

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"  
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 72 ΤΕΥΧΟΣ 1-3 2010

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 72 NUMBER 1-3 2010



**NOSOKOMIAKA CHRONIKA**  
Official publication of the Scientific Society  
of Evangelismos Hospital

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ



## ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Γ.Ν.Α.  
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα  
Τηλ. / Fax: 213 2041744  
e-mail: sseh@evaggelismos-hosp.gr  
site: www.evaggelismos-hosp.gr

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

### ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

### ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

### ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

### ΜΕΛΗ

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος  
ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ Δημήτριος  
ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα  
ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ISSN 0369-5700

## ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

## ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

## ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

## ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος  
ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος  
ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός  
ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος  
ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα  
ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα  
ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη  
ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία  
ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

## ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ  
Καποδιστρίου 34 - 10432 Αθήνα  
Τηλ. πληροφοριών: 2105279000

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €  
Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €  
Συνδρομές εξωτερικού 40 €  
Φοιτητές 10 €

## Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Θεοφάνης Αποστόλου  
Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 72

ΤΕΥΧΟΣ 1-3

2010

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΕΙΣ ΜΝΗΜΗΝ

#### Εις μνήμην Αριστοτέλη Κάτσα

Σ. Δρακόπουλος \_\_\_\_\_ 5

### ΕΙΔΙΚΟ ΘΕΜΑ

#### Ο Άνθρωπος και το Σύμπαν

Δ. Π. Σιμόπουλος \_\_\_\_\_ 7

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### Νόσος του Weil με πολυσυστηματική συμμετοχή: Περιγραφή ασθενούς και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Χ. Αραποστάθη, Α. Αδρακτάς, Σ. Παπασάββας, Κ. Μαγκαφά, Ι. Κωνσταντινίδης \_\_\_\_\_ 16

### ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

#### Νευρομυτονία σε ασθενή με Μυασθένεια Gravis και κακήθες θύμωμα. Απάντηση στη θεραπεία με Πλασμαφαίρεση

Ε. Κούτρα, Ι. Ξυδάκης, Ν. Ματίκας \_\_\_\_\_ 20

### ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

#### Δερματοπάθειες της κύησης

Α. Αλεξίου, Κ. Νούτσης \_\_\_\_\_ 25

#### Επαγγελματική και μη επαγγελματική έκθεση σε εισπνεόμενες ουσίες επάγουσες αυξημένο κίνδυνο για καρκίνωμα πνεύμονα

Μ. Μ. Βασιλαματζής \_\_\_\_\_ 37

#### Η εποχή της Φαρμακογενωμικής

Α. Γρηγοράτου \_\_\_\_\_ 45

#### Μέτρηση - Παρακολούθηση Επιπέδων Φαρμάκων Από την φαρμακοκινητική στην φαρμακογενωμική

Α. Μελπίδου \_\_\_\_\_ 59

#### Φαρμακογενετική - φαρμακογενωμική και εξατομικευμένη θεραπεία. Εξατομικευμένη ογκολογική αντιμετώπιση ασθενών με βάση το αποτέλεσμα γονιδιακού ελέγχου

Χ. Κ. Σταθόπουλος και Μ. Μ. Βασιλαματζής \_\_\_\_\_ 75

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

**1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ.** Στα “Νοσοκομειακά Χρονικά” δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

**Ανασκοπήσεις,** από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

**Πρωτότυπες εργασίες,** βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

**Κλινικές μελέτες,** για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

**Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις,** για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστηρίξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

**Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα,** για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

**Άρθρα σύνταξης,** για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

**Επίκαιρα θέματα,** για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

**Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις,** κατά την κρίση της Σύνταξης.

**Ειδικά θέματα,** που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

**Γράμματα αναγνωστών,** πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

## 2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις “Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις”, στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γι’ αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περιληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπροσωπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International (SI)* - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

**OWNER - PUBLISHER**

SCIENTIFIC SOCIETY OF EVANGELISMOS HOSPITAL  
 45, IPASILANTOU STR., 10676 Athens, GREECE  
 Tel. / Fax: 213 2041744  
 e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr  
 site: www.evangelismos-hosp.gr

**BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY****PRESIDENT**

APOSTOLOU Theofanis

**VICE PRESIDENT**

IFANTI Georgia

**SECRETARY**

VASLAMATZIS Michael

**MEMBERS**

ZISIS Charalampos  
 KARAKALOS Dimitrios  
 PAPASTERIADES Chrysa  
 PARARA Myrsini

**ISSN 0369-5700****EDITOR IN CHIEF**

VASLAMATZIS Michael

**VICE EDITOR IN CHIEF**

APOSTOLOU Theofanis

**ASSOCIATE EDITOR**

SAMARKOS Michael

**EDITORIAL BOARD**

ALEVISOPOULOS Nektarios  
 VIAZIS Nikolaos  
 KAPIRIS Stylianos  
 KARAKASIS Dimitrios  
 PAPADAKI Theodora  
 PAPASTERIADES Chrysa  
 PARARA Myrsini  
 SKYLAKAKI Maria  
 TZANELA Marinella

**PRODUCTION**

NATIONAL PRINTING HOUSE  
 34, Kapodistriou Str., 10432 Athens  
 Tel. information: 210 5279000

Annual subscription in Greece 30 €  
 Societes - Organisations 50 €  
 Annual subscription for other countries 40 €  
 Students 10 €

**Executive Editor**

APOSTOLOU Theofanis  
 "EVANGELISMOS" HOSPITAL

**NOSONOMIAKA CHRONIKA**

VOLUME 70, NUMBER

NUMBER 1-3

2010

**CONTENTS**

## OBITUARY

**In Memoriam Aristotelis Katsas**

S. Drakopoulos \_\_\_\_\_ 5

## SPECIAL ARTICLE

**Human being and the universe**

D. P. Simopoulos \_\_\_\_\_ 7

## CLINICAL STUDY

**Weil's disease with multiorgan failure: Case report and review of the literature**

C. Arapostathi, A. Adraktas, S. Papassavas, K. Magafa, I. Konstantinides \_\_\_\_ 16

## CASE REPORT

**Neuromyotonia in a patient with Myasthenia Gravis and malignant thymoma. Response to treatment with Plasma Exchange**

E. Koutra, I. Xydakis, N. Matikas \_\_\_\_\_ 20

## REVIEWS

**Skin Conditions During Pregnancy**

A. Alexiou, K. Noutsis \_\_\_\_\_ 25

**Occupational and non-occupational exposure in inhaled factors high risk for lung cancer**

M. M. Vaslamatzis \_\_\_\_\_ 37

**The age of pharmacogenomics**

A. Grigoratou \_\_\_\_\_ 45

**Therapeutic Drug Monitoring From pharmacokinetics to pharmacogenomics**

A. Melpidou \_\_\_\_\_ 59

**Pharmacogenetics - pharmacogenomics and personalized treatment. Personalized treatment of oncological patients according to their genetic profile**

CH. Stathopoulos and M. M. Vaslamatzis \_\_\_\_\_ 75

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

---

**ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περίληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περίληψη, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις ευρετηρίου στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions, key words.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίννακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε<sup>10</sup>” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.
6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βελος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

### ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

## Εις μνήμην Αριστοτέλη Κάτσα



Στις 10 Δεκεμβρίου του 2009 έκλεισε ο κύκλος ζωής του διακεκριμένου χειρουργού και αγαπητού σε όλους μας δασκάλου και συναδέλφου Αριστοτέλη Κάτσα, του οποίου η πολύπλευρη και ολοκληρωμένη προσωπικότητα εκόσμησε την Ελληνική Χειρουργική. Γιός του Καθηγητού της Ιατροδικαστικής Γρηγορίου Κάτσα, γεν-

νήθηκε στην Αθήνα το 1932. Απεφοίτησε το 1950 από τη Βαρβάκειο Πρότυπο Σχολή και τον ίδιο χρόνο εισήλθε πρώτος επιτυχών μεταξύ 1300 υποψηφίων στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, πρώτο δείγμα της μετέπειτα ανοδικής και επιτυχημένης σταδιοδρομίας του. Το 1957 μετά τη λήψη του πτυχίου του αναχώρησε στις ΗΠΑ για να ειδικευθεί στη Γενική Χειρουργική. Τη δεκαετία του '60 όπως είναι γνωστό τα Νοσοκομεία της Αμερικής ήταν κυψέλες μεγάλης επιστημονικής άμιλλας και πεδίο ανακαλύψεων των περισσότερων μετέπειτα μεγάλων ιστορικών εξελίξεων στη χειρουργική. Κατά τη διάρκεια των έξι ετών της ειδίκευσής του υπηρέτησε μεταξύ άλλων στο Baltimore City Hospital μέλος του συστήματος John Hopkins Hospital, στο Mary Fletcher Hospital και σε νοσοκομείο του Downstate University Medical School. Μετεκπαιδεύθηκε τόσο στη Γενική Χειρουργική όσο και στην Ορθοπαιδική, Θωρακοχειρουργική και Τραυματική Πλαστική Χειρουργική. Έτυχε εξαιρετικών τιμητικών διακρίσεων όπως Fellow of American Board of Surgery και Fellow of The American College of Surgeons και της εξαιρετικής σπάνιας διακρίσεως Fellow of The New York Academy of Sciences.

Μετά την επάνοδό του στην Ελλάδα, διορίστηκε το Σεπτέμβριο του 1963 Επιμελητής στη Γ' Χειρουργική Κλινική του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός», το Νοσοκομείο που τόσο αγάπησε και υπηρέτησε πιστά μέχρι τη συνταξιοδότησή του το 1999, ήτοι επί 36 συναπτά

έτη. Το Δεκέμβριο του 1982 ανέλαβε τη διεύθυνση της Β' Χειρουργικής Κλινικής και από τον Οκτώβριο του 1989 έως τα τέλη του 1999 υπηρέτησε στην Α' Χειρουργική κλινική σε προσωποπαγή θέση Διευθυντού. Το 1982 εξελέγη ειδικός συνεργάτης της Β' Χειρουργικής Προπαιδευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με αντικείμενο τη Χειρουργική των Ενδοκρινών Αδένων. Το 1987 κρίθηκε πρώτος Υποψήφιος για τις προκηρυχθείσες θέσεις Καθηγητών του Πανεπιστημίου Κρήτης (θέση την οποία τελικά δεν απεδέχθη). Δίδαξε το μάθημα της Χειρουργικής στην Ανωτέρα Σχολή Αδελφών Νοσοκόμων του Ευαγγελισμού από το 1970 έως το 1984, σε 25 συνολικά σειρές σπουδαστριών. Κατά την πολυετή παραμονή του στον Ευαγγελισμό διακρίθηκε ιδιαίτερα για την αφοσίωσή του στους ασθενείς αλλά και για την εκπαίδευση μεγάλου αριθμού γιατρών που μαθήτευσαν κοντά του, όπως επίσης και σε μεγάλο αριθμό μαθητών της Νοσηλευτικής. Συμμετείχε ενεργά με επιτυχία σε όλα τα όργανα (Διοικητικά και Επιστημονικά) του Νοσοκομείου. Ενδεικτικά αναφέρονται τα εξής: (Μέλος Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού Νοσοκομειακά Χρονικά, Μέλος Επιτροπής Βιβλιοθήκης Ευαγγελισμού, Γενικός Γραμματέας της Επιστημονικής Ενώσεως Ευαγγελισμού), όπως και σε αντίστοιχες του Υπουργείου Υγείας. Μέλος Επιτροπής Ελέγχου του Προγράμματος Ιατρικής Εκπαίδευσης στα Νοσοκομεία το 1980, Μέλος Επιτροπής Αξιολόγησης Ερευνητικών προγραμμάτων το 1981, Μέλος Επιτροπής Εκπαίδευσης στο ΚΕΣΥ το 1985), Μέλος 17ου ΣΚΕΟΠΝΥ για κρίση Διευθυντού Χειρουργικής το 1985. Τακτικό Μέλος του Δ.Σ. του Ευαγγελισμού το 2000. Μέλος του Α' ΠΕΣΥ Αττικής το 2001. Μέλος της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας για κλινικές Έρευνες (Ε.Ο.Φ.) το 2005-2006 και πολλών άλλων επιτροπών.

Θα πρέπει να αναφερθεί ιδιαίτερα η μεγάλη του προσφορά στην Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία (ΕΧΕ), τις επιστημονικές συνεδρίες της οποίας παρακολούθησε ανελλιπώς αρχικά στο Μικρό Αμφιθέατρο του Ευαγγελισμού έχοντας προλάβει και παρακολουθήσει τα Ιστορικά ονόματα των Επιφανών Προέδρων αυτής και μέχρι και προ ολίγων μηνών ως Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της. Διετέλεσε Γενικός Γραμματέας της ΕΧΕ το 1986 και το 1991 μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Εταιρείας το 1992 καθώς και τις δύο τελευταίες δι-

ετίες (2004-2006) και (2006-2008). Η συμμετοχή του σε όλες τις εκδηλώσεις της Εταιρίας ήταν συνεχής με πληθώρα ανακοινώσεων στις συνεδριάσεις και τα συνέδρια της. Θα πρέπει όμως να μνημονευθούν ιδιαίτερες οι δύο εθελοντικές κοπιώδεις εργασίες του: α) ευρετηριασμός και κατάταξη των δημοσιευμάτων του περιοδικού της ΕΧΕ για την 25ετία 1959-1983 και β) οργάνωση της επιτηρίδας της ΕΧΕ όπως είχε στις 31/12/2008 που δημοσιεύτηκε σε ιδιαίτερο τεύχος του περιοδικού.

Κατά καθολική ομολογία όλων όσων τον γνωρίσανε και συνεργάστηκαν μαζί του υπήρξε αξιοπρεπής ως προς το ήθος και τη συμπεριφορά του προς όλους και εξαιρετικά δημιουργικός και ουσιαστικός με τις επίκαιρες και σωστές παρεμβάσεις του σε όλα τα Διοικητικά όργανα που συμμετείχε. Ενδεικτική για την προσωπικότητά του είναι η γνώμη του κορυφαίου Δασκάλου της Ιατρικής Καθηγητού Κ. Γαρδίκας ο οποίος σκιαγραφώντας το χαρακτήρα του αναφέρει « διαθέτει κρυστάλλινη σκέψη, βαθύτατη κρίση, ικανότητα να γεννά ιδέες και γενικότερα σπάνια πνευματικά χαρίσματα, έχοντας το θείο δώρο της απλουστεύσεως των προβλημάτων να ξεχωρίζει πάντα τον πυρήνα αυτών. Εκτός από τη Χειρουργική εταιρία υπήρξε ιδρυτικό Μέλος και άλλων Εταιριών ιδιαίτερα δε της Ελληνικής εταιρίας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, πρόεδρος της οποίας διετέλεσε τη διετία 2001-2003. Αντικείμενο όμως που υπεραγαπούσε και είχε εντυπώσει όσο λίγοι υπήρξε ο χώρος της Βιοηθικής. Διετέλεσε ιδρυτικό Μέλος της Ελληνικής Ιατρικής Ηθικής και Δεοντολογίας το 1986 και έκτοτε υπήρξε ένα από τα δραστήρια μέλη της. Καρπός της προσφοράς του υπήρξε και η ίδρυση της πρώτης επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας σε Δημόσιο Νοσοκομείο, στον Ευαγγελισμό.

Πέραν όμως των τυπικών Ακαδημαϊκών προσόντων του εκείνο για το οποίο διακρίθηκε ήταν η άμεμπτη συναδερφική συμπεριφορά του προς τους νέους και παλαιούς συναδέλφους και ιδιαίτερα προς το νοσηλευτικό προσωπικό του Νοσοκομείου. Ιδιαίτερα θα πρέπει να τονιστεί η πάντοτε νηφάλια και σωστή αξιολόγηση από μέρους του όλων των παραμέτρων των τόσων κρίσεων και δυσκολιών που πέρασε στη σταδιοδρομία του και η συνεχής προσπάθεια καταλλαγής και αποτρέψεως των υπερβολικών αντιδράσεων. Υπηρετώντας σχεδόν σε όλα τα Διοικητικά και Επιστημονικά όργανα του Νοσοκομείου ανέπτυξε πάντοτε σχέσεις φιλίας και αμοιβαίου σεβασμού προς τους κατέχοντες, κυρίως όμως προς τους υφισταμένους. Δεν δίσταζε να αναλαμβάνει πάντα τις ευθύνες του και έχοντας σκληρή αυτοκριτική ματιά στον εαυτό του και εποικοδομητική κρίση προς τους συναδέλφους

του. Για όλα αυτά τα δυσεύρετα πλέον χαρίσματα ήταν αποδεκτός από το σύνολο του προσωπικού του Νοσοκομείου για τη λήψη σωστών και δίκαιων αποφάσεων. Χαρακτηριστικό δε του χαρακτήρα του ήταν η ανάδειξη πάντοτε της αισιόδοξης πλευράς των προβλημάτων και η αποφόρτιση του κλίματος με όπλα το σεβασμό όλων των συμμετεχόντων και την έμφυτη αίσθηση του χιούμορ που τον διακατείχε.

Η δημιουργία μιας τόσο πολύπλευρης και ολοκληρωμένης προσωπικότητας οφείλεται κατά κύριο λόγο στην οικογενειακή καταβολή του αλλά και στον συνεχή εμπλουτισμό της φιλοσοφικής όψεως της ζωής με το συνεχές διάβασμα και τον έντονο προβληματισμό για όλα τα θέματα. Αξιώθηκε να έχει μια ευτυχημένη οικογένεια με μια σπουδαία σύντροφο την αγαπητή σε όλους Χάρις Κάτσα και δύο αξιόλογα παιδιά τον Γρηγόρη και την Ελένη που του χάρισαν τέσσερα εγγόνια που τα υπεραγαπούσε. Η οικογένειά του υπήρξε στήριγμα για όλες τις δυσκολίες της επαγγελματικής και όχι μόνο ζωής του και παράδειγμα για θαυμασμό για όλους μας. Θα πρέπει να τονιστεί με έμφαση η συνεχής ενασχόληση του με όλα τα θέματα της Βιοηθικής αγαπημένο του όμως θέμα ήταν πάντοτε η ευθανασία και τα έσχατα του βίου. Υπέρμαχος ως το τέλος της ζωής του της αξιοπρέπειας του ανθρώπου με βαθύτατα και ουσιαστικά χριστιανικά κριτήρια, κρατούσε πάντα σταθερές αξίες της Ιπποκράτειου Ιατρικής και του σεβασμού που οφείλουν άπαντες στο ιερό και μοναδικό πρόσωπο του πάσχοντος. Θυμάμαι με ιδιαίτερη συγκίνηση πόσο μας είχε τονίσει τη σθεναρή του απόφαση να μην τον ταλαιπωρήσει ει δυνατόν η προηγμένη τεχνολογία της ιατρικής στο τέλος του και φαίνεται ότι εισακούστηκαν οι παρακλήσεις του γιατί το τέλος του ήταν ανώδυνο χωρίς πολλές ταλαιπωρίες και ατενίζοντας το (μια και είχε προηγηθεί το προειδοποιητικό σήμα του πρώτου εμφράγματος) με απόλυτη αισιόδοξία και λεβεντιά.

Αξιώθηκε τη μεγαλύτερη τιμή που μπορεί να έχει ένας Λειτουργός της Ιατρικής στο ότι δέκα χρόνια μετά από τη συνταξιοδότησή του δεν υπήρξε φορά που να έλθει στο δεύτερο σπίτι του τον Ευαγγελισμό και που όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να χαίρεται που τον έβλεπε, να σηκώνεται όρθιο να τον καλωσορίσει και δυστυχώς σήμερα να τον αποχαιρετά.

**Καλό σου ταξίδι Άξιε Διευθυντά μας**

Σπύρος Δρακόπουλος  
Συντονιστής Διευθυντής  
Α' Χειρουργικού Τμήματος &  
Μονάδας Μεταμόσχευσης Οργάνων  
Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»



**ΟΜΙΛΙΑ ΕΙΣ ΜΝΗΜΗΝ Κ. Δ. ΓΑΡΔΙΚΑ 2009**

## **Ο Άνθρωπος και το Σύμπαν**

**Δ Π Σιμόπουλος**

Διευθυντής Ευγενιδείου Πλανηταρίου

Δεν υπάρχουν πολλοί άνθρωποι, που ατενίζοντας τον αστροφώτιστο νυχτερινό ουρανό, δεν αναρωτήθηκαν κάποτε για το Σύμπαν που μας περιβάλλει. Χιλιάδες ερωτήσεις έχουν τεθεί κατά καιρούς, από τους πρωτόγονους νομάδες μέχρι τους σύγχρονους αστρονόμους και αστροφυσικούς. Και όλες οι μυριάδες αυτές των ερωτήσεων μπορούν να συμπυκνωθούν σε μια και μοναδική: τι άραγε υπάρχει εκεί έξω; Ή ακόμη πιο απλά: από τι αποτελείται το Σύμπαν;

Το μεγαλύτερο μέρος του Σύμπαντος αποτελείται από το τίποτα. Ένα ελάχιστο μόνο ποσοστό του περιλαμβάνει την ύλη που βλέπουμε, από τα άτομα δηλαδή των 92 χημικών στοιχείων που βρίσκουμε ελεύθερα στη Φύση. Οτιδήποτε υλικό είναι φτιαγμένο από άτομα. Και όλα αυτά τα άτομα, όλα τα συστατικά της Γης, κάθε άτομο βράχων ή λουλουδιών, φωτιάς, σύννεφου ή θάλασσας γεννήθηκε προηγουμένως σε κάποιους άλλους ήλιους, κάποιες αρχέγονες παρελθούσες εποχές πριν από δισεκατομμύρια χρόνια.

Όπως κι' εμείς, άλλωστε. Γιατί κι εμείς δεν είμαστε παρά μέρος της πρωτόγονης εκείνης ύλης που αρχικά δημιουργήθηκε με τη βίαιη γέννηση του Σύμπαντος. Η ύλη που αποτελεί τα σώματά μας «κάρηκε» και ανασχηματίστηκε στην καρδιά γιγάντιων κόκκινων άστρων. Ύλη που δημιουργήθηκε από στοιχεία που εκσφενδονίστηκαν στο διαστημικό κενό από εκρήξεις σουπερνόβα. Γι' αυτό άλλωστε είμαστε όλοι μας αστρόσκονη και κάποια μέρα θα ξαναγυρίσουμε στα άστρα.

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από χίλια τρισεκατομμύρια τρισεκατομμυρίων άτομα. Ψηφιακά ο αριθμός αυτός είναι ίσος με τη μονάδα ακολουθούμενη από 27 μηδενικά. Και όμως τα άτομα αυτά είναι τόσο μικροσκοπικά ώστε φαίνονται να είναι κι αυτά φτιαγμένα από το τίποτα: τον πυρήνα τους, και τα ηλεκτρόνια που τον περιβάλλουν, ενώ το μέγεθος του καθενός δεν ξεπερνά το μισό εκατοντάκις εκατομμυριοστό του εκατοστό-μέτρου. Για να καταλάβετε πόσο μικρό είναι το μέγεθος αυτό φανταστείτε ότι μπορείτε να δείτε τα άτομα στο σώμα ενός ανθρώπου και ότι τα άτομα αυτά έχουν το μέγεθος ενός κόκκου άμμου. Σ' αυτή την

κλίμακα ο άνθρωπός μας θα είχε ύψος 3.500 χιλιομέτρων, ύψος δηλαδή ίσο με τη διάμετρο της Σελήνης.

Αν κοιτάξουμε τώρα το Σύμπαν από την άλλη του όψη, την όψη του μεγάλου κοσμου, και αν μπορούσαμε να σμικρύνουμε το Ηλιακό μας Σύστημα κατά ένα τρισεκατομμύριο φορές τότε θα είχε το μέγεθος ενός μεγάλου δωματίου και ο Ήλιος μας το μέγεθος του κεφαλιού μιας καρφίτσας, ενώ το πλησιέστερο σε μας άστρο (το άλφα Κενταύρου) θα βρισκόταν σε απόσταση 40 περίπου χιλιομέτρων. Στην ίδια σμίκρυνση ο Γαλαξίας μας θα είχε διάμετρο 1.000.000 χιλιομέτρων, ενώ το πάχος του στο κέντρο θα έφτανε τα 100.000 χιλιόμετρα. Σε όλη του μάλιστα την έκταση ο Γαλαξίας μας θα στολιζόταν από 200 δισεκατομμύρια άστρα καθένα με μέσο μέγεθος όσο το κεφάλι μιας καρφίτσας που θα βρισκόταν σε αποστάσεις 40 περίπου χιλιομέτρων το ένα από τ' άλλο. Και ενδιάμεσα το κενό!

Στο Σύμπαν υπάρχουν ένα τρισεκατομμύριο τρισεκατομμύρια περίπου άστρα. Τόσα άστρα, όσοι είναι και οι κόκκοι της άμμου σ' όλους τους ωκεανούς της Γης. Και παρ' όλα αυτά βρίσκουμε ένα δισεκατομμύριο τρισεκατομμύρια άτομα στην ύλη που περιέχεται μέσα σε μία δαχτυλήθρα. Το Σύμπαν δηλαδή δεν είναι παρά μια πραγματική μουσική συμφωνία, της οποίας οι νότες είναι άτομα σε συνδυασμούς απίστευτα πολύπλοκους, αν και βασίζονται σε απλούς φυσικούς νόμους. Όλα όσα συνέβησαν πάνω στη Γη, θα μπορούσαν να είχαν συμβεί αμέτρητες φορές στο παρελθόν και να επαναληφθούν και πάλι στο μέλλον μέσα στην απεραντοσύνη του Σύμπαντος. Γιατί οι πλανήτες, τα άστρα, οι γαλαξίες και η ύπαρξη ζωής, δεν είναι παρά παραλλαγές στο ίδιο θέμα.

Όλα τ' άστρα που βλέπουμε κάθε βράδυ στον ουρανό, και κάτω από τις καλύτερες συνθήκες, δεν υπερβαίνουν τα 3.000. Και όλα τους αποτελούν ένα ελάχιστο μόνο μέρος της μεγάλης πολιτείας των άστρων του δικού μας γαλαξία. Γιατί ο Γαλαξίας μας αποτελείται από δεκάδες δισεκατομμύρια ακόμη άστρα, που επειδή είναι πάρα πολύ μακριά από μας φαίνονται να σχηματίζουν μια γαλακτώχρωμη αμυδρά

φωτισμένη λωρίδα που διασχίζει τον ουρανό από τη μίαν άκρη στην άλλη.

Δια μέσου των αιώνων η ασημένια αυτή αψίδα του ουρανού κέντρισε τόσο τη φαντασία όσο και την περιέργεια του ανθρώπινου νου. Γι' αυτό οι πρώτες εντυπώσεις για τον Γαλαξία μας, όπως φαίνεται από τη Γη, ήταν σαφώς επηρεασμένες από τα σπουδαιότερα στοιχεία του κάθε πολιτισμού. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι, για παράδειγμα, τον είδαν σαν ένα μεγάλο κάμφο από σιτάρι σπαρμένο στον ουρανό από τη θεά τους Ίσιδα, ενώ οι ψαράδες της Άπω Ανατολής τον φαντάστηκαν σαν ένα κοπάδι από χρυσόψαρα. Οι αρχαίοι Έλληνες τον είχαν ονομάσει "Κύκλο Γαλακτικό", ενώ οι Ρωμαίοι "Βία Λάκτεα", δηλαδή δρόμο από γάλα.

Όλες όμως οι ευφάνταστες αυτές ιδέες που είχαν οι διάφοροι λαοί για τον Γαλαξία πήραν ένα τέλος με την ανακάλυψη του τηλεσκοπίου. Κι έτσι σήμερα στα αστροφυσικά μας εργαστήρια και με τη βοήθεια των οργάνων μας, ανακαλύψαμε ότι ο Γαλαξίας μας είναι ένας "ραβδωτός σπειροειδής" γαλαξίας του οποίου τα περισσότερα άστρα συγκεντρώνονται σ' έναν γιγάντιο δίσκο. Παρ' όλα αυτά οι σπείρες που τον περιβάλλουν είναι αρκετά πιο φωτεινές από ότι ο δίσκος του, γιατί φωτίζονται από λαμπερά νέα άστρα που γεννήθηκαν σχετικά πρόσφατα μέσα στα σύννεφα αερίων και σκόνης που είναι διασκορπισμένα στις σπείρες αυτές.

Ο γαλαξιακός δίσκος αντίθετα περιβάλλεται από ένα σφαιρικό φωτοστέφανο που αποτελείται από αέρια και σκόνη και με διάσπαρτα εδώ και εκεί τα σφαιρωτά σμήνη αρχέγονων άστρων. Όλα αυτά τα άστρα περιφέρονται αργά γύρω από το γαλαξιακό κέντρο. Μαζί τους και ο Ήλιος μας που χρειάζεται 250 εκατομμύρια χρόνια για να συμπληρώσει μια πλήρη γαλακτοκεντρική τροχιά. Στα πέντε δισεκατομμύρια χρόνια, από τότε που γεννήθηκε ο Ήλιος, το Ηλιακό μας Σύστημα έχει κάνει αυτή την διαδρομή 20 περίπου φορές.

Από τη μίαν άκρη στην άλλη, ολάκερος ο γαλαξιακός δίσκος έχει διάμετρο 100.000 ετών φωτός, που σημαίνει ότι μια ακτίνα φωτός, τρέχοντας με την ταχύτητα του φωτός (300.000 χιλιόμετρα το δευτερόλεπτο), χρειάζεται 100.000 χρόνια για να τον διασχίσει. Ο Ήλιος μας βρίσκεται στα δύο-τρίτα περίπου της απόστασης από το κέντρο και προς τα άκρα του γαλαξιακού δίσκου, ανάμεσα σε δύο από τους βραχίονες του. Αυτή μας η θέση μέσα στο Γαλαξία προσδιορίζει έτσι και όλα όσα βλέπουμε από την Γη μας στον νυχτερινό ουρανό.

Γιατί όταν κοιτάζουμε προς το επίπεδο του Γαλαξιακού δίσκου μπορούμε να διακρίνουμε την μεγάλη μάζα των άστρων και των νεφελωμάτων που τον αποτελούν, ενώ όταν κοιτάζουμε προς τα πάνω ή προς τα κάτω του δίσκου διακρίνουμε λίγα σχετικά άστρα. Η φωτεινή λοιπόν λωρίδα που φαίνεται στον ουρανό, η "Γαλαξία Οδός" των αρχαίων, δεν είναι τίποτε άλλο από το επίπεδο του δίσκου του Γαλαξία μας όπως αυτός φαίνεται από τη Γη μας.

Σαν ένας ατέλειωτος ωκεανός άμμου τα άστρα του Γαλαξία μας φαίνονται ότι είναι άπειρα σε αριθμό και δεμένα γερά μεταξύ τους. Και όμως όλα αυτά που βλέπουμε δεν είναι παρά ένα μικρό μόνο κομμάτι μιας ζωντανής αστρικής ζούγκλας που γεννιέται, εξελίσσεται και πεθαίνει ασταμάτητα και που ασκεί μια τεράστια επιρροή στη ζωή μας. Γιατί στον πύρργο αυτό ποταμό υπάρχουν απαντήσεις και δημιουργούνται οι προϋποθέσεις εκείνες που αφορούν άμεσα τον χώρο και τον χρόνο της ίδιας μας της ύπαρξης. Γιατί ότι συμβαίνει στο Γαλαξία μας είναι στενά συνδεδεμένο με τον Ήλιο μας, το διαπλανητικό μας σύστημα, κι εμάς τους ίδιους.

Φυσικά δεν είναι δυνατόν να αποδοθεί πιστά το όλο αυτό το θέαμα που παρουσιάζεται στα μάτια μας: 200 δισεκατομμύρια κίτρινα κόκκινα, μπλέ, διπλά και πολλαπλά άστρα, νεφελώματα, αστρικά και σφαιρωτά σμήνη. Γιατί στη θέση που έχουμε πάνω στη Γή δεν βρισκόμαστε στη ιδανικότερη θέση για να μελετήσουμε τον Γαλαξία μας τη στιγμή που αποτελούμε ένα απειροελάχιστο μόνο κομμάτι του. Αν κατορθώναμε όμως, κάπως πως, να βγούμε έξω απ' αυτόν, τότε η όλη δομή και το σχήμα του, θα ήταν πλέον εμφανή. Οι σπειροειδείς του βραχίονες θα αποκαλύπταν στα μάτια μας τα μυστικά τους περάσματα φωτεισμένα απο το λαμπερό φώς γαλαζοπών και άσπρων άστρων, ενώ στο κέντρο του θα βλέπαμε τον πυρήνα του που είναι κρυμμένος απο τα δισεκατομμύρια άστρα που τον περιβάλλουν.

Κι όμως. Αν βρισκόμασταν εκεί έξω πριν από 10 δισεκατομμύρια χρόνια θα μας ήταν πολύ δύσκολο να τον αναγνωρίσουμε. Γιατί, αντί για τα σπειροειδή του μέλη και την λαμπερή του καρδιά, θα αντικρύζαμε μίαν αμυδρή σφαίρα άστρων συσσωρευμένων σε σμήνη γύρω απο ένα σκοτεινιασμένο πυρήνα. Σαν ναυαγία μιας άλλης εποχής τα εκατοντάδες χιλιάδες άστρα των αστρικών σμηνών θα εξαντλούσαν τα τελευταία αποθέματα των πυρηνικών τους υλικών, φωτίζοντας κάπως την προσπάθειά μας να καταλάβουμε το παρελθόν του Γαλαξία μας.

Σήμερα τα όπλα μας είναι οι δορυφόροι, οι πύραυλοι, η μελέτη του φωτός, τα ραδιοηλεκτρονικά, τα οπτικά τηλεσκόπια. Είναι η θεωρία και η έρευνα. Είναι ακόμη και η φαντασία μας και το δαιμόνιο μας. Και μ' αυτά τα όπλα έχουμε ήδη καλύψει ένα μεγάλο μέρος του δρόμου για τη κατανόηση των δυνάμεων που κινούν τον Γαλαξία. Λύσαμε πολλά προβλήματα, αλλά δημιουργήθηκαν άλλα. Απαντήσαμε σε χιλιάδες ερωτήματα και νέα δυσκολότερα ερωτήματα βγήκαν στην επιφάνεια. Αλλά αυτός άλλωστε είναι και ο ανθρώπινος δρόμος στην αναζήτηση της γνώσης.

Παρ' όλα αυτά δεν είμαστε πια περιορισμένοι στο να παρατηρούμε το ορατό μόνο φως που φτάνει σε μάς από τα βάθη του Διαστήματος. Μπορούμε πια να συνθέσουμε παράξενα νέα πορτραίτα του Σύμπαντος μελετώντας κι άλλα είδη ακτινοβολιών από το διάστημα, μελετώντας δηλαδή και άλλες περιοχές αυτού που ονομάζουμε ηλεκτρομαγνητικό φάσμα. Πάνω από το ενοχλητικό πέπλο της ατμόσφαιρας τα σύγχρονα διαστημικά οχήματα παρατηρούν με ειδικά όργανα τα αντικείμενα του Γαλαξία μας σε όλα τα είδη της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας: στην υπέρυθρη και την υπεριώδη, στα μικροκύματα και τις ραδιοακτινοβολίες, στις ακτίνες "X" και τις ακτίνες "γάμμα".

Μ' αυτόν τον τρόπο οι σημερινοί αστρονόμοι αντικρύζουν μια ολόκληρη ποικιλία απόψεων των διαφόρων ουράνιων αντικειμένων, έστω και αν οι αποστάσεις που μας χωρίζουν από τ' άστρα είναι τεράστιες. Πρόκειται για μία πραγματική αποκάλυψη συναρπαστικών γεγονότων και δεδομένων ανάμικτων με απίστευτα φαινόμενα, περιέργα αινίγματα και πανοραμικές φωτογραφίες που στέλνουν πίσω στη Γη μας οι διάφορες διαστημοσυσκευές. Γιατί χωρίς αμφιβολία, και σε μεγάλο βαθμό, η τεχνολογία είναι αυτή που κάνει πραγματοποιήσιμα τα σύγχρονα όνειρα της ανθρωπότητας. Και η ίδια αυτή τεχνολογία είναι ο κύριος βοηθός των σύγχρονων αστρονόμων και αστροφυσικών στην διαμόρφωση των απόψεων που έχουμε για το Σύμπαν. Πάρτε για παράδειγμα την γέννηση, την εξέλιξη και τον θάνατο των άστρων. Γιατί τα άστρα, όπως και κάθε τι άλλο στο Σύμπαν, γεννιούνται, εξελίσσονται και πεθαίνουν.

Στις μεσοαστρικές περιοχές του Γαλαξία μας τα αραχνούφανα νεφελώματα αερίων και σκόνης συγκεντρώνουν το περιεχόμενο τους σε μεγάλους σωρούς φέρνοντας αντιμέτωπες τη βαρύτητα με τη θερμότητα, σ' έναν αγώνα που όλο και γιγαντώνει και που μπορεί να διαρκέσει για εκατομμύρια χρόνια έως ότου αρχίσουν οι πυρηνικές αντιδράσεις ενός νέου

άστρου. Κάτω από ορισμένες συνθήκες τα νεφελώματα αυτά, καθένα με διάμετρο πολλών ετών φωτός, διασπάζεται με αποτέλεσμα μια ή περισσότερες από τις περιοχές αυτές να αρχίσουν μίαν αργή αλλά σταθερή συστολή κάτω από την δύναμη της βαρύτητας των υλικών του.

Με το πέρασμα του χρόνου η θερμοκρασία στο κέντρο του αρχίζει σταδιακά να αυξάνει εκπέμποντας τεράστιες ποσότητες υπέρυθρης ενέργειας. Όταν η θερμοκρασία αυτή φτάσει τα 10-15 εκατομμύρια βαθμούς Κελσίου αρχίζουν οι πυρηνικές αντιδράσεις που μετατρέπουν το υδρογόνο σε ήλιο σηματοδοτώντας έτσι τη γέννηση ενός νέου άστρου. Αέρια υλικά που προσελκύονται από την περιφέρεια στριφογυρίζουν με τεράστιες ταχύτητες γύρω από το νεογέννητο άστρο σχηματίζοντας μια τεράστια δύνη υπερθερμασμένων υλικών.

Από τους πόλους του περιστρεφόμενου δίσκου ξεπετάγονται τεράστιοι πίδακες υλικών, πάνω και κάτω από τον δίσκο, σαν γιγάντια ενεργά ηφαίστεια. Με την πάροδο του χρόνου ο δίσκος των υλικών συμπυκνώνεται σχηματίζοντας μικρότερα σώματα τα οποία μετατρέπονται σε πλανήτες και δορυφόρους, ενώ η ακτινοβολία του νέου άστρου σαν μανιασμένος άνεμος εκσφενδονίζει σιγά-σιγά τα υπολειπόμενα υλικά του δίσκου αφήνοντας πίσω τους πλανήτες να περιφέρονται γύρω από το άστρο τους. Μετά τη γέννησή του ένα άστρο συνεχίζει να μετατρέπει το υδρογόνο του σε ήλιο στις θερμοπυρηνικές αντιδράσεις που εκτελούνται στο κέντρο του.

Όταν ο Γαλαξίας μας ήταν ακόμη νέος, τα πρωταρχικά του νεφελώματα δημιούργησαν δεκάδες ή και εκατοντάδες χιλιάδες άστρα ταυτόχρονα σχηματίζοντας έτσι τα γνωστά μας σφαιρωτά σμήνη. Σήμερα όμως τα νεφελώματα δεν είναι τόσο μεγάλα και σχηματίζουν πολύ λιγότερα άστρα στα λεγόμενα ανοικτά ή γαλαξιακά σμήνη άστρων. Σε γενικές γραμμές ένα ανοικτό σμήνος αποτελείται από 50 έως 500 συνολικά άστρα, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να φτάνουν τις μερικές χιλιάδες. Ακόμη και ο Ήλιος μας γεννήθηκε σ' ένα παρόμοιο σμήνος.

Τ' άστρα όμως που αποτελούν τα νεαρά αστρικά σμήνη δεν έχουν όλα το ίδιο μέγεθος, το ίδιο χρώμα ή την ίδια λαμπρότητα. Τι, άραγε, είναι αυτό που κάνει τ' άστρα, αν και έχουν την ίδια περίπου ηλικία και γεννήθηκαν στο ίδιο νεφέλωμα, να μην έχουν εντούτοις το ίδιο χρώμα και την ίδια λαμπρότητα; Η απάντηση βρίσκεται στη μάζα των άστρων, αφού για κάθε άστρο στο Σύμπαν το πιο σημαντικό στοιχείο

στη ζωή και την εξέλιξή του καθορίζεται από την ποσότητα της ύλης που περιλαμβάνει. Γιατί η ποσότητα της ύλης που έχει το κάθε άστρο όταν γεννιέται, καθορίζει επακριβώς και τη μοίρα του: τη ζωή του και το θάνατό του!

Μερικά άστρα γεννιούνται με λιγιστό υδρογόνο, λάμπουν αμυδρά μ' ένα αδύνατο φως, έχουν μια κοκκινωπή φαιά απόχρωση και επιφανειακή θερμοκρασία 3.000 βαθμών Κελσίου. Άστρα σαν τον Ήλιο μας έχουν περισσότερα υλικά, είναι θερμότερα και λάμπουν στους 6.000 βαθμούς μ' ένα έντονο κιτρινωπό φως. Μερικά άλλα πάλι, έχουν πολλαπλάσια υλικά απ' ότι ο Ήλιος, είναι κυανόλευκα με θερμοκρασία 20.000 βαθμών, και λάμπουν με την ένταση ενός εκατομμυρίου ήλιων. Η μάζα πάντως του κάθε άστρου δεν καθορίζει μόνο την εμφάνιση που έχει όταν γεννηθεί. Καθορίζει επίσης και τι είδους άστρο θα γίνει, πόσα χρόνια θα ζήσει, πως θα είναι στη γερωνική του ηλικία, και τέλος πως θα πεθάνει. Όλα εξαρτώνται από την ποσότητα της μάζας που έχει.

Ένα άστρο ενηλικιώνεται όταν η πίεση της βαρύτητας των εξωτερικών του στρωμάτων εξισορροπείται από την πίεση της ακτινοβολίας και ενέργειας που παράγεται στον πυρήνα του από τις θερμοπυρηνικές αντιδράσεις που μετατρέπουν το υδρογόνο σε ήλιο. Έτσι το άστρο αυτό παραμένει σε ισορροπία όσο καιρό η "καύση" του υδρογόνου είναι η μοναδική θερμοπυρηνική αντίδραση που εκτελείται στον πυρήνα του. Η περίοδος αυτή της ωριμότητας ενός άστρου, διαρκεί το μεγαλύτερο μέρος της ζωής του. Μετά την σταθεροποίηση ενός άστρου, η μάζα του θα του καθορίσει πόσα χρόνια θα ζήσει σταθερά.

Τα μικρά κοκκινωπά άστρα, αυτό που λέμε κόκκινοι νάνοι, έχουν μόλις το ένα δεκάκις χιλιοστό της λαμπρότητας του Ήλιου και είναι τόσο αμυδρά ώστε κανένα τους δεν φαίνεται από τη Γη χωρίς τη βοήθεια τηλεσκοπίου. Παρ' όλη όμως την αμυδρότητα και την απλότητά του, ένα μικρό κόκκινο άστρο θα επιζήσει περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο είδος άστρου. Επειδή είναι μικρό οι θερμοπυρηνικές του αντιδράσεις εκτελούνται αργά, και γι' αυτό λάμπει αμυδρά. Θα χρειαστούν πολλές δεκάδες δισεκατομμύρια χρόνια για να εξαντλήσουν το καύσιμο υδρογόνο τους.

Αντίθετα οι τεράστιοι γαλάζιοι γίγαντες είναι άστρα πλούσια σε υλικά και γι' αυτό ιδιαίτερα σπάταλα. Οι θερμοπυρηνικές τους αντιδράσεις εκτελούνται μ' έναν ταχύτατο ρυθμό, με αποτέλεσμα να ακτινοβολούν τεράστιες ποσότητες ενέργειας μέσα σε λίγο χρόνο. Γι' αυτό άλλωστε και η ζωή τους δεν πρόκειται

να διαρκέσει πολύ. Ένα άστρο 25 ηλιακών μαζών, για παράδειγμα, σπαταλάει τα υλικά του πολύ γρήγορα λάμποντας 80.000 φορές πιο έντονα απ' ότι ο Ήλιος με μία θερμοκρασία 35.000 βαθμών Κελσίου. Γι' αυτό η ζωή ενός τέτοιου άστρου δεν διαρκεί περισσότερο από μερικά εκατομμύρια χρόνια.

Όλα, πάντως, τα άστρα στο τέλος της ζωής τους μετατρέπονται σε Κόκκινους Γίγαντες. Το στάδιο αυτό αποτελεί το προτελευταίο κεφάλαιο της ζωής του κάθε άστρου. Σ' αυτό το στάδιο ένα άστρο βρίσκεται στον προθάλαμο του θανάτου του. Ενός θανάτου που θ' αφήσει πίσω του ένα από τρία μόνο πιθανά "λείψανα" ανάλογα με την μάζα που έχει κάθε άστρο. Όταν ένα άστρο με λιγότερα υλικά από τέσσερις ηλιακές μάζες, γίνει Κόκκινος Γίγαντας, μπαίνει σε μία περίοδο αστάθειας. Η βαρυτική του δύναμη δεν είναι ικανή να συγκρατήσει τα εξωτερικά του στρώματα τα οποία αποχωρίζονται σιγά-σιγά και διαφεύγουν στο Διάστημα. Τα αέρια αυτά στρώματα αποχωρώντας σχηματίζουν ένα διαστελλόμενο κέλυφος, το οποίο στα τηλεσκόπιά μας φαίνεται όπως ένας δακτύλιος αερίων. Οι αστρονόμοι των περασμένων αιώνων, με τα μικρά τους τηλεσκόπια νόμιζαν ότι τα αντικείμενα αυτά έμοιαζαν με πλανήτες, γι' αυτό και τα ονόμασαν πλανητικά νεφελώματα.

Τα διαστελλόμενα αέρια των πλανητικών νεφελωμάτων περιλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος της αρχικής μάζας ενός άστρου, και καθώς αποχωρίζονται απ' αυτό, αφήνουν πίσω τους, αποκαλύπτοντάς τον συγχρόνως, τον γυμνό υπερθερμασμένο πυρήνα του. Το αρχικό δηλαδή άστρο έχει μετατραπεί σ' έναν άσπρο νάνο που ακτινοβολεί ένα έντονο γαλαζόλευκο φως από μια επιφάνεια 16.000 φορές μικρότερη από την αρχική του. Δισεκατομμύρια όμως χρόνια αργότερα, ο άσπρος νάνος θα πάψει σιγά-σιγά να ακτινοβολεί μετατρέπόμενος σ' έναν κρυστάλλινο, άψυχο, μαύρο νάνο.

Άστρα με ακόμη μεγαλύτερη μάζα εκρήγνυνται με την ενέργεια τρισεκατομμυρίων βομβών υδρογόνου. Τεράστιες ποσότητες υλικών εκσφενδονίζονται στο Διάστημα εμπλουτίζοντας τον διαστρικό χώρο με "βαριά" χημικά στοιχεία (ανώτερα του σιδήρου) που δημιουργήθηκαν κατά την διάρκεια της έκρηξης. Μία τέτοια έκρηξη ονομάζεται νόβα, κι αν η έκρηξη δεν είναι αρκετά μεγάλη τα άστρα αυτά μπορεί να επιζήσουν και να επανέλθουν σιγά-σιγά στην προηγούμενη κατάσταση τους, ξαναθαμπώνοντας αργότερα το γύρω Διάστημα με το βίαιο ξέσπασμα μιας νέας νόβα.

"Στέλλα νόβα" στα λατινικά σημαίνει νέο άστρο,

παρόλο που στην πραγματικότητα μία τέτοια έκρηξη σηματοδοτεί το τελευταίο στάδιο της ζωής του. Τα άστρα αυτά μπορεί να εκτοξεύσουν τα υλικά τους περισσότερες από μία φορές. Δεν υπάρχει όμως δεύτερη φορά για τ' άστρα που έχουν ύλη πολλαπλάσια της ύλης που έχει ο Ήλιος μας. Όταν τ' άστρα αυτά, από τις διεργασίες που συμβαίνουν στο εσωτερικό τους, αναγκαστούν να εκραγούν, τότε η έκρηξη που επακολουθεί είναι ένα από τα πιο βίαια φαινόμενα στο Σύμπαν. Η έκρηξη αυτή ονομάζεται σουπερνόβα κι έχει σαν αποτέλεσμα την συμπίεση του αστρικού πυρήνα στα 10 περίπου χιλιόμετρα.

Αποτέλεσμα αυτής της συμπίεσης είναι η δημιουργία μιας σφαιράς με την πιο λεία, στερεή επιφάνεια στο Σύμπαν, ενώ ένας βόλος υλικών του ζυγίζει ένα δισεκατομμύριο τόνους. Βρισκόμαστε δηλαδή αντιμέτωποι μ' ένα άστρο νετρονίων, που περιστρέφεται από μερικές δεκάδες έως μερικές εκατοντάδες φορές κάθε δευτερόλεπτο εκπέμποντας στο Διάστημα τεράστιες ποσότητες ενέργειας σαν ένας πραγματικός διαστημικός φάρος. Ένα τέτοιο άστρο παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1968. Αργότερα όμως ανακαλύφθηκαν εκατοντάδες παρόμοια αντικείμενα, που λόγω των ραδιοακτινοβολιών που εκπέμπουν ονομάστηκαν παλλόμενες ραδιοπηγές και έγιναν γνωστές με την διεθνή συγκεκριμένη ονομασία τους ως Πάλσαρ.

Μια σουπερνόβα ή ένα πάλσαρ είναι πραγματικά εντυπωσιακές ανακαλύψεις. Τίποτα όμως δεν μπορεί να συγκριθεί με την βαρυτική δύναμη μιας μαύρης τρύπας: τα απολειψάδια αυτά της καρδιάς των πιο γιγάντιων άστρων στο Σύμπαν έχουν συμπίεσει τα υλικά δεκάδων ήλιων σε μια «σημειακή ιδιομορφία». Τίποτα δεν μπορεί να ξεφύγει από ένα τέτοιο αντικείμενο, ούτε κι αυτό ακόμα το φως. Γι' αυτό και η ανακάλυψη μιας μαύρης τρύπας μπορεί να γίνει κυρίως από την επίδραση που έχει αυτή στην γύρω της περιοχή.

Αν λοιπόν, η μαύρη τρύπα βρίσκεται αρκετά κοντά σ' ένα άλλο άστρο, η δύναμη της τεράστιας βαρύτητας που έχει θα τραβήξει τα υλικά του άστρου προς το μέρος της σαν μια απόκοσμη διαστημική ρουφήχτρα. Τα αστρικά υλικά συγκεντρώνονται σ' έναν παχύ δίσκο επικάθισης (ή προσαύξεσης) γύρω από την μαύρη τρύπα σε μια τελευταία προσπάθεια ν' αποφύγουν το αναπόφευκτο. Μάταια όμως, γιατί σύντομα η βαρυτική δύναμη της μαύρης τρύπας τα τραβάει με επιταχυνόμενο ρυθμό στην απύθμενη άβυσσό της εκπέμποντας στα πρόθυρα ακτινοβολίες υψηλής ενέργειας που αποτελούν το κύκνειο άσμα των καταδικασμένων σε αφανισμό υλικών.

Υπολογίζεται μάλιστα ότι στο κέντρο του Γαλαξία μας μια τεράστια μαύρη τρύπα καταβροχθίζει κυριολεκτικά τα σωθικά του. Εκατομμύρια άστρα έχουν ήδη πέσει στην αγκαλιά της κεντρικής αυτής μαύρης τρύπας, ενώ παρόμοια αντικείμενα πρέπει να ενεργοποιούν τις εκρηκτικές διαδικασίες που παρατηρούμε και σ' άλλους απόμακρους γαλαξίες. Και είναι βέβαιο ότι πέρα από τα όρια ορατότητας των σύγχρονων αστρονομικών μας οργάνων, εκτείνονται πραγματικότητες που ούτε να φανταστούμε δεν μπορούμε: διαστημικοί χώροι που ποτέ δεν πρόκειται να δούμε. Γιατί το παράξενο και υπέροχο Σύμπαν στο οποίο ζούμε θα έχει πάντοτε όλο και πιο νέες εκπλήξεις για όλους όσους προσπαθούν να το κατανοήσουν καλύτερα.

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ: Ο Χώρος και ο Χρόνος

**Ερώτηση:** *Κάποτε είχατε πει ότι «όταν κοιτάζουμε τα άστρα βλέπουμε το παρελθόν». Το εννοούσατε πραγματικά;*

**Απάντηση:** Ακριβώς! Επειδή απαιτείται η παρέλευση κάποιου χρόνου για να φτάσει μέχρις εμάς το φως από τα απόμακρα άστρα και τους γαλαξίες, όταν κοιτάζουμε έξω στο διάστημα βλέπουμε τις εικόνες των διαφόρων ουράνιων αντικειμένων όπως ήταν στο παρελθόν και όχι όπως είναι την στιγμή που τα κοιτάμε. Οι αστρονόμοι αποκαλούν το φαινόμενο αυτό «χρόνο παρέλευσης», που σημαίνει ότι όλα όσα βλέπουμε στον ουρανό ανήκουν στο παρελθόν και δεν φαίνονται όπως είναι την στιγμή που τα κοιτάμε. Γι' αυτό, και παρ' όλο που είναι δύσκολο να το κατανοήσει κάποιος, είναι γεγονός ότι μπορούμε να δούμε το μακρινό παρελθόν όλων όσων βλέπουμε, γιατί απλούστατα όλα όσα παρατηρούμε στον ουρανό έχουν ήδη συμβεί. Λόγω του χρόνου που χρειάζεται η εικόνα κάθε ουράνιου αντικειμένου για να έρθει σε μας, βγάζουμε το συμπέρασμα ότι βλέπουμε και μελετάμε... αναμνήσεις! Όσο πιο μακριά βλέπουμε μέσα στο Σύμπαν τόσο πιο πολύ εισχωρούμε στο παρελθόν. Γι' αυτό, όταν τα διάφορα όργανα των αστεροσκοπείων και των διαστημικών μας κέντρων καταγράφουν τις ακτινοβολίες που έρχονται από τα άστρα απομακρυνόμαστε όχι μόνο στο χώρο αλλά και στον χρόνο. Θα μπορούσε κάποιος να πει, δηλαδή, ότι οι αστρονόμοι μελετάμε «αναμνήσεις», και μ' αυτό το σκεπτικό είμαστε, κατά κάποιον τρόπο, οι αρχαιολόγοι του Σύμπαντος!

**Ερώτηση:** *Μπορείτε να μας δώσετε κάποια παραδείγματα;*

**Απάντηση:** Πάρτε για παράδειγμα τον Ήλιο, το

πλησιέστερο σε μας άστρο. Το φως του χρειάζεται 8,5 περίπου λεπτά για να φτάσει μέχρι τη Γη, που σημαίνει ότι τον βλέπουμε όπως ήταν πριν από 8,5 λεπτά. Το ίδιο συμβαίνει και με όλα τα άλλα άστρα, όπως για παράδειγμα το άστρο Αλντεμπαράν ή Λαμπαδιάς στον αστερισμό του Ταύρου, ο οποίος απέχει 68 έτη φωτός από τη Γη μας. Αυτό σημαίνει ότι το φως του τρέχοντας με την ταχύτητα του φωτός (300.000 χιλιόμετρα το δευτερόλεπτο) χρειάζεται 68 χρόνια για να φτάσει στη Γη μας. Έτσι όταν φτάσετε στα 68 σας γενέθλια θα μπορέσετε να δείτε τον Αλντεμπαράν όπως ήταν την ημέρα που γεννηθήκατε. Κοντά στον Αλντεμπαράν βλέπουμε το γιγάντιο άστρο Μπετελγκεζ στον αστερισμό του Ωρίωνα που βρίσκεται 500 έτη φωτός μακριά μας. Το φως που θα φτάσει απόψε στη Γη μας από τον Μπετελγκεζ άρχισε το ταξίδι του αυτό πριν από 500 χρόνια, όταν ο Κολόμβος έκανε τα περίφημα ταξίδια του στον Νέο Κόσμο. Ο Ρίγκελ στον ίδιο αστερισμό του Ωρίωνα είναι 900 έτη φωτός μακριά μας, γι' αυτό απόψε τον βλέπουμε όπως ήταν τον 11ο αιώνα, την εποχή που ο Λήφ Έρικσον ήταν ο πρώτος ευρωπαίος που ανακάλυπτε την Αμερική. Το φως από τον πλησιέστερο σε μας γαλαξία της Ανδρομέδας χρειάστηκε 2,2 εκατομμύρια χρόνια για να φτάσει στη Γη μας, πράγμα που σημαίνει ότι το φως που φτάνει σήμερα σε μας ξεκίνησε από εκεί έξω όταν οι προπάτορες του ανθρώπου έκαναν τα πρώτα δειλά βήματά τους πάνω στον πλανήτη μας. Ο ουρανός δηλαδή δεν εκτείνεται μόνο χωροταξικά, αλλά και χρονικά. Αυτή άλλωστε είναι και η σύγχρονη αντίληψη που έχουμε για το χωροχρονικό μας Σύμπαν, την γέννησή του και τις απαρχές του χρόνου.

**Ερώτηση:** Τι εννοούμε όταν λέμε «χρόνος»;

**Απάντηση:** Η έννοια του χρόνου, επιφανειακά τουλάχιστον, φαίνεται να είναι τόσο ευκολονόητη και άμεσα συνδεδεμένη με την καθημερινότητά μας ώστε να μοιάζει σχεδόν κοινότυπη και εμφανής. Κι όμως η έννοια αυτή έχει αποδειχθεί τόσο σπουδαία και μυστηριώδης, ώστε μερικά από τα μεγαλύτερα ανθρώπινα μυαλά έχουν καταπιαστεί με την ανάλυση και τα παράδοξά του. Παρόλα αυτά κανείς δεν ξέρει τι είναι ο «χρόνος»! Ακόμη και ο Αϊνστάιν δεν κατόρθωσε να βρει την απάντηση αν και δαπάνησε το μεγαλύτερο μέρος της ζωής του αντιμετωπίζοντας διάφορα ερωτηματικά που είχαν σχέση με δύο βασικές ιδέες τις οποίες είχε δημοσιεύσει το 1905 και το 1915. Με τις ιδέες του εκείνες ο Αϊνστάιν έδωσε πραγματικά μία

τελείως διαφορετική τροπή στην εξέλιξη της αντίληψης που έχουμε για το χώρο και το χρόνο. Οι ιδέες του αυτές είναι γνωστές σήμερα με την επωνυμία Ειδική και Γενική Σχετικότητα.

**Ερώτηση:** Ο Αϊνστάιν όμως δεν είπε ότι ο χρόνος είναι η τέταρτη διάσταση;

**Απάντηση:** Πράγματι, με βάση τη Σχετικότητα ο Αϊνστάιν μας δίδαξε ότι ο χώρος και ο χρόνος σχετίζονται άμεσα μεταξύ τους. Φυσικά στο χώρο που ζούμε αντιλαμβανόμαστε εύκολα τις τρεις διαστάσεις του, όπου κάθε αντικείμενο έχει ένα δεδομένο ύψος, μήκος και πλάτος. Ο Αϊνστάιν όμως μας έδειξε ότι ζούμε σ' ένα Σύμπαν τεσσάρων διαστάσεων, γιατί όλοι μας υπάρχουμε μέσα σ' αυτό που ονόμασε χωρόχρονο. Ο χρόνος δηλαδή είναι μία από τις τέσσερις διαστάσεις. Η διάσταση φυσικά αυτή δεν είναι άμεσα εμφανής όπως οι τρεις διαστάσεις του χώρου, γιατί η αντίληψη που έχουμε για τη διάσταση του χρόνου είναι διαφορετική. Αισθανόμαστε την ροή του χρόνου σαν γεγονότα που έρχονται προς εμάς από το μέλλον, και χάνονται πίσω μας στο παρελθόν. Δεν μπορούμε φυσικά να δούμε το μέλλον, αλλά ούτε και το παρελθόν παρά μόνο σαν μια ανάμνηση της σκέψης μας. Παρ' όλα αυτά ένα αντικείμενο δεν μπορεί να υπάρχει στο χώρο, χωρίς την διάσταση του χρόνου. Είναι επίσης γεγονός ότι ο Αϊνστάιν μας περιέγραψε τι συμβαίνει στο χρόνο όταν τον παρατηρούμε από ένα αντικείμενο που πλησιάζει την ταχύτητα του φωτός ή όταν πλησιάζουμε ορισμένα αντικείμενα μεγάλης βαρύτητας όπως είναι οι Μαύρες Τρύπες, αλλά αυτό δε σημαίνει ότι γνώριζε τι είναι ο χρόνος.

**Ερώτηση:** Η σύγχρονη όμως φυσική τι λει;

**Απάντηση:** Οι σύγχρονοι φυσικοί δεν μπορούν να μας βοηθήσουν πάρα πολύ. Μας μιλάνε φυσικά για τον δεύτερο νόμο της θερμοδυναμικής, για την εντροπία του Σύμπαντος και για το βέλος του χρόνου, αλλά τίποτε απ' όλα αυτά δεν μας δίνει έναν πλήρη ορισμό της έννοιας του χρόνου. Αλλά ούτε και οι λεξικογράφοι βοηθάνε πολύ αφού αν κοιτάξουμε στα λεξικά θα βρούμε κάποιες γενικόλογες συντομογραφίες του τύπου: «χρόνος είναι η έννοια που εκφράζει τη διαδοχή ή και τη διάρκεια φαινομένων, ενεργειών, καταστάσεων ή την χρονική απόσταση ανάμεσα σε δύο γεγονότα». Τέτοιου είδους ορισμοί όμως μας παραπέμπουν σε θέματα μέτρησης του χρόνου κι όχι σ' αυτόν τούτο τον χρόνο. Μας μιλάνε δηλαδή για το «πέραςμα» του χρόνου και όχι για το τι είναι ο χρόνος.

**Ερώτηση:** Μπορούμε τουλάχιστον να «δούμε» πως γεννήθηκε ο χρόνος και το Σύμπαν;

**Απάντηση:** Κατά κάποια έννοια, ναι! Ο χρόνος γεννήθηκε την ίδια στιγμή που γεννήθηκε και το Σύμπαν. Στη σύγχρονη εποχή οι δυνατότητες που μας έχουν δώσει οι τεράστιοι ατομικοί επιταχυντές των πυρηνικών φυσικών, και η ευκρίνεια με την οποία μπορούμε να παρατηρήσουμε με τα τηλεσκόπιά μας γεγονότα στο Σύμπαν που απέχουν μεταξύ τους δισεκατομμύρια έτη φωτός, και στο χώρο και στον χρόνο, μας έχουν δώσει τα εφόδια εκείνα με τα οποία μπορούμε να διατυπώσουμε σήμερα (με αρκετή μάλιστα βεβαιότητα) ακόμη και τις λεπτομέρειες των πρώτων βημάτων της γένεσης του Σύμπαντος και του χρόνου. Για να το κατορθώσουμε όμως αυτό χρειάστηκε πρώτα να κοιτάξουμε επισταμένα το εσωτερικό του ατόμου, να μελετήσουμε τις αλληλοεπιδράσεις των τεσσάρων θεμελιωδών δυνάμεων της φύσης, και να αναγνωρίσουμε τελικά την αναγκαιότητα της ύπαρξης δέκα ή ένδεκα συνολικά διαστάσεων στο Σύμπαν. Η σύγχρονη αυτή αντίληψη της γέννησης του Σύμπαντος και του χρόνου βασίζεται σε μία θεώρηση που είναι σήμερα γνωστή ως Θεωρία της «Μεγάλης Έκρηξης».

**Ερώτηση:** Τι μας λέει δηλαδή η θεωρία αυτή;

**Απάντηση:** Πρώτα απ' όλα μην φανταστείτε μια έκρηξη σαν την έκρηξη ενός δυνατού βαρελότου! Η Μεγάλη Έκρηξη των κοσμολόγων δεν έχει καμιά σχέση με τις εκρήξεις που γνωρίζει ο καθένας από μας, είτε είναι βαρελότα είτε βόμβες υδρογόνου. Ο όρος μάλιστα Μεγάλη Έκρηξη είναι μάλλον παραπλανητικός και καθιερώθηκε από τον καθηγητή Φρεντ Χούλ που ήταν ο κύριος πολέμιος της όλης αυτής θεωρίας για τη γέννηση του Σύμπαντος. Με τον όρο, λοιπόν, «Μεγάλη Έκρηξη» οι σύγχρονοι επιστήμονες εννοούν μια εκθετική και απότομη διαστολή του Σύμπαντος από ένα απειροελάχιστο σημείο «ανυπαρξίας». Η γέννηση δηλαδή και η μετέπειτα εξέλιξη του Σύμπαντος είναι κατά κάποιον τρόπο το «ξεδίπλωμα» του χρόνου και του χώρου από μια κατάσταση υπερβολικής πυκνότητας και θερμότητας σε μια παγωμένη και τεράστια σε μέγεθος σημερινή ύπαρξη, σε έναν χώρο ο οποίος δημιουργείται καθώς το Σύμπαν διαστέλλεται. Σ' ένα Σύμπαν όπου σήμερα όλοι οι μακρινοί γαλαξίες φαίνονται να απομακρύνονται συνεχώς από τη Γη μας.

Οι γαλαξίες φυσικά δεν απομακρύνονται ο ένας από τον άλλον μέσα σ' ένα άπειρο και αδειανό χώρο, αλλά αντίθετα η διαστολή αυτή του Σύμπαντος οφείλεται στο «ξεχειλωμα» του ίδιου αυτού χώρου που

συμπαράσφύρει μαζί του και τους γαλαξίες, ενώ η «έκρηξη» έγινε συγχρόνως σ' όλα τα σημεία του με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σήμερα κάποιο συγκεκριμένο κέντρο στο Σύμπαν αφού το κέντρο βρίσκεται «παντού». Το τι σημαίνει αυτό είναι ότι δεν είναι οι γαλαξίες αυτοί που κινούνται αλλά είναι ο μεταξύ τους χώρος που μεγαλώνει («ξεχειλώνει»). Και ενώ τίποτα το υλικό δεν μπορεί να τρέξει με μεγαλύτερη ταχύτητα από την ταχύτητα του φωτός, αυτό δεν ευσταθεί για τον χώρο ο οποίος μπορεί να διαστέλλεται πολύ ταχύτερα και από την ταχύτητα ακόμη του φωτός. Μ' αυτήν λοιπόν την έννοια η Μεγάλη Έκρηξη δεν ήταν παρά μια «έκρηξη» αυτού τούτου του χώρου, μια τεραστίων δηλαδή διαστάσεων διαστολή του («ξεχειλωμα»).

**Ερώτηση:** Μήπως όλα αυτά δεν είναι παρά εικασίες;

**Απάντηση:** Κάθε άλλο! Όταν μιλάμε σήμερα για τις απαρχές του Σύμπαντος και του χρόνου με μία «Μεγάλη Έκρηξη» δεν κάνουμε απλές εικασίες που δεν βασίζονται πουθενά, αλλά αντίθετα μιλάμε για ένα πλήρες, μαθηματικά θεμελιωμένο μοντέλο που δημιουργήθηκε με τη βοήθεια των δύο μεγάλων θεωριών του 20ου αιώνα, της Γενικής Σχετικότητας του Άλμπερτ Αϊνστάιν (1879-1955) και της Κβαντικής Μηχανικής των Βέρνερ Χάιζενμπεργκ (1901-1976) και Έρβιν Σρόντιγκερ (1887-1961) και συμπληρώθηκε τα τελευταία χρόνια με τις θεωρίες του Πληθωρισμού και των Υπερχορδών. Το μοντέλο μάλιστα αυτό επεξηγεί ικανοποιητικά πολλές από τις παρατηρήσεις και τα πειράματα που έχουν γίνει μέχρι τώρα.

**Ερώτηση:** Υπάρχουν όμως αποδείξεις για όλα αυτά;

**Απάντηση:** Και βέβαια υπάρχουν, και το μοντέλο αυτό επιβεβαιώνεται συνεχώς. Στις αρχές του 2003 για παράδειγμα είχαμε την πιο πανηγυρική επιβεβαίωση της Μεγάλης Έκρηξης από τα στοιχεία που μας έστειλε η διαστημοσυσκευή WMAP. Τα στοιχεία αυτά απεικονίζουν το Σύμπαν 380.000 χρόνια μετά την γέννησή του αποκαλύπτοντάς μας, όχι μόνο τις απειροελάχιστες θερμοκρασιακές διαφοροποιήσεις που επικρατούσαν τότε αλλά και την ηλικία ακόμη του Σύμπαντος που σήμερα πλέον υπολογίζεται ότι είναι 13,73 δισεκατομμύρια χρόνια, συν ή πλην 1%! Εντοπίστηκε επίσης και ο χρόνος της δημιουργίας των πρώτων άστρων που υπολογίζεται πλέον ότι γεννήθηκαν 200 μόλις εκατομμύρια χρόνια μετά την γέννηση του Σύμπαντος, 500 δηλαδή εκατομμύρια χρόνια νωρίτερα

απ' ότι νομίζαμε μέχρι τώρα! Τα νέα στοιχεία μας απεκάλυψαν επίσης ότι όλα αυτά τα «ορατά» υλικά αντικείμενα δεν αποτελούν παρά το 4% μόνο όσων αποτελούν το Σύμπαν, γιατί το 23% αποτελείται από την επονομαζόμενη «σκοτεινή ύλη» (που δεν γνωρίζουμε ακόμη τι μπορεί να είναι), και το 73% από την επονομαζόμενη «σκοτεινή ενέργεια», ένα είδος απωθητικής δύναμης, το ίδιο κι αυτή άγνωστη σε 'μας, που εδώ και επτά δισεκατομμύρια χρόνια κάνει το Σύμπαν να διαστελλεται όλο και πιο γρήγορα.

**Ερώτηση:** Μπορούμε μήπως να μάθουμε και το «γιατί» γεννήθηκε το Σύμπαν;

**Απάντηση:** Είναι πάρα πολύ δύσκολο να εκτιμήσουμε σήμερα ένα τέτοιο «γιατί». Εν τούτοις, με βάση τις τεράστιες θερμοκρασίες που επικρατούσαν στις πρώτες στιγμές της γένεσης, έχουμε κατορθώσει να συγκεντρώσουμε αρκετά στοιχεία από παρατηρήσεις, πειράματα και θεωρητικές εκτιμήσεις που μπορούν να μας αποκαλύψουν το «πώς» και το «πότε» της γένεσης. Γιατί οι σύγχρονοι κοσμολόγοι δεν είναι παρά οι αρχαιολόγοι του Σύμπαντος που οδηγήθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες στο πάντρεμα δύο διαφορετικών ειδικοτήτων: της Αστροφυσικής, που είναι η μελέτη του μεγάκοσμου, και της Πυρηνικής Φυσικής, που είναι η μελέτη του μικρόκοσμου. Αυτή όμως η σύνδεση μας δίνει την βásiμη ελπίδα ότι μπορούμε να περιγράψουμε με αρκετή βεβαιότητα και λεπτομέρεια τα βήματα που ακολούθησαν μετά την γέννηση του Σύμπαντος όταν στη διάρκεια των 10 πρώτων λεπτών της ζωής του το Σύμπαν πέρασε από διάφορα στάδια και υπέστη περισσότερες αλλαγές απ' ότι σ' όλα τα 14 περίπου δισεκατομμύρια χρόνια που πέρασαν από τότε. Έτσι η αποκρυπτογράφηση των στοιχείων που έχουμε σήμερα μπορεί να μας περιγράψει ικανοποιητικά τον τρόπο με τον οποίο εξελίχτηκε το Σύμπαν όλα αυτά τα χρόνια και ιδιαίτερα τις πρώτες σημαντικότερες στιγμές της ύπαρξής του.

**Ερώτηση:** Πόσο κοντά στη στιγμή της γένεσης μπορούμε να φτάσουμε;

**Απάντηση:** Το πρώτο απειροελάχιστο στάδιο της γέννησης του Σύμπαντος και της απαρχής του χρόνου ονομάζεται σήμερα «Εποχή του Πλανκ» προς τιμήν του Γερμανού επιστήμονα Μαξ Πλανκ (1858-1947) ο οποίος τον Δεκέμβριο του 1900 διατύπωσε για πρώτη φορά την φυσική των κβάντα. Η Εποχή αυτή άρχισε την Ώρα Μηδέν της Μεγάλης Έκρηξης και διήρκεσε μέχρι το 10-43 του πρώτου δευτερολέπτου της

ζωής του. Προς το παρόν φυσικά δεν μπορούμε να φτάσουμε πίσω στην Ώρα Μηδέν γιατί τις πρώτες εκείνες στιγμές το Σύμπαν βρισκόταν σε μια κατάσταση που δεν μπορούν να περιγράψουν σήμερα οι νόμοι της φυσικής. Η σύγχρονη δηλαδή επιστήμη έχει την δυνατότητα να μας περιγράψει τις συνθήκες που επικρατούσαν από τη διαχωριστική χρονική στιγμή του 10-43 του δευτερολέπτου (που ονομάζεται «Χρόνος του Πλανκ») και μετά, αλλά όχι πριν από το χρονικό αυτό όριο.

**Ερώτηση:** Τι δηλαδή συνέβαινε την εποχή εκείνη;

**Απάντηση:** Αρκετοί ερευνητές έδωσαν, πριν από μερικά χρόνια, ορισμένες αξιολογές εκτιμήσεις για την κατάσταση που επικρατούσε τότε. Σύμφωνα μ' αυτή την θεώρηση το Σύμπαν την εποχή εκείνη είχε μία απροσδιόριστη χρονική διάρκεια ύπαρξης αφού η διάσταση του χρόνου εξομοιώνονταν κατά κάποιον τρόπο με μία από τις διαστάσεις του χώρου. Αυτό που υπήρχε στον περιορισμένο εκείνο χώρο, που ήταν μικρότερος από το μέγεθος ενός πρωτονίου, δεν ήταν παρά ένας «κβαντικός αφρός» αλληλο-εξαυλωνόμενων μίνι Μαύρων Τρυπών που διέθεταν μάζα ίση με την μάζα του Πλανκ (10-5 γραμμάρια), ενώ η πυκνότητα που επικρατούσε ξεπέρανε τις 1094 φορές την πυκνότητα του νερού (το ένα δηλαδή ακολουθούμενο από 94 μηδενικά)! Το Σύμπαν στο οποίο ζούμε τώρα αποτελούσε τότε ένα μικροσκοπικό μόνο κομμάτι του «κοσμικού αφρού». Οπότε κάποια στιγμή, ωθούμενο από μία τυχαία κβαντική διακύμανση, το κοσμικό ρολόι άρχισε να χτυπάει ξεκινώντας έτσι την διαστολή του Σύμπαντος. Η Κβαντική Μηχανική επιτρέπει την παράξενη αυτή διαδικασία σύμφωνα με την οποία δύο «εικονικά σωματίδια» μπορούν να δημιουργηθούν δανειζόμενα την ενέργεια που απαιτεί η δημιουργία τους από το κενό (από το «τίποτα» δηλαδή). Με την προϋπόθεση όμως ότι τα δύο αυτά σωματίδια θα αλληλοεξαυλωθούν σ' ένα απειροελάχιστο μικρό χρονικό διάστημα μετά την δημιουργία τους επιστρέφοντας έτσι στο «κενό» (στο «τίποτα») την ενέργεια που είχαν δανειστεί απ' αυτό.

**Ερώτηση:** Δηλαδή το Σύμπαν γεννήθηκε από το «τίποτα»;

**Απάντηση:** Κατά κάποιον τρόπο, ναι! Γιατί με βάση αυτή την θεωρία έχουμε την δημιουργία του Σύμπαντος «ex nihilo», από το «τίποτα» δηλαδή, αν και το «τίποτα» αυτό είναι εν τούτοις «κάτι». Αυτό, δηλαδή που ονομάζουμε «τίποτα» είναι το μηδενικό αποτέλε-



σμα που βγαίνει από το άθροισμα θετικής και αρνητικής ενέργειας που υπάρχει. Η ακριβής, όμως, γνώση μας για τις πρώτες απειροελάχιστες στιγμές της δημιουργίας θα εξαρτηθεί από το αποτέλεσμα που θα έχει στο μέλλον η προσπάθεια της σύγχρονης επιστήμης να συνδέσει τις δύο μεγάλες θεωρίες του 20ου αιώνα, την Κβαντομηχανική με τη Γενική Σχετικότητα, σε μία και μοναδική Ενοποιημένη Θεωρία Πεδίου που να περιγράφει τη βαρύτητα ως μία κβαντισμένη δύναμη. Μια θεωρία που πολλοί ονομάζουν, λανθασμένα μάλλον, «Θεωρία των Πάντων». Η σκέψη που κάνουν οι σύγχρονοι φυσικοί είναι ότι όπως και η βαρύτητα το ίδιο και οι άλλες τρεις δυνάμεις της φύσης ίσως να δημιουργούνται κι αυτές από χωροχρονο-παραμορφώσεις. Για να εξηγηθεί όμως η κατάσταση αυτή χρειάζομαστε την ύπαρξη επτά πρόσθετων διαστάσεων. Αν η θεωρία αυτή αληθεύει, ζούμε σ' ένα Σύμπαν ένδεκα διαστάσεων! Γιατί η μόνη θεώρηση του Σύμπαντος που φαίνεται σήμερα ότι ίσως μπορέσει σύντομα να συνδέσει την Κβαντομηχανική με την Γενική Σχετικότητα είναι η Θεωρία-M των Υπερχορδών.

**Ερώτηση:** Με την θεωρία αυτή είναι δυνατόν να μάθουμε τι συνέβη στην πρώτη εκείνη απειροελάχιστη στιγμή της γένεσης;

**Απάντηση:** Αυτό τουλάχιστον υποστηρίζεται από τους ερευνητές. Σύμφωνα με την θεωρία των Υπερχορδών την στιγμή της «Μεγάλης Έκρηξης» υπήρχαν ελεύθερες δέκα χωρικές διαστάσεις. Με το τέλος όμως της Εποχής του Πλανκ οι επιπλέον διαστάσεις όσων γνωρίζουμε σήμερα «διπλώθηκαν» στο εσωτερικό τους «καταπίνοντας» κατά κάποιον τρόπο τον ίδιο τους τον εαυτό. Έκτοτε οι επιπλέον αυτές διαστάσεις βρίσκονται «φυλακισμένες» στο εσωτερικό απειροελάχιστα μικροσκοπικών «σφαιριδίων» και συνοδεύουν «αόρατα» κάθε σημείο των κατανοητών σε όλους μας σημερινών τεσσάρων διαστάσεων του. Κάθε γεωμετρικό σημείο του χώρου είναι στην πραγματικότητα και μια υπερσφαίρα τόσο μικρή ώστε ακόμη και ένα πρωτόνιο να είναι συγκριτικά τεράστιο. Η διάσπαση, όμως, των επί πλέον διαστάσεων θα απαιτούσε τόση ενέργεια όση και αυτή τούτη η Μεγάλη Έκρηξη!

Η θεώρηση αυτή του Σύμπαντος αντιμετωπίζει τα σωματίδια της ύλης (τα φερμιόνια) και των δυνάμεων-αλληλεπιδράσεων (τα μποζόνια) όχι απλώς ως απει-

ροελάχιστα «σημεία» αλλά ως μονοδιάστατες «θηλιές» ή «χορδές» κάθε μία από τις οποίες έχει μήκος 10-33 εκατοστά (το μήκος του Πλανκ) αλλά μηδενικό πάχος και πάλλεται με διαφορετικό τρόπο. Σ' αυτή τη θεώρηση η ύλη και οι δυνάμεις ενοποιούνται σε μία και μοναδική φυσική ύπαρξη, αυτή των χορδών, και διαφοροποιούνται μόνο όσον αφορά τις «νότες» που παίζει κάθε χορδή. Μ' αυτόν τον τρόπο η θεωρία των υπερχορδών έχει την δυνατότητα να ενώσει την Κβαντική Μηχανική με την Σχετικότητα κάτω όμως από μία κατάσταση «υπερσυμμετρίας». Παρ' όλο λοιπόν που μέχρι τώρα η θεώρηση αυτή παρουσιάζει την καλύτερη αντίληψη που έχουμε για την φύση και την ενοποίηση των δυνάμεων και της ύλης, εν τούτοις η σύγχρονη επιστήμη δεν διαθέτει ακόμη τα κατάλληλα εργαλεία μαθηματικής ανάλυσης που θα μπορούσαν να μας βοηθήσουν στην πλήρη ανάπτυξή της. Όπως χαρακτηριστικά λέγεται πρόκειται για «μια θεωρία του 21ου αιώνα η οποία ανακαλύφτηκε νωρίτερα απ' ότι θάπρεπε»!

**Ερώτηση:** Τι συνέβη όμως πριν από την Μεγάλη Έκρηξη;

**Απάντηση:** Κανείς δεν μπορεί να ξέρει σήμερα τι υπήρχε πριν από τη Μεγάλη Έκρηξη γιατί ο χρόνος και ο χώρος δεν είχαν οντότητα. Υπήρχε μόνο ο κοσμικός πυρήνας, ο αρχικός εκείνος «σπόρος» των απειροελάχιστα μικρών διαστάσεων, που περιέκλειε μέσα του το σπέρμα μιας ολόκληρης οικουμένης είτε πρόκειται για μια πραγματική «μοναδικότητα», μια «ανώμαλη ιδιομορφία» με τεράστια πυκνότητα και θερμότητα, είτε το «τίποτα», είτε τέλος μια ολάκερη αλληλουχία προϋπαρχόντων Συμπάντων όπου το δικό μας Σύμπαν δεν είναι παρά ένα από έναν «άπειρο» αριθμό διαστελλομένων Συμπάντων.

Γιατί τα πάντα που βλέπουμε σήμερα να υφίστανται στο Σύμπαν, ο χρόνος και ο χώρος, η ενέργεια και η ύλη, τα πάντα, για μας τουλάχιστον, αρχίζουν με την Μεγάλη Έκρηξη. Έτσι δεν έχει κανένα νόημα, προς το παρόν τουλάχιστον, να μιλάει κανείς για γεγονότα που συνέβησαν πριν από την Ώρα Μηδέν, γιατί πριν απ' αυτή την στιγμή δεν υπάρχει ροή του χρόνου. Θάταν σαν να ρωτούσαμε τι υπάρχει βόρεια από τον Βόρειο Πόλο. Η Ώρα Μηδέν είναι η στιγμή της εκκίνησης από την οποία προέρχονται τα πάντα.

## Νόσος του Weil με πολυσυστηματική συμμετοχή: Περιγραφή ασθενούς και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Χ Αραποστάθη<sup>1</sup>, Α Αδρακτάς<sup>2</sup>, Σ Παπασάββας<sup>3</sup>, Κ Μαγκαφά<sup>4</sup>, Ι Κωνσταντινίδης<sup>5</sup>

<sup>1,3,4</sup> Ειδικεύομενη/νος Παθολογίας, <sup>2</sup> Διευθυντής,

<sup>5</sup> Συντονιστής Διευθυντής Παθολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Θείας Πρόνοιας «Η Παμμακάριστος»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας: Αραποστάθη Χριστίνα - Φιλώτα 52, 13676 Θρακομακεδόνες

E-mail: christinaarapostathi@yahoo.gr, Τηλ: 6945-252.162

Η εργασία υποβλήθηκε στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής, Αθήνα 24-26/01/2008

### SUMMARY

**ARAPOSTATHI C, ADRAKTAS A, PAPASSAVAS S, MAGAFA K, KONSTANTINIDES I. Weil's disease with multiorgan failure: Case report and review of the literature. Background:** Leptospirosis is an important zoonosis that is caused by leptospire. Its severe form (Weil's syndrome), is characterized by jaundice, renal dysfunction and bleeding diathesis, with mortality rate ranging from 10 to 40 %. **Material and methods:** A 39-year-old fish-market worker male patient presented with a one week history of high fever, chills, headache, muscle pains and vomiting. Clinical examination revealed jaundice, temperature of 38,8°C, blood pressure of 80/60 mmHg and anuria. Laboratory findings were thrombocytopenia as well as renal and hepatic dysfunction. Differential diagnosis included leptospirosis, malaria, viral hepatitis and enteric fever. The diagnosis was confirmed with the rise in leptospira serum antibody titer. **Results:** Treatment included supportive measures along with antibiotic therapy (doxycycline and amoxicilline) with gradual improvement. **Conclusions:** Weil's syndrome is the most severe form of leptospirosis and should be treated promptly. Early administration of antibiotics and supportive management are of critical importance for the patients' survival. Chemoprophylaxis with doxycycline has been shown to be efficient to some extent but is indicated only in rare instances of sustained recent exposure. **Nosokomiaka Chronika, 72, 16-19, 2010.**

**Key words:** jaundice, bleeding diathesis, kidney dysfunction, hepatic dysfunction, leptospirosis.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η λεπτοσπείρωση είναι μία σημαντική ζωνόσος, η οποία προκαλείται από παθογόνες λεπτόσπειρες. Στη βαριά μορφή της, χαρακτηρίζεται από ίκτερο, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια και αιμορραγική διάθεση, γνωστή ως Νόσο του Weil με θνητότητα που κυμαίνεται από 10 έως 40 %. **Υλικό-Μέθοδος:** Άντρας 39 ετών από το Πακιστάν μόνιμος κάτοικος Αθηνών, εργαζόμενος σε ιχθυοπωλείο, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου λόγω υψηλού πυρετού (έως 40 °C) με ρίγος. Ο πυρετός είχε αρχίσει μια εβδομάδα πριν την προσέλευση του στο νοσοκομείο και συνοδευόταν από κεφαλαλγία, μυαλγίες και 1-2 εμέτους την ημέρα. Απέφερε ταξίδι στη χώρα του πριν έξι μήνες. Ατομικό αναμνηστικό ελεύθερο. Από την αντικειμενική εξέταση των διαφόρων συστημάτων παρατηρήθηκαν Α.Π.: 80/60 mmHg, Θ: 38,8 °C, ικτερική χροιά επιπεφυκότων, δέρματος και ανουρία. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε θρομβοπενία, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια και παρουσία υαλώδων κυλίνδρων στη γενική ούρων. Η διαφορική διάγνωση εκτός από την λεπτοσπείρωση, περιελάμβανε την ελονοσία, τις ιογενείς ηπατίτιδες και τον εντερικό αιμορραγικό πυρετό. Η διάγνωση έγινε με την ανεύρεση αυξανόμενων τίτλων αντισωμάτων κατά της λεπτόσπειρας στον ορό. **Αποτέλεσμα:** Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με παρεντερική χορήγηση υγρών, ντοπαμίνης και αντιβιοτικής αγωγής-αμοξικιλίνη και δοξυκυκλίνη. Η κλινική και εργαστηριακή εικόνα αποκαταστάθηκε προοδευτικά και ο ασθενής πήρε εξιτήριο μετά από 10 ημέρες νοσηλείας. **Συμπέρασμα:** Η νόσος του Weil είναι η πιο βαριά μορφή λεπτοσπείρωσης και απαιτεί άμεση θεραπεία. Η χορήγηση εγκαίρως αντιβιοτικής αγωγής και η αντιμετώπιση της καταπληξίας είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του ασθενούς. Χημειοπροφύλαξη με δοξυκυκλίνη, έχει δείχτει ότι είναι αποτελεσματική αλλά συνιστάται μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις πρόσφατης έκθεσης. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 72, 16-19, 2010.**

**Λέξεις ευρητήριο:** Ίκτερος, Αιμορραγική διάθεση, Νεφρική ανεπάρκεια, Ηπατική ανεπάρκεια, Λεπτοσπείρωση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λεπτοσπειρίωση είναι μια λοιμώδης νόσος η οποία προκαλείται από λεπτόσπειρες και στην βαριά μορφή της χαρακτηρίζεται από ίκτερο, νεφρική δυσλειτουργία και αιμορραγική διάθεση, γνωστή ως νόσος του Weil με θνητότητα 10-40 %1. Οι λεπτόσπειρες είναι σπειροχαίτες που ανήκουν στην τάξη των Spirochaetales και στην οικογένεια των Leptospiraceae. Το γένος *Leptospira* διακρίνεται σε δυο είδη: τη *L. interrogans*, η οποία είναι παθογόνος και τη *L. biflexa* που είναι η σαπροφυτική μορφή. Οι λεπτόσπειρες μπορούν να προσβάλλουν τουλάχιστον 160 είδη θηλαστικών εκ των οποίων οι σημαντικότεροι φορείς είναι τα τρωκτικά, ιδίως οι αρουραίοι. Ωστόσο έχουν παρατηρηθεί προσβολές σε σκύλους, σε χοίρους και σε άλλα ζώα. Η μετάδοση των λεπτόσπειρων γίνεται με τα ούρα, το αίμα ή με ιστούς προσβεβλημένου ζώου. Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι σπάνια. Οι λεπτόσπειρες αναπτύσσουν συμβιωτική σχέση με τους ξενιστές τους και μπορούν να επιβιώσουν στα νεφρικά σωληνάκια επί έτη. Αποβάλλονται με τα ούρα και μπορούν να επιζήσουν αρκετούς μήνες μέσα στο νερό, γεγονός το οποίο καθιστά το τελευταίο ως το κυριότερο μέσο μετάδοσης τους. Ειδικότερα, επιδημίες λεπτοσπειρώσεως έχουν αναφερθεί στην Νικαράγουα μετά από μόλυνση του νερού πλημμυρών από ούρα ζώων που είχαν τη νόσο. Μερικά επαγγέλματα κινδυνεύουν περισσότερο από προσβολή από λεπτόσπειρες, όπως κτηνίατροι, αγρότες, εργαζόμενοι σε υπονόμους, σε σφαγεία και στην βιομηχανία ψαρικών. Η μόλυνση μπορεί να γίνει είτε μετά από άμεση επαφή, είτε μετά από έκθεση σε μολυσμένο νερό και χώμα.

Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με νόσο του Weil με πολυσυστηματική συμμετοχή η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Άντρας 39 ετών από το Πακιστάν, μόνιμος κάτοικος Αθηνών, εργαζόμενος σε ιχθυοπωλείο, προσήλθε στο νοσοκομείο λόγω υψηλού πυρετού (έως 40 °C). Ο πυρετός, είχε εμφανιστεί πριν επτά ημέρες και συνοδευόταν από ρίγος, κεφαλαλγία, μυαλγίες και εμετούς (1-2 την ημέρα). Ανέφερε ταξίδι στη χώρα του πριν έξι μήνες. Το ατομικό του αναμνηστικό ήταν ελεύθερο.

Κατά την αντικειμενική εξέταση των διαφόρων συστημάτων διαπιστώθηκαν, υπόταση (Α.Π: 80/60 mmHg), εμπύρετο (Θ: 38,8 °C), ικτερική χροιά επιπεφυκώτων και δέρματος, καθώς και ανουρία.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε θρομβοπενία (αιμοπετάλια: 60.000 κ/UL), αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ:100 mm/h, CRP:190,7 και φερριτίνη: 583 ng/dl), αύξηση ουρίας και κρεατινίνης (ουρία:

158 mg/dl, κρεατινίνη: 4,46 mg/dl), υπονατρίαμια (Na: 130 mmol/l), αύξηση των ηπατικών και χολοστατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης (γ-GT: 218 IU/L, SGOT: 85 U/l, SGPT: 91 U/l, tbil:8,0 mg/dl, dbil: 5,6 mg/dl), αύξηση της LDH (249 IU/l), αύξηση της CPK (993 U/l), υπολευκωματιναιμία (ολικά λευκώματα: 5,3 gr/dl, alb: 2,7 gr/dl) και παράταση του APTT (48,1sec). Η γενική ούρων ανέδειξε λίγα ερυθρά, αρκετά λευκά και κοκκώδεις κυλίνδρους. Η ουροκαλλιέργεια ήταν στείρα. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός.

Έγινε υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα, όπως και αξονική άνω κάτω κοιλίας, η οποία ανέδειξε μικρή υπεζωκοτική συλλογή αμφοτερόπλευρα.

Από τον ειδικό εργαστηριακό έλεγχο η αντίδραση widal ήταν αρνητική και το επίχρισμα περιφερικού αίματος για *P.falciparum* ήταν αρνητικό. Οι δείκτες για ηπατίτιδα Β και C ήταν αρνητικοί. Τα αντισώματα για ρικέτσιες και *coxsiella burnetti* ήταν αρνητικά, ενώ βρέθηκαν θετικά IgG αντισώματα για κυτταρομεγαλοϊο και για Epstein-Barr.

Εστάλησαν αντισώματα περιφερικού αίματος για λεπτόσπειρα τα οποία βρέθηκαν θετικά (IgM: 22U/mL με θετικό >20U/mL και IgG: 2 U/mL με θετικό >9 U/mL) στο πρώτο δείγμα την ημέρα της εισαγωγής. Έγινε επανάληψη του τίτλου των αντισωμάτων μία εβδομάδα μετά, όπου και διαπιστώθηκε αύξηση και των IgG και των IgM (IgM:68 U/ML, IgG:13 U/mL).

Η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς περιελάμβανε αρχικά την αντιμετώπιση της καταπληξίας με παρεντερική χορήγηση υγρών και ντοπαμίνης. Η αντιβιοτική αγωγή που χορηγήθηκε ήταν αμοξυκιλλίνη 1 gr ανά 6 ώρες και δοξκυκλίνη 100 mgr ανά 12 ώρες, για 10 ημέρες. Ο πυρετός υφέθηκε το πρώτο εικοσιτετράωρο και παρατηρήθηκε άμεση βελτίωση της κλινικής του εικόνας. Από τα εργαστηριακά ευρήματα, η νεφρική λειτουργία αποκαταστάθηκε πλήρως σε 5 ημέρες. Η τιμή της χολερυθρίνης παρουσίασε αύξηση έως και το δεύτερο εικοσιτετράωρο φτάνοντας η δεολική 23,1 mg/dl και η δε άμεση 15,29 mg/dl, για να αποκατασταθεί πλήρως μαζί με τα υπόλοιπα χολοστατικά και ηπατικά ένζυμα σε 28 ημέρες. Ο ασθενής εξήλθε περιπατητικός σε άριστη κατάσταση, με οδηγίες για την εφαρμογή προληπτικών-υγειονομικών μέτρων στο χώρο της εργασίας του.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λεπτοσπειρίωση είναι μία ζωνόσος, η οποία πλέον αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως 2. Διαστάσεις επιδημίας έχει λάβει σε χώρες

όπως η Ινδία, όπου και είχε απομονωθεί για πρώτη φορά, πριν 70 έτη περίπου. Οι κλιματολογικές συνθήκες, όπως η υγρασία, οι συχνές βροχοπτώσεις ορισμένων νησιών του Ινδικού Ωκεανού καθώς και η πυκνή βλάστηση αυτών, αποτελούν ευνοϊκούς παράγοντες ανάπτυξης και επέκτασης της νόσου 3. Δεν είναι τυχαίο ότι οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν την λεπτοσπείρωση, έχουν λάβει χώρα στις περιοχές αυτές 4,5,6,7. Η νόσος εμφανίζει δύο μορφές: την ηπατονεφρική, η οποία έχει μικρότερη θνητότητα και την πνευμονική μορφή, η οποία είναι η ταχέως εξελισσόμενη με τις περισσότερες επιπλοκές κατά την διάρκεια της λεπτοσπειραιμικής φάσης 8,9. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια, λόγω προσβολής των νεφρικών αγγείων και μείωσης της σπειραματικής διήθησης 10, σπανίως μπορεί να καταλήξουν σε τεχνητό νεφρό. Πιθανή είναι και η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος<sup>11</sup> με εκδηλώσεις διαταραχών συμπεριφοράς και αυχενικής δυσκαμψίας (12%). Από τα εργαστηριακά ευρήματα, συχνή είναι η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (44%) καθώς και η επηρεασμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία, ενώ από την ακτινογραφία θώρακος μπορεί να παρατηρηθούν ευρήματα δίκην πνευμονίτιδος. Κυριότερες αιτίες θανάτου, θεωρούνται η μαζική αιμορραγία από το τραχειοβρογχικό δέντρο και η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Αναλύσεις δειγμάτων στερνικής παρακέντησης ασθενών στην οξεία φάση της νόσου, έδειξαν ότι ο μυελός χαρακτηρίζεται από αυξημένη ερυθροποίηση, διέγερση της λεμφομονοκυτταρικής σειράς και μειωμένη παραγωγή ουδετερόφιλων και βασεόφιλων 12. Επίσης η λεπτοσπείρωση, έχει συσχετιστεί με την παρουσία του ιού της ηπατίτιδας Β και του ιού HIV 13,14. Ηλεκτροκαρδιακές διαταραχές έχουν παρατηρηθεί στην νόσο του Weil όπως κολπική μαρμαρυγή, διαταραχές επαναπόλωσης και πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ποσοστά 10,8 %. 38,9 % και 10,2 % αντίστοιχα. Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου 15,16.

Όσον αφορά το περιστατικό που περιγράφεται, ο ασθενής προσήλθε σε κατάσταση καταπληξίας με πυρετό, ικτερική χροιά επιπεφυκότων, θρομβοπενία, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω του επαγγέλματος του και της βαριάς κλινικής του εικόνας, η νόσος του Weil υπήρξε από την αρχή μία από τις πιθανές διαγνώσεις και αντιμετωπίστηκε άμεσα τόσο με την χορήγηση αμοξικιλίνης και τετρακυκλίνης ενδοφλεβίως, όσο και με την παρεντερική χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Ηλεκτροκαρδιογρα-

φικές αλλοιώσεις δεν παρατηρήθηκαν ούτε ενδείξεις για προσβολή του πνεύμονα ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, που όπως προαναφέρθηκε παραπάνω αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη έκβασης της νόσου. Στην διαφορική διάγνωση εκτός από την λεπτοσπείρωση υπήρξε και η ελονοσία η οποία όμως αποκλείστηκε σχεδόν αμέσως μετά την εξέταση του περιφερικού αίματος και όλα τα άλλα λοιμώδη αίτια που προκαλούν αιμορραγικό πυρετό, όπως οι χανταϊοί, η σαλμονέλα και οι ρικέτσιες.

Η οριστική διάγνωση έγινε με την ανεύρεση στον ορό των ειδικών αντισωμάτων κατά της λεπτόσπειρας και μάλιστα σε αυξανόμενους τίτλους. Τα αντισώματα ανιχνεύονται στο αίμα μετά την δεύτερη εβδομάδα της νόσου. Οι καθιερωμένες ορολογικές τεχνικές για την ανίχνευση των αντισωμάτων στο αίμα είναι η μέθοδος MAT, η οποία χρησιμοποιεί συστοιχία ζώντων στελεχών λεπτόσπειρων και η μέθοδος ELISA, η οποία χρησιμοποιεί αντιγόνο ευρείας αντιδραστικότητας. Οι λεπτόσπειρες απομονώνονται στο ENY όπως και στο αίμα μετά τις πρώτες δέκα ημέρες της νόσου και από τα ούρα μετά την πρώτη εβδομάδα και για πολλές εβδομάδες.

Όσον αφορά τη θεραπεία της νόσου του Weil, αυτή πρέπει να είναι άμεση. Σε βαριές περιπτώσεις συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση αμοξικιλίνης (1 gr/6 ώρες), ή αμπικιλίνης (1gr/6ώρες), ή ερυθρομυκίνης (500 mg/6ώρες), ή πενικιλίνης G 17(1,5\*106 μονάδες/6 ώρες). Επίσης και η κεφτριαξόνη έχει βρεθεί σε μελέτες ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την Πενικιλίνη G για τη θεραπεία της βαριάς λεπτοσπείρωσης 18 όπως και η κεφοταξίμη 19. Στην ήπια μορφή λεπτοσπείρωσης χορηγείται δοξυκυκλίνη 20 (100 mg/12 ωρο, p.os), ή αμπικιλίνη (500-750 mg/6 ώρες p.os), ή αμοξικιλίνη (500 mg/6 ώρες, p.os). Στην παρούσα περίπτωση χορηγήσαμε ενδοφλεβίως δοξυκυκλίνη 100 mg/12ωρο και αμοξικιλίνη 1 gr/6 ώρες για 10 ημέρες.

Η οδηγία που δόθηκε στον ασθενή κατά την έξοδο του ήταν η εφαρμογή μέτρων υγιεινής στην εργασία του (εργαζόταν σε ιχθυοπωλείο), όπως συχνό πλύσιμο χεριών και αποφυγή έκθεσης στα ψάρια χωρίς γάντια. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, τα κυριότερα μέτρα πρόληψης κατά της λεπτοσπείρωσης, αφορούν τον εμβολιασμό των ζώων και τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης (δοξυκυκλίνη 200 mg/εβδομάδα) σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Η χορήγηση δοξυκυκλίνης ως χημειοπροφύλαξη, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την νόσηση, αλλά σχετίστηκε με μειωμένη βαρύτητα και θνητότητα της νόσου 21.

Όσον αφορά τον ανθρώπινο εμβολιασμό, οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν ναυαγήσει, καθώς λόγω των πολλαπλών οροτύπων που εμφανίζει η σπειροχαιτίτη είναι δύσκολη η παρασκευή του εμβολίου 22. Συνοψίζοντας, η νόσος του Weil αποτελεί μία ζωνόσο που χαρακτηρίζεται από βαριά κλινική εικόνα και μεγάλη θνητότητα (10-40%). Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του ασθενούς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Speelman P: Λεπτοσπείρωση. In: Harrison, Εσωτερική Παθολογία, Kasper DL, Fauci SF, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Παρισιάνος 16η έκδ. Αθήνα 2005.
2. Meites E, Jay MT, Deresinski S et al: Reemerging Leptospirosis. *Emerg Infect Dis* 2004, 10: 406-412.
3. Sehgal SC, Vijayachari P, Murhekar MV et al: Leptospirosis among primitive tribes of Andaman and Nicobar Islands. *Epidemiol Infection* 1999, 122: 423-428.
4. Vijayachari P, Sugunan AP, Sharma S et al: Leptospirosis in the Andaman Islands, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008, 102: 117-122.
5. Sehgal SC, Murhekar MV, Sugunan AP: Outbreak of leptospirosis with pulmonary involvement in North Andaman. *Indian J Med Res* 1995, 102: 9-12.
6. Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP et al: Seroprevalence of leptospirosis among high risk population of Andaman Islands, India. *Am J Trop Med Hyg* 2006, 74: 278-283.
7. Chawla V, Trivedi TH, Yeolekar ME: Epidemic of leptospirosis: an ICU experience. *J Assoc Physicians India* 2004, 52: 619-622.
8. Singh SS, Vijayachari P, Sinha A et al: Clinico-epidemiological study of hospitalized cases of severe leptospirosis. *Indian J Med Res* 1999, 109: 94-99.
9. Dall'Antonia M, Sluga G, Whitfield S et al: Leptospirosis pulmonary haemorrhage: a diagnostic challenge. *Emerg Med J* 2008, 25: 51-52.
10. Andrade L, De Francesco DE, Seguro AC: Leptospirosis nephropathy. *Semin Nephrol* 2008, 28: 383-394.
11. Pappachan MJ, Mathew S, Aravindan KP et al: Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala. *Natl Med J India* 2004, 17: 240-242.
12. Avdeeva MG, Moiseva DL, Kachanov AV: Bone marrow hematopoiesis in leptospirosis and its role in anemia pathogenesis. *Klin Lab Diagn* 2003, 1: 38-40.
13. Chidambaram N, Ramanathan M, Anandi V et al: Leptospirosis: clinical presentation and correlation with serovars. *J Commun Dis* 2007, 39: 105-108.
14. Serna JC, Ortiz JR, Servin AC et al: Seropositivity to leptospires in sera from patients suspected of viral hepatitis negative to serological markers. *Rev Cubana Med Trop* 2005, 57: 57-58.
15. Sacramento E, Lopes AA, Costa E et al: Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with leptospirosis in the Brazilian city of Salvador. *Arq Bras Cardiol* 2002, 78: 267-270.
16. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL et al: Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997, 25: 720-724.
17. Watt G, Padre LP, Tuazon ML et al: Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988, 1: 433-435.
18. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A et al: Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1507-1513.
19. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C et al: An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004, 39: 1417-1424.
20. McClain TB, Ballou WR, Harrison SM et al: Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984, 100: 696-698.
21. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV et al: Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents* 2000, 13: 249-255.
22. Rodrviguez AG, Jimenez YR, Santiesteban NB et al: Evaluation of the vaccine potentiality of 2 strains from *Leptospira interrogans* serogroup Ballum. *Rev Cubana Med Trop* 2005, 57: 63-64.

## Νευρομυοτονία σε ασθενή με Μυασθένεια Gravis και κακόηθες θύμωμα. Απάντηση στη θεραπεία με Πλασμαφαίρεση

Ε Κούτρα, Ι Ξυδάκης, Ν Ματίκας

Νευρολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

### SUMMARY

**KOUTRA E, XYDAKIS J, MATIKAS N. Neuromyotonia in a patient with Myasthenia Gravis and malignant thymoma. Response to treatment with Plasma Exchange.** Neuromyotonia (NMT) is a fairly rare, acquired disturbance characterised by hyperexcitability of motor nerves leading to intermittent or continuous muscle contractions, cramps or even stiffness. It is considered an autoimmune channelopathy with autoantibodies directed to voltage-gated potassium channels and usually coexists with other autoimmune diseases like Myasthenia Gravis (MG), thymoma, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), Hodgkin lymphoma etc. We describe the case of a patient with a malignant thymoma treated by surgical excision 20 years ago, who developed MG 12 years later and presented generalized myokymias two years ago. The thoracic CT scan revealed remnants of thymic tissue. After surgical excision the biopsy was negative for malignancy. He was ineffectively treated with phenytoin and immunoglobulin and finally he was submitted to plasma exchange (PE). After 23 sessions of PE complete remission of myokymias was noticed as well as a great improvement of myasthenic symptoms. PE is referred as the most effective treatment of NMT especially when the disease is associated with other autoimmune conditions as MG and thymoma. **Nosokomiaka Chronika, 72, 20-24, 2010.**

**Key words:** Myokymia, myasthenia gravis, peripheral nerve hyperexcitability, thymoma

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νευρομυοτονία (NMT) είναι μία αυτοάνοσης αιτιολογίας διαυλοπάθεια με αντισώματα έναντι των τασσοεξαρτώμενων διαύλων καλίου (VGKC) που οδηγεί σε υπερδιεγερσιμότητα των κινητικών νεύρων με κλινικές εκδηλώσεις τις μυοκυμίες. Συνυπάρχει συνήθως με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η Μυασθένεια Gravis (MG), το θύμωμα, η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP), το λέμφωμα Hodgkin κλπ. Παρουσιάζομε έναν ασθενή μας με χειρουργηθέν προ 20/ετίας κακόηθες θύμωμα, μυασθένεια που εκδηλώθηκε 12 χρόνια αργότερα και εμφάνιση μυοκυμίων προ δύο ετών. Εισήχθη στην κλινική μας λόγω των γενικευμένων και επίμονων μυοκυμίων. Στον εργαστηριακό έλεγχο αποκαλύφθηκε υπόλειμμα θύμου στο μεσοθωράκιο και υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση. Βιοψία αρνητική για κακοήθεια. Αντιμετωπίστηκε με φαινυτοΐνη και ΕΦ γ-σφαιρίνη χωρίς επιτυχία. Λόγω της αποτυχίας των θεραπευτικών σχημάτων αποφασίσθηκε πλασμαφαίρεση. Μετά από μακροχρόνια αγωγή (23 συνεδρίες με σταδιακά μειούμενη συχνότητα) επιτεύχθηκε πλήρης εξάλειψη των μυοκυμίων καθώς και σημαντική βελτίωση των μυασθενικών εκδηλώσεων. Η πλασμαφαίρεση αναφέρεται και στη βιβλιογραφία σαν η πιο αποτελεσματική θεραπεία της NMT ιδίως όταν αυτή συνδέεται με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η MG, το θύμωμα κλπ. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 72, 20-24, 2010.**

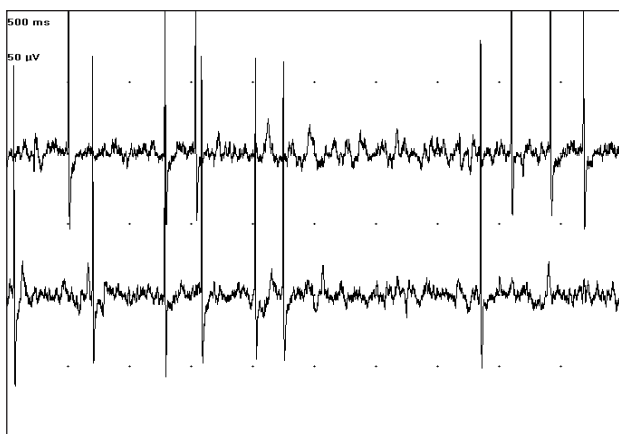
**Λέξεις ευρητηρίου:** μυοκυμία, μυασθένεια gravis, υπερδιεγερσιμότητα περιφερικών νεύρων, θύμωμα

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Νευρομυοτονία (NMT) είναι μία διαταραχή γενικευμένης υπερδιεγερσιμότητας των περιφερικών νεύρων (PNH) που εκδηλώνεται σαν αυτόματα και συνεχής μυϊκή δραστηριότητα. Χαρακτηρίζεται κλινικά από μυϊκές συσπάσεις στην ηρεμία (ορατές μυοκυμίες), κράμπες που μπορεί να πυροδοτούνται από εκούσια

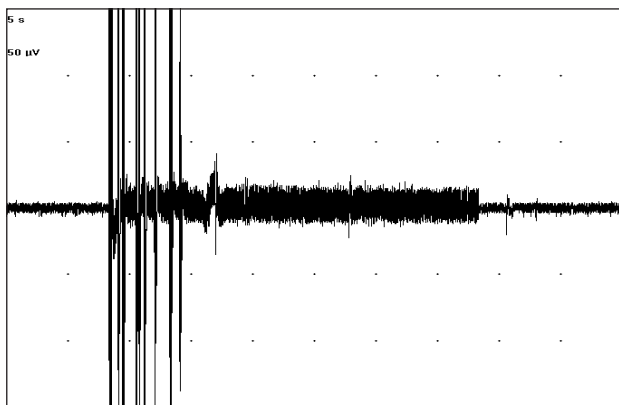
μυϊκή σύσπαση και διαταραχή της μυϊκής χάλασης (ψευδομυοτονία => Isaacs 1961). Μπορεί να εμφανισθεί σαν γενικευμένο ή εστιακό φαινόμενο. Επίσης μπορεί να συνυπάρχει αυξημένη εφίδρωση, παραισθησίες και ήπια μυϊκή αδυναμία. Κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι όροι για την περιγραφή παρόμοιων κλινικών φαινομένων: Σ. Isaacs, Σ. Mertens, Neurotonia, Σύνδρομο

συνεχούς μυϊκής δραστηριότητας, Γενικευμένη Μυοκυμία, Χορός τενόντων κ.α. Νευρομυοτονία είναι ο όρος που προτιμάται σήμερα για το σύνδρομο αυτό(1). Ηλεκτρομυογραφικά οι μυοκυμικές εκφορτίσεις είναι σύντομες ριπές από δυναμικά κινητικών μονάδων (Κ.Μ.) που εκφορτίζουν αυτόματα με συχνότητα συνήθως < 60Hz και με τη μορφή doublets, triplets ή multiplets. Ακολουθεί μικρή περίοδος ηλεκτρικής σιγής και μετά επανάληψη της ίδιας ριπής σε κανονικά ή ακανόνιστα μεσοδιαστήματα (100msec έως >10sec). (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1:** Μυοκυμικές εκφορτίσεις υπό τύπον doublets, triplets.

Νευρομυοτονικές εκφορτίσεις: Έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά, αλλά εκφορτίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα 150-300 Hz (2) και έχουν παρατεταμένη διάρκεια (μερικά sec.). Έχουν απότομη έναρξη και παύση και μπορεί να μειώνονται σταδιακά σε ύψος. (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2:** Νευρομυοτονική εκφόρτιση (απότομη έναρξη και λήξη. Συνολική διάρκεια 3 sec)

Μερικοί ασθενείς με PNH έχουν μυοκυμικές και νευρομυοτονικές εκφορτίσεις στην ίδια ΗΜΓ καταγραφή. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλούνται τέτοια φαινόμενα PNH είναι πολλοί (Πίνακας.1) (3).

**Πίνακας 1.**

**Καταστάσεις στις οποίες παρουσιάζεται NMT**

<p><b>I. NMT με αυτοάνοσο μηχανισμό</b></p> <p>Μεμονωμένη NMT</p> <p>Παρανεοπλασματική</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θύμωμα με ή χωρίς Μυασθένεια</li> <li>• Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος</li> <li>• Λέμφωμα Hodgkin's</li> <li>• Πλασμοκύττωμα με IgM παραπρωτεΐναιμία</li> </ul> <p>Συνδεδεμένη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μυασθένεια Gravis</li> <li>• Σακχαρώδης Διαβήτης (ινσουλίνη + ή -)</li> <li>• Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νευροπάθεια (CIDP)</li> <li>• Σ. Guillain - Barré</li> <li>• Ν. Addison</li> <li>• Αμυλοείδωση με παραπρωτεΐναιμία</li> <li>• Κοιλιοκάκη</li> <li>• Κακοήθης αναιμία</li> <li>• Υπερ- Υποθυρεοειδισμός</li> <li>• Ρευματοειδής νόσος</li> <li>• Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος</li> <li>• Συστηματική Σκλήρυνση</li> <li>• Λεύκη</li> </ul>
<p><b>II. NMT μη αυτοάνοσης αιτιολογίας</b></p> <p>Εκφύλιση προσθίων κεράτων</p> <p>Φάρμακα (Χρυσός, Oxaliplatin)</p> <p>Γενετικά (Κληρονομικές νευροπάθειες, Επεισοδική αταξία Ι, Schwartz-Jampel).</p> <p>Ιδιοπαθής περιφερική νευροπάθεια</p> <p>Λοιμώξεις (Σταφυλοκοκκική λοίμωξη)</p> <p>Τοξίνες: Τολουένιο, αλκοόλ, δηλητήρια όφρων κá.</p>

Γενετικές διαταραχές των τασεοεξαρτώμενων δι-αύλων καλίου (VGKC): Υπάρχουν ενδείξεις ότι μία ανωμαλία των VGKC στο νευράξονα είναι η βάση των μυοκυμικών εκφορτίσεων στα διάφορα NMT σύνδρομα. Έχει προσδιορισθεί μία σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο για το διάλυο K, KCNA1 στο χρωμόσωμα 12P σε ασθενείς με γενικευμένη μυοκυμία και Επεισοδική Αταξία Ι.

Αυτοάνοση αιτιολογία: Η πιθανότητα αυτοάνοσης αιτιολογίας (3) για μερικούς ασθενείς με NMT τέθηκε λόγω:

- της συνύπαρξής της με μυασθένεια, θύμωμα, θυρεοειδίτιδα Hashimoto κλπ
- της παρατηρούμενης αυτόματης υποχώρησης των συμπτωμάτων σε μερικές περιπτώσεις
- της βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά από πλάσμαφαίρεση (ύπαρξη κυκλοφορούντος παθογόνου παράγοντος).

Αντισώματα έναντι των VGKC έχουν περιγραφεί σε περιπτώσεις γενικευμένης νευρομυτονίας, μυοκυμίας προσώπου κ.α. (3). Αντι-VGKC αντισώματα έχουν βρεθεί στον ορό περίπου 40% ασθενών με επίκτητη NMT (4). Το ποσοστό ανεβαίνει στο 80% αν συνυπάρχει θύμωμα.

Ο τόπος γένεσης των αυτόματων εκφορτίσεων μπορεί να βρίσκεται οπουδήποτε κατά μήκος του νευράξονα και ποικίλει ανάλογα με τη φύση της υποκείμενης βλάβης. Πιθανότερη θέση είναι τα τελικά νευρικά κλωνία. Σ' αυτό το περιφερικό σημείο οι δίαυλοι K δεν προστατεύονται από τον αιματο-νευρικό φραγμό και είναι πιο ευπρόσβλητοι από τα αντισώματα.

Η νευρομυτονία μπορεί να είναι μεμονωμένο φαινόμενο ή να συνυπάρχει με άλλα αυτοάνοσα ή μη νοσήματα (πιν.1) (3). Συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων καταστάσεων και αυτοαντισωμάτων παρατηρείται σε περίπου 50% των ασθενών με NMT. Κυρίως πρόκειται για αντι-AchR, που είναι ενδεικτικά συνύπαρξης με MG σε 20% των ασθενών με NMT.

Στη βιοψία μυός τα ευρήματα ποικίλουν (από φυσιολογικά μέχρι νευρογενή ατροφία και επανανεύρωση). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνονται διευρυσμένες και υπερτροφικές συναπτικές πτυχές με απουσία συναπτικών κυστιδίων, ευρήματα πιθανώς δευτερογενή λόγω της παρατεταμένης εκπόλωσης της τελικής κινητικής πλάκας. Η βιοψία νεύρου είναι συνήθως φυσιολογική ή με ευρήματα απομυελίνωσης των μεγάλης διαμέτρου ινών, τμηματική απομυελίνωση ή αξονική εκφύλιση (3).

Μικρονευρογραφικές καταγραφές δερματικών αισθητικών κλάδων του μέσου νεύρου έδειξαν υπερδιεγερσιμότητα και του αισθητικού άξονα. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από το Σ. Stiff-man (παρόμοια κατάσταση συνεχούς δραστηριότητας των Κ.Μ. με χαρακτηριστική ακαμψία των αξονικών μυών και τυπική βάδιση με έντονη υπερλórdωση). Εδώ ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ανώμαλη διεγερσιμότητα του δικτύου των ενδιάμεσων νευρώνων του νωτιαίου μυελού και ελαττωματικός έλεγχος από ανώτερα κέντρα επί των κυττάρων των προσθίων κεράτων. Ποσοστό 40% των ασθενών έχουν αντι-GAD αντισώματα. Η κεντρική προέλευση της μυϊκής υπερδιεγερσιμότητας στο Stiff-man επιβεβαιώνεται από την εξαφάνιση των εκφορτίσεων με τον ύπνο, τη γενική αναισθησία και το block του περιφερικού νεύρου. Φάρμακα που προάγουν την κεντρική μέσω GABA αναστολή (π.χ. Διαζεπάμη) βελτιώνουν το Σ. Stiff-man αλλά όχι τη NMT.

#### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής, άνδρας, 65 ετών με ιστορικό κακώθους

θυμώματος χειρουργηθέντος το 1984, και εμφάνιση M.G. μετά από 13 χρόνια (1997), εισήχθη στην Κλινική μας τον Ιούνιο 2005 λόγω μυϊκής αδυναμίας και γενικευμένων μυοκυμίων από μηνός.

#### Αντικειμενική Εξέταση (Α.Ν.Ε.)

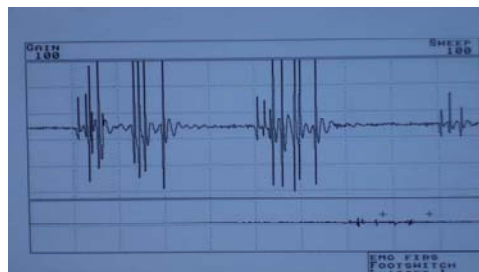
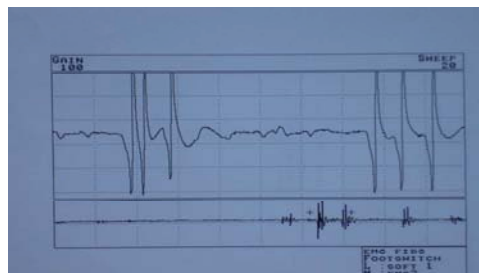
Εγκεφαλικές συζυγίες: πτώση αρ. βλεφάρου με κυμαινόμενη ένταση. Λοιπές στα φυσιολογικά όρια (ε.φ.ο.). Μυϊκή ισχύς: 4/5 κάτω άκρα κεντρομελικά. Οστεοτενόντια αντανακλαστικά (ΟΤΑ): νωθρά στα άνω και κάτω άκρα. Αντίδραση πέλματος: κάμψη άμφω. Μυϊκός τόνος φυσιολογικός. Αισθητικότητα χωρίς διαταραχές.

#### Εργαστηριακός Έλεγχος

Γεν. αίματος, Β/Χ έλεγχος, Γεν.ούρων, T3, T4, TSH, SACE: ε.φ.ο. AFP, PSA, PSA-free, CEA: ε.φ.ο. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών: ε.φ.ο. Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ): κύτταρα 1, λεύκωμα, glu, IgG: ε.φ.ο. ΤΚΕ 9 mm. CA19-9: 41. ANA(+): 1/640.

#### Νευροφυσιολογικός Έλεγχος

Κινητικές και αισθητικές ταχύτητες αγωγής (ΚΤΑ, ΑΤΑ) στα φυσιολογικά όρια. ΗΜΓ: Κατά την ηρεμία καταγράφηκαν άφθονες ρυθμικές επαναλαμβανόμενες εκφορτίσεις (μυοκυμίες) με συχνότητα περίπου 4-6 εκφορτίσεις/sec, κυρίως από τον γαστροκνήμιο και λιγότερο από τον δελτοειδή. Η "intra-burst" συχνότητα (η συχνότητα των δυναμικών μέσα σε μία ριπή) ήταν ως επί το πλείστον 50 - 60 Hz (Σχήμα 3).



**Σχήμα 3.** ΗΜΓ του ασθενούς. Μυοκυμικές εκφορτίσεις υπό τύπον doublets, triplets

Κατά την ήπια εκούσια σύσπαση οι Κ.Μ. ήταν φυσιολογικής μορφολογίας στο μεγαλύτερο ποσοστό με



ικανοποιητική επιστράτευση, αλλά γρήγορη κόπωση (αδυναμία να διατηρήσει σταθερής έντασης σύσπαση λόγω εύκολης κόπωσης συνεπεία της μυασθένειας).

Το διάγραμμα μέγιστης εκούσιας σύσπασης ήταν πλούσιο στην έναρξη της προσπάθειας με ταχεία μετάπτωση σε ενδιάμεσο (κόπωση).

C/T θώρακος: Εξεργασία στο πρόσθιο μεσοθωράκιο 2x2, 5x2,8cm πιθανώς υπόλειμμα θύμου αδένος. Ινώδη στοιχεία δεξιού μέσου λοβού και γλωσσίδας.

C/T άνω-κάτω κοιλίας: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

C/T εγκεφάλου: Διάχυτες μικροϊσχαιμικές αλλοιώσεις και παλαιά έμφρακτα στα βασικά γάγγλια άμφω.

Ο ασθενής κατά την νοσηλεία του υποβλήθηκε συνολικά σε 6 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης (PE), (1 ανά 2ήμερο) και αγωγή με φαινοτυΐνη 200 mg/24h, χωρίς βελτίωση. Στη συνέχεια μεταφέρθηκε στη Θ/Χ κλινική για να υποβληθεί σε εκτομή του υπολείμματος του θύμου αδένος.

Ιστολογική εξέταση προτραχηλικού και προκαρδιακού ιστού έδειξε λεμφαδένες με αλλοιώσεις αντιδραστικής λεμφαδενίτιδας και ινολιπώδη ιστοτεμάχια.

Δύο μήνες μετά την πρώτη νοσηλεία (Αύγουστος/05), αρχίζει μία σειρά από μηνιαίες συνεδρίες γ-σφαιρίνης 0,4gr/kg/24h μέχρι τον Φεβρουάριο/06 (συνολικά 8). Οι ταχύτητες αγωγής παραμένουν φυσιολογικές και στο ΗΜΓ υπάρχει συνεχής καταγραφή μυοκυμίων.

Τον Δεκέμβριο του 2005 ο ασθενής υποβάλλεται σε μία νέα σειρά εξετάσεων λόγω ταχέως επιδεινούμενης αδυναμίας με πτώσεις και απώλεια βάρους. Από την ANE: Βράγχος φωνής, ασταθής βάδιση, επιδείνωση της αδυναμίας των κεντρομελικών μυών και νωθρά ΟΤΑ κάτω άκρων.

C/T Θώρακος Αποπιτανωμένα οζίδια κορυφών άμφω, παχυπλευρίτιδα άμφω και μόλις υποσημειωμένη περικαρδιακή συλλογή.

C/T άνω-κάτω κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Scanning οστών: καθήλωση ραδιοφαρμάκου κατά μήκος του στέρνου.

U/S θυρεοειδούς: Τρεις υπόηχοι όζοι, 2 στο δεξ. λοβό και 1 στον αρ. λοβό χωρίς λεμφαδενικές διογκώσεις.

Κυτταρολογική εξέταση FNA: αρκετά θυλακικά κύτταρα μεμονωμένα και σε αδενοειδείς ή θηλόμορφους σχηματισμούς με εστιακή ατυπία.

Με βάση αυτά τα ευρήματα, ακολουθεί θυρεοειδεκτομή και η ιστολογική εξέταση αναδεικνύει αλλοιώσεις αδενωματούδους βρογχοκήλης χωρίς στοιχεία κακοήθειας.

Τίθεται σε θεραπεία υποκατάστασης.

Τον Μάρτιο του 2006, κρίθηκε σκόπιμη η έναρξη εκ νέου συνεδριών PE και διακοπή των Eranutin, Gabapentine και των συνεδριών γ-σφαιρίνης λόγω μη ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι πλασμαφαίρεσεις γίνονταν αρχικά 3/εβδομάδα με σταδιακή αύξηση των μεσοδιαστημάτων μετά την εμφάνιση σταδιακής ύφεσης των μυοκυμίων, καταλήγοντας σε 1 PE/μήνα.

Μέχρι τον Φεβρουάριο του 2007, ο ασθενής υποβλήθηκε σε 25 συνεδρίες PE, με προοδευτική εξάλειψη των μυοκυμίων τους τελευταίους μήνες καθώς και σημαντική βελτίωση των μυασθενικών συμπτωμάτων.

Τον Μάιο του 2007, ενώ ο ασθενής συνέχιζε μηνιαίες συνεδρίες PE και βρισκόταν υπό αγωγή με πυριδοσιτιμίνη (60mg x 5) και πρεδνιζολόνη (25mg/24ωρο), έγινε νέα εισαγωγή διότι από μηνός παρουσίαζε πτώση αρ. άκρου ποδός, καθώς και γενικευμένα οιδήματα.

ANE: Αδυναμία άκρου ποδός αριστερά, καλπαστικό βάδισμα. Ο.Τ.Α. πολύ νωθρά στα κάτω άκρα. Πελματιαίο αριστερά σε έκταση και δεξιά τάση προς έκταση. Αισθητικότητα χωρίς διαταραχή.

Εργαστηριακός έλεγχος: Ολ. λευκώματα ορού 6,4,αλβουμίνη 3,9, Σφαιρίνες 2,5 Ολ. λευκώματα ούρων 4 (<12mg/dl), 24ώρου 0,08gr. Γεν. ούρων: Λεύκωμα 10 Glu όχι Hb όχι. Γεν. αίματος Hb 9,1 Ht 32,6 (ανισοκυττάρωση, υποχρωμία). TKE 15 CRP 1,38 ANA(+) 1:160 Ra-test (-). CA 19-9 49,01 NSE 20,66. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ε.φ.ο. T3,T4,TSH ε.φ.ο. ΟΝΓ: κύτταρα 1, λεύκωμα ENY 30, Glu ENY/ορού 63/85. IgG σύνθεση ENY/ορού 23.2/926. Κυτταρολογική ENY αρνητική. SACE ENY/ορού 0.7/53,6.

CT ΘΩΡΑΚΟΣ Υπεζωκοτική συλλογή άμφω με κατά τόπους εγκυστώσεις αριστερά. Δύο αποπιτανωμένα οζίδια στη δεξιά πνευμονική κορυφή (κοκκιώματα). Μικρή περικαρδιακή συλλογή.

U/S Καρδιάς: Περικάρδιο ελεύθερο υγρού. Διαστάσεις κοιλοτήτων και κλάσμα εξώθησης ε.φ.ο.

C/T Κοιλίας: Κυστικό μόρφωμα ΔΕ νεφρού συμβατό με φλοιώδη κύστη και ασαφопоίηση του παρανεφρικού ιστού ως επί παλαιών φλεγμονών. Μικρή συλλογή παρακοιλικά στον Δουγλάσειο χώρο.

Πλευριτική παρακέντηση: Γενική Ολ. λευκώματα 1,5. PH 7,417. Glu 110. Alb 1,1. LDH 75/247. Κύτταρα 570κκx (70% λέμφο) με λίγα μεσοθηλιακά κύτταρα. Κ/α για κοινά, Μύκητες και Πρωτόζωα αρνητική. Κ/α και άμεσο παρασκεύασμα για Β.Koch (-). Κυτταρολογική (-) Διΐδρωμα

Νευροφυσιολογικός έλεγχος

ΚΤΑ-ΑΤΑ: Καταγράφηκαν πολύ χαμηλά μυϊκά δυναμικά, πιθανώς λόγω των οιδημάτων, με φυσιολογι-

κές ταχύτητες αγωγής και τελικούς κινητικούς χρόνους.

**HMG:** Δεν καταγράφηκε αυτόματη δραστηριότητα κατά την ηρεμία.

**MRI εγκεφάλου:** Δύο παλαιά έμφρακτα στην λευκή ουσία άμφω και βαθμός εγκεφαλικής ατροφίας (χωρίς ουσιαστική διαφορά από την προηγούμενη).

Έναρξη αγωγής tbl Lasix 1x1, tbl Aldactone 100 mg 1x1 και διακοπή των συνεδριών PE.

#### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή η NMT είναι μία σπάνια επίκτητη αυτοάνοση διαυλοπάθεια που συνήθως συνυπάρχει με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η Μυασθένεια Gravis (M.G.), το θύμωμα, η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νευροπάθεια (CIDP), υπερ- υποθυρεοειδισμός κ.α.

Ο ασθενής μας εμφάνισε NMT πολλά χρόνια μετά την αφαίρεση του θυμώματος και ενώ ήταν αρκετά καλά ρυθμισμένος ως προς τη M.G. Από τον γενόμενο κατ' επανάληψη ενδελεχή έλεγχο για πιθανές άλλες αιτίες NMT (υποτροπή θυμώματος, πολυνευροπάθεια, καρκίνος θυρεοειδούς κλπ) δεν προέκυψε κάτι το παθολογικό. Επομένως θεωρήθηκε ότι ανήκει στην κατηγορία της επίκτητης αυτοάνοσης NMT που συνυπάρχει με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (πιν. 1) και συγκεκριμένα M.G. θύμωμα και αδενωματώδεις όζους θυρεοειδούς αρνητικούς για κακοήθεια.

Ως προς την θεραπεία, η συνήθης και απλούστερη αντιμετώπιση της NMT είναι τα αντι-επιληπτικά φάρμακα (φαινοytoίνη, καρβαμαζεπίνη) που δρουν μέσω αλληλεπίδρασης με τα VGNaC και συνήθως έχουν καλό αποτέλεσμα (3). Συχνά χρειάζεται συμπληρωματική αγωγή με ανοσοκατασταλτικά (πρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη) με μέτρια αποτελέσματα. Ο ασθενής μας δεν ανταποκρίθηκε στα αντι-Ε ούτε στο συνδυασμό τους με κορτικοειδή ή γ-σφαιρίνη. Αντίθετα, παρά την αποτυχία της πρώτης δοκιμής (λίγες συνεδρίες), η PE ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική και μετά από παρατεταμένη θεραπεία έφθασε σε πλήρη ύφεση των μυοκυμίων και παράλληλη βελτίωση των μυασθενικών συμπτωμάτων.

Η γ-σφαιρίνη θεωρείται εξίσου αποτελεσματική με την PE για τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα αν και πολλοί συγγραφείς αναφέρουν υπεροχή της PE έναντι της γ-σφαιρίνης στη θεραπεία της NMT (4). Το αποτέλεσμα της PE διαρκεί για περίπου 4 εβδομάδες.

Περιοδικές PE είναι απαραίτητες για τη διατήρηση του αποτελέσματος.

Η αποτυχία της γ-σφαιρίνης στον ασθενή μας οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι η γ-σφαιρίνη προκαλεί αύξηση του ενδοκυτταρίου Ca και προάγει την υπερδιεγερσιμότητα του νευρικού κυττάρου (κράμπες, μυοκυμίες).

Στις περιπτώσεις που η NMT συνδέεται με θύμωμα, μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος ή λέμφωμα, η θεραπεία της κακοήθειας έχει μικρό μόνο θεραπευτικό αποτέλεσμα στη βαρύτητα των συμπτωμάτων της NMT.

Τα γενικευμένα οίδημα που παρουσίασε ο ασθενής μας περί το τέλος των συνεδριών PE (περίπου 20η - 25η PE) ενδέχεται να οφείλονται στις απότομες αλλαγές στη συγκέντρωση της ενδαγγειακής πρωτεΐνης λόγω της PE που μπορεί να προκαλέσουν διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ των ενδαγγειακών πιέσεων και των πιέσεων του διαμέσου χώρου και μετακίνηση υγρών από το πλάσμα στον διάμεσο χώρο και πρωτεΐνης από τον διάμεσο χώρο προς το πλάσμα καθώς και διαπίδυση υγρών από το διάμεσο χώρο μέσω των ορογόνων μεμβρανών (ιδιαίτερα όταν φλεγμούν). Θεωρητικά οι κλινικές επιπλοκές όλων αυτών είναι πνευμονικό οίδημα, ασκίτης, πλευριτική συλλογή. Η πλευριτική συλλογή λόγω διαπίδυσης θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν πιθανή επιπλοκή της PE (5). Στον ασθενή μας τα οίδημα υπεχώρησαν με τη διακοπή των PE και τη χορήγηση διουρητικών. Τα NMT φαινόμενα δεν υποτροπιάσαν και τα μυασθενικά συμπτώματα παρέμειναν σταθερά βελτιωμένα με τη συνήθη αγωγή (Πυριδοστιγμίνη, χαμηλή δόση κορτικοειδών).

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gutmann L, Libell D, et al. When is myokymia neuromyotonia? *Muscle Nerve* 2001, 24:151-153.
2. Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia 2004. *J Neurol* 2004, 251:138-142.
3. Madisson P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006, 117(10): 2118-2127.
4. Newsom-Davis J and Mills K. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaac's S.). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993, 116:453-469.
5. Karlinsky J, Seder R and Corral R. Pleural effusion after plasmapheresis in Waldenström's macroglobulinemia. *Chest* 1986, 89:146-148.

## Δερματοπάθειες της κύησης

Α Αλεξίου<sup>1</sup>, Κ Νούτσης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος, <sup>2</sup>Συντονιστής Διευθυντής  
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

### SUMMARY

**ALEXIOU A, NOUTSIS K. Skin Conditions During Pregnancy.** Skin conditions during pregnancy can be separated into three categories: physiologic (hormone related, benign), preexisting skin conditions of systemic diseases influenced by pregnancy, and pregnancy specific. Physiologic skin conditions include hyperpigmentation (e.g., melasma), striae gravidarum (stretch marks) and conditions of the appendages of the skin. Preexisting skin conditions of systemic diseases (e.g., systemic lupus erythematosus, atopic dermatitis, psoriasis, fungal infections) may be influenced during pregnancy. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy, prurigo of pregnancy, pruritic folliculitis of pregnancy, pemphigoid gestationis, intrahepatic cholestasis of pregnancy and impetigo herpetiformis are pregnancy-specific disorders. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy are the most common of these disorders. Most skin disorders resolve postpartum and only require symptomatic treatment. However, there are specific treatments for some conditions (e.g. melasma, pruritic folliculitis of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, impetigo herpetiformis). Antepartum surveillance is recommended for patients with pemphigoid gestationis, intrahepatic cholestasis of pregnancy and impetigo herpetiformis. **Nosokomiaka Chronika, 72, 25-36, 2010.**

**Key words:** skin conditions during pregnancy

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι δερματικές μεταβολές της κύησης διακρίνονται σε 3 κατηγορίες: φυσιολογικές (ορμονοεξαρτώμενες, καλοήθειες), προϋπάρχουσες δερματικές εκδηλώσεις συστηματικών νοσημάτων που επηρεάζονται από την κύηση και ειδικές δερματοπάθειες της κύησης. Στις φυσιολογικές ορμονολογικές μεταβολές περιλαμβάνονται, η υπέρχρωση (π.χ. μέλασμα), οι ραβδώσεις και οι αλλαγές στα εξαρτήματα του δέρματος. Προϋπάρχουσες δερματικές εκδηλώσεις συστηματικών νοσημάτων (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ατοπική δερματίτιδα, ψωρίαση, μυκητιασικές λοιμώξεις) ενδέχεται να μεταβληθούν κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις ειδικές δερματοπάθειες της κύησης συγκαταλέγονται οι κνησμώδεις κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης, ο κνησμός της κύησης, η κνησμώδης θυλακίτιδα της κύησης, το πεμφιγοειδές της κύησης, η χολόσταση της κύησης και η φλυκταινώδης ψωρίαση της κύησης. Οι κνησμώδεις κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης είναι οι πιο συχνές. Οι περισσότερες δερματοπάθειες της κύησης υποχωρούν μετά τον τοκετό και χρήζουν μόνο συμπτωματικής αντιμετώπισης. Ωστόσο, υπάρχουν συγκεκριμένες θεραπείες για μερικές από τις παραπάνω καταστάσεις (π.χ. μέλασμα, κνησμώδης θυλακίτιδα της κύησης, χολόσταση της κύησης, φλυκταινώδης ψωρίαση της κύησης). Συστηματική παρακολούθηση συνιστάται στις ασθενείς με πεμφιγοειδές της κύησης, χολόσταση της κύησης και φλυκταινώδη ψωρίαση της κύησης. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 72, 25-36, 2010.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** δερματοπάθειες κύησης

Το δέρμα επηρεάζεται από σημαντικές μεταβολές στο ορμονολογικό, μεταβολικό, ανοσολογικό και ψυχολογικό προφίλ κατά τη διάρκεια της κύησης, οι οποίες μπορούν να διακριθούν σε 3 κατηγορίες: Φυσιολογικές (ορμονοεξαρτώμενες, καλοήθειες), προϋπάρχουσες

δερματικές καταστάσεις που επηρεάζονται από την κύηση και ειδικές δερματοπάθειες της κύησης.

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Οι δερματικές αλλαγές που προκαλούνται από τις φυσιολογικές ορμονολογικές μεταβολές κατά τη διάρ-

κεια της κύησης είναι μελαχρωματικές (εντοπισμένη υπέρχρωση, μέλασμα), αγγειακές (ραβδώσεις, ευρυαγγείες, παλαμιαίο ερύθημα) και αλλαγές στα εξαρτήματα του δέρματος.

Η *εντοπισμένη υπέρχρωση* είναι σύνθηες εύρημα, εμφανίζεται μέχρι και στο 90% των εγκύων, κυρίως σε εκείνες με σκουρόχρωμο δέρμα (1). Θηλές, περιθηλαία άλω, λευκή γραμμή, έσω μηροί, γεννητική χώρα αποτελούν τις πιο συχνές θέσεις, ενώ σπίλοι, φακίδες και πρόσφατες ουλές είναι επίσης δυνατόν να μεταβληθούν σε χρώμα και μέγεθος. Σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων melanocyte stimulating hormone, οιστρογόνων και πιθανώς προγεστερόνη. Οι περισσότερες από αυτές τις αλλαγές υποχωρούν μετά τον τοκετό και σπάνια απαιτούν θεραπεία.

Το *μέλασμα* εκδηλώνεται στη μετωπιαία χώρα, τις παρειές, και μερικές φορές στο άνω χείλος σε ποσοστό μέχρι και 70% των εγκύων, ενώ συσχετίζεται σε μικρότερο βαθμό με τη λήψη αντισυλληπτικών (1,2). Συνήθως βελτιώνεται μετά τον τοκετό, όμως πολλές φορές επιμένει, κυρίως μετά από έκθεση σε ακτίνες UVB. Λευκαντικές ουσίες (hydroquinone, azelaic acid), τοπικά ρετινοειδή, στεροειδή αλλά και συνδυασμοί αυτών, peeling, laser αποτελούν θεραπευτικές επιλογές, ενώ απαραίτητη κρίνεται η αντιηλιακή προστασία, ακόμα και μετά την υποχώρηση του προβλήματος προς αποφυγή υποτροπής (3,4) (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Μέλασμα.

Οι *ραβδώσεις* (striae distensae) οφείλονται σε ορμονολογικούς και φυσικούς παράγοντες. Αρχικά είναι ερυθριματώδεις, γραμμοειδείς και αργότερα ατροφικές (1,2). Εντοπίζονται κυρίως στους μαστούς, στην κοιλιά και στους μηρούς ως και στο 90% των εγκύων. Μετά την κύηση βαθμιαία υποχωρούν σχεδόν στο χρώμα του φυσικού δέρματος. Τοπικά ρετινοειδή και laser βελτιώνουν την όψη τους (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Ραβδώσεις.

Οι *ευρυαγγείες* παρατηρούνται συνήθως στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο, κυρίως στις περιοχές παροχέτευσης της άνω κοιλίας φλέβας (πρόσωπο, τράχηλος, ώμοι) στα 2/3 των λευκών και στο 10% σκουρόχρωμων εγκύων. Εμφανίζονται ως πολλαπλές ερυθρές κηλίδες διαμέτρου περίπου 2-10mm με μια μικρή κεντρική σφύζουσα βλατίδα. Το 20-50% των βλαβών επιμένει και μετά την κύηση και αντιμετωπίζεται με ηλεκτροκαυτηρίαση ή laser (1,2,5).

Το *παλαμιαίο ερύθημα* εμφανίζεται με διάχυτη ή εντοπισμένη διάταξη, μεταξύ 2<sup>ου</sup> και 5<sup>ου</sup> μήνα, στα 2/3 των γυναικών με φωτότυπο I και II και στο 1/3 εκείνων με φωτότυπο III και IV. Ασυμπτωματικό, συχνά παρατηρείται μαζί με ευρυαγγείες και μπορεί να επιμένει ως και το πρώτο τρίμηνο μετά τον τοκετό.

Το *πυογόνο κοκκίωμα* (granuloma gravidarum) εμφανίζεται με τη μορφή βαθέως ερυθρού-κυανού χρώματος οζιδίου στα ούλα (επουλίσ) ή λιγότερο συχνά σε άλλα σημεία του δέρματος στο τέλος του πρώτου ή στο δεύτερο τρίμηνο. Συνιστάται παρακολούθηση των βλαβών, καθώς συνήθως υποχωρούν αυτόματα μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση αιμορραγίας θα πρέπει να αφαιρείται.

Άλλες αγγειακές μεταβολές κύησης είναι το μη ζυμώδες οίδημα προσώπου, χεριών, ποδιών (50%), το flushing προσώπου, ο δερμογραφισμός, η διαφορετική αίσθηση θερμού-ψυχρού, το μαρμαροειδές δέρμα (cutis marmorata), η αγγειοκινητική αστάθεια, η πορφύρα, η υπεραϊμία, η υπερπλασία και το οίδημα των ούλων (κυρίως στο τρίτο τρίμηνο, κάποιες φορές με ουλίτιδα και αιμορραγία), οι κίρσοι, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, το σημείο Chadwick (κυανού-ερυθρού χρώματος απόχρωση κοιλιακής χώρας), το σημείο Goodell (κυανίζουσα χροιά τραχήλου) και η αιμορροϊδοπάθεια (1,6,7).

Αύξηση ή μείωση της ανάπτυξης και της παραγωγής των *τριχών* είναι συνήθης κατά την κύηση (1,2,5). Πολλές γυναίκες εμφανίζουν ήπια *τριχοφυΐα* στο πρόσωπο, στους μηρούς και την ράχη λόγω του ορμονολογικού προφίλ κατά τη διάρκεια της κύησης, που γενικά

υποχωρεί μετά τον τοκετό. Διαφορετικά, συνιστάται η κοσμητική αφαίρεση των τριχών με laser ή IPL.

Επίσης, ενδέχεται να παρατηρηθεί ήπια πάχυνση των μαλλιών του τριχωτού κεφαλής λόγω της παρατεταμένης ενεργού φάσης ανάπτυξης των τριχών (anagen). Μετά τον τοκετό το τριχωτό κεφαλής εισέρχεται σε μια παρατεταμένη τελογενή φάση, όπου παρατηρείται αυξημένη τριχόπτωση που διαρκεί 1-5 μήνες, αλλά μπορεί να φτάσει και τους 15 μήνες (8). Μερικές γυναίκες με τάση ανδρογενετικής αλωπεκίας ενδεχομένως να παρατηρήσουν τριχόπτωση κροταφικής-βρεγματικής χώρας, που μπορεί να μην υποχωρήσει μετά την κύηση.

Οι όνυχες μεγαλώνουν γρηγορότερα κατά τη διάρκεια της κύησης και ενδεχομένως να παρατηρηθούν ευθραυστότητα, εγκάρσιες αυλακώσεις, ονυχόλυση ή υπονούχιος υπερκεράτωση (1,2,5). Η παθογένεση είναι ασαφής και οι περισσότερες των περιπτώσεων υποχωρούν χωρίς θεραπεία.

Η αυξημένη και η μειωμένη λειτουργία εκκρινών (εκτός παλαμών) και αποκρινών αδένων αντίστοιχα, η υπεριδρωσία, το δυσιδρωσικό έκζεμα, η αυξημένη σημηματόρροια (αζίδια Montgomery) αποτελούν παραδείγματα μεταβολών της λειτουργίας των αδένων του δέρματος (1,6).

#### ΠΡΟΪΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ένα ευρύ φάσμα παθήσεων είναι πιθανό να αλλάξει κατά την περίοδο κύησης: Ανοσολογικές δερματοπάθειες (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, συστηματική σκληροδερμία, πέμφιγα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, δερματομυοσίτιδα - πολυμυοσίτιδα, ψωρίαση), νοσήματα συνδετικού ιστού (pseudoxanthoma elasticum, Ehlers-Danlos syndrome), μεταβολικές διαταραχές (όψιμη δερματική πορφυρία, εντεροπαθητική δερματίτιδα), φλεγμονώδεις δερματοπάθειες (ακμή, ατοπική δερματίτιδα, κνίδωση), όγκοι (ακροχορδόνες, μελανοκυτταρικοί σπίλοι, μελάνωμα, δερματοϊνώμα, νευρίνωμα, χηλοειδές, λοιμώξεις (HSV, HPV, candida) (9).

Η κύηση σε πάσχουσες από *συστηματικό ερυθματώδη λύκο (Σ.Ε.Λ.)* χωρίς παρόξυνση για τουλάχιστον 3-6 μήνες πριν τη σύλληψη είναι καλώς ανεκτή. Συνήθως υπάρχει μια ήπια αύξηση δερματικών παροξύνσεων και αρθρίτιδας, ωστόσο η γενικότερη εξέλιξη της νόσου παραμένει αμφιλεγόμενη (10). Καρδιακή και/ή νεφρική συμμετοχή εκφράζουν μια λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Αν ο Σ.Ε.Λ είναι ενεργός κατά τη σύλληψη, το 50% των ασθενών θα επιδεινωθεί ενώ μόνιμη νεφρική βλάβη ή θάνατος θα επέλθουν σπανιότερα. Βελτίωση κλινικής

εικόνας μετά τον τοκετό και επιτυχείς επόμενες κύσεις παρατηρούνται στα 2/3 των περιπτώσεων. Ως και το 30% των βρεφών με κυκλοφορούντα αντι-Ro (SS-A) αυτοαντισώματα θα εμφανίσουν νεογνικό LE και χρήζουν καρδιολογικής εκτίμησης για συγγενή καρδιακό αποκλεισμό (11). Πρόωροι τοκετοί παρατηρούνται στο 16-37% των κύσεων ενώ οι αυτόματες αποβολές είναι 2-4 φορές συχνότερες, κυρίως στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (12). Τα συστηματικά στεροειδή και τα ανθελονοσιακά δεν πρέπει να διακόπτονται κατά την κύηση προς αποφυγή εξάρσεως της νόσου. Ο χρόνιος δερματικός λύκος δεν επηρεάζεται από την κύηση.

Έχει παρατηρηθεί τόσο βελτίωση όσο και επιδείνωση της *συστηματικής σκληροδερμίας*. Φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για προεκλαμψία, αρτηριακή υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια, αλλά η πορεία της νόσου δεν μεταβάλλεται αισθητά και η έκβαση του εμβρύου είναι καλή (13).

Η *πέμφιγα* ενδέχεται να επιδεινωθεί κυρίως στο πρώτο τρίμηνο. Ο ανοσοφθορισμός είναι απαραίτητος για τη διάκρισή της από το πεμφιγοειδές της κύησης. Τα IgG αντισώματα μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα και να μεταδοθούν στο έμβρυο. Φυσαλίδες που πιθανώς να εμφανιστούν κατά τον τοκετό, βαθμιαία υποχωρούν μερικές εβδομάδες αργότερα. Ωστόσο παρατηρείται αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα για το έμβρυο.

Οι περισσότερες ασθενείς με *ρευματοειδή αρθρίτιδα* παρουσιάζουν ήπια βελτίωση των συμπτωμάτων τους κατά την κύηση, αλλά το 25% των περιπτώσεων συνεχίζουν να έχουν ενεργό νόσο ή επιδείνωση αυτής. Συνήθως η βελτίωση είναι παροδική, με υποτροπή μετά τον τοκετό, πιθανώς λόγω πτώσης του επιπέδου των αντιφλεγμονωδών στεροειδών και αύξησης της προλακτίνης. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση του εμβρύου και οι γυναίκες γενικά έχουν μια κύηση χωρίς επιπλοκές (14).

Το 50% των ασθενών με *δερματομυοσίτιδα-πολυμυοσίτιδα* εμφανίζει παρόξυνση με μυϊκή αδυναμία και εξάνθημα δίκην ηλιοτροπίου που συχνά οδηγεί σε αυτόματες αποβολές ή στο θάνατο του νεογνού σε πάνω από τις μισές των περιπτώσεων (12).

Η *ψωρίαση* γενικά βελτιώνεται κατά την κύηση, ωστόσο παρατηρείται η εμφάνιση ή επιδείνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας. Πίσσα, calcipotriol και τοπικά κορτικοστεροειδή είναι ασφαλή κατά την κύηση, ενώ η κυκλοσπορίνη και τα βιολογικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε σοβαρές εξάρσεις.

Η κύηση ενδέχεται να επιδεινώσει τις δερματικές βλάβες της *όψιμης δερματικής πορφυρίας*. Τα νεο-

γέννητα θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη νεογνική περίοδο και να γίνεται γενετικός έλεγχος (15).

Σε περιπτώσεις πομφολυγώδους δερματοπάθειας ανθεκτικής στη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση η *εντεροπαθητική δερματίτιδα* που μπορεί να επιδεινωθεί κατά την κύηση λόγω πτώσης επιπέδου Zn (16).

Η *ακμή* ενδέχεται να επιδεινωθεί λόγω της αυξημένης λειτουργίας των σμηγματογόνων αδένων. Αντιμετωπίζεται με benzoyl peroxide, τοπικά αντιβιοτικά και erythromycin από το στόμα. Τα τοπικά ρετινοειδή είναι κατηγορίας C (16).

Κατά την κύηση είναι πιθανή τόσο η βελτίωση όσο και η επιδείνωση της *ατοπικής δερματίτιδας*. Για τη θεραπεία της χρησιμοποιούνται τοπικά στεροειδή (το ασθενέστερο δυνατό) και αντι-ισταμινικά από το στόμα στη χαμηλότερη δυνατή δόση ενώ τοπικά tacrolimus και pimecrolimus χορηγούνται μόνο αν το όφελος της εγκύου είναι μεγαλύτερο από τον εν δυνάμει κίνδυνο για το έμβρυο (17).

Η *χρόνια κνίδωση* είναι πιθανό να επιδεινωθεί. Συνιστάται η αποφυγή προδιαθετικών παραγόντων και η λήψη αντιισταμινικών. Τα συστηματικά στεροειδή χορηγούνται σε ανθεκτικές περιπτώσεις.

Το *Pseudoxanthoma Elasticum* είναι σπάνια κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από εκφύλιση του ελαστικού ιστού. Οι αγγειακές επιπλοκές μπορούν να επιβαρυνθούν κατά τη διάρκεια της κύησης, με την αιμορραγία πεπτικού να είναι η κύρια επιπλοκή. Έχουν αναφερθεί επίσης επίσταξη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Φαίνεται να υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος για το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ασθενείς με *Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)* τύπου II (mitis) και X (fibronectin) τείνουν να έχουν ευνοϊκή έκβαση της κύησης, σε αντίθεση με τους τύπους I (gravis) και IV (vascular) όπου παρατηρούνται επιπλοκές, όπως η πρόπτωση ουροδόχου κύστης και μήτρας, αλλά και η μετά τον τοκετό αιμορραγία (μητρική αρτηρία ή άλλο μεγάλο αιμοφόρο αγγείο). Οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από κακή επούλωση τραυμάτων και η μητρική θνησιμότητα είναι ψηλή, ως και 25% σε κάθε κύηση, σε EDS τύπου IV (16).

Οι *ακροχορδόνες (skin tags)* εμφανίζονται στο πρόσωπο, στον τράχηλο, την άνω προστερνική χώρα, κάτω από το στήθος στο δεύτερο μισό της κύησης. Γενικά υποχωρούν μετά την κύηση, διαφορετικά αφαιρούνται εύκολα με shaving. Το δείγμα θα πρέπει να αποστέλλεται για ιστολογικό έλεγχο.

Οι *μελανοκυτταρικοί σπίλοι* γίνονται πιο σκουρόχρωμοι και αυξάνονται σε μέγεθος κατά την κύηση

πιθανώς λόγω αύξησης της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Σπανιότερα εμφανίζεται ήπια κυτταρική ατυπία ιστολογικά (17). Γυναίκες με ιστορικό μελανώματος δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου ως αποτέλεσμα της κύησης (18).

Ο *HSV τύπου II* είναι συχνός και γενικά δεν αναζωπυρώνεται κατά την κύηση. Η μετάδοση του ιού στο νεογνό ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές ακόμα και το θάνατο. Ο κίνδυνος μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβρυο σε πρωτογενή λοίμωξη HSV τύπου II είναι 50%, ενώ σε υποτροπιάζουσα λοίμωξη 5%. Ο VZV μπορεί επίσης να επηρεάσει δυσμενώς το νεογνό προκαλώντας σοβαρή λοίμωξη στο νεογνό, πνευμονία ή θάνατο στη μητέρα, ή συγγενές σύνδρομο ανεμευλογιάς σε περίπτωση λοίμωξης στο πρώτο τρίμηνο.

Τα *κονδυλώματα* είναι πιθανό να μεγαλώσουν κατά τη διάρκεια της κύησης. Μερικές φορές ενδέχεται να εμφανιστεί δυσχέρεια κατά την ούρηση ή τον τοκετό λόγω μηχανικής πίεσεως εκ του όγκου των κονδυλωμάτων. Σπανιότερα, εμφανίζονται λαρυγγικά κονδυλώματα στα νεογνά, ωστόσο μερικές φορές είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή των παιδιών οπότε και χρήζουν συχνής θεραπείας με laser για την πρόληψη της απόφραξης των αεραγωγών. Εξαιτίας της σπανιότητας του φαινομένου, δε συνιστάται καισαρική τομή προς αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

Η *κολπική καντιντίαση* εμφανίζεται σε περισσότερο από το 60% των εγκύων. Η μετάδοση στο νεογνό από μητέρες με κολπική καντιντίαση είναι >50%. Η κύηση και η λήψη αντισηληπτικών μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα τη μειωμένη αντίσταση στη λοίμωξη από Candida. Θεραπευτικά χρησιμοποιούνται τοπικά polyene ή οι ιμιδαζόλες (δε συνιστώνται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης). Η από του στόματος θεραπεία με αντιμυκητιασικά δεν συνιστάται για τοπική νόσο στις εγκύους (19).

#### ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Οι δερματοπάθειες κύησης διαχωρίζονται σε δυο κατηγορίες: 1. χωρίς κίνδυνο για το έμβρυο και 2. με κίνδυνο για το έμβρυο (πίνακας 1).

Οι *δερματοπάθειες κύησης χωρίς κίνδυνο για το έμβρυο* περιλαμβάνουν τις κνησμάδες, κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης (πολύμορφο εξάνθημα κύησης, PUPPP), την κνήφη της κύησης (PP) και την κνησμάδη θυλακίτιδα της κύησης (PFP).

#### Κνησμάδες, Κνιδωτικές Βλατίδες και Πλάκες της Κύησης (PUPPP)

Το πολύμορφο εξάνθημα της κύησης (PUPPP) είναι η συχνότερη δερματοπάθεια της κύησης (1:130-300) (21).

Εμφανίζεται γενικά στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, σπανιότερα στο δεύτερο ή μετά τον τοκετό (22). Η νόσος αποδίδεται σε μια ανοσοαντίδραση σε προηγούμενως μη αντιγονικά ερεθίσματα λόγω της κοιλιακής διάτασης, όπως διαφοροποιημένο κολλαγόνο και ελαστίνη ή παρουσία εμβρυϊκού DNA στο μητρικό δέρμα (23). Αφορά σχεδόν αποκλειστικά την πρώτη κύηση. Εκδηλώνεται με έντονα κνησμώδεις βλατίδες που συρρέουν σε πλάκες, οι οποίες εμφανίζονται ξαφνικά στην κοιλιά, με θέση έναρξης τις ραβδώσεις στο 50% των περιπτώσεων, χωρίς περιομφαλική συμμετοχή (24). Το εξάνθημα είναι πολύμορφο στην όψη (κνιδωτικό, φυσαλιδώδες, πομφολυγικό, πολυκυκλικό ή δίκην στόχου) και γενικά επεκτείνεται στο θώρακα, τα εγγύς άκρα αλλά σπάνια στην περιοχή πάνω από το στήθος, στις

παλάμες και στα πέλματα. Ο κνησμός είναι έντονος, ξεκινά μαζί με το εξάνθημα που είναι γενικά ομοιόμορφο μορφολογικά σε κάθε ασθενή, ενώ δεν παρατηρούνται εκδορές στο πάσχον δέρμα (1).

Τα ευρήματα από τον εργαστηριακό και παθολογοανατομικό έλεγχο είναι μη ειδικά (παρακεράτωση, σπογγίωση) και ο άμεσος και έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός (1). Η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι μικρή, περίπου 6 εβδομάδες, ενώ έντονη συμπτωματολογία σπανίως επιμένει για περισσότερο από 1-2 εβδομάδες. Η πρόγνωση της μητέρας και του νεογνού μένουν ανεπηρέαστες (1) (στη βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μια αναφορά που περιγράφει βλάβη του εμβρύου) (25) και οι υποτροπές σε επόμενες κύσεις ή σε χρήση αντισυλληπτικών δισκίων αποτελούν εξαίρεση στον κανόνα. (Εικόνα 3).

**Πίνακας 1.** Ειδικές δερματοπάθειες της κύησης

Νόσος	Εξάνθημα	Κίνδυνος κύησης	Θεραπεία
Πολύμορφο εξάνθημα της κύησης	Κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες που μπορούν να εξελιχθούν σε φυσαλίδες και πομφόλυγες· το εξάνθημα ξεκινά από την κοιλιά, συχνά από τις ραβδώσεις και ενίοτε επεκτείνεται στα άκρα· συνήθως το πρόσωπο δεν προσβάλλεται	Κανένας	Από του στόματος αντιισταμινικά, και τοπικά στεροειδή για τον κνησμό· συστηματικά στεροειδή σε βαρύτερες περιπτώσεις
Κνήφη της κύησης	Ερυθματώδεις βλατίδες και οζίδια στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων	Κανένας	Τοπικά στεροειδή και από του στόματος αντιισταμινικά
Κνησμώδης θυλακίτιδα της κύησης	Ερυθματώδεις θυλακικές βλατίδες και στείρες φλύκταινες στον κορμό, μερικές φορές γενικεύονται	Κανένας	Τοπικά στεροειδή, benzoyl peroxide ή narrow band UVB phototherapy
Πεμφιγοειδές της κύησης	Κνησμώδεις βλατίδες, πλάκες και πομφόλυγες· αρχικά περιομφαλικά, μπορεί να γενικευτεί το πρόσωπο, η κεφαλή και οι βλεννογόνοι δεν προσβάλλονται	Νεογνά με κνιδωτικές, φυσαλιδώδεις ή πομφολυγώδεις βλάβες, πρόωρα ή λιποβαρή νεογνά	Από του στόματος αντιισταμινικά, και τοπικά στεροειδή σε ήπιες περιπτώσεις· συστηματικά στεροειδή σε βαρύτερες
Χολόσταση της Κύησης	Εκδορές· μη ειδική κατανομή, ± ίκτερος	Πρόωρος τοκετός, εμβρυϊκή δυσχέρεια ή θάνατος	Από του στόματος αντιισταμινικά σε ήπιες καταστάσεις· ursodeoxycholic acid σε βαριές περιπτώσεις
Φλυκταινώδης ψωρίαση της κύησης	Ερυθματώδεις πλάκες με ενδοεπιδερμидικές φλύκταινες κυρίως στις μηρογεννητικές πτυχές και τη μασχαλιαία χώρα· μπορεί να απλωθεί στον κορμό και τα άκρα· πρόσωπο, χέρια και πόδια δεν επηρεάζονται· οι βλεννογόνοι είναι πιθανό να προσβληθούν	Αναφορές για μεγάλη εμβρυϊκή θνησιμότητα	Συστηματικά στεροειδή· αντιβιοτικά σε δευτερογενείς λοιμώξεις
Πληροφορίες από τις αναφορές 1, 26, 32, 49			



**Εικόνα 3.** Κνησμώδεις, κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον έρπητα της κύησης, την κνησμώδη θυλακίτιδα της κύησης, την κνήφη της κύησης, τη δερματίτιδα εξ'επαφής, το φαρμακευτικό εξάνθημα, τα ιογενή εξανθήματα, τη ροδόχρου πιτυρίαση και την απολεπιστική ή εκζεματοειδή δερματίτιδα. Τέλος, θα πρέπει να αποκλείεται η ψώρα.

Η πάθηση αντιμετωπίζεται με τοπικά μαλακτικά και κορτικοστεροειδή και από του στόματος αντιισταμινικά, ενώ σοβαρότερα περιστατικά ίσως απαιτήσουν συστηματικά στεροειδή και σε εξαιρετικές περιπτώσεις πρόωρο τοκετό.

#### **Κνήφη της Κύησης (PP)**

Η κνήφη της κύησης εμφανίζεται με συχνότητα 1:300-450 κύσεις (26), συνήθως στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο και πιο σπάνια στο πρώτο. Χαρακτηρίζεται από κνησμώδεις βλατίδες με εκδορές ή αιμορραγική εφελκίδα 5-10mm, κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες και λιγότερο συχνά στην κοιλιακή χώρα (1). Παρατηρούνται εκζεματοειδείς βλάβες, ενώ μερικές φορές υπάρχουν φυσαλίδες, ποτέ όμως πομφόλυγες. Όταν εκδηλώνεται η κνήφη της κύησης συνεχίζεται για την υπόλοιπη περίοδο εγκυμοσύνης. Η αυτόματη ίαση μετά τον τοκετό είναι δεδομένη, αλλά ορισμένες φορές ο κνησμός επιμένει ως και τρεις μήνες αργότερα. Η πρόγνωση της μητέρας και του νεογνού δεν επηρεάζονται (1) (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4.** Κνησμός της Κύησης.

Φαίνεται ότι γυναίκες με ατοπία και υψηλές τιμές IgE έχουν προδιάθεση για τη νόσο (21). Ο βιοχημικός έλεγχος είναι φυσιολογικός και από τον παθολογοανατομικό έλεγχο προκύπτει μια επιφανειακή χρόνια φλεγμονώδης διήθηση. Ο άμεσος και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικοί (1). Υποτροπή σε επόμενες κύσεις είναι πιθανή.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ατοπική δερματίτιδα (μερικές φορές η διάκριση είναι δύσκολη), τη χολόσταση της κύησης, την κνησμώδη θυλακίτιδα της κύησης, τη μικροβιακή θυλακίτιδα και σπανιότερα τις κνησμώδεις, κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης. Η ψώρα, τα δήγματα αρθροπόδων και το φαρμακευτικό εξάνθημα θα πρέπει πάντοτε να αποκλείονται. Μέσης ισχύος τοπικά στεροειδή και αντισταμινικά είναι οι θεραπευτικές επιλογές. Συστηματικά στεροειδή χορηγούνται μόνο σε πολύ έντονο κνησμό (1).

#### **Κνησμώδης Θυλακίτιδα της Κύησης (PFP)**

Η κνησμώδης θυλακίτιδα της κύησης εμφανίζεται από τον τέταρτο ως τον ένατο μήνα της κύησης, με συχνότητα 1:3000 κύσεις (28), αν και φαίνεται στην πραγματικότητα ψηλότερη (λανθασμένες διαγνώσεις ακμής και μικροβιακής θυλακίτιδας). Η κλινική εικόνα μοιάζει με αυτή της ακμής και χαρακτηρίζεται από γενικευμένες κνησμώδεις, ερυθματώδεις, θυλακικές βλατίδες που εντοπίζονται κυρίως στον κορμό, όμως μερικές φορές με γενικευμένη κατανομή (1) (εικόνα 5).



**Εικόνα 5.** Κνησμώδης Θυλακίτιδα της Κύησης.

Ο βιοχημικός έλεγχος είναι φυσιολογικός, ιστοπαθολογικά προκύπτει στείρα, αμικροβιακή θυλακίτιδα και ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός (29). Συνήθως παρουσιάζει αυτόματη ίαση τις 2-3 πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό. Οι υποτροπές σε επόμενες κύσεις είναι ασυνήθεις. Η πρόγνωση της μητέρας και του εμβρύου δεν μεταβάλλονται (1).



Η ακμή (φαγέσωρες, συμμετοχή προσώπου, απουσία κνησμού), η μικροβιακή θυλακίτιδα (ειδικές χρώσεις, καλλιέργειες), οι κνησμάδες, κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κήσης (προτίμηση για τις ραβδώσεις, κνιδωτικό στοιχείο, που σπανίως χρειάζεται βιοψία για τη διαφοροδιάγνωση) η κνήφη της κήσης (μη θυλακικές βλάβες, κυρίως στα άκρα), το πεμφιγοειδές της κήσης (φυσαλιδώδεις βλάβες, βιοψία, άμεσος ανοσοφθορισμός) περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση. Η κνησμάδης θυλακίτιδα της κήσης είναι γενικά ασυμπτωματική και δεν χρειάζεται αγωγή. Όταν ο κνησμός είναι πιο έντονος, ασθενή τοπικά στεροειδή, benzoyl peroxide (1,28) και narrow band UVB phototherapy ανακουφίζουν την ασθενή (30), ενώ τοπικά αντιμυκητιασικά και τοπικά ή συστηματικά αντιβιοτικά δε βελτιώνουν την κλινική εικόνα.

Οι *δερματοπάθειες κήσης με κίνδυνο* για το έμβρυο περιλαμβάνουν το πεμφιγοειδές -έρπητας της κήσης (PG), την χολόσταση της κήσης (CP) και τη φλυκταινώδη ψωρίαση της κήσης (impetigo herpetiformis, PPP).

#### Πεμφιγοειδές της Κήσης (PG)

Το πεμφιγοειδές της κήσης εμφανίζεται στο δεύτερο και κυρίως τρίτο τρίμηνο ή τη λοχεία, αν και μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα με συχνότητα 1:50.000-60.000 κήσεις (31,32). Πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ πλακούντα και δέρματος και γενετική προδιάθεση αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου. Συχνά εκδηλώνεται με πρόδρομα, συστηματικά συμπτώματα (αίσθημα κακουχίας, πυρετός, ρίγος, κεφαλαλγία, ναυτία), ενώ στο δέρμα παρουσιάζονται έντονα κνησμάδες, ερυθματώδεις δακτυλιοειδείς ή πολυκυκλικές πλάκες με έναρξη κυρίως περιομφαλικά (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Πεμφιγοειδές της Κήσης.

Φυσαλίδες ή πομφόλυγες αναπτύσσονται στην περιφέρεια των πλακών ή de novo, επί υγιούς εδάφους και είναι διατεταμένες με ορώδες περιεχόμενο. Χέρια και πόδια αποτελούν συχνές εντοπίσεις αλλά οι πλάμες και τα πέλματα συνήθως δεν συμμετέχουν. Το πρόσωπο και οι βλεννογόνοι προσβάλλονται σπάνια. Βασικό σύμπτωμα είναι ο κνησμός (1) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Πεμφιγοειδές της Κήσης.

Ηωσινοφιλία (ο αριθμός των ηωσινοφίλων είναι προγνωστικός δείκτης της νόσου) και ενδεχομένως αυξημένα λευκάματα, ανοσοσφαιρίνες και TKE προκύπτουν από τον εργαστηριακό έλεγχο. Η εύρεση αντιθυροειδικών αντισωμάτων ίσως σχετίζεται με συνυπάρχουσα θυροειδοπάθεια (νόσο Graves) (33). Χαρακτηριστική είναι η ηωσινοφιλική διήθηση στο υγρό των πομφολύγων, στη σπογγιωτική επιδερμίδα και στο ανώτερο χόριο από τη βιοψία, από την οποία, όμως, δεν μπορεί να γίνει διάκριση πεμφιγοειδούς της κήσης και πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (34). Η γραμμική καθήλωση του συμπληρώματος C3 κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού συνδέσμου με τη δοκιμασία του άμεσου ανοσοφθορισμού αποτελεί παθολογικό στοιχείο της πάθησης. Η καθήλωση IgG αντισωμάτων απαντάται στο 25% των περιπτώσεων. Από την έναρξη της νόσου ο άμεσος ανοσοφθορισμός δεν μεταβάλλεται και παραμένει θετικός για μήνες ως χρόνια μετά την απόδρομή του νοσήματος (35), ενώ ο έμμεσος ανοσοφθορισμός συνήθως αποβαίνει αρνητικός. Σπάνια ο τίτλος ξεπερνά το 1/16 και δεν συσχετίζεται με την πρόγνωση, παρότι από μερικούς υποστηρίζεται ότι υψηλοί τίτλοι σχετίζονται με σοβαρότερη πρόγνωση της νόσου (36). Ο τίτλος των κυκλοφορούντων αντισωμάτων μειώνεται και εξαφανίζεται στους πρώτους μήνες μετά την ίαση. Η μέθοδος Western blot αποκαλύπτει στο 90% αντισώματα κλάσης IgG1 και IgG3 κατά της BP180 πρωτεΐνης (BPAG2, ή αντιγόνο του πομφολυγώδους πεμφι-

γοειδούς ή κολλαγόνο XVII) (34). Τα αντισώματα κατά της BP230 δεν ανευρίσκονται συχνά (10%) και συνυπάρχουν με αυτά της BP180. Ο τίτλος της αντι-BP180 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης, εφόσον με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιηθούν αντισώματα κατά του κλάσματος NC16A (37,38).

Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται παθήσεις που συσχετίζονται με την κύηση, όπως οι κνησμάδες, κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης (άμεσος ανοσοφθορισμός αρνητικός), η κνήφη της κύησης, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (BP180, BP230, κλάση IgG4 αυτοαντισώματα) και η γραμμική IgA δερματοπάθεια (γραμμική εναπόθεση IgA κατά μήκος του δερμοεπιδερμικού συνδέσμου), η ερπητοειδής δερματίτιδα (κοκκώδης εναπόθεση IgA κατά μήκος της χοριοεπιδερμικής συμβολής), το πολύμορφο ερύθημα, η δερματίτιδα εξ επαφής και τα δήγματα εντόμων. Η πάθηση υποχωρεί συνήθως μέσα σε τρεις μήνες από τον τοκετό, αλλά στο περίπου 75% των περιπτώσεων εμφανίζεται επιδείνωση κατά τον τοκετό ή αμέσως μετά. Τα μεσοδιαστήματα των κήσεων είναι ελεύθερα βλαβών, εκτός από λιγοστούς πομφούς που ενδέχεται να εμφανιστούν κατά την εμμηνορροσία τις πρώτες εβδομάδες μετά τη λοχεία. Όταν η διάρκεια των βλαβών ξεπερνά τους 6 μήνες μετά τον τοκετό, τότε η κατάσταση μεταπίπτει σε χρόνια. Το χρόνιο πεμφιγοειδές της κύησης σχετίζεται με τις πολλαπλές κήσεις και το ιστορικό πεμφιγοειδούς της κύησης σε προηγούμενες κήσεις. Μετά τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ενδέχεται να υπάρξει επιδείνωση της νόσου σε γυναίκες με ιστορικό PG (32). Οι έγκυες πάσχουσες από PG χρήζουν εντατικής παρακολούθησης. Οι ανοσοσφαιρίνες μπορούν να περάσουν τον πλακούντα και να προκαλέσουν παθήσεις στο έμβρυο. Έχει παρατηρηθεί γέννηση πρόωρων ή λιποβαρών νεογνών που δεν μεταβάλλεται με τη χρήση συστηματικών στεροειδών. Ωστόσο, δεν υπάρχει αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας για το έμβρυο. Το 10% των νεογνών βρεφών μπορεί να εμφανίσει ήπιες δερματικές αλλοιώσεις (κνιδωτικές, φυσαλιδώδεις, φλυκταινώδεις) οφειλόμενες σε μητρικά αντισώματα (34).

Ήπια περιστατικά αντιμετωπίζονται με τοπικά στεροειδή και από του στόματος αντισταμινικά, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς χρήζουν πρεδνιζόνης από το στόμα και ανταποκρίνονται σε 0.5mg/kg/ημέρα. Σπάνια οι δόσεις ξεπερνούν τα 80mg ανά ημέρα.

### Χολόσταση της Κύησης (CP)

Πρόκειται για αναστρέψιμη μορφή χολόστασης με συχνότητα 1/1000-1500 που οφείλεται σε ορμονολογι-

κούς, γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες. Είναι η δεύτερη αιτία ικτέρου σε εγκύους μετά την ιογενή ηπατίτιδα. Ήπιες περιπτώσεις, χωρίς ίκτερο, αναφέρονταν στο παρελθόν ως prurigo gravidarum. Εκδηλώνεται στο τρίτο τρίμηνο με ήπιο ή συνθηθέστερα με έντονο κνησμό, που ξεκινά στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο στο 10% και 25% των περιπτώσεων αντίστοιχα, αρχικά νυκτερινό, σε παλάμες και πέλματα και σπανιότερα γενικευμένο. Ορισμένες φορές εμφανίζεται μετά από λοίμωξη ουροποιητικού. Συχνές είναι οι δευτερογενείς βλάβες (εκδορές), που εμφανίζονται 1-4 εβδομάδες μετά την έναρξη του κνησμού με μη ειδική κατανομή, ενώ οι πρωτογενείς βλάβες απουσιάζουν. Συστηματικά συμπτώματα όπως αίσθημα κόπωσης, ναυτία, έμετοι, ανορεξία μπορούν να συνοδεύουν τον κνησμό. Σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα και ίκτερος αναφέρονται στο 20% των ασθενών (39) (Εικόνα χολόστασης της κύησης δίδεται στην εικόνα 8).



**Εικόνα 8.** Χολόσταση της Κύησης.

Παρατηρείται αύξηση ολικών χολικών οξέων (TBA), αν και τα ελαφρώς αυξημένα επίπεδα της τάξης των 11μM, θεωρούνται φυσιολογικά σε προχωρημένη κύηση σε υγιείς εγκύους. Οι Brites et al. ταυτοποίησαν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά για τη CP: TBA >11μM (φυσ/κες τιμές 4.6-8.7 μM), Cholic acid/chenodeoxycholic acid >1.5 (φυσ/κες τιμές 0.7-1.5), Cholic acid/TBA > 42%, Glycine conjugates/taurine conjugates <1 (φυσ/κες τιμές 0.9-2), Glycocholic acid concentration >2μM (φυσ/κες τιμές 0.6-1.5). Η ένταση του κνησμού και η βαρύτητα της νόσου γενικά σχετίζονται με τα επίπεδα των χολικών οξέων (40). Παρατηρείται επίσης αύξηση των ηπατικών ενζύμων SGOT, SGPT, ALP. Ειδικότερα η αύξηση της ALP δεν είναι χαρακτηριστικό υγιούς κύησης, όμως η τιμή της ανευρίσκεται αρκετά συχνά σε επίπεδα ανώτερα των φυσιολογικών τιμών, μειώνοντας την ευαισθησία της, 5'nucleotidase, cholesterol, triglycerides. Η

γ-Gt, η οποία είναι γενικά χαμηλή κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι χαρακτηριστικώς φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη στη χολόσταση της κύησης. Η άμεση χολερυθρίνη (conjugated bilirubin) είναι συνήθως υψηλή, οι αλβουμίνες μπορεί να είναι ελαφρώς μειωμένες, ενώ οι α και β-σφαιρίνες είναι αισθητά αυξημένες (40). Γίνεται εύκολα κατανοητό ότι ο ηπατικός έλεγχος ρουτίνας δεν είναι επαρκής για τη διάγνωση της χολόστασης της κύησης, ενώ ούτε η βιοψία δέρματος βοηθά στη διάγνωση. Αν και γενικά δεν είναι απαραίτητη, η βιοψία ήπατος αποκαλύπτει ενδοηπατική χολόσταση με διάταση των χολικού δικτύου και παρουσία χολοχρωστικής στα κεντρολοβιδιακά ηπατοκύτταρα (39).

Χαρακτηριστικό της χολόστασης της κύησης είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων και η ομαλοποίηση του βιοχημικού ελέγχου σε 2-4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Μερικές γυναίκες αναφέρουν υποτροπιάζουσα χολόσταση της κύησης μετά από χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Το ποσοστό υποτροπής σε επόμενες εγκυμοσύνες είναι 45-70%. Η πρόγνωση για τις μητέρες είναι γενικά καλή, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις υπάρχει προδιάθεση για αιμορραγία μετά τον τοκετό λόγω έλλειψης βιταμίνης K. Γυναίκες που έχουν νοσήσει από χολόσταση της κύησης έχουν την τάση να εμφανίζουν χολολιθίαση ή γενικότερα νόσο των χοληφόρων. Ο κίνδυνος για το έμβρυο περιλαμβάνει πρόωρο τοκετό, εμβρυϊκή δυσφορία και θάνατο του εμβρύου λόγω οξείας ανοξίας του πλακούντα και παρούσας μηκωνίου στο αμνιακό υγρό (39).

Η διαφορική διάγνωση με την κνήφη της κύησης μπορεί να είναι δύσκολη (η παρουσία ερυθματωδών βλατιδών με εκδορές, χωρίς πρωτοπαθείς βλάβες, προσανατολίζει σε χολόσταση της κύησης). Άλλα αίτια ηπατικής απόφραξης και ίκτερου, όπως ιογενής και μη ιογενής ηπατίτιδα, φάρμακα, ηπατοχολική απόφραξη και άλλα ηπατικά νοσήματα (π.χ. πρωτογενής χολική κίρρωση), πρέπει να αποκλειστούν. Καταστάσεις όπως υπερθυρεοειδισμός, αλλεργικές αντιδράσεις, αληθής πολυκυτταραιμία, λέμφωμα, φθειρίαση και ψώρα μπορούν να εκδηλωθούν με κνησμό στις εγκύους αλλά και στις μη εγκύους. Συνιστάται γενικά επαγρύπνηση για το έμβρυο (εβδομαδιαίος έλεγχος του εμβρύου από την 34η εβδομάδα της κύησης) και εργαστηριακός έλεγχος συνήθως από την 37η-38η εβδομάδα, αλλά στις βαριές περιπτώσεις, αμέσως μόλις υπάρχει ένδειξη πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου (41).

Σε ήπιες περιπτώσεις χορηγούνται ήπια μαλακτικά και τοπικοί παράγοντες ελέγχου του κνησμού. Σπανίως οι ασθενείς ανταποκρίνονται σε αντιστα-

μινικά, ενώ η UVB φωτοθεραπεία έχει ποικίλη αποτελεσματικότητα. Η καταστολή των οιστρογόνων του εμβρύου και του πλακούντα με δεξαμεθαζόνη έχει φανεί αποτελεσματική σε μελέτη 10 εγκύων (42), αλλά στη βιβλιογραφία υπάρχει μια περίπτωση όπου η χορήγησή της επέφερε επιδείνωση στη χολόσταση της κύησης (43). Η cholestyramine (4gr 2-4 φορές/ημέρα) θα μπορούσε να βοηθήσει σε ήπιες περιπτώσεις, αλλά η δράση της ξεκινά σε μερικές ημέρες από την έναρξή της και κυρίως μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της πήξης, ελαττώνοντας τη δράση της βιταμίνης K (43, 44). Η χρήση ursodeoxycholic acid (UDCA) 450-1200mg/ημέρα, έχει ταχύτερη και μεγαλύτερης διάρκειας δράση από την cholestyramine, ιδιαίτερα με τη σύγχρονη χορήγηση S-adenosylmethionine (45, 46). Είναι ασφαλές και καλώς ανεκτό φάρμακο που υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη δεξαμεθαζόνη ή την cholestyramine (46,47) και μπορεί να μειώσει τη εμβρυϊκή θνησιμότητα που σχετίζεται με τη χολόσταση της κύησης. Έχει αναφερθεί η χρήση πλασμαφαίρεσης σε βαρύ και ανθεκτικό σε άλλες θεραπείες περιστατικό ξεκινώντας από την 32η εβδομάδα. Η θεραπεία ήταν καλώς ανεκτή και οδήγησε σε βελτίωση της συμπτωματολογίας χωρίς όμως να βελτιώσει το βιοχημικό προφίλ (48) (Εικόνα 8).

### Φλукταινώδης Ψωρίαση της Κύησης (PPP)

Η φλукταινώδης ψωρίαση της κύησης είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να εμφανιστεί σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως όμως στο τρίτο τρίμηνο και κατά την περίοδο της λοχείας ή σε μη εγκύους οι οποίες λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία (2). Αν και θεωρείται σπάνια παραλλαγή της φλукταινώδους ψωρίασης, η απουσία οικογενειακού ή ατομικού ιστορικού, η απότομη υποχώρηση της συμπτωματολογίας μετά τον τοκετό και η τάση για υποτροπή σε επόμενες εγκυμοσύνες, διακρίνουν αυτή τη νοσολογική οντότητα από τη γενικευμένη φλукταινώδη ψωρίαση. Επιπλέον, παράγοντες που επιβαρύνουν τις εξάρσεις της γενικευμένης φλукταινώδους ψωρίασης, όπως λοίμωξη, φάρμακα, ή ξαφνική διακοπή των συστηματικών στεροειδών, απουσιάζουν πρακτικά σε όλες τις ασθενείς με PPP (149). Η αιτιολογία της είναι άγνωστη και πιθανώς συνδέεται με ορμονολογικές μεταβολές. Οι ασθενείς έχουν όψη πασχόντων (κακουχία, πυρετός, ρίγος, διάρροια, έμετοι, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια), ενώ ο κνησμός γενικά απουσιάζει. Σπανίως παρουσιάζονται τετανία, παραλήρημα και σπασμοί επί σοβαρής υπασβεσταιμίας. Οι δερματικές βλάβες

εμφανίζονται οξέως, αρχικά στις καμπτικές επιφάνειες, ως μεγάλες ερυθρηματώδεις πλάκες (μηρογεννητικές πτυχές, μασχαλιαία χώρα) στις οποίες εμφανίζονται ενδοεπιδερμιακές φλύκταινες σε ομάδες (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9.** Φλυκταινώδης ψωρίαση της κύησης.

Η νόσος επεκτείνεται προς την περιφέρεια και μερικές φορές γενικεύεται. Υπονύχιες βλάβες μπορούν να επιφέρουν ονυχόλυση, ενώ η συμμετοχή των βλενογόνων οδηγεί σε επώδυνες εκδορές (1). Λευκοκυττάρωση, ουδετεροφιλία, υψηλή ΤΚΕ, σιδηροπενική αναιμία χαρακτηρίζουν την πάθηση, ενώ λιγότερο συχνές είναι η πτώση των επιπέδων ασβεστίου και βιταμίνης D, λόγω υποπαραθυροειδισμού και η υπολευκωματιναιμία.

Η ιστολογική εικόνα μιμείται τη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση (φλεγμονώδης διήθηση λεμφοκυττάρων, σπογγίωση). Η παρουσία ουδετεροφίλων προκαλεί τις φλύκταινες, που γρήγορα γίνονται μακροσκοπικές, ενώ παρατηρείται ακάνθωση με επιπέδωση rete ridges, παρακεράτωση και φλύκταινες λόγω αυξημένου turnover της επιδερμίδας). Ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός (1).

Η συμπτωματολογία εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της κύησης και υποχωρεί τυπικά μετά τον τοκετό. Ενδέχεται να υποτροπιάσει σε επόμενες κυήσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από πρωιμότερη έναρξη και πιο βαριά κλινική εικόνα (1). Αρκετές αναφορές κάνουν λόγο για έξαρση της συμπτωματολογίας κατά την εμμηνορρυσία, στους επόμενους μήνες μετά τον τοκετό (50). Μεγαλύτερη έκταση της νόσου γενικά σημαίνει χειρότερη πρόγνωση. Υπασβεσταιμία και βακτηριακή σήψη μπορούν να επιφέρουν απειλητικές καταστάσεις για τη ζωή. Οι ασθενείς με φλυκταινώδη ψωρίαση της κύησης χρήζουν στενής παρακολούθησης κατά την κύηση. Η καρδιακή και νεφρική λειτουργία της εγκύου ενδέχεται να επιδεινωθούν με την εξέλιξη

της νόσου. Η νοσηρότητα του εμβρύου είναι αυξημένη, αλλά σπάνια παρατηρείται θάνατος, λόγω ανεπάρκειας του πλακούντα. Ο έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου μπορεί να φανερώσει επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού, που είναι ένδειξη υποξαιμίας (51).

Φλυκταινώδεις φαρμακευτικό εξάνθημα, πεμφιγοειδές της κύησης, κοινή πέμφιγα, ερπητοειδής δερματίτιδα και φλυκταινώδεις εξάνθημα σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της φλυκταινώδους ψωρίασης της κύησης. Πάντοτε θα πρέπει να αποκλείεται η ψώρα.

Θεραπευτικά, η διόρθωση του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, η χρήση κορτικοστεροειδών (15-30mg πρεδνιζόνης, 50-80mg σε βαρύτερες περιπτώσεις) και αντιβιοτικών, σε περίπτωση συνυπάρχουσας λοίμωξης, είναι αρκετά για να ελέγξουν τη νόσο (1). Η μητρική θνησιμότητα στις μέρες μας είναι χαμηλή. Τοπική θεραπεία με στεροειδή σπανίως είναι αρκετή ως μονοθεραπεία. Σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία με υψηλές δόσεις στεροειδών, έχει χρησιμοποιηθεί κυκλο-σπορίνη (κατηγορία C) 5-10mg/kg με επιτυχή αποτελέσματα (52). Μετά τον τοκετό μπορούν να χρησιμοποιηθούν φωτοθεραπεία με/ή ρετινοειδή από το στόμα, clofazimine, methotrexate, sulfapyridin, sulfones.

Συμπερασματικά, οι δερματικές μεταβολές της κύησης είναι συνήθεις και ποικίλες. Η αύξηση του μεγέθους των βλαβών δεν θα πρέπει να είναι λόγος ανησυχίας. Ασθενείς με σημαντικές αλλαγές στο δέρμα, αλλαγές σε μελαχρωματικές βλάβες, κνησμό που δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική αγωγή ή φουσαλιδώδες-πομφολυγώδες εξάνθημα χρήζουν δερματολογικής εκτίμησης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kroumpousos G, Cohen LM: Dermatoses of pregnancy. J Am Acad Dermatol. 2001;45:1-19.
2. Vaughan-Jones S, Munro Black M: Pregnancy dermatoses. J Am Acad Dermatol. 1999;40(2 Pt 1):233-241.
3. Kligman AM, Willis I: A new formula for depigmenting human skin. Arch Dermatol. 1975;111:40-148.
4. Torok HM, Jones T, Rich P et al: Hydroquinone 4%, tretinoin 0.01%: a safe efficacious 12-month treatment of melasma. Cutis 2005;75:57-62.
5. Martin AG, Leal-Khoury S: Physiologic skin changes associated with pregnancy. Int J Dermatol 1992;31:375-378.

6. Elling SV, Powell FC: Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol* 1997;15-35.
7. Muzafar F, Hussain I, Haroon TS: Physiologic skin changes during pregnancy: A study of 140 cases *Int J Dermatol* 1998;77:429-431.
8. Headington JT: Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol* 1993;129:356-363.
9. Evans, Arthur T, eds *Manual of obstetrics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007;459-470.
10. Faussett MB, Branch DW: Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;8:379-392.
11. Schachner L, Hansen R, eds *Pediatric dermatol*. St Louis: Elsevier, 2003;566-578.
12. Sairam S, Costeloe K, Thilaganathan B: Prospective risk of stillbirth in multiple-gestation pregnancies: a population-based analysis. *Obstet Gynecol.* 2002;100:638-641.
13. Karlen JR, Cook WA: Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1974;44:349-354.
14. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR: Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma.* 2000;37:589-594.
15. Loret de Mola JR, Muis KL, Duchon MA: Porphyrria cutanea tarda and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51:493-497.
16. Winton GB. Skin diseases aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1-13.
17. Borden EC: Melanoma and pregnancy. *Semin Oncol.* 2000;27:654-656.
18. Driscoll MS, Jorgensen CM, Grant-Kels JM: Does pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:619-630.
19. Cline M, Bailey-Dorton C, Cayelli M. Maternal infections: diagnosis and management. *Prim Care.* 2000;27:13-33.
20. Aronson IK, Bond S, Fiedler VC et al: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immuno-pathologic observations in 57 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:933-939.
21. Buccolo LS, Viera AJ: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy presenting in the postpartum period. *J Reprod Med.* 2005;50:61-63.
22. Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C et al: A Prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999;141:71-81.
23. Aractingi S, Berkane N, Bertheau P et al: Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet* 1998; 352:1898-1901.
24. Aronson IK, Bond S, Fielder VC et al: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immuno-pathologic observations in 57 patients [Published correction appears in *J Am Acad Dermatol* 1999;40:611]. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:933-939.
25. Uhlin SR: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: Involvement of mother and infant. *Arch Dermatol* 1981; 117:238-239.
26. Kroumpouzou G, Cohen LM: Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1083-1092.
27. Roger D, Vaillant L, Fignon A et al: Specific pruritic disease of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994;130:734-739.
28. Kroumpouzou G, Cohen LM: Pruritic folliculitis of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:132-134.
29. Holmes RC, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:405-412.
30. Reed J, George S: Pruritic folliculitis of pregnancy treated with narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy [letter]. *Br J Dermatol* 1999;141:177-179.
31. Lin MS, Arteaga LA, Diaz LA: Herpes gestationis. *Clin Dermatol.* 2001 Nov-Dec;19(6):697-702.
32. Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG et al: Herpes gestationis: clinical and histologic features of 28 cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:214-224.
33. Holmes RC, Black MM, Jureca W: Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1983;109:131-139.
34. Shimanovic I, Brocker EB, Zillikens D: Pemphigoid gestationis: new insights into pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG* 2002;109:970-976
35. Morrison LH, Labib RS, Zone JJ, Anhalt GJ: Herpes gestationis antibodies recognize a 180-kD human epidermal antigen. *J Clin Invest*, 1988;81:2023-2026.
36. Lawley TJ, Stringl G, Kaltz SI: Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978;114: 552-555.
37. Jordon Re, Heine KG, Tappeimer G et al: The immunopathology of herpes gestationis. Immunofluorescence studies and characterization of the HG-factor. *J Clin Invest*, 1976;57:1426-1431.
38. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA: Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986;136:1231-1235.

39. Lammert F, Marschall HU, Glantz A et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
40. Brites D, Rodrigues CM, Van-Zeller H et al: Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:31-38.
41. Seppo H, Pertti K: Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999; 94:189-193.
42. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J: The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:109-111.
43. Kretowicz E, McIntyre HD: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, worsening after dexamethasone. *J Obstet Gynaecol* 1994;34:211-214.
44. Rampone A, Rampone B, Tirabasso S et al: Prurigo gestationis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:425-426.
45. Kroumpouzou G: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: What's new [editorial]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:316-318.
46. Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
47. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L: Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
48. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM: Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2088-2089.
49. Lotem M, Katzenelson V, Rotem A et al: Impetigo herpetiformis: A variant of pustular psoriasis or a separate entity. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:338-341.
50. Chaidemenos G, Lefaki I, Tsakiri A et al: Impetigo herpetiformis: menstrual exacerbations for 7 years postpartum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:466-469.
51. Heymann WR: Dermatoses of pregnancy update. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:888-889.
52. Imai N, Watanabe R, Fujiwara H et al: Successful treatment of impetigo herpetiformis with oral cyclosporine during pregnancy. *Arch Dermatol* 2002;138:128-129.

## Επαγγελματική και μη επαγγελματική έκθεση σε εισπνεόμενες ουσίες επάγουσες αυξημένο κίνδυνο για καρκίνωμα πνεύμονα

Δρ. Μ Μ Βασιλαματζής

Διευθυντής ΕΣΥ, Προσωρινός Προϊστάμενος Ογκολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

### SUMMARY

**VASLAMATZIS M M. Occupational and non-occupational exposure in inhaled factors high risk for lung cancer.** Lung cancer is the most common cause of cancer death throughout the world. In U.S. will cause an estimated 162.000 deaths during 2008, in comparison with 121.000 deaths from, totally, colorectal, breast, and prostate cancer. The relation only between occupational and non-occupational exposure in inhaled high risk factors and lung cancer, will reviewed in this paper. The exposure to tobacco smoking is the main risk factor. However, not all lung cancer is smoking related. Two to 10 percent of lung cancer cases occur in never smokers, with women more commonly affected than men. Additional risk factors for lung cancer include exposure to asbestos, haloethers, polycyclic aromatic hydrocarbons, nickel, and arsenic. Interest has also focused on the potential roles of exposure to environmental tobacco smoke (ie, passive "smoking") and to radon. The link between smoking and lung cancer was first suggested by Adler in 1912. Nowadays the inhalation of smoke, from cigarette, cigars and pipes, is estimated to be responsible for approximately 87 percent of cases of lung cancer, including 90 percent of cases in men and 79 percent of cases in women. Bronchogenic carcinoma is undoubtedly the most preventable of the common forms of cancer because of the indisputable link between cigarette smoking and risk of lung cancer. The relative risk increases with both the number of cigarettes smoked per day as well as the lifetime duration of smoking, while additional factors include: a) age at onset of smoking, b) degree of inhalation, c) tar and nicotine content of the cigarettes and d) use of unfiltered cigarettes. According to large cohort and case-control studies, smoking cessation clearly decreases the risk of lung cancer among former smokers compared with current smokers from 20% to 90%, depending upon the duration of abstinence. Many epidemiologic studies have shown that nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke (passive smokers) demonstrate an increased risk of lung cancer depending on the cumulative exposures and the intensity of exposure. It seems that the risk for the development of lung cancer in response to environmental tobacco smoke may be influenced by genetics. Users of **marijuana** and **cocaine** are probably at increased risk for lung cancer, although the magnitude of risk has not been well quantified. Numerous occupational and environmental inhaled factors increase the risk of lung cancer. The best known factors are **asbestos** and **radon**; other exposures include **arsenic, bis-chloromethyl ether, chromium, formaldehyde, polycyclic aromatic hydrocarbons, hard metal dust, and vinyl chloride**. Many of these factors act synergistically with tobacco smoke to produce lung cancer, and are also independent risk factors in nonsmokers. **Nosokomiaka Chronika, 72, 37-42, 2010.**

**Key words:** lung cancer, inhaled factors, smoking, marijuana, cocaine, asbestos, radon; arsenic, bis-chloromethyl ether, chromium, formaldehyde, polycyclic aromatic hydrocarbons, hard metal dust, vinyl chloride.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το καρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί την συνηθέστερη αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασμάτα, παγκοσμίως. Στις Η.Π.Α. εκτιμάται ότι από την νόσο πέθαναν το 2008, 162.000 άτομα, σε σύγκριση με 121.000 θανάτους το ίδιο διάστημα συνολικά από τα καρκινώματα κόλου, μαστού και προστάτου. Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιασθεί η συσχέτιση μόνον, υψηλού κινδύνου εισπνεομένων παραγόντων, στον κοινωνικό ή εργασιακό χώρο των ατόμων,

για ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα. Η άμεση έκθεση στον καπνό αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου. Περίπου 2%-10% των καρκινωμάτων του πνεύμονα δεν σχετίζονται με το κάπνισμα. Έκθεση σε αμιάντο, ραδόνιο, haloethers, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, νικέλιο και αρσενικό ενοχοποιείται για ανάπτυξη της νόσου. Πολύ σημαντικός ενοχοποιούμενος παράγων για ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα είναι η παθητική έκθεση ατόμων στον καπνό. Η σύνδεση μεταξύ καπνίσματος και καρκινώματος πνεύμονα, περιεγράφη για πρώτη φορά, από τον Adler το 1912. Σήμερα η εισπνοή καπνού τσιγάρων, πούρων και πίπας εκτιμάται ότι είναι υπεύθυνη για, περίπου, το 87% του συνόλου των καρκινωμάτων πνεύμονα, το 90% στους άνδρες και 79% στις γυναίκες. Υπό την έννοια αυτή το βρογχογενές καρκίνωμα συνιστά την πλέον προβλέψιμη μορφή εξ όλων των κακοήθων νεοπλασιών, δεδομένης της αναμφισβήτητης σχέσεως καπνίσματος και νόσου. Η σύνδεση καπνού και καρκινώματος πνεύμονα σχετίζεται με τον αριθμό των καταναλισκόμενων τσιγάρων ημερησίως, την διάρκεια χρήσεως του καπνού και: α) την ηλικία έναρξης της συνηθείας, β) τον βαθμό εισπνοής του καπνού, γ) την περιεκτικότητα των τσιγάρων σε πίσσα και νικοτίνη και δ) την χρήση φίλτρων τσιγάρων. Σύμφωνα με μεγάλες πληθυσμιακές και δομημένες μελέτες η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο καρκινώματος πνεύμονα στους πρώην καπνιστές κατά 20% - 90%. Η μείωση συναρτάται με το χρονικό διάστημα διακοπής του καπνίσματος. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο της νόσου σε μη καπνιστές, αλλά εκτιθέμενους σε καπνό στον εργασιακό και κοινωνικό τους χώρο (παθητικοί καπνιστές). Η συνολική έκθεση στον καπνό και η διάρκειά της συσχετίζονται με τον κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου, ενώ γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο αυτό. Οι χρήστες **marijuana** και **cocaine** εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για βρογχογενή καρκινώματα. Στην ομάδα αυτή ο ακριβής κίνδυνος των ουσιών δεν μπορεί να υπολογισθεί, κυρίως διότι συνηθέστατα, οι χρήστες των ουσιών αυτών, είναι και καπνιστές. Η εισπνοή πολλών ουσιών στον εργασιακό και περιβαλλοντικό χώρο αυξάνουν τον κίνδυνο της νόσου. Οι πλέον γνωστές από τις ουσίες αυτές είναι ο **αμιάντος**, το **ραδόνιο**, το **αρσενικό**, ο **bis-chloromethyl αιθέρας**, το **χρώμιο**, η **φορμαλδεΐδη**, οι **πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες**, η **σκόνη από την επεξεργασία βαρέων μετάλλων** και το **βινυλοχλωρίδιο**. Όπως εξηγείται στην παρούσα ανασκόπηση, η συνέργεια των παραγόντων αυτών με το κάπνισμα, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 72, 37-42, 2010.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** καρκίνος πνεύμονα, εισπνεόμενες ουσίες, κάπνισμα, μαριχουάνα, αμιάντος, ραδόνιο, αρσενικό, ο bis-chloromethyl αιθέρας, χρώμιο, φορμαλδεΐδη, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, σκόνη από την επεξεργασία βαρέων μετάλλων, το βινυλοχλωρίδιο.

#### ΕΝΟΧΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται κυρίως το κάπνισμα (τσιγάρων, πίπας, πούρων) και δευτερευόντως ένας αρκετά μεγάλος κατάλογος ουσιών, τα οποία θα αναπτυχθούν δια βραχέων, στην συνέχεια.

Το κάπνισμα αποτελεί το κυριότερο αίτιο θανάτου από καρκινώματα πνεύμονα, με 162000 θανάτους στις Η.Π.Α. το 2008 (1), έναντι 121000 θανάτων από τα καρκινώματα μαστού, παχέος εντέρου-ορθού και προστάτου. Στις Η.Π.Α. τα ποσοστά των θανάτων από καρκίνωμα πνεύμονα αντιπροσωπεύουν το 31% και το 27% του συνολικού ποσοστού θανάτων από καρκινώματα σε άνδρες και γυναίκες αντιστοίχως. Στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι 375000 άτομα πεθαίνουν από την νόσο κάθε χρόνο. Η ιδιαιτερότητα του καρκινώματος του πνεύμονα συνίσταται στην απόδειξη ευθείας συσχέτισεως, στις περισσότερες περιπτώσεις, της νόσου με το κάπνισμα. Στην τελευταία 10ετία τουλάχιστον, φαίνεται ότι η συχνότητα διαγνώσεων της νόσου στις

αναπτυγμένες χώρες μειώνεται γενικώς και μεταξύ των ανδρών και αυξάνει στις γυναίκες και αυτό πιθανότατα σχετίζεται με τις καπνιστικές συνήθειες των πληθυσμών. Υπολογίζεται ότι ο σχετικός κίνδυνος καρκινώματος του πνεύμονα στην διάρκεια της ζωής καπνιστών επί μακρόν, είναι 10-30 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με μη καπνιστές. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μειώνεται κατ' αναλογία με τα χρόνια διακοπής της έξεως, μολονότι δεν εξισούται ποτέ με τον αντίστοιχο κίνδυνο όσων δεν είχαν ποτέ καπνίσει και φαίνεται ότι εξακολουθεί να υπάρχει και μετά πάροδο 40 ετών από της διακοπής της συνηθείας. Αναλύσεις από το M.D. Anderson Cancer Center και τα συνδεδεμένα Νοσοκομεία με το Harvard έδειξαν ότι περισσότεροι από το 50% των νοσηλευόμενων ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονα είναι πρώην καπνιστές. Το γεγονός αυτό δείχνει την σημασία της εντάξεως της ομάδας των πρώην καπνιστών σε προγράμματα screening για διάγνωση καρκινώματος πνεύμονα σε αρχικά στάδια ή μελέτες χημειοπροφυλάξεως. Ο εξατομικευμένος κίνδυνος καρκινώματος πνεύμονα εξαρτάται από τον



αριθμό των τσιγάρων τα οποία καταναλώνει το άτομο. Υπολογίζεται ότι άτομο 35 ετών έχει πιθανότητα 9% να πεθάνει από την νόσο εφόσον καπνίζει < 25 τσιγάρα ημερησίως. Η πιθανότητα διπλασιάζεται σε καπνιστή με τα ίδια δεδομένα, ο οποίος καπνίζει > 25 τσιγάρα ημερησίως (2, 3, 4, 5).

Εντούτοις όλα τα καρκινώματα πνεύμονα δεν σχετίζονται με το κάπνισμα. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 2%-10% της νόσου δεν αφορά σε ενεργητικούς καπνιστές και η ομάδα αυτή συνίσταται κυρίως από γυναίκες. Στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών ενοχοποιούνται άλλοι παράγοντες κινδύνου για την νόσο μεταξύ των οποίων το παθητικό κάπνισμα και διάφορα αίτια εκτός του καπνίσματος, ορισμένα από τα οποία, σχετιζόμενα με, επαγγελματική ή μη, έκθεση σε εισπνεόμενες ουσίες θα εκτεθούν κατωτέρω.

Δεδομένου ότι μόνον το 10-15% των καπνιστών αναπτύσσουν καρκίνωμα πνεύμονα οι γενετικοί παράγοντες αποκτούν τελευταία σημαντικό ενδιαφέρον ως ουσιαστικοί καθοριστές του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία χρόνιων χρηστών καπνού στην ανάπτυξη της νόσου, ενώ εκτιμάται, ότι διατροφικοί παράγοντες πιθανόν μεταβάλλουν τα ποσοστά κινδύνου. Αρκετές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα σε μονογαγενείς διδύμους, εφόσον ο ένας αναπτύξει την νόσο. Στις περισσότερες σχετικές μελέτες η σχέση εξακολουθούσε να υφίσταται και μετά τον καθορισμό του βαθμού ενοχής των περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες εστιάζουν στην εμπλοκή του κυττοχρώματος P-450 και του γονιδίου p53. Εκτιμάται ότι στο άμεσο μέλλον θα γίνεται δυνατός ο καθορισμός του εξατομικευμένου κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος του πνεύμονα με ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων.

Εντούτοις φαίνεται ότι ο καλύτερος τρόπος για πρόληψη αναπτύξεως καρκινώματος του πνεύμονα, είναι η διακοπή ή η αποφυγή ενάρξεως του καπνίσματος (4, 5, 6, 7).

## ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Παγκοσμίως το κάπνισμα συνιστά καθ' υπολογισμού, ότι ευθύνεται για το 87% του συνόλου των περιπτώσεων καρκινώματος πνεύμονα, 90% στους άνδρες και 79% στις γυναίκες. Τα ποσοστά ποικίλλουν και εξαρτώνται από τις ομάδες των ιστολογικών υποτύπων, οι οποίες συνιστούν τον υπό εξέταση πληθυσμό. Η ολιγότερο στενή σχέση καπνίσματος με ιστολογικό υπότυπο καρκινώματος πνεύμονα αφορά στο αδενοκαρκίνωμα και η στενότερη στο μικροκυτταρικό

καρκίνωμα του πνεύμονα: Από τους 100 πάσχοντες από τον συγκεκριμένο ιστολογικό υπότυπο, οι 97-99 είναι βαρείς καπνιστές. Σήμερα, το βρογχογενές καρκίνωμα συνιστά στον χώρο της Κλινικής Ογκολογίας την νόσο, με την ισχυρότερη και πειστικότερη σύνδεση με συγκεκριμένο αίτιο (5).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η πιθανότητα συνδέσεως της εισπνοής του καπνού των τσιγάρων με το καρκίνωμα του πνεύμονα ετέθη για πρώτη φορά το 1912 (8). Η παρατήρηση υποβαθμίστηκε, δεδομένου ότι το καρκίνωμα του πνεύμονα το 1920 συνιστούσε μόνον το 1% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στις Η.Π.Α. Το 1938 δημοσιεύθηκε η πρώτη επιστημονική εργασία η οποία συνέδεε τον αυξημένο κίνδυνο θανάτων από καρκίνωμα πνεύματος και καπνίσματος (9). Εντούτοις μόλις το 1950 οι Doll και Hill απέδειξαν επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και θνησιμότητας από καρκίνωμα πνεύμονα (10) και η παρατήρησή τους επιβεβαιώθηκε σύντομα, από άλλες, αλλά και από την ίδια, ομάδες (11, 12, 13).

## ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΕΩΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Οι αποδείξεις συσχέτισεως καπνίσματος και καρκινώματος πνεύμονα προέρχονται από μεγάλες προοπτικές και αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες. Στις μελέτες χρησιμοποιούνται κυρίως δεδομένα παρατηρήσεως και τα αποτελέσματά τους ενισχύονται με την χρησιμοποίηση κριτηρίων συνδεόντων αίτιο και αποτέλεσμα και στα οποία περιλαμβάνονται: Η βεβαιότητα του αποτελέσματος, η ισχυρότητα, η ειδικότητά του, η συσχέτιση και η επανάληψιμότητά του ανεξαρτήτως χρόνου (5).

Είναι ενδιαφέρον ότι οι παρατηρήσεις και τα κριτήρια τα οποία συσχέτιζαν το κάπνισμα με το καρκίνωμα του πνεύμονα έγιναν αποδεκτά από τα τέλη της 10ετίας του 1950 στις Η.Π.Α., ώστε το Ομοσπονδιακό Κολλέγιο Χειρουργών διατύπωσε το 1964 ότι: "cigarette smoking is the major cause of lung cancer..." (14). Το μήνυμα θεωρήθηκε ιδιαίτερος επίκαιρο, επαναβεβαιώθηκε και επαναδιατυπώθηκε 40 χρόνια αργότερα (15).

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκινώματος πνεύμονα έγινε αναμφισβήτητη με την ταυτοποίηση στον καπνό, καρκινογόνων τα οποία περιέχονται σε αυτόν και φαίνονται στην διαφάνεια 1. Στην διαφάνεια 2, φαίνονται οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την ευαισθησία των ατόμων στα καρκινογόνα του καπνού μεταβάλλοντας τον μεταβολισμό τους και, τελικώς, επηρεάζοντας τον κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα. Συνέπεια αυτών είναι η

εντελώς εξατομικευμένη επίδραση των καρκινογόνων του καπνού στους χρήστες του (4).

**Διαφάνεια 1.** Τα καρκινογόνα του καπνού

Πολυκυκλικοί Υδρογονάνθρακες
● Benzo(a)pyrene
Νιτροζαμίνες – Παράγωγα της νικοτίνης
● NNK-4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
● NNAL – 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)1-butanol
Αρωματικές Αμίνες

**Διαφάνεια 2.** Παράγοντες επηρεάζοντες την ευαισθησία των ατόμων σε καρκινογόνα του καπνού

● Ένζυμα του κυττοχρώματος P450 CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1.
● Glutathione-S-transferase
● Οι γυναίκες εμφανίζουν 1.5-φορά μεγαλύτερη ευαισθησία.

Στην διαφάνεια 3 παρουσιάζονται παράγοντες επηρεάζοντες τον κίνδυνο από το κάπνισμα (4, 16).

**Διαφάνεια 3.** Παράγοντες επηρεάζοντες την καρκινογόνο δράση του καπνού

1. Ηλικία ενάρξεως του καπνίσματος
2. Χρονική διάρκεια του καπνίσματος
3. Αριθμός καταναλισκόμενων τσιγάρων
4. Βαθμός εισπνοής του καπνού
5. Περιεκτικότητα των τσιγάρων σε πίσσα και νικοτίνη
6. Χρησιμοποίηση τσιγάρων χωρίς φίλτρο

Μετά 10 έτη διακοπής του τσιγάρου, ο κίνδυνος καρκινώματος του πνεύμονα μειώνεται κατά 30% - 50%. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξαν ότι πρώην καπνιστές οι οποίοι είχαν διακόψει το κάπνισμα για >15 χρόνια έχουν κατά 80%-90% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα σε σχέση με νυν καπνιστές (4, 17).

Άτομα τα οποία αρνούνται να διακόψουν το κάπνισμα πρέπει να ενθαρρύνονται σε μείωσή του. Σε πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη παρατήρησης από την Δανία, σε 19.714 ενήλικες καπνιστές ≥15 τσιγάρων ημερησίως ή ισοδύναμης ποσότητας καπνού οι οποίοι μείωσαν κατά 50% την κατανάλωση καπνού ο κίνδυνος αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα ήταν μειωμένος κατά 27% (95% CI 2-46%) σε διάμεση παρακολούθηση 18 ετών (18).

**ΦΥΛΟ**

Υπάρχουν εθνολογικές και φυλετικές διαφορές

στην σχέση καπνίσματος και κινδύνου καρκινώματος πνεύμονα, όπως αποδείχθηκε σε μελέτη παρατήρησης σε κοινότητα 183813 ατόμων για 8 έτη. Καρκίνωμα πνεύμονα παρατηρήθηκε σε 1979 (1%) άτομα. Επί χρήσεως < 30 τσιγάρων ημερησίως, Αμερικανοί Αφρικανικής καταγωγής και αυτόχθονες κάτοικοι της Χαβάης ήταν περισσότερο ευαίσθητοι για ανάπτυξη της νόσου. Επί καταναλώσεως, όμως, > 30 τσιγάρων ημερησίως, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των εθνικών ομάδων (19).

Το κάπνισμα τσιγάρων, αλλά και πίπας και πούρων συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα. Όπως είναι προφανές, είναι εξαιρετικά δύσκολο να καθορισθεί, ο ακριβής σχετικός κίνδυνος της νόσου διότι:

1. Στις μελέτες οι ερωτώμενοι απαντούν αναδρομικά και είναι πιθανόν οι απαντήσεις τους να μην ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Εξάλλου είναι απολύτως σύμφυτο με την ανθρώπινη φύση, να μην δίδονται ειλικρινείς απαντήσεις σε ανάλογες έρευνες, όταν το αντικείμενο (εν προκειμένω το κάπνισμα) είναι μη αποδεκτό κοινωνικά.

2. Συνήθως οι καπνιστές χρησιμοποιούν περισσότερους του ενός τρόπου χρήσεως καπνού.

3. Λεπτομερείς πληροφορίες για επί μέρους πληροφορίες του τρόπου χρήσεως του καπνού (πχ. το είδος των τσιγάρων, το βάθος εισπνοής του καπνού) δεν αναζητώνται με τα ερωτηματολόγια.

Ο σχετικός κίνδυνος αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα και είδους καπνίσματος, δίνεται στον Πίνακα 1 (4, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

**Πίνακας 1.** Σχετικός κίνδυνος καρκινώματος πνεύμονα και είδους καπνίσματος

ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΟΥ
Ποτέ συστηματικά	1
Πίπας και πούρων	2.20
Μόνον πούρων	2.15
Μόνον πίπας	2.23
Τσιγάρων και άλλων	8.23
Μόνον τσιγάρων	10.08

Άτομα τα οποία εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα στο εργασιακό ή οικογενειακό περιβάλλον φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο της νόσου, σε σχέση με μη εκτιθέμενους. Ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να φτάνει στο 2 και εξαρτάται από το χρονικό διάστημα εκθέσεως, τον αριθμό και το είδος των τσιγάρων τα οποία καταναλώνονται στον χώρο και την διαμόρφωσή του. Σήμερα η συμβολή του παθητικού καπνίσματος στην ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα θεω-

ρείται ήδη καλά τεκμηριωμένη. Εκτιμάται ευθεία ενοχή του παθητικού καπνίσματος σε 300000 θανάτους από καρκίνωμα πνεύμονα κατ' έτος, παγκοσμίως. Πρέπει να σημειωθεί ότι συνήθως τα άτομα εκτίθενται από μικρότερη ηλικία σε παθητικό κάπνισμα σε σχέση με το ενεργητικό. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι μη καπνιστές εκτιθέμενοι σε υψηλές συγκεντρώσεις καπνού στον χώρο διαβίωσής των, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος πνεύμονα σε σχέση με όσους εκτίθενται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, ώστε υποτίθεται βασιμώς απόλυτη συσχέτιση μεταξύ εντάσεως εκθέσεως των ατόμων στον καπνό και σχετικού κινδύνου της νόσου (5). Σε μια μελέτη η έκθεση στο σπίτι σε καπνό περισσότερων ή λιγότερων από 25 τσιγάρα ημερησίως κατά την διάρκεια της παιδικής και νεαρής εφηβικής ηλικίας δεν φάνηκε να διαφοροποιεί, τον ούτως ή άλλως υψηλό κίνδυνο των ατόμων για την νόσο. Ο σχετικός κίνδυνος των ομάδων στην μελέτη ήταν 17% (28). Σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη η χρήση καπνού από τον (την) σύζυγο αύξησε μέχρι και κατά 30% τον κίνδυνο για καρκίνωμα πνεύμονα του άλλου μέλους της οικογένειας. Ο κίνδυνος φάνηκε να αυξάνει μέχρι το 80% για καπνιστές  $\geq 80$  τσιγάρων ημερησίως (29). Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε Ευρωπαϊκή μελέτη με 650 ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα και 1542 υγιείς μάρτυρες. Ο κίνδυνος στους εκτιθέμενους σε καπνό, μη καπνιστές συζύγους ή περιστασιακά καπνιστές στον χώρο της εργασίας τους φαινόταν να αυξάνει ελάχιστα τον κίνδυνο της νόσου (30). Εντούτοις μετα-ανάλυση 37 δημοσιευμένων μελετών με περισσότερους από 4600 ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα κατέληξε ότι άτομα τα οποία ζούνε σε περιβάλλον με καπνιστές έχουν κατά 24% αυξημένο κίνδυνο της νόσου. Η μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για καρκίνωμα πνεύμονα και του βαθμού εκθέσεως των ατόμων στον καπνό (31).

Δεδομένου ότι μόνον το 10-15% των καπνιστών αναπτύσσουν καρκίνωμα πνεύμονα οι γενετικοί παράγοντες αποκτούν τελευταία, σημαντικό ενδιαφέρον ως ουσιαστικοί καθοριστές του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία χρόνιων χρηστών καπνού στην ανάπτυξη της νόσου, ενώ εκτιμάται, ότι διατροφικοί παράγοντες πιθανόν μεταβάλλουν τα ποσοστά κινδύνου. Αρκετές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα σε μονοωγενείς διδύμους, εφόσον ο ένας αναπτύξει την νόσο. Η ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα σε μη καπνιστές, εξάλλου, ανέδειξε την σημαντικότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ καρκινογόνων του καπνού με συγκεκριμένους

γενετικούς πολυμορφισμούς, χρήσιμων στην απενεργοποίηση των συγκεκριμένων καρκινογόνων και την κυτταρική προστασία από αυτά κυρίως με επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, τις οποίες προκαλούν τα καρκινογόνα του καπνού. Στις περισσότερες σχετικές μελέτες η σχέση εξακολουθούσε να υφίσταται και μετά τον καθορισμό του βαθμού ενοχής των περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες εστιάζουν στην εμπλοκή του κυττοχρώματος P-450 και του γονιδίου p53. Εκτιμάται ότι στο άμεσο μέλλον θα γίνεται δυνατός ο καθορισμός του εξατομικευμένου κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος του πνεύμονα με ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων.

Πρόσφατα σε γυναίκες μη καπνίστριες με καρκίνωμα πνεύμονα, βρέθηκε γενετικό έλλειμμα στην ενζυματική δραστηριότητα της glutathione S-transferase M1 (GSTM1) οφειλόμενο σε γενετικό πολυμορφισμό του GSTM1 γονιδίου. Η glutathione S-transferase M1 φαίνεται ότι έχει ρόλο στην απενεργοποίηση των καρκινογόνων του καπνού, ώστε μεταλλάξεις του γονιδίου της, οι οποίες μειώνουν την δραστηριότητά της, επάγουν την νεοπλασματική διαδικασία. Σε μελέτη αποδείχθηκε σημαντική αύξηση στον πολυμορφισμό του GSTM1 γονιδίου μεταξύ GSTM1 γονιδίου, επί 51 μη καπνιστριών γυναικών, οι οποίες εκτιθέμενες σε καπνό στο περιβάλλον τους ανέπτυξαν καρκίνωμα πνεύμονα σε σύγκριση με 55 μη καπνίστριες γυναίκες, οι οποίες μη εκτιθέμενες σε καπνό στο περιβάλλον τους παρουσίασαν την νόσο (4, 32).

#### **KANNABH, ΜΑΡΙΧΟΥΑΝΑ ΚΑΙ ΚΟΚΑΪΝΗ**

Έχουν μελετηθεί λιγότερο από τον καπνό όσον αφορά στην δυνατότητά τους να προκαλούν κακοήθη εξαλλαγή του βρογχικού επιθηλίου, μολονότι υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες, η εισπνοή μαριχουάνας ή κοκαΐνης προκαλεί προκακοήθεις μεταπλαστικές βλάβες του αναπνευστικού βλεννογόνου, παρόμοιες με του καπνού (33, 34, 35). Είναι προφανές ότι αξιόπιστες μελέτες αναδείξεως συσχέτισεως χρήσεως μαριχουάνας ή εισπνοών κάνναβης ή κοκαΐνης και καρκινώματος πνεύμονα είναι εξαιρετικά δύσκολο να υπάρξουν, δεδομένης της φύσεως των ουσιών, του μικρού δείγματος ασθενών και της παράλληλης χρήσεως καπνού, από το σύνολο των χρηστών των ουσιών αυτών (35, 36, 37).

#### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΕΙΣΠΝΟΗ ΑΛΛΩΝ ΟΥΣΙΩΝ**

Επαγγελματική έκθεση σε χρώμιο, νικέλιο, χρωμιούχα, αρσενικό, χλωρομεθυλικούς αιθέρες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, βενζο[α]πυρένιο, πλου-

τώνιο και αρσενικό, έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα. Στην Χιλή μεταξύ 1950-1997, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνωμα πνεύμονα σε περιοχή με υψηλή συχνότητα ανοργάνου αρσενικού στο πόσιμο νερό. Η αυξημένη συχνότητα καρκινώματος πνεύμονα δεν μπορούσε να εξηγηθεί με την χρήση του καπνού. Ανάλογη σύνδεση αρσενικού στο νερό και καρκινώματος πνεύμονα, παρατηρήθηκαν και σε μελέτη από την Taiwan. (4, 38, 39, 40, 41, 42).

Είναι ενδιαφέρον ότι πολύ σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για εμφάνιση της νόσου (όπως και για το μεσοθελίωμα του υπεζωκότος), αποδείχθηκε η έκθεση σε αμιάντο και ο κίνδυνος κυρίως αφορά σε εργαζόμενους σε ναυπηγοεπισκευαστικές ζώνες, χώρους κατασκευής λεβήτων ή βραστήρων και ασχολούμενους με μίξη τσιμέντου. Όταν η εργασία γίνεται σε περιορισμένους χώρους ή απαιτεί εμφύσηση, ο κίνδυνος για την νόσο αυξάνει πολύ σημαντικά. Η έκθεση μη καπνιστών σε αμιάντο, αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκινώματος πνεύμονα, κατά 1.5-30 φορές. Καπνιστές με επαγγελματική έκθεση σε αμιάντο έχουν εκθετικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Υπολογίζεται ότι έκθεση εργατών σε αμιάντο αυξάνει κατά 3-4 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα, σε σχέση με εργάτες οι οποίοι δεν εκτίθενται σε αυτό (4, 43, 44). Σε μελέτη στην Δανία επί 58.279 ανδρών, μεταξύ των οποίων υπήρχαν 524 ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα, υπολογίστηκε ότι η έκθεση σε αμιάντο συνοδεύονταν από σχετικό κίνδυνο της νόσου 3.5 (95% CI 1.7-7.2), μετά την διόρθωση για ηλικία, καπνιστικές συνήθειες και πρόσληψη βιταμινών C, beta-carotene, και retinol (45). Ο κίνδυνος για καρκίνωμα πνεύμονα, από έκθεση σε αμιάντο είναι δοσοεξαρτώμενος και φαίνεται μεγαλύτερος στους εκτιθέμενους σε amphibole σε σχέση με chrysotile ίνες, όπως έδειξε και μελέτη στο Quebec του Καναδά (5, 46).

Το ραδόνιο είναι αδρανές αέριο, προϊόν αποδομής του Uranium 238 και του Radium-226 και είναι υπεύθυνο για το 12% περίπου, του συνόλου των θανάτων από καρκίνωμα πνεύμονα. Βρίσκεται σε βραχώδη πετρώματα, κυρίως γρανίτη και χωματερές και συσσωρεύεται σε χώρους επί ανεπαρκούς αερισμού των. Εργάτες εκτιθέμενοι σε ραδόνιο έχουν αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα, ιδίως εφόσον καπνίζουν. Ο ρόλος του επί ανευρέσεως σε εσωτερικούς χώρους των σπιτιών, παραμένει ασαφής. Το 2005 μετα-ανάλυση 13 Ευρωπαϊκών μελετών κατέληξε σε συσχέτιση μεταξύ του ανιχνευόμενου ραδονίου στα σπίτια και του κινδύνου των ενοίκων τους για ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα (47, 48, 49).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58: 71-96.
- Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987, 77: 425-431.
- Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 803-811.
- Βασιλαματζής Μ.Μ. Επιδημιολογία, Ογκογένεση, Screening του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Τόμος: «Κακοήγη νεοπλασμάτα θώρακος - θυρεοειδούς. Από τη βασική έρευνα στη θεραπεία». Έκδοση: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ, Αθήνα 2007, κεφάλαιο 5, σελ. 51-86.
- Mannino D.M, Gold M.S, Barnes P.J, Wilson K.C. Cigarette smoking and other risk factors for lung cancer. <http://www.uptodate.com>. Version 16.2. Available at 29/5/2008.
- Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007, 25: 472-478.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007, 25: 561-570.
- Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. New York, Longmans-Green, 1912.
- Pearl R. TOBACCO SMOKING AND LONGEVITY. *Science* 1938, 87: 216.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950, 2(4682): 739-748.
- Wynder EL, Graham EA. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med* 1951, 4: 221-235.
- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J* 1954, 1(4877): 1451-1455.
- Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004, 328(7455): 1519.
- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964. PHS Publication No. 1103.

15. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, Washington, DC 2004. CDC Publication No. 7829. Available online: [www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr\\_2004/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm). Accessed at 5/3/05.
16. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ* 2004, 328(7431): 72.
17. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000, 321: 323-329.
18. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005, 294: 1505-1510.
19. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006, 354: 333-342.
20. Smith JR, Landaw SA. Smokers' polycythemia. *N Engl J Med* 1978, 298: 6-10.
21. Lubin JH, Richter BS, Blot WJ. Lung cancer risk with cigar and pipe use. *J Natl Cancer Inst* 1984, 73: 377-381.
22. Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *BMJ* 1997, 314: 1860-1863.
23. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999, 340: 1773-1780.
24. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 697-701.
25. Shapiro JA, Jacobs EJ, Thun MJ. Cigar Smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 333-337.
26. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96: 853-861.
27. Βασιλαματζής Μ.Μ. Ηθέση της χημειοπροφύλαξης στα κακοήθη συμπαγή νεοπλασμάτα. Στο Βιβλίο «ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ» -Τόμος Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ, Πρώτη Έκδοση: Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, Αθήνα 2007, Κεφάλαιο 53, σελ. 863-943.
28. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990, 323: 632-636.
29. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in non-smoking women. A multicenter study. *JAMA* 1994, 271: 1752-1759.
30. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 1440-1450.
31. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J* 1997, 315: 980-988.
32. Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 2009-2014.
33. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, et al. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 1198-1205.
34. Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, et al. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, 20: 1286-1293.
35. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1359-1367.
36. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15: 1829-1834.
37. Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008, 31: 280-286.
38. Sorahan T, Burges DCL, Hamilton L, Harrington JM. Lung cancer mortality in nickel/chromium plater, 1946-1995. *Occup Environ Med* 1998, 55: 236-242.
39. Wild P, Perdrix A, Romazini S, Moulin JJ. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000, 57: 568-573.
40. Brown SC, Schonbeck MF, McClure D, et al. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2004, 160: 163-172.
41. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up

- study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004, 292: 2984-2990.
42. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99: 920-928.
43. Warnock ML. Asbestos burden and the pathology of lung cancer: Results of a prospective mortality study. *Chest* 1986, 89: 20-26.
44. Landrigan PJ. Asbestos--still a carcinogen [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1998, 338: 1618-1619.
45. van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997, 54: 817-824.
46. Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1998, 338: 1565-1571.
47. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2000, 151: 1091-1102.
48. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005, 330(7485): 223.
49. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 2006, 95: 1280-1287.

## Η εποχή της Φαρμακογενωμικής

Α Γρηγοράτου

Δρ Χημικός, Eur. Clin. Chem.  
Βιοχημικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

### SUMMARY

**GRIGORATOU A. The age of pharmacogenomics.** This review presents the novel approach to the pharmacological response of patients based on genetically determined variations. It propagates the flood of information that leads the way to the practice of individualized drug therapy and personalized medicine. The pharmacogenetic studies and the consequent improvements of pharmacotherapy focus on the optimization of the clinical outcome and provide the scientific knowledge in order to diminish the Adverse Drug Reactions (ADRs). There is a particular interest in drugs characterized by a narrow therapeutic index. The benefit of the pharmacological genotyping of the drug metabolising enzymatic systems, the drug transport proteins, the receptors that are also drug's targets, is a safer, more efficient individualized pharmacotherapy. The use of general acceptance pharmacological biomarkers is suggested, in combination with the already existing Therapeutic Drug Monitoring (TDM). **Nosokomiaka Chronika, 72, 45-58, 2010.**

**Key words:** review, pharmacogenetics, pharmacogenomics, CYP450, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, polymorphisms, poor metabolizer, ADRs, microarrays

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετάται η συνεισφορά της φαρμακογενωμικής στην άσκηση της εξατομικευμένης ιατρικής. Ο προσδιορισμός του φαρμακολογικού φαινότυπου εξασφαλίζει τη σωστή δοσολογία, την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη φαρμακευτική αγωγή. Αναφέρονται οι πολυμορφισμοί μεταβολικών ενζύμων των φαρμάκων, όπως της υπεροικογένειας των κυτοχρωμάτων CYP450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5), της S- μεθυλοτρανσφεράσης των θειοπυρινών (TMPT), της αφυδρογονάσης των διυδροπυρινών (DPD), καθώς και υποδοχέων φαρμάκων όπως της p- γλυκοπρωτεΐνης πολλαπλής αντίστασης (MRP ή MDR1), της υπεροικογένειας των μεμβρανικών υποδοχέων ATP-BC, του υποδοχέα τύπου 2C της σερετονίνης (HT2C), των πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων ER-a και ER-b. Αναφέρονται επιγραμματικά οι κυριότερες αναλυτικές μέθοδοι: Αλυσώτη αντίδραση πολυμεράσης PCR, υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης HPLC και οι μικροσυστοιχίες (microarrays). Τίθενται κοινωνικά και επαγγελματικά προβλήματα που προκύπτουν από την διαχείριση των σχετικών πληροφοριών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 72, 45-58, 2010.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** ανασκόπηση, φαρμακογενετική, φαρμακογενωμική, CYP450, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, πολυμορφισμοί, αργοί μεταβολιστές, ADRs, μικροσυστοιχίες

Την τελευταία δεκαπενταετία η πρόοδος της Μοριακής Βιολογίας, της Γενετικής, της Βιοχημείας, της Αναλυτικής Χημείας, της Φαρμακολογίας και της Νανοτεχνολογίας, με κορωνίδα την ολοκλήρωση του Προγράμματος της Αποκωδικοποίησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (1) και το Πρόγραμμα των Απλοτύπων (2) συνετέλεσε στην καλύτερη κατανόηση της δράσης των φαρμάκων. Το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι ένα σύστημα κωδικοποίησης γενετικών πληροφοριών και αποτε-

λείται από 3164,7 εκατομμύρια bp ζεύγη νουκλεοτιδικών βάσεων (A, C, T, G) οργανωμένων σε 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Συγκρίνοντας το γονιδίωμα δύο τυχαίων ανθρώπων, εκτιμάται ότι ανά 300 ζεύγη νουκλεϊνικών βάσεων, εντοπίζεται μια διαφορά (3-5). Κατά μέσον όρο ένα γονίδιο αποτελείται από 3000 βάσεις, όμως στον αριθμό αυτό υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις. Τα μεγαλύτερο γονίδιο είναι το γονίδιο της δυστροφίνης και αποτελείται από 2,4 εκατομμύρια βάσεις.

Λιγότερο από το 2% του γονιδιώματος μεταφράζεται σε πρωτεΐνες. Πάνω από το 50% του DNA περιέχει επαναλαμβανόμενες ακολουθίες, που δεν αποκωδικοποιούνται (Junk DNA) και παρεμβάλλονται μεταξύ των πλουσίων σε γονίδια περιοχών. Αυτές οι «έρημοι» συνήθως αποτελούνται από 30000 βάσεις, κυρίως αδενίνη και θυμίνη (TATA). Στις πλούσιες σε γονίδια περιοχές (gene dense centers), που εμφανίζονται με ανοιχτότερο χρώμα στο μικροσκόπιο, υπερτερούν η γουανίνη G και η κυτοσίνη C. Το DNA ενός ιού μοιάζει με τηλεγράφημα: τίποτα περιττό γιατί κοστίζει. Το ανθρώπινο γονιδίωμα όμως μοιάζει με φλύαρο μυθιστόρημα. Η κατανομή των γονιδίων στα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων δεν είναι ομοιόμορφη. Στο χρωμόσωμα 1 περιλαμβάνονται τα περισσότερα - 2968 γονίδια, ενώ στο χρωμόσωμα Y τα λιγότερα - μόλις 231 γονίδια. Το λεξικό βάσει του οποίου μεταφράζεται η γενετική πληροφορία είναι ο γενετικός κώδικας. Ο γενετικός κώδικας είναι **παγκόσμιος**, αφορά δηλαδή όλους τους οργανισμούς, **τριαδικός**, δηλαδή σε κάθε αμινοξύ αντιστοιχεί ένα κωδικόνιο τριών νουκλεοτιδίων και **εκφυλισμένος**, δηλαδή τα περισσότερα αμινοξέα κωδικοποιούνται από περισσότερα του ενός κωδικόνια, που χαρακτηρίζονται συνώνυμα. Συνεπώς η γενετική πληροφορία μπορεί μερικές φορές να εκφρασθεί αναλλοίωτη παρά την ενδεχόμενη αλλαγή στο τρίτο νουκλεοτίδιο. Ένας προφανής τρόπος αξιολόγησης της σημασίας ενός αμινοξέος σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, είναι η διατήρησή του μεταξύ των ειδών. Είναι σημαντικός ο εντοπισμός πολυμορφισμών, και μάλιστα πολυμορφισμών μονήρους νουκλεοτιδίου (**SNPs**, Single Nucleotide Polymorphisms), που είναι και οι συνηθέστεροι. Για παράδειγμα αντί της ορθής αλληλουχίας ATGGTCA, εντοπίζεται η αλληλουχία AAGGTCA. Η ανίχνευση τέτοιων SNPs μοιάζει συχνά σαν να ψάχνουμε βελόνι στ' άχυρα, όμως η σύγχρονη επιστήμη και τεχνολογία μας επιτρέπει τέτοιες «ανασκαφές», που οδηγούν στην καρδιά της γενετικής πληροφορίας. Οι περισσότεροι SNPs βρίσκονται εκτός των αποκωδικοποιούμενων περιοχών του DNA, αλλά ακόμη και η πλειοψηφία όσων βρίσκονται στον εκκινητή ενός γονιδίου, σε αποκωδικοποιούμενες ή ρυθμιστικές περιοχές του, δεν προκαλούν καμιά μεταβολή στο φαινότυπο (nonsense change). Είναι σημαντικό να εντοπισθούν οι πολυμορφισμοί που οδηγούν σε μεταβολή του φαινότυπου και διαφοροποίηση της βιολογικής δράσης μιας πρωτεΐνης.

Η φαρμακογενετική και η φαρμακογενωμική ανοίγουν σήμερα νέους ορίζοντες. Ο όρος φαρμακογενετική χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1959 από τον

F.Vogel (7). Περιγράφει αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός φαρμάκου και ενός ασθενούς ή σωστότερα μιας ομάδας ασθενών με κοινά όσον αφορά ένα συγκεκριμένο φάρμακο γενετικά χαρακτηριστικά.

#### ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ – ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η φαρμακογενετική αναφέρεται στο φαρμακολογικό φαινότυπο, το διαφορετικό κλινικό αποτέλεσμα ενός φαρμάκου σε ομάδες ασθενών με διαφορετικά γενετικά χαρακτηριστικά. Εστιάζει στη διαφορετική δράση ενός φαρμάκου ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών. Σκοπός της είναι η χορήγηση ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων φαρμάκων, στη σωστή δοσολογία.

Μια από τις πρώτες παρατηρήσεις γενετικά καθοριζόμενου φαρμακολογικού αποτελέσματος αφορούσε τη χορήγηση της ηλεκτρικής χολίνης, ενός αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού, που χρησιμοποιείται σε βραχείες χειρουργικές επεμβάσεις. Ένας στους 3500 ασθενείς παρουσίαζε άπνοια και παρατεταμένη μυϊκή χάλαση, που οφειλόταν σε χαμηλά επίπεδα του ενζύμου βουτυρυλοχολινεστεράση, που μεταβολίζει την ηλεκτρική χολίνη (8,9). Επίσης μετά τη χορήγηση πριμακίνης, γνωστού ανθελονοσιακού φαρμάκου, ανεφέρθησαν λίγα περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας, που αποδόθηκαν στην παρουσία ενός αλληλόμορφου της G-6-PD (10,11). Στη δεκαετία του '60 η χορήγηση του αντιφυματικού isoniazid, που μεταβολίζεται προς N-ακετυλο-isoniazid, προκαλούσε σε κάποιους ασθενείς περιφερική νευροπάθεια (12-14). Το ποσοστό του πληθυσμού που εμφανίζει μειωμένη δραστηριότητα της N-ακετυλοτρανσφεράσης -2 (NAT-2), συνεπώς και χαμηλή ταχύτητα ακετυλίωσης του φαρμάκου (slow acetylators) κυμαίνεται από 10 έως 70%. Το ποσοστό αυτό διαφοροποιείται ανάλογα με την εθνική ομάδα την οποία μελετούμε. Όσοι ακετυλιώνουν με χαμηλή ταχύτητα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νευροτοξικότητας αλλά παράλληλα επωφελούνται περισσότερο από τη χορηγούμενη αγωγή. Αντίθετα όσοι ακετυλιώνουν με μεγάλη ταχύτητα (fast acetylators), μεταβολίζουν το φάρμακο ταχύτερα, οπότε απαιτούνται υψηλότερες δόσεις για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα και κινδυνεύουν από ηπατοτοξικότητα.

Για τη μελέτη της φαρμακολογικής απόκρισης ενός ασθενούς υπάρχουν δύο σενάρια. Στην κλασική ή μεταβολική φαρμακογενετική, η βιολογική μεταβλητότητα δεν σχετίζεται με την ασθένεια, αλλά γίνεται αντιληπτή μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Αφορά



τα γονίδια που ελέγχουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική συμπεριφορά ενός συγκεκριμένου φαρμάκου. Στην αιτιολογική ή κλινική φαρμακογενετική η ίδια η ασθένεια σχετίζεται άμεσα με τη βιολογική μεταβλητότητα. Συμβάλει στην κατανόηση της φύσης της ασθένειας, καθώς και την εξατομικευμένη αντιμετώπιση και πρόγνωση της. Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου γίνεται ταχύτερα, αποτελεσματικότερα, θυσιάζοντας λιγότερα πειραματόζωα και ακόμη οικονομικότερα, δεδομένου ότι το κόστος της κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου ανέρχεται σήμερα στα 500 περίπου εκατομμύρια δολάρια.

**ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ:**

**ΕΝΑΣ ΑΣΘΕΝΗΣ – ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Η φαρμακογενωμική ασχολείται με ένα συγκεκριμένο ασθενή και τη δράση που του ασκούν τα διάφορα φάρμακα, δηλαδή μελετά την επίδραση της γενετικής μας κληρονομιάς στη δράση του φαρμάκου. Επικεντρώνεται στις διαφορές της γονιδιακής έκφρασης και την επαγωγή ή την καταστολή των γονιδίων. Οι όροι φαρμακογενετική και φαρμακογενωμική συχνά συγχέονται και χρησιμοποιείται ο ένας αντί του άλλου (15-19).

Η τοξικογενωμική ασχολείται με τις παρενέργειες των φαρμάκων (ADR, Adverse Drug Reactions). Οι μελέτες έχουν δείξει ότι στις ΗΠΑ μόνο το 30-80 % των ασθενών που λαμβάνουν κάποιο φάρμακο, επωφελούνται από τη λήψη του. Στις ΗΠΑ οι παρενέργειες των φαρμάκων περιλαμβάνονται μεταξύ των πέντε κυριότερων αιτίων θανάτου και οδηγούν στο θάνατο ένα εκατομμύριο άτομα ετησίως. Το υπολογιζόμενο ετήσιο κόστος ανέρχεται στα 136 εκατομμύρια δολάρια. Επίσης πιστεύεται ότι δεν αναφέρονται όλες οι παρατηρούμενες παρενέργειες των φαρμάκων.

Οι παρενέργειες των φαρμάκων κατατάσσονται σε έξι κατηγορίες (A-F), και αποτελούν πολυγονιδιακό και πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Οι περισσότερες οφείλονται σε λανθασμένη δοσολογία (ADR τύπου A), όμως σε άλλες περιπτώσεις απαιτείται η αλλαγή του χορηγούμενου φαρμάκου (ADR τύπου F). Οι παρενέργειες αυτές είναι δυνατόν να αποφευχθούν. Σε μελέτη που περιέλαβε τα φάρμακα, που ήταν υπεύθυνα για τις περισσότερες παρενέργειες, απεκαλύφθη ότι στην πλειοψηφία τους οι παρενέργειες οφείλονταν στην ύπαρξη πολυμορφισμών στα γονίδια που κωδικοποιούν κάποιο από τα ένζυμα της μεταβολικής οδού των φαρμάκων αυτών (20-23) (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1:**

**Παρενέργειες των φαρμάκων**

ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑΣ	
ΤΥΠΟΣ Α (augmented)	Σχετίζονται με ημερήσια δόση και επιλύονται με την κατάλληλη ρύθμισή τους.
ΤΥΠΟΣ Β (bizarre)	Σπάνιες, ιδιοσυγκρασιακού τύπου, παρενέργειες
ΤΥΠΟΣ C (chronic)	Οφείλονται στη μακροχρόνια λήψη ενός φαρμάκου
ΤΥΠΟΣ D (delayed)	Παρατηρούνται σε φάρμακα για χρόνιες παθήσεις
ΤΥΠΟΣ E (end)	Παρατηρούνται όταν διακόπτεται η χορήγηση ενός φαρμάκου
ΤΥΠΟΣ F (failure)	Αποτυχία αγωγής. Ακολουθεί αλλαγή φαρμάκων

Η κύρια μεταβολική οδός των φαρμάκων ξεκινά με την οξειδωση, υδρόλυση ή αναγωγή τους (φάση I του μεταβολισμού τους) μέσω κυρίως του συστήματος των μονοξυγενασών-κυτοχρώματος CYP450, των μονοαμινο-ξειδασών MAO, της οξειδάσης της ξανθίνης καθώς και άλλων ενζύμων. Το κυτόχρωμα CYP450 είναι σύστημα μεταλλοενζύμων, στα οποία η αίμη του ενεργού τους κέντρου, συνδέεται με τρισθενή σίδηρο. Αυτά τα μεταλλοένζυμα του τρισθενούς σιδήρου είναι τα μόνα που στην ανοιγμένη τους μορφή απορροφούν στα 450 nm, εξ ου και η ονομασία τους. Μετά τη σύνδεση του φαρμάκου με τον Fe<sup>3+</sup> του CYP450, ακολουθεί η μέσω της CYP-αναγωγής, η αναγωγή του προς Fe<sup>2+</sup>, ενώ παράλληλα το NADPH οξειδώνεται προς NADP (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate). Το σύμπλοκο (CYP - Fe<sup>2+</sup> - φάρμακο) συνδέεται με μοριακό οξυγόνο, υδροξυλιώνεται και ανάγεται περαιτέρω. Τέλος διασπάται, οπότε προκύπτουν οξειδωμένο φάρμακο και κυτόχρωμα CYP - Fe<sup>3+</sup>. Τα ένζυμα του κυτοχρώματος απαντώνται κυρίως στο ήπαρ και το λεπτό έντερο, αλλά και στους πνεύμονες, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο. Για τα κυτοχρώματα έχουν περιγραφεί 57 γονίδια καθώς και 58 ψευδογονίδια, που δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Μόνον 6 όμως από αυτά συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φαρμάκων (CYP1-4, CYP7 και CYP27). Η κύρια ηπατική μορφή είναι το CYP3A4, που μαζί με το CYP3A5 μεταβολίζει άνω του 50% των φαρμάκων. Το CYP2D6 μεταβολίζει το 20% και τα CYP2C9 και CYP2C19 το 5% των φαρμάκων (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2:**

Οι φάσεις μεταβολισμού των φαρμάκων και τα αντιπροσωπευτικότερα από φαρμακογενωμική άποψη ένζυμα

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ		ΕΝΖΥΜΟ
<b>ΦΑΣΗ 1</b>	Υδρόλυση, οξειδωση, αναγωγή	Κυτόχρωμα CYP450
<b>ΦΑΣΗ 2</b>	Σύζευξη, Μεθυλίωση, Ακετυλίωση, Εστεροποίηση (Θειικοί και Γλυκουρονικοί Εστέρες)	NAT-2 (N- ακετυλοτρανσφεράση), TMPT (S- μεθυλοτρανσφεράση των θειοπουρινών), γλυκουρονυλ τρανσφεράσες.

Η υπεροικογένεια των κυτοχρωμάτων περιλαμβάνει 17 οικογένειες και 30 υπο - οικογένειες ενζύμων, στις οποίες τα CYP κατατάσσονται ανάλογα με την αμινοξική αλληλουχία τους. Η ονομασία CYP ακολουθείται από έναν αριθμό που αναφέρεται στην οικογένεια - κυτοχρώματα της ίδιας οικογενείας έχουν ομολογία δομής 40%- , ένα γράμμα που αναφέρεται στην υπο-οικογένεια- κυτοχρώματα της ίδιας υπο-οικογενείας έχουν ομολογία δομής τουλάχιστον 55%- και έναν

αριθμό που αφορά το γονίδιο. Για κάθε οικογένεια CYP υπάρχει τουλάχιστον ένας πολυμορφισμός (24-27).

Η υπο-οικογένεια CYP3A περιλαμβάνει 3 ισομορφές: CYP3A4, CYP3A5 στους ενήλικες και CYP3A 7 στα έμβρυα.

Για το CYP3A4 εκτός από το φυσικό αλληλίο, υπάρχουν τουλάχιστον 25 παραλλαγές του (allele variants). Στις 6 από αυτές αντιστοιχούν πολυμορφισμοί του υποκινητή του γονιδίου (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3:** Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP3A4

<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ</b>	Alfentanil Fentanyl Methadone	<b>ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ</b>	Alprazolam Midazolam Triazolam Zolpidem
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>	Carbamazepine Ethosuximide	<b>ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>	Dexamethasone Finasteride Prednisone Methylprednisolone
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>	Azithromycin Clarithromycin Erythromycin	<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>	Amlodipine Diltiazem Felodipine Nifedipine Nifedipine
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>	Fluconazole Ketoconazole Miconazole		Nimodipine Nitrendipine Verapamil]
<b>ΑΝΤΙΠΑΡΑΣΙΤΙΚΑ</b>	Quinine	<b>ΑΝΤΙΛΙΠΑΙΔΙΜΙΚΑ</b>	Fluvastatin Pravastatin
<b>ΑΝΤΙΪΚΑ</b>	Indinavir Ritonavir Saquinavir	<b>ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>	Loratadine Terfenadine
<b>ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ</b>	Etoposide Ifosfamide Tamoxifen	<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>	Cyclosporin Tacrolimus
<b>ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>	Amiodarone Disopyramide Lidocaine Quinidine	<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>	Nefazodone Sertraline

Για το CYP3A5 είναι γνωστά 12 αλληλίες και για το CYP3A7 τέσσερα αλληλίες. Το CYP3A5 μεταβολίζει τις στατίνες, αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλ - οΑ (HMG-CoA), φάρμακα πολύ συχνά χορηγούμενα σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Όσοι εκφράζουν το CYP3A5\*3 αλληλίο μειώνουν τη χοληστερόλη τους σε ποσοστό μεγαλύτερο απ' όσους εκφράζουν το CYP3A5\*1 αλληλίο. Οι στατίνες, που αναστέλλουν τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, μεταβολίζονται ταχύτερα από το CYP3A5\*1, οπότε οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου, ώστε να μην να αναπτύξουν καρδιαγγειακά προβλήματα. Πρέπει βέβαια να θυμόμαστε ότι η μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν σημαίνει απαραίτητα και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου(28). Οι πολυμορφισμοί του CYP3A5 μελετώνται επίσης σε σχέση με δύο σημαντικά ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς της καλσινευρίνης, την κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, που χρησιμοποιούνται ευρέως στους μεταμοσχευμένους (29-30).

Το CYP2D6 είναι το πιο καλά μελετημένο παράδειγμα γενετικού πολυμορφισμού οξειδωτικού ενζύμου. Μέχρι σήμερα έχουν εντοπισθεί τουλάχιστον 70 διαφορετικά

αλληλίες του CYP2D6, των οποίων η ανάλυση επιτρέπει την εκτίμηση της ενζυμικής δραστηριότητας του κωδικοποιημένου ενζύμου. Οι πολυμορφισμοί αυτού του γονιδίου επηρεάζουν σε τέτοιο βαθμό την ενζυμική δραστηριότητα, ώστε οι ασθενείς φαινοτυπικά κατατάσσονται, ανάλογα με την ταχύτητα μεταβολισμού των φαρμάκων σε 4 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν όσοι εκφράζουν αλληλίες με πολύ χαμηλή ενζυμική δραστηριότητα (Poor Metabolizers, PM), χωρίς κανένα λειτουργικό αλληλίο. Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν όσοι έχουν μόνον ένα λειτουργικό αλληλίο και εμφανίζουν ενδιάμεση ενζυμική δραστηριότητα (Intermediate Metabolizers, IM). Στην τρίτη ομάδα ανήκουν όσοι μεταβολίζουν με φυσιολογική ταχύτητα εκφράζοντας 2 λειτουργικά αλληλίες (Extensive Metabolizers, EM). Στην τελευταία ομάδα ανήκουν όσοι έχουν πολλαπλά αντίγραφα του λειτουργικού γονιδίου (Ultrarapid Metabolizers, UM). Έχουν εντοπισθεί μέχρι και 13 αντίγραφα του λειτουργικού γονιδίου. Όταν χορηγηθεί ένα φάρμακο που μεταβολίζεται από το CYP2D6, οι UM δεν θα ωφεληθούν από το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, ενώ οι PM κινδυνεύουν από παρενέργειες. Σημειωτέον ότι 7-10% των Καυκασίων είναι PM (22) (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP2D6

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	Amitriptyline Clomipramine Desipramine	ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ	Chlorpromazine Perphenazine Risperidone Thioridazine Sertindole
ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ	Imipramine Nortriptyline Trimipramine		Flufenazine Zuclopentixol
ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	Fluoxetine Citalopram Fluvoxamine Maprotiline Mianserine	ΑΝΤΙΑΠΠΥΘΜΙΚΑ	Encainide Flecainide Mexilitene Propafenone
	Moclobemide Paroxetine Trazodone Venlafazine	B - αναστολείς	Metoprolol Propranolol Timolol
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ	Hydrocodone Oxycodone Tramadol	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	Ondansetron
		ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΑ, ΑΝΤΙΑΛΛΕΡΓΙΚΑ	Dexfenfluramine Dextromethorphan Methamphetamine

Ήδη από τη δεκαετία του '60 είναι γνωστό, ότι ένας στους τρεις ασθενείς που λαμβάνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη, ντεσιμιπραμίνη), δεν ανταποκρίνονται στη χορηγούμενη αγωγή. Λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του CYP2D6, που τα μεταβολίζει τα τρικυκλικά, μειώνεται κατά πολύ το φαρμακολογικό αποτέλεσμα τους. Γι' αυτό και οι χορηγούμενες δόσεις τρικυκλικών μπορεί να διαφέρουν μέχρι και επτά φορές από άτομο σε άτομο. Τα τυπικά αντιψυχωσικά αλοπεριδόλη και ρισπεριδόνη ομοίως μεταβολίζονται από το CYP2D6 (31-33). Τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σερετονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) και τα αντιψυχωσικά, δρουν και ως αναστολείς του CYP2D6 (34-35).

Η κωδείνη, οπιοειδές αναλγητικό και αντιβηχικό, για να ασκήσει τη φαρμακευτική της δράση πρέπει να μεταβολισθεί από το CYP2D6 σε μορφίνη. Όσοι μεταβολίζουν αργά (PM), δεν ωφελούνται από τη θεραπεία, ενώ οι UM, που μεταβολίζουν πολύ γρήγορα παρουσιάζουν παρενέργειες. Το CYP2D6 υδροξυλιώνει και απομεθυλιώνει τους β-αναστολείς, γνωστά αντιαρρυθμικά και αντιυπερτασικά φάρμακα. Το metoprolol χορηγείται σε μορφή ρακεμικού μίγματος των R- και S-εναντιομερών. Το R- εναντιομερές μεταβολίζεται ταχύτερα από το S- εναντιομερές. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου για τους UM με 2 αντίγραφα του γονιδίου, είναι 168 ώρες, έναντι 367 ωρών των EM με δυο μόνο λειτουργικά αλληλία.

Για να ληφθούν πληροφορίες για τη δραστηριότητα ενός ενζύμου χρησιμοποιούνται τρεις μέθοδοι. Πρώτον μελετάται το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο. Δεύτερον μετράται η ενζυμική του έκφραση σε κάποιο ιστό και τρίτον μετράται η ενζυμική δραστηριότητα. Η αποκάλυψη του γονότυπου βεβαίως είναι απλούστερη από τον καθορισμό του αντίστοιχου φαινότυπου. Για τον καθορισμό του φαινότυπου χρησιμοποιούνται ειδικά φάρμακα-δείκτες (specific probe drugs). Παράλληλα επιβάλλεται η διακοπή κάθε άλλης φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να αποφεύγεται το ενδεχόμενο ενζυμικής αναστολής ή επαγωγής. Ο φαινότυπος του CYP3A4 διαπιστώνεται χορηγώντας dextrometorphan, ο φαινότυπος του CYP2D6 με metoprolol και ο φαινότυπος του CYP2D6 με mephenytoin, ενός αντιεπιληπτικού, που δεν συνταγογραφείται πλέον από τη δεκαετία του '50 (36-38).

Το συχνότερα συνταγογραφούμενο αντιπηκτικό από το στόμα είναι η warfarin. Το στενό θεραπευτικό της παράθυρο, οι επικίνδυνες και εκ διαμέτρου αντί-

θετες παρενέργειές της - θρόμβωση ή αιμορραγία - καθιστούν αναγκαία τη ρύθμιση των επιπέδων της. Η συνιστώμενη μέθοδος είναι η μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (INR) και η διατήρησή του μεταξύ συγκεκριμένων ορίων ( $2s < INR < 3s$ ). Το χορηγούμενο ρακεμικό μίγμα R- και S- warfarin, στο οποίο το S-εναντιομερές είναι τρεις φορές δραστικότερο, μεταβολίζεται από το CYP2C9 προς αδρανείς υδροξυλιωμένους μεταβολίτες. Στους Καυκάσιους τα δυο κυριότερα μη λειτουργικά αλληλία, με ενζυμική δραστηριότητα μειωμένη κατά το ήμισυ έχουν συχνότητα 11% (CYP2C9\*2) και 7% (CYP2C9\*3) αντίστοιχα, ενώ στους Ασιάτες και τους Αφροαμερικανούς είναι σπάνια. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν και οι πολυμορφισμοί της αναγωγής του συμπλόκου 1 του εποξειδίου της βιταμίνης K (Vitamin K epoxide Reductase Complex 1, VKOORC1), που αποτελεί και στόχο του αντιπηκτικού. Οι πολυμορφισμοί της VKOORC1 ερμηνεύουν την αντίσταση στα αντιπηκτικά, που παρουσιάζουν μερικοί ασθενείς (39-42).

Με πολυμορφισμούς του γονιδίου CYP2C9 σχετίζονται και οι σαρτάνες, γνωστά αντιυπερτασικά, που δρουν ως ανταγωνιστές υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (43). Η φαινοτοΐνη, γνωστό αντιεπιληπτικό, μεταβολίζεται επίσης από το CYP2C9, ενώ όταν οι τιμές υπερβαίνουν τα θεραπευτικά επίπεδα, επικουρεί και το CYP2C1. Παρενέργειες του φαρμάκου, όπως πονοκέφαλος, ζάλη, νυσταγμός σχετίζονται με μη λειτουργικά αλληλία των παραπάνω ενζύμων (46).

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors, PPI) μεταβολίζονται από το CYP2C19. Έχει παρατηρηθεί ότι οι PM και οι IM παρουσιάζουν ταχύτερη επούλωση του έλκους του δωδεκαδακτύλου, γιατί αναστέλλουν αποτελεσματικότερα το ένζυμο H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPάση. Μετά από τη χορήγηση αντιβιοτικών για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου (*Helicobacter Pylori*) παρατηρήθηκε ότι χρειάστηκε μικρότερης διάρκειας θεραπεία στους PM και στους IM σε σχέση με τη θεραπεία των UM και των EM. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους PM είναι έως και 13 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις των IM (44-5).

Η αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με AIDS απαιτεί μακροχρόνια χορήγηση αντιρετροϊκών. Όμως συχνά οι παρενέργειες επισκιάζουν την επιτυχία της χορηγούμενης αγωγής. Απεδείχθη ότι για τον καθορισμό της σωστής δόσης η κλασική μέθοδος της αναγωγής στο βάρος του ασθενούς και της εξέτασης της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας είναι ανεπαρκής. Στην περίπτωση του efavirez, η παρατηρούμενη νευ-

ροτοξικότητα οφείλεται στους πολυμορφισμούς του CYP2B6 που το μεταβολίζει (47-50).

Θειοπουρίνες, όπως οι αντιμεταβολίτες 6-μεκαπτοπουρίνη 6-MP και θειογουανίνη TG καθώς και το ανοσοκατασταλτικό αζαθειοπρίνη ενεργοποιούνται μεταβολιζόμενα προς νουκλεοτίδια της θειογουανίνης TGN, που ενσωματώνονται στο DNA. Επίσης οι θειοπουρίνες μεταβολίζονται και από τη S-μεθυλοτρανσφεράση των θειοπουρινών (TMPT, Thiopurine Methyltransferase). Από τους ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, 1/300 είναι ομοζυγώτης σε πολυμορφισμούς με μικρή ή μηδενική ενζυμική δραστηριότητα της TMPT. Αυτοί οι ομοζυγώτες είναι εκείνοι που εμφανίζουν μυελοτοξικότητα - λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία-λαμβάνοντας τις συνήθεις δόσεις των φαρμάκων αυτών. Σημειωτέον ότι η μυελοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί ακόμη και μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο φαινότυπος των ασθενών μπορεί σήμερα να καθορισθεί με την *in vitro* επώαση ερυθροκυττάρων με επισημασμένη με <sup>14</sup>C δόση μεθυλομάδας, την <sup>14</sup>C-μεθυλ-S-αδενοσυλμεθειονίνη. Βέβαια απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε περίπτωση που έχει προηγηθεί μετάγγιση στον ασθενή, γιατί η εικόνα του οργανισμού παρουσιάζεται αλλοιωμένη. Παρά την αναμφισβήτητη χρησιμότητά της η εξέταση γίνεται προς το παρόν μόνον σε μερικά πανεπιστημιακά νοσοκομεία (51-4).

Ασθενείς με όγκους στον πνεύμονα ή στο παχύ έντερο λαμβάνουν Irinotecan, που είναι ανάλογο της καμπτοθεσίνης και ο δραστικός του μεταβολίτης SN-38 (7-αιθυλ-10-υδροξυκαμπτοθεσίνη) αναστέλλει τη δράση της τοποϊσομεράσης I. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εξαρτάται από την ενζυμική δραστηριότητα του ενζύμου που συντελεί στο σχηματισμό του δραστικού αυτού μεταβολίτη, δηλαδή της UDP-γλυκουροσυλ-τρανσφεράσης, (UGT), η οποία μπορεί να διαφέρει μέχρι και 17 φορές μεταξύ των ασθενών. Ο σχηματισμός του γλυκουρονικού εστέρα του SN-38, του SN-38G, που αδρανοποιεί τον δραστικό μεταβολίτη γίνεται από το UGT1A1, που καταλύει επίσης στη σύνθεση των γλυκουρονικών εστέρων της χολερυθρίνης. Σε πολυμορφισμούς του γονιδίου του UGT1A1 οφείλονται τα σύνδρομα Grigler-Najjar και Gilbert, στα οποία παρατηρείται μειωμένη ταχύτητα εστεροποίησης της χολερυθρίνης. Από τον Αύγουστο του 2005 η FDA προτείνει να γίνεται ο προσδιορισμός των πολυμορφισμών του UGT1A1, για τον εντοπισμό του UGT1A1\*28 αλληλίου, που οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου. Η σχετική οδηγία αναγράφεται στην ετικέτα του φαρμάκου (55-7).

Η ταχύτητα του μεταβολισμού της θυμίνης και της ουρακίλης καθορίζεται από την αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (Dihydropyrimidine Dehydrogenase, DPD), που είναι το πρώτο από τα τρία ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό τους. Στα θηλαστικά αυτό το μεταβολικό μονοπάτι είναι το μόνο που οδηγεί στη σύνθεση της β-αλανίνης αλλά και στο μεταβολισμό φθοριοπυριμιδινών, όπως η φθοριοουρακίλη (5-FU). Τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η τοξικότητα των φθοριοπυριμιδινών έχουν συσχετισθεί με τη χαμηλή δραστηριότητα της DPD. Το θεραπευτικό παράθυρο της 5-FU είναι στενό και παρενέργειες όπως στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα, γαστρεντερικές εξελκώσεις, διάρροια ή αιμορραγία αποτελούν ενδείξεις διακοπής της θεραπείας. Το χορηγούμενο από το στόμα cabecitabine, που μετατρέπεται σε 5-FU, έχει τις ίδιες παρενέργειες. Ετεροζυγώτες με ένα μόνον ελαττωματικό αλληλίο του DPYD γονιδίου, που κωδικοποιεί την DPD, αποτελούν ποσοστό 3-4% του πληθυσμού (58-60).

Η p - γλυκοπρωτεΐνη πολλαπλής αντίστασης MRP (Multiple Resistance Protein) γνωστή επίσης και ως MDR1 (Multiple Drug Resistance-1) κωδικοποιείται από το γονίδιο ABCB1. Οι πολυμορφισμοί του ABCB1 γονιδίου σχετίζονται με τη νόσο Tangier καθώς και με τη βιοδιαθεσιμότητα πολλών φαρμάκων όπως αντιαρρυθμικών (αμιοδαρόνη, κινιδίνη, propafenone), αναστολέων των διαύλων ασβεστίου (verapamil, diltiazem), καρδιακών γλυκοσιδών (digoxin), ανοσοκατασταλτικών (κυκλοσπορίνη, tacrolimus), αναστολέων της πρωτεάσης (nelfinavir) (29,61-2).

Το γονιδίωμα του ασθενούς καθορίζει επίσης την φαρμακοδυναμική, ρυθμίζοντας τη μεταφορά του φαρμάκου, κωδικοποιώντας τους υποδοχείς καθώς και τις πρωτεΐνες - στόχους πάνω στις οποίες ασκείται η φαρμακολογική δράση. Από τους καλύτερα μελετημένους υποδοχείς είναι τα μέλη της υπερικογένειας των μεμβρανικών υποδοχέων ATP-BC (ATP-Binding Cassette). Για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος χορηγούνται β<sub>2</sub>-αδρενεργικοί διεγέρτες, που προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών με αποτέλεσμα τη λύση του βρογχόσπασμου. Στην αποκωδικοποιούμενη περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα των β<sub>2</sub>-διεγερτών (β<sub>2</sub>-AR), εντοπίζονται πολλοί πολυμορφισμοί, που παρεμποδίζουν τη δράση του φαρμάκου. Ιδιαίτερης σημασίας είναι οι πολυμορφισμοί του αμινοτελικού άκρου του υποδοχέα στις θέσεις B16 και B27. Μάλιστα προτείνεται η ανεύρεση της αμινοξικής αλληλουχίας του β<sub>2</sub>-AR υποδοχέα, ώστε απουσία της Arg στη θέση 16, οπότε ο υποδοχέας καθίσταται ανε-

νεργός, να μην χορηγούνται  $\beta_2$ -αδρενεργικοί διεγέρτες (63-4).

Πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα τύπου 2C της υδροξυθρυπταμίνης (σερετονίνη) 5-HT<sub>2C</sub>, σχετίζονται με τη δράση των αντιψυχωσικών (olanzapine, clozapine, risperidone, chlorpromazine). Μάλιστα ο πολυμορφισμός -759C/T στον υποκινητή του γονιδίου θεωρείται υπεύθυνος για την αύξηση βάρους των ασθενών που λαμβάνουν αντιψυχωσικά (65-6).

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) δεν επιτρέπουν τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II, που χαρακτηρίζεται από ισχυρή αγγειοσυσταλτική δράση. Επίσης το ACE αποικοδομεί και την βραδυκίνη, μια ισχυρή αγγειοδιασταλτική ένωση. Οι αναστολείς του ACE είναι ευρέως συνταγογραφούμενα αντιυπερτασικά (captopril, enalapril, lisinopril). Στο γονίδιο του ACE έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 160 πολυμορφισμοί, από τους οποίους εξαρτάται και η αποτελεσματικότητα των αναστολέων του. Ακόμη αναφέρεται ότι ο πολυμορφισμός A1166C του γονιδίου του υποδοχέα της αγγειοτασίνης I (AT<sub>1</sub>R) επηρεάζει αρνητικά τη θεραπεία με στατίνες (67-70).

Οι πυρηνικοί ορμονικοί υποδοχείς αποτελούν μια οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων, που ενεργοποιούνται από την παρουσία της αντίστοιχης ορμόνης και οδηγούν στην έναρξη ή την επιτάχυνση της μεταγραφής των αντιστοιχών γονιδίων. Οι πολυμορφισμοί των οιστρογονικών υποδοχέων ER- $\alpha$  και ER- $\beta$  σχετίζονται με την αποτελεσματική ορμονική υποκατάσταση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, τη διατήρηση της οστικής τους πυκνότητας και τα υψηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης. Όμως ο αυξημένος αριθμός οιστρογονικών υποδοχέων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού. Το φάρμακο εκλογής στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού, εάν υπερεκφράζουν τους εν λόγω υποδοχείς είναι το tamoxifen, που δρα ως αντιοιστρογόνο και καταλαμβάνει τη θέση των οιστρογόνων στους υποδοχείς τους. Το tamoxifen μεταβολίζεται από το CYP2D6. Οι δραστικοί του μεταβολίτες endoxifen και 4-hydroxy-tamoxifen συνδέονται πολύ ισχυρότερα με τους οιστρογονικούς υποδοχείς απ' ό,τι το ίδιο το tamoxifen. Οι πολυμορφισμοί των οιστρογονικών υποδοχέων καθορίζουν και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (71-3).

Οι πρωτεϊνικές κινάσες ρυθμίζουν τη μεταβίβαση των κυτταρικών μηνυμάτων, καταλύοντας τη μεταφορά της  $\gamma$ -φωσφορικής ομάδας του ATP σε μια υδρο-

ξυλομάδα. Τα γονίδια HER1 (cerb-1), HER2/Neu (cerb-2), HER3 (cerb-3) και HER4 (cerb-4), (Human EGFR Related) εκφράζουν υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης, που ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια των EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) υποδοχέων. Η υπερέκφραση αυτών των υποδοχέων σχετίζεται με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, επιθετικότερο φαινότυπο και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Η υπερέκφραση του HER2 απαντάται στο 10-25% των περιπτώσεων επιθετικού καρκίνου μαστού και συνοδεύεται από μειωμένη απόκριση στη θεραπεία με tamoxifen. Ο HER2 είναι απαραίτητος για την επιβίωση, πολλαπλασιασμό, κινητικότητα και προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων. Τα χειμερινά μονοκλωνικά αντισώματα Trastuzumab (Herceptin) στοχεύουν ακριβώς τον HER2 υποδοχέα και συντελούν στην αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η επιλογή του φαρμάκου γίνεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και οι πολυμορφισμοί του HER2 γονιδίου καθορίζουν την πορεία της νόσου. Για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και τον καρκίνο του παγκρέατος χρησιμοποιούνται αναστολείς των HER1 υποδοχέων, το Gefitinib (Iressa), χωρίς όμως μεγάλη επιτυχία καθώς και το Erlotinib (Tarceva) (74-80).

Το ογκογονίδιο της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας CLM στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας που εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1960, προκύπτει από τη μετάθεση (translocation) τμημάτων του χρωμοσώματος 9 (Abl γονίδιο) και του χρωμοσώματος 22 (Bcr γονίδιο). Η παρουσία του είναι χαρακτηριστική όχι μόνο για τη CLM αλλά και για άλλα είδη λευχαιμίας. Η προκύπτουσα Bcr-Abl υβριδική κινάση (Break-point Cluster Region – Abelson tyrosine kinase) παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα με αποτέλεσμα τον υπερβολικό πολλαπλασιασμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Τον γρίφο της αναστολής της Bcr-Abl κινάσης έλυσε τα τέλη της δεκαετίας του '90 το Imatinib (Gleevec), του οποίου η αναζήτηση χαρακτηρίστηκε μοριακή γυμναστική. Πρόκειται για ένα μοριακά στοχεύον φάρμακο, που δρα ως αντι-ATP, και είναι παράγωγο της 2-φαινυλαμινοπυριμιδίνης. Είναι γνωστό και ως STIS71 και σχεδιάστηκε στο εργαστήριο για να οδηγεί στο θάνατο τα λευχαιμικά κύτταρα. Τα νεότερα φάρμακα, όπως το Nilotinib και το Dasatinib επίσης μιμούμενα το ATP, στοχεύουν επίσης στην αναστολή της Bcr-Abl κινάσης (81-82).

Το c-kit ογκογονίδιο των καρκινωμάτων των μαλακών μορίων κωδικοποιεί επίσης διαμεμβρανικούς

υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (CD117) με παθολογικά αυξημένη δραστηριότητα. Το χορηγούμενο Imatinib, ανταγωνιζόμενο το ATP, δρα ως επιλεκτικός αναστολέας της εν λόγω κινάσης (83).

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E (apoE) καθορίζουν την απόκριση των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία στη θεραπεία με στατίνες. Τα κυριότερα αλληλία είναι το  $\epsilon_2$  - το σπανιότερο, το  $\epsilon_3$  - το συνηθέστερο και το  $\epsilon_4$ , τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους κατά ένα αμινοξύ και κωδικοποιούν τις apoE<sub>2</sub>, apoE<sub>3</sub> και apoE<sub>4</sub> αντίστοιχα. Οι ομοζυγώτες  $\epsilon_4/\epsilon_4$  έχουν αυξημένη χοληστερόλη, όμως μετά τη χορήγηση στατινών εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά μείωσής της. Οι πολυμορφισμοί της apoE σχετίζονται επίσης με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer (AD). Οι φορείς του  $\epsilon_4$  αλληλίου έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για την εκδήλωση της AD σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ στους ομοζυγώτες  $\epsilon_4/\epsilon_4$  ο κίνδυνος υπερεξαπλασιάζεται. Η τακρίνη (tacrine) που χορηγείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της AD, είναι αντιστρεπτός αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, του ενζύμου δηλαδή που υδρολύει τον νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη. Η απόκριση των ασθενών με AD στην τακρίνη είναι επίσης συνάρτηση των πολυμορφισμών της apoE (84-6).

Την τελευταία δεκαετία η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων (Active Antiretroviral Therapies, AART) έχει αυξήσει κατά πολύ το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων από HIV-λοίμωξη. Στους μισούς όμως ασθενείς παρατηρήθηκε δυσλιπιδαιμία και λιποατροφία, μεταβολή δηλαδή της κατανομής του υποδορίου λίπους. Η χορήγηση αναστολέων της πρωτεάσης PI επιδεινώνει το πρόβλημα. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της apoE, της apoC<sub>3</sub> και της apoC<sub>5</sub> καθορίζουν την έκταση του προβλήματος (87).

Το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA-IB (Human Leukocyte Antigen - class IB) και οι πολυμορφισμοί του σχετίζονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο αντιρετροϊκό abacavir, που είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο του αναστολέα της αντίστροφης αντιγραφής (Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI). Ο ιός HIV χρησιμοποιεί για την είσοδό του στα CD-4 λεμφοκύτταρα τον υποδοχέα CCR5 (Chemokine Receptor 5). Μια φυσικά απαντώμενη μετάλλαξη του γονιδίου CCR5 που κωδικοποιεί αυτόν τον υποδοχέα, προστατεύει από τη νόσο και επιβραδύνει την εξέλιξή της. Τον Αύγουστο του 2007 εγκρίθηκε από το FDA η χορήγηση του Maraviroc, αναστολέα του CCR5 υποδοχέα. Επίσης βρίσκονται υπό μελέτη και οι αναστολείς

είσοδου Pro140 και Vicriviroc, που συνδέονται σταθερά με τον CCR5 υποδοχέα (87-90).

Οι SNPs πολυμορφισμοί του γονιδίου του παράγοντα II (προθρομβίνη G20210A), του παράγοντα V Leiden της πήξης και της αναγωγάσης του μεθυλενοτετραύδροφυλικού (Methylenetetrahydrofolate Reductase, MTHFR), θεωρούνται υπεύθυνοι για αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Η εγκυμοσύνη καθώς και η χρήση αντισυλληπτικών αυξάνει μέχρι και τριάντα φορές τον κίνδυνο (91-2). Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης εξαρτάται από πολυμορφισμούς του γονιδίου της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb (93).

Επίσης μερικά γονίδια και τα προϊόντα τους συνδέονται με επικίνδυνες με τη ζωή παρενέργειες, μετά τη λήψη φαρμάκων. Η μελέτη του συνδρόμου του παρατεταμένου QT διαστήματος (Long QT Syndrome, LQTS) συνετέλεσε στην αποσαφήνιση του τρόπου, με τον οποίο οι δίαυλοι των ιόντων Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup> ελέγχουν τις παθοφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς καθώς και τον καρδιακό ρυθμό. Στα 7 γονίδια που κωδικοποιούν αυτούς τους διαύλους LQT1-7, έχουν εντοπισθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις. Ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια LQT1 (KCNQ1), LQT2 (KCNH2), LQT5 (KCNE1) και LQT3 (SCN5-A) διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο βαρέων καρδιακών αρρυθμιών (Torsade de pointes). Την τελευταία δεκαετία οι κύριες αιτίες απόσυρσης φαρμάκων ήταν το LQT σύνδρομο και η ηπατοτοξικότητα, που προκαλούσαν κάποια φάρμακα (94-6).

Θα αναφέρουμε επιγραμματικά τις νέες μεθοδολογίες που συνετέλεσαν στην επανάσταση της γενετικής και στην αποκάλυψη των πολυμορφισμών που μας ενδιαφέρουν στη Φαρμακογενετική. Η αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης PCR (Polymerase Chain Reaction) και παραλλαγές της, όπως η πολυπλεκτική mPCR (multiplex PCR) και η RT-PCR (Real Time-PCR) άρχισαν να αναπτύσσονται τη δεκαετία του '80. Η PCR βασίζεται στη σταθερότητα της Taq (Thermus aquaticus) πολυμεράσης σε υψηλές θερμοκρασίες και συντελεί στην «μεγέθυνση» της επιθυμητής DNA ακολουθίας. Η PCR χαρακτηρίζεται ως «μοριακό φωτοτυπικό» (97).

Η αποδιατακτική HPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) είναι HPLC αντίστροφης φάσης (reverse phase), δηλαδή πολική είναι η κινητή φάση και μη πολική η σταθερή. Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από ακρίβεια, ευαισθησία, ταχύτητα και χαμηλό κόστος. Προηγείται η «μεγέθυνση» των δύο DNA ακολουθιών, της γνωστής και της μελετώμενης, με δύο χωριστές PCR. Τα προϊόντα των PCR αναμιγνύονται και διέρχο-

νται από στήλη χρωματογραφίας θερμοκρασίας 50-70<sup>0</sup> C με σκοπό την τήξη των διπλών ελίκων του DNA. Η απαιτούμενη θερμοκρασία είναι τόσο υψηλότερη, όσο περισσότερα είναι τα ζεύγη G-C, στα οποία σχηματίζονται 3 δεσμοί υδρογόνου, έναντι των ζευγών A-T, στα οποία σχηματίζονται 2 μόνον δεσμοί υδρογόνου. Εν συνεχεία η θερμοκρασία μειώνεται και σχηματίζονται ομοδιμερή της γνωστής DNA ακολουθίας, ομοδιμερή της μελετώμενης DNA ακολουθίας καθώς και ετεροδιμερή της γνωστής και της μελετώμενης DNA ακολουθίας. Ακολουθεί έκλυση της στήλης με ακετονιτρίλιο. Τα ετεροδιμερή στα οποία περιέχεται ο πολυμορφισμός είναι ασταθέστερα και εκλύονται πρώτα (98).

Η νανοτεχνολογία, οι νανοδομές, η ρομποτική και η βιοπληροφορική (bioinformatics) αποτελούν τη βάση των μικροσυστοιχιών (microarrays). Οι DNA μικροσυστοιχίες επιτρέπουν την ταχεία και παράλληλη μελέτη της έκφρασης πολλών γονιδίων (DNA chips, gene chips). Σε κάθε μικροσυστοιχία παρατάσσονται σε ακριβείς θέσεις DNA ακολουθίες, οι οποίες προκύπτουν από PCR (Πανεπιστήμιο Stanford), είτε συντίθενται *in situ* (Affymetrix) και οι οποίες ακινητοποιούνται με φωτολιθογραφία. Για τη μελέτη της έκφρασης ενός γονιδίου το mRNA, που αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο γονίδιο, μετατρέπεται με τη βοήθεια της αντίστροφης μεταγραφάσης (reverse transcriptase) σε μονόκλωνο συμπληρωματικό DNA (complementary DNA, cDNA). Σε κάθε θέση των DNA μικροσυστοιχιών – και υπάρχουν δεκάδες χιλιάδες θέσεις, διαμέτρου 100 nm η κάθε μία – αντιστοιχεί ένα τμήμα γνωστού γονιδίου. Για παράδειγμα, μια DNA ακολουθία-δείκτης (probe) μπορεί να είναι το ολιγονουκλεοτίδιο GTCCTA, που θα αναγνωρίσει το συμπληρωματικό του CAGGAT ολιγονουκλεοτίδιο. Τα probes συνδέονται με ομοιοπολικό δεσμό στο στερεό υπόστρωμα από γυαλί, nylon ή σιλικόνη με το 5'-άκρο τους, αφήνοντας ελεύθερο το 3'-άκρο. Τα biochip πρέπει να είναι σταθερά και τα αποτελέσματά τους αναπαραγωγίμα. Για τον εντοπισμό των SNPs χρησιμοποιούνται οι παρακάτω τεχνικές: APEX (Array Primer Extension), ASO (Allele Specific Oligonucleotide hybridization), SBE (Single Base Extension) και ASPE (Allele Specific Primer Extension) (99-102).

Ο προσδιορισμός των υπαρχουσών ακολουθιών γίνεται αυτόματα με τη χρήση φθοριζόντων δεικτών, ανοσοβιοαισθητήρων ή ηλεκτροχημικών αισθητήρων. Συνήθως χρησιμοποιείται ένα ζεύγος φθορίζουσών ουσιών (κόκκινο – πράσινο), όπως φλουορεσκεΐνη και ροδαμίνη (495-518 nm και 550-590 nm) ή παράγωγα της κυανίνης Cy3 και Cy5 (650-670 nm), που χρησι-

μοποιούνται ως μοριακοί φάροι (molecular beacons). Οι φθορίζοντες δείκτες βρίσκονται στο 3'-άκρο του probe και ενεργοποιούνται μόνον αν έχει συνδεθεί η συμπληρωματική DNA ακολουθία. Για το «διάβασμα» της μικροσυστοιχίας είναι απαραίτητο ειδικό μικροσκόπιο και ψηφιακή κάμερα (103-4).

Τόσο η κλινική πράξη όσο και η φαρμακευτική βιομηχανία επηρεάζονται από την επανάσταση της Φαρμακογενωμικής. Όσον αυξάνονται οι γνώσεις μας, τόσο γίνεται σαφέστερο ότι στο μέλλον η αναζήτηση γενετικών πληροφοριών θα είναι μια συνήθης πρακτική. Σκοπός είναι να εντοπιστούν οι SNPs που συνδέονται με παθολογικές καταστάσεις. Πώς όμως θα γίνει η σωστή επιλογή τους; Δεν ενδιαφέρουν όλοι οι SNPs, αλλά μόνο όσοι συνδέονται με συγκεκριμένο φαινότυπο. Ίσως μάλιστα οι SNPs δεν αρκούν αλλά είναι απαραίτητο να μελετηθούν και οι απλότυποι.

Η πιο σημαντική εφαρμογή της Φαρμακογενωμικής σήμερα είναι η παροχή εξατομικευμένης φαρμακευτικής αγωγής σε όσο δυνατόν περισσότερους ασθενείς.

Η χορήγηση ενός φαρμάκου περιλαμβάνει εκτός της κλασικής TDM (Therapeutic Drug Monitoring) και την φαρμακογενωμική TDM, που ολοκληρώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας, χωρίς να προηγηθεί αιμοληψία και προσφέρει πληροφορίες όχι για ένα αλλά για πολλά φάρμακα. Η συνταγή που θα προσκομίζει ένας ασθενής θα αποκαλύπτει και το γονότυπό του, σε περίπτωση που ένα φάρμακο χορηγείται αποκλειστικά σε ασθενείς με συγκεκριμένα γενετικά χαρακτηριστικά, τα οποία όμως δεν αντιστοιχούν μόνον στον φαρμακολογικό του φαινότυπο, αλλά καθορίζουν και τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής να παρουσιάσει κάποια νοσήματα. Εδώ αναφύονται ηθικά και κοινωνικά προβλήματα. Υπερτερεί το δικαίωμα του ασθενούς στην άγνοια ή η υποχρέωσή του στη γνώση και υπό ποιες προϋποθέσεις; Πρέπει να διαφυλαχθεί το δικαίωμα της μη κοινοποίησης της γενετικής πληροφορίας, η τήρηση της εμπιστευτικότητας και η αποφυγή του κοινωνικού στιγματισμού.

Η αποκάλυψη γενετικών πληροφοριών μπορεί να επηρεάσει την προσωπική και την επαγγελματική μας ζωή. Για μια ασφαλιστική εταιρεία ο υποψήφιος προς ασφάλιση, που έχει μεγάλη πιθανότητα να νοσήσει από κάποιο χρόνιο και δαπανηρό νόσημα, είναι μάλλον ανεπιθύμητος. Ο ασφαλιστικός κίνδυνος για κάποιον που πιθανόν να νοσήσει από κάποιο χρόνιο και δαπανηρό νόσημα, αλλά θα θεραπευτεί, είναι ο ίδιος με κάποιον άλλο με μικρές πιθανότητες να νοσήσει από την ίδια ασθένεια αλλά και με μικρές επίσης



πιθανότητες να θεραπευτεί από αυτήν. Επομένως το φαρμακογενωμικό προφίλ αποτελεί σημαντική παράμετρο αξιολόγησης των πελατών των ασφαλιστικών εταιρειών. Τα νέα αυτά επιστημονικά δεδομένα αποτελούν πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη προβληματισμών, ηθικών διλημάτων και αντιπαραθέσεων. Η πολιτεία, η κοινωνία και οι φορείς της και βεβαίως η επιστημονική κοινότητα καλούνται να πάρουν θέση στα σοβαρά αυτά προβλήματα (105-7).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/project/journals/journals.html](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/journals/journals.html) Human Genome Project Sequence Analysis.
2. <http://www.hapmap.org/> International Hapmap Project.
3. <http://www.sanger.ac.uk/humgen/cnv/> The Copy Number Variation (CNV) Project.
4. <http://snp.cshl.org/> The single nucleotide consortium.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> DbSNP Home Page.
6. <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN> Pharmacogenetics Research Network
7. F Vogel. Moderne probleme der humangenetik. *Ergeb Inn Med* 1959; 12:52-125.
8. W Kalow. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 1956; 2:576.
9. EJ Pantuck. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg* 1993; 77:380-386.
10. PE Carson, CL Flangan, CE Ickes, AS Alving. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956;124:484-485.
11. E Beutler. Study of glucose-6-dehydrogenase: history and molecular biology. *Am J Hematol* 1993;42:53-58.
12. HB Hughes, JP Biehl, AP Jones, LH Schmidt. Metabolism of isoniazid in man is related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am Rev Tuber* 1954; 70:266-267.
13. RK Donald, FA Sigel, A Venter, DP Parkin et al. The influence of NAT genotype on early bactericidal activity of isoniazid. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1425-1430.
14. M Kinzig-Schippers, D Tomalik-Scharte, A Jetter, B Sheidel et al. Should we use NAT-2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Anttimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1733-1738.
15. R Weinshilboum. Inheritance and drug response. *N Eng J Med* 2003; 348:529-537.
16. a) UA Mayer. Pharmacogenetics: five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet* 2004; 5:669-76. b) Α Γρηγοράτου. Από τη φαρμακογενετική στη φαρμακογενωμική. Φάρμακο: Εργαστηριακή ανάλυση και κλινική πράξη. Εκπαιδευτικό σεμινάριο Ελληνικής Εταιρίας Κλινικής Χημείας - Κλινικής Βιοχημείας. Αθήνα 2005
17. G Tucker. Pharmacogenetics: expectations and reality. *Br Med J* 2004; 329:4-6.
18. Meeting report. From human genetic variations to predictions of risks and responses to drugs and the environment. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:427-436.
19. Meeting report. Third Santorini conference pharmacogenomics workshop report: pharmacogenomics at the crossroads: what else than good science will be needed for the field to become part of personalized medicine? *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:843-850.
20. E Jacquenoud Sirot, JW van der Velden, K Rentsch, CB Eap, R Baumann. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2006;29:735-768.
21. P Queneau, B Bannwarth, F Carpentier, JM Guliana, J Bouget, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: Results of a French survey. *Drug Saf* 2007; 30:81-88.
22. V Manolopoulos. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in diagnostic and clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:801-814.
23. L Alnail. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13:207-221.
24. <http://www.cypalleles/ki.se> Home page of the human cytochrome P450 allele committee.
25. D Tomalik-Sharte, A Lazar, U Fuhr, J Kirshheiner. The critical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenom J* 2008; 8:8-15.
26. <http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html> Cytochrome P450 home page.
27. JK Lamba,YS Lin, EG Shuetz, KE Thummel. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1271-1294.
28. LM Mangravite, RM Krauss. Pharmacogenomics of statin response. *Curr Opin Lipid* 2007; 18:409-414.
29. a) DA Hesselink, RH van Schaik, IP van der Heiden, M van der Werf et al. Genetic polymor-

- phisms of the CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:245-54. b) Α Γρηγοράτου, Α Μελπιδου. Κυκλοσπορίνη: Οδοιπορικό στην ανοσοκαταστολή. Ενημερωτικό Δελτίο Ελληνικής Εταιρίας Κλινικής Χημείας – Κλινικής Βιοχημείας. Τεύχος 47, 2008.
30. Y Dai, MF Herbert, N Ischerrannen, CL Davis et al. Effect of CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006; 836-847.
  31. W Steimer, K Zopf, S von Amelunxen, H Pfeiffer et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C9 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005; 51:376-385.
  32. Jde Leon, MT Susce, RM Pan, M Faichild, WH Koch, PJ Wedlund. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:15-27.
  33. J Brockmoller, J Kirchheiner, J Schmider, S Walter et al. The impact of CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:438-452.
  34. YW Law, A Gaedigk, L Ereshfskyl, CL Alfaro, J Simpson. CYP inhibition by SSRI. *Pharmacother* 2002; 22: 1001-1006.
  35. K Laine, G Tybring, S Hartter, K Andersson et al. Inhibition of CYP2D6 activity with paroxetine normalises the ultrarapid metabolizer phenotype as measured with nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:327-335.
  36. J Kirchheimer, C Heesch, S Bauer, C Mersec et al. Impact of ultrarapid metabolizer phenotype on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:302-312.
  37. FJ Gonzales, P Fernandez-Salguero. Diagnostic analysis, clinical importance and molecular basis of dehydrogenase deficiency. *TIPS* 1995; 16:325-327.
  38. RF Frye. Probing the world of CYP450 enzymes. *Mol Interv* 4; 157-162.
  39. MG Scordo, V Pengo, E Spina, MC Dahl, M Gusselle, K Perdini. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:702-710.
  40. EA Sconce, TI Khan, HA Wynne, P Avery et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms and patients characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 2329-2333.
  41. MJ Rieder, AP Reiner, BF Gage, DA Nickerson et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-2293.
  42. L Fu, BYL Wong, DEC Cole. The impact of genetic variations on warfarin dose requirements. *Asian-Pacific Clin Chem Conf.* Oct 2007. *Chinese Med J* 2007; 1205-1209.
  43. CR Lee, JA Deeper, RF Frye, AL Hinderliter et al. Tolbutamide, flurbiprofen and losartan as probes of CYP2C9 activity in humans. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:84-91.
  44. U Klotz, M Schuab, G Treiber. CYP2C19 polymorphisms and PPI inhibitors. *Basic. Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95:2-8.
  45. T Furuta, N Shirai, M Sugimoto, K Ohoshi, T Ishizaki. Pharmacogenetics of PPI. *Pharmacogenomics* 2004; 5:181-202.
  46. CC Hung, CJ Lin, CJ Chang, HH Liou. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit* 2004; 26:534-540.
  47. Q Ma, D Brazeau, A Forrest, D Morse. Advances in pharmacogenomics of antiretrovirals: an update. *Pharmacogenomics* 2007; 8:1169-1178.
  48. S Rodriguez-Novoa, L Martin-Carbonero, P Barreiro, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS* 2007; 21:41-46.
  49. A Saitoh, CV Fletcher, K Brundage et al. Efavirez pharmacokinetics in HIV-1 infected children are associated with CYP6B6-G5T16 polymorphism. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2007; 45:41-46.
  50. J Fox, Boffito, A Winston. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2006; 7:587-596.
  51. ME van der Akker-van Marie, D Gurwitz, SB Detmar, CM Enzing et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics* 2006; 7:783-792.

52. WE Evans. Pharmacogenetics of TPMT and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit* 2004; 26:186-191.
53. WE Evans, YY Hon, L bomgaars, S Coutre et al. Preponderance of thiopurine methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19:2293-2301.
54. R Ngasubramanian, F Innocenti, IU Ratain. Pharmacogenetics in cancer treatment. *Annu Rev Med* 2003; 54:437-452.
55. K Araki, K Fujita, Y Ando, F Nagashima et al. Pharmacogenetic impact of polymorphisms in the coding regions of the UGT1A1 gene on SN-38 glucuronidation in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci* 2006; 97:1255-1259.
56. ML Maitland, K Vasisht, M J Ratain. TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure cancer therapy? *Trends Pharmacol Sc* 2006; 27:432-437.
57. <http://www.fda.gov>
58. ABvan Kuilenburg, JW Baars, R Meinsna, AH van Gennip. Lethal 5-FU toxicity associated with a novel mutation in the DPD gene. *Ann Oncol* 2003; 14:341-342.
59. ES Collie-Duguid, MC Etienne, S Milano, HL McLeod. Known variant DPYD alleles don't explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 2000; 10:217-233.
60. N Frickhofen, FJ Beck, B Jurg, HG Fuhr et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-FU. *Ann Oncol* 2002; 13:797-801.
61. S Rodriguez- Novoa, P Barreiro, A Rendon et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinaemia are predicted by polymorphisms of the multi drug resistance gene 1. *Clin Infect Dis* 2006; 42:291-295.
62. U Brikmann, I Roots, M Eichelbaum. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Disc Today* 2001; 6:835-839.
63. LJ Palmer, ES Silverman, ST Weiss, JM Drazen. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:861-866.
64. ME Wechsler, E Israel. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:12-18.
65. EM Penas-Lledo, P Dorado, M Caceres, A Rubia, A Lerena. Association between polymorphisms in serotonin receptor 2A gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:835-838.
66. MJ Arranz, J de Leon. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: A review of last decade research. *Molecul Psychiatry* 2007; 12:707-747.
67. FA Sayed-Tabatabei, BA Oostra, A Isaacs, CM van Duijn, JCM Witterman. ACE polymorphisms. A review. *Circul Research* 2006; 98:1123.
68. KR Acharya, ED Sturrock, JF Riordan, MRW Ehlers. ACE revised: a new target for structure-based drug design. *Nature* 2003; 2:831-901.
69. WH Tang, MD Wilson, H Randall. Impact of ACE gene polymorphism on neurohormonal responses to high versus low-dose enalapril in advanced heart failure. *Amer H J* 2004; 148:889-894.
70. M Killiszek, B Burzynska, G Styznski, M Maciag et al. A1166 polymorphism of AT1R gene alters the endothelial response to statin treatment. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:839-842.
71. JA Riancho, MT Zarrabeitia, C Valero, C Sanudo et al. A gene to gene interaction between aromatase and estrogen receptors influences bone mineral density. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:53-59.
72. DM Herrington, TD Howard, GA Hawkins et al. Estrogen receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on HDL cholesterol level in women with coronary disease. *N Engl J Med* 2002; 346:967-974.
73. A Ring, M Dowsett. Endocrine related cancer. *Cancer* 2004; 11:643-58.
74. KI Pritchard, LE Shepherd, PP O'Maley, IL Andrulis, D Tu, VH Bramwell, MN Levine. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354:2103-2111.
75. GL Plosker, SJ Keam. Trastuzumab: A review of its use in the management of HER2 positive metastatic and early stage breast cancer. *Drugs* 2006; 66:449-475.
76. S Menard, P Caslini, M Campoglio, S Pupas, R Agresti, E Tagliabue. HER2 overexpression in various tumor type focusing on its relationship to the development of invasive breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12S:1519.
77. T Kirkegaard, LM Mc Glynn, FM Campell, S Muller et al. Amplified in breast cancer 1 human EGFR-positive tumors of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Vlin Cancer Res* 2007; 13:1405-1411.
78. T Holbro, G Civenni, NE Hynes. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2003; 99-110.

79. CL Atreaga. Can trastuzumab be effective against tumors with low HER2/Neu (ErbB2)? *J Clin Oncol* 2006; 24:3722-3725.
80. A Zaczek, M Wennicka-Jaskrewicz, KP Bielawski, J Jaskrewicz et al. Gene copy numbers of HER family in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 271-279.
81. HJ Broxterman, NH Georgopapadaku. New Cancer Therapeutics: target-specific in, cytotoxics out? *Drug Res Updates* 2004; 7:79-87. *ibid* 2007; 10:182-193.
82. R Ren. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:172-183.
83. MM Patnaik, A Tefferi, A Pardanani. Kit: molecule of interest for the diagnosis and treatment of mastocytosis and other neoplastic diseases. *Cur Cancer Drug Tar gets* 2007; 7:492-503.
84. AM Bennet, E di Angelantonio, Z Ye, F Wensley, A Dahlin. Association of apolipoproteinE genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007; 298(11):1300-1311.
85. G Li, EB Larson, JA Sonnen, JB Shofer. Statin therapy is associated with reduced neuropathological changes of Alzheimer's disease. *Neurol* 2007; 69:878-885.
86. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurol* 1998; 50:669-677.
87. E Bonnet, A Genoux, J Bernard, J Faurel, P Maspip, B Perret. Impact of genetic polymorphisms on the risk of lipid disorders in patients on anti-HIV therapy. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:815-821.
88. I Nacher, V Soriano. Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *J Pharmacogenet* 2006; 6:234-245.
89. PW Hendrick, BC Verrelli. The ground truth for selection CCR5-Delta32. *Trends Genet* 2006; 22:293-296.
90. P Biswas, G Tambussi, A Lazzarin. Access denied? The status of co-receptor inhibition to counter HIV entry. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:923-933.
91. M Saadutnia, M Tajmirriahi. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:295-300.
92. U Soligsohn, A Lubetsky. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1222-1231.
93. E Papp, V Havasi, J Bene, K Komlosik et al. Glycoprotein IIIA gene polymorphism and aspirin resistance: Is there any correlation? *Ann Pharmacother* 2005; 39:1013-1018.
94. K Glatter, MH Hamdan, Q Zhang, N Chiamvimonvat. Drug-induced long QT syndrome: A continuous challenge in the field. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:696-697.
95. G Millat, P Chevalier, L Restier- Miron, A da Costa et al. Spectrum of pathogenic mutations and associated polymorphisms in a cohort of 44 unrelated patients with LQTS. *Clin Genet* 2006; 70:214-227.
96. <http://www.long-qt-syndrome>
97. a). <http://spine.rutgers.edu/cellbio/flash.pcr.htm>  
b). <http://pcrlinks.com>  
c). Round table: Which are the best tools for specific clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:492-495.
98. a). <http://www.trasgenomic.com/flash/DHPLC>  
b). MW Davis, M Hammarlund. Single nucleotide polymorphism mapping. *Meth Mol Biol* 2006; 351:75-91  
c). TA Sivakumaran, K Kucheria, PJ Oefner. DHPLC in the molecular diagnosis of genetic disorders. *Curr Sci* 2003; 84:2911-2916.
99. <http://www.microarray.org>
100. <http://www.gene-chips.com>
101. <http://www.bio.davidson.edu/courses/genomics/chip.html>
102. <http://learn.genetics.utah.edu/units/biotech/microarray>
103. A Waggoner. Fluorescent labels for proteomics and genomics. *Curr Opin Chem Biol* 2006; 10:62-66.
104. M Ferrari, S Steirri, P Bonini, L Cremonesi. Diagnostics by microelectronic microchips. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:462-467.
105. J van Delden, I Bolt, A Kalis, J Derijks, H Leufkens. Tailor-made pharmaco-therapy: future developments and ethical challenges in the held of pharmaco-genomics. *Bioethics* 2004; 18:303-321.
106. P NW Fangeran. Why should we bother? Ethical and social issues in individual medicine. *Curr Drug Targets* 2006; 7:1721-1727.
107. Y Joly, BM Knoppres. Pharmacogenomics data sample collection and storage: ethical issues and policy approaches. *Pharmacogenomics* 2006; 7:219-222.

## Μέτρηση – Παρακολούθηση Επιπέδων Φαρμάκων από την φαρμακοκινητική στην φαρμακογενωμική

A Μελπίδου

Χημικός, Βιοχημικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», European Clinical Chemist

### SUMMARY

**MELPIDOU A. Therapeutic Drug Monitoring From pharmacokinetics to pharmacogenomics.** *The two major sources of interindividual variability in drug response are caused by variation in the relationship between: a) dose and plasma concentration (pharmacokinetic variability) and b) drug concentration at the receptor and the response (pharmacodynamic variability). Therapeutic drug monitoring (TDM) is the measurement of the <http://en.wikipedia.org/wiki/Medication> concentration levels of specific drugs in various biological fluids (serum, whole blood etc). TDM is useful in the identification of patient compliance or not, in the individualisation of dosage by maintaining drug concentrations in the bloodstream within a target range (therapeutic range, therapeutic window) as well as in the evaluation of overdose or toxicity. Each medication has a pharmacokinetic profile which comprises the following processes: a) Liberation, b) Absorption c) Distribution, d) Metabolism and e) Elimination (LADME). A great list of sources can contribute to the pharmacokinetic variability (age, disease, drug interactions, genetic polymorphisms of drug metabolism etc). There are some major criteria, described in the text, that should be fulfilled in order for the TDM to be reliable and clinically worthwhile. TDM is only of value for a limited number of drugs. The characteristics of drugs which make them suitable for, or make them require, TDM are: marked pharmacokinetic variability, concentration related therapeutic and adverse effects, narrow therapeutic index, defined therapeutic (target) concentration range, desired therapeutic effect difficult to monitor, reliable methods of analysis. The correct time of sampling is important for TDM. In general, the specimen should be drawn after steady state is reached (at least 4 half-lives after a dosage adjustment or initiation of therapy) and just before the next dose (trough level). The several categories of drugs that require monitoring as well as the various drug assay methods are thoroughly discussed in the text. The numerous variables that influence the interpretation of drug concentration data are also further specified. Today's the combination of classical with pharmacogenomical TDM is the base of individualization of therapy. **Nosokomiaka Chronika, 72, 59-74, 2010.***

**Key words:** Pharmacokinetic variability, therapeutic range, therapeutic window, LADME, steady-state, trough level, Fluorescence Polarization Immunoassay.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

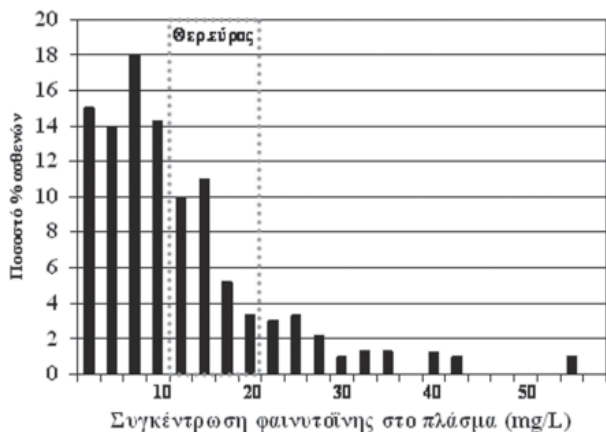
Οι διατομικές διακυμάνσεις στην φαρμακολογική απόκριση οφείλονται σε μεταβολές στην σχέση μεταξύ α) της δόσης και της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα (φαρμακοκινητικές) και β) της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον υποδοχέα του και της φαρμακευτικής δράσης (φαρμακοδυναμικές). Η Μέτρηση και Παρακολούθηση των Επιπέδων Φαρμάκων (ΠΕΦ) αφορά τον προσδιορισμό των επιπέδων θεραπευτικών φαρμάκων σε διάφορα βιολογικά υγρά. Η ΠΕΦ είναι χρήσιμη στην εκτίμηση συμμόρφωσης, στην εξατομίκευση της θεραπείας με σκοπό την επίτευξη θεραπευτικού εύρους καθώς και στην διάγνωση υπερδοσολογίας ή τοξικότητας. Οι συντελεστές που καθορίζουν την συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, εκτός από την δόση, είναι οι εξής: α) Απελευθέρωση, β) Απορρόφηση, γ) Κατανομή, δ) Μεταβολισμός, ε) Απέκκριση. Ο συνδυασμός των ανωτέρω συντελεστών αποτελεί το φαρμακοκινητικό profile κάθε φαρμάκου. Διάφοροι φυσιολογικοί, παθολογικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες (π.χ. ηλικία, γενετικό προφίλ κ.α.) συμβάλλουν στην φαρμακοκινητική διακύμανση. Για να είναι δυνατή και αξιόπιστη η παρακολούθηση των επιπέδων ενός φαρμάκου, δηλαδή για να μπορούν να συσχετισθούν τα επίπεδα του φαρμάκου με την απόκριση,

πρέπει να ισχύουν ορισμένες βασικές προϋποθέσεις οι οποίες αναφέρονται αναλυτικά. Σύμφωνα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (π.χ. χαμηλός θεραπευτικός δείκτης κ.α.) τα φάρμακα διακρίνονται σε κατάλληλα και μη για ΠΕΦ. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις συνθήκες συλλογής και προσδιορισμού δειγμάτων για ΠΕΦ (π.χ. επίπεδα «κατωφλίου»). Η μεθοδολογία στην οποία βασίζεται η ΠΕΦ περιλαμβάνει διάφορες κατηγορίες μεθόδων οι οποίες αναπτύσσονται διεξοδικά. Στην συνέχεια περιγράφονται συνοπτικά οι κυριότερες κατηγορίες θεραπευτικών φαρμάκων που προσδιορίζονται στα εργαστήρια ΠΕΦ. Τέλος το αποτέλεσμα της μέτρησης ενός φαρμάκου πρέπει να ερμηνεύεται σε σχέση με την ατομική κλινική εικόνα του ασθενούς, για τον λόγο αυτό απαιτούνται συγκεκριμένες πληροφορίες για να αξιολογηθεί σωστά μία τιμή επιπέδου ενός φαρμάκου. Σήμερα την κλασική ΠΕΦ συμπληρώνει η φαρμακογενωμική ΠΕΦ. Ο συνδυασμός των δύο αυτών προσεγγίσεων αποτελεί για το μέλλον την βάση της προσωπικά στοχευμένης θεραπευτικής αγωγής. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 72, 59-74, 2010.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Φαρμακολογική απόκριση, φαρμακοκινητική διακύμανση, χαμηλός θεραπευτικός δείκτης, επίπεδα «κατωφλίου», μέθοδος του πολωμένου ανοσοφθορισμού

Επί δεκαετίες, η κατάλληλη θεραπευτική φαρμακευτική αγωγή για έναν ασθενή καθοριζόταν με εμπειρικό τρόπο, βασιζόμενο στην μέθοδο δοκιμής και λάθους. Στην δεκαετία του 1970, ποσοστό 8-20 % των νοσηλευόμενων ασθενών υπό θεραπεία με δακτυλίτιδα (εμπειρικά καθοριζόμενη) εμφάνιζε σημεία τοξικού δακτυλιδισμού στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. (1)

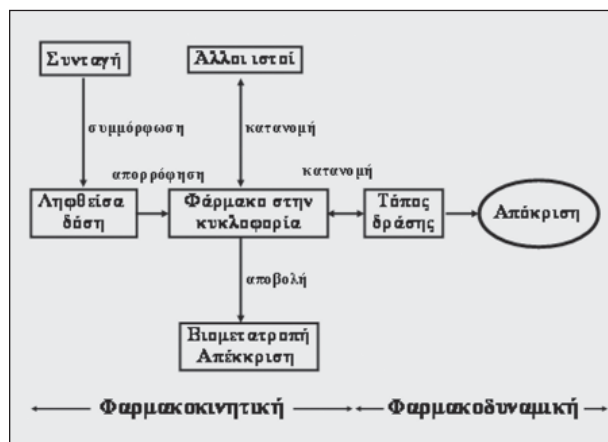
Το πρόβλημα της θεραπευτικής προσέγγισης με βάση συγκεκριμένη σταθερή δοσολογία φαίνεται καθαρά στο σχήμα 1. Από το διάγραμμα είναι προφανές ότι η συγκέντρωση της φαινωτοΐνης στο πλάσμα, για ένα συγκεκριμένο ασθενή, δεν μπορεί να προβλεφθεί με βάση την χορηγούμενη δόση.



**Σχήμα 1.** Συχνότητα κατανομής των συγκεντρώσεων φαινωτοΐνης στο πλάσμα σε 200 ασθενείς υπό θεραπεία με φαινωτοΐνη (300mg /ημέρα).

Το ερώτημα λοιπόν ήταν εύλογο: γιατί μια συγκεκριμένη δόση φαρμάκου, σε ένα άτομο έχει μικρή επίδραση, σε ένα δεύτερο έχει θεραπευτική δράση ενώ σε ένα τρίτο προκαλεί τοξικότητα;

Η ανάγκη να απαντηθεί και να ξεπεραστεί το ερώτημα αυτό, οδήγησε στην μελέτη των παραγόντων που προσδιορίζουν την φαρμακολογική απόκριση ενός ατόμου σε μια ορισμένη δόση φαρμάκου. Η διατομική διακύμανση στην απόκριση οφείλεται σε διεργασίες οι οποίες ξεκινούν από τη χορήγηση του φαρμάκου και καταλήγουν στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι διεργασίες αυτές συνοψίζονται στο σχήμα 2. Διακρίνονται σε δύο φάσεις: την **φαρμακοκινητική** και την **φαρμακοδυναμική** φάση. Η φαρμακοκινητική φάση περιλαμβάνει τις διεργασίες από την χορήγηση του φαρμάκου έως την σύνδεση του στον υποδοχέα του. Η φαρμακοδυναμική φάση ξεκινά από την σύνδεση του φαρμάκου στον υποδοχέα του έως το θεραπευτικό αποτέλεσμα.



**Σχήμα 2.** Διεργασίες της πορείας του φαρμάκου στον οργανισμό

Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι διατομικές διακυμάνσεις στην φαρμακολογική απόκριση οφείλονται σε μεταβολές στην σχέση μεταξύ:

1. Της δόσης και της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα. (Φαρμακοκινητικές - Τι κάνει το σώμα στο φάρμακο.)

2. Της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον υποδοχέα του και της φαρμακευτικής δράσης. (Φαρμακοδυναμικές - Τι κάνει το φάρμακο στο σώμα.)

**Η Μέτρηση και Παρακολούθηση των Επιπέδων Φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring - TDM)** αφορά τον προσδιορισμό των επιπέδων θεραπευτικών φαρμάκων σε διάφορα βιολογικά υγρά, με σκοπό την εξατομίκευση της δοσολογίας ούτως ώστε η συγκέντρωση (επίπεδο) του φαρμάκου να διατηρείται εντός ενός συγκεκριμένου εύρους (θεραπευτικού) με τελικό αποτέλεσμα την μεγιστοποίηση της θεραπευτικής και ελαχιστοποίηση της τοξικής δράσης του. Η ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος με στόχο την διατήρηση των επιπέδων του φαρμάκου εντός του θεραπευτικού εύρους ελαχιστοποιεί τις φαρμακοκινητικές αιτίες της διατομικής διακυμάνσης που επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα. (2)

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, εκτός φυσικά από την δόση, είναι οι εξής:

- **Απελευθέρωση:** Ελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας από το σκεύασμα (**Liberation**).

- **Απορρόφηση:** Μετακίνηση του φαρμάκου από το σημείο εισαγωγής του στην κυκλοφορία του αίματος (**Absorption**) (*Βιοδιαθεσιμότητα*).

- **Κατανομή:** Αμφίδρομη μετακίνηση του φαρμάκου από την κυκλοφορία του αίματος στους ιστούς (**Distribution**) (*Όγκος κατανομής*).

- **Μεταβολισμός:** Χημική μετατροπή του φαρμάκου σε δραστικές ή μη ενώσεις (**Metabolism**) (*Ρυθμός μεταβολισμού*).

- **Απέκκριση:** Απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό μέσω διαφόρων οδών (π.χ. νεφροί, χολή, πνεύμονες) (**Excretion**) (*Κάθαρση, χρόνος ημιζωής*)

Ο συνδυασμός των ανωτέρω παραγόντων που αναφέρεται στη βιβλιογραφία σαν **LADME** αποτελεί το φαρμακοκινητικό profile κάθε φαρμάκου. (3)

## ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η κλινική φαρμακοκινητική παράμετρος της απορρόφησης είναι η βιοδιαθεσιμότητα η οποία αντιπροσωπεύει το ποσό του αμετάβλητου φαρμάκου που φθάνει στην συστηματική κυκλοφορία, εκφράζεται δε, σαν κλάσμα (F) της δόσης που χορηγείται.

Βιοδιαθεσιμότητα (F) = Δόση στην κυκλοφορία

## Χορηγηθείσα δόση

Είναι προφανές ότι, σε ενδοφλέβια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα είναι ίση με την μονάδα. Σε χορήγηση από το στόμα είναι βεβαίως, για διάφορους λόγους, πολύ μικρότερη της μονάδας (ατελής απορρόφηση, μεταβολισμός στο γαστρεντερικό σωλήνα και στο ήπαρ).

## Κατανομή

Η κλινική φαρμακοκινητική παράμετρος της κατανομής εκφράζεται από τον όγκο κατανομής ( $V_d$ ) ο οποίος αποτελεί τον φαινομενικό χώρο τον οποίο θα κατελάμβανε η χορηγηθείσα δόση του φαρμάκου, εάν το φάρμακο ήταν διανεμημένο παντού με την ίδια συγκέντρωση που μετρήθηκε στο πλάσμα.

Ένα φάρμακο με μεγάλο  $V_d$  ευρίσκεται σε υψηλότερη συγκέντρωση στους εξωαγγειακούς ιστούς σε σύγκριση με το αγγειακό διαμέρισμα. Μικρός όγκος κατανομής υποδηλώνει κατακράτηση του φαρμάκου στο αγγειακό χώρο.

## Μεταβολισμός

Τα φάρμακα προκειμένου να απομακρυνθούν από τον οργανισμό πρέπει πρώτα να μεταβολισθούν, δηλαδή να μετατραπούν σε περισσότερο υδατοδιαλυτούς (πολικούς) μεταβολίτες. Πρέπει να αναφερθεί ότι μερικά φάρμακα είναι ανενεργά, δηλαδή αποτελούν το «προφάρμακο» και το ενεργό παράγωγο αποτελεί το προϊόν του μεταβολισμού. Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 αποτελούν το κύριο ενζυμικό σύστημα που μεταβολίζει τα φάρμακα. Τα ένζυμα αυτά εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ το οποίο θεωρείται ως ο κύριος τόπος μεταβολισμού των φαρμάκων.

Ανάλογα με τον γονότυπο του κυτοχρώματος P450 οι ασθενείς κατατάσσονται ως προς την δυνατότητα μεταβολισμού των φαρμάκων σε:

- **Ταχείς μεταβολιστές** (Extensive metabolizers **EM**) = 2 φυσικά αντίγραφα

- **Ενδιάμεσοι μεταβολιστές** (Intermediate metabolizers **IM**) = 1 φυσικό + 1 μεταλλαγμένο

- **Βραδείς μεταβολιστές** (Poor metabolizers **PM**) = 2 μεταλλαγμένα αντίγραφα

- **Υπερταχείς μεταβολιστές** (Ultra-rapid metabolizers **URM**) = 3 + φυσικά αντίγραφα

Οι ταχείς μεταβολιστές (EM) φέρουν 2 φυσικά αντίγραφα του γονιδίου της ισομορφής του ενζύμου που μεταβολίζει το συγκεκριμένο φάρμακο. Οι EM μεταβολίζουν το φάρμακο με φυσιολογικό ρυθμό με αποτέλεσμα τα επίπεδα του να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους.

Οι ενδιάμεσοι και βραδείς μεταβολιστές (IM και

PM) μεταβολίζουν με βραδύτερο ρυθμό το φάρμακο, με αποτέλεσμα την συσσώρευση του φαρμάκου σε τοξικά επίπεδα με εμφάνιση παρενεργειών και τοξικότητας. Απαιτείται επομένως μείωση της δόσης.

Οι υπερταχείς μεταβολιστές φέρουν πολλαπλά φυσικά αντίγραφα του γονιδίου της ισομορφής του ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο. Για τον λόγο αυτό, εμφανίζουν υψηλότερο ρυθμό μεταβολισμού με αποτέλεσμα την γρήγορη απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό και κατά συνέπεια την μη αποτελεσματική συγκέντρωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία (υποθεραπευτικά επίπεδα). Απαιτείται επομένως αύξηση της δόσης. (4)

### Απέκκριση

Οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι της απέκκρισης είναι η κάθαρση (clearance, CL) και ο χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ). Κάθαρση είναι η παράμετρος που περιγράφει την ικανότητα απομάκρυνσης του φαρμάκου από το σώμα εκφράζεται δε από τον λόγο του ρυθμού χορήγησης του φαρμάκου προς την συγκέντρωση του στο πλάσμα (υπό σταθερή κατάσταση ισορροπίας).

Ο χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) ισούται με τον χρόνο που απαιτείται για να μειωθεί στο 50% το ποσό του φαρμάκου στο σώμα. Απαιτούνται περίπου 5 χρόνοι ημιζωής για αποβολή του φαρμάκου από τον οργανισμό.

Η γνώση των ανωτέρω φαρμακοκινητικών παραμέτρων ενός φαρμάκου είναι σημαντική για τον καθορισμό ή την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του.

Διάφοροι φυσιολογικοί, παθολογικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στην φαρμακοκινητική διακύμανση. Οι κυριότερες πηγές φαρμακοκινητικής διακύμανσης είναι οι εξής:

- **Συμμόρφωση**

- **Ηλικία** (νεογνά, παιδιά, ηλικιωμένοι)

- **Φυσιολογία** (φύλο, φυλή, εγκυμοσύνη)

- **Τρόπος ζωής** (διατροφή, αλκοόλ, κάπνισμα).

- **Ασθένεια** (ηπατική, νεφρική, καρδιαγγειακή, αναπνευστική, ορμονικές διαταραχές)

- **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις**

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αποτελούν ένα μεγάλο και σημαντικό κεφάλαιο στην φαρμακολογία. Στην περίπτωση συγχορήγησης φαρμάκων, ορισμένα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ενζυμική επαγωγή ή αναστολή, αυξάνοντας ή μειώνοντας αντίστοιχα την δραστηριότητα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα συγχορηγούμενα φάρμακα. (5)

### Περιβαλλοντικές επιδράσεις στον μεταβολισμό φαρμάκων

Τρόφιμα (π.χ. grapefruit, καφές, οινόπνευμα) ή και άλλες ουσίες (π.χ. καπνός) μπορούν να προκαλέσουν ενζυμική επαγωγή ή αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

#### Γενετικό προφίλ

Οι γενετικές διαφορές μεταξύ των ατόμων ως προς τον μεταβολισμό των φαρμάκων (π.χ. πολυμορφισμός ενζυμικών συστημάτων μεταβολισμού φαρμάκων), αποτελούν σημαντική αιτία των διαφορών που παρατηρούνται στα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

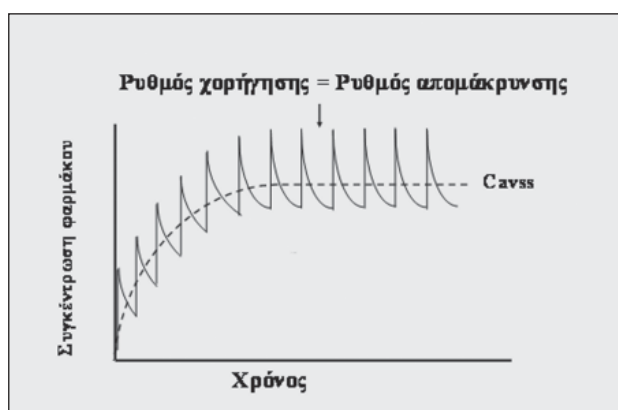
Για να είναι δυνατή και αξιόπιστη η παρακολούθηση των επιπέδων ενός φαρμάκου, δηλαδή για να μπορούν να συσχετισθούν τα επίπεδα του φαρμάκου με την απόκριση, πρέπει να ισχύουν οι κάτωθι προϋποθέσεις:

α) Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης ισορροπίας (steady state), η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου στον υποδοχέα του πρέπει να είναι ανάλογη της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Τα φάρμακα στο αίμα συνδέονται με λευκοωματίνες (κυρίως με αλβουμίνη), σφαιρίνες καθώς και άλλες πρωτεΐνες σε κυμαινόμενο βαθμό. Η ποσότητα του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα ισούται με το άθροισμα του κλάσματος του ελεύθερου φαρμάκου συν το κλάσμα το δεσμευμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δραστικό είναι μόνο το ελεύθερο φάρμακο διότι μόνο αυτό μπορεί να διαπεράσει τις μεμβράνες των κυττάρων και να φθάσει στον ιστό στόχο.

Όταν ένα φάρμακο χορηγείται σε συγκεκριμένη δόση ανά τακτά χρονικά διαστήματα η συγκέντρωση του αυξάνει μέχρι να επιτευχθεί σταθερή κατάσταση ισορροπίας. Επειδή τα μεσοδιαστήματα χορήγησης είναι μικρότερα από 5 χρόνους ημιζωής, πάντα υπάρχει ένα υπόλοιπο φαρμάκου το οποίο συσσωρεύεται, έτσι ώστε μετά από μερικές χορηγήσεις να επέλθει κατάσταση ισορροπίας. Η ποσότητα του φαρμάκου στον οργανισμό σε σταθερή κατάσταση εξαρτάται από την δόση και την συχνότητα χορήγησης. Η προσέγγιση στην κατάσταση ισορροπίας είναι εκθετική και ελέγχεται από την διαδικασία απομάκρυνσης του φαρμάκου, επέρχεται δε μετά από 4-5 χρόνους ημιζωής περίπου. Στην σταθερή κατάσταση ισορροπίας, η ταχύτητα απομάκρυνσης του φαρμάκου ισούται με την ταχύτητα χορήγησης του, με αποτέλεσμα η μέση συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα να παραμένει σταθερή (Σχήμα 3).





**Σχήμα 3.** Μεταβολές της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου συναρτήσει του χρόνου μετά από χορηγήσεις διαδοχικών δόσεων για την επίτευξη σταθερής κατάστασης ισορροπίας (steady state).

Για να διατηρηθούν τα επίπεδα ενός φαρμάκου σε δυναμική κατάσταση ισορροπίας χρειάζεται προσαρμογή της δόσης ώστε ο ρυθμός εισόδου του φαρμάκου (ρυθμός χορήγησης) να ισούται με τον ρυθμό απώλειας του φαρμάκου. Με την επίτευξη σταθερής κατάστασης ισορροπίας, η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου στον τόπο δράσης του θα πρέπει να αντανακλά την συγκέντρωση του στο πλάσμα.

β) Η φαρμακολογική απόκριση πρέπει να είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου στον υποδοχέα του (τόπο δράσης).

Είναι προφανές ότι η μη συσχέτιση της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου στον υποδοχέα του με την φαρμακολογική απόκριση (υψηλή φαρμακοδυναμική διακύμανση) περιορίζει σημαντικά την αξιοπιστία και χρησιμότητα της TDM.

γ) Ο βαθμός σύνδεσης του φαρμάκου τόσο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όσο και με τους ιστούς, να παραμένει σχετικά σταθερός.

Το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου βρίσκεται σε ισορροπία με το δεσμευμένο, έτσι ώστε μεταβολές της συγκέντρωσης του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες φαρμάκου θα έχουν ως αποτέλεσμα και μεταβολές στο κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου. Αυτό είναι πολύ σημαντικό σε περίπτωση π.χ. μεταβολής της συγκέντρωσης της αλβουμίνης στο πλάσμα (υποαλβουμιναιμία) οπότε αλλάζει και το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου και κατά συνέπεια η φαρμακολογική απόκριση.

### ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η TDM είναι χρήσιμη στις ακόλουθες περιπτώσεις:

#### 1. Εκτίμηση συμμόρφωσης

Η παντελής έλλειψη συμμόρφωσης, δηλαδή εάν ο ασθενής δεν παίρνει το φάρμακο του μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με τιμή επιπέδου ίσον με μηδέν. Η κυμαινόμενη (ευκαιριακή) όμως συμμόρφωση δεν μπορεί να ανιχνευθεί εύκολα και μάλιστα, απροσδόκητα χαμηλά επίπεδα δεν οφείλονται αναγκαστικά (για τους λόγους που αναφέρθηκαν προηγούμενα π.χ. υπερταχείς μεταβολιστές) σε μη συμμόρφωση.

#### 2. Εξατομίκευση της θεραπείας με σκοπό την επίτευξη θεραπευτικού εύρους:

- Όταν η σχέση δόσης/απόκρισης είναι μη ενδεικτική (δηλαδή όταν η δόση δεν μπορεί να συσχετισθεί με την απόκριση).
- Όταν μεταβολές στην κατάσταση της υγείας δύνανται να αλλάξουν την σχέση δόσης/απόκρισης (π.χ. μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας).
- Όταν η συγχρόνηση άλλων φαρμάκων επηρεάζει την σχέση δόσης/συγκέντρωσης στο αίμα (π.χ. με πρόκληση επαγωγής ή αναστολής των ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων).

#### 3. Διάγνωση υπερδοσολογίας ή τοξικότητας - Φάρμακα κατάλληλα για Παρακολούθηση των επιπέδων

Ένα φάρμακο είναι κατάλληλο για TDM όταν:

- Είναι γνωστά τα φαρμακοκινητικά δεδομένα του (π.χ. βιοδιαθεσιμότητα, όγκος κατανομής, κ.α.).
- Εμφανίζει υψηλή φαρμακοκινητική διακύμανση (δηλαδή κακή συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης του στο πλάσμα)
- Εμφανίζει χαμηλή φαρμακοδυναμική διακύμανση (δηλαδή καλή συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης στο πλάσμα και της απόκρισης)
- Έχει χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (στενό θεραπευτικό παράθυρο)

Ο προσδιορισμός της σχέσης μεταξύ επιθυμητού και ανεπιθύμητου φαρμακευτικού αποτελέσματος δίνεται από 2 δείκτες: τον θεραπευτικό δείκτη και τον κλινικό θεραπευτικό δείκτη. Ο θεραπευτικός δείκτης είναι ο λόγος της τοξικής δόσης προς την θεραπευτική δόση:  $TD_{50}/ED_{50}$ . Ο όρος  $ED_{50}$  (Effective dose) εκφράζει τη δόση του φαρμάκου που απαιτείται για συγκεκριμένη δράση στο 50% των ατόμων στα οποία χορηγήθηκε. Ο όρος  $TD_{50}$  (Toxic dose) εκφράζει τη δόση του φαρμάκου που προκαλεί τοξικότητα στο 50% των πειραματοζώων στα οποία χορηγήθηκε.

Όσο αυξάνει ο θεραπευτικός δείκτης, δηλαδή μεγα-

λώνει η απόσταση μεταξύ  $TD_{50}$  και  $ED_{50}$  τόσο ασφαλέστερο είναι το φάρμακο. (6)

Ο κλινικός θεραπευτικός δείκτης ή σχετικός δείκτης ασφάλειας ( $TD_1/ED_{99}$ ) είναι ο λόγος της τοξικής δόσης για ένα θεραπευόμενο ( $TD_1$ ) προς την θεραπευτική για 99 άτομα ( $ED_{99}$ ). Όσο μεγαλύτερος ο δείκτης ασφάλειας τόσο περισσότερο μπορεί να αυξηθεί η θεραπευτική δόση χωρίς εμφάνιση τοξικότητας. Το θεραπευτικό παράθυρο εκφράζει το εύρος μεταξύ 2 ορίων: της ελάχιστης αποτελεσματικής συγκέντρωσης και της μέγιστης ασφαλούς αποτελεσματικής συγκέντρωσης (7) όπως φαίνεται στο σχήμα 4.

- Το θεραπευτικό του αποτέλεσμα είναι δύσκολο να επιτευχθεί.

- Υπάρχει δυσκολία διαφοροδιάγνωσης μεταξύ μη θεραπευτικού αποτελέσματος και τοξικότητας.

Για παράδειγμα η διγοξίνη είναι και θεραπεία αλλά και αιτία της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Η μέτρηση του επιπέδου της στο πλάσμα θα δείξει αν η αρρυθμία οφείλεται σε λίγο ή σε πολύ διγοξίνη στον οργανισμό.

- Δεν είναι διαθέσιμοι κλινικοί δείκτες του φαρμακευτικού αποτελέσματος.

- Υπάρχουν αξιόπιστες αναλυτικές μέθοδοι μέτρησης του.

#### Φάρμακα μη κατάλληλα για παρακολούθηση των επιπέδων

Ένα φάρμακο είναι ακατάλληλο για TDM όταν:

- Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι μετρήσιμο π.χ.:

Αντιπηκτικά από το στόμα → Μέτρηση INR

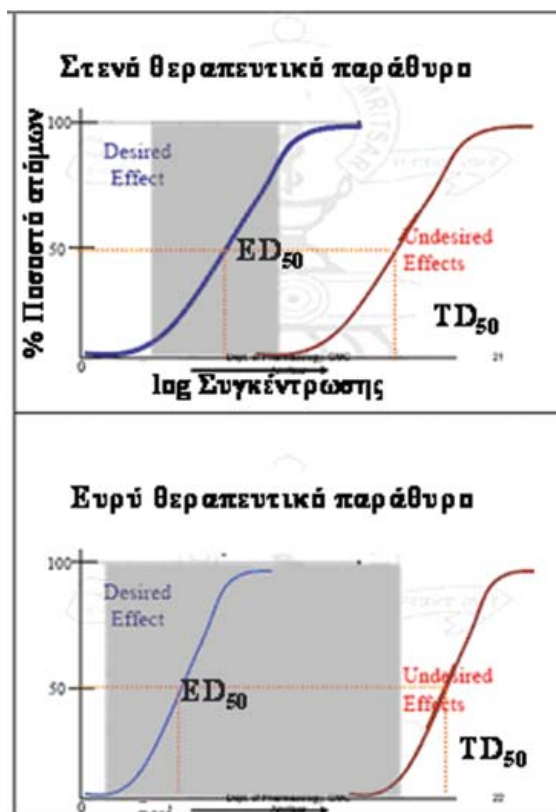
Αντιυπερτασικά → Μέτρηση πίεσης

Υπολιπιδαιμικά → Μέτρηση χοληστερόλης

- Έχει ευρύ θεραπευτικό παράθυρο

- Εμφανίζει κακή συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης στο πλάσμα και της φαρμακολογικής απόκρισης

Για να είναι δυνατή η συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης και απόκρισης, πρέπει η ένταση και η διάρκεια της φαρμακοδυναμικής απόκρισης στο φάρμακο να σχετίζονται με την συγκέντρωση του στον υποδοχέα του. Αυτό όμως είναι μόνον δυνατό, όταν το φάρμακο επιδεικνύει αντιστρεπτή αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα του. Μερικά όμως φάρμακα (π.χ. οι κλασικοί αναστολείς της ΜΑΟ) επιδρούν μη αντιστρεπτά στον υποδοχέα τους, αδραντοποιώντας ή καταστρέφοντας, για παράδειγμα, ένζυμα. Το πέρας της φαρμακευτικής δράσης ολοκληρώνεται μετά από μέρες ή εβδομάδες με την επανασύνθεση των ενζύμων. (8)



Σχήμα 4. Καμπύλη δόσης/απόκρισης - Θεραπευτικό παράθυρο

Τα θεραπευτικά φάρμακα που προσδιορίζονται σήμερα στα εργαστήρια, στο Τμήμα της Παρακολούθησης Επιπέδων Φαρμάκων περιλαμβάνονται στις ακόλουθες κατηγορίες:

#### Κατηγορίες προσδιοριζόμενων φαρμάκων

##### • Αντιεπιληπτικά

Φαινοϊτόνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, πριμιδόνη, αιθοσουιμίδη, λαμοτριγίνη, οξυκαρβαμαζεπίνη, κ.α.

##### • Καρδιοτονωτικά

Διγοξίνη, διγιτοξίνη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη.

##### • Ανοσοκατασταλτικά

Κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus, everolimus, mycophenolate mofetil.

##### • Αντιασθματικά

Θεοφυλλίνη.

##### • Κυτταροστατικά

Μεθοτρεξάτη κ.α.

##### • Παισιόπινα

Ακεταμινοφαίνη, σαλικυλικό οξύ.

● **Ψυχότροπα – Ηρεμιστικά**

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, λίθιο, βενζοδιαζεπίνες.

● **Αντιρετροϊκά**

Indinavir, efavirenz κ.α.

● **Αντιβιοτικά**

Αμινογλυκοσίδες, γλυκοπεπτιδία, χλωραμφαινικόλη κ.α.

**ΣΗΜΕΙΑ ΠΡΟΣΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΓΙΑ TDM**

**Συλλογή**

Το κατάλληλο δείγμα αποτελεί πρώτη αναγκαιότητα για αποτελεσματική TDM. Ο χρόνος της αιμοληψίας και ποιά επίπεδα φαρμάκου ενδιαφέρουν τον κλινικό γιατρό είναι ένα μεγάλο κεφάλαιο της TDM. Γενικά πρέπει να ισχύουν τα εξής:

- Το προς μέτρηση φάρμακο πρέπει να βρίσκεται σε συνθήκες σταθερής κατάστασης ισορροπίας (εκτός της περίπτωσης που διερευνάται η υποψία τοξικότητας).

Ο προσδιορισμός του θεραπευτικού εύρους βασίζεται σε επίπεδα υπό σταθερή κατάσταση ισορροπίας. Μόνο σε συνθήκες σταθερής κατάστασης ισορροπίας, μπορούν να συσχετισθούν οι μετρήσεις των επιπέδων ενός φαρμάκου κατά την μακροχρόνια χορήγηση του. Εδώ χρειάζεται προσοχή στα φάρμακα με μεγάλο  $t_{1/2}$  τα οποία αργούν να φθάσουν σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας (πχ διγοξίνη).

- Η αιμοληψία πρέπει να γίνεται μετά την ολοκλήρωση της απορρόφησης και κατανομής του φαρμάκου στους ιστούς.

Π.χ. η διγοξίνη χρειάζεται 6-8 ώρες για να ολοκληρωθεί η κατανομή της στο σώμα. Επομένως οποιοδήποτε δείγμα αίματος ληφθέν νωρίτερα από 8 ώρες μετά την λήψη του φαρμάκου, μπορεί να περιέχει διγοξίνη σε συγκέντρωση έως και 3 φορές περισσότερη από τα επίπεδα κατωφλίου, αποτέλεσμα τελείως παραπλανητικό για την αξιολόγηση των επιπέδων.

- Προτιμώνται τα επίπεδα «κατωφλίου» ( $C_{min}$  - trough concentration).

Τα επίπεδα φαρμάκων τα οποία κυρίως χρησιμοποιούνται στην TDM είναι τα επίπεδα «κατωφλίου». Τα επίπεδα «κατωφλίου» αντιπροσωπεύουν την πιο χαμηλή συγκέντρωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία κατά το διάστημα μεταξύ δύο δόσεων. Επομένως τα δείγματα «κατωφλίου» πρέπει να συλλέγονται λίγο πριν την χορήγηση της επόμενης δόσης.

- Για ορισμένα φάρμακα η απόκριση συσχετίζεται

καλύτερα με την συνολική έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο (Area Under Curve-AUC).

Η συνολική έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο κατά το διάστημα μεταξύ 2 δόσεων, δίνεται από το εμβαδόν της καμπύλης που προκύπτει από την μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου. Στο διάστημα αυτό η μεταβολή της συγκέντρωσης ορίζεται από την μέγιστη τιμή της ( $C_{max}$ ) και από τα επίπεδα κατωφλίου ( $C_{min}$ ) (Σχήμα 5).



**Σχήμα 5.** Καμπύλη μεταβολής της συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου κατά το μεσοδιάστημα χορήγησης per os.

Για τα φάρμακα εκείνα για τα οποία η απόκριση συσχετίζεται καλύτερα με την AUC, θα πρέπει να συλλέγονται τουλάχιστον δύο δείγματα: κατωφλίου ( $C_{min}$ ) και μέγιστης στάθμης ( $C_{max}$  - peak concentration). Ο χρόνος δειγματοληψίας που αντιστοιχεί στην  $C_{max}$  είναι πιο δύσκολο να προσδιορισθεί διότι εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως από την οδό χορήγησης του φαρμάκου, την φαρμακοκινητική του, την λήψη τροφής, την παθολογία του ασθενούς. Γενικά, για φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα η  $C_{max}$  παρατηρείται 2-4 ώρες μετά την λήψη του φαρμάκου, 15-30min μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και περίπου 1 ώρα μετά από ενδομυϊκή.

Τα βιολογικά υγρά στα οποία είναι δυνατή η μέτρηση φαρμάκων είναι κυρίως ο ορός και το πλάσμα αλλά και άλλα, όπως ούρα, ENY, ασκитικό υγρό, σάλιας. Ειδικά όμως για την μέτρηση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων χρησιμοποιείται ολικό αίμα. Η μέτρηση των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών σε ολικό αίμα συσχετίζεται καλύτερα με την φαρμα-

κολογική απόκριση και αυτό γιατί, η ποσότητα του ανοσοκατασταλτικού που συνδέεται στα ερυθρά είναι πολλαπλάσια από τη συνδεόμενη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. (9) Για παράδειγμα, ο λόγος της συγκέντρωσης του tacrolimus (ολ.αιμα/πλάσμα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος ποικίλει από 11 έως 114.

Πρέπει να δίνεται προσοχή στις συνθήκες συλλογής και φύλαξης του δείγματος. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το υλικό των φιαλιδίων συλλογής τους (π.χ. οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προσδεθούν στα τοιχώματα των γυάλινων φιαλιδίων). Γενικά πρέπει να αποφεύγονται φιαλίδια συλλογής που περιέχουν υλικό διαχωρισμού του ορού από το πήγμα (π.χ. σιλικόνη) λόγω της αυξημένης προσρόφησης ορισμένων φαρμάκων σε αυτό το υλικό. Τα κιτρικά και τα οξαλικά αντιπηκτικά πρέπει επίσης να αποφεύγονται γιατί μειώνουν τα επίπεδα ορισμένων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη)(10).

Τα φιαλίδια συλλογής ολικού αίματος τα οποία χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων πρέπει να περιέχουν EDTA και όχι ηπαρίνη διότι τα ηπαρινισμένα δείγματα ενδέχεται να σχηματίσουν μικροθρόμβους κατά την φύλαξη. Η ηπαρίνη μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει λιποπρωτεϊνικές λιπάσες, οι οποίες επάγουν την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων τα οποία δύνανται να εκτοπίσουν το φάρμακο από τις θέσεις δέσμευσης του στην αλβουμίνη, επηρεάζοντας έτσι τον προσδιορισμό του ελεύθερου φαρμάκου (11). Επομένως, όταν πρόκειται να μετρηθεί η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου πρέπει να χρησιμοποιείται ορός και όχι πλάσμα. Επίσης σε αυτήν την περίπτωση, το δείγμα υπερδιηθείται με συσκευή υπερδιήθησης (για να διαχωρισθεί το ελεύθερο από το δεσμευμένο με πρωτεΐνες φάρμακο).

### Προσδιορισμός

Σήμερα η TDM βρίσκεται στο σημείο σύγκλισης της Φαρμακολογίας, Αναλυτικής Χημείας, Βιολογίας και Κλινικής Ιατρικής. Σταθμός στην πρόοδο της φαρμακολογίας ήταν η ανάπτυξη μεθόδων για τον προσδιορισμό φαρμάκων σε βιολογικά υγρά. Έτσι, στην δεκαετία του 1960, από την μέθοδο δοκιμής και λάθους περνάμε σε εργαστηριακές μεθόδους προσδιορισμού φαρμάκων. Η δακτυλίτιδα ήταν το πρώτο φάρμακο έναντι του οποίου παρασκευάστηκε αντίσωμα, το 1969. Αρχίζει να γίνεται πλέον κατανοητή η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης πολλών σημαντικών φαρμάκων σε βι-

ολογικά υγρά (κυρίως στον ορό) και της φαρμακολογικής δράσης τους. Πράγματι, στις αρχές της δεκαετίας του 1970, σε επιληπτικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαινοτοΐνη, φαίνεται να υπάρχει καλύτερος έλεγχος των κρίσεων και λιγότερες παρενέργειες, όταν η δόση ρυθμιζόταν σύμφωνα με την συγκέντρωση της φαινοτοΐνης στο πλάσμα παρά με standard δόση (σύμφωνα με το βάρος του ασθενούς) (12).

Οι πρώτες μέθοδοι προσδιορισμού ήταν περίπλοκες, χρονοβόρες, με χαμηλή ειδικότητα και απαιτούσαν μεγάλες ποσότητες ορού. Σήμερα, με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, το Τμήμα Παρακολούθησης Επιπέδων Φαρμάκων είναι σε θέση να ανιχνεύει πολλά φάρμακα σε σχετικά μικρό όγκο δείγματος (5-500 μl κυρίως ορού) με αναλυτικές μεθόδους γρήγορες, ακριβείς, ευαίσθητες και κυρίως εξειδικευμένες ως προς το ανάλυση φάρμακο (13).

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι βασικές κατηγορίες μεθόδων που εφαρμόζονται σήμερα στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης φαρμάκων στον ορό αλλά και σε άλλα βιολογικά υγρά, είναι οι εξής:

#### A. Δεσμευτικές μέθοδοι – ανοσοπροσδιορισμοί

1. Ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός (RIA, Radioimmunoassay)
2. Φθορισμοανοσολογικός προσδιορισμός (FIA, Fluoroimmunoassay)
3. Ενζυμοανοσολογικός προσδιορισμός (EIA, Enzymeimmunoassay)
4. Νεφελοανοσολογικός προσδιορισμός (NIA, Nephelometric Inhibition Immunoassay)
5. Ανοσοχημειοφωταύγεια (CMIA, Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)

#### B. Χρωματογραφικές μέθοδοι

1. Αέριος χρωματογραφία (Gas Chromatography-GC)
2. Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography-HPLC)
3. Χρωματογραφία υπερκρίσιμου ρευστού (SFC)

#### Γ. Φασματοφωτομετρικές μέθοδοι

1. Ορατού-υπεριώδους (UV-VIS)
2. Φθορισμού
3. Χημειοφωταύγειας
4. Φλογοφωτομετρίας
5. Ατομικής απορρόφησης
6. Φασματοφωτομετρίας μάζας (MS)

#### Δ. Ηλεκτροχημικές μέθοδοι

#### E. Μικροβιολογικές μέθοδοι

#### A. ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ - ΑΝΟΣΟΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η εφαρμογή των ανοσολογικών μεθόδων στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης φαρμάκων σε βιολογικά υγρά έδωσε μεγάλη ώθηση στην ανάπτυξη της TDM. Από το πρώτο αντίσωμα που παρασκευάστηκε έναντι της δακτυλίτιδας, σήμερα διαθέτουμε πολύ εξειδικευμένα (ακόμη και μονοκλωνικά) αντισώματα έναντι πολλών θεραπευτικών φαρμάκων.

Οι κυριότεροι ανοσοπροσδιορισμοί φαρμάκων βασίζονται στην ακόλουθη αρχή ανταγωνιστικής δέσμευσης:



Όπου:

**D** = το φάρμακο στο δείγμα (συνδέτης),

**D-L** = φάρμακο επισημασμένο με ιχνηθέτη (συνδέτης),

**Ab** = αντίσωμα ως προς το φάρμακο (δεσμευτής).

Το μη επισημασμένο φάρμακο (δηλαδή το φάρμακο που υπάρχει στο δείγμα, D) ανταγωνίζεται το επισημασμένο (που υπάρχει στο αντιδραστήριο, D-L) για την κατάληψη του περιορισμένου αριθμού θέσεων σύνδεσης στο ειδικό αντίσωμα. Έτσι στην ισορροπία της ανοσολογικής αντίδρασης, η συγκέντρωση του επισημασμένου φαρμάκου, είτε στην ελεύθερη (D-L), είτε στην δεσμευμένη μορφή του (D-L/Ab), εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο δείγμα, μετράται δε με κατάλληλο ανιχνευτή, υπολογίζοντας έτσι με έμμεσο τρόπο την συγκέντρωση του φαρμάκου στο δείγμα.

Η διάκριση των ανοσοπροσδιορισμών γίνεται ανάλογα με τον ιχνηθέτη που χρησιμοποιείται.

Οι συχνότερα σήμερα χρησιμοποιούμενοι ανοσοπροσδιορισμοί στην TDM είναι οι FIA και οι EIA. Δυναμική ανάπτυξη εμφανίζει επίσης και η CMIA.

Οι φθορισμοανοσολογικοί (FIA) προσδιορισμοί, συνδυάζοντας την υψηλή ευαισθησία της φθορισμομετρικής ανάλυσης με την υψηλή ειδικότητα των ανοσοχημικών προσδιορισμών, είναι οι πλέον δημοφιλείς μέθοδοι για τους προσδιορισμούς φαρμάκων. Πράγματι ορισμένες φθορίζουσες ουσίες μπορούν να ανιχνευθούν με φθορισμομετρικό ανιχνευτή σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ( $10^{-11}$  έως  $10^{-12}$  M).

Σήμερα, η πλέον διαδεδομένη μέθοδος FIA στην TDM, είναι η μέθοδος του πολωμένου ανοσοφθορισμού (FPIA, Fluorescence Polarization Immunoassay). Η μέθοδος χρησιμοποιεί φθορισμομετρική ανίχνευση σε συνδυασμό με μέτρηση της πόλωσης του εκπεμπόμενου φωτός.

Είναι γνωστό ότι, ο βαθμός πόλωσης του φωτός

εκπομπής μιας ουσίας (επισημασμένης με φθορίζοντα δείκτη) η οποία διεγέρθηκε με πολωμένο φως εξαρτάται από:

- τον χρόνο αποδιέγερσης του δείκτη και
- την δυνατότητα περιστροφής των μορίων της επισημασμένης ουσίας

Έτσι, κατά την ισορροπία της ανοσολογικής αντίδρασης, αν η φλουορεσκαΐνη (ο ιχνηθέτης του επισημασμένου φαρμάκου) διεγερθεί με πολωμένη ακτινοβολία, τότε ο βαθμός πόλωσης της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας φθορισμού θα εξαρτάται από την συγκέντρωση του ελεύθερου επισημασμένου (D-F) και του δεσμευμένου με το αντίσωμα (D-F/Ab) φαρμάκου.

Το σύμπλοκο (D-F/Ab) έχει πολύ μεγαλύτερο μέγεθος σε σχέση με το (D-F) με αποτέλεσμα να περιστρέφεται στο χώρο με πολύ μικρότερη ταχύτητα από το (D-F). Η ακτινοβολία φθορισμού του συμπλόκου (D-F/Ab) διατηρεί την πόλωση της ακτινοβολίας διέγερσης επειδή πρακτικά το σύμπλοκο είναι ακίνητο στον χώρο. Αντίθετα, η ακτινοβολία φθορισμού του συμπλόκου (D-F) χάνει την πόλωση της ακτινοβολίας διέγερσης εξ αιτίας της γρήγορης περιστροφής του μορίου στο χώρο. Επομένως όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου (D) στο δείγμα είναι μικρή, αυξάνεται η συγκέντρωση του (D-F/Ab), οπότε παίρνουμε υψηλές τιμές πολωμένης ακτινοβολίας φθορισμού (P) και αντιστρόφως.

Τα κυριότερα αντιεπιληπτικά καθώς και άλλα φάρμακα (παυσίπονα, κυκλοσπορίνη, θεοφυλλίνη) μετρώνται σήμερα κυρίως με την μέθοδο αυτή(14).

Στους ενζυμοανοσολογικούς (EIA) προσδιορισμούς ο ιχνηθέτης είναι ένζυμο. Ο προσδιορισμός του φαρμάκου βασίζεται στη μέτρηση με κατάλληλο ανιχνευτή (κυρίως φωτόμετρο UV-VIS ή φθορισμόμετρο) του προϊόντος της ενζυμικής δράσης. Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι ανοσοενζυμικών προσδιορισμών. Οι κυριότερα χρησιμοποιούμενες στην TDM είναι η EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay) και η MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay). Η μέθοδος EMIT ήταν από τους πρώτους ανοσοπροσδιορισμούς που αναπτύχθηκαν στην δεκαετία του 70. Η δυνατότητα προσαρμογής της σε πολλούς αυτόματους αναλυτές βοήθησε στην ευρεία εξάπλωση της TDM.

Μία από τις καλύτερες μεθόδους για τον προσδιορισμό της δακτυλίτιδας (για λόγους που θα αναπτυχθούν παρακάτω) είναι η μέθοδος MEIA. Η τεχνική MEIA βασίζεται στη χρήση εναιωρήματος μικροσωματιδίων latex επικαλυμμένων με αντίσωμα έναντι του φαρμάκου. Η μεγάλη ενεργός επιφάνεια των μικροσω-

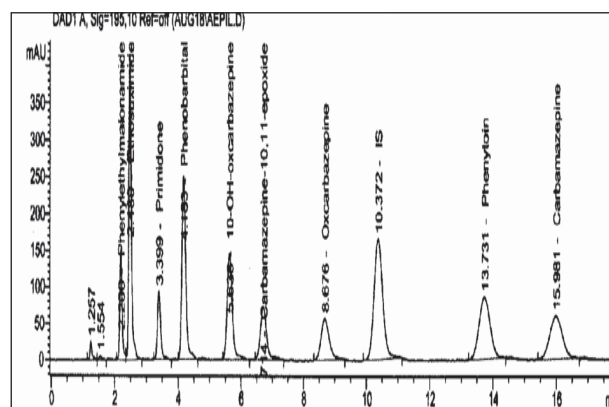
ματιδίων αυξάνει την κινητική της ανοσοαντίδρασης, μειώνοντας έτσι τον χρόνο ανάλυσης. Μετά την προσθήκη του δείγματος, το ανοσοσύμπλεγμα των μικροσωματιδίων μεταφέρεται σε πλέγμα υαλογενών ινών (Fiber glass matrix). Τα μικροσωματίδια προσκολλώνται σταθερά στο πλέγμα. Το πλέγμα ξεπλένεται για να απομακρυνθούν τυχόν μη συνδεδεμένες ουσίες. Στην συνέχεια προστίθεται ένα δεύτερο αντίσωμα έναντι του φαρμάκου, επισημασμένο με αλκαλική φωσφατάση. Τέλος στο πλέγμα προστίθεται το υπόστρωμα του ενζύμου (φωσφορικό άλας της 4-μεθυλ-ουμπελλιφερόνης, MUP). Η ένταση του φθορισμού που παράγεται με την δημιουργία της μεθυλ-ουμπελλιφερόνης (MU), κατά την υδρόλυση της MUP από την αλκαλική φωσφατάση, είναι ανάλογος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο δείγμα.

#### B. ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρόλη την ευρύτατη εφαρμογή των ανοσοπροσδιορισμών στην TDM, η μέτρηση με τις μεθόδους αυτές είναι αδύνατη για ορισμένα φάρμακα, εξαιτίας της μη διαθεσιμότητας εξειδικευμένων αντισωμάτων έναντι των φαρμάκων αυτών. Εξάλλου, πολλά φάρμακα (π.χ. αντικαταθλιπτικά κ.α.) μεταβολίζονται σε μεγάλο αριθμό μεταβολιτών μερικοί από τους οποίους έχουν επίσης φαρμακευτική δράση(15). Για μερικά φάρμακα το εναντιομερές τους εμφανίζει επίσης σημαντική φαρμακευτική δράση. Αρκετές φορές δε, τα θεραπευτικά σχήματα είναι συνδυασμοί περισσότερων του ενός φαρμάκων. Στις παραπάνω περιπτώσεις ο διαχωρισμός του φαρμάκου από τους μεταβολίτες του, ή ο διαχωρισμός ενός συνδυασμού φαρμάκων στα επί μέρους φάρμακα καθώς και η ταυτόχρονη μέτρηση τους είναι αδύνατη με ανοσοχημικές μεθόδους εξαιτίας ακριβώς της εξειδικευμένης φύσης του αντισώματος έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. Καθίσταται έτσι επισφαλής η παρακολούθηση και ρύθμιση των επιπέδων φαρμάκων όταν μετράται μόνο το μητρικό φάρμακο. Η λύση στα προβλήματα αυτά είναι η χρησιμοποίηση χρωματογραφικής ανάλυσης για την παρακολούθηση των επιπέδων φαρμάκων.

Η κυριότερη χρωματογραφική μέθοδος, η οποία βρίσκει ευρύτατη εφαρμογή στον προσδιορισμό ενός εξαιρετικά μεγάλου αριθμού φαρμάκων είναι η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ανάστροφης φάσης (Reverse Phase RP-HPLC). Κατά την τεχνική αυτή η κινητή φάση είναι πολική (συνήθως μείγμα ακετονιτριλίου/μεθανόλης και υδατικού ρυθμιστικού διαλύματος) και η στατική φάση είναι μη πολική (συνήθως στήλες ρητίνης C18 ανάστροφης φάσης).

Η εύρεση του βέλτιστου χρωματογραφικού συστήματος (κινητής φάσης, στατικής φάσης, πίεσης, ρυθμού ροής κινητής φάσης, τρόπου ανίχνευσης) οδηγεί σε ταχύτατους διαχωρισμούς υψηλής διακριτικής ανάλυσης. Πράγματι, ευρύτατη εφαρμογή βρίσκει η τεχνική της HPLC συνδυαζόμενη με ανιχνευτή UV-VIS σάρωσης μήκους κύματος ή με ανιχνευτή diode array (HPLC-DAD) στην μέτρηση των συγκεντρώσεων των νεώτερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον ορό (οξυκαρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη)(16). (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Προσδιορισμός αντιεπιληπτικών φαρμάκων με RP-HPLC-UV

Στήλη	: Polaris C18-A(Varian) 100x4.6 mm
Κινητή φάση	: 20mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , pH 7/acetoneitrile/methanol
Πίεση	: ~100 bar
Ταχύτητα ροής	: 1ml/min
Ανιχνευτής	: UV detection 195 nm
Χρόνος ανάλυσης	: 18 min

#### Γ. ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της φωτομετρίας υπεριώδους-ορατού (UV-VIS), είναι να υπάρχουν χρωμοφόρες ομάδες στο μόριο του φαρμάκου, για δε την εφαρμογή της φωτομετρίας φθορισμού, πρέπει η δομή του μορίου του φαρμάκου να ευνοεί τον φθορισμό (π.χ. ύπαρξη ηλεκτρονίων, συζυγιακό σύστημα απλών-διπλών δεσμών κ.α.). Λόγω όμως των αυξημένων παρεμβολών από παρόμοια με του προς ανάλυση φαρμάκου φάσματα ουσιών, που συνυπάρχουν στο δείγμα, οι μέθοδοι αυτές εφαρμό-

ζονται κυρίως σε συνδιασμό με HPLC. Επίσης ο συνδιασμός HPLC με φασματοφωτομετρία μάζας (HPLC-MS) βρίσκει εφαρμογή στην ανίχνευση φαρμάκων των οποίων το μόριο είναι πολύ μεγάλο και ασταθές καθώς και στην μελέτη της φαρμακοκινητικής νέων φαρμάκων (π.χ. προσδιορισμός στα διάφορα βιολογικά υγρά και ιστούς, ταυτοποίηση και επιβεβαίωση της δομής αγνώστων μεταβολιτών)(17).

Η μέθοδος μέτρησης αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό του λιθίου είναι φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης. Συνήθως όμως ο προσδιορισμός του γίνεται με φλογοφωτομετρία.

Τέλος, ο συνδυασμός της ειδικότητας των ανοσοπροσδιορισμών με την ευαισθησία των συστημάτων χημειοφωταύγεια αποτελεί πεδίο δυναμικής ανάπτυξης για την TDM.

#### Δ. ΗΛΕΚΤΡΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στις μεθόδους αυτές ανήκει η μέτρηση του λιθίου με επιλεκτικό ηλεκτρόδιο λιθίου. Επιπλέον, στα πλαίσια της ανάπτυξης της τεχνολογίας των ηλεκτροχημικών βιοαισθητήρων, έχουν ήδη εμφανισθεί και συστήματα αμπερομετρικών ενζυμικών ηλεκτροδίων με εφαρμογή στην TDM(18).

#### Ε. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Βρίσκουν εφαρμογή στον προσδιορισμό αντιβιοτικών. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στηρίζονται στην αναστολή ανάπτυξης ευαίσθητων στελεχών μικροοργανισμών σε βιολογικά δείγματα περιέχοντα άγνωστη συγκέντρωση αντιβιοτικού, συγκριτικά με την αναστολή ανάπτυξης του ίδιου μικροοργανισμού, από γνωστή συγκέντρωση αντιβιοτικού στις ίδιες συνθήκες.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι διαφορετικές μέθοδοι, διαφορετικά αντιδραστήρια (π.χ. διαφορά ως προς τον τίτλο και τον αντιγονικό επίτοπο του χρησιμοποιούμενου αντισώματος) και διαφορετικής καθαρότητας βαθμονομητές εμφανίζουν διακύμανση στις τιμές των επιπέδων φαρμάκων με θετικό ή αρνητικό σφάλμα(19). Είναι επομένως προφανές ότι η μέτρηση και παρακολούθηση των επιπέδων ενός φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται στο ίδιο εργαστήριο και με την ίδια μέθοδο.

Τέλος ένα εργαστήριο TDM πρέπει να εφαρμόζει πρωτόκολλα εσωτερικού ελέγχου ποιότητας με καθημερινό προσδιορισμό δειγμάτων ελέγχου φαρμάκων γνωστών συγκεντρώσεων, τα οποία να καλύπτουν από υποθεραπευτικά μέχρι και τοξικά επί-

πεδα, καθώς και πρωτόκολλα εξωτερικού ελέγχου με άγνωστα δείγματα ελέγχου (π.χ. το International Proficiency Testing Scheme-IPTS για τα ανοκατασταλτικά φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring της IFCC/ International Association of TDM and Clinical Toxicology, και το External Quality Assurance Service-EQAS για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα)(20).

Στην συνέχεια περιγράφονται συνοπτικά οι κυριώτερες κατηγορίες θεραπευτικών φαρμάκων που προσδιορίζονται στα εργαστήρια TDM.

#### ΚΑΡΔΙΟΤΟΝΩΤΙΚΑ - ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ

Το θεραπευτικό εύρος της δακτυλίτιδας (0.9-2.1 ng/ml) αντιστοιχεί σε επίπεδα κατωφλίου. Η κατανομή της δακτυλίτιδας στον μυϊκό ιστό χρειάζεται, όπως προαναφέρθηκε, 6-8 ώρες για την ολοκλήρωση της. Έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής (36-48 ώρες), ο οποίος αυξάνει σημαντικά με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως για την σωστή παρακολούθηση των επιπέδων της δακτυλίτιδας, θα πρέπει αφενός να έχει φθάσει σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας στον οργανισμό (χωρίς δόση φόρτισης απαιτούνται 7 ημέρες), αφετέρου το προς μέτρηση δείγμα να λαμβάνεται αφού ολοκληρωθεί η κατανομή της στο σώμα.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται επίσης κατά τον προσδιορισμό των επιπέδων της. Ενδογενείς ουσίες του δείγματος είναι δυνατόν να παρέμβουν στον προσδιορισμό, προκαλώντας ψευδώς αυξημένες ή μειωμένες τιμές. Κυριότερες από αυτές τις ουσίες είναι οι στεροειδείς ορμόνες και τα λιπαρά οξέα. Επιπλέον, ειδικοί πληθυσμοί ασθενών, όπως ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, νεογνά και εγκυμονούσες γυναίκες φέρουν μία ομάδα ενδογενών ουσιών, οι οποίες δίνουν θετικό αποτέλεσμα στον προσδιορισμό της δακτυλίτιδας. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται «ανοσοαντιδρώντες παράγοντες προσομοιάζοντες προς δακτυλίτιδα» (Digoxin-Like Immunoreactive Substances, DLIS) Η συγκέντρωση των DLIS σε δείγματα ασθενών από τους πληθυσμούς αυτούς ποικίλει, σε ορισμένες περιπτώσεις δε, τα επίπεδα προσεγγίζουν τις συγκεντρώσεις του θεραπευτικού εύρους της δακτυλίτιδας(21). Για το λόγο αυτό, το εργαστήριο θα πρέπει να επιλέγει από τους κυκλοφορούντες στο εμπόριο ανοσοπροσδιορισμούς μέτρησης δακτυλίτιδας, εκείνον του οποίου το αντίσωμα εμφανίζει την μικρότερη διασταυρούμενη αντίδραση με τις DLIS.

Επίσης για την αντιμετώπιση του τοξικού δακτυλισμού χορηγούνται ειδικά κλάσματα ανοσοσφαιρίνης

(DIGIBIND και DIGIFAB) τα οποία δεσμεύουν την δακτυλίτιδα. Η ύπαρξη των κλασμάτων αυτών στον ορό των συγκεκριμένων ασθενών ενδέχεται να οδηγήσει σε παραπλανητικές (υψηλές - έως και δεκαπλάσιες) τιμές δακτυλίτιδας με την πλειονότητα των κυκλοφορούντων στο εμπόριο ανοσοπροσδιορισμών δακτυλίτιδας. Ωστόσο, με τις τεχνικές MEIA και CEDIA είναι δυνατόν να παρακολουθηθούν αξιόπιστα οι ασθενείς αυτοί, ως προς τα επίπεδα δακτυλίτιδας(22).

#### ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν υψηλή φαρμακοκινητική διατομική διακύμανση. Η κύρια αιτία της διακύμανσης είναι η υψηλή συχνότητα πολυμορφισμού του ισοενζύμου P4502D6 από το οποίο κυρίως μεταβολίζονται, άρα απαιτείται διαφορετική δοσολογία ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκει ο ασθενής ως προς τον ρυθμό μεταβολισμού(23).

Επομένως παρά την ύπαρξη μελετών, που δεν διαπιστώνουν καλή συσχέτιση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, ο προσδιορισμός και η παρακολούθηση των επιπέδων τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι λόγω της συχνά παρατηρούμενης μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων καθώς και της σοβαρής τοξικότητας σε υπερδοσολογία(24).

#### ΑΛΑΤΑ ΛΙΘΙΟΥ

Το  $\text{Li}^+$  έχει αφ' ενός μεν στενό θεραπευτικό παράθυρο, αφ' ετέρου δε, εμφανίζει πολλές ομοιότητες με το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{K}^+$ . Μιμείται την απέκκριση και επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  από τα νεφρικά σωληνάκια. Έτσι υψηλές συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$  επιτείνουν την απέκκριση του και το αντίθετο. Άρα δίαιτα πτωχή σε  $\text{Na}^+$  αυξάνει τα επίπεδα του στο αίμα. Επιπλέον σε περίπτωση διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, το  $\text{Li}^+$  συσσωρεύεται γρήγορα στην κυκλοφορία(25).

Συνίσταται επομένως έλεγχος των επιπέδων του, τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες.

#### ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Τα αντιεπιληπτικά είναι τα πλέον ζητούμενα φάρμακα για TDM. Έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο, απρόβλεπτη φαρμακοκινητική συμπεριφορά καθώς και υψηλή φαρμακοκινητική διατομική διακύμανση, η οποία κυρίως οφείλεται στην υψηλή συχνότητα πολυμορφισμού των ισοενζύμων του CYP450 από τα οποία μεταβολίζονται. Το ενζυμικό αυτό σύστημα μεταβολισμού τους υφίσταται επίσης ισχυρές αλληλεπιδράσεις

επαγωγής ή αναστολής λόγω είτε συνδιασμένης αντιεπιληπτικής αγωγής είτε συγχωρήγησης τους με άλλα φάρμακα.

Επομένως η μέτρηση των επιπέδων τους παρέχει αρκετές ενδείξεις της κλινικής αποτελεσματικότητάς τους, είναι δε εξαιρετικά σημαντική σε περιπτώσεις εμφάνισης παρενεργειών ή τοξικότητας(26).

Σημειώτέον ότι τα νεώτερα αντιεπιληπτικά φάρμακα (λαμοτριγίνη και οξυκαρβαμαζεπίνη) έχουν υψηλότερο θεραπευτικό δείκτη και άρα ζητείται σπανιότερα η μέτρηση των επιπέδων τους.

#### ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα συνδέονται συχνά με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών όπως λοιμώξεις ή και σπανιότερα κακοήθεια. Έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο και υψηλή φαρμακοκινητική διατομική διακύμανση, εμφανίζουν όμως καλή συσχέτιση της συγκέντρωσης τους στο ολικό αίμα με την φαρμακολογική απόκριση. Για την σωστή ρύθμιση της δοσολογίας, είναι απαραίτητος ο καθημερινός έλεγχος των επιπέδων τους αμέσως μετά την μεταμόσχευση. Η δια βίου χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτεί τον περιοδικό έλεγχο των επιπέδων τους για την παρακολούθηση και ρύθμιση της αγωγής.

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα των οποίων προσδιορίζονται τα επίπεδα, είναι τα εξής: κυκλοσπορίνη, tacrolimus, everolimus, sirolimus και mycophenolate mofetil. Η ρύθμιση των δόσεων βασίζεται στα επίπεδα κατωφλίου και ο προσδιορισμός των επιπέδων γίνεται, όπως προαναφέρθηκε, σε ολικό αίμα. Το tacrolimus, για παράδειγμα, παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση των επιπέδων κατωφλίου με την συνολική έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο (AUC) και την φαρμακολογική απόκριση. Έτσι, η εξατομίκευση της θεραπείας με tacrolimus βασίζεται στην μέτρηση των επιπέδων κατωφλίου(27).

Για την κυκλοσπορίνη αντίθετα, αν και ανήκει στην ίδια κατηγορία ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων με το tacrolimus (αναστολείς της καλσινευρίνης), εν τούτοις, (κυρίως λόγω της μεγάλης διατομικής διακύμανσης στην βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου όταν λαμβάνεται από το στόμα), τα επίπεδα κατωφλίου δεν είναι επαρκής δείκτης για την συνολική έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο(28). Πολλές μελέτες και κυρίως η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη MO2ART η οποία αφορούσε την παρακολούθηση ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού επί ένα έτος, από 30 μεταμοσχευτικά κέντρα,



σε 10 ώρες, έδειξε καλύτερη συσχέτιση μεταξύ της AUC(0-4 ώρες) και της απόκρισης, παρά μεταξύ των επιπέδων κατωφλίου και απόκρισης(29). Επομένως για την αποτελεσματικότερη αποφυγή απορριπτικών επεισοδίων, οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες προσδιορισμού επιπέδων κυκλοσπορίνης συνιστούν την μέτρηση, εκτός των επιπέδων κατωφλίου, και των επιπέδων διώρου (2 ώρες μετά την χορήγηση)(30).

Ένα δεύτερο σημείο προσοχής για τον προσδιορισμό της κυκλοσπορίνης είναι το γεγονός ότι η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο αριθμό μεταβολιτών (πλέον των 30). Η πιο διαδεδομένη μέθοδος μέτρησης της στα εργαστήρια TDM, προσδιορίζει μόνο το μητρικό φάρμακο με μονοκλωνικό αντίσωμα. Ωστόσο υπάρχουν μέθοδοι συμπροσδιορισμού του μητρικού φαρμάκου μαζί με ορισμένους μεταβολίτες του. Απαιτείται επομένως ιδιαίτερη προσοχή κατά την σύγκριση επιπέδων κυκλοσπορίνης τα οποία προέρχονται από διαφορετικά εργαστήρια (η TDM της κυκλοσπορίνης πρέπει να γίνεται με την ίδια μέθοδο και στο ίδιο εργαστήριο).

#### ANTIBIOTIKA

Οι αμινογλυκοσίδες (αμικασίνη, γενταμικίνη, τομπραμυκίνη, νετιλμικίνη) καθώς και τα γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη και τείκοπλανίνη) είναι τα συχνότερα μετρούμενα αντιβιοτικά, λόγω της μικρής διαφοράς μεταξύ των τοξικών και θεραπευτικών επιπέδων τους, δηλαδή του στενού θεραπευτικού παράθυρου. Οι προσδιορισμοί των επιπέδων αντιβιοτικών γίνονται συνήθως στον ορό του αίματος, αλλά μπορεί να γίνουν και σε άλλα βιολογικά υγρά ( ENY, ούρα κλπ ). Για την βέλτιστη ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων των παραπάνω αντιβιοτικών ιδιαίτερα σε νεογνά, βρέφη, ασθενείς με βαρεία λοίμωξη ή με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα κατωφλίου καθώς και τα μέγιστα επίπεδα ( $C_{max}$ ) για την αποφυγή αφ'ενός της αποτυχίας της θεραπείας (ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων) αφ'ετέρου της τοξικότητας.

Τα επίπεδα μετρώνται με μικροβιολογικές αλλά και με ανοσοχημικές (FPIA κ.α.) και χρωματογραφικές (RP-HPLC-UV-VIS) μεθόδους(31).

#### ANTIPETPOΪKA

Η μακροχρόνια χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμάκων στον χειρισμό της HIV λοίμωξης, η περίπλοκη και μεταβλητή φαρμακοκινητική τους, οι πολλές

φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι αδικαιολόγητες θεραπευτικές αποτυχίες, τα συχνά επεισόδια τοξικότητας αλλά και η δυνατότητα συσχέτισης μεταξύ συγκέντρωσης στο πλάσμα και ιολογικής απόκρισης προσέθεσαν τα φάρμακα αυτά στην λίστα των φαρμάκων που απαιτούν TDM(32).

Μετρώνται με RP-HPLC-UV τα επίπεδα κατωφλίου στις εξής κατηγορίες αντιρετροϊκών:

Στους αναστολείς της πρωτεάσης (indinavir, nelfinavir) κυρίως σε περιπτώσεις ανεπιτυχούς φαρμακευτικής απόκρισης και

Στους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV (efavirenz, nevirapine) κυρίως για την εκτίμηση της τοξικότητας.

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων των αντιρετροϊκών φαρμάκων και της ιολογικής απόκρισης καθώς και ο προσδιορισμός επιθυμητού θεραπευτικού εύρους καθιστά την TDM των φαρμάκων αυτών, μαζί με το τεστ αντιρετροϊκής ανοχής, εργαλείο χρήσιμο στην ρύθμιση της θεραπείας της HIV λοίμωξης(33).

#### ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ-ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ

Παρόλο ότι τα αντικαρκινικά φάρμακα έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο και υψηλή φαρμακοκινητική διακύμανση (πληρούν δηλαδή τις προϋποθέσεις για TDM), ωστόσο όπως φαίνεται στον πίνακα 1, υπάρχουν πολλοί παράγοντες που περιορίζουν την χρήση της TDM στην αντικαρκινική θεραπεία(34).

#### Πίνακας 1.

Περιοριστικοί παράγοντες της TDM στην Κλινική Ογκολογία

Ετερογένεια των όγκων.
Πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-όγκου: υψηλή φαρμακοδυναμική διακύμανση.
Απρόβλεπτη συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα και απόκρισης.
Γενετική αστάθεια των καρκινικών κυττάρων.
Μεγάλη διαφοροποίηση στην αιμάτωση των διαφόρων τύπων όγκων.
Καθυστερημένη απόκριση στη μέτρηση των επιπέδων και στην εκτίμηση του τελικού θεραπευτικού αποτελέσματος.

Ταυτόχρονα όμως, υπάρχουν και πολλές ενδείξεις της χρησιμότητας της TDM στην κλινική ογκολογία, (35) όπως:

- **Απρόβλεπτη σχέση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα.**

- **Ετερογενής πληθυσμός ασθενών. Διαφορές σε:**

- τύπο όγκου
- φύλο, ηλικία
- φαρμακοκινητική (κυρίως στον μεταβολισμό)
- συμμόρφωση
- δίαιτα-διατροφή
- συνυπάρχουσες νόσοι

- **Χαμηλός θεραπευτικός δείκτης.**

- **Αδυναμία επίτευξης θεραπευτικού αποτελέσματος.**

- **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.**

Το πιο κοινό παράδειγμα της χρησιμότητας της TDM στην κλινική ογκολογία είναι η μέτρηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης (MTX) 24-48 ώρες μετά από χορήγηση υψηλής δόσης, με σκοπό τον καθορισμό της σωστής δοσολογίας της θεραπείας διάσωσης με φυλλινικό οξύ (λευκοβορίνη).

Η μεθοτρεξάτη είναι ισχυρό κυτταροτοξικό φάρμακο το οποίο χορηγείται σε διάφορους τύπους νεοπλασιών καθώς και σε ψωριασική και ρευματοειδή αρθρίτιδα. Έχει δειχθεί ότι επίπεδα MTX στον ορό >0.9 μmol/L στις 48 ώρες μετά την έγχυση σχετίζονται με υψηλή συχνότητα τοξικότητας. Σήμερα η TDM της MTX σχεδόν μηδενίζει το ποσοστό θανάτων λόγω τοξικότητας, μετά από χορήγηση υψηλής δόσης MTX(36).

Από πολλές μελέτες φαίνεται ότι ο βαθμός τοξικότητας ενός αντικαρκινικού φαρμάκου συσχετίζεται καλύτερα με την συνολική έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο, για τον λόγο αυτό γενικά, πρέπει να μετρώνται επίπεδα σε διάφορους χρόνους μετά την χορήγηση του φαρμάκου (π.χ. παρακολούθηση επιπέδων μεθοτρεξάτης)(37).

Επίσης σε αντικαρκινικά φάρμακα τα οποία συνδέονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>80%) πρέπει να μετράται και το ελεύθερο φάρμακο και αυτό διότι στις περιπτώσεις αυτές, το ποσοστό του ελεύθερου φαρμάκου αυξάνει μη γραμμικά με την δόση.

Σε πολλές δε περιπτώσεις αντικαρκινικής αγωγής, η περιεκτικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο φάρμακο είναι δυσανάλογα υψηλή σε σχέση με εκείνη του πλάσματος, επομένως ο προσδιορισμός του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται σε ολικό αίμα(38).

Ο καθορισμός της φαρμακοδυναμικής σχέσης μεταξύ συγκέντρωσης και απόκρισης είναι το κύριο θέμα στο οποίο βασίζεται η χρησιμότητα της TDM, στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας της χημει-

οθεραπευτικής αγωγής και στην ελαχιστοποίηση της τοξικότητας. Μεγάλη πρόοδος έχει γίνει στον τομέα αυτό σήμερα. Για αρκετές κατηγορίες αντικαρκινικών φαρμάκων όπως π.χ. ποδοφυλλοτοξίνες (teniposide, etoposide), αλκαλοειδή της Vinca (vincristine), αντιμεταβολίτες (μεθοτρεξάτη, μερκαπτοπουρίνη, φθοριοουρακίλη), παράγωγα της πλατίνης, έχει συσχετισθεί η ογκολυτική απόκριση με συγκεκριμένο εύρος συγκεντρώσεων(35).

Η συμβολή της αναλυτικής χημείας στην πρόοδο αυτή είναι καθοριστική. Για πολλά αντικαρκινικά φάρμακα, αναπτύχθηκαν μέθοδοι ανάλυσης με υψηλή ικανότητα διαχωρισμού, ανίχνευσης, ευαισθησίας και εξειδίκευσης. Οι μέθοδοι αυτές διακρίνονται κυρίως σε χρωματογραφικές και ανοσοχημικές. Οι χρωματογραφικές μέθοδοι είναι συνδιασμοί RP-HPLC με ανιχνευτές διαφόρων τύπων όπως φασματογράφο μάζας, UV-VIS, diode array, φθορισμόμετρο κ.α.(39). Από τις ανοσοχημικές μεθόδους χρησιμοποιείται κυρίως η μέθοδος πολωμένου ανοσοφθορισμού.

Επίσης υπάρχουν και έμμεσοι τρόποι εκτίμησης των επιπέδων ενός αντικαρκινικού φαρμάκου, όπως για παράδειγμα ο προσδιορισμός της μερκαπτοπουρίνης. Η μερκαπτοπουρίνη είναι ένα προφάρμακο του οποίου το κυτταροτοξικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη βιομετατροπή (αναβολισμό) του σε νουκλεοτίδια της 6-θειογουανίνης (6-TGN). Το ένζυμο S-μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) καταβολίζει την μερκαπτοπουρίνη. Ο λόγος των ενζυμικών δραστηριοτήτων αναβολισμού προς καταβολισμό προσδιορίζει και το τελικό κλινικό αποτέλεσμα της μερκαπτοπουρίνης. Η μέτρηση των 6-TGN στα ερυθρά σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της μερκαπτοπουρίνης, ενώ η μέτρηση της TPMT σχετίζεται με τοξικότητα(40).

Τέλος για να αξιολογηθεί σωστά μία τιμή επιπέδου ενός φαρμάκου είναι απαραίτητες οι κάτωθι πληροφορίες:

- α) Ο λόγος της εξέτασης: είναι έλεγχος ρουτίνας, μη αποτελεσματικότητας, τοξικότητας;
- β) Το ιστορικό του δοσολογικού σχήματος.
- γ) Ο χρόνος δειγματοληψίας σε σχέση με την τελευταία δόση.
- δ) Η ηλικία, το φύλο, το βάρος.
- ε) Η ύπαρξη, ή όχι, ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας.
- στ) Ο τρόπος ζωής (διατροφή, αλκοόλ, κάπνισμα).
- ζ) Η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.

Το αποτέλεσμα της μέτρησης ενός φαρμάκου πρέπει να ερμηνεύεται σε σχέση με την ατομική κλινική ει-

κόνα του ασθενούς και όχι με στατιστικές που αναφέρονται σε πληθυσμούς. Δεδομένα πληθυσμών δεν είναι τόσο χρήσιμα, όσο είναι τα πραγματικά μετρηθέντα επίπεδα, όσον αφορά τον προσδιορισμό της δόσης και του μεσοδιαστήματος χορήγησης της δόσης(41).

Το θεραπευτικό εύρος, όπως προαναφέρθηκε, είναι η σύνθεση δύο εννοιών: της ελάχιστης αποτελεσματικής και της μέγιστης ασφαλούς αποτελεσματικής συγκέντρωσης. Μεταξύ των δύο αυτών ορίων θα πρέπει η πλειονότητα των ασθενών να εμφανίζει το μέγιστο του θεραπευτικού αποτελέσματος με τον ελάχιστο κίνδυνο παρενεργειών. Οι μετρήσεις των επιπέδων φαρμάκων επιτρέπουν στον κλινικό να συμπεράνει εάν το χορηγηθέν δοσολογικό σχήμα οδηγεί σε επίπεδα πολύ χαμηλά, ή πολύ υψηλά, ή μέσα στο θεραπευτικό εύρος. Ωστόσο, το θεραπευτικό εύρος πρέπει να θεωρείται ως ένας γενικός οδηγός στην αξιολόγηση του αποτελέσματος και όχι ως στόχος που πρέπει να επιτευχθεί πάση θυσία, διότι το εύρος συγκεντρώσεων ενός φαρμάκου το οποίο αντιστοιχεί στο βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα για ένα συγκεκριμένο ασθενή είναι μια πολύ προσωπική υπόθεση.

Είναι λοιπόν «η χορήγηση φαρμάκου σε ασθενή ένα πείραμα με άγνωστο αποτέλεσμα»;

Η απάντηση της κλασσικής TDM στο ερώτημα προϋποθέτει την χορήγηση του φαρμάκου στον ασθενή και την αναμονή έως ότου τα επίπεδα φθάσουν σε σταθερή κατάσταση στον οργανισμό. Αυτός είναι και ο κύριος περιορισμός της κλασσικής TDM.

Σήμερα όμως, η απάντηση συμπληρώνεται με μία πολλά υποσχόμενη προσέγγιση, αυτήν της φαρμακογενωμικής TDM. Η φαρμακογενωμική είναι η μελέτη του τρόπου με τον οποίο το γενετικό προφίλ ενός ατόμου επηρεάζει την απόκριση του στα φάρμακα. Η φαρμακογενωμική TDM ολοκληρώνεται πριν την λήψη του φαρμάκου, δίνει πληροφορίες για πολλά φάρμακα και δεν χρειάζεται καν δείγμα αίματος, αρκεί στοματικό επίχρισμα για λήψη DNA(42).

Βεβαίως, όπως αναφέρθηκε στην αρχή, τα επίπεδα φαρμάκων επηρεάζονται σημαντικά και από μη γενετικούς παράγοντες (φυσιολογικούς, παθολογικούς, φαρμακολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες). Ο περιοδικός έλεγχος με την κλασσική TDM της έκθεσης του ασθενούς στο φάρμακο, προσφέρει την δυνατότητα της αναγνώρισης των επιδράσεων αυτών. Για τον λόγο αυτό, η φαρμακογενωμική TDM ποτέ δεν θα αντικαταστήσει πλήρως την κλασσική TDM. Ο συνδιασμός όμως των δύο αυτών προσεγγίσεων αποτελεί για το μέλλον την βάση της προσωπικά στοχευμένης θεραπευτικής αγωγής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beller GA, Smith TW, Abelman WH et al. Digitalis intoxication: a prospective study with serum level correlations. *N Eng J Med* 1971; 284:989-997.
2. Larry D Bowers. Analytical goals in therapeutic drug monitoring. *Clinical Chemistry*, 1998; 44:375-380.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ C.P. Page, M.J.Curtis, M.C. Sutter, M.J. Walker, B.B. Hofman Mosby, Επιμέλεια ελληνικής εκδόσης Π.Γαλανοπούλου-Κούβαρη, εκδόσεις Πασχαλίδη, 2005.
4. Amal Al Omari, Daryl J. Murry. Pharmacogenetics of the Cytochrome P450 Enzyme System: Review of Current Knowledge and Clinical Significance. *Journal of Pharmacy Practice*, 2007; Vol. 20, No. 3, 206-218.
5. Drug Interaction Facts. Ed. D.S. Tatro, Facts and Comparisons, St Louis, A Wolters Kluwer Company, 2004.
6. Benet L.Z., Relevance of Pharmacokinetics in narrow therapeutic index drugs. *Transpl Proc* 1999; 31:1642-1644.
7. Φάρμακο: Εργαστηριακή ανάλυση και κλινική πράξη. 15<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΚΧ-ΚΒ. 2005. Χ. Λιάπη, Γενικές αρχές της δράσης των φαρμάκων: Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική.
8. Therapeutic drug monitoring & Clinical Biochemistry. Ed. M. Hallworth, N. Capps, ACB Venture Publications, 1993.
9. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Tansplant Proc* 2004; 36:4205-4255.
10. Tarasidis CG, Garnett W.R.,Kline B.J., Pellock J.M. Influence of tube type, storage time and temperature on the total and free concentration of valproic acid. *Ther Drug Monit* 1986; 8:373-376.
11. Verme C.N. Determinations of free drug concentrations for clinical use (Review). *AACC TDM-Toxicol* 1992; 13:7-15.
12. Gannaway DJ., Mawer GE. Serum phenytoin concentrations and clinical response in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmac*, 1977; 2:833-839.
13. Φάρμακο: Εργαστηριακή ανάλυση και κλινική πράξη. 15<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΚΧ-ΚΒ. 2005. Α. Μελπίδου. Μέθοδοι προσδιορισμού φαρμάκων.
14. Nelson D., Gray D. Anticonvulsant monitoring in psychiatric practice. *Psychiatric Bull* 2001; 25:356-358.
15. Morris R.G. Cyclosporine assays, metabolite cross-reactivity and pharmacokinetic monitoring. *Ther Drug Monit* 2000; 22:160-162.
16. Levert H., Odou P., Robert H. Simultaneous determination of four antiepileptic drugs in serum by HPLC. *Biomed Chromatogr* 2002; 16:19-24.

17. Poquette M.A., Lensmeyer G.L. and Doran T.C. Effective use of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in the Routine Clinical Laboratory for Monitoring Sirolimus, Tacrolimus, and Cyclosporine. *Ther Drug Monit* 2005; 27:144-150.
18. Wang J. Amperometric biosensors for clinical and therapeutic drug monitoring: a review. *J Pharm Biom Analysis* 1999; 19:47-53.
19. Holt D.W. and Johnston A. Drug assays: fit for purpose? Measuring immunosuppressant drugs: what happened to accuracy? *Proc ACB National Meeting* 2004, 25-26.
20. Holt D.W., Armstrong V.W., Griesmacher A. et al. International Federation of Clinical Chemistry/ International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2002; 24:59-67.
21. Hamlyn J.M. Discovery of endogenous ouabain. A new mammalian hormone. Bamberg E., Shoner W., eds. *The Sodium Pump*. New York: Springer 1994, 722-731.
22. McMillin G.A., Owen W.E., Lambert T.L. et al. Comparable Effects of DIGIBIND and Digifab in Thirteen Digoxin Immunoassays. *Clin Chem* 2002; 48:1580-1584.
23. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl Ml. Et.al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for anti-depressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:173-192.
24. Φάρμακο: Εργαστηριακή ανάλυση και κλινική πράξη. 15<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΚΧ-ΚΒ. 2005. Σ. Θεοδωροπούλου. Φαρμακοκινητική αντικαταθλιπτικών και σταθεροποιητικών της διάθεσης.
25. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *The Pharma Journal*, 2004; 273: 153-156.
26. Neels HM, Sierens AC, Naelaerls K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med*, 2004; 42 (11): 1228-1255.
27. Jusko WJ., Thomson AW., Fung J., et. al. Consensus Document: Therapeutic Monitoring of Tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Mon*, 1995; 17:606-614.
28. Mahalati K., Belitsky P., Sketris I., et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*, 1999; 68(1):55-62.
29. Stefani S., Midtrek K., Cole E., et al. MO2ART study group. *Transpl* 2004; 79(5):577-583.
30. Mahalati K., Belitsky P., West K., et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:828-833.
31. Φάρμακο: Εργαστηριακή ανάλυση και κλινική πράξη. 15<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΚΧ-ΚΒ. 2005. Ε. Πλατσούκα. Αντιβιοτικά
32. Gerber JG, Acosta EP. Therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV infection. *J Clin Virol*. 2003;27:117-128.
33. Statement on therapeutic drug monitoring (TDM) for antiretroviral agents. In: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, July 14, 2003. The Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation.
34. Hon Y., Evans W. Making TDM work to optimize cancer chemotherapy: a multidisciplinary team approach. *Clin Chem* 1998; 44:388-400.
35. Dumez H., Guetens G., Boeck G. et al. The relevance of Therapeutic drug monitoring in plasma and erythrocytes in anti-cancer drug treatment. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(11):1219-1227.
36. Stamp L., Roberts R., Kennedy M. et al. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis-are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother* 2006.
37. Rousseau A., Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2002; 16 (4): 253-262.
38. Dumez H., Reinhart WH., Guetens G., et al. Human red blood cells: rheological aspects, uptake and release of cytotoxic drugs. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41:159-188.
39. Guetensa G., De Boeck G., Highleya M.S., et al. Hyphenated techniques in anticancer drug monitoring II. Liquid chromatography-mass spectrometry and capillary electrophoresis-mass spectrometry. *J of Chromat* 2002; 976(1-2):239-247.
40. Lennard L. Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47(2): 131-143.
41. Φάρμακο: Εργαστηριακή ανάλυση και κλινική πράξη. 15<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΚΧ-ΚΒ. 2005. Σκουρολιάκου Μ. Παρακολούθηση και ρύθμιση θεραπευτικών δόσεων. Παρακολούθηση επιπέδων φαρμάκων στο αίμα.
42. PharmGKB, <http://www.pharmgkb.org>

# Φαρμακογενετική – φαρμακογενομική και εξατομικευμένη θεραπεία. Εξατομικευμένη ογκολογική αντιμετώπιση ασθενών με βάση το αποτέλεσμα γονιδιακού ελέγχου

Χ Κ Σταθόπουλος<sup>1</sup> και Μ Μ Βασιλαματζής<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Επιμελητής Α', <sup>2</sup>Διευθύντριας  
Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

## SUMMARY

**STATHOPOULOS CH, VASLAMATZIS MM. Pharmacogenetics - pharmacogenomics and personalized treatment. Personalized treatment of oncological patients according to their genetic profile.** Because of the significant toxicity of anticancer therapy, we must predict accurately the personalized benefit for each patient. The special characteristics of a tumor give us information about the overexpressed biochemical pathways that are related with its malignant phenotype, and the inhibition of these pathways often causes remission of the neoplasm with less toxicity than the classical chemotherapy. The study of some genes give us information about the expected response of the disease to the classic chemotherapy. *Nosokomiaka Chronika, 72, 75-82, 2010.*

**Key words:** pharmacogenetics, target therapy, anticancer therapy, monoclonal antibodies.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεγάλη τοξικότητα των αντινεοπλασματικών θεραπειών καθιστά αναγκαία την ακριβή, εξατομικευμένη πρόβλεψη του οφέλους που θα επιφέρουν στον ασθενή. Η μελέτη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών κάθε όγκου μας δίνει πληροφορίες για βιοχημικές οδούς που υπερεκφράζονται και προκαλούν την κακοήθη συμπεριφορά του, και η αναστολή των οδών αυτών οδηγεί συχνά σε ύφεση της νόσου με μικρότερη τοξικότητα από την κλασσική χημειοθεραπεία. Επίσης η μελέτη ορισμένων γονιδίων μας δίνει πληροφορίες για την αναμενόμενη ανταπόκριση της νόσου στα κλασσικά κυτταροστατικά. *Νοσοκομιακά Χρονικά, 72, 75-82, 2010.*

**Λέξεις ευρητηρίου:** φαρμακογενετική, στοχευμένη θεραπεία, αντινεοπλασματική θεραπεία, μονοκλωνικά αντισώματα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μελέτη των γενετικών, ανοσολογικών και μεταβολικών χαρακτηριστικών των νεοπλασμάτων οδήγησε στην διαπίστωση βιοχημικών οδών που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων και την ανάπτυξη των όγκων.

Ήδη από το τέλος του 19<sup>ο</sup> αιώνα είχε παρατηρηθεί ότι αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή σε προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με καρκίνο μαστού οδήγησε σε υποστροφή του πρωτοπαθούς όγκου (1).

Αργότερα τεκμηριώθηκε ότι σε περίπου 70% των ασθενών τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού εκφράζουν υποδοχείς οιστρογόνων ή και προγεστερόνης (2). Η διέγερση των υποδοχέων αυτών οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων και σε συνολική έκφραση του κακοήθους φαινότυπου, ενώ η αναστολή τους (ή η κατάργηση παραγωγής οιστρογόνων) οδηγεί σε προσωρινή υποστροφή του όγκου. Με αυτό το δεδομένο εξηγείται η επιτυχής θεραπεία του ορμονοευαίσθητου καρκίνου του μαστού με χρήση των αντιορμονικών φαρμάκων

(της ταμοξιφαίνης που είναι αναστολέας υποδοχέων οιστρογόνων και των αναστολέων της αρωματάσης οι οποίοι ελέγχουν την παραγωγή οιστρογόνων εκτός των ωοθηκών). Τα φάρμακα αυτά, που αποτελούν την πρώτη ιστορικά θεραπεία κατά ειδικών στόχων στην ογκολογία προσφέρουν μεγάλο θεραπευτικό όφελος με ήπιες σχετικά παρενέργειες (3).

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε εκρηκτική αύξηση των γνώσεων σε επίπεδο μοριακής βιολογίας και προσδιορισμός πολλών μεταβολικών οδών, τις οποίες χρησιμοποιούν κυρίως τα κακοήθη κύτταρα για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση τους. Η αναστολή των οδών αυτών με κατάλληλα μόρια οδηγεί σε αναστολή των κρίσιμων λειτουργιών για την ανάπτυξη και εξέλιξη των κακοήθων κυττάρων. Έτσι καταλήξαμε στις σύγχρονες θεραπείες κατά μοριακών στόχων (targeted therapies), που αποσκοπούν στον έλεγχο της νόσου, χωρίς τις σοβαρές παρενέργειες των κλασικών κυτταροτοξικών θεραπειών. Παράλληλα η μοριακή βιολογία και η μελέτη του γονιδιακού προφίλ των νεοπλασμάτων έδωσε πολύτιμα στοιχεία για την πρόβλεψη του, εξατομικευμένου για κάθε ασθενή, οφέλους από την κλασική χημειοθεραπεία (4).

#### **ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ**

Είναι τεκμηριωμένο ότι η συμπληρωματική χημειοθεραπεία βελτιώνει την ελεύθερη νόσου, αλλά και τη συνολική επιβίωση σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού, οι οποίες υπεβλήθησαν σε ριζική εξαίρεση της νόσου τους (5). Το όφελος αυτό είναι μεγαλύτερο σε γυναίκες με αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως προχωρημένο στάδιο, επιθετικότερος ιστολογικός υπότυπος, αρνητικοί ορμονικοί υποδοχείς, θετικό Her-2 κλπ. Από την άλλη πλευρά είναι σημαντική η τοξικότητα της χημειοθεραπείας, ιδίως σε ηλικιωμένες ασθενείς με συνυπάρχοντα παθολογικά ή καρδιολογικά νοσήματα. Με αυτά τα δεδομένα συνιστά μεγάλη πρόκληση η ακριβέστερη αναγνώριση των γυναικών με μεγάλο κίνδυνο υποτροπής και ανάγκη συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, και η διάκριση ομάδας γυναικών με μικρό κίνδυνο υποτροπής στις οποίες η κυτταροτοξική αγωγή δεν προσθέτει σημαντικό όφελος σε σχέση με τις παρενέργειες της αγωγής.

Είναι σαφές ότι το δυσμενέστερο χαρακτηριστικό των όγκων είναι η ικανότητα τους να μεθίστανται, συνεπώς είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η πρώιμη αναγνώριση των όγκων με υψηλή πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η μελέτη της έκφρασης

των γονιδίων είναι ένα προγνωστικό εργαλείο προς την κατεύθυνση αυτή στον καρκίνο του μαστού, και μπορεί να γίνει με σύγχρονες μοριακές διαγνωστικές δοκιμασίες, όπως το Mammaprint και το Oncotype Dx.

Το Mammaprint είναι περίγραμμα έκφρασης 70 γονιδίων, των οποίων η αυξημένη έκφραση συνδέθηκε με πρώιμη μεταστατική νόσο σε νέες γυναίκες με καρκίνο μαστού χωρίς αρχική διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων. Η εξέταση γίνεται με ανάλυση μικροσυστοιχιών σε πρόσφατο ή κατεψυγμένο βιοπτικό υλικό. Η υπογραφή πτωχής πρόγνωσης αφορά γονίδια που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, τη διήθηση, τη μετάδοση ερεθισμάτων, την αγγειογένεση κλπ, και είναι ανεξάρτητα από τους κλασικούς προγνωστικούς παράγοντες (6).

Το Oncotype Dx είναι η πρώτη κλινικά αξιολογημένη πολυγονιδιακή ανάλυση που ποσοτικοποιεί την πιθανότητα υποτροπής καρκίνου του μαστού. Στη βασική του έρευνα αξιολογήθηκαν 250 γονίδια από σειρά 447 ασθενών, με αρνητικούς λεμφαδένες και θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, και συσχετίστηκαν με πρώιμη υποτροπή. Από αυτά, 21 εκτιμήθηκαν ως σημαντικά (16 γονίδια του όγκου και 5 αναφοράς), και μεταξύ αυτών υπάρχουν γονίδια σχετιζόμενα με γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Με αυτά τα δεδομένα υπολογίζεται το Recurrence Score (RS) που συσχετίζεται με την πιθανότητα υποτροπής 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, και αξιολογείται ως χαμηλό αν είναι <18, ενδιάμεσο μεταξύ 18 και 31, και υψηλό αν είναι >31 (7). Μεγάλο πλεονέκτημα του είναι ότι γίνεται με χρήση real time RT-PCR σε υλικό βιοψιών μονιμοποιημένο σε κύβους παραφίνης, κάτι που επέτρεψε την εφαρμογή του σε υλικό αρχείου και βοήθησε την εξαγωγή συμπερασμάτων από μεγάλες κλινικές μελέτες. Στις ασθενείς της μελέτης NSABP B14, με αρνητικούς λεμφαδένες και θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων που έλαβαν ταμοξιφαίνη ή placebo, διαπιστώθηκε ότι, σε όσες έλαβαν ταμοξιφαίνη, μεταστατική νόσος είχε εμφανιστεί μετά 10ετία στο 6,8% των ασθενών της ομάδας χαμηλού κινδύνου, στο 14,3% των ασθενών της ομάδας ενδιάμεσου και στο 30,5% των ασθενών της ομάδας υψηλού κινδύνου (8).

Σημαντικότερη όμως από την πρόγνωση είναι η πρόβλεψη οφέλους από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία με τη χρήση του Oncotype.

Αξιολογώντας την εξέταση σε σειρές γυναικών που έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία και σε ομάδες ελέγχου της μελέτης NSABP B20, διαπιστώθηκε ότι υψηλό RS είναι προβλεπτικό οφέλους από τη

χημειοθεραπεία (RR =0,26, 95% CI = 0,13 - 0,53), ενώ σε χαμηλό RS η χημειοθεραπεία δεν προσέθετε όφελος σε μόνη ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη (RR =1,31, 95% CI = 0,46 - 3,78) (9).

Με τα αποτελέσματα αυτά το Oncotype Dx καθιερώθηκε ως νέο εργαλείο ακριβέστερης εκτίμησης του οφέλους των ασθενών από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία, και τεκμηριώνει την απόφαση αποφυγής της στις ασθενείς με μη προβλεπόμενο όφελος (10).

### **Ο Epidermal Growth Factor (EGF) και ο υποδοχέας του EGFR (ή HER-1)**

Ο EGFR ανήκει στην οικογένεια των Human Epidermal Receptors, που εμπλέκονται στις διαδικασίες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιβίωσης. Είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και ενδοκυττάριο τμήμα, εκ των οποίων το τελευταίο έχει δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Η σύνδεση ενός διεγέρτη στον EGFR, όπως ο EGF ή ο TGF- $\alpha$ , προκαλεί τη δημιουργία ομοδιμερών (ή ετεροδιμερών με άλλα μέλη της οικογένειας), και ενεργοποίηση του ενδοκυττάριου μέρους της τυροσινικής κινάσης. Ακολουθεί αλυσίδα φωσφορυλιώσεων, με συμμετοχή και της ενδοκυττάριας πρωτεΐνης K-ras, και τελικά μεταφορά του μηνύματος στον πυρήνα του κυττάρου, με επακόλουθη ρύθμιση της μεταγραφής ορισμένων γονιδίων, που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο και άλλες διαδικασίες σημαντικές στην έκφραση του κακοήθους φαινοτύπου, όπως είναι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η αναστολή διαφοροποίησης και απόπτωσης, η διήθηση παρακείμενων ιστών, η αγγειογένεση κλπ (11).

Ο EGFR υπερεκφράζεται σε αρκετούς συμπαγείς όγκους, όπως τα καρκινώματα παχέος εντέρου, πνεύμονα, κεφαλής - τραχήλου, μαστού, παγκρέατος κλπ. και συσχετίζεται με την πρόγνωση της νόσου.

Αυξημένα επίπεδα EGFR αποδείχθηκαν ισχυρός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο κεφαλής τραχήλου, οισοφάγου, τραχήλου μήτρας, ωθηκών και ουροθηλίου, μέτριος σε καρκίνο στομάχου, ενδομητρίου, μαστού και παχέος εντέρου, ενώ στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα δεν υπήρχε σταθερή συσχέτιση (12).

### **Η αναστολή του EGFR με μονοκλωνικά αντισώματα**

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου σημαντικό ποσοστό ασθενών ωφελούνται από την αναστολή του υποδοχέα του EGFR με το μονοκλωνικό αντίσωμα cetuximab (Erbix). Το cetuximab είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται εκλεκτικά με

τον EGFR και τα ετεροδιμερή του, ανταγωνιζόμενο τη σύνδεση άλλων προσδετών, που διεγείρουν την οδό της τυροσινικής κινάσης. Αντίθετα η πρόσδεση στον υποδοχέα του cetuximab αναστέλλει αυτή τη σηματοδοτική οδό. Παρόμοια δράση έχει και το νεώτερο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα panitumumab (Vectibix), που έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με τον EGFR (13).

Στις περιπτώσεις αυτές είναι κλινικά σημαντική η παρουσία φυσιολογικού (wild type) γονιδίου K-ras, του οποίου η πρωτεΐνη ενεργοποιείται από τη σύνδεση του EGF στον υποδοχέα του, και αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ η αναστολή του υποδοχέα EGFR με cetuximab ή panitumumab αναστέλλει αυτή την ενεργοποίηση και οδηγεί στο αντίθετο αποτέλεσμα. Αντίθετα, εάν το γονίδιο K-ras είναι μεταλλαγμένο, η παραγόμενη πρωτεΐνη είναι μόνιμως δραστική, ανεξάρτητα από την παρουσία και σύνδεση του EGF στον υποδοχέα του (14).

Μεταλλάξεις του K-ras στα κωδόνια 12 ή 13 του εξώνιου 2, απαντώνται περίπου στο 30 - 40% των όγκων στον καρκίνο του παχέος εντέρου σε διάφορες σειρές (15, 16) και στην περίπτωση αυτή η αναστολή του EGFR με cetuximab δεν επάγει ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα, όπως επανειλημμένα αποδείχτηκε σε κλινικές μελέτες (15,17).

Γι' αυτό το λόγο ο έλεγχος των νεοπλασμάτων παχέος εντέρου για παρουσία μεταλλαγμένου K-ras θεωρείται απαραίτητος για όλους τους ασθενείς του σταδίου IV πριν τη λήψη θεραπευτικής απόφασης, και έχει ενταχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες διάφορων φορέων για την καθημερινή κλινική πρακτική (NCCN Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer - v.2.2010).

### **HER-2 (ή C-erbB2, ή EGFR-2) και αναστολή του με trastuzumab**

Υπερέκφραση του υποδοχέα HER-2 παρουσιάζεται στο 20 - 25% των ασθενών με καρκίνο του μαστού, αλλά και σε αδενοκαρκινώματα ωθήκης, πνεύμονα, προστάτη και γαστρεντερικού. Δεν έχουν βρεθεί οι φυσιολογικοί ενδογενείς προσδέτες αυτού του υποδοχέα, είναι όμως διαπιστωμένο ότι η διεγερση του οδηγεί σε σχηματισμό ετεροδιμερών με άλλα μόρια της οικογένειας HER και επακόλουθη ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης, που οδηγεί σε αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

Στον καρκίνο του μαστού η υπερέκφραση του HER-2 σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά της νόσου, με τις ασθενείς αυτές να παρουσιάζουν βραχύτερη

ελεύθερη νόσου επιβίωση και ολική επιβίωση για το ίδιο στάδιο της νόσου και ίδια θεραπευτική αντιμετώπιση, συγκρινόμενες με ακριβώς αντίστοιχες ασθενείς έχουσες αρνητικούς HER-2 όγκους (18). Η υπερέκφραση του HER-2 εξάλλου σχετίζεται με σχετική ανθεκτικότητα στην κυτταροτοξική και αντιορμονική θεραπεία (19).

Αντίστοιχα η αναστολή του υποδοχέα HER-2 με το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab (Herceptin) σε συνδυασμό με κλασσικά κυτταροστατικά, αυξάνει στην ομάδα των ασθενών αυτών το ποσοστό ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία, ενώ συνεχιζόμενη αγωγή με μόνο trastuzumab οδηγεί σε παράταση τη διάρκειας αυτής της ανταπόκρισης (20).

Η ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με τον αναστολέα του HER-2 στην έκβαση των ασθενών έχει τεκμηριωθεί και στον πρώιμο καρκίνο του μαστού, μετά την πλήρη χειρουργική εξαίρεση της νόσου. Στην περίπτωση αυτή η προσθήκη του trastuzumab στην συμπληρωματική χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία, αυξάνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών (21).

Άλλος παράγοντας με στόχο την σηματοδοτική οδό των EGFR και HER-2 είναι η lapatinib, που είναι μικρό μόριο – αναστολέας της τυροσινικής κινάσης. Το φάρμακο αυτό χορηγείται από το στόμα και μελετήθηκε στα πλαίσια συνδυασμένης θεραπείας δεύτερης γραμμής με καπεσιταμπίνη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού HER-2(+), μετά από συνδυασμό χημειοθεραπείας και trastuzumab. Η προσθήκη του lapatinib βελτίωσε το ποσοστό ανταπόκρισης της νόσου και παρέτεινε το ελεύθερο προόδου νόσου διάστημα (22).

### **Προβλεπτικοί παράγοντες ανταπόκρισης στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού**

Οι ανθρακυκλίνες χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία του πρώιμου και του προχωρημένου καρκίνου μαστού, και έχουν συνδεθεί με όφελος στην επιβίωση (23). Η υπερέκφραση του HER-2 έχει συνδεθεί με όφελος από την επιλογή των ανθρακυκλινών σε ορισμένες μελέτες, κυρίως στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία της πρώιμης νόσου (24, 25). Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ HER-2 και ανθρακυκλινών δεν είναι απόλυτα κατανοητός και φαίνεται ότι η υπερέκφραση του HER-2 απλά συνυπάρχει με την ενίσχυση ενός βιοχημικού στόχου για της ανθρακυκλίνες: της τοποϊσομεράσης IIa.

Τα γονίδια για τον HER-2 και την τοποϊσομεράση IIa υπάρχουν σε κοντινές θέσεις του χρωμοσώματος 17 και η ενίσχυση της τοποϊσομεράσης IIa είναι πολύ συχνότερη σε ενίσχυση του HER-2 (26), εξηγώντας έτσι

το κλινικό όφελος των HER-2(+) ασθενών από θεραπεία με βάση τις ανθρακυκλίνες. Περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την ενίσχυση του γονιδίου της τοποϊσομεράσης IIa αλλά και την ρύθμιση της δραστηριότητας του ενζύμου εντός του νεοπλασματικού κυττάρου ως ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες είναι απαραίτητες για την κατανόηση των βέλτιστων θεραπευτικών επιλογών για τις ασθενείς (27).

Οι ταξάνες είναι ενδιαφέρουσα κατηγορία φαρμάκων κατά του καρκίνου του μαστού. Συνδεόμενες με τους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου αναστέλουν τον αποπολυμερισμό τους διαταράσσοντας τη μίτωση και συνδεόμενες στους μικροσωληνίσκους του κυτταροσκελετού προάγουν την απόπτωση. Η σχετιζόμενη με τους μικροσωληνίσκους πρωτεΐνη ταυ είναι ενδοκυττάριο ρυθμιστικό μόριο που προάγει τη σύνδεση των μικροσωληνίσκων μεταξύ τους και τους σταθεροποιεί (28). Ανάλυση γενετικής έκφρασης έχει συνδυάσει τη χαμηλή έκφραση του γονιδίου της πρωτεΐνης ταυ με αυξημένη ευαισθησία στην πακλιταξέλη και αύξηση πιθανότητας πλήρους ύφεσης με εισαγωγική χημειοθεραπεία. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι επώαση της τουμπουλίνης με πρωτεΐνη ταυ οδηγεί σε ελάττωση πρόσδεσης των ταξανών. Συνεπώς η πρωτεΐνη ταυ φαίνεται ανταγωνίζεται τις ταξάνες για τη θέση πρόσδεσης τους στο κύτταρο, και πιθανώς η χαμηλή γονιδιακή της έκφραση θα καταστεί προβλεπτικός παράγοντας ευαισθησίας στις ταξάνες (29).

### **Προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες στον Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)**

Η παρουσία μεταλλαγμένου EGFR (απουσία εξωνίου 19, ή L858R μετάλλαξη εξωνίου 21) δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών ανεξάρτητα από τη θεραπεία (30).

Ωστόσο οι παραπάνω μεταλλάξεις, που προκαλούν ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης του EGFR, είναι προβλεπτικές θεραπευτικού οφέλους (όπως εκφράζεται με υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης και παρατεταμένη επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου) σε θεραπεία με αναστολέα της τυροσινικής κινάσης, όπως το erlotinib και το gefinitib (31, 32).

Υψηλά επίπεδα ERCC1 (5-ενδονουκλεάση του συμπλέγματος εξαγωγής νουκλεοτιδίου – επισκευής) είναι προγνωστικά καλύτερης επιβίωσης των ασθενών με πλήρως εξαιρεθέν ΜΜΚΠ, που δεν έλαβαν περιεγχειρητική ακτινο- ή χημειοθεραπεία (33).

Έχει αποδειχτεί ότι υψηλά επίπεδα ERCC1 είναι προβλεπτικά πτωχής ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία που βασίζεται στην πλατίνη. Ασθενείς με ανεγχείρη-



το ΜΜΚΠ και χαμηλά επίπεδα ERCC1 είχαν καλύτερη ανταπόκριση και αυξημένη επιβίωση (34) σε σύγκριση με αντίστοιχους ασθενείς με υψηλά επίπεδα ERCC1. Σε μεγάλη ομάδα ασθενών με χειρουργικά εξαιρεθέντα ΜΜΚΠ που έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, στα πλαίσια της μελέτης IALT, μόνο οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ERCC1 ωφελήθηκαν από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία (35).

Η παρουσία μεταλλαγμένου K-ras ογκογονιδίου είναι προγνωστική πτωχής επιβίωσης σε ασθενείς με πλήρως εξαιρεθέν ΜΜΚΠ χωρίς πρόσθετη θεραπεία (36).

Σημαντική επίσης είναι η προβλεπτική αξία της ύπαρξης μεταλλαγμένου K-ras. Συνυπάρχει με απουσία ανταπόκρισης σε θεραπεία με τον αναστολέα της τυροσινικής κινάσης erlotinib (31). Έχει διαπιστωθεί μάλιστα ότι η προσθήκη erlotinib στην κυτταροτοξική θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς έχει δυσμενή επίπτωση στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και στην ολική επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν μόνο κυτταροτοξική θεραπεία (37), και είναι προβλεπτική έλλειψης οφέλους από συμπληρωματική χημειοθεραπεία με πλατίνα/βινορελμπίνη (38).

Ενδιαφέρον είναι ότι στο ΜΜΚΠ, σε μεγάλη σειρά ασθενών, δεν βρέθηκε συνύπαρξη μεταλλαγμένου EGFR με μεταλλαγμένο K-ras (39).

Αυξημένη έκφραση (τεκμηριωμένη με υψηλά επίπεδα mRNA) του RRM1 (γονιδίου που κωδικοποιεί τη ρυθμιστική υπομονάδα της αναγωγάσης του ριβονουκλεοτιδίου) είναι προγνωστικά καλύτερης επιβίωσης των ασθενών με πλήρως εξαιρεθέν ΜΜΚΠ που δεν έλαβαν άλλη περιεγχειρητική θεραπεία (40, 41), και είναι προβλεπτικά πτωχής ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία που βασίζεται στην γεμισταμπίνη (42, 43).

#### **Στοχευμένη θεραπεία έναντι του C-kit στους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους**

Οι γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (GISTs) παρουσιάζουν σε σημαντικό ποσοστό (>90%) μεταλλάξεις στον C-kit ή στον PDGFRα, με αποτέλεσμα την παρουσία σταθερά δραστικής τυροσινικής κινάσης που σχετίζεται με τον κακοήγη φαινότυπο αυτών των όγκων. Η αναστολή της τυροσινικής κινάσης με κατάλληλα φάρμακα όπως το imatinib προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς (44).

Η παρουσία και ο τύπος της μετάλλαξης είναι προβλεπτική της ανταπόκρισης στην imatinib. Ασθενείς με μεταλλάξεις στο εξώνιο 11 παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία, συγκρινόμενοι με ασθενείς με μεταλλάξεις στο εξώνιο 9 (45).

Άλλη μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με μεταλλάξεις στο εξώνιο 9 ωφελούνται από αυξημένη δόση του φαρμάκου (800mg έναντι της συνήθους δόσης των 400mg), παρουσιάζοντας σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου όταν παίρνουν τη μεγαλύτερη δόση (46).

Είναι όμως δυνατό να υπάρξει αντίσταση στην imatinib λόγω παρουσίας μεταλλάξεων στην τυροσινική κινάση, είτε πρωτοπαθών (ενδογενών στον όγκο) είτε δευτεροπαθών (που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε αρχικά ευαίσθητους όγκους). Στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατό να υπάρχει ανταπόκριση της νόσου με χορήγηση νεώτερων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης, όπως η sunitinib (47), η dasatinib και η nilotinib (48).

#### **Αναστολείς του m-TOR**

Η οικογένεια των ενζύμων της κινάσης της 3-φωσφοϊνοσιτιδής (PI3K) είναι υπεύθυνη για την παραγωγή δεύτερων μεταβιβαστών, λιπιδιών ή πρωτεϊνικών συμπλόκων με 3-φωσφοϊνοσιτιδία, όπως η τριφωσφορική ινοσιτόλη (PIP3). Η σηματοδοτική αυτή οδός ρυθμίζει πολλές βασικές κυτταρικές λειτουργίες όπως πολλαπλασιασμό, επιβίωση και αγγειογένεση (49).

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ταυτοποιήθηκε νέα οικογένεια κινασών, ανάλογη των PI3K, και εντάχθηκε στην μεγάλη ομάδα των PIKKs (PI3K και ανάλογες κινάσες), που βρίσκονται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και περιλαμβάνουν τις m-TOR1 και m-TOR2. Οι τελευταίες έχουν την μοναδική ιδιότητα να αναστέλλονται από την rapamycin (mammalian target of rapamycin), που συνδέεται στην ενδοκυττάρια FK506 binding protein-12, σχηματίζοντας σύμπλεγμα που αναστέλλει τη δράση του m-TOR. Η αναστολή αυτή διακόπτει την κυτταρική διαίρεση στην G1 φάση του κυτταρικού κύκλου και ελαττώνει την πρωτεϊνοσύνθεση (50).

Τα κύττατα των θηλαστικών έχουν ποικίλη ευαισθησία στη ραπαμυκίνη. Ιδιαίτερα ευαίσθητο είναι το διεγερμένο T λεμφοκύτταρο, του οποίου σε μικρές συγκεντρώσεις ραπαμυκίνης αναστέλλεται η πρόοδος από τη G1 στην S φάση του κυτταρικού κύκλου.

Το Temsirolimus δρα παρομοίως, συνδεδεμένο, το ίδιο και ο μεταβολίτης του sirolimus, στην ενδοκυττάρια FK506 binding protein-12, με σχηματισμό συμπλέγματος που αναστέλλει την ενεργοποίηση του m-TOR, και διακόπτει την κυτταρική διαίρεση στη φάση G1. Επίσης ελαττώνει την έκφραση των παραγόντων HIF-1α και HIF-2α που εκλύονται σε συνθήκες ιστικής υποξίας (Hypoxia inducible factors), με αποτέλεσμα ελάττωση

του VEGF και επακόλουθη αντιαγγειογενετική δράση. Είναι δραστικό στο προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και χορηγείται στα πλαίσια θεραπείας  $T^S$  γραμμής σε επιβαρυσμένους ασθενείς (51).

#### **Ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας των αγγείων (VEGF) και bevacizumab**

Απαραίτητη προϋπόθεση ανάπτυξης ενός νεοπλασματικού όγκου μεγαλύτερου του 1 χιλιοστού είναι η δημιουργία νεόπλαστων αγγείων, ώστε να είναι εφικτή η τροφοδοσία των καρκινικών κυττάρων με τις απαραίτητες θρεπτικές ουσίες και η απομάκρυνση των καταλοίπων του μεταβολισμού τους (52). Για τον σκοπό αυτό τα νεοπλασματικά κύτταρα στέλνουν ερεθίσματα που προάγουν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων, και την επακόλουθη δημιουργία μικρών νεοαγγείων.

Παράγοντες που διεγείρουν την αγγειογένεση είναι ο vascular endothelial growth factor (VEGF), ο basic fibroblast growth factor (bFGF), ο platelet-derived growth factor, ο placental growth factor, ο transforming growth factor –  $\beta$  και άλλοι (53). Έχει αποδειχτεί ότι η ενεργοποίηση του HIF-1 $\alpha$  μέσω τοπικής υποξείας, διεγείρει ορισμένους αγγειογενετικούς παράγοντες.

Το bevacizumab είναι εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον VEGF, εμποδίζει τη σύνδεση του με τον υποδοχέα του στο ενδοθήλιο των αγγείων και αναστέλλει τη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων (54). Είναι δραστικό και έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με κυτταροστατικά, στη θεραπεία  $T^S$  γραμμής του μεταστατικού κολορθικού καρκίνου, του αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα, του μεταστατικού καρκινώματος του μαστού και, σε συνδυασμό με ιντερφερόνη, του αδενοκαρκινώματος του νεφρού. Μετά την ανταπόκριση σε αριθμό συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων, φαίνεται ότι συνεχιζόμενη χορήγηση μόνο του bevacizumab στα πλαίσια θεραπείας συντήρησης, επιτυγχάνει παράταση της ανταπόκρισης (55).

#### **Rituximab και αναστολή του CD-20**

Το rituximab είναι αντι-CD-20 μονοκλωνικό αντίσωμα, που συνδέεται με το CD-20 αντιγόνο των Β-λεμφοκυττάρων. Το CD-20 υπερεκφράζεται στο 90% περίπου των Β Non Hodgkin Λεμφωμάτων (NHL), ενώ δεν εκφράζεται σε αρχέγονα κύτταρα του αιμοποιητικού ή σε μη αιματογενή κύτταρα.

Το rituximab είναι το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που πήρε έγκριση για θεραπεία των CD-20 θετικών λεμφοκυτταρικών κακοηθειών, αλλά και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η κυτταροτοξική δράση

του επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως η γνώριμη αντισωματική δράση μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος, η ενεργοποίηση κυττάρων φυσικών φονέων από το Fc κλάσμα του συνδεδεμένου αντισώματος, αλλά και με ενεργοποίηση μεταβολικών οδών που οδηγούν σε απόπτωση μέσω ενεργοποίησης κασπασών (56).

Η προσθήκη του rituximab στο κλασσικό χημειοθεραπευτικό σχήμα CHOP (βινκριστίνη, δοξορουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και πρεδνιζόνη) σε ασθενείς με διάχυτο Β-NHL από μεγάλα κύτταρα οδήγησε σε αύξηση της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης και της ολικής επιβίωσης (57,58). Ανάλογα αποτελέσματα με τον παραπάνω συνδυασμό έχουν επιτευχθεί και σε ασθενείς με λεμφοζιδιακό λέμφωμα (59).

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Beatson GT: On the treatment of inoperable Cases of carcinoma of the mamma. *Lancet* 1896;148:104-107.
2. Williams DL: The estrogen receptor: a review. *Life Sci* 1974;15:583-597.
3. Lerner LJ, Jordan VC: Development of antiestrogens and their use in breast cancer: eighth Cain memorial award lecture. *Cancer Res* 1990; 50(14):4177-4189.
4. Oakman C et al: Recent advances in systemic therapy. New diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2009;11:202.
5. Early breast cancer trialists collaborative group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
6. Van de Vijver MJ et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.
7. Paik S et al: Multi-gene RT-PCR assay for predicting recurrence in node negative breast cancer patients –NSABP studies B-20 and B-14. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:A16.
8. Paik S et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826.
9. Paik S et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with Node-negative estrogen receptor positive Breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734.
10. Albain KS et al: Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast* 2009;18 Suppl 3:S141-145.
11. Cohen et al. Targeting Signal Transduction Pathways in Colorectal Cancer *JCO* 2005;23:5374-5385.

12. Nicholson et al: EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001;37S: Suppl 4:9-15.
13. Yang XD et al: Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38(1):17.
14. Cox AD, Der CJ. Ras family signaling: therapeutic targeting. *Cancer Biol Ther* 2002;1:599.
15. Lievre A mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26:374-379.
16. Baldus et al: Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF and PIC3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clinical Cancer Research* 2010; 16:790-799.
17. Amado IG et al. Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634.
18. Tsutsui S et al: Prognostic value of cerb-B2 expression in breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;79(4):216-223.
19. Piccart MJ et al: HER2: a "predictive factor" ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 2000;36:1755-1761.
20. Slamon DJ et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
21. Piccart MJ et al: Trastuzumab after adjuvant Chemotherapy in HER2 – positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
22. Geyer CE et al: Lapatinib plus capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
23. Early breast cancer trialists Collaborative group. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002.
24. Dhesy-Third B et al: Her-2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systemic review. *Brest Cancer Res Treat.* 2008;109:209-229.
25. Gennari A et al: Her-2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:14-20.
26. Jaervinen TA et al: Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to the topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol.* 2000;156:839-847.
27. Di Leo A et al: Anthracyclines: the first generation of cytotoxic targeted agents? A possible dream. *J Clin Oncol* 2008;26:5011-5013.
28. Makrides V et al: Evidence for two distinct binding sites for tau on microtubules. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:6746-51.
29. Rouzier R et al: Microtubule associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8315-8318.
30. Tsao MS et al: Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-144.
31. Miller VA et al: Molecular characteristics of bronchioalveolar carcinoma and adenocarcinoma bronchioalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinibe. *J Clin Oncol.* 2008;26:1472-1478.
32. Sequist LV et al: First-line gefinitib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26:2442-2449.
33. Simon GR et al: ERCC1 expression as a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005; 127:978-983.
34. Lord RV et al: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin cancer Res.* 2002;8:2286-2291.
35. Olaussen KA et al: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:983-991.
36. Slebos RJ et al: K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1990; 323:561-565.
37. Eberhard DA et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:5900-5909.
38. Tsao MS et al: Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5240-5247.
39. Marchetti et al: EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment, *J Clin Oncol.* 2005;23:857-865.
40. Bepler G et al: RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1878-1885.
41. Zheng et al: DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:800-808.

42. Bepler G et al: RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4731-4737.
43. Bepler G et al: Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatin vs gemcitabine alone. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2008;26:8033.
44. Verweij J et al: Progression free survival in gastrointestinal stromal tumors with high dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;364:1127.
45. Heinrich MC et al: Correlation of kinase genotype and clinical outcome in North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:5360-5367.
46. Debiec-Rychter et al: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer.* 2006;42:1093-1103.
47. Demetri GD et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-1338.
48. Blay JY et al: A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Study update. *ASCO Meeting Abstracts.* 2008;26:10553.
49. Chan S: Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1420-1424.
50. Barbet et al: TOR controls translation initiation and early G1 progression in yeast. *Mol Biol Cell.* 1996;7:25-42.
51. Mekhail et al: Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO* 2005;23:832-841.
52. Papetti M, Herman IM: Mechanisms of normal and tumor derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C947.
53. Relf M et al: Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997;57:963.
54. Margolin K. Et al: Phase Ib Trial of Intravenous Recombinant Humanized Monoclonal Antibody to Vascular Endothelial Growth Factor in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer: Pharmacologic and Long-Term Safety Data *JCO* 2001; 19: 851-856.
55. Sandler A et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550.
56. Shan D et al: Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2000;48(12):673-683.
57. Coiffier B et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
58. Feugier P et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117-4126.
59. Hiddeman W et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106:3725-3732.



