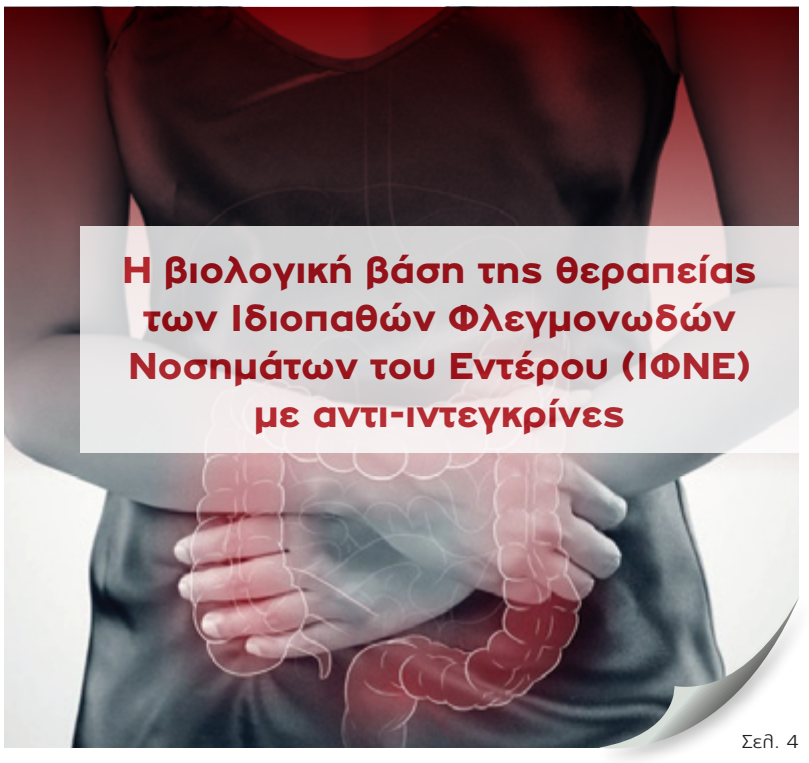
ΤΕΥΧΟΣ 89 - ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 2021

# INFO GastroEnterology & Hepatology

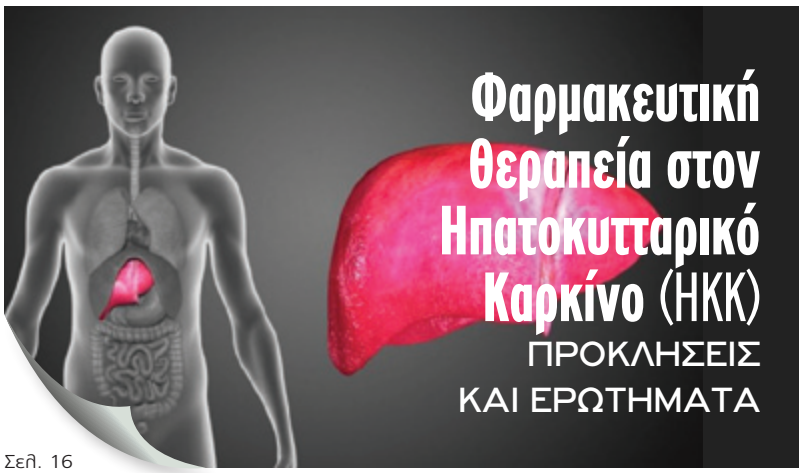
ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΝΤΥΠΟΥ 015226 ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ISSN 2241-9853

Το INFO GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY στο διαδίκτυο: www.infogastroenterologyandhepatology.gr



## Η βιολογική βάση της θεραπείας των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) με αντι-ιντεγκρίνες

Σελ. 4



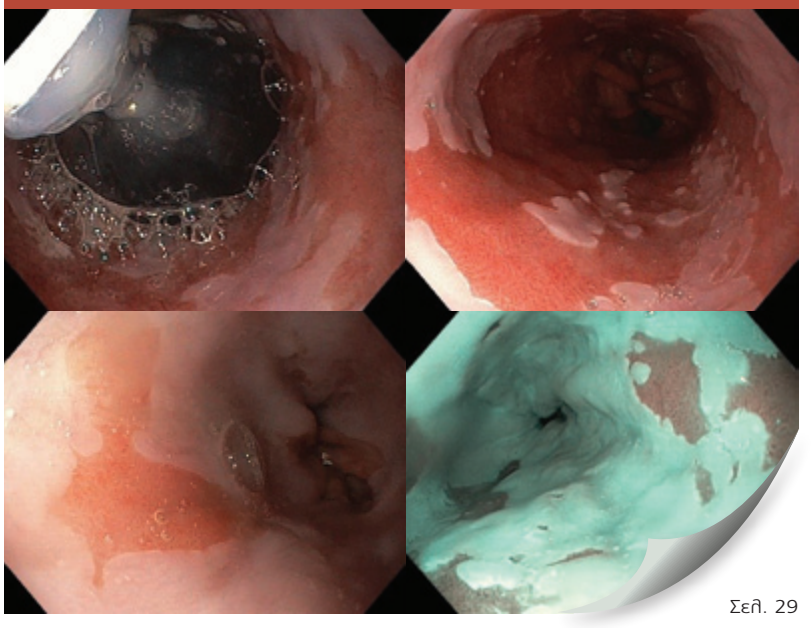
## Φαρμακευτική θεραπεία στον Ηπατοκυτταρικό Καρκίνο (ΗΚΚ) ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Σελ. 16

## Ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή

Σελ. 23

## Γαστρεντερολογικό Quiz



Σελ. 29

## ΠΡΟΣΕΧΗ **Συνέδρια**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ
Σελ. 33

**ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής**
**ΣΠΗΛΙΟΣ ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ:** Γαστρεντερολόγος-Ηπατολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

**Μέλη**
**ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ:** Παθολόγος-Ηπατολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
**ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ:** Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γαστρεντερολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΡΜΑΝΙΔΗΣ:** Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Π.Θ., Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
**ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΛΗΣ:** Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Π.Θ., Δ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
**ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΚΑΡΑΤΑΠΑΝΗΣ:** Παθολόγος-Ηπατολόγος, Διευθυντής, Α' Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ρόδου
**ΜΑΡΙΑ ΜΕΛΑ:** Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική
**ΜΕΛΑΝΙ ΝΤΟΪΤΣ:** Παθολόγος-Ηπατολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
**ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΣΓΟΥΡΟΣ:** Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής, Γαστρεντερολογική Κλινική Ν.Ν.Α.
**ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ:** Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής, Γαστρεντερολογική Κλινική Ν.Ν.Α.
**ΧΡΗΣΤΟΣ ΤΡΙΑΝΤΟΣ:** Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών
**ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ:** Παθολόγος-Ηπατολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ:** Γαστρεντερολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Ιωαννίνων

**Συντονιστής ύλης**
**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΣ:** Ειδικός Παθολόγος, Επιμελητής Β΄ Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

**ΕΚΔΟΤΗΣ: Γεώργιος Η. Καυκάς**
**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΚΔΟΣΗΣ: Δρ. Ηλίας Καυκάς, Δερματολόγος MSc**
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ & ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Έλενα Λαγανά**
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ MARKETING ΚΑΙ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: Νατάσα Παπαθανασίου**
**ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΔΙΑΦΗΜΙΣΗΣ: Ένια Ζεντέλη, Παρασκευή Παλαιολόγου**

DOCTORS media
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 330, 153 41 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
Τηλ.: 210-6538508
e-mail: info@doctorsmedia.gr
www.doctorsmedia.gr

**ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO GASTROENTEROLOGY**

Το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση:
•Ανασκοπήσεις γαστρεντερολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.•Επίκαιρα γαστρεντερολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας. •Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις με πρακτικό ενδιαφέρον.•Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις.•Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα.•Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία.•Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών.•Ειδικά άρθρα.•Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στη γαστρεντερολογία. •Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν τον τεχνικό εξοπλισμό του γαστρεντερολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων.•Πρακτικές κατευθύνσεις σε δύσκολα γαστρεντερολογικά θέματα.•Επιστολές προς τη Σύνταξη.•Ανασκόπηση του διεθνούς Ιατρικού Τύπου.•Γαστρεντερολογικές ή ιατρικές εκδηλώσεις και δραστηριότητες.•Γαστρεντερολογία και Πληροφορική.•Γαστρεντερολογία και Ιστορία.•Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες.•Ερωτήσεις αυτοελέγχου γαστρεντερολογικών γνώσεων. •Αφιερώματα σε συναδέλφους που απεβίωσαν.•Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα.•Αγγελίες με ιατρικό περιεχόμενο.•Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.•Επίσης, το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

**Οδηγίες για τη σύνταξη εργασιών στο INFO GASTROENTEROLOGY:**
Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή: α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy), β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση info@doctorsmedia.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα INFO GASTRENTEROLOGY».
Το κείμενο που αποστέλλεται πρέπει να αποτελείται από τα εξής στοιχεία: α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο και στοιχεία των συγγραφέων: ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα), ε) Υπότιτλοι των εικόνων.
Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.
Σημείωση: Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση, δεν επιστρέφονται.
Παρακαλώ αποστείλετέ το υλικό προς δημοσίευση στην παρακάτω διεύθυνση:
ΠΡΟΣ: INFO GASTROENTEROLOGY, Υπόψη Γραμματείας
DOCTORSmedia, ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 330, 153 41 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
Τηλ.: 210-6538508, e-mail: info@doctorsmedia.gr
www.doctorsmedia.gr



# EDITORIAL

*Αγαπητοί αναγνώστες,*

*με το παρόν τεύχος ξεκινάει το 2021 για το Info Gastroenterology and Hepatology. Παραμένουμε στη δίνη της πανδημίας από τον νέο κορωνοϊό, που επηρεάζει σύσσωμη την ιατρική κοινότητα. Στη δύσκολη αυτή συγκυρία, ελπίζουμε να συμβάλλουμε στην ενημέρωσή σας και να κινητοποιήσουμε και να διευρύνουμε τις γνώσεις σας.*

*Οι εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν ένα θέμα που άπτεται του ενδιαφέροντος κάθε γαστρεντερολόγου, που καλείται να προσφέρει το καλύτερο στον ασθενή του. Η σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ αφορά στη χρήση μορίων που αναστέλλουν τη φλεγμονή, επιδρώντας σε διάφορα βιολογικά μονοπάτια. Η ομάδα των κκ. Τουρκοχρήστου, Τσούνη και Τριάντου από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών μας παρουσιάζει μια πολύ ενδιαφέρουσα, αναλυτική και περιεκτική ανασκόπηση της βιολογίας πίσω από τους υπάρχοντες και αναπτυσσόμενους παράγοντες που αναστέλλουν τις ιντεγκρίνες, μιας ομάδας μορίων που υπόσχονται αξιόλογα αποτελέσματα στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης των νοσημάτων αυτών.*

*Η ελπίδα θεραπείας του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) μέχρι πρόσφατα αφορούσε αποκλειστικά την ομάδα ασθενών που διαγιγνώσκονταν πρώιμα και ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση, χειρουργική θεραπεία ή τοποπεριοχική αντιμετώπιση με επεμβατικές μεθόδους. Η φαρμακευτική θεραπεία στην περίπτωση της προχωρημένης νόσου περιοριζόταν μόνο σ' έναν παράγοντα, με ότι αυτό συνεπάγεται για τους ασθενείς. Αυτή η εικόνα άλλαξε, με την προσθήκη στη θεραπευτική μας φαρέτρα επιπρόσθετων φαρμακευτικών επιλογών πρώτης και δεύτερης γραμμής, που υπόσχονται ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τις θεραπευτικές επιλογές αυτές παρουσιάζουν αναλυτικά στην ανασκόπησή τους οι κκ. Γούλας και Μανωλακόπουλος στο άρθρο που δημοσιεύουμε εδώ.*

*Είναι κοινός τόπος στην γαστρεντερολογική κοινότητα ότι η θεραπευτική ενδοσκόπηση παρουσιάζει αλματώδη πρόοδο, δίνοντας τη δυνατότητα αντιμετώπισης παθήσεων, για τις οποίες ο ασθενής στο παρελθόν ήταν υποχρεωμένος να οδηγηθεί στο χειρουργείο. Ο κ. Μαυρογένης μας παρουσιάζει μια σύντομη ανασκόπηση της μεθόδου της Ενδοσκοπικής Υποβλεννογόνιας Διατομής και των δυνατοτήτων που αυτή προσφέρει στον ασθενή μας.*

*Το γαστρεντερολογικό κουίζ μας παρουσιάζει μια περίπτωση ασθενούς με οισοφάγο Barrett και σας καλεί να συμμετέχετε στη θεραπευτική απόφαση για την αντιμετώπισή του.*

*Με την ευχή η άνοιξη που έρχεται να σημάνει το τέλος της πανδημίας και να μας οδηγήσει σε καλύτερες μέρες, σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση!*

*Για τη Συντακτική Επιτροπή*
***Γεώργιος Κόντος***

## Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ

# Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) με αντι-ιντεγκρίνες

ΕΥΑΝΘΙΑ ΤΟΥΡΚΟΧΡΗΣΤΟΥ[1], ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΤΣΟΥΝΗΣ[2], ΧΡΗΣΤΟΣ ΤΡΙΑΝΤΟΣ[3]

[1]Βιολόγος, MSc, Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

[2]MD, MSc, Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

[3]Επίκ. Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

**Η εμφάνιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι απόρροια ενός συνδυασμού γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και απορρύθμισης των ανοσολογικών αποκρίσεων, τα οποία εντάσσονται σε έναν κύκλο ανατροφοδοτούμενης φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου. Η προσκόλληση και εν συνεχεία η μετακίνηση των λευκοκυττάρων διαμέσου του αγγειακού ενδοθηλίου διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που συντελούν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και επιτρέπουν τη μετανάστευσή τους στο σημείο φλεγμονής, όπου εξασκούν ποικίλες ανοσολογικές λειτουργίες. Η ανάπτυξη θεραπευτικών παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση των ιντεγκρινών αποτελεί μια αποτελεσματική στρατηγική για τον περιορισμό της φλεγμονώδους απόκρισης και για την επαγωγή κλινικής ύφεσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.**

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχουν ως κοινό τους γνώρισμα την χρόνια φλεγμονώδη εξεργασία του εντερικού βλεννογόνου, η οποία χαρακτηρίζεται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων. Η νόσος του Crohn (ΝC) και η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ) συνιστούν τις δύο κύριες κλινικές οντότητες. Η αιτιολογία τους θεωρείται πολυπαραγοντική με κύριες συνιστώσες τη γενετική προδιάθεση, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την απορρύθμιση των ανοσοαποκρίσεων[1]. Μελέτες γονιδιωματικής ανάλυσης έχουν προσδιορίσει περισσότερους από 240 γενετικούς τόπους υψηλού κινδύνου για ΙΦΝΕ, από τους οποίους οι 30 είναι κοινοί μεταξύ της NC και της ΕΚ[2, 3]). Αυτοί οι γενετικοί τόποι κωδικοποιούν πρωτεΐνες με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του εντερικού βλεννογόνου, στη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, στην φυσική ανοσία του βλεννογόνου, στην ανοσορρύθμιση, στη μετανάστευση των κυττάρων, στην επίκτητη ανοσία και στην κυτταρική ομοιόσταση[4-6].

Παράλληλα, αναδεικνύεται η επίδραση των διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Το κάπνισμα έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση και εκδήλωση εξάρσεων της NC, αλλά στην ΕΚ φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο[7, 8]. Επιπλέον

ποικίλοι παράγοντες όπως ο θηλασμός κατά τη βρεφική ηλικία, η φυσική δραστηριότητα, τα υψηλά επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης D δρουν προστατευτικά, ενώ η έκθεση σε αντιβιοτικά κατά την παιδική ηλικία, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, η υπερκατανάλωση υδατανθράκων και η διαβίωση σε αστικά κέντρα έχουν ενοχοποιηθεί[8-10]. Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο η σημασία της επίδρασης των παραγόντων αυτών στη σύνθεση του μικροβιώματος. Η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε παθογόνους και μη παθογόνους μικροοργανισμούς και η συνεπαγόμενη εντερική δυσβίωση οδηγούν σε απορρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων και πυροδοτούν τα σηματοδοτικά μονοπάτια της φλεγμονής[11, 12]. Τέλος, στον ανατροφοδοτούμενο κύκλο της φλεγμονής στα ΙΦΝΕ συντελεί η απορρύθμιση των έμφυτων και επίκτητων ανοσοαποκρίσεων του εντερικού βλεννογόνου. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχει σημειωθεί αυξημένη ενεργοποίηση και δραστηριότητα των προφλεγμονωδών φαινοτύπων μακροφάγων και Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th1, Th17)[13], καθώς και απώλεια ελέγχου της φλεγμονώδους αντίδρασης λόγω μιας δυσλειτουργίας των Τ ρυθμιστικών κυττάρων[14], η δραστηριότητα των οποίων διερευνάται ως υποψήφιος θεραπευτικός στόχος[15].

## ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα ΙΦΝΕ παρουσιάζονται με ένα φάσμα κλινικών συμπτωμάτων, η σοβαρότητα των οποίων ποικίλει από ήπιες εκδηλώσεις μέχρι την πολύ σοβαρή και απειλητική για την ζωή νόσο. Ο βασικοί στόχοι των θεραπευτικών παραγόντων που έχουν αναπτυχθεί είναι η εξασφάλιση και διατήρηση της ύφεσης, η πρόληψη των δευτερογενών επιπτώσεων των ΙΦΝΕ καθώς και επιπλοκών (αποστήματα, συρίγγια), ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών και να περιοριστεί η νοσηρότητα και η θνητότητα. Τα αμινοσαλυκιλικά και τα παράγωγά τους (mesalazine, sulphasalazine) αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας για ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο[16], ασκώντας αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της ενεργοποίησης μορίων που αναστέλλουν τη σύνθεση και δραστηριότητα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων-μεσολαβητών της φλεγμονής[17]. Σε αντίθεση, τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται σε μέτρια έως σοβαρή εκδήλωση για την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων[18, 19]. Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της έκφρασης γονιδίων που αναστέλλουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα κυττάρων του ανοσοποιητικού (όπως μακροφάγα, ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα) καθώς και την καταστολή της έκφρασης γονιδίων σχετικών με τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών[20].

Άλλες θεραπευτικές επιλογές σε μέτρια έως σοβαρή νόσο είναι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως οι θειοπουρίνες (azathioprine, 6-mercaptopurine) και η μεθοτρεξάτη, καθώς και βιολογικοί παράγοντες (μονοκλωνικά αντισώματα). Τα μεταβολικά παράγωγα των θειοπουρινών παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού μέσω της αναστολής των ενζύμων που επιτελούν την αντιγραφή του DNA[21]. Η μεθοτρεξάτη μπορεί επίσης να συμβάλλει στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσω της αναστολής της σύνθεσης των βάσεων των νουκλεϊνικών οξέων (πουρίνες, πυριμιδίνες), ενώ παράλληλα, ενεργοποιεί μοριακά σηματοδοτικά μονοπάτια αναστολής προφλεγμονωδών ανοσοαποκρίσεων[22]. Τέλος, η ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων αποτέλεσε μια επανάσταση στην θεραπεία των ΙΦΝΕ. Οι βιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τη δραστηριότητα της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης TNF-a (infliximab, adalimumab, certolizumab), τα μονοκλωνικά αντισώματα (ustekinumab) που προσδένουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-12 και IL-23, τα μονοκλωνικά αντισώματα (vedolizumab) που δεσμεύουν τις ιντεγκρίνες παρεμποδίζοντας τη μετακίνηση των ανοσοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου στο σημείο της φλεγμονής, καθώς και τα μόρια αναστολείς των κινασών JAK (tofacitinib) που δρουν αναστέλλοντας τη σηματοδότηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τη δραστηριότητα προφλεγμονωδών φαινοτύπων Τ βοηθητικών κυττάρων[18, 19, 23-26].

## ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ: ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Πολλές βιολογικές λειτουργίες, ανάμεσα στις οποίες η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, η αιμόσταση, η επούλωση τραυμάτων, η αγγειογένεση και η ανάπτυξη των οργάνων ρυθμίζονται μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ κυττάρου-κυττάρου καθώς και του κυττάρου με την εξωκυττάρια ύλη. Στη διαμεσολάβηση αυτής της αλληλεπίδρασης κεντρικός είναι ο ρόλος των ιντεγκρινών, μιας οικογένειας διαμεμβρανικών πρωτεϊνικών υποδοχέων που εκφράζονται σε όλους τους τύπους κυττάρων. Οι ιντεγκρίνες αποτελούν ετεροδιμερή σύμπλοκα που προκύπτουν από τον συνδυασμό δύο διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών τύπου Ι, της α και β υπομονάδας. Υπάρχουν 24 τουλάχιστον μοναδικοί συνδυασμοί α υπομονάδων (18 τύποι) και β υπομονάδων (8 τύποι), οι οποίοι αναγνωρίζουν και προσδένουν μια μεγάλη ποικιλία συστατικών της εξωκυττάριας ύλης αλλά και υποδοχέων στην επιφάνεια διαφόρων τύπων κυττάρων[27, 28].

Οι υπομονάδες α και β των ιντεγκρινών αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο τμήμα, το οποίο δομείται από μικρότερες επικράτειες. Συγκεκριμένα η α υπομονάδα φέρει στο εξωκυττάριο τμήμα τις επικράτειες α-I, β-propeller, thigh και δύο calf επικράτειες (calf-1, calf-2), που σχηματίζουν ένα μεγάλο, σφαιρικό σημείο πρόσδεσης, το οποίο ακολουθείται από ένα λεπτό τμήμα. Το εξωκυττάριο τμήμα της β υπομονάδας της ιντεγκρίνης διαιρείται στις επικράτειες β-I, hybrid, PSI (plexin-semaphorin-integrin), τέσσερις επαναλαμβανόμενες δομές επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) πλούσιες σε κυστεΐνη και μια β-tail επικράτεια. Το εξωκυττάριο τμήμα των α και β υπομονάδων ακολουθείται από ένα διαμεμβρανικό, μονής έλικας πρωτεϊνικό τμήμα και ένα μικρό ενδοκυττάριο τμήμα, το οποίο προσδένει διάφορες κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, για να συνδεθεί μέσω αυτών με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού. Σε ανενεργή κατάσταση

οι ιντεγκρίνες αποκτούν μια κλειστή διαμόρφωση του εξωκυττάριου τμήματος, το οποίο αναδιπλώνεται και κλίνει προς τη μεμβράνη και οι κυτταροπλασματικές περιοχές των υπομονάδων α και β προσεγγίζουν η μία την άλλη σχηματίζοντας επίσης μια κλειστή δομή, η οποία σταθεροποιεί την ανενεργή μορφή του υποδοχέα[29].

Οι ιντεγκρίνες δρουν ως υποδοχείς κυτταρικής προσκόλλησης, εφόσον μεταφερθούν στη μεμβράνη του κυτταροπλάσματος και ενεργοποιηθούν από την πρόσδεση των κατάλληλων μορίων. Η ενεργοποίηση των ιντεγκρινών θεωρείται ότι αρχίζει από ενδοκυττάρια σήματα του κυτταροπλάσματος, που παράγονται ύστερα από την πρόσδεση των ιντεγκρινών σε υποδοχείς χημειοκινών των λευκοκυττάρων καθώς και TCR ή BCR υποδοχείς των Τ και Β λεμφοκυττάρων αντίστοιχα[30, 31]. Η ενδοκυττάρια πρωτεΐνη-προσαρμογέας του κυτταροσκελετού, ταλίνη, προσδένεται στο κυτταροπλασματικό τμήμα της β υπομονάδας της ιντεγκρίνης και προκαλεί το διαχωρισμό των κυτταροπλασματικών τμημάτων των α και β υπομονάδων, επάγοντας έτσι αλλαγή στη στερεοδιαμόρφωση του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα, η οποία ενισχύει τη συγγένεια του υποδοχέα με τους αντίστοιχους προσδέτες[32]. Επιπλέον, στην ενεργοποίηση των ιντεγκρινών συνεπικουρεί και η σηματοδοτική πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού kindlin μετά από πρόσδεση της στις περιοχές β-tail των ιντεγκρινών. Στο σημείο αυτό η kindlin στρατολογεί την παξιλίνη, η οποία συμβάλλει στη δημιουργία νέων δομών εστιακής προσκόλλησης, καθώς και πρωτεϊνικά σύμπλοκα του κυτταροσκελετού (ακτίνη Arp2/3) απαραίτητα για τη δημιουργία μεμβρανικών προσεκβολών[33, 34].

Οι ιντεγκρίνες μπορούν να συνδεθούν με συστατικά της εξωκυττάριας ύλης όπως η λαμινίνη, το κολλαγόνο, η φιμπρονεκτίνη, καθώς και να αλληλεπιδράσουν με υποδοχείς της επιφάνειας λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου των μελών της οικογένειας πρωτεϊνών ADAM (a disintegrin and metalloprotease), των υποδοχέων τύπου ανοσοσφαιρινών ICAM (intercellular adhesion molecule) και VCAM (vascular cell adhesion molecule). Επίσης, βακτηριακοί πολυσακχαρίτες και ιοί μπορούν να προσδεσθούν στις ιντεγκρίνες[35]. Η αλληλεπίδραση των ιντεγκρινών με την εξωκυττάρια ύλη επάγει τη στρατολόγηση στο κυτταρόπλασμα ειδικών σηματοδοτικών πρωτεϊνών και πολύπλοκων μορίων-προσαρμογέων, τα οποία επάγουν την ενεργοποίηση σηματοδοτικών οδών (FAK, SRC, AKT, ERK) και ενζύμων όπως οι GTPάσες[36].

Σημαντικές βιολογικές λειτουργίες όπως ο κυτταρικός θάνατος, η δομή και η δυναμική του κυτταροσκελετού, η κυτταρική πολικότητα, η ενδοκυττάρια μεταφορά μορίων, η μετανάστευση των κυττάρων και η δομική ακεραιότητα του ιστού ρυθμίζονται από αυτές τις σηματοδοτικές οδούς[37]. Η ορθή λειτουργία των ιντεγκρινών απαιτεί μια δυναμική ισορροπία της ενεργής και ανενεργής διαμόρφωσής τους. Η αναστολή της ενεργοποίησης των ιντεγκρινών επιτελείται από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες όπως οι filamin, CIB1 (Calcium and integrin-binding protein 1) και ICAP-1 (integrin cytoplasmic domain-associated protein-1), οι οποίες ανταγωνίζονται την ταλίνη στις θέσεις πρόσδεσης τους στο κυτταροπλασματικό τμήμα των β υπομονάδων των ιντεγκρινών παρεμποδίζοντας, έτσι, την ενδοκυττάρια μετάδοση σήματος και την κυτταρική μετανάστευση[38].

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΩΝ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΑΝΟΣΟΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ

Η αυξημένη αιματική ροή και διαπερατότητα των αγγείων στην περιοχή της φλεγμονής οδηγεί στην προσκόλληση και μετακίνηση των λευκοκυττάρων διαμέσου του αγγειακού ενδοθηλίου, που αρχίζει με την αλληλεπίδραση των διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών σελεκτινών, οι οποίες εκφράζονται τόσο στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων όσο και στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα

ΣΕΛΙΔΑ 7

προβιοτικά

FMD
Εισάγονται από τον Καναδά

# Ζωντανά Προβιοτικά

**Για κάθε ανάγκη & ηλικία**

Μειώνουν δυσκοιλιότητα και διάρροια •Αποκαθιστούν την εντερική χλωρίδα μετά από αντιβιώσεις •Προστατεύουν από μολύνσεις και βακτήρια (E. Coli, Candida κ.ά.) Αυξάνουν την απορρόφηση βιταμινών μετάλλων, αμινοξέων •Συμμετέχουν στη μείωση της χοληστερόλης Βελτιώνουν την ανοχή στη λακτόζη.

**Εντερική υγεία · Καλή πέψη**
**Ενίσχυση ανοσοποιητικού**

Εγγυημένος πληθυσμός & δραστικότητα από την παραγωγή μέχρι τη λήξη •Διασφαλισμένη αντοχή στο όξινο περιβάλλον του στομάχου •Καλλιέργειες που εγκαθίστανται & αποικίζουν τις βλεννογόνους Πιστοποιημένη διαδικασία παρασκευής (Lyophilization)

Χωρίς γλουτένη • Κατάλληλα για χορτοφάγους

* Διατηρούνται στο ψυγείο

Med Melon

Αποκλειστική διανομή • T: 2310 449 441 **medmelon.gr**

λευκοκύτταρα εκφράζουν L-σελεκτίνη και υποδοχείς (PSGL-1) που αναγνωρίζουν τις σελεκτίνες (P-σελεκτίνη, E-σελεκτίνη) των ενδοθηλιακών κυττάρων, η έκφραση των οποίων αυξάνεται υπό την επίδραση ισταμίνης και άλλων μορίων-μεσολαβητών της φλεγμονής. Η συνεχής αλληλεπίδραση χαμηλής συγγένειας μεταξύ των L, P και E σελεκτινών εξασφαλίζει μια αργή «κύλιση» (rolling) των λευκοκυττάρων κατά μήκος του αγγειακού ενδοθηλίου[39]. Τα λευκοκύτταρα, καθώς έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα του ενδοθηλίου, ενεργοποιούνται από χημειοκίνες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες απελευθερώνονται κατά μήκος του ενδοθηλίου είτε από τα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε από άλλα προφλεγμονώδη κύτταρα. Η ισχυρή πρόσδεση των χημειοκινών στους υποδοχείς τους στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων συμβάλλει στην επιβράδυνση της μετακίνησής τους και εκκινεί ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία επάγουν την ενεργοποίηση των ιντεγκρινών τροποποιώντας την στερεοδιαμόρφωση τους και αυξάνουν την ισχύ της πρόσδεσης.

Ένα υποσύνολο ιντεγκρινών εκφράζεται στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων και περιλαμβάνει τις αLβ2 (lymphocyte function-associated antigen 1 [LFA-1];CD11a/CD18)), αMβ2 (macrophage-1 antigen [Mac-1] designated complement receptor 3 [CR3]; CD11b/CD18), αXβ2 (CD11c/CD18; CR4) και αDβ2 (CD11d/CD18), α4β1 (very late antigen (VLA)-4; CD49d/CD29) και α4β7 (LPAM-1), οι οποίες είναι σημαντικές για τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων ρυθμίζοντας τη μετακίνησή τους στους λεμφοειδείς ιστούς και στα σημεία της φλεγμονής. Η LFA-1 εκφράζεται σε ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, ενώ η Mac-1 εκφράζεται κυρίως σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Η VLA-4 εκφράζεται σε μονοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα, η αXβ2 εντοπίζεται σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (DCs) και η αDβ2 εκφράζεται σε μονοκύτταρα/μακροφάγα[40-44]. Οι ενεργοποιημένες ιντεγκρίνες αποκτούν αυξημένη συγγένεια για ειδικά μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, η έκφραση των οποίων επάγεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IFNγ, IL-1β και TNFα) που απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, λεμφοκύτταρα καθώς και ενδοθηλιακά κύτταρα. Το μόριο VCAM-1 προσδένεται στην ιντεγκρίνη α4β1 (VLA-4) στην επιφάνεια των μονοκυττάρων και Τ λεμφοκυττάρων, ενώ οι β2 ιντεγκρίνες (CD11c/CD18, CD11d/CD18) στην επιφάνεια μονοκυττάρων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων αναγνωρίζουν και προσδένουν τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και ICAM-2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα[45-47]. Η πρόσδεση των μορίων προσκόλλησης στις ιντεγκρίνες είναι αρκετά ισχυρή, ώστε να οδηγήσει στην ακινητοποίηση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και να ξεκινήσει η διαπίδυσή τους (μεταφορά μέσω του ενδοθηλίου) και η μετανάστευσή τους στο διάμεσο ιστό, στο σημείο της φλεγμονής υπό την επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων[48].

Επιπλέον, οι ιντεγκρίνες εμπλέκονται στη λειτουργία των ανοσοκυττάρων και σε ποικίλες ανοσολογικές διαδικασίες. Ειδικότερα, η αλληλεπίδραση της ιντεγκρίνης LFA-1 με το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 (αλλά και άλλων ιντεγκρινών με μόρια προσκόλλησης) συμβάλλει στη διαμόρφωση της περιοχής άμεσης επαφής των Τ λεμφοκυττάρων με τα δενδριτικά κύτταρα (ανοσολογική σύναψη), η οποία είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό

των Τ λεμφοκυττάρων[49, 50]. Παράλληλα, η LFA-1 λειτουργεί ως ένα συν-διεγερτικό σήμα ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων επάγοντας την παραγωγή της IL-2 κυτταροκίνης από αυτά [51-53] και προωθεί την ακόλουθη διαφοροποίησή τους στους ποικίλους υποπληθυσμούς[54]. Οι ιντεγκρίνες Mac-1 και αΧβ2 λειτουργούν, επίσης, ως υποδοχείς της πρωτεΐνης iC3b του συμπληρώματος, διαμεσολαβώντας στη φαγοκυττάρωση και εξουδετέρωση των σωματιδίων που έχουν σημανθεί από συστατικά του συμπληρώματος[55], ενώ η αποκοκκίωση των ουδετεροφίλων εξαρτάται από τη λειτουργία της Mac-1 ιντεγκρίνης[56]. Εντούτοις, έχει αναφερθεί και η ανοσοκατασταλτική δράση της ιντεγκρίνης Mac-1 μέσω αναστολής της σηματοδότησης των TLR υποδοχέων στα μακροφάγα[57]. Ακόμη, οι β2 ιντεγκρίνες και το μόριο πρόσδεσής τους ICAM-1 μπορούν να καταστείλουν τη διαφοροποίηση των Th17 Τ βοηθητικών κυττάρων[58, 59] καθώς και την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων, η οποία διαμεσολαβείται από τα δενδριτικά κύτταρα[60-62], περιορίζοντας τη μετακίνηση των δενδριτικών κυττάρων από την περιφέρεια στους λεμφαδένες[62, 63].

Τέλος, ο ρόλος των ιντεγκρινών στις ανοσοαποκρίσεις αναδεικνύεται στη συσχέτιση τους με τη δραστηριότητα και λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία αποτελούν τα βασικά κύτταρα-ρυθμιστές των ανοσοαποκρίσεων. Η αλληλεπίδραση των αLβ2, α4β1, α5β1 ιντεγκρινών με τα αντίστοιχα μόρια προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1 και τη φιμπρονεκτίνη στα στρωματικά κύτταρα του φλοιού και του μυελού του θύμου αδένα ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των θυμοκυττάρων και τη διαδικασία θετικής και αρνητικής επιλογής των Τ λεμφοκυττάρων. Οι β2 (αLβ2) και οι α4 (α4β1, α4β7) ιντεγκρίνες συμβάλλουν στη μετακίνηση των Τ λεμφοκυττάρων στους ιστούς για να έρθουν σε επαφή με άλλα ανοσοκύτταρα να διεγείρουν και να ρυθμίσουν τις ανοσοαποκρίσεις[64]. Η ιντεγκρίνη αΕβ7 έχει βρεθεί να παίζει ρόλο στη διατήρηση του πληθυσμού δραστικών και μνημονικών Τ κυττάρων, κυρίως των $CD8^+$ μνημονικών Τ κυττάρων, στο ενδοεπιθηλιακό τμήμα του εντέρου, όπου αλληλεπιδρά με τον επιθηλιακό υποδοχέα Ε-καντερίνης[65, 66]. Επίσης, η λειτουργία $\alpha_v$ ιντεγκρινών έχει συσχετιστεί με τη ρύθμιση της κλωνικής επέκτασης των Β λεμφοκυττάρων των βλαστικών κέντρων των λεμφαδένων καθώς και της παραγωγής, απόκρισης και αλλαγής ισοτύπου των αντισωμάτων σε ζωικά μοντέλα[67].

Συνεπώς, οι ιντεγκρίνες, αναγνωριζόμενες ως κομβικά σημεία στη φλεγμονώδη διαδικασία και την ανοσιακή απόκριση, έχουν αποτελέσει στόχο για ανάπτυξη μιας σειράς θεραπευτικών παραγόντων. Στο πεδίο των ΙΦΝΕ ο ανταγωνισμός της δράσης των ιντεγκρινών μπορεί να περιορίσει τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου και να ανασταλεί η μεταφορά προφλεγμονωδών κυττάρων στα σημεία βλάβης του εντερικού βλεννογόνου. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ελαττωθούν οι υπέρμετρες ανοσολογικές αντιδράσεις και να διακοπεί ο ανατροφοδοτούμενος κύκλος φλεγμονής-βλάβης στο εντερικό τοίχωμα.

## ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ

**Vedolizumab:** είναι ένα μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα που στοχεύει την α4β7 ιντεγκρίνη που εκφράζεται σε Τ, Β λεμφοκύτταρα και κύτταρα της έμφυτης ανοσίας. Συγκεκριμένα, παρεμποδίζει την πρόσδεση ➪

και αλληλεπίδραση της α4β7 ιντεγκρίνης με το μόριο προσκόλλησης MAdCAM-1 που εκφράζεται στο αγγειακό ενδοθήλιο και στους λεμφαδένες της γαστρεντερικής οδού και περιορίζει τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων προσφέροντας εκλεκτική δράση στο έντερο. Παρότι το μόριο MAdCAM-1 εκφράζεται σε μικρή ποσότητα στον αιμοτεγκεφαλικό φραγμό, έχει αποδειχθεί ότι το vedolizumab δεν επηρεάζει τις ανοσιακές λειτουργίες του ΚΝΣ. Η ενδοφλέβια χορήγηση του vedolizumab αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΕΚ και ΝC και έχει λάβει έγκριση από τον FDA και τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων[68-71]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η χρήση του vedolizumab προτείνεται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΝC που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη συμβατική θεραπεία και/ή στην αντί-TNF αγωγή, ενώ συνίσταται η συνέχιση της αγωγής με αντί-ιντεγκρίνη σε αυτούς τους ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση μέσω της χορήγησης vedolizumab[72]. Σε ασθενείς με ΕΚ το vedolizumab δύναται να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός παράγοντας πρώτης γραμμής ή ως εναλλακτικός παράγοντας σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αντί-TNF θεραπεία. Στα άτομα με ΕΚ που απάντησαν στη χορήγηση του vedolizumab προτείνεται η συνέχιση της αγωγής με αντι-ιντεγκρίνη[73]. Η θεραπεία με vedolizumab σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συσχετίστηκε με αλλαγές στη λειτουργία της φυσικής ανοσίας. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης των γονιδίων σχετικών με τις χημειοκίνες, τους υποδοχείς χημειοκινών, τους TLR υποδοχείς, τις κυτταροκίνες και τους υποδοχείς κυτταροκινών των κυττάρων της φυσικής ανοσίας[74].

**Natalizumab:** αποτελεί ανασυνδυασμένο αντίσωμα IgG4 που στοχεύει την α4 υπομονάδα των ιντεγκρινών α4β7 και α4β1 στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδραση αυτών με το αντίστοιχο μόριο προσκόλλησης (VCAM-1) στο ενδοθήλιο. Η ενδοφλέβια χορήγηση του Natalizumab εγκρίθηκε από τον FDA για περιορισμένη χρήση στην Αμερική υπό αυστηρή επιτήρηση σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΝC που δεν έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία με anti-TNFa. Το natalizumab είχε λάβει πρώτα έγκριση για τη θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, καθώς εμποδίζει τη σύνδεση της α4β1 ιντεγκρίνης των λευκοκυττάρων με το μόριο VCAM-1 όχι μόνο στο ενδοθήλιο του εντέρου αλλά και στο ενδοθηλιακά κύτταρα του ΚΝΣ. Ωστόσο, η επαγόμενη τροποποίηση της ανοσιακής λειτουργίας του ΚΝΣ και η ελαττωμένη μετανάστευση Τ λεμφοκυττάρων έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ενός νευρολογικού συνδρόμου [προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)] ως αποτέλεσμα της επανενεργοποίησης του ιού John Cunningham (JCV). Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν τον παράγοντα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την παρουσία αυτού του ιού για την ομαλή εξέλιξη της θεραπείας[75-77].

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ

**Abrilumab:** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 έναντι της α4β7 ιντεγκρίνης, το οποίο στοχεύει την αλληλεπίδρασή της με το MAdCAM-1 μόριο προσκόλλησης. Έτσι, περιορίζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ελαττώνει τη μετανάστευσή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο. Η υποδόρια χορήγηση του abrilumab αξιολογείται για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΕΚ (NCT01694485) και ΝC (NCT01696396) σε κλινικές μελέτες φάσης II[78, 79].

**Etrolizumab:** αποτελεί IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την β7 υπομονάδα των ιντεγκρινών α4β7 και αΕβ7, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδραση της α4β7 με το μόριο προσκόλλησης MAdCAM-1 στο ενδοθήλιο και την αλληλεπίδραση της αΕβ7 με την Ε-καντερίνη των επιθηλιακών κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλεται η στρατολόγηση λεμφοκυττάρων στο έντερο, μειώνεται η συγκέντρωσή τους στον εντερικό βλεννογόνο, με αποτέλεσμα να μετριάζονται οι υπέρμετρες ανοσολογικές αντιδράσεις στην περιοχή. Η υποδόρια χορήγηση του etrolizumab αξιολογείται για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ως προς την ύφεση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΕΚ και ΝC σε κλινικές μελέτες φάσης III[80].

**AJM300:** ανήκει στην κατηγορία των μικρών μορίων και έχει αναπτυχθεί ώστε να στοχεύει την α4 υπομονάδα των ιντεγκρινών παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή τους με τα αντίστοιχα μόρια προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο και κατά συνέπεια τη μετακίνησή τους δια μέσω αυτού στο σημείο της φλεγμονής. Το AJM300 χορηγείται από το στόμα και έχει ήδη διερευνηθεί ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του σε κλινικές μελέτες φάσης I/II σε ασθενείς με μέτρια ΕΚ, οι οποίοι δεν έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία με μεσαλαζίνη και κορτικοστεροειδή[81], ενώ μια μελέτη φάσης III για την κλινική αξιολόγηση του AJM300 σε ασθενείς με ενεργό ΕΚ είναι σε εξέλιξη (NCT03531892).

**PTG-100:** είναι ένα πεπτίδιο που στοχεύει ειδικά την α4β7 ιντεγκρίνη που εκφράζεται στα Τ λεμφοκύτταρα και παρεμποδίζει την αλληλεπίδρασή τους με τα αντίστοιχα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο περιορίζοντας τη μετανάστευσή τους[82]. Η χορήγηση του PTG-100 δια της στοματικής οδού αξιολογείται για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΕΚ σε κλινικές μελέτες φάσης II (NCT02895100).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ιντεγκρίνες αποτελούν τα μόρια-κλειδιά της μετανάστευσης των κυττάρων που πρωταγωνιστούν στις διαδικασίες φλεγμονής στην περιοχή της βλάβης στα ΙΦΝΕ, ενώ παράλληλα συντελούν στην επαγωγή ανοσολογικών αποκρίσεων. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν την αξία της θεραπείας με ανταγωνιστές της δράσης των ιντεγκρινών σε αυτό το πλαίσιο. Η ανάπτυξη αναστολέων των ιντεγκρινών με εκλεκτική δράση στο έντερο αποτελεί μια ικανοποιητική προσέγγιση για τον περιορισμό της φλεγμονώδους διαδικασίας στα ΙΦΝΕ και αποκατάσταση της ομοιόστασης των ανοσοαποκρίσεων μέσω του ελέγχου της κυκλοφορίας των λευκοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής. Μια σειρά από κλινικές μελέτες φαρμακευτικών παραγόντων, που τροποποιούν τη λειτουργία των ιντεγκρινών στο έντερο, αναμένεται να εμπλουτίσει τη θεραπευτική μας φαρέτρα με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. Surg Clin North Am. 2019;99(6):1051-62.
2. Huang H, Fang M, Jostins L, Umicevic Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. Nature. 2017;547(7662):173-8.
3. Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song W-m, Neiman EM, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. Nat Genet. 2017;49(10):1437.
4. Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. Innate Immun. 2017;23(6):497-505.
5. Liu T-C, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Annu Rev Pathol. 2016;11:127-48.
6. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2019;156(8):2174-89.
7. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, et

al. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(5):1010-7.
8. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. Gut. 2015;64(7):1063-71.
9. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. Gastroenterology. 2019;157(3):647-59.
10. Wang Q, Xu KQ, Qin XR, Wen L, Yan L, Wang XY. Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. Dig Liv Dis. 2016;48(12):1425-31.
11. Stecher B. The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. Microbiol Spectr. 2015;3(3):0008-2014.
12. Kim CH. Immune regulation by microbiome metabolites. Immunology. 2018;154(2):220-9.
13. Ma C, Wu W, Lin R, Ge Y, Zhang C, Sun S, et al. Critical Role of CD6highCD4+ T Cells in Driving Th1/Th17 Cell Immune Responses and Mucosal Inflammation in IBD. J Crohns Colitis. 2019;13(4):510-24.
14. Mayne CG, Williams CB. Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(8):1772-88.
15. Clough JN, Omer OS, Tasker S, Lord GM, Irving PM. Regulatory T-cell therapy in Crohn's disease: challenges and advances. Gut. 2020;69(5):942-52.
16. Katz S, Lichtenstein GR, Safdi MA. 5-ASA dose-response: maximizing efficacy and adherence. J Gastroenterol Hepatol. 2010;6(2 Suppl 4):1.
17. Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, De Palma C, Cervia D, Danelli P, et al. Five-aminosalicylic Acid: an update for the reappraisal of an old drug. Gastroenterol Res Pract. 2015;456895(10):21.
18. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;158(5):1450-61.
19. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.
20. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. Respir Care. 2018;63(6):655-70.
21. Lim SZ, Chua EW. Revisiting the Role of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease Through Pharmacogenomics and Use of Novel Methods for Therapeutic Drug Monitoring. Front Pharmacol. 2018;9(1107).
22. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. Mol Biol Rep. 2020;47(6):4699-708.
23. Slevin SM, Egan LJ. New Insights into the Mechanisms of Action of Anti-Tumor Necrosis Factor-α Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(12):2909-20.
24. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. MAbs. 2011;3(6):535-45.
25. Rogler G. Mechanism of action of vedolizumab: do we really understand it? Gut. 2019;68(1):4-5.
26. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). J Immunol. 2011;186(7):4234-43.
27. Hynes RO. The emergence of integrins: a personal and historical perspective. Matrix Biol. 2004;23(6):333-40.
28. Tiwari S, Askari JA, Humphries MJ, Bulleid NJ. Divalent cations regulate the folding and activation status of integrins during their intracellular trafficking. J Cell Sci. 2011;124(Pt 10):1672-80.
29. Campbell ID, Humphries MJ. Integrin structure, activation, and interactions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(3).
30. Kinashi T. Intracellular signalling controlling integrin activation in lymphocytes. Nat Rev Immunol. 2005;5(7):546-59.
31. Arana E, Harwood NE, Batista FD. Regulation of integrin activation through the B-cell receptor. J Cell Sci. 2008;121(Pt 14):2279-86.
32. Kechagia JZ, Ivaska J, Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(8):457-73.
33. Rognoni E, Ruppert R, Fässler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. J Cell Sci. 2016;129(1):17-27.
34. Böttcher RT, Veelders M, Rombaut P, Faix J, Theodosiou M, Stradal TE, et al. Kindlin-2 recruits paxillin and Arp2/3 to promote membrane protrusions during initial cell spreading. J Cell Biol. 2017;216(11):3785-98.
35. Danen EH. Integrins: an overview of structural and functional aspects. Madame Curie Bioscience Database [Internet]. 2013.
36. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. Nat Rev Cancer. 2018;18(9):533-48.
37. Horton ER, Byron A, Askari JA, Ng DHJ, Millon-Frémillon A, Robertson J, et al. Definition of a consensus integrin adhesome and its dynamics during adhesion complex assembly and disassembly. Nat Cell Biol. 2015;17(12):1577-87.
38. Kim C, Ye F, Ginsberg MH. Regulation of integrin activation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2011;27:321-45.
39. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. Cardiovasc Res. 2015;107(3):331-9.
40. Campbell DJ, Butcher EC. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. J Exp Med. 2002;195(1):135-41.
41. Do Js, Visperas A, Freeman ML, Iwakura Y, Oukka M, Min B. Colitogenic effector T cells: roles of gut-homing integrin, gut antigen specificity and γδ T cells. Immunol Cell Biol. 2014;92(1):90-8.
42. Chavakis T. Leucocyte recruitment in inflammation and novel endogenous negative regulators thereof. Eur J Clin Invest. 2012;42(6):686-91.
43. Wu H, Gower RM, Wang H, Perrard XY, Ma R, Bullard DC, et al. Functional role of CD11c+ monocytes in atherogenesis associated with hypercholesterolemia. Circulation. 2009;119(20):2708-17.
44. Van der Vieren M, Le Trong H, Wood CL, Moore PF, St John T, Staunton DE, et al. A novel leukointegrin, alpha d beta 2, binds preferentially to ICAM-3. Immunity. 1995;3(6):683-90.
45. Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. Gastroenterology. 1998;114(5):1066-90.
46. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):678-89.
47. Rahman A, Fazal F. Hug tightly and say goodbye: role of endothelial ICAM-1 in leukocyte transmigration. Antioxid Redox Signal. 2009;11(4):823-39.

48. Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. Vet Pathol. 2013;50(1):7-22.
49. Dustin ML. Cell adhesion molecules and actin cytoskeleton at immune synapses and kinapses. Curr Opin Cell Biol. 2007;19(5):529-33.
50. Comrie WA, Li S, Boyle S, Burkhardt JK. The dendritic cell cytoskeleton promotes T cell adhesion and activation by constraining ICAM-1 mobility. J Cell Biol. 2015;208(4):457-73.
51. Morrison VL, Uotila LM, Asens ML, Savinko T, Fagerholm SC. Optimal T Cell Activation and B Cell Antibody Responses In Vivo Require the Interaction between Leukocyte Function–Associated Antigen-1 and Kindlin-3. Immunology. 2015;195(1):105-15.
52. Abraham C, Miller J. Molecular mechanisms of IL-2 gene regulation following costimulation through LFA-1. Immunology. 2001;167(9):5193-201.
53. Wang Y, Li D, Nurieva R, Yang J, Sen M, Carreno R, et al. LFA-1 affinity regulation is necessary for the activation and proliferation of naive T cells.J Biol Chem. 2009;284(19):12645-53.
54. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes. Ann Rev Immunol. 2018;36:411-33.
55. Dupuy AG, Caron E. Integrin-dependent phagocytosis: spreading from microadhesion to new concepts. J Cell Sci. 2008;121(11):1773-83.
56. Anderson KE, Boyle KB, Davidson K, Chessa TA, Kulkarni S, Jarvis GE, et al. CD18-dependent activation of the neutrophil NADPH oxidase during phagocytosis of Escherichia coli or Staphylococcus aureus is regulated by class III but not class I or II PI3Ks. Blood. 2008;112(13):5202-11.
57. Han C, Jin J, Xu S, Liu H, Li N, Cao X. Integrin CD11b negatively regulates TLR-triggered inflammatory responses by activating Syk and promoting degradation of MyD88 and TRIF via Cbl-b. Nat Immunol. 2010;11(8):734-42.
58. Ehirchiou D, Xiong Y, Xu G, Chen W, Shi Y, Zhang L. CD11b facilitates the development of peripheral tolerance by suppressing Th17 differentiation. J Exp Med. 2007;204(7):1519-24.
59. Nowatzky J, Manches O, Khan SA, Godefroy E, Bhardwaj N. Modulation of human Th17 cell responses through complement receptor 3 (CD11 b/CD18) ligation on monocyte-derived dendritic cells. J Autoimmun. 2018;92:57-66.
60. Varga G, Balkow S, Wild MK, Stadtbaeumer A, Krummen M, Rothoeft T, et al. Active MAC-1 (CD11b/CD18) on DCs inhibits full T-cell activation. Blood. 2007;109(2):661-9.
61. Balkow S, Heinz S, Schmidbauer P, Kolanus W, Holzmann B, Grabbe S, et al. LFA-1 activity state on dendritic cells regulates contact duration with T cells and promotes T-cell priming. Blood. 2010;116(11):1885-94.
62. Morrison VL, James MJ, Grzes K, Cook P, Glass DG, Savinko T, et al. Loss of beta2-integrin-mediated cytoskeletal linkage reprogrammes dendritic cells to a mature migratory phenotype. Nat Commun. 2014;5(1):1-13.
63. Savinko TS, Morrison VL, Uotila LM, Wolff CHJ, Alenius HT, Fagerholm SC. Functional Beta2-Integrins Restrict Skin Inflammation In Vivo. J Invest Dermatol. 2015;135(9):2249-57.
64. Bertoni A, Alabiso O, Galetto AS, Baldanzi G. Integrins in T cell physiology. International journal of molecular sciences. 2018;19(2):485.
65. Higgins JM, Mandlebrot DA, Shaw SK, Russell GJ, Murphy EA, Chen YT, et al. Direct and regulated interaction of integrin alphaEbeta7 with E-cadherin. J Cell Biol. 1998;140(1):197-210.
66. Cepek KL, Shaw SK, Parker CM, Russell GJ, Morrow JS, Rimm DL, et al. Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin. Nature. 1994;372(6502):190-3.
67. Raso F, Sagadiev S, Du S, Gage E, Arkatkar T, Metzler G, et al. a v Integrins regulate germinal center B cell responses through noncanonical autophagy. Int J Mol Sci. 2018;128(9):4163-78.
68. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznaric Z, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;158(3):562-72.
69. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. Gastroenterology. 2019;157(4):1007-18.
70. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology. 2015;148(5):1035-58. e3.
71. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. Gastroenterology. 2015;149(1):238-45.
72. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.
73. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. 2017;11(7):769-84.
74. Zeissig S, Rosati E, Dowds CM, Aden K, Bethge J, Schulte B, et al. Vedolizumab is associated with changes in innate rather than adaptive immunity in patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2019;68(1):25-39.
75. Sakuraba A, Keyashian K, Correia C, Melek J, Cohen RD, Hanauer SB, et al. Natalizumab in Crohn's disease: results from a US tertiary inflammatory bowel disease center. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(3):621-6.
76. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. Lancet Neurol. 2010;9(4):425-37.
77. Veny M, Fernàndez-Clotet A, Panés J. Controlling leukocyte trafficking in IBD. Pharmacol Res. 2020;159(105050):26.
78. Sandborn WJ, Cyrille M, Hansen MB, Feagan BG, Loftus Jr EV, Rogler G, et al. Efficacy and safety of abrilumab in a randomized, placebo-controlled trial for moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2019;156(4):946-57. e18.
79. Sandborn WJ, Cyrille M, Berner Hansen M, Feagan BG, Loftus Jr E, Vermeire S, et al. OP035 Efficacy and safety of abrilumab (AMG 181/MEDI 7183) therapy for moderate to severe Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2017;11(suppl_1):S22-S3.
80. Sandborn WJ, Vermeire S, Tyrrell H, Hassanali A, Lacey S, Tole S, et al. Etrolizumab for the Treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: An Overview of the Phase 3 Clinical Program. Adv Ther. 2020;37(7):3417-31.
81. Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, et al. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of α4 Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015;149(7):1775-83.
82. Mattheakis L, Fosser C, Saralaya R, Horsch K, Rao N, Bai L, et al. P113 Model based predictions of the PTG-100 pharmacodynamic responses in ulcerative colitis patients. J Crohns Colitis. 2017;11(suppl_1):S132-S3.

IG

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

# Οδηγίες ΕΟΔΥ για τον κορωνοϊό SARS-COV-2

Για πληροφορίες σχετικά με το νέο κορωνοϊό Covid-19 καλέστε στη γραμμή 24ης λειτουργίας 1135

ΜΕΝΟΥΜΕ ΑΣΦΑΛΕΙΣ

## Οδηγίες για επαγγελματίες υγείας και χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας

- Θεραπευτικός αλγόριθμος ασθενούς με Covid-19, λοίμωξη στο νοσοκομείο
- Αντιμετώπιση επιβεβαιωμένου κρούσματος Covid-19 εκτός νοσοκομείου
- Αντιιϊκά φάρμακα και θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2
- Οδηγίες για ιδιώτες ιατρούς
- Δελτίο καταγραφής συμπτωμάτων προσωπικού με πιθανή έκθεση στο νέο κορωνοϊό ανά ημέρα παρακολούθησης (έως 14 ημέρες μετά την τελευταία έκθεση)
- Εκτίμηση κινδύνου και διαχείριση εγκύου με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας
- Κριτήρια για εργαστηριακό έλεγχο
- Εκτίμηση κινδύνου και διαχείριση προσωπικού υπηρεσιών υγείας με πιθανή έκθεση σε επιβεβαιωμένο κρούσμα λοίμωξης Covid-19 σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας
- Οδηγίες για την εργαστηριακή διερεύνηση για το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2
- Ορισμοί κρούσματος Covid-19 και «επαφών» κρούσματος Covid-19
- Εφαρμογή μέτρων ατομικής προστασίας
- Καθορισμός ομάδων αυξημένου κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη Covid-19
- Συστηνόμενος εξοπλισμός ατομικής προστασίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19, ανάλογα με το χώρο, την κατηγορία του προσωπικού και τον τύπο της δραστηριότητας
- Συστηνόμενος εξοπλισμός ατομικής προστασίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19, ανάλογα με το χώρο παροχής υγείας και το πλαίσιο εργασία
- Covid-19 –εξοπλισμός ατομικής προστασίας (ΕΑΠ)
- Οδηγίες εφαρμογής απλής χειρουργικής μάσκας
- Οδηγίες ένδυσης και αφαίρεσης του ατομικού εξοπλισμού προστασίας
- Διαχείριση των επαφών ασθενών με λοίμωξη Covid-19
- Μέτρα για την προφύλαξη νοσηλευόμενων ασθενών που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες
- Οδηγίες για τον καθαρισμό και την απολύμανση του περιβάλλοντος χώρων παροχής υπηρεσιών υγείας που έχουν εκτεθεί στον ιό SARS-CoV-2
- Οδηγίες για χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας
- Καταγραφή ετοιμότητας χώρων παροχής υπηρεσιών υγείας
- Κατάλογος προσωπικού υπηρεσιών υγείας με πιθανή έκθεση σε επιβεβαιωμένο κρούσμα λοίμωξης Covid-19 στο χώρο εργασίας
- Εγκυμοσύνη και λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 | ερωτήσεις – απαντήσεις
- Οδηγίες για τη διαχείριση εγκύων με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη Covid-19
- Οδηγίες για τον περιορισμό της μετάδοσης covid-19 σε μονάδες τεχνητού νεφρού
- Μέτρα πρόληψης και ελέγχου κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19 σε μονάδες αιμοκάθαρσης – ΜΤΝ
- Οδηγίες για την έξοδο από το νοσοκομείο και για τη διακοπή των προφυλάξεων έναντι μετάδοσης ασθενών με Covid-19 που νοσηλεύονται ή παραμένουν για φροντίδα κατ' οίκων
- Άρση απομόνωσης και προφυλάξεων για επιστροφή στην εργασία προσωπικού υπηρεσιών υγείας που νόσησε ή εκτέθηκε στο νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2
- Οδηγίες για ιδρύματα χρονίως πασχόντων και μονάδες φιλοξενίας ηλικιωμένων
- Οδηγίες για την πρόληψη της διασποράς Covid-19 σε κλειστές δομές και δομές φιλοξενίας
- Κρατώντας τον κορωνοίο μακριά από τις μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων ατόμων οδηγίες καθημερινής πρακτικής
- Οδηγίες για τη διαχείριση νεκρών σωμάτων
- Υγιεινή των χεριών
- Οδηγίες προς τα εργαστήρια που εξετάζουν δείγματα Covid-19

Για τις παραπάνω υποενότητες μπορείτε να μεταβείτε στο site του ΕΟΔΥ: **www.eody.gr**

Άμεση δήλωση του περιστατικού στον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (τηλ. 2105212000)

MastihavarChiacaps/01/03.20

# mastiha var.*Chia*®

*Pistacia lentiscus* L., resin
**350 mg/cap**

**caps**

## Αναδεικνύοντας την Αυθεντικότητα

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/HMPC/46758/2015
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
**Φάρμακο Φυτικής Προέλευσης**

**IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS ABEE**
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ - PHARMACEUTICAL & COSMETICS INDUSTRY
**Εδρα - Εργοστάσιο 1:** Λεωφ. Φυλής 137, 134 51 Καματερό Αττικής
**Εργοστάσιο 2:** Αρχιμήδους 8-10, 194 41 Κορωπί Αττικής

**Γραφ. Επιστημονικής Ενημέρωσης:** Λ. Καματερού 2-4, 134 51 Καματερό Αττικής, Τηλ.: 210 23 11 031, Fax: 210 23 15 889
e-mail: iasis@iasispharma.gr, www.iasispharma.gr

Ελληνικό Φάρμακο

**Προειδοποιήσεις:** Να μη γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Τα συμπληρώματα διατροφής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μίας ισορροπημένης δίαιτας. Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. Να φυλάσσεται μακριά από τα μικρά παιδιά.

# Φαρμακευτική θεραπεία στον Ηπατοκυτταρικό Καρκίνο (ΗΚΚ)

## ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Α. ΓΟΥΛΑΣ, Σ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

Ηπατογαστρεντερολογική - Ενδοσκοπική Μονάδα, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

**Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο έκτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως, με τις προβλέψεις να κάνουν λόγο για αύξηση της επίπτωσής του στο μέλλον. Ταυτόχρονα αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο[1]. Η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο του ΗΚΚ και τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατοπάθειας κατά τη διάγνωση. Συνήθως η 5ετής επιβίωση ανέρχεται στο 60 - 70% των ασθενών σε πρώιμο στάδιο.**

Η επιβίωση σε ενδιάμεση ή προχωρημένη νόσο σπάνια ξεπερνά την 2ετία. Το πιο κοινό σύστημα σταδιοποίησης παραδοσιακά είναι αυτό της Βαρκελώνης (BCLC) που στηρίζεται στις ηπατικές εφεδρείες, την έκταση του ΗΚΚ και την γενικότερη κατάσταση του ασθενούς. Το BCLC σύστημα διακρίνει το ΗΚΚ σε 5 στάδια (0, A, B, C και D).

Σε ασθενείς σταδίου 0 ή Α συστήνεται μεταμόσχευση ήπατος, χειρουργική εκτομή ή τοπική καυτηρίαση. Σε ασθενείς ενδιάμεσου σταδίου (BCLC B) η νόσος αντιμετωπίζεται με τοπικές θεραπείες όπως ο χημειοεμβολισμός (TACE) ή ο ραδιοεμβολισμός (TARE), αν και ασθενείς με σημαντικό ενδοηπατικό φορτίο νόσου ή πρόοδο νόσου μετά την τοπική θεραπεία μπορεί να ωφεληθούν από την συστηματική χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία παραμένει η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ (BCLC C).

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Από το 2007 οπότε και πήρε έγκριση, σταθμό στην φαρμακευτική θεραπεία του ΗΚΚ αποτελεί το Sorafenib. Δύο επιπλέον χημειοθεραπευτικές επιλογές (lenvatinib, atezolizumab/bevacizumab) έχουν πάρει έγκριση τα τελευταία χρόνια ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το ΗΚΚ.

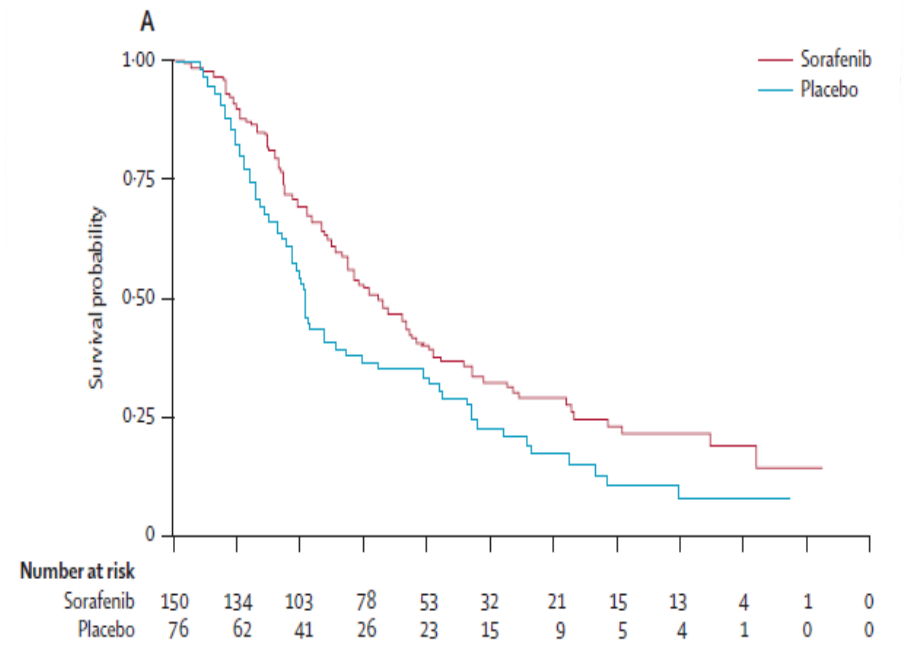
### SORAFENIB

Το Sorafenib, ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών συμπεριλαμβανομένου του VEGFR2 και του BRAF, έχει καθιερωθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το ΗΚΚ από το 2007 σύμφωνα με όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης SHARP[2] (φάσης 3).

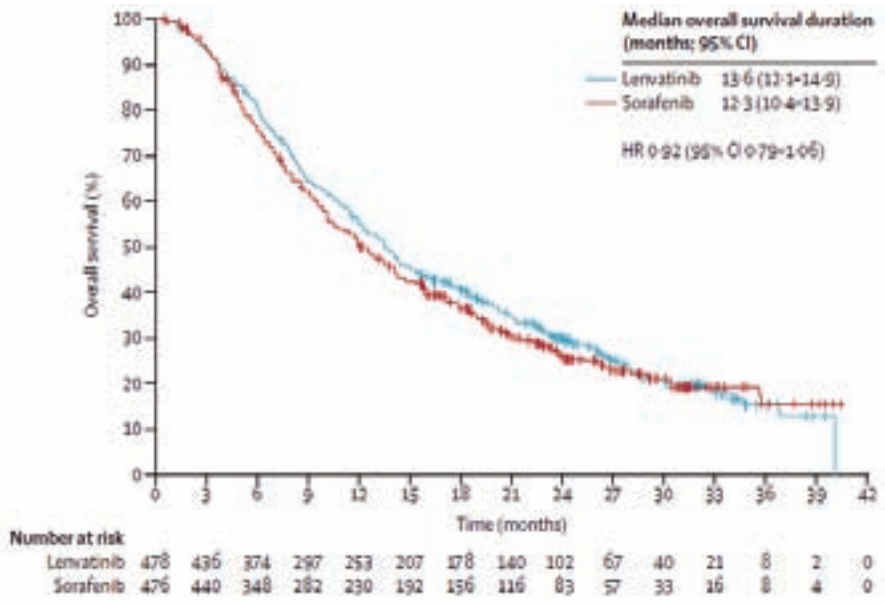
Σε αυτή την μελέτη, 602 ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με τη μία να λαμβάνει sorafenib (400 mg δύο φορές/ημέρα) και τη δεύτερη placebo. Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία ήταν η ολική επιβίωση και ο χρόνος μέχρι τη συμπτωματική πρόοδο νόσου. Η μέση επιβίωση για την ομάδα του sorafenib ήταν 10,7 μήνες σε σύγκριση με 7,9 μήνες της ομάδας του placebo (p<0,001) (πίνακας 1), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον μέσο χρόνο για συμπτωματική πρόοδο νόσου (4,1 μήνες έναντι 4,9 μήνες αντίστοιχα, p=0,77). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν το εξάνθημα χεριών - ποδιών, η διάρροια, η απώλεια βάρους και η υποφωσφαταιμία.

Τα αποτελέσματα της SHARP επιβεβαιώθηκαν από την μελέτη φάσης 3 Asia – Pacific[3], η οποία επίσης συνέκρινε το sorafenib με placebo ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε αυτή την μελέτη, 226 ασθενείς με ΗΚΚ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία, κατηγορίας Child-Pugh A, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη (n=150) έλαβε από του στόματος Sorafenib 400 mg 2 φορές την ημέρα και η δεύτερη (n=76) placebo. Η μέση επιβίωση ήταν 6,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν sorafenib σε σύγκριση με τους 4,2 μήνες για τους ασθενείς στην ομά-

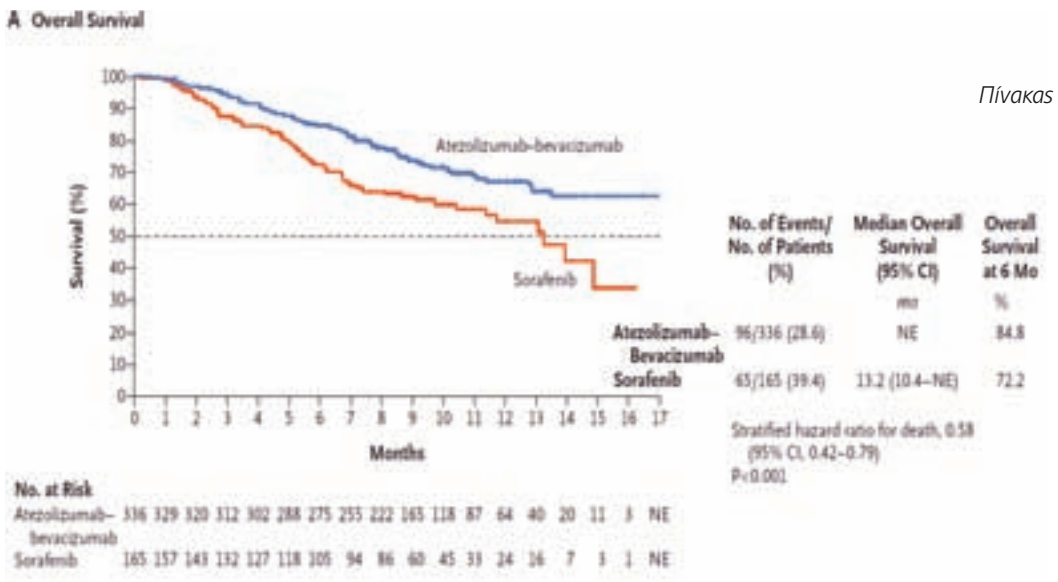
*Πίνακας 1*




*Πίνακας 2*

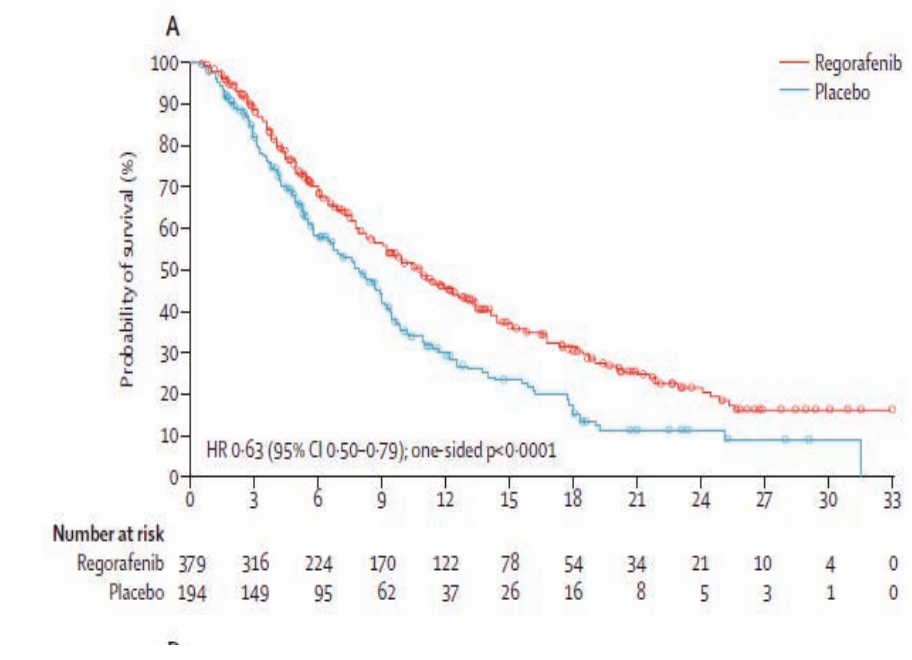



*Πίνακας 3*




*Πίνακας 4*

δα του placebo (p=0,014) (πίνακας 2). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η δερματική αντίδραση χεριών - ποδιών, η διάρροια και η κόπωση, με τις δύο πρώτες να οδηγούν πιο συχνά σε μείωση της δοσολογίας, αν και σπάνια χρειάστηκε να διακοπεί η αγωγή. Και στις δύο μελέτες συμμετείχαν ασθενείς χωρίς ηπατική ανεπάρκεια – Child-Pugh A – και καλή γενική κατάσταση. Πολλοί ασθενείς ωστόσο με προχωρημένο ΗΚΚ παρουσιάζουν κίρ-




*Πίνακας 5*

ρωση Child-Pugh B κατά την διάγνωση, επομένως υπάρχει η ανάγκη δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Sorafenib σε πληθυσμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια. Έχει διαπιστωθεί επίσης σημαντική ετερογένεια στην ανταπόκριση στην θεραπεία με sorafenib. Μεγαλύτερο όφελος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο περιορισμένη στο ήπαρ και σε ασθενείς που εμφάνισαν εξάνθημα χεριών - ποδιών. Η θέση του sorafenib ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από χειρουργική εκτομή έχει ερευνηθεί από διάφορες μελέτες χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Το sorafenib ήταν το πρώτο φάρμακο που πήρε έγκριση για τη θεραπεία ανεγχείρητου ΗΚΚ και εξακολουθεί να αποτελεί πρώτης γραμμής επιλογή για ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ ή για όσους εμφάνισαν πρόοδο νόσου μετά από τοπικές θεραπείες.

## LENVATINIB

Το Lenvatinib είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών, συμπεριλαμβανομένων του VEGFR 1-3 και του FGFR 1-4 μεταξύ άλλων. Η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη Reflect[4] (φάσης 3) του 2018 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του lenvatinib με το sorafenib ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ σταδίου BCLC B ή C, Child-Pugh A και με performance status ECOG 0 ή 1. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με >50% κατάληψη του ήπατος και διήθηση των χοληφόρων ή της πυλαίας φλέβας. 954 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη (n=476) έλαβε sorafenib 400mg 2 φορές την ημέρα ενώ η δεύτερη (n=478) lenvatinib σε δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό τους βάρος (8 mg/ημέρα σε ασθενείς βάρους <60 kg και 12 mg/ημέρα σε ασθενείς βάρους >60 kg). Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μέση επιβίωση, η οποία για το lenvatinib ήταν 13,6 μήνες ενώ για το sorafenib 12,3 μήνες (πίνακας 3). Όσον αφορά τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (μέσος χρόνος για πρόοδο νόσου, μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, ανταπόκριση στην αγωγή), το lenvatinib έδειξε ότι υπερτερεί σε σύγκριση με το sorafenib. Σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν για το lenvatinib ήταν η υπέρταση, η διάρροια, η μειωμένη όρεξη και η απώλεια βάρους. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το lenvatinib δεν είναι υποδεέστερο από το sorafenib όσον αφορά την μέση επιβίωση και το τοποθετούν ως πρώτης γραμμής χημειοθεραπευτική επιλογή.

## Συνδυασμός ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB

Τα τελευταία χρόνια οι αναστολείς του PD-1 έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε μελέτες φάσης 1 και 2 και έχουν μπει στο επίκεντρο των ερευνών. Πολλές ανοσοθεραπείες που στο-

χεύουν στο μονοπάτι PD-L1-PD-1 αξιολογούνται επί του παρόντος σε ασθενείς με ΗΚΚ.

Η μελέτη Imbrave 150[5] (φάσης 3) συνέκρινε τον συνδυασμό μονοκλωνικών αντισωμάτων atezolizumab/bevacizumab με το sorafenib σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία. Το atezolizumab στοχεύει εκλεκτικά το PD-L1 ώστε να παρεμποδίσει την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς PD1 και B7-1, ενώ το bevacizumab στοχεύει το VEGF, αναστέλλοντας την αγγειογένεση και την εξέλιξη του όγκου. Στην μελέτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με performance status 0 ή 1 κατά ECOG, Child-Pugh A χωρίς σοβαρή δυσλειτουργία άλλων συστημάτων. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος και η παρουσία οισοφαγικών ή γαστρικών κιρσών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε αυτήν την μελέτη 501 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν atezolizumab/bevacizumab (n=336) σε δόση 1200 mg για το atezolizumab και 15mg/kg για το bevacizumab ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες ή sorafenib (n=165) σε δόση 400 mg per os δύο φορές ημερησίως. Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία ήταν η μέση συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης, καθώς και ο χρόνος για την επιδείνωση της ποιότητας ζωής.

Όσον αφορά τα πρωταρχικά καταληκτικά σημεία, η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με τον συνδυασμό atezolizumab/bevacizumab. Τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης στους 6 και 12 μήνες ήταν 84,8% και 67,2% για την ομάδα atezolizumab/bevacizumab, ενώ για την ομάδα του sorafenib 72,2% και 54,6% αντίστοιχα (πίνακας 4). 197 ασθενείς (58,6%) που έλαβαν atezolizumab/bevacizumab και 109 ασθενείς (66,1%) που έλαβαν sorafenib παρουσίασαν πρόοδο νόσου ή απεβίωσαν. Η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού atezolizumab/bevacizumab σε σύγκριση με το sorafenib (6,8 μήνες vs 4,3 μήνες). Όσον αφορά τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός υπερισχύει τόσο στο ποσοστό ανταπόκρισης στην θεραπεία (atezolizumab/bevacizumab vs sorafenib: 87,6% vs 59,1% αντίστοιχα).

Περίπου 15% των ασθενών στην ομάδα atezolzumab/bevacizumab διέκοψαν την θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με 10% της ομάδος των ασθενών που έλαβε sorafenib. Υπέρταση, κόπωση, πρωτεϊνουρία, και αύξηση της AST ήταν οι συχνότερες παρενέργειες από τη θεραπεία με atezolizumab/bevacizumab.

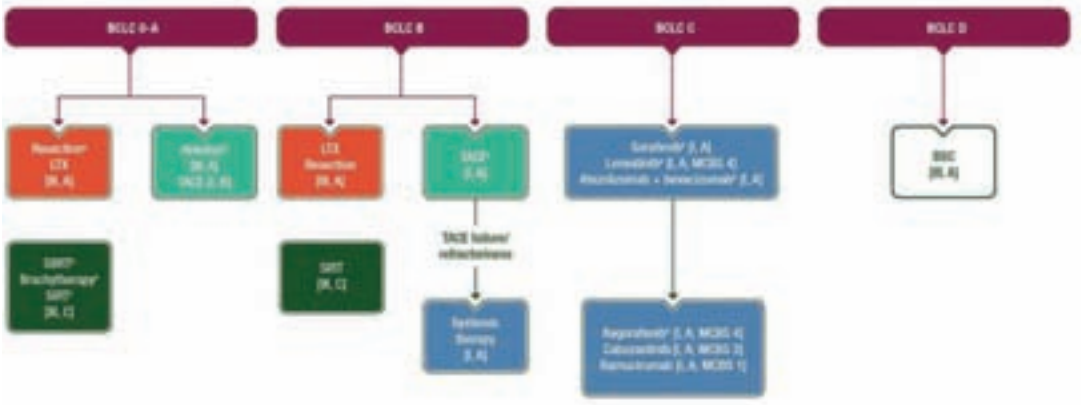
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης άλλαξαν την μέχρι σήμερα προσέγγιση των ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ και κατατάσσουν τον συνδυασμό atezolizumab/bevacizumab στις επιλογές πρώτης γραμμής για την συστηματική θεραπεία του ΗΚΚ.

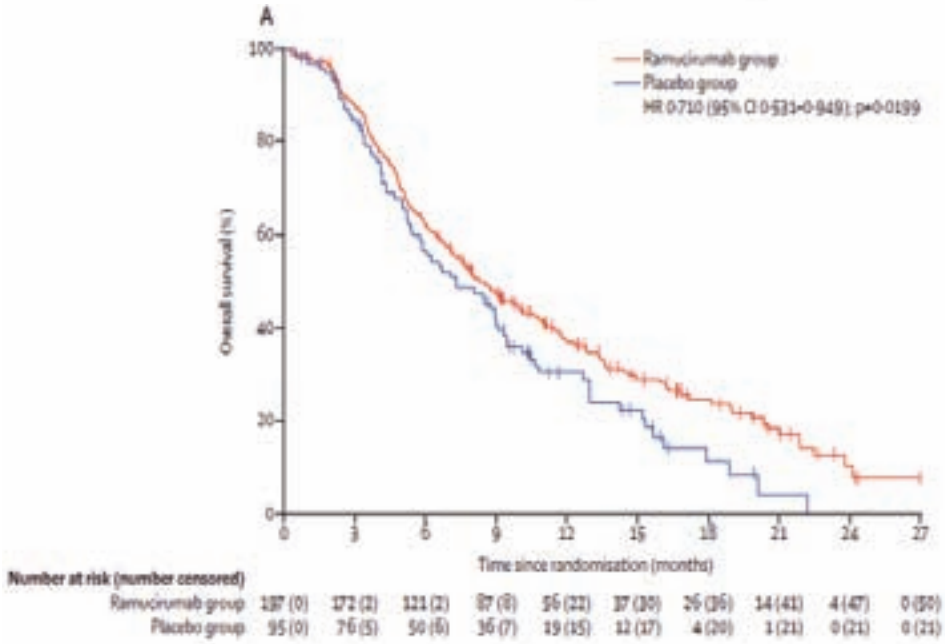
## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Μέχρι το 2017 δεν υπήρχαν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με ΗΚΚ που εμφάνισαν πρόοδο νόσου ή δυσανεξία στο sorafenib. Μοναδική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς ήταν να τεθούν σε κλινική μελέτη ή να λάβουν τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή. Από το 2017 όμως έχουν προστεθεί καινούριες χημειοθεραπευτικές επιλογές βάσει ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων από μελέτες φάσης 3.

## REGORAFENIB

Το regorafenib είναι από του στόματος αναστολέας πολλαπλών κινασών που παρεμποδίζει την δραστηριότητα κινασών που εμπλέ-



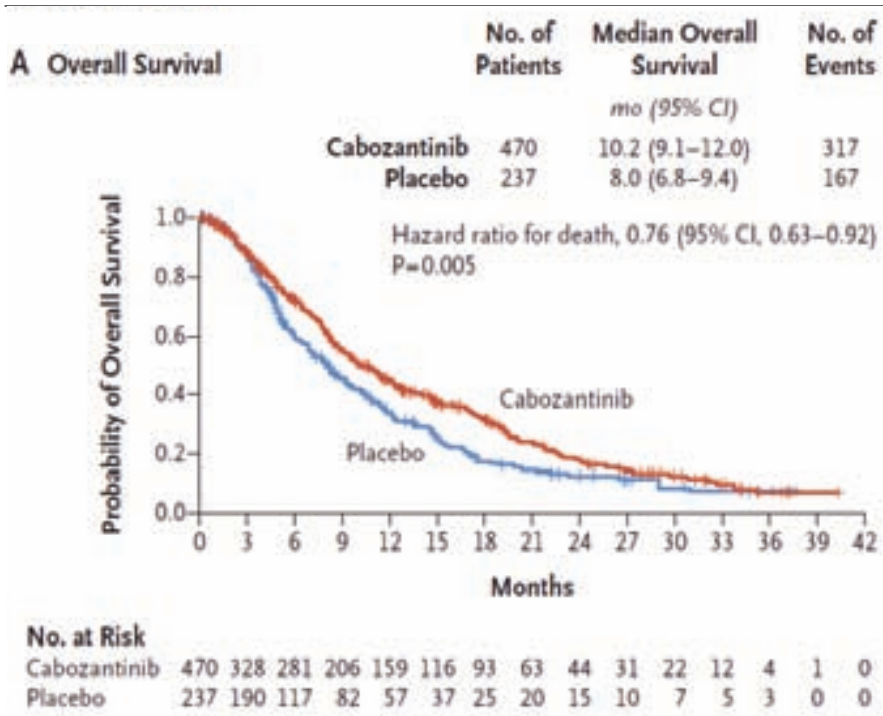



*Πίνακας 6*

κονται στην αγγειογένεση, ογκογένεση, μετάσταση και την ανοσία του όγκου. Στην μελέτη RESORCE[6] (φάσης 3) συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς με ΗΚΚ που έλαβαν θεραπεία με sorafenib (≥400 mg/ημέρα για ≥20 από τις 28 τελευταίες θεραπείας) παρουσίασαν πρόοδο νόσου και είχαν ηπατική λειτουργία Child-Pugh A. 567 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, με την πρώτη (n=374) να λαμβάνει θεραπεία με regorafenib και τη δεύτερη (n=193) να λαμβάνει placebo.

Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση, με το regorafenib να υπερτερεί (μέση επιβίωση 10,6 μήνες για το regorafenib έναντι 7,8 μήνες για το placebo – πίνακας 5). Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες η υπέρταση, η δερματική αντίδραση στα χέρια και τα πόδια, η κόπωση και η διάρροια.

Η μελέτη RESORCE ανέδειξε το regorafenib ως την πρώτη συστηματική θεραπεία που παρείχε παράταση επιβίωσης σε ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσο με το sorafenib, καθιερώνοντάς το ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε αυτή την κατηγορία ασθενών.




*Πίνακας 7*

## CABOZANTINIB

Το Cabozantinib είναι ένας αναστολέας τυροσινικών κινασών συμπεριλαμβανομένων του MET, VEGFR 1-2-3 και AXL, που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόοδο του ΗΚΚ και την ανάπτυξη αντοχής στο sorafenib.

Η μελέτη CELESTIAL[7] (φάσης 3) αξιολόγησε το cabozantinib σε σύγκριση με το placebo σε ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς 18 ετών και άνω με διάγνωση ΗΚΚ που είχαν παρουσιάσει πρόοδο νόσου παρόλο που προηγουμένως είχαν λάβει μία ή δύο συστηματικές θεραπείες με sorafenib ή regorafenib. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με Child-Pugh A, καλή γενική κατάσταση, χωρίς νεφρική δυσπραγία.

704 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, με την μία να λαμβάνει cabozantinib 60 mg (n=467) από του στόματος μία φορά την ημέρα και τη δεύτερη ομάδα (n=237) να λαμβάνει placebo. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση για την οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή του Cabozantinib (10,2 μήνες) σε σχέση με το placebo (8 μήνες) (πίνακας 6). Υπεροχή του Cabozantinib υπήρξε και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης, με την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου στην ομάδα του Cabozantinib να βρίσκεται στους 5,2 μήνες σε σύγκριση με τους 1,9 μήνες στη ομάδα του placebo. Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν η δερματική αντίδραση χεριών - ποδιών, η υπέρταση, η αυξημένη AST, η κόπωση και η διάρροια. Μείωση της δοσολογίας έγινε σε 291 ασθενείς (62%) στην ομάδα του cabozantinib, ενώ το ποσοστό διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 16%. Αξίζει να αναφερθεί ότι από τα υπάρχοντα δεδομένα για την χορήγηση του Cabozantinib σε ασθενείς Child-Pugh B τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα τοξικότητας.

## RAMUCIRUMAB

Στο ΗΚΚ τιμές α-FP >400 ng/mL έχουν συσχετισθεί με πτωχή πρόγνωση. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις α-FP έχουν συσχετισθεί με αυξημένη έκφραση VEGFR και αυξημένη αγγειογένεση στο ΗΚΚ. Μετά τη θεραπεία με sorafenib, οι μισοί περίπου ασθενείς έχουν μέτρηση α-FP ≥400 ng/mL, γεγονός που καθιστά αναγκαία την ανεύρεση αποτελεσματικών

θεραπειών σε αυτόν τον πληθυσμό.

Το ramucirumab είναι ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την ενεργοποίηση του VEGFR2. Το 2015 η μελέτη REACH[8] ερεύνησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ramucirumab σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που είχαν προηγουμένως λάβει πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία με sorafenib. Δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με το placebo, ωστόσο ανευρέθηκε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση στον υποπληθυσμό ασθενών με τιμή α-FP ≥ 400 ng/mL. Με βάση τα δεδομένα της μελέτης REACH, η μελέτη REACH-2[9] σχεδιάστηκε με στόχο να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ramucirumab ως μονοθεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με ΗΚΚ που παρουσίασαν δυσανεξία ή πρόοδο νόσου μετά τη θεραπεία με sorafenib και baseline συγκέντρωσης α-FP ≥400 ng/mL.

Σε αυτήν συμμετείχαν ασθενείς άνω των 18 ετών με BCLC B ή C, Child-Pugh A, performance status 0 ή 1 κατά ECOG και α-FP ≥400 ng/mL. Οι ασθενείς (n=292) τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες, με την πρώτη (n=197) να λαμβάνει ενδοφλέβια ramucirumab σε δόση 8 mg/kg κάθε 14 ημέρες και τη δεύτερη (n=95) να λαμβάνει placebo.

Όσον αφορά το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, το ramucirumab είχε στατιστικά σημαντική υπεροχή στην συνολική επιβίωση με 8,5 μήνες έναντι 7,3 στο γκρουπ του placebo (πίνακας 7). Καταγράφηκε επίσης στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (2,8 έναντι 1,6 μήνες), χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κόπωση, το περιφερικό οίδημα και η ανορεξία (grade 1-2). Από την κατηγορία των grade 3 ανεπιθύμητων ενεργειών μόνο η υπέρταση και η υπονατριαιμία εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στη ομάδα που έλαβε ramucirumab.

## NIVOLUMAB - PEMBROLIZUMAB

Το nivolumab και το pembrolizumab είναι μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν στο PD-1. Χρησιμοποιούνται σε αρκετές κακοήθειες όπως ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα και το μελάνωμα. Βάσει ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων από μελέτες φάσης 2[10,11], αυτοί οι δύο παράγοντες έλαβαν ταχεία έγκριση στις ΗΠΑ ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένο ΗΚΚ. Τα δεδομένα ωστόσο των μελετών φάσης 3[12,13] απέτυχαν να δείξουν σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση στα πλαίσια θεραπείας πρώτης και δεύτερης γραμμής, οπότε δεν έλαβαν έγκριση στην Ευρώπη.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση στις φαρμακευτική θεραπεία του ΗΚΚ. Υπάρχουν πλέον 3 πρώτης γραμμής (sorafenib, lenvatinib, atezolizumab/bevacizumab) και 3 δεύτερης γραμμής (regorafenib, Cabozantinib, ramucirumab) φαρμακευτικές επιλογές που έχουν λάβει έγκριση για την θεραπεία του προχωρημένου ΗΚΚ. Αρκετοί επιπλέον παράγοντες βρίσκονται υπό έρευνα, με τα αποτελέσματα των αντίστοιχων μελετών να αναμένονται τα προσεχή έτη.

Η αλλαγή στις επιλογές μας έφερε όμως σημαντικά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν, κυρίως όσον αφορά την επιλογή της πιο ενδεδειγμένης θεραπείας. Μέχρι στιγμής, η επιλογή αυτή γίνεται κυρίως βάσει των δεδομένων των μελετών, των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και της διαθεσιμότητας του κάθε παράγοντα. Σημαντικό επίσης είναι να αποσαφηνιστεί και το επόμενο βήμα μετά την αποτυχία στην χορήγηση του συνδυασμού atezolizumab/bevacizumab. Με βάση αυτά τα νέα δεδομένα και τις συνεχείς εξελίξεις στον τομέα της χημειοθεραπείας στο ΗΚΚ τίθεται και το θέμα της αναθεώρησης του αλγόριθμου του BCLC.

## Προτεινόμενος ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

| 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ συστηματική ΘΕΡΑΠΕΙΑ | 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ συστηματική ΘΕΡΑΠΕΙΑ | |
|---|---|---|
| | α-FP < 400 ng/ml | α-FP ≥ 400 ng/ml |
| Sorafenib | Regorafenib | Ramucirumab |
| Lenvatinib | Cabozantinib | Regorafenib |
| Atezolizumab/ Bevacizumab | | Cabozantinib |

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Wang H., Naghavi M., Allen C., Barber R.M., Bhutta Z.A., et al., Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, Lancet 2016; 388: 1459-1544
2. Josep M. Llovet, M.D., Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Philip Hilgard, M.D., Edward Gane, M.D., Jean-Frédéric Blanc, M.D. et al, Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma, N Engl J Med 2008;359:378-90.
3. Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Zhendong Chen, Chao-Jung Tsao, Shukui Qin, Jun Suk Kim et al, Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet Oncol.2009 Jan;10(1):25-34.
4. Masatoshi Kudo, Richard S Finn, Shukui Qin, Kwang-Hyub Han, Kenji Ikeda, Fabio Piscaglia et al, Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, Lancet 2018; 391: 1163–73.
5. Richard S. Finn, M.D, Shukui Qin, M.D, Masafumi Ikeda, M.D, Peter R. Galle, M.D, Michel Ducreux, M.D, Tae-You Kim, M.D ey al, Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, N Engl J Med 2020; 382:1894-1905
6. Jordi Bruix, Shukui Qin, Philippe Merle, Alessandro Granito, Yi-Hsiang Huang, György Bodoky et al, Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2017; 389: 56–66
7. G.K. Abou-Alfa, T. Meyer, A.-L. Cheng, A.B. El-Khoueiry, L. Rimassa, B.-Y. Ryoo et al, Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma, N Engl J Med 2018;379:54-63.
8. Andrew X Zhu, Joon Oh Park, Baek-Yeol Ryoo, Chia-Jui Yen, Ronnie Poon, Davide Pastorelli et al, Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial, Lancet Oncol 2015; 16: 859–70
9. Andrew X Zhu, Yoon-Koo Kang, Chia-Jui Yen, Richard S Finn, Peter R Galle, Josep M Llove et al, Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Oncol 2019; 20: 282–96
10. Anthony B El-Khoueiry, Bruno Sangro, Thomas Yau, Todd S Crocenzi, Masatoshi Kudo, Chiun Hsu et al, Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial, Lancet 2017; 389: 2492–502
11. T. Yau, J.W. Park, R.S. Finn, A-L. Cheng, P. Mathurin, J. Edeline et al, CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC), Annals of Oncology Volume 30 | Supplement 5 | October 2019.
12. Andrew X Zhu, Richard S Finn, Julien Edeline, Stephane Cattan, Sadahisa Ogasawara, Daniel Palmer et al, Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial, Lancet Oncol 2018; 19: 940–52.
13. Richard S. Finn, Baek-Yeol Ryoo, Philippe Merle, Masatoshi Kudo, Mohamed Bouattour, Ho Yeong Lim et al, Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial, Journal of Clinical Oncology December 2, 2019


IG

# Ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή

## ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION (ESD)

**ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

**Επεμβατικός Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Μονάδας Υβριδικής Επεμβατικής Ενδοσκόπησης, Mediterraneo Hospital, Γλυφάδα**

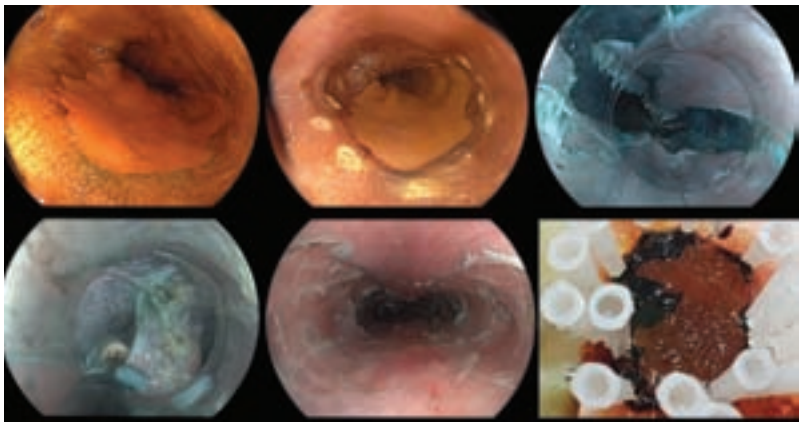
**Οι εξελίξεις στο χώρο της επεμβατικής ενδοσκόπησης είναι ραγδαίες. Πολύποδες και επιφανειακοί όγκοι που αντιμετωπίζονταν με χειρουργική επέμβαση, πλέον αφαιρούνται διαμέσου φυσικών οδών με γαστροσκόπηση ή κολονοσκόπηση. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγονται βαριές επεμβάσεις όπως η γαστρεκτομή ή η κολεκτομή.**

Πρωτοπόροι σε αυτές τις τεχνικές είναι οι Ιάπωνες, οι οποίοι τα τελευταία 10 χρόνια έχουν δημιουργήσει μικροεργαλεία, μινιατούρες χειρουργικών εργαλείων, τα οποία εισέρχονται στο ενδοσκόπιο και επιτρέπουν την αφαίρεση πρώιμου καρκίνου οισοφάγου, στομάχου και παχέος εντέρου, τεχνική γνωστή ως ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή (Endoscopic Submucosal Dissection), χωρίς να χρειαστεί χειρουργική τομή.

Η επέμβαση πραγματοποιείται υπό μέθη ή γενική αναισθησία. Αρχικά ο ιατρός οριοθετεί την περιοχή προς εκτομή με την βοήθεια του γαστροσκοπίου ή του κολονοσκοπίου.

Στην συνέχεια ο ιατρός με την βοήθεια μικρομαχαιριδίων τα οποία εισέρχονται στο ενδοσκοπικό όργανο αποκολλά την επιφανειακή στοιβάδα του τοιχώματος η οποία περιέχει τον όγκο, προσπαθώντας να μην τραυματίσει την μυϊκή στιβάδα η οποία πρέπει να μείνει άθικτη.

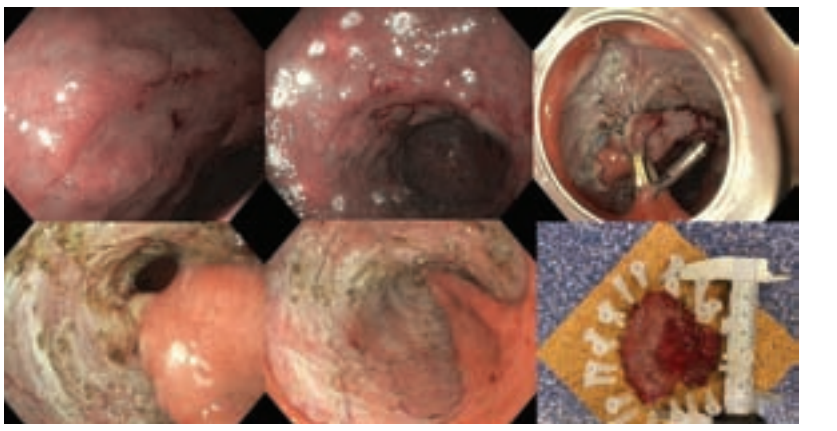
Όταν ολοκληρωθεί η εκτομή της βλάβης, η επιφανειακή πληγή μένει ανοικτή ή τοποθετούνται ειδικά ενδοσκοπικά υλικά τα οποία επιταχύνουν την επούλωσή της (γνωστά ως κλιπ).



*Περιστατικό 1. Εκτομή πρώιμου καρκίνου εγγύς οισοφάγου (Ca in situ) με την τεχνική ESD (από το προσωπικό αρχείο του Γ. Μαυρογένη).*

**Ποιές βλάβες μπορούν να αφαιρεθούν με ESD;**

- Αφαίρεση προκαρκινικών βλαβών οισοφάγου: χαμηλόβαθμη δυσπλασία, υψηλόβαθμη δυσπλασία ή αρχόμενη κακοήθεια όταν εκτιμάται ότι το βάθος διήθησης είναι επιφανειακό.
- Ενδοσκοπική αφαίρεση πρώιμου καρκίνου στομάχου, αδενωμάτων στομάχου, μεγάλων υπερπλαστικών πολυπόδων στομάχου, δυσπλαστικών αλλοιώσεων στομάχου (χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη δυσπλασία).
- Εκτομή μικρών υποβλεννογονίων όγκων οισοφάγου-στομάχου με ESD, με υποβλεννογόνιο τούνελ (STER), ή με λαπαροσκοπική βοήθεια (LECS)
- Ενδοσκοπική αφαίρεση μεγάλων άμισχων πολυπόδων παχέος εντέρου (lateral spreading adenomas) και ορθού.



*Περιστατικό 2. Υφολική εκτομή βλεννογόνου άντρου σε 80χρονο ασθενή με πρώιμο καρκίνο στομάχου (Ca in situ). Με αυτό τον τρόπο ο ασθενής απέφυγε γαστρεκτομή. (Από το προσωπικό αρχείο του Γ. Μαυρογένη).*

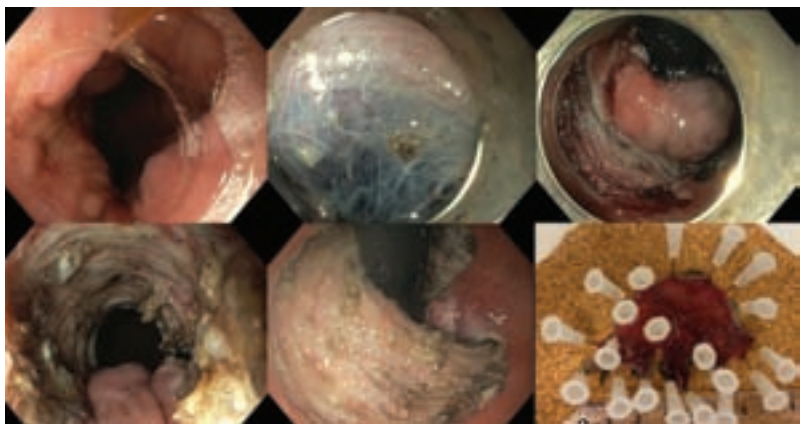
**Ποια είναι τα οφέλη για τον ασθενή;**

Ασθενείς με επιφανειακούς όγκους οισοφάγου, στομάχου, παχέος εντέρου αποφεύγουν μια δύσκολη χειρουργική επέμβαση (οισοφαγεκτομή, γαστρεκτομή, κολεκτομή αντιστοίχως). Ο χρόνος νοσηλείας είναι μικρότερος, οι λειτουργικές συνέπειες είναι αμελητέες, και το συνολικό κόστος περίθαλψης-νοσηλείας χαμηλότερο.

**Είναι ριζική η επέμβαση;**

**Η ESD μας βοηθάει στο να αφαιρέσουμε την βλάβη σε ένα ενιαίο κομμάτι το οποίο θα μελετηθεί με μικροσκόπιο από τον παθολογοανατόμο (ιστολογική εξέταση). Η λεπτομερής εξέταση του τμήματος το οποίο αφαιρέθηκε θα αποκαλύψει την πραγματική ταυτότητα της βλάβης και το αν χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία ή όχι.** Πιο συγκεκριμένα, αν τα πλάγια και εν τω βάθει όρια είναι υγιή, το βάθος υποβλεννογονίου διήθησης είναι επιφανειακό και δεν υπάρχει διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων τότε η επέμβαση θεωρείται ογκολογικώς επαρκής και ο κίνδυνος υποτροπής είναι πολύ μικρός.

Πρέπει να τονιστεί ότι είναι δύσκολο εκ των προτέρων να γνωρίζουμε αν ένας πολύποδας έχει βαθιά διήθηση ή όχι. Οι προεγχειρητικές βιοψίες, η ενδοσκοπική απεικόνιση, η αξιολόγηση με ενδοσκοπικό υπέρηχο, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία είναι ενδεικτικές αλλά όχι δεσμευτικές για το τελικό αποτέλεσμα. Μόνο αφού αφαιρεθεί ολόκληρη η βλάβη με ESD θα ξέρουμε την ακριβή ιστολογία/φύση της βλάβης. Σε περίπτωση που εντοπιστούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως αυτά καθορίζονται από τις Ιαπωνικές και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε συμπληρωματική χειρουργική επέμβαση, σε ακτινοθεραπεία ή και χημειοθεραπεία με βάση την απόφαση ογκολογικού συμβουλίου. Συνεπώς η ESD μας προσφέρει την δυνατότητα ακριβούς σταδιοποίησης και είναι θεραπευτική όταν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια.



*Περιστατικό 3. Εκτομή πρώιμου καρκίνου ορθού (Ca in situ) με επέκταση στον πρωκτό.*
*(Από το προσωπικό αρχείο του Γ. Μαυρογένη).*

**Ποια είναι η διάρκεια μίας ESD;**

Η διάρκεια της επέμβασης κυμαίνεται από 1-4 ώρες και καθορίζεται από το μέγεθος της βλάβης, την τοποθεσία της βλάβης, την ανατομία της συγκεκριμένης περιοχής, την παρουσία ίνωσης ή έντονης αγγείωσης και από την ενδεχόμενη λήψη αντιπηκτικών (πχ Xarelto, Sintrom, Eliquis)/αντι-αιμοπεταλιακών φαρμάκων (πχ Salospir, Plavix).

**Απαιτείται νοσηλεία για την επέμβαση;**

Η ESD συνήθως πραγματοποιείται με γενική αναισθησία με εξαίρεση τις βλάβες ορθού όπου μπορεί να χορηγηθεί μέθη.

Ο ασθενής συνήθως νοσηλεύεται για 24-48 ώρες. Επιλεγμένα περιστατικά ESD στομάχου ή ορθού μπορούν να πάρουν εξιτήριο την ίδια μέρα.

**Ποιες είναι οι συχνότερες επιπλοκές;**

- Η διεγχειρητική αιμορραγία η οποία αντιμετωπίζεται επιτόπου με καυτηριασμό ή clips («ενδοσκοπικά ράμματα») και η όψιμη αιμορραγία τις πρώτες 2 εβδομάδες, η οποία αντιμετωπίζεται συνήθως ενδοσκοπικά ή συντηρητικά.
- Η διάτρηση, η οποία όταν αφορά τον στόμαχο ή το ορθό αντιμετωπίζεται συνήθως ενδοσκοπικά με clips. Σε περίπτωση διάτρησης του παχέος εντέρου ο ιατρός μπορεί να την αντιμετωπίσει είτε με clips είτε να χρειαστεί λαπαροσκόπηση και τοπική συρραφή.
- Επιπλοκές που σχετίζονται με την αναισθησία και τα καρδιολογικά προβλήματα του εκάστοτε ασθενούς.

**Πώς αισθάνεται ο ασθενής μετά την επέμβαση;**

Την 1η μέρα της επέμβασης ο ασθενής νοιώθει έναν ήπιο μετεωρισμό ή ένα αίσθημα βάρους στην κοιλιακή χώρα. Μπορεί να κινητοποιηθεί άμεσα, να περπατήσει και να επιστρέψει σε ήπιες δραστηριότητες. Η σίτιση περιορίζεται σε σούπες/μαλακές τροφές για 7 μέρες και μετά είναι φυσιολογική. Σε ασθενείς με βλάβες πρωκτού μπορεί να υπάρξει ήπιος ερεθισμός για λίγες μέρες ο οποίος σταδιακά υποχωρεί.

**Βιβλιογραφία**

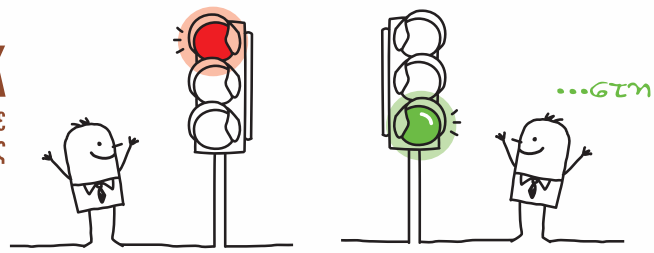
Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:829-854.

Mavrogenis G, Hochberger J, Deprez P, Shafazand M, Coumaros D, Yamamoto K. Technological review on endoscopic submucosal dissection: available equipment, recent developments and emerging techniques. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:486-498.

Ntourakis D, Mavrogenis G. Cooperative laparoscopic endoscopic and hybrid laparoscopic surgery for upper gastrointestinal tumors: Current status. *World J Gastroenterol*. 2015;21:12482-12497. IG

Ρυθμίζουν τη σωστή κίνηση στην τουαλέτα

...στη διάρροια **Retoblock**
Καολίνης με Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες



...στη δυσκοιλιότητα **Retoral**
Psyllium & PEG

Για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της διάρροιας

**Ενήλικες:** 1 φακελίσκος διαλυμένος σε ένα ποτήρι νερό 2-4 φορές την ημέρα σε τακτά χρονικά διαστήματα

**Παιδιά 3-12 ετών:** 1 φακελίσκος την ημέρα

Όχι πάνω από 2 ημέρες

**14** φακελίσκοι

**12** φακελίσκοι

Για την περιστασιακή ή χρόνια δυσκοιλιότητα ή όταν είναι επιθυμητή μία πιο εύκολη κένωση π.χ. αιμορροΐδες, ραγάδες ή χειρουργικές επεμβάσεις.

**Ενήλικες:** 1 φακελίσκος διαλυμένος σε ένα ποτήρι νερό κάθε 8 ή 12 ώρες

**Παιδιά 6-12 ετών:** 1 φακελίσκος την ημέρα

Όχι πάνω από 7 ημέρες

**Αδειάστε το περιεχόμενο του φακελίσκου σε ένα ποτήρι νερό και ανακατέψτε καλά πριν τη χρήση**

Αντιμετωπίστε εύκολα διάρροια και δυσκοιλιότητα

• Δρουν με φυσικό τρόπο
• Έχουν ευχάριστη γεύση

**Πριν από τη χρήση συμβουλευτείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης του προϊόντος**

Οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς μπορούν να αναφέρουν τα σοβαρά περιστατικά από τη χρήση ιατροτεχνολογικών προϊόντων συμπληρώνοντας την ειδική κάρτα αναφοράς (ΛΕΥΚΗ ΚΑΡΤΑ), www.eof.gr, 213-2040528 ή 213-2040542

CE 0426

**ΑΘΗΝΑ: Οιδίποδος 1-3 και Παράδρομος Αττικής οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι. Τηλ.:** 210 7488821, **Φαξ:** 210 7488827 • E-mail: info@winmedica.gr.

WinMedica Serving Health for Life
www.winmedica.gr

Retoral/Retoblock 01 2020

# Δίγκας Γ.
MEDICAL EQUIPMENT

ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ_ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΩΣΙΜΑ

**Contec CMS70A**
Επιτραπέζιο Παλμικό οξύμετρο

**UP-7000**
Monitor ζωτικών λειτουργιών

**AirSep VisionAire5**
Συμπυκνωτής Οξυγόνου

**D-38**
Τραπεζίδιο τροχήλατο νοσηλείας

**New Askir 30**
Αναρρόφηση CAMI

**Dr.Mach LED120**
Φωτισμός Μικροεπεμβάσεων

**ENDO 001**
Ενδοσκοπικό κρεβάτι

**Steranios 2%**
Ψυχρή αποστείρωση

**Vena Back HZ-6038S**
Σκαμπώ Τροχήλατο με πλάτη

**Surtron 120W flash LED**
Διαθερμία

Dr. Mach · CONTEC · HARTMANN · BODE · AA MEDICAL · optiLube

**12.000** ΠΡΟΪΟΝΤΑ

**Αθήνα:**
Λ. Κηφισίας 354,
Χαλάνδρι Αττικής
Τηλ: 210 6825000, 210 6826000

**Θεσσαλονίκη- Κεντρικά:**
Τέρμα Καραολή Δημητρίου & Ειρήνης γωνία,
Φράγμα Θέρμης
Τηλ: 2310 272462, 2310 270425, 2310 221174

**Κατάστημα Θεσσαλονίκη Κέντρο:**
Τσιμισκή 137
Περιοχή ΧΑΝΘ
Τηλ: 2310 225 005
2310 225 025

E-SHOP_www.digas.gr

ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ENDOTECH

# Πέντε χρόνια εμπειρίας με το FiLaC® laser για την αντιμετώπιση του συριγγίου ορθού:
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

**A. WILHELM, A. FIEBIG, M. KRAWCZAK**

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ:**
Υπάρχουν πολύ λίγα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν τις ενδοσκοπικές θεραπείες περιεδρικών συριγγίων, με την ομάδα μας να αναφέρει τα πρώτα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τη χρήση της οπτικής ίνας (FiLaC® Fistula laser Closing) στη θεραπεία των περιεδρικών συριγγίων.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:**
Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν, στα πλαίσια μιας μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, να αξιολογήσει μια σειρά πρωκτικών συριγγίων στα οποία πραγματοποιήθηκε εξάχνωση του ενδοθηλίου τους, με τη χρήση laser, σε συνδυασμό με τη χρήση κρημνού για το κλείσιμο του εσωτερικού στομίου του συριγγίου. Προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συντέλεσαν στην πρωτογενή και στην δευτερογενή επιτυχή επούλωση (δηλαδή επιτυχία μετά από μία ή δύο επεμβάσεις).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:**
Η μελέτη ανέλυσε 117 ασθενείς σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 25,4 μήνες κατά μέσο όρο (εύρος 6-60 μήνες), με 13 από τους ασθενείς να έχουν συρίγγια που σχετίζονται με τον Crohn.

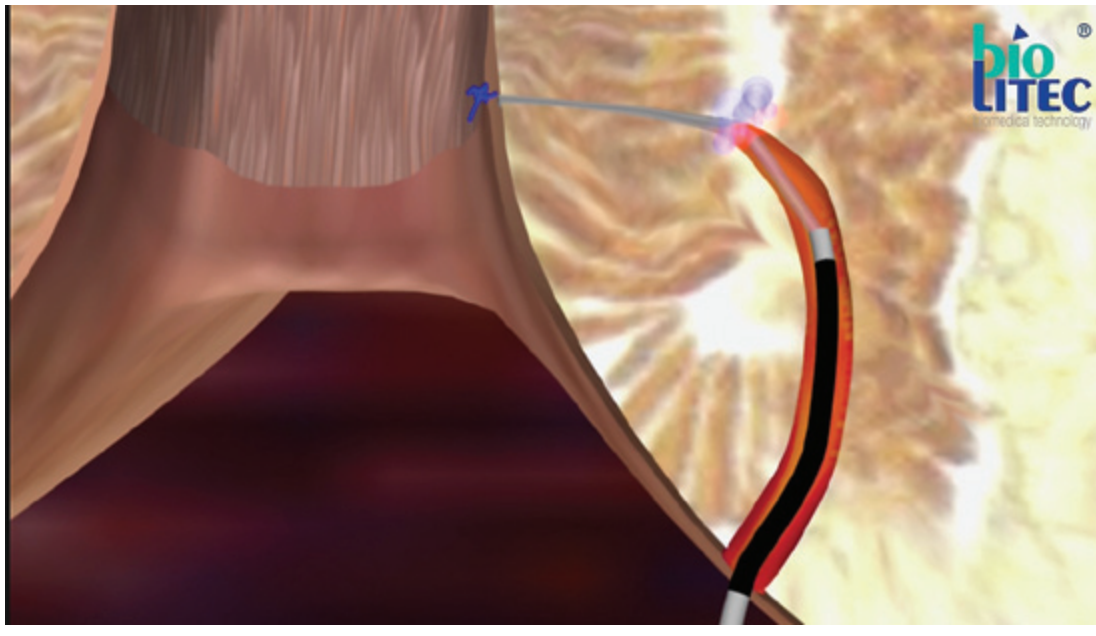
Δεν αναφέρθηκε ακράτεια σε στερεά και υγρά κόπρανα. Το ποσοστό της πρωτογενούς επούλωσης ήταν 75/117 (64.1%), ήτοι 63,5% για κρυπτοαδενικά (cryptoglandular) συρίγγια έναντι 69,2% για τα συρίγγια σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Από τους 42 ασθενείς που απέτυχαν αρχικά να θεραπευτούν με την τεχνική FiLaC®, οι 31 υποβλήθηκαν σε δεύτερη επέμβαση ("Re-FiLaC®"), εκτομή του συριγγίου. Συνυπολογίζοντας και το ποσοστό της δευτερογενούς επούλωσης, που ορίζεται ως επούλωση του συριγγίου στο τέλος της περιόδου της μελέτης, το συνολικό ποσοστό επιτυχούς θεραπείας διαμορφώθηκε στα 103/117 (88%). Το ποσοστό ήταν 85,5% για τα κρυπτοαδενικά συρίγγια έναντι του 92,3% των συριγγίων Crohn.

Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πρωτογενούς επιτυχίας παρατηρήθηκε στα συρίγγια διασφιγκτηριακού τύπου, με τα πρωτογενή και τα δευτερογενή αποτέλεσμα να μην επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, την παρουσία της νόσου του Crohn, τον αριθμό των προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων και τον τύπο του κρημνού που χρησιμοποιήθηκε για το κλείσιμο του εσωτερικού ανοίγματος του συριγγίου.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:**
Υπάρχει ένα ικανοποιητικό ποστοστό πρωτογενούς επιτυχίας με τη χρήση της θεραπείας FiLaC®. Αν η FiLaC® αποτύχει, η δευτερογενής επιτυχία με επανάληψη της FiLaC® ή άλλων προσεγγίσεων, ήταν υψηλή. Η ελάχιστα επεμβατική προσέγγιση FiLaC®, μπορεί να αποτελέσει μια λογική επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής για τη θεραπεία των περιπρωκτικών συριγγίων.

*Tech Coloproctol 2017*



# Ελάχιστη επεμβατικότητα
## για απλά ή περισσότερο σύνθετα προβλήματα

# LEONARDO®
## Universal and ingenious

### Κλινικά αποδεδειγμένες θεραπευτικές επιλογές

- **HELP®**: Απολίνωση αιμορροϊδων
- **LHP®**: Αιμορροϊδοπλαστική
- **FiLaC®**: Σύγκλιση περιεδρικών συριγγίων
- **SiLaC®**: Θεραπεία κύστης κόκκυγος

endotech
ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Λεωφ. Αμαρουσίου 5, Λυκόβρυση, 14123, Αθήνα • Τηλ.:210 2852400 • Fax : 210 2852693 • info@endotech.gr • www.endotech.gr

# Γαστρεντερολογικό Quiz

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΟΥΡΙΚΟΥ, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΡΑΓΕΩΡΓΟΣ, ΑΝΕΣΤΗΣ ΓΟΥΛΑΣ, ΣΠΗΛΙΟΣ ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ**
**Ηπατογαστρεντερολογική Ενδοσκοπική Μονάδα, Β΄ Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»**

*Άνδρας 54 ετών προσέρχεται με συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου από πολλών ετών. Από το ατομικό αναμνηστικό είναι καπνιστής 20 τσιγάρων ημερησίως από 20 ετών και έχει BMI 36. Υπεβλήθη σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού με γαστροσκόπιο υψηλής ανάλυσης και δυνατότητα χρωμοενδοσκόπησης NBI, όπου αναδείχθηκε διαφραγματοκήλη 3 εκ. και εικόνα οισοφάγου Barrett C3M8 χωρίς ορατή επηρμένη βλάβη (εικόνα 1). Η λήψη βιοψιών (από κάθε τεταρτημόριο και κάθε 1-2 εκ.) ανέδειξε παρουσία εντερικής μεταπλασίας με καλυκοειδή κύτταρα και χαμηλόβαθμη δυσπλασία σε περισσότερες από μία θέσεις από εξειδικευμένο παθολογοανατόμο.* ***Ποια θα ήταν κατά τη γνώμη σας η περαιτέρω αντιμετώπιση του αρρώστου;***

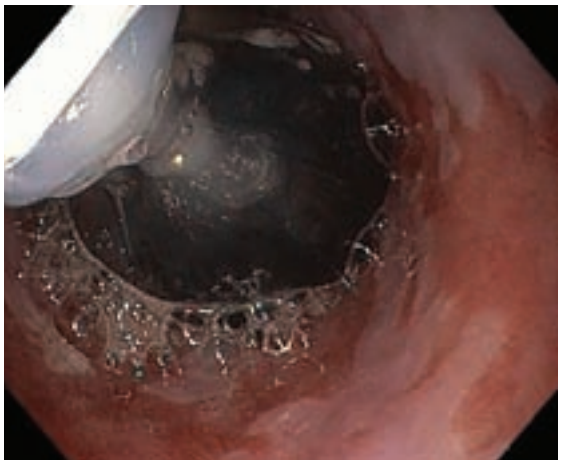
Ο ασθενής έλαβε αγωγή με υψηλή δόση αναστολέων αντλίας πρωτονίων με έλεγχο των παλινδρομικών του ενοχλημάτων. Μετά από έξι μήνες διενεργήθηκε νέα ενδοσκόπηση όπου επιβεβαιώθηκε χαμηλόβαθμη δυσπλασία. Λόγω του εκτεταμένου Barrett και της ύπαρξης χαμηλόβαθμης δυσπλασίας σε δύο διαφορετικές με εξάμηνη διαφορά ενδοσκοπήσεις, ο ασθενής υπεβλήθη σε ενδοσκοπική θεραπεία με ραδιοσυχνότητες RFA.

Αρχικά έγινε καυτηριασμός με το σύστημα HALO 360 (ηλεκτρόδιο υπό τη μορφή μπαλονιού), το οποίο χρησιμοποιείται για κυκλοτερείς και εκτεταμένες βλάβες (εικόνα 2). Ακολούθησαν δύο συνεδρίες με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων, όπου έγινε καυτηριασμός των υπολειπόμενων γλωσσίδων (εικόνα 3-4), καθώς και κυκλοτερής καυτηριασμός της περιοχής της γαστροοισοφαγικής συμβολής/neo-Z-line με το σύστημα HALO 90, το οποίο είναι ένας ενδοσκοπικός καθετήρας που καταλήγει σε τοξοειδή πλακέτα 90 μοιρών, που προσαρμόζεται στην άκρη του ενδοσκοπίου και επιλέγεται για μικρής έκτασης βλάβες (εικόνα 5).

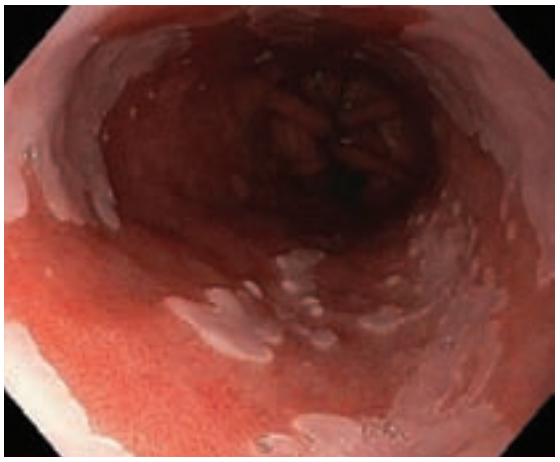
Έξι μήνες μετά, οι βιοψίες από την περιοχή της γαστροοισοφαγικής συμβολής και του νέου-πλακώδους επιθηλίου του οισοφάγου δεν ανέδειξαν εντερική μεταπλασία ή δυσπλασία.

Ο ασθενής παραμένει σε PPI ως θεραπεία συντήρησης και με τη σύσταση για νέα ενδοσκόπηση σε ένα έτος.

Η ενδοσκοπική θεραπεία του οισοφάγου Barrett με ραδιοσυχνότητες είναι μια μέθοδος με υψηλή αποτελεσματικότητα (>90% διατήρηση εκρίζωσης σε πενταετή παρακολούθηση) και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών (η πιο συχνή αφορά οπισθοστερνικό άλγος που υφίεται σε λίγες μέρες με αναλγητικά, στενώσεις σε ποσοστό 2-6%, διάτρηση και αιμορραγία εξαιρετικά σπάνια).

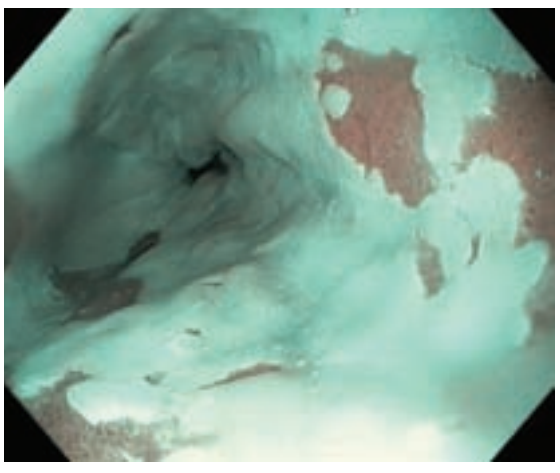


*Εικόνα 1*

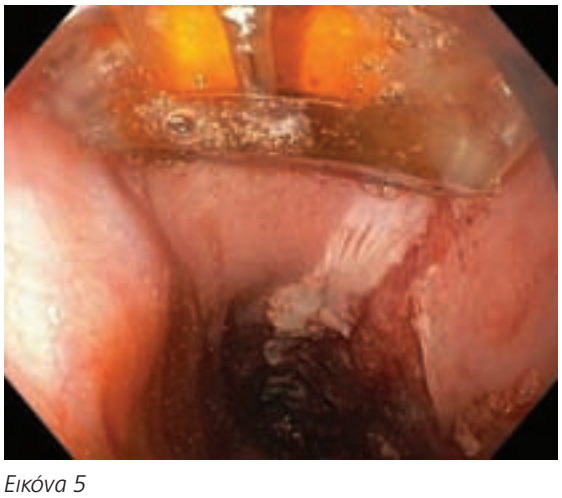


*Εικόνα 2*

*Εικόνα 3*



*Εικόνα 4*



*Εικόνα 5*

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

Weusten Bas et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2017 Feb; 49(2): 191-198

# ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

## Πέμπτη 6 Μαΐου 2021

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Α |
|---|---|
| 12:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Επιδημιολογία και δεδομένα νοσηρότητας κ θνητότητας στην χρόνια ηπατοπάθεια*<br>*Συντονιστές: Β. Σύψα, Κ. Θωμόπουλος*<br>*1. Ιογενής ηπατίτιδα Α-Ε., Ε. Ξενοφώντος*<br>*2. Αλκοολική ηπατοπάθεια, Γ. Δημητρίου*<br>*3. NASH/NAFLD, Σ. Σαββίδου*<br>*4. ΗΚΚ, Ν. Παπαδόπουλος* |
| 13:30 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Ε. Χολόγκιτας*<br>*Διαχείριση ασθενών με ηπατικά νοσήματα κατά τη διάρκεια της Covid-19 πανδημίας*<br>*Ομιλήτρια: Χ. Κρανιδιώτη* |
| 14:00 | **ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ**<br>*Συχνά λάθη και παραλείψεις στην ηπατολογία. Μ. Ντόιτς, Σ. Γκαμπέτα* |
| 15:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Ηπατίτιδα C, Συντονιστές: Σ. Καραταπάνης, Σ. Ντουράκης*<br>*1. Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης HCV ως όπλο για την εξάλειψη, Δ. Τσακαλία*<br>*2. Η εξέλιξη της HCV κίρρωσης μετά επιτυχή θεραπεία, Γ. Διαμαντοπούλου*<br>*3. Λήψη οργάνων από δότες με ιστορικό ηπατίτιδας C για μεταμόσχευση. Μπορούν να αξιοποιηθούν; Ο. Γιουλεμέ*<br>*4. Υπάρχει πρόοδος στην ανάπτυξη εμβολίου στην ηπατίτιδα C, Ι Γουλής* |
| 16:30 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Γ. Παπαθεοδωρίδης*<br>*Ηπατίτιδα Β : Φάρμακα υπο δοκιμή (New drugs for HBV cure), Ομιλητής: P. Lampertico* |
| 17:00 | **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - συζήτηση eposters,** *Συντονιστές: Χ. Δρακούλης, Α. Πρωτοπαπάς* |
| 18:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Χολοστατικά νοσήματα ήπατος, Συντονιστές: Ι. Κοσκίνας, Β. Σεβαστιανός*<br>*1. Η πρόοδος στην κατανόηση της Πρωτοπαθούς Χολικής Χολαγγειίτιδας μέσω του GLOBAL PBC Study Group, Ν. Γατσέλης*<br>*2. Τρέχουσες και μελλοντικές θεραπείες στην Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα, Χ. Τριάντος*<br>*3. Η πρόοδος στην κατανόηση της Πρωτοπαθούς Σκληρυντικής Χολαγγειίτιδας νοσήματος μέσω του International PSC Study Group, Ε. Ρηγοπούλου*<br>*4. Το μέλλον στην αντιμετώπιση των ασθενών με Πρωτοπαθή Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα, Ι. Βλαχογιαννάκος* |
| 19:30 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ** |
| 20:30 | **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΕΝΑΡΞΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ / ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ** |

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Β |
|---|---|
| 13:30 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος Ε. Ακριβιάδης*<br>*Αναπαραγωγική υγεία και ηπατική νόσος, Ομιλητής: Ι. Ελευσινιώτης* |
| 14:00 | **ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ**<br>*Διαχείριση καρδιο-αγγειακού κινδύνου και νόσου σε ασθενή με λιπώδες ήπαρ, Χ. Βλαχόπουλος, Γ. Κόντος* |
| 15:00 | **ΦΟΙΤΗΤΙΚΟ ΒΗΜΑ**<br>*Συντονιστές: Σ. Μανωλακόπουλος, Μ. Ντόιτς, Φοιτητής* |
| 16:30 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Ι. Παυλοπούλου*<br>*Εμβόλια SAR-CoV: μύθοι και πραγματικότητα, Ομιλήτρια: Μ. Πηρουνάκη* |
| 17:00 | **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - συζήτηση eposters,** *Συντονιστές: Χ.Τριάντος, Δ Τζιλβές* |
| 18:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Προκλήσεις και προβληματισμοί στο ηπατολογικό ιατρείο*<br>*Συντονιστές: Δ. Χριστοδούλου, Ι. Κετίκογλου*<br>*1. Παθολογική ηπατική βιοχημεία σε ασθενή με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, Χ. Παυλίδης*<br>*2. Οξεία ηπατίτιδα σε ασθενείς που θα λάβουν ανοσοκαταστολή, βιολογικούς παράγοντες ή χημειοθεραπεία, Σ. Σιακαβέλλας*<br>*3.Αιτιολογική αντιμετώπιση της " σοβαρής " οξείας ηπατίτιδας, Α. Μπέλλου*<br>*4.Σπάνιες αιτίες επίμονα παθολογικών τιμών ηπατικών ενζύμων, Η. Μάνη* |

## Παρασκευή 7 Μαΐου 2021

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Α |
|---|---|
| 08:00 | **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ:**<br>*Ηπαρ και συστηματικά νοσήματα*<br>*Συντονιστές: Σ.Μανωλακόπουλος, Ι. Ελευσινιώτης, Μ. Ντόιτς, Γ. Γερμανίδης*<br>*1. Ασθενής με λέμφωμα και παθολογική ηπατική βιοχημεία*<br>*Εισηγήτρια: Σ. Βασιλειάδη, Υπεύθυνη Ηπατολόγος: Μ. Ντόιτς, Σχολιάστρια: Φ. Κοντοπίδου*<br>*2. Ασθενής με χολόσταση και υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονίας*<br>*Εισηγήτρια: Ε. Μπλέτσα, Υπεύθυνος Ηπατολόγος: Ι. Ελευσινιώτης, Σχολιαστής: Α.Τζουβελέκης*<br>*3. Ο ηπατολόγος σε ασθενή με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο*<br>*Εισηγήτρια: Κ. Ασλάνογλου, Υπεύθυνη Ηπατολόγος: Μ. Ντόιτς, Σχολιάστρια: Φ. Κοντοπίδου*<br>*4. Ασθενής με κίρρωση και σοβαρή στένωση αορτής*<br>*Εισηγητής: Ι Δημητρόγλου, Υπεύθυνος Ηπατολόγος: Ι. Ελευσινιώτης, Σχολιαστής: Κ. Τσιούφης* |
| | 10.00 - 10.30 **Διάλειμμα** |
| | *5. Ασθενής με κίρρωση και στεφανιαία νόσο, Εισηγήτρια: Χ. Φλούρου*<br>*Υπεύθυνος Ηπατολόγος: Ν. Γατσέλης, Σχολιαστής: Κ. Τσιούφης*<br>*6. Ασθενής με κίρρωση, πυλαία υπέρταση, ίκτερο κ διάταση χοληφόρων*<br>*Εισηγητής: Α. Γούλας, Υπεύθυνος Ηπατολόγος: Γ. Γερμανίδης*<br>*Σχολιάστρια: Κ. Παρασκευά*<br>*7. Ασθενής με πυρετό, ίκτερο και πολλαπλές στενώσεις χοληφόρων*<br>*Εισηγήτρια: Μ. Βελεγράκη, Υπεύθυνος Ηπατολόγος: Γ. Γερμανίδης*<br>*Σχολιάστρια: Κ. Παρασκευά*<br>*8. Ασθενής με κίρρωση και μικροβιαιμία με πολυανθεκτικό μικρόβιο*<br>*Εισηγητής: Ι. Μωραϊτίδης, Υπεύθυνος Ηπατολόγος: Ν. Γατσέλης,*<br>*Σχολιάστρια: Α. Αλεξοπούλου* |
| 12:30 | **ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ**<br>*Διαχείριση ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα Β στο εξωτερικό ιατρείο*<br>*Σ. Μανωλακόπουλος, Χ. Κρανιδιώτη* |
| 13:30 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Νεότερα δεδομένα στην αυτοάνοση ηπατίτιδα, Συντονιστές: Ι. Κοσκίνας, Γ. Νταλέκος*<br>*1. Επικαιροποίηση των ορολογικών κριτηρίων για τη διάγνωση της αυτοανόσου ηπατίτιδας και των θεραπειών 2ης και 3ης γραμμής, Κ. Ζάχου*<br>*2. Εναλλακτικές μορφές αυτοανόσου ηπατίτιδας, Γ. Νταλέκος*<br>*3. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος και αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος, Ε. Σινάκος* |
| 15:00 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Σ. Μανωλακόπουλος*<br>*Η επίδραση της πανδημίας στην έρευνα στην Ηπατολογία, Ομιλητής: Εμ. Τσόχατζης* |
| 15:30 | **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - Συζήτηση eposters,** *Συντονιστές: Π. Ιωαννίδου, Μ. Καλαφατέλη* |
| 16:30 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ,** *GILEAD* |

# 19ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

| | |
|---|---|
| 17:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Ηπατίτιδα Β, Συντονιστές: Σ. Χατζηγιάννης, Π. Καραγιάννης*<br>*1. Εφαρμογή των προγνωστικών score για τον κίνδυνο ΗΚΚ στην κλινική πράξη, Γ. Παπαθεοδωρίδης*<br>*2. Είναι εφικτή η εξάλειψη της ηπατίτιδας Β; Α. Αλεξοπούλου*<br>*3. Μία κριτική θεώρηση για τους νέους βιοδείκτες στην χρόνια ηπατίτιδα Β, Α. Χατζηγιάννη*<br>*4. Ηπατίτιδα Β και συννοσηρότητες, Β. Θεόπιστος* |
| 18:30 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ,** *IPSEN* |
| 19:00 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ,** *ROCHE* |

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Β |
|---|---|
| 12:30 | **ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ**<br>*Χρόνια Ηπατίτιδα C σε χρήστες ουσιών-πρακτικές οδηγίες, Ο. Αναγνώστου, Ε. Πετρουλάκη* |
| 13:30 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Ενδοσκόπηση και Ηπαρ, Συντονιστές: Γ. Μάντζαρης, Ι Βλαχογιαννάκος*<br>*1. Ενδοσκόπηση και νεοπλασία χοληφόρων, Γ. Στεφανίδης*<br>*2. Εκτιμώντας τα εργαστηρικά ευρήματα πρίν από την ενδοσκόπηση του κιρρωτικού ασθενούς, Α. Χρηστίδου*<br>*3. Γαστρικοί και έκτοποι κιρσοί, Ε. Κουρέτα* |
| 15:00 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Ι. Γουλής*<br>*Το ήπαρ ως ανοσολογικό - ανοσορρυθμιστικό όργανο, Ομιλητής: Δ. Βασιλόπουλος* |
| 15:30 | **Διάλειμμα - Συζήτηση eposters,** *Συντονιστές: Κ. Ζησιμόπουλος, Ε. Γιγή* |
| 17:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*"COVID-19 και ήπαρ", Συντονιστές: Χ. Γώγος, Γ. Νταλέκος*<br>*1. Λοίμωξη COVID-19: Η "ηπατολογική διάσταση" του αναπνευστικού συνδρόμου, Π. Σκένδρος*<br>*2. Έκβαση ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο και SARS-CoV-2 λοίμωξη, Ν. Γατσέλης*<br>*3. Διαχείριση ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε ασθενείς με Covid-19,Κ. Θωμάς* |

## Σάββατο 8 Μαΐου 2021

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Α |
|---|---|
| 08:00 | **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** *Συντονιστές: Α. Χούντα, Κ Μιμίδης* |
| 09:00 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος Ι. Σουγκλάκος*<br>*Γενετικές και επιγενετικές αλλαγές στην παθογένεση του ΗΚΚ, Ομιλητής: Γ. Γερμανίδης* |
| 09:30 | **Διάλειμμα** |
| 10:00 | **ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** *Συντονιστές: Σπ. Μανωλακόπουλος, Ι. Ελευσινιώτης* |
| 11:30 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ** *GILEAD* |
| 13:00 | **MEET THE EXPERTS** *ROCHE* |
| 14:00 | **ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ** |
| 15:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Η εξάλειψη της HCV στην Ελλάδα, Συντονιστές: Α θεοχάρης, Σ. Μανωλακόπουλος*<br>*1. Η μέχρι σήμερα εμπειρία: Δράσεις και αστοχίες, Φ. Τσιρογιάννη*<br>*2. Το SVR ως συνολικός δείκτης επιτυχίας και ωφέλειας σε ασθενείς με ΧΕΝ και HCV, Β. Παπαστεργίου*<br>*3. Πόσο επιτυχημένα είναι τα μοντέλα εξάλειψης; Η Γκούντας*<br>*4. Μελλοντικές δράσεις για την επίτευξη της εξάλειψης στην Ελλάδα, Ο. Αναγνώστου* |
| 16:30 | **Συζήτηση των 5 καλυτέρων e-posters** *Συντονιστές: Η. Ξηρουχάκης, Ε. Δήμου* |
| 17:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Αλκοολική ηπατοπάθεια, Συντονιστές: Ε. Ακριβιάδης, Γ. Καφίρη*<br>*1. Διάγνωση και πρόγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας με μη επεμβατικές μεθόδους, Α. Πρωτοπαπάς*<br>*2. Ο ρόλος της βιοψίας, Σ. Σακελλαρίου*<br>*3. Μικροβίωμα και αλκοολική ηπατοπάθεια, Η. Ξηρουχάκης*<br>*4. Τρέχουσες και αναδυόμενες θεραπείες στην αλκοολική ηπατίτιδα, Μ. Κουλεντάκη* |
| 18:30 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Ε. Αντωνίου*<br>*Προγνωστικά μοντέλα υποτροπής ΗΚΚ μετά από χειρουργική εκτομή, Ομιλητής: Γ. Σωτηρόπουλος* |
| 19:00 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ** *INTEGRIS* |
| 20:00 | **ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ** |

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Β |
|---|---|
| 08:00 | **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** *Συντονιστές: Α. Καπάταης, Γ. Καραμανώλης* |
| 09:00 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Π. Χυτήρογλου*<br>*Γενετική Ηπατικού Αδενώματος: Πόσο επηρεάζει την κλινική απόφαση, Ομιλητής: Ι. Κοσκίνας* |
| 15:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Τι νεότερο στην κίρρωση, Συντονιστές: Σ. Μιχόπουλος, Ο. Γιουλεμέ*<br>*1. Η κίρρωση ως σοβαρό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, Ε. Θαλασσινός*<br>*2. Εκτίμηση κινδύνου από χειρουργική επέμβαση σε κιρρωτικό ασθενή Σ. Βρακάς*<br>*3. Καρδιο-αναπνευστική δυσλειτουργία στην κίρρωση, Μ. Σχινά*<br>*4. Ηπατονεφρικό σύνδρομο, Γ. Καλαμπόκης* |
| 16:30 | **Διάλειμμα** |
| 17:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Μη αλκοολική νόσος του ήπατος, Συντονιστές: Κ. Πατσιαούρα, Θ. Βασιλειάδης*<br>*1. Φυσική πορεία, Ε. Κουτλή*<br>*2. Ανασκόπηση κλινικών μελετών θεραπείας NASH. Υπάρχουν ελπίδες; Εμ. Τσόχατζης*<br>*3. Φάρμακα vs Ενδοσκοπική vs Βαριατρική θεραπεία, Ν. Μάθου*<br>*4. Ιστολογική εκτίμηση ίνωσης, Κ. Τηνιακού* |
| 18:30 | **ΔΙΑΛΕΞΗ** *Πρόεδρος: Ι. Δελλαδέτσιμα*<br>*Γενετική στην λιπώδη νόσο του ήπατος, Ομιλήτρια: Μ. Γαζούλη* |

## Κυριακή 9 Μαΐου 2021

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Α |
|---|---|
| 08:00 | **ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ**<br>*Αιματέμεση σε ασθενή με κίρρωση, Α. Κουρίκου Χ. Τριάντος* |
| 09:00 | **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** *Συντονιστές: Δ. Καραγιάννης, Μ. Σχινά* |
| 10:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Σύγχρονες απόψεις στην αντιμετώπιση του Ηπατοκυτταρικού καρκίνου, Συντονιστές: Ε. Σαμαντάς, Ι. Ελευσινιώτης*<br>*1. Σύγκριση οδηγιών για την απεικονιστική διάγνωση του ΗΚΚ, Μ. Τζαλονίκου*<br>*2. Το μέλλον της TACE στην εποχή της συστηματικής θεραπείας, Δ. Σαμωνάκης*<br>*3. Πώς επιλέγω φάρμακευτική αγωγή α' γραμμής; Κ. Μιμίδης*<br>*4. Τοξικότητα από το ήπαρ και το πεπτικό της συστηματικής φαρμακευτικής θεραπείας, Γ. Μπάρλα* |
| 11:30 | **Διάλειμμα** |
| 12:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ, Συντονιστές: Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ. Τσουλφάς*<br>*1.Πρώιμη μεταμόσχευση ως η μόνη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα Π. Φυτιλή*<br>*2.Καρδιολογική νοσηρότητα ασθενών σε λίστα μεταμόσχευσης ήπατος: καρδιαγγειακός κίνδυνος, καρδιακή δυσλειτουργία και εκτίμηση επιβίωσης Κ. Μασούρα*<br>*3.Διαχείριση επιπλοκών από τα χοληφόρα μετά από μεταμόσχευση ήπατος Ι. Παχιαδάκης*<br>*4. Μακροχρόνιες επιπλοκές Π. Αγοραστού* |
| 13:30 | **ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΛΗΞΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ** |

| | ΑΙΘΟΥΣΑ Β |
|---|---|
| 08:00 | **ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ**<br>*Θερμοκαυτηρίαση και χημειοεμβολισμός σε ασθενή με ΗΚΚ. Ερωτήματα και προβληματισμοί, Ν. Πτώχης, Ν. Παπαδόπουλος* |
| 09:00 | **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** *Συντονιστές: Δ. Δημητρουλόπουλος , Η. Ξηρουχάκης* |
| 10:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΣΤΗΝ NAFLD, Συντονιστές: Ν. Τεντολούρης, Σ. Ντουράκης*<br>*1. Κίνδυνος για ΗΚΚ: τροποποιώ την επιτήρηση; Β. Σεβαστιανός*<br>*2. Διαχείριση ασθενούς με NAFLD και Σακχαρώδη Διαβήτη, Α. Κόκκινος*<br>*3. Βιοδείκτες στη διάγνωση και στην θεραπεία, Μ. Παπαθεοδωρίδη*<br>*4. Ασθενής με φυσιολογικό BMI και στεατοηπατίτιδα, Ε. Χολόγκιτας* |
| 11:30 | **Διάλειμμα** |
| 12:00 | **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**<br>*Ηπατίτιδα D, Συντονιστές: Ε Μάνεσης, Κ. Θωμόπουλος*<br>*1. Ο ιός και οι ιδιαιτερότητές του, Π. Καραγιάννης*<br>*2.Προβληματισμοί και φραγμοί στη διάγνωση, Ε. Ράπτη*<br>*3. Τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση, Μ. Μελά* |

**Καταγραφή Προγράμματος ομιλητών Συνεδρίου 14/04/2021**