



ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τεύχος 20 • Σεπτέμβριος - Δεκέμβριος 2016





vildagliptin/metformin

ZOMARIST®



vildagliptin

JALRA®



GR1511.406268

flyingcolours

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
Κτίριο Βρανά - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

WinMedica
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παρόδρομος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι,
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αίαντος, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659

Απόλαυση & Ενυδάτωση



με λίγες ή χωρίς θερμίδες!

Θερμίδες ανά 100ml προϊόντος:

Coca-Cola zero (0.2 θερμίδες), Coca-Cola zero χωρίς καφεΐνη (0.2 θερμίδες), Coca-Cola light (0.2 θερμίδες)
Fanta light (8 θερμίδες), Sprite zero (1 θερμίδα), NESTEA FREE Πράσινο Τσάι Λεμόνι (1 θερμίδα)

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Κ. Τσιούφης

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης
Ι. Κυριαζής / Σ. Λιάτης

Σύμβουλοι Έκδοσης
Ι. Ιωαννίδης / Ε. Χατζηπαγγελάκη

**ΜΕΛΗ:**

Α. Αθαβέρας	Ε. Μπελιώτης
Γ. Ανδρικόπουλος	Μ. Μπενρουμπή
Χ. Δημοσθενόπουλος	Σ. Μπούσμπουλας
Ρ. Ευθυμιάδου	Ι. Οικονομίδης
Ε. Ζέρβας	Σ. Παππάς
Α. Θανοπούλου	Σ. Πατσιλινάκος
Α. Κόκκινος	Ν. Πατσουράκος
Ν. Κομιτόπουλος	Ε. Πολίτη
Γ. Λάζαρος	Α. Ράπτης
Α. Λαλούσης	Δ. Ρίχτερ
Β. Λαμπριάδη	Κ. Σγούρος
Λ. Λανράς	Ν. Τεντολούρης
Κ. Μακρυλάκης	Π. Τσαπόγας
Α. Μελιδώνης	Κ. Τσίγκος
Ε. Μιχαλοπούλου	

Σημείωση: Σε όλα τα δημοσιευόμενα άρθρα, οι απόψεις των συγγραφέων δεν είναι κατ' ανάγκη σύμφωνες με θέσεις των μελών της Συντακτικής Επιτροπής

ΕΚΔΟΤΗΣ

Αθανάσιος Καλλιμακάνης
Τατοΐου 92, Μεταμόρφωση 14452
Τηλ. 210 6195994 Fax. 210 6195726
e-mail: info@edilys.gr url: http://www.edilys.gr

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Edilys A.E.E.
Τατοΐου 92, Μεταμόρφωση 14452
Τηλ. 210 6195994 Fax. 210 6195726
e-mail: info@edilys.gr url: http://www.edilys.gr

Υπεύθυνη Διαφήμισης

Π. Λουμάκη

Καλλιτεχνική επιμέλεια

Ν. Χατζηνεοφύτου

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν.)

Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 Πειραιάς
(Ορόφος 4 – Γραφείο Δ1) Τηλ. / Fax. 210 4953646
e-mail: info@empakan.gr url: http://www.empakan.gr

Υπεύθυνη Γραμματείας

Τ. Κόντου

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν. (2015-2016)

Πρόεδρος
Ιωάννης Κυριαζής

Αντιπρόεδρος
Χαρίλαος Δημοσθενόπουλος

Γενικός Γραμματέας
Ερυσίλη Χατζηπαγγελάκη

Ταμίας
Νικόλαος Πατσουράκος

Μέλη
Ρωξάνη Ευθυμιάδου
Ιωάννης Ιωαννίδης
Σταύρος Λιάτης

Τα άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό «Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου» αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η ολική ή μερική αναδημοσίευσή τους χωρίς την έγγραφη άδεια του Διευθυντή Σύνταξης.

Περιεχόμενα

ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

Δ. ΚΙΟΡΤΣΗΣ - Γ. ΧΡΗΣΤΟΥ

6

Μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβεία: Μπορεί να προβλεφθεί από το περιγεννητικό και το γονεϊκό προφίλ; Η μελέτη PREMA

ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ

8

Εμβολιαστική κάλυψη ασθενών με καρδιομεταβολικά νοσήματα

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Κ. ΜΑΣΓΑΛΑ

20

Η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινία των ουδετεροφίλων (NGAL) ως πρώιμος δείκτης της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στα πλαίσια εκλεκτικών επεμβατικών καρδιακών πράξεων.

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΗΣ

28

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μ. ΜΥΛΩΝΑ

42

ADA-EASD 2016: Highlights

ΑΘΑΝΑΣΙΑ Κ. ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ

46

Οδηγίες προς τους Συγγραφείς

58

Συνοδευτικό έντυπο υποβολής εργασίας

59

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL
INDEX COPERNICUS JOURNALS MASTER LIST

Θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε ότι σύμφωνα με την αρ.2824/12-6-2015 Γνωστοποίηση του Κ.Ε.Σ.Υ., η οποία κυρώθηκε από τον Υπουργό Υγείας (απόφαση Γ4γ/Γ.Π. οικ.56979/27-7-2015), εγκρίθηκε το αίτημα της Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν. για **ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ** του επιστημονικού περιοδικού «Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου».

Για τα άτομα με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2*

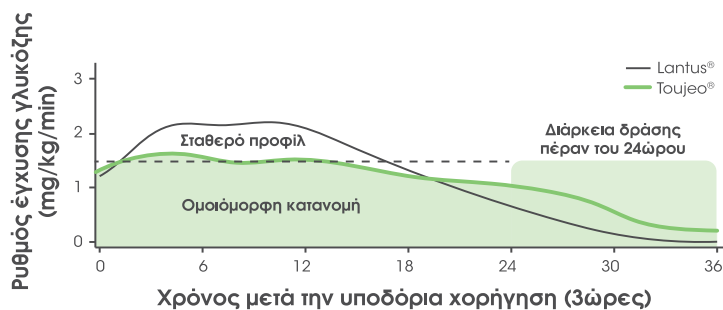
Η ινσουλίνη του σήμερα

Για ακόμη πιο σταθερό αύριο¹⁻⁵



Σταθερός γλυκαιμικός έλεγχος
πέραν του 24ώρου^{5,6}

Σταθερό προφίλ δράσης⁵



Αποτελεσματικός έλεγχος της HbA1c⁴



Μειωμένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας έναντι της ινσουλίνης Lantus σε άτομα με ΣΔΤ2 τύπου^{4,6,7}



Με τη σιγουριά και την **ασφάλεια** της ινσουλίνης glargine στο καρδιαγγειακό^{6,8}

**Η ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ
ΒΑΣΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

**ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΣ
ΤΗΣ LANTUS®**

(ινσουλίνη glargine 100 U/ml)

* Για την θεραπεία του διαβήτη σε ενήλικες

1. H. Yki-Jarvinen et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 1142-1149, 2015.

2. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.

3. Bergenstal R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>.

4. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243

5. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-643

6. ΠΧΠ Toujeo®

7. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908>

8. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012;367:319-328.



Toujeo®
insulin glargine 300U/mL

ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΑ ΟΡΙΑ
ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ικανοποίηση σας παρουσιάζουμε το παρόν τεύχος της «Επιθεώρησης Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου». Θεωρούμε ότι τα θέματα που διαπραγματεύεται αυτό το τεύχος του περιοδικού παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Στο πρώτο άρθρο ο Σταμάτης Ευσταθίου και οι συνεργάτες του από το Κέντρο Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νόσων αναφέρουν τα αποτελέσματα της μελέτης PREMA. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε ένα μεγάλο πληθυσμό εφήβων και παρουσίασε ένα προγνωστικό μοντέλο για την πρόβλεψη της ανάπτυξης Μεταβολικού Συνδρόμου στην εφηβεία, που περιελάμβανε τους εξής 3 παράγοντες: μικρό βάρος γέννησης, μικρή περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση και οικογενειακό ιστορικό υπέρβαρου/παχύσαρκου γονέα.

Στο δεύτερο άρθρο η Αικατερίνη Μασγάλα από την Α' Παθολογική Κλινική του Κωνσταντοπούλγειου Γενικού Νοσοκομείου Ν Ιωνίας παρουσιάζει όλα τα νεότερα δεδομένα και τις οδηγίες για τον εμβολιασμό των ασθενών με καρδιομεταβολικά νοσήματα.

Στο τρίτο άρθρο ο Κωνσταντίνος Μακρής και οι συνεργάτες του από το Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας και το Καρδιολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής ΚΑΤ παρουσιάζουν τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα της μελέτης τους.

Έτσι, η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων φαίνεται να είναι ανώτερη στην πρώιμη διάγνωση της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά μετά από εκλεκτικές επεμβατικές καρδιακές πράξεις σε σύγκριση με καθιερωμένους δείκτες νεφροπάθειας.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται κάποιες περιλήψεις βραβευμένων προφορικών ανακοινώσεων από το 9ο πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου του 2016 στην Καλαμάτα.

Τέλος, η Αθανασία Παπαζαφειροπούλου και ο Ανδρέας Μελιδώνης από την Α' Παθολογική Κλινική και το Διαβητολογικό Κέντρο του Τζάνειου Γενικού Νοσοκομείου στον Πειραιά παραθέτουν μία σύνοψη των πιο σημαντικών θεμάτων του Συνεδρίου της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) και του Ευρωπαϊκού Συνεδρίου για το Σακχαρώδη Διαβήτη (EASD), τα οποία έγιναν το 2016.

Σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση

Δ. Κιόρτσος
Γ. Χρήστου

TRESIBA®

Η ΝΕΑ ΒΑΣΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

**ΤΩΡΑ
ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ**

**ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΑΠΟ 1 ΕΤΟΥΣ³**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

- με επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου^{1,2}
- με μικρότερο κίνδυνο νυχτερινής υπογλυκαιμίας έναντι της ινσουλίνης glargine^{1,2}
- με ευελιξία στο χρόνο χορήγησης, όταν χρειάζεται³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργεία. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών στον πλήρη κατάλογο των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος: Tresiba 100 μονάδες/mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** 1 mL του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec* (ισοδύναμες με 3,66 mg ινσουλίνης degludec). Μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec σε 3 mL διαλύματος. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία του 1 έτους. **Δοσολογία:** Το Tresiba είναι μια βασική ινσουλίνη για υποδόρια χορήγηση άπαξ ημερησίως οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση την ίδια χρονική στιγμή κάθε ημέρα. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Tresiba μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε οποιοδήποτε συνδυασμό με από του στόματος αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 και γεωμετρική ινσουλίνη. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Tresiba πρέπει να συνδυάζεται με βραχείας/ταχείας δράσης ινσουλίνη για την κάλυψη των αναγκών ινσουλίνης την ώρα του γεύματος. **Τρόπος χορήγησης:** Το Tresiba προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση. Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού: Το Tresiba* μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική βλάβη, σε εφήβους και παιδιά από την ηλικία του 1 έτους. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Υπογλυκαιμία: Η παράληψη κάποιας γεύματος ή η μη προγραμματισμένη, εντατική φυσική άσκηση μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία

μπορεί να συμβεί εάν η δόση της ινσουλίνης είναι πολύ υψηλή σε σχέση με την ανάγκη σε ινσουλίνη. Στα παιδιά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αντιστοιχίζονται οι δόσεις της ινσουλίνης (ιδίως σε σχήματα βασικής-bolus) με την πρόσληψη τροφής και τις σωματικές δραστηριότητες έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Υπεργλυκαιμία: Σε καταστάσεις σοβαρής υπεργλυκαιμίας, συνιστάται η χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης. Η ανεπαρκής δόση ή/και η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που απαιτούν ινσουλίνη, μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και δινητικές σε διαβητική κετοξέωση. Μετάβαση από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ινσουλίνης: Η μετάβαση ενός ασθενή σε άλλο τύπο, όνομα ή παραγωγό προϊόντος ινσουλίνης πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάγκη αλλαγής της δόσης. Συνδυασμός πιασιλαζόνης και φαρμακευτικών προϊόντων ινσουλίνης: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας όταν η πιασιλαζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανακοπής. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση θεραπείας πιασιλαζόνης σε συνδυασμό με το Tresiba. Εάν χρησιμοποιηθεί ο εν λόγω συνδυασμός, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οίδηματος. Η πιασιλαζόνη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων. Διαταραχή των οφθαλμών: Η εντατικοποίηση της θεραπείας ινσουλίνης με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί να συσχετιστεί με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Αποφυγή σφαλμάτων στην αγωγή: Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να ελέγχουν πάντα την ετικέτα της ινσουλίνης πριν από κάθε ένεση για να αποφευχθεί η τυχαία ανάμειξη μεταξύ των δύο διαφορετικών περιεκτικότητων του Tresiba καθώς και με άλλα προϊόντα ινσουλίνης. Σε ασθενείς που πάσχουν από τύφλωση ή έχουν σοβαρά προβλήματα όρασης θα πρέπει να

δίνεται η οδηγία να αναζητούν πάντοτε βοήθεια από άλλο άτομο με καλή όραση και είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής ινσουλίνης. Αντισώματα ινσουλίνης: Η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό αντισωμάτων της ινσουλίνης. **Εγκυμοσύνη:** Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Tresiba σε έγκυες γυναίκες. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Tresiba κατά το θηλασμό. **Γονιμότητα:** Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με ινσουλίνη degludec δεν έχουν αποκαλύψει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Η ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπάνιες – Υπερευαίσθηση, Σπάνιες – Κνίδωση, Πολύ συχνές – Υπογλυκαιμία, Όχι συχνές – Λιποδυστροφία, Συχνές – Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, Όχι συχνές – Περιφερικό οίδημα. Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Tresiba έχει χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών για τη διερεύνηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά έχουν αποδειχθεί σε μια μακροχρόνια δοκιμή σε παιδιά ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν υποδεικνύουν διαφορές με την εμπειρία στο γενικό πληθυσμό του διαβήτη. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί: Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική βλάβη δεν δείχνουν διαφορές με την ευρύτερη εμπειρία στο γενικό πληθυσμό. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danía. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/12/807/001-005. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ: 21 Ιανουαρίου 2013. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 07/2015. Απαιτείται ιατρική συνταγή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργεία:
- στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>), για την Ελλάδα, ή
- στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Fax: + 357 22608649, για την Κύπρο.

Βιβλιογραφία:

1. Rodbard HW et al., Diabetic Medicine 2013; DOI: 10.1111/dme.12303.
2. Bode BW et al., Diabetic Medicine 2013; DOI: 10.1111/dme.12243.
3. Tresiba® - Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.



Novo Nordisk Ελλάς Ε.Π.Ε.
Αλ. Παναγούλη 80 & Αγ. Τριάδας 65
153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210 60 71 600
<http://www.novonordisk.gr>
<http://www.novonordisk.com>

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



TRESIBA®
insulin degludec [rDNA origin] injection

Μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβεία: Μπορεί να προβλεφθεί από το περιγεννητικό και το γονεϊκό προφίλ; Η μελέτη PREMA (PREdiction of Metabolic Syndrome in Adolescence)

Σταμάτης Ευσταθίου

PhD, Παθολόγος, Επιμελητής Α'

Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), ένα σύμπλεγμα διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης, κοιλιακής παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης, παρατηρείται στο 35-40% των ενηλίκων στις αναπτυγμένες χώρες¹. Ο επιπολασμός του στην παιδική/εφηβική ηλικία αυξήθηκε από 2% περίπου στα μέσα της δεκαετίας του '90 σε 8-10% μετά το 2005 στις ΗΠΑ και την Ευρώπη¹. Η διάγνωση του ΜΣ στην παιδική/εφηβική ηλικία είναι αμφιλεγόμενη λόγω της απουσίας καθολικά αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων σε μη ενήλικα άτομα και της αυξανόμενης κριτικής όσον αφορά την πρακτική αξία αυτής καθ'αυτής της έννοιας του ΜΣ ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας¹. Ωστόσο, το ΜΣ στα παιδιά σχετίζεται τεκμηριωμένα με το ΜΣ στους ενηλίκους, την υποκλινική αθηροσκλήρωση και το διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες¹.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει προδιαθεσικούς παράγοντες για ΜΣ στην παιδική/εφηβική ηλικία, αλλά δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι σήμερα συγκεκριμένο προφίλ κινδύνου². Τόσο τα ελαφρά όσο και τα βαριά νεογνά φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, αλλά η ακριβής σχέση μεταξύ βάρους γέννησης και παιδικού/εφηβικού ΜΣ δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί³. Επιπλέον, η μητρική παχυσαρκία, ο διαβήτης της κύησης, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και η φοίτηση σε σχολεία χαμηλότερου ακαδημαϊκού επιπέδου έχουν συνδεθεί με παιδικό/εφηβικό ΜΣ σε αμερικανικούς⁴ και ασιατικούς⁵ πληθυσμούς, αλλά δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα από την Ευρώπη.

Η μελέτη PREMA (PREdiction of Metabolic Syndrome in Adolescence) διεκλήθη με στόχο (α) να αναπτύξει ένα προγνωστικό μοντέλο που να ανιχνεύει τα παιδιά τα οποία διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσουν ΜΣ στην εφηβεία, και (β) να εφαρμόσει το μοντέλο αυτό σε έναν ανεξάρτητο πληθυσμό εφήβων προκειμένου να ελεγχθεί η ακρίβειά του.

Μεθοδολογία:

Σχεδιασμός

Η μελέτη PREMA ήταν μια δεκαπενταετής έρευνα που διεκλήθη σε δύο φάσεις:

(α) Η φάση 1 ήταν μια προοπτική, διαχρονική μελέτη με αντικείμενο τον πληθυσμό παραγωγής

του μοντέλου κινδύνου για ΜΣ στην εφηβεία. Στην έναρξη της μελέτης (Γενάρης 2000) παιδιά ηλικίας 6-8 ετών υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), γλυκόζης πλάσματος νηστείας και λιπιδίων, ενώ έγινε και καταγραφή του περιγεννητικού και γονεϊκού ιστορικού τους. Οι γονείς ενημερώθηκαν για την κατάσταση υγείας των παιδιών τους και έλαβαν υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις. Επτά χρόνια αργότερα (2007) όλοι οι έφηβοι ηλικίας 13-15 ετών που είχαν παρακολουθήσει ως παιδιά την πρώτη φάση κλήθηκαν για επαναξιολόγηση ώστε να προσδιοριστεί ο επιπολασμός του ΜΣ σε αυτό τον πληθυσμό εφήβων και να αναπτυχθεί με στατιστική ανάλυση το μοντέλο πρόγνωσης του.

(β) Η φάση 2 ήταν μια συγχρονική μελέτη που διερεύνησε την προγνωστική ακρίβεια του μοντέλου το οποίο προέκυψε από τη φάση 1 με την εφαρμογή του σε ένα νέο, ανεξάρτητο πληθυσμό εφήβων ηλικίας 12-15 ετών (πληθυσμός επικύρωσης), που υποβλήθηκαν σε προληπτική ιατρική εξέταση από το Γενάρη του 2008 έως το Δεκέμβριο του 2014. Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν έλαβε μέρος και στις δύο φάσεις και καμία οργανωμένη παρέμβαση δεν πραγματοποιήθηκε.

Πληθυσμός

Οι συμμετέχοντες ανήκαν σε έναν αστικό πληθυσμό παιδιών/εφήβων αποκλειστικά Καυκάσιας προέλευσης, που πήραν μέρος στο πρόγραμμα προληπτικής ιατρικής, το οποίο παρείχε το Ταμείο Υγείας Προσωπικού της Εθνικής Τράπεζας (ΤΥΠΕΤ). Το δείγμα της μελέτης, αποτελούμενο από 1270 παιδιά 6-8 ετών που επαναξιολογήθηκαν στην εφηβεία (πληθυσμός παραγωγής) και 1091 εφήβους 12-15 ετών στους οποίους εφαρμόστηκε το μοντέλο (πληθυσμός επικύρωσης), αντιπροσώπευε περίπου το 2% καθεμιάς από αυτές τις δύο ηλικιακές κατηγορίες πληθυσμού στην Ελλάδα. Τα παιδιά με διαγνωσμένα μείζονα καρδιαγγειακά, ενδοκρινολογικά, διατροφικά ή νεφρικά προβλήματα, δευτερογενή παχυσαρκία, καθώς και όσα ήταν σε φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει το μεταβολικό προφίλ αποκλείστηκαν. Οι γονείς/κηδεμόνες ενημερώθηκαν τηλεφωνικά για τη μελέτη πριν το προγραμματισμένο ετήσιο check-up των παιδιών τους και κλήθηκαν να συμμετάσχουν. Τους ζητήθηκε να προσκομίσουν τα σχετικά ιατρικά

έγγραφα για εξακρίβωση στοιχείων και συμπλήρωσαν ένα προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο. Πληροφορίες που δόθηκαν από τις μητέρες διασταυρώθηκαν διαμέσου μιας σύντομης συνέντευξης με μια εκπαιδευμένη μαία, ενώ δεδομένα που έλειπαν αναζητήθηκαν στο Ληξιαρχείο. Οι περιγεννητικές μετρήσεις επιβεβαιώθηκαν διαμέσου των βιβλιαρίων υγείας των παιδιών, των πρωτότυπων πιστοποιητικών γέννησης και των αρχείων των μαιευτηρίων.

Μετρήσεις

Ως πρόωρος τοκετός ορίστηκε η γέννηση πριν από τις 37 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης. 6 Ως μικρό για την ηλικία κύησης ορίστηκε το βάρος/μήκος γέννησης που ήταν τουλάχιστο 2 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή για κάθε ηλικία κύησης (ισοδύναμο με την 3η εκατοστιαία θέση [ΕΘ]), όπως ορίζεται από τα αντίστοιχα για το φύλο και την ηλικία κύησης εθνικά νομογράμματα, ενώ ως μεγάλο για την ηλικία κύησης ορίστηκε το βάρος/μήκος γέννησης που ήταν τουλάχιστο 2 σταθερές αποκλίσεις πάνω από τη μέση τιμή για κάθε ηλικία κύησης (ισοδύναμο με την 97η ΕΘ). 6 Η μαία που έκανε την αξιολόγηση των συμμετεχόντων και οι δύο γιατροί που έκαναν τη διάγνωση του ΜΣ αγνοούσαν τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά και τις αρχικές μετρήσεις. Για τη συμμετοχή στη μελέτη είχε ληφθεί άδεια από την αρμόδια Επιτροπή Δεοντολογίας του ΤΥΠΕΤ και η έγγραφη συγκατάθεση όλων των γονέων/κηδεμόνων.

Δείγμα αίματος νηστείας λήφθηκε από κάθε συμμετέχοντα στην πρώτη και τη δεύτερη επίσκεψη της φάσης 1 και στη μοναδική επίσκεψη της φάσης 2. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως $[\text{βάρος (kg)}]/[\text{ύψος (m)}]^2$ και η περίμετρος μέσης (ΠΜ) μετρήθηκε στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στη χαμηλότερα ψηλαφητή πλευρά και στη λαγόνια ακροδοφία. Το ύψος και το βάρος των γονέων μετρήθηκαν με την ίδια μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τα παιδιά. Ως υπέρβαροι γονείς ορίστηκαν εκείνοι με ΔΜΣ ≥ 25 και <30 kg/m², ενώ ως παχύσαρκοι εκείνοι με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m². Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια προσδιορίστηκαν με ενζυμικές μεθόδους, ενώ η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) μετρήθηκε στο υπερκείμενο μετά την καθίζηση με χλωριούχο φωσφοβολεφραμικό μαγνήσιο/νάτριο. Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) προσδιορίστηκε με τον τύπο Friedewald. Η γλυκόζη πλάσματος νηστείας μετρήθηκε με τη μέθοδο της εξοκίνανσης-αφυδρογονάνσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Τρεις μετρήσεις της ΑΠ σε καθιστή θέση με διαφορά ενός λεπτού μεταξύ τους έγιναν στο αριστερό χέρι με υδραργυρικό πιεσόμετρο και περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους και ο μέσος όρος των δύο τελευταίων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση.

Για τη διάγνωση του ΜΣ χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF). 7 Ως ΜΣ ορίστηκε η κοιλιακή παχυσαρκία (ΠΜ ≥ 90 η ΕΘ) και

επιπλέον τουλάχιστο δύο από τα ακόλουθα: ΑΠ ≥ 130 mmHg (συστολική) και/ή ≥ 85 mmHg (διαστολική), τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl, HDL <40 mg/dl, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl. Η κοιλιακή παχυσαρκία προσδιορίστηκε από τη αντίστοιχη για την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα ΕΘ περιμέτρου μέσης. Η ΕΘ των περιγεννητικών χαρακτηριστικών και των χαρακτηριστικών της παιδικής ηλικίας/εφηβείας βασίστηκε σε εθνικά δεδομένα που παρέχουν η 1η Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Αθηνών Αγία Σοφία⁶ και η Κλινική Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Κρήτης.⁸

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0). Η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων έγιναν (α) με τη δοκιμασία Pearson's χ^2 με διόρθωση κατά Yates ή με τη δοκιμασία Fischer για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και (β) με τη δοκιμασία Student (unpaired t-test) για τις συνεχείς μεταβλητές, ενώ ο συντελεστής Spearman (rho) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των συσχετίσεων. Για το ΔΜΣ και την ΑΠ στις ηλικίες των 6-8 και 13-15 ετών υπολογίστηκαν οι τιμές z (τυπικές τιμές) με βάση τις αντίστοιχες για την ηλικία και το φύλο μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις.^{9,10} Ο επιπολασμός των υπέρβαρων/παχύσαρκων στην ηλικία των 6-8 και 13-15 εκτιμήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για την Παχυσαρκία.¹¹ Τα όρια αξιοπιστίας (ΟΑ) στο επίπεδο του 95% (95% ΟΑ) υπολογίστηκαν για κάθε σύγκριση, ενώ η τιμή $p < 0.05$ ήταν το ελάχιστο όριο για να θεωρηθεί μια διαφορά στατιστικά σημαντική.

Για τον προσδιορισμό ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων του ΜΣ εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση λογισμικής παλινδρόμησης και υπολογίστηκαν οι αντίστοιχοι λόγιοι πιθανοτήτων (ΛΠ). Η 10η και 90η ΕΘ επιλέχτηκαν ως όρια για τη διχοτόμηση συνεχών μεταβλητών, γιατί αυτά τα όρια (α) παρείχαν μια κλινικά εφαρμόσιμη ταξινόμηση του κινδύνου, (β) απέδωσαν τις μεγαλύτερες διαφορές ανάμεσα στις προκύπτουσες δύο ομάδες και, κατά συνέπεια, τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα, και (γ) έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε προηγούμενες έρευνες μεγάλης κλίμακας,^{2,4,5} οπότε είναι εφικτή η σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Αποτελέσματα

Φάση 1 (παραγωγή 2000-2007)

Η αρχική βάση δεδομένων περιελάμβανε 1380 παιδιά με πλήρη αρχικά στοιχεία, 1270 από τα οποία συμμετείχαν και στην επαναληπτική επίσκεψη της φάσης 1 και είχαν ολοκληρωμένες καταγραφές και στις δύο επισκέψεις (ποσοστό πλήρους παρακολούθησης

92%). Ελληνική δεδομένα παρατηρήθηκαν λόγω απροθυμίας των γονέων για τη δεύτερη επίσκεψη (38 άτομα), άρνησης των εφήβων να υποβληθούν σε φλεβοκέντηση (22) και μειωμένης διαθεσιμότητας των εφήβων λόγω χρονικών περιορισμών (50). Τα 1270 άτομα που προσήλθαν τόσο για την αρχική όσο και για την επαναληπτική επίσκεψη και για τα οποία υπήρχαν επαρκείς περιγεννητικές και γονεϊκές πληροφορίες αποτέλεσαν τον πληθυσμό της φάσης 1 (πίνακας 1). Το βάρος και η περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση ήταν χαμηλότερα στα παιδιά με ΜΣ στην εφηβεία, τα οποία είχαν επίσης σε μεγαλύτερο ποσοστό γονεϊκό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη τύπου 2, πατέρα ή/και μητέρα υπέρβαρους/παχύσαρκους, ενώ είχαν θηλάσει σε μικρότερο ποσοστό σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς ΜΣ στην εφηβεία. Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην ηλικία των 6-8 ετών απεικονίζονται στον πίνακα 2. Τα παιδιά που ανέπτυξαν ΜΣ στη εφηβεία είχαν μεγαλύτερο βάρος, ύψος, ΔΜΣ, ΠΜ, ΑΠ, ολική χοληστερόλη, LDL και τριγλυκερίδια, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα HDL στην ηλικία των 6-8. Οι πιο πάνω διαφορές παρέμειναν στην ηλικία των 13-15 (πίνακας 3), ενώ βρέθηκε επιπλέον μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστών στην ομάδα του ΜΣ.

Η γραφική συσχέτιση μεταξύ ΕΘ βάρους γέννησης και ΑΠ για ΜΣ στον πληθυσμό παραγωγής αποδίδεται στην εικόνα 1. Η ΕΘ βάρους γέννησης έδειξε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με το ΔΜΣ, τόσο στις ηλικίες 6-8 (Spearman rho=-0.412, p=0.005) όσο και 13-15 (rho=-0.631, p<0.001) στο σύνολο του πληθυσμού παραγωγής. Αυτή η αρνητική συσχέτιση βρέθηκε τόσο στην ομάδα με ΜΣ (rho=-0.221 [p=0.03] στην ηλικία 6-8 και rho=-0.817 [p<0.001] στην ηλικία 13-15) όσο και στην ομάδα χωρίς ΜΣ (rho=-0.433 [p=0.008] στην ηλικία των 6-8 και rho=-0.599 [p<0.001] στην ηλικία 13-15). Επιπλέον, η θετική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ στην παιδική ηλικία και την εφηβεία ήταν σημαντική στο συνολικό πληθυσμό (rho=0.508, p<0.001) και πιο ισχυρή στην ομάδα χωρίς ΜΣ (rho=0.562, p<0.001) συγκριτικά με την ομάδα με ΜΣ (rho=0.231, p=0.02). Στην ομάδα με ΜΣ, οι μέση τιμή z του βάρους αυξήθηκε από -1.7s1.2 στη γέννηση σε 0.5s0.4 στην ηλικία 6-8 και σε 1.6s1.1 στην ηλικία 13-15 ετών, ενώ στην ομάδα χωρίς ΜΣ οι αντίστοιχες τιμές ήταν 0.2s0.5, -0.2s0.3 και -0.1s0.6. Επιπλέον, μόνο 38/105 παιδιά με ΜΣ (36%) ήταν ήδη υπέρβαρα/παχύσαρκα στην ηλικία των 6-8, ενώ στην εφηβεία ήταν υπέρβαρα/παχύσαρκα τα 94/105 (90%). Στην ομάδα χωρίς ΜΣ, το ποσοστό των υπέρβαρων/παχύσαρκων ήταν 20% (228/1165) στην ηλικία 6-8 και 25% (286/1165) στην εφηβεία.

Η ανάλυση λογισμικής παλινδρόμησης ανέδειξε τρεις ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες του ΜΣ (πίνακας 4): βάρος γέννησης <10n ΕΘ, περίμετρος κεφαλής γέννησης <10n ΕΘ και παρουσία τουλάχιστον ενός υπέρβαρου/παχύσαρκου γονέα. Το ποσοστό των εφήβων με ΜΣ μεταξύ των ατόμων με 0, 1, 2, και 3

από τους πιο πάνω παράγοντες παρουσιάζεται στον πίνακα 5. Όταν το κριτήριο της συνύπαρξης και των 3 παραγόντων χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη ΜΣ, το μοντέλο παρείχε ευαισθησία 91 % (ΟΑ 83-95), ειδικότητα 98% (97-99), θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ) 81% (72-87), αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΑ) 99% (98-99), λόγο θετικής πιθανότητας 46 (30-69), λόγο αρνητικής πιθανότητας 0.1 (0.05-0.18), και ακρίβεια 97%.

Φάση 2 (επικύρωση 2008-2014)

Το πιο πάνω προγνωστικό μοντέλο εφαρμόστηκε στους επόμενους 1091 εφήβους που υποβλήθηκαν σε προληπτική ιατρική εξέταση από το 2008 έως το 2014. Ο πληθυσμός επικύρωσης ήταν συγκρίσιμος με τον πληθυσμό παραγωγής σε όλες τις παραμέτρους, συμπεριλαμβανόμενου και του επιπολασμού του ΜΣ (86/1091, 7.9%). Η συσχέτιση μεταξύ ΕΘ βάρους γέννησης και ΑΠ για ΜΣ στον πληθυσμό επικύρωσης απεικονίζεται στην εικόνα 1, ενώ η εφαρμογή του μοντέλου στον πληθυσμό επικύρωσης παρουσιάζεται στον πίνακα 5. Όταν η συνύπαρξη και των 3 προγνωστικών παραγόντων χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη του ΜΣ, το μοντέλο παρείχε ευαισθησία 91% (83-95), ειδικότητα 98% (97-98), ΘΠΑ 77% (67-84), ΑΠΑ 99% (98-99), λόγο θετικής πιθανότητας 38 (25-57), λόγο αρνητικής πιθανότητας 0.09 (0.05-0.19), και ακρίβεια 97%.

Συζήτηση

Η μελέτη PREMA ενισχύει περαιτέρω την άποψη ότι οι ρίζες του ΜΣ πρέπει να αναζητηθούν στο πρωιμότερο στάδιο της ζωής. Ο επιπολασμός του ΜΣ κατά την εφηβεία στη μελέτη μας (περίπου 8%) ήταν συγκρίσιμος με εκείνον που παρατηρήθηκε σε παρόμοιες πρόσφατες έρευνες,¹ επιβεβαιώνοντας έτσι την ανησυχητική αύξηση του ποσοστού του εφηβικού ΜΣ, η οποία είναι συμβατή με αντίστοιχη αύξηση στον πληθυσμό των ενηλίκων κατά την τελευταία δεκαετία.¹ Και στους δύο πληθυσμούς, παραγωγής και επικύρωσης, η ΘΠΑ του μοντέλου δείχνει ότι >75% των παιδιών που έχουν και τα τρία κριτήρια αναμένεται να αναπτύξουν ΜΣ, ενώ η πολύ υψηλή ΑΠΑ αποκλείει ουσιαστικά το ΜΣ στα παιδιά χωρίς κανένα κριτήριο. Δεδομένου ότι αυτή η βαθμολογία δίνει λίγα ψευδώς αρνητικά (σφάλματα τύπου II) και ακόμη λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (σφάλματα τύπου I) μπορεί να είναι κατάλληλη για χρήση ως δοκιμασία επιβεβαίωσης του αυξημένου κινδύνου ΜΣ σε παιδιά με δυσμενές κλινικο-εργαστηριακό προφίλ (π.χ. με οριακά φυσιολογικά/ελαφρά αυξημένα λιπίδια, σάκχαρο, ΠΜ, βάρος ή/και ΑΠ), ενώ μπορεί να έχει επιπλέον συμπληρωματικό ρόλο ως διαγνωστική εξέταση νωρίς μετά τη γέννηση. Η μεγάλη προγνωστική αξία του μικρού μεγέθους γέννησης που βρέθηκε στη μελέτη μας βρίσκεται στην ίδια κατεύθυνση με την υπόθεση του «εμβρυϊκού προγραμματισμού» που διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Barker στη δεκαετία του '90, σύμφωνα

με την οποία οι βραδείς ρυθμοί προγεννητικής ανάπτυξης σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα.¹² Στις δεκαετίες που ακολούθησαν το βάρος γέννησης βρέθηκε να είναι αντιστρόφως συσχετιζόμενο με τη στεφανιαία νόσο, τα εγκεφαλικά επεισόδια, την υπέρταση, την ισσουλινοαντίσταση, το ΜΣ, το διαβήτη τύπου 2, τη δυσλιπιδαιμία, και το μη-αλκοολικό λιπώδες ήπαρ.^{3,13-15} Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ ΕΘ βάρους γέννησης και ΛΠ για ΜΣ στη μελέτη μας ήταν λογαριθμική (εικόνα 1) αντί της συσχέτισης σχήματος U που βρέθηκε από κάποιες ερευνητικές ομάδες.^{2,4} Η μικρή περίμετρος κεφαλής έχει επίσης συσχετιστεί με υπέρταση στους ενήλικες, μειωμένη αρτηριακή ελαστικότητα, διαταραχή ανοχής γλυκόζης, και στεφανιαία νόσο σε έρευνες μεγάλης κλίμακας, που συμπεριελάμβαναν ινδικούς¹⁶ και σκανδιναβικούς¹⁷ πληθυσμούς. Οι παρατηρήσεις αυτές έδωσαν ώθηση στη θεωρία της «αναπτυξιακής προέλευσης της καρδιομεταβολικής νόσου», σύμφωνα με την οποία ο υποσιτισμός κατά την ενδομήτρια ζωή και τη βρεφική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες αλλαγές στη δομή του σώματος και στο μεταβολισμό με αποτέλεσμα την προδιάθεση για καρδιομεταβολικές διαταραχές στην ενήλικη ζωή.¹² Ως παθοφυσιολογικές ερμηνείες έχουν προταθεί διαταραχές της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης,¹⁸ αυξητικών παραγόντων που μοιάζουν με ισσουλίνη¹⁹ ή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.²⁰

Έχει βρεθεί ότι τα παιδιά παχύσαρκων/υπέρβαρων γονέων κινδυνεύουν να γίνουν κι αυτά υπέρβαρα/παχύσαρκα και ότι ο ΔΜΣ των γονέων αποτελεί ισχυρότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το ΔΜΣ των απογόνων τους από τις διατροφικές συνήθειες και την καθιστική συμπεριφορά.²¹⁻²⁴ Η ανάλυσή μας είναι σε συμφωνία με τα πιο πάνω στοιχεία, καθώς ανέδειξε περίπου τριπλάσιο σχετικό κίνδυνο για ΜΣ σε εφήβους με υπέρβαρους/παχύσαρκους γονείς, ενώ το χαμηλότερο όριο αξιοπιστίας 95% απέκλεισε αύξηση του κινδύνου μικρότερη από 30% (πίνακας 4). Το γεγονός ότι αυτός ο προγνωστικός δείκτης του ΜΣ, που περιλάμβανε ένα ευρύ φάσμα συνθηκών (από ένα μόνο υπέρβαρο γονέα έως δύο παχύσαρκους γονείς), ανιχνεύθηκε στο 80% των εφήβων με ΜΣ τονίζει τη σημασία τόσο της γενετικής προδιάθεσης που προέρχεται από τους συγγενείς πρώτου βαθμού όσο και την επίδραση του περιβάλλοντος, όπως εκφράζεται από την οικογενειακή διατροφική κουλτούρα. Η παρατήρηση είναι κρίσιμη, αφού έχει δείχθει ότι οι διατροφικές συνήθειες και τα πρότυπα σωματικής δραστηριότητας των εφήβων διαμορφώνονται νωρίς στην παιδική ηλικία²⁵ και επηρεάζονται από τις γονεϊκές πρακτικές.²⁶

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά και το βάρος των γονιών είναι πιο σημαντικά για τον κίνδυνο ΜΣ από ό,τι το βάρος των παιδιών στην ηλικία των 6-8 στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από το χρονοδιάγραμμα της αύξησης

του βάρους στον πληθυσμό παραγωγής. Μοιλονότι ένα σημαντικό ποσοστό υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών υπήρχε ήδη στην ηλικία των 6-8 μεταξύ αυτών που ανέπτυξαν ΜΣ (36%) σε σύγκριση με εκείνα χωρίς ΜΣ (20%), ο επιπολασμός των υπέρβαρων/παχύσαρκων αυξήθηκε στο διάστημα μεταξύ 6-8 και 13-15 ετών σε 90% στην ομάδα με ΜΣ έναντι 25% στην ομάδα χωρίς ΜΣ. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η περίοδος μεταξύ παιδικής και εφηβικής ηλικίας ήταν η πιο κρίσιμη για την αύξηση του βάρους των παιδιών με ΜΣ. Μια στρατηγική παρέμβασης, επομένως, δεν θα πρέπει να εξειδικεύεται στο «σύνδρομο» καθ'αυτό, αλλά στην πρόληψη της υπερβολικής αύξησης του βάρους στην προ-εφηβική ηλικία στο πλαίσιο διαμόρφωσης των συνθηκών οδόκληρης της οικογένειας.²⁵

Αρκετοί περιορισμοί της μελέτης μας θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Παρά το γεγονός ότι μια πλήρως ανεξάρτητη επικύρωση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο σε διαφορετικά ιδρύματα, η πιθανότητα μεροληψίας στη μελέτη μας είναι μικρή, δεδομένου ότι οι γιατροί που αξιολόγησαν τα αποτελέσματα δεν γνώριζαν τους προγνωστικούς παράγοντες, ενώ η μαία που αξιολόγησε τους προγνωστικούς παράγοντες αγνοούσε τα αποτελέσματα. Επιπλέον, το βάρος και η περίμετρος κεφαλής στη γέννηση μπορεί να επηρεάζονται από το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και τις συνθήκες/συνθήκες κύησης κάθε πληθυσμού, ενώ ο επιπολασμός του ΜΣ εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από τον ορισμό και τις φυλετικές διαφορές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ΠΜ. Μικρότερο ποσοστό σπληχνικού λίπους, για παράδειγμα, έχει βρεθεί σε Αφροαμερικάνους²⁷ και μεγαλύτερο σε Ασιάτες²⁸ σε σύγκριση με τους Καυκάσιους για την ίδια ΠΜ. Ακόμη, τα ευρήματά μας θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε πληθυσμούς με πιθανότητα εφηβικού ΜΣ διαφορετική από εκείνη του δικού μας πληθυσμού παραγωγής, στον οποίο περίπου το ένα τρίτο των γονέων ήταν υπέρβαροι/παχύσαρκοι.

Επιπρόσθετα, η χρήση της μοντέλου απαιτεί την ευρεία διαθεσιμότητα - τουλάχιστον για τους μαιευτήρες και τους παιδίατρος - των νομογραμμάτων των περιγεννητικών χαρακτηριστικών ώστε να μπορούν να γίνουν οι αναγκαίες προσαρμογές για την ηλικία κύησης. Παρά το γεγονός ότι οι συσχετίσεις που βρήκαμε ήταν στατιστικά σημαντικές, η ανάλυσή μας δεν επιτρέπει την εξαγωγή κλινικά χρήσιμων συμπερασμάτων για το γενικό πληθυσμό, διότι δεν περιλαμβάνει κάποιους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το μεταβολικό προφίλ των απογόνων, όπως η φοίτηση σε σχολεία χαμηλότερου ακαδημαϊκού επιπέδου, το μορφωτικό επίπεδο και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των γονέων, και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα.

Καθώς η μελέτη επικύρωσης ήταν συγχρονική δεν μπορεί να συναχθεί αιτιώδης συνάφεια, για την ανάδειξη της οποίας είναι απαραίτητη μια διαχρονική

μελέτη. Εξάλλου, λιγοστές πληροφορίες ήταν διαθέσιμες στην έρευνά μας σχετικά με την αιτιολογία του μικρού μεγέθους γέννησης. Αυτό έχει σημασία για τον ακριβή προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, δεδομένου ότι η επίδραση του μικρού βάρους γέννησης θα μπορούσε να είναι διαφορετική στα παιδιά μητέρων που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή παρουσίασαν προεκλαμψία ή ανεπάρκεια του πλάκουντα. Τέλος, πρέπει να συνεκτιμηθεί το γεγονός ότι το μοντέλο προέβλεψε το ΜΣ σε υποθετικά σταθερές αναπτυξιακές συνθήκες, στο πλαίσιο μιας μη παρεμβατικής μελέτης, δεδομένου ότι δεν είχαν υιοθετηθεί συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές διαίτας/άσκησης από τα παιδιά μεγάλου κινδύνου.

Πίνακας 1.

Νεογνικά και γονεϊκά χαρακτηριστικά του πληθυσμού παραγωγής. Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός ατόμων (%) ή μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (ΜΣ: μεταβολικό σύνδρομο, ΛΠ: λόγος πιθανοτήτων, ΜΔ: μέση διαφορά, ΟΑ: όρια αξιοπιστίας, *τουλάχιστον σε έναν γονέα).

Χαρακτηριστικά νεογνών και γονέων	Άτομα με φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ στην εφηβεία (n=1165)	Άτομα που ανέπτυξαν ΜΣ στην εφηβεία (n=105)	Τιμή P	ΛΠ ή ΜΔ	95% ΟΑ
Βάρος γέννησης (gr)	3447±644	2941±349	<0.001	-506±103	-982, -202
Μήκος γέννησης (cm)	51.2±2.4	50.8±1.9	0.658	0.4±0.3	-1.1, 0.4
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (cm)	36.1±1.9	33.1±1.4	<0.001	3.0±0.8	-5.0, -1.5
Γονείς με καρδιαγγειακή νόσο* (%)	81 (7)	23 (22)	0.002	3.8	2.2, 6.3
Γονείς με διαβήτη τύπου 2* (%)	35 (3)	11 (11)	0.003	3.8	1.9, 7.7
Γονείς υπέρβαροι/παχύσαρκοι* (%)	408 (35)	84 (80)	<0.001	7.4	4.5, 12.2
Πατέρας με διαβήτη τύπου 2 (%)	24 (2)	8 (8)	0.002	3.9	1.7, 8.9
Πατέρας υπέρβαρος (%)	248 (21)	54 (51)	0.013	3.9	2.6, 5.9
Πατέρας παχύσαρκος (%)	130 (11)	25 (24)	0.022	2.5	1.5, 4.1
Μητέρα με διαβήτη τύπου 2 (%)	19 (2)	6 (6)	0.009	3.7	1.4, 9.4
Μητέρα υπέρβαρη (%)	184 (16)	43 (41)	0.010	3.7	2.4, 5.6
Μητέρα παχύσαρκη (%)	103 (9)	27 (26)	0.007	3.6	2.2, 5.7
Ηλικία μητέρας (χρόνια)	27±7	29±9	0.188	2±1	-1.8, 4.4
Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη (%)	193 (17)	20 (19)	0.081	1.2	0.7, 1.9
Αλκοόλ κατά την εγκυμοσύνη (%)	87 (8)	13 (12)	0.072	1.8	0.9, 3.3
Πρόωρος τοκετός (%)	91 (8)	11 (11)	0.091	1.4	0.7, 2.7
Μικρό νεογνό για την ηλικία κύησης (%)	45 (4)	6 (6)	0.104	1.5	0.6, 3.6
Μεγάλο νεογνό για την ηλικία κύησης (%)	31 (3)	5 (5)	0.097	1.8	0.7, 4.8
Διάρκεια κύησης (εβδομάδες)	39±2	38±2	0.179	1±1	-4, 1
Διαβήτης κύησης (%)	42 (4)	7 (7)	0.083	1.9	0.8, 4.4
Υπέρταση κύησης (%)	30 (3)	6 (6)	0.059	2.3	0.9, 5.6
Καισαρική τομή (%)	526 (45)	52 (50)	0.117	1.2	0.8, 1.8
Πρώτη κύηση (%)	463 (40)	40 (38)	0.433	0.9	0.6, 1.4
Θηλασμός για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (%) (exclusive/predominant) (%)	454 (39)	20 (19)	0.009	0.4	0.2, 0.6

Πίνακας 2.

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού παραγωγής στην ηλικία των 6-8 ετών. Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός ατόμων (%) ή μέση τιμή s σταθερή απόκλιση (ΜΣ: μεταβολικό σύνδρομο, ΛΠ: λόγος πιθανοτήτων, ΜΔ: μέση διαφορά, ΟΑ: όρια αξιοπιστίας, ΑΠ αρτηριακή πίεση).

Χαρακτηριστικά παιδιών σε ηλικία 6-8 ετών	Άτομα με φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ στην εφηβεία (n=1165)	Άτομα που ανέπτυξαν ΜΣ στην εφηβεία (n=105)	Τιμή P	ΛΠ ή ΜΔ	95% ΟΑ
Ηλικία (χρόνια)	7.1±1.0	7.0±0.8	0.638	-0.1±0.1	-0.6, 0.4
Αγόρια (%)	579 (50)	51 (49)	0.941	0.9	0.6, 1.4
Βάρος (kg)	26±7	29±7	0.012	3±2	1, 6
Ύψος (cm)	124±5	127±7	0.041	3±2	2, 6
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	16.7±2.2	17.4±2.4	0.014	0.7±0.5	0.3, 1.6
Δείκτης μάζας σώματος (τιμή z)	-0.2±0.4	0.3±0.3	0.011	0.5±0.5	0.2, 1.0
Περίμετρος μέσης (cm)	54±9	59±10	0.003	5±4	3, 8
Λόγος περιμέτρου μέσης/ύψους	0.42±0.06	0.47±0.05	0.028	0.05±0.01	0.02, 0.09
Συστολική ΑΠ (mmHg)	96±10	108±10	0.002	12±2	6, 20
Συστολική ΑΠ (τιμή z)	-0.1±0.4	0.9±0.5	<0.001	1.0±0.6	0.4, 1.7
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	63±7	69±5.8	0.005	6±1	2, 10
Διαστολική ΑΠ (τιμή z)	-0.2±0.2	0.7±0.5	0.002	0.9±0.4	0.3, 1.6
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)	76±10	89±11	0.004	13±4	4, 20
Χοληστερόλη (mg/dl)	169±27	176±26	0.013	7±2	3, 10
LDL (mg/dl)	99±21	109±20	0.034	10±3	4, 18
HDL (mg/dl)	56±10	46±9	<0.001	-10±3	-18, -3
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	70±25	101±29	<0.001	31±10	11, 53
Μη-HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	113±18	130±20	<0.001	17±8	6, 26
Αθηρωματικός δείκτης	3±1	3.8±2	0.031	0.8±0.5	0.3, 2

Πίνακας 3.

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού παραγωγής στην εφηβεία. Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός ατόμων (%) ή μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (ΜΣ: μεταβολικό σύνδρομο, ΛΠ: λόγος πιθανοτήτων, ΜΔ: μέση διαφορά, ΟΑ: όρια αξιοπιστίας, ΑΠ αρτηριακή πίεση, *όπως αναφέρθηκε εμπιστευτικά από τους ίδιους τους εφήβους).

Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στην εφηβεία	Άτομα με φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ στην εφηβεία (n=1165)	Άτομα που ανέπτυξαν ΜΣ στην εφηβεία (n=105)	Τιμή P	ΛΠ ή ΜΔ	95% ΟΑ
Ηλικία (χρόνια)	13.9±1.2	14.4±0.9	0.895	0.5±0.2	-0.4, 1.1
Αγόρια (%)	579 (50)	51 (49)	0.941	0.9	0.6, 1.4
Βάρος (kg)	51±10	71±14	<0.001	20±5	9, 31
Ύψος (cm)	163±5	167±5	0.041	4±2	2, 8
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	19.2±3.2	25.6±2.9	<0.001	6.4±1.6	2.3, 10.4
Δείκτης μάζας σώματος (τιμή z)	-0.1±0.5	1.5±0.4	<0.001	1.6±0.6	0.5, 2.8
Περίμετρος μέσης (cm)	75±9	90±7	<0.001	15±5	5, 25
Λόγος περιμέτρου μέσης/ύψους	0.45±0.06	0.54±0.07	<0.001	0.09±0.01	0.05, 0.13
Ενεργητικό κάπνισμα*	82 (7)	16 (15)	0.019	2.4	1, 4
Συστολική ΑΠ (mmHg)	110±10	130±13	<0.001	20±3	10, 32
Συστολική ΑΠ (τιμή z)	-0.1±0.4	1.3±0.7	<0.001	1.4±0.6	0.4, 2.4
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	69±8	85±9	<0.001	16±2	4, 25
Διαστολική ΑΠ (τιμή z)	-0.2±0.3	1.2±0.5	<0.001	1.4±0.7	0.5, 2.3
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)	84±12	102±13	0.006	18±5	6, 27
Χοληστερόλη (mg/dl)	162±23	175±30	0.012	13±4	4, 24
LDL (mg/dl)	90±20	106±20	0.002	16±4	5, 26
HDL (mg/dl)	54±10	39±8	<0.001	-15±5	-28, 5
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	88±40	152±42	<0.001	64±20	30, 102
Μη-HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	108±19	136±21	<0.001	28±9	12, 51
Αθηρωματικός δείκτης	3±1	4.5±2	0.009	1.5±0.5	0.6, 3.3

Πίνακας 4.

Ανάλυση λογισμικής παλινδρόμησης για τη διάγνωση του ΜΣ στον πληθυσμό παραγωγής (ΛΠ: λόγος πιθανοτήτων, ΟΑ: όρια αξιοπιστίας).

Μεταβλητές	Συντελεστής Β	Σταθερό σφάλμα	Τιμή Ρ	ΛΠ	95% ΟΑ
Βάρος γέννησης <10 ^η εκατοστιαία θέση	1.7950	.59<	0.001	6.02	2.53, 10.12
Περίμετρος κεφαλής γέννησης <10 ^η εκατοστιαία θέση	1.4230	.44<	0.001	4.15	2.04, 7.14
Τουλάχιστον ένας γονιός υπέρβαρος ή παχύσαρκος	1.1710	.390	.008	3.22	1.30, 5.29

Πίνακας 5.

Απόδοση της προτεινόμενης προγνωστικής βαθμολογίας στους πληθυσμούς παραγωγής και επικύρωσης.

Αριθμός Παραγόντων	Έφηβοι με ΜΣ	Έφηβοι με φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ	Ποσοστό εφήβων με ΜΣ μεταξύ των εφήβων με τους αντίστοιχους παράγοντες
--------------------	-----------------	--	---

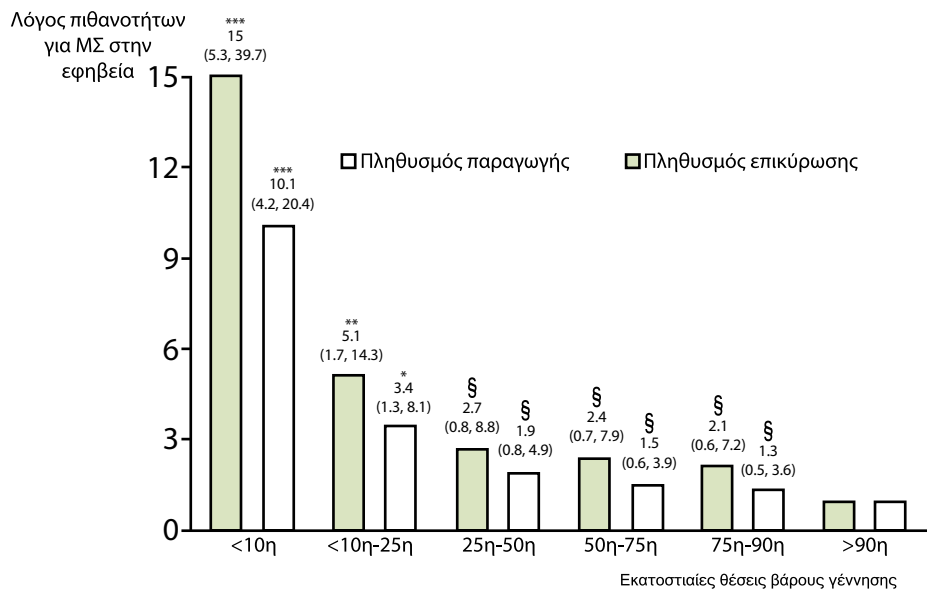
Πληθυσμός Παραγωγής (N = 1270)

Κανένας παράγων	0	778	0%
1 παράγων	5	353	1%
2 παράγων	5	11	31%
3 παράγων	95	23	81%

Πληθυσμός επικύρωσης (N = 1091)

Κανένας παράγων	0	798	0%
1 παράγων	5	174	3%
2 παράγων	3	9	25%
3 παράγων	78	24	77%

Εικόνα 1.

**Στοιχεία συγγραφέων:****Σταμάτης Ευσταθίου**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος, Επιμελητής Α'

Ειρήνη Σκεύα

MD, PhD, Παθολόγος, Επιμελήτρια Α'

Εύη Ζορμπαλά

BSc, MSc, Μαία

Ευάγγελος Γεωργίου

MD, PhD, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Θεόδωρος ΜουντοκαλάκηςMD, PhD, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας
Κέντρο Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νόσων, Υγείας
Μέλαθρον, Θερμανού 6, 11473, Αθήνα**Υπεύθυνος Συγγραφέας για την αλληλεγγράφη:**Δρ. Σταμάτης Π. Ευσταθίου, Φειδίου 19, 15562,
Αθήνα, Τηλ: +30 (210) 6534723, Fax: +30 (210)
3349158, E-mail: sefstath@tellas.gr,
stamatise@gmail.com**Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων:**

Δεν Υπάρχει

Βιβλιογραφικές παραπομπές:

- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardio-

vascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119:628-647.

- Guerrero-Romero F, Aradillas-Garcia C, Simental-Mendia LE et al. Birth weight, family history of diabetes, and metabolic syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*. 2010;156:719-723.
- Efstathiou SP. Catch-up growth in low-birth-weight infants: friend or foe? *Paediatr Int Child Health*. 2015;35:81-2.
- Boney CM, Verma A, Tucker R et al. Metabolic Syndrome in Childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290-e296.
- Ozaki R, Qiao Q, Wong GW et al. Overweight, family history of diabetes and attending schools of lower academic grading are independent predictors for metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adolescents. *Arch Dis Child*. 2007;92:224-228.
- Lekea-Karanika V, Tzoumaka-Bakoula C, Matsaniotis NS. Sociodemographic determinants of low birthweight in Greece: a population study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999;13:65-77.
- Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8:299-306

- Savva SC1, Kourides Y, Tornaritis M et al. Reference growth curves for cypriot children 6 to 17 years of age. *Obes Res.* 2001;9:754-62.
- Georgiadis G, Nassis GP. Prevalence of overweight and obesity in a national representative sample of Greek children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1072-1074.
- Stergiou GS, Karpettas N, Panagiotakos DB et al. Comparison of office, ambulatory and home blood pressure in children and adolescents on the basis of normalcy tables. *J Hum Hypertens.* 2011;25:218-223.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-1243.
- Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ.* 1993;306:422-426.
- Lawlor DA, Ronalds G, Clark H et al. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation.* 2005;112:1414-1418.
- Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes.* 1999;48:2422-2429.
- Nobili V, Alisi A, Panera N et al. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6:241-247.
- Stein CE, Fall CH, Kumaran K et al. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet.* 1996;348:1269-1273.
- Risnes KR, Nilsen TI, Romundstad PR et al. Head size at birth and long-term mortality from coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 2009;38:955-962.
- Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF et al. Reduced foetal growth and growth hormone secretion in adult life. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:735-740.
- Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M et al. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:235-239.
- Phillips DI, Barker DJ. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabet Med.* 1997;14:673-677.
- Semmler C, Ashcroft J, van Jaarsveld CH et al. Development of overweight in children in relation to parental weight and socioeconomic status. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:814-820.
- Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ et al. Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:505-513.
- Danielzik S, Langnøse K, Mast M et al. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *Eur J Nutr.* 2002;41:132-138.
- Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child.* 1997;77:376-381.
- Lifshitz F. Obesity in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1:53-60.
- Kiess W, Reich A, Möller G et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence: diagnosis, treatment and prevention. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(Suppl 1):S75-S79.
- Carroll JF, Chiapa AL, Rodriguez M et al. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:600-607.
- Lear SA, Humphries KH, Kohli S et al. The use of BMI and waist circumference as surrogates of body fat differs by ethnicity. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:2817-2824.

Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The PREdiction of Metabolic syndrome in Adolescence (PREMA) study

Stamatis P. Efstathiou

PhD, Internist, Senior Consultant

Stamatis P. Efstathiou

MD, MSc, PhD, Internist, Senior Consultant

Irini I. Skeva

MD, PhD, Internist, Senior Consultant

Evi Zorbala

BSc, MSc, Midwife

Evangelos Georgiou

MD, PhD, Professor of Medical Physics

Theodore D. Mountokalakis

MD, PhD, Professor Emeritus of Medicine
Center for Cardiovascular Disease Prevention,
Hygeias Melathron, Athens, Greece

Running headline:

Metabolic Syndrome in Adolescents

Abstract

Background:

There are well-established predisposing factors for the development of metabolic syndrome (MetS) in childhood and/or adolescence, but no specific risk profile has been identified as yet. The **PRE**diction of **M**etabolic syndrome in **A**dolescence (PREMA) study was conducted (i) to construct a classification score that could detect children at high risk for MetS in adolescence, and (ii) to test its predictive accuracy.

Methods:

In the derivation cohort (1270 children, 2000-2007), data from natal and parental profile, and from initial laboratory assessment at age 6-8 were used to detect independent predictors of MetS at 13-15 years according to the International Diabetes Federation definition. In the validation cohort (1091 adolescents, 2008-2014), the discriminatory capacity of the derived prediction score was tested on an independent adolescent population.

Results:

MetS was diagnosed in 105 (8.3%) adolescents in the derivation phase, whereas birth weight <10th percentile (odds ratio 6.02 [95% confidence intervals 2.53, 10.12]; $p < 0.001$), birth head circumference <10th percentile (4.15 [2.04, 7.14]; $p < 0.001$), and parental

overweight or obesity (at least in one parent) (3.22 [1.30, 5.29]; $p < 0.01$) were independently associated with diagnosis of MetS in adolescence. Among adolescents of the validation cohort (86 [7.9%] with MetS), the presence of all these 3 predictors predicted MetS with sensitivity 91%, specificity 98%, positive predictive value 77%, negative predictive value 99% and accuracy 97%.

Conclusions:

The co-existence of low birth weight, small head circumference and parental history of overweight or obesity may be useful for detection of children at risk of developing MetS in adolescence.

Key words:

Metabolic syndrome, adolescence, prediction

Disclosures:

None

Funding sources:

None

Correspondence:

Dr. Stamatis P. Efstathiou,
19 Fidiou Street, Athens 15562, Greece,
Tel: +30 (210) 6534723,
Fax: +30 (210) 3349158,
E-mail: stamatise@gmail.com

Εμβολιαστική κάλυψη ασθενών με καρδιομεταβολικά νοσήματα

Αικατερίνη Κ. Μασγάλα

Παθολόγος - Λοιμοξιολόγος, Α' Παθολογική Κλινική

Περίληψη

Οι ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για αναπνευστικές λοιμώξεις από τον ιό της γρίπης ή τον πνευμονιόκοκκο αλλά και για λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β. Η πρόληψη των παραπάνω νοσημάτων γίνεται σε μεγάλο βαθμό με την σωστή εμβολιαστική κάλυψη. Στο άρθρο αναπτύσσονται τα νεότερα δεδομένα και οι οδηγίες που αφορούν το πρόγραμμα εμβολιασμού των ασθενών αυτών.

Summary

Patients with cardiometabolic diseases are at high risk of conducting infections such as influenza, pneumococcal disease, herpes zoster and hepatitis B. Vaccines are the main route of prevention of these diseases.

In this review, new data and guidelines regarding vaccination of this vulnerable population, are developed.

Εισαγωγή

Το εμβόλιο είναι βιολογικό παρασκεύασμα το οποίο παρέχει ενεργό επίκτητη ανοσία σε συγκεκριμένο νόσημα. Αποτελείται από εξασθενημένες ή αδρανοποιημένες μορφές του μικροβίου ή του ιού, ή τοξίνες ή πρωτεΐνες επιφανείας του. Η όποια μορφή του μικροοργανισμού που περιέχει το εμβόλιο διεγείρει το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή ώστε κατ'αρχήν να το αναγνωρίσει σαν απειλή. Στη συνέχεια το καταστρέφει αλλά κρατά «αντίγραφο» ώστε σε δεύτερο χρόνο να το αναγνωρίσει πιο εύκολα και να μην το αφήσει να προκαλέσει νόσο. Η πρώτη αντισωματική απάντηση καταγράφεται δεκατέσσερες ημέρες μετά τον εμβολιασμό.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου εξαρτάται κυρίως από την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή. Μειωμένη αποτελεσματικότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε καταστάσεις όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) ή η HIV λοίμωξη, στη χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή στην προχωρημένη ηλικία. Αδυναμία του οργανισμού να παράγει αντισώματα εμφανίζεται σε συγγενείς διαταραχές των Β κυττάρων, ενώ αργή ανταπόκριση του οργανισμού στο εμβόλιο αποτελεί ιδιοσυστασιακό πρόβλημα του ξενιστή.

Οι κυριότερες μορφές εμβολίων είναι:

Ζώντα, εξασθενημένα:

Περιέχουν ιό εξασθενημένο σε βαθμό ώστε να μην προκαλεί νόσο. Δεν συστήνονται σε ανοσοκατασταλμένους (πχ εμβόλιο ιλαράς/παρωτίτιδας/ερυθράς)

Αδρανοποιημένα:

Περιέχουν ιό πλήρως αδρανοποιημένο. Συστήνονται και σε ανοσοκατασταλμένους (πχ εμβόλιο γρίπης)

Ανασυνδυασμένα:

Περιέχουν κεκαθαρμένα τμήματα ιού που ανασυνδυασμένα αποτελούν εμβόλιο (πχ εμβόλιο ηπατίτιδας Β)

Συζευγμένα:

Περιέχουν τμήματα του πολυσακχαριδικού περιβλήματος του μικροβίου ασθενώς ανοσογόνα τα οποία συνδέονται με πρωτεΐνες ώστε να επάγεται ισχυρή αντισωματική απάντηση (πχ εμβόλιο πνευμονιόκοκκου)

Τοξοειδή:

Περιέχουν αδρανοποιημένες τοξίνες μικροβίων (πχ εμβόλιο τετάνου/διφθερίτιδος).

Η αξία των εμβολίων εμφανίζεται τεράστια μέσα από την ιστορική αναδρομή των νοσημάτων. Η πολιομυελίτιδα έχει σχεδόν εξαφανισθεί. Μόνο κράτη όπως το Αφγανιστάν, η Νιγηρία και το Πακιστάν που δεν έχουν Σύστημα Υγείας, καταγράφουν ακόμα ελάχιστες περιπτώσεις. Η ευλογία δεν υπάρχει. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κήρυξε το 1980 έτος εκρίζωσης της νόσου.

Γιατί οι ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα πρέπει να εμβολιάζονται

Οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών από γρίπη ή λοιμώξεων από πνευμονιόκοκκο.

Στην Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ), ειδικά στα τελικά στάδια, τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυταροκινών (TNF, IL-6, διαλυτών υποδοχέων TNF) είναι αυξημένα και σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. 1 Ο ιός της γρίπης προάγει την αθηροσκλήρωση μέσω έκκρισης προφλεγμονωδών κυταροκινών με αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης οξέων ισχαιμικών επεισοδίων μυοκαρδίου. 2

Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα των ίδιων κυτταροκινών συνδέονται με αυξημένη βαρύτητα λοιμώξεων από γρίπη και πνευμονιόκοκκο, ενώ τροποποιούνται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την αιτία της ΚΑ. 3,4

Από την άλλη, οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις όπως αναπνευστικού (γρίπη, πνευμονιόκοκκος), μαλακών μορίων, ηπατίτιδας Β, φυματίωση.5

Φαίνεται πως η υπεργλυκαιμία εμποδίζει την παραγωγή IL- 10 από τα μυελοκύτταρα και της ιντερφερόνης-γάμμα από τα Τ κύτταρα ενώ μειώνει την έκφραση της τάξης I του μεγίστου συστήματος ιστοσυμβατότητας στην επιφάνεια των μυελοκυττάρων επηρεάζοντας την κυτταρική ανοσία. Επίσης μειώνει την κινητοποίηση, τη χημειοταξία και τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των πολυμορφοκυττάρων επηρεάζοντας έτσι την χυμική ανοσία.6

Ποια εμβόλια θεωρούνται απαραίτητα για τους ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα
Τα εμβόλια που θεωρούνται απαραίτητα για τους ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα είναι τα ακόλουθα (πίνακας 1):

Αντιγριπικό, αντιπνευμονιοκοκκικό, τετάνου/διφθερίτιδος/ακυτταρικό κοκκύτη, έρπητα ζωστήρα. Ειδικά για τους ασθενείς με ΣΔ συστήνεται επιπλέον και το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β.

1. Εμβόλιο γρίπης

Τα στελέχη της γρίπης ταξινομούνται με βάση τις πρωτεΐνες του πυρήνα σε Α, Β, C. Οι ιοί της γρίπης Α ταξινομούνται σε υπότυπους ανάλογα με τους συνδυασμούς των πρωτεϊνών επιφανείας. Ανάμεσα στους υπότυπους της γρίπης Α, οι Α(H1N1) και Α(H3N2) προσβάλλουν ανθρώπους. Ο τύπος C προκαλεί νόσο πολύ σπάνια. Η γρίπη Α είναι υπεύθυνη για ετήσιες εξάρσεις ή επιδημίες ποικίλης έντασης και μερικές φορές πανδημίες, ενώ η γρίπη Β προκαλεί εξάρσεις κάθε 2 με 4 χρόνια.. Στο γεγονός ότι ο ιός υφίσταται επιμέρους μεταλλάξεις στο γονιδίωμά του, που λέγονται αντιγονικές εκτροπές ή πιο σπάνια συνοδική μετάλλαξη στο γονιδίωμά του που λέγεται αντιγονική παραπληγή, οφείλεται η ανά έτος προσαρμογή του εμβολίου.

Η εποχική γρίπη είναι υπεύθυνη για σχεδόν 200,000 νοσηλείες και 35,000 θανάτους κάθε χρόνο στις ΗΠΑ. Από τους 35,000 θανάτους το 90% αφορά ηλικιωμένους.7 Το επιδημικό κύμα συμβαίνει μεταξύ Ιανουαρίου και Μαρτίου, με κορύφωση της δραστηριότητας μεταξύ Φεβρουαρίου-Μαρτίου. Η αντισωματική απάντηση ολοκληρώνεται σε 2 εβδομάδες. Διάρκει 4-6 μήνες. Καλύτερη περίοδος εμβολιασμού αποτελούν τα τέλη Οκτωβρίου και όλος ο Νοέμβριος. Κυκλοφορούν σε μεγαλύτερο ή μικρότερο ποσοστό όλα τα στελέχη γρίπης [Α(H1N1)pdm09,

Α(H3N2) και Β]. Τα σοβαρά ωστόσο κρούσματα γρίπης που χρειάζονται νοσηλεία σε Μ.Ε.Θ., οφείλονται ακόμα κατά κύριο λόγο στο πανδημικό στέλεχος Α(H1N1)pdm09. 8

Κατά την περίοδο γρίπης 2015-2016 καταγράφηκαν 435 σοβαρά κρούσματα εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, εκ των οποίων τα 408 νοσηλεύτηκαν σε Μ.Ε.Θ. Επρόκειτο για 242 άνδρες, 166 γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 57 έτη. Η ηλικιανότητα των στελεχών ήταν τύπου Α (97,8%) και από αυτά το 98,9% ήταν Α(H1N1)pdm09. Από τα 408 προαναφερθέντα κρούσματα τα 310 (76%) ανήκαν σε κλινική ομάδα υψηλού κινδύνου ενώ από τους 197 θανάτους που καταγράφηκαν, οι 166 (84,3%) ανήκαν σε κλινική ομάδα υψηλού κινδύνου. Το εμβόλιο γρίπης που κυκλοφορεί είναι το τριδύναμο αδρανοποιημένο και περιέχει τα στελέχη: Α /California/7/2009 (H1N1)-like virus (against 2009 pandemic H1N1 influenza){Α(H1N1)pdm09}, Α/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus, Β/Massachusetts/2/2012-like virus.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στον υγιή πληθυσμό κρίνεται ικανοποιητική. Σε μετα-ανάλυση 45 μελετών που αφορούσε ενήλικες <65 ετών, φάνηκε πως η αποτελεσματικότητα του αδρανοποιημένου εμβολίου άγγιζε το 80% (95% CI, 56-91%) για τις εργαστηριακά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις γρίπης όταν το εμβόλιο αντιστοιχούσε στα τρέχοντα στελέχη σε αντίθεση με το 50% (95% CI, 27-65%) όταν αυτό δε συνέβαινε.9

Ωστόσο, για άτομα >65 ετών η αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό είναι μειωμένη. Με την πάροδο της ηλικίας μειώνεται η κυτταροτοξικότητα από τα φυσικά κύτταρα φονείς, μειώνεται ο αριθμός και η λειτουργικότητα των δενδριτικών κυττάρων, μειώνεται η λειτουργικότητα των Τ κυττάρων και η έκφραση των CD28, μειώνονται ο αριθμός και η λειτουργικότητα των Β κυττάρων (7). Η επίδραση όσον αφορά τη θνητότητα στους ηλικιωμένους (>65 ετών) σε άλλες μελέτες κρίνεται θετική σε άλλες μη στατιστικά σημαντική. 10,11

Σημαντικό ρόλο παίζει και η εμβολιαστική κάλυψη των επαγγελματιών υγείας . Κλινική μελέτη που έγινε σε επαγγελματίες υγείας που εργάζονταν σε οίκους ευγηρίας κατέδειξε ότι στην ομάδα των εμβολιασθέντων επαγγελματιών υγείας για γρίπη η θνητότητα των ηλικιωμένων ασθενών μειώθηκε σημαντικά το 6μηνο του χειμώνα 1996-1997 σε σχέση με την ομάδα των μη εμβολιασθέντων.12

Οι ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια φαίνεται πως έχουν μειωμένη απάντηση των Τ κυττάρων στον ιό της γρίπης σε σχέση με τους υγιείς παρά το ίδιο ποσοστό ορομετατροπής και προστασίας μετά τον εμβολιασμό. 7

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης cohort μέτρησε την αποτελεσματικότητα του εμβολίου ορίζοντάς την σαν μείωση του κινδύνου που παρέχεται από το εμβόλιο

μετρώντας δεδομένη κατάληξη (εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη). Σε ασθενείς <65 ετών με παράγοντες κινδύνου η αποτελεσματικότητα βρέθηκε 59.6% . Η αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση των νοσηλείων για γρίπη και πνευμονία ήταν 19.3% ενώ για πνευμονία και ΧΑΠ 26.7%. Η αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση του θανάτου από γρίπη και πνευμονία ήταν 37.9%. 13

Όσο δε αφορά την αποτελεσματικότητα του εμβολίου για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι και ΙΙ, μετα-ανάλυση 11 μελετών παρατήρησης σε ασθενείς με ΣΔ όλων των ηλικιών κατέδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν η ακόλουθη: Σε ασθενείς 18-64 ετών: 58% (95% CI, 6-81%) όσον αφορά την πρόληψη νοσηλείας για οποιαδήποτε αιτία, 43% όσον αφορά (95% CI, 28-54%) τη νοσηλεία για γρίπη ή πνευμονία, καμιά επίδραση στη συνολική θνητότητα από άλλες αιτίες και το κοινό κρυολόγημα (flu like illness). Σε ασθενείς >65 ετών: 38% (95% CI, 32-43%) όσον αφορά θνητότητα από άλλες αιτίες, 23% (95% CI, 1-40%) όσον αφορά νοσηλεία από άλλες αιτίες, 45% (95% CI, 34-53%) όσον αφορά νοσηλεία που οφείλεται σε γρίπη ή πνευμονία, και 13% (95% CI, 10-16%) όσον αφορά το σύνδρομο flu like illness. 14 Ποσοστά μείωσης που κυμαίνονται από 11-79% όσον αφορά τη νοσηλεία μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό και 58% όσον αφορά τη θνητότητα, δίνουν άλλες κλινικές μελέτες. 15,16.

Σημειώνεται ότι σε όλες παρατηρείται μείωση της αποτελεσματικότητας στους ασθενείς >65 ετών σε όλες τις παραμέτρους. 17 Να σημειωθεί ωστόσο ότι στις μελέτες που αναφέρθηκαν δεν υπάρχει διαχωρισμός ασθενών σε ΣΔ τύπου Ι ή ΙΙ. Αυτό μπορεί να αποτελεί ενδεχόμενο στοιχείο παραπλάνησης των πραγματικών αποτελεσμάτων καθώς είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί τύπου Ι έχουν μειωμένη ανοσιακή απάντηση Τ κυττάρων.

2. Εμβόλια κατά του πνευμονιοκόκκου

Η εμφάνιση του πρώτου 23δύναμου αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου το 1980 είχε σαν στόχο την καταπολέμηση της πνευμονιοκοκκικής διεισδυτικής νόσου, δηλαδή τη λοίμωξη που επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του πνευμονιοκόκκου από περιοχές φυσιολογικά στείρες όπως το αίμα ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Τα κυκλοφορούντα εμβόλια κατά του πνευμονιοκόκκου είναι τα ακόλουθα

Ι. Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPV23)

Περιέχει 23 καψιδιακά πολυσακχαριδικά αντιγόνα (1,2,3,4,5,6B,7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)

ΙΙ. Πνευμονιοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο (PCV13)
Περιέχει 12 κοινούς ορότυπους με το πολυσακχαριδικό (1,3,5,6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) με επιπλέον τον ορότυπο 6A.

Οι ενδείξεις αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού των ενηλίκων είναι οι ακόλουθες

- Άτομα 65 ετών.
- Άτομα 19-64 ετών με χρόνια καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑ, καρδιομυοπάθεια), χρόνια αναπνευστικά νοσήματα (άσθμα, ΧΑΠ), ΣΔ, αλκοολισμό, χρόνια ηπατοπάθεια (κίρρωση), διαφυγή ENY, κοκλικά προθέματα, καπνιστές.
- Άτομα 19-64 ετών που διαβιούν σε ιδρύματα
- Άτομα με λειτουργική ή ανατομική σπληνία (Δρεπανοκυτταρική αναιμία ή άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες, συγγενή ή επίκτητη σπληνία, σπληνική δυσλειτουργία ή σπληνεκτομή).
- Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς 19 ετών συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με HIV, κακοήθεια (λευχαιμία, λέμφωμα, πολλαπλούν μυέλωμα και άλλες νεοπλασίες), ΧΝΑ, νεφρωσικό σύνδρομο, συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια (ανεπάρκεια Β και Τ λεμφοκυττάρων, ανεπάρκεια συμπληρώματος) φαγοκυτταρικές διαταραχές (εκτός από τη χρόνια κοκκιωμάτωση νόσο), ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων και γλυκοκορτικοειδών επί μακρόν) ή έχουν ακτινοβοληθεί, καθώς και οι μεταμοσχευμένοι συμπαγών οργάνων.

Γιατί όμως οι ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα πρέπει να εμβολιάζονται?

- Οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑ, ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου, βαλβιδοπάθεια) έχουν μέχρι 3,3 φορές περισσότερο κίνδυνο για πνευμονία της κοινότητας και 9,9 φορές περισσότερο κίνδυνο για πνευμονιοκοκκική διεισδυτική νόσο. 18 Οι ασθενείς με καρδιομυοπάθεια όπως και αυτοί που λαμβάνουν διουρητικά αγκύλης ή αμιωδαρόνη θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για νοσηλεία για πνευμονία της κοινότητας. 19 Ο δε κίνδυνος θνητότητας τόσο για τις επόμενες 30 ημέρες όσο και για τους επόμενους 12 μήνες από την πνευμονία της κοινότητας αυξάνεται σημαντικά στην ομάδα αυτή των ασθενών. 20,21 Από την άλλη, οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι 1.4-4.6 φορές για πνευμονία της κοινότητας. 19 ενώ αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για πνευμονιοκοκκική διεισδυτική νόσο ειδικά στους ασθενείς 40 ετών. 18

Η αυξημένη ευαισθησία των ασθενών με ΣΔ για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις αποδίδεται στην επίδραση της υπεργλυκαιμίας, στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή και στην διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας (μειώνει την ενδοτικότητα των πνευμόνων). 22

Ο προγραμματισμός εμβολιασμού για τον πνευμονιόκοκκο σε υγιείς άνω των 65 ετών είναι ο ακόλουθος βάσει των οδηγιών του Εθνικού Προγράμματος εμβολιασμού για το 2015:

- Άτομα που δεν έχουν εμβολιασθεί πριν τα 65 ή είναι άγνωστο το ιστορικό εμβολιασμού προτείνεται να γίνεται πρώτα το PCV13 και μετά 6-12 μήνες το PPV23.
- Άτομα που δεν έχουν εμβολιασθεί πριν τα 65 και έχουν λάβει μία δόση PPV23 σε ηλικία 65 ετών, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13 1 χρόνο μετά το PPSV23.
- Άτομα που έχουν λάβει 1 PPV23 σε ηλικία 19-64 ετών, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13 1 χρόνο μετά το PPV23, και μια δόση PPV23 που θα απέχει τουλάχιστον 6-12 μήνες από το PCV13 και 5 χρόνια από το PPV23.
- Άτομα που έχουν εμβολιασθεί με PCV13 σε ηλικία 19-64 ετών, συστήνεται να γίνει μία δόση PPV23 μετά 6-12 μήνες.
- Άτομα που έχουν εμβολιασθεί με PCV13 και μετά 1 χρόνο με PPV23 σε ηλικία 19-64 ετών, συστήνεται μία επαναληπτική δόση PPV23, 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση PPV23.
- Ειδικά για τα άτομα με καρδιομεταβολικά νοσήματα ο εμβολιασμός γίνεται ως ακολούθως: 1 δόση εμβολίου PPV23 σε ηλικία 19-64 ετών, και μετά τα 65 μία δόση PCV13 1 χρόνο μετά το PPV23, και μια δόση PPV23 που θα απέχει τουλάχιστον 6-12 μήνες από το PCV13 και 5 χρόνια από το PPV23.

Για άτομα > 65 ετών το PPV23 φαίνεται να μειώνει την επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής διεισδυτικής νόσου κατά 1/3.²³ Ωστόσο στους ασθενείς με χρόνια νοσήματα η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μοιάζει να μειώνεται.²⁴ Αξίζει να σημειωθεί ότι με την είσοδο του επταδύναμου (PCV7) στα παιδιά το 2006, μειώθηκε η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής διεισδυτικής νόσου και στις ηλικίες > 65 ετών λόγω ομαδικής ανοσίας, αλλά υπήρχε αύξηση των οροτύπων που δεν περιείχονταν στο εμβόλιο. Επιπλέον παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου στη διάρκεια των 5 χρόνων από 45% σε 18%.²⁵

Πρόσφατη μεταανάλυση καταδεικνύει αποτελεσματικότητα του πολυσακχαριδικού PPV23, όσον αφορά την πνευμονιοκοκκική διεισδυτική νόσο, 50% για τις κοορτικές μελέτες και 54% για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ενώ για την πνευμονία της κοινότητας η αποτελεσματικότητα καταγράφεται 4% για τις κλινικές δοκιμές, 17% για τις κοορτικές μελέτες και 7% για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων.²⁶

Η αδυναμία εκτίμησης αποτελεσματικότητας του PPV23 για την μη πνευμονιοκοκκική διεισδυτική νόσο όπως είναι η μη βακτηριακή πνευμονία της κοινότητας, οδήγησε την εταιρεία Pfizer στην κατασκευή ενός καινούριου εμβολίου, του PCV13 το οποίο κατοχυρώθηκε με τη μελέτη CAPITA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in

Adults) μια προοπτική, διπλή-τυφή, τυχαιοποιημένη, placebo-control μελέτη. Σε αυτή την μελέτη εκτός από την αποτελεσματικότητά της για την πνευμονιοκοκκική διεισδυτική νόσο, μετρήθηκε και η αποτελεσματικότητά της για την πνευμονία της κοινότητας που αφορούσε οροτύπους που περιείχονταν ή όχι στο εμβόλιο. Τα ποσοστά επιτυχίας ήταν τα ακόλουθα: 45.6% για το πρώτο επεισόδιο πνευμονία της κοινότητας για στέλεχος που περιέχεται στο εμβόλιο, 75% για το πρώτο επεισόδιο πνευμονιοκοκκικής διεισδυτικής νόσου, και 30.56% για το πρώτο επεισόδιο πνευμονίας της κοινότητας (όλοι οι ορότυποι). Να σημειωθεί ότι η αντισωματική απάντηση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (4 χρόνια).²⁷ Σε κοορτική μελέτη παρατήρησης που έλαβε μέρος σε Αγγλία-Ουαλλία για το διάστημα 2013-2014, και αφορούσε ενήλικες και παιδιά, βρέθηκε 86% μείωση της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου για τους ορότυπους που καλύπτονται από το PCV7 αλλά και 63% μείωση για τους επιπλέον ορότυπους που καλύπτονται από το PCV13.²⁸ Όσον αφορά την επίπτωση της μη βακτηριακής πνευμονίας κοινότητας από ορότυπους που ανήκουν στο PCV13, σημειώνεται 12.6% στο σύνολο των πνευμονιών κοινότητας και 41% στο σύνολο των πνευμονιοκοκκικών πνευμονιών.²⁹

Για τους ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα η αποτελεσματικότητα του PPV23 κρίνεται ικανοποιητική. Ηλικιωμένοι ασθενείς με ΣΔ οι οποίοι εμβολιάστηκαν με PPV23 είχαν μειωμένο κίνδυνο διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου, αναπνευστικής ανεπάρκειας και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν εμβολιασθεί.³⁰

Επιπλέον σε μεγάλη μεταανάλυση με συμμετοχή 230.426 ασθενών, ο εμβολιασμός με PPV23 συσχετίζεται με λιγότερα επεισόδια οξέος ισχαιμικού επεισοδίου του μυοκαρδίου σε ασθενείς >65 ετών.³¹ Σε μεγάλη προοπτική κοορτική μελέτη (μελέτη CAPAMIS) φάνηκε ότι ο εμβολιασμός με PPV23 σχετίζεται με μείωση κατά 35% του κινδύνου για Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ισχαιμικής αιτιολογίας σε ασθενείς >60 ετών.³²

Οι παρενέργειες που σχετίζονται με τον εμβολιασμό αφορούν άλγος στο σημείο της ένεσης, πυρετός, μυϊκά άλγη για το PPV23 και άλγος στο σημείο της ένεσης, διάρροιες, έμετοι, εξάνθημα, πυρετός για το PCV13.

3. Εμβόλιο τετάνου- διφθερίτιδας και ακυτταρικό κοκκύτη (Td/Tdap)

Άτομα ηλικίας 11 ετών που δεν έχουν εμβολιασθεί με Tdap ή είναι άγνωστο το ιστορικό εμβολιασμού θα πρέπει να εμβολιάζονται με μια δόση Tdap και ακολούθως με Td κάθε 10 χρόνια.

Το Tdap μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα που έχει μεσοδιαβήσει από προηγούμενο εμβολιασμό με Td.

Ενήλικες με άγνωστο ή ελλιπή εμβολιασμό με 3-δόσεις εμβολίου που περιείχε τοξοειδές τετάνου και διφθερίτιδας, πρέπει να αρχίζουν ή να συμπληρώνουν με μία δόση Tdap.

Σε ενήλικες που πρωτοεμβολιάζονται πρέπει να χορηγούνται οι πρώτες 2 δόσεις τουλάχιστον με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και η τρίτη δόση 6 έως 12 μήνες μετά τη δεύτερη. Για ατελώς εμβολιασμένους ενήλικες (δηλαδή με λιγότερες από 3 δόσεις) συμπληρώνονται οι δόσεις που υπολείπονται. Οι παρενέργειες του εμβολίου συνίστανται σε ευαισθησία στο σημείο της ένεσης, πυρετό και κεφαλαλγία.

4. Εμβόλιο έρπητα ζωστήρα

Μία δόση εμβολίου κατά του έρπητα ζωστήρα συστήνεται για ενήλικες ηλικίας 60 ετών ανεξάρτητα, αν αναφέρεται προηγούμενο επεισόδιο έρπητα ζωστήρα. Άτομα ηλικίας 60 ετών με χρόνια ιατρικά προβλήματα μπορεί να εμβολιασθούν εκτός αν η κατάστασή τους αποτελεί αντένδειξη (πχ ανοσοκαταστολή)

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στους ασθενείς με χρόνια νοσήματα (ΣΔ, ΧΝΑ), είναι η ίδια με του γενικότερου πληθυσμού (48%). 33

Οι παρενέργειες του εμβολίου συνίστανται σε άλγος στο σημείο της ένεσης και εξάνθημα.

5. Εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β

Ασθενείς με ΣΔ έχουν διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με υγιείς να εμφανίσουν οξεία ηπατίτιδα Β. Επιπλέον η επίπτωση των αντισωμάτων στο αντιγόνο του πυρήνα (anti-HBc) είναι 60% υψηλότερη μεταξύ των ασθενών με ΣΔ σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν ΣΔ 34

Το 2011 η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού των ΗΠΑ (ACIP) συνέστησε το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β σε όλους τους ενήλικες με ΣΔ από 19-59 ετών ενώ για τους ασθενείς >65 ετών η σύσταση αφορούσε την κρίση του θεράποντος.

Η προστασία από τη νόσο φαίνεται να αγγίζει το 80% με το γνωστό σχήμα (0, 1, 6 μήνες) τουλάχιστον για τις νεώτερες ηλικίες. 35

Ο έλεγχος για επαρκή αντισωματική απάντηση γίνεται στο τρίμηνο. Ο τίτλος του αντισώματος πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 IU/ml. Αν είναι μικρότερος τότε επαναλαμβάνεται όλη η σειρά των εμβολίων.

Η όποια μειωμένη απάντηση στον εμβολιασμό αποδίδεται στην φορεία των ασθενών με ΣΔΙ ειδικών HLA μορίων συμπεριλαμβανομένου και του DQ2. 36 Στην προσπάθεια βελτίωσης της ανοσοολογικής απάντησης στους ασθενείς με ΣΔΙ χρησιμοποιήθηκε η ενδοδερμική οδός εμβολιασμού με αντικρουόμενα αποτελέσματα αλλά και συμπληρώματα διατροφής όπως το σελήνιο. 37, 38, 39

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα ανήκουν χωρίς αμφιβολία στις ευπαθείς ομάδες προσβολής από αναπνευστικές λοιμώξεις (γρίπη, πνευμονιόκοκκος, φυματίωση, κοκκύτης) αλλά και από λοιμώξεις άλλου τύπου όπως αυτή του έρπητα ζωστήρα ή της ηπατίτιδας Β. Δεδομένου ότι τα περισσότερα από

αυτά τα νοσήματα μπορούν να προληφθούν μέσω του εμβολιασμού είναι σαφές ότι αυτός κρίνεται απαραίτητος.

Στοιχεία συγγραφέων:

Δρ. Αικατερίνη Κ.Μασγάλα
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος
Επιμελήτρια Α'
Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Ν. Ιωνία

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων:
Δεν Υπάρχει

Υπεύθυνος Συγγραφέας για την αλληλεογραφία:
Αικατερίνη Μασγάλα, Τμώλου 39, ΤΚ 16233, Email:
katerina.masgala@gmail.com, Τηλ 6936704618

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garcia-Ramirez RA, Ramirez-Venegas A, Quintana-Carillo R et al. TNF, IL6 and IL1B polymorphisms are associated with severe influenza A (H1N1) virus infection in the Mexican population. PLoS One. 2015;10(12):e01444832.
2. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S and Cassels SW. Influenza and Cardiovascular Disease. Circulation 2003; 108(22): 2730-2736
3. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N et al. The immune system and chronic heart failure. J Am Col Cardio.; 2009; 53:1013-1020 .
4. Deswal A, Petersen N, Feldman AM et al. Cytokines and Cytokine receptors in advance Heart Failure.. An Analysis of Cytokine Database from the Vesnarinine Trial (VEST).; Circulation 2001; 103: 2055-2059.
5. Atreya A, Kalra S. Infections in Diabetes. Primary Care Diabetes. 2015; 65(9). 1028-1030.
6. Casqueiro J, Casqueiro J, Cresio Alves. Infections in patients with Diabetes Mellitus: A review of pathogenesis; Indian J Endocrinol. Metab. 2012; 16(suppl):S27-S36.
7. Frasca D, Blomberg BB. B cell function and influenza vaccine responses in healthy aging and disease. Curr Opin Immunol 2014;29:112-118.
8. www. keelpno.gr
9. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonio C et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18(2):CD001269.
10. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med. 2007; 357(14):1373-1381.
11. Jackson LA. Benefits of examining influenza vaccine associations outside of influenza season. Am J Resp Crit Care Med 2008;178(5): 439-440.
12. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis. 1997;175(1):1-6.
13. Simpson CR, Lone N, Kavanagh K et al. Seasonal

Influenza Vaccine Effectiveness (SIVE): an observational retrospective cohort study-exploitation of a unique community-based national-linked database to determine the effectiveness of the seasonal trivalent influenza vaccine. Southampton (UK). NIHR Journals Library 2013.

14. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes. *BMC Medicine* 2015;13:53.

15. Wang IK, Lin CL, Chang YC et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*. 2013;31(4): 718-724.

16. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997;119, 335-341.

17. Looijmans-Van der Akker I, Verheij JM T, Buskens E et al. Clinical effectiveness of First and Repeat Influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; :29: 1771-1776

18. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024.

19. Torres A, Blasi F, Dartois N et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015; 70. 984-989.

20. Kang CI, Song JH, Kim SH et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect* 2013; 66(1):34-40.

21. Sibila O, Mortensen EM, Anzueto A et al. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. *Eur Resp J* 2014; 43(1): 36-42.

22. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65(1): 17-24.

23. Mooney JD, Weir A, McMenamin J et al. The impact and effectiveness of pneumococcal vaccination in Scotland for those aged 65 and over during winter 2003/2004. *BMC Infect Dis*. 2008; 8:53 doi:10.1186/1471-2334-8-53.

24. Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; doi: 10.1002/14651858.CD000422.

25. Andrews NJ, Waight PA, George RC et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30(48):6202-6208.

26. Kraicer-Mehamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide

vaccine 23 (PPV23), in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016; 34(13):1540-1550.

27. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372(12):1114-1125.

28. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15: 535-543.

29. Chalmers JD, Camping J, Dicker A et al. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulmonary Medicine* 2016;16:77

30. Kuo CS, Lu CW, Chang YK et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)* 95(26):e4064.

31. Ren S, Newby D, Li SC et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis *BMJ* 2015; 2(1):e000247

32. Corcoles AV, Ochoa-Gondar O, Rondiguez-Blanco T et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years : the CAPAMIS study., one-year follow up. *BMC Public Health* 2012; 12: 222

33. Langan SM, Thomas SL, Smeeth L et al. Zoster vaccination is associated with a reduction of zoster in elderly patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(12):2095-2098.

34. Van der Meeren O, Crasta P, Cheuvart B et al. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(7): 1726-1729.

35. Walayat S, Ahmed Z, Martin D et al. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol* 2015; 7(24): 2503-2509.

36. Zanoni G, Contreas G, Valletta E et al. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and celiac disease. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(1):58-62.

37. Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S et al. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Caspian J Intern Med*. 2013 Winter; 4(1): 603-606.

38. Fillipelli M, Lionetti E, Gennaro A et al. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: an update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30): 10383-94.

39. Li Volti S, Caruso-Nicoletti M, Biazio F et al. Hyporesponsiveness to intradermal administration of hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998. 78(1): 54-57.

Πίνακας 1.

Εμβόλια απαραίτητα στους ασθενείς με καρδιομεταβολικά νοσήματα

PPV23: 23δύναμο πολυσακχαριδικό, PCV13: 13δύναμο συζευγμένο, Tdap/Td: ακυτταρικό κοκκύτη/διφθερίτιδος/τετάνου.

Εμβόλια	Ηλικία (έτη)	Δοσολογία
Γρίπης	≥19	Μια δόση κάθε χρόνο
Πνευμονιοκόκκου	≥19-64	PPV23
		PCV13 (απόσταση τουλάχιστον ενός χρόνου από το PPV23)
		PPV23 (τουλάχιστον 1 χρόνο μετά από το PCV13 και τουλάχιστον 5 χρόνια μετά από το PPV23)
Έρπητα ζωστήρα	≥60	Μια δόση (ακόμη και αν υπάρχει ιστορικό έρπητα ζωστήρα)
Tdap/Td	≥19	Μια δόση Tdap και ανά 10 χρόνια επανάληψη Td
Ηπατίτιδας Β (για τους ασθενείς με ΣΔ).	≥19	Μια δόση στους 0,1, 6 μήνες



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

12^ο ΕΤΗΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση των Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο DIVANI METEORA
Καλαμπάκα, 24-27/02/2017

Υπό την Αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)
& Ιατρικού Συλλόγου Τρικάλων

Θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης CME - CPD Credits



ΟΡΓΑΝΩΣΗ
Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα
Ιακ. Δραγάτση 8, Πειραιάς 185 35
(Όροφος 4 - Γραφείο 1)
Τ. & F 210 4953646, E. info@empakan.gr
W. www.empakan.gr



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ
ΚΕΓΜ Τουριστικές & Συνεδριακές Επιχειρήσεις Α.Ε.
Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα
Τ. 210 7222 518, F. 210 7210 069
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W. <http://www.congressworld.gr>

Η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (NGAL) ως πρώιμος δείκτης της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στα πλαίσια εκλεκτικών επεμβατικών καρδιακών πράξεων.

Κωνσταντίνος Μακρής

Κλινικός Βιοχημικός, Τμήμα Κλινικής Βιοχημίας, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ, Κηφισιά

Περίληψη

Εισαγωγή - σκοπός: Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά είναι μια μορφή οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) οριζόμενη ως αύξηση της κρεατινίνης του ορού (sCr) 48-72 ώρες μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού. Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ατόμων που υποβάλλονται σε επεμβατικές καρδιακές πράξεις λαμβάνουν εξιτήριο εντός 24 ωρών, η sCr είναι μάλλον ακατάλληλη για την ανίχνευσή της στα άτομα αυτά. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (NGAL) ως δείκτης πρώιμης διάγνωσης της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά συγκριτικά με παραδοσιακούς βιοδείκτες σε 100 εκλεκτικές επεμβατικές καρδιακές πράξεις. **Μέθοδοι:** Μετρήθηκαν η sCr, η Cr των ούρων (uCr), η συστατίνη C του ορού (serum cystatin C, sCysC), η αλβουμίνη των ούρων και η NGAL των ούρων (uNGAL) και του πλάσματος (pNGAL), 0-6-24-48 ώρες μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού. Υπολογίστηκαν ο εκτιμώμενος-ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) και ο λόγος αλβουμίνης-προς-κρεατινίνη. Οι μεταβολές των βιοδεικτών συγκριτικά με τη βασική μέτρηση (χρόνος 0) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν $P < 0.05$ και κλινικά σημαντικές όταν υπερέβαιναν μια κρίσιμη τιμή ειδική για κάθε βιοδείκτη τη λεγόμενη κλινικά σημαντική μεταβολή (reference change value, RCV). Με βάση τις μεταβολές της uNGAL, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε αυτούς "με" και αυτούς "χωρίς" κλινικά σημαντική μεταβολή ("uNGAL θετικοί και αρνητικοί για ONB", αντίστοιχα).

Αποτελέσματα:

Τριάντα τρία άτομα (33%) ήταν "uNGAL θετικοί για ONB". Η sCysC δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή στατιστικά ή κλινικά σε καμία από τις δύο ομάδες. Η sCr και η pNGAL αυξήθηκαν σημαντικά στατιστικά ($p=0.049$ και $p=0.047$ αντίστοιχα) αλλά όχι κλινικά στην ομάδα με ONB, 48 ώρες μετά τον καρδιακό καθετηριασμό. Με την εξαίρεση του όγκου του σκιαγραφικού (μεγαλύτερος στην ομάδα με ONB, $p=0.005$), οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες πριν τον καθετηριασμό ($p=NS$) σχετικά με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή

στεφανιαίων παρεμβάσεων καθώς και τους νεφρικούς βιοδείκτες. Τα επίπεδα της uNGAL κατά τη βασική μέτρηση παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με αυτά του εκτιμώμενου-ΡΣΔ και του λόγου αλβουμίνης-προς-κρεατινίνη ($r=-0.604$ και $r=-0.575$ αντίστοιχα).

Συμπεράσματα:

Η uNGAL αναδεικνύεται δυνητικά ανώτερη στην πρώιμη διάγνωση της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά μετά από εκλεκτικές επεμβατικές καρδιακές πράξεις συγκριτικά με καθιερωμένους δείκτες νεφροπάθειας. Ο προσδιορισμός των κλινικά σημαντικών μεταβολών της uNGAL με τη βοήθεια της RCV αποτελεί ενδεχομένως ένα πολύτιμο συμπλήρωμα των στατιστικά προσδιοριζόμενων σημαντικών μεταβολών.

Λέξεις κλειδιά:

Οξεία νεφρική βλάβη, αναλυτική μεταβλητότητα, βιολογική μεταβλητότητα, νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων, κλινικά σημαντική μεταβολή (reference change value).

Εισαγωγή:

Η νεφροπάθεια από χορήγηση σκιαγραφικού το οποίο απαιτείται σε επεμβατικές καρδιακές πράξεις (καρδιακό καθετηριασμό, στεφανιογραφία, αγγειοπλαστική), αποτελεί συχνή αιτία ιατρογενούς ONB.^{1,2} Το πρώτο 24ωρο μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού θεωρείται κρίσιμο για την εμφάνιση της νεφρικής βλάβης.³ Επί του παρόντος, η νεφροπάθεια από χορήγηση σκιαγραφικού ορίζεται ως αύξηση της sCr $>0.5\text{mg/dL}$ ή $>25\%$ από την βασική της τιμή 48-72 ώρες μετά την έκθεση στο σκιαγραφικό.³

Η sCr δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις οξείες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Στην πράξη η μέγιστη τιμή της παρουσιάζεται 3-5 ημέρες μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού και επιστρέφει στα βασικά της επίπεδα εντός 1-3 εβδομάδων.⁴ Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ατόμων που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες επεμβατικές καρδιακές πράξεις εξέρχονται του νοσοκομείου εντός 24 ή το πολύ 48 ωρών, η sCr είναι μάλλον ακατάλληλη για τη διάγνωση της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού στα άτομα αυτά. Εντούτοις, η πρώιμη ανίχνευση της, μετά

από επεμβατικές καρδιακές πράξεις είναι σημαντική για την επιλογή των ασθενών που χρειάζονται παράταση της νοσηλείας τους (πέραν των 24-48 ωρών) για ρύθμιση των υγρών και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.⁵

Πρόσθετοι περιορισμοί στην διαγνωσή της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού, είναι ότι η τιμή της sCr επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, τη διατροφή, τη φαρμακευτική αγωγή καθώς και την κατάσταση ενυδάτωσης, και ότι αποτελεί δείκτη του eGFR και όχι άμεσο δείκτη της σωληνιαρικής βλάβης. Επιπλέον σημαντικές μεταβολές της sCr μπορεί να παρατηρηθούν σε καταστάσεις νεφρικής υποάρδευσης (που οδηγούν σε προνεφρική азωθαιμία) ακόμη και σε δομικά άθικτους νεφρούς.⁶⁻⁹

Για τους λόγους αυτούς η sCr δε θεωρείται πλέον ιδανικός δείκτης για τη διάγνωση της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού καθώς μη-σωληνιαρικές βλάβες μπορεί να ταξινομηθούν λανθάνοντες ως νεφρικές βλάβες ενώ η μη-μεταβολή της sCr δεν αποκλείει τη σωληνιαρική βλάβη.¹⁰ Νεότεροι βιοδείκτες της νεφρικής σωληνιαρικής βλάβης φιλοδοξούν να διευκολύνουν την πρώιμη διάκριση μεταξύ ενδογενούς ONB και προνεφρικής азωθαιμίας και τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε κίνδυνο. Σε αντίθεση με τους συμβατικούς δείκτες, όπως η sCr ή sCysC, δεν αντανάκλουν τη νεφρική δυσλειτουργία αλλά τη δομική βλάβη των νεφρών. Ανάμεσά τους, η NGAL έχει προσελκύσει σημαντικά το ερευνητικό ενδιαφέρον.¹¹ Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 25 kDa, μέλος της οικογένειας των λιποκαλινών, που απομονώθηκε αρχικά στο υπερδιήθημα ενεργοποιημένων ανθρώπινων ουδετεροφίλων.¹² Ως πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους και χάρη στην αντίστασή της στην αποδόμηση, η pNGAL απεκκρίνεται και μπορεί να ανιχνευθεί εύκολα στα ούρα. Η διηθημένη NGAL φυσιολογικά επαναρροφάται στα εγγύς σωληνάρια με ενδοκυτταρική διευκολυνόμενη από τον υποδοχέα μεγάλιν.¹³ Η σωληνιαρική βλάβη έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη επαναρρόφηση και αυξημένη συγκέντρωση της NGAL στα ούρα. Επιπλέον, η NGAL παράγεται στα νεφρικά σωληνάρια ως απάντηση σε νεφροτοξικά ή ισχαιμικά ερεθίσματα και εκκρίνεται στα ούρα.^{14,15} Έτσι, η uNGAL μπορεί να αποτελέσει ένα πρώιμο δείκτη της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού. Ωστόσο, δεν έχουν προσδιοριστεί με ακρίβεια τιμές αναφοράς για την NGAL, τα δε επίπεδά της μπορεί να είναι αυξημένα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική βλάβη ή/και αλβουμινουρία.^{16,17} Οι περιορισμοί αυτοί μπορούν να ξεπεραστούν προσδιορίζοντας τις κλινικά σημαντικές μεταβολές της uNGAL στηριζόμενοι στη βιολογική και αναλυτική μεταβλητότητα των μετρήσεων της αφού ληφθεί υπόψη η βασική νεφρική λειτουργία.¹⁸ Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει το ρόλο της NGAL ως πρώιμου δείκτη της

νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού μετά από εκλεκτικές επεμβατικές καρδιακές πράξεις συγκριτικά με παραδοσιακούς δείκτες (sCr, sCysC). Εξετάστηκε επίσης η επίδραση της βασικής νεφρικής λειτουργίας στα επίπεδα της uNGAL και υπολογίστηκε η επίπτωση της σωληνιαρικής βλάβης της βασισμένης στη RCV της uNGAL.

Μέθοδοι:

Συμμετέχοντες και σχεδιασμός της μελέτης
Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ενήλικες (>18 ετών) που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές επεμβατικές καρδιακές πράξεις στο νοσοκομείο μας το τελευταίο εξάμηνο. Ενυπόγραφη συγκατάθεση ελήφθη από όλους στους συμμετέχοντες. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με όσα προβλέπονται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής του νοσοκομείου μας. Διαδοχικά πρωινά δείγματα ούρων και αίματος συλλέχθηκαν πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού (βασική μέτρηση, χρόνος 0) καθώς και 6, 24 και 48 ώρες μετά. Η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία ορίστηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας.

Βιοχημικές αναλύσεις:

Η Cr (ορού και ούρων) μετρήθηκε με την τροποποιημένη μέθοδο Jaffe σε αναλυτή Architect ci-16200 (Abbott, Chicago, IL, USA). Το συνολικό αναλυτικό σφάλμα (CVa) της μεθόδου στο εργαστηρίο μας είναι 2.8%. Η sCysC μετρήθηκε με θολοσιμετρική μέθοδο (Sentinel, Milano, Italy) στον ίδιο αναλυτή. Το συνολικό αναλυτικό σφάλμα (CVa) της μεθόδου στο εργαστηρίο μας είναι 2.0%. Ο eGFR υπολογίστηκε με την εξίσωση τη βασισμένη στην Τροποποίησης της Δίαιτας στη Νεφρική Νόσο (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) [eGFR_MDRD=175xsCr-1.154xAge-0.203(x0.742 στις γυναίκες)] καθώς και με εξίσωση βασισμένη στη CysC [eGFR_CysC=71/sCysC^{1.28}]. Η αλβουμίνη των ούρων μετρήθηκε με νεφελομετρική μέθοδο στον ίδιο αναλυτή. Εν συνεχεία υπολογίστηκε ο λόγος αλβουμίνης-προσ-κρεατινίνης. Η uNGAL μετρήθηκε επίσης στον ίδιο αναλυτή με αναστολογική μέθοδο χημειοφωταύγειας. Η ευαισθησία της μεθόδου φτάνει τα 2 ng/mL, με εύρος μέτρησης που εκτείνεται στα 1500 ng/mL. Το συνολικό αναλυτικό σφάλμα (CVa) της μεθόδου στο εργαστηρίο μας είναι 4.5%. Η pNGAL μετρήθηκε με μέθοδο ELISA. (Bioport, Gentofte, Denmark).

Στατιστική ανάλυση και ορισμός των κλινικά σημαντικών μεταβολών:

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων μας έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBM-SPSS-v19 statistical software (IBM, NY, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή + τυπική απόκλιση, και οι διακριτές μεταβλητές σαν αριθμός παρατηρήσεων και % του συνόλου (n, %). Η δοκιμασία Student's t-test (paired ή un-paired αναλόγως της περιστάσεως)

χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της σημαντικότητας των διαφορών σε συνεχείς μεταβλητές, για διαδοχικές παρατηρήσεις εντός της ίδιας ομάδας καθώς και ανάμεσα σε δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών όταν οι τιμές ακολούθουσαν την κανονική κατανομή (δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov ή Shapiro-Wilk). Σε διαφορετική περίπτωση εγένετο χρήση μιας μη-παραμετρικής δοκιμασίας, (δοκιμασία Wilcoxon ή Mann-Whitney, αντίστοιχα). Η εκτίμηση της σημαντικότητας των διαφορών ανάμεσα σε διακριτές μεταβλητές έγινε με τη χρήση της δοκιμασίας του χ^2 , (ή της δοκιμασίας Fisher's exact test). Η δοκιμασία two-way ANOVA χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών ανάμεσα στις διαδοχικές μετρήσεις των συνεχών μεταβλητών κατά τις 4-χρονικές στιγμές της παρακολούθησης των ασθενών.

Συσχετίσεις ανάμεσα σε συνεχείς μεταβλητές προσδιορίστηκαν και υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης r (Pearson's coefficient). Διαφορές θεωρούνται στατιστικά σημαντικές όταν το $P < 0.05$. Ανεξάρτητα από το εάν η μεταβολή ενός βιοχημικού δείκτη (σε δύο διαδοχικές χρονικές στιγμές) είναι στατιστικά σημαντική, είναι δυνατόν να μην είναι κλινικά σημαντική. Γενικά στην εργαστηριακή ιατρική, οι μεταβολές στους μετρούμενους βιοδείκτες θεωρούνται ότι έχουν κλινική σημασία (με πιθανότητα 95%) όταν είναι μεγαλύτερες από την συνδυασμένη αναλυτική (CVa) και βιολογική (CVi) μεταβλητότητα της μετρούμενης βιοχημικής παραμέτρου. Αυτή η συνολική μεταβλητότητα, που ονομάζεται και κλινικά σημαντική μεταβολή (RCV), υπολογίζεται από την κάτωθι εξίσωση $RCV = 21/2 \times 1.96 \times (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$, όπου CVa είναι η αναλυτική μεταβλητότητα ή συνολικό αναλυτικό σφάλμα του βιοδείκτη στο εργαστήριο, και CVi είναι η ενδο-ατομική βιολογική μεταβλητότητα του.19

Για τις sCr, sCysC και uNGAL οι CVa στο εργαστήριό μας είναι 2.8, 2.0, και 4.5%, αντίστοιχα ενώ οι CVi είναι από τη βιβλιογραφία 5.95, 5.0 και 84%, αντίστοιχα.20,21 Αυτό σημαίνει ότι για τις ανωτέρω βιοχημικές παραμέτρους οι μεταβολές που απαιτούνται από τη βασική τιμή για να είναι κλινικά σημαντικές (με πιθανότητα 95%) θα πρέπει να είναι μεγαλύτερες 18.1, 14.9 και 233%, αντίστοιχα.

Με βάση τις μεταβολές της uNGAL από τη βασική της τιμή διαιρέσαμε το πληθυσμό μας, σε δύο ομάδες: σε αυτούς που παρουσίασαν κλινικά σημαντικές μεταβολές (>233%) και οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν ως "uNGAL-θετικοί για ONB" και σε αυτούς που δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντικές μεταβολές (<233%), οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν ως "uNGAL-αρνητικοί για ONB".

Αποτελέσματα:

Στην μελέτη μας συμπεριελήφθησαν συνολικά 100 ασθενείς (80% άνδρες). Τα βασικά κλινικά

χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Κλινικά και στατιστικά σημαντικές αυξήσεις της uNGAL από την βασική της τιμή παρουσιάστηκαν σε 33 ασθενείς (33%). Οι υπόλοιποι 67 ασθενείς (67%) παρουσίασαν μη-σημαντικές μεταβολές στις τιμές της uNGAL όπως φαίνεται και στον πίνακα 2. Με εξαίρεση την χορηγούμενη ποσότητα σκιαγραφικού, που ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα uNGAL-θετικοί για ONB, οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές στα κλινικά τους χαρακτηριστικά πριν από την επμβατική διαδικασία.

Η βασική τιμή της uNGAL παρουσίασε σημαντική αρνητική, μη-γραμμική συσχέτιση με το eGFR είτε με την εξίσωση του MDRD είτε με την εξίσωση που χρησιμοποιεί την τιμή της sCysC ($r = -0.604$ και $r = -0.575$ αντίστοιχα, εικόνα 1). Επίσης η βασική τιμή της uNGAL παρουσίασε σημαντική θετική, μη-γραμμική συσχέτιση με το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ($r = 0.496$, εικόνα 1).

Οι μεταβολές των uNGAL, sCr, sCysC και pNGAL, κατά τη διάρκεια της 48ωρης παρακολούθησης των ασθενών παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Η uNGAL, παρουσίασε ταυτόχρονα στατιστικά και κλινικά σημαντική μεταβολή 6 ώρες μετά τον καθετηριασμό στην ομάδα "uNGAL θετικοί για ONB". Οι τιμές της uNGAL παρουσίασαν κορύφωση στις 24 ώρες και συνέχισαν να παραμένουν υψηλές και στις 48 ώρες. Αντίθετα οι τιμές της uNGAL δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές (κλινικά και στατιστικά) στην ομάδα "uNGAL αρνητικοί για ONB" (πίνακας 2). Οι τιμές της sCysC δεν παρουσίασαν καμία σημαντική μεταβολή (κλινική ή στατιστική) καθ' όλη την διάρκεια της παρακολούθησης σε καμία από τις δύο ομάδες (πίνακας 2).

Οι τιμές της pNGAL της sCr παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση στις 48 ώρες μετά τον καθετηριασμό και μόνο στην ομάδα "uNGAL θετικοί για ONB". Παρ' όλα αυτά η αύξηση αυτές δεν μπορούσαν να χαρακτηρισθούν ως κλινικά σημαντικές εάν λάβουμε υπόψη την RCV για τις δύο αυτές παραμέτρους (πίνακας 2).

Συζήτηση:

Η μελέτη αυτή είναι μια από τις λίγες μελέτες στη βιβλιογραφία που εξετάζει το ρόλο της NGAL ως πρώιμου δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης μετά από τη χορήγηση σκιαγραφικού σε εκλεκτικές επεμβατικές καρδιακές πράξεις, και την σύγκρισή της με τους καθιερωμένους δείκτες. Το κύριο εύρημα της μελέτης μας είναι ότι εντός του χρονικού πλαισίου που οι ασθενείς είναι διαθέσιμοι για παρακολούθηση, δεν είναι δυνατόν να γίνει διάγνωση νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού σε κανένα ασθενή βασιζόμενοι στον ορισμό που στηρίζεται στις μεταβολές της sCr. Αντίθετα μέσα στο πρώτο 24ώρο από την επέμβαση είμαστε σε θέση να διαπιστώσουμε κλινικά

σημαντικές μεταβολές της uNGAL, με συνέπεια η μέτρηση των επιπέδων της να παρουσιάζεται χρήσιμη για την διαλογή εκείνων των ασθενών οι οποίοι μπορεί να χρήζουν παράτασης της παραμονής τους στο νοσοκομείο για παρακολούθηση της νεφρικής τους λειτουργίας. Η χρήση του RCV για τον υπολογισμό των κλινικά σημαντικών μεταβολών της uNGAL από τη βασική της τιμή φαίνεται να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο με το οποίο μπορούμε να υπολογίσουμε εξατομικευμένα για κάθε ασθενή τις κλινικά σημαντικές μεταβολές της, μιας και τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η βασική νεφρική λειτουργία (eGFR, αλβουμινουρία) επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της uNGAL.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες η διάγνωση της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού δεν έγινε με τον υπολογισμό του RCV ανά ασθενή αλλά με βάση τον υπολογισμό ενός cut-off ανά δείκτη, κοινό για όλους τους ασθενείς.²²⁻²³

Η συχνότητα της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού ποικίλει σημαντικά στη βιβλιογραφία, και αυτό οφείλεται όχι μόνο στις διαφορές των κλινικών χαρακτηριστικών των πληθυσμών στις μελέτες και στους παράγοντες κινδύνου, αλλά και στους ορισμούς που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί στις μελέτες.^{1,3,4,24} Στο γενικό πληθυσμό η επίπτωση της είναι μικρή (0.6-2.3%).³ Παρ' όλα αυτά σε επιμέρους ειδικούς πληθυσμούς μπορεί να φτάσει και στο 20%.³ Η διάγνωση της με βάση τις μεταβολές της sCr δείχνει να μην είναι και τόσο εύκολη. Το εργαστηριακό αναλυτικό σφάλμα και η ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα αποτελούν τις δύο κυριότερες πηγές μεταβλητότητας της sCr.

Συνεπώς δύο διαδοχικές μετρήσεις sCr σε ένα ασθενή για να διαφέρουν σημαντικά θα πρέπει η διαφορά τους να είναι μεγαλύτερη από τη συνολική μεταβλητότητα. Για να μπορέσουμε να διατηρήσουμε την συνολική μεταβλητότητα σε χαμηλά επίπεδα και να επιτύχουμε εναρμόνιση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων ανάμεσα στα κλινικά εργαστήρια η αναλυτική μεταβλητότητα πρέπει να είναι <50% της βιολογικής μεταβλητότητας ($CV_a < 1/2 CV_i$).²⁵ Όπως αναφέραμε και προηγουμένως αυτός ο στόχος έχει επιτευχθεί στο εργαστήριο μας. Παρ' όλα αυτά με το RCV στο 18.1% για την sCr, μόνο μεταβολές >18.1% σε διαδοχικές μετρήσεις μπορούν να χαρακτηρισθούν σημαντικές μιας και είναι μεγαλύτερες από το συνδυασμένο αναλυτικό σφάλμα και βιολογική μεταβλητότητα. Κατά τη διάρκεια της 48ωρης παρακολούθησης των ασθενών στη μελέτη μας κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μεταβολή στις τιμές της sCr η οποία να ξεπερνούσε το 18,1%. Στο ίδιο χρονικό διάστημα ένα σημαντικό τμήμα του υπό παρακολούθηση πληθυσμού μας (33,3%), παρουσίασε κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη τιμή της uNGAL, η οποία είναι ειδικός δείκτης σωληναριακής βλάβης.

Αυτή η διαφορά οφείλεται στο ότι αυτό που εμείς διαγνώσαμε με τις μεταβολές uNGAL είναι μια υποκλινική μορφή της ONB η οποία έχει πρόσφατα περιγραφεί ως "biomarker positive/sCr negative kidney injury" και η οποία αντιπροσωπεύει το πρώτο στάδιο της ONB και χαρακτηρίζεται από οροθετικότητα των βιοχημικών δεικτών μόνο.^{5,26-28} Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν την άποψη της "ήπιας σωληναριακής βλάβης" διότι οι τιμές κορύφωσης της uNGAL που παρατηρήθηκαν στη μελέτη (72.54+62.16 ng/mL) μας ήταν πολύ χαμηλότερες από αντίστοιχες τιμές σε ασθενείς με βαριά οξεία νεφρική βλάβη (1113,4+88.8 ng/mL σε μελέτη με καρδιοχειρουργικούς ασθενείς).²⁹

Η συσχέτιση ανάμεσα στη βασική νεφρική λειτουργία και στα επίπεδα της uNGAL, που παρατηρήθηκε στη παρούσα μελέτη, πρακτικά σημαίνει ότι άτομα με χαμηλό eGFR ή/και υψηλά επίπεδα αλβουμινουρίας παρουσιάζουν υψηλότερα βασικά επίπεδα uNGAL, με συνέπεια σε αυτούς να απαιτούνται μεγαλύτερες αυξήσεις στα επίπεδα της uNGAL μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού για να χαρακτηρισθούν ως νεφροπάθειες οφειλόμενες στο σκιαγραφικό. Με άλλα λόγια η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου και η αλβουμινουρία μπορεί να επηρεάσει το όριο ανίχνευσης της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού, όταν χρησιμοποιείται η uNGAL ως βιοχημικός δείκτης.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ικανότητα της uNGAL στη διάγνωση της ONB μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ποικίλει αναλόγως της βασικής νεφρικής λειτουργίας, και ότι η διαγνωστική απόδοση της εξέτασης είναι καλύτερη όταν οι ασθενείς έχουν φυσιολογική βασική νεφρική λειτουργία πριν από την επεμβαση.³⁰ Στον άνθρωπο, όταν οι νεφροί είναι φυσιολογικοί, η αλβουμίνη διηθείται από το σπείραμα, και στη συνέχεια επαναρροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, με ενδοκύτωση με τη βοήθεια υποδοχέων (megalin-cubulin mediated endocytosis).^{31,32}

Οι υποδοχείς αυτοί είναι κοινοί για ένα μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους ανάμεσα στις οποίες είναι και η NGAL. Η παρουσία πρωτεϊνουρίας έχει ως αποτέλεσμα τον ανταγωνισμό ανάμεσα στις διαφορετικές πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους για τον κοινό τους υποδοχέα με αποτέλεσμα την παρουσία αυξημένων επιπέδων NGAL στα ούρα απουσία ONB. Η προέλευση αυτής της NGAL είναι από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα της συστηματικής κυκλοφορίας. Υπό κανονικές συνθήκες μετά την διήθησή της από το σπείραμα η NGAL θα επαναρροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων γεγονός που εμποδίζεται από την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων αλβουμίνης.^{17,33} Άλλες μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνες οι οποίες χρησιμοποιούν τους ίδιους

υποδοχείς είναι συστατίνη C, η β2-μικροσφαιρίνη η α1-μικροσφαιρίνη και liver fatty acid binding protein, πρωτεΐνες που έχουν επίσης προταθεί ως πρώιμοι δείκτες για την ONB.³⁴⁻³⁸ Οι Nejat και συν., έδειξαν ότι η επαναλαμβανόμενη φόρτιση με πρωτεΐνη σε πειραματόζωα μπορεί και δημιουργεί παροδική αλβουμινουρία η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της συστατίνης C στα ούρα τα οποία στην συνέχεια υποχωρούν όταν τα επίπεδα της αλβουμίνης στα ούρα επιστρέψουν στα αρχικά τους επίπεδα.¹⁷

Οι Nishida και συν., έδειξαν ότι το μέγεθος της πρωτεϊνουρίας συσχετίζεται με τα επίπεδα της uNGAL, σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο.³⁹ Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την υπόθεση ότι η αλβουμινουρία μειώνει την επαναρρόφηση των πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια λόγω του ανταγωνισμού τους για ένα κοινό μηχανισμό μεταφοράς. Αυτός ίσως είναι και ένας σημαντικός λόγος που η χρήση ενός μοναδικού cut-off για τη διάγνωση της ONB είναι προβληματική και αποδίδει καλά μόνο σε επιλεγμένους πληθυσμούς όπου η βασική νεφρική λειτουργία των ασθενών είναι φυσιολογική.³⁰ Αντίθετα η πρότασή μας να αξιολογούμε τις μεταβολές της NGAL από την βασική τους τιμή για κάθε ασθενή χωριστά με βάση την RCV της NGAL είναι ίσως μια καλύτερη προσέγγιση.

Περιορισμοί της Μελέτης:

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ορισμένους περιορισμούς που έχει η μελέτη μας. Πρώτον, είναι μελέτη που έχει γίνει μόνο σε ένα κέντρο και έχει συμπεριλάβει μικρό αριθμό ασθενών. Μεγαλύτερες και ίσως πολυκεντρικές μελέτες πρέπει να επιβεβαιώσουν τα ευρήματά μας.

Δεύτερον, η RCV για την uNGAL άλλα και για την sCr όπως και για την sCysC έχει προκύψει από μελέτες σε υγιείς εθελοντές. Όμως η βιολογική μεταβλητικότητα μιας βιοχημικής παραμέτρου παρουσιάζει διαφορές σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και ίσως να μην είναι δόκιμη η χρήση των CVi που έχουν προκύψει από μελέτες σε υγιείς πληθυσμού σε παθολογικές καταστάσεις.⁴⁰ Αν και είναι δύσκολο να μετρηθεί η βιολογική μεταβλητικότητα παρουσία νόσου, έχει βρεθεί ότι η πληθυντικότητα των δεικτών που συνήθως μετράμε σε ένα κλινικό εργαστήριο ελάχιστα επηρεάζονται από την παρουσία νόσου.⁴⁰ Στη παρούσα μελέτη ασθενείς με οξεία στεφανιαία είχαν αποκλεισθεί και συμμετείχαν μόνο ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Συνεπώς, η χρήση του CVi (για τις παραμέτρους που ελέγξαμε) που έχει προκύψει από υγιείς ελάχιστα επηρεάζει τα αποτελέσματά μας.

Η απουσία ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομο είναι ένας ακόμη περιορισμός στη μελέτη μας. Η υπόθεσή μας θα πρέπει να ελεγχθεί και σε πληθυσμούς ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αν και σε

αυτούς τους πληθυσμούς η μη γνώση της βασικής νεφρικής λειτουργίας αποτελεί ένα συχνό εμπόδιο στην εκτίμηση των εργαστηριακών μετρήσεων κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο

Συμπέρασμα:

Η uNGAL παρουσιάζεται ως ένας καλύτερος δείκτης για την πρώιμη διάγνωση της νεφροπάθειας από χορήγηση σκιαγραφικού συγκριτικά με τους κλασσικούς δείκτες όπως η κρεατινίνη, σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε εκλεκτικούς καρδιακούς καθετηριασμούς. Μέσα στο πρώτο 24ώρο από την επέμβαση μπορεί να μας υποδείξει ποιό από τους ασθενείς μας χρειάζονται παράταση της νοσηλείας τους για την καλύτερη παρακολούθηση της νεφρικής τους λειτουργίας και την αποφυγή επιπλοκών.

Η χρήση μιας τιμής cut-off για την uNGAL δεν είναι αποτελεσματική δεδομένης της εξάρτησης των τιμών της από τη βασική νεφρική λειτουργία του κάθε ασθενή.

Η χρήση του RCV για την ερμηνεία των μεταβολών των εργαστηριακών παραμέτρων, μπορεί να ξεπεράσει το πρόβλημα με το cut-off, και είναι ένα σημαντικό εργαλείο στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων πέραν των στατιστικά σημαντικών μεταβολών όχι μόνο στην διενέργεια μελετών αλλά και στην καθημερινή κλινική πράξη.

Συντιμήσεις:

ACR, λόγος αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων. ONB οξεία νεφρική βλάβη. CHD, στεφανιαία νόσος. eGFR, υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση. MDRD, Τροποποίησης της Δίαιτας στη Νεφρική Νόσο. pNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων του πλάσματος. sCr, κρεατινίνη ορού. sCysC, συστατίνη-C ορού. uNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων των ούρων.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης		uNGAL θετικοί για ONB (n=33)	uNGAL αρνητικοί για ONB (n=67)	P	Συνολικός πληθυσμός (n=100)
Κλινικές παράμετροι					
Ηλικία (χρόνια)		64.3 (7.7)	63.3 (9.8)	0.5986	3.6 (9.2)
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	(n)	25/8	55/12	0.457	80/20
Αρτηριακή υπέρταση	(%)6	9.76	7.80	.851	68.0
Διαβήτης	(%)3	0.32	3.40	.462	26.0
Δυσλιπιδαιμία	(%)6	3.65	1.70	.266	56.0
Κάπνισμα	(%)3	9.44	2.90	.500	41.0
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	μέση τιμή (SD)	28.2 (3.4)	29.6 (5.0)	0.2642	9.0 (4.4)
Αγγειογραφικές παράμετροι					
όγκος σκιαγραφικού (mL)	μέση τιμή (SD)	427 (257)	300 (178)0	.005	343 (215)
Σημαντική CHD	(%)7	2.87	4.60	.734	73.0
Αγγειοπλαστική	(%)6	0.65	5.20	.439	57.0
Νεφρικοί βιοχημικοί δείκτες					
uNGAL (ng/mL)	μέση τιμή (SD)	15.16 (9.98)	17.20 (12.84)0	.419	16.53 (11.81)
	εύρος	3.10 -5 0.13	6.10 -66.50		3.10 -66.50
sCr (mg/dL)	μέση τιμή (SD)	0.92 (0.18)0	.96 (0.26)	0.3930	.95 (0.23)
	εύρος	0.67 -1.460	.62- 2.35		0.62 -2.35
sCysC (mg/L)	μέση τιμή (SD)	0.95 (0.24)0	.94 (0.23)	0.8140	.94 (0.23)
	εύρος	0.65 -1.650	.61- 1.81		0.61 -1.81
pNGAL (ng/mL)	μέση τιμή (SD)	137.67 (68.28)	109.32 (52.93)0	.025	118.68 (58.12)
	εύρος	28.24- 301.453	3.78 -262.072		8.24 -301.45
eGFR_MDRD (ml/min/m ²)	μέση τιμή (SD)	86.8 (18.8)8	5.1 (21.0)	0.7048	5.7 (20.3)
	εύρος	50.3 -125 -3	30.2 -145.1		30.2 -145.1
eGFR_cysC (ml/min/m ²)	μέση τιμή (SD)	81.1 (20.8)8	2.4 (21.4)	0.7768	2.0 (21.2)
	εύρος	37.4 -123.2	33.2 -133.7		33.2 -133.7
ACR (mg/g)4	μέση τιμή (SD)	2.0 (129.2)2	8.5 (61.7)	0.4793	3.0 (94.0)
	εύρος	3.3- 739.9	2.3- 419.6		

Πίνακας 2. Μεταβολές των τιμών των βιοχημικών δεικτών κατά την διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών		uNGAL θετικοί για ONB (n=33)		uNGAL αρνητικοί για ONB (n=67)		
		μέση τιμή (SD)	P1 *	μέση τιμή (SD)	P1 *	P2 **
uNGAL	Βασική τιμή	15.16 (9.98)	-1	7.20 (12.84)	-0	.419
(ng/mL)6	- ώρες	43.18 (24.44)0	.022	18.02 (12.42)0	.942	<0.001
	24- ώρες	72.54 (62.16)<	0.0011	9.35 (14.82)	0.616<	0.001
	48- ώρες	62.60 (50.66)<	0.0011	7.64 (15.15)	0.985<	0.001
		P3<0.001 [†]		P3 0.780 [†]		
sCr	Βασική τιμή	0.92 (0.18)-		0.96 (0.26)-		0.393
(mg/dL)6	- ώρες	0.93 (0.22)0	.979	0.88 (0.23)0	.109	0.241
	24- ώρες	1.01 (0.22)0	.160	0.93 (0.22)0	.761	0.078
	48- ώρες	1.04 (0.22)0	.049	0.95 (0.23)0	.982	0.055
		P3=0.049 [†]		P3 =0.196 [†]		
sCysC	Βασική τιμή	0.95 (0.24)-		0.94 (0.23)-		0.814
(mg/L)	6- ώρες	0.96 (0.24)1	.000	0.89 (0.21)0	.369	0.151
	24- ώρες	0.99 (0.25)0	.824	0.91 (0.22)0	.845	0.104
	48- ώρες	1.03 (0.26)0	.418	0.93 (0.23)0	.944	0.063
		P3=0.517 [†]		P3 =0.527 [†]		
pNGAL	Βασική τιμή	137.67 (68.28)-		109.32 (52.93)-		0.025
(ng/mL)6	- ώρες	152.57 (66.73)00	.712	107.57 (60.29)0	.997	0.001
	24- ώρες	171.64 (69.31)0	.120	123.48 (66.63)0	.414	0.001
	48- ώρες	178.86 (71.66)0	.047	123.07 (68.48)0	.476	0.001
		P3=0.072 [†]		P3 =0.299 [†]		

Συμπεράσματα:

ONB, οξεία νεφρική βλάβη. pNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων του πλάσματος. sCr, κρεατινίνη ορού. sCysC, συστατίνη-C ορού. uNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων των ούρων.

* σύγκριση κάθε χρονικής στιγμής παρακολούθησης με τη βασική τιμή (Dunnet t-test).

** σύγκριση ανάμεσα στους uNGAL θετικούς και uNGAL αρνητικούς για ΑΚΙ κάθε χρονική στιγμή (t-test).

† σύγκριση ανάμεσα σε διαδοχικές μετρήσεις εντός της ίδιας ομάδας (ANOVA).

Υπεύθυνος συγγραφέας για την αλληλεογραφία:

Δρ. Κωνσταντίνος Μακρής, PhD, EurSpLM, FACB,
Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας, Γενικό Νοσοκομείο
Αττικής ΚΑΤ, Νίκης 2, 14561, Κηφισιά, Ελλάδα,
Τηλ: 6972207867, E-mail: kostas.makris.km@gmail.
com

Στοιχεία συγγραφέων :

Κωνσταντίνος Μακρής, PhD, 1

Χαράλαμπος Λιάκος, MD, MSc, PhD,2

Χρήστος Δεμπονέρας, MD,2

Φιλίτσα Ζουμπούλογλου, MD,1

Νικόλαος Καυκάς, MD, PhD,2

1Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας, Γενικό Νοσοκομείο
Αττικής ΚΑΤ, Κηφισιά, Ελλάδα.

2 Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής
ΚΑΤ, Κηφισιά, Ελλάδα

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων:

Δεν Υπάρχει

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1419-1428.
2. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2011;4:85-99.
3. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006:S11-15.
4. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 5:S3-9.
5. Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13608.
6. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multi-center pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1752-1761.
7. Clerico A, Galli C, Fortunato A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:1505-1517.
8. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*. 2004;30:33-37.
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; workgroup ADQI. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204-212.
10. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, et al. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:13-21.
11. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5:102-108.
12. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45:17-23.
13. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:407-413.
14. Singer E, Marko L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207:663-672.
15. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115:610-621.
16. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:337-344.
17. Nejat M, Hill JV, Pickering JW, et al. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3:iii96-103.
18. Fraser CG. Making better use of differences in serial laboratory results. *Ann Clin Biochem*. 2012;49:1-3.
19. Fraser CG, ed. *Biological Variation: From principles to practice*. Washington, DC: AACC press; 2001:1-151.
20. Minchinella J, Ricós C, Perich C, et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2012 update. Available from: <http://www.westgard.com/biodatabase-2012-update.htm>.
21. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, et al. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta*. 2011;412:390.
22. Liebetrau C, Gaede L, Doerr O, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:81-88.
23. Padhy M, Kaushik S, Girish MP, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta*. 2014;435:48-52.
24. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
25. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol*. 1979;72(2 Suppl):374-382.
26. Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *Eur Radiol*. 2013;23:319-323.
27. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:735-739.
28. Bagshaw SM. Subclinical acute kidney injury: a novel biomarker-defined syndrome. *Crit Care Resusc*. 2011;13:201-203.
29. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:211-219.
30. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:665-673.
31. Amsellem S, Gburek J, Hamard G, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1859-1867.
32. Gekle M. Renal tubule albumin transport. *Annu*

Rev Physiol. 2005;67:573-594.

33. Thielemans N, Lauwerys R, Bernard A. Competition between albumin and low-molecular-weight proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies. *Nephron*. 1994;66:453-458.

34. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14:R85.

35. Christensen EI, Nielsen R. Role of megalin and cubilin in renal physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2007;158:1-22.

36. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*. 2005;579:773-777.

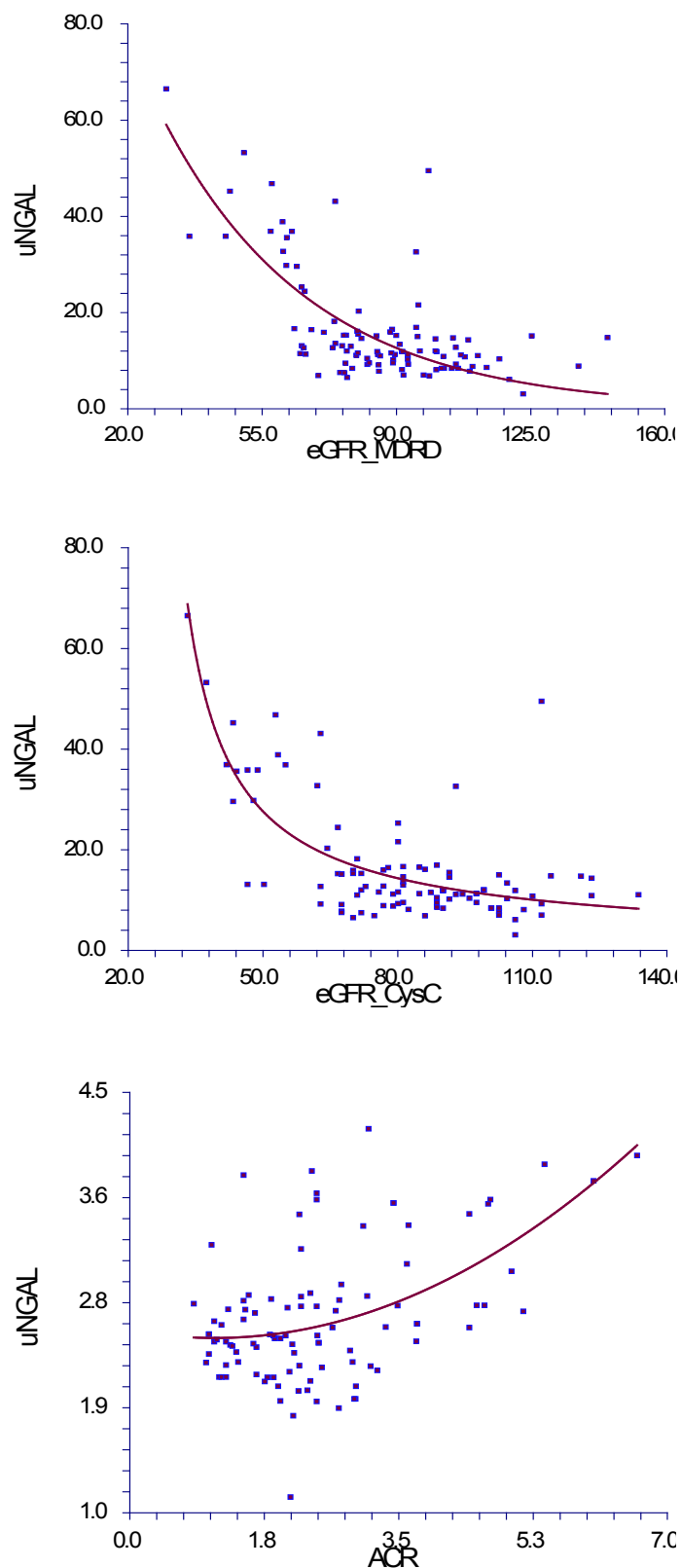
37. Oyama Y, Takeda T, Hama H, et al. Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest*. 2005;85:522-531.

38. Dieterle F, Perentes E, Cordier A, et al. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat Biotechnol*. 2010;28:463-469.

39. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, et al. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int*. 2010;52:563-568.

40. Ricos C, Iglesias N, Garcva-Lario JV, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:343-352.

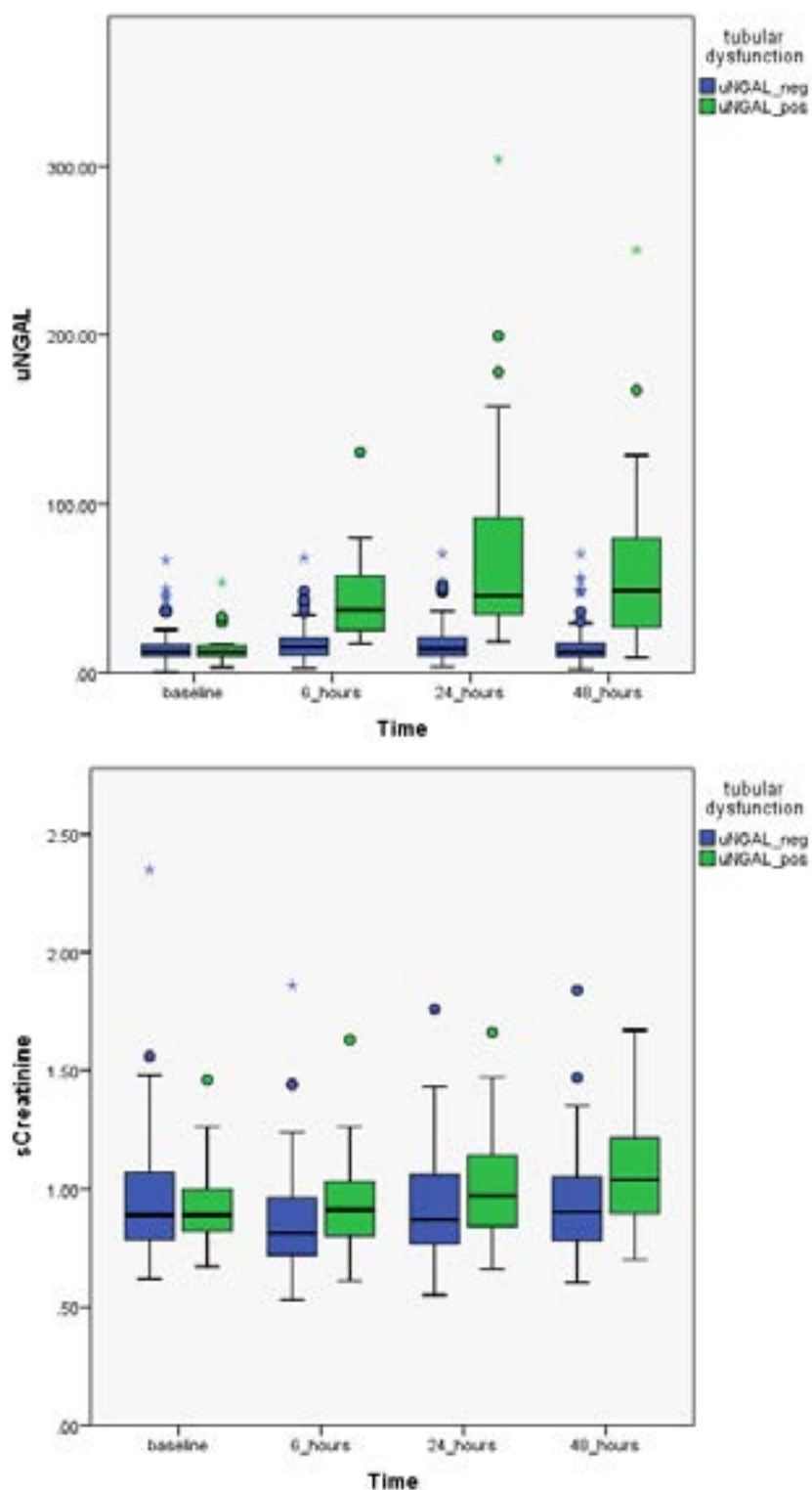
Εικόνα 1
Fig. 1



Εικόνα 1.

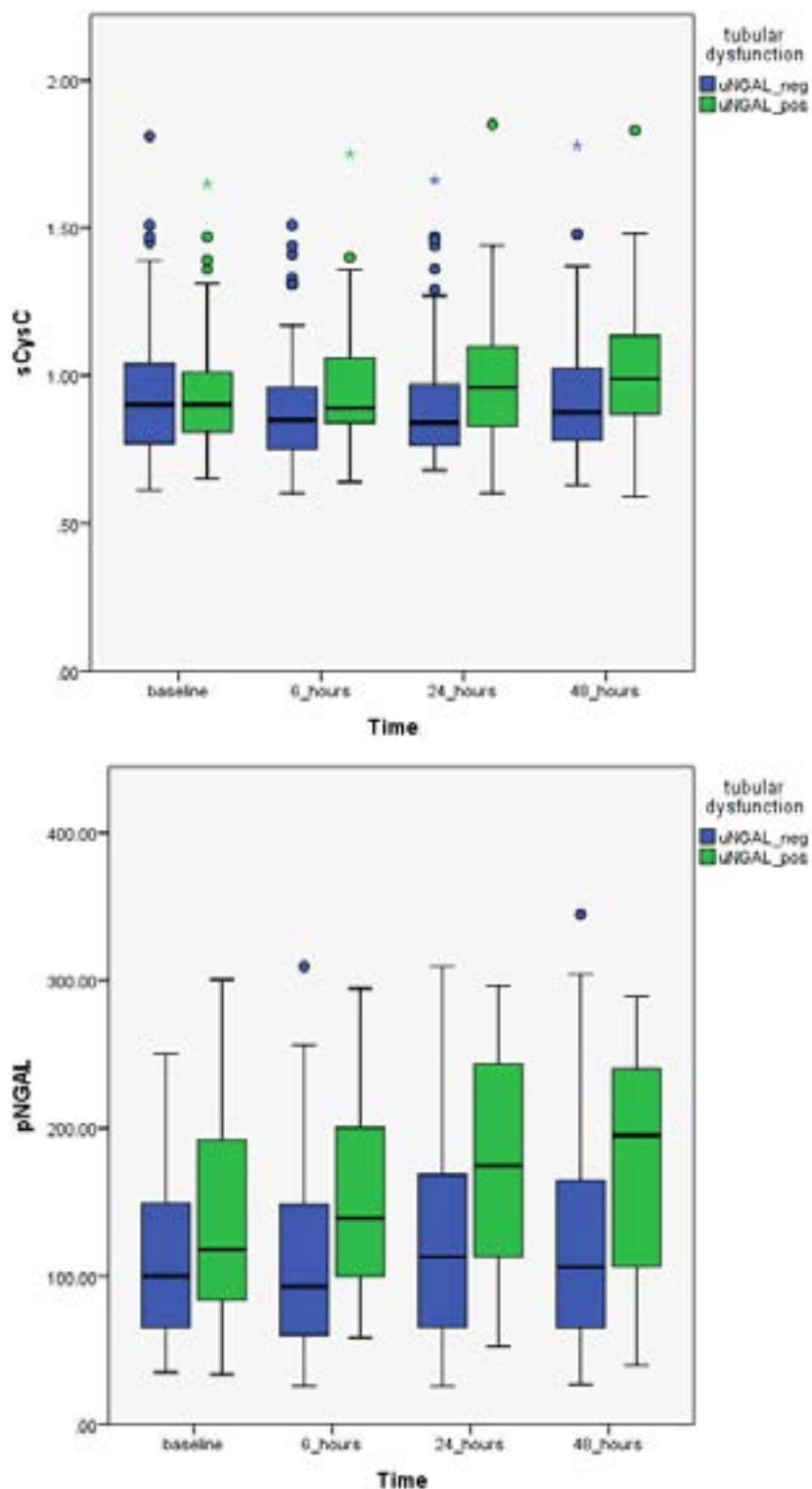
Συσχέτιση των τιμών βάσης της uNGAL με το eGFR (υπολογιζόμενο με το τύπο MDRD [A] και υπολογιζόμενο με εξίσωση με βάση την CysC [B]) και με το ACR. Συντμήσεις: ACR, λόγος αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων. CysC, συστατίνη-C. eGFR, υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση. MDRD, Τροποποίησης της Δίαιτας στη Νεφρική Νόσο. uNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων, των ούρων.

Εικόνα 2
Fig. 2



Εικόνα 2.

Διαδοχικές μεταβολές των uNGAL, sCr, sCysC και pNGAL με την πάροδο του χρόνου. Συντμήσεις: pNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων του πλάσματος. sCr, κρεατινίνη ορού. sCysC, συστατίνη-C ορού. uNGAL, λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων των ούρων.

**Στοιχεία συγγραφέα:****Δρ. Κωνσταντίνος Μακρής**

PhD, EurSpLM, FACB, Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας,
Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ, Νίκης 2, 14561,
Κηφισιά, Ελλάδα,

Τηλ: 6972207867,

E-mail: kostas.makris.km@gmail.com

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων / οικονομικής ενίσχυσης: καμία

Πίνακες: 2

Εικόνες: 2

Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin as an Early Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Elective Invasive Cardiac Procedures

Konstantinos Makris

PhD1

Konstantinos Makris PhD1

Charalampos Liakos MD, MSc, PhD2

Christos Demponeras MD2

Filitsa Zoubouloglou MD

Nikolaos Kafkas MD, PhD2

Clinical Biochemistry Department,
KAT General Hospital of Attica, Kifissia, Greece
Cardiology Department,
KAT General Hospital of Attica, Kifissia, Greece

Summary

Background-Hypothesis: Contrast-induced nephropathy (CIN) is an acute kidney injury (AKI) defined as serum creatinine (sCr) increase 48 to 72 hours after contrast administration. Because most subjects undergoing invasive cardiac procedures are discharged within 24 hours, sCr is unsuitable for CIN detection. In the present study we evaluated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of CIN diagnosis after elective invasive cardiac procedures.

Methods:

Serum creatinine, urine-creatinine, serum cystatinC, urine albumin, urine- and plasma-NGAL (uNGAL and pNGAL), were measured at 0, 6, 24, and 48 hours after contrast administration in 100 elective invasive cardiac procedures. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albumin-to-creatinine ratio (ACR) were calculated. Changes from baseline were considered statistically significant when $P < 0.05$ and clinically significant when greater than the biomarker's reference change value. Participants were divided into those with and those without clinically significant uNGAL changes (uNGAL positive and negative for AKI, respectively).

Results:

Thirty-three individuals were uNGAL-positive for AKI. Serum cystatinC changes were statistically and clinically non significant in both groups. Serum creatinine and p-NGAL were statistically but not clinically elevated 48 hours postcatheterization

in the AKI group ($p=0.049$ and $p=0.047$ respectively). Except for contrast volume (higher in the AKI group, $p=0.005$), groups were comparable at baseline ($P=NS$) regarding cardiovascular risk factors, coronary heart disease, coronary interventions performed, and renal biomarkers. Baseline uNGAL was significantly correlated to eGFR and ACR ($r=-0.604$ and $r=-0.575$ respectively).

Conclusions:

Urine NGAL is potentially superior compared with conventional nephropathy markers in early CIN diagnosis after elective invasive cardiac procedures. Definition of clinically significant uNGAL changes with reference change value is probably a valuable supplement to statistically defined significant variations.

Key words:

acute kidney injury, analytical variation, biological variation, contrast-induced nephropathy, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, reference change value

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μ. Μυλωνά

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Ιατρική Σχολή Αθηνών,
Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διεύθυνση Φαρμάκου,
Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, Αθήνα

**1^ο βραβείο Βραβευμένης Προφορικής
Ανακοίνωσης 9^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου
Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου**

Στοιχεία Συγγραφέων:

Μαρία Μυλωνά,¹ Κωνσταντίνος Μακρυλάκης,¹ Χαρά
Καρή,² Αναστασία Πολίτη,² Παναγιώτα Λίτσα,²

Πέτρος Π. Σφηκάκης,¹ Σταύρος Λιάτσης¹

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό,
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

²Διεύθυνση Φαρμάκου, Εθνικός Οργανισμός Παροχής
Υπηρεσιών Υγείας, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) συνιστά
ετερογενή διαταραχή αυτοάνοσης αρχής με
καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων,
οδηγώντας σε παντελή έλλειψη ινσουλίνης. Η
συχνότητά του εμφανίζει ευρεία γεωγραφική κατανομή.
Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη υπολόγισε τον
επιπολασμό της νόσου στο 0.13% στα Ελληνόπουλα
<15 ετών, βασισμένη σε στοιχεία της παλαιότερης
επιδημιολογικής μελέτης EURODIAB.

ΣΚΟΠΟΣ:

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναγνώριση
όλων των παιδιών και νέων ενηλίκων (<35 ετών) με
ΣΔ1 στην Ελλάδα και την περαιτέρω διερεύνηση της
γεωγραφικής κατανομής της νόσου.

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ:

Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων της ηλεκτρονικής
συνταγογράφησης του Εθνικού Οργανισμού Παροχής
Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ). Αναγνωρίστηκαν άτομα,
νεότερα των 35 ετών, που έλαβαν τουλάχιστον
2 συνταγές ινσουλίνης με κωδικό ICD-10 «E10»
(ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης), άνευ συμμετοχής
(0%), από την 1η Ιουνίου 2014 ως την 31η Μαΐου
2015. Το μέγεθος του ελληνικού πληθυσμού ανά
φύλο, ηλικία και νομό καθορίστηκε σύμφωνα με
την απογραφή του 2011 από την Εθνική Στατιστική
Υπηρεσία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από
4.081.093 άτομα, που αντιστοιχούν στο 95% του
ελληνικού πληθυσμού 35 ετών. Ανευρέθηκαν
6.183 περιπτώσεις με ΣΔ1 που αντιστοιχούν σε
επιπολασμό 1.51‰ (0.83‰ σε παιδιά < 15 ετών).
Παρατηρήθηκε ελαφρά υπερχή των ανδρών (53.9%),
η οποία, ωστόσο, υπήρξε πιο έκδηλη μετά την ηλικία
των 24 ετών. Δεν υπήρξαν σημαντικές γεωγραφικές
διαφορές, ωστόσο ο μεγαλύτερος επιπολασμός
παρατηρήθηκε στα νησιά του Αιγαίου (1.98‰ στη Χίο,
1.90‰ στα Δωδεκάνησα και 1.83‰ στις Κυκλάδες),
αλλά όχι στην Κρήτη. Στην περιοχή της Αττικής, η
οποία αντιπροσωπεύει σχεδόν το 50% του συνολικού
ελληνικού πληθυσμού, ο επιπολασμός ανερχόταν
στο 1.56 ‰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η παρούσα αποτελεί την πρώτη μελέτη, που διερευνά
τον επιπολασμό του ΣΔ1 στο συνολικό πληθυσμό
των παιδιών και νέων ενηλίκων της Ελλάδας.
Παρατηρήθηκε συνολικά χαμηλός επιπολασμός
της τάξης του 1.51‰, χωρίς διαφορά βορρά-νότου.
Ωστόσο, αναδείχθηκε μετρίως μεγαλύτερη συχνότητα
της νόσου στα νησιά του Αιγαίου, όχι όμως στην Κρήτη.

Η ΛΙΠΟΚΑΛΙΝΗ Η ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗ ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ (NGAL) ΩΣ ΠΡΩΙΜΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ, ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΟΥ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ

Κ. Μακρής

Κλινικός Βιοχημικός, Τμήμα Κλινικής Βιοχημίας, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ, Κηφισιά

2^ο Βραβείο Βραβευμένης Προφορικής Ανακοίνωσης 9^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η νεφρική βλάβη από τη χορήγηση σκιαγραφικού (CIN) είναι μια μορφή οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) η οποία προσδιορίζεται από την αύξηση της κρεατινίνης ορού (sCr) 48-72 ώρες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Ο ορισμός της CIN απαιτεί να πληρούνται τα κριτήρια του KDIGO(2012) για τον ορισμό της ONB. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακούς καθετηριασμούς συνήθως εξέρχονται του νοσοκομείου εντός του πρώτου 24ώρου, καθιστώντας την χρήση της sCr αναποτελεσματική στη διάγνωση της CIN.

ΣΚΟΠΟΣ:

Ελέγχεται η υπόθεση ότι η μέτρηση των επιπέδων της NGAL στα ούρα (uNGAL), είναι αποτελεσματικότερη στην πρώιμη διάγνωση της CIN, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες στεφανιογραφίες.

ΜΕΘΟΔΟΙ:

Εκατό ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη στεφανιογραφία συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν πριν, 6, 24 και 48 ώρες μετά την στεφανιογραφία. Στο αίμα μετρήθηκαν sCr, συστατίνη-C (sCysC) και pNGAL, ενώ στα ούρα, κρεατινίνη, αλβουμίνη και uNGAL και υπολογίστηκαν η σπειραματική διήθηση (eGFR) και ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς που παρουσίασαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της uNGAL σε σχέση με την αρχική τιμή και σε αυτούς που δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές. Κλινικά σημαντική μεταβολή (RCV) μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων ορίζεται μια μεταβολή όταν είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα της αναλυτικής (CVa) και βιολογικής μεταβλητότητας (CVi) της υπό εξέταση παραμέτρου [$RCV = 2\frac{1}{2} \times 1.96 \times (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$] ενώ ως στατιστικά σημαντική όταν το $p < 0.05$ (Dunnett paired t-test).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Τριάντα-τρεις ασθενείς παρουσίασαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της uNGAL σε σχέση με την αρχική τιμή. Στο ίδιο χρονικό διάστημα οι μεταβολές της sCr και της sCysC αν και στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την αρχική δεν ήταν κλινικά σημαντικές. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε μεταβολές στην sCr οι οποίες να πληρούν τα κριτήρια του KDIGO για τον ορισμό της ONB. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στα κλινικά τους χαρακτηριστικά, εκτός από τη ποσότητα του χορηγηθέντος σκιαγραφικού που ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα που παρουσίασε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην uNGAL.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

Τα κριτήρια του KDIGO που ορίζουν την ONB ως αύξηση της sCr $> 0.3 \text{ mg/dL}$ εντός 48-ωρών, δεν επαρκούν για να ανιχνεύσουν την ONB από τη χορήγηση σκιαγραφικού δεδομένου του περιορισμένου χρονικού διαστήματος που είναι διαθέσιμοι οι ασθενείς για ιατρική παρακολούθηση. Αντίθετα η μέτρηση της uNGAL και η αξιολόγηση των κλινικά σημαντικών μεταβολών με τον υπολογισμό της RCV, μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα, μπορεί να αποκαλύψει ασθενείς με σημαντικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ Β – ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΧΩΡΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δημήτρης Τσιλιγγίρης

Παθολόγος

**3^ο Βραβείο Βραβευμένης Προφορικής
Ανακοίνωσης 9^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου
Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) είναι ένα κεφαλαιώδους σημασίας μέγεθος στην παρακολούθηση της θεραπείας ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ενώ από το 2010 χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό κριτήριο της νόσου. Μολαταύτα, καταστάσεις που επηρεάζουν την αιμοποίηση ή/και τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων καθιστούν τα επίπεδα της αναξιόπιστα ως δείκτη διάγνωσης και παρακολούθησης του σακχαρώδη διαβήτη.

Η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία αποτελεί μια συχνότατη στον Ελλαδικό χώρο αιμοσφαιρινοπάθεια με επιπολασμό που φτάνει το 7,4%. Οι φέροντες παρουσιάζουν ήπια συνήθως αναιμία οφειλόμενη σε αναποτελεσματική ερυθροποίηση και ελαττωμένο χρόνο ζωής των ερυθροκυττάρων. Η επίδραση της στα επίπεδα της HbA1c δεν έχει προς το παρόν διασαφηνιστεί.

ΣΚΟΠΟΣ:

Να διασαφηνιστεί αν η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία επηρεάζει τα επίπεδα της HbA1c σε ένα πληθυσμό ατόμων χωρίς σακχαρώδη διαβήτη

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ:

Δύο ομάδες ατόμων χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, η μία αποτελούμενη από ετεροζυγώτες β-μεσογειακής αναιμίας και η άλλη από μη φέροντες το χαρακτηριστικό συγκρίθηκαν ως προς τα επίπεδα της HbA1c. Οι λοιπές αιμοσφαιρινοπάθειες και αιμολυτικές καταστάσεις, η κύηση, αιμοδοσία στο τελευταίο τρίμηνο και οποιαδήποτε κατάσταση επηρεάζουσα την αιμοποίηση αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού. Μετρήθηκαν οι τιμές γλυκόζης νηστείας (FPG), φρουκτοζαμίνης, φερριτίνης, κρεατινίνης, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και αλβουμίνης ορού, ενώ για την επιβεβαίωση της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας στην αντίστοιχη ομάδα διενεργήθη ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Εξετάστηκαν 162 άτομα, 92 ετεροζυγώτες

β-μεσογειακής αναιμίας και 70 με φυσιολογικούς ερυθροκυτταρικούς δείκτες (ομάδα ελέγχου). Οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Οι μέσες τιμές FPG και φρουκτοζαμίνης δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων (85.8 vs. 86.0 mg/dl, $p=0.91$ and 220.7 vs. 222.9 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.45$, αντίστοιχα). Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν αντίστοιχες μέσες τιμές HbA1c (5.22% vs. 5.16%, $p=0.13$). Μολαταύτα, στην ομάδα των β-θαλασσαιμικών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης ($r=0.382$, $p<0.001$). Επιπλέον, την ίδια ομάδα, τα άτομα στο κατώτερο τεταρτημόριο επιπέδων αιμοσφαιρίνης παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην HbA1c σε σχέση με τα ανήκοντα στο ανώτερο (5.08% vs. 5.37%, $p=0.002$). Συσχέτιση μεταξύ HbA1c και αιμοσφαιρίνης δεν διεπιστώθηκε στην ομάδα ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Τα επίπεδα FPG, φρουκτοζαμίνης και HbA1c δε διαφέρουν μεταξύ ατόμων με και χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

ΤΙΜΕΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ

Α. Σωτηρόπουλος

Παθολόγος

**4^ο Βραβείο Βραβευμένης Προφορικής
Ανακοίνωσης 9^ο Πανελληνίου Συνεδρίου
Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την έκβαση μετά από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης της γλυκόζης κατά την εισαγωγή και κατά τη νοσηλεία με την έκβαση των ασθενών μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ.

ΣΚΟΠΟΣ:

Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της επίδρασης των διαφορετικών τιμών γλυκόζης (κατά την εισαγωγή, νηστείας, μεταγευματικών καθώς και η μέση τιμή κατά τη νοσηλεία) με την μακροπρόθεσμη έκβαση μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ.

ΥΛΙΚΟ:

125 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν και έλαβαν εξιτήριο από την Παθολογική Κλινική εντάχθηκαν σε αυτή την προοπτική μελέτη παρακολούθησης.

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Τα τελικά σημεία της μελέτης για το ένα έτος παρακολούθησης ήταν ο θάνατος (καρδιαγγειακής αιτιολογίας), ισχαιμικό ΑΕΕ, καθώς και η επιδείνωση της κλινικής-νευρολογικής εικόνας των ασθενών. Η εκτίμηση της επίδρασης των διαφορετικών τιμών γλυκόζης στην έκβαση μετά από ένα έτος παρακολούθησης έγινε με τη χρήση ξεχωριστών μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης για κάθε μέτρηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Εκ των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη 38 (30.4%) ήταν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Ομάδα Α) και 87 (69.6%) ήταν άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (Ομάδα Β). Η AUC των καμπυλών ROC (κάθε μια μετά από προσαρμογή προς όλους τους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες) για την γλυκόζη εισαγωγής ήταν 0.697 (95%CI: 0.565-0.712, $p=0.001$) για την Ομάδα Α και 0.578 (95%CI: 0.502-0.657, $p=0.047$) για την Ομάδα Β. Η AUC για την γλυκόζη νηστείας

κατά τη νοσηλεία ήταν 0.635 (95%CI: 0.522-0.774, $p=0.021$), και 0.496 (95%CI: 0.418-0.674, $p=0.580$) για τις Ομάδες Α και Β αντίστοιχα. Η AUC για τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης ήταν 0.611 (95%CI: 0.588-0.722, $p=0.033$) για την Ομάδα Α και 0.468 (95%CI: 0.399-0.626, $p=0.343$) για την Ομάδα Β ενώ η AUC για τη μέση τιμή γλυκόζης κατά τη νοσηλεία ήταν 0.598 (95%CI: 0.531-0.696, $p=0.024$) και 0.413 (95%CI: 0.251-0.576, $p=0.358$) για τις Ομάδες Α και Β αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η τιμή της γλυκόζης κατά την εισαγωγή αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, σε σύγκριση με άλλες τιμές γλυκόζης κατά τη νοσηλεία, για την έκβαση κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ τόσο για τα άτομα με διαβήτη όσο και για τα άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

ADA-EASD 2016: Highlights

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Παθολόγος, Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

Abstract

At the ADA congress details of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results A Long Term Evaluation (LEADER) trial of the glucose-lowering drug liraglutide were presented, showing that it significantly reduced the rates of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes patients at elevated cardiovascular risk, were reported today. New data from the EMPA-REG OUTCOME trial with the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin showed that the drug significantly reduced the incidence of worsening nephropathy by 39% in the population of type 2 diabetes patients studied.

At the EASD congress a second glucagonlike-peptide 1 agonist showed positive results in a major cardiovascular-outcomes trial in type 2 diabetes patients at high risk of cardiovascular disease. Semaglutide showed a significant 26% lower risk of the primary composite outcome of first occurrence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke over 2 years compared with those receiving placebo in the SUSTAIN-6 trial. Combining exenatide with dapagliflozin improved glycemic measures and cardiovascular risk factors more so than each drug alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy.

Εισαγωγή

Τόσο το Συνέδριο της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA) που πραγματοποιήθηκε τον Ιούνιο του 2016 στη Νέα Ορλεάνη της Αμερικής όσο και το Ευρωπαϊκό Συνέδριο για το Σακχαρώδη Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016) που πραγματοποιήθηκε τον Σεπτέμβριο του 2016 στο Μόναχο, είχαν για ακόμα μια φορά σημαντικές ανακοινώσεις για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Αρκετές από τις ανακοινώσεις επικεντρώθηκαν σε δύο θεραπευτικές κατηγορίες, οι οποίες λόγω της επίδρασης τους σε συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές διαταραχές, τα τελευταία χρόνια βρίσκονται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος. Αυτές οι κατηγορίες είναι οι αγωνιστές GLP-1 (GlucagonLikePeptide-1 agonists) και η κατηγορία που μόλις πριν ένα χρόνο βρήκε τη θέση της στο θεραπευτικό αλγόριθμο του διαβήτη, οι αναστολείς SGLT-2 (SodiumGlucoseCo-transporters-2 inhibitors).

Συνέδριο ADA 2016

Μελέτη LEADER

Η μελέτη LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) εξέτασε τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της λιραγλουτίδης, ενός GLP-1 αναλόγου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη LEADER, πραγματοποιήθηκε σε 410 κέντρα 32 χωρών και διερεύνησε ασθενείς (κριτήρια εισαγωγής) με ΣΔ2, HbA1c $\geq 7\%$, και ηλικία 50 ετών, με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική βλάβη ή ασθενείς με ΣΔ2 HbA1c $\geq 7\%$ ηλικίας ≥ 60 ετών, επιβαρυσμένους με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμμετείχαν 9.340 ασθενείς με ΣΔ2, 64,3% άνδρες, μέσης ηλικίας 64,3 ετών, με δείκτη μάζας σώματος 32,5kg/m², μέση διάρκεια διαβήτη 13 έτη και HbA1c 8,7%. Εξ αυτών το 81% είχαν ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος, ενώ το 19% ήταν υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (> 1 παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3,5 – 5 έτη και ως πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο ορίστηκε ο χρόνος έως την επέλευση καρδιαγγειακού θανάτου, και το μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Ως ελάχιστα αναμενόμενος αριθμός πρωτογενών συμβάντων ορίστηκε η εμφάνιση 611 τελικών σημείων. Ως δευτερεύοντα τελικά σημεία θεωρήθηκαν ο χρόνος μέχρι να εμφανισθεί σύνθετα ή μεμονωμένα καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ, η ανάγκη για: επαναγγείωση στεφανιαίων αρτηριών, η εισαγωγή στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια και η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Μετά από 36 μήνες οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη είχαν, σε σύγκριση με το placebo:

- -0,40% HbA1c ($p < 0,001$)
- -2,3 Kg Σωματικό βάρος ($p < 0,001$)
- Η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης κατά -1,2 mmHg ($p < 0,001$) ενώ η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη κατά 0,6 mmHg στην ομάδα της λιραγλουτίδης ($p < 0,004$).
- Ο καρδιακός ρυθμός ήταν υψηλότερος στην ομάδα της λιραγλουτίδης κατά 3 σφύξεις ανά λεπτό ($p < 0,001$), και μη σημαντική διαφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ ($p = 0,06$ για την

LDL-cholesterol και $p = 0,07$ για την HDL-cholesterol).

Το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο καταγράφηκε σε 608 από τους 4.668 ασθενείς (13%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και σε 694 από τους 4.672 ασθενείς (14,9%) στην ομάδα του placebo. Συνεπώς, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν κατά 13% μικρότερος στην ομάδα της λιραγλουτίδης (σχετικός κίνδυνος: 0,87, $p < 0,001$ για την μη κατωτερότητα και $p < 0,01$ για την ανωτερότητα).

Καρδιαγγειακός θάνατος επήλθε σε 219 ασθενείς (4,7%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 278 (6%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,78, $p = 0,007$). Θάνατος κάθε αιτιολογίας επήλθε σε 381 ασθενείς (8,2%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 447 (9,6%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,85, $p = 0,02$). Μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου εμφάνισαν 281 ασθενείς (6%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 317 ασθενείς (6,8%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,88, $p = 0,11$). Μη θανατηφόρο ΑΕΕ επήλθε σε 159 ασθενείς (3,4%) υπό Liraglutide και 177 (3,8%) υπό placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,89, $p = 0,30$). Νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χρειάστηκαν 218 ασθενείς (4,7%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 248 (5,3%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,87, $p = 0,14$). Μικροαγγειακά επεισόδια παρουσίασαν 355 ασθενείς (7,6%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 416 (8,9%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,84, $p = 0,02$). Αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσίασαν 106 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 92 (2%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,15, $p = 0,33$). Νεφροπάθεια παρουσίασαν 268 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 337 (7,2%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,78, $p = 0,003$).

Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ίδια στους ασθενείς που ελάμβαναν λιραγλουτίδη και placebo. Συνοδικά παρουσίασαν κάποιο ανεπιθύμητο σύμπτωμα 2.909 ασθενείς (62,3%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 2.839 ασθενείς (60,8%) στην ομάδα του placebo χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0,12$).

Η συντριπτική πλειονότητα των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων αφορούσε σε υπογλυκαιμίες, όμως λιγότερα περιστατικά (2.039, 43,7%) καταγράφηκαν στην ομάδα της λιραγλουτίδης έναντι του placebo (2.130, 45,6%) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,04$). Οξύ περιστατικό που να σχετίζεται με χολελιθίαση παρουσίασαν 145 (3,1%) ασθενείς στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 90 (1,9%) στην ομάδα του placebo ($p < 0,001$). Οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν συχνότερες στην ομάδα της λιραγλουτίδης. Η οξεία παγκρεατίτιδα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης (18 ασθενείς, 0,4%) σε σύγκριση

με το placebo (23 ασθενείς, 0,5%), χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0,44$). Η συχνότητα εμφάνισης καλοήθων και κακοήθων όγκων ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης (168 και 296 ασθενείς 3,6% και 6,3%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με το placebo (145 και 279 ασθενείς, 3,1% και 6%, αντίστοιχα), χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0,18$ και 0,46, αντίστοιχα)¹.

Η εμπαγλιφλοζίνη επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας

Νέα δεδομένα από την μελέτη EMPA-REGOUTCOME με την εμπαγλιφλοζίνη δείχνουν μείωση κατά 39% της συχνότητας εξέλιξης ή επιδείνωσης της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μάλιστα, η ευεργετική δράση της εμπαγλιφλοζίνης στο νεφρό εμφανίστηκε πρώιμα και συνεχίστηκε σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

Συγκεκριμένα, στους 4.124 ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη οι 525 (12,7%) παρουσίασαν επιδείνωση της νεφροπάθειας, ενώ στους 2.061 ασθενείς στην ομάδα του placebo οι 388 (18,8%) παρουσίασαν επιδείνωση της νεφροπάθειας (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 39% $p < 0,001$). Στην ανάλυση των υπο-ομάδων φάνηκαν τα οφέλη στη νεφρική λειτουργία και με τις δύο δόσεις του φαρμάκου (10 και 25 mg/μέρα). Πρωτοεμφανιζόμενη αλβουμινουρία παρουσίασαν 459 ασθενείς από τους 4.091 (11,2%) που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 330 από τους 2.033 που έλαβαν placebo (16,2%) (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 38%, $p < 0,001$).

Διπλάσιασμο των επιπέδων της κρεατινίνης ορού παρουσίασαν 70 ασθενείς από τους 4.645 (1,5%) που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 60 από τους 2.323 που έλαβαν placebo (2,6%) (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 44%, $p < 0,001$). Έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας χρειάστηκαν 70 ασθενείς από τους 4.687 που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (0,3%) και 14 από τους 2.333 που έλαβαν placebo (0,6%) (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 55%, $p = 0,04$). Η ευνοϊκή επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στη νεφρική λειτουργία ήταν ανεξάρτητα από το eGFR, τον λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη διάρκεια του διαβήτη, τα αρχικά επίπεδα της HbA1c, το δείκτη μάζας σώματος, την συστολική αρτηριακή πίεση και την λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή².

Μελέτη IRIS

Η πιο λιταζόν μειώνει κατά το ήμισυ την εξέλιξη σε ΣΔ2 σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ΑΕΕ, σύμφωνα με δεδομένα από την μελέτη IRIS (Insulin-Resistance Intervention after Stroke). Η μελέτη IRIS ήταν μια πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 3.876 ασθενείς με ινσουλινο-αντίσταση και οι οποίοι είχαν ένα πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ ή ένα παροδικό ΑΕΕ και χωρίστηκαν με τυχαία κατανομή σε 1.939 στους οποίους χορηγήθηκε πιο λιταζόν

45mg/μέρα και 1.937 στους οποίους χορηγήθηκε placebo. Ήδη νωρίτερα φέτος είχε παρουσιαστεί το βασικό εύρημα της μελέτης IRIS, ότι η πιογλιταζόνη μείωνε κατά 24% τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ ή OEM σε ασθενείς με ινσουλινο-αντίσταση χωρίς διαβήτη και με πρόσφατο ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ΑΕΕ.

Η νέα ανάλυση που παρουσιάστηκε στο ADA δείχνει ότι το προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης, που ήταν η εξέλιξη σε διαβήτη, συνέβη σε ποσοστό της τάξης του 3,8% από τους 1.939 ασθενείς που έλαβαν 45 mg/μέρα πιογλιταζόνης και σε 7,7% από τους 1.937 ασθενείς που έλαβαν placebo. Το παραπάνω μεταφράζεται σε μείωση κατά 52% της εμφάνισης διαβήτη με πιογλιταζόνη ($p < 0,0001$). Στην ομάδα της πιογλιταζόνης καταγράφηκαν 8,5% λιγότερες περιπτώσεις γλυκόζης νηστείας 100 mg/dL, 5,6% λιγότερες περιπτώσεις με HbA1c 5,7% και 6,3% λιγότερες περιπτώσεις ασθενών με δείκτη HOMA-IR 4,6.

Στη μελέτη IRIS παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατάγματος οστών, αύξησης του σωματικού βάρους (4,5 κιλά) και οιδήματος κάτω άκρων στην ομάδα της πιογλιταζόνης. Οι τρεις αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν αντίστοιχα σε 99, 1.013 και 691 ασθενείς υπό πιογλιταζόνη (5,1%, 52,2%, 35,6%, αντίστοιχα), ενώ ήταν σπανιότερες στην ομάδα του placebo 62, 653 και 483 ασθενείς (3,2%, 33,7%, 24,9%, αντίστοιχα), μια διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,003$, $p < 0,001$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα). Αντίθετα, δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα του καρκίνου, της καρδιακής ανεπάρκειας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ή θανάτου μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και placebo³.

Συνέδριο EASD 2016

Στο EASD 2016 σχολιάστηκαν τα πρόσφατα στοιχεία για την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στη νεφρική λειτουργία και παρουσιάστηκαν στοιχεία της παθοφυσιολογικής εξήγησης της ευνοϊκής επίδρασης της εμπαγλιφλοζίνης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις (η μελέτη EMPAREG-OUTCOME παρουσιάστηκε πρώτη φορά στο συνέδριο EASD 2015).

Τα δύο ακόμα σημαντικά γεγονότα του συνεδρίου ήταν η ανακοίνωση της μελέτης SUSTAIN-6 για τη σεμαγλουτίδη (έναν GLP-1 αγωνιστή), καθώς και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης DURATION-8 για τη συγχορήγηση ενός GLP-1 αγωνιστή (εξενατίδηLAR) και ενός SGLT-2 αναστολέα (δαπαγλιφλοζίνη), συνδυασμός ο οποίος δεν έχει λάβει ακόμα επίσημα έγκριση, αλλά αναμένεται λόγω της παθοφυσιολογικής αλληλοσυμπλήρωσης των δύο αυτών κατηγοριών να αποτελέσει μία από τις σημαντικότερες μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

SUSTAIN-6

Η μελέτη SUSTAIN-6 (Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) περιέλαβε 3.297 άτομα με ΣΔ2, ηλικίας 50 ετών με κλινική διάγνωση καρδιαγγειακής

νόσου (ή 60 ετών με τουλάχιστον ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου), οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες και πήραν: 1 mg σεμαγλουτίδη ή 0,5mg σεμαγλουτίδη ή 1 mg placebo ή 0,5 mg placebo ανάλογα με την καρδιαγγειακή τους κατάσταση, την αγωγή με ινσουλίνη και την eGFR. Σε όλες τις ομάδες, ως δόση εκκίνησης της θεραπείας χορηγήθηκαν 0,25mg, τα οποία διπλασιάζονταν κάθε 4 εβδομάδες, μέχρι την τελική δόση κάθε ομάδας.

Μεταξύ των συμμετεχόντων δεν υπήρχε διαφορά στους μέσους όρους ηλικίας (64,4 έως 64,8 έτη) ή στην αναλογία φύλου (άνδρες 58,5% έως 63%), ούτε στη διάρκεια του ΣΔ2 (13,2 έως 14,3 έτη) και στο βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου (8,7%). Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην κατανομή των ασθενών ανάλογα με τα προϋπάρχοντα καρδιακά νοσήματα. Στις 4 ομάδες με σεμαγλουτίδη 0,5 και 1 mg, placebo 0,5 και 1 mg από προηγούμενα καρδιακά ισχαιμικά επεισόδια είχαν προσβληθεί 59,7%, 60,2%, 61,9% και 60,1% αντίστοιχα και έμφραγμα μυοκαρδίου 32,2%, 32,1%, 32,4% και 33,3% αντίστοιχα.

Ως κύριο πρωτεύον τελικό σημείο είχε οριστεί ο χρόνος της πρώτης εμφάνισης, μετά από την είσοδο στη μελέτη, ενός από τα ακόλουθα περιστατικά: θανατηφόρο έμφραγμα, μη θανατηφόρο έμφραγμα ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ.

Ως δευτερεύοντα σημεία θεωρήθηκαν ο χρόνος από την είσοδο στη μελέτη μέχρι την πρώτη συνδυασμένη εμφάνιση:

- καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου OEM, μη θανατηφόρου ΑΕΕ, στεφανιαίας ή περιφερικής επαναγγείωσης, ασταθούς στηθάγχης ή
- καρδιακής ανεπάρκειας που να απαιτεί νοσηλεία, ή μη θανατηφόρου εμφράγματος, ή μη θανατηφόρου ΑΕΕ.

Πρωτεύον τελικό σημείο κατεγράφη σε 108 ασθενείς από τους 1.648 (6,6%) της ομάδας της σεμαγλουτίδης και σε 146 ασθενείς από τους 1.649 (8,9%) της ομάδας του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,74, $p < 0,001$ για μη κατωτερότητα και $p = 0,02$ για ανωτερότητα). Μη θανατηφόρο OEM προέκυψε στο 2,9% των ασθενών που έλαβαν σεμαγλουτίδη και στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,74, $p = 0,12$). Μη θανατηφόρο ΑΕΕ προέκυψε στο 1,6% των ασθενών της ομάδας της σεμαγλουτίδης και στο 2,7% εκείνων του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,61, $p = 0,04$). Ο θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο δεν είχε διαφορά μεταξύ της σεμαγλουτίδης και placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,98, $p = 0,92$). Τα οφέλη της αγωγής με σεμαγλουτίδη στο πρωτεύον σημείο άρχισαν να διαφαίνονται μετά την 16η εβδομάδα, για να φτάσουν τελικά σε σημαντική μείωση κατά 26%. Οι ασθενείς της ομάδας της σεμαγλουτίδης παρουσίασαν ελαφρά, αλλά στατιστικά σημαντικά, μεγαλύτερη συχνότητα αμφιβληστροειδοπάθειας, με 50 περιστατικά στους 1.648 ασθενείς (3%), έναντι 29

περιστατικών στους 1.649 (1,8%) της ομάδας placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,76, $p=0,02$). Αύξηση της αμφιβληστροειδοπάθειας είχε καταγραφεί και στην μελέτη LEADER, με τη λιραγλουτίνη, αλλά ήταν μικρή και όχι στατιστικά σημαντική (σχετικός κίνδυνος: 1,15, $p=0,33$)⁴.

Σύγκριση των μελετών SUSTAIN, LEADER και EMPA-REG

Και στις 3 μελέτες SUSTAIN-6, LEADER και EMPA-REG μετείχαν ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ως σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο είχαν ορισθεί ο καρδιαγγειακός θάνατος, το OEM και το ΑΕΕ, η μέση ηλικία των ασθενών (65, 64 και 63 έτη αντίστοιχα) και η μέση διάρκεια του ΣΔ2 ήταν παραπλήσια (13,9, 12,8 και >10 ετών αντίστοιχα), ενώ διέφερε ελαφρά το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου στο τέλος της παρακολούθησης 7,3% στην SUSTAIN-6, 7,7% στην LEADER και 8% στην EMPA-REG. Η απόλυτη μείωση κινδύνου και η σχετική μείωση κινδύνου, στις 3 μελέτες SUSTAIN-6, LEADER και EMPA-REG διαμορφώθηκε σε 2,3, 1,9 και 1,6 αντίστοιχα και 26, 13 και 14 αντίστοιχα.

Το πρωτεύον τελικό σημείο της SUSTAIN-6, που περιελάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο ΑΕΕ μειώθηκε σημαντικά κατά 26% με την σεμαγλουτίνη έναντι του placebo. Συνεπώς, 45 ασθενείς πρέπει να λάβουν την αγωγή επί 2 έτη προκειμένου να υπάρξει ένα περιστατικό λιγότερο.

DURATION-8

Εξίσου εντυπωσιακά είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης DURATION-8, η οποία αποτελεί την πρώτη πολυκεντρική μελέτη συγχρόρησης GLP-1 αγωνιστή και SGLT-2 αναστολέα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, η συγχρόρηση των φαρμάκων αυτών οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c, μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης, αντιμετωπίζοντας με αυτόν τον τρόπο πιο αποτελεσματικά περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μελέτη DURATION-8 μελέτησε τον συνδυασμό εξενατίδης και δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔ2. Πρόκειται για ελεγχόμενη, διπλή τυφή, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, ασθενών με ΣΔ 2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με metformin, από 109 κέντρα, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 28 εβδομάδες, με σκοπό να συγκριθούν η αντιυπεργλυκαιμική και μεταβολική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού εξενατίδης 2mg άπαξ εβδομαδιαίως και δαπαγλιφλοζίνης 10mg καθημερινά έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη 2mg ή δαπαγλιφλοζίνη 10mg σε ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν προηγουμένως metformin 1.500mg/μέρα σε μονοθεραπεία.

Αρχικά επελέγησαν 694 ασθενείς εκ των οποίων 231 έλαβαν τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης,

230 έλαβαν εξενατίδη μόνη και 233 δαπαγλιφλοζίνη. Την μελέτη ολοκλήρωσαν 206 ασθενείς με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (89,2%), 196 ασθενείς με μόνη εξενατίδη (84,8%) και 209 ασθενείς με μόνη δαπαγλιφλοζίνη (89,7%).

Η μέση αρχική HbA1c ήταν ίδια στις τρεις ομάδες 9,3% αποκαλύπτοντας ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ ο δείκτης μάζας σώματος ήταν 33,2, 32 και 33 Kg/m² στις ομάδες εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, εξενατίδη και δαπαγλιφλοζίνη και οι μέσες τιμές διάρκειας του διαβήτη, σακχάρου νηστείας και eGFR ήταν παρόμοιες. Η μείωση της HbA1c ήταν μεγαλύτερη με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (-2%) έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη (-1,6%) και δαπαγλιφλοζίνη (-1,4%), με διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,004$ με την εξενατίδη και $p<0,001$ με την δαπαγλιφλοζίνη).

Η μείωση της γλυκόζης νηστείας ήταν μεγαλύτερη με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (-65 mg/dL) έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη (45 mg/dL) και με την δαπαγλιφλοζίνη (49 mg/dL) [διαφορά στατιστικά σημαντική ($p<0,001$ και με τις δύο)]. Το μεταγευματικό σάκχαρο δύο ώρες μετά από ένα τυποποιημένο γεύμα ήταν μειωμένο κατά -86 mg/dL με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, ενώ με την εξενατίδη ήταν -60 mg/dL και με την δαπαγλιφλοζίνη ήταν -61 mg/dL. Η διαφορά του συνδυασμού εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης με τις άλλες δύο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0,001$ και με τις δύο).

Η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν -3,4 Kg, έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη (-2,2 Kg) και με δαπαγλιφλοζίνη (1,5 Kg) [διαφορά στατιστικά σημαντική ($p<0,001$ με την εξενατίδη και $p=0,002$ με το δαπαγλιφλοζίνη)].

Η μείωση του σωματικού βάρους μετρήθηκε σε υποομάδες ανάλογα με την αρχική τιμή της HbA1c. Στην υποομάδα με αρχική HbA1c ≥ 8 έως < 9% η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν -4,5 Kg, με την εξενατίδη -1,9 Kg και με την δαπαγλιφλοζίνη -2,2 Kg ($p<0,001$).

Στην υποομάδα με αρχική HbA1c $\geq 9\%$ η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν -2,6 Kg, με μόνη την εξενατίδη -1,2 Kg και με μόνη την δαπαγλιφλοζίνη -2 Kg. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0,01$). Η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν -4,2 mmHg, με μόνη την εξενατίδη ήταν -1,3 mmHg και με μόνη την δαπαγλιφλοζίνη -1,8 mmHg. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,007$ με την εξενατίδη και $p=0,025$ με την δαπαγλιφλοζίνη).

Συνολικά αναφέρθηκαν 131 ανεπιθύμητα συμβάματα στους 228 ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (56,7%), 124 στους 227

που έλαβαν εξενατίδη (53,9%) και 121 στους 230 που πήραν δαπαγλιφλοζίνη (51,9%). Τα συχνότερα, όσα δηλαδή αναφέρθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών ήταν σχηματισμός οζιδίου στο σημείο έγχυσης, ναυτία, διάρροια και ροιμώξη του ουροποιητικού συστήματος. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στην συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων περιστατικών. Τα σοβαρά ανεπιθύμητα περιστατικά ήταν σπάνια και στις τρεις ομάδες (4,3%, 3,5% και 4,3% αντίστοιχα). Σημειώθηκαν και 3 θάνατοι (1,3%) στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης και από ένας θάνατος στις άλλες δύο ομάδες (0,4%).

Εξαιρετικά σπάνια ήταν η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η παγκρεατίτιδα και η διαβητική κετοοξέωση. Οι ροιμώξεις των γεννητικών οργάνων κατεγράφησαν σε ποσοστό 4,3% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, σε 5,6% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και μόνο σε 1,7% των ασθενών που έλαβαν εξενατίδη. Ο συνδυασμός εξενατίδης μίας φορές την εβδομάδα και δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπομονοθεραπείας με metformin μειώνει σημαντικά τις παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c, σάκχαρο νηστείας και μεταγευματικό σάκχαρο στις 2 ώρες), το σωματικό βάρος και την συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με την θεραπεία με μόνο εξενατίδη ή μόνο δαπαγλιφλοζίνη. Δεν εμφανίστηκαν νέα προβλήματα ασφάλειας, διαφορετικά από αυτά που ήταν ήδη αναμενόμενα με την εξενατίδη και την δαπαγλιφλοζίνη σε μονοθεραπεία⁵.

Συμπεράσματα

Έτσι, από όλες τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των αντιδιαβητικών φαρμάκων που ολοκληρώθηκαν στα δύο μεγάλα διαβητολογικά συνέδρια του 2016 και των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν πρόσφατα σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά, προκύπτει ότι η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η εμπαγλιφλοζίνη ασκούν ευνοϊκή επίδραση και μειώνουν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Τέλος, όσον αφορά την αντι-υπεργλυκαιμική θεραπεία στον ΣΔ2 ενδεχομένως στις επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες ADA/EASD θα μπορούσε να προστεθεί (βασισμένη στα ισχυρά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της DURATION -8) ως δυνατός συνδυασμός τριπλής θεραπείας με μετφορμίνη, αγωνιστή GLP-1 και αναστολέα SGLT-2 επί ανεπαρκούς ελέγχου με ένα ή δύο παράγοντες.

Στοιχεία συγγραφέων:

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, Ανδρέας Μελιδώνης, Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Ζάννη & Αφεντούλη, 18536, Πειραιάς.

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερότων:

Δεν υπάρχει

Υπεύθυνος Συγγραφέας για την αλληλογραφία:

Δρ. Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, Παθολόγος με εξειδίκευση στον Διαβήτη, MSc, PhD, Επιμελήτρια Β, Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ», Ζάννη & Αφεντούλη, 18536 Πειραιάς, Τ. 210-4592192 E-mail: athpapazafiroπουλου@gmail.com

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015, 373:2117-2128
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016, 374:1321-1331
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodas E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Sep 15. [Epub ahead of print]
- Frias J, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; published online Sept 16.



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

2^ο Σχολείο Θεραπευτικής για τα Καρδιομεταβολικά Νοσήματα: Από τη Θεωρία στην Πράξη

Ξενοδοχείο AMALIA
Ναύπλιο, 13 - 15 Οκτωβρίου 2017

Υπό την Αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)
& Ιατρικού Συλλόγου Αργολίδος

Θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης CME - CPD Credits



ΟΡΓΑΝΩΣΗ
Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα
Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 Πειραιάς
(Όροφος 4 - Γραφείο 1)
T. & F. 210 4953646, E. info@empakan.gr
W. www.empakan.gr



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ
ΚΕΓΜ ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ & ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Ε.Ε.
Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα
T. 210 7222 518, F. 210 7210 069
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W. <http://www.congressworld.gr>

Έγκριση ΕΟΦ σημαίνει
αποτελεσματικότητα & ασφάλεια
για **όλα τα φάρμακα**,
πρωτότυπα & γενόσημα



Ο ΕΟΦ εγγυάται:

- Όλα τα φάρμακα με άδεια κυκλοφορίας ΕΟΦ, πρωτότυπα & γενόσημα, είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και ίδιας θεραπευτικής αξίας.
- Η άδεια κυκλοφορίας όλων των φαρμάκων δίνεται με βάση την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία.
- Η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων διασφαλίζεται με συνεχείς ελέγχους μετά την άδεια.

Ο ΕΟΦ **στηρίζει τον γιατρό.** Στηρίξτε κι εσείς την εκστρατεία του ΕΟΦ.

Εμπιστευθείτε τα γενόσημα, χορηγήστε στους ασθενείς σας φάρμακα **με χαμηλό κόστος,** όπου μπορείτε, και εξοικονομήστε πόρους για να μπορείτε να χορηγείτε καινοτόμα (υψηλού κόστους) φάρμακα, όπου είναι απαραίτητα.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Toujeo 300 μονάδες/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2.ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης glargine* (ισοδυναμούν με 10,91 mg). Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 1,5 ml ενέσιμου διαλύματος, που ισοδυναμεί με 450 μονάδες. * Η ινσουλίνη glargine παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA στην *Escherichia coli*. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). SoloStar Διαυές, άχρωμο διάλυμα.

4.ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Toujeo είναι μία βασική ινσουλίνη για εφάπαξ ημερησίως χορήγηση οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση, την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Το δοσολογικό σχήμα (δόση και χρόνος) θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Toujeo πρέπει να συνδυάζεται με βραχείας/ταχείας δράσης ινσουλίνη προκειμένου να καλυφθούν οι απαιτήσεις για γευματική ινσουλίνη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Toujeo μπορεί επίσης να συγχρησιμοποιηθεί μαζί με άλλα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η δραστηριότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δηλώνεται σε μονάδες. Οι μονάδες αυτές είναι αποκλειστικές για το Toujeo και δεν είναι όμοιες με τις IU ή με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για να εκφράσουν τη δραστηριότητα άλλων αναλόγων ινσουλινών (βλ. παράγραφο 5.1).

Ευελξία ως προς την ώρα χορήγησης της δόσης

Όποτε χρειάζεται, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν το Toujeo έως και 3 ώρες πριν ή μετά από τη συνήθη ώρα χορήγησης (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται στους ασθενείς που ξεχνούν μία δόση, να ελέγχουν το σάκχαρο στο αίμα τους και εν συνεχεία να ξεκινήσουν εκ νέου το εφάπαξ ημερησίως πρόγραμμα χορήγησης δόσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην χορηγούν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που ξεχάσαν.

Έναρξη

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Το Toujeo είναι για εφάπαξ ημερησίως χορήγηση με γευματική ινσουλίνη και απαιτεί εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δόσης.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης είναι 0,2 μονάδες/kg ακολουθούμενη από εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση μεταξύ ινσουλίνης glargine 100 μονάδων/ml και Toujeo.

Η ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και το Toujeo δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν είναι απ' ευθείας ανταλλάξιμα.

- Κατά τη μετάβαση από ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml στο Toujeo, αυτή μπορεί να γίνει σε βάση μονάδες-προς-μονάδα, αλλά μια υψηλότερη δόση (περίπου 10-18%) ενδέχεται να χρειαστεί για την επίτευξη του εύρους-στόχου για τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.
- Κατά τη μετάβαση από το Toujeo σε ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml, η δόση πρέπει να μειώνεται (περίπου 20%) για να ελαττωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού.

Μετάβαση από άλλες βασικές ινσουλίνες στο Toujeo

Κατά τη μετάβαση από ένα θεραπευτικό σχήμα με μία ενδιάμεση ή μακράς δράσης ινσουλίνη σε ένα σχήμα με Toujeo, ενδέχεται να απαιτείται αλλαγή της δόσης της βασικής ινσουλίνης και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της συγχρησιμοποιούμενης αντι-υπεργλυκαιμικής θεραπευτικής αγωγής (της δόσης και του χρόνου χορήγησης επιπρόσθετων κανονικών ινσουλινών ή αναλόγων ινσουλινών ταχείας δράσης ή της δόσης των αντι-υπεργλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν περιέχουν ινσουλίνη).

- Η μετάβαση από εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενες βασικές ινσουλίνες σε εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενο Toujeo μπορεί να πραγματοποιηθεί ανά μονάδα με βάση την προηγούμενη δόση βασικής ινσουλίνης.
- Για τη μετάβαση από τις δīs ημερησίως χορηγούμενες βασικές ινσουλίνες σε εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενο Toujeo, η συνιστώμενη αρχική δόση του Toujeo είναι το 80% της συνολικής ημερήσιας δόσης της βασικής ινσουλίνης της οποίας διακόπτεται η χορήγηση.

Οι ασθενείς με υψηλές δόσεις ινσουλίνης λόγω αντισωμάτων κατά της ανθρώπινης ινσουλίνης ενδέχεται να εμφανίσουν βελτιωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη με το Toujeo. Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού. Με το βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο και την προκύπτουσα αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ενδέχεται να καταστεί αναγκαία η περαιτέρω αναπροσαρμογή του δοσολογικού σχήματος. Ενδέχεται επίσης να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης, για παράδειγμα, σε περίπτωση μεταβολής του σωματικού βάρους ή του τρόπου ζωής του ασθενούς, εάν υπάρξει αλλαγή στο χρόνο χορήγησης της δόσης της ινσουλίνης ή σε περίπτωση εμφάνισης άλλων καταστάσεων που αυξάνουν την ευαισθησία για υπο- ή υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετάβαση από το Toujeo σε άλλες βασικές ινσουλίνες

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται ιατρική επιτήρηση και στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συσταγογράφησης του φαρμακευτικού προϊόντος στο οποίο πραγματοποιεί μετάβαση ο ασθενής.

Ειδικό πληθυσμό

Το Toujeo μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Στους ηλικιωμένους, η προσδοκτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να οδηγήσει σε σταθερή μείωση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ενδέχεται να ελαττωθούν εξαιτίας του μειωμένου μεταβολισμού της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι απαιτήσεις για ινσουλίνη ενδέχεται να ελαττωθούν εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας για γλυκονογένεση και του μειωμένου μεταβολισμού της ινσουλίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Toujeo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Toujeo είναι μόνο για υποδόρια χρήση. Το Toujeo χορηγείται υποδοριώς με ένεση στο κοιλιακό τοίχωμα, το δελτοειδή μυ ή το μηρό. Οι θέσεις ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται εντός της προκαθορισμένης περιοχής του σώματος από τη μία ένεση στην επόμενη (βλ. παράγραφο 4.8). Το Toujeo δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Η παρατεταμένη διάρκεια της δράσης του Toujeo εξαρτάται από την ένεση του στον υποδόριο ιστό. Η ενδοφλέβια χορήγηση της συνήθους υποδόριας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή υπογλυκαιμία. Το Toujeo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αντλίες έγχυσης ινσουλίνης.

Με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo SoloStar, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση 1-80 μονάδων ανά ένεση, σε βήματα της 1 μονάδας. Το παράθυρο της δόσης δείχνει τον αριθμό των μονάδων του Toujeo που πρόκειται να ενεθούν. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo SoloStar έχει σχεδιαστεί ειδικά για το Toujeo και συνεπώς δεν απαιτείται εκ νέου υπολογισμός της δόσης.

Το Toujeo δεν πρέπει να αφαιρείται από το φυσιγγίο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας SoloStar σε μία σύριγγα ή διαφορετικά μπορεί να προκύψει σοβαρή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9 και 6.6).

Πριν από κάθε ένεση πρέπει να προσαρτάται μία καινούρια αποστειρωμένη βελόνα. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης της βελόνας γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία ή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 6.6).

Για να προληφθεί πιθανή μετάδοση νόσου, οι συσκευές ινσουλίνης τύπου πέννας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερα από ένα άτομο, ακόμα και αν αλλάζεται η βελόνα (βλ. παράγραφο 6.6).

Πριν από τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Toujeo SoloStar, πρέπει να διαβάζονται προσεκτικά οι οδηγίες χρήσης που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Toujeo δεν αποτελεί την ινσουλίνη επιλογής για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης. Αντιθέτως, σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση κανονικής ινσουλίνης.

Στην περίπτωση ανεπαρκούς ρύθμισης της γλυκόζης ή τάσης για υπερ- ή υπογλυκαιμικά επεισόδια, πριν πραγματοποιηθεί αναπροσαρμογή της δόσης, θα πρέπει να επανεξεταστούν η συμμόρφωση του ασθενούς στο συνταγογραφούμενο θεραπευτικό σχήμα, οι θέσεις των ενέσεων, η κατάλληλη τεχνική ένεσης καθώς και όλοι οι υπόλοιποι σχετικοί παράγοντες.

Υπογλυκαιμία

Ο χρόνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας εξαρτάται από το προφίλ δράσης των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται, και συνεπώς ενδέχεται να αλλάξει κατά την αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος.

Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή και συνιστάται εντατικότερη παρακολούθηση του σακχάρου του αίματος σε ασθενείς στους οποίους τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, όπως σε ασθενείς με σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών ή των αιμοφόρων αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο (κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών ή εγκεφαλικών επιπλοκών από την υπογλυκαιμία) καθώς επίσης και σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβλυστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα αν αυτή δεν έχει αντιμετωπιστεί με φωτοπηξία (κίνδυνος εμφάνισης παροδικής αμαύρωσης μετά από υπογλυκαιμία).

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις καταστάσεις εκείνες στις οποίες τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι ελαττωμένα. Τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ενδέχεται να μεταβληθούν, να είναι λιγότερο έκδηλα ή και απόντα σε ορισμένες ομάδες κινδύνου. Αυτές περιλαμβάνουν ασθενείς:

- στους οποίους ο γλυκαιμικός έλεγχος έχει βελτιωθεί σημαντικά,
- στους οποίους η υπογλυκαιμία αναπτύσσεται βαθμιαία,
- οι οποίοι είναι ηλικιωμένοι,
- οι οποίοι μεταβαίνουν από ινσουλίνη ζωικής προέλευσης σε ανθρώπινη ινσουλίνη,
- οι οποίοι εμφανίζουν αυτόνομη νευροπάθεια,
- με μακρόχρονο ιστορικό διαβήτη,
- που πάσχουν από ψυχιατρικό νόσημα,
- που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Τέτοιες καταστάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε σοβαρή υπογλυκαιμία (και πιθανόν σε απώλεια συνείδησης) προτού προλάβει ο ασθενής να αντιληφθεί την υπογλυκαιμία. Η παρατεταμένη δράση της ινσουλίνης glargine ενδέχεται να καθυστερήσει την ανάρρωση από την υπογλυκαιμία. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπιαζόντων, μη αναγνωρισθέντων (ιδίαιτερα κατά τη νύχτα) επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Η συμμόρφωση του ασθενούς στη δόση και το διαιτητικό σχήμα, η σωστή χορήγηση της ινσουλίνης και η αναγνώριση των συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας είναι σημαντικά για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Οι παράγοντες που αυξάνουν την πρόδραση για υπογλυκαιμία απαιτούν ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση και ενδέχεται να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης.

Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- αλλαγή της θέσης ένεσης
- βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (π.χ., με απομάκρυνση των παραγόντων που προκαλούν στέρες)
- ασυνήθιστη, αυξημένη ή παρατεταμένη σωματική δραστηριότητα
- συνοδός νόσος (π.χ. έμετος, διάρροια)
- ανεπαρκής πρόσληψη τροφής
- παράλειψη γευμάτων
- κατανάλωση οινόπνευματος
- συγκεκριμένες μη αντιρροπούμενες ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. σε υποθυρεοειδισμό και σε ανεπάρκεια του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ή του φλοιού των επινεφριδίων)
- ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση μεταξύ ινσουλίνης glargine 100 μονάδων/ml και Toujeo

Επειδή η ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml και το Toujeo δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν είναι ανταλλάξιμα, κατά τη μετάβαση ενδέχεται να προκύψει ανάγκη για αλλαγή στη δόση και πρέπει να γίνεται μόνο υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετάβαση μεταξύ άλλων ινσουλινών και Toujeo

Η μετάβαση ενός ασθενούς μεταξύ άλλου τύπου ή εμπορικού σκευάσματος ινσουλίνης και του Toujeo μπορεί να πραγματοποιείται υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη. Οι αλλαγές στην περιεκτικότητα, το εμπορικό σκεύασμα (παραγωγός), τον τύπο (κανονική, NPH, lente, μακράς δράσης, κ.λπ.), την προέλευση (ζωική, ανθρώπινη, ανάλογο ανθρώπινης ινσουλίνης) και/ή τη μέθοδο παραγωγής ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαία τη μεταβολή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνοδός νόσος

Η συνοδός νόσος απαιτεί εντατική παρακολούθηση του μεταβολισμού. Σε πολλές περιπτώσεις συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων ούρων για τον προσδιορισμό των κετονών και συχνά είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Η ανάγκη σε ινσουλίνη είναι συχνά αυξημένη. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πρέπει να συνεχίζουν την κατανάλωση τουλάχιστον μίας μικρής ποσότητας υδατανθράκων σε τακτική βάση, ακόμα κι αν μπορούν να καταναλώσουν μόνο λίγο ή καθόλου τροφή, ή κάνουν εμετό κ.λπ., και δεν πρέπει ποτέ να παραλείπουν εξ ολοκλήρου την ινσουλίνη.

Αντισώματα έναντι της ινσουλίνης.

Η χορήγηση ινσουλίνης ενδέχεται να προκαλέσει τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης. Σε σπάνια περιστατικά, η παρουσία τέτοιων αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης ενδέχεται να απαιτήσει αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης προκειμένου να διορθωθεί η τάση για υπερ- ή υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός Τουजेο με πιογλιταζόνη

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας όταν χρησιμοποιήθηκε πιογλιταζόνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν εξετάζεται η χρήση θεραπευτικής αγωγής με συνδυασμό πιογλιταζόνης και Τουजेο. Σε περίπτωση χρήσης του συνδυασμού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξηση σωματικού βάρους και οίδημα. Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων.

Πρόληψη σφαλμάτων με τη φαρμακευτική αγωγή

Η επισήμανση της ινσουλίνης θα πρέπει πάντα να ελέγχεται πριν από κάθε ένεση για την αποφυγή σφαλμάτων κατά τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ του Τουजेο και άλλων ινσουλινών (βλ. παράγραφο 6.6).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν οπτικά τον αριθμό των επιλεγμένων μονάδων στο μετρητή δόσης της συσκευής τύπου πένας. Στους ασθενείς που είναι τυφλοί ή έχουν μειωμένη όραση θα πρέπει να γίνεται η οδηγία να λάβουν βοήθεια από άλλο άτομο, το οποίο να έχει καλή όραση και να είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής χορήγησης ινσουλίνης.

Βλ. επίσης παράγραφο 4.2 υπό τον τίτλο «Τρόπος χορήγησης».

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός ουσιών επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και ενδέχεται να απαιτήσουν αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης glargine.

Στις ουσίες οι οποίες ενδέχεται να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση και να αυξήσουν την προδιάθεση για υπογλυκαιμία περιλαμβάνονται τα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), η διιστυραμίδα, οι φιβράτες, η φλουοετίνη, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ), η πεντοφυλλίνη, η προποξυφαίνη, τα σαλικυλικά και τα αντιβιοτικά τύπου σουλφοναμίδης.

Στις ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση περιλαμβάνονται τα κορτικοστεροειδή, η θαναζόλη, η διαζοξειδή, τα διουρητικά, η γλυκαγόνη, η ισονιαζίδη, τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα, τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης, η σωματοτροπίνη, τα συμπαθητικομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα [π.χ. επινεφρίνη (αδρεναλίνη), σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη], οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. κλοzapίνη και ολανzapίνη) και οι αναστολείς πρωτεάσης.

Οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη, τα άλατα λιθίου ή το οινόπνευμα ενδέχεται είτε να ενισχύσουν είτε να εξασθενήσουν την υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης Η πενταμιδίνη ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία η οποία ενδέχεται μερικές φορές να ακολουθηθεί από υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, υπό την επίδραση συμπαθητικολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη, η γουανεθιδίνη και η ρεσερπίνη, τα σημεία της της αδρενεργικής αντιρροπιστικής ρύθμισης ενδέχεται να μειωθούν ή να είναι απόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Τουजेο σε έγκυες γυναίκες.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σχετικά με την έκθεση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης για την ινσουλίνη glargine. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1.000 εκβάσεις κυήσεων με φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml) δεν υποδεικνύουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ινσουλίνης glargine κατά την εγκυμοσύνη καθώς και καμία ειδική τοξικότητα που να σχετίζεται με δυσπλασία ή εμφύσηση/νεογνική τοξικότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Η χρήση του Τουজেο μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη.

Είναι σημαντικό για ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη ή διαβήτη κύησης να διατηρούν καλό μεταβολικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της κύησης για την πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία. Οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ενδέχεται να μειωθούν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και γενικά αυξάνουν κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Αμέσως μετά από τον τοκετό, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη μειώνονται ταχέως (αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας). Είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ινσουλίνη glargine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν αναμένονται μεταβολικές επιδράσεις στο θηλάζον νεογνότητα/βρέφος από την ινσουλίνη glargine που προσλαμβάνεται, επειδή η ινσουλίνη glargine ως πεπτιδιο διασπάται σε αμινοξέα στο γαστρεντερικό σωλήνα του ανθρώπου. Στις γυναίκες που θηλάζουν ενδέχεται να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και της διαίτας.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες βλαπτικές επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας ή της υπεργλυκαιμίας ή για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα οπτικής διαταραχής. Αυτό μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο σε καταστάσεις στις οποίες αυτές οι ικανότητες έχουν ιδιαίτερη σημασία (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανών).

Στους ασθενείς πρέπει να γίνεται η συμβουλή να παίρνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας ή παρουσιάζουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις συνθήκες θα πρέπει να εξετάζεται κατά πόσον είναι σκόπιμο ο ασθενής να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές.

4.8Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που διεξήχθησαν με Τουজেο (βλ. παράγραφο 5.1) και κατά τη διάρκεια της κλινικής εμπειρίας με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Η υπογλυκαιμία, η οποία γενικά είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλινθεραπείας, ενδέχεται να εμφανιστεί εάν η δόση της ινσουλίνης είναι πολύ υψηλή σε σχέση με τις απαιτήσεις για ινσουλίνη.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές έρευνες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και με σειρά φθίνουσας συχνότητας εμφάνισης (πολύ συχνές > 1/10- συχνές > 1/100 έως < 1/10- όχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100- σπάνιες > 1/10.000 έως <1/1.000- πολύ σπάνιες <1/10.000- μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αλλεργικές αντιδράσεις	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					Δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές				Οπτική διαταραχή Αμφιβληστροειδοπάθεια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υπερτροφία του λιπώδους ιστού	Λιπο-ατροφία		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντιδράσεις της θέσης ένεσης		Οίδημα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, ιδιαίτερα αν υποτροπιάζουν, ενδέχεται να οδηγήσουν σε νευρολογική βλάβη. Τα παρατεταμένα ή σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή. Σε πολλούς ασθενείς, τα σημεία και τα συμπτώματα της νευρογλυκοπενίας προηγούνται από τα σημεία της αδρενεργικής αντιρρόπησης. Γενικά, όσο πιο μεγάλη και ταχύτερη είναι η μείωση της γλυκόζης του αίματος, τόσο πιο έντονο είναι το φαινόμενο της αντιρρόπησης και τα συμπτώματά του.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Οι άμεσοι τύποι αλλεργικών αντιδράσεις σε ινσουλίνη είναι σπάνιες. Τέτοιες αντιδράσεις στην ινσουλίνη (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης glargine) ή στα έκδοχα, ενδέχεται, για παράδειγμα, να συσχετίζονται με γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, υπόταση και καταπληξία και ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή. Στις κλινικές μελέτες με Τουজেο σε ενήλικες ασθενείς, η επίπτωση των αλλεργικών αντιδράσεων ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουজেο (5,3%) και ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (4,5%).

Οφθαλμικές διαταραχές

Μία έντονη μεταβολή του γλυκαιμικού ελέγχου ενδέχεται να προκαλέσει προσωρινή διαταραχή της όρασης, λόγω της προσωρινής μεταβολής της θολερότητας και του διαθλαστικού δείκτη του φακού. Η μακροχρόνια βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ωστόσο, η εντατικοποίηση της ινσουλινθεραπείας με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ενδέχεται να σχετίζεται με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα εάν αυτή δεν έχει αντιμετωπιστεί με φωτοπηξία, τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να οδηγήσουν σε παροδική αμαύρωση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Λιποδυστροφία ενδέχεται να εμφανιστεί στη θέση της ένεσης και να καθυστερήσει την τοπική απορρόφηση της ινσουλίνης. Η συνεχής εναλλαγή της θέσης της ένεσης εντός της προκαθορισμένης περιοχής των ενέσεων ενδέχεται να βοηθήσει στη μείωση ή την πρόληψη αυτών των αντιδράσεων.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης συμπεριλαμβάνουν ερυθρότητα, άλγος, κνησμό, κνίδωση, οίδημα ή φλεγμονή. Οι περισσότερες ήπιες αντιδράσεις του σημείου της ένεσης που οφείλονται στην ινσουλίνη συνήθως αποδίδονται σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες. Στις κλινικές μελέτες με Τουজেο σε ενήλικες ασθενείς, η επίπτωση των αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουজেο (2,5%) και ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (2,8%).

Σπανίως, η ινσουλίνη ενδέχεται να προκαλέσει οίδημα, ιδιαίτερα αν ο προηγούμενος μειωμένος μεταβολικός έλεγχος βελτιώθηκε με εντατική θεραπεία ινσουλίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με Τουজেο στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, το προφίλ ασφάλειας του Τουজেο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφάλειας του Τουজেο σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στο συνολικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγιονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με ινσουλίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή και κάποιες φορές μακροχρόνια και απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία.

Διαχείριση

Τα ήπια επεισόδια υπογλυκαιμίας μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με από στόματος χορήγηση υδατανθράκων. Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος, του προγράμματος των γευμάτων ή της σωματικής δραστηριότητας.

Τα πιο σοβαρά επεισόδια με κώμα, σπασμούς ή νευρολογική διαταραχή ενδέχεται να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με ενδομυϊκή/υποδόρια χορήγηση γλυκαγόνης ή ενδοφλέβια χορήγηση συμπτυκνωμένης γλυκόζης. Ενδέχεται να απαιτείται παρατεταμένη πρόσληψη υδατανθράκων και παρακολούθηση επειδή η υπογλυκαιμία μπορεί να επανεμφανιστεί μετά την κλινικά φαινομενική υποχώρηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, ινσουλίνες και ενέσιμα ανάλογα, μακράς δράσης. Κωδικός ATC: A10A E04.

Μηχανισμός δράσης

Η κύρια δράση της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης glargine, είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η ινσουλίνη και τα ανάλογά της μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μέσω της διέγερσης της περιφερικής πρόσληψης της γλυκόζης, ειδικότερα από τους σκελετικούς μύες και το ήπιος και μέσω της αναστολής της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης. Η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα, αναστέλλει την πρωτεόλυση και ενισχύει την πρωτεϊνσύνθεση.

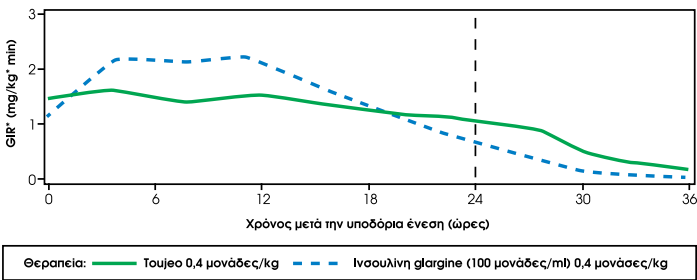
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ινσουλίνη glargine είναι ένα ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης που σχεδιάστηκε για να έχει χαμηλή διαλυτότητα σε ουδέτερο pH. Σε pH 4, η ινσουλίνη glargine είναι πλήρως διαλυτή. Μετά την ένεση στον υποδόριο ιστό, το όξινο διάλυμα ουδετεροποιείται οδηγώντας στο σχηματισμό ιζήματος από το οποίο απελευθερώνονται συνεχώς μικρές ποσότητες ινσουλίνης glargine.

Όπως παρατηρείται σε μελέτες ευγλυκαιμικής καθήλωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η υπογλυκαιμική δράση του Toujeo ήταν πιο σταθερή και παρατεταμένη σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml μετά από υποδόρια ένεση. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από μία δισταυρούμενη μελέτη σε 18 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που διεξήχθη για μέγιστο χρονικό διάστημα 36 ωρών μετά την ένεση. Η δράση του Toujeo ήταν πέραν των 24 ωρών (έως 36 ώρες) σε κλινικά σημαντικές δόσεις.

Η πιο παρατεταμένη απελευθέρωση της ινσουλίνης glargine από το ιζήμα του Toujeo σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml οφείλεται στην κατά δύο τρίτα μείωση του όγκου που ενίεται, που οδηγεί σε μικρότερο εμβαδόν της επιφάνειας του ιζήματος.

Εικόνα 1: Προφίλ δράσης σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε μία μελέτη ευγλυκαιμικής καθήλωσης διάρκειας 36 ωρών



*GIR: Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης: προσδιορίζεται ως η ποσότητα γλυκόζης που εγχύθηκε ώστε να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα (μέσες ωριαίες τιμές). Το τέλος της περιόδου παρατήρησης ήταν 36 ώρες.

Η ινσουλίνη glargine μεταβολίζεται σε 2 ενεργούς μεταβολίτες τον M1 και τον M2 (βλ. παράγραφο 5.2).

Δέσμευση με τους υποδοχείς της ινσουλίνης Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι η συγγένεια της ινσουλίνης glargine και των M1 και M2 μεταβολιτών της για τον ανθρώπινο υποδοχέα της ινσουλίνης είναι παρόμοια με εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης.

Δέσμευση με τον υποδοχέα IGF-1: Η συγγένεια της ινσουλίνης glargine για τον ανθρώπινο υποδοχέα IGF-1 είναι περίπου 5 έως 8 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης (αλλά περίπου 70 έως 80 φορές χαμηλότερη από εκείνη του IGF-1), ενώ οι M1 και M2 συνδέονται στον υποδοχέα IGF-1 με ελαφρώς χαμηλότερη συγγένεια σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη.

Η συνολική θεραπευτική συγκέντρωση της ινσουλίνης (ινσουλίνη glargine και οι μεταβολίτες της) που εντοπίζεται στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με εκείνη που θα απαιτείτο για το ήμισυ της μέγιστης κατάληψης του υποδοχέα IGF-1 και την επακόλουθη ενεργοποίηση της μιτογόνο-παραγωγικής διαδικασίας που αρχίζει από τον υποδοχέα IGF-1. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του ενδογενούς IGF-1 ενδέχεται να ενεργοποιήσουν τη μιτογόνο-παραγωγική διαδικασία· ωστόσο, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις που απαντώνται στην ινσουλινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Toujeo, είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις φαρμακευτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την ενεργοποίηση της οδού IGF-1.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη ινσουλίνη glargine και η ανθρώπινη ινσουλίνη καταδείχθηκαν ισοδύναμες όταν χορηγήθηκαν στις ίδιες δόσεις. Όπως με όλες τις ινσουλίνες, ο χρόνος δράσης της ινσουλίνης glargine ενδέχεται να επηρεαστεί από τη σωματική δραστηριότητα και άλλες μεταβλητές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συνολική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενου Toujeo (ινσουλίνη glargine 300 μονάδες/ml) ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο συγκρίθηκαν με εκείνες της εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενης ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml σε ανοικτές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων διάρκειας έως και 26 εβδομάδων, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 546 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.474 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Πίνακας 1 και 2).

Τα αποτελέσματα από όλες τις κλινικές δοκιμές με Toujeo έδειξαν ότι οι μειώσεις της HbA1c από την έναρξη της μελέτης έως το τέλος της μελέτης ήταν μη κατώτερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Οι μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα στο τέλος της δοκιμής με Toujeo ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν για την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml με μία πιο σταδιακή μείωση κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης με Toujeo. Ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν παρόμοιος κατά την εφάπαξ ημερησίως χορήγηση του Toujeo το πρωί ή το βράδυ. Η βελτίωση της HbA1C δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την εθνικότητα, την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη), την τιμή της HbA1c κατά την αρχική μέτρηση (<8% ή ≥8%) ή τον αρχικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Στο τέλος αυτών των δοκιμών θεραπευτικής αντιμετώπισης-επίτευξης του στόχου («treat-to-target»), ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών και της συγχρηγούμενης θεραπείας, μια υψηλότερη δόση κατά 10-18% παρατηρήθηκε στην ομάδα του Toujeo σε σχέση με την ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου (Πίνακας 1 και 2).

Τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συνδυασμό είτε με αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν που δεν περιέχει ινσουλίνη είτε με γευματική ινσουλίνη έδειξαν ότι η επίπτωση επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας (σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και νυκτερινή) ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το Toujeo σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Η ανωτερότητα του Toujeo σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml ως προς τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιβεβαιωμένης νυκτερινής υπογλυκαιμίας καταδείχθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη (18% μείωση κινδύνου) ή με γευματική ινσουλίνη

(21% μείωση κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 9 έως το τέλος της περιόδου της μελέτης. Συνολικά, αυτές οι επιδράσεις στον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν σε σταθερή βάση ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη) σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Toujeo σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Toujeo σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (Πίνακας 3).

Πίνακας 1: Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

26 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής		
	Toujeo	IGlar
Θεραπευτική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης	
Αριθμός ατόμων που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά (mITT ^a)	273	273
HbA1c		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	8,13	8,12
Προσαρμοσμένη Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	-0,40	-0,44
Προσαρμοσμένη Μέση διαφορά ^b 0,04 (-0,098 έως 0,185)		
Δόση βασικής ινσουλίνης^c (U/kg)		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	0,32	0,32
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,15	0,09
Σωματικό βάρος^d (kg)		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	81,89	81,80
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,46	1,02

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml
a mITT: Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία
b Διαφορά Θεραπείας: Toujeo• ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml, (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)
c Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως το Μήνα 6 (παρατηρούμενη περίπτωση)
d Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως την Τελευταία κύρια όμνητη τιμή κατά τη διάρκεια της Θεραπευτικής αγωγής

Πίνακας 2: Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

26 εβδομάδες θεραπευτικής						
	Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ινσουλίνη	
Θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης+/- μεταφορμίνη		Αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Αριθμός ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Προσαρμοσμένη μέση διαφορά ^b	-0,03 (-0,144 έως 0,083)		-0,03 (-0,168 έως 0,099)		0,04 (-0,090 έως 0,174)	
Δόση βασικής ινσουλίνης ^c (U/kg)						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Σωματικό βάρος ^d (kg)						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml
a mITT: Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία
b Διαφορά Θεραπείας: Toujeo• ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml, (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)
c Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως το Μήνα 6 (παρατηρούμενη περίπτωση)
d Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως την Τελευταία κύρια όμνητη τιμή κατά τη διάρκεια της Θεραπευτικής αγωγής

Πίνακας 3: Περιήληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων της κλινικής μελέτης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2

Διαβητικός πληθυσμός	Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ινσουλίνη ή σε βασική ινσουλίνη	
Θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης		Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης +/- μετφορμίνη		Αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Επίπτωση (%) σοβαρής ^a υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Ολόκληρη η περίοδος της μελέτης ^d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 (0,39- 1,23)		RR: 0,87 (0,48- 1,55)		RR: 0,82 (0,33- 2,00)	
Επίπτωση (%) επιβεβαιωμένης ^b υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Ολόκληρη η περίοδος της μελέτης	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 (0,95- 1,04)		RR: 0,93 (0,88- 0,99)		RR: 0,89 (0,83- 0,96)	
Επίπτωση (%) επιβεβαιωμένης νυκτερινής ^c υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Από την εβδομάδα 9 μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 (0,92- 1,23)		RR: 0,79 (0,67- 0,93)		RR: 0,82 (0,68- 0,99)	

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml
a Σοβαρή υπογλυκαιμία: Οποιοδήποτε επεισόδιο που απαιτήσει βοήθεια από άλλο άτομο για την ενεργή χορήγηση υδατανθράκων, γλυκαγόνης ή άλλων ενεργειών αποκατάστασης.
b Επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία: Οποιοδήποτε σοβαρή υπογλυκαιμία και/ή υπογλυκαιμία που έχει επιβεβαιωθεί με τη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος ≤3,9 mmol/l.
c Νυκτερινή υπογλυκαιμία: Επεισόδιο το οποίο εμφανίστηκε μεταξύ των ωρών 00:00 και 05:59.
d Περίοδος θεραπευτικής αγωγής διάρκειας 6 μηνών.
*RR: εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Ευεξία ως προς την ώρα χορήγησης της δόσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Toujeo με σταθερό ή ευέλικτο χρόνο χορήγησης των δόσεων αξιολογήθηκαν επίσης σε 2 τυχαιοποιημένες, ανοικτές κλινικές μελέτες για 3 μήνες. Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (n=194) έλαβαν Toujeo χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως το απόγευμα, είτε κατά την ίδια ώρα της ημέρας (σταθερός χρόνος χορήγησης) ή εντός 3 ωρών πριν ή μετά τη συνήθη ώρα χορήγησης (ευέλικτος χρόνος χορήγησης δόσης). Η χορήγηση ακολουθώντας ένα ευέλικτο δοσολογικό ωράριο δεν είχε καμία επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Αντισώματα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σύγκρισης του Toujeo και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml δεν έδειξαν καμία διαφορά ως προς την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή τη δόση της βασικής ινσουλίνης μεταξύ του Toujeo και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml.

Σωματικό βάρος

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Toujeo παρατηρήθηκε μέση μεταβολή του σωματικού βάρους μικρότερη από 1 kg στο τέλος της εξάμηνης περιόδου (βλ. Πίνακα 1 και 2).

Αποτελέσματα από μία μελέτη σχετικά με την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβλστροειδοπάθειας

Οι επιδράσεις της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml (εφάπαξ ημερησίως) στη διαβητική αμφιβλστροειδοπάθεια αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτή, ελεγχόμενη με NPH μελέτη (η NPH χορηγήθηκε δις ημερησίως) διάρκειας 5 ετών, σε 1.024 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στην οποία διερευνήθηκε η εξέλιξη της αμφιβλστροειδοπάθειας σε 3 ή περισσότερα βήματα με την κλίμακα της Μελέτης Πρώιμης Αντιμετώπισης της Διαβητικής Αμφιβλστροειδοπάθειας (ETDRS) μέσω φωτογράφισης του βυθού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβλστροειδοπάθειας κατά τη σύγκριση της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml και της ινσουλίνης NPH.

Μελέτη εκβάσεων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Η μελέτη ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παραγοντικού σχεδιασμού 2x2 μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 12.537 συμμετέχοντες με υψηλό καρδιαγγειακό (ΚΑ) κίνδυνο και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) (12% των συμμετεχόντων) ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (που αντιμετωπίστηκαν με ≤1 από στόματους χορηγούμενο αντιδιαβητικό παράγοντα) (88% των συμμετεχόντων). Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (n=6.264), που τιτλοποιήθηκε για την επίτευξη FPG ≤95 mg/dl (5,3 mM), ή καθιερωμένη φροντίδα (n=6.273). Το πρώτο συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση θανάτου ΚΑ αιτιολογίας μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η δεύτερη συν-πρωτεύουσα έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε από τα πρώτα συν-πρωτεύοντα συμβάματα, ή μέχρι τη διαδικασία επαναγγείωσης (στεφανιαίων, καρτιδίων ή περιφερικών), ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάναν τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας και μία σύνθετη καρδιαγγειακή έκβαση. Η ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml δεν μετέβαλε το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ νόσου και θνητότητας ΚΑ αιτιολογίας σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της ινσουλίνης glargine και της καθιερωμένης φροντίδας ως προς τις δύο συν-πρωτεύουσες εκβάσεις για το οποιοδήποτε σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιλαμβάνει αυτές τις εκβάσεις για τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ή τη σύνθετη μικροαγγειακή έκβαση. Η μέση δόση της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml κατά το τέλος της μελέτης ήταν 0,42 U/kg. Κατά την αρχική μέτρηση, οι συμμετέχοντες είχαν διάμεση τιμή HbA1c 6,4% και οι διάμεσες τιμές της HbA1c κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής κυμαίνονταν από 5,9 έως 6,4% στην ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 6,2% έως 6,6% στην ομάδα που έλαβε την καθιερωμένη φροντίδα καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα ποσοστά σοβαρής υπογλυκαιμίας (συμμετέχοντες που επηρεάστηκαν ανά 100 συμμετέχοντες-έτη έκθεσης) ήταν 1,05 για την ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 0,30 για την ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα ενώ τα ποσοστά επιβεβαιωμένης μη σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 7,71 για την ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 2,44 για την ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα. Κατά την πορεία αυτής της μελέτης διάρκειας 6 ετών, το 42% των ατόμων που ήταν στην ομάδα της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml δεν εμφάνισαν οποιαδήποτε υπογλυκαιμία. Κατά την τελευταία επίσκεψη κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του σωματικού βάρους από την αρχική μέτρηση κατά 1,4 kg στην ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και μία μέση μείωση 0,8 kg στην ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα.

5.2Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Σε υγιή άτομα και διαβητικούς ασθενείς, οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στον ορό επέδειξαν μία

βραδύτερη και πιο παρατεταμένη απορρόφηση, γεγονός που οδηγεί σε ένα πιο επίπεδο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου μετά από υποδόρια ένεση του Toujeo σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Τα προφίλ φαρμακοκινητικής ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοδυναμική δράση του Toujeo. Επίπεδο σταθερής κατάστασης εντός του θεραπευτικού εύρους επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες ημερήσιας χορήγησης του Toujeo. Μετά από υποδόρια ένεση του Toujeo, η διακύμανση στον ίδιο ασθενή, που ορίζεται ως ο συντελεστής μεταβλητότητας της έκθεσης στην ινσουλίνη, ήταν κατά τη διάρκεια 24 ωρών, ήταν χαμηλή σε σταθερή κατάσταση (17,4%).

Βιομετασχηματισμός

Μετά από υποδόρια ένεση ινσουλίνης glargine, η ινσουλίνη glargine μεταβολίζεται ταχέως στο καρβοξυλικό άκρο της β-αλυσίδας με σχηματισμό των δύο ενεργών μεταβολιτών M1 (21A-Gly-insulin) και M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). Στο πλάσμα, η κύρια κυκλοφορούσα ουσία είναι ο μεταβολίτης M1. Η έκθεση στον M1 αυξάνει με τη χορηγούμενη δόση της ινσουλίνης glargine. Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά ευρήματα δείχνουν ότι η δράση της υποδόριας ένεσης με ινσουλίνη glargine βασίζεται κυρίως στην έκθεση στον M1. Η ινσουλίνη glargine και ο μεταβολίτης M2 δεν ήταν ανχνεύσιμα στη συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων, και όταν ήταν ανχνεύσιμα η συγκεντρώση τους ήταν ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση και το σκέυασμα της ινσουλίνης glargine.

Αποβολή

Όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ινσουλίνης glargine και της ανθρώπινης ινσουλίνης ήταν συγκρίσιμος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια χορήγηση του Toujeo καθορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του Toujeo μετά από υποδόρια ένεση είναι 18-19 ώρες ανεξαρτήτως της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδοχρησικής καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1Κατάλογος εκδόχων

Ψευδάργυρος χλωριούχος, Μετακρεσόλη, Γλυκερόλη,Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH), Νατρίου υδροξειδίου (για τη ρύθμιση του pH), Ύδρω για ενέσιμα.

6.2Ασυμβατότητες

Το Toujeo δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με οποιαδήποτε άλλη ινσουλίνη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η ανάμειξη ή η αραιώση του Toujeo μεταβάλλει το προφίλ χρόνου/δράσης του και η ανάμειξη προκαλεί το σχηματισμό ιζημάτων.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την πρώτη χρήση της συσκευής τύπου πένας.

Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία μέγιστη περίοδο 4 εβδομάδων σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C και μακριά από την απευθείας έκθεση σε ζέστη ή την απευθείας έκθεση στο φως. Οι συσκευές τύπου πένας που χρησιμοποιούνται δεν πρέπει να φυλάσσονται στο ψυγείο. Το καπάκι της συσκευής τύπου πένας πρέπει να τοποθετείται και πάλι στην πένα μετά από κάθε ένεση για να προστατεύεται από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πριν από την πρώτη χρήση.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C- 8°C). Μην καταψύχετε και μην τοποθετείτε δίπλα στα τοιχώματα του καταψύκτη ή δίπλα σε παγοκύστη. Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την πρώτη χρήση ή κατά τη μεταφορά ως εφεδρική.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας:

Φυσίγγιο (άχρωμο υαλί τύπου 1) με μαύρο έμβολο (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και στεγανοποιημένο πάμα (αλουμίνιο) με πάμα (φύλλο ισοπρενίου και ελαστικού βρωμοβουτυλίου). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο σε μία συσκευή χορήγησης ένεσης τύπου πένας μίας χρήσης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1,5 ml διαλύματος. Διατίθενται συσκευασίες των 1, 3, 5 και 10 συσκευών τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από την πρώτη χρήση, η συσκευή τύπου πένας πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη χρήση. Πριν από τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας Toujeo SoloStar, πρέπει να διαβάζονται προσεκτικά οι Οδηγίες Χρήσης που περιλαμβάνονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Toujeo SoloStar πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συνιστάται σε αυτές τις οδηγίες χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2). Το φυσίγγιο πρέπει να επεξευρείται πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διανέφ, άχρωμο, χωρίς ορατά στερεά σωματίδια και εάν έχει πυκνότητα όμοια με εκείνη του υδάτος. Επειδή το Toujeo είναι διάλυμα, δεν χρειάζεται ανάδευση πριν από τη χρήση. Πριν από κάθε ένεση πρέπει να ελέγχεται πάντοτε η έκταση της ινσουλίνης προς αποφυγή σφαλμάτων κατά τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ του Toujeo και άλλων ινσουλινών. Η περικετικότητα «300» επισημαίνεται με μελι-χρυσά γράμματα στην ετικέτα (βλ. παράγραφο 4.4). Μια σύριγγα δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για την αφαίρεση του Toujeo από το φυσίγγιο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας SoloStar ή διαφορετικά μπορεί να προκύψει σοβαρή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2). Οι βελόνες πρέπει να απορρίπτονται αμέσως μετά τη χρήση. Μια νέα αποστειρωμένη βελόνα πρέπει να τοποθετείται πριν από κάθε ένεση. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης των βελονών, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία ή υπερδοσολογία. Χρησιμοποιώντας μια νέα αποστειρωμένη βελόνα για την κάθε ένεση, επίσης, μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και λοιμώξης. Στην περίπτωση αποφραγμένης βελόνας, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στο Βήμα 3 των Οδηγιών Χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι χρησιμοποιημένες βελόνες πρέπει να απορρίπτονται σε περικέτη με προστασία από διάρρηξη ή να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Οι δόσεις συσκευές τύπου πένας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούνται εκ νέου και θα πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα. Για την πρόληψη πιθανής μετάδοσης νόσου, η συσκευή τύπου πένας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για περισσότερα από ένα άτομο, ακόμα και αν η βελόνα αλλάζεται (βλ. παράγραφο 4.2).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Γερμανία

8.ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/133/033, EU/1/00/133/034, EU/1/00/133/035 , EU/1/00/133/036

9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2000, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Ιουνίου 2010

10.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2015

Λεπτομερή πληροφορικά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Λιανική τιμή Toujeo Solostar: 57,63€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

22 - 25 Ιουνίου 2017
HOTEL ELITE CITY RESORT
ΚΑΛΑΜΑΤΑ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

01/02/2017 έως 01/06/2017

Πληροφορίες: www.empakan-synedrio2017.gr
info@empakan-synedrio2017.gr



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα
Ιακ. Δραγάτη 8, Πειραιάς 185 35 (Όροφος 4 - Γραφείο 1)
Τ. & F: 210 4953646, E: info@empakan.gr
W: www.empakan.gr



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ
CONGRESS WORLD EVENT TRAVEL E.E.
Μαινδρού 23, 115 28 Αθήνα
Τ. 210 7222 518, F. 210 7210 069
E: info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W: <http://www.congressworld.gr>

Οδηγίες προς τους Συγγραφείς

ΓΕΝΙΚΑ

Η Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου δημοσιεύει τις ακόλουθες κατηγορίες άρθρων: πρωτότυπες εργασίες, ανασκοπήσεις, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, γράμματα προς τον εκδότη και άρθρα σύνταξης.

Η διαδικασία υποβολής των άρθρων γίνεται μόνο μέσω της ηλεκτρονικής διεύθυνσης του περιοδικού (info@empakan.gr) με τίτλο ηλεκτρονικού γράμματος: **Υποβολή άρθρου για το περιοδικό «Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου»**. Στην ηλεκτρονική αυτή διεύθυνση θα πρέπει να επισυνάπτεται υπό μορφή αρχείου word (.doc ή .docx) η εργασία που υποβάλλεται προς κρίση και δυνωτική δημοσίευση. Η εργασία θα ελέγχεται από έναν τουλάχιστον σύμβουλο έκδοσης, ο οποίος θα αποφασίζει εάν η υποβαλλόμενη εργασία χρήζει περαιτέρω κρίσης από εξωτερικούς συνεργάτες-κριτές. Μετά την αρχική αξιολόγηση, ο Πρόεδρος της Συντακτικής Επιτροπής αποφασίζει για το εάν η υποβληθείσα εργασία γίνεται δεκτή, χρειάζεται τροποποιήσεις και επανεκτίμηση ή τέλος δε γίνεται δεκτή προς δημοσίευση.

Η έκταση των πρωτότυπων εργασιών και των ανασκοπήσεων δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 3.000 λέξεις. Η έκταση των γραμμάτων προς τον εκδότη και των ενδιαφερουσών περιπτώσεων δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 1.000 λέξεις. Η έκταση των κειμένων, όπως μετράται παραπάνω, δεν περιλαμβάνει περίληψη, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται γραμματοσειρά times new roman, μέγεθος 12, διπλό διάστιχο, αριστερή στοίχιση παραγράφων. Οι βιβλιογραφίες των πρωτότυπων εργασιών θα πρέπει να είναι μέχρι 30, των ανασκοπήσεων μέχρι 50, των ενδιαφερουσών περιπτώσεων μέχρι 10 και των γραμμάτων προς τον εκδότη μέχρι 6. Οι Πίνακες και οι Εικόνες δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 6 (πίνακες και εικόνες).

Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα τίτλου σε κάθε υποβαλλόμενη εργασία.

Τα άρθρα σύνταξης συγγράφονται από τα μέλη της Συντακτικής Επιτροπής ή κατόπιν πρόσκλησης από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού.

Μορφή υποβαλλόμενης προς κρίση εργασία

Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το νοσοκομείο, την κλινική ή εργαστήριο που πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς (σε ελληνικά και αγγλικά). Σε πολυσυγγραφικό άρθρο, μετά από το επώνυμο κάθε συγγραφέα, να δίνεται αριθμητικός εκθέτης που να παραπέμπει πιο κάτω στο νοσηλευτικό ίδρυμα κάθε συγγραφέα ξεχωριστά. Επιπρόσθετα, βραχύς τίτλος (μέχρι 50 χαρακτήρες) και τα πλήρη στοιχεία του συγγραφέα υπεύθυνου για την επικοινωνία (πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, ηλεκτρονική διεύθυνση, fax, τηλέφωνο επικοινωνίας). Η δεύτερη σελίδα θα πρέπει να περιλαμβάνει βραχεία περίληψη σε ελληνικά και αγγλικά όχι μεγαλύτερη από 300 λέξεις. Περίληψη δεν υποβάλλεται για τα άρθρα σύνταξης, τις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη. Η περίληψη (ελληνικά – αγγλικά)

των πρωτότυπων εργασιών θα πρέπει να περιλαμβάνει τις εξής υποενότητες: υπόβαθρο, μέθοδοι, αποτελέσματα και συμπεράσμα. Στις ανασκοπήσεις, η περίληψη θα έχει τη μορφή ενιαίου κειμένου.

Οι πρωτότυπες εργασίες θα πρέπει να δομούνται σε υποενότητες: εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση. Η μεθοδολογία μπορεί να περιλαμβάνει περαιτέρω υποενότητες: σχεδιασμός μελέτης, πληθυσμός μελέτης (κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού), μετρήσεις, στατιστική ανάλυση.

Οι ανασκοπήσεις και τα άρθρα σύνταξης θα πρέπει να χωρίζονται σε ενότητες ανάλογα με τη θεματολογία. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις θα πρέπει να δομούνται σε: εισαγωγή, περιγραφή ή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση.

Τα γράμματα προς τον Εκδότη δε χρήζουν συστηματοποιημένων σε υποενότητες δομών, αλλά μπορεί να έχουν υποενότητες ανάλογα με το θέμα. Η θεματολογία των γραμμάτων προς τον Εκδότη μπορεί να περιλαμβάνει κριτική θεώρηση των αναγνώστων σε άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σε παλαιότερο τεύχος του περιοδικού ή κριτική θεώρηση εργασιών που έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία θα πρέπει να έχουν μορφοποιηθεί ως εκθέτες και να τοποθετούνται μετά τα σημεία στίξης, όπως για παράδειγμα στο τέλος αυτής της πρότασης. 5,6,8-12, 25

Ευχαριστίες αναφέρονται μετά το πέρας του κύριου κειμένου και πριν από τις βιβλιογραφικές αναφορές.

Η βιβλιογραφία συντάσσεται σύμφωνα με το σύστημα Vancouver. Σε άρθρα με >6 συγγραφείς αναφέρονται μόνο οι 3 πρώτοι και προστίθεται et al. Παράδειγμα βιβλιογραφίας άρθρου σε περιοδικό και κεφάλαιο σε βιβλίο αντίστοιχα:

1. Richardson A, Payne E, Younger N et al. Multiple targets of nitric oxide in the tricarboxylic acid cycle of *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Cell Host Microbe*. 2011;10:33-43.

2. Tsioufis C, Thomopoulos C, Stefanadis C. Essential hypertension and dysfunctional vascular endothelium. In: D. Tousoulis and C. Stefanadis. Editors. Risk factors and vascular endothelium. 1st Edition. New York, Nova Biomedical Press;2011, p.334-359.

Οι πίνακες υποβάλλονται μετά τη βιβλιογραφία. Κάθε πίνακας φέρει αραβική αρίθμηση σχετική με τη σειρά που αναφέρεται στο κείμενο. Η επικεφαλίδα του πίνακα πρέπει να είναι βραχεία και να περιγράφει πλήρως τα δεδομένα του πίνακα. Οι συντμήσεις του πίνακα θα πρέπει να επεξηγούνται σε λεζάντα κάτω από τον πίνακα. Οι συντμήσεις στον πίνακα παρουσιάζονται στη λεζάντα κατά αλφαβητική σειρά.

Οι εικόνες θα πρέπει να υποβάλλονται στο ίδιο ή διαφορετικό αρχείο (π.χ. powerpoint). Οι λεζάντες των εικόνων θα πρέπει να δίνονται αμέσως μετά τους πίνακες ή την βιβλιογραφία (εφόσον δεν υπάρχουν πίνακες) και με συνοπτικό τρόπο να περιγράφουν την εικόνα.

ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Συμπληρώστε όλα τα σημεία του εντύπου.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα):

- Ερευνητική εργασία ☐
- Ανασκόπηση ☐
- Βραχεία ανασκόπηση ☐
- Βραχεία δημοσίευση ☐
- Ειδικό άρθρο ☐
- Γράμμα στη Σύntαξη ☐
- Άλλο: _____

Τίτλος: _____

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: _____

Διεύθυνση: _____

Τηλέφωνο: _____

FAX: _____

E-mail: _____

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής της εργασίας σας, σημειώνοντας όλα τα παρακάτω σημεία :

Τίτλος στα Ελληνικά και στα Αγγλικά ☐

Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά και στα Αγγλικά ☐

Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά και στα Αγγλικά ☐

Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά και στα Αγγλικά ☐

Έως πέντε λέξεις ευρετηριασμού στα Ελληνικά και Αγγλικά ☐

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στην Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου.

2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας ή μέρος αυτών δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε κανένα άλλο ελληνικό ή ξένο περιοδικό.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας _____

(υπογραφή)

Η Επόμενη Γενιά στην παρακολούθηση γλυκόζης αίματος



Second-Chance
Sampling

multi
pulse
Accuracy Technology

NO
CODING

Με τη σειρά μετρητών **CONTOUR™NEXT** υπάρχει ένας εύκολος στη χρήση και υψηλής ακρίβειας μετρητής για να καλύψει πολλές από τις ανάγκες των ατόμων με διαβήτη¹⁻⁴

Όλοι οι μετρητές της οικογένειας **CONTOUR™NEXT** χρησιμοποιούν τις ταινίες μέτρησης **CONTOUR™NEXT**, προσφέροντας υψηλή απόδοση που ξεπερνάει τα νέα πιο αυστηρά κριτήρια ακρίβειας ISO 15197:2013¹⁻⁴

Παραπομπές: 1. Bernstein R. et al., J Diab Sci Tech 2013;7(5):1386-1399, 2. Οδηγός Χρήστη CONTOUR™XT, 3. Οδηγός Χρήστη CONTOUR™NEXT, 4. Οδηγός Χρήστη CONTOUR™NEXT USB



**Πόσο σίγουροι είστε
για τη μέτρηση του σακχάρου
των ασθενών σας;**

Τώρα μπορείτε να είστε πολύ!

Ο μετρητής σακχάρου αίματος On Call Vivid προσφέρει:

- 100% ακρίβεια ✓
- Ευκολία στη χρήση, χωρίς κωδικοποίηση ✓
- Αυτόματη διόρθωση του αιματοκρίτη ✓
- Προειδοποίηση για εμφάνιση κετονών ✓
- Προηγμένες λειτουργίες για διαχείριση της νόσου ✓



On-Call Vivid

Η αξιόπιστη λύση για την υγεία σας.

W M WinMedica
Serving Health for Life

Παπαδιαμαντοπούλου 41 | Ιλίσσια | 115 28 | Αθήνα
Τηλ. 210 7488821 | Fax 210 7488827 www.winmedica.gr

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PREVENAR 13

Πνευμονοκοκκικός πολυσακχαριδικός ορότυπος

1¹, 3¹, 4¹, 5¹, 6A¹, 6B¹, 7F¹, 9N¹, 14¹, 18C¹, 19A¹, 19F¹, 23F¹

(¹Συζευγμένος με την CRM₁₉₇ πρωτεΐνη-φορέα και οφωροφιμένος σε φωσφορικό αργίλιο)

ΕΝΞΙΜΟ ΕΝΑΙΟΡΗΜΑ 0,5 ML/PF.SYR

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας και της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλούνται από το Streptococcus pneumoniae σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 17 ετών. Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας που προκαλούνται από το Streptococcus pneumoniae, σε ενήλικες ≥ 18 ετών και στους ηλικιωμένους. Η χρήση του Prevenar 13 πρέπει να καθορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, υποκείμενες συννοσηρότητες όπως και τη διακύμανση στην επιδημιολογία των ορότυπων στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερευαίσθησια στις δραστικές ουσίες σε κάποιο από τα έκδοχα ή στη διφθεριτική αναστέλιν. Όπως και τα άλλα εμβόλια, η χορήγηση του Prevenar 13 θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που υποφέρουν από οξεία, σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία μίας ελάσσονος λοίμωξης, όπως ένα κρυολάγημα, δεν θα πρέπει να οδηγεί σε αναβολή του εμβολιασμού. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Το Prevenar 13 δεν πρέπει να χορηγείται ενδογαστρικά. Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και επιβλεψη κατά τη σπάνια περίπτωση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου μετά από τη χορήγηση του εμβολίου. Αυτό το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ως μία ενδομυϊκή ένεση σε άτομα με βρομοβονένια ή άλλη διαταραχή της πήξης του αίματος που μπορεί να συνιστά αντανάδειξη για ενδομυϊκή ένεση, αλλά μπορεί να χορηγείται υποδοριώς εάν το δυνατό όφελος αντισταθμίζει ξεκάθαρα τους κινδύνους. Το Prevenar 13 θα προστατεύει μόνο από τους ορότυπους του Streptococcus pneumoniae που περιέχονται στο εμβόλιο και δε θα προστατεύει από άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν διεισδυτική νόσο, πνευμονία ή μέση ωτίτιδα. Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει από την πνευμονοκοκκική νόσο όλα τα άτομα στα οποία χορηγείται. Για τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία στη χώρα σας, συμβουλευθείτε τον αρμόδιο εθνικό οργανισμό. Άτομα με διαταραχή στην ανοσολογική απόκριση, είτε σφελόμενη σε χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετική ανωμαλία, λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή άλλες αιτίες, μπορεί να έχουν μειωμένη ανοσιαμική απόκριση στην ενεργητική ανοσοποίηση. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφαλείας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13 σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατασταλμένων ομάδων [π.χ. με κακοήθειες ή νεφρικό/συνδρομο]. Και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών Σε κλινικές μελέτες, το Prevenar 13 προκάλεσε μία ανοσολογική απόκριση σε όλους τους 13 ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσοποιητικής μνήμης έναντι του ορότυπου 3 είναι άγνωστη. Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που ανταποκρίθηκαν με επαρκή επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων [τίτλοι ORA $\geq 1:8$] στους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν υψηλά. Ωστόσο, οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (ORA) ήταν χαμηλότεροι έναντι κάθε ενός από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη. Περιορισμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το 7-δύναμο Prevenar [σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων] εφόσον αποδεκτή ανοσολογική απόκριση σε βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο με ένα προφίλ ασφαλείας παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ομάδες μη υψηλού κινδύνου. Παιδιά νεότερα των 2 ετών πρέπει να λάβουν το κατάλληλο για την ηλικία τους σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13. Η χρήση του αυξημένου δύναμο πνευμονοκοκκικού εμβολίου δεν αντικαθιστά τη χρήση του 23-δύναμο πολυσακχαριδικού πνευμονοκοκκικού εμβολίου σε παιδιά ηλικίας ≥ 2 ετών με καταστάσεις που τα προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής νόσου σφελόμενης σε Streptococcus pneumoniae [όπως δρεπανοκυτταρική νόσο, σπληνία, λοίμωξη με HIV, χρόνια νόσο ή ανοσοκαταστολή]. Οποτεδήποτε συστήνεται, παιδιά σε κίνδυνο ηλικίας ≥ 24 μηνών που έχουν ανοσοποιηθεί αρχικά με Prevenar 13, θα πρέπει να λαμβάνουν 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονοκοκκικό εμβόλιο. Το διάστημα μεταξύ του 13-δύναμο αυξημένου πνευμονοκοκκικού εμβολίου (Prevenar 13) και του 23-δύναμο πολυσακχαριδικού πνευμονοκοκκικού εμβολίου δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 8 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν εάν η χορήγηση του 23-δύναμο πνευμονοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου σε παιδιά που δεν είχαν ή είχαν ανοσοποιηθεί με Prevenar 13, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση σε επόμενες δόσεις του Prevenar 13. Κατά τη χορήγηση της αρχικής σειράς ανοσοποίησης σε ιδιαίτερως πρόωρα βρέφη (διάκεκκα κύηση ≤ 28 εβδομάδες), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος άπνοιας και η ανάγκη παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας για 48-72 ώρες, και ιδιαίτερα για τα βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ανωριμότητας. Δεδομένου ότι το όφελος του εμβολιασμού σε αυτή την ομάδα βρεφών είναι υψηλό, ο εμβολιασμός δε θα πρέπει να αναστέλλεται ή να καθυστερεί. Για ορότυπους του εμβολίου, η προστασία έναντι της μέσης ωτίτιδας αναμένεται να είναι μικρότερη από την προστασία έναντι της διεισδυτικής νόσου. Επειδή η μέση ωτίτιδα προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς εκτός των πνευμονοκοκκικών ορότυπων που περιέχονται στο εμβόλιο, η προστασία από μέση ωτίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναμένεται να είναι μικρή. Όταν το Prevenar 13 χορηγείται ταυτόχρονα με το Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), τα ποσοστά των εμπύρετων αντιδράσεων είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar (7-δύναμο) και του Infanrix hexa. Παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά αναφορών σπασμών (με ή χωρίς πυρετό) και υποτονικό υποαντιδραστικό επεισόδιου (HNE) μετά ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 και του Infanrix hexa. Η αντιπυρετική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τα παιδιά με διαταραχές με σπασμούς ή με ιστορικό πυρετικών σπασμών και για όλα τα παιδιά που παίρνουν Prevenar 13 ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ολόκληρα κύτταρα κοκκίτη. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΕΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Η ανάλυση των ποσοστών αναφορών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υποδεικνύει έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών, με ή χωρίς πυρετό, και HNE όταν συγκρίθηκαν ομάδες που ανέφεραν χρήση του Prevenar 13 με το Infanrix hexa με εκείνες που ανέφεραν χρήση μόνο του Prevenar 13. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για όλες τις ηλικιακές ομάδες, αναγράφονται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σε φθίνουσα σειρά συχνότητας και σοβαρότητας. Η συχνότητα καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές [δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα]. Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών Η ασφάλεια του εμβολίου αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου 14.267 δόσεις χορηγήθηκαν σε 4.429 υγιή βρέφη από την ηλικία των 6 εβδομάδων στον πρώτο εμβολιασμό και ηλικίας 11-16 μηνών στην αναμνηστική δόση. Σε όλες τις μελέτες σε βρέφη, το Prevenar 13 συγχρηγήθηκε με καθιερωμένα παιδιατρικά εμβόλια. Επίσης αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 354 προηγούμενες μη εμβολιασμένα παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 5 χρονών). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού, πυρετός, ευερεθιστότητα, μειωμένη όρεξη, και αυξημένος και/ή μειωμένος ύπνος. Σε μία κλινική μελέτη σε βρέφη που εμβολιάστηκαν τον 2^ο, 3^ο και 4^ο μήνα της ηλικίας τους, αναφέρθηκε πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}$ σε υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) ταυτόχρονα με Infanrix hexa (28,3% έως 42,3%) σε σχέση με βρέφη που έλαβαν μόνο Infanrix hexa (15,6% έως 23,1%). Μετά από μία αναμνηστική δόση σε ηλικία 12 έως 15 μηνών, αναφέρθηκε πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}$ στο 50,0 % των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) και Infanrix hexa ταυτόχρονα, σε σύγκριση με το 33,6% των βρεφών που έλαβαν Infanrix

hexa μόνο. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως μέτριες (μικρότερες ή ίσες με 39°C) και παροδικές. Μία αύξηση των αντιδράσεων στο σημείο εμβολιασμού αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών συγκρινόμενα με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη κατά τη διάρκεια της αρχικής σειράς ανοσοποίησης με Prevenar 13. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες:** Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφαλείας του Prevenar 13 ήταν παρόμοιο με αυτό του Prevenar. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13: **Πολύ συχνές:** Μειωμένη όρεξη, πυρεξία, ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαίσθησια, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm–7,0 cm [μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 2 έως 5 ετών)], **Συχνές:** Έμετος, διάρροια, εξάνθημα, πυρεξία $> 39^\circ\text{C}$, δυσκολία στην κίνηση στο σημείο εμβολιασμού (λόγω πόνου), ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm–7,0 cm [μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης], **Όχι συχνές:** Σπασμοί (συμπεριλαμβανομένων των πυρετικών σπασμών), κνίδωση ή εξάνθημα ομοιόζον με κνιδωτικό, ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο $> 7,0$ cm, κλάμα. **Σπάνιες:** **Αντίδραση υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου,** υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Prevenar 13 που βασίζονται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία:** Παρότι οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά, θεωρούνται ως ανεπιθύμητες ενέργειες του Prevenar 13, καθώς αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία. Καθώς οι αντιδράσεις αυτές προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές, οι συχνότητες δεν μπορούν να καθοριστούν και ως εκ τούτου θεωρούνται ως μη γνωστές. Λεμφadenopáθεια [εντοπίζεται στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού], αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση στο σημείο εμβολιασμού, δερματίτιδα στο σημείο εμβολιασμού, κνιπαρός στο σημείο εμβολιασμού, εξάρση. **Πρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς:** Άπνοια σε ιδιαίτερως πρόωρα βρέφη (διάκεκκα κύηση ≤ 28 εβδομάδες). **Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών:** Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 592 (294 παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία είχαν προηγούμενες ανοσοποιηθεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και 298 παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει πνευμονοκοκκικό εμβόλιο). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν: **Πολύ συχνές:** Μειωμένη όρεξη, ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαίσθησια, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ευαίσθησια στο σημείο εμβολιασμού (συμπεριλαμβανομένης δυσκολίας στην κίνηση). **Συχνές:** Κεφαλαλγίες, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιόζον με κνιδωτικό, πυρεξία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν προηγούμενες παρατηρηθεί σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών μπορεί επίσης να ακείζονται και με αυτή την ηλικιακή ομάδα αλλά δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη αυτή πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος. **Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς:** Τα παιδιά και οι έφηβοι με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παρουσιάζουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση τις κεφαλαλγίες, τον έμετο, τη διάρροια, την πυρεξία, την κόπωση, την αρθραλγία και τη μυαλγία, η εμφάνιση των οποίων ήταν πολύ συχνή. **Ενήλικες $\geq$ ετών και ηλικιωμένοι:** Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλάμβαναν 91.593 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 101 ετών. Το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε 48.806 ενήλικες: 2.616 (5,4 %) ηλικίας 50 έως 64 ετών και 45.291 (92,8 %) ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μία από τις 7 μελέτες συμπεριλάμβανε ομάδα ενήλικων (n=899) ηλικίας 18 έως 49 ετών που έλαβαν Prevenar 13 και δεν είχαν προηγούμενες εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Από αυτούς που έλαβαν Prevenar 13, 1.916 ενήλικες είχαν προηγούμενες εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 3 χρόνια πριν από τη μελέτη εμβολιασμού και 46.890 ήταν ανεμβολίαστοι με το 23-δύναμο πνευμονοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Τάση μικρότερης συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών συνδέθηκε με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας: ενήλικες ηλικίας > 65 ετών [ανεξάρτητα από προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για πνευμονοκοκκό] ανέφεραν γενικότερα λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους νεότερους ενήλικες, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά πιο συχνές στους πιο νέους ενήλικες, ηλικίας 18 έως 29 ετών. Συνολικά, οι κατηγορίες συχνότητας ήταν παρόμοιες για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με εξαίρεση τον έμετο, ο οποίος ήταν πολύ συχνός ($\geq 1/10$) στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών και συχνός ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, ενώ η πυρεξία ήταν πολύ συχνή στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών και συχνή σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Όξυ άλγος/ευαίσθησια στο σημείο εμβολιασμού και έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα ήταν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών και συχνές σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες:** Τοπικές αντιδράσεις και συστηματικά συμβόδια καταγράφηκαν καθημερινά μετά από κάθε εμβολιασμό για 14 ημέρες σε 6 μελέτες και για 7 ημέρες στην εναπομείνουσα μελέτη. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13 σε ενήλικες: **Πολύ συχνές:** Μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγίες, διάρροια, έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών), εξάνθημα, ρίγη, κόπωση, ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο στο σημείο εμβολιασμού, άλγος/ευαίσθησια στο σημείο εμβολιασμού [όξυ άλγος/ευαίσθησια στο σημείο εμβολιασμού πολύ συχνό σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών], περιορισμός της κίνησης του βραχίονα [έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα πολύ συχνός σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών], αρθραλγία, μυαλγία. **Συχνές:** Έμετος [σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω], πυρεξία [πολύ συχνή σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών], **Όχι συχνές:** Ναυτία, αντίδραση υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου, λεμφadenopáθεια εντοπισμένη στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε ενήλικες που είχαν προηγούμενες εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονοκοκκικό εμβόλιο. **Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς:** Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV έχουν παρόμοιες συχνότητες ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές και τη ναυτία που ήταν συχνή. Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές. Μεγαλύτερη συχνότητα σε ορισμένες αναμενόμενες συστηματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκε όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV) συγκριτικά με τη χορήγηση TIV μόνο [κεφαλαλγία, ρίγη, εξάνθημα, μειωμένη όρεξη, αρθραλγία και μυαλγία] ή με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο [κεφαλαλγία, κόπωση, ρίγη, μειωμένη όρεξη και αρθραλγία]. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης φέδλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιασδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ. + 30 21 430380/337, Φαξ + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/cyphs **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Ηνωμένο Βασίλειο. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΪΟΝΤΑΣ ΕΛΛΑΔΑ:** PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε., Α. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ.: 210 6785800 **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/09/590/002 – 1 προγεγραμμένο σύριγγα μίας δόσης (0,5 ml) με χωριστή βελόνα. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 09-12-2009 / 18-09-2014. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 10/2015. **ΛΙΑΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΤΙΜΕΣ:** Λ.Τ.: 63,07 €, Ν.Τ.: 39,82 € **ΜΕ ΑΠΛΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.**

ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΤΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΕΤΕ ΣΤΗΝ ΕΤΑΙΡΙΑ.

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

ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

VS

ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ



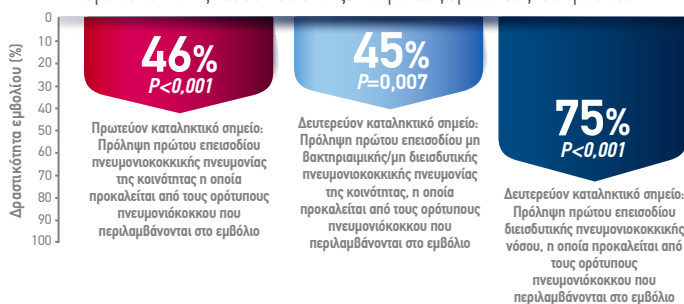
Συμβάλλετε στην πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας με την τεκμηριωμένη προστασία που παρέχει το Prevenar 13®

CAPiTA

(μελέτη ανοσοποίησης έναντι της πνευμονίας της κοινότητας σε ενήλικες)

- N=84.496 άτομα ηλικίας ≥65 ετών-μια από τις μεγαλύτερες μελέτες αξιολόγησης δραστηριότητας εμβολίου που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα
- Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό εμβόλιο μελέτη παράλληλων ομάδων που διεξήχθη στην Ολλανδία. Τα βασικά κριτήρια επιλογής ήταν η ανοσοεπάρκεια και η μη προηγούμενη λήψη πνευμονιοκοκκικού εμβολίου

Το Prevenar 13 παρέχει στατιστικά σημαντικές μειώσεις στα νοσοκομειακά επιβεβαιωμένα κρούσματα πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου που σχετίζονται με τους ορότυπους του εμβολίου²



Προσαρμογή από Bonten MJ et al.

- Η υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλαξία) σε κάποιο από τα συστατικά του PREVENAR 13® ή σε οποιοδήποτε εμβόλιο που περιέχει διφθεριδική αναστολή αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του PREVENAR 13®.¹
- Το PREVENAR 13® δεν προσφέρει 100% προστασία έναντι των ορότυπων που περιλαμβάνει ούτε προστατεύει έναντι ορότυπων που δεν περιλαμβάνονται σε αυτό.¹
- Η συχνότητα των πνευμονιοκοκκικών οροσμάδων και ορότυπων ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή.
- Οι πιο συχνά αναφερόμενες κατ' επίκληση (≥10%) τοπικές και/ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με PREVENAR 13® σε ενήλικες ≥18 ετών ήταν ερυθρότητα, ευστασία, σκλήρυνση και πόνος στη θέση της ένεσης καθώς και περιορισμός της κίνησης του βραχίονα, μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ρίγη, κόπωση, εξάνθημα, αρθραλγία και μυαλγία.¹
- Σε ενήλικες 18-49 ετών που δεν είχαν εμβολιαστεί για πνευμονιοκοκκό τα ποσοστά των κατ' επίκληση δηλωθέντων τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων ήταν γενικά υψηλότερα

συγκρινόμενα με αυτά ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας (50-59 και 60-64 ετών).

- Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13® σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατεσταλμένων ομάδων (π.χ. με κακοήθειες ή νεφρωσικό σύνδρομο). Η δραστηριότητα/ αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή.¹
- Ανοσοανεπαρκείς ασθενείς ή ασθενείς με διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ενδέχεται να έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση.¹
- Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το PREVENAR 13® είναι διαθέσιμα για ανοσοεπαρκείς ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών με υποκείμενες παθήσεις.

Βιβλιογραφικές αναφορές: 1. Prevenar 13 SmPC 22 Oct 2015. 2. Bonten, MJM et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. N Engl J Med 2015; 372:1114-25.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρ/ών του Προϊόντος που περιλαμβάνεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

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



PFIZER HELLAS A.E.
Λεωφ. Μεσογείων 243, 15451 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 67 85 800
Pfizer Hellas Cyprus Branch
Διγενή Ακρίτα 57, 1070 Λευκωσία, Τηλ.: 22817690

Prevenar 13
Τετραπύκνωτο Πολυσακχαριδικό Πνευμονοκοκκικό Εμβόλιο (13-δόση, προσαρμογμένο)

Janumet[™]
(sitagliptin/metformin, MSD)

Januvia[™]
(sitagliptin, MSD)



ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ: MSD ΑΦΒΕΕ.
ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος,
Τηλ.: 2109897300, E-MAIL: dpoc_greece@merck.com
www.msd.gr



Συμπρωθήση από την εταιρεία:
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
• ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατσοπού 146 71 Ν. Ερυθραία. Τηλ: 2108009111,
E-MAIL: mailbox@vianex.gr • INTERNET: <http://www.vianex.gr>.
• ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακάδημου 113, Κάμπος Μακρυγιάννη,
Εύοσμος Θεσσαλονίκης, Τ.Κ 56224, Τηλ: 2310 833893
• ΠΑΤΡΑ: Μαιζώνος 131, Τηλ: 2610 221397