού που παίζουν ρόλο στον έλεγχο της όρεξης και του βάρους σώματος. Μέσω των δράσεών του αυξάνει το αίσθημα του κορεσμού και ελαττώνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής.¹³

Η θεραπεία με λιραγλουτίδη για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και ΣΔ2

Η λιραγλουτίδη είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα του GLP-1, ο οποίος έχει 97% ομολογία με τον φυσικού τύπου GLP-1. Στη λιραγλουτίδη, η λυσίνη (Lys) στη θέση 34 έχει αντικατασταθεί από αργινίνη (Arg), ενώ έχει προστεθεί και μόριο λιπαρού οξέος στη θέση 26. Οι αλλαγές αυτές επάγουν το σχηματισμό επταμερών και την πρόσδεση στην αλβουμίνη, ενώ παράλληλα ελαττώνουν την αποδόμησή της από την DPP-4. Η λιραγλουτίδη δεν υπόκειται σε σημαντική νεφρική ή ηπατική κάθαρση, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια χορήγηση να ανέρχεται σε 13 ώρες (**Εικόνα 2**).

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας πολλές μελέτες εξέτασαν την επίδραση της λιραγλουτίδης στην παχυσαρκία και τις επιπλοκές της. Μια πρόσφατη

μελέτη ήταν μια πολυκεντρική (191 κέντρα σε 27 χώρες), τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, σε ενήλικες με παχυσαρκία και προδιαβήτη, και ΔΜΣ $>30 \text{ kg/m}^2$ ή ΔΜΣ $>27 \text{ kg/m}^2$ και συννοσηρότητες, στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λιραγλουτίδη σε δόση 3 mg υποδόρια μία φορά ημερησίως ή placebo σε συνδυασμό με διατροφή χαμηλή σε θερμίδες και αυξημένη σωματική δραστηριότητα¹⁴. Το κύριο αποτέλεσμα που αξιολογήθηκε σε όλους τους ασθενείς ήταν η εμφάνιση διαβήτη στις 160 εβδομάδες. Στρατολογήθηκαν συνολικά 2.254 ασθενείς, από τους οποίους έλαβαν λιραγλουτίδη οι 1.505 και placebo οι 749. 1.128 (50%), και οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη έως την 160ή εβδομάδα. Την εβδομάδα 160, 26 (2%) από 1.472 άτομα στην ομάδα λιραγλουτίδης έναντι 46 (6%) των 738 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου διαγνώστηκαν με διαβήτη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο μέσος χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι τη διάγνωση ήταν 99 εβδομάδες για τα 26 άτομα στην ομάδα λιραγλουτίδης έναντι 87 εβδομάδων για τα 46 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.¹⁴ Λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα των διαφορετικών διαγνώσεων μεταξύ των ομάδων θεραπείας, ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του διαβήτη στις 160 εβδομάδες μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ατόμων ήταν 2,7 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα ασθενών που έλαβε λιραγλουτίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και μεγαλύτερη απώλεια βάρους κατά την 160ή εβδομάδα συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν placebo. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 15% των ατόμων που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με λιραγλουτίδη έναντι 13% αυτών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.¹⁴

Σε μια άλλη ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε κατά πόσον η θεραπεία με λιραγλουτίδη σε δόση 3 mg ημερησίως σε συνδυασμό με εντατική συμπεριφορική θεραπεία (IBT) μπορεί να αυξήσει σημαντικά την απώλεια βάρους.¹⁵ Εκατόν πενήντα ενήλικες με παχυσαρκία τυχαιοποιήθηκαν σε α) IBT μόνο, β) IBT σε συνδυασμό με λιραγλουτίδη ή γ) IBT σε συνδυασμό με λιραγλουτίδη και δίαιτα 1.000-1.200 kcal ημερησίως. Όλοι οι συμμετέχοντες έκαναν εβδομαδιαίες επισκέψεις IBT τον 1ο μήνα, επισκέψεις κάθε δεύτερη

εβδομάδα τους μήνες 2-6 και μηνιαίες συνεδρίες στη συνέχεια. Το 91% των συμμετεχόντων ολοκλήρωσε τη θεραπεία για ένα έτος. Οι δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λιραγλουτίδη παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σχέση με την ομάδα που έλαβε IBT μόνον. Στο τέλος της μελέτης, μετά από 12 μήνες, 44,0%, 70,0% και 74,0% αυτών των συμμετεχόντων, αντίστοιχα, παρουσίασε απώλεια $\geq 5\%$ του βάρους σώματος. Αντίστοιχα, υψηλότερα ποσοστά απώλειας βάρους $>10\%$ και $>15\%$ παρατηρήθηκαν στις ομάδες που πήραν θεραπεία με λιραγλουτίδη συγκριτικά με αυτά της ομάδας που έλαβε IBT μόνον. Η απώλεια βάρους και στις τρεις ομάδες συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.¹⁵

Στη συνέχεια, η ίδια ομάδα ερευνητών, σε έναν υποπληθυσμό 113 ατόμων της παραπάνω μελέτης, εξέτασε την επίδραση της λιραγλουτίδης στην όρεξη, στο αίσθημα κορεσμού και την ενασχόληση με την τροφή.¹⁶ Οι συμμετέχοντες αξιολόγησαν την πείνα τους, την πληρότητα μετά τα γεύματα, το αν τους αρέσουν τα γεύματα και την ενασχόληση με την τροφή, χρησιμοποιώντας οπτικές αναλογικές κλίμακες (0-100 mm). Οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη και σε 8 επόμενες επισκέψεις κατά τη διάρκεια του έτους. Σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε IBT μόνο, οι συμμετέχοντες που έλαβαν λιραγλουτίδη παρουσίασαν σημαντική μείωση της όρεξης, αύξηση του αισθήματος κορεσμού και ελάττωση της ενασχόλησης με την τροφή και αναζήτηση τροφής από την 6η έως την 24η εβδομάδα. Αυτές οι σημαντικές διαφορές δεν διατηρήθηκαν την 52η εβδομάδα, παρά τη σχετικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους στους συμμετέχοντες που έλαβαν λιραγλουτίδη στο τέλος της μελέτης.¹⁶

Με δεδομένη την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης σε παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και προδιαβήτη σε ενήλικες, πραγματοποιήθηκαν αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά και εφήβους. Αρχικά, ωστόσο, έγιναν κλινικές φαρμακολογικές μελέτες που εξέτασαν τη φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης σε ενήλικες και παιδιά. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η δόση και ο τρόπος χορήγησης της λιραγλουτίδης που ήταν αποτελεσματικά σε ενήλικες προβλέπεται να είναι το ίδιο αποτελεσματικά σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-17 ετών.^{17,18}

Δεδομένης της αύξησης της συχνότητας του ΣΔ2 σε εφήβους και της αποτελεσματικότητας της λιραγλουτίδης σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ2, εξετάστηκαν η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λιραγλουτίδης σε ασθενείς με ΣΔ2 ηλικίας 10-17 ετών σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 14 ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη και 7 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη ξεκίνησαν από μια μικρή δόση 0,3 mg ημερησίως υποδόρια, η οποία αυξανόταν ανά εβδομάδα κατά 0,3 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 1,8 mg ημερησίως.¹⁹ Για τη μέγιστη δόση λιραγλουτίδης 1,8 mg ημερησίως, η κάθαρση ήταν 1,7 L/h, ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 12,3 ώρες και ο χρόνος που παρατηρήθηκε η μέγιστη συγκέντρωση λιραγλουτίδης 8 ώρες. Στο τέλος των 5 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις HbA1C και γλυκόζης νηστείας συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν placebo. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη μελέτη. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες βρέθηκαν να είναι παραπλήσιες με αυτές των ενηλίκων.¹⁹

Μια πολύ πρόσφατη μελέτη εξέτασε το κατά πόσον η λιραγλουτίδη σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη (με ή χωρίς θεραπεία ινσουλίνης) είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε εφήβους με ΣΔ2.²⁰ Ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε λιραγλουτίδη 1,8 mg υποδόρια ημερησίως ή σε placebo μέσα στο πλαίσιο διπλής-τυφλής μελέτης διάρκειας 26 εβδομάδων, η οποία ακολουθήθηκε από ανοικτή περίοδο 26 εβδομάδων. Τα κριτήρια ένταξης

ήταν ΔΜΣ >85η ΕΘ και HbA1C 7,0 - 11,0%, εάν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με διατροφή και άσκηση μόνο ή HbA1C 6,5 - 11,0% εάν υποβάλλονταν σε θεραπεία μετφορμίνη (με ή χωρίς ινσουλίνη). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μετφορμίνη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Από τους 135 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση, οι 134 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση λιραγλουτίδης (66 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (68 ασθενείς). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (μέση ηλικία 14,6 έτη). Στις 26 εβδομάδες, η μέση συγκέντρωση HbA1C μειώθηκε κατά 0,64% στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη και αυξήθηκε κατά 0,42% στην ομάδα που έλαβε placebo ($P < 0.001$). Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και χαμηλότερο ΔΜΣ συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo. Ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες, ωστόσο συνολικά τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό ήταν υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε τη λιραγλουτίδη.²⁰

Συμπερασματικά, η λιραγλουτίδη αποτελεί GLP-1 ανάλογο που ελαττώνει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης και τον ΔΜΣ, και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ενήλικες με παχυσαρκία και ΣΔ2. Η χορήγησή της σε παιδιά και εφήβους ηλικίας >10 ετών εγκρίθηκε από τον FDA τον Ιούνιο του 2019. Όλες οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία ή/και ΣΔ2 δείχνουν υπεροχή της λιραγλουτίδης συγκριτικά με placebo ως προς τον έλεγχο της γλυκόζης καθώς και την ελάττωση του ΔΜΣ. ■

ABSTRACT

New therapeutic approaches for the management of obesity and diabetes mellitus type 2**E. Charmandari**

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Obesity is one of the most important public health issues, which is associated with increased morbidity and mortality in adult life, and accounts for a significant increase in public health costs. The increased prevalence of obesity during the last three decades has led to an increase in the prevalence of diabetes mellitus type 2 worldwide. Liraglutide is a GLP-1 analogue that decreases the concentrations of fasting glucose and HbA1C, as well as the body mass index (BMI) in adult subjects with obesity and diabetes mel-

litus type 2. Liraglutide has been recently approved for the treatment of obesity and diabetes type 2 in children and adolescents aged 10-18 years. Several studies have demonstrated that liraglutide is superior to placebo in improving glycemic control and BMI in obese children and adolescents. Therefore, liraglutide may be appropriate for the management of selected cases of obesity and/or diabetes type 2 in childhood and adolescence that have not responded to all other therapeutic modalities available.

KEY WORDS: obesity, diabetes mellitus type 2, liraglutide

REFERENCES

1. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, Ben-Ami Shor D, Tzur D, Afek A, Shmiss A, Haklai Z, Kark JD. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430-40.
2. Hedwig L, Dohoon L, Guo G, Harris KM. Trends in body mass index in adolescence and young adulthood in the United States: 1959–2002. *J Adolesc Health* 2011;49:601–608.
3. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 403-11.
4. World Health Organization (WHO): Childhood overweight and obesity, 2016 <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.
5. Kim DD, Basu A. Estimating the medical care costs of obesity in the United States: systematic review, meta-analysis, and empirical analysis. *ValueHealth*. 2016; 19:602-613.
6. Carter R, Mouralidarane A, Ray S, Soeda J, Oben J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *ClinMed* 2012; 12(5): 456-60.
7. Richard Dobbs, Corinne Sawers, Fraser Thompson, James Manyika, Jonathan Woetzel, Peter Child, Sorcha McKenna, Angela Spatarou. Overcoming obesity: An initial economic analysis, McKinsey Global Institute, November 2014: pages 1-120.
8. World Health Organization (WHO): Global Report on Diabetes, 2016 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1.
9. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Saydah S, Wagenknecht L; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017; 376(15): 1419-1429.
10. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
11. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(7):665-70.

REFERENCES

12. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4.
13. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*. 2005;307(5717):1909-14.
14. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. Erratum in: *Lancet*. 2017;389(10077):1398.
15. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, Leonard S, Mugler K, Bakizada Z, Tronieri JS. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2019;27(1):75-86.
16. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh O, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K, Leonard S, Bakizada ZM, Chao AM. Effects of liraglutide on appetite, food preoccupation, and food liking: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(2):353-361.
17. Petri KC, Jacobsen LV, Klein DJ. Comparable liraglutide pharmacokinetics in pediatric and adult populations with type 2 diabetes: a population pharmacokinetic analysis. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(6):663-70.
18. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years. *J Pediatr*. 2017;181:146-153.e3.
19. Klein DJ1, Battelino T, Chatterjee DJ, Jacobsen LV, Hale PM, Arslanian S; NN2211-1800 Study Group. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(10):679-87.
20. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, Jalaludin MY, Kovarenko M, Libman I, Lynch JL, Rao P, Shehadeh N, Turan S, Weghuber D, Barrett T; Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-646.

Κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί: Πότε ζητάμε και πώς διαβάζουμε τον γενετικό έλεγχο

Έ. Τσιτσάμη

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερα από 40 αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (auto-inflammatory diseases, AIDs). Τα AIDs είναι σπάνια νοσήματα με σημαντική αλληλεπίπτωση των κλινικών φαινοτύπων τους, γεγονός που καθιστά τη γενετική ανάλυση βασικής σημασίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσής τους. Παραλλαγές που εντοπίζονται σε περισσότερα από 30 γονίδια, καθώς και μια ποικιλία τρόπων κληρονομικότητας έχουν συνδεθεί με τα μονογονιδιακά AIDs. Παραλλαγές του ίδιου γονιδίου συσχετίζονται συχνά με διαφορετικούς φαινοτύπους, οι οποίοι μάλιστα εμφανίζονται με διαφορετικούς τρόπους κληρονομικότητας. Η εξάπλωση της χρήσης των γενωμικών τεχνολο-

γιών, βασικά της αλληλούχησης νέας γενιάς και της αλληλούχησης όλων των εξωνίων, καθώς και των διαφόρων βάσεων δεδομένων, όχι μόνο βελτίωσε σημαντικά τη γενετική διάγνωση των AIDs, αλλά επέτρεψε και την ανακάλυψη νέων γονιδίων και σωματικών μεταλλάξεων που είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση πολλών AIDs με επικρατητική κληρονομικότητα. Παρά τη χρήση της γενετικής ανάλυσης, όμως, περίπου 60% των ασθενών με σύνδρομο περιοδικού πυρετού παραμένουν ακόμη χωρίς μοριακή διάγνωση. Αυτή η ανασκόπηση αποσκοπεί στην παρουσίαση των τελευταίων εξελίξεων αλλά και των προβλημάτων που συναντώνται κατά τη μοριακή διάγνωση των ασθενών με AIDs.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αλληλούχηση νέας γενιάς, αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, ετερογένεια αλληλίου, ετερογένεια γενετικού τύπου, Infervers, σωματικές μεταλλάξεις

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Έλενα Τσιτσάμη

Υπεύθυνη Μονάδας Παιδιατρικής Ρευματολογίας

E-mail: elena@tsitsamis.gr

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τη συναινετική ταξινόμηση του 2018¹ ως *αυτοφλεγμονώδη νοσήματα* (autoinflammatory diseases, AIDs) ορίζονται οι κλινικές διαταραχές που προκαλούνται από βλάβες ή από ανωμαλίες της ρύθμισης της φυσικής ανοσίας και χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζουσα ή μόνιμη φλεγμονή (αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης) και απουσία πρωτοπαθούς παθογενετικής συμμετοχής του προσαρμοστικού ανοσιακού συστήματος (αυτοδραστικά T-κύτταρα ή παραγωγή αυτοαντισωμάτων). Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί περισσότερα από 40 AIDs, μεταξύ των οποίων την πιο καλά μελετημένη ομάδα αποτελούν οι κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί (hereditary recurrent fevers, HRFs). Οι κλινικές εκδηλώσεις των HRFs είναι εξαιρετικά ετερογενείς και παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αλληλεπικάλυψη. Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και τοπικής φλεγμονής που εμφανίζονται με ή χωρίς περιοδικότητα αποτελούν τον συνηθέστερο κλινικό τους φαινότυπο. Τυπικά, τα συμπτώματα αρχίζουν κατά την παιδική ηλικία, χωρίς όμως να αποκλείεται η εμφάνισή τους κατά την εφηβεία ή αργά κατά την ενήλικη ζωή. Τα πυρετικά επεισόδια μπορεί να είναι σποραδικά, η διάρκειά τους ενδέχεται να ποικίλλει από μια μέρα, ή και λιγότερο, μέχρι εβδομάδες και μπορεί να συνοδεύονται από ορογονίτιδα (περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, περικαρδίτιδα), μυαλγίες, αρθραλγίες, νευρολογικές εκδηλώσεις, απώλεια της ακοής ή εξάνθημα. Τα επεισόδια υφίενται αφ' εαυτών και στα μεσοδιαστήματα οι περισσότεροι ασθενείς είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων. Αν και σε μερικές περιπτώσεις οι παράγοντες που πυροδοτούν τα πυρετικά επεισόδια είναι προφανείς, όπως π.χ. η έκθεση στο κρύο στα περιοδικά νοσήματα τα σχετιζόμενα με την κρυοπυρίνη (cryopyrin-associated periodic diseases, CAPS), ή οι εμβολιασμοί στην ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (mevalonate kinase deficiency, MKD), τις περισσότερες φορές το προκλητικό αίτιο είναι άγνωστο. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των AIDs είναι η οξεία φάση που τα συνοδεύει. Η παρατεταμένη αύξηση του αμυλοειδούς Α του ορού (serum amyloid A, SAA) μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αμυλοείδωσης και να καταλήξει σε νεφρική βλάβη.²

Περισσότερα από 30 γονίδια έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα, διάφορες βλάβες των οποίων εμπλέκονται

στην παθογένεια των AIDs κληρονομούμενες με διάφορους τρόπους. Παθογόνες βλάβες σε περισσότερα από αυτά τα γονίδια ενδέχεται να εκφράζονται με την ίδια ή παραπλήσια κλινική εικόνα (ετερογένεια γενετικού τύπου, locus heterogeneity), αλλά και βλάβες του ίδιου γονιδίου σχετίζονται, πολλές φορές, με διαφορετικούς κλινικούς φαινοτύπους (ετερογένεια αλληλίου, allelic heterogeneity). Τυπικά παραδείγματα ετερογένειας γενετικού τύπου είναι το οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους και το σύνδρομο Aicardi-Goutières, που σχετίζονται αιτιακά με τρία και επτά διαφορετικά γονίδια, αντιστοίχως. Από την άλλη πλευρά, χαρακτηριστικές περιπτώσεις ετερογένειας αλληλίου αντιπροσωπεύουν τα CAPS και τα σύνδρομα που σχετίζονται με την πυρίνη. Πέραν τούτων, είναι πλέον πολύ πιθανό ότι η κλινική έκφραση των AIDs επηρεάζεται από τροποποιητικά αλληλία, επιγενετικούς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Από τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι η κλινική διάγνωση των AIDs παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Η αναγνώριση, επομένως, της υποκείμενης γενετικής ανωμαλίας κατά το πρωιμότερο δυνατό στάδιο της νόσου είναι κρίσιμη για την έγκαιρη χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας, για την κατάλληλη γενετική συμβουλευτική και, γενικώς, για τη σωστή διαχείριση των HRFs. Σημαντικό ρόλο προς αυτή την κατεύθυνση διαδραμάτισε η πρόοδος που παρατηρήθηκε, τα τελευταία χρόνια, αναφορικά με την αναγνώριση των γονιδιακών βλαβών που σχετίζονται με τα AIDs. Πιο συγκεκριμένα, η σταδιακή αντικατάσταση των κλασικών γενετικών τεχνικών και η ολοένα ευρύτερη εφαρμογή των γενωμικών τεχνολογιών (αλληλούχηση νέας γενιάς - next-generation sequencing, NGS, αλληλούχηση όλων των εξωνίων - whole exome sequencing, WES, αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος - whole genome sequencing, WGS) επέτρεψαν την ταυτόχρονη ανάλυση πολλαπλών γονιδίων, διευκολύνοντας έτσι σημαντικά τη γενετική διάγνωση.^{3,4} Βέβαια, ο αριθμός των γονιδιακών παραλλαγών (variants) που ανιχνεύονται μ' αυτές τις τεχνολογίες σε σύγκριση με τις παλαιότερες, όπως π.χ. η αλληλούχηση κατά Sanger, είναι πολύ μεγαλύτερος κι αυτό κάνει τη γενετική διάγνωση αρκετά πιο πολύπλοκη. Προβλήματα ανακύπτουν συνήθως όταν η γνώση σχετικά με την παθογονικότητα κάποιας παραλλαγής που εντοπίστηκε είναι ελλιπής,

όταν αναγνωρίζονται παραλλαγές σε μη αναμενόμενα γονίδια ή όταν ανευρίσκονται εξαιρετικά σπάνιες παραλλαγές ή παραλλαγές που δεν έχουν βρεθεί ποτέ στο παρελθόν.⁵ Η αξιολόγηση, κατά συνέπεια, των γενετικών αναλύσεων, προκειμένου να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο χρήσιμες στη διάγνωση των AIDs, απαιτεί στενή συνεργασία των κλινικών γιατρών με τους γενετιστές, οι προϋποθέσεις της οποίας θα επιχειρηθεί να παρουσιαστούν στη συνέχεια.

Η κληρονομικότητα των μονογονιδιακών αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων

Τα περισσότερα μονογονιδιακά AIDs κληρονομούνται ως υπολειπόμενοι ή επικρατητικοί σωματικοί χαρακτήρες. Οι ασθενείς που πάσχουν από υπολειπόμενη σωματική νόσο φέρουν δύο παθογονικά αλληλίου, είναι δηλαδή είτε ομοζυγώτες του ίδιου παθογονικού αλληλίου είτε διπλοί ετεροζυγώτες δυο διαφορετικών παθογονικών αλληλίων (compound heterozygous). Στην τελευταία περίπτωση, καθεμιά από τις δύο μεταλλάξεις κληρονομείται από καθέναν από τους δύο γονείς, εκτός της περίπτωσης που η μία από αυτές είναι *de novo* μετάλλαξη. Τυπικά παραδείγματα υπολειπόμενων AIDs είναι η MKD⁶ και η ανεπάρκεια της διαμινάσης της αδενοσίνης 2 (deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2)^{7,8} που προκαλούνται από διαληθλικές μεταλλάξεις στα γονίδια *MVK* και *ADA2*, αντίστοιχα.

Τα επικρατητικά AIDs προκαλούνται από μια και μοναδική παθογονική παραλλαγή, η οποία είτε εμφανίζεται *de novo* κατά τη διάρκεια της γαμετογένεσης (συνηθέστερα) είτε κληρονομείται από έναν πάσχοντα γονέα. Σε περιπτώσεις, βέβαια, μειωμένης διεισδυτικότητας (penetrance) του επικρατητικού στίγματος, η παθογονική μετάλλαξη μπορεί να μεταδοθεί από γονέα/φορέα που δεν πάσχει, ενώ στην οικογένεια μπορεί να υπάρχουν και άλλα μη πάσχοντα μέλη. Παραδείγματα AIDs με επικρατητική κληρονομικότητα είναι οι διαταραχές του φλεγμονοσώματος, όπου οι πάσχοντες φέρουν μια ετερόζυγη παρανοσηματική μετάλλαξη (missense variant) αύξησης της λειτουργικότητας (gain-of-function).⁹ Ένας άλλος μηχανισμός επικρατητικής κληρονομικότητας των AIDs είναι η απλοανεπάρκεια (haploinsufficiency), όπου το μη μεταλλαγμένο αλληλίο αδυνατεί να διατηρήσει τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης. Παράδειγμα τέτοιου νοσήματος αποτε-

λεί η απλοανεπάρκεια της A20, μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης του NFκΒ, που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου *TNFAIP3*.

Το φαινόμενο του μωσαϊκισμού έχει παρατηρηθεί σε διάφορα AIDs (CAPS, αγγειίτιδα σχετιζόμενη με το STING που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία -STING-associated vasculitis with onset in infancy, SAVI-, σύνδρομο Blau, σύνδρομο περιοδικού πυρετού που σχετίζεται με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων - tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome, TRAPS), και συνοδεύεται από άτυπες ή μη αναμενόμενες μορφές κληρονομικότητας. Ο μωσαϊκισμός προκαλείται από *de novo* σωματικές μεταλλάξεις που οδηγούν στην παρουσία δύο γενετικά διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών στο ίδιο άτομο (σωματικός μωσαϊκισμός). Το κλινικό αποτέλεσμα του σωματικού μωσαϊκισμού εξαρτάται από το αναπτυξιακό στάδιο κατά το οποίο συνέβησαν οι μεταλλάξεις. Συνήθως, πρόκειται για αλληλίες που ανιχνεύονται σε χαμηλή συχνότητα, περιορίζονται σε ειδικούς κυτταρικούς πληθυσμούς και ανευρίσκονται σε περιπτώσεις καθυστερημένης εμφάνισης της νόσου, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του *NLRP3* μωσαϊκισμού που έχει παρατηρηθεί σε σποραδικές περιπτώσεις ενηλίκων ασθενών με τυπικό αλλά καθυστερημένης εμφάνισης CAPS. Εντούτοις, σωματικές παραλλαγές του *NLRP3* έχουν ανευρεθεί και σε πολλές περιπτώσεις παιδιών με χρόνιο νηπιακό νευρολογικό, δερματικό και αρθρικό σύνδρομο (chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome) / νηπιακής εμφάνισης πολυσυστηματική φλεγμονώδης διαταραχή (neonatal onset multisystemic inflammatory disorder) (CINCA/NOMID) και σύνδρομο Muckle-Wells. Είναι πιθανό ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς αντιπροσωπεύουν περιπτώσεις γονοσωματικού μωσαϊκισμού (gonosomal mosaicism), όπου ο σωματικός μωσαϊκισμός συμβαίνει σε πολύ πρώιμο εμβρυϊκό στάδιο και προσβάλλει τόσο σωματικά όσο και βλαστικά κύτταρα. Τα άτομα αυτά έχουν υψηλό κίνδυνο να γεννήσουν προσβεβλημένα παιδιά.

Ένας άλλος μηχανισμός μη μενδελικής κληρονομικότητας που έχει παρατηρηθεί στα AIDs είναι ο διγονισμός (digenism). Ενώ οι μονογονικοί χαρακτήρες, που ακολουθούν μενδελική κληρονομικότητα, προκαλούνται είτε από μια (σωματική επικρατητική) είτε

από δύο μεταλλάξεις (σωματική υπολειπόμενη) σε ένα και μόνο γονίδιο, τα διγονικά νοσήματα εμφανίζονται όταν υπάρχουν ταυτόχρονα μεταλλάξεις σε δύο διαφορετικά γονίδια. Η ανεύρεση δύο ή και περισσότερων παθογονικών παραλλαγών σε διαφορετικά γονίδια του ίδιου ασθενούς δεν επιβεβαιώνει τον διγονισμό, εκτός εάν επιβεβαιωθεί με ανάλυση της οικογενειακής συρροής (family segregation analysis). Συνήθως, διγονικές παθογονικές παραλλαγές απαντώνται σε πρωτεΐνες που ανήκουν στο ίδιο πρωτεϊνικό σύμπλεγμα, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του συνδρόμου χρόνιας άτυπης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης με λιποδυστροφία και αυξημένη θερμοκρασία (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CANDIE).¹⁰

Διγονική ή και ολιγογονική κληρονομικότητα έχει, επίσης, παρατηρηθεί και σε άλλα, αρχικώς μη χαρακτηρισμένα AIDs. Η ολιγογονική κληρονομικότητα αντιπροσωπεύει ένα μέρος του φάσματος μεταξύ μονογονικής και πολυγονικής κληρονομικότητας και ο κλινικός φαινότυπος των αντίστοιχων νοσημάτων θεωρείται αποτέλεσμα της συγκληρονόμησης διαφόρων παραλλαγών χαμηλής συχνότητας (συχνότητες αλληλίων 1-5%). Οι συχνότητες αυτών των αλληλίων συνήθως δεν είναι τόσο χαμηλές, ώστε να ερμηνεύσουν τη σύνδεσή τους με σπάνια νοσήματα, ενώ πολλές φορές οι συγκεκριμένες παραλλαγές εντοπίζονται και σε μη πάσχοντες γονείς. Δεδομένου επιπλέον ότι και η επίδρασή τους στη λειτουργία των αντίστοιχων πρωτεϊνών είναι ως επί το πλείστον άγνωστη, οι παραλλαγές αυτές τις περισσότερες φορές αναφέρονται ως παραλλαγές άγνωστης σημασίας (variant of uncertain significance, VUS). Κατά κανόνα, η ταυτόχρονη παρουσία τους συσχετίζεται με μη ειδική, ήπια κλινική εικόνα που μάλλον είναι συνέπεια της συνεργικής δράσης τους πάνω στους μηχανισμούς επαγωγής της φλεγμονής. Τα πιο γνωστά παραδείγματα αποτελούν οι παραλλαγές p.R121Q (R92Q) και p.P75L (P46L) του *TNFRSF1A*, οι p.E148Q και p.P369S του *MEFV*, και οι p.V198M (V200M), p.R488K (R490K) και p.Q703K (Q705K) του *NLRP3*.¹¹

Πότε ζητείται γενετικός έλεγχος

Τα τελευταία χρόνια, η ανακάλυψη νέων φαρμάκων αποτελεσματικών έναντι διαφορετικών AIDs καθιστά

ολοένα και πιο επιτακτική την ακριβή διάγνωση, ώστε η θεραπευτική αντιμετώπιση να είναι όσο γίνεται καλύτερα προσαρμοσμένη στην εκάστοτε νόσο. Όπως έχει δειχθεί, η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση βελτιώνει θεαματικά την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Η διαφορική διάγνωση, όμως, των AIDs παρουσιάζει συχνά σοβαρές δυσκολίες λόγω της αλληλεπικάλυψης των συμπτωμάτων ή της άτυπης κλινικής εικόνας, με την οποία εμφανίζονται. Στις περιπτώσεις αυτές, το ενδεχόμενο της ακριβούς διάγνωσης εξαρτάται από τον γενετικό έλεγχο.

Στο παρελθόν έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες,^{12, 13, 14} ώστε να προσδιοριστούν τα κλινικά κριτήρια για τη διενέργεια γενετικού ελέγχου στα AIDs, ώστε αυτός να είναι κατά το δυνατόν διαγνωστικά αποδοτικότερος. Χαρακτηριστικά, όλες αυτές οι προσπάθειες παρουσίαζαν χαμηλή ακρίβεια και σε καμιά από τις αντίστοιχες ταξινομήσεις δεν συμπεριλαμβάνονταν γενετικά κριτήρια. Πέρυσι (2019), για πρώτη φορά, δημοσιεύθηκαν ταξινομικά κριτήρια των τεσσάρων «κλασικών» AIDs (CAPS, MKD, TRAPS, οικογενής μεσογειακός πυρετός -familial Mediterranean fever, FMF) που αντιπροσωπεύουν συνδυασμούς των κλινικών εκδηλώσεων με τον γονότυπο.¹⁵ Η ακρίβεια των κριτηρίων αυτών κυμαίνεται από 0,98 έως 1 έναντι της αντίστοιχης των αμιγώς κλινικών κριτηρίων της ίδιας μελέτης που δεν υπερβαίνει το 0,97 (**Πίνακας 1**).

Εκτός από τη διαγνωστική διερεύνηση, ο γενετικός έλεγχος είναι χρήσιμος και σε διάφορες άλλες καταστάσεις. Προσυμπτωματικός γενετικός έλεγχος εφαρμόζεται σε υγιή άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο καθυστερημένης εμφάνισης κάποιου γενετικού νοσήματος. Στην περίπτωση των AIDs, γενικώς, δεν συνιστάται προσυμπτωματικός γενετικός έλεγχος, με εξαίρεση τα ασυμπτωματικά μέλη οικογενειών, των οποίων κάποιο άλλο μέλος έχει διαγνωστεί με σοβαρό AID, ή όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αμυλοείδωσης. Ο προγενετικός ή προεμφυτευματικός έλεγχος επίσης δεν συνιστάται, γενικώς, στην περίπτωση των AIDs, εκτός από τις περιπτώσεις οικογενειών, στις οποίες υπάρχει κάποιο εξαιρετικά σοβαρό νόσημα, όπως το CINCA/NOMID που χαρακτηρίζεται από βαριές επιπλοκές, όπως η διανοητική καθυστέρηση, η τύφλωση, η κώφωση και οι οστικές παραμορφώσεις. Το CINCA/NOMID συνήθως προκαλείται από *de novo* μεταλλά-

Πίνακας 1. ΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ EUROFEVER/PRINTO 2019 ΓΙΑ ΤΟΥΣ HRFS

CAPS	FMF	TRAPS	MKD
Επιβεβαιωτικός NLRP3 γονότυπος* και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: • Κνιδωτικό εξάνθημα • Κόκκινα μάτια (επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα) • Νευροαισθητική κώφωση Ή Μη επιβεβαιωτικός NLRP3 γονότυπος* και τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω	Επιβεβαιωτικός MEFV γονότυπος* και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: • Διάρκεια επεισοδίων 1-3 μέρες • Αρθρίτιδα • Θωρακικό άλγος • κοιλιακό άλγος Ή Μη επιβεβαιωτικός MEFV γονότυπος* και τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω	Επιβεβαιωτικός TNFRSF1A γονότυπος* και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: • Διάρκεια επεισοδίων ≥ 7 μέρες • Μυαλγίες • Μεταναστευτικό εξάνθημα • Περικογχικό οίδημα • Οικογενειακό ιστορικό Ή Μη επιβεβαιωτικός TNFRSF1A γονότυπος* και τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω	Επιβεβαιωτικός MVK γονότυπος* και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: • Γαστρεντερικά συμπτώματα • Αυχενική λεμφαδενίτιδα • Αφθώδης στοματίτιδα
Ευαισθησία: 1	Ευαισθησία: 0,94	Ευαισθησία: 0,95	Ευαισθησία: 0,98
Ειδικότητα: 1	Ειδικότητα: 0,95	Ειδικότητα: 0,99	Ειδικότητα: 1
Ακρίβεια: 1	Ακρίβεια: 0,98	Ακρίβεια: 0,99	Ακρίβεια: 1

Ο ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από HRF, εφόσον (α) παρουσιάζει αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης (ΤΚΕ ή CRP ή SAA) κατά τις εξάρσεις της νόσου, (β) έχουν αποκλειστεί νεοπλασμάτα, λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, άλλες πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, (γ) η νόσος διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες.

* Παθογενετική ή πιθανώς παθογενετική παραλλαγή (ετερόζυγη στα σωματικά επικρατούντα νοσήματα, ομόζυγη ή διπλά ετερόζυγη στα υπολειπόμενα)

* VUS αποκλεισμένων των μη παθογενετικών και των πιθανώς μη παθογενετικών παραλλαγών

Διπλή ετεροζυγωτία μιας παθογενετικής παραλλαγής του MEFV και μίας VUS ή δύο VUS, ή ετεροζυγωτία μιας παθογενετικής παραλλαγής του MEFV

ξεις του γονιδίου *NLRP3* και, λόγω της βαρύτητας της νόσου, οι πάσχοντες σπανιότατα έχουν παιδιά. Η αναζήτηση της φορείας μεταλλάξεων που σχετίζονται με τα AIDs συνιστάται σε άτομα που προέρχονται από εθνικές ομάδες με αυξημένο κίνδυνο συγκεκριμένων γενετικών νοσημάτων (π.χ. μεταλλάξεις του γονιδίου *MEFV* που σχετίζονται με τον FMF, σε άτομα από χώρες της λεκάνης της Μεσογείου). Συνιστάται, επίσης, σε υγιείς συγγενείς ασθενών με υπολειπόμενο AIDs ή σε περιπτώσεις που έχει εντοπιστεί κάποια νέα ή κάποια άγνωστη παθογονικότητας παραλλαγή. Οι φορείς, γενικά, δεν παρουσιάζουν προβλήματα υγείας αλλά η

φορεία ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στα παιδιά τους.¹⁶

Τεχνικές γενετικής ανάλυσης

Διάφορες μοριακές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη γενετική ανάλυση των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια των AIDs (Πίνακας 2). Η πιο συνηθισμένη πρακτική προέβλεπε μια προσέγγιση δύο σταδίων. Κατ' αρχάς, γινόταν στοχευμένη αναζήτηση των συνηθέστερων παθογενετικών βλαβών, συνήθως με αλληλούχηση των αντίστοιχων γονιδιακών περιοχών κατά Sanger. Για παράδειγμα, επί πιθανής διάγνωσης FMF, MKD ή CAPS αναλύονταν

Πίνακας 2. ΟΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ AIDS

	Sanger	NGS	WES	WGS
Αριθμός γονιδίων	1-10	10-300	≈20.000	Όλο το γονιδίωμα
Εξεταζόμενες περιοχές	Μια συγκεκριμένη περιοχή μέχρι 500bp	Στοχευμένες περιοχές του γονιδιώματος	Το μεγαλύτερο μέρος των μεταγραφωμένων περιοχών και περιοχές σύζευξης	Όλο το γονιδίωμα (εκτός ενδεχομένως από μερικές επαναλαμβανόμενες περιοχές)
Ανιχνευόμενες παραλλαγές	SNVs, μικρές προσθήκες και ελλείψεις	SNVs, προσθήκες και ελλείψεις	SNVs, προσθήκες και ελλείψεις	Όλες οι παραλλαγές και τα CNVs
Τυπικό βάθος ανάλυσης (depth of coverage)	–	200-1000x	30-100x	30-60x
Όγκος δεδομένων (GB)	0,01	<1	5-10	50-200
Εκτιμώμενο κόστος (€)	10-20	200-500	800-1000	1500-2500

αντιστοίχως τα εξώνια 2 και 10 του *MEFV*, τα 9 και 11 του *MVK* ή το εξώνιο 3 του *NLRP3*. Η κατά Sanger αλληλούχηση διέθετε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και εθεωρείτο μέθοδος αναφοράς για την αναζήτηση σημειακών μεταλλάξεων και μικρών προσθηκών (insertions) ή ελλείψεων (deletions) (indels). Επί αρνητικού αποτελέσματος, η ανάλυση επεκτεινόταν στο σύνολο των μεταγραφωμένων περιοχών των υπό μελέτη γονιδίων. Λόγω όμως της αλληλεπικαλυπτόμενης ή άτυπης κλινικής έκφρασης των AIDS, η επιλογή του εκάστοτε ύποπτου προς ανάλυση γονιδίου, πολύ συχνά, δεν ήταν επιτυχής, με αποτέλεσμα να επιβάλλεται η διαδοχική ανάλυση περισσότερων του ενός γονιδίων. Ως εκ τούτου, η συγκεκριμένη προσέγγιση κατέληγε να είναι, γενικώς, ασύμφορη, οικονομικά και χρονικά. Η αποδοτικότητα της δεν ξεπερνούσε το 20%.

Οι εξελίξεις που παρατηρήθηκαν τα τελευταία χρόνια όσον αφορά την ανάπτυξη νέων γενωμικών τεχνολογιών έχουν αλλάξει ριζικά το τοπίο της γενετικής ανάλυσης των AIDS. Με τη χρήση στοχευμένων πρω-

τοκόλλων NGS επιτυγχάνεται η ταυτόχρονη ανάλυση πολλαπλών γονιδίων από πολλούς ασθενείς, σε πολύ μικρότερο χρόνο και με κόστος συγκρίσιμο με εκείνο της συμβατικής τεχνολογίας. Η μέθοδος διαθέτει πολύ μεγάλη αναλυτική ευαισθησία ως προς τον προσδιορισμό των ετερόζυγων βλαβών κι έτσι όχι μόνο έχει βελτιώσει σημαντικά το ποσοστό της γενετικής διάγνωσης αλλά έχει οδηγήσει και στην αποκάλυψη νέων νοσολογικών οντοτήτων.¹⁷ Πολλοί συγγραφείς έχουν δείξει ότι η NGS παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία ακόμη και από την αλληλούχηση κατά Sanger, επιτρέποντας την ανίχνευση σωματικών παραλλαγών και μωσαϊκισμού.¹⁸

Στις περιπτώσεις που τα στοχευμένα πρωτόκολλα NGS αδυνατούν να αποκαλύψουν τη γενετική βλάβη των AIDS, εξετάζεται η χρήση WES ή WGS. Η WES καλύπτει τις μεταγραφόμενες περιοχές περίπου 20.000 γονιδίων που αντιπροσωπεύουν το 2% περίπου του ανθρώπινου γονιδιώματος. Έχει χαμηλότερο κόστος και είναι λιγότερο πολύπλοκη, όσον αφορά τις βιοπληροφορικές και στατιστικές απαιτήσεις, από τη WGS, η

οποία αναλύει όλα τα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των μη μεταγραφωμένων περιοχών. Η χρήση πάντως των WES και WGS δεν έχει ακόμη επεκταθεί στην καθημερινή διαγνωστική προσέγγιση των AIDs, όπου το ουσιαστικότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζεται δεν είναι ο προσδιορισμός των παραλλαγών αλλά η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της γενετικής ανάλυσης.

Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της γενετικής ανάλυσης

Όταν η παθογονικότητα των παραλλαγών που ανιχνεύονται είναι πλήρως τεκμηριωμένη, η ερμηνεία των γενετικών αναλύσεων δεν παρουσιάζει δυσκολίες. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις AIDs ανευρίσκονται παραλλαγές άγνωστης κλινικής σημασίας, ενώ, πολύ συχνά, ιδιαίτερα μετά την εφαρμογή της NGS, ανιχνεύονται παραλλαγές που δεν έχουν περιγραφεί στο παρελθόν, καθώς και βλάβες άλλων γονιδίων, παράλληλα με εκείνη του κατ' αρχάς υπόπτου γονιδίου ή και χωρίς βλάβες σ' αυτό. Κι όλα αυτά με δεδομένο ότι σε κάθε άτομο του οποίου το γονιδίωμα αλληλουχείται, εντοπίζονται 100-400 σπάνιες μη συνώνυμες παραλλαγές, η συχνότητα των οποίων στον γενικό πληθυσμό είναι <0,5%.¹⁹ Γενικώς, η γνώση που υπάρχει σήμερα για κάθε γενετική παραλλαγή μπορεί να ποικίλλει από την σχεδόν απόλυτη βεβαιότητα της παθογονικότητάς του μέχρι τη σχεδόν απόλυτη βεβαιότητα της καλοήθειας του. Για όλους αυτούς τους λόγους, η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της γενετικής ανάλυσης αντιπροσωπεύει μια πραγματική πρόκληση.

Η πρώτη προσπάθεια διαμόρφωσης κατευθυντηρίων οδηγιών για την αντιμετώπιση του προβλήματος έγινε το 2012 από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης των Συστηματικών Αυτοφλεγμονωδών Νοσημάτων (International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases, INSAID).²⁰ Οι οδηγίες εκείνες παρουσίαζαν σημαντικές ελλείψεις κι έτσι ξεπεράστηκαν γρήγορα από τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ταξινόμηση των παραλλαγών της αλληλουχίας του DNA που δημοσιεύτηκαν το 2015 από το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γεωμικής (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)²¹ και σύντομα έτυχαν ευρύτατης αποδοχής. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, οι γενετικές παραλλαγές διακρίνονται, βάσει μιας σειράς κριτηρίων, σε *παθογονικές*, *πιθανώς παθογονικές*, *πα-*

ραλλαγές άγνωστης σημασίας (VUS), *πιθανώς καλοήθεις* και *καλοήθεις*.

Βασικό κριτήριο ταξινόμησης των γενετικών παραλλαγών, σύμφωνα με τις ACMG 2015 κατευθυντήριες οδηγίες, είναι η τυχόν προηγούμενη δημοσίευσή τους είτε στη διεθνή βιβλιογραφία είτε σε πληθυσμιακές βάσεις δεδομένων, σε βάσεις δεδομένων ειδικές για συγκεκριμένα νοσήματα ή σε βάσεις δεδομένων αλληλουχιών. Οι πληθυσμιακές βάσεις δεδομένων (π.χ. 1000 Genomes Project, Exome Variant Server, Exome Aggregation Consortium κ.ά.) παρέχουν πληροφορίες για τη συχνότητα των παραλλαγών στον γενικό πληθυσμό ή σε πληθυσμούς αναφοράς (π.χ. της ίδιας φυλετικής προέλευσης με τον ασθενή), οι οποίες είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της πιθανής παθογονικότητας της υπό μελέτη παραλλαγής. Γενικώς, συχνότητα ενός αλληλίου στον πληθυσμό αναφοράς μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα του νοσήματος αποτελεί κριτήριο καλοήθειας της παραλλαγής. Αντίθετα, υπέρ της παθογονικότητας της υπό μελέτη παραλλαγής συνηγορεί η μη ανεύρεσή της σε ένα μεγάλο δείγμα του γενικού πληθυσμού (>1.000 ατόμων).

Η προηγούμενη δημοσίευση των παραλλαγών σε βάσεις δεδομένων ειδικές για νοσήματα γενικώς (π.χ. ClinVar κ.ά.) ή ειδικές για συγκεκριμένα νοσήματα (π.χ. η βάση Infervers για τα AIDs) ή για συγκεκριμένα γονίδια (π.χ. η βάση HAEdb για το γονίδιο *SERPINC1*), καθώς και στη διεθνή βιβλιογραφία, αποτελεί χρήσιμο βοήθημα για την ταξινόμηση των γενετικών παραλλαγών, υπό την προϋπόθεση ότι οι συγκεκριμένες βάσεις χρησιμοποιούν διαδικασία ελέγχου της παθογονικότητας των παραλλαγών και ότι τα στοιχεία που υποστηρίζουν σε κάθε περίπτωση την παθογονικότητα είναι διαθέσιμα στους χρήστες.

Η ανίχνευση μιας παραλλαγής στα πάσχοντα και η απουσία της από τα υγιή μέλη μιας οικογένειας (οικογενειακή συρροή) μπορεί, επίσης, να αποτελέσει κριτήριο παθογονικότητας. Γενικώς, η απουσία οικογενειακής συρροής είναι ισχυρό κριτήριο κατά της παθογονικότητας. Το αντίθετο, όμως, δεν είναι το ίδιο εύκολο, στο βαθμό που η συρροή εξαρτάται από τη διεισδυτικότητα αλλά και από την ενδεχόμενη ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium) της υπό μελέτη παραλλαγής με κάποια αληθώς παθογόνο παραλλαγή.

Ιδιαίτερα χρήσιμα αναφορικά με την εκτίμηση της

παθογονικότητας των παραλλαγών είναι τα διάφορα εργαλεία βιοπληροφορικής (π.χ. PolyPhen2, SIFT, Mutation Taster κ.ά.), με τα οποία γίνεται *in silico* πρόβλεψη της επίδρασης που μπορεί να έχει μια παραλλαγή είτε στο επίπεδο των νουκλεοτιδίων είτε στο επίπεδο των αμινοξέων, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης στην πρωτογενή ή στην εναλλακτική μεταγραφή (transcription), σε άλλα γενωμικά στοιχεία ή στην ίδια την πρωτεΐνη. Υπάρχουν τρία είδη τέτοιων εργαλείων: εκείνα που προβλέπουν αν μια παρανοηματική παραλλαγή προκαλεί βλάβη στη δομή ή στη λειτουργία της κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης, εκείνα που προβλέπουν αν η παραλλαγή έχει επίδραση στο μάτισμα (splicing) και εκείνα που προβλέπουν την επίδραση των παραλλαγών των μη μεταγραφόμενων περιοχών. Τα εργαλεία αυτά χρησιμοποιούν διάφορα κριτήρια για να προσδιορίσουν την πιθανή επίδραση των παρανοηματικών παραλλαγών, όπως την εξελικτική διατήρηση του αντίστοιχου αμινοξέος ή νουκλεοτιδίου, την εντόπιση της βλάβης στην αλληλουχία της πρωτεΐνης, τις βιοχημικές συνέπειες της αντικατάστασης του αμινοξέος κ.ά., ή συνδυασμούς αυτών των κριτηρίων. Γενικώς, η ακρίβεια των εργαλείων πρόβλεψης των παρανοηματικών παραλλαγών ανέρχεται στο 65–80%, με χαμηλή ειδικότητα που έχει ως αποτέλεσμα τον καθ' υπερβολή χαρακτηρισμό των παρανοηματικών παραλλαγών ως βλαπτικών (deleterious) και τη μειωμένη τους εγκυρότητα ως προς το χαρακτηρισμό παραλλαγών με ηπιότερη επίδραση. Αντιστοίχως, τα εργαλεία πρόβλεψης ανωμαλιών των θέσεων ματίσματος έχουν υψηλότερη ευαισθησία (90–100%) και ειδικότητα περίπου 60–80%.²² Η απόδοση πάντως αυτών των εργαλείων βελτιώνεται συνεχώς, ιδιαίτερα μετά την εφαρμογή συνδυαστικών μεθόδων (ensemble methods) και την ανάπτυξη αντίστοιχων εργαλείων, όπως το μετα-προβλεπτικό εργαλείο REVEL (Rare Exome Variant Ensemble Learner).²³

Μεγάλη βαρύτητα στην εκτίμηση της παθογονικότητας των παραλλαγών έχει ο λειτουργικός τους έλεγχος. Δυστυχώς, στην περίπτωση των γονιδίων που σχετίζονται με τα AIDs δεν υπάρχουν λειτουργικές δοκιμασίες για τον έλεγχο της σχέσης του γονότυπου με τον φαινότυπο. Εξαιρεση αποτελούν τα CAPS, όπου η παθογονικότητα των παραλλαγών του *NLRP3* μπορεί να ελεγχθεί με μελέτες ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος,²⁴ και η MKD, όπου ο προσδιορισμός της ενζυμι-

κής δραστηριότητας της μεβαλονικής κινάσης και των επιπέδων του μεβαλονικού οξέος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.²⁵

Είναι προφανές ότι τα κριτήρια που προτείνονται από τις ACMG 2015 κατευθυντήριες οδηγίες είναι γενικά και ότι η εξειδικευμένη εφαρμογή τους στις περιπτώσεις ορισμένων γονιδίων ή νοσημάτων ενδέχεται να απαιτεί ανάλογη προσαρμογή. Ανεξάρτητα από αυτό, ο τρόπος εφαρμογής των κριτηρίων ποικίλλει ανάμεσα στους διάφορους χρήστες, με αποτέλεσμα η ταξινόμηση των παραλλαγών, τόσο μεταξύ των χρηστών, όσο και μεταξύ των διαφόρων βάσεων δεδομένων,²⁶ να παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος, η INSAID προχώρησε πρόσφατα στη συναινετική ταξινόμηση των παραλλαγών των γονιδίων *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLRP3* και *MVK* που είχαν δημοσιευθεί στην ειδική για τα AIDs βάση δεδομένων Infervers.²⁷ Ως αποτέλεσμα αυτής της προσπάθειας, σήμερα είναι δημόσια διαθέσιμος από τη βάση Infervers ο οριστικός και διεθνώς αποδεκτός χαρακτηρισμός κατά ACMG 2015 περισσότερων από 800 παραλλαγών των γονιδίων που σχετίζονται με τα αντίστοιχα AIDs.

Ως ένδειξη της πολυπλοκότητας που παρουσιάζει η ταξινόμηση των παραλλαγών των γονιδίων που σχετίζονται με τα AIDs, αναφέρεται ότι σε ποσοστό 6% των παραλλαγών που αξιολογήθηκαν στην παραπάνω μελέτη δεν επιτεύχθηκε συναίνεση ταξινόμησης. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν παραλλαγές του *MEFV*. Άλλες προβλεπτικές προσεγγίσεις επέτυχαν να ελαττώσουν το ποσοστό των VUS του *MEFV* που υπάρχουν στη βάση Infervers, από 61,6% σε 17,6%.²⁸ Ανεξαρτήτως της πιθανής ερμηνείας του προβλήματος και του βαθμού στον οποίο επιτυγχάνεται η αντιμετώπισή του, πριν από τον αποκλεισμό της κλινικής σημασίας κάποιας παραλλαγής του *MEFV*, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο επικρατητικής κληρονομικότητας του FMF ή και άλλων φαινοτύπων που σχετίζονται με αυτό το γονίδιο. Όπως είναι γνωστό, σε σημαντικό αριθμό ασθενών (20–25%) με κλινική διάγνωση FMF και ανταπόκριση στην κολλικήνη, η σχετιζόμενη με τη νόσο μετάλλαξη ανευρίσκεται σε ετερόζυγη μορφή, ενώ ορισμένες παραλλαγές του *MEFV*, όπως οι p.M694del, p.T577N, p.T577S και p.T577A, σχετίζονται αποδεδειγμένα με επικρατητική κληρονομικότητα. Η πρώτη από αυτές τις παραλλαγές

έχει εντοπιστεί σε ασθενείς με κλασικό FMF, αν και σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ποικίλου βαθμού διεισδυτικότητα και τάση εμφάνισης των συμπτωμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία. Οι αντικαταστάσεις που επηρεάζουν το αμινοξύ της θέσης 577, συνδέονται με την εμφάνιση ενός μεγάλου εύρους κλινικών συμπτωμάτων που ποικίλλουν από τον τυπικό FMF μέχρι διάφορες εικόνες αλληλεπίπτωσης AIDs.²⁹ Δύο άλλες παραλλαγές του *MEFV* που εντοπίζονται στο εξώνιο 2 (p.S242R και p.E244K) προκαλούν το επικρατητικά κληρονομούμενο σύνδρομο PAAND. Το σύνδρομο αυτό είναι διαφορετικό από τον FMF και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια ουδετεροφιλικής δερμάτωσης, πυρετό, αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, αρθραλγίες και μυαλγίες/μυοσίτιδα και μοιάζει με το σύνδρομο πυογενούς αρθρίτιδας, γαγγραινώδους υποδόριας και ακμής που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *PSTPI1*. Γενικότερα, δεδομένα των τελευταίων ετών υποδεικνύουν ότι το πρότυπο της υπολειπόμενης μονογονιδιακής κληρονομικότητας δεν καλύπτει όλους τους κλινικούς φαινότυπους που σχετίζονται με το *MEFV*, ειδικότερα από τη στιγμή που υπάρχουν ενδείξεις δυνητικής συμμετοχής πολλαπλών γονιδίων που σχετίζονται με τη σύνθεση των κυτταροκινών. Συρρέουσες ενδείξεις υπάρχουν, επίσης, αναφορικά με το ενδεχόμενο έκφρασης μιας σειράς φλεγμονωδών φαινοτύπων ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ πολλαπλών τροποποιητικών αλληλίων.³⁰ Όλα αυτά υπογραμμίζουν τις δυσχέρειες που μπορεί να υπάρξουν στον χαρακτηρισμό των γενετικών βλαβών και, γενικότερα, στη γενετική μελέτη μιας περίπτωσης AID.

Επίλογος

Η εξάπλωση της χρήσης των γενωμικών τεχνολογιών, τα τελευταία χρόνια, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας των AIDs αλλά και την ανακάλυψη νέων συνδρόμων, νέων γονιδίων και γονιδιακών βλαβών, κατά συνέπεια, δε, και νέων μονοπατιών που συμμετέχουν στην παθογένειά τους. Ενδεικτική αυτής της προόδου είναι η πρόσφατη διαμόρφωση ταξινομικών κριτηρίων για τα τέσσερα συχνότερα AIDs (CAPS, FMF, MKD, TRAPS), στα οποία συνεκτιμάται για πρώτη φορά και ο γονότυπος. Η γενωμική γονοτύπηση, εντούτοις, δεν είναι άμοιρη προ-

βλημάτων. Ο αριθμός των προσδιοριζομένων γονιδιακών παραλλαγών είναι συνήθως πολύ μεγάλος και, σε συνδυασμό με την ετερογένεια των γενετικών τόπων και την ετερογένεια αλληλίων που χαρακτηρίζει αυτά τα νοσήματα, καθιστά την «αποκρυπτογράφηση» των αποτελεσμάτων αρκετά πολύπλοκη. Σοβαρές προσπάθειες καταβάλλονται από διεθνείς οργανισμούς για την ανάπτυξη βάσεων δεδομένων και εργαλείων βιοπληροφορικής που θα διευκολύνουν την ερμηνεία των γενωμικών αναλύσεων και θα κάνουν τα αποτελέσματά τους περισσότερο εύληπτα από τους κλινικούς χρήστες. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της γενετικής ανάλυσης θα συνεχίσει για πολύ να αποτελεί μια πρόκληση συνεργασίας μεταξύ γενετιστών και κλινικών, ιδιαίτερα στο βαθμό που, παρά την παρατηρούμενη πρόοδο, περίπου 60% των ασθενών με κληρονομικούς υποτροπιάζοντες πυρετούς παραμένουν ακόμη μοριακά αδιάγνωστοι. Στο βαθμό δε που η εγκυρότητα των βιοπληροφορικών εργαλείων εξαρτάται σημαντικά από την ενημέρωση των βάσεων δεδομένων που χρησιμοποιούν, προβάλλει έντονα η ανάγκη της συμμετοχής σ' αυτή την προσπάθεια όλων των κλινικών γιατρών και των γενετιστών που, ως εκ της καθημερινής πρακτικής τους, διαθέτουν τέτοιες πληροφορίες. ■

Συντομογραφίες: **ACMG** (American College of Medical Genetics and Genomics): Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γενωμικής, **AIDs** (autoinflammatory diseases): αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, **CANDLE** (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature): χρόνια άτυπη ουδετεροφιλική δερμάτωση με λιποδυστροφία και αυξημένη θερμοκρασία, **CAPS** (cryopyrin-associated periodic diseases): περιοδικά νοσήματα σχετιζόμενα με την κρυοπυρίνη, **CINCA** (chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome): χρόνιο νηπιακό νευρολογικό, δερματικό και αρθρικό σύνδρομο, **DADA2** (deficiency of adenosine deaminase 2): ανεπάρκεια της διαμινάσης της αδενοσίνης 2, **CNV** (copy number variants): μεταβολή αριθμού αντιγράφων, **CRP** (C-reactive protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **FMF** (familial Mediterranean fever): οικογενής μεσογειακός πυρετός, **HRFs** (hereditary recurrent fevers): κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί, **MKD** (mevalonate

kinase deficiency): ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης, **INSAID** (International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases): Διεθνής Ομάδα Μελέτης των Συστηματικών Αυτοφλεγμονωδών Νοσημάτων, **NGS** (next-generation sequencing): αλληλούχηση νέας γενιάς, **NOMID** (neonatal onset multisystemic inflammatory disorder): νηπιακής εμφάνισης πολυσυστηματική φλεγμονώδης διαταραχή, **PAAND** (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis): σχετιζόμενη με την πυρίνη αυτοφλεγμονή με ουδετεροπενική δερμάτωση, **SAA** (serum amyloid A): αμυλοειδές Α του ορού, **SAVI** (STING-associated

vasculitis with onset in infancy): αγγειίτιδα σχετιζόμενη με το STING που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία, **SNV** (single nucleotide variant): παραλλαγή ενός νουκλεοτιδίου, **TKE**: ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, **TRAPS** (tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome): σύνδρομο περιοδικού πυρετού που σχετίζεται με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, **VUS** (variant of uncertain significance): παραλλαγή άγνωστης σημασίας, **WES** (whole exome sequencing): αλληλούχηση όλων των εξωνίων, **WGS** (whole genome sequencing): αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος

ABSTRACT

Hereditary recurrent fevers: How to prescribe and interpret a genetic test

E. Tsitsami

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

The spectrum of autoinflammatory diseases (AIDs) continues to grow with over 40 different disorders identified today. AIDs are rare diseases with considerable phenotypic overlap. Therefore, genetic diagnosis is essential for the confirmation of their clinical diagnosis. Variants of more than 30 genes and a variety of inheritance modes have been associated with monogenic AIDs. Variants of the same gene are usually associated with different phenotypes presenting with different inheritance patterns. The widespread application of genomic techniques, namely the targeted next-gen-

eration sequencing (NGS) panel and whole exome sequencing, and databases facilitated the genetic diagnosis of AIDs and resulted in novel gene discovery and in recognition of somatic mutations as causes of several dominantly inherited AIDs. Despite however the increasing use of genetic testing, the molecular diagnosis is still missing in around 60% of patients with a periodic fever phenotype. This review aims to summarize the latest advances in genetic testing of AIDs patients and discuss the obstacles arising during the molecular diagnosis of AIDs.

KEY WORDS: Allelic heterogeneity, Autoinflammatory diseases, Infevers, Locus heterogeneity, Next-generation sequencing, Somatic mutations

REFERENCES

- Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1558-65.
- Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:571-97.
- Rusmini M, Federici S, Caroli F, Grossi A, Baldi M, Obici L, et al. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2016;75: 1550-7.
- Karacan I, Balamir A, Uğurlu S, Aydın AK, Everest E, Zor S, et al. Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatol Int*. 2019;39:911-9.
- Rowczenio D, Shinar Y, Ceccherini I, Sheils K, Van Gijn M, Patton SJ, Touitou I. Current practices for the genetic diagnosis of autoinflammatory diseases: results of a European Molecular Genetics Quality Network Survey. *Eur J Hum Genet*. 2019;27:1502-8.
- Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:419-23.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *New Engl J Med*. 2014;370:911-20.
- Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Paddeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *New Engl J Med*. 2014;370:921-31.
- de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P, Pelegrin P. The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8:43.
- de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, Pillet P, Parentelli AS, Montealegre Sanchez GA, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1939-43.
- Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl. 6):vi44-vi55.
- Federici L, Rittore-Domingo C, Koné-Paut I, Jorgensen C, Rodière M, Le Quellec A, Touitou I. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1427-32.
- Simon A, van der Meer JW, Vesely R, Myrdal U, Yoshimura K, Duys P, Drenth JP; International HIDS Study Group. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology*. 2006;45:269-73.
- Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1823-32.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1025-32.
- Rowczenio DM, Lachmann HJ. How to prescribe a genetic test for the diagnosis of autoinflammatory diseases? *Presse Med*. 2019;48:e49-59.
- Omoyinmi E, Standing A, Keylock A, Price-Kuehne F, Melo Gomes S, Rowczenio D, et al. Clinical impact of a targeted next-generation sequencing gene panel for autoinflammation and vasculitis. *PLoS One*. 2017;12: e0181874.
- Rowczenio DM, Gomes SM, Aróstegui JJ, Mensa-Villaro A, Omoyinmi E, Trojer H, et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism - UK Single Center Experience. *Front Immunol*. 2017;8:1410.
- Tennessen JA, Bigham AW, O'Connor TD, Fu W, Kenny EE, Gravel S, et al. Evolution and functional impact of rare coding variation from deep sequencing of human exomes. *Science* 2012;337:64-69.
- Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1599-605.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

REFERENCES

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
22. Houdayer C, Caux-Moncoutier V, Krieger S, Barrois M, Bonnet F, Bourdon V, et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on BRCA1 and BRCA2 variants. *Hum Mutat*. 2012;33:1228-38.
23. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, Middha S, McDonnell SK, Baheti S, et al. REVEL: An ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *Am J Hum Genet*. 2016;99:877-85.
24. Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, Martínez CM, Amores-Iniesta J, Compan V, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol*. 2014;15:738-48.
25. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*. 2008;87:301-10.
26. Yang S, Lincoln SE, Kobayashi Y, Nykamp K, Nussbaum RL, Topper S. Sources of discordance among germ-line variant classifications in ClinVar. *Genet Med*. 2017;19:1118-26.
27. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JI, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet*. 2018;55:530-7.
28. Accetturo M, D'Uggento AM, Portincasa P, Stella A. Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2019; doi: 10.1093/rheumatology/kez332.
29. Sarabay G, Touitou I. Dominant familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2017;56:173-5.
30. Westwell-Roper C, Niemietz I, Tucker LB, Brown KL. Periodic fever syndromes: beyond the single gene paradigm. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17:22.

Σπάνια νοσήματα, κέντρα εμπειρογνωμοσύνης και ευρωπαϊκά δίκτυα αναφοράς

Κ. Ρόκα, Ε. Ρηγάτου, Α. Βουτετάκης, Χ. Κανακά-Gantenbein, Α. Καττάμης
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς είναι δίκτυα Μονάδων Υπηρεσιών Υγείας, που παρέχουν υψηλών προδιαγραφών υπηρεσίες σε ασθενείς με σπάνια νοσήματα, με σκοπό τόσο τη βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας όσο και την πρόσβαση σε εξειδικευμένες υπηρεσίες υγείας σε ολόκληρη την Ευρώπη.

Τα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης είναι οι δομές στις οποίες στηρίζονται τα Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς. Με αφορμή την πρόσφατη αναγνώρι-

ση των Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών σε εθνικό επίπεδο, με το παρόν άρθρο, γίνεται αναφορά στα σπάνια νοσήματα, στα Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς, στα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης και τα οφέλη που αναμένεται να προκύψουν για τους ασθενείς με σπάνια νοσήματα με τις υψηλών προδιαγραφών παροχές υγείας και για τους λειτουργούς υγείας με την ανταλλαγή εξειδικευμένης γνώσης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς, Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης, Σπάνια Νοσήματα, Πάροχος Υγείας

Εισαγωγή

Η Οδηγία 2011/24/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου -σχετικά με την εφαρμογή των δικαιωμάτων των ασθενών στο πλαίσιο της διασυνοριακής περίθαλψης- έθεσε ουσιαστικά στις 9 Μαρτίου 2011 το νομοθετικό πλαίσιο για την έναρξη συνεργασίας μεταξύ δομών υγείας, με στόχο την πρόσβαση των ασθενών με σπάνια νοσήματα σε υψηλού επιπέδου εξειδικευμένη ιατρική περίθαλψη με δομημένο τρόπο και σε εθελοντικό επίπεδο.¹

Με την ίδια Οδηγία, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή στηρίζει την ανάπτυξη «Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς» (European

Reference Networks, ERN's) μεταξύ παρόχων υγειονομικής περίθαλψης/νοσοκομείων και Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης των κρατών μελών και θέτει ως στόχους:

1. την πρόσβαση στη διάγνωση και στην παροχή υγειονομικής περίθαλψης υψηλής ποιότητας, για το σύνολο των ασθενών που απαιτούν ειδική συγκέντρωση πόρων ή/και γνώσεων,
2. την ιατρική επιμόρφωση και έρευνα,
3. τη διάδοση πληροφοριών και αξιολόγηση αυτών, με έμφαση σε αυτές που αφορούν σε σπάνιες νόσους.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αντώνης Καττάμης, E-mail: ankatt@med.uoa.gr

Τηλέφωνο: 2107452125

Τέλος, με την ανωτέρω Οδηγία εγκρίνεται για πρώτη φορά, η θέσπιση κριτηρίων και προϋποθέσεων, τα οποία θα πρέπει να πληρούν τα Δίκτυα Αναφοράς προκειμένου να τυγχάνουν στήριξης από την Ευρωπαϊκή Ένωση.

I. Σπάνια Νοσήματα

Κάθε νόσημα με χαμηλή επίπτωση θεωρείται σπάνιο. Ειδικά για την Ευρωπαϊκή Ένωση, ως σπάνια νοσήματα θεωρούνται εκείνα που επηρεάζουν λιγότερα από 5 ανά 10.000 άτομα. Λαμβάνοντας δε υπόψη ότι υπάρχουν ακόμη σπανιότερα νοσήματα που επηρεάζουν έως και 1 ανά 100.000 άτομα, υπολογίζεται ότι το 6-8% του πληθυσμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης πάσχει από κάποιο σπάνιο νόσημα.² Οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει η ευαίσθητη αυτή ομάδα, λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών και της σχετικής έλλειψης γνώσεων και εμπειρογνωμοσύνης, είναι δυνατό να οδηγούν σε καθυστερημένη ή ανεπαρκή πρόληψη, διάγνωση ή/και αντιμετώπιση. Οι ανωτέρω παραδοχές κατέστησαν επιτακτική την ανάγκη να ληφθούν μέτρα με σκοπό την προώθηση της ευρωπαϊκής συνεργασίας μεταξύ των λειτουργιών και παρόχων υγείας με τη δημιουργία Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς, ώστε οι γνώσεις να μπορούν να μοιραστούν και οι πόροι να συνδυαστούν για την κατά το δυνατόν πιο έγκαιρη και αποτελεσματικότερη πρόληψη, διάγνωση ή/και αντιμετώπιση των σπανίων παθήσεων σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.³

II. Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς (European Reference Networks, ERN's)

Τα Δίκτυα Αναφοράς είναι δίκτυα υπηρεσιών υγείας σε ολόκληρη την Ευρώπη που ασχολούνται με σπάνιες ή χαμηλού επιπολασμού και πολύπλοκες ασθένειες, με στόχο τόσο τη βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και την ασφάλεια των ασθενών όσο και την πρόσβαση σε εξειδικευμένες υπηρεσίες υγείας.

Το σκεπτικό για την ανάπτυξη των Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς βασίζεται στην ιδέα ότι η γνώση, τα ευρήματα και η εμπειρία είναι αυτά που πρωτίστως θα πρέπει να «ταξιδεύουν» και δευτερευόντως ο ασθενής. Τελικός στόχος είναι η ισότιμη πρόσβαση στην εξειδικευμένη περίθαλψη για κάθε ασθενή.

Κάθε Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς εστιάζει σε συγκεκριμένο σπάνιο νόσημα ή σύμπλεγμα νοσημάτων, που απαιτεί εξειδικευμένες θεραπείες και χρήζει εξειδικευμέ-

νης γνώσης ή/και υλικοτεχνικής υποδομής.

Το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και Συμβούλιο έχουν θεσπίσει προϋποθέσεις και κριτήρια για τη σύσταση κάθε Ευρωπαϊκού Δικτύου Αναφοράς αλλά και για κάθε Πάροχο Υγειονομικής Περίθαλψης που θέλει να συμμετέχει.^{1,2} Οι προϋποθέσεις για τη σύσταση των ERN's είναι:

1. η συμμετοχή-συνεργασία τουλάχιστον 10 διαφορετικών Παρόχων Υγειονομικής Περίθαλψης προερχομένων από τουλάχιστον 8 διαφορετικά μέλη κράτη,

2. η εστίαση στην ανθρωποκεντρική φροντίδα,

3. η αυστηρή αξιολόγησή τους από Ανεξάρτητη Αρχή,

4. η εκπλήρωση κριτηρίων που παρατίθενται παρακάτω και

5. η αναγνώριση και έγκριση σε εθνικό επίπεδο.

Συγχρόνως, τα κριτήρια που απαιτούνται προκειμένου να δημιουργηθεί ένα Δίκτυο ή/και να συμμετέχει ένας Πάροχος Υγειονομικής Περίθαλψης σε Δίκτυο περιλαμβάνουν:

1. τη σωστή διαχείριση ασθενών με σπάνια νοσήματα ή πολύπλοκες νόσους, την παροχή εξειδικευμένων οδηγιών και την εφαρμογή καλών πρακτικών στη διάγνωση και φροντίδα των ασθενών,

2. την ενίσχυση και βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της παροχής υγειονομικής περίθαλψης υψηλής ποιότητας, προσβάσιμης για όλους τους ασθενείς με σπάνιο νόσημα,

3. τη διασφάλιση της πρόσβασης των ασθενών σε πολυεπιστημονικές ομάδες επαγγελματιών υγείας, οι οποίες δύνανται να καλύψουν τις διαφορετικές πτυχές του προβλήματος υγείας τους,

4. την ενοποίηση των γνώσεων όσον αφορά στη διαχείριση των νόσων του πεδίου εμπειρογνωμοσύνης τους,

5. τη μεγιστοποίηση της αποδοτικότητας στη χρήση των πόρων με τη συγκέντρωσή τους, όπου είναι σκόπιμο,

6. την ενίσχυση της έρευνας, της επιδημιολογικής επιτήρησης, της μετεκπαίδευσης και της κατάρτισης των επαγγελματιών υγείας,

7. την προώθηση της ανταλλαγής της εμπειρογνωμοσύνης, εικονικής και υλικής, και την ανάπτυξη και διάδοση πληροφοριών, γνώσεων και βέλτιστων πρακτικών,

8. την εφαρμογή συγκριτικής αξιολόγησης σε θέματα ποιότητας και ασφάλειας των ασθενών,

9. τη συνεργασία και δικτύωση με άλλα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης σε εθνικό, ευρωπαϊκό ή και διεθνές επίπεδο, καθώς και με συλλόγους ασθενών του πεδίου δράσης τους.

Το Δεκέμβριο του 2016, εγκρίθηκε σύσταση συνολικά 24 Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς, τα οποία παρατίθενται με τις θεματικές ενότητες που καλύπτουν στον Πίνακα 1.^{4,5} Συνολικά, στα υπάρχοντα ERN's συμμετέχουν περισσότερες από 900 εξειδικευμένες Μονάδες Υγείας, σε περισσότερα από 300 Νοσοκομεία/Παρόχους Υγειονομικής Περίθαλψης από 25 ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Νορβηγίας. Έως πρότινος καμία Μονάδα Υγείας της χώρας μας δεν συμμετείχε σε κάποιο από τα 24 Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς για τα Σπάνια Νοσήματα.

III. Τι είναι τα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης;

Η δημιουργία των Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς (ERN) κατέστησε επιτακτική την ανάγκη οργάνωσης ή και δημιουργίας αντίστοιχων Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης σε εθνικό επίπεδο. Οι Πάροχοι Υγείας έχουν τη δυνατότητα να συμμετέχουν είτε ως τακτικά-κύρια μέλη είτε ως συνδεδεμένα μέλη (affiliated members) μετά από αίτησή τους στο αντίστοιχο ERN και με την προϋπόθεση ότι έχουν ήδη αναγνωριστεί ως Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης σε εθνικό επίπεδο.

Η διαδικασία της αρχικής αναγνώρισης σε εθνικό επίπεδο και της μετέπειτα αίτησης προς το αντίστοιχο ERN απαιτεί σημαντική προεργασία, εκπλήρωση των γενικών και ειδικών ανά ERN κριτηρίων που έχουν θεσπιστεί και προετοιμασία εκτενούς φακέλου. Η πρόσφατη 2η προκήρυξη σε ευρωπαϊκό επίπεδο έληξε στις 30 Νοεμβρίου 2019 και στην παρούσα φάση οι νέες υποψηφιότητες βρίσκονται σε διαδικασία αξιολόγησης, η οποία περιλαμβάνει πολλαπλά στάδια και υπολογίζεται ότι θα ολοκληρωθεί σε περίπου ένα χρόνο. Μεταξύ των υποψηφιοτήτων, περιλαμβάνονται και εκείνες των τεσσάρων, πρόσφατα αναγνωρισθέντων, Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης της Α' Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με Πάροχο Υγειονομικής Περίθαλψης το Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία».

Στη χώρα μας, με την Υπουργική Απόφαση Υ.Α. Γ2β.58442.27-7-2017 (ΦΕΚ 2736-Β-04.08.2017)⁶ θεσπίστηκαν τα κριτήρια αναγνώρισης Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης και Εξειδικευμένων Διαγνωστικών Εργαστηρίων σπανίων και πολύπλοκων νοσημάτων, το σύστημα αξιολόγησης και διαδικασίας καθώς και τα απαιτούμενα στοιχεία για τον υποβαλλόμενο φάκελο υποψηφιότητας για

αναγνώριση σε εθνικό επίπεδο κατά απόλυτη αντιστοιχία με τις προϋποθέσεις των Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς.

Τα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης σπάνιων και πολύπλοκων νοσημάτων σε εθνικό επίπεδο κατ' αντιστοιχία με τα Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς έχουν επίσης ως σκοπό:

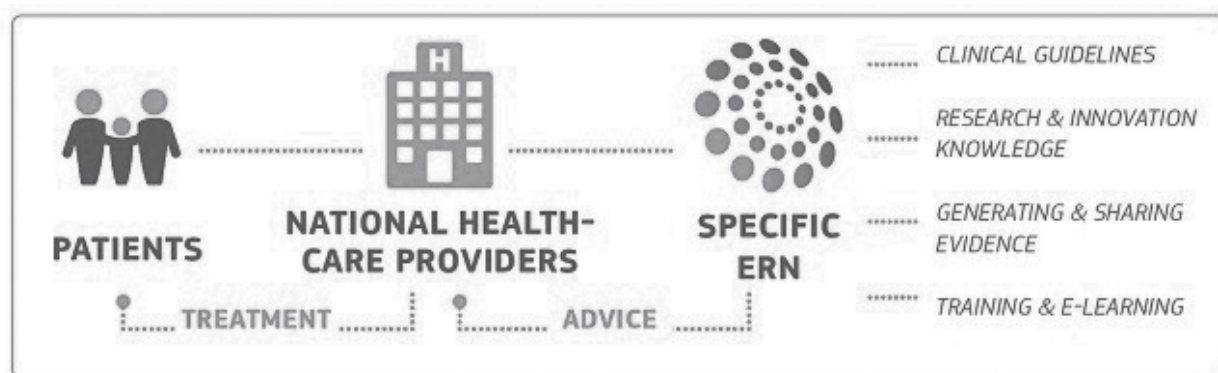
1. την συγκέντρωση γνώσης και εμπειρογνωμοσύνης στην πρόληψη, διάγνωση, παρακολούθηση και διαχείριση των ασθενών με συγκεκριμένο σπάνιο νόσημα,
2. την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων με τη συστηματική καταγραφή και μελέτη ως προς τα ποσοστά ίασης, επιβίωσης κ.τ.λ.,
3. την προσέγγιση από πολυεπιστημονική ομάδα,
4. την ικανότητα παραγωγής και εφαρμογής κατευθυντήριων οδηγιών καλής πρακτικής και ελέγχου των αποτελεσμάτων και της ποιότητας,
5. τη διενέργεια έρευνας, τη διαρκή διδασκαλία και εκπαίδευση, και τέλος
6. τη συνεργασία με άλλα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης και Δίκτυα.

Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι κάθε ασθενής με σπάνιο νόσημα θα μπορεί να αναζητήσει συμβουλευτική στον Εθνικό Πάροχο Υγειονομικής Περίθαλψης που έχει οριστεί ως Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης, ο οποίος με τη σειρά του θα μπορεί, αν χρειαστεί, να αναζητήσει συμβουλευτική ή δυνατότητα θεραπείας στο αντίστοιχο εξειδικευμένο Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς ERN (**Εικόνα 1**).

Στη χώρα μας, έχουν αναγνωριστεί σε εθνικό επίπεδο 27 Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης, από 8 Παρόχους Υγείας, εκ των οποίων 6 Κέντρα αφορούν παιδιατρικούς ασθενείς και εδράζονται στο ΓΝΠ «Η Αγία Σοφία». Τα 4 εκ των Παιδιατρικών Κέντρων ανήκουν στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και αποτελούν τις μόνες Πανεπιστημιακές Μονάδες στον παιδιατρικό χώρο.^{7,8} (**Πίνακας 2**), (Υπουργική Απόφαση ΦΕΚ4271/Β/22.11.2019)

IV. Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ

Η αναγνώριση των Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης στηρίχθηκε στη μακροχρόνια πορεία των Μονάδων αυτών, η οποία συνδυάζει την πολυετή εμπειρία στην πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με αντίστοιχα νοσήματα, με το ευρύ επιστημονικό και εκπαιδευτικό έργο. Οι μονάδες έχουν αναπτύξει πολυεπιστημονικές συνε-



Εικόνα 1. Adopted from the official website of the European Union for European Reference Networks: https://ec.europa.eu/health/ern/work_en

γατικές ομάδες για την ολιστική αντιμετώπιση των προβλημάτων των ασθενών, που περιλαμβάνει τη νοσηλευτική, ψυχοκοινωνική και ιατρική υποστήριξη των ασθενών από εξειδικευμένο προσωπικό με πολυετή εμπειρία. Σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των Κέντρων παίζει η στενή συνεργασία με τα διάφορα τμήματα του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και με το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του ΕΚΠΑ. Το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής διαθέτει ιδιαίτερη τεχνογνωσία και μακροχρόνια εμπειρία στη γενετική διερεύνηση των σπανίων νοσημάτων και βρίσκεται σε άριστη συνεργασία με το Ερευνητικό Εργαστήριο της Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας και της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη. Οι δύο Μονάδες πρωτοστατούν σε ομάδες εργασίας σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο και στη συγγραφή και εφαρμογή πρωτόκολλων θεραπείας. Σε ερευνητικό επίπεδο, οι Μονάδες έχουν οργανώσει και συμμετάσχει σε πολλαπλές κλινικές μελέτες.

Πιο συγκεκριμένα, τα αντίστοιχα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης της Α' ΠΚΠΑ είναι:

- Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης σπανίων νοσημάτων γενετικής προδιάθεσης σε καρκίνο κατ'αντιστοιχία με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς **GENTURIS**.^{8,9}

Τα νευροδερματικά νοσήματα και τα σύνδρομα γενετικής προδιάθεσης σε καρκίνο αποτελούν σπάνια νοσήματα με μεγάλη κλινική ετερογένεια, αλλά δυνητικά σοβαρές εκδηλώσεις, με κύρια την εμφάνιση νεοπλασιών.

Η Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα (ΠΟΑΙΜ) της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», αποτελεί τη με-

γαλύτερη Παιδιατρική Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα στην Ελλάδα και αντιμετωπίζει περί το 30% των αντίστοιχων ασθενών σε εθνικό επίπεδο. Αποτελεί τη μοναδική Μονάδα σε εθνικό επίπεδο, που έχει αναπτύξει πολυεπιστημονική ομάδα ιατρικού νευροδερματικών νοσημάτων καθώς και νοσημάτων με σύνδρομο γενετικής προδιάθεσης σε καρκίνο. Από τον Μάρτιο του 2019, το ιατρείο νευροδερματικών νοσημάτων λειτουργεί την 1η Πέμπτη κάθε μήνα κατόπιν ραντεβού μέσω 1535 (κωδικός ιατρείου: 08492). Το κέντρο συνεργάζεται συστηματικά με την Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων και τον Πανελλήνιο Σύλλογο Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από Νευροϊνωμάτωση.

- Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης σπανίων παιδικών καρκίνων κατ'αντιστοιχία με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς **PaedCan**.⁸

Συστήθηκε στο πλαίσιο της συνεργασίας και παράλληλης λειτουργίας των Παιδιατρικών Τμημάτων Αιματολογίας-Ογκολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία». Συγκεκριμένα, το Κέντρο σπανίων παιδικών καρκίνων δημιουργήθηκε από τη συνεργασία δύο τμημάτων:

1. Το Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ) που είναι Τμήμα του ΕΣΥ με διευθύντρια την κ. Σοφία Πολυχρονοπούλου (Συντονίστρια-Διευθύντρια ΕΣΥ).
2. Την Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα (ΠΟΑΙΜ) της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ με υπεύθυνο τον Καθηγητή Αντώνη Καττάμη.

Με τη συνεργασία των δύο τμημάτων αντιμετωπίζονται περισσότεροι από το 50% των παιδιών και εφήβων με νεοπλασματικά νοσήματα σε εθνικό επίπεδο. Πιο

Πίνακας 1. ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (ERN'S) ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΚΑΛΥΠΤΟΥΝ

Δίκτυο ERN	Νοσήματα που καλύπτονται από το συγκεκριμένο Δίκτυο ERN
ERN BOND	Νοσήματα των οστών
ERN CRANIO	Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και ωτορινολαρυγγολογικές διαταραχές
Endo-ERN	Ενδοκρινολογικές διαταραχές και καταστάσεις
ERN EpiCARE	Σπάνιες και πολύπλοκες επιληψίες
ERKNet	Νοσήματα των νεφρών
ERN GENTURIS	Σύνδρομο με γενετική προδιάθεση σε καρκίνο
ERN-EYE	Νοσήματα των οφθαλμών
ERNICA	Κληρονομούμενες και συγγενείς ανωμαλίες
ERN-LUNG	Νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος
ERN-RND	Νευρολογικά νοσήματα
ERN-Skin	Διαταραχές του δέρματος
ERN EURACAN	Συμπαγείς όγκοι ενηλίκων
ERN EuroBloodNet	Αιματολογικά νοσήματα- Αιματολογικές κακοήθειες ενηλίκων
ERN eUROGEN	Νοσήματα του ουροποιογεννητικού συστήματος
ERN EURO-NMD	Νευρομυϊκά νοσήματα
ERN GUARD-HEART	Νοσήματα της καρδιάς
ERN ITHACA	Συγγενείς ανωμαλίας διαμαρτίες
MetabERN	Κληρονομούμενες διαταραχές του μεταβολισμού
ERN PaedCan	Καρκίνος της παιδικής ηλικίας
ERN RARE-LIVER	Νοσήματα του ήπατος
ERN ReCONNET	Διαταραχές του συνδετικού ιστού και μυοσκελετικού συστήματος
ERN RITA	Ανοσοανεπάρκειες, αυτοφλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα
ERN TRANSPLANT-CHILD	Μεταμοσχεύσεις σε παιδιά
VASCERN	Πολυσυστηματικά αγγειακά νοσήματα

συγκεκριμένα, στο Κέντρο παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται παιδιά και έφηβοι με νεοπλασματικά νοσήματα, όπως λευχαιμίες, λεμφώματα, σαρκώματα, νευροβλαστώματα, νεφροβλαστώματα, σπάνιοι συμπαγείς όγκοι, όγκοι εγκεφάλου, όγκοι οστών, ιστιοκυττώσεις, όγκοι εκ γενετικών κυττάρων κ.ά.

Στην αντιμετώπιση των ασθενών συμμετέχουν παιδία-

τροι και αιματολόγοι, πλαισιωμένοι από εξειδικευμένο νοσηλευτικό και εργαστηριακό προσωπικό με πολυετή εμπειρία στην παιδιατρική Αιματολογία- Ογκολογία.

Στο Ερευνητικό και Διαγνωστικό Εργαστήριο της Μονάδας παρέχεται δυνατότητα φύλαξης και μοριακής ανάλυσης ιστών και βιολογικών δειγμάτων. Η Μονάδα έχει αναπτύξει σημαντικές συνεργασίες με καταξιωμένα κέ-

Πίνακας 2. ΚΕΝΤΡΑ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΣΥΝΗΣ ΤΗΣ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ERN PaedCan	Σπανίων Παιδικών Καρκίνων Συνεργασία 1. Πανεπιστημιακής Ογκολογικής- Αιματολογικής Μονάδας Α' ΠΠΚ 2. Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
ERN-GENTURIS	Σπανίων νοσημάτων γενετικής προδιάθεσης σε καρκίνο Πανεπιστημιακή Ογκολογική- Αιματολογική Μονάδα Α' ΠΠΚ
ERN EuroBloodNet	Σπανίων Αιματολογικών Νοσημάτων Παιδών Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Α' ΠΠΚ
Endo-ERN	Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδους Διαβήτη Α' ΠΠΚ

ντρα του εξωτερικού, όπως το German Cancer Research Center, DKFZ, Heidelberg, Γερμανία και το Children's Hospital of Philadelphia, ΗΠΑ.

Το Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης εδράζεται στην Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛ-ΠΙΔΑ». Συνεργάζεται και υποστηρίζεται από τους συλλόγους ασθενών, όπως «Ελπίδα», «Φλόγα», «Πίστη» και «Καρκινάκι».

- Κέντρο εμπειρογνωμοσύνης σπανίων αιματολογικών νοσημάτων Παιδών κατ' αντιστοιχία με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς **EuroBloodNet**.

Η **Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας** ιδρύθηκε το 1975 από τον Καθηγητή Χρήστο Καττάμη σαν ξεχωριστή μονάδα του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία», με σκοπό να αντιμετωπισθούν οι αυξημένες ανάγκες μεταγγίσεων των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες στο πλαίσιο της σύγχρονης προσέγγισής τους. Εδράζεται στο Κτίριο Δοξιάδη στο Γ.Ν. Παιδών «Η Αγία Σοφία» στον α' όροφο.

Η Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας αποτελεί τη μεγαλύτερη Μονάδα στην επικράτεια, αντιμετώπισης και παρακολούθησης ασθενών με Μεσογειακά σύνδρομα καθώς και άλλα σπάνια αιματολογικά νοσήματα.

Συγκεκριμένα παρακολουθούνται συστηματικά 650

ασθενείς με Θαλασσαιμία και 100 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Από αυτούς οι 400 περίπου μεταγγίζονται συστηματικά. Επιπλέον παρακολουθούνται και ασθενείς με άλλα σπάνια αιματολογικά νοσήματα που καλύπτουν όλο το εύρος της καλοήθους αιματολογίας, όπως: συγγενής σίδηροβλαστική αναιμία, συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία, IRIDA, συγγενής αιμοχρωμάτωση, συγγενείς διαταραχές ερυθρών (ενζύμων, μεμβράνης), πολυερυθραιμία και σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας. Στο πλαίσιο αυτό γίνεται η εθνική καταγραφή των ασθενών με Blackfan Diamond (13 ασθενείς/10παιδια) και Shwachman Diamond (8 ασθενείς/5παιδια)

Στη Μονάδα λειτουργεί η μονάδα βραχείας νοσηλείας / μεταγγίσεων που περιλαμβάνει 40 κλίνες και λειτουργεί με 2 βάρδιες ασθενών, καλύπτεται δε από εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό και εργαστήριο, και τα εξωτερικά Ιατρεία.

Όλοι οι ασθενείς έχουν πρόσβαση σε όλες τις παιδιατρικές υποειδικότητες του νοσοκομείου καθώς και στα πλέον εξειδικευμένα κέντρα σπάνιων αναιμιών.

Για όλα τα νοσήματα γίνεται μοριακός έλεγχος σε συνεργασία με το Εργαστήριο Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Επιπλέον υπάρχει συνεργασία με τη Μονάδα Μεταμόσχευσης μυελού των οστών για τη θεραπεία των ασθενών.

Πέραν της φροντίδας των ασθενών βασική ενασχόληση της Μονάδας είναι η βασική και κλινική έρευνα στη Μεσογειακή αναιμία, στις αιμοσφαιρινοπαθειες και άλλες σπάνιες αναιμίες. Στη μονάδα διενεργείται μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών και με αυτόν τον τρόπο οι ασθενείς μπορούν να έχουν πρόσβαση στις τελευταίες θεραπείες.

Η Μονάδα έχει ενεργή συμμετοχή στο πρόγραμμα πρόληψης της Μεσογειακής Αναιμίας που περιλαμβάνει γενετική συμβουλευτική, ανιχνευτικό έλεγχο ζευγών υψηλού κινδύνου, προγεννητική και προεμφυτευτική διάγνωση με εξελιγμένες τεχνικές.

Ακόμη διοργανώνει σεμινάρια και εκπαιδευτικές εκδηλώσεις για τους επαγγελματίες Υγείας αλλά και για το κοινό και τους ασθενείς και συνεργάζεται στενά με τους συλλόγους των ασθενών.

Τέλος, επειδή στη Μονάδα παρακολουθούνται παιδιά και ενήλικες υπάρχει άμεση συνεργασία και με κέντρα και ιατρούς ενηλίκων.

• Κέντρο εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων κατ'αντιστοιχία με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς **Endo-ERN**.

Η Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ιδρύθηκε από την Καθηγήτρια κ. Αικατερίνη Δάκου-Βουτετάκη με σκοπό την ολοκληρωμένη παροχή υπηρεσιών υγείας για όλο το φάσμα της ενδοκρινολογικής νοσολογίας παιδιών και εφήβων (διαγνωστική προσέγγιση συμπεριλαμβανομένου του γενετικού ελέγχου, θεραπεία και παρακολούθηση), το οποίο περιλαμβάνει άνω των 300 σπάνιων και πολύπλοκων νοσημάτων. Στη συνέχεια επικεφαλής διετέλεσε επί 20 σχεδόν έτη ο Καθηγητής κ. Γεώργιος Χρούσος και σήμερα η Καθηγήτρια κ. Χριστίνα Κανακά-Gantenbein.

Η Μονάδα διαθέτει (α) Εξωτερικά Ιατρεία Γενικής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, (β) Εξειδικευμένα Ιατρεία (π.χ. Συγγενούς Υποθυρεοειδισμού και Συγγενούς Υπερπλασίας Επινεφριδίων), (γ) Διαβητολογικό Κέντρο με εξωτερικά ιατρεία, (δ) Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας στην οποία πραγματοποιούνται αιμοληψίες και διενεργούνται εξειδικευμένες δυναμικές δοκιμασίες, (ε) Εργαστήριο Ορμονικών Προσδιορισμών, (στ) Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας και (ζ) Μονάδα Κλινικής και Μεταφραστικής Έρευνας στην Ενδοκρινολογία. Πέραν των ασθενών των εξωτερικών ιατρείων (>8.000 ανά έτος), η Μονάδα καλύπτει και συνδράμει στο σύνολο των περιστατικών τα οποία προσέρχονται ως εξωτερικοί ασθενείς ή νοσηλεύονται στο ΓΝΠ «Η Αγία Σοφία» και τα οποία άπτονται

της Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, έχει σημαντικότερο διδακτικό/εκπαιδευτικό έργο στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία (εκπαιδεύοντας Φοιτητές, Ειδικευόμενους Παιδιατρικής, Ειδικευόμενους Ενδοκρινολογίας και Ειδικευόμενους συναφών ειδικοτήτων), καθώς και διεθνώς αναγνωρισμένο ερευνητικό έργο. Η Μονάδα δίνει ιδιαίτερη σημασία στην ολιστική προσέγγιση των μικρών ασθενών, στην ψυχική ενδυνάμωση και υποστήριξη των παιδιών και των οικογενειών τους, στην εκπαίδευση των ασθενών με στόχο την ανεξαρτητοποίησή τους και την ομαλή μετάβαση σε Ενδοκρινολογικά Τμήματα ενηλίκων (με το ιατρείο μετάβασης και την εκπαίδευση ιατρών ενηλίκων). Για την επίτευξη των στόχων της έχει αναπτυχθεί πολυπληθής Πολυεπιστημονική Ομάδα ανά γνωστικό αντικείμενο αλλά και συνεργασίες με το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του ΕΚΠΑ, το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού και την Παιδοψυχιατρική Κλινική του ΕΚΠΑ, τα οποία στο σύνολό τους εδράζονται στο ΓΝΠ «Η Αγία Σοφία» διευκολύνοντας τους ασθενείς μας.

Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς για τα Σπάνια Ενδοκρινολογικά Νοσήματα Endo-ERN κατατάσσει τα 42 Σπάνια Νοσήματα, τα οποία έχουν έως σήμερα ενταχθεί στο Δίκτυο, σε 8 Κύριες Θεματικές Ενότητες (π.χ. Θυρεοειδής, Υπόφυση, Επινεφρίδια κ.λπ.). Είναι σημαντικό να υπογραμμίσουμε ότι η Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη καλύπτει νοσήματα και στις 8 Κύριες Θεματικές Ενότητες, γεγονός το οποίο απαντάται μόνο σε 8 αναγνωρισμένα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης του Δικτύου EndoERN σε όλη την Ευρώπη.

Συμπεράσματα

Τα τελευταία είκοσι περίπου χρόνια έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες σε εθνικό και διεθνές επίπεδο με σκοπό την επιστημονική συνεργασία για τη βελτίωση στην πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση των σπάνιων νοσημάτων. Η σύσταση των Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά βήματα αυτών των προσπαθειών, καθώς προάγεται η βέλτιστη παροχή υπηρεσιών υγείας προς τους ασθενείς και συγχρόνως η συλλογή δεδομένων, η εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας, η πολυεπιστημονική προσέγγιση και συμβουλευτική και η χρήση κάθε διαθέσιμης υλικοτεχνικής υποδομής. Στα επόμενα χρόνια, οπότε και η λειτουργία των Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς θα μετουσιωθεί κυριολεκτικά από όραμα σε πραγματικότητα, αναμένεται να αναδειχθεί η πραγματική προσφορά τους. ■

ABSTRACT

Rare diseases, European Reference Networks and Membership

K. Roka, E. Rigatou, A. Voutetakis, C. Kanaka-Gantenbein, A. Kattamis
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

European Reference Networks are virtual networks involving healthcare providers across Europe. They aim to facilitate discussion on complex or rare diseases and conditions that require highly specialized treatment, as well as concentrated knowledge and resources.

The Centers of Expertise are the structures on which the European Reference Networks are based. Four Units of the First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, in "Aghia Sophia" Chil-

dren's Hospital have been recently recognized as National Centers of Expertise in their respective disciplines (i.e., Pediatric Hematology-Oncology, Rare Blood disorders, Cancer Predisposition Syndromes and Pediatric Endocrinology). Information and relevant data on rare disorders, European Reference Networks, Greek Centers of Expertise as well as diseases, Centers of Expertise, European Reference Networks, as well as potential advantages for both patients with rare diseases and health professionals are presented.

KEY WORDS: European Reference Networks, Membership, Centre of Expertise, Healthcare provider

REFERENCES

1. Council of the European Union. Directive 2011/24/ EU. Off. J. Eur. Union [Internet]. 2011;45–65. Available at: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/24/oj>. doi:10.3000/17252547.L_2011.088.ell.
2. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, The Council, The European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges. Off J Eur Union 2008;679.
3. Rodwell C, Ayme S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *BiochimBiophysActa* 2015;1852:2329-35. doi:10.1016/j.bbdis.2015.02.008.
4. Wijnen R, Anzelewicz SM, Petersen C, Czauderna P. European Reference Networks: Share, Care and Cure-Future or Dream. *EurJPediatrSurg* 2017;27:388-394.
5. Heon-Klin European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *OrphanetJRareDis*. 2017;12(1):137. doi: 10.1186/s13023-017-0676-3.
6. Καθορισμός μέτρων εκπλήρωσης κριτηρίων αναγνώρισης Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης και Εξειδικευμένων Διαγνωστικών Εργαστηρίων σπανίων και πολύπλοκων νοσημάτων, συστήματος αξιολόγησης και διαδικασίας καθώς και στοιχείων υποβαλλόμενου φακέλου υποψηφιότητας. Υπουργική απόφαση Γ2β 58442/2017, ΦΕΚ2736/Β/04.08.2017.
7. Πίνακας αναγνωρισμένων κέντρων εμπειρογνωμοσύνης (13/12/2019) <https://www.moh.gov.gr/articles/newspaper/c92-strathgikos-sxediasmos/kentraempeirognwmosynhs-spaniwn-noswn-kai-polyplokwn-pathhsewn/6587-pinakas-anagnwrismen>.
8. Αποφάσεις αναγνώρισης Κέντρων Εμπειρογνωμοσύνης, ΦΕΚ4271/Β/22.11.2019.
9. Vos JR, Giepmans L, Rohl C, Geverink N, Hoogerbrugger N on behalf of ERN GENTURIS. Boosting care and knowledge about hereditary cancer: European Reference network on Genetic Tumour Risk Syndromes. *FamilialCancer* (2019)18:281-284.

Η διαχρονική πορεία του Τμήματος Λοιμωδών Νόσων (ΜΑΚΚΑ)

Μ. Θεοδωρίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Συνοπτικό αφιέρωμα στο Τμήμα Λοιμωδών Νόσων της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, που φέρει από το 1950, «τιμής ένεκεν», το όνομα του Καθηγητού της Παιδιατρικής Γεωργίου Ν. Μακκά. Στο κείμενο περιλαμβάνονται στοιχεία από την επιδημιολογία των λοιμωδών νοσημάτων από τις αρχές του 20ού αιώνα μέχρι σήμερα. Αναφέρονται οι μεταβολές που έχουν επέλθει στις λοιμώξεις λόγω της προόδου στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, αλλά και των εξελίξεων στον τομέα των εμβολίων και των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Περιγράφεται ο πολλαπλός ρόλος του τμήματος

σε επίπεδο νοσηλευτικό - εκπαιδευτικό - ερευνητικό και κοινωνικό. Σημαντική υπήρξε η προσφορά του τμήματος ως κέντρου αναφοράς, επί δεκαετίες, για τη μικροβιακή μηνιγγίτιδα, όπως και ως μονάδα των παιδιών με AIDS. Με το πέρασμα του χρόνου, αναδεικνύεται η ανάγκη ειδικών συνθηκών νοσηλείας για νεο-εμφανιζόμενα λοιμώδη, όπως το AIDS, στο πρόσφατο παρελθόν, και το SARS-Covid-19 σήμερα. Αποτελεί γεγονός ότι τα λοιμώδη νοσήματα δεν ανήκουν στο ιστορικό παρελθόν, αλλά θα απασχολούν με την παρουσία τους στο διηνεκές την ανθρωπότητα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Λοιμώδη νοσήματα, Μακκάς, μικροβιακή μηνιγγίτις, AIDS, SARS, Covid-19

Εισαγωγή

Η επιλογή του θέματος για τη Θεραπευτική Ενημέρωση (ΘΕ) της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, το 2020, έγινε τον Δεκέμβριο του 2019, με στόχο τη συνοπτική παρουσίαση της προσφοράς του Τμήματος Λοιμωδών από την ίδρυσή του μέχρι το 2014, που ουσιαστικά έπαυσε να λειτουργεί ως νοσηλευτική μονάδα. Ένα συνοπτικό αφιέρωμα συνδεδεμένο με το παρελθόν της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Όμως τα λοιμώδη νοσήματα έχουν τη δική τους

λογική και πορεία και τη δύναμη να ανατρέπουν αποφάσεις, προβλέψεις και δεδομένα, όχι μόνο σε τοπικό αλλά και παγκόσμιο επίπεδο.

Η πανδημία με τον ιό SARS-CoV-2¹ έφερε και πάλι στην επικαιρότητα τα λοιμώδη νοσήματα με τρόπο κεραυνοβόλο και καταστροφικό που μετέβαλε ριζικά την καθημερινότητά μας, τα μελλοντικά μας σχέδια, τις προοπτικές μας και τη γενική θεώρηση για τη ζωή μας.

Αρχές Μαρτίου 2020:

Το ιστορικό πέτρινο περίπτερο του Μακκά, πυλώνας

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία-Αλεξάνδρα Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου, Ομότιμη καθηγήτρια παιδιατρικής, e-mail: mpapagrig@med.uoa.gr

διαφύλαξης στο παρελθόν της Δημόσιας Υγείας, επι-
στρατεύεται με τη νέα απειλή και καλείται να προσφέ-
ρει και πάλι τις υπηρεσίες του!

Ας θυμηθούμε λίγο την ιστορία...

Η Ελλάδα, όπως και άλλες χώρες της Ευρώπης στο
πρώτο ήμισυ του 20ού αιώνα υπέφεραν από πολλά
λοιμώδη νοσήματα (ελονοσία, φυματίωση, διφθερίτι-
δα, πολιομυελίτιδα, πυώδεις μηνιγγίτιδες, οστρακιά,
λοιμώδεις εντερίτιδες). Οι δυσχερείς κοινωνικές συν-
θήκες, η φτώχεια, οι πόλεμοι, οι μετακινήσεις του πλη-
θυσμού και οι περιβαλλοντολογικές συνθήκες ευνοού-
σαν τη διάδοσή τους.²

Το Τμήμα Λοιμωδών Νόσων θεμελιώθηκε το 1897
και εγκαινιάστηκε το 1900, αποτελώντας το πρώτο πε-
ρίπτερο του πρώτου Νοσοκομείου Παίδων, που ιδρύ-
θηκε με πρωτοβουλία της τότε βασίλισσας της Ελλά-
δας, Σοφίας (**Εικόνα 1**).

Ο Γεώργιος Μακκάς (1877-1946), γόνος ιατρικής
οικογένειας με εξειδίκευση στην Παιδιατρική σε ανα-
γνωρισμένα κέντρα του εξωτερικού (Βιέννη, Παρίσι,
Βερολίνο), απεδέχθη το 1902 τη διεύθυνση του Νο-
σοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και πρόσφερε τις
υπηρεσίες του σε ιδιαίτερα ταραχώδεις εποχές για το
ελληνικό Έθνος. Παράλληλα, ενίσχυσε με δωρεές από
την προσωπική του περιουσία τη λειτουργία του νοσο-
κομείου.

Διετέλεσε Καθηγητής Παιδιατρικής από το 1929 μέ-
χρι το 1938, ενώ έλαβε ανώτατες διακρίσεις για την
προσφορά του στην ελληνική Παιδιατρική. Τα βιβλία
του απηχούν τα προβλήματα υγείας που απασχολού-
σαν την εποχή του. Ενδεικτικοί είναι οι τίτλοι των δη-
μοσιεύσεων «Η φυματίωση παρά τω παιδίω και ο κατ'
αυτής αγών» (1909), «Ο υπόστροφος πυρετός» (1918),
«Ολίγα τινά περί λοιμώδους ικτέρου» (1919), «Η θερα-
πεία του πόνου (καλά-άζαρ)» (1932) (από κοινού με τον
Βασίλειο Γ. Φινό).

Το 1950 το Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου
Παίδων «Η Αγία Σοφία», αναγνωρίζοντας την προσφο-
ρά του Καθηγητού της Παιδιατρικής Γεωργίου Νικολά-
ου Μακκά, «τιμής ένεκεν» ονομάζει το Τμήμα Λοιμω-
δών «Τμήμα Μακκά». ³ Η προτομή του Γ.Ν. Μακκά, έργο
του παιδιάτρου-γλύπτου Βασιλείου Κάρλου, εκτίθεται
στον προαύλιο χώρο του Νοσοκομείου «Η Αγία Σοφία»
(**Εικόνα 2**).



Εικόνα 1. Το πέτρινο περίπτερο των Λοιμωδών Νοσημά-
των («Μακκά», από το 1897)

Αρχικά, οι θάλαμοι του τμήματος ήταν μονόκλινοι
με προθάλαμο και υπήρχε ο διαχωρισμός σε δεξιά
πλευρά όπου νοσηλεύονταν τα διαγνωσμένα λοιμώδη
νοσήματα και αριστερά τα «ύποπτα» και με περιορι-
σμένη μεταδοτικότητα. Με την πάροδο του χρόνου οι
ανάγκες για τη νοσηλεία παιδιών αυξήθηκαν, αλλά οι
προοπτικές επέκτασης του τμήματος ανεκόπησαν από
τον καταστρεπτικό Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, την Κατοχή,
τον Εμφύλιο. Μετά από χρονοβόρες προσπάθειες, οι
πιστώσεις τελικά βρέθηκαν μετά από 20 (!!!) χρόνια
για την ανακατασκευή του τμήματος. Τον Αύγουστο
του 1972 διαμορφώθηκαν 11 θάλαμοι με προθάλαμο,
βοηθητικούς χώρους, στάση νοσηλευτριών, θάλαμο
νοσηλείας (αλλαγή), εργαστήριο με βασικό εξοπλισμό,
όπως και αίθουσα διδασκαλίας με ξεχωριστή είσοδο.
Το Τμήμα, δυναμικότητας 30 κλινών, έχει 800-900 εισα-
γωγές ετησίως.⁴

Η στελέχωση της μονάδας περιελάμβανε τον Υφη-
γητή Δημήτριο Ζουμπουλάκη, έναν Επιμελητή, έναν
πανεπιστημιακό βοηθό και συνήθως 4 ειδικευόμενους
της κλινικής, που παρέμεναν για 3 μήνες, όπως και 1-2
ειδικευόμενους (επισκέπτες) από άλλες κλινικές ή νο-
σοκομεία της χώρας.

Τις πρώτες δεκαετίες το νοσηλευτικό προσωπικό
κατά κανόνα αποτελείτο από νοσηλεύτριες με προ-
σόντα πρακτικά και όχι ακαδημαϊκά, που είχαν όμως
αξιοζήλευτη εμπειρία στα λοιμώδη και μεγάλη αγάπη
για το άρρωστο παιδί και την οικογένειά του. Αξίζει να



Εικόνα 2. Προτομή Γεωργίου Ν. Μακκά, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

Έτος Κατασκευής: 2002, Καλλιτέχνης: Βασίλης Κάρλος (<http://www.athenssculptures.com/2014/05/george-makkas.html>)

αναφερθεί ότι ο ευεργετικός ρόλος της παραμονής της μητέρας δίπλα στο παιδί της αναγνωρίζεται και επιτρέπεται μόλις μετά το 1960.

Στο τέλος της δεκαετίας του 1980, με την εμφάνιση του συνδρόμου της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, θεσμοθετείται το 1989 η μονάδα του παιδικού AIDS και καθορίζονται 5 κλίνες από τις υπάρχουσες (3 θάλαμοι) για τη νοσηλεία των παιδιών με την HIV λοίμωξη. Το ενδιαφέρον μαζί με τους φόβους και τις προκαταλήψεις σχετικά με τα παιδιά που νοσούν επικεντρώνεται μετά από χρόνια στη μονάδα των ειδικών λοιμώξεων. Σε κάθε νέα εμφάνιση απειλής επιδημίας, η προσοχή

εστιάζεται στο τμήμα.

Έτσι, το 2003, με την εμφάνιση του συνδρόμου της βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας (Severe Acute Respiratory Syndrome) SARS-1 στη Νότια Κίνα, διαμορφώνεται η πρώτη, στη χώρα μας, μονάδα νοσηλείας με αρνητική πίεση (2 θάλαμοι) για την αντιμετώπιση λοιμώξεων υψηλής μεταδοτικότητας. Άλλωστε, η προετοιμασία είναι επιβεβλημένη και για τους Ολυμπιακούς Αγώνες του 2004. Ευτυχώς η επιδημία του SARS-1 γρήγορα περιορίστηκε και δεν υπήρξε περίπτωση ασθενούς στη χώρα μας.

Το μικρό εργαστήριο που λειτουργούσε στο κυρίως τμήμα μετά τη δημιουργία των θαλάμων αρνητικής πίεσης μεταστεγάζεται στην αίθουσα διδασκαλίας και αποτελεί έναν ερευνητικό πυρήνα σε θέματα που αφορούν κυρίως την ανοσιακή απάντηση των παιδιών στους εμβολιασμούς, με υπεύθυνη ερευνήτρια την παιδίατρο Βασιλική Σπούλου.⁵

Λίγα χρόνια αργότερα (2007) το τμήμα ανακατασκευάζεται και αποκτά τη σημερινή σύγχρονη μορφή του με τα χαρούμενα χρώματα, τον καινούργιο εξοπλισμό και κυρίως τους θαλάμους που διαθέτουν πλέον ατομικό λουτρό, βασική προϋπόθεση για την υγιεινή και την ασφαλή απομόνωση των ασθενών.

Όμως, η νοσηλευτική κίνηση λόγω της προόδου στην πρόληψη των νοσημάτων με τους εμβολιασμούς και τη βελτίωση των υγειονομικών συνθηκών έχει μειωθεί. Η έλλειψη νοσηλευτικού προσωπικού λόγω της οικονομικής κρίσης και η δυνατότητα νοσηλείας παιδιών με λοιμώδη μεταδοτικά νοσήματα σε ατομικούς θαλάμους στο ανακαινισθέν κεντρικό κτίριο του νοσοκομείου οδηγούν στην απόφαση αναστολής της λειτουργίας του «Μακκά» ως νοσηλευτικού τμήματος το 2014 και τη διατήρηση μόνο σε εξωτερική βάση της παρακολούθησης των παιδιών με την HIV λοίμωξη.

Οι μεταβολές που περιγράφονται διαχρονικά στους χώρους του περιπτέρου αντικατοπτρίζουν παράλληλα τις ειδικές νοσηλευτικές ανάγκες που υπαγορεύουν οι εξελίξεις για τα παλαιά και νεοεμφανιζόμενα λοιμώδη νοσήματα. Η προσπάθεια αναδρομής στο παρελθόν γίνεται γιατί τα λοιμώδη νοσήματα δεν αποτελούν πλέον βιώματα για τους νέους γιατρούς, αλλά θεωρητικές γνώσεις από βιβλία και διηγήσεις.

Στην αρχική περίοδο του 20ού αιώνα, πριν από την ανακάλυψη αντιμικροβιακών φαρμάκων και εμβολίων,

τα λοιμώδη αποτελούσαν το κύριο πρόβλημα υγείας των παιδιών με μεγάλο αριθμό περιπτώσεων φυματιώδους μηνιγγίτιδας, πολιομυελίτιδας, διφθερίτιδας, οστρακιάς, πυώδους μηνιγγίτιδας, ηπατίτιδας, γαστρεντερίτιδας κ.ά.² Περίπτερα αρχιτεκτονικά διατηρητέα, που λειτουργούν σήμερα ως διοικητικά τμήματα, αποτελούσαν χώρους νοσηλείας, π.χ. για παιδιά με φυματιώδη μηνιγγίτιδα ή πολιομυελίτιδα.

Με τις επιστημονικές προόδους και τη βελτίωση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και στη χώρα μας, το τοπίο των λοιμωδών νοσημάτων μεταβάλλεται ριζικά με την ανακάλυψη των πρώτων αντιμικροβιακών φαρμάκων, όπως των σουλφοναμιδών, της πενικιλίνης, των αντιφυματικών φαρμάκων και την εφαρμογή των εμβολίων.

Υπενθυμίζεται, ιδιαίτερα για τους νέους παιδιάτρους, ότι οι δραστηριότητες της μονάδας λοιμωδών δεν αφορούσαν μόνο τον νοσηλευτικό τομέα, αλλά και τον εκπαιδευτικό, τον ερευνητικό και τον κοινωνικό. Σημαντικός επίσης ήταν ο ρόλος του τμήματος στην επιδημιολογική επιτήρηση. Οι πληροφορίες από τη νοσηλεία των παιδιών αξιολογούνταν από τις αρμόδιες υπηρεσίες του υπουργείου για την έγκαιρη διάγνωση επιδημικών εξάρσεων, εντατικοποίηση ή τροποποίηση εμβολιαστικών προγραμμάτων ή τη λήψη άλλων μέτρων πρόληψης.

Τα επιλεγμένα στοιχεία που θα αναφερθούν προέρχονται από τα χειρόγραφα βιβλία του τμήματος με τις εισαγωγές και την τελική έκβαση των ασθενών, όπως και από το αρχείο με «κάρτες» που δημιούργησε η Υφηγέτρια της Παιδιατρικής, κυρία Ελένη Βαλάσση Αδάμ. Από τη «χειρόγραφη» αυτή βάση δεδομένων προέκυψαν πολλές ανακοινώσεις, δημοσιεύσεις και διατριβές, που αποτυπώνουν τον εκπαιδευτικό και ερευνητικό ρόλο του τμήματος, κατά τη θητεία μεγάλου αριθμού εξειδικευόμενων παιδιάτρων. Θα αναφερθούν ενδεικτικά ορισμένα παραδείγματα από τη νοσηλευτική κίνηση του τμήματος:

Η πυώδης μικροβιακή μηνιγγίτις αποτέλεσε το κύριο νόσημα για το οποίο το Τμήμα Λοιμωδών ήταν για δεκαετίες το κέντρο αναφοράς της κεντρικής, της νότιας και της νησιωτικής Ελλάδας. Σύμφωνα με μελέτη του τμήματος, σε χρονική περίοδο 32 χρόνων, από το 1974 μέχρι το 2005, νοσηλεύθηκαν 2.477 περιπτώσεις μικροβιακής μηνιγγίτιδας. Από τη μελέτη της σημαντι-

κής αυτής καταγραφής, διαπιστώνονται οι επιδημιολογικές μεταβολές της νόσου και αποτυπώνονται σημαντικά στοιχεία, όπως η ετήσια επίπτωση, ανάλογα με το παθογόνο αίτιο της μηνιγγίτιδας (μηνιγγιτιδόκοκκος 8,9/100.000, πνευμονιόκοκκος 1,3/100.000, αιμόφιλος ινφλουένζας 2,5/100.000 πριν και 0,4/100.000 μετά την εφαρμογή του εμβολίου), όπως και η συνολική θνητότητα 3,8%. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος αποτελεί το κύριο παθογόνο στη χώρα μας για όλες τις ηλικίες και σε όλη τη διάρκεια των 32 χρόνων, ενώ ο πνευμονιόκοκκος χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη θνητότητα.⁶

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η θνητότητα που καταγράφεται για τη νόσο είναι από τις χαμηλότερες σε σύγκριση με άλλες χώρες. Βασικοί συντελεστές θεωρούνται η έγκαιρη διάγνωση της νόσου από τους άριστα εκπαιδευμένους παιδιάτρους, η αιτιολογική εργαστηριακή επιβεβαίωσή της με ταχεία ανίχνευση αντιγόνων, Gram χρώσης, αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και καλλιέργειας, αλλά και η άμεση ανταπόκριση των ευαίσθητοποιημένων γονέων στην υποψία νόσου.

Η επιδημιολογία της μηνιγγίτιδας, όπως και όλων των λοιμωδών νοσημάτων, αλλάζει! Ο αριθμός των περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας βαθμιαία μειώνεται σημαντικά και πλέον το σημαντικότερο αίτιο λοίμωξης του κεντρικού νευρικού συστήματος αποτελούν οι ιοί και κυρίως οι εντεροϊοί.⁷

Μετά την εφαρμογή του εμβολίου κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου και της πολιομυελίτιδας, μετά το 1970, οι περιπτώσεις των παιδιών που νοσηλεύονται με τα λοιμώδη αυτά νοσήματα είναι σπάνιες.⁸ Λιγότερο ικανοποιητικά είναι τα στοιχεία για την ιλαρά. Τα δεδομένα από τα νοσηλευόμενα παιδιά κατά την επιδημία της ιλαράς το 1982-83 και άλλες μελέτες, παρά το γεγονός ότι το εμβόλιο της ιλαράς εφαρμόζεται ήδη από 15ετίας, αποκαλύπτουν ποσοστό εμβολιασμού που δεν υπερβαίνει το 50%.⁹ Η διαπίστωση αυτή επιβάλλει την εντατικοποίηση της προσπάθειας για αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης.

Ένα άλλο νόσημα που απασχολεί ακόμα και σήμερα, παρά την ύπαρξη εμβολίου, είναι ο κοκκύτης. Το 1987 σημειώνεται επιδημική έξαρση κοκκύτου με 94 εισαγωγές και συνολικά 4 θανάτους. Ο φόβος των γονέων αλλά και των παιδιάτρων για ανεπιθύμητες ενέργειες από το εμβόλιο οδηγεί σε αποφυγή ή πλημμελή εμβολιασμό για τον κοκκύτη. Η ανάγκη ενημέρωσης για τις

επαναληπτικές δόσεις προκύπτει από τη μελέτη των εμβολιασμών των παιδιών από τα βιβλιάρια υγείας που έχουν καθιερωθεί από δεκαετίες.¹⁰

Το 1993 στην επιδημία της ερυθράς νοσηλεύονται 9 παιδιά με εγκεφαλίτιδα, ενώ πανελλαδικά καταγράφονται 23 περιπτώσεις συγγενούς ερυθράς. Τα γεγονότα αυτά συμβάλλουν στην επέκταση του εμβολιασμού στα αγόρια και τη μετάθεση του εμβολιασμού από την εφηβική στην προσχολική ηλικία.¹¹

Παρά τη συνήθως ήπια κλινική εικόνα της ανεμευλογιάς, μεγάλος αριθμός παιδιών, ιδιαίτερα ανοσοκατασταλμένων, των οποίων ο αριθμός έχει αυξηθεί σημαντικά με την πρόοδο των ειδικών θεραπειών, νοσηλεύεται με επιπλοκές. Η θνητότητα στα παιδιά με υποκείμενα κυρίως αιματολογικά κακοήγη νοσήματα είναι εξαιρετικά υψηλή μέχρι τη δεκαετία του 1980, που αρχίζει η χορήγηση του πρώτου αντι-ϊικού φαρμάκου, της ακυκλοβίρης. Η θνητότητα μειώνεται εντυπωσιακά και μετά το 2006, με τη γενικευμένη εφαρμογή του εμβολίου της ανεμευλογιάς,¹² η νόσος βαθμιαία σπανίζει στην κοινότητα και ως αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολυάριθμες είναι και οι εισαγωγές με τη διάγνωση της λοιμώδους ηπατίτιδας και της οξείας γαστρεντερίτιδας. Η πορεία αυτών των νοσημάτων είναι κατά κανόνα ήπια και η νοσηλεία βραχύχρονη. Αποτελούσαν όμως περιπτώσεις που ήταν επιβεβλημένη η απομόνωση (γαστρεντερίτιδες αλλά και η ανάγκη για εκπαίδευση των κανόνων ατομικής υγιεινής σε παιδιά και γονείς).

Όπως προαναφέρθηκε, στο Τμήμα Λοιμωδών θερμοθετείται το 1989 η πρώτη Μονάδα Παιδικού AIDS. Το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας που εμφανίστηκε τη δεκαετία του 1980 ήταν ένα νέο, θανατηφόρο νόσημα, που άνοιξε ένα τεράστιο κεφάλαιο με πολλές προκλήσεις για την επιστήμη και την κοινωνία.

Στη μονάδα νοσηλεύονται αρχικά τα πολυμεταγγιζόμενα παιδιά που μολύνθηκαν από τον HIV και ακολουθούν τα παιδιά που μολύνονται με κάθετη μετάδοση από την οροθετική μητέρα τους.¹³ Ο συνολικός αριθμός των παιδιών με HIV λοίμωξη δεν είναι μεγάλος, αλλά η άγνωστη θανατηφόρα νόσος αναπόφευκτα προκαλεί σε πολλούς υπέρμετρο φόβο, που οδηγεί σε απόρριψη των ασθενών και μη αναμενόμενες αντιδράσεις. Το προσωπικό του τμήματος, στη δύσκολη εποχή

της επιδημίας, με υποδειγματικό τρόπο αγκαλιάζει και φροντίζει τα παιδιά που η κοινωνία περιθωριοποιεί. Η προσφορά του προσωπικού της μονάδας αναγνωρίζεται και του απονέμεται τιμητική πλακέτα από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS.

Η αρχική πρόβλεψη επιδημιολόγων και ερευνητών ότι θα χρειαζόταν επέκταση των τμημάτων λοιμωδών νοσημάτων για τη νοσηλεία των ασθενών διαψεύδεται από τις ραγδαίες εξελίξεις στον τομέα της πρόληψης, με τη χορήγηση της ζιδοβουδίνης στην έγκυο και το νεογνό, όπως και τη θεραπεία της νόσου με την παρασκευή των αντιρετροϊκών φαρμάκων.

Το AIDS από οξύ θανατηφόρο νόσημα μεταπίπτει σε χρόνιο νόσημα με καλή ποιότητα ζωής των ασθενών. Στη μονάδα σήμερα παρακολουθούνται οι οροθετικές (HIV+) μητέρες και τα βρέφη τους. Επαπειλούμενες επιδημίες από ιούς όπως ο SARS-1 και ο MERS-CoV και ο Ebola δεν εμφανίζονται στη χώρα μας και το ενδιαφέρον για τις λοιμώξεις επικεντρώνεται πλέον στο μεγάλο πρόβλημα της ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής και των τρόπων αντιμετώπισής της.

Θα ήταν παράλειψη στη μακρόχρονη αυτή διαδρομή να μη γίνει αναφορά και ανθρώπων που στηρίζαν και βελτίωσαν τις συνθήκες λειτουργίας του Τμήματος, όπως οι Καθηγητές Διευθυντές της Κλινικής Κ. Χωρέμης, Ν. Ματσaniώτης, Χ. Καττάμης, Α. Μεταξωτού και Γ. Χρούσος, αλλά και οι Διοικητές του νοσοκομείου. Όμως ψυχή του «Μακκά», όλα τα χρόνια, ήταν οι άνθρωποι, νοσηλευτές, ειδικευόμενοι, στελέχη της κλινικής, που φρόντιζαν με αφοσίωση και ενδιαφέρον τα άρρωστα παιδιά και δημιουργούσαν ένα φιλικό-οικογενειακό περιβάλλον.

Αναμφισβήτητα ο για δεκαετίες Υφηγητής, αείμνηστος Δημήτριος Ζουμπουλάκης, με την ξεχωριστή προσωπικότητα, σφράγισε την ιστορία του τμήματος και, όπως έλεγε, «η αποχώρησή του από την ενεργό δράση συνέπεσε με τη μείωση των κλασικών λοιμωδών νοσημάτων στα παιδιά». Ο αείμνηστος Ζουμπουλάκης ήταν η καταφυγή σε ιατρική γνώση, καλλιεργημένος άνθρωπος, με τον οποίο μπορούσε κανείς να μιλήσει για λογοτεχνία, για τέχνη και να ακούσει κάτι χρήσιμο και ενδιαφέρον.

Η Υφηγήτρια κ. Ελένη Βαλάσση Αδάμ δημιούργησε το αρχείο του τμήματος από το 1975 και έδωσε ώθηση για ερευνητικές μελέτες, αναβαθμίζοντας την εκπαι-

δευση των ειδικευομένων. Ανεκτίμητη ήταν για χρόνια η προσφορά της Καθηγήτριας Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας κ. Βασιλικής Συριοπούλου στην πρωτοποριακή αιτιολογική ταχεία διάγνωση των νοσηλευομένων παιδιών, καθώς και της παιδιάτρου κ. Γλυκερίας Μοστρού-Αντωνέλλου, συνεργάτιδας με μεγαλείο ψυχής και ανιδιοτελή αγάπη για όλους και ιδιαίτερα τα παιδιά με AIDS.

Είχα την τύχη, ως υπεύθυνη του Τμήματος από το 1978, αρχικά ως Επίκουρη στη συνέχεια ως Αναπληρώτρια Καθηγήτρια και από το 2007 ως Καθηγήτρια, να προσφέρω τις υπηρεσίες μου στο παιδί με το λοιμώδες νόσημα και να εκπαιδεύσω μεγάλο αριθμό παιδιάτρων. Συνεργάστηκα με τους παλαιούς και νέους συναδέλφους για πολλά χρόνια και είχα την ευκαιρία να αποκομίσω από τον καθένα κάτι πολύτιμο. Αποτελεί γεγονός ότι κατά κανόνα συνάδελφοι που υπηρέτησαν στο «Μακκά» διατηρούν μια όμορφη ανάμνηση. Πιθανόν να θυμούνται το φιλικό περιβάλλον ή τις σημαντικές εμπειρίες, όπως η αντιμετώπιση παιδιού με βαριά μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο ή την υπέρβαση προσωπικών φόβων την εποχή του AIDS, στοιχείων σημαντικών για τα πρώτα τους βήματα σε

νεαρή ηλικία.

Η πορεία του Τμήματος Λοιμωδών «Μακκά» θα είχε την καταληκτική χρονολογία 2014, αν η ιστορία δεν επιβεβαίωνε ότι οι μικροοργανισμοί είναι πιο ευφυείς στον αέναο αγώνα επικράτησης με τον άνθρωπο. Ένας μικρός RNA ιός, ο SARS-CoV-2, το 2019 ανανέωσε παγκόσμια το μήνυμα της παντοδυναμίας του μικροκόσμου.

Οι άξιοι νεότεροι συνάδελφοι λοιμωξιολόγοι Β. Σπούλου, Α. Μίχος, Α. Λουρίδα παρέλαβαν τη σκυτάλη για τη συνέχεια της λειτουργίας του «Μακκά».

Το Τμήμα Λοιμωδών, στην επιδημία του SARS-CoV-2 Μάρτιος του 2020, νοσήλευσε τα πρώτα βρέφη και παιδιά που είχαν μολυνθεί με τον κορωνοϊό στους θαλάμους αρνητικής πίεσης.

Το μέλλον είναι άγνωστο, αλλά η ιστορία διδάσκει ότι η απειλή των επιδημιών είναι πάντα συνυφασμένη με την πορεία της ανθρωπότητας.

Μαρία Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου
Παιδιάτρος-Λοιμωξιολόγος

Από 1971 ειδικευομένη βοηθός στο Τμήμα Λοιμωδών μέχρι την αφυπηρέτηση από το Πανεπιστήμιο Αθηνών το 2012

ABSTRACT

The Division of pediatric infectious diseases "MAKKA": A tribute to an old and new necessity through the years

M. Theodoridou

A brief tribute to Infectious Diseases Department, which was honored by having the name of Professor of Pediatrics George N. Makka (1950). The text includes epidemiological data of infectious diseases from the beginning of 20th century to the present day. Substantial changes to the incidence and outcome of infectious diseases occurred due to the progress of the standard of living and the development of vaccines and antibiotics. It is described the multiple role of the infectious unit concerning the treat-

ment of the sick child, the teaching of young doctors, the research, as well as the social interaction. For decades, the Infectious Diseases Dept was the reference center for the bacterial meningitis cases and more recently for Pediatric AIDS. The importance of the unit re-emerges as continually new infections appear as it happens now with SARS-Covid-19. From all the above, it becomes evident that infectious diseases do not belong to an historic past but will be present as long as mankind exists.

KEY WORDS: Infectious Diseases, Makka, Bacterial meningitis, Pediatric AIDS, SARS, Covid-19

REFERENCES

1. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. The epidemiological and clinical features of COVID-19 and lessons from this global infectious public health event. *J Infect* 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.011.
2. Shulman S. The History of Pediatric Infections Diseases. *Pediatric Research*, 2004, 55: 163-176.
3. Τσουκαλάς Ι., Τσουκαλάς Γ., Γεώργιος Νικολάου Μακκάς 1877-1946. Δελτ. Α΄ Παιδιατρ. Κλιν. Πανεπ. Αθηνών (2005α), 52.2: 161.
4. Ζουμπουλάκης Δ. Περίπτερο λοιμωδών νοσημάτων (Μακκά) 1897-1975. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, 1974: 21(3): 173-179.
5. Spoulou VI, Tsoumas DL, Ladis V, Spentzou A, Theodoridou MC. Natural and vaccine-induced immunizing against *Haemophilus influenza* type b in patients with β -thalassemia. *Vaccine* 24 (2006), 3050-3053.
6. Theodoridou MN., Vasilopoulou VA., Atsali EE., Pangalis AN., Mostrou GJ., Syriopoulou VP. Hadjichristodoulou C. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7: 101.
7. Michos AG., Syriopoulou VP., Hadjichristodoulou C., Daikos GL., Lagona E., Douridas P., Mostrou G., Theodoridou M. Aseptic Meningitis in children: Analysis of 506 cases. *PLOS ONE* 2 (8) e 674, 2007.
8. Θεοδωρίδου Μ., Γελεσμέ Α., Λουρίδα Α., Ζουμπουλάκης Δ., Ματσανιώτης Ν. Νοσηλευτική κίνηση τμήματος λοιμωδών Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (1975-1990), Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία». *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1992, 9: 194-197.
9. Μαραγκός Χ., Αδάμ Ε., Θεοδωρίδου Μ., Μανωλάκη Ν., Γεωργάκης Α., Ζουμπουλάκης Δ. Επίδραση της πρόσφατης επιδημίας ιλαράς στον εμβολιασμό. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1985; 2: 286-289.
10. Βαζαίου Α., Θεοδωρίδου ΜΑ, Ζουμπουλάκης Δ. Κοκκύτης 1987 - Στοιχεία και προβληματισμοί. *Παιδιατρική* 53: 169-173, 1990.
11. Θεοδωρίδου Μ., Αγραφιώτης Κ., Σωτηροπούλου Φ., Λιάπη Γ., Μοστρού Γ., Ζουμπουλάκης Δ. Οξεία εγκεφαλίτις από ερυθρά (περιγραφή 9 περιπτώσεων). Δελτ. Α΄ Παιδιατρ. Κλιν. Πανεπ. Αθηνών 1995, 42 (4): 181-1
12. Theodoridou M., Laina I., Hadjichristodoulou C., Syriopoulou V. Varicella-related complications and hospitalizations in a tertiary pediatric medical center before vaccine introduction. *Eur J Pediatr* (2006) 165: 273-274.
13. Παπαρηγόριου - Θεοδωρίδου Μ. Παιδικό AIDS. *Παιδιατρική* 1997; 60: 173-176.

Αλλεργία στις τροφές: Ο ρόλος του παιδίατρου στην ανακάλυψη της νόσου με τα πολλά πρόσωπα

Μ. Γ. Κουλούρη

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τροφική αλλεργία έχει αναχθεί σε μείζον πρόβλημα υγείας στον σύγχρονο κόσμο. Οριζόμενη ως ανοσολογικού τύπου αντίδραση σε τροφή, η οποία είναι δυνατό να προκληθεί σε κάθε έκθεση του ασθενούς, επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής και έχει αντίκτυπο στην οικογένεια και στην κοινωνία γενικότερα. Δεδομένου ότι η συχνότητα της τροφικής αλλεργίας στον παιδικό πληθυσμό

είναι αυξημένη σε σχέση με τους ενήλικες, ο ρόλος του παιδίατρου τείνει να είναι νευραλγικός στη διάγνωση και το χειρισμό του αλλεργικού παιδιού. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων σε σχέση με τους μηχανισμούς, τη διάγνωση και την πρόληψη της τροφικής αλλεργίας και τη δυνατότητα εφαρμογής τους στην καθ' ημέραν παιδιατρική πράξη.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Τροφική αλλεργία, παιδίατρος, ρόλος, παιδί, IgE, αλλεργιογόνα

Εισαγωγή

Η φράση του Ρωμαίου φιλοσόφου και ποιητή Τίτου Λουκρήτιου Κάρου (1ος αι. π.Χ.): «Αυτό που για κάποιον είναι τροφή, για άλλους είναι δηλητήριο»¹ έχει γίνει το απόφθεγμα της τροφικής αλλεργίας. Η αλλεργία στις τροφές ανήκει στις νόσους τις επαγόμενες από το περιβάλλον. Στην εποχή που ζούμε τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας. Ενδεικτικά, η συχνότητα της IgE μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας στον παιδικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 5%-8%² και κυμαίνεται ανάλογα με τη χώρα, την ηλικία και το είδος της τροφής. Το αυγό, το

γάλα αγελάδας, τα ψάρια, τα σιτηρά, τα θαλασσινά και οι ξηροί καρποί αποτελούν τις κυριότερες αλλεργιογόνες τροφές. Είναι εύλογο να αναρωτιέται κανείς για ποιο λόγο τροφές, που για αιώνες χρησιμοποιεί ο άνθρωπος, μεταλλάσσονται σε αλλεργιογόνα. Η βαθύτερη αιτία της τροφικής αλλεργίας βρίσκεται στην κατάρρευση της ανοσολογικής ανοχής, της φυσιολογικά δηλαδή καθορισμένης αντίδρασης στην τροφή. Συνεπώς, η απώλεια της ανεκτικότητας οδηγεί σε αλλεργική ευαισθητοποίηση, μέσω ανοσολογικού μηχανισμού. Η κλινική έκφραση αυτής αποτελεί την αλλεργία.

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία Κουλούρη, Παιδίατρος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Αλλεργιολογίας ΕΚΠΑ

Για χρηστικούς λόγους είθισται να διαχωρίζονται οι αλλεργικές αντιδράσεις σε δύο μεγάλες κατηγορίες: αυτές στις οποίες πρωταγωνιστεί η ανοσοσφαιρίνη E (IgE) και χαρακτηρίζονται ως «αμέσου τύπου» και σε εκείνες που μεσολαβούν άλλοι κυτταρικοί μηχανισμοί. Οι τελευταίες αναφέρονται ως «μη IgE μεσολαβούμενες (non IgE) αντιδράσεις υπερευαισθησίας». Στην πράξη υπάρχουν και μικτοί τύποι. Από τις ανοσολογικής αιτιολογίας ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις τροφές, μόνο οι IgE τύπου είναι προβλέψιμες και αναπαραγώγιμες προκαλώντας αμέσως συμπτώματα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αναφυλακτικό επεισόδιο με μοιραία κατάληξη. Οι μη IgE αλλεργικές εκδηλώσεις της τροφικής αλλεργίας καλούνται και «επιβραδυνομένου τύπου» με βάση το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ εκλυτικού αιτίου και κλινικής έκφρασης. Στην πράξη ο διαχωρισμός δεν ισχύει πάντοτε και οι δύο μορφές συνυπάρχουν ή εναλλάσσονται στον ίδιο ασθενή. Με τη μία ή με την άλλη μορφή η τροφική αλλεργία μπορεί να επάγει σημαντική νοσηρότητα, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και αυξημένη ανάγκη για ιατρική φροντίδα.³ Για το λόγο αυτόν θεωρείται πολύ σημαντική η έγκαιρη ανίχνευση της νόσου από τον παιδίατρο και η σωστή αντιμετώπισή της, ώστε να περιοριστεί κατά το δυνατόν η αρνητική επίπτωση της νόσου στη ζωή του ασθενούς και της οικογένειάς του.

Κλινική έκφραση-μηχανισμοί

IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων κυμαίνεται από ήπια τοπικά συμπτώματα μέχρι τη βαρύτατη αναφυλακτική αντίδραση. Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται μετά την πάροδο 15-30 λεπτών από τη λήψη της ένοχης τροφής και εξελίσσονται ραγδαία. Τα συμπτώματα από την εν λόγω τροφική αλλεργία μπορεί να αφορούν όλα τα συστήματα του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, συμπτώματα από το δέρμα αποτελούν η γενικευμένη κνίδωση, η έκχυση περιστοματικού εξανθήματος, το οίδημα βλεφάρων, ωτικών πτερυγίων ή οσχέου. Το αναπνευστικό εμπλέκεται με ρινική καταρροή, συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή, βράγχος φωνής και βήχα. Από το πεπτικό, συμπτώματα όπως έμετος ή/και διάρροια δεν είναι σπάνια, ενώ εμπλοκή του νευρικού συστήματος με υποτονία, υπνηλία, αλλά και διέγερση, ειδικά στα βρέφη, αποτελούν σημεία που ενδέχεται

να υποσημαίνουν άμεσου τύπου αλλεργική αντίδραση σε τροφή. Τέλος, η συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος με υπόταση ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού υποσημαίνουν πολύ σοβαρή συστηματική αντίδραση, που απαιτεί άμεση ιατρική παρέμβαση. Τα παιδιά με σημαντικές τροφικές αλλεργίες βρίσκονται υπό την απειλή θανατηφόρου αντίδρασης. Επισημαίνεται ότι οι γονείς και όσοι ασκούν επιμέλεια πρέπει να είναι εφοδιασμένοι με αυτοενιέμενη αδρεναλίνη και, κυρίως, να βρίσκονται σε ετοιμότητα να τη χορηγήσουν, αν χρειαστεί.

Αξιοσημείωτες είναι οι ολοένα και συχνότερες αναφορές εμφάνισης τα τελευταία χρόνια αλλεργικών συμπτωμάτων κατά την άσκηση, σε σχέση με την κατανάλωση κάποιας τροφής πριν ή κατά την έναρξη της δραστηριότητας. Συνήθεις τροφές που ενοχοποιούνται είναι τα σιτηρά και οι ξηροί καρποί. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού σε περίπτωση που αναφέρονται ανάλογες εκδηλώσεις είναι ιδιαίτερα διαφωτιστική.

Η πρόοδος της επιστήμης στη Γενετική και τη Μοριακή Βιολογία έχει θέσει σε νέα βάση τη διαγνωστική δυνατότητα στον τομέα της αλλεργίας. Κοινοί επίτοποι αλλεργιογόνων μεταξύ διαφορετικών ειδών συνδέουν την αναπνευστική και την τροφική αλλεργία. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το «σύνδρομο γύρης-τροφής», γνωστό παλαιότερα ως «στοματοφαρυγγικό σύνδρομο» (OAS), όπου άτομα με αλλεργική ρινίτιδα στα γρασίδια ή σε γύρεις δέντρων βιώνουν συμπτώματα από τη βρώση λαχανικών, φρούτων ή ξηρών καρπών.

Επίσης, ενδιαφέρον προκαλεί η, σχετικά νεοεμφανιζόμενη, αναφυλαξία μετά από κατανάλωση κόκκινου κρέατος, η οποία ρίχνει φως στα αίτια κάποιων περιπτώσεων ιδιοπαθούς αναφυλαξίας. Σε αντίθεση με τα ως τώρα ισχύοντα δεδομένα, συμβαίνει 3-6 ώρες μετά τη βρώση της τροφής και εύκολα μπορεί να διαλάβει της διάγνωσης. Οφείλεται σε ευαισθητοποίηση στον καθοριστή των υδατανθράκων γαλακτόζη-α-1,3-γαλακτόζη (alpha-gal), ο οποίος εντοπίζεται στο κόκκινο κρέας.

Μη IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία

Οι εκδηλώσεις αυτού του τύπου τροφικής αλλεργίας ξεκινούν από τη νεογνική ηλικία. Οι πιο συνηθισμένες είναι η ατοπική δερματίτιδα και η αλλεργική πρωκτοκολίτιδα. Η σχέση της λήψης τροφής με την επιδείνωση

της ατοπικής δερματίτιδας ή την υποτροπή πρωκτοκολίτιδας ποικίλλει τόσο ως προς το χρόνο όσο και από άτομο σε άτομο. Είναι, λοιπόν, ασαφές κατά πόσον μπορεί κανείς να αποδώσει με βεβαιότητα την αλλεργική εκδήλωση σε κάποια συγκεκριμένη τροφή.

Σπάνια οντότητα της κατηγορίας αυτής αποτελεί το σύνδρομο FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome), η συχνότητα του οποίου αυξάνεται διαρκώς. Αυτό εκδηλώνεται με εμέτους ή/και διάρροιες 2-6 ώρες μετά τη χορήγηση της τροφής. Ο ασθενής κινδυνεύει από αφυδάτωση και υποογκαιμική καταπληξία. Υφίσταται άμεσα με την αποκατάσταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Λόγω του ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται καθυστερημένα, 2-6 ώρες μετά το γεύμα, η παρακολούθηση θεωρείται ασφαλέστερη σε βάθος 2-3 ημερών. Αυτό αφορά τόσο τους παιδιάτρους όσο και τους εξειδικευμένους παιδοαλλεργιολόγους που θα διενεργήσουν μια ενδεχόμενη πρόκληση από του στόματος.

Μετάβαση από IgE τύπου τροφική αλλεργία σε FPIES έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.⁽⁴⁾ Ανάλυση της ανοσιακής απάντησης σε περιπτώσεις FPIES στο γάλα έχει δείξει μειωμένη, έως και μηδενική, χυμική και κυτταρική απόκριση. Αυτό δεν έχει σχέση με την αποφυγή του γάλακτος αγελάδος.⁵

Οι μηχανισμοί που ενδέχεται να εμπλέκονται στην τροφική αλλεργία βρίσκονται υπό διερεύνηση. Περιλαμβάνουν ανάλυση του μικροβιώματος των κοπράνων, μελέτη διασταυρούμενων αντιδράσεων μέσω T-κυτταρικού μηχανισμού,⁶ καθώς και IgE ευαισθητοποίηση μεταξύ αερο- και τροφικών αλλεργιογόνων. Τέλος, εξετάζεται η επίδραση λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού στην εκδήλωση τροφικής αλλεργίας, μέσω IgE μηχανισμού.

Τροφικά αλλεργιογόνα: τι νεότερο;

Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται αυξανόμενη συχνότητα της αλλεργίας στο αυγό, γεγονός που την καθιστά κοινότοπη μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών (0,5%-2,5%). Αν και υπάρχει αποδεδειγμένη γενετική προδιάθεση, εντούτοις δίνεται ολοένα και περισσότερη βάση στο ρόλο που διαδραματίζει το εντερικό μικροβίωμα τις πρώτες ημέρες της ζωής.⁷ Η αντίδραση των τροφικών αλλεργιογονικών πρωτεϊνών στις πρωτεάσες αντιπροσωπεύει τρόπο για την ανίχνευση της

αλλεργιογονικότητας, καθώς και χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της έκθεσης. Η δυνατότητα διάσπασης από την πεψίνη των διαφόρων γενετικά τροποποιημένων τροφών θεωρείται σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση της αλλεργιογονικότητάς τους. Η χαρτογράφηση των διαμορφωτικών IgE επιτόπων αποτελεί μια πρόκληση, καθώς η αναδιπλούμενη δομή φέρνει κοντά αμινοξέα, που απέχουν αρκετά μεταξύ τους.

Υπάρχει μια υπόνοια ότι η προφιλίνη, δομική πρωτεΐνη φρούτων και λαχανικών, προστατεύει από την εκδήλωση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων. Σε μελέτη 4.753 ασθενών με ταυτόχρονη ευαισθητοποίηση σε προφιλίνη και πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων (Lipid transfer proteins-LTPs) φάνηκε η προστατευτική δράση της προφιλίνης.⁸ Ήδη αναφέρθηκε η αλλεργία στη βρώση κόκκινου κρέατος. Σε διάφορες μελέτες αποδείχτηκε η σχέση μεταξύ ευαισθητοποίησης στην a-gal και επικινδυνότητας στην εμφάνιση τροφικής αλλεργίας.⁹

Γίνεται τελευταία μεγάλη συζήτηση για την αλλεργία στο αράπικο φιστίκι (peanut). Κυρίως υπάρχει διχογνωμία για το αν θα έπρεπε να αποφεύγονται τα προϊόντα σόγιας από τα αλλεργικά άτομα στο φιστίκι. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη που διενεργήθηκε σε 68 παιδιά με αλλεργία στο φιστίκι, μόνο 2 (3%) αντέδρασαν στη σόγια. Τα αποτελέσματα συναινούν, ώστε φάρμακα που περιέχουν λεκιθίνη σόγιας να θεωρούνται ασφαλή και να μην είναι απαραίτητο να επισημαίνεται η λεκιθίνη σόγιας ως αλλεργιογόνο. Αυτό γίνεται προς ενίσχυση της συμμόρφωσης των αλλεργικών ασθενών.¹⁰

Η παρβαλβουμίνη είναι βασική αλλεργιογόνος πρωτεΐνη του μυϊκού συστήματος των ψαριών. Ταυτόχρονα όμως βρίσκεται και στο κοτόπουλο, ευθυνόμενη για διασταυρούμενες αμέσου τύπου αντιδράσεις ψαριού και κοτόπουλου. Επιπλέον, υπάρχουν ψάρια, όπως ο ξιφίας, με χαμηλή ποσότητα παρβαλβουμίνης. Αυτά θεωρούνται υποαλλεργικά.¹¹

Η κατσαρίδα αποτελεί μείζον αλλεργιογόνο σε παιδιά από αγροτικές περιοχές, ευαισθητοποιημένα στη γαρίδα, όπως φάνηκε σε μελέτη πληθυσμού στη Νότια Κίνα.¹² Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη Europrevall, στην Ευρώπη, στην οποία συμμετείχαν παιδιά αστικών και αγροτικών περιοχών. Η υψηλότερη ευαισθητοποίηση στη γαρίδα, που παρατηρήθηκε σε αγροτικές περιοχές, αποδόθηκε σε δια-

σταυρούμενη αντίδραση στην κατσαρίδα.

Διαγνωστικές προσεγγίσεις

Λυδία λίθο στη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας αποτελούν οι διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, προκλήσεις. Αυτό είναι γνωστό, και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μέθοδος που να το καταρρίπτει. Η εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού και η τήρηση των πρωτοκόλλων θεωρούνται απαραίτητες προϋποθέσεις. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα που να ταυτοποιούν τους παράγοντες που σχετίζονται με σοβαρά συμπτώματα ή αναφυλακτική αντίδραση των θετικών προκλήσεων. Η ολική ανοσοσφαιρίνη E στον ορό (sIgE) φαίνεται από μελέτες ότι σχετίζεται με την επικινδυνότητα αναφυλαξίας κατά την ανοιχτή πρόκληση.¹³

Η διάγνωση μέσω μοριακής ανάλυσης των πρωτεϊνών (Component resolved diagnostics-CRDs) αποτελεί πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την πρόγνωση της διάρκειας και της βαρύτητας στην τροφική αλλεργία.¹⁴ Πολυάριθμες μελέτες έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτό, τα αποτελέσματα των οποίων διαφέρουν ανάλογα με το όριο (cutoff) που χρησιμοποιείται. Η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ υψηλή, όχι όμως και η ευαισθησία. Επί του παρόντος, προτείνεται η χρήση των CRDs σε συνδυασμό με την κλινική έκφραση και τη χρήση εκχυλισμάτων για ακριβέστερη διαγνωστική προσέγγιση.

Οι ξηροί καρποί αποτελούν διαγνωστικό θέμα αντιγνωμίας. Από κάποιους μελετητές προτάθηκε η αντικατάσταση των προκλήσεων από Δερματικές Δοκιμασίες Νυγμού (SPTs) και Δοκιμασία Διέγερσης Βασεοφίλων (BAT). Με δεδομένη τη διττή αλλεργία σε καρύδι-pecan και cashew-φιστίκι Αιγίνης, ο συνδυασμός SPT και BAT προσφέρει σωστή διάγνωση κατά 87% στο καρύδι, 66% στο pecan, 72% στο cashew και 79% στο φιστίκι Αιγίνης.¹⁵

Σημαντική είναι η ερμηνεία των ηπίων αντιδράσεων μετά από προκλήσεις που θεωρούνται επιτυχείς. Στην περίπτωση αυτή, ο παιδίατρος καλείται συχνά να αποφανθεί για το αν ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει την τροφή ή όχι. Σε μελέτη που έγινε με ανοιχτές προκλήσεις σε παιδιά με υποψία αλλεργίας σε αυγό, γάλα ή σιτηρά, αναλύθηκαν 454 αμφίβολες περιπτώσεις, σε σύνολο 2.271 ασθενών.¹⁶ Τα συμπτώματα σε

αυτές τις περιπτώσεις ήταν ήπιο κοιλιακό άλγος, τοπικό εξάνθημα και βήχας. Από αυτές, 362 παιδιά (79,7%) θεωρήθηκε ότι ανέχονται την τροφή. Στα υπόλοιπα, τα συμπτώματα με την εισαγωγή της τροφής ήταν ήπια. Είναι πάντως, σχεδόν καθολικά, αποδεκτό ότι οι τροφικές προκλήσεις, αν και προσφέρουν την καλύτερη διάγνωση, είναι χρονοβόρες και μπορεί να προκαλέσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Πριν χαρακτηρίσουμε έναν ασθενή ως αλλεργικό σε τροφή, καλό είναι να έχουμε στο μυαλό μας καταστάσεις που μιμούνται αλλεργία, όπως η δυσανεξία στην ισταμίνη, η οποία προβάλλει με ένα εύρος συμπτωμάτων. Αυξημένα επίπεδα ισταμίνης μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη δράση της διαμινο-οξειδάσης, ενός ενζύμου που τη διασπά. Τα επίπεδα της ισταμίνης παρουσιάζουν ημερήσια διακύμανση και εξαρτώνται από την κατανάλωση πλούσιων σε ισταμίνη τροφών, όπως το κρέας. Μελέτες δείχνουν ότι 24% των ασθενών με δυσανεξία στην ισταμίνη εμφανίζουν μειωμένη δράση της διαμινο-οξειδάσης (DAO).¹⁷

Κατά την παρασκευή των τροφίμων πολύ πιθανή είναι η πρόσμιξη αλλεργιογόνων, που δεν είναι εμφανή. Αυτό καθιστά επιτακτική την εκπαίδευση των ασθενών, αλλά και των ιατρών, σε σχέση με την αναφορά αλλεργιογόνων στις προπαρασκευασμένες τροφές.

Η διαφορετικότητα στη σύνθεση του μητρικού γάλακτος έχει οδηγήσει σε αντικρουόμενες απόψεις ως προς την αξία του στην πρόληψη αλλεργιών. Το βιοενεργό συστατικό, που προκαλεί ανοσιακή απάντηση στο μητρικό γάλα, δεν έχει ακόμα διερευνηθεί πλήρως. Σε μελέτη 421 μητέρων για το προφίλ των ολικών ανθρωπίνων ολιγοσακχαριτών στο γάλα (Human Milk Oligosaccharides-HMOs), που έγινε στον Καναδά, παρουσιάστηκε ο προστατευτικός ρόλος των HMOs έναντι της ανάπτυξης τροφικής αλλεργίας τον πρώτο χρόνο της ζωής.¹⁸

Πρόληψη και έλεγχος

Η Ένωση Ασίας και Ειρηνικού για την Παιδιατρική Αλλεργιολογία, Πνευμονολογία και Ανοσολογία (Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology) πρότεινε μια ομοφωνία ως προς την πρώιμη εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφών, με στόχο την πρόληψη της τροφικής αλλεργίας.

Μελέτη παρατήρησης κοόρτης 1.304 βρεφών στην

Ισλανδία ανέδειξε τον προστατευτικό ρόλο συμπληρωμάτων με ιχθυέλαιο σε ηλικίες κάτω των 6 μηνών στην ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας.¹⁹ Τα παιδιά παρακολούθηθηκαν από τη γέννηση μέχρι τα 2,5 έτη. Καταδείχθηκε υποδιπλασιασμός της τροφικής αλλεργίας μέσω διπλών τυφλών ελεγχόμενων προκλήσεων.

Στα παιδιά που έχουν εμφανίσει συμπτώματα FPIES με ψάρι, ο πλήρης αποκλεισμός ψαριού και θαλασσινών δεν έχει έννοια και μπορεί να υποκατασταθεί με ασφαλείς μορφές ψαριών.

Μια δομημένη διαγνωστική προσέγγιση με CRDs μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση τροφικής αλλεργίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει από φινλανδική μελέτη, όπου 205 παιδιά με δίαιτες αποκλεισμού και υπόνοια τροφικής αλλεργίας υποβλήθηκαν σε δοκιμές πρόκλησης, βάσει CRDs.²⁰ Μετά από 2 έτη μόνο 12 παιδιά κρίθηκε να συνεχίσουν τη δίαιτα αποκλεισμού, ενώ 3 από αυτά ελάμβαναν επιτυχώς από του στόματος ανοσοθεραπεία (Oral Immuno Therapy-OIT). Τα αποτελέσματα έδειξαν 65% υποχώρηση των διαιτών αποκλεισμού στα παιδιά σχολικής ηλικίας.

Στα βρέφη με αλλεργία στο γάλα αγελάδος η γευστικότητα των υποαλλεργικών γαλάτων δεν πρέπει να παραγνωρίζεται, διότι παρεμβαίνει σημαντικά στο θέμα της συμμόρφωσης. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση χορήγησης ψημένου γάλακτος στην επέλευση ανοχής σε μη ψημένες μορφές. Φάνηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση. Τα επίπεδα της ολικής IgE ορού, καθώς και των ειδικών IgE σε καζεΐνη και β-λακτοσφαιρίνη, δεν αποτελούν παράγοντες πρόβλεψης για την επέλευση ανοχής.^{21, 22}

Η πρώιμη εισαγωγή τροφών με σκοπό την πρόληψη αλλεργίας περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες που διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Οι ισχύουσες συστάσεις από το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων των ΗΠΑ (NIAID) περιλαμβάνουν εισαγωγή φιστικιού στους 4-6 μήνες σε βρέφη με έκζεμα και/ή αλλεργία στο αυγό. Σε διάφορες μελέτες εξετάζεται η πρώιμη εισαγωγή αυγού χωρίς προηγούμενο έλεγχο,

ως αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση της αλλεργίας στο αυγό.²³

Συμπέρασμα

Σε έναν κόσμο όπου η επιστημονική γνώση μεταβάλλεται με ιλιγγιώδεις ρυθμούς και οι πάγιες θέσεις καταρρίπτονται ή κλονίζονται σημαντικά, ο παιδίατρος καλείται να σταθεί με ηθική και επιστημονική αρτιότητα στο πλευρό του παιδιού και της οικογένειας. Αδιαμφισβήτητα η συνεχής ενημέρωση και η επικαιροποίηση των γνώσεων αποτελούν βασικό εφόδιο. Η αξία του λεπτομερούς ιστορικού σε κάθε περίπτωση και η παρατήρηση των συμπτωμάτων προσφέρουν πληροφορίες τις οποίες ο παιδίατρος καλείται να συνδυάσει, λύνοντας την άσκηση της διαφοροδιάγνωσης. Ο χαρακτηρισμός μιας αντίδρασης ως τροφικής αλλεργίας πρέπει να αποτελεί αποτέλεσμα παρατήρησης, διερεύνησης και συζήτησης με άλλους ειδικούς. Η ατέρμονη εργαστηριακή και παρεμβατική προσέγγιση συχνά δεν οδηγεί πουθενά. Αντίθετα, περιπλέκει τα πράγματα και εξαντλεί ψυχικά και οικονομικά τον ασθενή. Ειδικά στην περίπτωση της τροφικής αλλεργίας δεν πρέπει να παραγνωρίζονται οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν. Τέτοιοι είναι: η καθυστέρηση της ορθής διάγνωσης, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τον ασθενή, η περιθωριοποίηση του παιδιού και ο σχολικός εκφοβισμός με σοβαρές συνέπειες στην κοινωνικοποίηση και την ποιότητα ζωής. Οι χωρίς σκέψη εξαντλητικές δίαιτες αποκλεισμού μητέρων που θηλάζουν, βρεφών και παιδιών ενέχουν το ενδεχόμενο μεταβολικών και διατροφικών διαταραχών, έντασης και άγχους στην οικογένεια. Ο παιδίατρος είναι ο «μαέστρος» που θα ενορχηστρώσει την όλη προσπάθεια αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας, από τα πρώτα κιόλας συμπτώματα, βοηθώντας στη συμμόρφωση, προσφέροντας εναλλακτικές στο διαιτολόγιο, εκπαιδεύοντας το παιδί και το περιβάλλον, αξιολογώντας συμπτώματα και σημεία αλλά και προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις. ■

ABSTRACT

Food Allergy: The role of Pediatrician in diagnosing a multifacial disease**M. G. Koulouri**

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Food allergy is considered a crucial health issue in the modern world. Defined as immunological type of allergic reaction to food, which can be caused in any exposure of the patient, it has an important impact not only on the quality of life, but on the family and the society as well. Given that the frequency of food allergy in chil-

dren is higher than in adults, the role of the Pediatrician is vital both in diagnosis and treatment of the allergic child. This study demonstrates, in retrospect, the newest data regarding mechanisms, diagnosis and prevention of food allergy, as well as the potential implication of the aforementioned in everyday pediatric practice.

KEY WORDS: Food allergy, pediatrician, role, child, IgE, allergens

REFERENCES

1. TC, Lucretius. De natura rerum. Vonder Natur der Dinge. Leipzig : Reclam, 1927.
2. Stukus D. R., Kempe E., Leber A., Thornton D., Scherzer R. Use of Food Allergy Panels by Pediatric Care Providers Compared With Allergists. Pediatrics. 2016;138.
3. Eigenmann PA, Akdis C, Bousquet J et al. Highlights and recent developments in food and drug allergy and anaphylaxis in EAACI journals (2017). Pediatr Allergy Immunol. 28, 2018; 29, 801-807.
4. Barni S.Mori F, Bianchi A,Pucci N, Novembre E. Shift from IgE-mediated cow's milk allergy to food protein induced enterocolitis syndrome in two infants. Pediatric Allergy & Immunology. 2018;29, 446-447.
5. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA et al. Deep analysis of immun response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow milk. Clin Trans Allergy . 2018; 8, 38.
6. Lund g, brand S, Ramos T et al. Strong and frequent T- cell responses to the minor allergen Phl p 12 in Spanish patients IgE sensitized to profilins. Allergy. 2018; 73, 1013-1021.
7. Fazlollahi M, Chun Y,Grishin A et al. Early life gut microbiome and egg allergy. Allergy. 2018;73, 1515-1524.
8. Scala E, Abeni D, Guerra EC, et al. Consensitization to profilin is associated with less severe reaction to foods in ns LTPs and storage proteins reactors and with less severe respiratory allergy. Allergy. 2018;73, . 1921-1923.
9. Carter MC, Ruiz Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills T, Metcalfe DD. Identification of a-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. Allergy. 2018;73, 1131-1134.
10. Patel N, Vasquez-Ortiz M, Lindsley S, Campbell DE, Turner PJ. Low frequency of soya allergy in peanut-allergic children : relevance to allergen labelling on medicines. Allergy. 2018;73, 1348-1350.
11. Valverde-Monge M, Pastor- Vargas C, Rodriguez del Rio P, et al. Anaphylaxis by exclusive allergy to swordfish and identification of a new fish allergen. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29, 563-565.
12. Yang Z, Zhao J, Wei N, et al. Coackroach is a major cross-reactive allergen source in shrimp sensitized rural children in southern China. Allergy. 2018;73, 585-592.
13. Yanagida N, Sato S, Takahashi K, et al. Increasing specific immunoglobulin E levels correlate with the risk of anaphylaxis during an oral food challenge. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29, 417-424.
14. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Eller E. Cow's milk allergic children-Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? Pediatr Allergy Immunol. 2018;19, 194-199.

REFERENCES

15. Eizur A, Appel MY, Nachschon L, et al. NUT correac-tivity _ACquring knowledge for elimination rec-ommendations (NUT CRACKER STUDY). Allergy. 2018;73, 593-601.
16. Miura T, YAnagida N, Sato S, Ogura K, Ebisawa M. Follow up of patients with uncertain symptoms during an oral food challenge is useful for diag-nosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018, Τόμ. 29, 1, σσ. 66-71.
17. Pinzer TC, Tietz E, Waldmann E, Schnick M, Neur-ath MF, Zopf Y. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxi-dase serum activities in 24% of patients with sus-pected histamine tolerance compared to food al-lergy and controls. Allergy. 2018;73, 949-957.
18. Miliku K, Robertson B, Sharma AK, et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitiza-tion among infants in the CHILd study. Allergy. 2018;73, 2070-2073.
19. Clausen M, Johanson K, Keil T, Beyer K, Sigurdar-dottir ST. Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland-results from a birth cohort study. Allergy. 2018; 73, 1305-1312.
20. Savolainen J, Mascialino B, Pensamo E, et al. Struc-tured intervention plan including component-re-solved diagnostics helps reducing the burden of food allergy among school aged children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30,99-106.
21. Maslin K, Fox AT, Chambault M, Meyer R. Palata-bility of hypoallergenic formulas for cow's milk al-lergy and healthcare professional recommenda-tion. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29, 857-862.
22. Esmailzadeh H, Ayasin , Haghighat M, Nabaviza-deh H, Esmailzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelarating unheated cow's milk tolerance: a control randomized clinical trial. *Pedi-atr Allergy Immunol* 2018;29, 747-753.
23. Shaker M, Stukus D, Chan ES, Fleisher DM, Spergel JM, Greenhawt M. "To screen or not to screen": comparing the health and economic benefits of early peanut introduction strategies in five coun-tries. Allergy. 2018;73,1707-1714.

Σύγχρονη αντιμετώπιση του άσθματος

Γ. Κολτσίδα

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άσθμα αποτελεί μια ετερογενή νόσο που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, βρογχική υπεραντιδραστικότητα και βρογχόσπασμο. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος, τα τελευταία 30 χρόνια, ο έλεγχος των συμπτωμάτων παραμένει μη ιδανικός σε σημαντικό αριθμό ασθενών, ενώ η νοσηρότητα και η θνητότητα εξακολουθούν να προβληματίζουν την ιατρική κοινότητα παγκοσμίως. Στη χώρα μας, σύμφωνα με μια επιδημιολογική έρευνα της Ομάδας Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, ο επιπολασμός της νόσου στην ελληνική επικράτεια ανέρχεται στο 8,6%, δηλαδή περίπου 900.000 παιδιά και ενήλικες έχουν άσθμα. Το 2019, η GINA (Global initiative for Asthma) ανακοίνωσε θεμελιώδεις αλλαγές στην αντιμετώπιση του άσθματος, κυρίως του ήπιου, και στη θεραπεία ανακούφισης των διαλειπόντων συμπτωμάτων. Μέχρι πρότινος, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούσαν τη χρήση εισπνεόμενων β2 αγωνιστών μικρής διάρκειας (SABA – short acting b2 agonists) για την ανακούφιση συμπτω-

μάτων με ή χωρίς την παράλληλη θεραπεία με χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS- inhaled corticosteroids) στο πλαίσιο ήπιου άσθματος. Ωστόσο, πολλαπλές μελέτες απέδειξαν πως ασθενείς με ήπιο άσθμα που δεν εμφανίζουν σημαντικούς περιορισμούς λόγω των συμπτωμάτων τους δεν συμμορφώνονται εύκολα με τη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και επαφίονται στη χρήση των SABA. Η υπερβολική χρήση των SABA με τη σειρά της έχει συνδεθεί με αύξηση των εξάρσεων του άσθματος αλλά και της σοβαρότητάς τους, ακόμα και με θανάτους σε έδαφος ασθματικών κρίσεων. Στο πλαίσιο των παραπάνω ερευνών και παρατηρήσεων, η GINA 2019 συστήνει πλέον τη χρήση χαμηλής δόσης ICS - φορμοτερόλης σαν ανακουφιστική θεραπεία ή εναλλακτικά την προσθήκη χαμηλής δόσης ICS με τη χρήση SABA. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της GINA 2019 οριοθετούν μια νέα εποχή στη θεραπευτική προσέγγιση και αντιμετώπιση του άσθματος, γεννώντας ωστόσο νέα ερωτήματα και παρατηρήσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: άσθμα, θεραπεία ανακούφισης, θεραπεία ελέγχου, ICS - φορμοτερόλη, GINA

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Γεωργία Κολτσίδα, Ακαδημαϊκή υπότροφος, Email: gkoltsida@hotmail.com, gkoltsida@med.uoa.gr

Εισαγωγή

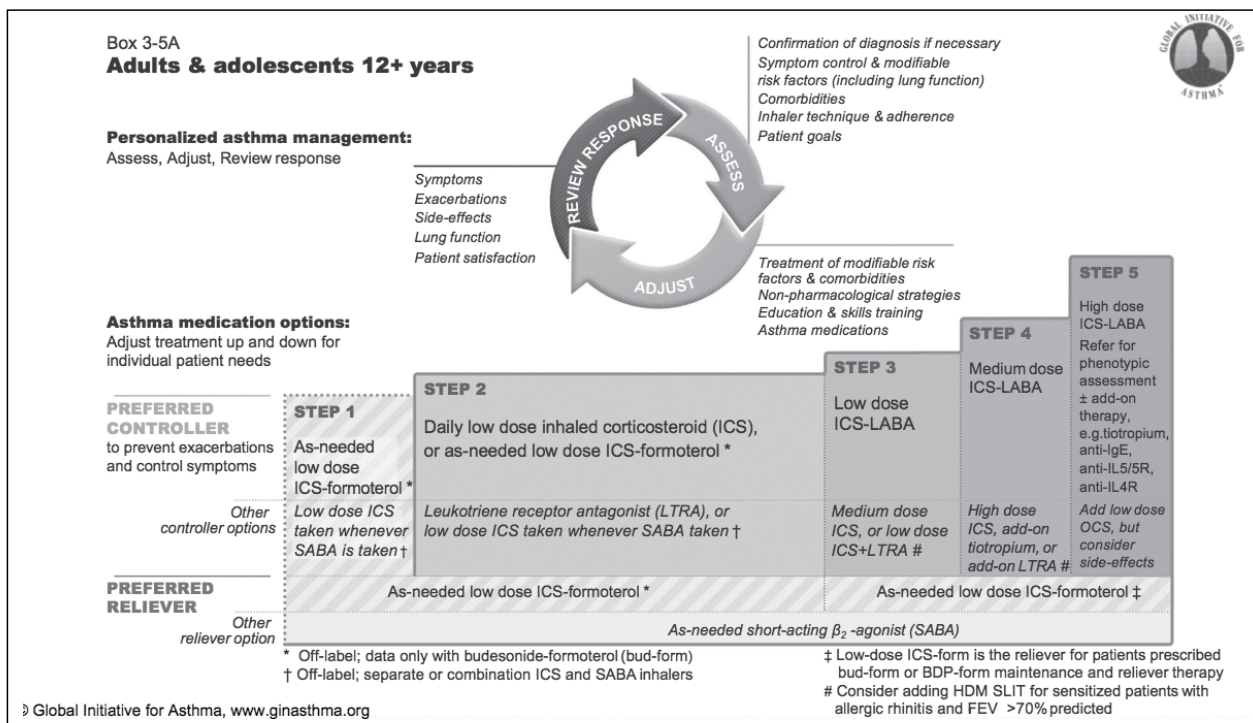
Η GINA αποτελεί έναν διεθνή οργανισμό μελέτης και σύστασης κατευθυντήριων οδηγιών για το άσθμα. Ιδρύθηκε το 1993 σε συνεργασία με το National Institutes of Health (NIH), το National Heart, Lung and Blood Institute και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO). Στόχος της GINA είναι η συνεχής αξιολόγηση ερευνητικών μελετών, η παροχή πληροφοριών και κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του άσθματος. Το 2019, ανακοίνωσε καινοτόμες συστάσεις στην αντιμετώπιση κυρίως των αρχικών θεραπευτικών σταδίων του άσθματος, αναγνωρίζοντας έναν σημαντικό όγκο επιστημονικών άρθρων που υποστήριζαν την επικινδυνότητα της υπέρμετρης χρήσης των SABA όταν δεν χρησιμοποιούνται παράλληλα με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.¹ Η θεμελιώδης αλλαγή αφορά τη χρήση συνδυασμού χαμηλής δόσης ICS και φορμοτερόλης (μακράς διάρκειας β2 αγωνιστής) ή εναλλακτικά την προσθήκη χαμηλής δόσης ICS σε SABA σαν θεραπεία ανακούφισης αλλά και ελέγχου των συμπτωμάτων στο ήπιο άσθμα, στο 1ο στάδιο (step 1) θεραπείας. Μέχρι πρότινος, δεν συστήνονταν θεραπεία ελέγχου για τους παραπάνω ασθενείς παρά μόνο η χρήση SABA για την άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα. Στο 2ο στάδιο (step 2) θεραπείας ως τώρα, οι συστάσεις περιλάμβαναν τη χρήση χαμηλής δόσης ICS για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη χρήση SABA για την άμεση ανακούφιση. Πλέον στο step 2, προτείνεται η χρήση συνδυασμού χαμηλής δόσης ICS - φορμοτερόλης για την ανακούφιση και για τον έλεγχο συστήνεται η θεραπεία με χαμηλή δόση ICS ή χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης επί των συμπτωμάτων όταν χρειάζεται.

Οι θεμελιώδεις αλλαγές στις οδηγίες της GINA προήλθαν μετά από πάνω από μια δεκαετία παρατηρήσεων και αξιολόγησης της βιβλιογραφίας. Η άμεση αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος στηρίζονταν τα τελευταία 50 χρόνια στη χρήση μονοθεραπείας με SABA. Πολλαπλές μελέτες όμως έδειξαν πως ασθενείς με ήπιο άσθμα και διαλείποντα συμπτώματα, που βρίσκουν ταχεία ανακούφιση με τη χρήση σαλβουταμόλης κατ'επίκληση, δεν συμμορφώνονται συνήθως με την καθημερινή χρήση ICS όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο, πιστεύοντας πως μπορούν να ελέγξουν το άσθμα τους μόνο με SABA. Οι ασθενείς αυτοί καταλήγουν να υποτιμούν την εξέλιξη των συμπτωμάτων τους, κάνουν

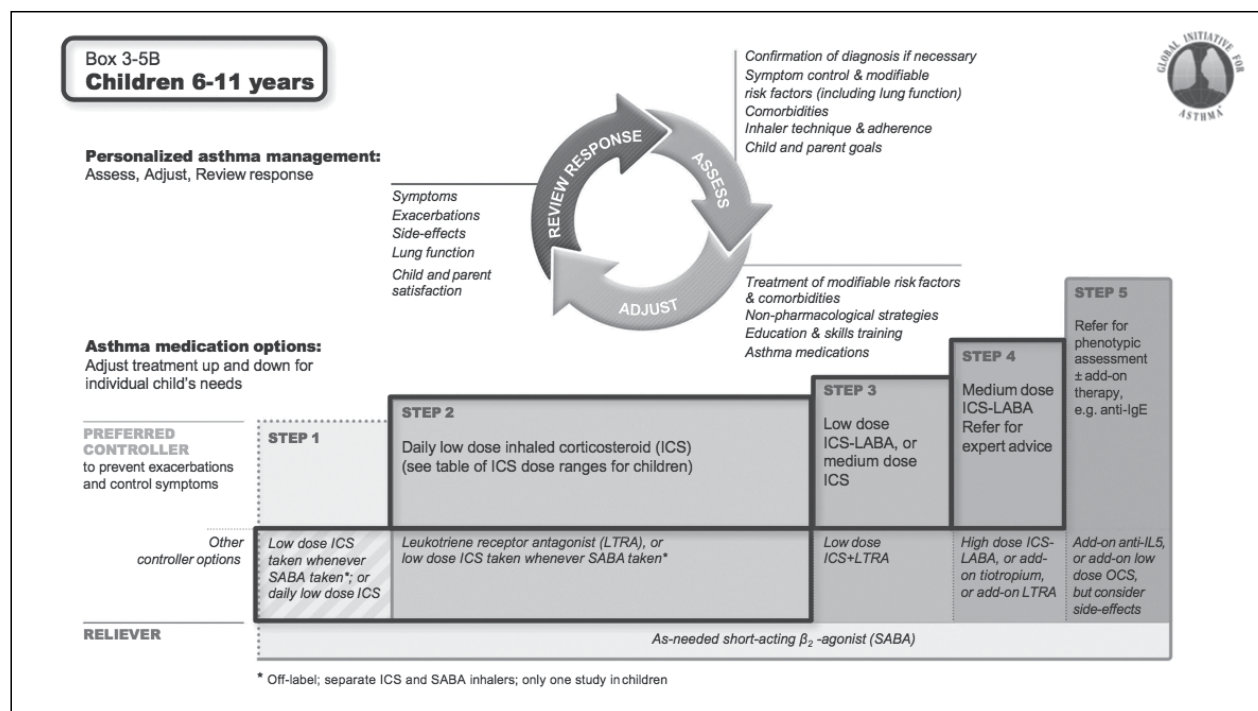
υπερβολική χρήση SABA και έχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών εξάρσεων που καταλήγουν σε νοσηλεία ή ακόμα και στο θάνατο.^{2,3} Οι παραπάνω παρατηρήσεις συνάδουν με το γεγονός ότι η συχνή χρήση SABA σχετίζεται με σταδιακή μείωση της βρογχοδιασταλτικής δράσης μέσω downregulation των β υποδοχέων, rebound υπεραντιδραστικότητα, αυξημένη αλλεργική απάντηση και ηωσινοφιλική διήθηση. αντεδείξεις στην κατ'επίκληση χρήση ICS έως ότου τα συμπτώματα να γίνουν επίμονα, ενώ μελέτες έχουν δείξει πως η χρήση ICS μπορεί να μειώσει στο ήμισυ τον αριθμό των εξάρσεων του άσθματος ακόμα και σε ασθενείς με συμπτώματα 0-1 φορά την εβδομάδα.

Καθοριστικές μελέτες στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της GINA αποτέλεσαν οι SYGMA (Symbicort Given as Needed in Mild Asthma) 1 και 2.^{4,5} Πρόκειται για διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς άνω των 12 ετών με ήπιο άσθμα, που πληρούσαν τα κριτήρια για step 2 θεραπεία. Στη SYGMA 1 οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε 1. placebo και τερβουταλίνη (ταχείας δράσης β αγωνιστής) κατ'επίκληση, 2. placebo και βουτεσονίδη - φορμοτερόλη κατ'επίκληση, 3. βουτεσονίδη και τερβουταλίνη κατ'επίκληση. Η μελέτη αυτή έδειξε πως η κατ'επίκληση θεραπεία με βουτεσονίδη - φορμοτερόλη παρείχε καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων από την κατ'επίκληση τερβουταλίνη, αλλά η καθημερινή θεραπεία με βουτεσονίδη ήταν πιο αποτελεσματική από τα δύο άλλα σχήματα. Επίσης, η θεραπεία με βουτεσονίδη - φορμοτερόλη παρείχε συνολικά μικρότερη έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή. Στη SYGMA 2 μελέτη, περιλήφθηκαν ασθενείς με παρόμοια κριτήρια με τη SYGMA 1, αλλά τυχαιοποιήθηκαν σε 1. placebo και βουτεσονίδη - φορμοτερόλη κατ'επίκληση, 2. βουτεσονίδη και τερβουταλίνη κατ'επίκληση. Η μελέτη αυτή έδειξε πως η κατ'επίκληση βουτεσονίδη - φορμοτερόλη δεν ήταν κατώτερη της θεραπείας με βουτεσονίδη στη μείωση των εξάρσεων σε ένα έτος αλλά ήταν κατώτερη στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Στην διαμόρφωση των σύγχρονων οδηγιών της GINA (**Διάγραμμα 1, Διάγραμμα 2**) συνέβαλαν και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) που ερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της κατ'επίκλησης θεραπείας με ICS και SABA. Συγκεκριμένα, η μελέτη TREXA⁶ (Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma) πραγματοποιήθηκε σε 843 ασθενείς ηλικίας 6-18 ετών με ήπιο



Διάγραμμα 1. GINA 2019 συστάσεις σχετικά με το άσθμα σε ενήλικες και εφήβους



Διάγραμμα 2. GINA 2019 συστάσεις σχετικά με το άσθμα σε παιδιά 6-11 ετών

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Ολική Ημερήσια Δόση (mcg)		
	Χαμηλή	Μέση	Υψηλή
Beclometasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

Πίνακας 1. GINA 2019, Χαμηλές, μέτριες και υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (mcg)

εμμένον άσθμα. Η μελέτη αυτή ανέδειξε πως η κατ' επίκληση χρήση ICS με SABA είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση των εξάρσεων του άσθματος σε σύγκριση με μονοθεραπεία με SABA. Επιπρόσθετα, η μελέτη BEST,⁷ (Beclomethasone plus Salbutamol Treatment) που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ήπιο εμμένον άσθμα συμπέρανε πως η χρήση ICS με SABA σε ένα inhaler για την άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη συστηματική θεραπεία με ICS και σχετίζεται με μικρότερη αθροιστική δόση ICS.

STEP 1

Το step 1 αφορά ασθενείς με συμπτώματα λιγότερο από 2 φορές την εβδομάδα και χωρίς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση εξάρσεων. Οι ασθενείς άνω των 12 ετών συστήνεται να λαμβάνουν όταν χρειάζεται χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους (controller) ή εναλλακτικά χαμηλή δόση ICS παράλληλα με τη χρήση SABA. Η ίδια αγωγή προτείνεται και για την ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Σε παιδιά ηλικίας 6-11 ετών, προτείνεται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους ή να λαμβάνουν όταν χρειάζεται χαμηλή δόση ICS παράλληλα με τη χρήση SABA ή να τοποθετούνται σε θεραπεία με χαμηλή δόση ICS. Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων προτείνεται η χρήση SABA.

STEP 2

Το step 2 αφορά ασθενείς με συμπτώματα πάνω από 2 φορές την εβδομάδα αλλά όχι καθημερινά, νυχτερινό βήχα 3-4 φορές/μήνα και εξάρσεις που απαιτούν τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών πάνω από 2 φορές/χρόνο, για ασθενείς άνω των 12 ετών.

Οι ασθενείς άνω των 12 ετών συστήνεται να λαμβάνουν για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους (controller) όταν χρειάζεται χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης ή εναλλακτικά καθημερινά χαμηλή δόση ICS. Εναλλακτικά προτείνεται η χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων των λευκοτριενίων (LTRA) ή χαμηλής δόσης ICS παράλληλα με τη χρήση SABA. Για την ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων (reliever) συστήνεται η χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης.

Σε παιδιά ηλικίας 6-11 ετών, προτείνεται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων να τοποθετούνται σε θεραπεία με χαμηλή δόση ICS με εναλλακτικές προτάσεις τη χορήγηση LTRA ή χαμηλής δόσης ICS παράλληλα με τη χρήση SABA. Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων προτείνεται η χρήση SABA.

STEP 3

Το στάδιο αυτό αφορά ασθενείς με μέτριου βαθμού άσθμα. Οι ασθενείς άνω των 12 ετών συστήνεται να λαμβάνουν για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους καθημερινά χαμηλή δόση ICS - LABA (β2 αγωνιστή μα-

κράς διαρκείας). Εναλλακτικά προτείνεται η χορήγηση μέσης δόσης ICS ή χαμηλή δόση ICS - LTRA. Για την ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων (reliever) συστήνεται η χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης.

Όσον αφορά παιδιά ηλικίας 6-11 ετών, προτείνεται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων να τοποθετούνται σε θεραπεία με χαμηλή δόση ICS - LABA ή μέτρια δόση ICS. Εναλλακτικά μπορούν να λαμβάνουν χαμηλή δόση ICS - LTRA. Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων προτείνεται η χρήση SABA.

STEP 4

Το στάδιο αυτό αφορά ασθενείς με σοβαρού βαθμού άσθμα. Οι ασθενείς άνω των 12 ετών συστήνεται να λαμβάνουν για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους καθημερινά μέση δόση ICS - LABA. Εναλλακτικά προτείνεται η χορήγηση υψηλής δόσης ICS σε συνδυασμό με τιοτρόπιο (μακράς δράσεως αντιχολινεργικό) ή με LTRA. Για την ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων (reliever) συστήνεται η χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης. Σε παιδιά ηλικίας 6-11 ετών, προτείνεται ανάλογη θεραπεία, ωστόσο τονίζεται η ανάγκη εκτίμησης από ειδικό, ενώ για την ανακούφιση των συμπτωμάτων προτείνεται η χρήση SABA.

STEP 5

Το στάδιο αυτό αφορά ασθενείς με σοβαρού βαθμού άσθμα που παρά την ενδεδειγμένη θεραπεία και σωστή τεχνική χορήγησης των εισπνεόμενων φαρμάκων παραμένουν συμπτωματικοί με συχνές εξάρσεις της νόσου. Στο στάδιο αυτό η θεραπεία κατευθύνεται από τον φαινότυπο της νόσου σε κάθε ασθενή και περιλαμβάνει τη χορήγηση υψηλής δόσης ICS - LABA. Συμπληρωματικές θεραπείες που προτείνονται ανάλογα με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς είναι το τιοτρόπιο, η αζιθρομυκίνη (3 φορές την εβδομάδα), το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ανοσοσφαιρίνης IgE (omalizumab), το anti-interleukin-5/5R (mepolizumab), το anti-interleukin-4Rα (dupilumab).

Συμπερασματικά

Αναμφισβήτητα, οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της GINA αποτελούν ορόσημο στην αντιμετώπιση του ήπιου άσθματος, που απαντάται και στην πλειοψηφία των ασθενών. Πλέον δεν συστήνεται η χρήση μονοθεραπείας με SABA για την άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων αλλά η χρήση χαμηλής δόσης ICS - φορμοτερόλης ή εναλλακτικά η χορήγηση χαμηλής δόσης ICS και SABA. Επίσης, προτείνεται η κατ'επίκληση θεραπεία με χαμηλή δόση ICS - φορμοτερόλης εναλλακτικά της καθημερινής θεραπείας με χαμηλή δόση ICS. Οι συστάσεις της GINA 2019, παρά το γεγονός ότι αφομοίωσαν αξιόπιστες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, έχουν επιφέρει πολλαπλά ερωτήματα και προβληματισμούς.^{8,9} Αρχικά, αναμένουμε περισσότερα επιστημονικά δεδομένα για τη χρήση κατ'επίκληση χαμηλής δόσης ICS - φορμοτερόλης στα παιδιά κάτω των 12 ετών. Επίσης, σε αρκετά κράτη παρατηρούνται περιορισμοί στη συνταγογράφηση και κάλυψη του κόστους εισπνεόμενων ICS - φορμοτερόλης για κατ'επίκληση χρήση, ενώ κάποιες χώρες δεν διαθέτουν καν τέτοια σκευάσματα. Είναι πρόδηλο πως υπάρχει η ανάγκη εναλλακτικών συστάσεων για συνδυασμό ICS - LABA, καθώς το εισπνεόμενο φάρμακο ICS - φορμοτερόλη βρίσκεται μόνο με τη μορφή DPI (dry powder inhaler) και είναι αρκετές οι ομάδες ασθενών που δεν δύναται να το χρησιμοποιήσουν. Επιπρόσθετα, χρειαζόμαστε μελέτες, κυρίως RTC's, που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ICS - φορμοτερόλης με ICS - SABA ως προς την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Τέλος, θα πρέπει να υπογραμμιστεί πως οι παραπάνω οδηγίες της GINA δεν αναφέρονται στην αντιμετώπιση της ασθματικής κρίσης αλλά στην ανακούφιση από συμπτώματα που εμφανίζονται περιστασιακά και μεμονωμένα και στόχος είναι να συμβάλουν στην πρόληψη των εξάρσεων της νόσου. Σε κάθε περίπτωση, στην θεραπεία του άσθματος, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, η συμμόρφωση, οι παράγοντες επιδείνωσης και ενώ σημαντική καθίσταται η συστηματική επαναξιολόγηση. ■

ABSTRACT

Current guidelines in asthma management

G. Koltsida

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation, hyperresponsiveness and bronchospasm. Despite significant evolvement in asthma treatment over the last 30 years, control of asthma symptoms remains sub optimal while asthma related deaths continue to be an ongoing concern. According to the Hellenic Thoracic Society and the Asthma Committee, the prevalence of asthma in Greece is 8.6%, meaning that 900.000 children and adults have asthma. In 2019, GINA (Global Initiative for Asthma) released fundamental changes in the treatment of mainly mild asthma and quick relief of symptoms. Until recently, the recommendation for mild asthma was the use of as needed short acting b2 agonist (SABA) with or without concomitant con-

trol therapy with low dose inhaled corticosteroids (ICS). However, numerous studies have demonstrated that in mild asthma, patients' adherence towards their controller medications, especially to ICS is usually not satisfactory. Such patients often rely on SABA alone to relieve symptoms, which may contribute to SABA over-reliance. Overuse of relievers such as SABAs has been associated with poor asthma outcomes, such as exacerbations and even deaths. According to the aforementioned research, GINA 2019, recommends the use of low dose ICS – formoterol or alternatively adding low dose ICS to SABA for as needed treatment of asthma symptoms. GINA's 2019 recommendations have defined a new area in the treatment of asthma, with however several questions and comments raised.

KEY WORDS: Asthma, relief therapy, control therapy, ICS - formoterol, GINA

REFERENCES

1. Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, Saini B, Ali IAH, Verma AK. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res.* 2019;20(1):183.
2. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care.* 2015;60(3):455-468.
3. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):403-407.
4. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865-1876.
5. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877-1887.
6. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650-657.
7. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2040-2052.
8. Girodet PO, Molimard M. The 2019 Global Initiative for Asthma report: Evidence-based or evidence-biased medicine? *Therapie.* 2020.
9. Irusen EM. The Global Initiative for Asthma 2019 recommendation for mild asthma - A critique. *S Afr Fam Pract* (2004). 2020;62(1):e1-e4.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available from: www.ginasthma.org. Accessed 13 Apr 2019.

Πώς κρατάμε ασφαλή τα παιδιά γύρω και μέσα στο νερό: Νέες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (ΑΑΠ)

Ε. Γεωργιάδου

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο πνιγμός αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία ατυχηματικού θανάτου παγκοσμίως. Το 2017 στην Αμερική συγκεκριμένα, ο πνιγμός στέρησε τη ζωή περίπου 1.000 παιδιών. Η Ελλάδα το 2014 κατατάχθηκε 6η σε θνησιμότητα από πνιγμό στην Ευρωπαϊκή Ένωση και 39η στον κόσμο. Τον Μάιο του 2019 εκδόθηκε από την Αμερικάνικη

Ακαδημία Παιδιατρικής (ΑΑΠ) το αναθεωρημένο πρωτόκολλο⁴ πρόληψης του πνιγμού, βασισμένο στα νέα επιδημιολογικά και ερευνητικά δεδομένα, όπου καθορίζονται με λεπτομέρεια τα πολύπλευρα μέτρα προστασίας έναντι του πνιγμού και υπογραμμίζεται η, καθοριστικής σημασίας, συμβολή του παιδιάτρου στην εφαρμογή τους

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Πνιγμός, πρόληψη, παιδιά, πρωτόκολλο

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο πνιγμός αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία ατυχηματικού θανάτου παγκοσμίως που αντιστοιχεί σε ποσοστό 7% επί του συνόλου των θανάτων που σχετίζονται με τραυματισμούς. Περίπου 320.000 θάνατοι από πνιγμό καταγράφονται ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην Αμερική συγκεκριμένα, ο πνιγμός αποτελεί το κυρίαρχο αίτιο θανάτου για παιδιά ηλικίας 1 έως 4 ετών και το τρίτο, σε σειρά συχνότητας, αίτιο θανάτου για παιδιά ηλικίας 5 έως 19 ετών. Αναφέρεται ειδικότερα πως το 2017 ο πνιγμός στέρησε τη ζωή περίπου 1.000 παιδιών. Ελπιδοφόρο, ωστόσο, είναι το γεγονός πως τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μείωση του ποσοστού

θνησιμότητας από πνιγμό (από 2.68/100.000 το 1985 σε 1.11 /100.000 το 2017)¹.

Η Ελλάδα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2014 κατατάχθηκε 6η σε θνησιμότητα από πνιγμό στην Ευρωπαϊκή Ένωση και 39η στον κόσμο σε σύνολο 116 χωρών. Το 2018 στα ελληνικά ύδατα σημειώθηκαν 413 θάνατοι έναντι 357 το 2017. Όπως είναι αναμενόμενο, σύμφωνα με τα τελευταία ελληνικά επιδημιολογικά στοιχεία, ποσοστό 67% των πνιγμών συμβαίνει τους θερινούς μήνες, 42% αυτών καταγράφεται τις μεσημεριανές ώρες και σχεδόν το 90% σε απόσταση 10 μέτρων από την ακτή. Υπολογίζεται πως κάθε χρόνο 10 παιδιά και έφηβοι χάνουν τη ζωή τους από πνιγμό.

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ελισάβετ Γεωργιάδου, Παιδίατρος, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», E-mail: lizettag@yahoo.com

Η συχνότητα του θανατηφόρου πνιγμού διαφέρει ανά ηλικία, φύλο, φυλή/εθνικότητα, με τα νήπια και τους άρρενες έφηβους να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Μετά τον 1ο χρόνο ζωής η μεγαλύτερη επίπτωση θανατηφόρου πνιγμού παρατηρείται σε άρρενα νήπια σε σχέση με τα θήλεα.

Ο πνιγμός αποτελεί επίσης σημαντικό αίτιο νοσηρότητας των παιδιών, καθώς σε κάθε θανατηφόρο πνιγμό αντιστοιχούν 4 περιπτώσεις ατόμων διασωθέντων από πνιγμό. Τα περισσότερα θύματα πνιγμού αναρρώνουν πλήρως χωρίς νευρολογικές επιπλοκές. Ωστόσο, σε περιπτώσεις πνιγμού με παρατεταμένη εμβύθιση (>6 min), παρατεταμένων προσπαθειών ανάνηψης και σε περιπτώσεις καθυστερημένης έναρξης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ), ο κίνδυνος μόνιμης νευρολογικής βλάβης αυξάνει.²⁻³

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (ΑΑΠ) εξέδωσε τον Μάιο του 2019 το αναθεωρημένο πρωτόκολλο⁴ πρόληψης του πνιγμού βασισμένο στα νέα επιδημιολογικά και ερευνητικά δεδομένα που αφορούν 1. πληθυσμούς σε αυξημένο κίνδυνο. 2. κοινωνικοοικονομικές και φυλετικές παραμέτρους που επηρεάζουν τα ποσοστά πνιγμού, 3. την κολυμβητική ικανότητα: water competency⁵⁻⁶ (βασικές κολυμβητικές δεξιότητες, γνώση παραμέτρων ασφάλειας στο νερό, ορθή παροχή βοήθειας σε κολυμβητή υπό κίνδυνο), 4. την ασφάλεια παιδιών μέσα και έξω από το νερό, 5. τη μη αναμενόμενη επαφή του παιδιού με το νερό, 6. την αλυσίδα επιβίωσης σε πνιγμό και, τέλος 7, την αναγκαιότητα εξοικείωσης των επιτηρητών με την παροχή πρώτων βοηθειών.

Ορισμός και ταξινόμηση πνιγμού

Πριν από το 2002 πνιγμός οριζόταν ως ο θάνατος που επέρχεται σε 24 ώρες από ασφυξία λόγω βύθισης σε νερό ή άλλο υγρό και παρ' ολίγον πνιγμός, ανεξαρτήτως έκβασης, η επιβίωση του θύματος πέραν του 24ώρου. Επίσης επικρατούσαν ορισμοί όπως ο ξηρός πνιγμός, ο θάνατος, δηλαδή, του θύματος χωρίς αποδεδειγμένη, κατά τη νεκροτομή, εισρόφηση νερού, και δευτερεύων πνιγμός, για την επιβραδυνόμενη έναρξη συμπτωμάτων αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Το 2002, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το Παγκόσμιο Συνέδριο για τον πνιγμό αναθεώρησε τον ορισμό του πνιγμού ως "η διαδικασία εμφάνισης ανα-

πνευστικής βλάβης εξαιτίας βύθισης ή εμβάπτισης σε υγρό". Το αποτέλεσμα του πνιγμού μπορεί να είναι ο θάνατος, η μη νοσηρότητα και η νοσηρότητα. Η τελευταία υποδιαιρείται περαιτέρω σε μέτρια, σοβαρή αναπηρία, φυτική κατάσταση/κώμα και εγκεφαλικός θάνατος. Πρόκειται για μία συνεχή διαδικασία, η οποία μπορεί να αναχαιτιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο, μέσω της διάσωσης, με εύρος έκβασης από την απουσία της οποιας συμπτωματολογίας μέχρι το θάνατο. Υπάρχει ομοφωνία στην εγκατάλειψη των όρων όπως υγρός, ξηρός, ενεργητικός, παθητικός, δευτεροπαθής και παρ' ολίγον πνιγμός. Η θέσπιση του ορισμού αυτού έχει ως σκοπό την καθιέρωση ενιαίας ορολογίας που χρησιμοποιείται στην περιγραφή ατυχημάτων και τη συλλογή περισσότερου αξιόπιστων και σαφών επιδημιολογικών πληροφοριών.⁷

Πληθυσμοί με αυξημένο κίνδυνο πνιγμού

Νήπια

Η μεγαλύτερη συχνότητα επίπτωσης πνιγμού αφορά σε παιδιά ηλικιακής ομάδας 0-4 ετών (2,19 ανά 100.000 πληθυσμού), με τα νήπια 12-36 μηνών να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο. Τα περισσότερα βρέφη πνιγονται σε μπανιέρες ή δεξαμενές νερού, ενώ τα νήπια προσχολικής ηλικίας σε πισίνες.⁸ Η σημαντικότερη συνιστώσα που χαρακτηρίζει την ηλικιακή αυτή ομάδα και ευθύνεται για την αυξημένη επίπτωση πνιγμού είναι η απροσδόκητη και χωρίς επίβλεψη πρόσβαση σε νερό και συγκεκριμένα σε πισίνες, ιαματικά λουτρά (spas), σε φυσικές εστίες νερού (ποτάμια, λίμνες κ.α.) αλλά και ενδοοικιακά σε δεξαμενές ή κάδους νερού και μπανιέρες. Συγκεκριμένα, 69% των παιδιών ηλικίας ως 5 ετών δεν αναμενόταν να βρίσκεται κοντά στην πισίνα κατά τη διάρκεια του ατυχήματος.⁹

Έφηβοι

Έφηβοι ηλικίας 15-19 ετών κατέχουν τη 2η υψηλότερη θέση σε ποσοστά εμφάνισης θανατηφόρων πνιγμών. Περίπου $\frac{3}{4}$ των πνιγμών αυτής της ηλικιακής ομάδας συμβαίνουν σε θάλασσες και ενδοχώρια ύδατα και, από την άλλη, το ήμισυ των περιπτώσεων πνιγμού σε ενδοχώρια ύδατα αφορά σε εφήβους. Το ποσοστό αυτό είναι τριπλάσιο του αντίστοιχου ποσοστού για παιδιά ηλικίας 5-9 ετών και διπλάσιο από το ποσοστό παιδιών ηλικίας μικρότερης των 5 ετών.¹⁰ Πολλαπλοί

παράγοντες ενοχοποιούνται για τα ανησυχητικά αυτά ποσοστά όπως: υπερεκτίμηση ικανοτήτων, υποεκτίμηση κινδύνου, παρορμητικότητα και κατάχρηση ουσιών¹¹. Η κατανάλωση οιοπνεύματος αποτελεί τον σημαντικότερο ενοχοποιητικό παράγοντα θανατηφόρου πνιγμού σε αυτή την ηλικιακή ομάδα σε ποσοστά από 30% έως 70%.

Υποκείμενα νοσήματα

Επιληψία

Ο πνιγμός αποτελεί το συχνότερο αίτιο ατυχηματικού θανάτου σε άτομα με επιληψία. Τα παιδιά αυτά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πνιγμού τόσο σε πισίνες αλλά και σε μπανιέρες. Ο σχετικός κίνδυνος θανατηφόρου και μη πνιγμού επιληπτικών παιδιών ποικίλλει, αλλά υπολογίζεται να είναι 7,5 με 10 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Η αυξημένη επίπτωση πνιγμού εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η βαρύτητα της νόσου, ο χρόνος έκθεσης στο νερό και ο βαθμός επίβλεψης.¹² Γονείς και κηδεμόνες θα πρέπει να επιβλέπουν τα παιδιά με επιληψία κάθε φορά που αυτά βρίσκονται γύρω ή μέσα στο νερό. Όποτε αυτό είναι εφικτό, θα πρέπει να προτιμάται το λούσιμο σε ντους αντί του μπάνιου και η κολύμβηση να γίνεται σε τοποθεσίες παρουσία ναυαγοσώστη.¹² Τέλος, σε περιπτώσεις παιδιών με μερικούς ελεγχόμενους σπασμούς, θα πρέπει να προηγείται της κολύμβησης εκτενής συζήτηση με τους θεράποντες νευρολόγους και παιδιάτρους.

Αυτισμός

Παιδιά στο φάσμα του αυτισμού (ASD), ιδιαίτερα ηλικίας μικρότερης των 15 ετών και με μεγαλύτερο βαθμό νοητικής υστέρησης, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πνιγμού. Κύριος αιτιολογικός παράγοντας υπεύθυνος για ποσοστό 74% των θανατηφόρων πνιγμών παιδιών με αυτισμό αποτελεί η περιπλάνηση.¹³

Καρδιακές αρρυθμίες

Η εμβύθιση σε κρύο νερό και η επακόλουθη άσκηση μπορεί να πυροδοτήσει απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες σε ασθενείς με συγγενείς αρρυθμίες όπως το συγγενές μακρύ QT σύνδρομο τύπου 1 ή το σύνδρομο Brugada. Ομοίως, μεταλλάξεις του RYR-2 γονιδίου, υπεύθυνες για την εμφάνιση κατεχολαμινεργικής πο-

λύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, έχουν αναγνωρισθεί και ενοχοποιηθεί σε περιπτώσεις ανεξήγητου πνιγμού.¹⁵ Αν και το ποσοστό των πνιγμών που αποδίδεται στην πυροδότηση αρρυθμιών είναι μικρό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αυτή ιδιαίτερα όταν πρόκειται για πνιγμό ενός έμπειρου κολυμβητή χωρίς την ανάδειξη άλλων παραγόντων κινδύνου.¹⁴

Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Φυλετικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες συνεχίζουν να τροποποιούν σημαντικά τα ποσοστά πνιγμού. Παραδόσεις και πολιτιστικές πεποιθήσεις μπορεί να αποτρέπουν άτομα συγκεκριμένων φυλετικών ομάδων από την κολύμβηση. Για κάποιες θρησκευτικές ομάδες, για παράδειγμα, απαιτείται η ύπαρξη χωριστών κολυμβητηρίων ανά φύλο.¹⁶

Παράλληλα, από κοινωνικοοικονομικής άποψης, το κόστος των μαθημάτων που απαιτούνται για την απόκτηση της βασικής κολυμβητικής ικανότητας μπορεί να είναι απαγορευτικό για ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Ενώ, άλλος ανασταλτικός παράγοντας μπορεί να είναι η δυσκολία μεταφοράς στους χώρους όπου διεξάγονται τα μαθήματα αυτά. Επιπρόσθετα, οι μειωμένες δημοτικές χρηματοδοτήσεις για κολυμβητήρια, προγράμματα κολύμβησης αλλά και επαρκή αριθμό ναυαγοσωστών δεν επιτρέπουν την πρόσβαση κάποιων πληθυσμιακών ομάδων σε ασφαλή υδάτινα πάρκα ψυχαγωγίας ή/και σε μαθήματα κολύμβησης.

Αυτά τα εμπόδια μπορούν να ξεπεραστούν μέσω κοινοτικών προγραμμάτων με στόχο την πρόληψη του πνιγμού, ιδιαίτερα για τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Συστήνεται, λοιπόν, η παροχή δωρεάν ή χαμηλού κόστους μαθημάτων κολύμβησης, η ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων για την αντιμετώπιση των εκάστοτε πολιτιστικών αναγκών, η παροχή ειδικών μαθημάτων κολύμβησης που να εξυπηρετούν τις ανάγκες παιδιών με αναπτυξιακές διαταραχές, η τροποποίηση των κανονισμών των κολυμβητηρίων ώστε να εναρμονίζονται με τις πολιτιστικές ιδιαιτερότητες συγκεκριμένων κοινοτήτων και η ανεύρεση, πολιτιστικά και γλωσσικά, κατάλληλων εκπαιδευτών μαθημάτων κολύμβησης. Τέλος, σημαντικό μέτρο πρόληψης αποτελεί η συνεργασία επαγγελματιών υγείας και θρησκευτικών κοινοτήτων που θα παροτρύνουν ασθενείς και πιστούς σε κολυμβητικά προγράμματα.¹⁶⁻¹⁷

Κολυμβητική ικανότητα, μαθήματα κολύμβησης και κολυμβητικές ικανότητες

Ως κολυμβητική ικανότητα ορίζεται η ικανότητα πρόληψης, αποφυγής και επιβίωσης σε δυνητικές καταστάσεις πνιγμού. Οι συνιστώσες της κολυμβητικής ικανότητας περιλαμβάνουν τη γνώση βασικών δεξιοτήτων κολύμβησης, τη γνώση κανόνων ασφάλειας στο νερό και την ικανότητα έγκαιρης αναγνώρισης και ανταπόκρισης σε κολυμβητή υπό κίνδυνο. Τα μαθήματα κολύμβησης και οι κολυμβητικές δεξιότητες δεν επαρκούν για την αποτροπή του πνιγμού, αλλά πρέπει να συνδυάζονται με μια σειρά άλλων παραγόντων όπως η γνώση των εκάστοτε κινδύνων ανά περιοχή, η επίγνωση των προσωπικών ορίων, η σωστή χρήση σωσιβίων και, τέλος, η γνώση των τεχνικών ασφαλούς διάσωσης, συμπεριλαμβανομένης της τεχνικής ΚΑΡΠΑ.⁵

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης του 1 έτους μπορούν να επωφεληθούν από τα μαθήματα κολύμβησης.¹⁸ Υπάρχουν πλέον ειδικά κολυμβητικά προγράμματα για πληθυσμιακές ομάδες με χρόνια προβλήματα υγείας, προβλήματα κινητικότητας, όπως και για παιδιά στο φάσμα του αυτισμού. Η σωστή χρονική περίοδος έναρξης των μαθημάτων κολύμβησης θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η κατάσταση υγείας του παιδιού, η εξοικείωση του με το νερό, η συναισθηματική του ωριμότητα, καθώς και οι εκάστοτε κινητικοί ή νοητικοί περιορισμοί. Αν και τα μαθήματα κολύμβησης αποτελούν το πρώτο μέτρο προστασίας έναντι του πνιγμού, οι γονείς θα πρέπει να συνεχίζουν να επιβλέπουν στενά το παιδί όταν αυτό βρίσκεται γύρω ή μέσα στο νερό και να θέτουν φραγμούς στην ακούσια πρόσβαση στο νερό.

Αντίθετα, παιδιά μικρότερα του 1 έτους δεν διαθέτουν την αναπτυξιακή ωριμότητα που απαιτείται για την εκμάθηση πολύπλοκων κινήσεων, όπως ο σωστός τρόπος αναπνοής κατά την κολύμβηση.

Μπορεί να παρουσιάζουν αντανάκλαστικά κολυμβητικές κινήσεις κάτω από το νερό, αλλά αδυνατούν να αναδυθούν ώστε να αναπνεύσουν.¹⁹ Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να αποδεικνύουν οφέλη από τη συμμετοχή των βρεφών σε μαθήματα κολύμβησης.

Οι βασικές κολυμβητικές ικανότητες περιλαμβάνουν την είσοδο στο νερό, την επίπλευση, την κολύμβηση

για τουλάχιστον 25 μέτρα, την πλήρη περιστροφή, επιστροφή και έξοδο από το νερό. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι δεξιότητες αυτές συνήθως αποκτώνται σε πισίνες και επηρεάζονται από το υδάτινο περιβάλλον. Παράγοντες όπως η θερμοκρασία, το βάθος και τα ρεύματα του νερού, ο ρουχισμός και η διανυόμενη απόσταση μεταβάλλουν το βαθμό επιδεξιότητας ανά περίπτωση. Επιπρόσθετα, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των παρεχόμενων προγραμμάτων κολύμβησης. Υψηλής ποιότητας θεωρούνται εκείνα που παρέχουν περισσότερο βιωματική εκπαίδευση όπως η κολύμβηση με ρουχισμό ή/και σωσίβια και τεχνικές αυτοδιάσωσης. Η επίτευξη της κολυμβητικής ικανότητας απαιτεί πολυάριθμα μαθήματα κολύμβησης και είναι μια παρατεταμένη διαδικασία που περιλαμβάνει τη μάθηση σε συνδυασμό με την αναπτυξιακή ωρίμανση.

Πινάκας του Haddon

Αναπτύχθηκε από τον William Haddon το 1970 και αποτελεί πρότυπο μελέτης της πρόληψης τραυματισμών. Χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των παρεμβάσεων με στόχο την αλλαγή του περιβάλλοντος όπου συμβαίνει το ατύχημα, του ατόμου υπό κίνδυνο και του μέσου τραυματισμού. Απαιτούνται πολλαπλά στρώματα προστασίας για την πρόληψη του πνιγμού. Σύμφωνα με τον πίνακα του Haddon (**Πινάκας 1**) προτείνονται παρεμβάσεις σε επίπεδο ατόμου, περιβάλλοντος και Πολιτείας τόσο πριν, κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά τον πνιγμό.

5 μείζονες παρεμβάσεις είναι επιστημονικά τεκμηριωμένες και κατά σειρά ισχύος είναι:

- Τετράπλευρη περίφραξη της πισίνας
- Χρήση σωσιβίων
- Μαθήματα κολύμβησης
- Επίβλεψη και
- Ύπαρξη ναυαγοσώστη.

Η πιο μελετημένη και αποτελεσματική στρατηγική πρόληψης του πνιγμού είναι η εγκατάσταση τετράπλευρων περιφράξεων στις πισίνες (ύψους τουλάχιστον 120 cm) με πύλες αυτόματου κλειδώματος, αποτρέποντας περισσότερο από 50% των πνιγμών μικρών παιδιών στην πισίνα.²⁰ Η χρήση σωσιβίων αποτελεί εξίσου αποτελεσματικό μέτρο αποφυγής θανατηφόρου πνιγμού. Υπάρχουν νεότερα δεδομένα σύμφωνα

Πίνακας 1. ΠΙΝΑΚΑΣ HADDON-ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΠΝΙΓΜΟΥ

ΑΤΟΜΟ	ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ	ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	ΚΟΙΝΩΝΙΑ
ΠΡΙΝ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ	ΠΡΙΝ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ	ΠΡΙΝ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ	ΠΡΙΝ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ
Εποπτεία παιδιών και αρχάριων κολυμβητών	Κολύμβηση παρουσία ναυαγосώστη	Τετράπλευρος φράχτης πισίνας	Επιβολή τοποθέτησης περιφράξεων
Ανάθεση ευθυνών στους επιτηρητές	Τήρηση των σημάνσεων	Αυτόματο κλείσιμο πύλης στις πισίνες-κλειδαριές	Επιβολή χρήσης σωσιβίων
Κολυμβητική ικανότητα	Κολύμβηση σε εγκεκριμένα υδάτινα μέρη	Χρήση σωσιβίων από παιδιά και ενήλικες	Υιοθέτηση κανόνων ασφάλειας και υγιεινής σε πισίνες
Αξιολόγηση προβλημάτων υγείας	Απομάκρυνση παιχνιδιών από τις πισίνες όταν δεν χρησιμοποιούνται	Αποχετεύσεις πισίνας σωστών προδιαγραφών	Αύξηση αριθμού ναυαγосωστών
Σωστή επιλογή και εφαρμογή σωσιβίου	Άδειασμα δεξαμενών νερού και φουσκωτής πισίνας	Περιφράξεις	Αύξηση πρόσβασης σε μαθήματα κολύμβησης με προσιτό κόστος και πολιτιστικά συμβατά
Αναγνώριση κινδύνων		Πρωώθηση προγραμμάτων δανεισμού σωσιβίων	Απαγόρευση πρόσβασης σε ανοιχτές θάλασσες υψηλού κινδύνου
Αποφυγή κατάχρησης ουσιών		Πρόσβαση σε τηλέφωνο	Καθορισμός κατάλληλων σημείων κολύμβησης
Γνώση ΚΑΡΠΑ		Ύπαρξη διαθέσιμου ταχύπλοου	Ενίσχυση τήρησης κανόνων ναυσιπλοΐας
Κολύμβηση σε καθορισμένα σημεία			
Μαθήματα ταχυπλοΐας			
ΚΑΤΑ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ		ΚΑΤΑ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ	ΚΑΤΑ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ
Ικανότητα επιβίωσης στο νερό		Συσκευές διάσωσης	ΕΚΑΒ
ΜΕΤΑ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ		ΜΕΤΑ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ	ΜΕΤΑ ΤΟ ΣΥΜΒΑΝ
Άμεση ανταπόκριση διασώστη		Απινιδωτής	Προηγμένη ιατρική περίθαλψη
Πρώιμη έναρξη ΚΑΡΠΑ			

με τα οποία τα μαθήματα κολύμβησης μειώνουν τα ποσοστά πνιγμού ακόμα και για νήπια ηλικίας 1 έως 4 ετών.¹⁸ Επίσης, η ύπαρξη ναυαγοσώστη και η εκπαίδευση κολυμβητών και επιτηρητών σε ΚΑΡΠΑ φαίνονται να είναι αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης.^{2, 21} Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την αξία άλλων πιθανών στρατηγικών πρόληψης, όπως καλύμματα και συναγερμοί πσίνας, είναι ελλιπή.

Η ανεπαρκής εποπτεία αναφέρεται συχνά ως παράγοντας που συμβάλλει στον πνιγμό των παιδιών, ειδικά αυτών μικρότερης ηλικίας.^{10, 22} Επαρκής εποπτεία, που ορίζεται ως στενή, συνεχής και προσεκτική επιτήρηση των μικρών παιδιών μέσα ή γύρω από οποιονδήποτε τύπο νερού, είναι πρωταρχική και απολύτως βασική προληπτική στρατηγική.¹⁷ Για αρχάριους κολυμβητές, επαρκής εποπτεία αποτελεί η «επιτήρηση σε απόσταση επαφής», κατά την οποία ο ενήλικας επόπτης απέχει κατά έναν μόνο βραχίονα από το παιδί έτσι ώστε να μπορεί να τραβήξει το παιδί από το νερό εάν αυτό βυθιστεί. Σημαντικό μέτρο πρόληψης που φαίνεται να ενισχύει την ποιότητα της επιτήρησης αποτελούν τα μαθήματα κολύμβησης, κατά τα οποία επισημαίνεται διαρκώς η ανάγκη γονικής εποπτείας. Μια μελέτη στο Μπανγκλαντές αναδεικνύει πως η εποπτεία των ενηλίκων, σε συνδυασμό με τη φύλαξη των νηπίων σε πάρκα για την αποφυγή ελεύθερης πρόσβασης στο νερό, αποτελούσαν τα ισχυρότερα μέτρα πρόληψης πνιγμού για νήπια ηλικίας 1 έως 5 ετών.¹⁷ Η εποπτεία είναι αποτελεσματική όταν αναγνωρίζεται έγκαιρα το παιδί υπό κίνδυνο και υπάρχει άμεση ανταπόκριση. Είναι καθοριστικής σημασίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις παιδιών στο φάσμα του αυτισμού ή άλλων διαταραχών.

Παρόλο που η εποπτεία είναι ένα από τα απαραίτητα μέτρα προστασίας όταν τα παιδιά βρίσκονται μέσα ή γύρω από το νερό, θα πρέπει να υπάρχουν και φραγμοί για την πρόληψη ακούσιας πρόσβασής τους στο νερό. Ο πνιγμός είναι σιωπηλός και χρειάζεται μόνο ένα λεπτό. Τα παιδιά ηλικίας 12 έως 36 μηνών εμφανίζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο πνιγμού, καθώς, αναπτυξιακά, χαρακτηρίζονται από έλλειψη κρίσης και αδυναμία αναγνώρισης των κινδύνων που διατρέχουν στο νερό. Επομένως, φραγμοί όπως η τετράπλευρη περίφραξη και οι κλειδαριές είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτροπή ελεύθερης πρόσβασης μικρών παιδιών στο νερό σε περιπτώσεις που αποσπάται η προσοχή του

γονέα από άλλα παιδιά, από την παρασκευή γεύματος κ.ά.

Αλυσίδα επιβίωσης επί πνιγμού

Η αλυσίδα επιβίωσης (**Εικόνα 1**) αναφέρεται σε μία σειρά βημάτων που, όταν τεθεί σε ισχύ, έχει ως στόχο τη μείωση της θνησιμότητας. Τα βήματα της αλυσίδας έχουν ως εξής: (1) αποτροπή πνιγμού, (2) αναγνώριση ατόμου σε κίνδυνο, (3) παροχή μέσου επίπλευσης, (4) απομάκρυνση από το νερό και (5) παροχή κατάλληλης φροντίδας. Η αλυσίδα αρχίζει με την πρόληψη, το πιο σημαντικό και αποτελεσματικό βήμα για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από πνιγμό.²³ Η διάσωση και η αναζωογόνηση του θύματος πνιγμού θα πρέπει να αρχίζουν εντός ολίγων λεπτών από το συμβάν ώστε να θεωρούνται επιτυχείς και να μειωθεί η νοσηρότητα από μη θανατηφόρους πνιγμούς. Πρέπει να τονιστεί για άλλη μια φορά ο κρίσιμος χρονικά ρόλος του γονέα ή του επιβλέποντα στην έγκαιρη αναγνώριση παιδιού υπό κίνδυνο.

Αξία γνώσης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ) από τον επιβλέποντα

Η άμεση αναζωογόνηση στο σημείο εμφύσησης, ακόμη και πριν από την άφιξη του ΕΚΑΒ, αποτελεί τον πιο σημαντικό προσδιοριστικό παράγοντα της τελικής έκβασης των θυμάτων πνιγμού.² Η ταχεία έναρξη ΚΑΡΠΑ από τους παριστάμενους, με έμφαση στον αεραγωγό και στις εμφυσέςεις διάσωσης, πριν από την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων, καθώς και η δυνατότητα παροχής στο σημείο του συμβάντος εξειδικευμένης, για τον παιδιατρικό πληθυσμό, ΚΑΡΠΑ έχουν τη μέγιστη επίπτωση στην επιβίωση και στην πρόγνωση.²⁴ Κατά την ανάνηψη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα κάκωσης της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ειδικά όταν υπάρχουν σημεία τραυματισμού ή ύποπτος μηχανισμός κάκωσης. Σε περίπτωση υποθερμίας (<33°C), ο σφυγμός του ασθενούς μπορεί να είναι μόλις ψηλαφητός λόγω βραδυκαρδίας ή κολπικής μαρμαρυγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να αφιερώνεται χρονική περίοδος ενός λεπτού προς ψηλάφηση των σφύξεων πριν από την έναρξη θωρακικών συμπίεσεων, καθώς οι παρατηρούμενες αυτές αρρυθμίες δεν χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης.

Μέριμνα πρέπει να δίνεται επίσης στην άμεση αντιμετώπιση της υποθερμίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες



Εικόνα 1. Αλυσίδα επιβίωσης επί πνιγμού. Denny SA., Quan L, Gilchrist J, McCallin T, Sheno R, Yusuf S et al and COUNCIL ON INJURY, VIOLENCE AND POISON PREVENTION, *Prevention of Drowning Pediatrics* 2019;143 e20190850

συνιστούν τα θύματα πνιγμού που έχρηζαν οποιασδήποτε μορφής ανάνηψης (συμπεριλαμβανομένων μόνο των εμφυσήσεων διάσωσης) να μεταφερθούν στο νοσοκομείο για αξιολόγηση και παρακολούθηση, ακόμη και αν βρίσκονται σε εγρήγορση με καλή καρδιοαναπνευστική λειτουργία.

Πρόληψη του πνιγμού

Ο ρόλος γονέων και κηδεμόνων

1. Γονείς και κηδεμόνες δεν πρέπει να αφήνουν τα μικρά παιδιά από την προσοχή τους (ούτε για ένα λεπτό) ή υπό την προστασία άλλου παιδιού όταν αυτά είναι μέσα ή κοντά σε μπανιέρες, πισίνες ή σιντριβάνια, ακόμα και όταν είναι κοντά σε συστήματα ποτίσματος, λιμνούλες και άλλες εστίες νερού.

2. Γονείς και κηδεμόνες πρέπει να αναγνωρίζουν την πιθανότητα πνιγμού ακόμα και κατ'οίκον.

- Τα βρεφικά καθίσματα μπάνιου μπορούν να αναποδογυρίσουν και τα παιδιά να γλιστρήσουν από αυτά και να πνιγούν ακόμα και σε μερικά εκατοστά νερού στην μπανιέρα. Είναι απαραίτητη η συνεχής επιτήρησή τους.

- Δοχεία, όπως κάδοι και λεκάνες με νερό θα πρέπει να αδειάζουν αμέσως μετά τη χρήση τους.

- Ο κίνδυνος πνιγμού στο μπάνιο μπορεί να αποφευχθεί με τη συνεχή επίβλεψη του νηπίου και το κλείδωμα του χώρου όταν δεν χρησιμοποιείται.

- Γονείς και κηδεμόνες θα πρέπει να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε να αποτρέπεται η ελεύθερη ανεπίβλεπτη πρόσβαση των μικρών παιδιών σε μπά-

νια, πισίνες και άλλες εστίες νερού.

3. Όποτε βρέφη, νήπια (ή αρχάριοι κολυμβητές) βρίσκονται μέσα ή γύρω από νερό, θα πρέπει να επιτηρούνται συνεχώς από ενήλικα επιδέξιο στην κολύμβηση, ο οποίος να βρίσκεται σε απόσταση ενός βραχίονα από αυτά. Ακόμη και με μεγαλύτερα παιδιά και καλύτερους κολυμβητές, η προσοχή του επιβλέποντα ενήλικα θα πρέπει να είναι συνεχώς εστιασμένη στο παιδί. Ο επιβλέπων ενήλικας δεν θα πρέπει να αποσπάται από άλλα ερεθίσματα, όπως η χρήση τηλεφώνου, οι κοινωνικές επαφές, η διεκπεραίωση μικροεργασιών, η κατανάλωση αλκοόλ και πρέπει να είναι ξεκάθαρα τα όρια επιτήρησης του ενός επιβλέποντα από τον άλλον. Η επιτήρηση θα πρέπει να γίνεται από κοντινή απόσταση, συνεχώς και επιμελώς. Σε περίπτωση ανάγκης, ο επιβλέπων ενήλικας θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τον κίνδυνο, να προβεί σε ασφαλή διάσωση, να ξεκινήσει ανάνηψη (ΚΑΡΠΑ) και να τηλεφωνήσει για βοήθεια. Οι γονείς χρειάζεται να αποδεχθούν ότι οι ναυαγοσώστες αποτελούν μόνο ένα στρώμα προστασίας και τα παιδιά μέσα ή κοντά σε νερό χρειάζονται διαρκή επιτήρηση από τους ίδιους, ακόμη και κατά την παρουσία ναυαγοσώστη.

4. Οι οικογένειες οφείλουν να τοποθετήσουν τετράπλευρο φράχτη ύψους 1,23 μέτρα προκειμένου να απομονώσουν την πισίνα από το υπόλοιπο σπίτι και τον κήπο με πόρτα που να κλείνει και να κλειδώνει αυτόματα. Οικογένειες με παιδιά στο φάσμα του αυτισμού ή άλλες διαταραχές που ελλοχεύουν τον κίνδυνο ακούσιας απομάκρυνσης θα πρέπει να αναγνωρίσουν

τους τοπικούς κινδύνους και να συνεργαστούν με τις δημοτικές αρχές για την ελαχιστοποίησή τους.

5. Παρόλο που δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα κάποιων μέσων, οι οικογένειες θα μπορούσαν συμπληρωματικά να τοποθετήσουν συναγερμό ή/και καλύμματα ειδικά για πισίνες ως επιπλέον μέτρα προστασίας. Ωστόσο, τα μέτρα αυτά δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την περίφραξη της πισίνας αλλά και τη συνεχή επίτηρηση από ενήλικα κατά τη χρήση της. Επιπλέον, κάποιοι τύποι καλυμμάτων πισίνας, όπως τα λεπτά πλαστικά καλύμματα που προορίζονται για ηλιακή προστασία, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μέσο προφύλαξης καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο πνιγμού.

6. Γονείς, κηδεμόνες και ιδιοκτήτες πισίνας θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την παροχή πρώτων βοηθειών (ΚΑΡΠΑ). Στο χώρο της πισίνας θα πρέπει να υπάρχει τηλέφωνο και εγκεκριμένος εξοπλισμός διάσωσης (π.χ. σωστικά σωσίβια, πτυσσόμενο άγκιστρο). Μεγαλύτερα παιδιά και έφηβοι θα πρέπει επίσης να εκπαιδεύονται στην παροχή πρώτων βοηθειών (ΚΑΡΠΑ).

7. Παιδιά και γονείς θα πρέπει να διαθέτουν βασικές κολυμβητικές ικανότητες και να γνωρίζουν τους κανόνες ασφάλειας στο νερό. Είναι σημαντικό οι δάσκαλοι κολύμβησης να επισημαίνουν στα παιδιά πως τα μαθήματα δεν αποτελούν το μοναδικό κριτήριο κολυμβητικής ικανότητας και πως δεν θα πρέπει να κολυμπούν μόνο τους, χωρίς την επιτήρηση κάποιου ενήλικα.

8. Οι γονείς θα πρέπει να ελέγχουν την πρόοδο του παιδιού τους στα μαθήματα κολύμβησης και να ενθαρρύνουν τη συνέχιση των μαθημάτων μέχρι την απόκτηση βασικών κολυμβητικών δεξιοτήτων.

9. Οποτεδήποτε ένα παιδί επισκέπτεται μία οικία ή μία επιχείρηση όπου υπάρχει πρόσβαση σε νερό (π.χ. πισίνα, λουτρό), οι γονείς ή οι συνοδοί θα πρέπει να επιθεωρήσουν το μέρος προσεκτικά ώστε να βεβαιωθούν ότι τηρούνται οι κανόνες ασφάλειας όπως κλειδαριές ασφαλείας, ύπαρξη περίφραξης σε πισίνες και να διασφαλίσουν ότι η επιτήρηση θα εί- ναι συνεχής.

10. Όλα τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να υποχρεούνται να φορούν σωσίβια ασφάλειας όποτε

βρίσκονται σε πλεούμενα. Η χρήση σωσιβίου είναι επιβεβλημένη και για τους ενήλικες ώστε να δρουν ως πρότυπο συμπεριφοράς αλλά και για να βρίσκονται σε ετοιμότητα σε περίπτωση κινδύνου. Το ίδιο απαραίτητη είναι και η χρήση τους από παιδιά μικρότερης ηλικίας και αρχάριους κολυμβητές. Οι γονείς και οι κηδεμόνες πρέπει να διασφαλίζουν ότι τα σωσίβια πληρούν τις προδιαγραφές της Διεθνούς Σύμβασης για την Ασφάλεια της Ανθρώπινης Ζωής στη Θάλασσα (SOLAS). Οι γονείς δεν θα πρέπει να αντικαθιστούν τα σωσίβια με βοηθήματα κολύμβησης (όπως φουσκωτά περιβραχιόνια, σωσίβια κ.ά.). Τέτοιου τύπου βοηθήματα μπορεί να συσταθούν και δεν έχουν σχεδιαστεί για να διαφυλάξουν την ασφάλεια των κολυμβητών.

11. Άλματα ή καταδύσεις στο νερό μπορεί να προκαλέσουν σοβαρό τραυματισμό στη σπονδυλική στήλη. Οι γονείς και τα παιδιά θα πρέπει να γνωρίζουν το βάθος των νερών και την ύπαρξη επικίνδυνων σημείων στο βυθό πριν από το άλμα ή την κατάδυση.

12. Κατά την κολύμβηση σε ανοιχτά ύδατα θα πρέπει να επιλέγονται ακτές καθορισμένες ως κατάλληλες από την Πολιτεία και με ναυαγοσωστική κάλυψη. Ακόμη και οι πιο επιδέξιοι κολυμβητές χρειάζεται να λαμβάνουν υπόψη τον καιρό, τις παλίρροιας, τα κύματα και τα υπόγεια ρεύματα προκειμένου να διαλέξουν μια ασφαλή τοποθεσία για κολύμβηση.

Οι κολυμβητές θα πρέπει να γνωρίζουν να αντιμετωπίζουν τα θαλάσσια ρεύματα. Σε περίπτωση εγκλωβισμού σε ρεύμα, απαιτείται ψυχραιμία και κλώντας βοήθεια να γίνεται προσπάθεια εξόδου από το νερό είτε κολυμπώντας ή περπατώντας παράλληλα με το ρεύμα.

13. Οι γονείς και τα παιδιά θα πρέπει να αντιλαμβάνονται τον κίνδυνο πνιγμού ακόμη και σε περιοχές με πάγο και θα πρέπει να αποτρέπεται η πρόσβαση σε λεπτό ή μαλακό στρώμα πάγου.

Ο ρόλος των παιδιάτρων

1. Οι παιδίατροι θα πρέπει να γνωρίζουν τις βασικές αιτίες πνιγμού στην περιοχή τους έτσι ώστε να προσαρμόζουν τις οδηγίες πρόληψης προς τους γονείς. Συστήνεται να παρέχουν συγκεκριμένες και στοχευμένες πληροφορίες ανάλογα με την ηλικία, το

φύλο, την πιθανότητα πνιγμού και τον τόπο διαμονής.

2. Η καθοδήγηση παιδιών με χρόνια προβλήματα υγείας πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Υπενθυμίζεται πως παιδιά στο φάσμα του αυτισμού (ASD), πάσχοντα από επιληψία ή καρδιακές αρρυθμίες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πνιγμού.

3. Οι συμβουλές προς γονείς και εφήβους για την ασφάλεια τους στο νερό αποτελεί μία ευκαιρία να τονιστούν οι συνέπειες από την κατανάλωση οινοπνεύματος και την κατάχρηση ουσιών κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε αθλητικής δραστηριότητας. Ιδιαίτερα, θα πρέπει να τονιστεί η αύξηση του κινδύνου πνιγμού σε αυτές τις περιπτώσεις. Καθώς οι άρρενες έφηβοι εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά ατυχημάτων στο νερό, απαιτείται η αφιέρωση επαρκούς χρόνου για την ενημέρωσή τους.

4. Οι παιδίατροι θα πρέπει να ενημερώνουν τους γονείς αλλά και τα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά για την πολυπαραγοντική έννοια της κολυμβητικής ικανότητας. Κύριος στόχος θα πρέπει να είναι η μείωση της συχνά διαπιστούμενης υπερεκτίμησης ικανοτήτων και η ενίσχυση των παιδιών στη λήψη ορθολογικών αποφάσεων όταν βρίσκονται στο νερό χωρίς επίβλεψη.

5. Τέλος, οι παιδίατροι θα πρέπει να ενισχύσουν την ένταξη των μαθημάτων πρώτων βοηθειών στη δευτεροβάθμια εκπαίδευση.

Κοινοτικές παρεμβάσεις

Οι Παιδίατροι

1. Είναι απαραίτητη η συνεργασία των παιδίατρων με τους φορείς Δημόσιας Υγείας και τους πολιτικούς φορείς για την εφαρμογή των επιστημονικά τεκμηριωμένων μέτρων πρόληψης που προαναφέρθηκαν. Κοινός στόχος όλων θα πρέπει να είναι η μείωση των κινδύνων πνιγμού.

2. Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα²⁵, όροι όπως παρ'όλιγον πνιγμός, δευτερογενής και ξηρός πνιγμός θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς έχουν εγκαταλειφθεί και δημιουργούν σύγχυση. Οι παιδίατροι θα πρέπει να καθησυχάζουν τους γονείς, επιβεβαιώνοντας τους, πως το θύμα πνιγμού που παραμένει ασυμπτωματικό για 8 ώρες θα συνεχίσει να είναι ελεύθερο συμπτωματολογίας.

3. Θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία παιδίατρων με τις δημοτικές αρχές ώστε να αυξηθεί η πρόσβαση σε σωσίβια μέσω προγραμμάτων δανεισμού σωσιβίων.

4. Τέλος, θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε όλα τα παιδιά να συμμετάσχουν σε προγράμματα εκμάθησης κολυμβητικών δεξιοτήτων. Ιδιαίτερο μέλημα των παιδίατρων και των δημοτικών αρχών θα πρέπει να είναι τα παιδιά με χρόνια προβλήματα υγείας, παιδιά ετερογενών οικογενειών και χαμηλότερων κοινωνικοοικονομικών τάξεων.

Η πολιτική ηγεσία

Η ισχύουσα νομοθεσία θα πρέπει να υπαγορεύει:

1. Την υποχρέωση τετράπλευρης περιφράξης της κάθε πισίνας με τις τοπικές αρχές να επιθεωρούν και να επιβάλουν την εφαρμογή του μέτρου.

2. Τη χρήση σωσιβίων από όλους όσους επιβιβάζονται σε πλωτά μέσα.

3. Την εξασφάλιση των βασικών μέτρων ασφαλείας σε ανοιχτές θάλασσες ή πάρκα αναψυχής.

4. Την απαγόρευση κατανάλωσης αλκοόλ ή κατάχρησης ουσιών από τους επιβαίνοντες σε πλωτά μέσα.

Γιατροί και προσωπικό όλων των Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών θα πρέπει να καταγράφουν συστηματικά κάθε πληροφορία σχετικά με τις συνθήκες κάτω από τις οποίες συνέβη ο πνιγμός. Η περιοδική ανασκόπηση αυτών των δεδομένων θα συμβάλει στον ακριβέστερο προσδιορισμό των μέτρων πρόληψης ανά γεωγραφική περιοχή.

Αντιμετώπιση πνιγμού

Ενδοноσοκομειακά, σε όλα τα θύματα πρέπει να εξασφαλίζεται η συνεχής χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου. Παράλληλα όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε: Εξασφάλιση φλεβικής γραμμής, εκτίμηση τυχόν συνοδών κακώσεων, εργαστηριακό έλεγχο με προσδιορισμό αερίων αρτηριακού αίματος, γενικής αίματος, ηλεκτρολυτών, σακχάρου, ελέγχου νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτροκαρδιογράφημα και ακτινογραφία θώρακα.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς η χορήγηση οξυγόνου είναι απαραίτητη ώστε να διατηρηθεί ο κορε-

σμός του οξυγόνου $SpO_2 > 94\%$. Ενδείξεις διασωλήνωσης αποτελούν: διαταραχές επιπέδου συνείδησης, επαπειλούμενος αεραγωγός ή/και αδυναμία διατήρησης του κορεσμού οξυγόνου $> 90\%$ ή της μερικής πίεσης οξυγόνου $> 60\%$ mmHg.

Σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, η εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών

και η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν συνιστώνται. Θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα, για την αντιμετώπιση της υποθερμίας και να αντιμετωπίζονται τυχόν επιπλοκές του πνιγμού ανά σύστημα. Παράγοντες που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση κατά την εμφάνιση ενός επεισοδίου πνιγμού φαίνονται στον **Πίνακα 2** και οι επιπλοκές του πνιγμού στον **Πίνακα 3**. ■

Πίνακας 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΥΣΜΕΝΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΝΟΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΠΝΙΓΜΟΥ

Διάρκεια εμβύθισης > 5 min (ο πιο σημαντικός παράγοντας)

Παρέλευση χρόνου > 10 min μέχρι την παροχή πρώτων βοηθειών

Διάρκεια αναζωογόνησης > 25 min

Ηλικία > 14 ετών

Κλίμακα Γλασκώβης < 5

Παρατεταμένη άπνοια και ανάγκη καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

pH αρτηριακού αίματος < 7.1

Πίνακας 3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΝΙΓΜΟΥ

Αναπνευστικό σύστημα: Υποξαιμία, Πνευμονικό οίδημα, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Κεντρικό νευρικό σύστημα: Η υποξαιμία και η ισχαιμία μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλικό οίδημα και αύξηση ενδοκράνιας πίεσης ακόμα και 24 ώρες μετά το ατύχημα.

Καρδιαγγειακό σύστημα: Υποογκαιμία / υπόταση επί υποθερμίας. Εμφάνιση αρρυθμιών δευτεροπαθείς της υποξαιμίας και υποθερμίας

Διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας: Συχνά παρατηρείται μεταβολική ή /και αναπνευστική οξέωση. Σπάνια, μπορεί να παρατηρηθούν υπερνατρίαιμία, υπερμαγνησιαιμία και υπερασβεστιαίμία

Νεφροί: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε έδαφος οξείας σωληναριακής νέκρωσης

Διαταραχές πηκτικότητας, Αιμόλυση

ABSTRACT

Keeping children safe in and around water: new recommendations from the American Academy of Pediatrics (AAP)**E. Georgiadou**

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

According to the World Health Organization, drowning is the third leading cause of accidental death worldwide. In 2017, drowning claimed the lives of almost 1000 US children. In 2014, Greece was ranked 6th in drowning mortality in the European Union and

39th in the world. In May 2019, the American Academy of Pediatrics (AAP) issued revised policy statement based on new epidemiological and research data, which highlighted the crucial contribution of pediatricians in avoiding fatal drowning cases.

KEY WORDS: Choking, drowning, prevention, children, protocol

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Welcome to WISQARS Available at: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html>.
- Kyriacou DN, Arcinue EL, Peek C, Kraus JF. Effect of immediate resuscitation on children with submersion injury. *Pediatrics*. 1994;94:137–142
- Suominen P, Baillie C, Korpela R, Rautanen S, Ranta S, Olkkola KT. Impact of age, submersion time and water temperature on outcome in near drowning. *Resuscitation*. 2002;52:247–254
- Denny SA, Quan L, Gilchrist J, McCallin T, Shenoi R, Yusuf S et al and COUNCIL ON INJURY, VIOLENCE, AND POISON PREVENTION Prevention of Drowning *Pediatrics* 2019;143 e20190850
- Stallman RK, Moran Dr K, Quan L, Langendorfer S. From swimming skill to water competence: towards a more inclusive drowning prevention future. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2017;10:3. Available at: <https://scholarworks.bgsu.edu/ijare/vol10/iss2>
- Water Safety USA. Become water competent. Available at: <https://www.watersafetyusa.org/water-competency.html>.
- Idris AH, Berg RA, Bierens J, Bossaert L, Branche CM, Gabrielli A et al American Heart Association. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the "Utstein style". *Circulation*. 2003;108:2565–2574
- Brenner RA, Trumble AC, Smith GS, Kessler EP, Overpeck MD. Where children drown, United States, 1995. *Pediatrics*. 2001;108:85
- US Consumer Product Safety Commission. How to plan for the unexpected: preventing child drownings. Available at: <https://cpsc.gov/safetyeducation/safety-guides/pools-and-spas>.
- Mackay JM, Steel A, Dykstra H, Wheeler T, Samuel E, Green A. Keeping Kids Safe in and Around Water: Exploring Misconceptions that Lead to Drowning. Washington, DC: Safe Kids Worldwide; 2016
- Wu Y, Huang Y, Schwebel DC, Hu G. Unintentional child and adolescent drowning mortality from 2000 to 2013 in 21 countries: analysis of the WHO Mortality Database. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:E875
- Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? *Neurology*. 2008;71:578–582
- Guan J, Li G. Characteristics of unintentional drowning deaths in children with autism spectrum disorder. *Inj Epidemiol*. 2017;4:32
- Kenny D, Martin R. Drowning and sudden cardiac death *Arch Dis Child*. 2011;96:5.
- Tester DJ, Kopplin LJ, Creighton W, Burke AP, Ackerman MJ. Pathogenesis of unexplained drowning: new insights from a molecular autopsy. *Mayo Clin Proc*. 2005. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:596–600.
- Moore E, Ali M, Graham E, Quan L. Responding to a request: gender exclusives swims in a Somali

REFERENCES

- community. Public Health Rep. 2010;125:137–140
17. Rahman F, Bose S, Linnan M, Rahman A, Mashreky S, Haaland B et al. Cost effectiveness of an injury-and drowning prevention program in Bangladesh. *Pediatrics*. 2012;130. Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/130/6/e162
18. Brenner RA, Taneja GS, Haynie DL, Trumble AC, Qian C, Klinger RM. Association between swimming lessons and drowning in childhood: a case control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:203–210
19. American Red Cross. ACFASP scientific review: minimum age for swimming lessons. 2009. Available at: <https://scholarworks.bgsu.edu/ijare/vol3/iss4/13/>.
20. Thompson DC, Rivara FP. Pool fencing for preventing drowning in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;: CD001047
21. Stempski S, Schiff M, Bennett E, Quan L. A case-control study of boat-related injuries and fatalities in Washington State. *Inj Prev*. 2014;20:232–237
22. Petrass LA, Blitvich JD, Finch CF. Lack of caregiver supervision: a contributing factor in Australian unintentional child drowning deaths, 2000–2009. *Med J Aust*. 2011;194:228–231
23. Szpilman D, Webber J, Quan L, Bierens J, Morizot-Leite L, Langendorfer SJ et al. Creating a drowning chain of survival. *Resuscitation*. 2014;85:1149–1152
24. Tobin JM, Ramos WD, Pu Y, Wernicki PG, Quan L, Rossano JW. Bystander CPR is associated with improved neurologically favourable survival in cardiac arrest following drowning. *Resuscitation*. 2017;115:39–43
25. Szpilman D, Sempsrott J, Webber J, Hawkins SC, Barcala-Furelos R, Schmidt A, Queiroga AC. 'Dry drowning' and other myths. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:529–535
26. Tipton MJ, Golden FS. A proposed decision-making guide for the search, rescue and resuscitation of submersion (head under) victims based on expert opinion. *Resuscitation*. 2011;82:819–24