

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ 2020**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ
2020**

ΤΕΣΣΑΡΑΚΟΣΤΟΣ ΠΕΜΠΤΟΣ ΤΟΜΟΣ

Σημείωση

Η Ιατρική είναι μία διαρκώς εξελισσόμενη επιστήμη. Δεδομένου ότι η νέα έρευνα και οι κλινικές εμπειρίες διευρύνουν τις γνώσεις μας, καθίστανται αναγκαίες οι αλλαγές στην εν γένει θεραπευτική αγωγή αλλά και ειδικότερα στις φαρμακευτικές θεραπείες. Ο συντάκτης και ο εκδότης αυτού του βιβλίου έχουν διασταυρώσει τα αναγραφόμενα, με πηγές που θεωρούνται αξιόπιστες όσον αφορά στην προσπάθειά τους να παρέχουν πληροφορίες, πλήρεις και γενικά σύμφωνες με τα αποδεκτά πρότυπα κατά τη χρονική περίοδο που έγινε αυτή η έκδοση. Παρόλα αυτά, δεδομένης της πιθανότητας ανθρώπινου λάθους ή εξελίξεων στην ιατρική επιστήμη ούτε ο συντάκτης ούτε ο εκδότης ούτε κάποιος άλλος συνεργάτης, που αναμείχθηκε στην προετοιμασία της εκδόσεως αυτού του βιβλίου, εγγυάται ότι οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο βιβλίο αυτό είναι από κάθε άποψη ακριβείς και ολοκληρωμένες. Ως εκ τούτου δεν ευθύνονται για οποιαδήποτε λάθη ή παραλείψεις ή συνέπειες από την χρήση των πληροφοριών που περιλαμβάνονται στο βιβλίο αυτό. Οι αναγνώστες ενθαρρύνονται να διασταυρώσουν τις πληροφορίες που εμπεριέχονται με άλλες πηγές. Για παράδειγμα, οι αναγνώστες ενθαρρύνονται να διαβάζουν το φύλλο πληροφοριών προϊόντος που περιλαμβάνεται στη συσκευασία κάθε φαρμάκου, το οποίο σκοπεύουν να χρησιμοποιήσουν, για να είναι βέβαιοι ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο βιβλίο αυτό είναι ακριβείς και ότι δεν έχουν γίνει αλλαγές στη συνιστώμενη δοσολογία ή στις αντενδείξεις για τη χορήγηση. Αυτή η υπόδειξη είναι υψίστης σημασίας όσον αφορά στα καινούργια και στα σπανίως χρησιμοποιούμενα φάρμακα.

ISBN:



Copyright © 2020 - ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΕΠΕ

Τετραπόλεως 14, Αθήνα, Τ.Κ. 11527

Τηλ. 210 7489125, e-mail: info@books.gr

Τα δικαιώματα της ελληνικής έκδοσης του παρόντος βιβλίου ανήκουν στις "ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ" ΕΠΕ. Η δημοσίευση φωτογραφιών, η μερική ή ολική ανατύπωση, καθώς και η λήψη φωτοαντιγράφων από το βιβλίο απαγορεύονται χωρίς την έγγραφη άδεια του εκδότη.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

“...die unbedingte Notwendigkeit der Urteile aber ist nicht eine absolute Notwendigkeit der Sachen”.

Emm. Kant: Kritik der reinen Vernunft A59/B621

Στην σύγχρονη εποχή των ταχειών εξελίξεων η έγκαιρη ενημέρωση των ασκούντων ιατρών στον τομέα της Θεραπευτικής επιδιώκεται με την παρακολούθηση δημοσιευμάτων σε περιοδικά ή στο διαδίκτυο και με την συμμετοχή σε συνέδρια ή ημερίδες οργανούμενες από επιστημονικές εταιρείες, Κλινικές, Νοσοκομεία, κ.λπ.

Η ιδιαίτερη χρησιμότης της ετήσιας ημερίδας της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του ανά χείρας τόμου για την ιατρική πρακτική έχει διεθνή πρωτοτυπία. Τούτο διότι περιλαμβάνει τις κατά το προηγούμενο έτος εξελίξεις της Θεραπευτικής των νόσων που αντιμετωπίζονται από δέκα ειδικότητες της Παθολογίας. Απευθύνεται ως εκ τούτου στους γενικούς ιατρούς, τους παθολόγους, αλλά και στους ιατρούς κάθε μίας από τις ειδικότητες της Παθολογίας. Έτσι οι μεν γενικοί ιατροί και οι παθολόγοι ενημερώνονται σε ότι αφορά στη δική τους πρακτική αλλά και εκείνη των άλλων ειδικοτήτων ώστε να διευκολύνεται η συνεργασία με αυτές. Οι ειδικοί ιατροί αφ' ετέρου, αντιμετωπίζοντας συχνά αρρώστους με πολυνοσηρότητα, έχουν επί πλέον την δυνατότητα να αναζητήσουν τις εξελίξεις της δικής τους ειδικότητας συνοπτικά αλλά και των άλλων ειδικοτήτων, οι οποίες σχετίζονται ή και επηρεάζουν την άσκηση της δικής τους αγωγής.

Άλλο χαρακτηριστικό της ημερίδας είναι ότι δεν χρηματοδοτείται από εταιρείες παραγωγής φαρμάκων ή συσκευών ή άλλων υλικών, ώστε η κρίση περί της καταλληλότητός των να είναι ανεπηρέαστη, ελεγχόμενη επί πλέον και από την προσωπική εμπειρία των ειδικών συγγραφέων των άρθρων, ώστε οι θέσεις να έχουν κατά τον Kant την μεγαλύτερη δυνατή προσέγγιση προς την αλήθεια.

Η τεσσαρακοστή Πέμπτη έκδοση του παρόντος τόμου και η τεσσαρακοστή έκτη ημερίδα της Θεραπευτικής Κλινικής αποτελεί προσφορά προς την Ελληνική Ιατρική και τους μοχθούντας Έλληνες Ιατρούς.

Ευχαριστίες οφείλονται στον εκδοτικό οίκο για την ταχεία και επιμελημένη έκδοση.

Σ.Δ. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

Σ.Δ. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ: Μονοκλωνικά αντισώματα ως φάρμακα στη θεραπευτική	3
---	---

ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μ.Ε. ΤΣΕΛΕΓΚΙΔΗ, Ι. ΚΑΝΑΚΑΚΗΣ: Εξελίξεις στην επεμβατική καρδιολογία	11
Ε. ΡΕΠΑΣΟΣ, Α. ΝΤΑΛΙΑΝΗΣ: Καρδιακή ανεπάρκεια	19
Ν. ΜΑΚΡΗΣ, Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ: Μυοκαρδιοπάθειες - Μυοκαρδίτιδες	27
Σ. ΧΑΤΖΙΔΟΥ, Ε. ΜΑΡΓΙΟΥΛΑ: Εξελίξεις στην αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών	31
ΧΡ. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ι. ΜΠΑΡΑΜΠΟΥΤΗΣ, Ε. ΤΣΑΓΑΛΟΥ: Πνευμονική εμβολή, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	41
Κ. ΠΑΜΠΟΥΚΑΣ: Παθήσεις των καρδιακών βαλβίδων	59
ΧΡ. ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ: Εξελίξεις στις παθήσεις των περιφερικών αγγείων	65
Ε. ΜΑΝΙΟΣ: Αρτηριακή υπέρταση	73
Ε. ΚΟΡΟΜΠΟΚΗ: Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	79
Δ. ΔΕΛΗΛΗΣ, ΕΥ. ΑΪΒΑΛΙΩΤΗ, Γ. ΜΑΥΡΑΓΑΝΗΣ, Κ. ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ: Περίληψη νεότερων δεδομένων σχετικά με τις δυσλιπιδαιμίες και την υπολιπιδαιμική αγωγή	85
Ε. ΑΝΝΙΝΟΣ, Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ: Καρδιο-ογκολογία	93
ΣΤ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΑΡΑΜΠΙΝΗΣ: Επείγουσα Ιατρική: Εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO) στην Επείγουσα Ιατρική – Νεότερα δεδομένα	99
ΣΤ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΑΡΑΜΠΙΝΗΣ: Σύγχρονη εφαρμογή της εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO) στην Επείγουσα Ιατρική	99

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Φ. ΘΕΟΔΩΡΑΚΑΚΟΥ, Π. ΜΑΛΑΝΔΡΑΚΗΣ, Ι. ΔΙΑΛΟΥΠΗ, Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, Ε. ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ: Νεότερες εξελίξεις στη θεραπευτική του πολλαπλού μυελώματος	105
Ι. ΝΤΑΝΑΣΗΣ-ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ, Μ. ΓΑΒΡΙΑΤΟΠΟΥΛΟΥ: Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom	113
Χ. ΜΑΤΣΟΥΚΑ, Β. ΜΠΑΜΠΑΛΗ: Οξείες λευχαιμίες	117
Δ.Σ. ΜΠΑΡΜΠΑΡΟΥΣΗ, Α.Θ. ΞΗΡΟΚΩΣΤΑ: Νόσοι του αίματος πλην νεοπλασιών	121
Ν. ΚΑΝΕΛΛΙΑΣ, Δ. ΦΩΤΙΟΥ, Ε. ΤΕΡΠΟΣ: Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα	135
Ε. ΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗΣ-ΠΑΠΑΪΑΚΩΒΟΥ, Μ. ΜΗΓΚΟΥ, Ε. ΤΕΡΠΟΣ: Λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα	143

Φ. ΖΑΓΟΥΡΗ, Μ. ΛΙΟΝΤΟΣ, Κ. ΚΟΥΤΣΟΥΚΟΣ, Μ. ΚΑΠΑΡΕΛΟΥ, Ρ. ΖΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Ε. ΣΚΑΦΙΔΑ, Μ.-Α. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗ, Α. ΚΟΕΝ, Ω. ΦΙΣΤΕ, Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ: Θεραπευτικές εξελίξεις σε συμπαγή νεοπλάσματα	157
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	
Κ. ΣΑΛΤΙΚΗ: Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένα	169
Ε. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ: Εξελίξεις στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1	181
Α. ΜΗΤΡΑΚΟΥ, Γ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Π. ΚΑΖΑΚΟΥ: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2	187
Π. ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΟΥ, Ε. ΖΑΠΑΝΤΗ: Οστεοπόρωση – Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	195
Α. ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ: Επινεφρίδια	201
Κ. ΣΑΛΤΙΚΗ: Νοσήματα των παραθυρεοειδών	205
Α. ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ: Υποβιταμίνωση D	211
Α. ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ: Στυτική δυσλειτουργία	219
ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	
Γ. ΤΡΑΚΑΔΑ: Χρόνια αποφρακτικά νοσήματα - Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο ..	227
Λ. ΒΕΛΕΝΤΖΑ: Φυματίωση	233
Α. ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ: Διάχυτα παρεγχυματικά πνευμονικά νοσήματα	237
ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	
Σ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ, Μ. ΣΤΟΥΠΑΚΗ: Στόμαχος	243
Σ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ, Β. ΓΚΑΓΚΑΡΗ: Οισοφάγος	247
Γ. ΛΕΩΝΙΔΑΚΗΣ, Σ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ: Ήπαρ	263
Β. ΓΚΑΓΚΑΡΗ, Σ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ: Πάγκρεας	263
Γ. ΑΞΙΑΡΗΣ, Ε. ΖΑΜΠΕΛΗ: Νοσήματα κατώτερου πεπτικού συστήματος	267
ΕΡΕΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	
Μ. ΜΑΥΡΙΚΑΚΗΣ: Εξελίξεις στην αντιμετώπιση των ρευματικών παθήσεων	277
ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	
Ε. ΚΩΣΤΗΣ: Θεραπευτικές εξελίξεις στις λοιμώξεις 2019	287
ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	
Ε. ΨΗΜΕΝΟΥ, Π. ΤΣΕΚΕ: Νοσήματα Νεφρών	303
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ	
Σ. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ι. ΤΑΤΟΥΛΗ, Κ. ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ: Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων	315
Ευρετήριο	321

Γενικά Θέματα

Μονοκλωνικά αντισώματα ως φάρμακα στη θεραπευτική

Σ.Δ. Μουλόπουλος

Πολλές φορές στο παρελθόν η Θεραπευτική παρενέβη στο σύστημα αμύνης του οργανισμού, ενεργοποιώντας το ή απενεργοποιώντας το, για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων. Όμως δεν είχε διεισδύσει τόσο βαθιά στους αμυντικούς μηχανισμούς όσο το κατόρθωσε κατά τις τελευταίες δεκαετίες με την βοήθεια σημαντικών εξελίξεων σε άλλες Επιστήμες, όπως η Γενετική, η Μοριακή Βιολογία κ.λπ. Έχει έτσι αποκτήσει τώρα δυνατότητες επηρεασμού ακόμη και επί κυτταρικού επιπέδου με θεαματικά αποτελέσματα.

Μεγάλη πρόοδος έχει σημειωθεί εν προκειμένω στην έρευνα αλλά και στην χρησιμοποίηση στην καθ' ημέρα πράξη θεραπευτικών ουσιών που παράγονται από ζώντες οργανισμούς στο εργαστήριο και δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση διαφόρων νοσηρών καταστάσεων. Σημαντικός αριθμός εξ αυτών έχουν εγκριθεί ως φάρμακα και από το 2014 πέντε νέα κυκλοφορούν κάθε χρόνο συνήθως με την διαδικασία της ταχείας εγκρίσεως. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνεται ότι υπερέχει σε πολλές περιπτώσεις το επιτυγχανόμενο μέχρι τώρα με την χρήση των χημικών ουσιών-φαρμάκων, με την χορήγηση των οποίων συχνά συνδυάζονται ή ακόμη και προηγούνται ως αρχική αγωγή.

Ειδικότερα εμπλέκονται στο είδος αυτό της αγωγής τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, που είναι τα μόνα που αναγνωρίζουν και ταυτοποιούν μοναδικούς επιτόπους (σημεία συνδέσεως) αντιγόνων. Τα Β λεμφοκύτταρα, προερχόμενα από ένα κλώνο ενός είδους κυττάρου παράγουν αντισώματα (χημική ανοσία). Τα Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν κυτταρικά αντιγόνα, όπως μολυσμένα κύτταρα ή ιούς, εκκρί-

νουν λεμφοκίνες ή βοηθούν τα Β λεμφοκύτταρα στην παραγωγή αντισωμάτων. Ο τύπος CD8Τ κύτταρα είναι κυτταροτοξικά, αποκαλούμενα και κύτταρα-φονείς, δυνάμενα να καταστρέψουν καρκινικά κύτταρα ή κύτταρα μολυσμένα με ιούς (κυτταρική ανοσία).

Οι ιδιότητες αυτές των Β και Τ μονοκλωνικών κυττάρων, χρησιμοποιούνται με μεθόδους στις οποίες ενεργοποιούνται με ειδικές ουσίες και φέρουν την ονομασία «μονοκλωνικά αντισώματα». Η συνεχής αύξηση της παραγωγής των και των εφαρμογών τους στη θεραπευτική διαφόρων νόσων, κυρίως μέχρι τώρα ανιάτων, καθιστά ενδιαφέρουσα την ανασκόπηση αυτού του ιδιαίζοντος αλλά πολλά υποσχόμενου τομέως των θεραπευτικών εξελίξεων.

Διαδικασία παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων *in vivo*

Η διαδικασία παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι πολύπλοκη και χρονοβόρος (μέχρι και 6 μήνες). Πλήθος τεχνικών χρησιμοποιείται σήμερα, πολλές των οποίων είναι κτήμα των κατασκευαστών, οι οποίοι όμως ακολουθούν οδηγίες εκδιδόμενες από οργανισμούς ελέγχου. Σε γενικές γραμμές⁹, στην αρχική διαδικασία, σε πρώτη φάση γίνονται σε ζώα (επίμυς, άλλα θηλαστικά) κάθε 1-3 εβδομάδες, επί πολλές εβδομάδες, εγχύσεις διαλύματος αντιγόνου με συμπλήρωμα, σε μείγμα περιέχον και μυκοβακτηρίδια, τα οποία ελκύουν Β λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα στον τόπο της ενέσεως.

Στη συνέχεια από τον σπλήνα, τους λεμφαδένες ή τον μυελό των οστών των ζώων αυτών συλλέγονται Β λεμφοκύτταρα. Ακολουθεί σύντηξη με το αντιγόνο, με την επίδραση πολυαιθυλενικής γλυκόλης ή με την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου (electroporation ή electropermeabilization) ώστε να αυξηθεί η διαβατότητα των μεμβρανών των κυττάρων. Από τις πολλαπλές καλλιέργειες με συνεχή αύξηση των προκύπτων «υβριδίων» διαχωρίζεται σε κάθε καλλιέργεια από τον αρχικό πληθυσμό μια γραμμή που παράγει το μονοκλωνικό αντίσωμα από ένα κλώνο κυττάρου, κατ'αντίθεση προς τα πολυκλωνικά αντισώματα, που προέρχονται από διάφορα κύτταρα. Νεώτερες τεχνικές μοριακής βιολογίας χρησιμοποιούνται σε πολύπλοκες διαδικασίες με την χρήση PCR, χρωματογραφιών διαφόρων ειδών κ.λπ. Τελικά ακολουθεί διεργασία καθάρσεως από προσμίξεις.

Τα αρχικά παραχθέντα αντισώματα προκαλούν στον άνθρωπο έντονες αντιδράσεις απορρίψεως, ως ξένα σώματα. Εχρησιάσθη να μετριστούν οι αντιδράσεις αυτές με συνδυασμούς μικρού μέρους αντισωμάτων άλλου ζώου ή ανθρώπου. Τα προκύπτοντα έτσι «χίμαιρικά» αντισώματα προκαλούν λιγότερες αντιδράσεις και στα ονόματά τους εδόθη η κατάληξη «ιμάβη». Κατόπιν παρεσκευάσθησαν αντισώματα με την χρήση αντιγόνων ανθρώπινων κυττάρων (ανθρωποποιημένα ή εξανθρωπισμένα), στα οποία εδόθησαν ονόματα με την κατάληξη «ουμάβη».

Νεώτερες *in vitro* τεχνικές⁶, όπως με την χρήση του CRISPR/Cas 9 ή με την διακοπή της μεταφράσεως του αγγελιαφόρου RNA σε πρωτεΐνες (RNA interference) ή της ακόμη νεώτερης τεχνικής του prime editing², χρησιμοποιούνται για την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων προς στοχοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η διαδικασία με τις τεχνικές αυτές είναι ταχύτερη και λιγότερο δαπανηρή.

Τρόποι δράσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων *in vivo*

Η μεγάλη ποικιλία του τρόπου δράσεως των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην Θεραπευτι-

κή σχετίζεται ίσως με τις πολλές δυνατότητές των, επηρεασμού διαφόρων νόσων. Σημειωτέον ότι υπάρχουν ακόμη και άγνωστοι τρόποι δράσεώς των, γεγονός το οποίο υπόσχεται και νέες θεραπευτικές εφαρμογές αλλά ενδεχομένως και δυσμενείς δράσεις κατά την χρησιμοποίησή των.

Κυριότεροι από τους γνωστούς τρόπους δράσεως είναι οι εξής: α) Απενεργοποίηση μηχανισμών πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων β) Σύνδεση προς τον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) και αναστολή της αγγειογενέσεως εντός των όγκων γ) Σύνδεση προς υποδοχείς καρκινικών κυττάρων και διάνοιξη της κυτταρικής μεμβράνης των με αποτέλεσμα την εκλεκτική καταστροφή των δ) Αντιθέτως, αποκλεισμός του συμπλέγματος προσβολής της κυτταρικής μεμβράνης προς ενίσχυσή της ε) Ανταγωνισμός του αντιγόνου CD 52 ή CD 20 (σύμπλεγμα διαφοροποιήσεως) στ) Αποκλεισμός ή εξουδετέρωση κυτοκινών ή υποδοχών κυτοκινών, του TNF (παράγοντος νεκρώσεως όγκων), ιντερλευκίνης 6 ή 12 ή 17 ή 23 ζ) Αποκλεισμός αναστολέων της δράσεως του ανοσοκυττάρου ή διέγερση των ανοσοκυττάρων η) Προσκόλληση σε νεοπλασματικά κύτταρα, ώστε να τα σημαδεύουν και να τα καθιστούν στόχους κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος ι) Καταστροφή κυττάρων νεοπλασματικών ή με ιούς με τα «φονικά» (killer) Τ λεμφοκύτταρα κ) Σύνδεση και αποκλεισμός των υποδοχών PD 1 λεμφοκυττάρων ώστε να εμποδίζεται το ανοσοποιητικό σύστημα να καταστρέφει τα δικά του κύτταρα λ) Απενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων μ) Σύνδεση (συνεζυγμένα αντισώματα) με ραδιενεργά μόρια (όπως ιβριτουμομάβη-τουοτεξάνη με Y96 κατά του CD 20 αντιγόνου) ώστε να ακτινοβολούνται καρκινικά κύτταρα ή με κυτταροστατικά για να εισάγονται σε νοσούντα κύτταρα (όπως η βεντουξιμάβη-βενδοτίνη κατά του CD3 αντιγόνου).

Επί πλέον τελευταία γίνονται προσπάθειες ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος των αρρώστων με αλλογενή Car μη Τ κύτταρα προς αποφυγή ή μετρισμό της τοξικότητας κατά την χρήση των σε αρρώστους³.

Τα αποκαλούμενα δισειδικά (bispecific)

αντισώματα¹⁹ συνδέονται με δύο διαφορετικά αντιγόνα (όπως το ένα μπορεί να συνδέεται με καρκινικά κύτταρα και το άλλο με T-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο). Τα λεγόμενα τριςλειτουργικά αντισώματα (trifunctional) συνδέονται επί πλέον και με φαγοκύτταρα. Πλεονέκτημά των υποστηρίζεται ότι είναι ο μικρότερος αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών²². Συνδυασμός αντισωμάτων με νέας γενεάς διορθωτή της πρωτεΐνης που ρυθμίζει την διαμεμβρανική αγωγιμότητα, κωδικοποιημένη από μετάλλαξη γονιδίων, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά¹⁵. Ναυσοσωματίδια δοκιμάζονται στην ενεργοποίηση T κυττάρων²⁴.

Αντισώματα από το αίμα επιζήσαντος ανθρώπου που είχε προσβληθεί από ιό χρησιμοποιούνται ώστε να αναδιαμορφώσουν ιούς, όπως το mA b114 κατά της γλυκοπρωτεΐνης του ιού του Embola ή τα τρία του REGN, που δοκιμάζονται για προληπτική ή/και θεραπευτική χρήση^{16,4,8}. Αλλα μονοκλωνικά αντισώματα δοκιμάζονται κατά των της γρίπης για προληπτική ή και για θεραπευτική χρήση εντός μέχρι και των πρώτων 72 ωρών από την έναρξη της νόσου²¹. Το μονοκλωνικό αντίσωμα τεπλιζουμάβη, anti-CD3, δοκιμάζεται σε συγγενείς πασχόντων από διαβήτη τύπου 1, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, προς πρόληψη εκδηλώσεώς της⁷.

Κλινική εφαρμογή των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται στην Θεραπευτική από πολλών ετών. Ο αριθμός των κυκλοφορούντων αλλά και των νόσων στις οποίες χορηγούνται συνεχώς και αυξάνεται. Για διάφορους λόγους η χρήση των γίνεται είτε όταν η κλασική αγωγή δεν έχει αποτέλεσμα, ή έχει αλλά η νόσος υποτροπιάσει ή σε συνδυασμό με την υπόλοιπη αγωγή ή ακόμη και ως πρώτη αγωγή. Υπάρχουν νόσοι κατά των οποίων πολλά αντισώματα είναι δραστικά και αντισώματα που είναι δραστικά κατά πολλών νόσων. Παράδειγμα της πρώτης κατηγορίας είναι η ψωρίαση¹³ κατά της οποίας δρουν άνω των δέκα αντι-

σωμάτων (ινφλιξιμάβη, αδαλιμουμάβη, καρτολιζουμάβη, ριζανκιζουμάβη¹⁸, σεκουκινουμάβη, γουζελκουμάβη, δραστικότερα των οποίων είναι τα δύο τελευταία) και της δεύτερης κατηγορίας η ριτουξιμάβη, η οποία έχει δοκιμασθεί επί νόσων διαφόρων ειδικοτήτων (ρευματοειδούς αρθρίτιδος, ερυθηματώδους λύκου, πέμφιγος, χρόνιας λεμφικής λευχαιμίας, λεμφώματος μη Hodgkin, θρομβοκυταροπενίας, αιμολυτικής αναιμίας, προιούσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, οπτικής νευρομυελίτιδος και άλλων) ή η βεβασιζουμάβη (κατά του καρκίνου του μαστού, του εντέρου, του πνεύμονος, του νεφρού, των ωθηκών, του εγκεφάλου και άλλων) ή η πεμπρολιζουμάβη (κατά του μελανώματος, του μη Hodgkin λεμφώματος, καρκίνων πνεύμονος, εγκεφάλου και άλλων). Τελευταία αναφέρονται μονοκλωνικά αντισώματα ως «φάρμακα αγνώστων ιστών» (tissue agnostic drugs) και δρώντα αναλόγως των μεταλλάξεων και όχι των νοσηρών καταστάσεων. Ανακάλυψη νέων ενδείξεων μονοκλωνικών αντισωμάτων, πέραν των ήδη εγκεκριμένων, αναζητείται και επετεύχθη επίσης²³.

Την ευρύτερη κλινική εφαρμογή στην καθημερινή πράξη έχουν τα κακοήθη νεοπλασματικά νοσήματα. Κατά μία στατιστική το 35-40% των μονοκλωνικών αντισωμάτων χρησιμοποιείται στις νεοπλασίες, το 25-26% στα αυτοάνοσα νοσήματα, από 4% στις λοιμώξεις¹⁴, σε αιματολογικά, καρδιακά και αναπνευστικά νοσήματα, το 3% σε μυελοεμφυλιστικές παθήσεις και το υπόλοιπο σε διάφορες άλλες νόσους. Πεντακάσια εβδομήντα αντισώματα ευρίσκονται σε διάφορες φάσεις κλινικών δοκιμών, εκ των οποίων 62 σε τελική φάση. Δώδεκα αιτήσεις κυκλοφορίας εξετάζοντο το 1919. Το 2019, 33 αντισώματα εκκυκλοφόρουν κατά νεοπλασματικών νόσων και 29 κατά διαφόρων άλλων (4 κατά αλλεργιών, 5 κατά λοιμωδών νόσων όπως το AIDS, ο άνθραξ, οι χρόνιες παραρινοκολπίτιδες¹ κ.λπ., 4 κατά του βρογχικού άσθματος, 3 κατά της σκληρύνσεως κατά πλάκας, 3 κατά της ημικρανίας, 2 κατά της δυσλιπιδαιμίας, 1 κατά της οστεοπορώσεως). Αντισώματα φορείς χημειοθεραπευτικών κυκλοφορούν 3, φορείς ραδιοενεργών ουσιών (98Y) 2 και 2 δισεϊδικά, με πολλά δι-σειδικά σε κλινικές δοκιμές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μονοκλωνικών αντισωμάτων

Η κλινική χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων συνοδεύεται από σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών διότι παρεμβαίνουν σε γνωστούς αλλά και αγνώστους μηχανισμούς στη λειτουργία του αμυντικού συστήματος του οργανισμού. Πρόσφατα, επισημαίνεται ότι ο μεγάλος αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών οφείλεται εις το ότι αντισώματα χορηγούμενα κατά συγκεκριμένου στόχου θίγουν παράλληλα και άλλους στόχους διότι έχουν πολλαπλούς τρόπους δράσεως, όπως διαπιστώνεται με την τεχνική CRISPR¹⁰. Επομένως παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες όχι μόνο από την επιδιωκόμενη δράση στον κατάλληλο για την νόσο στόχο αλλά και από την δράση στους άλλους στόχους. Προς έλεγχο των μηχανισμών δράσεως συνιστάται να προηγείται της προκλινικής δοκιμής γενετική αξιολόγηση με την τεχνική CRISPR-Cas9¹¹.

Μεταξύ των συνήθων ανεπιθύμητων ενεργειών ο κίνδυνος εμφανίσεως λοιμώξεων είναι προφανής. Η αναστολή των κυτοκινών, οι οποίες προστατεύουν τον οργανισμό από τις λοιμώξεις, αποτελεί βασικό αίτιο των συχνών αυτών επιπλοκών, παρά την χρήση των γνωστών προφυλάξεων. Η αναζωπύρωση παλαιών φυματίσεων, οι μυκητιάσεις, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι μηνιγγίτιδες και εγκεφαλίτιδες δεν είναι ασυνήθεις, όταν χορηγούνται αναστολείς του παράγοντος νεκρώσεως όγκων (TNF), ή αναστολείς της IL17 ή όταν καταστρέφονται λεμφοκύτταρα Β. Κοινές διαταραχές του πεπτικού συστήματος, αλλεργικές εκδηλώσεις μέχρις οξειών αφυλακτικών εκδηλώσεων⁵ (IGE), νευροπάθειες, ημικρανία¹², αρθραλγίες, μυαλγίες, ηπατίτις, υπέρταση, υπεργλυκαιμίες, δερματοπάθειες είναι μεταξύ των αναμενομένων επιπλοκών. Βλάβες των ενδοκρινών αδένων, όπως του θυρεοειδούς (3-22%), της υποφύσεως (4-20%), των επινεφριδίων (1-8%) αλλά και σακχαρώδης διαβήτης (0.9%) ,συνήθως μόνιμος, αναφέρονται⁷. Καρδιοτοξικότητας δεν είναι ασυνήθης. Μερικά αντισώματα μάλιστα προκαλούν περιέργες ανεπιθύμητες ενέργειες,

όπως η ιβρουτινίβη, η οποία μεταξύ άλλων ακολουθείται από κολπική μαρμαρυγή, μία αρρυθμία ασαφούς αιτιολογίας, η οποία είναι ενδεχόμενο να διευκρινισθεί αν αποκαλυφθεί ο μηχανισμός της προκλήσεως της αρρυθμίας από το αντίσωμα, και συγκεκριμένα ο ρόλος της κινάσης φωσφοινοσιτίδη και ο τρόπος επηρεασμού των διαύλων ασβεστίου²⁰. Πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια είναι ακόμη αγνώστου συχνότητας, ιδίως ως προς την μακροπρόθεσμη εμφάνιση. Σπανιότερο είναι το σύνδρομο εκλύσεως κυττοκινών, το οποίο εμφανίζεται οξείως και είναι δυνατόν να αποβεί θανατηφόρο. Στην καταπολέμησή του συνδρόμου μετά από έγχυση CAR T κυττάρων δοκιμάζονται αναστολείς της δράσεως των μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως η τοσιλιζουμάβη¹⁹ και η δασατινίβη^{23,25, 17, 10}.

Για τους ανωτέρω αλλά και για διάφορους άλλους λόγους, λιγότερα από τα μισά αντισώματα, τα παραχθέντα κατά την χρονική περίοδο 2011-2017, εχρησιμοποιήθησαν τελικά²⁶.

Επίλογος

Η παρούσα ανασκόπηση της σημερινής θέσεως των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην θεραπευτική δείχνει ότι ένα νέο κεφάλαιο έχει προστεθεί στην φαρμακευτική φαρέτρα κατά των μέχρι τώρα ανιάτων ή δυσιάτων νόσων.

Η αποτελεσματικότητας των και η ραγδαία αύξηση της παραγωγής αλλά και των κλινικών εφαρμογών των σε πολλά νοσήματα κατά τα τελευταία έτη, παρά την βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, υπόσχεται όχι μόνο περισσότερες επιτυχίες αλλά παράλληλα βαθύτερη ερευνητική διείσδυση στην λειτουργία των μηχανισμών αμύνης του ανθρώπινου οργανισμού για την βελτίωση της θεραπευτικής, ακόμη δε και της προληπτικής αγωγής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BACHERT C, HAN J, DESROSIER M et al: Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Results from two multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638-1650.

2. COHEN J: Prime editing to be cut above CRISPR. *Science* 2010; 366: 406.
3. DEMARIA O, CARMEN S, DACRON M, et al: Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature* 2019; 574: 45-46.
4. GAUDINSKI M, COATES E, NOVIK L, et al: Safety, tolerability, pharmacokinetics and immunogenicity of therapeutic monoclonal antibody mAb 114 targeting Ebola virus glycoprotein (VCR 608): an open label phase 1 study. *Lancet* 2019; 393: 884-898.
5. GOWTHAMAN U, CHEN J, ZHANG B, et al: Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science* 2019; 365: issue 6456.
6. HASHEMI A: CRISPR-Cas system as a genome engineering platform: applications in biomedicine and biotechnology. *Current gene therapeutics* 2019; 12: 115-119.
7. HEROLD K, BUNDY B, LONG A, et al: Anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *New Engl. J Med* 2019; 381: 603-613.
8. KUEHN B: Early success in Ebola trial. *JAMA* 2019; 322: 1441.
9. LEBLANCHE Y: Histoire des anticorps thérapeutiques. *Bull Acad Nat Med* 2018; 202: 1909-1915.
10. LI J, PISCOL R, YBARRA R et al: CD 3 bispecific antibody-induced cytokine release is dispensable for cytotoxic T cell activity. *Sc Transl Med* 2019; 11: issue 508.
11. LIN A, GIULIANO C, PALADINO A, et al: Off target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Science Transl Med* 2019; 11: issue 509eaaw 8412.
12. LIPTON R, CROOP R, STOCK E, et al: Rimegapant, an oral calcitonin gene related peptide receptor-antagonist, for migraine. *New Engl J Med* 2019; 381: 142-149.
13. MAHL S, SMITH C: Psoriasis biologics: a new era of science. *Lancet* 2019; 394: 807-808.
14. MARSTON H, PULES C, FAUCI A: Monoclonal antibodies for emerging infectious diseases. *New Engl J Med* 2019; 378: 1469-1472.
15. MIDDLETON P, MALL M, DREVINEC P, et al: Elexaftor-Tozacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *New Engl J Med* 2019; 381: 1809-1819.
16. MULANGU S, DODD L, DAVEY R, et al: A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *New Engl J Med* 2019; 381: 2293-2303.
17. NUSINOVICH Y: Putting Car-T cells in idle. *Science* 2019; 365: 40-41.
18. REICH K, GOODERHAM M, TACI D, et al: Rasanlizumab compared with adalimumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis (iMMvent); a randomized, double blind active-comparator controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 576-586.
19. RUNCIE K, BUDMAN D, JOHN V, et al: Bispecific and trispecific antibodies – the next big thing in solid tumor therapeutics. *Mol Med* 2018; 24: 50.
20. SALEM J, MONOSUCHEHRI A, BRETAGNE M, et al: Cardiovascular toxicity associated with ibrutinib. *JACC* 2019; 74:1667-1668 .
21. STADLBAUER D, ZHU X, MCMAHON M, et al: Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase. *Science* 2019; 366: 499-504.
22. SEDY K, PRINZ W, BUNEVA V, et al: Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 195-208.
23. VAN DER VELDEN D, HOES L, VAN DER WIJNGAART H, et al: The drug rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anti-cancer drugs. *Nature* 2019; 574: 127-131.
24. WANG D, WANG T, YU H, et al: Engineering nanoparticles to locally activate T cells in the tumor microenvironment. *Science Immunology* 2019; 4, issue 37 eaau6584.
25. WEBER E, LYAN B, SOTILLO E, et al: Pharmacologic control of CAR-T cell function using dasatinib. *Blood Advances* 2019; 3: 711-717.
26. WIESELER B, MACGAURAN N, KAISER T: New drugs: where did go wrong and what can we do better. *Brit Med J* 2019; 366: 14340.

Ειδικά Θέματα

Νοσήματα κυκλοφορικού
συστήματος

ΕΞελίξεις στην επεμβατική καρδιολογία

Μ.Ε. Τσελεγκίδη, Ι. Κανακάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Στη χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο δεν φάνηκε να υπερέχει η επεμβατική αντιμετώπιση έναντι της φαρμακευτικής αγωγής (μελέτη ISCHEMIA)
- Η μελέτη Augustus έδειξε ότι η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με αρίξαβαν και ανταγωνιστή P2Y12 υπερέχει της τριπλής αγωγής στην μείωση των μειζόνων αιμορραγιών χωρίς να επηρεάζεται η μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αγγειοπλαστική
- Προσπάθειες μείωσης της διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική, έδειξαν μη κατωτερότητα σε σχέση με την μακροχρόνια (12μηνη) χορήγηση αυτής
- Στην πολυαγγειακή νόσο φαίνεται ότι η πλήρης επαναμιάτωση σε STE-MI υπερέχει της διάνοιξης μόνο της ενόχου βλάβης, όσον αφορά την επίπτωση των ισχαιμικών συμβαμάτων. Στους διαβητικούς ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και ΟΣΣ εξακολουθεί να υπερέχει η χειρουργική αντιμετώπιση της αγγειοπλαστικής
- Τεκμηριώθηκε η ασφαλής χρήση της ενδοστεφανιαίας λιθοτριψίας με υπερήχους (shockwave), νεότερης τεχνικής αντιμετώπισης ασβεστωμένων βλαβών και αναμένονται στο μέλλον περαιτέρω δεδομένα (μελέτη DISRUPTCAD)
- Οι καθοδηγούμενες αγγειοπλαστικές από ενδοστεφανιαίες τεχνικές απεικόνισης (IVUS-OCT) οδηγούν σε μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Η μέθοδος TAVI φαίνεται να έχει πολύ καλά αποτελέσματα και σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, ενώ ανεπιτυχής ήταν η προσπάθεια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής (ριβαροξαμπάνης) μετά την επέμβαση (μελέτη Galileo)

Εξελίξεις στη σταθερή στεφανιαία νόσο

- Η μελέτη ISCHEMIA¹ αφορούσε την σύγκριση επεμβατικής έναντι φαρμακευτικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο και μετρίου ή σοβαρού βαθμού ισχαιμία στον μη επεμβατικό έλεγχο. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά ως προς την επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (καρδιαγγειακή θνητότητα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή). Εξαιρέθηκαν όμως ασθενείς με νόσο στελέχους, καρδιακή ανεπάρκεια και εμμένουσα στηθάγχη. Η παραπάνω μελέτη προστέθηκε στις ήδη υπάρχουσες οι οποίες δεν έδειξαν μείωση της επίπτωσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του θανάτου μετά από επεμβατική επαναιμάτωση επιπλέον της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής στην σταθερή στηθάγχη. Καθιστά όμως απαραίτητη την προεπεμβατική εκτίμηση της ισχαιμίας με μη επεμβατικές μεθόδους (stress-echo, stress MRI καρδιάς, SPECT).²
- Σε posthoc ανάλυση της STICH στη δεκαετία, ελέγχθηκε η επίδραση του βιώσιμου μυοκαρδίου στην τελική έκβαση ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια και κλάσμα εξωθήσεως $\leq 35\%$. Τα ευρήματα της μελέτης δεν υποστηρίζουν την ιδέα ότι η εκτίμηση της βιωσιμότητας σχετίζεται με μακροπρόθεσμο όφελος από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αλλά μόνο με βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως³.
- Επιπλέον στην μελέτη ORBITA⁴ που διεξήχθη σε διάφορα κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου, μελετήθηκε η επίδραση της εικονικής αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συμπτώματα. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με την εκτίμηση του χρόνου άσκησης μετά από διάστημα 6 εβδομάδων όπου δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ της αγγειοπλαστικής και της εικονικής επέμβασης. Σημαντικός φάνηκε ο ρόλος της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας σε πρόσφατη ανάλυση υποομάδας ασθενών της μελέτης, με τους ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένο stress echo να πα-

ρουσιάζουν περισσότερο όφελος ως προς την βελτίωση της συμπτωματολογίας με την εικονική επέμβαση.⁵

Χρόνιες ολικές αποφράξεις

- Σχετικά με τις χρόνιες ολικές αποφράξεις παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα τεσσάρων ετών παρακολούθησης της μελέτης DECISIONCTO⁶ σύμφωνα με την οποία δεν υπήρχε καμία διαφορά όσον αφορά τον θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό, την επαναιμάτωση ή την ποιότητα ζωής μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική της χρόνιας ολικής απόφραξης και εκείνων που υποβλήθηκαν σε noCTO αγγειοπλαστική. Η μελέτη όμως είχε αρκετούς περιορισμούς που αφορούν την χαμηλή ισχύ της για τελικά καταληκτικά σημεία και τα υψηλά ποσοστά διασταύρωσης μεταξύ των ομάδων. Αναμένονται τα αποτελέσματα νεότερων μελετών σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Εξελίξεις στην αντιθρομβωτική αγωγή

Συνδυασμός Αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών

- Η τυχαίοποιημένη μελέτη AUGUSTUS συμπεριέλαβε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI) στους οποίους εξετάστηκε η χρήση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής θεραπείας. Συγκρίθηκαν η apixaban έναντι του ανταγωνιστή της VitK (βαρφαρίνη) και η ασπιρίνη έναντι του placebo. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ανταγωνιστή P₂Y₁₂ (κυρίως κλοπιδογρέλη). Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η διπλή θεραπεία με apixaban και ανταγωνιστή P₂Y₁₂ υπερέχει της τριπλής θεραπείας στη μείωση των μειζόνων αιμορραγιών, χωρίς να υπολείπεται στην μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών⁷. Παρατηρήθηκε δε σημαντική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου στην ομάδα που έλαβε ασπιρίνη έναντι του placebo. Να σημειωθεί ότι το όφελος από την μείωση των

αιμορραγικών επιπλοκών οφείλεται στη χρήση της arixaban στις ισότιμες συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων.

- Παρόμοιου σχεδιασμού μελέτη η ENTRUSTAFPCI μελέτη σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και PCI που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συνδυασμό P₂Y₁₂ και edoxaban (12 μήνες) είτε σε P₂Y₁₂+ασπιρίνη +VKA (1-12μήνες). Η edoxaban δεν ήταν κατώτερη όσον αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές με παρόμοια ισχαιμικά επεισόδια⁸. Δεν έδειξε όμως ανωτερότητα σε σύγκριση με τα VKA όπως οι άλλες μελέτες με NOAC.

Διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

- Προσπάθειες δεν γίνονται μόνο για την εύρεση του σωστού συνδυασμού αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αλλά ακόμα και για την καθεαυτή διάρκεια χορήγησης των αντιαιμοπεταλιακών (P₂Y₁₂ +ASA) με σκοπό την μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών. Στην μελέτη STOP-DAPT 2 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (62% σταθερή στεφανιαία νόσο) που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική έλαβαν είτε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) για 1 μήνα και έπειτα μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη είτε DAPT για 12 μήνες και μονοθεραπεία με ασπιρίνη με πενταετή περίοδο παρακολούθησης. Οι ασθενείς με χορήγηση DAPT για 1 μήνα υπερέιχαν έναντι αυτών με 12μηνη DAPT στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση stent, TIMI μείζονες/ελάσσονες αιμορραγίες), ελαττώνοντας κυρίως τις μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες⁹. Προβληματισμός που αναπτύχθηκε σχετικά με την μελέτη, αφορά την πρώιμη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη σε σχέση με όσους έχουν αντίσταση σε αυτήν και ότι χρησιμοποιήθηκε ενδοστεφανιαία απεικόνιση σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, γεγονός που απέχει από την καθημερινή κλινική πράξη¹⁰.
- Παρόμοιου σχεδιασμού η SMARTCHOICE¹¹ openlabel, τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και ακολουθούν αγωγή DAPT για 3 μήνες και ακολούθως μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη δεν έδειξε κατώτεροτητα έναντι της

12μηνης διάρκειας DAPT, με παρόμοιους περιορισμούς με την προηγούμενη μελέτη.

- Απαντώντας στο ίδιο ερώτημα, η μελέτη TWILIGHT έδειξε ότι η βραχείας διάρκειας (3 μήνες) DAPT με ασπιρίνη + τικαγκρελόρη ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη για 12 μήνες έναντι της DAPT (12 μήνες) οδήγησε σε μικρότερο ποσοστό αιμορραγιών κατά BARC. Οπληθυσμός αφορούσε ασθενείς με ΟΣΣ και PCI με DES και υψηλό ισχαιμικό/αιμορραγικό κίνδυνο¹².

Οι 3 παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι θα επηρεάσουν τις επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής DAPT μετά από αγγειοπλαστική σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών¹³.

- Στην μελέτη GLOBALLEADERS οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή ΟΣΣ που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ασπιρίνης και τικαγκρελόρης για 1 μήνα και έπειτα μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη για 23 μήνες και στην ομάδα της ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ή τικαγκρελόρης για 12 μήνες και κατόπιν μονοθεραπεία με ασπιρίνη για τους υπόλοιπους 12 μήνες. Στους 24 μήνες, η μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη μετά τον 1 μήνα δεν υπερέιχε της καθιερωμένης διπλής αντιαιμοπεταλιακής για 12 μήνες/μονοθεραπεία με ασπιρίνη για τους υπόλοιπους 12 μήνες, όσον αφορά τον θάνατο από κάθε αιτία ή την εμφάνιση νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε περαιτέρω ανάλυση της μελέτης (GLASSY) επιβεβαιώθηκαν τα αρχικά συμπεράσματα σχετικά με το ότι η μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη δεν εκθέτει τους ασθενείς σε υψηλότερο ισχαιμικό ή αιμορραγικό κίνδυνο καθώς επίσης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης του stent ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Από το 2006 γινόταν προσπάθεια αύξησης της διάρκειας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης των ενδοστεφανιαίων προθέσεων. Με την πάροδο του χρόνου όμως και την ανάπτυξη της τεχνολογίας των stents οδηγούμαστε σε καλύτερα αγγειογραφικά αποτελέσματα με λιγότερες θρομβώσεις, γεγονός το οποίο

επιτρέπει πλέον την μείωση της χορήγησης DAPT με όφελος τις λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές.

Εξελίξεις στις στρατηγικές επαναιμάτωσης της στεφανιαίας νόσου

Πολυαγγειακή νόσος

- Πρόσφατα παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα πέντε (5) ετών παρακολούθησης της μελέτης EXCEL. Η συγκεκριμένη μελέτη σκοπό είχε να συγκρίνει τα αποτελέσματα μεταξύ της αγγειοπλαστικής και της χειρουργικής αντιμετώπισης σε νόσο στελέχους με χαμηλή ή ενδιάμεση πολυπλοκότητα (SYNTAX Score 0-22). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων επαναιμάτωσης στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θάνατος, ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου)¹⁴. Παρόλο που η μελέτη δέχθηκε έντονη κριτική κυρίως από την χειρουργική κοινότητα, λόγω του αυστηρού ορισμού των περιεγχειρητικών εμφραγμάτων (εργαστηριακός ορισμός) και των περισσότερων θανάτων από οποιαδήποτε αιτία στο σκέλος της αγγειοπλαστικής¹⁵, φαίνεται ότι θα παραμείνει στις κατευθυντήριες οδηγίες με ένδειξη IA η επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική σε νόσο στελέχους και SYNTAX 0-22.
- Η μελέτη COMPLETE ερεύνησε την επίδραση της πλήρους επαναιμάτωσης σε ασθενείς με STEMI έναντι της διάνοιξης μόνο της ενόχου βλάβης. Τα αποτελέσματα τριετούς παρακολούθησης έδειξαν υπεροχή της πλήρους επαναιμάτωσης (άμεσα είτε μέχρι τις 45 ημέρες) στη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επανεπέμβασης λόγω ισχαιμίας^{16,17}.
- Η μελέτη FREEDOM FOLLOW ON αποτελεί επέκταση της μελέτης FREEDOM που συνέκρινε την αορτοστεφανιαία παράκαμψη με την αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και πολυαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα οκτώ ετών παρακολούθησης έδειξαν υπεροχή της χειρουργικής αντιμετώπισης ως προς

την θνητότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Πρέπει να τονισθεί η μεγαλύτερη επίπτωση ΑΕΕ στην ομάδα της χειρουργικής αντιμετώπισης καθώς και ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν νεότερης γενιάς DES στην ομάδα της αγγειοπλαστικής^{18,19}.

Νεότερες τεχνικές

- Έχει παρατηρηθεί ότι 1 στους 4 ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική εμφανίζουν υπολειπόμενη ισχαιμία. Η μελέτη DEFINE-PCI σκοπό έχει να αξιολογήσει την επίπτωση και τους μηχανισμούς αυτού του φαινομένου σε ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη με την χρήση iFR. Είναι μία πολυκεντρική, προοπτική μονή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με αρχικά ενδιάμεση στεφανιαία στένωση και iFR <0,89. Το παθολογικό iFR και τελικώς η υπολειπόμενη ισχαιμία αποδίδεται είτε στην μη σημαντική αγγειογραφικά στένωση, είτε στην ενδοστεφανιαία πρόθεση, είτε σε διάχυτη νόσο. Σημαντικά δεδομένα αναμένουμε από την μακροχρόνια παρακολούθηση και τον συσχέτισμό της υπολειπόμενης ισχαιμίας με τα μειζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.
- Για την αντιμετώπιση έντονα ασβεστωμένων βλαβών εκτός από την τεχνική της περιστροφικής αθηρεκτομής (rotablator) προστίθεται πλέον και η ενδοστεφανιαία λιθοτριψία με υπερήχους (shockwave). Αφορά την προώθηση ενός καθετήρα με μπαλόνι στην άκρη του οποίου παράγονται υπερηχητικά κύματα καταστρέφοντας το αγγειακό ασβέστιο χωρίς να επηρεάζεται η ακεραιότητα του ινοελαστικού ιστού της πλάκας. Η μελέτη DISRUPTCAD συμπεραίνει την ασφάλεια της μεθόδου με ελάχιστες επιπλοκές, αναμένονται περισσότερα αποτελέσματα στο μέλλον²⁰.

Εξωνοσοκομειακή ανακοπή

- Σημαντικό επίσης παραμένει το ερώτημα της διενέργειας στεφανιογραφίας/αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή και NSTEMI. Η μελέτη COACT τυχαίοποίησε την συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών σε άμεση (<2h) και καθυστερημένη (>2h) διενέργεια στεφανιογραφίας και

φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά την συνολική επιβίωση στις 90 ημέρες μεταξύ των δύο ομάδων²¹.

Επαναστένωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης

– Η σημαντική επίπτωση της επαναστένωσης του stent στην επεμβατική καρδιολογία φαίνεται μέχρι στιγμής να αντιμετωπίζεται με τις εξής δύο στρατηγικές: είτε την διενέργεια αγγειοπλαστικής με μπαλόνι επικαλυμμένο με φάρμακο (drugelutingballoon), είτε με στεντ επικαλυμμένο με φάρμακο (DES). Η μελέτη DAEDALUS²², μια μεταανάλυση 10 μελετών έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της θρόμβωσης μεταξύ των δύο αυτών στρατηγικών, με εξαίρεση τις λιγότερες επανεπεμβάσεις στο σκέλος του DES.

Ενδοστεφανιαία απεικόνιση

Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μεταανάλυση²³ τονίζεται το προγνωστικό όφελος από την χρήση ενδοστεφανιαίων υπερήχων (IVUS) όσον αφορά την μειωμένη εμφάνιση καρδιακού θανάτου, επανεπέμβασης και θρόμβωσης των stents. Με τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν και τα αποτελέσματα πενταετούς παρακολούθησης της μελέτης XIENCE PRIME, όπου ασθενείς με βλάβες $\geq 28\text{mm}$ τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπλαστική με ή χωρίς χρήση IVUS, αναδεικνύοντας την μειωμένη εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις καθοδηγούμενες αγγειοπλαστικές.

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ενδοστεφανιαία απεικόνιση με οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT). Η μελέτη FORZA εξέτασε την αξία της OCT στην διενέργεια αγγειοπλαστικής. Τυχαιοποίησε τις αγγειοπλαστικές σε ενδιαμέσες βλάβες καθοδηγούμενες είτε από OCT είτε από FFR και κατέληξε στην οριακή υπεροχή της OCT καθοδηγούμενης PCI από την FFR καθοδηγούμενη PCI όσον αφορά τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την επαναγγείωση του αγ-

γίου στόχου και την εμφάνιση στηθάγχης. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που με τυχαιοποιημένο τρόπο συνέκρινε ενδοστεφανιαία απεικόνιση με φυσιολογία, γεγονός που ίσως οδηγήσει στην μελλοντική καλύτερη αξιολόγηση και αντιμετώπιση των ασθενών με στεφανιαία νόσο²⁴.

Βαλβιδοπάθειες

– Η προοπτική τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη PARTNER-3, συμπεριέλαβε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο (STS<4%) από τους οποίους οι μισοί υποβλήθηκαν σε διαδερμική αντικατάσταση βαλβίδας με SAPIEN 3 (TAVR) και οι υπόλοιποι σε χειρουργική αντικατάσταση (SAVR). Η επίπτωση του θανάτου, του AEE ή της επανανοσηλείας στο 1 έτος ήταν σημαντικά χαμηλότερη για την TAVR σε σχέση με την χειρουργική αντιμετώπιση²⁵.

– Παρόμοιοι σχεδιασμού μελέτη η EVOLUTELOWRISK²⁶ μελέτησε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο (STS<3%) και χρήση αυτοεκπιπυσόμενης βαλβίδας έδειξε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τον θάνατο και τα AEE με την TAVR, μεγαλύτερη όμως ανάγκη για βηματοδότηση σε σχέση με την SAVR.

Με βάση τις παραπάνω μελέτες η TAVR έχει πολύ καλά αποτελέσματα συγκριτικά με το χειρουργείο σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου. Αξιοσημείωτο είναι όμως ότι εξαιρέθηκαν ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, μικρό αορτικό δακτύλιο, σοβαρού βαθμού αορτική ή μιτροειδική ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (EF<30%)²⁷.

– Σημαντική είναι η αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να ακολουθηθεί μετά από την τοποθέτηση βαλβίδας με την μέθοδο TAVI. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 3 με 6 μήνες και έπειτα μονοθεραπεία εφ' όρου ζωής (ένδειξη IIa). Γίνονται προσπάθειες ελέγχου της ασφάλειας των NOACs με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την μελέτη GALILEO της οποίας τα τελικά

αποτελέσματα ανακοινώθηκαν πρόσφατα. Στην μελέτη GALILEO μελετήθηκαν ασθενείς με TAVR όπου τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ριβαροξαμπάνη (10 mg μαζί με ασπιρίνη για 3 μήνες και έπειτα 10mg ημερησίως) είτε στη γνωστή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κλοπιδογρέλη 75mg μαζί με ασπιρίνη και έπειτα μονοθεραπεία). Μεταξύ αυτών των ασθενών οι οποίοι δεν είχαν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, η στρατηγική που βασίζεται στη ριβαροξαμπάνη δεν ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με την στρατηγική που βασίζεται στην κλοπιδογρέλη. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω προβλημάτων ασφαλείας καθώς η ριβαροξαμπάνη συνδέθηκε με αύξηση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών^{28,29}. Παρ' όλα αυτά παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση στην θρόμβωση της βαλβίδας με άγνωστο μέχρι στιγμής μηχανισμό. Δεν είναι ακόμα σαφές εάν τροποποίηση της δοσολογίας του αντιπηκτικού θα έχει καλύτερα αποτελέσματα στο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- JUDITH S: Hochman at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019.
- SUSAN SADOUGHI, ANDRI SOFAIR: IS-CHEMIA: Invasive Treatment Not Better Than Meds in Patients with Stable Ischemic Heart Disease.
- PANZA JA, ELLIS AM, AL-KHALIDI HR, HOLLY TA, BERMAN DS, OH JK, POHOST GM, ŠOPKO G, CHRZANOWSKI L, MARK DB, KUKULSKI T, FAVALORO LE, MAURER G, FARSKY PS, TAN RS, ASCH FM, VELAZQUEZ EJ, ROULEAU JL, LEE KL, BONOW RO: Myocar dialviability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381:739–748.
- AL-LAMEE R, THOMPSON D, DEHBI HM, ET AL: On behalf of the ORBITA Investigators. Percutaneous coronary intervention instable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40.
- AL-LAMEE RK, SHUN-SHIN MJ, HOWARD JP, et al: Dobutamine Stress Echocardiography Ischemia as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease: The Stress Echocardiography-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation* 2019;Nov 11:[Epub ahead of print].
- LEE SW, LEE PH, AHN JM, PARK DW, YUN SC, HAN S, KANG H, KANG SJ, KIM YH, LEE CW, PARK SW, HUR SH, RHA SW, HER SH, CHOI SW, LEE BK, LEE NH, LEE J Y, CHEONG SS, KIM MH, AHN YK, LIM SW, LEE SG, HIREMATH S, SANTOSO T, UDAYACHALERM W, CHENG JJ, COHEN DJ, MURAMATSU T, TSUCHIKANE E, ASAKURA Y, PARK SJ: Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion. *Circulation* 2019;139:1674–1683.
- SHAMIR R. MEHTA, M.D: Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI, *N Engl J Med* 2019; 380:1580-1581 DOI: 10.1056/NEJM1902214.
- PROF PASCAL VRANCKX, MD PROF MARCO VALGIMIGLI, MD ET AL: Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial, *Lancet* Volume 394, Issue 10206, P1335-1343, October 12, 2019.
- WATANABE H, DOMEI T, MORIMOTO T, et al: Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOP-DAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2414-27.
- ZIADA KM, MOLITERNO DJ: Dual Antiplatelet Therapy: Is It Time to Cut the Cord With Aspirin? *JAMA* 2019;321:2409-11.
- JOO-YONG HAH: MD1; Young Bin Song, MD1; Ju-Hyeon Oh, MD2; et al Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2019;321(24):2428-2437. doi:10.1001/jama.2019.8146.
- MEHRAN R, BABER U, SHARMA SK, et al: Ticagrelor With or Without Aspirin in High-Risk Patients After PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
- ZIADA KM, MOLITERNO DJ: Dual Antiplatelet Therapy: Is It Time to Cut the Cord With Aspirin? *JAMA* 2019;321:2409-11.

14. GREGG W. STONE, A. PIETER KAPPESTEIN, JOSEPH F. SABIK, et al: Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease, *N Engl J Med* 2019; 381:1820-1830DOI: 10.1056/NEJMoa1909406.
15. EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY. EACTS responds to B-BC Newsnight's investigation on the EXCEL trial. Accessed on: December 10, 2019.
16. WOOD DA, CAIRNS JA, WANG J, et al: on behalf of the COMPLETE Investigators. Timing of Staged Nonculprit Artery Revascularization in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: COMPLETE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2713-23.
17. MEHTA SR, WOOD DA, STOREY RF, et al: on behalf of the COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization With Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-21.
18. FARKOUH ME, DOMANSKI M, SLEEPER LA, et al: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
19. RKOUE ME, DOMANSKI M, DANGAS G, et al: Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:629-38.
20. WILSON SJ, SPRATT JC, HILL J, SPENCE MS, COSGROVE C, JONES J, STRANGE JW, HALPERIN H, WALSH SJ, HANRATTY CG: Coronary intravascular lithotripsy is associated with a high incidence of "shocktopics" and asynchronous cardiac pacing. *Euro Intervention* 2019;doi: 10.4244/EIJ-D-19-00484.
21. LEMKES JS, JANSSENS GN, VAN DER HOEVEN NW, JEWBALI LSD et al: Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation, *N Engl J Med*. 2019 Apr 11;380(15):1397-1407. doi: 10.1056/ N E J Moa 1816897.
22. GIACOPPO D, ALFONSO F, XU B, CLAESSEN B, ADRIAENSSENS T, JENSEN C, PEREZ VIZCAYNO MJ, KANG DY, DEGENHARDT R, PLEVA L, BAAN J, CUESTA J, PARK DW, SCHUNKERT H, COLLERAN R, KUKLA P, JIMENEZ-QUEVEDO P, UNVERDORBEN M, GAO R, NABER CK, PARK SJ, HENRIQUES JPS, KASTRATI A, BYRNE RA: Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J* 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz594.
23. GAO XF, WANG ZM, WANG F, GU Y, GE Z, KONG XQ, ZUO GF, ZHANG JJ, CHEN SL: Intravascular ultrasound guidance reduces cardiac death and coronary revascularization in patients undergoing drug-eluting stent implantation: results from a meta-analysis of 9 randomized trials and 4724 patients. *Int J Cardiovasc Imaging*2019; 35:239-247.
24. HONG MK: IVUS-XPL: 5-year outcomes from a randomized trial of intravascular ultrasound-guided vs. angiography-guided PCI of long coronary lesions. FORZA:A Randomized Trial of Fractional Flow Reserve vs Optical Coherence Tomography to Guide Revascularization of Intermediate Coronary Stenoses. *Transcatheter Cardiovascular. Therapeutics; San Francisco, CA; 25-29 Sept*2019.
25. MICHAEL J. MACK, M.D., MARTIN B. LEON, M.D., VINOD H. THOURANI, M.D., et al: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705DOI: 10.1056/NEJMoa1814052.
26. JEFFREY J. POPMA, M.D., G. MICHAEL DEEB, M.D., STEVEN J. YAKUBOV, M.D. et al: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients *N Engl J Med* 2019; 380:1706-1715DOI: 10.1056/ NEJMoa1816885.
27. GEORGE W. VETROVEC, MD, MACC; PETER C. BLOCK, MD, FACC; TAREK HELMY, MD, FACC et al: Important Trial Results for Interventional Cardiology From ACC.19.
28. DANGAS GD, TIJSSSEN JGP, WÖHRLE J, SØNDERGAARD L, et al: A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement, *N Engl J Med*. 2019 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa1911425.
29. TAGGART D: EXCEL: a surgeon's perspective. Presented at: EACTS 2019 Annual Meeting. October 5, 2019. Lisbon, Portugal.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Ε. Ρεπάσος, Α. Νταλιάνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

A. Καρδιακή Ανεπάρκεια με Επηρεασμένο Κλάσμα Εξωθήσεως (HFrEF)

- Η Νταπαγλιφλοζίνη (αναστολέας SGLT2) σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με HFrEF
- Η χορήγηση ARNI προκαλεί ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας
- Το MitraClip δεν σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε δυσανάλογα μικρή ανεπάρκεια μιτροειδούς συγκριτικά με το μέγεθος της αριστερής κοιλίας
- Φυγόκεντρες LVADs σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τις αντλίες αξονικής ροής
- Δεν υπάρχει όφελος από τη χορήγηση προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με LVAD όσον αφορά την πιθανότητα αποδέσμευσης από την LVAD

B. Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξωθήσεως (HFpEF)

- Μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη ή συνδυαστική θεραπεία μικρής δόσης ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με HFpEF και στεφανιαία νόσο
- Οριακά μη στατιστικά σημαντική διαφορά προκύπτει από τη χορήγηση ARNI σε ασθενείς με HFpEF
- Το neladenoson (αγωνιστής του υποδοχέα AI της αδενοσίνης) δεν σχετίζεται με σημαντική αύξηση της ικανότητας για άσκηση

Γ. Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια

- Η χορήγηση ARNI πριν την έξοδο από το νοσοκομείο ελαττώνει το NT-proBNP και τις επανεισαγωγές για Καρδιακή Ανεπάρκεια στους 2 μήνες
- Η χορήγηση σερελαξίνης δεν σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης

Δ. Καρδιακή Ανεπάρκεια και Αορθιμίες

- Επανασυγχρονισμός με βηματοδότηση του δεματίου του His δεν φαίνεται να υπερεξερί έναντι του κλασσικού επανασυγχρονισμού

Ε. Καρδιο-Ογκολογία

- Αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση β-αναστολέων και αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου για την αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας από χημειοθεραπεία

Α. Καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως (HFrEF)**Αναστολείς SGLT2**

Σε μεταανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια (KA), (N>30.000) η χορήγηση αναστολέων της SGLT2 (εμπαγλιφλοζίνης, καναγλιφλοζίνης, νταπαγλιφλοζίνης) μείωσε σημαντικά το τελικό καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακός θάνατος/νοσηλεία για KA στις υποομάδες των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο¹. Στη μελέτη DECLARE, η νταπαγλιφλοζίνη ελάττωσε το συνδυασμένο τελικό σημείο καρδιαγγειακός θάνατος/νοσηλεία για KA σε ασθενείς με KA και ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως (KE) (HFrEF)^{2,3}. Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (DAPA-HF) που συνολικά συμπεριέλαβε 4744 ασθενείς^{4,5} η προσθήκη νταπαγλιφλοζίνης στην υπόλοιπη ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή ασθενών με HFrEF, μείωσε τις νοσηλείες για KA κατά 30% και την καρδιαγγειακή θνητότητα κατά 18% και βελτίωσε την ποιότητα ζωής.

ARNI

Σε πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 749 ασθενείς με HFrEF (PROVE-HF), η χορήγη-

ση σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης (ARNI) σχετίστηκε με μείωση του NT-proBNP και ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (AK), όπως αυτή διαπιστώθηκε με μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου και αύξηση του KE. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε και σημαντική βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της AK⁶. Ωστόσο, ο ARNI συγκριτικά με την εναλαπρίλη, δεν φαίνεται να βελτιώνει την αορτική σκληρία σε ασθενείς με HFrEF σύμφωνα με τη μελέτη EVALUATE-HF⁷.

Ανεπάρκεια μιτροειδούς

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της MITRA-FR, η διαδερμική επιδιόρθωση της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας με MitraClip δεν σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης 2 χρόνια μετά την τοποθέτηση της συσκευής⁸. Πιθανώς το εύρημα αυτό να σχετίζεται με την επιλογή των ασθενών της μελέτης, οι οποίοι παρουσίαζαν δυσανάλογα μικρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας συγκριτικά με το μέγεθος της AK. Επιπροσθέτως, οικονομοτεχνική ανάλυση της μελέτης COAPT έδειξε μέτρια αποτελέσματα στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας από την τοποθέτηση του MitraClip σε δευτεροπαθή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας⁹. Το ICER για κάθε χρόνο ποιοτικής ζωής υπολογίστηκε σε 55.600\$. Από την ίδια μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ποιότητας

ζωής στην ομάδα του MitraClip συγκριτικά με την ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής¹⁰.

Στεφανιαία νόσος

Στη μελέτη COMPASS, διερευνήθηκε η επίδραση ασπιρίνης 100 mg ημερησίως συγκριτικά με: α) ριβαροξαμπάνη 5mg δις ημερησίως και β) συνδυασμού ασπιρίνης 100mg άπαξ ημερησίως και ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με ΚΑ [στην πλειοψηφία τους με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF)] και φλεβοκομβικό ρυθμό. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με HFpEF που έλαβαν είτε μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη (HR: 0,75; 0,53–1,06) είτε θεραπεία συνδυασμού ασπιρίνης – ριβαροξαμπάνης (HR: 0,63; 0,44–0,90)¹¹.

Μηχανική υποβοήθηση (LVAD)

Η ολική εμφυτεύσιμη φυγόκεντρος αντλία HeartMate 3 συγκριτικά με την αξονικής ροής αντλία HeartMate II υπερτερεί στο τελικό συνδυασμένο καταληκτικό σημείο: επιβίωση ελεύθερη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, επανεπέμβαση και αντικατάσταση της αντλίας¹².

Η ενδομυοκαρδιακή έγχυση προγονικών κυττάρων σε ασθενείς που τοποθετήθηκε LVAD δεν βελτίωσε τα ποσοστά αποδέσμευσης από την LVAD¹³.

Αντιθέτως, η χορήγηση φαρμάκων αναστολής του νευροορμονικού άξονα σε ασθενείς με LVAD σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση, ποιότητα ζωής και ικανότητα για άσκηση¹⁴.

Β. Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (HFpEF)

Στην προοπτική πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη PARAGON-HF τυχαιοποιήθηκαν 4822 ασθενείς με HFpEF (ΚΕ>45%) σε ARNI ή βάλσαρτάνη. Οριακά μη στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο καρδιαγγειακός θάνατος/νοσηλεία για ΚΑ παρατηρήθηκε μεταξύ των 2 ομάδων (σχετικός κίνδυνος: 0,87, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,75 to 1, 01; P = 0,06)¹⁵. Σε ανάλυση υποομάδων, διαπιστώθηκε

μεγαλύτερο όφελος με τον ARNI κυρίως στις νοσηλείες για ΚΑ σε τρεις υποομάδες: α) στις γυναίκες¹⁶, β) σε ασθενείς με ΚΕ μικρότερο της ενδιάμεσης τιμής (<57%)¹⁷ και γ) σε ασθενείς με προηγούμενη νοσηλεία για ΚΑ¹⁸.

Σε μελέτη φάσης 2b χορηγήθηκαν 5 δόσεις neladenoson (αγωνιστής του υποδοχέα A1 της αδενοσίνης) έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με HFpEF και αυξημένες τιμές NT-proBNP και διερευνήθηκε η επίδρασή τους στην ικανότητα για άσκηση. Παρά τη μικρή αύξηση της ικανότητας βάδισης στις μικρές κυρίως δόσεις neladenoson, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου¹⁹.

Γ. Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη PIONEER-HF, 881 ασθενείς με HFpEF (≤40%) νοσηλευόμενοι για οξεία απορρύθμιση ΚΑ τυχαιοποιήθηκαν σε ARNI έναντι εναλαπρίλης προ της εξόδου από το νοσοκομείο. Στην ομάδα του ARNI παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ελάττωση του NT-proBNP²⁰, της τροπονίνης T και της ST2 (δείκτης της μυοκαρδιακής τάσης)²¹. Επιπροσθέτως, ο ARNI ελάττωσε σημαντικά τις νοσηλείες για ΚΑ τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση²⁰.

Στη μελέτη TRANSITION, η έναρξη ARNI προ της εξόδου από το νοσοκομείο σε ασθενείς με HFpEF νοσηλευόμενους για απορρύθμιση ΚΑ, ήταν το ίδιο ασφαλής με την έναρξη του φαρμάκου μετά την έξοδο του νοσοκομείου²².

Σε δύο μεγάλες προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες, μία ανοικτή (RELAX-AHF-EU) και μία διπλή τυφλή (RELAX-AHF-2), δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη σερελαξίνη και το εικονικό φάρμακο σε τελικά καταληκτικά σημεία όπως η θνητότητα και οι επανεισαγωγές στο νοσοκομείο^{23,24}.

Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες

Οι περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες

σχετικά με τη χρήση εμφυτευμένων καρδιο-μετατροπέων-απινιδιστών (ICD) για πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως τυχαιοποίησαν ασθενείς προ 20 και πλέον ετών. Η συσχέτιση μεταξύ εμφύτευσης ICD και ολικής θνητότητας μελετήθηκε σε ένα σύγχρονο μητρώο 16.702 ασθενών της Σουηδικής καταγραφής καρδιακής ανεπάρκειας. Από αυτούς, μόλις το 10% έλαβε απινιδιστή και όταν η ομάδα αυτή συγκρίθηκε με ομάδα 1305 ασθενών παρόμοιων χαρακτηριστικών που δεν είχαν λάβει ICD, φάνηκε σημαντική ελάττωση στην ολική θνητότητα ενός έτους κατά 27% και στην ολική θνητότητα στα 5 έτη κατά 12%. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σταθερά για όλες τις υποομάδες ασθενών, τόσο με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια όσο και με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και αναδεικνύουν την ανάγκη ευρύτερης εφαρμογής της θεραπείας αυτής²⁵.

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού ελαττώνει τη θνητότητα και τη νοσηρότητα σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παράλληλα συντελεί στην βελτίωση της συστολικής λειτουργίας και στην αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως προάγοντας την αναστροφή αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας. Η αναγκαιότητα συνέχισης της προστασίας με απινιδιστή των ασθενών που παρουσιάζουν ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως έχει αμφισβητηθεί. Σε πρόσφατη υπομελέτη 734 ασθενών της μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης MADIT-CRT φάνηκε σημαντική βελτίωση στους 12 μήνες για το 90% των ασθενών με αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως >35%, πέραν του ορίου εμφύτευσης απινιδιστή για λόγους πρωτογενούς πρόληψης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Το κύριο τελικό σημείο πρώτης πρόσφορης εκφόρτισης απινιδιστή για κοιλιακή ταχυαρρυθμία στα 2 χρόνια παρακολούθησης ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς που βελτιώθηκαν συγκριτικά με εκείνους που δεν βελτιώθηκαν (3% έναντι 29%, $p < 0,001$). Οι ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια που βελτιώθηκαν παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση κοιλιακής ταχυαρρυθμίας συγκριτικά με

εκείνους που δεν βελτιώθηκαν (15% έναντι 27% στα δυο έτη), ενώ το ίδιο φάνηκε και για τους ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (11% έναντι 32% στα δυο έτη). Παρά τις διαφορές αυτές, η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με CRT-D που βελτίωσαν το κλάσμα εξωθήσεως και το λειτουργικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας πέραν του ορίου εμφύτευσης ICD, εξακολουθούν να εμφανίζουν σημαντικό κίνδυνο κοιλιακής ταχυαρρυθμίας. Τα ευρήματα αυτά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη λήψη απόφασης επιλογής συσκευής κατά την αντικατάσταση της γεννήτριας²⁶.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως που υποβάλλονται σε θεραπεία επανασυγχρονισμού δεν ανταποκρίνονται σε ικανοποιητικό βαθμό όταν παρουσιάζουν ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα μη αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (non-LBBB) και έχουν αποτελέσει μειοψηφία στις υπάρχουσες κλινικές μελέτες αμφικοιλιακής βηματοδότησης. Ωστόσο, ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν μη ειδική διαταραχή της ενδοκοιλιακής αγωγής (NICD) με καθυστέρηση της αγωγής κατά μήκος του αριστερού δεματίου χωρίς πλήρη αποκλεισμό. Μεταξύ 11.505 ασθενών μητρώου καταγραφής ασθενών με απινιδιστή σε παρακολούθηση 3 ετών, φάνηκε ότι οι ασθενείς με μορφολογία αποκλεισμού του δεξιού σκέλους (RBBB) που έλαβαν αμφικοιλιακό απινιδιστή δεν παρουσίασαν καλύτερη έκβαση από εκείνους που έλαβαν απλό απινιδιστή, ανεξαρτήτως του εύρους του QRS συμπλέγματος. Αντιθέτως, οι ασθενείς με NICD και εύρος QRS > 150msec που έλαβαν αμφικοιλιακό απινιδιστή (CRT-D) παρουσίασαν ελαττωμένη θνητότητα 3 ετών συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν απλό απινιδιστή (ICD) (HR 0,6, $p = 0,007$). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι στην ίδια κατηγορία ασθενών, όταν το εύρος QRS ήταν μεταξύ 120-149 msec, η εμφύτευση CRT-D συσχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας και των επανεισαγωγών για καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με την εμφύτευση απλού ICD. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες να αποσαφηνίσουν το ρόλο της θεραπείας επανασυγχρονισμού στους ασθενείς με non-LBBB διαταραχή της αγωγής²⁷.

Η εμφύτευση υποδόριου απινιδιστή (S-

ICD) έχει συσχετιστεί με ασφάλεια και επαρκή αποτελεσματικότητα σε μεγάλα μητρώα καταγραφής ασθενών, στα οποία ωστόσο οι ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας αποτελούσαν μειοψηφία, παρότι τα ανωτέρω κριτήρια συνιστούν την κύρια ένδειξη εμφύτευσης απινιδιστή. Σε πρόσφατη μελέτη 1116 με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως <35% διερευνήθηκε η απόδοση του υποδόριου απινιδιστή ως μεθόδου πρωτογενούς πρόληψης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Η εμφύτευση του S-ICD ήταν επιτυχής σε 99,6% των ασθενών ενώ μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία απινιδώσης (DFT), ανατάχθηκε επιτυχώς το 99,2% με 93,5% επιτυχή ανάταξη με λιγότερα από 65 Joule. Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος ήταν προγνωστικός ανεπιτυχούς ανάταξης με λιγότερα από 65 Joule. Η εμφύτευση συνοδεύτηκε από ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό περιεπεμβατικών επιπλοκών (95,8% χωρίς επιπλοκές κατά την περιεμβατική περίοδο)²⁸.

Η αμφικολιακή βηματοδότηση είναι η πρωταρχική μέθοδος καρδιακού επανασυγχρονισμού παρότι τα ποσοστά μη ανταπόκρισης πλησιάζουν το 30-40%. Η βηματοδότηση από το δεμάτιο του His έχει ανακύψει ως εναλλακτική επιλογή επανασυγχρονισμού παρακάμπτοντας την εγγύς διαταραχή αγωγής. Η μελέτη His-SYNC αποτελεί την πρώτη, πιλοτική τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης των δυο διαθέσιμων μεθόδων επανασυγχρονισμού που αποσκοπούσε να διερευνήσει τη δυνατότητα εφαρμογής και την αποτελεσματικότητα της βηματοδότης από το δεμάτιο του His (His-CRT) ως πρωταρχικής μεθόδου επανασυγχρονισμού έναντι της αμφικολιακής βηματοδότησης (Biv-CRT). Μεταξύ 41 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, η His-CRT συσχέτιστηκε με σημαντική ελάττωση του εύρους του QRS (172 msec σε 144 msec), η οποία δεν φάνηκε με την Biv-CRT (165 msec σε 152 msec), όμως η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Κατά την παρακολούθηση 6 μηνών φάνηκε βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως και στις δυο ομάδες, χωρίς υπεροχή του His-CRT. Σε αυτή την πρώτη, πιλοτική τυχαιοποιημένη μελέτη, η His-CRT δεν φάνηκε να βελτιώνει ηλεκτροκαρδιογραφικές ή ηχοκαρδιογραφικές παρα-

μέτρους σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με την Biv-CRT. Ωστόσο, υπήρξε μεγάλο ποσοστό διασταύρωσης των ασθενών των δυο ομάδων (crossover rate) επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα²⁹.

Η βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο μελέτης, ιδίως υπό το φως νεότερων θεραπευτικών εξελίξεων που επιφέρει η δυνατότητα κατάλυσης της αρρυθμίας. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών επί συνόλου 3598 ασθενών διερεύνησε τη βέλτιστη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής σε αυτούς τους ασθενείς. Συγκριτικά με τη θεραπεία ελέγχου της συχνότητας με φάρμακα, η θεραπεία ελέγχου του ρυθμού με αντιαρρυθμικά φάρμακα δεν έδειξε όφελος στην ολική θνητότητα, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τις θρομβοεμβολές, ενώ συνοδεύτηκε από αύξηση στη συχνότητα των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο. Αντιθέτως, συγκριτικά με τη φαρμακευτική θεραπεία, η θεραπεία ελέγχου του ρυθμού με κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής συνοδεύτηκε από ελάττωση της θνητότητας κατά 49%, βελτίωση της ποιότητας ζωής, βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας και παρόμοια συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων³⁰.

Ε. Καρδιο-ογκολογία

Μόλις το 10% των γυναικών με καρδιοτοξικότητα (ΚΕ: 40-49%) μετά τη χορήγηση αντι-HER2 στοχευμένες θεραπείες στις οποίες χορηγήθηκαν προοπτικά β-αναστολείς και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, παρουσίασαν σοβαρή επιδείνωση της λειτουργικότητας της ΑΚ (ΚΕ<35%)³¹. Ωστόσο, σε μετα-ανάλυση 22 προοπτικών μελετών, δεν διαπιστώθηκε σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα τόσο των β-αναστολέων όσο και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου σε καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπεία³².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I, et al: S-GLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in

- type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.
2. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP, et al: DAPAGLIFLOZIN-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
 3. KATO ET, SILVERMAN MG, MOSEZON O, et al: Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528–2536.
 4. MCMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE, et al: DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
 5. MCMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE, et al: On behalf of the DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1402–1411.
 6. JANUZZI JL JR, PRESCOTT MF, BUTLER J, et al: Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019 Sep 2;1-11. doi: 10.1001/jama.2019.12821. [Epub ahead of print].
 7. DESAI AS, SOLOMON SD, SHAH AM, et al: Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 2;1-10. doi: 10.1001/jama.2019.12843. [Epub ahead of print].
 8. IUNG B, ARMOIRY X, VAHANIAN A, et al: On behalf of the MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;doi:10.1002/ehf.1616.
 9. BARON SJ, WANG K, ARNOLD SV, et al: On behalf of the COAPT Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter mitral valve repair versus medical therapy in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: results from the COAPT trial. *Circulation* 2019;140:1881–1891.
 10. ARNOLD SV, CHINNAKONDEPALLI KM, SPERTUS JA, et al: Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation: COAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2123–2132.
 11. BRANCH KR, PROBSTFIELD JL, EIKELBOOM JW, et al: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease: the COMPASS trial. *Circulation* 2019;140:529–537.
 12. MEHRA MR, URIEL N, NAKA Y, et al: A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1618–1627. doi: 10.1056/NEJMoa1900486. Epub 2019 Mar 17.
 13. YAU TM, PAGANI FD, MANCINI DM, et al: For the Cardiothoracic Surgical Trials Network. Intramyocardial injection of mesenchymal precursor cells and successful temporary weaning from left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:1176–1186.
 14. MCCULLOUGH M, CARABALLO C, RAVINDRAN NG, et al: Neurohormonal Blockade and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Supported by Left Ventricular Assist Devices. *JAMA Cardiol*. 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4965. [Epub ahead of print].
 15. SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, ANAND IS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1.
 16. MCMURRAY JJV, JACKSON AM, LAM CSP, et al: Effects of sacubitril-valsartan, versus valsartan, in women compared to men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2019;doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491. *N Engl J Med* 2019;381:1609–1620.
 17. SOLOMON SD, VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, et al: Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2019;doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
 18. VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, DESAI AS, et al: Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol* 2019 Nov 6. pii: S0735-1097(19)38299-3. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.003. [Epub ahead of print].
 19. SHAH SJ, VOORS AA, MCMURRAY JJV, et al: Effect of Neladenoson Bialanate on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jun 4;321(21):2101–2112. doi: 10.1001/jama.2019.6717.
 20. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DEVORE

- AD et al: Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11.
21. MORROW DA, VELAZQUEZ EJ, DEVORE AD, et al: Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3345-3352.
22. WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, et al: Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
23. MAGGIONI AP, LOPEZ-SENDON J, NIELSEN OW, et al: Efficacy and safety of serelaxin when added to standard of care in patients with acute heart failure: results from a PROBE study, RELAX-AHFEU. *Eur J Heart Fail* 2019;21:322-333.
24. METRA M, TEERLINK JR, COTTER G, et al: RELAX-AHF-2 Committees Investigators. Effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *N Engl J Med* 2019;381:716-726.
25. SCHRAGE B, BENSON L, WESTERMANN D, et al: Association between use of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators and mortality in patients with heart failure: A prospective propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation* 2019;140(19):1530-1539.
26. SHERAZI S, SHAH F, KUTYIFA V, et al: Ventricular tachyarrhythmia in patients improved beyond guidelines for ICD in MADIT CRT. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1172-1181.
27. KAWATA H, BAO H, CURTIS JP, et al: Cardiac resynchronization defibrillator therapy for non-specific intraventricular conduction delay versus right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3082-3099.
28. BOERSMA L, EL-CHAMI M, BONGIORNI M, et al: Understanding outcomes with the EMBLEM S-ICD in primary prevention patients with low EF study (UNTOUCHED): Clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm* 2019;11:1636-1644.
29. UPADHYAY G, VIJAYARAMAN P, NAYAK H, et al: His corrective paving or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. *JACC* 2019 Vol 74;157-166.
30. CHEN S, PURERFELLNER H, MEYER C, et al: Rhythm control for patient with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz443. doi: 10.1093/eurheartj/ehz443. [Epub ahead of print].
31. LYNCE F, BARAC A, GENG X, et al: Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:595-603.
32. LI X, LI Y, ZHANG T, et al: Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;151:104577.

Μυοκαρδιοπάθειες – Μυοκαρδίτιδες

Ν. Μακρής, Ι. Παρασκευαΐδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η παθολογική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου διαχωρίζει τους ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένη συνολική θνητότητα και άρα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενότερα
- Η χορήγηση βρομοκρυστίνης σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια κύησης συμβάλλει σημαντικά στην πλήρη ανάκαμψη της λειτουργίας της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας
- Ο φαινότυπος ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια του τύπου του μη-συμπαγούς μυοκαρδίου μπορεί να έχει προγνωστικό χαρακτήρα, με αυτούς με φαινότυπο διατατικής να έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Η χορήγηση patisiran (siRNA) σε ασθενείς με κληρονομικής μορφής αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη βελτιώνει παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας και μειώνει της νοσηλείες
- Η ανίχνευση αυξημένου εξωκντάρριου όγκου (ECV) στα βασικά τμήματα του μυοκαρδίου ασθενών με αμυλοείδωση καρδιάς, όπως απεικονίζεται με την μαγνητική καρδιάς έχει αυξημένη και ισχυρή προγνωστική αξία
- Ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση που ήταν προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε ηλεκτρική ανάταξη κολπικών αρρυθμιών παρουσίασαν σε μεγαλύτερο βαθμό θρόμβους εντός των καρδιακών κοιλοτήτων και μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με ομάδα ελέγχου
- Σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα τονίζεται η σπουδαιότητα της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας στη διάγνωση και στη θεραπεία
- Το σχέδιο PROPELLA σε ασθενείς με κερανοβόλο μυοκαρδίτιδα βελτιώνει την αιμοδυναμική απόδοση και μειώνει την έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης
- Το γενετικό υλικό εντεροϊού σε μυοκαρδιοκύτταρα ασθενών με διατατική μυοκαρδιοπάθεια αναδεικνύει το ρόλο του πρωτεολυτικού ενζύμου 2Apro στη χρόνια μυοκαρδίτιδα και δυνατότητα να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο

Μυοκαρδιοπάθειες

Πρόσφατη μελέτη συμπεριέλαβε 75 ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) και τους υπέβαλε σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς με σκοπό να μετρήσει τόσο τον όγκο όσο και τη λειτουργία του αριστερού κόλπου¹. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ογκομετρικές παράμετροι και η επιμήκης παραμόρφωση του αριστερού κόλπου ήταν σημαντικά επηρεασμένα στους ασθενείς με HCM. Επιπλέον, σε μια μέση παρακολούθηση 3,3 ± 1,2 ετών, η επιμήκης παραμόρφωση του αριστερού κόλπου σχετίστηκε με την θνητότητα από όλα τα αίτια καθώς και με την καρδιαγγειακή θνητότητα, τις θανατηφόρες αρρυθμίες και τις νοσηλείες. Προτείνεται συνεπώς στενότερη παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Εξετάστηκαν 40 ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια κύησης (peripartumcardiomyopathy, PPCM) οι οποίες υπεβλήθησαν σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς και μετρήθηκαν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και της δεξιάς κοιλίας (RVEF) πριν την έναρξη θεραπείας στο baseline². Κατόπιν τους χορηγήθηκαν 2 δοσολογικά σχήματα βρωμοκρυπτίνης, ένα για 1 εβδομάδα και ένα για 8 εβδομάδες. Στις ασθενείς που στη βασική μελέτη είχαν επηρεασμένη συσταλτικότητα δεξιάς κοιλίας, το ποσοστό πλήρους ανάκαμψης δεξιάς και αριστερής κοιλίας μετά από 6 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με αυτές που είχαν διατηρημένη συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας (58% vs 81% p = 0,027). Οι μεταβολές του LVEF και του RVEF μετά τη θεραπεία δεν διέφεραν ανάμεσα στα 2 δοσολογικά σχήματα. Η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης οδήγησε πάντως σε υψηλά ποσοστά πλήρους ανάκαμψης στις ασθενείς.

Εξετάστηκαν 143 ασθενείς με διαγνωσμένη μυοκαρδιοπάθεια μη-συμπαγούς μυοκαρδίου (non-compactioncardiomyopathy, NCCM), καθώς και οι συγγενείς τους και υπεβλήθησαν σε γονιδιακό έλεγχο³. Η μυοκαρδιοπάθεια κατατάχθηκε σε αμιγή NCCM, σε NCCM με φαινότυπο διατακτικής και σε NCCM με φαινότυπο υπερτροφικής. Τόσο ο φαινότυπος, όσο και η μετάλλαξη των ασθενών φαίνεται πως ήταν προβλεπτικά του φαινοτύπου

των συγγενών. Επιπλέον, ο φαινότυπος σχετίστηκε με την κλινική έκβαση των ασθενών. Οι ασθενείς με NCCM με φαινότυπο διατακτικής είχαν το υψηλότερο ποσοστό συμβαμάτων όπως θάνατος, εμφύτευση LVAD, εκφόρτιση απινιδιστή ή ισχαιμικό ΑΕΕ.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια υπομελέτη της APOLO για την χορήγηση patisiran (siRNA) στους ασθενείς με κληρονομικής μορφής αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (hATTR) που αφορούσε στον καρδιολογικό υποπληθυσμό της και συγκεκριμένα στους ασθενείς με παχυσμένα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας, χωρίς παθολογικές συνθήκες φόρτισης αυτής⁴. Στον υποπληθυσμό αυτόν (n=126) το patisiranμείωσε το πάχος των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας (-0,9±0,4mm, P=0,017), αύξησε τον τελοδοιαστολικό όγκο (8,3±3,9mL, P=0,036), βελτίωσε την συνολική επιμήκη παραμόρφωση (-1,4±0,6%, P=0,015) και αύξησε την καρδιακή παροχή (0,38±0,19 L/min, P=0,044) σε σχέση με το placebo στους 18 μήνες. Επιπλέον μείωσε σημαντικά το NT-proBNP καθώς και τις νοσηλείες.

Εξετάστηκαν με μαγνητική τομογραφία καρδιάς 77 ασθενείς με AL αμυλοείδωση και τους συνέκρινε με υγιή ομάδα ελέγχου⁵. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε T1 χαρτογράφηση και μετρήθηκε ο εξωκυττάριος όγκος (ECV) και η καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο (LGE) σε διάφορα τμήματα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας. Η T1 χαρτογράφηση ανέδειξε μέσω της αύξησης του ECV την χαρακτηριστική εναπόθεση αμυλοειδούς σε μειούμενες ποσότητες όσο προχωράμε από τη βάση προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας. Ακόμη φάνηκε πως ο ECV στα βασικά τμήματα της αριστερής κοιλίας μπορεί να έχει ισχυρή προγνωστική σημασία στους συγκεκριμένους ασθενείς όταν προστίθεται στο στάδιο κατά Mayo, στο λειτουργικό στάδιο κατά NYHA και στο πρότυπο κατανομής του LGE. Κατά συνέπεια, υπογραμμίζεται η σημασία της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς ως σημαντικό κομμάτι στη παρακολούθηση των ασθενών με AL αμυλοείδωση.

Συμπεριλήφθηκαν 58 ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση οι οποίοι ήταν προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη κολπικών αρρυθμιών και συγκρίθηκαν με υγιή ομάδα ελέγχου⁶. Οι ασθενείς με αμυ-

λοειδωση είχαν υψηλότερο ποσοστό ματαίωσης της καρδιοανάταξης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (28% vs. 7%; $p < 0,001$) κυρίως λόγω ανίχνευσης ενδοκαρδιακού θρόμβου με διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα. Το ποσοστό επιτυχίας της καρδιοανάταξης δεν διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες (90% vs. 94%; $p = 0,4$), ενώ το ποσοστό επιπλοκών (βραδυαρρυθμίες, ταχυαρρυθμίες) ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της καρδιακής αμυλοειδωσης (6 από 42 [14%] vs, 2 από 106 [2%]; $p = 0,007$).

Μυοκαρδίτιδες

Στην συγκεκριμένη εργασία παρουσιάστηκαν οι επιλογές θεραπευτικής αντιμετώπισης της μυοκαρδίτιδας ανάλογα με τα αποτελέσματα της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας⁷. Έτσι σε βιοψία αρνητική και σε ιούς και σε φλεγμονή η πιθανή διάγνωση είναι διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή μυοκαρδιοπάθεια μετά από μυοκαρδίτιδα και προτείνεται η αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας. Όταν η βιοψία είναι θετική για φλεγμονή και αρνητική για ιούς η πιθανή διάγνωση είναι είτε φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια (>3 μήνες) όπου η προτεινόμενη θεραπεία είναι η ανοσοκατασταλτική αγωγή, είτε οξείες μυοκαρδίτιδες του τύπου της σαρκοειδωσης, της γιγαντοκυτταρικής ή της ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας. Σ' αυτή την περίπτωση παράλληλα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή σπουδαίο ρόλο παίζει και η μηχανική υποβοήθηση της αριστερής κοιλίας. Όταν τέλος η βιοψία είναι θετική και για ιούς και για φλεγμονή η διάγνωση είναι μυοκαρδίτιδα ιογενούς αιτιολογίας και η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να είναι ειδική για τον συγκεκριμένο ιό. Τονίζεται συνεπώς η κριτική σημασία της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας στη διάγνωση και τη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας.

Πρόσφατα παρουσιάστηκαν αποτελέσματα από το σχέδιο PROPELLA, δηλαδή την υποστήριξη της αριστερής κοιλίας με αξονικής ροής αντλίες τύπου Impella για παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε ασθενείς με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα⁸. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν παράλληλα με τα αιμοδυναμικά οφέλη (αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας, ελάττωση των απαιτήσεων σε οξυγό-

νο, μείωση του τοιχωματικού stress και βελτίωση της υπενδοκαρδιακής αιμάτωσης) παρουσίασαν μείωση της παρουσίας κυττάρων της ανοσολογικής απόκρισης καθώς και μείωση της έκφρασης μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (ιντεγκρίνες) που συμβάλλουν κι αυτά στην ανοσολογική απόκριση.

Η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει τα αποτελέσματα κατά την οποία οι ερευνητές απομόνωσαν RNA από ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και εντόπισαν τμήματα RNA από εντεροϊό (enterovirus, EV)⁹. Κατόπιν με τεχνικές μοριακής γενετικής εισήγαγαν αυτά τα τμήματα γενετικού υλικού του EV σε καλλιέργειες καρδιακών κυττάρων *in vitro*. Παρατηρήθηκε διαταραχή της λειτουργίας των μυοκαρδιακών κυττάρων, κυρίως λόγω της παραγωγής του ιικού πρωτεολυτικού ενζύμου 2Apro. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να συμβάλλουν στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της κυτταρικής βλάβης σε χρόνιες μυοκαρδίτιδες καθώς και στην αναγνώριση νέων θεραπευτικών στόχων όπως το ένζυμο 2Apro. Κρίνεται απαραίτητη η εντατικοποίηση της έρευνας για την ανάπτυξη αναστολέων του συγκεκριμένου ενζύμου, δεδομένα ότι ήδη υπάρχει πρόοδος σ' αυτό το θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HINOJAR R, ZAMORANO JL, FERNANDEZ-MINDEZ M, et al: Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun;35(6):1055-1065.
2. HAGHIKIA A, SCHWAB J, VOGEL-CLAUSSEN J, et al: Bromocriptine treatment in patients with peripartum cardiomyopathy and right ventricular dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2019 Mar;108(3):290-297.
3. VAN WANING JI, CALISKAN K, MICHELS M, et al: Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1601-1611.
4. SOLOMON SD, ADAMS D, KRISTEN A, et al: Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of the APOLLO Study. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):431-443.
5. WAN K, LI W, SUN J, et al: Regional amyloid distribution and impact on mortality in light-chain

- amyloidosis: a T1 mapping cardiac magnetic resonance study. *Amyloid*. 2019 Mar;26(1):45-51.
6. EL-AM EA, DISPENZIERI A, MELDUNI RM, et al: Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):589-597.
 7. TSCHÖPE C, COOPER LT, TORRE-AMIONE G, et al: Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1568-1583.
 8. SPILLMANN F, VAN LINTHOUT S, SCHMIDT G, et al: Mode-of-action of the PROPELLA concept in fulminant myocarditis. *Eur Heart J*. 2019 Jul 1;40(26):2164-2169.
 9. BOUIN A, GRETTEAU PA, WEHBE M, et al: Enterovirus Persistence in Cardiac Cells of Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Is Linked to 5' Terminal Genomic RNA-Deleted Viral Populations With Viral-Encoded Proteinase Activities. *Circulation*. 2019 May 14;139(20):2326-2338.

ΕΞελίξεις στην αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών

Σ. Χατζίδου, Ε. Μαργιούλα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με υπερχοιλιακές ταχυκαρδίες από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία
- Αναθεωρημένες Αμερικάνικες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή
- Η κατάλυση οδηγεί σε κλινικά σημαντική και αξιοσημείωτη βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε συμπτωματικούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (CABANA, CAPTAF)
- Η ηλικία, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η παράλληλη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα αναδείχθηκαν ως μείζονες παράγοντες κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτικά
- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν υποβληθεί σε PCI, η χορήγηση νεότερου αντιπηκτικού με αναστολέα P2Y12 σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο σε σχέση την χορήγηση τριπλής θεραπείας (AUGUSTUS & ENTRUST-AF)
- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο, η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη είναι εξίσου αποτελεσματική και πιο ασφαλής σε σχέση με τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης με αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (AFIRE)
- Η φυσιολογική βηματοδότηση (αμφικοιλιακή ή μέσω του δεματίου του His) φαίνεται πως έχει θετικές δομικές και λειτουργικές επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία, χωρίς παρόλα αυτά να μειώνει τη θνητότητα
- Τα περιοδικά όψιμα μεταδυναμικά βρόθηκαν να μπορούν να προβλέψουν τη μείωση της θνητότητας από την εμφύτευση ICD στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με ισχαιμική και μη μυοκαρδιοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (EU-CERT-ICD)
- Παρά το γεγονός ότι το 90% των ασθενών με CRT-D αποκρίνεται στην αμφικοιλιακή βηματοδότηση, ο κίνδυνος κοιλιακών ταχυαρρυθμιών παραμένει αξιοσημείωτος (Post hoc MADIT-CRT)

- Ασθενείς με σύνδρομο *Brugada* και απινιδωτή παρουσιάζουν ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό (*rate*) καρδιακής θνητότητας
- Νέο μοντέλο πρόβλεψης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες προκειμένου να καθοδηγήσει την εμφύτευση απινιδωτή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης (*PREVENTION-ACHD*)
- Νέες ευρωπαϊκές συστάσεις για την συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες ασθενών-αθλητών με μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, περι-καρδίτιδα και στεφανιαία νόσο

Υπερκοιλιακές αρρυθμίες¹

Δημοσιεύθηκαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία. Κύριο μήνυμα των νέων οδηγιών αποτελεί το ότι η κατάλυση θα πρέπει να αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής στις περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον αναπροσαρμόζονται οι οδηγίες για τη χρήση των αντιαρρυθμικών σκευασμάτων.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς με απρόσφορη φλεβοκομβική ταχυκαρδία προτείνεται η ιβαμπραδίνη μόνη ή σε συνδυασμό με β αποκλειστές. Όσον αφορά την εστιακή κολπική ταχυκαρδία η ενδοφλέβια (iv) χορήγηση ιβουτιλίδης στην οξεία φάση και ιβαμπραδίνης σε συνδυασμό με β αποκλειστές για χρόνια θεραπεία αποτελούν νέες θεραπευτικές επιλογές.

Για την οξεία ανάταξη κολπικού πτερυγισμού προτείνεται η χορήγηση ιβουτιλίδης (iv) ή δοφετιλίδης (oral ή iv) καθώς και η ταχεία κολπική βηματοδότηση σε ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη ή απινιδωτή. Επιπλέον, σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό συστήνεται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής όπως ισχύει για την κολπική μαρμαρυγή, παρά το γεγονός ότι το CHA₂DS₂-VASc δεν έχει επικαιροποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Τονίζεται δε πως τα όρια για την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να είναι υψηλότερα από τα ισχύοντα της κολπικής μαρμαρυγής.

Ασθενείς με ασυμπτωματική προδιέγερση [wpw] θα πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη για διαστρωμάτωση κινδύνου, ενώ η κατάλυση συστήνεται σε περίπτωση δεματίων υψηλού κινδύνου με ένδειξη I, σε χαμηλού κινδύνου με ένδειξη IIIb και σε δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας λόγω του δυσσυχρονισμού με ένδειξη IIa.

Για την πρόληψη υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας στην εγκυμοσύνη σε ασθενείς χωρίς σύνδρομο wpw προτείνεται η χορήγηση καρδιοεκλεκτικών β αποκλειστών (πλην της ατενολόλης) ή βεραπαμίλης, ενώ για ασθενείς με σύνδρομο wpw η φλεκαινίδη ή η προπαφαινόνη. Συνιστάται δε, αν είναι δυνατόν, να αποφεύγονται όλα τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Αναθεωρημένες έννοιες αποτελούν ο σημαντικός ρόλος της μαγνητικής καρδιάς στη διάγνωση της ταχυμυοκαρδιοπάθειας καθώς και ο κυρίαρχος ρόλος της κατάλυσης στη θεραπεία της.

Κολπική μαρμαρυγή

Δημοσιεύθηκαν αναθεωρημένες Αμερικάνικες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Σημαντικές διαφοροποιήσεις αφορούν στο πεδίο των αντιπηκτικών, στην κατάλυση, στην προφύλαξη θρομβοεμβολικού επεισοδίου και στη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που επιπλέκεται με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ενώ καινούργιες

προσθήκες αποτελούν οι συσκευές ανίχνευσης και η απώλεια βάρους. Σε ασθενείς με συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας συστήνεται πλέον με ένδειξη IIb η κατάλυση. Με βάση τα ευρήματα κλινικής μελέτης και την έγκριση νέας συσκευής για τη διαδερμική σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου (Watchman device) συστήνεται η σύγκλισή του σε περίπτωση αντένδειξης λήψης αντιπηκτικών (ένδειξη IIb). Σε ασθενείς με κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στην περίπτωση που ο έλεγχος με περιπατητική τηλεμετρία δεν κατέληξε σε διάγνωση συστήνεται η εμφύτευση καταγραφέα ρυθμού για την ανίχνευση υποκλινικής κολπικής μαρμαρυγής (ένδειξη IIa). Τέλος στο πλαίσιο της τροποποίησης παραγόντων κινδύνου για την πρόληψη κολπικής μαρμαρυγής συστήνεται και η απώλεια βάρους².

Στην πολυαναμενόμενη CABANA η ανάλυση με βάση την πρόθεση για θεραπεία (intention to treat analysis) απέτυχε να υποστηρίξει ότι η κατάλυση είναι ανώτερη της αντιαρρυθμικής θεραπείας στη βελτίωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου και της θνητότητας³. Παρόλα αυτά, αξίζει να αναφερθεί πως περίπου το 30% των ασθενών που αρχικά είχαν εκχωρήσει στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας αποφάσισαν εν τέλει για λόγους συμπτωματικής ανακούφισης να μεταβούν στην ομάδα της κατάλυσης. Επιπλέον, με βάση την as treated ανάλυση η κατάλυση θα είχε καταδείξει ανωτερότητα ως προς την θνητότητα⁴. Άξιο αναφοράς είναι επίσης πως με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης σε ασθενείς με συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή η κατάλυση οδήγησε σε κλινικά σημαντική και αξιοσημείωτη βελτίωση στην ποιότητα ζωής στους 12 μήνες χωρίς παράλληλη αύξηση των επιπλοκών⁵. Εύρημα το οποίο επιβεβαιώνεται και από τη μικρότερη τυχαίοποιημένη μελέτη CAPTAF⁶. Συμπερασματικά, πρόκειται για μία σημαντική μελέτη που επιβεβαιώνει τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που συστήνουν την κατάλυση σε συμπτωματικούς ασθενείς μετά από μία τουλάχιστον αποτυχημένη προσπάθεια φαρμακευτικής θεραπείας.

Η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση

κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται πως μειώνει στο μισό την πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας σε ένα έτος σε σχέση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση χωρίς απομόνωση, σύμφωνα με μετανάλυση που συμπεριέλαβε 6 τυχαίοποιημένες μελέτες⁷.

Στην τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ELIMINATE-AF η συνέχιση της θεραπείας με εντοξαμπάνη, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε κατάλυση, βρέθηκε ασφαλής και μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική της θεραπείας με βαρφαρίνη⁸.

Η ηλικία, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η παράλληλη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα αναδείχθηκαν ως μείζονες παράγοντες κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Απεναντίας, η χορήγηση των νεότερων αντιπηκτικών συνοδεύεται από μικρότερο κίνδυνο σε σχέση με την βαρφαρίνη⁹.

Έξυπνο ρολόι της Apple με αλγόριθμο εντόπισης άρρυθμου σφυγμού φαίνεται πως δύναται να εντοπίσει την ασυμπτωματική κολπική μαρμαρυγή κατά τη συνήθη χρήση του σε ασθενείς χωρίς ιστορικό της αρρυθμίας¹⁰.

Τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη συνέκρινε την κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής με υψίσυχο ρεύμα ή μπαλόνι κρυσπηξίας για την απομόνωση των πνευμονικών φλεβών. Οι διαφορετικές τεχνικές δεν διέφεραν ως προς την αποτελεσματικότητα σε ένα έτος, με μόλις 53% πιθανότητα ελεύθερου υποτροπής εντός ενός έτους αλλά με > 98% μείωση του φορτίου κολπικής μαρμαρυγής, όπως αξιολογήθηκε από συνεχή καταγραφή καρδιακού ρυθμού με εμφυτεύσιμο holter¹¹.

Τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης AF-FICIENT I για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του νέου καθετήρα LUMINIZE RF Balloon στην κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής ανακοινώθηκαν στο τελευταίο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Αρρυθμιολογικής Εταιρείας. Ο νέος καθετήρας, που συνδυάζει τα οφέλη της κρυσπηξίας με το υψίσυχο ρεύμα, οδήγησε σε επιτυχή απομόνωση των πνευμονικών φλεβών στο 99.4% των περιπτώσεων με ένα μέσο χρόνο επέμβασης στα 70 λεπτά¹².

Νέος υψίσυχνου ρεύματος καθετήρας κα-

τάλυσης με μικροηλεκτρόδια και θερμοκάψουλες επιτρέπει την χορήγηση υψηλής έντασης, μικρής διάρκειας και ελεγχόμενης θερμοκρασίας βλάβες για την απομόνωση των πνευμονικών φλεβών στην κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής. Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του μειώνοντας σημαντικά το χρόνο επέμβασης¹³.

Στον αντίποδα της τεχνολογικής ανάπτυξης, η μελέτη AVATAR-AF κατέδειξε πως η απλοποίηση της διαδικασίας της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής, χρησιμοποιώντας καθετήρα κρουσηξίας, χωρίς χαρτογράφηση των πνευμονικών φλεβών και χωρίς νοσηλεία, ήταν ανώτερη της φαρμακευτικής θεραπείας ως προς την επανανοσηλεία για συμπτωματική υποτροπή της αρρυθμίας. Επιπρόσθετα, η καθιερωμένη πρακτική της κατάλυσης με χαρτογράφηση, επιβεβαίωση απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών και νοσηλεία μίας ημέρας δεν βρέθηκε ανώτερη της απλοποιημένης μεθόδου (18% και 21% πιθανότητα επανανοσηλείας αντίστοιχα)¹⁴.

Αντιπηκτική αγωγή

Τα αποτελέσματα σημαντικών μελετών και μεταanalύσεων δημοσιεύθηκαν το 2019 σχετικά με τη διαχείριση ασθενών που έχουν ένδειξη για συνδυαστική θεραπεία με αντιπηκτικούς και αντιθρομβωτικούς παράγοντες, όπως πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή με ανάγκη μακροχρόνιας χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής και συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο με ανάγκη χορήγησης αντιθρομβωτικών σκευασμάτων.

Δύο τυχαίοποιημένες και πολυκεντρικές μελέτες τίθενται υπέρ της χορήγησης ενός νεότερου αντιπηκτικού με αναστολέα P2Y12 έναντι του καθιερωμένου συνδυασμού αντιπηκτικού και διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI). Στην AUGUSTUS¹⁵ και την ENTRUST-AF PCI¹⁶ η χορήγηση αναστολέα P2Y12 με απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη αντίστοιχα βρέθηκε να σχετίζεται με μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο και χωρίς σημαντική διαφορά ως προς

τα ισχαιμικά επεισόδια σε σχέση με την τριπλή θεραπεία.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και δύο πρόσφατες μεταanalύσεις, καταδεικνύοντας πως η χορήγηση νεότερου αντιπηκτικού με αναστολέα P2Y12 σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο σε σχέση την χορήγηση τριπλής θεραπείας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν υποβληθεί σε PCI^{17,18}.

Στο ίδιο κλίμα κυμαίνονται και οι πρόσφατες Αμερικάνικες οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή, συστήνοντας την χορήγηση διπλής αγωγής με κλοπιδογρέλη και χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (15mg x 1) ή δαμπιγκατράνης (150 mg x 2) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από PCI, προκειμένου να μειωθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος σε σχέση με την τριπλή θεραπεία. Αναθεωρημένες συστάσεις αφορούν επιπλέον και στο πεδίο των αντιπηκτικών, με τα νεότερα αντιπηκτικά να προτιμούνται έναντι της βαρφαρίνης, με την προσθήκη της εδοξαμπάνης στη λίστα των νεότερων αντιπηκτικών, με την προτίμηση της βαρφαρίνης ή της απιξαμπάνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15ml/min ή σε αιμοδιάλυση και με την έγκριση των idarucizumab και andexanet alfa για την αναστροφή δράσης σε περίπτωση αιμορραγίας των νεότερων αντιπηκτικών δαμπιγκαντράνη και ριβαροξαμπάνη/απιξαμπάνη αντίστοιχα να αποτελούν τις κυριότερες¹⁹.

Όσον αφορά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο, η μελέτη AFIRE κατέληξε πως η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη είναι μη κατώτερη ως προς την αποτελεσματικότητα και ανώτερη ως προς την ασφάλεια σε σχέση με τη συγχρόνηση ριβαροξαμπάνης με αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Αξιοσημείωτο είναι δε πως η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω αυξημένης θνητότητας στην ομάδα της συγχρόνησης, ενώ η ολική θνητότητα βρέθηκε σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της μονοθεραπείας²⁰.

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs) μεταβολίζονται κατά ένα ποσοστό μέσω της νεφρικής οδού, γεγονός που δημιουργεί ανησυχία για τη χρήση τους σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε πρόσφατη μετανάλυση 45 τυχαίοποιημένων μελετών, που συνέκριναν τα NOACs με την βαρφαρίνη

σε ένα σύνολο 34000 ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, οι περίπου 14000 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν NOACs είχαν μικρότερο κίνδυνο για εγκεφαλικό, συστηματική εμβολή και θάνατο από οποιοδήποτε λόγο. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η υψηλότερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των NOACs σε σχέση με τη βαρφαρίνη επεκτείνεται και σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης έως και 30 ml/min/1,73m².²¹

Συσκευές βηματοδότησης και απινίδωσης

Στη μελέτη RM-ALONE διαπιστώθηκε πως σε ασθενείς με μόνιμους βηματοδότες και απινιδιστές η μέθοδος ελέγχου και ρύθμισης των συσκευών με τηλεμετρία είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με την καθιερωμένη πρακτική των δύο ανά έτος επισκέψεων στο ιατρείο. Συγκεκριμένα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα μείζονα καρδιακά συμβάματα (19,5% και 20% αντίστοιχα) ενώ η παρακολούθηση με τηλεμετρία οδήγησε σε 79% λιγότερες επισκέψεις²².

Οι λοιμώξεις που επιπλέκουν την εμφύτευση ηλεκτρικών συσκευών (CIED) σχετίζονται με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη κατέδειξε πως η επιπρόσθετη χρήση ενός απορροφήσιμου επικαλυμμένου με αντιβιοτικούς παράγοντες φακέλου σχετίζεται με σημαντική μείωση στα ποσοστά CIED χωρίς παράλληλη αύξηση των επιπλοκών²³.

Η χρόνια βηματοδότηση από τη δεξιά κοιλία σχετίζεται με αρνητικές δομικές και λειτουργικές επιπτώσεις στην καρδιακή λειτουργία. Σε μετανάλυση 8 συνολικά μελετών αξιολογήθηκε η επίδραση της φυσιολογικής βηματοδότησης (αμφικολιακή ή μέσω του δεματίου του His) στην καρδιακή λειτουργία σε σύγκριση με την βηματοδότηση από τη δεξιά κοιλία σε ασθενείς χωρίς σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF >35%). Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας παρέμεινε διατηρημένο ή αυξήθηκε με τη φυσιολογική βηματοδότηση σε σύγκριση με την βηματοδότηση από τη δεξιά κοιλία ενώ μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε υποομάδα

ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που είχαν υποβληθεί σε κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου και εμφύτευση βηματοδότη. Αξιοσημείωτο είναι παρόλα αυτά πως δε σημειώθηκε καμία επίδραση στη θνητότητα²⁴.

Η αποτελεσματικότητα της εμφύτευσης διαφλέβιου απινιδωτή (ICD) για πρωτογενή πρόληψη αποτελεί ακόμη θέμα συζήτησης στην κλινική πράξη. Σε υπομελέτη της προοπτικής, μη τυχαίοποιημένης, πολυκεντρικής μελέτης EU-CERT-ICD για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εμφύτευσης ICD στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με ισχαιμική και μη μυοκαρδιοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF ≤ 35%), αξιολογήθηκε η χρήση των περιοδικών όψιμων μεταδυναμικών στην διάκριση ασθενών που πιθανόν να ωφεληθούν από την εμφύτευση ICD. Παρατηρήθηκε 43% μείωση της θνητότητας στην ομάδα ασθενών με ICD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ τα περιοδικά όψιμα μεταδυναμικά βρέθηκαν να μπορούν να προβλέψουν τη μείωση της θνητότητας από την εμφύτευση ICD στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης²⁵.

Ασθενείς από τη βάση δεδομένων της μελέτης EU-CERT-ICD, με μόνιμο απινιδωτή και με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), μελετήθηκαν ως προς τη θνητότητα και τη συχνότητα δόκιμων εκφορτίσεων του ICD. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ασθενείς με ΣΔ είχαν μειωμένο κίνδυνο δόκιμων εκφορτίσεων παρά τη σημαντική αύξηση της θνητότητας, υποδηλώνοντας πως η αύξηση της θνητότητας σε ασθενείς με ΣΔ πιθανόν να μη σχετίζεται με κοιλιακές ταχυαρρυθμίες²⁶.

Μελέτη παρατήρησης εξετάζει την έκβαση σε δείγμα 1236 ασθενών με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και αμφικολιακό βηματοδότη (CRT-P) ή απινιδωτή (CRT-D) από την βάση δεδομένων των ΗΠΑ (2007-2014). Στα πέντε έτη η θνητότητα και οι νοσηλείες δε διέφεραν μεταξύ ασθενών με CRT-P ή CRT-D, ενώ οι ασθενείς με CRT-P επωμίστηκαν συνολικά χαμηλότερες ιατρικές δαπάνες²⁷.

Post hoc ανάλυση της μελέτης MADIT-CRT αναδεικνύει πως η πλειοψηφία (90%) των ασθενών με CRT-D παρουσιάζει βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και/ή της λειτουργικής κλάσης κατά

ΝΥΧΑ σε επίπεδα που δεν ενδείκνυται πλέον με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες πρωτογενούς πρόληψη με ICD. Παρά το γεγονός ότι παρατηρείται χαμηλότερος κίνδυνος κοιλιακής ταχυαρρυθμίας στους ασθενείς που αποκρίνονται στην αμφικοιλιακή βηματοδότηση (57% μείωση του κινδύνου) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν αποκρίνονται (46% μείωση του κινδύνου), τα ποσοστά κοιλιακών ταχυαρρυθμιών παραμένουν αξιοσημείωτα και στις δύο ομάδες ασθενών για τα επόμενα δύο έτη. Ως εκ τούτου η παρουσία ICD εξακολουθεί να προστατεύει αυτούς τους ασθενείς²⁸.

Τα πρώτα δεδομένα από τους βηματοδότες χωρίς καλώδια δείχνουν ότι εμφυτεύονται με επιτυχία και παρουσιάζουν καλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις που σχετίζονται με εμφυτεύσιμες συσκευές (CIED), συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοδιάλυση²⁹ καθώς και σε ασθενείς με προηγούμενη CIED³⁰.

Κοιλιακές αρρυθμίες – Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Το όφελος της εμφύτευσης απινιδωτή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια παραμένει υπό αμφισβήτηση. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης φαίνεται πως η πρωτογενής πρόληψη με εμφύτευση απινιδωτή σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σχετίζεται με μείωση της θνητότητας μόνο σε ασθενείς με παρουσία μυοκαρδιακής ουλής, όπως αυτή διαπιστώνεται σε μαγνητική καρδιάς³¹.

Μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) σε έδαφος δομικής μυοκαρδιοπάθειας καταδεικνύει την κατάλυση ανώτερη της φαρμακευτικής θεραπείας στη μείωση των υποτροπών VT και της συχνότητας ηλεκτρικής θύελλας. Δεν παρατηρείται εντούτοις μείωση της θνητότητας, κάτι που διαπιστώνεται παρόλα αυτά σε μελέτες παρατήρησης³².

Μετανάλυση επτά μελετών σε συνολικά 7291 ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) εξετάζει την αξιοπιστία του μον-

τέλου εκτίμησης του ρίσκου αιφνιδίου θανάτου (HCM Risk-SCD) που προτάθηκε από τις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2014. Σύμφωνα με το HCM Risk-SCD οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού ρίσκου (<4%, 4%-<6% και ≥6% αντίστοιχα). Με βάση τα αποτελέσματα εντός 5 ετών, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός αιφνιδίου θανάτου βρέθηκε 1,01% σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, 2,43% σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου και 8,4% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, σε αντίστοιχία με το υπάρχον μοντέλο πρόβλεψης³³.

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης στο Οντάριο του Καναδά υπολόγισε την επίπτωση του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου που σχετίζεται με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) στον γενικό πληθυσμό σημαντικά χαμηλότερη από προηγούμενες αναφορές, με την πλειονότητα αυτών (70%) να συμβαίνει σε προηγούμενως αδιάγνωστα άτομα. Επιπλέον, τα περισσότερα περιστατικά αιφνιδίου θανάτου συνέβησαν σε ηρεμία (64,8%) ή ελαφρά δραστηριότητα (18,5%) και όχι σε άσκηση³⁴.

Σε μετανάλυση 22 μελετών με 1539 ασθενείς με σύνδρομο Brugada υπολογίστηκε πως η εμφύτευση απινιδωτή στο πλαίσιο πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου συνοδεύεται από ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό (rate) καρδιακής θνητότητας ενώ τα ποσοστά δόκιμων και αδόκιμων εκφορτίσεων ήταν παρόμοια³⁵.

Στο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2019 ανακοινώθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα της PREVENTION-ACHD, μιας προοπτικής μελέτης που σχεδιάστηκε για να επικαιροποιήσει ένα νέο μοντέλο πρόβλεψης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες προκειμένου να καθοδηγήσει την εμφύτευση απινιδωτή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης. Αξιολογώντας 7 παράγοντες κινδύνου (παρουσία στεφανιαίας νόσου, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, οποιαδήποτε υπερκοιλιακή αρρυθμία, επηρεασμένη συστηματική και υποπνευμονική κοιλιακή λειτουργία-EF<40%, διάρκεια QRS>120ms και διασπορά QT>70ms) το μοντέλο βρέθηκε να διακρίνει αξιόπιστα ενήλικες με συγγενείς καρδιοπάθειες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο³⁶.

Δημοσιοποιήθηκαν νέες ευρωπαϊκές συστάσεις για την συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες ασθενών-αθλητών με μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και στεφανιαία νόσο. Δεδομένης της ευεργετικής επίδρασης της άσκησης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου περιορίζεται αναλόγως η συμμετοχή σε έντονη άσκηση ή/και ανταγωνιστικά αθλήματα μόνο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που κρίνονται υψηλού κινδύνου³⁷. Όσον αφορά τους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα η αποχή από την αθλητική δραστηριότητα συστήνεται για 3-6 μήνες και 3 μήνες αντίστοιχα αναλόγως της σοβαρότητας της νόσου. Για τους αθλητές με μυοκαρδιοπάθεια δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον καθορισμό ασθενών υψηλού κινδύνου και δίδονται λιγότερο αυστηρές κατευθύνσεις για την ασφαλή συμμετοχή αναλόγως της αθλητικής δραστηριότητας³⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- BRUGADA J, KATRITSIS DG, ARBELO E, et al: 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Aug 31; pii: ehz467.
- JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, et al: 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9; 140(2):e125-e151.
- PACKER DL, MARK DB, ROBB RA, et al: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2; 321(13):1261-1274.
- DE VECCHIS R. CABANA trial: disappointing results? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jan 1; 5(1):57.
- MARK DB, ANSTROM KJ, SHENG S et al: Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2; 321(13):1275-1285.
- BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, GIZURARSON S, SCHWIELER J, et al: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Mar 19; 321(11):1059-1068.
- SAU A, HOWARD JP, AL-AIDAROUS S, et al: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Atrial Fibrillation Ablation With Pulmonary Vein Isolation Versus Without. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Aug; 5(8):968-976.
- HOHNLOSER SH, CAMM J, CAPPATO R, et al: Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019 Sep 21; 40(36):3013-3021.
- Predictors of intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation: Insights from the GARFIELD-AF and ORBIT-AF registries. Congress: ESC Congress 2019. FP Number: 2933.
- PEREZ MV, MAHAFFEY KW, HEDLIN H, et al: Apple Heart Study Investigators: Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909.
- ANDRADE JG, CHAMPAGNE J, DUBUC M, et al: CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019 Nov 26; 140(22):1779-1788.
- Assessment of the safety and performance of a novel RF balloon catheter system to isolate pulmonary veins: results of the multicenter AF-FICIENT 1 Trial. Congress: EHRA 2019.
- REDDY VY, GRIMALDI M, DE POTTER T, et al: Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Jul; 5(7):778-786.
- Ablation versus anti-arrhythmic therapy for reducing all hospital episodes from recurrent atrial fibrillation - AVATAR AF Congress. EHRA 2019. FP Number: 176.
- LOPES RD, HEIZER G, ARONSON R, et al: AUGUSTUS Investigators: Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509.
- VRANCKX P, VALGIMIGLI M, ECKARDT L, et al: Edoxaban-based versus vitamin K antago-

- nist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10206):1335.
17. LOPES RD, HONG H, HARSKAMP RE, et al: Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol*. 2019.
 18. GARGIULO G, GOETTE A, TIJSSEN J, et al: Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019; 40:3757.
 19. JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, et al: 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9; 140(2): e125-e151.
 20. YASUDA S, KAIKITA K, AKAO M, et al: AFIRE Investigators: Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381:1103.
 21. HA JT, NEUEN BL, CHENG LP, et al: Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019; 171(3):181.
 22. GARCNA-FERNANDEZ FJ, OSCA ASENSI J, ROMERO R, et al: Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). *Eur Heart J*. 2019; 40(23):1837.
 23. TARAKJI KG, MITTAL S, KENNERGREN C, et al: Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med*. 2019 May 16; 380(20): 1895-1905.
 24. SLOTWINER DJ, RAITT MH, DEL-CARPIO MUNOZ F, et al: Impact of Physiologic Pacing Versus Right Ventricular Pacing Among Patients With Left Ventricular Ejection Fraction Greater Than 35%: A Systematic Review for the 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019; 140(8):e483.
 25. BAUER A, KLEMM M, RIZAS KD, et al: EU-CERT-ICD investigators: Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multi-centre cohort study. *Lancet*. 2019 Oct 12; 394(10206):1344-1351.
 26. JUNTILLA MJ, PELLI A, KENTTÄ TV, et al: EU-CERT-ICD investigators: Appropriate Shocks and Mortality in Patients With Versus Without Diabetes With Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(1):196-200.
 27. SABA S, MCLAUGHLIN T, HE M, et al: Cardiac resynchronization therapy using pacemakers vs defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: The United States experience from 2007 to 2014. *Heart Rhythm*. 2019; 16(7):1065.
 28. SHERAZI S, SHAH F, KUTYIFA V, et al: Risk of Ventricular Tachyarrhythmic Events in Patients Who Improved Beyond Guidelines for a Defibrillator in MADIT-CRT. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(10):1172.
 29. EL-CHAMI MF, CLEMENTY N, GARWEG C, et al: Leadless Pacemaker Implantation in Hemodialysis Patients: Experience With the Micra Transcatheter Pacemaker. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Feb; 5(2):162-170.
 30. EL-CHAMI MF, JOHANSEN JB, ZAIDI A, et al: Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Apr; 30(4): 569-574.
 31. GUTMAN SJ, COSTELLO BT, PAPAPOSTOULOU S, et al: Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J*. 2019 Feb 7; 40(6):542-550.
 32. ANDERSON RD, ARIYARATHNA N, LEE G, et al: Catheter ablation versus medical therapy for treatment of ventricular tachycardia associated with structural heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and comparison with observational studies. *Heart Rhythm*. 2019 Oct; 16(10):1484-1491.
 33. O'MAHONY C, AKHTAR MM, ANASTASIOU

- Z, et al: Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019; 105(8):623.
34. WEISSLER-SNIR A1, ALLAN K, CUNNINGHAM K, et al: Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario. *Circulation*. 2019 Nov 19; 140(21):1706-1716.
35. DERECI A, YAP SC, SCHINKEL AFL: Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(2):141.
36. JORIS R DE GROOT: Primary prevention of sudden cardiac death. The PROspectiVE study on implanTable cardioverter defibrillator therapy and sudden cardiac death in Adults with Congenital Heart Disease (PREVENTION-ACHD). ESC Congress 2019, FP Number:2931.
37. BORJESSON M, DELLBORG M, NIEBAUER J, et al: Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a Position Statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019 Sep 12; 40:13-18.
38. PELLICCIA A, SOLBERG EE, PAPADAKIS M, et al: Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019 Jan 1; 40(1):19-33.

Πνευμονική εμβολή, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Χρ. Κοντογιάννης, Ι. Μπαραμπούτης, Ε. Τσαγάλου

Πνευμονική εμβολή

- Η προφυλακτική τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας δεν αποδείχθηκε επωφελής σε ασθενείς με μείζον τραύμα
- Η προφυλακτική χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε καρκινοπαθείς υψηλού κινδύνου δεν κατέδειξε όφελος
- Η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης επιπρόσθετα της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς ΜΕΘ δεν αποδείχθηκε επωφελής
- Η χρήση φαρμακευτικής αγωγής μόνο και ιδιαίτερα ριβαροξαμπάνης ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε εκλεκτική ολική αρθροπλαστική γόνατος
- Η απιξαμπάνη έδειξε υπεροχή έναντι της ριβαροξαμπάνης ως προς την υποτροπή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και αιμορραγικά συμβάματα
- Η ριβαροξαμπάνη ήταν το ίδιο αποτελεσματική με την κλασσική αγωγή στη θεραπεία οξείας φλεβοθρόμβωσης σε παιδιά
- Η απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη δεν διέφεραν της βαρφαρίνης ως προς τη θεραπεία ΦΘΝ και μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη εξετάστηκε εάν η πρώιμη τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοιλής φλέβας (ΦΚΚ) μειώνει το κίνδυνο πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς (Injury Severity Core > 15) που έχουν αντένδειξη να λάβουν κάποια προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη συμπεριέλαβε 240 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη τοποθέτηση ή μη (ομάδα ελέγχου) ΦΚΚ εντός 72 ωρών από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Η πρώιμη τοποθέτηση ΦΚΚ δεν οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση συμπτωματικής ΠΕ ούτε σε χαμηλότερη θνητότητα σε σύγκριση με τη μη τοποθέτηση ($p=0,98$), ενώ παγιδευμένος θρόμβος ανευρέθη στο φίλτρο 6 ασθενών. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η τοποθέτηση ΦΚΚ σε ασθενείς μετά από μείζον τραύμα δεν είχε κανένα όφελος στην επίπτωση συμπτωματικής ΠΕ και στη θνητότητα εντός 90 ημερών (Ho KM και συν).

Σε διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με χρήση εικονικού φαρμάκου εξετάστηκε το όφελος θρομβοπροφύλαξης σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο και υψηλό κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΝ). Η μελέτη συμπεριέλαβε 841, χωρίς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) κατά τον έλεγχο διαλογής) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ριβαροξαμπάνης (10 mg) ή εικονικού φαρμάκου για 180 ημέρες, με τακτική παρακολούθηση ανά 8 εβδομάδες. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι σε περιπατητικούς καρκινοπαθείς ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης δεν συνέβαλε σε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συμβαμάτων ΦΘΝ ή θανάτου από ΦΘΝ νόσο κατά τη περίοδο των 180 ημερών (Khorana AA και συν).

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης που συμπεριέλαβε 2003 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) αξιολογήθηκε η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης (intermittent pneumatic compression, IPC) με συνδυασμό με αντιπηκτική αγωγή (κλασσική ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, ΧΜΒΗ) σε σύγκριση μόνο με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στην επίπτωση της ΕΒΦΘ. Συνολικά, 991 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης

και 1012 στην ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, ανάμεσα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, η επιπρόσθετη θεραπεία με συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης δεν είχε κανένα όφελος στην επίπτωση ΕΒΦΘ κάτω άκρων σε σύγκριση με την χορήγηση αποκλειστικά αντιπηκτικής αγωγής (Arabi YM και συν).

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διαφόρων θεραπευτικών αντιπηκτικών στρατηγικών (αποτελουμένων είτε μόνο από φαρμακευτική αγωγή είτε από συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής με μηχανικά μέσα) που χρησιμοποιούνται προφυλακτικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική ολική αρθροπλαστική γόνατος, για τη πρόληψη της ΦΘΝ. Στην ανασκόπηση αυτή συμπεριελήφθησαν τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες ελέγχου από 3 ηλεκτρονικές βάσεις (Cochrane Library, Embase, and Medline), εκ των οποίων 23 μελέτες αφορούσαν την ΕΒΦΘ, 12 μελέτες την ΠΕ και 19 τη μείζονα αιμορραγία, ενώ 25 από τις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν για τη μετα-ανάλυση. Συμπερασματικά, οι στρατηγικές με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μόνο ήταν αποτελεσματικότερες από τη χρήση συνδυασμών για τη προφύλαξη της ΕΒΦΘ, με τη ριβαροξαμπάνη να έχει την καλύτερη επίδοση. Από την ανάλυση για την ΠΕ και τη μείζονα αιμορραγία δεν ήταν δυνατό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (Lewis S και συν).

Σε αναδρομική μελέτη ασθενών με γνωστή ΦΘΝ για την οποία ελάμβαναν αγωγή με απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των 2 φαρμάκων ως προς την πρόληψη υποτροπών ΦΘΝ και ως προς τις μείζονες αιμορραγίες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 15.254 ασθενείς από διάφορες πολιτείες των ΗΠΑ, εκ των οποίων 3091 ελάμβαναν απιξαμπάνη και 12.613 ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Συμπερασματικά, η απιξαμπάνη φάνηκε πιο αποτελεσματική τόσο ως προς τις υποτροπές της ΦΘΝ όσο και ως προς τα συμβάματα μείζονος αιμορραγίας, σε σύγκριση με τη ριβαροξαμπάνη (Dawwas GK και συν).

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου φάσης III εξετάστηκε η αποτελεσμα-

τικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με κλασσικές αντιθρομβωτικές στρατηγικές (κλασσική ηπαρίνη ή ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) για τη θεραπεία οξείας ΦΘΝ σε παιδιά. Η μελέτη συμπεριέλαβε 520 παιδιά ηλικίας 0-17 ετών από 107 παιδιατρικά κέντρα σε 28 χώρες που διαγνώστηκαν με ΦΘΝ και στα οποία χορηγήθηκε είτε ριβαροξαμπάνη (προσαρμοσμένη δόση ανάλογα με το σωματικό βάρος που αντιστοιχεί σε δόση ενήλικα 20 mg) είτε κλασσική αντιπηκτική αγωγή για 3 μήνες (ή 1 μήνα για παιδιά <2 ετών). Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη σε παιδιά με οξεία ΦΘΝ είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη κλασσική αντιπηκτική αγωγή, χωρίς να αυξάνει τα αιμορραγικά συμβλήματα (Male C και συν).

Σε αναδρομική μελέτη από ένα κέντρο

(Bronx, NY, USA) εξετάσθηκε η αποτελεσματικότητα των νεότερων αναστολέων παράγοντα Χ (απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία ΦΘΝ και μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία. Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 795 ασθενείς (από Μάρτιο 2013 έως Μάρτιο 2017) ηλικίας >18 ετών και με δείκτη μάζας σώματος >40 kg/m², από τους οποίους 150 ασθενείς έλαβαν απιξαμπάνη, 326 έλαβαν ριβαροξαμπάνη και 319 έλαβαν βαρφαρίνη. Συμπερασματικά η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη ή βαρφαρίνη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τη θεραπεία ΦΘΝ και μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (Kushnir M και συν).

Καρδιοαναπνευστική ανακοπή

- Η 2ήμερη προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή με αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ οδήγησε σε σημαντική μείωση της επίπτωσης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα σε ασθενείς που επέζησαν από εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή
- Η μέτρια θεραπευτική υποθερμία το πρώτο 24ωρο οδήγησε σε βελτιωμένο νευρολογικό προφίλ την 90η ημέρα σε ασθενείς που ανένηψαν από εξω-νοσοκομειακή ανακοπή οφειλόμενη σε μη απινιδώσιμο ρυθμό
- Η διενέργεια άμεσης στεφανιογραφίας δεν βελτίωσε την επιβίωση έναντι της καθυστερημένης στεφανιογραφίας σε ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή χωρίς οξύ STEMI
- Η πρόωπη θεραπευτική υποθερμία μέσω δια-ρινικής ψύξης με τη χρήση ατμού δεν υπερέχει σε σύγκριση με τη συμβατική αντιμετώπιση
- Η ενδοφλέβια θεραπευτική υποθερμία δεν διέφερε σημαντικά ως προς την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση από τη μέθοδο υποθερμίας με συσκευές επιφανείας
- Η κατανομή των φορέων πρώτων βοηθειών (με εκπαίδευση σε BLS ή ALS) σε γειτονιές της Γαλλίας έπαιξε σημαντικό ρόλο στην έκβαση των ασθενών με εξω-νοσοκομειακή ανακοπή

Σε πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με τη χρήση εικονικού φαρμάκου εξετάστηκε το όφελος της λήψης προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής με αμοξυκιλλίνη/κλαβουναλικό οξύ (1gr και 200 mg για 2 ημέρες, αντιστοίχως) σε ασθενείς που επέζησαν από εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, για τη πρόληψη της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονιάς. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 194 ασθενείς ηλικίας > 18 ετών που νοσηλεύονταν διασωληνωμένοι σε ΜΕΘ λόγω εξω-νοσοκομειακής ανακοπής οφειλόμενη σε απινιδώσιμο ρυθμό και στους οποίους εφαρμοζόταν θεραπευτική υποθερμία της τάξεως 32-34°C. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως στους ασθενείς αυτούς η 2ήμερη αντιβιοτική αγωγή με αμοξυκιλλίνη/κλαβουναλικό οξύ οδήγησε σε σημαντική μείωση της επίπτωσης πνευμονιάς σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (François B και συν).

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη τυφλή μελέτη ελέγχου εξετάστηκε τα πιθανά οφέλη της μέτριας θεραπευτικής υποθερμίας (33°C το πρώτο 24ωρο) στην νευρολογική εικόνα ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και οι οποίοι ανένηψαν από εξω-νοσοκομειακή ανακοπή οφειλόμενη σε μη απινιδώσιμο ρυθμό (ασυστολία ή άσφυγμη κοιλιακή δραστηριότητα). Η μελέτη συμπεριέλαβε 581 ασθενείς (Ιανουάριο 2014 – Ιανουάριο 2018) από 28 μονάδες εντατικής θεραπείας, ενώ η νευρολογική εικόνα εκτιμήθηκε βάσει κλίμακας Cerebral Performance Category (CPC) την 90^η ημέρα από τη τυχαιοποίηση. Συμπερασματικά, σε ασθενείς που ανένηψαν από εξω-νοσοκομειακή ανακοπή, η εφαρμογή μέτριας θεραπευτικής υποθερμίας το πρώτο 24ωρο οδήγησε σε αυξημένο ποσοστό ασθενών με βελτιωμένο νευρολογικό προφίλ την 90^η ημέρα, σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό νορμοθερμία (37°C) (Lascarrou JB και συν.)

Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη εξετάστηκε το όφελος της άμεσης διενέργειας στεφανιογραφικού ελέγχου και πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI έμφραγμα). Η μελέτη συμπεριέλαβε 553 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε άμεση στεφανιογραφία είτε σε στεφανιογραφία έπειτα από την ανάκτηση νευ-

ρολογικής λειτουργίας, ενώ πρωτογενής αγγειοπλαστική διενεργήθηκε και στις 2 ομάδες όπου κρίθηκε απαραίτητο. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως σε ασθενείς που ανένηψαν από εξω-νοσοκομειακή ανακοπή μη οφειλόμενη σε οξύ STEMI, η διενέργεια άμεσης στεφανιογραφίας δεν είχε κανένα όφελος στην επιβίωση στις 90 ημέρες συγκριτικά με τη καθυστερημένη στεφανιογραφία (Lemkes JS και συν).

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, τυφλή μελέτη (PRINCESS trial) εξετάστηκε η εφαρμογή πρώιμης θεραπευτικής υποθερμίας κατά τη διάρκεια της καρδιο-αναπνευστικής αναζωογόνησης μέσω μιας νέας μεθόδου δια-ρινικής ψύξης με τη χρήση ατμού (Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling) σε σύγκριση με τη συμβατική αντιμετώπιση (εφαρμογή θεραπευτικής υποθερμίας μετά την άφιξη στο νοσοκομείο). Η μελέτη συμπεριέλαβε 677 ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή ανακοπή από 7 Ευρωπαϊκές χώρες, ενώ και στις 2 ομάδες εφαρμόστηκε θεραπευτική υποθερμία στους 32°C για 24 ώρες. Συμπερασματικά η άμεση έναρξη θεραπείας υποθερμίας κατά τη διενέργεια καρδιο-αναπνευστικής αναζωογόνησης μέσω της μεθόδου δια-ρινικής ψύξης δεν έδειξε όφελος στην επιβίωση στις 90 ημέρες με ικανοποιητική νευρολογική λειτουργία σε σύγκριση με την έναρξη υποθερμίας μετά την άφιξη στο νοσοκομείο (Nordberg P και συν).

Σε αναδρομική ανάλυση της TTH48 trial (Time-differentiated Therapeutic Hypothermia), εξετάστηκε η ενδοφλέβια ψύξη (intravascular cooling, IC) ως μέθοδος θεραπευτικής υποθερμίας σε σύγκριση με τις ψύξη μέσω συσκευών επιφανείας (surface cooling devices, SFC). Συνολικά αναλύθηκαν δεδομένα από 352 ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, από τους οποίους οι 218 ήταν στην IC ομάδα και 134 στην SFC ομάδα. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως παρόλο που η μέθοδος ενδοφλέβιας θεραπευτικής υποθερμίας είναι πιο ακριβής στην επίτευξη θερμοκρασίας-στόχου σε σύγκριση με τη μέθοδο επιφανείας, οι δύο μέθοδοι δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την επιβίωση και ως προς τη νευρολογική έκβαση των ασθενών (De Fazio C και συν).

Σε προοπτική ανάλυση από βάση δεδομέ-

νων με 8.754 ασθενείς που υπέστησαν εξω-νοσοκομειακή (μη τραυματική) ανακοπή σε 19 γειτονίες στο Παρίσι εξετάστηκε εάν η διαθεσιμότητα και η κατανομή εκπαιδευμένου προσωπικού σε μεθόδους βασικής (basic life support, BLS) και εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (advanced life support, ALS) επηρεάζει την έκβαση των ασθενών αυτών. Η βασική εκπαίδευση αφορούσε προσωπικό από το πυροσβεστικό σώμα, ενώ η εξειδικευ-

μένη τα διαθέσιμα ασθενοφόρα επανδρωμένα με ιατρικού επιτελείο. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η κατανομή των φορέων πρώτων βοηθειών έπαιξε σημαντικό ρόλο στην έκβαση των ασθενών με εξω-νοσοκομειακή ανακοπή, τονίζοντας πως η βελτίωση των παροχών υπηρεσιών υγείας στο επίπεδο αυτό θα μπορούσε να παίξει καθοριστικό ρόλο στη πρόγνωση των ασθενών αυτών (Chocron R και συν).

Πνευμονική υπέρταση

- Η μακιτεντάνη ήταν αποτελεσματική έναντι placebo σε πνευμονική πυλαία υπέρταση
- Η τρεπροστινίλη ήταν ασφαλής και βελτίωσε την ικανότητα άσκησης σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική θρομβοεμβολική υπέρταση, μη υποψήφιους για χειρουργείο
- Η ριοσιγονάτη αύξησε τη θνητότητα και εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να παρουσιάζει οφέλη σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση έπειτα από ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία
- Ο τριπλός συνδυασμός αμβροισεντάνης, ταδαλαφίλης και τρεπροστινίλης κατέδειξε όφελος σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού μη-αναστρέψιμη πνευμονική υπέρταση
- Η μεσοκολπική διαφραγματοστομία ήταν σχετικά ασφαλής στην προχωρημένη πνευμονική υπέρταση και συνδυάστηκε με σημαντικά αιμοδυναμικά οφέλη
- Η μακροχρόνια χορήγηση στατίνης οδήγησε σε μείωση της θνητότητας, των επιπέδων C αντιδρώσας πρωτεΐνης και της επίπτωσης πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Η μακιτεντάνη δεν φάνηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου στην ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger και πνευμονική υπέρταση στις 16 εβδομάδες
- Η σελεξιπάγκη ήταν καλά ανεκτή και επιβράδυνε την πρόοδο της νόσου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και συγγενή καρδιοπάθεια με διορθωμένο ανατομικό έλλειμμα
- Η χρήση LVAD βελτίωσε σημαντικά τις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και ανέστρεψε την πνευμονική υπέρταση σε σοβαρού βαθμού δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ελέγχου φάσης IV με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (PORTICO trial) εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακιτεντάνης (macitentan, ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης) στην αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονική πυλαία υπέρταση (πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε πυλαία υπέρταση). Η μελέτη συμπεριέλαβε 85 ασθενείς από 36 κέντρα σε 7 χώρες που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη μακιτεντάνης (n=43) ή στη λήψη εικονικού φαρμάκου (n=42). Συμπερασματικά, η μακιτεντάνη βελτίωσε σημαντικά τις πνευμονικές αντιστάσεις σε ασθενείς με πνευμονική πυλαία υπέρταση, χωρίς να επιδεινώσει την ηπατική λειτουργία των ασθενών αυτών (Sitbon O και συν).

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ελέγχου φάσης III εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τρεπροστινίλης (treprostinil, ανάλογο προστακυκλίνης) υποδορίως στην αντιμετώπιση μη χειρουργικών ασθενών με χρόνια πνευμονική θρομβοεμβολική υπέρταση. Από τον Μάρτιο του 2009 έως τον Ιούνιο του 2006 συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 105 ασθενείς από 6 Ευρωπαϊκά εξειδικευμένα κέντρα που είτε κρίθηκαν ακατάλληλοι για χειρουργείο, είτε εμφάνισαν εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα πνευμονική υπέρταση μετά από ενδαρτηρεκτομή. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η υποδόρια χορήγηση τρεπροστινίλης ήταν ασφαλής σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική θρομβοεμβολική υπέρταση, βελτιώνοντας σημαντικά την ικανότητα των ασθενών αυτών για άσκηση (Sadushi-Kolici R και συν).

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ελέγχου φάσης IIb με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (RISE-III trial) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριοσιγουάτης (riociguat, διεγέρτης του ενζύμου γουανυλική κυκλάση) στην αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονική υπέρταση έπειτα από ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία. Από τον Ιούνιο του 2014 έως το Μάιο του 2016, συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 147 ασθενείς από εξειδικευμένα κέντρα διάμεσων πνευμονικών νοσημάτων 19 χωρών, που τυχαιοποιήθηκαν στην λήψη ριοσιγουάτης ή εικονικού φαρμάκου σε αναλογία 1:1. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω της αυξημένης θνητότητας

και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που καταγράφησαν στην ομάδα της ριοσιγουάτης (κυρίως επιδείνωση διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονία) χωρίς να βελτιώνει την ικανότητα των ασθενών αυτών για άσκηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η χρήση ριοσιγουάτης αυξάνει τη θνητότητα και εμφανίζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να παρουσιάζει οφέλη και δεν συνιστάται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση έπειτα από ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία (Nathan SD και συν).

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 21 ασθενείς (μέση ηλικία 44 ± 15 έτη) με σοβαρού βαθμού νέο-διαγνωσθείσα ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση αξιολογήθηκε η εκ των προτέρων χορήγηση σχήματος με αμβρισεντάνη (εκλεκτικός ανταγωνιστής ενδοθηλίνης A), ταδαλαφίλη (αναστρέψιμος αναστολέας της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης) και τρεπροστινίλη (ανάλογο προστακυκλίνης) στη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας. Μετά από μία περίοδο παρακολούθησης 2 ετών, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο εκ των προτέρων τριπλός συνδυασμός αμβρισεντάνης, ταδαλαφίλης και τρεπροστινίλης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού μη-αναστρέψιμη πνευμονική υπέρταση οδήγησε σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας και σημαντική κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών αυτών (D'Alto M και συν).

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας εκτιμήθηκε ο ρόλος της μεσοκοιλιακής διαφραγματοστομίας (balloon atrial septostomy, BAS) στην αντιμετώπιση της προχωρημένης πνευμονικής υπέρτασης. Η μελέτη συμπεριέλαβε 16 έρευνες από 5 μεγάλες ηλεκτρονικές βάσεις (MEDLINE, Scopus, Cochrane Library, and Clinicaltrials.) που εμπεριείχαν συνολικά 206 ασθενείς (μέση ηλικία 35,8 έτη). Συμπερασματικά η τεχνική μεσοκοιλιακής διαφραγματοστομίας BAS φάνηκε σχετικά ασφαλής στην αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένη πνευμονική υπέρταση και συνδυάστηκε με σημαντικά αιμοδυναμικά οφέλη (Khan MS και συν).

Σε μετα-ανάλυση μελετών από 4 ηλεκτρονικές βάσεις (PubMed, Web of Science, Embase, and China National Knowledge Infra-

structure) αξιολογήθηκε ο ρόλος της μακροχρόνιας θεραπείας με στατίνη στην αντιμετώπιση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα των διάφορων κατηγοριών στατινών. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως σε ασθενείς με ΧΑΠ η μακροχρόνια χορήγηση στατίνης οδήγησε σε μείωση της θνητότητας, τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης στο αίμα καθώς και την επίπτωση της πνευμονικής υπέρτασης, ενώ μεταξύ των διάφορων κατηγοριών στατίνης, τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα παρουσίασαν η Φλουβαστατίνη και η Ατορβαστατίνη (Lu Y και συν).

Σε πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου φάσης III με χρήση εικονικού φαρμάκου (MAESTRO study) εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακιτεντάνης (ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης) στην αντιμετώπιση ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger και πνευμονική υπέρταση. Η μελέτη συμπεριέλαβε 226 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη μακιτεντάνης (10 mg ημερησίως) ή εικονικού φαρμάκου για 16 εβδομάδες σε αναλογία 1:1. Συμπερασματικά, η μακιτεντάνη δεν φάνηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου στην ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger και πνευμονική υπέρταση μετά το πέρας 16 εβδομάδων (Gatzoulis MA και συν).

Σε μεταγενέστερη ανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης GRIPHON εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της σελεξιπάγκης (sele-

xirapag, αγωνιστής των υποδοχέων της προστακυκλίνης) σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε συγγενή καρδιοπάθεια μετά από διόρθωση του ελλείμματος. Η μελέτη συμπεριέλαβε 110 ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια και διορθωμένη επικοινωνία, εκ των οποίων 55 είχαν μεσοκοιλιακό έλλειμμα, 38 είχαν μεσοκοιλιακό έλλειμμα, 14 ανοιχτό αρτηριακό (βοτάλειο) πόρο, και 3 με μη ειδικό έλλειμμα. Συμπερασματικά, η σελεξιπάγκη ήταν καλά ανεκτή και επιβράδυνε τη πρόοδο της νόσου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και συγγενή καρδιοπάθεια με διορθωμένο ανατομικό έλλειμμα (Beghetti M και συν).

Σε ανάλυση βάσης δεδομένων με 51 ασθενείς με σοβαρού βαθμού δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση που φέρουν συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular assist device, LVAD), εξετάστηκε η επίδραση της υποβοήθησης με LVAD στην πνευμονική κυκλοφορία. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με μέση αρτηριακή πίεση > 25 mmHg και ιδιαίτερα αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις (≥ 3 Wood units). Συμπερασματικά, η υποβοήθηση με LVAD βελτίωσε σημαντικά τις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και ανέστρεψε την πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις, ενώ στην υπο-ομάδα των ασθενών που οδηγήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς, τα αιμοδυναμικά οφέλη παρέμειναν έως και έναν χρόνο μετεγχειρητικά (Selim AM και συν).

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

- Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σισατρακούριου δεν βελτίωσε την επιβίωση σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS
- Η χρήση ECMO συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας στις 60 ημέρες αλλά και αυξημένα συμβάματα μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ARDS
- Η εφάπαξ αλλογενής μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων στρώματος ήταν ασφαλής σε διασωληνωμένους ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού ARDS
- Ο μηχανικός αερισμός με ειδικό εξατομικευμένο αλγόριθμο λειτουργίας δεν οδήγησε σε μείωση της θνητότητας 90 ημερών μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS
- Ο καθορισμός της PEEP βάσει της πίεσης οισοφάγου δεν είχε διαφορά ως προς τη θνητότητα και στις ημέρες μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με την εμπειρική ρύθμιση της PEEP σε μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS
- Η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C δεν βελτίωσε την πολυοργανική ανεπάρκεια ή τους βιολογικούς δείκτες φλεγμονής και αγγειακής βλάβης σε ασθενείς με σήψη και ARDS
- Η διατήρηση της αυτόματης αναπνοής σε ARDS ανεξαρτήτως βαρύτητας μπορεί να είναι ευεργετική και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης
- Η θνητότητα σε σοβαρού βαθμού ARDS έχει μειωθεί σημαντικά κατά το διάστημα 1996-2013

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης εξετάστηκε η επίδραση νευρομυϊκού αποκλεισμού με σισατρακούριο (*cisatracurium*, αγωνιστής των υποδοχέων της προστακυκλίνης) σε διασωληνωμένους ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Η μελέτη συμπεριέλαβε 1006 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε 48ωρη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση σισατρακούριου με ταυτόχρονη χορήγηση καταστολής ($n = 501$) ή σε χορήγηση μόνο ήπιας καταστολής (ομάδα ελέγχου, $n = 505$). Συμπερασματικά, σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σισατρακούριου δεν έδειξε κανένα όφελος στην επιβίωση στις 90 ημέρες, σε σύγκριση με την χορήγηση ηπιότερης κατασταλτικής αγωγής στην ομάδα ελέγχου (Moss M και συν).

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας από 3 ηλεκτρονικές βάσεις (MEDLINE, Embase, Wiley search platform) αξιολογήθηκε η χρήση συσκευής εξωσωματικής κυκλοφορίας αίματος (*venovenous extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) στην αντιμετώπιση διασωληνωμένων ασθενών με σοβαρού βαθμού ARDS. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 773 ασθενείς >18 ετών από 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 2 προοπτικές μελέτες. Συμπερασματικά η χρήση ECMO σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ARDS συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας στις 60 ημέρες, ωστόσο συνδυάστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για συμβάματα μείζονος αιμορραγίας (Munshi L και συν).

Σε πολυκεντρική, προοπτική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου φάσης IIa με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (START study) εξετάστηκε η ασφάλεια της αλλογενούς μεταμόσχευσης μεσεγχυματικών κυττάρων στρώματος από το μυελό των οστών σε διασωληνωμένους ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού ARDS. Από το Μάρτιο του 2014 έως το Φεβρουάριο του 2017, μελέτη συμπεριέλαβε 60 ασθενείς από 5 πανεπιστημιακά κέντρα των ΗΠΑ που τυχαιοποιήθηκαν στην άπαξ χορήγηση αλλογενούς μεταμόσχευσης ή εικονικού φαρμάκου σε αναλογία 2:1. Συμπερασματικά, η άπαξ αλλογενής μεταμόσχευση

μεσεγχυματικών κυττάρων στρώματος ήταν ασφαλής σε διασωληνωμένους ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού ARDS (Matthay MA και συν).

Σε πολυκεντρική, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου (LIVE study) εξετάστηκε η χρήση αναπνευστήρων με εξατομικευμένο αλγόριθμο λειτουργίας για τον εκάστοτε ασθενή (αναλόγως της ανατομίας των πνευμόνων) σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού ARDS. Η μελέτη συμπεριέλαβε 400 ασθενείς από 20 κέντρα της Γαλλίας που τυχαιοποιήθηκαν εντός 12 ωρών από τη διάγνωση του ARDS σε εξατομικευμένο σύστημα μηχανικού αερισμού ($n=196$) ή σε συμβατικό ($n = 204$). Οι συγγραφείς συμπέραναν πως ο μηχανικός αερισμός με ειδικό εξατομικευμένο αλγόριθμο λειτουργίας δεν οδήγησε σε μείωση της θνητότητας 90 ημερών σε διασωληνωμένους ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού ARDS (Constantin JM και συν).

Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου φάσης II εξετάστηκε εάν η προσαρμοσμένη θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP) καθοδηγούμενη από τη πίεση του οισοφάγου (εκτιμώμενη από τη θωρακική πίεση) είναι αποτελεσματικότερη έναντι της εμπειρικής υψηλής PEEP σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS. Από τον Οκτώβριο του 2012 έως τον Σεπτέμβριο του 2017 συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 200 ασθενείς από 14 κέντρα της βορείου Αμερικής, ενώ ο χρόνος παρακολούθησης της μελέτης ήταν 28 ημέρες. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως ανάμεσα σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS ο καθορισμός της PEEP βάσει της πίεσης οισοφάγου δεν είχε διαφορά στη θνητότητα και στις ημέρες μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με τη εμπειρική ρύθμιση της PEEP σε υψηλά επίπεδα (Beitler JR και συν).

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ελέγχου με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (CITRIS-ALI trial), αξιολογήθηκε η επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης βιταμίνης C σε βιοδείκτες οργανικής ανεπάρκειας, φλεγμονής και αγγειακής βλάβης σε ασθενείς με σήψη και ARDS. Η μελέτη συμπεριέλαβε 167 ασθενείς από 7 ΜΕΘ των ΗΠΑ που τυχαιοποιήθηκαν εντός 24ώρου της εισαγωγής τους σε ενδοφλέβια

χορήγηση βιταμίνης C (n = 84) ή εικονικού φαρμάκου (ομάδα ελέγχου, n = 83) ανά 6 ώρες για 96 ώρες. Συμπερασματικά, η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C δεν βελτίωσε την οργανική λειτουργία ούτε είχε καμία επίδραση σε βιοδείκτες φλεγμονής και αγγειακής βλάβης σε ασθενείς με σήψη και ARDS (Fowler AA και συν).

Σε δευτερογενή ανάλυση πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης παρατήρησης εξετάστηκε εάν η ρύθμιση του αναπνευστήρα ώστε να επιτρέπονται αυτόματες αναπνευστικές κινήσεις (spontaneous breathing) ή σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό θα είχε κάποια επίδραση στη κλινική έκβαση των ασθενών με πρώιμο ARDS. Η ανάλυση αφορούσε δεδομένα από ασθενείς από 459 ΜΕΘ από 50 χώρες για τους οποίους υπήρχαν επαρκή στοιχεία για το είδος του μηχανικού αερισμού και την αναπνευστική συχνότητα κατά το πρώτο 48ωρο της διασωλήνωσης. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως σε ασθενείς με ARDS η ρύθμιση του αναπνευστήρα σε spontaneous breathing δεν συσχετίστηκε με δυσμενή πρόγνωση, ενώ θα μπορούσε να επισπεύσει τον απογαλακτισμό τους από τον μηχανικό αερισμό και τη ΜΕΘ ανεξάρτητα από τη βαρύτητα του ARDS. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μια συστηματική προτίμηση (bias) από τους κλινικούς στον ελεγχόμενο αερισμό στις περιπτώσεις σοβαρού ARDS και έτσι ο ρόλος της διατήρησης της αυτόματης αναπνοής σε αυτή την υποομάδα ασθενών δεν ήταν δυνατόν να διευκρινιστεί περαιτέρω (van Haren F και συν).

Σε δευτερογενή ανάλυση από τυχαιοποιημένες μελέτες πάνω στο ARDS (ARDS Network trials), εκτιμήθηκε εάν οι θεραπευτικές στρατηγικές που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση του ARDS είχαν κάποια επίπτωση στη μείωση της θνητότητας. Η ανάλυση συμπεριέλαβε δεδομένα 17 ετών (1996 – 2013) από 5.159 ασθενείς που συμμετείχαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες για το ARDS. Συμπερασματικά, όπως προκύπτει από την ανάλυση των ARDS Network trials, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ARDS έχει καταγραφεί τα τελευταία χρόνια σημαντική μείωση της σχετιζόμενης με το ARDS θνητότητας, η οποία αποδόθηκε στη βελτιστοποίηση των ρυθμίσεων μηχανικού αερισμού (χο-

ρήγηση χαμηλότερων όγκων, ελεγχόμενες πιέσεις plateau, αυξημένη PEEP) καθώς και στη καλύτερη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών στους ασθενείς αυτούς (Zhang Z και συν).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HO KM, RAO S, HONEYBUL S, ZELLWEGER R, WIBROW B, LIPMAN J, HOLLEY A, KOP A, GEELHOED E, CORCORAN T, MISUR P, EDIBAM C, BAKER RI, CHAMBERLAIN J, FORSDYKE C, ROGERS FB. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):328-337. doi: 10.1056/NEJMoa1806515. Epub 2019 Jul 7.
2. KHORANA AA, SOFF G, KAKKAR AKI, VADHAN-RAJ S, RIESS H, WUN T, STREIFF MB, GARCIA DA, LIEBMAN HA, BELANI CP, O'REILLY EM, PATEL JN, YIMER HA, WILDGOOSE P, BURTON P, VIJAPURKAR U, KAUL S, EIKELBOOM J, MCBANE R, BAUER KA, KUDERER NM, LYMAN GH; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
3. ARABI YM, AL-HAMEED F, BURNS KEA, MEHTA S, ALSOLAMY SJ, ALSHAHRANI MS, MANDOURAH Y, ALMEKHLAFI GA, ALMAANI M, AL BSHABSHE A, FINFER S, ARSHAD Z, KHALID I, MEHTA Y, GAUR A, HAWA H, BUSCHER H, LABABIDI H, AL AITHAN A, ABDUKAHIL SAI, JOSE J, AFESH LY, AL-DAWOOD A; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1305-1315. doi: 10.1056/NEJMoa1816150. Epub 2019 Feb 18.
4. LEWIS S, GLEN J, DAWOUD D, DIAS S, COBB J, GRIFFIN XL, ROSSITER N, REED M, SHARPIN C, STANSBY G, BARRY P. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Oct;6(10):e530-e539. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30155-3. Epub 2019 Aug 20.
5. DAWWAS GK, BROWN J, DIETRICH E, PARK H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent ve-

- nous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Jan;6(1):e20-e28. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1. Epub 2018 Dec 14.
6. MALE C, LENSING AWA, PALUMBO JS, KUMAR R, NURMEEV I, HEGE K, BONNET D, CONNOR P, HOOIMEIJER HL, TORRES M, CHAN AKC, KENET G, HOLZHAUER S, SANTAMARNA A, AMEDRO P, CHALMERS E, SIMIONI P, BHAT RV, YEE DL, LVOVA O, BEYER-WESTENDORF J, BISS TT, MARTINELLI I, SARACCO P, PETERS M, KALLAY K, GAUGER CA, MASSICOTTE MP, YOUNG G, PAP AF, MAJUMDER M, SMITH WT, HEUBACH JF, BERKOWITZ SD, THELEN K, KUBITZA D, CROWTHER M, PRINS MH, MONAGLE P; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019 Nov 4. pii: S2352-3026(19)30219-4. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4. [Epub ahead of print].
 7. KUSHNIR M, CHOI Y, EISENBERG R, RAO D, TOLU S, GAO J, MOWREY W, BILLET HH. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol.* 2019 Jul;6(7):e359-e365. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30086-9. Epub 2019 May 24.
 8. FRANHOIS B, CARIOU A, CLERE-JEHL R, DEQUIN PF, RENON-CARRON F, DAIX T, GUITTON C, DEYE N, LEGRIEL S, PLANTEFØVE G, QUENOT JP, DESACHY A, KAMEL T, BEDON-CARTE S, DIEHL JL, CHUDEAU N, KARAM E, DURAND-ZALESKI I, GIRAUDEAU B, VIGNON P, LE GOUGE A; CRICS-TRIGGERSEP Network and the ANTHARTIC Study Group. Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1831-1842. doi: 10.1056/NEJMoa1812379.
 9. LASCARROU JB, MERDJI H, LE GOUGE A, COLIN G, GRILLET G, GIRARDIE P, COUPEZ E, DEQUIN PF, CARIOU A, BOULAIN T, BRULE N, FRAT JP, ASFAR P, PICHON N, LANDAIS M, PLANTEFEVE G, QUENOT JP, CHAKARIAN JC, SIRODOT M, LEGRIEL S, LETHEULLE J, THEVENIN D, DESACHY A, DELAHAYE A, BOTOC V, VIMEUX S, MARTINO F, GIRAUDEAU B, REIGNIER J; CRICS-TRIGGERSEP Group. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2327-2337. doi: 10.1056/NEJMoa1906661. Epub 2019 Oct 2.
 10. LEMKES JS, JANSSENS GN, VAN DER HOEVEN NW, JEWBALI LSD, DUBOIS EA, MEUWISSEN M, RIJPSTRA TA, BOSKER HA, BLANS MJ, BLEEKER GB, BAAK R, VLACHOJANNIS GJ, EIKEMANS BJW, VAN DER HARST P, VAN DER HORST ICC, VOSKUIL M, VAN DER HEIJDEN JJ, BEISHUIZEN A, STOEL M, CAMARO C, VAN DER HOEVEN H, HENRIQUES JP, VLAAR APJ, VINK MA, VAN DEN BOGAARD B, HEESTERMANS TACM, DE RUIJTER W, DELNOIJ TSR, CRIJNS HJGM, JESSURUN GAJ, OEMRAWSINGH PV, GOSSELINK MTM, PLOMP K, MAGRO M, ELBERS PWG, VAN DE VEN PM, OUDEMANS-VAN STRAATEN HM, VAN ROYEN N. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 11;380(15):1397-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1816897. Epub 2019 Mar 18.
 11. NORDBERG P, TACCONE FS, TRUHLAR A, FORSBERG S, HOLLENBERG J, JONSSON M, CUNY J, GOLDSTEIN P, VERMEERSCH N, HIGUET A, JIMINES FC, ORTIZ FR, WILLIAMS J, DESRUELLES D, CRETEUR J, DILLENBECK E, BUSCHE C, BUSCH HJ, RINGH M, KONRAD D, PETERSON J, VINCENT JL, SVENSSON L. Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 May 7;321(17):1677-1685. doi: 10.1001/jama.2019.4149.
 12. DE FAZIO C, SKRIFVAR S, SØREIDE E, CRETEUR J, GREJS AM, KJZRGAAARD J, LAITIO T, NEE J, KIRKEGAARD H, TACCONE FS. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: an analysis of the T-TH48 trial. *Crit Care.* 2019 Feb 22;23(1):61. doi: 10.1186/s13054-019-2335-7.
 13. CHOCRON R, LOEB T, LAMHAUT L, JOST D, ADNET F, LECARPENTIER E, BOUGOUIN W, BEGANTON F, JUVIN P, MARIJON E, JOUVEN X, CARIOU A, DUMAS F2; Paris S-DEC Investigators. Ambulance Density and Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Cir-*

- ulation. 2019 Mar 5;139(10):1262-1271. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035113.
14. SITBON O, BOSCH J, COTTREEL E, CSONKA D, DE GROOTE P, HOEPER MM, KIM NH, MARTIN N, SAVALE L, KROWKA M. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Jul;7(7):594-604. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30091-8. Epub 2019 Jun 6.
 15. SADUSHI-KOLICI R, JANSA P, KOPEC G, TORBICKI A, SKORO-SAJER N, CAMPEAN IA, HALANK M, SIMKOVA I, KARLOCAI K, S-TERINGER-MASCHERBAUER R, SAMARZIJA M, SALOBIR B, KLEPETKO W, LINDNER J, LANG IM. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):239-248. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30367-9. Epub 2018 Nov 23.
 16. NATHAN SD, BEHR J, COLLARD HR, COTTIN V, HOEPER MM, MARTINEZ FJ, CORTE TJ, KEOGH AM, LEUCHTE H, MOGULKOC N, ULRICH S, WUYTS WA, YAO Z, BOATENG F, WELLS AU. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):780-790. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30250-4. Epub 2019 Aug 12.
 17. D'ALTO M, BADAGLIACCA R, ARGIENTO P, ROMEO E, FARRO A, PAPA S, SARUBBI B, RUSSO MG, VIZZA CD, GOLINO P, NAEIJE R. Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2019 Sep 26. pii: S0012-3692(19)33935-2. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.009. [Epub ahead of print]
 18. KHAN MS, MEMON MM, AMIN E, YAMANI N, KHAN SU, FIGUEREDO VM, DEO S, RICH JD, BENZA RL, KRASUSKI RA. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019 Jul;156(1):53-63. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.003. Epub 2019 Mar 23.
 19. LU Y, CHANG R, YAO J, XU X, TENG Y, CHENG N. Effectiveness of long-term using s-tatins in COPD - a network meta-analysis. *Respir Res*. 2019 Jan 23;20(1):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.
 20. GATZOULIS MA, LANDZBERG M, BEGHETTI M, BERGER RM, EFFICACE M, GESANG S, HE J, PAPADAKIS K, PULIDO T, GALIØ N; MAESTRO Study Investigators. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019 Jan 2;139(1):51-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575.
 21. BEGHETTI M, CHANNICK RN, CHIN KM, DI SCALA L, GAINES S, GHOFrani HA, HOEPER MM, LANG IM, MCLAUGHLIN VV, PREISS R, RUBIN LJ, SIMONNEAU G, SITBON O, TAPSON VF, GALIÈ N. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar;21(3):352-359. doi: 10.1002/ehf.1375. Epub 2019 Jan 11.
 22. SELIM AM, WADHWANI L, BURDORF A, RAICHLIN E, LOWES B, ZOLTY R. Left Ventricular Assist Devices in Pulmonary Hypertension Group 2 With Significantly Elevated Pulmonary Vascular Resistance: A Bridge to Cure. *Heart Lung Circ*. 2019 Jun;28(6):946-952. doi: 10.1016/j.hlc.2018.04.299. Epub 2018 May 18.
 23. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE PETAL CLINICAL TRIALS NETWORK, MOSS M, HUANG DT, BROWER RG, FERGUSON ND, GINDE AA, GONG MN, GRISSOM CK, GUNDEL S, HAYDEN D, HITE RD, HOU PC, HOUGH CL, IWASHYNA TJ, KHAN A, LIU KD, TALMOR D, THOMPSON BT, ULYSSE CA, YEALY DM, ANGUS DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):1997-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1901686. Epub 2019 May 19.
 24. MUNSHI L, WALKER A, GOLIGHER E, PHAM T, ULERYK EM, FAN E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):163-172. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30452-1. Epub 2019 Jan 11.
 25. MATTHAY MA, CALFEE CS, ZHUO H, THOMPSON BT, WILSON JG, LEVITT JE, ROGERS AJ, GOTTS JE, WIENER-KRONISH JP, BAJWA EK, DONAHOE MP, MCVERRY BJ, ORTIZ LA, EXLINE M, CHRISTMAN JW, ABBOTT J, DELUCCHI KL, CABALLERO L,

- MCMILLAN M, MCKENNA DH, LIU KD. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):154-162. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30418-1. Epub 2018 Nov 16.
26. CONSTANTIN JM, JABAUDON M, LEFRANT JY, JABER S, QUENOT JP, LANGERON O, FERRANDIÈRE M, GRELON F, SEGUIN P, ICHAI C, VEBER B, SOUWEINE B, UBERTI T, LASOCKI, LEGAY F, LEONE M, EISENMANN N, DAHYOT-FIZELIER C, DUPONT H, ASEHNOUNE K, SOSSOU A, CHANQUES G, MULLER L, BAZIN JE, MONSEL A, BORAO L, GARCIER JM, ROUBY JJ, PEREIRA B, FUTIER E; AZUREA Network. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Oct;7(10):870-880. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30138-9. Epub 2019 Aug 6.
27. BEITLER JR, SARGE T, BANNER-GOODSPEED VM, GONG MN, COOK D, NOVACK V, LORING SH, TALMOR D; EPVent-2 Study Group. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio₂ Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Mar 5;321(9):846-857. doi: 10.1001/jama.2019.0555.
28. FOWLER AA, TRUWIT JD, HITE RD, MORRIS PE, DEWILDE C, PRIDAY A, FISHER B, THACKER LR, NATARAJAN R1 BROPHY DF, SCULTHORPE R, NANCHAL R, SYED A, STURGILL J, MARTIN GS, SEVRANSKY J, KASHIOURIS M, HAMMAN S, EGAN KF, HASTINGS A, SPENCER W, TENCH S, MEHKRI O, BINDAS J, DUGGAL A, GRAF J, ZELLNER S, YANNY L, MCPOLIN C, HOLLRITH T, KRAMER D, OJIELO C, DAMM T, CASSITY E, WIELICZKO A, HALQUIST M. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019. 11825.
29. VAN HAREN F, PHAM T, BROCHARD L, BELLANI G, LAFFEY J, DRES M, FAN E, GOLIGHER EC, HEUNKS L, LYNCH J, WRIGGE, MCAULEY ; LARGE OBSERVATIONAL STUDY TO UNDERSTAND THE GLOBAL IMPACT OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY FAILURE (LUNG SAFE) Investigators. Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure Study. *Crit Care Med*. 2019 Feb;47(2):229-238. doi: 10.1097/CCM.0000000000003519.
30. ZHANG Z, SPIETH PM, CHIUMELLO D, GOYAL H, TORRES A, LAFFEY JG, HONG Y. Declining Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: An Analysis of the Acute Respiratory Distress Syndrome Network Trials. *Crit Care Med*. 2019 Mar;47(3):315-323. doi: 10.1097/CCM.0000000000003499.

Παθήσεις των καρδιακών βαλβίδων

Κ. Παμπούκας

- *Ενθαρρυντικά αποτελέσματα πολυκεντρικών μελετών για τη θέση της διαδερμικής διακαθετηριακής εμφύτευσης της αορτικής βαλβίδας (TAVI) στην αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή στένωση αορτής, χαμηλού χειρουργικού κινδύνου*
- *Η συνδυασμένη θεραπεία με συμβαστατίνη και εξετιμίμπη φαίνεται να ελαττώνει την ανάγκη για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με μικρού βαθμού στένωση και υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης*
- *Σε επιλεγμένους ασθενείς με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας για τους οποίους η χειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι εφικτή, η TAVI με αυτό-εκπτυσσόμενη βαλβίδα ίσως να αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή*
- *Ενθαρρυντικά είναι τα πρώτα δεδομένα σύμφωνα με τα οποία, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φαίνεται να είναι ασφαλή στην κολπική μαρμαρυγή με στένωση μιτροειδούς*
- *Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Η.Π.Α. επέκτεινε την ένδειξη του MitraClip για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής μέτριας ή σοβαρής δευτεροπαθούς ανεπάρκειας της μιτροειδούς παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή*

Στένωση αορτικής βαλβίδας

Είναι συνεχής η ροή δεδομένων για τη θέση της διαδερμικής διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας [transcatheter aortic valve implantation (TAVI)] και των διάφορων νέων τεχνικών της στη σύγχρονη θεραπευτική της αορτικής στένωσης. Έτσι, δημοσιεύτηκαν τα κλινικά και ηχωκαρδιογραφικά αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ των βαλβίδων CoreValve 31-mm και Evolut R 34-mm (οι οποίες σχεδιάστηκαν για ασθενείς με μεγαλύτερη διάμετρο αορτικού δακτυλίου) από το Society of Thoracic Surgeons/the American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry¹. Η μελέτη έδειξε ότι η ευρύτερη εμπειρία από την εφαρμογή της βαλβίδας Evolut R 34-mm συνοδεύτηκε από υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας της συσκευής, βραχύτερη διάρκεια νοσηλείας, χαμηλότερα ποσοστά ανάγκης εμφύτευσης βηματοδότη και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπάρκειας της αορτής μεγαλύτερης του μετρίου βαθμού, σε σύγκριση με τη βαλβίδα CoreValve 31-mm.

Επίσης, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της TAVI από την διακαρωτιδική οδό.² Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι σημειώθηκε μια τάση για μείωση της συχνότητας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, μονίμων και παροδικών, των αγγειακών επιπλοκών και της οξείας νεφρικής βλάβης, κι επομένως η διακαρωτιδική TAVI αναδεικνύεται ως μια λογική εναλλακτική προσέγγιση σε σχέση με την κλασική διαμηριαία προσπέλαση. Ειδικότερα, σε μια μελέτη με 11033 ασθενείς από το FRANCE TAVI registry, οι Folliguet και συν.³ έδειξαν ότι η διακαρωτιδική οδός είναι ασφαλής και θα πρέπει να θεωρείται ως η δεύτερη εναλλακτική επιλογή για μια ασφαλή διενέργεια της TAVI, όταν η διαμηριαία οδός είναι μη προσπελάσιμη. Ακόμη, η TAVI από την διακαρωτιδική οδό συγκρίθηκε με την TAVI με δια-υποκλείδια προσπέλαση.⁴ Και οι δύο οδοί είχαν παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, ενώ επιπρόσθετα η διακαρωτιδική προσέγγιση είχε βραχύτερη διάρκεια και

συνοδεύτηκε από μικρότερο χρόνο ακτινοσκόπησης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διενέργεια TAVI από την δεξιά διαμασχαλιαία οδό με την εφαρμογή της νέας τεχνικής “Flip-n-Flex”, σε 10 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε η νεότερης γενιάς βαλβίδα SA-PIEN 3.⁵ Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά και ίσως η μέθοδος αυτή να αποτελέσει μια ωφέλιμη εναλλακτική προσέγγιση σε επιλεγμένους ασθενείς.

Πέρα από τον αδιαμφισβήτητο ρόλο που διαδραματίζει η TAVI στην αντιμετώπιση της αορτικής στένωσης σε ασθενείς απαγορευτικού, υψηλού αλλά και ενδιάμεσου κινδύνου, το φλέγον ερώτημα είναι εάν η TAVI έχει θέση και ίσως εάν θα αντικαταστήσει, τελικά, την χειρουργική επέμβαση, ακόμα και στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών, της PARTNER 3⁶ και της Evolut Low Risk Trial. Η PARTNER 3 συμπεριέλαβε 1000 ασθενείς από 71 κέντρα και έδειξε ότι στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτής και χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο, η συχνότητα του σύνθετου καταληκτικού σημείου θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο στον 1 χρόνο είναι σημαντικά χαμηλότερη με την TAVI από ότι με την χειρουργική επέμβαση. Ακόμη, στην ίδια μελέτη, με τη χρήση του Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire διαπιστώθηκε ότι η TAVI συνοδεύτηκε με ουσιαστικά πρώιμα και όψιμα οφέλη, όσον αφορά το status υγείας των ασθενών, σε σύγκριση με την χειρουργική επέμβαση.⁷ Από την άλλη πλευρά, η Evolut Low Risk Trial⁸ η οποία συμπεριέλαβε 1403 ασθενείς, έδειξε ότι σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου η TAVI με αυτο-εκπυσοσόμενη υπερδακτυλιακή βιοπροσθετική βαλβίδα είναι μη κατώτερη από τη χειρουργική αντικατάσταση όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που προκαλεί αναπηρία, στους 24 μήνες.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης SURTAVI.⁹ Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, σε ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου με σοβαρού βαθμού στένωση αορτής και μη σύμπλοκη στεφανιαία νόσο (SYNTAX score \leq 22), η πλήρης διαδερμική αντιμετώπιση με

TAVI και αγγειοπλαστική είναι μια λογική προσέγγιση, εναλλακτική της χειρουργικής επέμβασης (αντικατάσταση βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη).

Οι Rodríguez-Gabella και συν.¹⁰ έδειξαν ότι οι αναστολές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης μετά από TAVI σχετίζονται με χαμηλότερη καρδιακή θνητότητα στα 3 έτη και παρέχουν μια συνολική καρδιαγγειακή προστασία που εν μέρει μπορεί να ερμηνευτεί μέσω μιας θετικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Αναμένονται τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης RASTA-VI (Renin-Angiotensin System Blockade Benefits in Clinical Evolution and Ventricular Remodeling After Transcatheter Aortic Valve Implantation) που είναι σε εξέλιξη και η οποία θα βοηθήσει στην επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων.

Δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης σε 5170 ασθενείς σχετικά με την επίδραση των στατινών στην θνητότητα, μετά από TAVI.¹¹ Το συμπέρασμα ήταν ότι η θεραπεία με στατίνες συνοδεύεται από καλύτερη μεσοπρόθεσμη (≥ 1 έτος) επιβίωση μετά από TAVI.

Τέλος, οι Greve και συν.¹² αναλύοντας υλικό 1687 ασθενών από τη μελέτη SEAS, με ασυμπτωματική μικρού προς μετρίου βαθμού στένωση αορτής, που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με συμβαστατίνη και εξετιμίμπη, βρήκαν ότι η θεραπεία με συμβαστατίνη/εξετιμίμπη ελαττώνει την ανάγκη για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας σε μια υποομάδα ασθενών με μικρού βαθμού στένωση και υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης.

Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας

Όσον αφορά τη θέση της TAVI στην αντιμετώπιση της αμιγούς ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας, τα δεδομένα είναι υποσχόμενα αλλά ακόμη περιορισμένα, οπότε η χρήση της TAVI σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας είναι και παραμένει “off-label”. Οι Anwaruddin και συν.¹³ μελέτησαν 230 ασθενείς με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας από το Society of Tho-

racic Surgeons/the American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε επιλεγμένους ασθενείς με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας για τους οποίους η χειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι εφικτή, η TAVI με αυτό-εκπτυσσόμενη βαλβίδα ίσως να αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή.

Στένωση μιτροειδούς

Ενδιαφέρον είναι το μήνυμα που στέλνουν από την Κορέα οι Kim και συν.¹⁴ από τη μελέτη 2230 ασθενών με στένωση μιτροειδούς και κολπική μαρμαρυγή στους οποίους χορηγήθηκαν “off-label” νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά αντί της συμβατικής αντιπηκτικής αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φαίνεται να είναι ασφαλή στην κολπική μαρμαρυγή με στένωση μιτροειδούς, αλλά συνιστούν περαιτέρω έρευνα με διεξαγωγή μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών για την επιβεβαίωση των συμπερασμάτων τους.

Ανεπάρκεια μιτροειδούς

Τον Μάρτιο του 2019, μετά τα σπουδαία αποτελέσματα της μελέτης COAPT^{15,16,17}, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Η.Π.Α. επέκτεινε την ένδειξη του MitraClip για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής μέτριας ή σοβαρής δευτεροπαθούς ανεπάρκειας της μιτροειδούς παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, Τον Ιούλιο του 2019, ο FDA έδωσε το πράσινο φως για τη συσκευή MitraClip τέταρτης γενιάς, το MitraClipG4. Η νέα αυτή έκδοση διαθέτει αρπάγες (grippers) ελεγχόμενες ανεξάρτητα η μια από την άλλη, και τέσσερα μεγέθη clips, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη ευελιξία.¹⁸ Δημοσιεύτηκαν τα πρώτα αποτελέσματα 30-ημερών της μελέτης CLASP¹⁹ (The CLASP Study Edwards PASCAL TrAnScatheter Mitral Valve RePair System Study) που έδειξε ότι σε ασθενείς με 3+ ή 4+ ανεπάρκεια μιτροειδούς ανεξαρτήτου αιτιολο-

γίας, η χρήση του διαδερμικού συστήματος επιδιόρθωσης PASCAL συνοδεύτηκε από σημαντική ελάττωση της ανεπάρκειας και στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης, της ικανότητας προς άσκηση και της ποιότητας ζωής. Επίσης, οι Sorajja και συν.²⁰ έδειξαν ότι η διακαθετηριακή αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με σοβαρή ασβέστωση και ανεπάρκεια της βαλβίδας είναι εφικτή και μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της ανεπάρκειας και βελτίωση των συμπτωμάτων.

Ανεπάρκεια τριγλώχινας

Αυξάνεται συνεχώς η εμπειρία από τη διακαθετηριακή τοποθέτηση συσκευών για την αντιμετώπιση ασθενών με ανεπάρκεια τριγλώχινας. Δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα 6-μηνών της μελέτης TRI-REPAIR²¹ (Tricuspid Regurgitation RePAIR With CaRdioband Transcatheter System). Η μελέτη περιέλαβε 30 ασθενείς με μέτριο προς σοβαρού βαθμού λειτουργική ανεπάρκεια τριγλώχινας οι οποίοι έλαβαν διακαθετηριακή θεραπεία με το σύστημα επιδιόρθωσης Cardioband. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το εν λόγω διαδερμικό σύστημα είναι ασφαλές, και ότι η χρήση του συνοδεύτηκε από σημαντική ελάττωση της τριγλωχινικής ανεπάρκειας, μείωση της διαμέτρου του τριγλωχινικού δακτυλίου, βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση και της ποιότητας ζωής. Οπωσδήποτε βέβαια χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να επαληθευτούν αυτά τα ενθαρρυντικά δεδομένα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. TANG GHL, REARDON MJ, KODALI SK, et al: Comparison of clinical and echocardiographic outcomes after transcatheter aortic valve implantation with 31-mm CoreValve versus 34-mm Evolut R Bioprostheses from the STS/ACC TVT Registry. *Am J Cardiol.* 2019;124(7):1091-1098.
2. USMAN MS, RAWASIA WF, SIDDIQI TJ, et al: Meta-analysis evaluating the safety and efficacy of transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2019 Sep 25. [Epub ahead of print].
3. FOLLIGUET TA, TEIGER E, BEURTHETER S, et al: Carotid versus femoral access for transcatheter aortic valve implantation: a propensity score inverse probability weighting study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Jul 31. [Epub ahead of print].
4. AMER MR, MOSLEH W, JOSHI S, et al: Comparative outcomes of transcatheter and transsubclavian transcatheter aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jul 4. [Epub ahead of print].
5. ZHAN Y, KAWABORI M, LOFFTUS S, et al: Right transaxillary transcatheter aortic valve replacement using the “Flip-n-Flex” technique. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jul 4. [Epub ahead of print].
6. MACK MJ, LEON MB, THOURANI VH, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-1705.
7. BARON SJ, MAGNUSON EA, LU M, et al: Health status after transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 18. [Epub ahead of print].
8. POPMA JJ, DEEB GM, YAKUBOV SJ, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019 ;380(18):1706-1715.
9. SØNDERGAARD L, POPMA JJ, REARDON MJ, et al: Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI trial. *Circulation.* 2019 Sep 3. [Epub ahead of print].
10. RODRIGUEZ-GABELLA T, CATALA P, MUPOZ-GARCNA AJ, et al: Renin-angiotensin system inhibition following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(5):631-641.
11. TAKAGI H, HARI Y, NAKASHIMA K, et al: Meta-analysis for impact of statin on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2019;124(6):920-925.
12. GREVE AM, BANG CN, BOMAN K, et al: Relation of lipid-lowering therapy to need for aortic valve replacement in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2019 Sep 7. [Epub ahead of print].

13. ANWARUDDIN S, DESAI ND, SZETO WY, et al: Self-expanding valve system for treatment of native aortic regurgitation by transcatheter aortic valve implantation (from the STS/ACC TVT Registry). *Am J Cardiol.* 2019;124(5):781-788.
14. KIM JY, KIM SH, MYONG JP, et al: Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1123-1131.
15. ARNOLD SV, CHINNAKONDEPALLI KM, SPERTUS JA, et al: Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation: COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2123-2132.
16. BARON SJ, WANG K, ARNOLD SV, et al: Cost-effectiveness of transcatheter mitral valve repair versus medical therapy in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: results from the COAPT Trial. *Circulation.* 2019;140(23):1881-1891.
17. ASCH FM, GRAYBURN PA, SIEGEL RJ, et al: Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 28. [Epub ahead of print].
18. IYER S. Developments in Transcatheter Mitral Valve Replacement. <https://www.dicardiology.com/article/developments-transcatheter-mitral-valve-replacement>.
19. LIM DS, KAR S, SPARGIAS K, et al: Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(14):1369-1378.
20. SORAJJA P, GΦSSL M, BABALIAROS V, et al: Novel Transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2019 ;74(11):1431-1440.
21. NICKENIG G, WEBER M, SCHUELER R, et al: 6-Month outcomes of tricuspid valve reconstruction for patients with severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1905-1915.

Εξελίξεις στις παθήσεις των περιφερικών αγγείων

Χρ. Παπαμιχαήλ

Η ενδαγγειακή θεραπεία των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής παρουσιάζει μικρότερη περιεπεμβατική θνητότητα συγκρινομένη με την κλασική χειρουργική θεραπεία. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι το ευνοϊκό αυτό αποτέλεσμα χάνεται μετά από τέσσερα χρόνια. Η μελέτη αυτή περιέλαβε 881 ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής στους οποίους η αντιμετώπιση ήταν ή ενδαγγειακή διόρθωση ή ανοικτό χειρουργείο. Μετά από παρακολούθηση 14 ετών δεν βρέθηκε διαφορά ως προς την επιβίωση των ασθενών. Ο αριθμός των ασθενών με δεύτερη επέμβαση ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της ενδαγγειακής αγωγής (Lederle FA και συν).

Εξετάζεται αν το μήκος της ανιούσας αορτής έχει σχέση με τα συμβάματα (ρήξη, διαχωρισμό, θάνατο) σε περιπτώσεις ανευρυσμάτων της ανιούσας αορτής. Μείχαν 522 ασθενείς και στο διάστημα της παρακολούθησης βρέθηκε ότι όταν το μήκος της ανιούσας αορτής ήταν μεγαλύτερο των 13cm ο ετήσιος κίνδυνος εμφάνισης συμβάματος ήταν πενταπλάσιος συγκριτικά με όταν το μήκος της ανιούσας αορτής ήταν μικρότερο των 9cm. Βρέθηκε ακόμη ότι ένας καινούργιος δείκτης ο οποίος περιλαμβάνει τόσο την διάμετρο όσο και το μήκος του αγγείου προβλέπει πολύ καλά τον κίνδυνο συμβάματος. Υποστηρίζεται ότι αν το μήκος της ανιούσας αορτής είναι μεγαλύτερο των 11cm αυτό αποτελεί το καλύτερο κριτήριο αντιμετώπισης του ανευρύσματος παρά η διάμετρος του ανευρύσματος (Wu J και συν).

Η ενδαγγειακή διόρθωση των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής αποτελεί τα τελευταία χρόνια την θεραπεία εκλογής για μεγάλο αριθμό ασθενών. Πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν το όψιμο ευνοϊκό της αποτέλεσμα. Η μετανάλυση αυτή είχε σκοπό να εξετάσει τα μακρόπροθεσμα αποτελέσματα της μεθόδου σε σχέση με το ανοικτό χειρουργείο. Περιέλαβε 53 μελέτες με 189.022 ασθενείς στους 102.052 έγινε ενδαγγειακή θεραπεία. Η θνητότητα τον πρώτο μήνα ήταν σημαντικά μικρότερη στην ενδαγγειακή θεραπεία σε σχέση με το χειρουργείο (1,16 έναντι 3,27%). Στην μακροχρόνια επιβίωση τον τρίτο, πέμπτο και τον δέκατο χρόνο η επιβίωση δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (Bulder RMA και συν).

Εξετάζεται αν η παρουσία μικρού ή μεσαίου ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών στους πάσχοντες. Μείχαν 18652 άνδρες με ανεύρυσμα τους οποίους παρακολούθησαν και κατέγραψαν τόσο τον αριθμό των ρήξεων των ανευρυσμάτων όσο και τον αριθμό των θανάτων. Το ανεύρυσμα θεωρήθηκε μικρού μεγέθους όταν η διάμετρος του ήταν 3-4,4cm και μεσαίου μεγέθους όταν η διάμετρος ήταν από 4,5-5,4cm. Μετά από παρακολούθηση οκτώ ετών παρατηρήθηκαν 31 περιπτώσεις ρήξεων και 952 περιστατικά θανάτων κυρίως από καρδιαγγειακά αίτια και από καρκίνο. Ο κίνδυνος ρήξεως του ανευρύσματος ήταν 0,4%. Φαίνεται ότι άνδρες με μικρού ή μεσαίου μεγέθους ανευρύσματα κοιλιακής αορτής είναι ασφα-

λείς εφόσον έχουν κανονική παρακολούθηση. Επίσης δεν χρειάζεται να γίνει αλλαγή στο ισχύον όριο παραπομπής των 5,5cm (Williams CA και συν).

Η ενδαγγειακή θεραπεία των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής αποτελεί θεραπεία εκλογής αν και τελευταία αμφισβητείται η αποτελεσματικότητά της. Μετείχαν 17683 ασθενείς με ανεύρυσμα και στο 35% των ασθενών έγινε ενδαγγειακή θεραπεία και στο 65% ανοικτό χειρουργείο. Τα πρώτα τέσσερα χρόνια μετά την επέμβαση η ομάδα με την ενδαγγειακή θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα του ανοικτού χειρουργείου παρουσίασε καλύτερη επιβίωση και μικρότερο αριθμό καρδιαγγειακών θανάτων και συμβαμάτων. Στα πρώτα επτά χρόνια ο αριθμός των επανεπεμβάσεων ήταν μεγαλύτερος στην ενδαγγειακή θεραπεία. Επίσης σε μακροχρόνια παρακολούθηση (14 χρόνια) τα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν λιγότερα στην ομάδα με την ενδαγγειακή θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ως προς την επιβίωση, αριθμό επανεπεμβάσεων και ρήξεων (Salata K και συν).

Η οξεία ισχαιμία των άκρων αποτελεί σοβαρό σύμπτωμα. Οι παράγοντες κινδύνου και η εξέλιξη της οξείας ισχαιμίας των άκρων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Μετείχαν 13885 ασθενείς με ιστορικό επαναγγειώσεως ή με $ABI < 0,8$. Κατά το διάστημα της παρακολούθησης κατέγραψαν 293 επεισόδια οξείας ισχαιμίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας ισχαιμίας ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιστορικό επαναγγειώσεως ή με παρουσία κολπικής μαρμαρυγής κατά την είσοδο τους στην μελέτη. Τέλος ο χαμηλός $ABI < 0,6$ αποτελούσε επιπλέον παράγοντα για την εκδήλωση της επιπλοκής αυτής (Hess CN και συν).

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια παρουσιάζουν συχνά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετείχαν της μελέτης 13885 ασθενείς με αγγειοπάθεια των κάτω άκρων οι οποίοι ελάμβαναν αγωγή με κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόλη. Μετά από παρακολούθηση τριάντα μηνών κατέγραψαν τόσο τα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τους αιφνίδιους θανάτους και τα συμβάματα μετά από τις επεμβάσεις επαναγγειώσεως των στεφανιαίων αγγείων. Στο χρονικό αυτό διάστημα 5% των μετεχόντων εμφάνισαν οξύ έμφραγμα.

Παράγοντες οι οποίοι ευνοούσαν την εμφάνιση της επιπλοκής αυτής ήταν η μεγαλύτερη ηλικία, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και ο χαμηλότερος ABI. Φαίνεται ότι απαιτούνται καινούργιες θεραπείες για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια (Olivier CB και συν).

Η επαναστένωση των περιφερικών αγγείων αποτελεί συχνή και μη προβλέψιμη επιπλοκή της αγγειοπλαστικής θεραπείας. Εξετάστηκε αν η χρήση της PET/CT είναι δυνατόν να προβλέψει ποιοι ασθενείς έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική. Μετείχαν της μελέτης 50 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική της επιπλής μηριαίας αρτηρίας και στους οποίους έγινε PET/CT προ και έξι εβδομάδες μετά την επέμβαση. Μετά από παρακολούθηση δώδεκα μηνών βρέθηκε ότι η παρουσία στην PET/CT δεικτών αγγειακής φλεγμονής και μικροασβεστώσεων αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική (Chowdhury M και συν).

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από ενδαγγειακή θεραπεία στην περιφερική αγγειοπάθεια δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί. Μετείχαν 693 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαγγειακή θεραπεία και τους οποίους παρακολούθησαν για πέντε χρόνια. Έγινε σύγκριση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) με χορήγηση πάνω από έξι μήνες και η δεύτερη ομάδα η οποία έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κάτω από έξι μήνες ή μονοθεραπεία. Βρέθηκε ότι η πρώτη ομάδα παρουσίασε σημαντικά μικρότερο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά και μικρότερο αριθμό αγγειακών συμβαμάτων. Επίσης στην ομάδα με την διπλή αγωγή δεν παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων (Cho S και συν).

Η χρήση των επικαλυμμένων με φάρμακο ενδαγγειακών προθέσεων (Drug-eluting devices-DED) αποτελούν θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ενδαγγειακές προθέσεις επικαλυμμένες με πακλιταξέλη (paclitaxel-based DED) παρουσίασαν μεγαλύτερη θνητότητα. Η μελέτη περιέ-

λαβε 64771 ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια στους οποίους εμφυτεύθηκαν 107112 ενδαγγειακές προθέσεις. Μετά απο παρακολούθηση 11 ετών η χρήση των επικαλυμμένων με πακλιταξέλη ενδαγγειακών προθέσεων δεν συνοδεύταν με αυξημένη θνητότητα. Επίσης η χρήση των επικαλυμμένων με φάρμακα μπαλονιών δεν παρουσίασε αυξημένη θνητότητα κατά το διάστημα της παρακολούθησης (Freisinger E και συν).

Εξετάστηκε η δόση της ακτινοβολίας στην οποία εκτίθενται οι ασθενείς κατά την διάρκεια της ενδαγγειακής θεραπείας σε περιπτώσεις περιφερικής αγγειοπάθειας. Όταν η δόση της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη των ($DAP > 500 Gy \cdot cm^2$) τότε απαιτείται παρακολούθηση του ατόμου για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοβολίας. Μετείχαν 17174 ασθενείς και βρέθηκε ότι 7% των οποίων είχαν εκτεθεί σε ψηλή δόση ακτινοβολίας. Παράγοντες οποίοι ευνοούσαν την έκθεση αυτή ήταν η παρουσία κεντρικών βλαβών, βλαβών σε διχασμό, ιστορικό προηγηθείσας επέμβασης, ιστορικό υπερτάσως και διαβήτη, το μεγάλο μήκος της βλάβης και το ανδρικό φύλο. Ένας στους δεκατέσσερις ασθενείς εκτέθηκε σε ψηλές δόσεις ακτινοβολίας η οποία γνωρίζουμε ότι αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα καρκινογένεσης (Goldsweig A και συν).

Η χρόνια νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται απο αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Εξετάστηκε αν ο συνδυασμός της ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης έχει ευνοικό ή βλαπτικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με αγγειακή νόσο και με φυσιολογική ή με μέτριας βαρύτητας νεφρική νόσο. Μετείχαν 27387 ασθενείς απο τους οποίους οι 6276 είχαν $GFR < 60 ml/min$. Εγινε αγωγή με συνδυασμό ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δυο φορές την μέρα μαζί με ασπιρίνη και μονοθεραπεία μόνο με ασπιρίνη. Το διπλό σχήμα οδήγησε σε σημαντική μείωση τόσο των θανάτων όσο και των καρδιαγγειακών συμβμάτων και στην ομάδα με την φυσιολογική νεφρική λειτουργία αλλά και στην ομάδα με την μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν αύξησε τον αιμορραγικό κίνδυνο (Keith AA και συν).

Η συγκέντρωση των n-3 λιπαρών οξέων

στον λιπώδη ιστό αποτελεί δείκτη της κατάναλωσης ψαριών. Στους μετέχοντες έγινε βιοψία απο την περιοχή των γλουτών και μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των n-3 λιπαρών οξέων. Μετά απο παρακολούθηση 13 ετών κατέγραψαν τα περιστατικά με περιφερική αγγειοπάθεια. Βρέθηκε ότι τα άτομα με τις ψηλότερες συγκεντρώσεις n-3 λιπαρών οξέων και ειδικά του εικοσαπεντανοϊκού οξέως στον λιπώδη ιστό παρουσίαζαν τον μικρότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν περιφερική αγγειοπάθεια (Lasota AN και συν).

Εξετάστηκε η σχέση της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου με την αθηρωματική νόσο. Μετείχαν 3974 υγιή άτομα στα οποία κατέγραψαν στοιχεία σχετικά με την διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου. Σε όλα τα άτομα μετρήθηκε υπερηχογραφικά το αθηρωματικό φορτίο στις κοινές καρωτίδες και στις κοινές μηριαίες αρτηρίες. Βρέθηκε ότι τα άτομα με διάρκεια ύπνου κάτω απο έξι ώρες και η παρουσία κατακερματισμού του ύπνου αύξαναν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αθηρωματικής νόσου τόσο στις καρωτίδες όσο και στις μηριαίες αρτηρίες (Domniguez F και συν).

Η χρήση του καπνού και του οιοπνεύματος αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εξέτασαν τις επιπτώσεις των δυο αυτών παραγόντων στην αγγειακή λειτουργία σε άτομα εφηβικής ηλικίας. Μετείχαν 1266 άτομα στα οποία κατέγραψαν τόσο την χρήση καπνού και οιοπνεύματος στο 13,15 και 17 έτος της ζωής τους. Στην ηλικία των 17 ετών εκτιμήθηκε και η αρτηριακή σκληρία. Βρέθηκε ότι το κάπνισμα αύξανε την αρτηριακή σκληρία. Η αρτηριακή σκληρία ήταν μεγαλύτερη όσο η χρήση καπνού αύξανε. Τα ίδια ευρήματα παρουσίασε και η κατανάλωση οιοπνεύματος σε επίπεδο αρτηριακής σκληρίας. Η επίδραση των δυο αυτών παραγόντων στις αρτηρίες ήταν αθροιστική (Charakida M και συν).

Ο διαχωρισμός των τραχηλικών αγγείων τόσο των καρωτίδων όσο και των σπονδυλικών αρτηριών προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συχνά υποτροπιάζει. Στην θεραπεία του διαχωρισμού χρησιμοποιούνται τόσο τα αντιαιμοπεταλιακά όσο και τα αντιπηκτικά φάρμακα. Παραμένει άγνωστο αν κάποια απο τις θεραπείες υπερέχει της άλλης. Μετείχαν της μελέτης 250 ασθενείς οι οποίοι κατά το πρώτο τρίμηνο έλαβαν είτε αντιαιμοπεταλια-

κή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, διπυριδαμόλη) ή αντιπηκτική θεραπεία (ηπαρίνη ουαρφαρίνη) για τρεις μήνες. Μετά την συμπλήρωση ενός έτους παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τον αριθμό των υποτροπών μεταξύ των δυο ομάδων. Επίσης δεν διέφερε και ο βαθμός επνασηραγοποίησης (Markus HS και συν).

Η συμπτωματική νόσος των σπονδυλικών αρτηριών αντιμετωπίζεται και φαρμακευτικά αλλά και με την τοποθέτηση ενδαγγειακής πρόθεσης. Η μεταанάλυση αυτή περιέλαβε τρεις μελέτες και 354 ασθενείς με νόσο των σπονδυλικών αρτηριών (εξωκρανιακή και ενδοκρανιακή νόσο). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της συντηρητικής και της επεμβατικής θεραπείας ως προς τον κίνδυνο υποτροπής και εμφάνισης νέου εγκεφαλικού επεισοδίου (Hugh S Markus HS και συν).

Στα οξέα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια η θεραπεία με θρομβόλυση γίνεται μέσα στις πρώτες 4,5 ώρες από την εκδήλωση της νευρολογικής συνδρομής. Η μελέτη αυτή εξέτασε την αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης σε περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι προσέρχονται στο νοσοκομείο μεταξύ 4,5-9 ώρες μετά την εκδήλωση της νόσου ή τα συμπτώματα τους έγιναν αντιληπτά κατά την αφύπνισή τους. Μειείχαν 225 ασθενείς στους χορηγήθηκε αλτεπλάση ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 3 μήνες στην ομάδα της αλτεπλάσης παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με ήπια ή καθόλου συμπτώματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η ίδια ομάδα εμφάνισε μεγαλύτερο αριθμό εγκεφαλικών αιματωμάτων (Campbell HM και συν).

Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου είναι υψηλότερος μετά το stenting της καρωτιδικής αρτηρίας (CAS) παρά μετά από καρωτιδική ενδοαρτηρεκτομή (CEA) για τη θεραπεία της συμπτωματικής νόσου των καρωτιδών. Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Η μεταанάλυση αυτή περιέλαβε δεδομένα από τις τέσσερις μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες (EVA3S, SPACE, ICSS, and CREST) όπου έγινε σύγκριση CAS και CEA. 4754 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέγιστη περίοδο 12,4 ετών. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην μετα-επεμβατική

περίοδο μετά από CAS ή CEA ήταν παρόμοια, γεγονός που υποδηλώνει ισχυρή κλινική ανθεκτικότητα και για τις δύο θεραπείες. Παρόλο που τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (συνδυασμένα με τον περιεπεμβατικό και μετα-επεμβατικό κίνδυνο) συνέχισαν να ευνοούν την CEA. Η ομοιότητα των μετα-επεμβατικών ποσοστών υποδηλώνει ότι οι βελτιώσεις στην περιεπεμβατική ασφάλεια του CAS θα μπορούσαν να παράσχουν παρόμοια αποτελέσματα των δύο διαδικασιών μελλοντικός (Brott TG και συν).

Τα εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια απροσδιόριστης πηγής αποτελούν το 17% των ισχαιμικών επεισοδίων και τα οποία συχνά υποτροπιάζουν. Μεταξύ των αιτιών των κρουφινεών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η συγκαλυμμένη κολπική μαρμαρυγή αλλά και η αθηρωματική νόσος των καρωτιδών με στένωση <50%. Η μεταанάλυση περιέλαβε 777 ασθενείς από τους οποίους οι 341 παρουσίαζαν μη σημαντική στένωση των καρωτιδών και οι υπόλοιποι είχαν φυσιολογικές καρωτίδες. Στο χρονικό διάστημα που τους παρακολούθησαν οι ασθενείς με την καρωτιδική νόσο παρουσίασαν σημαντικά μικρότερο αριθμό επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Αυτά τα στοιχεία μπορεί να είναι χρήσιμα στην κλινική πράξη για την βέλτιστη διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς με κρουφινεή εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και για τον σχεδιασμό μελετών δευτερογενούς πρόληψης (Ntaios G και συν).

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζουν ψηλό κίνδυνο να εκδηλώσουν εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε ομάδα ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και με ψηλό αιμορραγικό κίνδυνο στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων δοκιμάστηκε για πρώτη φορά μόνιμο φίλτρο και στις δύο κοινές καρωτίδες με στόχο τον εγκλωβισμό θρομβωτικού υλικού με διάμετρο >1,4 mm. Σε 25 ασθενείς έγινε παρακέντηση των κοινών καρωτιδών με την βοήθεια υπερήχου και εμφύτευση του φίλτρου. Μετά από παρακολούθηση 6 μηνών παρατηρήθηκαν τέσσερις περιπτώσεις εις θρόμβων στα φίλτρα και οι οποίοι διαλύθηκαν με υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης. Φαίνεται ότι η τοποθέτηση των φίλτρων αυτών είναι τεχνικά ευχερής και ασφαλής (Reddy VY και συν).

Οι ερευνητές εξέτασαν την σχέση της αθηρωματικής νόσου με τους διάφορους τύπους των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Περιέλαβε 24000 υγιή άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και στα οποία έγινε υπερηχογραφική εκτίμηση του αθηρωματικού φορτίου των καρωτίδων και καταγραφή των προδιαθεσικών παραγόντων (αρτηριακής πίεσης, λιπιδίων, καπνίσματος και σακχαρώδους διαβήτη). Μετά απο παρακολούθηση δέκα ετών σημειώθηκαν 952 ισχαιμικά επεισόδια (κενοτοπιώδη, μεγάλων αγγείων, καρδιοεμβολικά και στα αταξινόμητα). Η συστολική πίεση παρουσίασε την ισχυρότερη συσχέτιση παρά το αθηρωματικό φορτίο των καρωτίδων με όλους τους τύπους του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Το φορτίο των καρωτίδων φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με τα ισχαιμικά των μεγάλων αγγείων, τα κενοτοπιώδη ενώ δεν σχετίζεται με τα καρδιοεμβολικά (Parish S και συν).

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την τρίτη αιτία καρδιαγγειακού θανάτου. Σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και αιμοδυναμική αστάθεια η θρομβόλυση αποτελεί σωτήρια θεραπευτική αγωγή. Εξετάσθηκαν τα χαρακτηριστικά, οι θεραπείες και η εξέλιξη 885806 ασθενών με πνευμονική εμβολή κατά την διάρκεια 11 χρόνων στην Γερμανία. Σημειώθηκε προοδευτική αύξηση της συχνότητας της νόσου και συγχρόνως μείωση της θνητότητας κατά το διάστημα αυτό. Στην αρχή της περιόδου γίνετο θρομβόλυση στο 3,3% των ασθενών για φτάσει σε ποσοστό 4,4% στην τελική φάση. Υπολογίσθηκε ότι συστηματική θρομβόλυση έγινε μόνο στο 23% των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν αιμοδυναμική αστάθεια. Η εφαρμογή της θρομβόλυσης σε ασθενείς με καταπληξία ή σε ασθενείς στους οποίους έγινε καρδιαναπνευστική αναζωογόνηση είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της θνητότητας (Keller K και συν).

Η μελέτη εξέτασε αν σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας η χρήση συσκευών συμπίεσης των κάτω άκρων πέραν της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης θα μείωνε την θρομβοεμβολική νόσο. Μετείχαν 2003 ασθενείς με προβλήματα παθολογικά, χειρουργικά ή μετατραυματικά. Όλοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με ηπαρίνη και στους μισούς περίπου εφαρμόθηκε για 22 τουλάχιστον ώρες την μέρα η

διαλείπουσα συμπίεση των κάτω άκρων. Δύο φορές την εβδομάδα γίνετο έλεγχος των κάτω άκρων με υπερηχογράφημα για πιθανή φλεβική θρόμβωση. Δεν σημειώθηκε μείωση των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων με την εφαρμογή της μηχανικής συμπίεσης (Arabi YA και συν).

Πολυτραυματίες ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Σε 240 τέτοιους ασθενείς με αντένδειξη στην χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων έγινε σε κάποιους τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας στην μονάδα. Στο διάστημα των 90 ημερών που τους παρακολούθησαν δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων τόσο στον αριθμό των πνευμονικών εμβολών αλλά και των θανάτων (Ho KM και συν).

Η μελέτη εξέτασε αν η χρήση της ριβαροξαμπάνης σε κινητοποιημένους ασθενείς με καρκίνο μείωνε τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Περιελήφθησαν 841 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν χημειοθεραπεία και στους 420 χορηγήθηκε επιπλέον 10 mg ριβαροξαμπάνης την μέρα. Μετά απο παρακολούθηση έξι μηνών δεν παρατηρήθηκε μείωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην ομάδα με το αντιπηκτικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκε αύξηση των συμβαμάτων στην ομάδα του φαρμάκου (Khorana AA και συν).

Σε κινητοποιημένους ασθενείς με καρκίνο υπο χημειοθεραπεία και με ψηλό κίνδυνο για θρόμβωση εξετάσθηκε αν η χορήγηση απιξαμπάνης μείωνε τα θρομβοεμβολικά συμβάματα. Μετείχαν 536 ασθενείς στους 288 χορηγήθηκε και το αντιπηκτικό σε δόση 2.5mg δύο φορές την μέρα. Μετά απο παρακολούθηση 7 μηνών σημειώθηκε σημαντική μείωση των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και ταυτόχρονη αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών (Carrier M και συν).

Οι κίρσοι των κάτω άκρων αντιμετωπίζονται με την κλασική χειρουργική επέμβαση, με το ενδοαυλικό laser και με σκληροθεραπεία αφρού. Εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αυτών 5 χρόνια μετά την επέμβαση. Βρέθηκε ότι και οι 3 θεραπευτικές μέθοδοι βελτίωσαν σημαντικά το επίπεδο της

ζωής των ασθενών συγκριτικά με το επίπεδο της ζωής τους προ της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεθόδων με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται στην ομάδα με laser θεραπείες και στην κλασσική χειρουργική θεραπεία σε σχέση με την σκληροθεραπεία αφρού (Brittenden J και συν).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LEDERLE F, KYRIAKIDES T, STROUPE K et al: Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *NEJM* 380:2126-35.
2. WU J, ZAFAR M, LI Y et al: Ascending aortic length and risk of aortic adverse events. *JACC* 74:1883-1894.
3. BULDER RMA, BASTIAANNET E, HAMBING JF. Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 106:523-533.
4. WILLIAMS CO, SWEETING MJ, JACOMELLI J et al: Safety of men with small and medium abdominal aortic aneurysms under surveillance in the NAAASP: *Circulation* 139:1371-1380.
5. SALATA K, HUSSAIN MA, DE MESTRAL C et al: Comparison of outcomes in elective endovascular aortic repair vs open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: *JAMA Network Open*.2(7):e196578.
6. HESS CN, HUANG Z, PATEL MR et al: Acute limb ischemia in peripheral artery disease. *Circulation* 140:556-565.
7. OLIVIER CB, HILLARY MULDER H, WILLIAM R et al: Incidence, characteristics, and outcomes of myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. Insights from the EUCLID trial. *JAMA Cardiol*.4:7-15.
8. CHOWDHURY MM, TARKIN JM, ALBAGHDADI MS et al: Vascular positron emission tomography and restenosis in symptomatic peripheral arterial disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. S1936-878X(19)30450-4.
9. CHO S, LEE YJ, KO YG et al: Optimal strategy for antiplatelet therapy after endovascular revascularization for lower extremity peripheral artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 12(23):2359-2370.
10. FREISINGER E, KOEPPE J, GERSS J et al: Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J* 0: 1-8.
11. GOLDSWEIG AM, KENNEDY KF, ABBOTT JD et al: Patient radiation dosage during lower extremity endovascular intervention. *J ACC Intv* 12:473-80.
12. KEITH AAF, EIKELBOOM JW, SHES-TAKOVSKA O. Rivaroxaban plus aspirin in patients with vascular disease and renal dysfunction. From the COMPASS Trial. *JACC* 73:2243-50.
13. LASOTA AN, GRØNHOLDT MM, BORK CS et al: Marine n-3 fatty acids and the risk of peripheral arterial disease. *JACC* 72:1576-84.
14. DOMNNGUEZ F, VALENTNN F, FERNANDEZ-ALVIRA JM et al: Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *JACC* 73:134-4
15. CHARAKIDA M, GEORGIOPOULOS G, DANGARDT F et al: Early vascular damage from smoking and alcohol in teenage years: the ALSPAC study. *Eur H J* 40: 345-353.
16. MARKUS HS, LEVI C, ALICE KING A et al: Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection. *JAMA Neurol* 76:657-664.
17. MARKUS HS, HARSHFIELD EL, COMPTE A et al: Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *Lancet Neurol*.18:666-673.
18. CAMPBELL HM, PARSONS MW, CHURILOV L et al: Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *NEJM* 380: 1795-803.
19. BROTT TG, CALVET D, HOWARD G et al: Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*.18: 348-356.
20. NTAIOS G, PERLEPE K, SIRIMARCO G et al: Carotid plaques and detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Neurology* 92(23):e2644-e2652.
21. REDDY VY, NEUZIL P, POTTER T et al: Permanent percutaneous carotid artery filter to prevent stroke in atrial fibrillation patients. The CAPTURE Trial. *JACC* 74:829-39.
22. PARISH S, ARNOLD M, CLARKE R et al: Assessment of the role of carotid atherosclerosis in the association between major cardiovascular risk factors and ischemic stroke subtypes. *JAMA Network Open*.2(5):e194873
23. KELLER K, HOBHOM L, EBNER M et al: Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Europ HJ* 0:1-8.
24. ARABI YM, F. HAMEED A, BURNS K, et al:

- Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *NEJM* 380:1305-1315.
25. HO KM, RAO S, HONEYBUL S et al: A multi-center trial of vena cava filters in severely injured patients. *NEJM* 381:1496-1497.
26. KHORANA AA, SOFF GA, KAKKAR AA. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *NEJM* 380:720-8.
27. CARRIER M, NASSAR KA, MALLICK R et al: Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *NEJM* 380:711-719.
28. BRITTENDEN J, COOPER D., DIMITROVA M et al: Five-year outcomes of a randomized trial of treatments for varicose veins. *NEJM* 381:912-22.

Αρτηριακή υπέρταση

Ε. Μανιός

- Συστηματική ανασκόπηση όλων των δημοσιευμένων μελετών πιστοποίησης συσκευών μέτρησης ΑΠ ανέδειξε ότι το 30% των πιεσομέτρων που κυκλοφορούν στο εμπόριο δεν πληρούν τα κριτήρια πιστοποίησης και δεν παρέχουν ακριβείς μετρήσεις της ΑΠ
- Η επιθετική ελάττωση της ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υποβάλλονται σε ενδοφλέβια θρομβόλυση δεν βελτίωσε την λειτουργική έκβαση των ασθενών στους 3 μήνες παρακολούθησης
- Η χορήγηση του καλιο-δεσμευτικού παριτομέρης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο υπό σπειρονολακτόνη, μείωσε τα ποσοστά υπερκαλιαιμίας και αύξησε το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν σε θεραπεία με σπειρονολακτόνη

Αρτηριακή υπέρταση - γενικά

Η ακρίβεια των συσκευών μέτρησης ΑΠ για τη διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης είναι μεγίστης σημασίας. Η STRIDE BP αποτελεί μία διεθνή, μη κερδοσκοπική οργάνωση που έχει ως αποστολή τη βελτίωση στην ακρίβεια της μέτρησης της ΑΠ και της διάγνωσης της ΑΠ. Η συστηματική ανασκόπηση όλων των δημοσιευμένων μελετών πιστοποίησης συσκευών μέτρησης ΑΠ ανέδειξε ότι το 31% των δημοσιεύσεων που αξιολόγησαν επιτυχώς τις συσκευές έπρεπε να απορριφθούν λόγω μη ακρίβειας των συσκευών και πτωχής μεθοδολογικής ποιότητας των δημοσιεύσεων. Ο κατάλογος με πιστοποιημένες συσκευές μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο, στο σπίτι και στο 24ωρο είναι διαθέσιμος στη διαδικτυακή διεύθυνση (www.stridebp.org)¹.

Σε προοπτική μελέτη, 373 εγκυμονούσες υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ. Ο υποπλασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν 3,8% και 24,7% αντίστοιχα. Η διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας και εκλαμψίας. Η πιθανή διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης επιβάλλει την εφαρμογή 24ωρης καταγραφής ΑΠ σε κάθε έγκυο με ΑΠ ιατρείου > 125/76mmHg².

Πληθυσμιακή μελέτη σε 11135 άτομα έρχεται να επιβεβαιώσει ότι η μέση 24ωρη ΑΠ και η νυκτερινή ΑΠ, προερχόμενες από την 24ωρη καταγραφή ΑΠ, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας ακόμα και μετά από προσαρμογή για τις τιμές ΑΠ ιατρείου³.

Σε μετα-ανάλυση 31 μελετών διαπιστώθηκε ότι οι μη-επιτηρούμενες από ιατρό αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο είναι πιο ακριβείς από τις κλασικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, λόγω απουσίας του φαινομένου λευκής μπλούζας, και παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με τις ημερήσιες τιμές ΑΠ που προέρχονται από την 24ωρη καταγραφή ΑΠ⁴.

Υποανάλυση της μελέτης CATIS έδειξε ότι σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ιστορικό αρτηριακής

υπέρτασης, η πρώιμη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής ελάττωσε τον σχετικό κίνδυνο υποτροπής του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους 3 μήνες κατά 54%, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης⁵.

Δευτερογενής ανάλυση της μελέτης PROFESS σε 17916 ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έδειξε ότι η υψηλή μεταβλητότητα της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁶.

Συνδυασμένη ανάλυση των μελετών INTRACT2 και ATACHII σε 3809 ασθενείς με οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανέδειξε μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιτευχθέντων επιπέδων συστολικής ΑΠ και της λειτουργικής έκβασης των ασθενών για τιμές ΑΠ έως και 120mmHg. Για κάθε 10mmHg ελάττωση της συστολικής ΑΠ αυξάνεται κατά 10% η πιθανότητα ευνοϊκής λειτουργικής έκβασης, χωρίς σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών⁷.

Σε υποπληθυσμό (465 συμμετέχοντες) της επιδημιολογικής μελέτης Insight 46, στην οποία παρακολουθούνται άτομα που γεννήθηκαν το 1946 σε διάστημα μίας εβδομάδας στην κεντρική Αγγλία, διαπιστώθηκε ότι υψηλές τιμές ΑΠ στην μέση ηλικία (43 – 53 ετών) σχετίζονται με αυξημένο όγκο βλαβών λευκής ουσίας και ατροφία εγκεφάλου στην ηλικία των 70 ετών, αλλά δεν σχετίζονται με επιδείνωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών⁸.

Συγχρονική μελέτη σε 828 ασθενείς χωρίς ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έδειξε ότι η νυκτερινή ΑΠ παρουσίαζε ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την παρουσία σιωπηρών ισχαιμικών εμφράκτων. Αντίθετα, οι τιμές ΑΠ ιατρείου, η πρωινή αιχμή ΑΠ και η μεταβλητότητα της ΑΠ δεν αποτελούσαν προγνωστικούς παράγοντες⁹.

Προοπτική πληθυσμιακή μελέτη 4761 ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 24 έτη έδειξε ότι ο συνδυασμός υπέρτασης στη μέση και όψιμη ηλικία όπως και ο συνδυασμός υπέρτασης στη μέση ηλικία και υπότασης στην όψιμη ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας συγκριτικά με τα άτομα που παρέμειναν νορμοτασικά κατά τη διάρκεια της μελέτης¹⁰.

Εντατική vs συντηρητικής ελάττωσης ΑΠ

Στη μελέτη SPRINT-MIND, 8563 υπερτασικοί ασθενείς χωρίς άνοια τυχαιοποιήθηκαν σε επιθετική (<120mmHg) έναντι συντηρητικής ελάττωσης (<140mmHg) της συστολικής ΑΠ και παρακολούθησαν για 5 έτη με καταληκτικό σημείο την διάγνωση άνοιας. Ο επιθετική ελάττωση της ΑΠ δεν συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας συγκριτικά με τον συντηρητικό στόχο ΑΠ. Ωστόσο, ο κίνδυνος εκδήλωσης ήπιας νοητικής δυσλειτουργίας ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα ασθενών που επιτεύχθηκε εντατική μείωση της ΑΠ¹¹.

Σε υπομελέτη της SPRINT-MIND, 449 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου κατά την είσοδο στη μελέτη και στα 4 έτη παρακολούθησης. Η μελέτη έδειξε ότι η επιθετική ελάττωση της ΑΠ συσχετίστηκε με μικρότερη αύξηση του όγκου βλαβών λευκής ουσίας συγκριτικά με την συντηρητική ελάττωση της ΑΠ¹².

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι για τη διενέργεια θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο απαιτείται συστολική ΑΠ <180mmHg. Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστο πόσο πρέπει να ελαττωθεί η ΑΠ σε αυτές τις περιπτώσεις. Στη μελέτη ENCHANTED, 2196 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υποψήφιοι για ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση τυχαιοποιήθηκαν σε επιθετική ελάττωση της συστολικής ΑΠ (130-140mmHg) έναντι της καθιερωμένης μείωσης της ΑΠ (<180mmHg). Η εντατική ελάττωση της ΑΠ δεν βελτίωσε την λειτουργική έκβαση των ασθενών στους 3 μήνες, αν και μείωσε τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μετά τη θρομβόλυση, συγκριτικά με τον κλασικό στόχο ΑΠ¹³.

Υποανάλυση της μελέτης ATACHIII έδειξε ότι η επιθετική ελάττωση της συστολικής ΑΠ (110-139mmHg) συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο επέκτασης της αιμορραγίας σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, συγκριτικά με τον καθιερωμένο στόχο ΑΠ (140-179mmHg)¹⁴.

Πολυκεντρική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 1263 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έδειξε ότι η επιθετική ελάττωση της ΑΠ (126,7/77,4 mmHg) δεν συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων συγκρινόμενη με μία πιο συντηρητική αντιμετώπιση της ΑΠ (133,2/77,7). Ωστόσο, μετα-ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων μελετών, συμπεριλαμβανομένης και της αναφερθείσας, ανέδειξε ότι η μείωση της ΑΠ <130/80mmHg ελαττώνει τον σχετικό κίνδυνο υποτροπής κατά 22%¹⁵.

Μετα-ανάλυση 4 μελετών σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο έδειξε ότι η επιθετική μείωση της συστολικής ΑΠ <130mmHg ελαττώνει την ολική θνητότητα συγκριτικά με έναν πιο συντηρητικό στόχο ΑΠ (<140mmHg)¹⁶.

Σε 2773 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, οι τιμές συστολικής ΑΠ <120mmHg συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με υψηλότερες τιμές ΑΠ. Η επιθετική ελάττωση της ΑΠ σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή¹⁷.

Αντιμετώπιση αρτηριακής υπέρτασης

Μετα-ανάλυση 21 κλινικών μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση υποκατάστατων άλατος με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου ελαττώνει σημαντικά την συστολική και διαστολική ΑΠ καθώς και την νεφρική απέκκριση νατρίου συγκριτικά με τη κατανάλωση κανονικού άλατος¹⁸.

Προοπτική μελέτη με 1294 υγιείς ηλικιωμένους συμμετέχοντες έδειξε ότι η μεσογειακή διαίτα ελάττωσε στατιστικώς σημαντικά την συστολική ΑΠ, την πίεση παλμού, την αρτηριακή σκληρία και την απέκκριση νατρίου συγκριτικά με άλλου τύπου δίαιτες μετά από 12 μήνες παρακολούθησης¹⁹.

Σε διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η βαριά κατανάλωση ενεργειακών ποτών (32 oz) αυξάνει την ΑΠ και προκαλεί παράταση του διαστήματος QT συγκριτικά με το εικονικό σκεύασμα²⁰.

Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση η χορήγηση σπειρονολακτόνης αποτελεί θεραπεία εκλογής. Ωστόσο, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο η θεραπεία με σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπερκαλιαιμία. Σε διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ανθεκτική υπέρταση για την οποία ελάμβαναν σπειρονολακτόνη τυχαιοποιήθηκαν στη χορήγηση του καλιο-δεσμευτικού σκευάσματος πατιρομέρης έναντι εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση σπειρονολακτόνης και πατιρομέρης ήταν πιο αποτελεσματική ως προς τη συνέχιση της θεραπείας με σπειρονολακτόνη, λόγω χαμηλότερων ποσοστών υπερκαλιαιμίας, συγκριτικά με την χορήγηση μόνο σπειρονολακτόνης στις 12 εβδομάδες παρακολούθησης²¹.

Σε πολυκεντρική μελέτη, 894 γυναίκες με σοβαρή υπέρταση κήσης (>160/110mmHg) τυχαιοποιήθηκαν σε νιφεδιπίνη 10mg, λαβεταλόλη 200mg και μεθυλντόπα 1000mg, με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των χορηγούμενων σκευασμάτων. Η μελέτη έδειξε ότι τα τρία σκευάσματα είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας, με μοναδική διαφορά την υπεροχή της νιφεδιπίνης έναντι της μεθυλντόπα ως προς τα ποσοστά επιτυχούς ρύθμισης της ΑΠ²².

Μετα-ανάλυση 14 κλινικών μελετών έδειξε ότι η χορήγηση τριπλού συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι πιο αποτελεσματική και το ίδιο ασφαλής με τη χορήγηση διπλού συνδυασμού. Επιπλέον, σε ασθενείς με αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση υπό διπλό συνδυασμό σε υπομέγιστη δόση, η προσθήκη τρίτου φαρμάκου επιτυγχάνει τετραπλάσια ελάττωση της ΑΠ συγκριτικά με το διπλασιασμό της δόσης του διπλού συνδυασμού²³.

Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία και αρτηριακή υπέρταση έδειξε ότι ο συνδυασμός γαστρικού bypass και φαρμακευτικής αγωγής ελάττωσε σημαντικά τον αριθμό των χορηγούμενων αντιυπερτασικών σκευασμάτων, την 24ωρη μεταβλητότητα της ΑΠ και τα ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης συγκριτικά με τη φαρμακευτική αγωγή μόνο κατά τη διάρκεια 12μηνων παρακολούθησης²⁴.

Από αναδρομική μελέτη 4056 ηλικιωμέ-

νων ατόμων με αρτηριακή υπέρταση, διαπιστώθηκε ότι η εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ασθενών που νοσηλεύτηκαν για μη καρδιολογικά νοσήματα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επανεισαγωγών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις 30 ημέρες παρακολούθησης, ενώ δεν ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο 1 έτος παρακολούθησης²⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. STERGIU GS, O'BRIEN E, MYERS M, et al: STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: Systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices. *J Clin Hypertens* 2019;21:1616-1622.
2. SALAZAR MR, ESPECHE WG, BALBNN E, et al: Office blood pressure values and the necessity of out-of-office measurements in high-risk pregnancies. *J Hypertens*. 2019;37:1838-1844.
3. YANG W, MELGAREJO J, THUIS L, et al: Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA* 2019;409-420.
4. ROERECKE M, KACZOROWSKI J, MYERS M, et al: Comparing automated blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:351-362.
5. ZHANG R, ZHONG C, ZHANG Y, et al: Immediate antihypertensive treatment for patients with acute ischemic stroke with or without history of hypertension: a secondary analysis of the CATIS randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198103. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8103.
6. DE HAVENON A, FINO NF, JOHNSON B, et al: Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in Patients With Prior Stroke: A Secondary Analysis of PRoFESS. *Stroke*. 2019;50:3170-3176.
7. MOULLAALI TJ, WANG X, MARTIN RH, et al: Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol*. 2019;18:857-864.
8. LANE CA, BARNES J, NICHOLAS JM, et al: Associations between blood pressure across adult-

- hood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2019;18:942-952.
9. NAKANISHI K, JIN Z, HOMMA S, et al: Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20:765-771
 10. WALKER KA, SHARRETT AR, WU A, et al: Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA* 2019;322:535-545.
 11. WILLIAMSON JD, PAJEWSKI NM, AUCHUS AP, et al: Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:553-561.
 12. NASRALLAH IM, PAJEWSKI NM, AUCHUS AP, et al: Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA* 2019;322:524-534.
 13. ANDERSON CS, HUANG Y, LINDLEY RI, et al: Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:877-888.
 14. LEASURE AC, QURESHI AI, MURTHY SB, et al: Association of intensive blood pressure reduction with risk of hematoma expansion in patients with deep intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 2019 doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1141.
 15. KITAGAWA K, YAMAMOTO Y, ARIMA H, et al: Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167.
 16. AGGARWAL R, PETRIE B, BALA W, et al: Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients. *Hypertension.* 2019;73:1275-1282.
 17. THOMAS MANAPURATHE D, MOXON JV, KRISHNA SM, et al: Cohort Study Examining the Association Between Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010748.
 18. HERNANDEZ AV, EMONDS EE, CHEN BA, et al: Effect of low-sodium salt substitutes on blood pressure, detected hypertension, stroke and mortality. *Heart.* 2019;105:953-960.
 19. JENNINGS A, BERENDSEN AM, DE GROOT L, et al: Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension.* 2019;73:578-586.
 20. SHAH SA, SZETO AH, FAREWELL R, et al: Impact of High Volume Energy Drink Consumption on Electrocardiographic and Blood Pressure Parameters: A Randomized Trial. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011318.
 21. AGARWAL R, ROSSIGNOL P, ROMERO A, et al: Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540-1550.
 22. EASTERLING T, MUNDLE S, BRACKEN H, et al: Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1011-1021.
 23. SALAM A, ATKINS ER, HSU B, et al: Efficacy and safety of triple versus dual combination blood pressure-lowering drug therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019;37:1567-1573.
 24. SCHIAVON CA, IKEOKA D, SANTUCCI EV, et al: Effects of Bariatric Surgery Versus Medical Therapy on the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and the Prevalence of Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2019;73:571-577.
 25. ANDERSON T, JING B, AUERBACH A, et al: Clinical Outcomes After Intensifying Antihypertensive Medication Regimens Among Older Adults at Hospital Discharge. *JAMA Intern Med.* 2019;179:1528-1536.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Ε. Κορομπόκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Ένας στους τέσσερις ανθρώπους παγκοσμίως, κατά μέσο όρο, θα εμφανίσει στη διάρκεια της ζωής του αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με τον κίνδυνο να βαίνει αυξανόμενος
- Η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, δεν σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της κλινικής έκβασης παρά την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας, σε σύγκριση με τα προτεινόμενα από τις κατευθυντήριες οδηγίες επίπεδα αρτηριακής πίεσης
- Η προνοσοκομειακή διαδερμική χορήγηση νιτρογλυκερίνης για την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην υπεροξεία φάση σε ασθενείς με υποψία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν σχετίζεται με σημαντική ελάττωση της αναπηρίας
- Η νταμπιγκατράνη δεν είναι αποτελεσματικότερη της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων μετά από εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο αγνώστου προελεύσεως (ESUS)
- Η επέκταση του παραθύρου της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης με αλτεπλάση μεταξύ 4.5 έως 9 ωρών σε επιλεγμένους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό και δυναμικά βιώσιμο εγκεφαλικό ιστό μειώνει το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή αναπηρία αλλά αυξάνει σημαντικά τις συμπτωματικές εγκεφαλικές αιμορραγίες
- Η επανέναρξη αντιαιμοπεταλικής αγωγής μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία δεν αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας ή κλινικής επιδείνωσης του ασθενούς
- Η τενεκτεπλάση δεν είναι κατώτερη της αλτεπλάσης ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για την ενδοφλέβια θρομβόλυση σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Επιδημιολογία

Σύμφωνα με πρόσφατα αποτελέσματα από τη μελέτη Global Burden of Disease ένας στους τέσσερις ανθρώπους παγκοσμίως, κατά μέσο όρο, θα εμφανίσει στη διάρκεια της ζωής του αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με τον κίνδυνο να βαίνει αυξανόμενος. Τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης αναφέρουν ότι, κατά μέσο όρο, ένα άτομο ηλικίας 25 ετών διατρέχει σχεδόν 25% κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στο υπόλοιπο της ζωής του, ποσοστό κατά 9% μεγαλύτερο σε σχέση με το 1990. Ο μέσος κίνδυνος, παγκοσμίως, εμφάνισης ενός επεισοδίου είναι μεγαλύτερος για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια συγκριτικά με τα αιμορραγικά (18,3% έναντι 8,2%). Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου φαίνεται ότι σχετίζεται με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο κάθε χώρας, με τον κίνδυνο να είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και χαμηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Τέλος, ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων παρατηρήθηκε στην Κίνα (41,1% για τους άνδρες και 36,7% για τις γυναίκες)¹.

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες

Δημοσιεύθηκαν οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες συστάσεις του American Heart Association/ American Stroke Association για την αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι παρούσες οδηγίες παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού για την προνοσοκομειακή φροντίδα και την οργάνωση αυτής, τις θεραπευτικές επιλογές επείγουσας επαναιμάτωσης (θρομβόλυση/θρομβεκτομή) και την ενδονοσοκομειακή φροντίδα στην οξεία φάση του εγκεφαλικού επεισοδίου².

Δημοσιεύτηκαν οι νέες κατευθυντήριες συστάσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγ-

κεφαλικών για τη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή, προσφέροντας αναθεωρημένα δεδομένα για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή και το χρόνο έναρξη αυτής μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και τη διαχείριση ειδικών ομάδων όπως ασθενείς μεγάλης ηλικίας και ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία³.

Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια

Οξεία φάση

Το χρονικό παράθυρο για τη χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο περιορίζεται στις πρώτες 4,5 ώρες μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων με βάση τις τρέχουσες οδηγίες. Η μελέτη EXTEND, μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, μελέτησε κατά πόσο είναι αποτελεσματική και ασφαλής η επέκταση του παραθύρου της θρομβόλυσης μεταξύ 4,5 και 9 ωρών σε ασθενείς με υποαρδευόμενες αλλά δυνητικά βιώσιμες ισχαιμικές περιοχές με βάση ειδικές απεικονιστικές τεχνικές (CT perfusion). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 225 ασθενείς εκ των οποίων 113 έλαβαν αλτεπλάση και 112 εικονική θεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι η επέκταση του παραθύρου της θρομβόλυσης στις 9 ώρες είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ήπιο ή χωρίς κανένα νευρολογικό έλλειμμα στο σκέλος της αλτεπλάσης με περισσότερες όμως συμπτωματικές εγκεφαλικές αιμορραγίες⁴.

Στη μελέτη ENCHANTED, 2.196 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση και είχαν συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 150 mmHg, τυχαιοποιήθηκαν στο να υποβληθούν σε επιθετική μείωση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ 130-140 mmHg) εντός της πρώτης ώρας) ή στην επίτευξη των προτεινόμενων από τις κατευθυντήριες γραμμές επιπέδων (ΣΑΠ < 185 mmHg), με στόχο την πιθανή συσχέτι-

ση των χαμηλότερων επιπέδων αρτηριακής πίεσης με καλύτερη έκβαση. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ο βαθμός αναπηρίας των ασθενών στις 90 ημέρες, ενώ το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας. Στο σύνολο των 2.180 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά ως προς τη μείωση της αναπηρίας στις πρώτες 90 ημέρες μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης εμφάνισαν λιγότερες ενδοκράνιας αιμορραγίες συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες⁵.

Η τενεκτεπλάση είναι ένα νεότερο θρομβολυτικό φάρμακο με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και ως εκ τούτου πρακτικά πλεονεκτήματα (άπαξ bolus δόση) στη χορήγηση έναντι της αλτεπλάσης (bolus χορήγηση και εν συνεχεία συνεχή έγχυση για 60 λεπτά) για θρομβόλυση στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα δύο θρομβολυτικά έχουν συγκριθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες μη κατωτερότητας. Μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών (1.585 ασθενείς) έδειξαν μη κατωτερότητα της τενεκτεπλάσης έναντι της αλτεπλάσης ως προς τη μείωση της αναπηρίας στους 3 μήνες με συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τις πιο πρόσφατες Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου που προτείνουν την τενεκτεπλάση ως εναλλακτική στην χορήγηση αλτεπλάσης⁶.

Στη μελέτη RIGHT-2, 1.149 ασθενείς με υποψία εγκεφαλικού επεισοδίου (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) και συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 120 mmHg τυχαιοποιήθηκαν, κατά τη μεταφορά τους στο νοσοκομείο και πριν το πέρας 4 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, να λάβουν διαδερμικά νιτρογλυκερίνη ή εικονικό φάρμακο. Η αρχική χορήγηση των φαρμάκων έγινε εντός του ασθενοφόρου, με τη θεραπεία να συνεχίζεται για τις επόμενες τρεις ημέρες. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανεύρεση πιθανής συσχέτισης χαμηλότερων επιπέδων αρτηριακής πίεσης και καλύτερης έκβασης, από τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτω-

μάτων, σε ασθενείς με υποψία οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου. Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν ο βαθμός αναπηρίας στις 90 ημέρες. Μεταξύ των ασθενών με επιβεβαιωμένο εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη νοσηλεία τους στο νοσοκομείο, η διαδερμική χορήγηση νιτρογλυκερίνης δεν συσχετίστηκε με ελάττωση της αναπηρίας στις 90 ημέρες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο⁷.

Η παρουσία υπεργλυκαιμίας στην οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού είναι συχνή και σχετίζεται με χειρότερη έκβαση. Η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη SHINE (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort), συμπεριέλαβε 1151 ασθενείς με υπεργλυκαιμία (τιμή γλυκόζης > 110 mg/dl εάν είχαν ιστορικό ΣΔ και ≥ 150 mg/dL εάν δεν είχαν γνωστό ΣΔ) και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, εντός 12 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ινσουλίνη ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση με στόχο γλυκόζης 80-130 mg/dL ή υποδόρια ινσουλίνη βάσει καθορισμένης κλίμακας με στόχο γλυκόζης 80-179 mg/dL για 72 ώρες. Η μελέτη έδειξε ότι η εντατικοποιημένη θεραπεία με συνεχή έγχυση ενδοφλέβιας ινσουλίνης δεν μείωσε την αναπηρία στους 3 μήνες έναντι της υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης με βάση προκαθορισμένη κλίμακα⁸.

Δευτερογενής πρόληψη

Στη μελέτη RE-SPECT ESUS μια πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, 5390 ασθενείς με εμβολικό εγκεφαλικό αγνώστου προελεύσεως (ESUS) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νταμπιγκατράνη σε δόση 150 mg ή 110 mg δύο φορές ημερησίως έναντι ασπιρίνης 100 mg για δευτερογενή πρόληψη. Μετά από διάστημα παρακολούθησης 19 μηνών δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την υποτροπή του εγκεφαλικού (6,6% στους ασθενείς που ελάμβαναν νταμπιγκατράνη και 7,7% στους ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη) και ως προς τις μείζονες αιμορραγίες (1,7% ετησίως στην ομάδα της νταμπιγκατράνης και 1,4% ετησίως στην ομάδα της ασπιρίνης). Η μελέτη RESPECT-ESUS και η παλαιότερη μελέτη NAVIGATE ESUS (ριβαροξαμπάνη έναντι ασπιρίνης σε

ασθενείς με ESUS) έδειξαν ότι δύο από τα νεότερα αντιπηκτικά, η νταμπιγκατράνη και η ριβαροξαμπάνη αντίστοιχα, δεν είναι αποτελεσματικότερα της ασπιρίνης σε ασθενείς με εμβολικό εγκεφαλικό αγνώστου προελεύσεως (ESUS)⁹.

Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω κολπικής μαρμαρυγής μελέτησε κατά πόσο η θεραπεία γεφύρωσης με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (XMBH) προ της έναρξης των από του στόματος αντιπηκτικών υπερέρχει έναντι της απευθείας έναρξης από του στόματος αντιπηκτικών. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το σύνολο ισχαιμικών εγκεφαλικών, παροδικών εγκεφαλικών επεισοδίων, συστηματικών εμβολών, συμπτωματικών εγκεφαλικών αιμορραγιών και μειζόνων αιμορραγιών στις 90 ημέρες. Από ένα σύνολο 1810 ασθενών 371 (20%) έλαβαν πλήρη δόση XMBH πριν την έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η θεραπεία γεφύρωσης σχετίστηκε με αύξηση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, καθώς και με την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού και εγκεφαλικών αιμορραγιών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η θεραπεία γεφύρωσης σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής τους ισχαιμικού εγκεφαλικού και αιμορραγικής μετατροπής του εμφράκτου έναντι των ασθενών που ξεκινούν απευθείας από τους στόματος αντιπηκτικά¹⁰.

Σε μια υπό-ανάλυση της μελέτης CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) η οποία συμπεριέλαβε 10.142 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που έλαβαν καναγλιφλοζίνη έναντι εικονικού φαρμάκου, μελετήθηκαν οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Συνολικά παρατηρήθηκαν εγκεφαλικά επεισόδια σε 309 ασθενείς, 123 εκ των οποίων είχαν ήδη ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού ήταν μικρότερη μεταξύ αυτών που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη και σε αυτούς που λάμβαναν εικο-

νικό φάρμακο. Η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων ανάλογα με τον τύπο του εγκεφαλικού έδειξε ότι δεν υπήρχε επίδραση της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου στην εμφάνιση ισχαιμικών εγκεφαλικών και εγκεφαλικών απροσδιορίστου αιτίας, παρουσιάστηκε όμως μια σημαντική ελάττωση των αιμορραγικών εγκεφαλικών. Αν και ο αριθμός των εγκεφαλικών επεισοδίων στη μελέτη CANVAS ήταν πολύ περιορισμένος για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα φαίνεται ότι η επίδραση της καναγλιφλοζίνης είναι μάλλον θετική ως προς την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα ευρήματα χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερους πληθυσμούς¹¹.

Στην πολυκεντρική μελέτη RE-SPECT CVT τυχαιοποιήθηκαν 120 ασθενείς με θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου να λάβουν νταμπιγκατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως (60 ασθενείς) έναντι βαρφαρίνης με στόχο INR 2,0-3,0 (60 ασθενείς) μετά από παρεντερική χορήγηση ηπαρίνης για 5-15 ημέρες. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με τραυματικής αιτιολογίας θρόμβωση και θρόμβωση σχετιζόμενη με λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το άθροισμα υποτροπών της θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων, της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των άκρων, πνευμονικής εμβολής και θρομβώσεων σπλαγχνικών φλεβών. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση μειζόνων αιμορραγιών. Κατά το διάστημα παρακολούθησης (25 εβδομάδες) δεν παρατηρήθηκε καμία υποτροπή της θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων. Παρατηρήθηκε ένα επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας (αιμορραγία πεπτικού) την ομάδα της νταμπιγκατράνης και δύο επεισόδια ενδοκράνιας αιμορραγίας στην ομάδα της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά επανασηραγοποίησης ήταν συγκρίσιμα στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο η νταμπιγκατράνη όσο και η βαρφαρίνη είναι ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία ασθενών με θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων¹².

Αιμορραγικά εγκεφαλικά

Η κλινική μελέτη RESTART ήταν η πρώτη τυχοποιημένη μελέτη η οποία συνέκρινε την επανέναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη διακοπή αυτής σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Συνολικά 537 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και εμφάνισαν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, τυχοποιήθηκαν να λάβουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τουλάχιστο 24 ώρες μετά το συμβάν ή να διακόψουν πλήρως την αγωγή τους. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης, η γρήγορη επανέναρξη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία δεν αύξησε τον κίνδυνο επιδείνωσης ή επανεμφάνισης της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας¹³.

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης εξέτασε κατά πόσο είναι ασφαλής και αποτελεσματική η χορήγηση ενδοφλέβιας δεσμοπρεσίνης σε ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία σχετιζόμενη με αντιαιμοπεταλικά. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστο ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και είχαν ενδοκράνια αιμορραγία. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά φάρμακα, συνυπάρχον ισχαιμικό εγκεφαλικό ή που υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργική παρέμβαση. Από ένα σύνολο 124 ασθενών 55 έλαβαν δεσμοπρεσίνη και 69 δεν έλαβαν θεραπεία. Το πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η επέκταση της αιμορραγίας τουλάχιστον κατά 3 ml κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η χορήγηση δεσμοπρεσίνης σχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα επέκτασης του αιματώματος χωρίς να αυξηθούν σημαντικά οι θρομβώσεις και η μείωση των επιπέδων νατρίου κατά την πρώτη εβδομάδα και τις πρώτες 3 μέρες μετά την παρέμβαση, αντίστοιχα¹⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. FEIGIN VL, NGUYEN G, CERCY K, et al: Global, Regional, and Country-Specific Lifetime

Risks of Stroke, 1990 and 2016. *The New England journal of medicine* 2018;379:2429-2437.

2. WARNER JJ, HARRINGTON RA, SACCO RL, ELKIND MSV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50:3331-3332.
3. KLIJN CJM, PACIARONI M, BERGE E, et al: Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *European Stroke Journal* 2019;4:198-223.
4. MA H, CAMPBELL BCV. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. 2019;380:1795-1803.
5. ANDERSON CS, HUANG Y, LINDLEY RI, et al: Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019;393:877-888.
6. BURGOS AM, SAVER JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke* 2019;50:2156-2162.
7. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019;393:1009-1020.
8. JOHNSTON KC, BRUNO A, PAULS Q, et al: Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:326-335.
9. DIENER HC, SACCO RL, EASTON JD, et al: Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. 2019;380:1906-1917.
10. ALTAVILLA R, CASO V, BANDINI F, et al: Anticoagulation After Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2019;50:2093-2100.
11. ZHOU Z, LINDLEY RI, RADHOLM K, et al: Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke* 2019;50:396-404.
12. FERRO JM, COUTINHO JM, DENTALI F, et al: Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cere-

- bral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2019.
13. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* (London, England) 2019;393:2613-2623.
 14. FELDMAN EA, MEOLA G, ZYCK S, et al: Retrospective Assessment of Desmopressin Effectiveness and Safety in Patients With Antiplatelet-Associated Intracranial Hemorrhage. *Critical care medicine* 2019;47:1759-1765.

Περίληψη νεότερων δεδομένων σχετικά με τις δυσλιπιδαιμίες και την υπολιπιδαιμική αγωγή

Δ. Δεληαλής, Ευ. Αϊβαλιώτη,
Γ. Μαυραγάνης, Κ. Σταματελόπουλος

- Ο θεραπευτικός στόχος < 70 mg για την LDL χοληστερόλη (LDL-C), μετά από αθηρωσκληρωτικής αιτιολογίας ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (ΜΚΑΣ) σε σύγκριση με στόχο 90-110 mg
- Στα άτομα >75 ετών χωρίς καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσο, η θεραπεία με στατίνες είναι λιγότερο ωφέλιμη σε σχέση με τα άτομα <75 ετών
- Η υπολιπιδαιμική θεραπεία μόνο με εξετιμίμπη μειώνει τα ΜΚΑΣ, σε άτομα ≥75 ετών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου
- Η χρήση κλίμακας κινδύνου από συνδυασμό κυκλοφορούντων βιοδεικτών ΚΑ κινδύνου είναι χρήσιμη στην αναγνώριση των ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) που θα ωφεληθούν από εντατικοποιημένη υπολιπιδαιμική αγωγή με συνδυασμό σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑ νόσο, το bempedoic acid, ένας έμμεσος αναστολέας της HMGCoA αναγωγάσης, οδηγεί σε σημαντική μείωση της LDL-C χωρίς να αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη συγχροήγηση με στατίνη
- Η θεραπεία με λιπόφιλη στατίνη συσχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ)
- Το enolocumab, ένας αναστολέας PCSK9, είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στη μείωση των επιπέδων της LDL-C και του ΚΑ κινδύνου σε όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ)
- Το enolocumab μειώνει τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α (Lp(a)) και τον κίνδυνο για ΚΑ συμβάματα, με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στους ασθενείς με αρχικά υψηλές τιμές Lp(a)
- Η χορήγηση enolocumab σε συνδυασμό με υψηλή δόση στατίνης ενδοσσοκομειακά σε ασθενείς με ΟΣΣ είναι ασφαλής και πετυχαίνει ταχεία επίτευξη των στόχων LDL-C

- Το όφελος από τη θεραπεία με *alirocumab*, ενός αναστολέα PCSK9, είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ που το λαμβάνουν για τουλάχιστον 3 έτη καθώς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως αυτοί με υψηλό γενετικό κίνδυνο, με ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), με πολυαγγειακή νόσο ή παλαιότερο ΟΣΣ
- Το *inclisiran*, ένας μακράς δράσης αναστολέας PCSK9, σε χορήγηση μίας ή δύο δόσεων εντός 3 μηνών είναι αποτελεσματικό στη μείωση των τιμών της LDL-C για ένα έτος
- Η μακροχρόνια χορήγηση των αναστολέων PCSK9 επιπλέον μέγιστης αγωγής με στατίνη οδηγεί σε μείωση της αγγειακής φλεγμονής
- Το *icosapent ethyl (EPAe)*, ένα παράγωγο του εικοσαπεντανοϊκού οξέως (EPA), όταν χορηγείται επιπλέον της θεραπείας με στατίνη μειώνει τα ΜΚΑΣ σε ασθενείς με υπετριγλυκεριδαμία (HTG) και ΚΑ νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ)
- Η θεραπεία με *antisense* ολιγονουκλεοτίδιο που αναστέλλει το ηπατικό APOC3 mRNA, μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) σε ασθενείς με σύνδρομο οικογενούς χυλομικροναϊμίας (*familial chylomicronemia syndrome, FCS*), νγιή άτομα και σε ασθενείς με HTG

Α. Υπερχοληστεριναιμία

Η εντατικοποιημένη υπολιπιδαιμική θεραπεία συστήνεται μετά από παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA) ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αθηρωματικής αιτιολογίας, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το στόχο της LDL-C. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη, διερευνήθηκε αν τα επίπεδα <70 mg της LDL-C, ως θεραπευτικός στόχος μειώνουν τα ΚΑ συμβάματα μετά από TIA ή ισχαιμικό ΑΕΕ (ομάδα χαμηλού στόχου), σε σύγκριση με επίπεδα 90-110 mg LDL-C (ομάδα υψηλού στόχου). Τυχαιοποιήθηκαν 2.860 ασθενείς με πρόσφατο TIA (εντός 15 ημερών) ή ισχαιμικό ΑΕΕ (εντός 3 μηνών) στους οποίους συνυπήρχε αθηρωματική νόσος (ενδοκράνια ή εξωκράνια στένωση εγκεφαλικής αρτηρίας, αθηρωματικές πλάκες αορτικού τόξου ή ιστορικό στεφανιαίας νόσου). Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για την εμφάνιση

ΜΚΑΣ που συμπεριελάμβαναν ΑΕΕ, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), ανάγκη επαναμιάτωσης στεφανιαίων ή καρωτιδίων αρτηριών ή θάνατος ΚΑ αιτιολογίας (πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Μετά από μέση παρακολούθηση 3,5 ετών, η ομάδα χαμηλού στόχου εμφάνισε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε μικρότερο ποσοστό (8,5%) σε σύγκριση με την ομάδα υψηλού στόχου (10,9%, HR 0,78), με επίτευξη μέσου όρου LDL-C 65 mg και 96 mg, αντίστοιχα¹.

Δεν είναι σαφές το όφελος της θεραπείας με υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς >75 ετών. Σε μια μετα-ανάλυση 28 τυχαιοποιημένων μελετών, συμπεριλήφθηκαν 186.854 άτομα από τα οποία το 8% ήταν >75 ετών. Η θεραπεία ή η εντατικοποιημένη θεραπεία με στατίνη συσχετίστηκε με μείωση των συνολικών αγγειακών συμβαμάτων σε όλες τις ηλικίες αλλά για τα μείζονα στεφανιαία επεισόδια παρατηρήθηκε μικρότερο όφελος στα άτομα >75 ετών.

Στους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη αγγειακή νόσο το όφελος από την αγωγή με στατίνες στην μείωση των ΜΚΑΣ παρέμενε σημαντικό και στους ασθενείς >75 ετών. Αντίθετα στα άτομα >75 ετών χωρίς ήδη γνωστή αγγειακή νόσο η θεραπεία με στατίνες δεν συσχετιζόταν σημαντικά με την μείωση των αγγειακών συμβαμάτων². Σε πολυκεντρική, προοπτική, open label, τυχαιοποιημένη μελέτη αναλύθηκαν δεδομένα από 3.796 Ιάπωνες 75 ετών, με αυξημένη LDL-C (>140 mg/dl), χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου και ένα τουλάχιστον από τους παράγοντες: ΣΔ, υπέρταση, χαμηλή HDL-C, υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα, παλιό ΑΕΕ (>6 μήνες) ή περιφερική αρτηριακή νόσο κάτω άκρων. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με εξετιμίμπη (10 mg ημερησίως) και υγιεινοδιατροφικές οδηγίες για μείωση του ΚΑ κινδύνου ή μόνο σε υγιεινοδιατροφικές συστάσεις. Μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,1 έτη, η LDL-C και non-HDL-C μειώθηκε σημαντικά. Η ομάδα που λάμβανε εξετιμίμπη 10mg ημερησίως παρουσίασε 34% μικρότερο κίνδυνο για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης που περιελάμβανε αιφνίδιο ΚΑ θάνατο, OEM, στεφανιαία επαναγγείωση και νέο ΑΕΕ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Υπολογίστηκε ότι ο αριθμός που χρειάζεται να λαμβάνει εξετιμίμπη για να αποφευχθεί ένα από τα παραπάνω συμβάματα είναι 37,6 άτομα³.

Το bempedoic acid είναι ένας έμμεσος αναστολέας της 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMGCoA) αναγωγάσης που χορηγείται από το στόμα και μειώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ αλλά δεν δρα στα κύτταρα των σκελετικών μυών. Το όφελος του bempedoic acid στην μείωση της LDL-C διερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) 750 άτομα με αθηροσκληρωτική ΚΑ νόσο ή/και οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH), που λάμβαναν την μέγιστη ανεκτή υπολιπιδαιμική θεραπεία με LDL-C ≥ 70 mg/dl. Χορηγήθηκε bempedoic acid 180mg ημερησίως (n = 500) ή σε εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες (n = 250). Στις 12 εβδομάδες το bempedoic acid οδήγησε σε εμμένουσα μείωση της LDL-C μέχρι και το τέλος της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 14,8%. Το φάρμακο μείωσε

επίσης τα επίπεδα της non-HDL, της ολικής και της apoB χοληστερόλης καθώς και της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP)⁴. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη με ίδιο σχεδιασμό και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n = 1488 και 742 στις ομάδες θεραπείας και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον συνολικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στην ομάδα που ελάμβανε bempedoic acid ανεξάρτητα από τη δόση της συγχωρούμενης στατίνης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα φαρμάκου διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (10,9 vs. 7,1%), μεταξύ των οποίων συμπτώματα από τους σκελετικούς μύες, αυξημένες τιμές ουρικού οξέος ή εμφάνιση επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας⁵.

Η μελέτη IMPROVE-IT (τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με εικονικό φάρμακο) έδειξε ότι η προσθήκη εξετιμίμπης (10mg ημερησίως) στη θεραπεία με σιμβαστατίνη (40mg ημερησίως), σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ, μειώνει σημαντικά τα ΚΑ συμβάματα. Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης IMPROVE-IT (N=7.195), εκτιμήθηκε η δυνατότητα κλίμακας νεότερων βιοδεικτών ΚΑ κινδύνου στην κυκλοφορία του αίματος στο διαχωρισμό των ασθενών που ωφελούνται ή όχι από την εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία. Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: hsTnT ≥ 14 ng/L, NT-proBNP ≥ 450 pg/mL, GDF-15 ≥ 1.800 pg/mL και hsCRP ≥ 2 mg/L. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένες τιμές σε >2 βιοδείκτες είχαν το μέγιστο όφελος από την εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας (απόλυτη μείωση κινδύνου κατά 7,3%), ενώ οι ασθενείς με κανένα βιοδείκτη αυξημένο δεν ωφελούνταν⁶.

Η επίδραση των στατινών στην επίπτωση και την θνητότητα του ΗΚΚ σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, διερευνήθηκε σε μια προοπτική μελέτη κοορτής με αντιστοιχία με τη χρήση propensity score από ένα σύνολο 63.279 ατόμων. Ο δεκαετής κίνδυνος για την εμφάνιση ΗΚΚ ήταν κατά 44% (HR 0,56, απόλυτη διαφορά -4,8%) μικρότερος στα άτομα που ξεκίνησαν αγωγή με λιποφίλη στατίνη (n = 6.554), σε σύγκριση με τα άτομα που δεν λάμβαναν στατίνη (n = 8.334) ενώ δεν παρατηρήθηκε τέτοια συσχέτιση με τις υδρόφιλες

στατίνες ($n = 1.780$). Η δεκαετής θνησιμότητα του ΗΚΚ ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε αυτούς που ελάμβαναν στατίνη ανεξάρτητα εάν ήταν λιπόφιλη ή υδρόφιλη⁷.

Σε υπο-ανάλυση της τυχαιοποιημένης διπλά τυφλής μελέτης FOURIER εκτιμήθηκε η επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης enolocumab, ενός αναστολέα της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), για 30 μήνες σε σύνολο 27.564 ασθενών με κλινικά έκδηλη ΚΑ νόσο και LDL-C >70 mg/dl ή non-HDL-C >100 mg/dl έναντι εικονικού φαρμάκου. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο περιελάμβανε ΚΑ θάνατο, OEM, AEE, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη ή στεφανιαία επαναγγείωση. Σε όλα τα στάδια ΧΝΝ παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στους ασθενείς με στάδιο ΧΝΝ ≥ 3 παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου για το δευτερεύον τελικό σημείο που περιελάμβανε OEM, AEE ή ΚΑ θάνατο. Η μείωση της LDL-C ήταν παρόμοια ανεξάρτητα της νεφρικής λειτουργίας. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς αυτά τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας⁸. Σε άλλη υπο-ανάλυση της μελέτης FOURIER ($n = 25.096$), παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της Lp(a) μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας με enolocumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, τα υψηλά επίπεδα Lp(a) συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο για ΜΚΑΣ. Στους ασθενείς με τιμές Lp(a) >20mg/dl προ θεραπείας (ενδιάμεση τιμή), η μείωση ΚΑ συμβαμάτων ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτούς με τιμές <20mg/dl, αλλά η διαφορά αυτή οριακά δεν ήταν στατιστικά σημαντική⁹.

Στη τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη ODYSSEY παρατηρήθηκε ότι το alirocumab, ένας αναστολέας της PCSK9, μείωσε τα ΜΚΑΣ και το θάνατο σε ασθενείς με προηγούμενο ΟΣΣ (εντός 1-12 μηνών) και αυξημένες τιμές LDL-C παρά τη βέλτιστη υπολιπιδαιμική αγωγή. Σε ανάλυση post-hoc παρατηρήθηκε ότι από τους 11.953 ασθενείς της μελέτης με διαθέσιμα δείγματα DNA, αυτοί με υψηλό ΚΑ κίνδυνο βάσει ανάλυσης του γενετικού κώδικα με τη χρήση genome wide polygenic risk score (PRS) για ΟΣΣ, είχαν μεγαλύτερο όφελος

από την θεραπεία με alirocumab στην μείωση ΚΑ θανάτου, OEM, AEE ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη μετά από 2,8 έτη παρακολούθησης¹⁰. Σε άλλες υπο-αναλύσεις της ίδιας μελέτης παρατηρήθηκε ότι το όφελος από τη θεραπεία με alirocumab παραμένει σημαντικό ανεξάρτητα από το ιστορικό CABG πριν ή μετά το ΟΣΣ, με μεγαλύτερη όμως τη μείωση του απόλυτου κινδύνου στους ασθενείς με ιστορικό CABG¹¹ όπως επίσης και στους ασθενείς με αγγειακή νόσο σε 3 αγγειακά δίκτυα (στεφανιαία άρσος, περιφερική αρτηριακή νόσος κάτω άκρων και AEE)¹². Επίσης, το alirocumab ήταν πιο αποτελεσματικό στη μείωση της επίπτωσης του θανάτου στους ασθενείς με προ-θεραπείας LDL-C >100 mg/dl, με διάρκεια θεραπείας ≥ 3 έτη ή χαμηλή επιτευχθείσα LDL-C μέχρι 30mg/dl¹³.

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, προοπτική μελέτη (EVOPACS), εξετάστηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του enolocumab στη μείωση των τιμών της LDL-C κατά την ενδοσκομοειική φάση ενός ΟΣΣ έως και 8 εβδομάδες μετά. Τυχαιοποιήθηκαν 308 ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη 40mg και enolocumab 420 mg ή εικονικό φάρμακο μία δόση ενδοσκομοειικά και μία 4 εβδομάδες μετά. Το enolocumab μείωσε την LDL-C από 139,6 mg/dl σε 30,6 mg/dl την 8^η εβδομάδα (μείωση κατά 40% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο) ενώ το 95,7% των ασθενών πέτυχαν μείωση LDL-C <70 mg/dl. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες¹⁴.

Στην τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη ORION-1 φάσης 2 εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του inclisiran, ενός siRNA που δρα ως μακράς δράσης αναστολέας της PCSK9, στη μείωση των επιπέδων της LDL-C σε 482 ασθενείς με αθηροσκληρωτική ΚΑ νόσο και υψηλές τιμές LDL-C υπό μέγιστη θεραπεία με στατίνη. Χορηγήθηκε inclisiran ή εικονικό φάρμακο την 1^η ή/και την 90^η ημέρα. Το ποσοστό μείωσης της LDL-C ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με και χωρίς ΣΔ, ενώ η μείωση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν δύο δόσεις ή μεγαλύτερη δόση φαρμάκου. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό¹⁵. Οι ασθενείς διατήρησαν μειωμένη την LDL κατά τουλάχιστον 39 mg/dl για 6 έως 9 μήνες στην υποομάδα της μίας δόσης και για 5 έως 10 μήνες στην υποομάδα των 2 δόσεων inclisiran¹⁶.

Σε πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης εξετάστηκε η επίδραση της θεραπείας αναστολέα PCSK9 (alirocumab ή enolocumab) σε 21 ασθενείς με σταθερή ΚΑ νόσο, μετά από 12 μήνες στην πρόσληψη 18F-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) σε 3 αγγειακά τοιχώματα (δεξιά και αριστερή καρωτίδα και αορτή) με τη χρήση positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) ως δείκτη αγγειακής φλεγμονής. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της πρόσληψης FDG και των επιπέδων hs-ιντερλευκίνης-1b στο αίμα, ιδιαίτερα στους ασθενείς με υψηλό φορτίο αγγειακής φλεγμονής προ της θεραπείας¹⁷.

Το 2019 δημοσιεύθηκαν οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών¹⁸. Σε σχέση με την υπερχοληστεριναιμία τα κύρια σημεία είναι οι χαμηλότεροι στόχοι LDL-C σε σχέση με τις προηγούμενες οδηγίες. Για τους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου συνιστάται μείωση της LDL-C σε ποσοστό $\geq 50\%$ από την αρχική της και ο στόχος για την τιμή της LDL-C ορίζεται < 55 mg/dL. Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου συνιστάται η μείωση της LDL-C σε ποσοστό $\geq 50\%$ από την αρχική της τιμή και ο στόχος της LDL-C ορίζεται < 70 mg/dL. Για τους μετρίου κινδύνου ασθενείς ο στόχος για την LDL-C ορίζεται σε < 100 mg/dL, και για τους χαμηλού κινδύνου < 116 mg/dL. Συνιστάται αρχικά η χορήγηση στατινής υψηλής έντασης στην υψηλότερη ανεκτή δόση ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της κατηγορίας κινδύνου (I/A). Επί μη επίτευξης στόχου με τη μέγιστη δόση στατινής, συνιστάται η συνδυαστική αγωγή με εξετιμίμπη (I/B). Αναστολέας PCSK9 συνιστάται σε περίπτωση μη επίτευξης στόχου LDL-C σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν ήδη τη μέγιστη δόσης στατινής σε συνδυασμό με εξετιμίμπη (I/A για δευτερογενή πρόληψη και IIb/C για πρωτογενή πρόληψη ασθενών χωρίς και I/C για πρωτογενή πρόληψη ασθενών με FH).

B. Υπερτριγλυκεριδαίμια

Τα παράγωγα του EPA μειώνουν τα TG, αλλά δεν είναι γνωστό εάν μειώνουν και τον ΚΑ κίν-

δυνο. Στη μελέτη REDUCE-IT (διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη με χορήγηση εικονικού φαρμάκου) εξετάστηκε η επίδραση του EPAe στην έκβαση ασθενών υψηλού ΚΑ κινδύνου. Τυχαιοποιήθηκαν 8.179 ασθενείς με επίπεδα TG 135-499mg/dl και με εγκατεστημένη ΚΑ νόσο ή με ΣΔ και παράγοντες κινδύνου χωρίς ΚΑ νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν ήδη στατινή. Χορηγήθηκε το EPAe (4 g ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από ενδιάμεση παρακολούθηση 4,9 ετών. Το EPAe μείωσε κατά 19% τα επίπεδα TG σε 1 έτος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το EPAe μείωσε κατά 25% τη επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (HR 0,75) το οποίο συμπεριελάμβανε ΚΑ θάνατο, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο AEE, στεφανιαία επαναγγείωση και νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη. Υπολογίστηκε ότι χρειάζεται να λάβουν θεραπεία 21 άτομα για να αποφευχθεί 1 από τα παραπάνω συμβάματα. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο το EPAe αύξησε την πιθανότητα εισαγωγών λόγω κολπικής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού¹⁹. Σε επακόλουθη ανάλυση της μελέτης παρατηρήθηκε ότι το EPAe οδήγησε σε 30% μείωση του κινδύνου για εμφάνιση επόμενων ισχαιμικών συμβαμάτων που περιλαμβάνονταν στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (RR 0,70)²⁰.

Η αποτελεσματικότητα του volanesorsen, ενός antisense ολιγονουκλεοτιδίου που αναστέλλει το ηπατικό APOC3 mRNA και οδηγεί σε μείωση της απολιποπρωτεΐνης C-III (APOC3-III) δοκιμάστηκε σε 66 ασθενείς με FCS στη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη APPROACH. Μετά από 3 μήνες θεραπείας με volanesorsen (300 mg υποδορίως 1 φορά την εβδομάδα), παρατηρήθηκε μείωση της μέσης τιμής TG κατά 77% και της APOC3-III κατά 84% σε αντίθεση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου που παρουσίασε μικρή αύξηση. Το 77% των ασθενών στην ομάδα του volanesorsen (n = 33) μείωσε τα επίπεδα TG < 750 mg. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το volanesorsen ήταν η αντίδραση στην περιοχή της έγχυσης του φαρμάκου (61%) και η θρομβοπενία (33%)²¹. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν μελέτη φάσης 1/2a με το AKCEA-APOCIII-LRxis, ένα N-acetyl galactosamine-conjugated antisense ολιγονουκλεοτίδιο που χορηγήθηκε σε υγιή άτομα με ή χωρίς HTG²². Το συγκεκριμένο

ολιγονουκλεοτίδιο ήταν καλά ανεκτό και δεν προκάλεσε θρομβοπενία, ενώ παρατηρήθηκε αντίδραση στο σημείο της έγχυσης σε ένα ασθενή.

Στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας που δημοσιεύτηκαν το 2019 για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών¹⁸, συνιστάται η θεραπεία με στατίνη ως 1^η γραμμή αγωγή για την μείωση του ΚΑ κινδύνου σε υψηλού κινδύνου άτομα με ΗΤΓ (>200mg/dL) (I/B). Σε ασθενείς υψηλού ή πολύ-υψηλού κινδύνου με επίπεδα ΤΓ 135-499 mg/dL παρά την αγωγή με στατίνη μπορεί να προστεθούν n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (IIa/B). Όσον αφορά τις φιβραπράτες, συνιστάται να προστεθούν στην αγωγή με στατίνη σε άτομα που έχουν επιτύχει το στόχο LDL-C και έχουν ακόμη ΤΓ >200mg/dL (IIb/B).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AMARENCO P, KIM JS, LABREUCHE J, et al: A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*. 2020; 382: 9.
- Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2019; 393: 407-15.
- OUCHI Y, SASAKI J, ARAI H, et al: Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019; 140: 992-1003.
- GOLDBERG AC, LEITER LA, STROES ESG, et al: Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019; 322: 1780-8.
- RAY KK, BAYS HE, CATAPANO AL, et al: Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 1022-32.
- QAMAR A, GIUGLIANO RP, BOHULA EA, et al: Biomarkers and Clinical Cardiovascular Outcomes With Ezetimibe in the IMPROVE-IT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 1057-68.
- SIMON TG, DUBERG AS, ALEMAN S, et al: Lipophilic Statins and Risk for Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Results From a Nationwide Swedish Population. *Annals of internal medicine*. 2019; 171: 318-27.
- CHARYTAN DM, SABATINE MS, PEDERSEN TR, et al: Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73: 2961-70.
- O'DONOGHUE ML, FAZIO S, GIUGLIANO RP, et al: Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019; 139: 1483-92.
- DAMASK A, STEG PG, SCHWARTZ GG, et al: Patients with High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit from Alirocumab Treatment in the Odyssey Outcomes Trial. *Circulation*. 2019.
- GOODMAN SG, AYLWARD PE, SZAREK M, et al: Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 1177-86.
- JUKEMA JW, SZAREK M, ZIJLSTRA LE, et al: Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 1167-76.
- STEG PG, SZAREK M, BHATT DL, et al: Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019; 140: 103-12.
- KOSKINAS KC, WINDECKER S, PEDRAZZINI G, et al: Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 2452-62.
- LEITER LA, TEOH H, KALLEND D, et al: Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2019; 42: 173-6.
- RAY KK, STOECENBROEK RM, KALLEND D, et al: Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2019.
- VLACHOPOULOS C, KOUTAGIAR I, SKOUMAS I, et al: Long-Term Administration of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors Reduces Arterial FDG Uptake. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019; 12: 2573-4.

18. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2019.
19. BHATT DL, STEG PG, MILLER M, et al: Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 11-22.
20. BHATT DL, STEG PG, MILLER M, et al: Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73: 2791-802.
21. WITZTUM JL, GAUDET D, FREEDMAN SD, et al: Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2019; 381: 531-42.
22. ALEXANDER VJ, XIA S, HURH E, et al: N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *European heart journal*. 2019; 40: 2785-96.

Καρδιο-ογκολογία

Ε. Άννινος, Ι. Παρασκευαΐδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η χορήγηση λυσινοπρίλης ή καρβεδιλόλης σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν trastuzumab σαν συμπλήρωμα ανθρακυκλίνης
- Η χορήγηση στατίνης ασκεί προστατευτική δράση έναντι του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο θώρακα, κεφαλή ή τράχηλο
- Από αναδρομικά στοιχεία, η χορήγηση στατίνης σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν trastuzumab με ή χωρίς ανθρακυκλίνη
- Η προληπτική χορήγηση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υπό χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη με ή χωρίς trastuzumab), συμβάλλει στη διατήρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας καθώς και της φυσιολογικής γεωμετρίας αυτής
- Πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει τον προστατευτικό ρόλο των β αναστολέων, ιδίως της καρβεδιλόλης, στην διατήρηση του κλάσματος εξώθησης, των δεικτών παραμόρφωσης και της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με το placebo, σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιοτοξική χημειοθεραπεία
- Η εφαρμογή προγράμματος φυσικής άσκησης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνη σε γυναίκες με καρκίνο μαστού, συνέβαλε στη διατήρηση της καρδιοαναπνευστικής απόδοσης όπως αυτή εκτιμάται μέσω της μέγιστης κατανάλωσης O_2
- Η φυσική άσκηση μετά το πέρας της χημειοθεραπείας ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αυτός προσδιορίζεται μέσω του Framingham Risk Score
- Το arixaban είναι πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στην προφύλαξη από τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε περιπατητικούς

ασθενείς με νεοπλασία και υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, με οριακά σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών

- Στην σχεδόν πανομοιότυπη μελέτη CASSINI το rivaroxaban δεν αναδείχθηκε ανώτερο του εικονικού φαρμάκου
- Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, τα νεότερα αντιπηκτικά οδήγησαν σε ελάττωση της υποτροπής θρομβοεμβολής σε σχέση με τις LMWH με συνολό όμως αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας, σε ασθενείς με νεοπλασία
- Το νεότερο αντιπηκτικό που πλεονεκτεί της δαλτεπαρίνης στον κίνδυνο υποτροπής των θρομβοεμβολών σε ασθενείς με καρκίνο είναι το arixaban. Η δαλτεπαρίνη έχει το πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, ιδίως σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος

Η καρδιο-ογκολογία αποτελεί έναν σύγχρονο και ταχέως εξελισσόμενο κλάδο της καρδιολογίας. Η προσπάθεια πρόληψης της καρδιοτοξικής δράσης διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχει απασχολήσει επί σειρά ετών τη διεθνή βιβλιογραφία. Η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίστηκε με ενδιαφέροντα αποτελέσματα και το 2019.

Σε μια διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της λυσινοπρίλης και της καρβεδιλόλης στην πρόληψη της καρδιοτοξικότητας (ελάττωση του κλάσματος εξώθησης κατά $>10\%$ ή $>5\%$ αν η αρχική τιμή ήταν μικρότερη του 50%) και της διακοπής της θεραπείας σε 468 γυναίκες με καρκίνο μαστού που έλαβαν trastuzumab. Ο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη λυσινοπρίλης, καρβεδιλόλης ή placebo για όσο χρόνο ελάμβαναν το trastuzumab (12 μήνες) και παρακολούθησαν για άλλους 12 μήνες στη συνέχεια. Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση της καρδιοτοξικότητας στις τρεις ομάδες (περίπου 30%). Στις ασθενείς που είχαν λάβει ανθρακυκλίνες όμως, το καταληκτικό σημείο ήταν συχνότερο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (47%) παρά σε εκείνη της λυσινοπρίλης (37%) ή της καρβεδιλόλης (31%). Το διάστημα ελεύθερο καρδιοτοξικότητας ήταν μεγαλύτερο και στις δύο ομάδες

παρέμβασης (καρβεδιλόλη: λόγος κινδύνου $0,49$, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης $0,27 - 0,89$; $p = 0,009$, λυσινοπρίλη: λόγος κινδύνου $0,53$ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης $0,30 - 0,94$; $p = 0,015$) σε σχέση με το placebo. Οι περιπτώσεις διακοπής του αντινεοπλασματικού φαρμάκου ήταν λιγότερες στις ομάδες παρέμβασης τόσο στις ασθενείς που έλαβαν ανθρακυκλίνη όσο και στο σύνολο (Guglin M και συν. 2019).

Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο θώρακα, κεφαλή ή τράχηλο στο παρελθόν (από το 2000 ως το 2011) ελέγχθηκε με τη βοήθεια πληροφοριών από αρχεία, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού ή εγκεφαλικού επεισοδίου και συσχετίστηκε με τη λήψη ή όχι στατινής από ένα έτος πριν την ακτινοθεραπεία μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Η προοπτική αυτή έρευνα παρελθόντος παρακολούθησε τους εξεταζομένους για περίπου $1,5$ έτος κατά μέσο όρο και διαπίστωσε ότι η χρήση στατινών σχετιζόταν με μικρότερη επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων μεμονωμένα, και με τάση μείωσης του συνδυασμένου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού ή αγγειακού εγκεφαλικού συμβάματος (Boulet J και συν. 2019).

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων συνεκρίθησαν 43 ασθενείς με καρκίνο του μαστού

στις οποίες χορηγήθηκε trastuzumab με ή χωρίς ανθρακυκλίνη και ελάμβαναν στατίνη (ατορβαστατίνη 55,8%, ροσουβαστατίνη 25,6%, σιμβαστατίνη 11,6%, πραβαστατίνη 7,0%), με δύο εξομοιωμένους μάρτυρες για κάθε ασθενή που δεν ελάμβαναν στατίνη. Η παρακολούθηση είχε διάρκεια 11 μηνών και το καταληκτικό σημείο ήταν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η ομάδα ελέγχου είχε χαμηλότερο τελικό κλάσμα εξώθησης (61,2% έναντι 64,6%, $p=0,034$), ενώ παρουσίαζε επίσης σημαντική μεταβολή αυτού (-6%, με ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση -10% ως -1% $p<0,001$) κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα παρέμβασης (0%, με ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση -5% ως +3%, $p=0,27$). Μετά τη διόρθωση για τους υπόλοιπους γνωστούς επιβαρυντικούς παράγοντες, η θεραπεία με στατίνη συσχετιζόταν ανεξάρτητα με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας (σχετικός λόγος 0,32, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 0,10-0,99, $p=0,049$). (Calvillo-Argüelles O και συν. 2019).

Επίσης σε μια τυχαίοποιημένη απλή-τυφή μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης στην πρόληψη της καρδιοτοξικότητας από τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ογδόντα εννιά (89) ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν ροσουβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο για έξι μήνες, ξεκινώντας ταυτόχρονα με την έναρξη της χημειοθεραπείας (ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη με ή χωρίς trastuzumab). Το κλάσμα εξώθησης παρουσίασε σημαντική ελάττωση στην ομάδα ελέγχου (5%) όχι όμως και στην ομάδα παρέμβασης (1,5%, $p = 0,012$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων). Επίσης ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, η διάμετρος του αριστερού κόλπου και ο λόγος E/e' ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα ελέγχου, ενώ οι ταχύτητες ε' και s' ήταν μειωμένες. Η μεταβολή της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (global longitudinal strain) δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. (Nabati M et al. 2019).

Με βάση τις μελέτες των προηγούμενων χρόνων η προστατευτική επίδραση των β αναστολέων στην καρδιακή λειτουργία ασθενών που λαμβάνουν καρδιοτοξική χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνες) παρέμεινε αμφισβητούμενη. Μια μετα-ανάλυση 11 μελετών με

940 ασθενείς που έδειξε ότι σε σχέση με το εικονικό φάρμακο οι β αναστολείς σχετίζονται με βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης (μέση διαφορά 4,46, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 1,77-7,15) και συστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου s' (μέση διαφορά 0,78, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 0,01-1,55) καθώς και με ελάττωση της τελοσυστολικής (μέση διαφορά -3,19, 95% διαστ. εμπιστοσύνης -6,17 ως -0,21) και τελοδιαστολικής (μέση διαφορά -2,28, 95% διαστ. εμπιστοσύνης -4,50 ως -0,05) διαμέτρου της αριστεράς κοιλίας. Παράλληλα, παρατηρήθηκε βελτίωση των δεικτών παραμόρφωσης και ρυθμού παραμόρφωσης (strain, strain rate). Μειωμένος ήταν και ο κίνδυνος αύξησης της καρδιακής τροπονίνης I. Μεταξύ των εκλεκτικών και των μη εκλεκτικών β αναστολέων, οι τελευταίοι δοκίμαστηκαν στις 8 από τις 11 μελέτες της μετα-ανάλυσης (καρβεδιλόλη) και σχετιζόνταν με βελτίωση του κλάσματος εξώθησης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Στην υπο-ομάδα των εκλεκτικών β αναστολέων (μετοπρολόλη, νεπιβολόλη), τα αποτελέσματα δεν έφθασαν το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (Ma Y και συν. 2019). Επίσης άλλη μετα-ανάλυση 9 μελετών με 771 ασθενείς που μελέτησε την επίδραση των β αναστολέων στην πρόληψη της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, έδειξε διατήρηση του κλάσματος εξώθησης (στατιστικά σημαντικά μικρότερη μεταβολή μετά τη χημειοθεραπεία). Οι διαστολικοί δείκτες, η συνολική επιμήκους παραμόρφωση και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας διατηρήθηκαν επίσης, αλλά μόνο στην τελευταία το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό (Shah P και συν. 2019).

Εκτός από τη φαρμακευτική παρέμβαση, η φυσική άσκηση ενδέχεται να ασκεί προστατευτική επίδραση στην καρδιά. Σε μια μελέτη 28 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού που θα ελάμβαναν ανθρακυκλίνες επέλεξαν είτε τη συνήθη αγωγή είτε συνδυασμό με πρόγραμμα άσκησης (30 λεπτά αεροβική άσκηση και 30 λεπτά άσκηση ενδυνάμωσης δις εβδομαδιαίως με επίβλεψη και άλλα 30-60 λεπτά αεροβικής άσκησης χωρίς επίβλεψη, στο σπίτι). Το πρόγραμμα ξεκινούσε μετά τη πρώτη δόση της χημειοθεραπείας και διαρκούσε μεταξύ 8 και 12 εβδομάδων, ανάλογα με το

χρονοδιάγραμμα των θεραπειών. Πριν και μετά το τέλος της χημειοθεραπείας έγιναν υπερηχογραφικές μετρήσεις και καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης όπου φάνηκε μικρότερη ελάττωση της μέγιστης κατανάλωσης O_2 στη ομάδα που υπεβλήθη σε φυσική άσκηση (Howden EJ και συν. 2019).

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη επίσης, 100 γυναίκες με καρκίνο μαστού σταδίου I ως III, υπέρβαρες ή παχύσαρκες που είχαν ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία εντός του προηγούμενου εξαμήνου, τυχαιοποιήθηκαν σε πρόγραμμα άσκησης 16 εβδομάδων (άσκηση τρεις ημέρες ανά εβδομάδα ως εξής: την πρώτη και τρίτη ημέρα 80 λεπτά αεροβική και ασκήσεις ενδυνάμωσης· τη δεύτερη ημέρα 50 λεπτά αεροβικής άσκησης) ή στη συνήθη αντιμετώπιση. Μετά την πάροδο των 16 εβδομάδων το Framingham Risk Score (FRS) μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης (μέση διαφορά -9,5, 95% διαστ. εμπιστοσύνης -13,0 ως -6,0, που αντιστοιχεί σε 11% μείωση (95% διαστ. εμπιστοσύνης 15,0 ως 5,0) του προβλεπόμενου 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Επομένως η φυσική άσκηση ελάττωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως αυτός προβλέπεται από το Framingham Risk Score (Lee K και συν. 2019).

Στην αντιμετώπιση της μυοκαρδιοπάθειας από τη χημειοθεραπεία, δοκιμάστηκε η εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη (καρδιακού επανασυγχρονισμού) σε 30 ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιοτοξικότητα και κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$, κλάση NYHA II-IV και ευρύ QRS. Σε 6 μήνες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης από 28% σε 39% (διαφορά 10,6% με 95% διαστ. εμπιστοσύνης 8,0%-13,3%, $p < 0,001$), με αντίστοιχη μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας. Η μελέτη έχει προκαταρκτικό χαρακτήρα, δεν συνοδεύεται από ομάδα ελέγχου και φιλοδοξεί να αποτελέσει τη βάση για μεγαλύτερες πιο ισχυρές δοκιμές (Singh JP, και συν. 2019).

Ένα ακόμα ζήτημα που απασχολεί τη βιβλιογραφία αρκετά είναι η χρήση προχωρημένων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών για την ανίχνευση της υποκλινικής καρδιοτοξικότητας από τη χημειοθεραπεία. Δύο μετα-ανάλυσεις έρχονται να συνοψίσουν τα μέχρι σή-

μερα δεδομένα. Στη πρώτη, 16 εργασίες αξιολογήθηκαν ξεχωριστά για τη χορήγηση ανθρακυκλίνης (835 ασθενείς) και trastuzumab (311 ασθενείς). Διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του κλάσματος εξώθησης και των δεικτών της υπερηχογραφίας speckle tracking κατά τη χημειοθεραπεία και με τα δύο φάρμακα. Η μέγιστη ολική συστολική παραμόρφωση (Peak systolic global longitudinal strain-GLS) ήταν η πιο συνεπής παράμετρος στην πρώιμη ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης σε όλες τις εργασίες (Bergamini C και συν. 2019).

Η δεύτερη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 21 μελέτες (1782 ασθενείς) με διάφορα νεοπλάσματα, που αντιμετωπίστηκαν με ανθρακυκλίνες με ή χωρίς trastuzumab. Στις μελέτες που χρησιμοποίησαν την απόλυτη τιμή του GLS, οι οριακές τιμές που υποδείκνυαν υψηλό κίνδυνο έκδηλης μυοκαρδιακής βλάβης κυμαίνονταν από -21,0% ως -13,8%, με το χειρότερο GLS να συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συμβατικής καρδιοτοξικότητας (σχετικός λόγος 12,27, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 7,73-19,47). Σε εκείνες τις μελέτες που αξιολόγησαν την ποσοστιαία μεταβολή του GLS σε σχέση με τη βασική τιμή, οι οριακές τιμές ήταν μεταξύ 2,3% και 15,9%, με τη μεγαλύτερη μείωση να σχετίζεται με 16πλάσιο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας (σχετικός λόγος 15,82, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 5,84-42,85) (Οικοποπου EK και συν. 2019). Έτσι τεκμηριώνεται η αξία της παρακολούθησης του GLS σαν πρώιμου δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης από τη θεραπεία και αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της μελέτης SUCCUR που θα ελέγξει την αποτελεσματικότητα της παρακολούθησης αυτής σε κλινικά σημεία με τυχαιοποιημένη μεθοδολογία.

Τα νεότερα αντιπηκτικά και η χρήση τους στους ογκολογικούς ασθενείς

Στο πεδίο της χρήσης των νεότερων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών φαρμάκων για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου στους

ογκολογικούς ασθενείς συσσωρεύονται ολόενα και περισσότερα δεδομένα. Το arixaban σε δόση 2,5 mg δις ημερησίως αξιολογήθηκε έναντι εικονικού φαρμάκου σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή ως προς τη προφυλακτική του δράση έναντι των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε περιπατητικούς ασθενείς με νεοπλασματική νόσο και μέσο-υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής (Khorana score ≥ 2) που ξεκινούσαν χημειοθεραπεία. Από τους 563 ασθενείς, στις 180 ημέρες παρουσίασαν φλεβική θρομβοεμβολή οι 12 από τους 288 στην ομάδα παρέμβασης (4,2%) και οι 28 στους 275 patients (10,2%) της ομάδας ελέγχου (λόγος κινδύνου 0,41, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 0,26 to 0,65, $P < 0,001$), με οριακά σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγικών επιπλοκών (3,5% έναντι 1,8%, $p = 0,046$) (Carrier M και συν. 2019). Στην σχεδόν πανομοιότυπη μελέτη CASSINI χορηγήθηκε rivaroxaban (10 mg ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο σε περιπατητικούς ασθενείς με νεοπλασία και Khorana score ≥ 2 . Στις 180 ημέρες, από τους 841 ασθενείς, διαγνώστηκε εμβολικό επεισόδιο σε 25 από τους 420 (6,0%) ασθενείς που έλαβαν το αντιπηκτικό και σε 37 από τους 421 (8,8%) στη ομάδα ελέγχου (λόγος κινδύνου 0,66, $p = 0,10$). Στην ανάλυση που έλαβε υπ' όψιν μόνο την περίοδο χρήσης του αντιπηκτικού (μεγάλο ποσοστό διέκοψε την αγωγή), εμβολικά φαινόμενα διαπιστώθηκαν στο 2,6% της ομάδας παρέμβασης έναντι 6,4% στη ομάδα ελέγχου (λόγος κινδύνου 0,40, 95% διάστ. εμπιστοσύνης 0,20-0,80). Δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας. (Khorana AA και συν. 2019).

Σε μια ανάλυση της μελέτης ROCKET-AF, (640 ασθενείς με νεοπλασματική νόσο και κολπική μαρμαρυγή από τους 14.264 του συνολικού πληθυσμού της μελέτης), η σχετική αποτελεσματικότητα του rivaroxaban σε σχέση με τον ανταγωνιστή της βιτ. Κ (warfarin) ως προς την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και γενικότερα της συστηματικής εμβολής ήταν παρόμοια στους ασθενείς με και χωρίς νεοπλασματική νόσο ($p = 0,21$) (Chen ST και συν. 2019).

Την εικόνα έρχονται να κλείσουν δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις. Η πρώτη συγκέντρωσε 4509 ασθενείς από 2 τυχαιοποιημένες και 9 μελέτες παρατήρησης και συμπέρανε ότι τα

νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά οδήγησαν σε μέτριου βαθμού ελάττωση της υποτροπής θρομβοεμβολής σε σχέση με τις LMWH (σχετικός κίνδυνος 0,63, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 0,42–0,96, $P = 0,03$ για τις τυχαιοποιημένες μελέτες και 0,74, 95% διάστ. εμπιστοσύνης 0,58–0,93, $P = 0,011$ για τις μελέτες παρατήρησης), με συνοδό αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας στις τυχαιοποιημένες μελέτες ($P = 0,017$). Στην ανάλυση υπο-ομάδων με βάση τη διάρκεια της θεραπείας, τα νεότερα αντιπηκτικά ελάττωσαν σημαντικά τον κίνδυνο μελλοντικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου χωρίς να αυξήσουν τις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές σε σχέση με τις LMWH στους 6 και 12 μήνες (Dong Y και συν. 2019).

Η δεύτερη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες που αντιστοιχούσαν σε 1739 ασθενείς με νεοπλασματική νόσο και θρομβοεμβολή. Από την άμεση σύγκριση φάνηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής ήταν μικρότερος με τα νεότερα αντιπηκτικά σε σχέση με τη δαλτεπαρίνη (σχετικός λόγος (odds ratio)=0,48, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 0,24–0,96). Η έμμεση σύγκριση έδειξε ότι το arixaban αλλά όχι το rivaroxaban ή το edoxaban συνοδεύονταν από μικρότερη επίπτωση θρομβοεμβολών σε σχέση με τη δαλτεπαρίνη. Ως προς την ασφάλεια, τα νεότερα αντιπηκτικά σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (σχετικός λόγος 1,70, 95% διαστ. εμπιστοσύνης 1,04–2,78), ενώ η δαλτεπαρίνη είναι πιθανότερα η ασφαλέστερη επιλογή ιδίως σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος. (Fuentes HE και συν. 2019).

Συμπερασματικά, τα νεότερα αντιπηκτικά κερδίζουν σταδιακά τη θέση τους στην πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολής στους ογκολογικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Στον τομέα της ασφάλειας (αιμορραγικός κίνδυνος) η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ακόμα αποτελεί την πρώτη επιλογή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BERGAMINI C, DOLCI G, TRUONG S et al (2019): Role of Speckle Tracking Echocardiography in the Evaluation of Breast Cancer Patients

- Undergoing Chemotherapy: Review and Meta-analysis of the Literature. *Cardiovasc Toxicol* 1:485-492.
2. BOULET J, PEPA J, HULTEN EA et al (2019): Statin Use and Risk of Vascular Events Among Cancer Patients After Radiotherapy to the Thorax, Head, and Neck. *J Am Heart Assoc* 8:e005996.
 3. CALVILLO-ARGÜELLES O, ABDEL-QADIR H, MICHALOWSKA M et al (2019): Cardioprotective Effect of Statins in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab Therapy. *Can J Cardiol* 35:153-159.
 4. CARRIER M, ABOU-NASSAR K, MALLICK R et al (2019): Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Engl J Med* 380:711-719.
 5. CHEN ST, HELLKAMP AS, BECKER RC et al (2019): Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 5:145-152.
 6. DONG Y, WANG Y, MA RL et al (2019): Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low molecular weight heparin in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 48:400-412.
 7. FUENTES HE, MCBANE II RD, WYSOKINSKI WE et al (2019): Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 94:2444-2454.
 8. GUGLIN M, KRISCHER J, TAMURA R et al (2019): Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol* 73:2859-2868.
 9. HOWDEN EJ, BIGARAN A, BEAUDRY R et al (2019): Exercise as a Diagnostic and Therapeutic Tool for the Prevention of Cardiovascular Dysfunction in Breast Cancer Patients. *Eur J Prev Cardiol* 26:305-315.
 10. KHORANA AA, SOFF GA, KAKKAR AK et al (2019): Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 380:720-728.
 11. LEE K, TRIPATHY D, DEMARK-WAHNEFRIED W et al (2019): Effect of Aerobic and Resistance Exercise Intervention on Cardiovascular Disease Risk in Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5:710-714.
 12. MA Y, BAI F, QIN F et al (2019): Beta-blockers for the Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Pharmacology and Toxicology* 20:18.
 13. NABATI M, JANBABAI G, ESMAILIAN J, YAZDANI J (2019): Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 24:233-241.
 14. OIKONOMOU EK, KOKKINIDIS DG, KAMPAKTSIS PN ET AK (2019): Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 4:1007-1018.
 15. SHAH P, GARRIS R, ABBOUD R et al (2019): Meta-Analysis Comparing Usefulness of Beta Blockers to Preserve Left Ventricular Function During Anthracycline Therapy. *Am J Cardiol* 124:789-794.
 16. SINGH JP, SOLOMON SD, FRADLEY MG et al (2019). Association of Cardiac Resynchronization Therapy With Change in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *JAMA* 322:1799-1805.

Σύγχρονη εφαρμογή της εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO) στην Επείγουσα Ιατρική

Στ. Δημόπουλος, Α. Καραμπίνης

- Ο αρχικά απινιδώσιμος ρυθμός και ο βραχύτερος χρόνος χαμηλής ροής από την ανακοπή έως τη τοποθέτηση της περιφερικής φλεβο-αρτηριακής μεμβράνης οξυγόνωσης «VA-ECMO» επιβεβαιώνονται ως σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για τη καλύτερη νευρολογική έκβαση ενηλίκων ασθενών που αντιμετωπίζονται με «e-CPR».
- Οι ασθενείς με ανθεκτική καρδιακή ανακοπή που υποστηρίζονται με «e-CPR» φαίνεται να έχουν καλύτερη επιβίωση και νευρολογική έκβαση σε σχέση με τη συμβατική ΚΑΡΠΑ. Όμως λόγω της ετερογένειας των μελετών και της μη ύπαρξης τυχαιοποιημένων μελετών η αύξηση της τεκμηρίωσης των ενδείξεων απαιτεί τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Η εφαρμογή του «VA-ECMO» στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με καρδιογενή καταπληξία φαίνεται να είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος σε συνδυασμό με το στεφανιογραφικό έλεγχο και τη διαδερμική χειρουργική αντιμετώπιση.
- Η εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης μέσω περιφερικού φλεβο-φλεβικού «VV-ECMO» παραμένει στη θεραπευτική φαρέτρα τόσο για τη διάσωση ασθενών με πολύ σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ανθεκτικό στη συμβατική θεραπεία, όσο και για τη ελαχιστοποίηση των βλαπτικών συνεπειών του μηχανικού αερισμού.

Η εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO) κατέχει σταθερά ολόένα και περισσότερο κλινική αξία στην θεραπευτική προσέγγιση της εξω- ή ενδο-νοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής επικεντρωμένη παραταύτα στην ανθεκτική καρδιακή ανακοπή (e-CPR).

Στην ήδη προϋπάρχουσα βιβλιογραφία έρχεται να προσθεθεί μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση-μετα-ανάλυση¹ που μελέτησε την εφαρμογή «e-CPR» σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή συγκριτικά με τη συμβατική ΚΑΡΠΑ με πρωτογενές τελικό σημείο την επιβίωση στις 30 μέρες νοσηλείας ή κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο με καλή νευρολογική έκβαση. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 17 μελέτες μέχρι τον Αύγουστο του 2018 και φάνηκε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανακοπή που υποστηρίχθηκαν με «e-CPR» είχαν καλύτερη επιβίωση [OR 0,40 (0,27–0,60)] και καλύτερη νευρολογική έκβαση [OR 0,10 (0,04–0,27)] σε σχέση με εκείνους που υποστηρίχθηκαν με συμβατική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ).

Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι ο αρχικός απινιδώσιμος ρυθμός και ο βραχύτερος χρόνος χαμηλής ροής («low flow») ήταν τα κύρια χαρακτηριστικά που συσχετίζονταν με καλύτερη επιβίωση στους ασθενείς που υποστηρίχθηκαν με «e-CPR» σε αντίθεση με άλλη προηγούμενη μετα-ανάλυση² που ανέδειξε και άλλους παράγοντες καλύτερης έκβασης (μαρτυρία καρδιακής ανακοπής, η παρουσία ανανήπτη, ο βραχύτερος χρόνος από την ανακοπή έως τη τοποθέτηση του «ECMO»).

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα η μετα-ανάλυση αυτή αναδεικνύει επίσης για μία ακόμη φορά τη χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων λόγω της μεγάλης ετερογένειας και του υψηλού ποσοστού «bias» από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση με επιτακτική ανάγκη για διενέργεια υψηλής ποιότητας τυχοποιημένων κλινικών μελετών.

Μία άλλη ενδιαφέρουσα συστηματική ανασκόπηση δημοσιεύθηκε πρόσφατα σχετικά με την κλινική αξία της εφαρμογής «e-CPR» σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή³. Οι μελετητές συγκέντρωσαν δεδομένα από 128 αναφερόμενα περιστατικά σε 50 δημοσιευμένα άρθρα στη βιβλιογραφία που αφορούσαν ασθενείς με οξεία μαζική πνευμο-

νική εμβολή που υποστηρίχθηκαν με «ECMO». Το 67% των περιπτώσεων παρουσίαζαν κλινική εικόνα καρδιακής ανακοπής. Η πλειονότητα των ασθενών υποστηρίχθηκε με «VA-ECMO» (97%) με μέση διάρκεια υποστήριξης 3 μέρες, ενώ το 85% των περιπτώσεων αποδεσμεύθηκε από το «ECMO». Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση ενδοφλέβια (43%), μέσω ενδαγγειακού καθετήρα (23%) ή υποβλήθηκαν σε θρομβεκτομή (38%). Η συνολική θνησιμότητα στο πληθυσμό αυτό των ασθενών ήταν 22% με μέση διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο Νοσοκομείο (8 και 22 μέρες αντίστοιχα). Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι η εφαρμογή του «ECMO» σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή είναι ασφαλής και φαίνεται να έχει σημαντικό όφελος στην επιβίωση των ασθενών αυτών.

Εξάλλου μία σχετική μελέτη από τη Γερμανία δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο «Journal of American College of Cardiology»⁴. Η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιογενής καταπληξία, που υποστηρίχθηκαν με «ECMO», με πρωτογενές καταληκτικό σημείο το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας στις 30 ημέρες. Πρόκειται για τη πρώτη προοπτική τυχοποιημένη μελέτη στο πεδίο αυτό έρευνας που συμπεριέλαβε όμως ένα μικρό δείγμα ασθενών. Παρά του ότι οι ασθενείς που υποστηρίχθηκαν με «VA-ECMO» δεν διέφεραν ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε σχέση με την ομάδα συμβατικής αντιμετώπισης, η μελέτη αυτή αποδεικνύει ότι η εφαρμογή του «ECMO» είναι ασφαλής και μπορεί να επιτευχθεί, καθώς επίσης ότι πιθανόν να έχει σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση των ασθενών (19 έναντι 33% ολική θνησιμότητα στις 30 μέρες; $p=0,37$), (δευτερογενές καταληκτικό σημείο). Νέες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και ανάλυση ισχύος κατάλληλη για το τελικό σημείο της επιβίωσης απαιτούνται για την εξακρίβωση και τεκμηρίωση του πιθανού όφελους.

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία πρόσφατα εξέδωσε ανακοίνωση⁵ κατά την οποία υπογραμμίζει ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή με εικόνα κοιλιακής μαρμαρυγής / άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας ανθεκτικής στη συμβατική θεραπεία μπορούν να ωφελη-

θούν από την υποστήριξη με «VA-ECMO» και να οδηγηθούν άμεσα σε στεφανιογραφικό έλεγχο και διαδερμική αποκατάσταση των στεφανιαίων. Συγκεκριμένα από μελέτες παρατήρησης έως τώρα φαίνεται ότι η επιβίωση των ασθενών αυτών κυμαίνεται από 9 έως 45% όταν υποβάλλονται στο παραπάνω θεραπευτικό αλγόριθμο. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες είναι σε εξέλιξη και αναμένονται για τη βελτίωση της τεκμηρίωσης.

Τέλος σε μία σύνοψη των ευρημάτων της πολυκεντρικής μελέτης («ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS:EOLIA study»)⁶, αναδεικνύεται η αξία του φλεβο-φλεβικού «VV-ECMO» σε ασθενείς με ανθεκτικού τύπου σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια «ARDS». Συγκεκριμένα παρά του ότι η μελέτη αυτή διεκόπη πρώιμα (μην επιτυγχάνοντας τον στόχο 20% μείωσής της θνησιμότητας στις 60 ημέρες), η εφαρμογή του «VV-ECMO» είχε μία κλινικά σημαντική αλλά μη στατιστική μείωση της θνησιμότητας (35 vs. 46%; relative risk 0,76; 95% confidence interval 0,55–1,04, p=0,09). Επιπλέον το «VV-ECMO» χρησιμοποιήθηκε και σε εκείνους τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου («cross-over») που είχαν ανθεκτική υποξυγοναιμία και η θεραπευτική ομάδα έκρινε ότι έπρεπε να υποστηριχθούν με «rescue-ECMO» οδηγώντας στην επιβίωση 28% αυτών. Από την ανάλυση αυτών των ευρημάτων φαίνεται ότι το «VV-ECMO» μπορεί να χρησιμοποιείται εκτός από την ένδειξη διάσωσης («rescue therapy») και για εκείνους τους ασθενείς με σοβαρό «ARDS» για την ελαχιστοποίηση των αρνητικών συνεπειών των αυξημένων πιέσεων του μηχανικού αερισμού και της περαιτέρω πνευμονικής βλάβης που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα («Ventilator induced lung injury: VILI»).

Η εξωσωματική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση («e-CPR») φαίνεται να έχει θέση ως επικουρική της ΚΑΡΠΑ στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής με στόχο την βελτίωση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών και τη καλύτερη επιβίωση. Όμως η έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών προς το παρόν διατηρεί χαμηλά την εφαρμογή της στην τεκμηρίωση των ενδείξεων και πρέπει να εφαρμόζεται μόνο επιλεκτικά και ως «rescue therapy» στην ανθεκτική καρδιακή ανακοπή και μόνο από έμπειρη εξειδικευμένη Ομάδα ECMO.

Το «VA-ECMO» είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος υποστήριξης για εκείνους τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με καρδιογενή καταπληξία που θα οδηγηθούν άμεσα με ασφάλεια για στεφανιογραφικό έλεγχο και διαδερμική αγγειοπλαστική.

Το «VV-ECMO» παραμένει ένα ισχυρό μέσο αντιμετώπισης των ασθενών με σύνδρομο πολύ σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας («ARDS») ανθεκτικό στη βέλτιστη σύγχρονη συμβατική θεραπεία με μηχανικό αερισμό αλλά πρέπει να εφαρμόζεται από εξειδικευμένα Κέντρα «ECMO».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. TWOHIG, C. J., SINGER, B., GRIER, G., & FINNEY, S. J. (2019). A systematic literature review and meta-analysis of the effectiveness of extracorporeal-CPR versus conventional-CPR for adult patients in cardiac arrest. *Journal of the Intensive Care Society*, 20(4), 347–357. <https://doi.org/10.1177/1751143719832162>.
2. WANG J, MA Q, ZHANG H, LIU S, ZHENG Y. Predictors of survival and neurologic outcome for adults with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13257. doi: 10.1097/MD.000000000013257.
3. THOMAS J. O'MALLEY, JAE HWAN CHOI, ELIZABETH J. MAYNES, CHELSEY T. WOOD, NICHOLAS D. D'ANTONIO, MARTIN MELLADO, FRANCES M. WEST, TAKI GALANIS, CARIN F. GONSALVES, GREGARY D. Marhefka, Bharat K. Awsare, Geno J. Merli, Vakhtang Tchanchaleishvili. Outcomes of extracorporeal life support for the treatment of acute massive pulmonary embolism: A systematic review. *Resuscitation*, 2020/146:132-137.
4. STEFAN BRUNNER, SABINA P.W. GUENTHER, KORBINIAN LACKERMAIR, SVEN PETERS, MARTIN ORBAN, ANNE-LAURE BOULESTEIX, SEBASTIAN MICHEL, JÖRG HAUSLEITER, STEFFEN MASSBERG, CHRISTIAN HAGL. Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May, 73 (18) 2355-2357.
5. YANNOPOULOS D, BARTOS JA, AUFDERHEIDE TP, et al. The Evolving Role of the Car-

diac Catheterization Laboratory in the Management of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(12):e530-e552. doi:10.1161/CIR.0000000000000630.

6. SCHMIDT M, FRANCHINEAU G, COMBES A. Recent advances in venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(1):71-76. doi:10.1097/MCC.0000000000000567.

Νοσήματα αίματος – Νεοπλασίες

Νεότερες εξελίξεις στη θεραπευτική του πολλαπλού μυελώματος

Φ. Θεοδωρακάκου, Π. Μαλανδράκης,
Ι. Διαλούπη, Μ.Α. Δημόπουλος, Ε. Καστρίτης

Σε ασθενείς με ασυμπτωματικό πολλαπλόν μυέλωμα με υψηλού κινδύνου η χορήγηση λεναλιδομίδης ελαττώνει το κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Η προσθήκη δαρατουμουμάμπης στην αρχική θεραπεία βελτιώνει σημαντικά τον χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου και πιθανά και την συνολική επιβίωση. Η θεραπεία συντήρησης με ιξαζομίδη βελτιώνει την διάρκεια ύφεσης της νόσου. Νέοι συνδυασμοί έδειξαν σημαντικά αυξημένη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της υποτροπής της νόσου και των αρρώστων με ανθεκτικό μυέλωμα. Νέοι παράγοντες όπως η σελινεξόρη, με νέου μηχανισμούς δράσης έδειξαν δραστηριότητα σε ιδιαίτερα ανθεκτική νόσο. Το μονοκλωνικό αντίσωμα μπελανταμάμπη, έναντι του αντιγόνου BCMA, συζευγμένο με τοξίνη έδειξε υψηλή αποτελεσματικότητα σε βαριά προθεραπευμένους αρρώστους. Η χορήγηση γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων T-λεμφοκυττάρων με χημειοκινικούς αντιγονικούς υποδοχέων (CART-cell) πέτυχε υψηλές ανταποκρίσεις σε αρρώστους με ανθεκτική νόσο, αν και με σημαντική τοξικότητα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα υψηλού κινδύνου

Οι ασθενείς με ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, παρακολουθούνται χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία. Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες όμως έδειξαν ότι πιθανά αυτή η τακτική θα αλλάξει, τουλάχιστον σε αρρώστους με υψηλού κινδύνου ασυμπτωματικό ΠΜ.

Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη 182 ασθενών με ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι ασθενείς έλαβαν είτε λεναλιδομίδη 25 mg μέχρι πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα, ή τέθηκαν μόνο σε παρακολούθηση, σύμφωνα με την καθιερωμένη τακτική, με πρωταρχικό καταληκτικό σημείο το χρονικό διάστημα χωρίς εξέλιξη σε συμπτωματικό μυέλωμα. Το διάστημα αυτό ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα που έλαβε λεναλιδομίδη (HR: 0,28; 95% CI, 0,12 έως 0,62; P = 0,002), ενώ το ποσοστό των ασθενών χωρίς εξέλιξη στο ένα έτος, στα δύο και στα τρία έτη στην ομάδα που έλαβε λεναλιδομίδη ήταν 98%, 93% και 91%, και στην ομάδα της παρακολούθησης 89%, 76% και 66% αντίστοιχα. Σοβαρή τοξικότητα βαθμού 3 ή 4 (αιματολογική ή μη) εμφάνισε το 41% των ασθενών που έλαβαν λεναλιδομίδη, με συχνότερες την ουδετεροπενία, τις λοιμώξεις, την υπέρταση και την κόπωση.¹

Η προοπτική μελέτη GEM-CESAR συμπεριέλαβε 90 ασθενείς με ασυμπτωματικό μυέλωμα υψηλού κινδύνου που έλαβαν 4 κύκλους εισαγωγική θεραπεία με καρφιλιζομίδη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK), κατόπιν επιπλέον δύο κύκλους θεραπείας εδραίωσης με το ίδιο συνδυασμό και έπειτα τέθηκαν σε συντήρηση με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για 2 χρόνια. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίτευξη αρνητικής ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) και αυτό επιτεύχθηκε σε 57% των ασθενών. Αναφορικά με την τοξικότητα κατά την εισαγωγι-

κή θεραπεία ουδετεροπενία ή θρομβοπενία, βαθμού 3 ή 4 εμφάνισε το 6% και το 11% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4 το 18%².

Εισαγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπεία πρώτης γραμμής

Η εισαγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CD38 στη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς, που είναι υποψήφιοι για να υποβληθούν σε AMAAK, εγκρίθηκε από τον FDA με τη δημοσίευση της μελέτης φάσης 3 CASSIOPEIA, που συνέκρινε το συνδυασμό της δαρατουμουμάμπης με βορτεζομίδη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VTd), έναντι του καθιερωμένου συνδυασμού με βορτεζομίδη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd). Σε αυτή τη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 1085 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με VTd μόνο ή σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη με πρωταρχικό καταληκτικό σημείο την πλήρη ύφεση 100 ημέρες μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση. Το 39% των ασθενών στην ομάδα D-VTd πέτυχε πλήρη ύφεση, έναντι 26% στην ομάδα που έλαβε VTd (p < 0,0001), ενώ πλήρη ύφεση με αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (μέσω πολυπαραμετρικής κυτταρομετρίας ροής) πέτυχε το 34% των ασθενών έναντι του 20% (p < 0,0001). Η ουδετεροπενία (29% στο D-VTd έναντι 17% στο VTd), η θρομβοπενία (20% έναντι 14%) και οι λοιμώξεις, (65% έναντι 57%) ήταν συχνότερες στο σκέλος της δαρατουμουμάμπης αλλά οι σοβαρές λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4 ήταν περίπου ίδιες και για τις δύο ομάδες (22% έναντι 20%). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την έγχυση της δαρατουμουμάμπης παρατηρήθηκαν σε 35% των ασθενών, με μόνο το 4% αυτών να είναι βαθμού 3 ή 4. Στην ομάδα της δαρατουμουμάμπης η ποσότητα των συλλεχθέντων αρχέγονων κυττάρων ήταν μικρότερη και περισσότεροι ασθενείς έλαβαν πρελιφαξόρη (22% έναντι 8%), αλλά τα ποσοστά επιτυχούς αυτόλογης μεταμόσχευσης ήταν ίδια³. Στη συμπληρωματική μελέτη CASSIOPET εκτιμήθηκε η αξία του PET/CT στη διάγνωση, στην εκτίμη-

ση της ανταπόκρισης και στην πρόγνωση. Στη διάγνωση 79,9% των αρρώστων εμφάνιζαν θετικόPET. Το ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι προόδου νόσου στους 12 μήνες ήταν 100% έναντι 92,5% και στους 18 μήνες 100% έναντι 87,5%, σε ασθενείς που στη διάγνωση ήταν PET/CT αρνητικοί έναντι όσων ήταν θετικοί, αντίστοιχα⁴.

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για όσους ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση περιλαμβάνει τον συνδυασμό λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης είτε βορτεζομίδης με μεφλαλάνη και πρεδνιζόνη. Νεότερες μελέτες, ωστόσο, δείχνουν ότι η προσθήκη της δαρατουμουμάμπης και σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να έχει σημαντικό όφελος.

Η μελέτη φάσης 3 MAIA, εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δαρατουμουμάμπης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 737 ασθενείς, μη επιλέξιμοι για AMAAK, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη είτε με ($n = 368$) είτε χωρίς δαρατουμουμάμπη ($n = 369$) (ομάδα ελέγχου), μέχρι την υποτροπή ή την μη αποδεκτή τοξικότητα. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου. Στους 30 μήνες το ποσοστό των ασθενών χωρίς υποτροπή ήταν 70,6% και 55,6% αντίστοιχα ($P < 0,001$), πλήρη ανταπόκριση πέτυχε το 47,6% στο σκέλος του Dara-Rd έναντι του 24,9% στο σκέλος Rd ($P < 0,001$), ενώ αρνητική υπολειπόμενη νόσο πέτυχε το 24,2% έναντι του 7,3% ($P < 0,001$). Οι ασθενείς στο σκέλος του Dara-Rd παρουσίασαν συχνότερα ουδετεροπενία και πνευμονία βαθμού 3 ή 4 συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, η προσθήκη της δαρατουμουμάμπης στον συνδυασμό λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου κατά 40% και να επιμηκύνει την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου⁵. Για τους ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για AMAAK, πρόσφατα πήρε έγκριση από τον FDA και τον EMA και ο συνδυασμός της δαρατουμουμάμπης με βορτεζομίδα, μεφλαλάνη και πρεδνιζόνη καθώς παρατείνει το διάμεσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής (36,4 έναντι 19,3 μήνες μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 40,08 μήνες, $p < 0,0001$). Επιπλέον, η προσθήκη της δαρα-

τουμουμάμπης σε σχέση με το κλασικό σχήμα VMP είχε σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση στους 36 μήνες (78% έναντι 68% $p = 0,0003$). Συνολικά, η προσθήκη της δαρατουμουμάμπης μειώνει τον κίνδυνο θανάτου κατά 40% στους ασθενείς αυτούς μετά από παρακολούθηση 40 μηνών, ενώ δείχνει να ωφελεί και το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ακόμα και στις επόμενες γραμμές θεραπείας⁶.

Σε ότι αφορά τη θεραπεία συντήρησης, αποτελεί σημαντικό κομμάτι στη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος καθώς παρατείνει την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και την συνολική επιβίωση. Μέχρι τώρα έγκριση έχει πάρει το ανοσοτροποποιητικό φάρμακο λεναλιδομίδα. Δυο μελέτες όμως, παρουσιάζουν πιθανές εναλλακτικές για την θεραπεία συντήρησης στο μυέλωμα.

Η ιξαζομίδα είναι αναστολέας του πρωτεασώματος, ανάλογο της βορτεζομίδης που χορηγείται όμως από του στόματος μία φορά την εβδομάδα, ώστε να αποτελεί ελκυστική λύση για την θεραπεία συντήρησης. Η διπλή τυφλή μελέτη φάσης 3, TOURMALINE-MM3, συμπεριέλαβε 656 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εισαγωγική θεραπεία, είχαν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση και είχαν πετύχει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ιξαζομίδα ($n = 395$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 261$), μία φορά την εβδομάδα σε κύκλο 28 ημερών, για δύο έτη. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου. Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 31 μηνών, η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 26,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ιξαζομίδα, και 21,3 για όσους έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασαν 27% των ασθενών της ομάδας που έλαβε ιξαζομίδα και 20% με το εικονικό φάρμακο. Συνολικά η ιξαζομίδα φάνηκε να παρατείνει την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου⁷.

Νεότερα αποτελέσματα είχαμε και από την μελέτη φάσης 2 LYRA, στην οποία έλαβαν μέρος 100 ασθενείς (86 με νέα διάγνωση μυελώματος και 14 με μία προηγούμενη θεραπεία). Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 6-8 κύκλοι εισαγωγικής θεραπείας με δαρατου-

μουμάμπη σε συνδυασμό με βορτεζομίδη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη. Όσοι ασθενείς ήταν υποψήφιοι, προχώρησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Στην συνέχεια όλοι οι ασθενείς έλαβαν 12 κύκλους θεραπείας συντήρησης με δαρατουμουμάμπη μηνιαίως. Στο τέλος της θεραπείας συντήρησης με δαρατουμουμάμπη το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τα ποσοστά της πλήρους ύφεσης στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση ήταν 97% και 51%, σε αυτούς που δεν υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση ήταν 83% και 30% και σε αυτούς με υποτροπιάζουσα νόσο στο 86% και 64% αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση στους 24 μήνες ήταν 90% για τους νεοδιαγνωσθέντες και 64% για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης η συντήρηση με μονοθεραπεία δαρατουμουμάμπης μετά την εισαγωγική θεραπεία αυξάνει το ποσοστό ανταπόκρισης, το βάθος της ανταπόκρισης και την επιβίωση των ασθενών⁸.

Οι ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλούν μυέλωμα εμφανίζουν συχνά σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες αποτελούν συχνό αίτιο πρώιμου θανάτου. Στην προοπτικής πολυκεντρικής φάσης 3 μελέτη TEAMM εξετάστηκε η προσθήκη της λεβοφλοξασίνης ως προφύλαξη από λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας. Περίπου χίλιοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν προφύλαξη με λεβοφλοξασίνη (500mg ημερησίως) έναντι εικονικού φαρμάκου, για τις πρώτες δώδεκα εβδομάδες θεραπείας. Στην ομάδα της λεβοφλοξασίνης, 19% των ασθενών εμφάνισε εμπύρετο ή θάνατο έναντι 27% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR: 0,66, 95% CI 0,51–0,86; p=0,0018). Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης λοιμώξεων η φορέας από ανθεκτικά μικρόβια ενώ τενοντίτιδα (αυτοπεριοριζόμενη) εμφάνισε 1% των ασθενών που έλαβε λεβοφλοξασίνη. Συμπερασματικά, η προφύλαξη με λεβοφλοξασίνη μειώνει τον αριθμό των εμπύρετων λοιμώξεων και των πρώιμων θανάτων στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα κατά την εισαγωγική θεραπεία.⁹

Νεότεροι συνδυασμοί στην αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου

Στη φάσης 3 τυχαιοποιημένη μελέτη ICARIA-MM, 307 ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο μετά από δύο τουλάχιστον προηγούμενες γραμμές θεραπείας και ανθεκτικοί στην λεναλιδομίδη και σε ένα αναστολέα πρωτεασώματος, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD38 ισουεξιμάμπη σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, έναντι πομαλιδομιδης και δεξαμεθαζόνης. Μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 11,6 μηνών, το διάμεσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα που έλαβε ισουεξιμάμπη, πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (11,5 έναντι 6,5 μήνες, p = 0,001), όφελος που παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες των ασθενών. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η ουδεροπενία, η αναιμία, η θρομβοπενία και όσο αφορά τις λοιμώξεις η πνευμονία και για τις δύο ομάδες. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ισουεξιμάμπη συνέβησαν στο 38% των ασθενών, οι περισσότερες των οποίων ήταν ήπιες¹⁰.

Στη μελέτη φάσης 3 CANDORσυμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα που είχαν λάβει 1-3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καρφυλζομίδη και δεξαμεθαζόνη με (KdD) ή χωρίς δαρατουμουμάμπη (Kd). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο υποτροπής, το οποίο δεν έχει επιτευχθεί ακόμη για την ομάδα που έλαβε δαρατουμουμάμπη ενώ ήταν 15,8 μήνες για τους υπόλοιπους(HR: 0,63; 95% CI, 0,46–0,85; p=0,0014), μειώνοντας έτσι κατά 37% τον κίνδυνο για πρόοδο νόσου ή θάνατο. Το όφελος αυτό ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που έχουν εκθεθεί ή είναι ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη. Πλήρη ύφεση ή καλύτερη ανταπόκριση πέτυχε το 28,5% στη ομάδα KdD έναντι 10,4% στο Kd, ενώ MRD αρνητική

πλήρη ύφεση στους 12 μήνες πέτυχε το 12,5% έναντι 1,3% ($p < 0,0001$). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισε 56,2% των ασθενών που έλαβε KdD έναντι 45,8% του Kd. Η επίπτωση δε της καρδιακής ανεπάρκειας βαθμού 3 τουλάχιστον ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 3,9% στο σκέλος KdD έναντι 8,5% του Kd, ενώ οδήγησε σε διακοπή της καρφιλζομίδης σε ανάλογα ποσοστά στις δύο ομάδες (3,9% έναντι 4,6%)¹¹.

Οι ασθενείς με πολυανθεκτική νόσο, που έχουν λάβει ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη και πομαλιδομίδη), αναστολείς πρωτεασώματος (βορτεζομίδη, καρφιλζομίδη και ιξαζομίδη), μονοκλωνικά αντισώματα (δαρατουμουμάμπη) καθώς και αλκυλιούντες παράγοντες, είναι υποψήφιοι για θεραπεία με σελινεξόρη (Selinexor). Η σελινεξόρη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα της εξπορτίνης 1 (XPO1), η οποία ρυθμίζει την μεταφορά μεταγραφικών παραγόντων από τον πυρήνα του κυττάρου και επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και η οποία υπερεκφράζεται στο πολλαπλό μυέλωμα. Το φάρμακο πρόσφατα πήρε έγκριση από τον FDA. Η έγκριση βασίστηκε στην δημοσίευση της πολυκεντρικής, μελέτης, φάσης 2β STORM. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 122 ασθενείς. Η σελινεξόρη χορηγήθηκε από το στόμα (80 mg) σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (20 mg) δύο φορές την εβδομάδα σε κύκλο 28 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), ασθενείς δηλαδή που παρουσίασαν μερική ανταπόκριση (PR) ή καλύτερη, ήταν 26%. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 8,6 μήνες και η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 3,7 μήνες¹⁰. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία (73%), κόπωση (73%), ναυτία (72%) και αναμία (67%), ενώ οι πιο συχνές βαθμού 3 και 4 ήταν θρομβοπενία (59%), αναμία (44%), υπονατρίαμία (22%) και ουδετεροπενία (21%). Στο Αμερικάνικο Αιματολογικό Συνέδριο τον Δεκέμβριο του 2019 παρουσιάστηκε η πολυκεντρική μελέτη φάσης 1/2β STOMP, στην οποία προστέθηκε στον συνδυασμό σελινεξόρης/δεξαμεθαζόνης και από το στόμα πομαλιδομίδη. Η σελινεξόρη χορηγήθηκε σε δύο δοσολογικά επίπεδα (60 ή 80 mg) μια ή δύο φορές την εβδομάδα. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης αυξήθηκε

στο 58% και η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 12,2 μήνες για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει πομαλιδομίδη πριν από την μελέτη¹³.

Το Belantamabmafodotin (GSK2857916) αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα συζευγμένο με τοξίνη που αναγνωρίζει το αντιγόνο επιφανείας BCMA (anti-BCMA). Η σύνδεση του μονοκλωνικού αντισώματος με το κύτταρο προκαλεί την ενδοκυττάρωση του και την απελευθέρωση της τοξίνης με αποτέλεσμα την απόπτωση των πλασματοκυττάρων. Η μελέτη φάσης 2 DREAMM-2 εξέτασε την ασφάλεια και δραστηριότητα του Belantamabmafodotin σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως τρεις ή περισσότερες γραμμές θεραπείας και ήταν ανθεκτικοί σε ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, σε αναστολείς πρωτεασώματος και σε αντι-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα. Από τον Ιούνιο του 2018 μέχρι και τον Ιανουάριο του 2019 στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 193 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν το φάρμακο είτε σε δόση 2,5 mg/kg (n=97) είτε 3,4 mg/kg (n=99) ενδοφλεβίως ανά τρεις εβδομάδες. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ενώ δευτερεύων στόχος ήταν η συνολική επιβίωση και η ασφάλεια. Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα στην ομάδα των 2,5 mg/kg, 31% των ασθενών πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) και στην ομάδα των 3,4 mg/kg σε ποσοστό 34%. Πολύ καλή ή πλήρη ανταπόκριση πέτυχε το 19% της ομάδας 2,5 mg/kg και το 20% της ομάδας 3,4 mg/kg. Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 2,9 μήνες για τα 2,5 mg/kg και 4,9 μήνες για τα 3,4 mg/kg. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν η κερατοειδοπάθεια σε ποσοστό 27% στην ομάδα των 2,5 mg/kg και 21% στην ομάδα των 3,4 mg/kg, η θρομβοπενία σε ποσοστό 20% και 33% αντίστοιχα και η αναμία σε ποσοστό 20% και 25% αντίστοιχα. Η κερατοειδοπάθεια ήταν η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αποτέλεσε αιτία για διακοπή του φαρμάκου. Συμπερασματικά το Belantamabmafodotin είναι αποτελεσματικό σε πολυθεραπευόμενους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και σχετικά καλά ανεκτό. Η δόση των 2,5 mg/kg επιλέχθηκε για επόμενες μελέτες διότι έχει παρόμοια δραστηριότητα έναντι

του μυελώματος με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁴.

Η χρήση γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων Τ-λεμφοκυττάρων με χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχέων (CART-cell) είναι ένα πεδίο που έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και έχει πάρει έγκριση για την θεραπεία οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και Β-μη Hodgκίνλεμφωμάτων. Στη μελέτη φάσης 1 (CRB-40) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του bb2121, ενός CART-cell που στοχεύει το BCMA των πλασματοκυττάρων. Στην αρχική ανάλυση της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 33 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει κατά μέσο όρο 7 γραμμές θεραπείας (εύρος 3-14) και υποβλήθηκαν σε συλλογή αυτόλογων Τ-κυττάρων. Στη συνέχεια τα συλλεχθέντα Τ-λεμφοκύτταρα τροποποιήθηκαν γενετικά για να δημιουργηθούν οι χιμαιρικοί υποδοχείς στην επιφάνειά τους, ώστε να αναγνωρίζουν το αντιγόνο BCMA στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων. Αφού πολλαπλασιάστηκαν στο εργαστήριο επαναχορηγήθηκαν στους ασθενείς σε δόσεις 50X10⁶, 150X10⁶, 450X10⁶ και 800X10⁶ CART-κυττάρων. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ασφάλεια. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες βαθμού 3-4 ήταν ουδετεροπενία (85%), λευκοπενία (58%), αναιμία (45%) και θρομβοπενία (45%). Οι μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως βαθμού 1 και 2. Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών εμφανισε το 76% και υποχώρησε εντός 24 ωρών στους περισσότερους. Νευροτοξικότητα παρουσίασε το 44%. Το 85% των ασθενών ανταποκρίθηκε στην θεραπεία με 15 ασθενείς (45%) να εμφανίζουν πλήρη ύφεση. Το διάμεσο διάστημα μέχρι την ανταπόκριση ήταν 1 μήνας. Συνολικά 16 ασθενείς, που είχαν πετύχει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση, είχαν και αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής. Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 11,8 μήνες¹⁵. Στη μελέτη φάσης 1β CARTITUDE-1, εντάχθηκαν 25 ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον τρεις ή περισσότερες γραμμές θεραπείας, και έλαβαν CART-cells που έφεραν τον αντι-BCMA υποδοχέα JNJ-68284528 (JNJ-4528). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρι-

σης ήταν 91% και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ήταν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (88%), ουδετεροπενία (80%) και θρομβοπενία (72%). Η δόση των 0,75x10⁶ CART-κυττάρων /kg έδειξε ότι επιτυγχάνει γρήγορες και βαθιές ανταποκρίσεις με ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και η φάσης 1 μελέτη LEGEND-2, που χορήγησε σε 17 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό μυέλωμα και τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, το CART-cells που έφεραν τον αντι-BCMA υποδοχέα LCAR-B38M CART-cell. Οι συνολικές ανταποκρίσεις ήταν 88% και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, οι κυτταροπενίες και ηπατοτοξικότητα ενώ δεν παρατηρήθηκε καθόλου νευροτοξικότητα^{16,17}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LONIAL S, JACOBUS S, FONSECA R et al: Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 25;JCO1901740.
2. MATEOS MV, MARTINEZ-LOPEZ J, OTERO PR et al: Curative Strategy (GEM-CESAR) for High-Risk Smoldering Myeloma (SMM): Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) As Induction Followed By HDT-ASCT, Consolidation with Krd and Maintenance with Rd. American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2019; Orlando, FL; Abstract 781.
3. MOREAU P, ATTAL M, HULIN C et al: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.
4. MOREAU P, ZWEEGMAN S, PERROT A et al: Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the Cassiopet Companion Study. American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2019; Orlando, FL; Abstract 692.
5. FACON T, KUMAR S, PLESNER T, et al: Daratumumab plus Lenalidomide and Dexam-

- ethasone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2019;380:2104-15.
6. MATEOS MV, CAVO M, BLADI J, MD et al: Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Overall Survival in Alcyone. *American Society of Hematology Annual Meeting*; December 7-10, 2019; Orlando, FL; Abstract 859.
 7. DIMOPOULOS MA, GAY F, SCHJESVOLD F, et al: Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:253-64.
 8. RIFKIN RM, MELEAR JM, FABER E, et al: Daratumumab (DARA) Maintenance Therapy Improves Depth of Response and Results in Durable Progression-Free Survival (PFS) Following Dara Plus Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (CyBorD) Induction Therapy in Multiple Myeloma (MM): Update of the Lyra Study. *Blood*. 2019;134 (Supplement_1):863-863.
 9. DRAYSON MT, BOWCOCK S, PLANCHE T et al: Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1760-1772.
 10. ATTAL M, RICHARDSON PG, RAJKUMAR SV et al: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
 11. USMANI SZ, QUACH H, MATEOS MV et al: Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Candor (NCT03158688). *American Society of Hematology Annual Meeting*; December 7-10, 2019; Orlando, FL; LBA-6.
 12. CHARI A, VOGL DT, GAVRIATOPOULOU M et al: Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):727-38.
 13. CHEN CI, BAHLLIS N, GASPARETTO C et al: Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):141-141.
 14. LONIAL S, LEE HC, BADROS A et al: Belantamabfodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2019 Dec 16. pii: S1470-2045(19)30788-0.
 15. RAJE N, BERDEJA J, LIN Y et al: Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1726-37.
 16. MADDURI D, USMANI SZ, JAGANNATH S et al: Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):577-577.
 17. CHEN L, XU J, FU W et al: Updated Phase 1 Results of a First-in-Human Open-Label Study of Lcar-B38M, a Structurally Differentiated Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy Targeting B-Cell Maturation Antigen (Bcma). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1858-1858.

Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος, Μ. Γαβριατοπούλου

- Η έγκριση του συνδυασμού μπρουτινίμπης και ριτουξιμάμπης προσφέρει μια νέα και πολύ αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom. Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί και μεγάλο ποσοστό ασθενών με νόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα παρουσιάζει βαθιές και μακροχρόνιες υφέσεις
- Οι ασθενείς με συμπτωματική Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom μπορούν να διακριθούν σε τρεις ομάδες (υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού) κινδύνου για εμφάνιση συμπτωματικής νόσου ανάλογα με τις τιμές της IgM, της διήθησης του μυελού των οστών από κακοήγη λεμφοπλασματοκύτταρα, της τιμής της β2 μικροσφαιρίνης και της αλβουμίνης ορού
- Οι ασθενείς με συμπτωματική Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom μπορούν να διακριθούν σε πέντε προγνωστικές ομάδες (πολύ υψηλού, υψηλού, ενδιάμεσου, χαμηλού και πολύ χαμηλού) κινδύνου ανάλογα με την ηλικία, την τιμή της β2 μικροσφαιρίνης, την τιμή της αλβουμίνης και της γαλακτικής δευδρογενάσης ορού

Η ήγκριση του συνδυασμού της ιμπρουινίμπης με τη ριτουξιμάμπη από τον Αμερικανικό και Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων αποτέλεσε τη φυσική συνέχεια των ιδιαίτερα ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων της φάσης 3 μελέτης INNOVATE (Dimopoulos και συν. 2018). Επιπλέον, το 2019 ανακοινώθηκαν ιδιαίτερα σημαντικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ιμπρουινίμπης σε ασθενείς με διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος από κακοήθη λεμφοπλασματοκύτταρα (σύνδρομο Bing-Neel). 85% των ασθενών εμφάνισαν ανταπόκριση και άνω του 80% είναι ελεύθεροι νόσου στα 2 έτη [Castillo και συν. 2019 (2)]. Στους ασθενείς με Bing-Neel ο συνδυασμός χημειοανσοθεραπείας αποτελεί επίσης μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση ώστε να επιτευχθεί γρήγορη ανταπόκριση με βαθειά και μακρόχρονη ύφεση των συμπτωμάτων [Gavriatoroulou και συν. 2019(1)].

Σε μια μελέτη φάσης 2 όπου συμπεριλήφθησαν 122 ασθενείς με Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom ένας νεότερος αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton, η ακαλαμπρουτινίμπη, οδήγησε σε ανταπόκριση άνω του 90% τόσο στους νεοδιαγνωσθέντες όσο και στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο και αποτελεί μια καινούρια θεραπευτική επιλογή (Owen και συν. 2019). Σε μια άλλη μελέτη φάσης 1/2 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού ιξαζομίμπης, ριτουξιμάμπης και δεξαμεθαζόνης. Το ποσοστό ανταπόκρισης ανήλθε στο 88%, ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική και ταχεία μείωση των επιπέδων της IgM και αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης, χωρίς να αναφερθεί μη αναμενόμενη τοξικότητα. Σημαντικό είναι ότι παρατηρήθηκε βελτίωση στην ανταπόκριση ακόμα και 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (Kersten και συν. 2019). Αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης των Castillo και συνεργατών που έδειξε ότι το βάθος της ανταπόκρισης συνεχίζει να αυξάνεται αρκετό καιρό μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με συνδυασμούς που περιέχουν ριτουξιμάμπη και αυτό σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα [Castillo και συν. 2019(1)].

Ενδιαφέροντα δεδομένα επίσης ανακοινώθηκαν σχετικά με το ρόλο προβλεπτικών και προγνωστικών δεικτών. Σε μια μεγάλη σειρά

1147 ασθενών με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, το 4,3% των ασθενών εμφάνισαν εκτροπή σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας. Η ανίχνευση του «αγρίου τύπου» αλληλομόρφου στο γονίδιο MYD88 συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο εκτροπής και θανάτου (Zanwar και συν. 2019). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53, αν και σπάνιες, σχετίζονται με κακή πρόγνωση (Gustine και συν. 2019). Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση των ασθενών (Gavriatoroulou και συν. 2019 (1)).

Μια πολύ σημαντική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2019 αποτελεί το σύστημα υπολογισμού κινδύνου προόδου σε συμπτωματική νόσο των ασθενών με ασυμπτωματική μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (Bustoros και συν. 2019). Σε μια σειρά 423 ασθενών που παρακολούθηθηκαν επί 7,8 έτη η τιμή της IgM 4500 mg/dL ή περισσότερο, η διήθηση του μυελού των οστών από κακοήθη λεμφοπλασματοκύτταρα 70% και άνω, η τιμή της β2 μικροσφαιρίνης 4,0 mg/dL ή περισσότερο και η τιμή της αλβουμίνης 3,5 g/dL ή λιγότερο χαρακτηρίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες προόδου σε συμπτωματική νόσο. Με βάση τα παραπάνω οι ασθενείς διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου με διάμεσο διάστημα μέχρι την πρόοδο νόσου τα 1,8, 4,8 και 9,3 έτη, αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μοντέλο αξιολογήθηκε και σε δύο ανεξάρτητες σειρές ασθενών με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η ανίχνευση του «αγρίου τύπου» αλληλομόρφου στο γονίδιο MYD88 ανεδείχθη ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας προόδου σε συμπτωματική νόσο.

Τέλος, το 2019 δημοσιεύτηκε το αναθεωρημένο προγνωστικό σύστημα ταξινόμησης των ασθενών με συμπτωματική μακροσφαιριναιμία Waldenstrom το οποίο αναπτύχθηκε από την Ελληνική Ομάδα Μελέτης του Μυελώματος και επικυρώθηκε σε ανεξάρτητη σειρά ασθενών από τη Γαλλία (Kastritis και συν. 2019). Η ηλικία (≤ 65 έναντι 66-75 έναντι ≥ 76 έτη), η τιμή της β2 μικροσφαιρίνης ≥ 4 mg/L, η τιμή της αλβουμίνης ορού $< 3,5$ gr/dl και η τιμή της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) ≥ 250 IU/L αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Με βάση τα ανωτέρω

οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε 5 ομάδες, πολύ χαμηλού, χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου με 3ετή ποσοστά θανάτου από τη νόσο 0, 10, 14, 38, και 48% ($p < 0,001$), αντίστοιχα, και ποσοστά 10ετούς επιβίωσης 84, 59, 37, 19, και 9% ($p < 0,001$), αντίστοιχα. Το νέο προγνωστικό σύστημα είναι απλό στην εφαρμογή, δεν απαιτεί ιδιαίτερα εξειδικευμένες εξετάσεις και μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες στην καθημερινή κλινική πρακτική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BUSTOROS M, SKLAVENTIS-PISTOFIDIS R, KAPOOR P et al: Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1403-1411.
2. CASTILLO JJ, GUSTINE JN, KEEZER A et al: Deepening of response after completing rituximab-containing therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2019 (1) Dec 23. doi: 10.1002/ajh.25712.
3. CASTILLO JJ, ITCHAKI G, PALUDO J et al: Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. *Blood*. 2019 (2) Jan 24;133(4):299-305.
4. DIMOPOULOS MA, TEDESCHI A, TROTMAN J et al: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2399-2410.
5. GAVRIATOPOULOU M, NTANASIS-STATHOPOULOS I, MOULOPOULOS LA et al: Treatment of Bing-Neel syndrome with first line sequential chemoimmunotherapy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 (1) Nov;98(44):e17794.
6. GAVRIATOPOULOU M, TERPOS E, NTANASIS-STATHOPOULOS I et al: Elevated vWF Antigen Serum Levels Are Associated With Poor Prognosis, and Decreased Circulating ADAMTS-13 Antigen Levels Are Associated With Increased IgM Levels and Features of WM but not Increased vWF Levels in Patients With Symptomatic WM. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 (2) Jan;19(1):23-28.
7. GUSTINE JN, TSAKMAKLIS N, DEMOS MG et al: TP53 mutations are associated with mutated MYD88 and CXCR4, and confer an adverse outcome in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):242-245.
8. KASTRITIS E, MOREL P, DUHAMEL A et al: A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019 Nov;33(11):2654-2661.
9. KERSTEN MJ, MINNEMA MC, VOS JM et al: Ixazomib, Rituximab and Dexamethasone (IRD) in Patients with Relapsed or Progressive Waldenström's Macroglobulinemia: Results of the Prospective Phase I/II HOVON 124/Ecwm-R2 Trial. [abstract 344] ASH 2019, Orlando, FL.
10. OWEN RG, MCCARTHY H, RULE S et al: Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019 Dec 19. pii: S2352-3026(19)30210-8.
11. ZANWAR S, ABEYKOON JP, DUROT E et al: Impact of MYD88L265P mutation status on histological transformation of Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2019 Dec 8. doi: 10.1002/ajh.25697.

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Χ. Ματσούκα, Β. Μπάμπαλη

- *Ιντουζομάμπη οζογκαμυσίν σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ*
- *Ενασιντενίμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς με IDH-2, (+) ΟΛΜ*
- *Χορήγηση DFP-10917 σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ινοτουζομά-μπεροζογκαμυσίνη σε υποτροπή/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Μελέτη φάσης 3 INO-VATE

Η ινοτουζομάμπεροζογκαμυσίνη (InO) είναι φαρμακοσυζευγμένο με αντίσωμα και ο έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Β-Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (B-ΟΜ).

Στην πολυκεντρική μελέτη INO-VATE φάσης 3, εισήχθησαν 326 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Β-ΟΜ και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε χορήγηση InO (n = 164) ή σε καθιερωμένη αγωγή (n = 162). Η πλήρης ύφεσης (CR) και η πλήρης ύφεση χωρίς αιματολογική ανάκαμψη (CRi) ήταν ψηλότερα στην ομάδα InO (73,8% vs 30,9%; P < ,0001). Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 7,7 μήνες στην ομάδα InO και 6,2 μήνες στην ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας, με ποσοστά διετούς επιβίωσης 22,8% και 10% αντίστοιχα (HR 0,75; 97,5% [CI], 0,57-0,99; P = ,0105). Προβλεπτικοί παράγοντες της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα InO ήταν η χαμηλότερη τιμή της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου, η τιμή αιμοπεταλίων κατά την υποτροπή, η διάρκεια της πρώτης ύφεσης, η επίτευξη CR/CRi και η διενέργεια μεταμόσχευσης (HSCT) (P values < ,05). Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα InO προχώρησαν απευθείας σε HSCT μετά από την επίτευξη CR/CRi (39,6% [95% CI, 32,1%-47,6%] έναντι 10,5% [6,2%-16,3%]; P < ,0001). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ήταν αιματολογικές. Φλεβοαποφρακτική νόσος (VOD) παρατηρήθηκε συχνότερα στη ομάδα InO (23 από 164 [14,0%] έναντι 3 από 143 [2,1%]).

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Β-ΟΜ το Inotuzumab Ozogamycin σχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα CR/CRi και χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία γεφύρωσης μέχρι τη διενέργεια HSCT. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VOD θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Ύφεση μακράς διάρκειας με χορήγηση ενασιντενίμπης σε ηλικιωμένους ασθενείς με νέα διάγνωση IDH2 (+) ΟΜ

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜ) οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία έχουν συνήθως φτωχή πρόγνωση. Περίπου 12-15% των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜ έχουν μεταλλάξεις της ισοκυτρικής δευδρογενάσης 2 (IDH-2) και η ενασιντενίμπη είναι από του στόματος αναστολέας έναντι της μετάλλαξης IDH-2. Σε μελέτη φάσης I/II συμμετείχαν 39 ασθενείς με ΟΜ IDH-2(+), οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με Enasidenib. Η διάμεση ηλικία ήταν 77 έτη (58-87) και 23 ασθενείς είχαν μία προϋπάρχουσα αιματολογική διαταραχή. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 6 (1-35). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν έμμεση υπερχολερυθριναίμια (31%), ναυτία(23%), κόπωση (18%), μείωση όρεξης(18%), και εξάνθημα(18%). Κυτταροπενίες βαθμού 3-4 σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν σε 8 ασθενείς (21%). Δεν αναφέρθηκαν βαθμού 3-4 λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Δώδεκα ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ORR: 30,8% [95% CI 17,0%, 47,6%]), συμπεριλαμβανομένων και 7 ασθενών (18%), οι οποίοι πέτυχαν πλήρη ύφεση. Η διάμεση συνολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς ήταν 11,3 μήνες (95% CI 5,7, 15,1) και δεν έχει επιτευχθεί για αυτού που ανταποκρίθηκαν. Η χορήγηση από του στόματος ενασιντενίμπης μπορεί να ωφελήσει ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜ IDH-2(+), οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας.

Χορήγηση DFP-10917 με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με υποτροπή/ανθεκτική ΟΜ

Το DFP-10917, είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο

της δεοξυκυτιδίνης και εμφανίζει ένα μοναδικό μηχανισμό δράσης, ο οποίος οδηγεί σε θάνατο των λευχαιμικών κυττάρων όταν αυτά εκτεθούν σε χαμηλές δόσεις του φαρμάκου για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 1/2 μελετήθηκαν, η ασφάλεια, η μέγιστη ανεκτή δόση και οι ενδείξεις δραστηκότητας του DFP-10917 σε συνεχή χορήγηση για 7 ή 14 ημέρες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία. Στη φάση 1 της μελέτης διενεργήθηκε καθορισμός δόσης και οι ασθενείς έλαβαν DFP-10917 σε συνεχή IV χορήγηση για 7 μέρες και σε δόση 4-35 mg/m²/d (στάδιο 1) ή για 14 μέρες σε δόση 10 mg/m²/d (στάδιο 2).

Στο στάδιο 1, περιοριστική της δοσολογίας ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν το διαρροϊκό σύνδρομο βαθμού 3 το οποίο εμφανίσθηκε σε δόση 35 mg/m² /d.

Στο στάδιο 2 η δόση 10 mg/m²/d οδήγησε σε τοξικότητες περιορισμού της δόσης, οι οποίες περιελάμβαναν παρατεταμένη κυτταροπενία, κοιλιακό άλγος διάρροιες και εμέτους. Η δόση 6 mg/m² σε 14ήμερη συνεχή χορήγηση φάνηκε να είναι καλά ανεκτή και επιλέχθηκε για τη φάση 2.

Πρωτεύοντες στόχοι ήταν ο καθορισμός του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης συμπεριλαμβανομένης πλήρους ύφεσης (CR), πλήρους ύφεσης χωρίς ανάκαμψη αιμοπεταλίων (CRp) πλήρους ύφεσης χωρίς αιματολογική ανάκαμψη (CRi) και μερικής ύφεσης (PR) (ORR= CR+CRp+CRi+PR).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη φάση 2 ήταν CR: 20,7%,CRp: 3,4%,CRi: 24,1%. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 48,3% (95% CI: 29,4%-67,5%). Συμπερασματικά, το DFP-10917 μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε συνεχή δόση για 14 μέρες σε συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση και δόση 6 mg/m² /μέρα και εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ. Απαιτείται η περαιτέρω διενέργεια μελετών φάσης 3 για σύγκριση του DFP-10917 με καθιερωμένες θεραπείες στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. KANTARJAN H, DeANGELO D, STELLJES M, et al: Inotuzumabozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study *Cancer* 2019;14:2474-2487.
2. POLLYEA D, TALLMAN M, BOTTON S, et al: Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019; 33:2575-2584.
3. KANTARJAN H, JABBOUR E, GARCIA-MANERO G, et al: Phase 1/2 study of DFP-10917 administered by continuous intravenous infusion in patients with recurrent or refractory acute myeloid leukemia. *Cancer* 2019; 125:1665-1673.

Νόσοι του αίματος πλην νεοπλασιών

Δ.Σ. Μπαρμπαρούση, Α.Θ. Ξηρόκωστα

- Ρομιπλοσίνη σε θρομβοπενία λόγω χημειοθεραπείας
- Ρομιπλοσίνη σε υποτροπή/ανθεκτική απλαστική αναιμία
- Ελτρομομπάγκη σε σοβαρή απλαστική αναιμία
- Ελτρομομπάγκη σε κληρονομική θρομβοπενία
- Αβατρομομπάγκη σε χρόνια ΙΘΠ
- Σε παράταση INR, χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις, δεν ωφελεί η χορήγηση βιταμίνης Κ
- Αντεξανάτη για αιμορραγία μετά από λήψη αναστολέων FXa
- Απιξαμπάνη σε οξεία VTE και ενεργό Ca
- Απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη ή ενοξαπαρίνη σε ασθενείς με οξεία VTE και Ca
- Απιξαμπάνη για πρόληψη VTE σε πολλαπλόν μνέλωμα
- Η ριβαροξαμπάνη δεν είναι αποτελεσματική σε αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- DOACs σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο και θρομβοφιλία
- Χαμηλή δόση DOACs για προφύλαξη από υποτροπή θρομβοεμβολικής νόσου
- Διακοπή DOACs πριν την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή
- Απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη σε ασθενείς με VTE
- Οδηγίες ASCO για προφύλαξη και θεραπεία VTE
- Μπενραλιζουμάμπη για PDGFRA(-) υπερ-ηωσινοφιλικό σύνδρομο
- Ιντερφερόνη για ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση
- Ιντερφερόνη για ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και πολυκυτταραιμία ανθεκτική σε υδροξυουρία

- *Εκουλιζουμάμπη για άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο*
- *Σίδηρος κάθε 2η ημέρα, σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία*
- *Φεροξυμουτόλη για σιδηροπενική αναιμία*
- *Δεφερασιρόξη για υπερφόρτωση Fe σε ασθενείς με μυελοίνωση*
- *Χορήγηση Fe σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια*
- *Η Λουσπαρτεσέπτη μειώνει την ανάγκη μετάγγισης σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία*
- *Καπλασιζουμάμπη για ασθενείς με επίκτητη TTP*

Χορήγηση ρομπλοστίνης σε θρομβοπενία λόγω χημειοθεραπείας

Η χορήγηση χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) σε ασθενείς με κακοήθεια (Ca), μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία, με αποτέλεσμα αναβολή ή μείωση της χορηγούμενης δόσης της. Για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας λόγω ΧΜΘ, δεν υπάρχει εγκεκριμένη αγωγή.

Ασθενείς με Ca τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ρομπλοστίνη υποδορίως (ΥΔ) άπαξ εβδομαδιαίως (μg/kg, τιτλοποιημένη δόση με στόχο $PLT \geq 100.000$) ή στην συνήθη αντιμετώπιση.

Κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν $PLT < 100.000$ για τουλάχιστον 4w, παρά την αναβολή ή μείωση δόσεων της ΧΜΘ. Η 1^η φάση ήταν τυχαιοποιημένη με 23 ασθενείς και στην 2^η φάση και οι 52 ασθενείς έλαβαν ρομπλοστίνη.

Πρωταρχικός στόχος ήταν η διόρθωση των PLT σε χρόνο 3w και επιτεύχθη σε 93% των ασθενών στην 1^η φάση (14/15 στη ρομπλοστίνη και 1/8 ασθενείς στο εικονικό φάρμακο, 12,5%; $P < ,001$) και σε 85% των ασθενών στις δύο φάσεις της μελέτης. Δευτερογενής στόχος ήταν η επαναχορήγηση ΧΜΘ χωρίς επακόλουθη θρομβοπενία και επιτεύχθη σε >90% των ασθενών.

Η ρομπλοστίνη είναι αποτελεσματική στην διόρθωση της θρομβοπενίας λόγω ΧΜΘ και επιτρέπει επαναχορήγηση της ΧΜΘ, χω-

ρίς υποτροπή της θρομβοπενίας, στους περισσότερους ασθενείς.

Χορήγηση ρομπλοστίνης σε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία (AA) είναι σπάνια, απειλητική για την ζωή και χαρακτηρίζεται από παγκυτοπενία και υποκυτταρικό μυελό των οστών. Οι ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αλλογενή μεταμόσχευση, αντιμετωπίζονται με χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (IST) με συνδυασμό αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG) και κυκλοσπορίνης (CYC), με ανταπόκριση από 65-70%.

Η ρομπλοστίνη είναι αγωνιστής του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO), που εκφράζεται στην επιφάνεια των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και ενεργοποιεί την ενδογενή παραγωγή TPO, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών. Στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρομπλοστίνης σε 35 ασθενείς με AA, ηλικίας ≥ 19 ετών, με $PLT \leq 30.000$, που έχουν ήδη λάβει μία γραμμή IST (ATG + CYC).

Στην 1^η φάση, καθορίστηκε η δόση και διαπιστώθηκε ανταπόκριση την 9^η w και σε δόση 10μg/kg.

Στην 2^η φάση, η ρομιπλοστίνη χορηγήθηκε (10 μg/kg SC/w) για 46-53 w. Ανταποκρίθηκε 55% των ασθενών με αύξηση PLT και αυτοί ήταν κατάλληλοι για περαιτέρω συνέχιση της αγωγής. Σε 10 ασθενείς (30%), η ανταπόκριση διατηρήθηκε για 2 και 3 έτη. Από αυτούς οι 9 είχαν ανταπόκριση της ερυθράς και 5 ανταπόκριση και της κοκκιάδους σειράς. Παρενέργειες από την χορήγηση της ρομιπλοστίνης είχε 9% των ασθενών και ήταν ήπιες (μυαλγία, κόπωση και ζάλη). Κανείς ασθενής δεν είχε κλωνική εξέλιξη της νόσου. Η χορήγηση ρομιπλοστίνης, σε δόση 10 μg/kgSC/w, φαίνεται να είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με ανθεκτική AA.

Χορήγηση ελτρομομπάγκης σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία

Η ελτρομομπάγκη έλαβε ένδειξη χορήγησης σε σοβαρή ανθεκτική απλαστική αναιμία (rSAA), σε δόση 50-150 mg/d με στόχο την ανταπόκριση σε 12 w. Όμως φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι χορήγηση δόσης 150mg για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, θα μπορούσε να επιταχύνει και να βελτιώσει την ανταπόκριση.

Σε 40 ασθενείς με rSAA χορηγήθηκε ελτρομομπάγκη 150mg/d, με πρωταρχικό στόχο την ανταπόκριση στις 24w και επετεύχθη σε 20/40 ασθενείς (50%).

Οι 5/20 ασθενείς δεν είχαν ανταπόκριση στις 12w, αλλά ανταποκρίθηκαν στις 24w.

Σε 15 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, συνεχίστηκε η ελτρομομπάγκη και μετά διακόπηκε λόγω έντονης ανταπόκρισης. Μετά την διακοπή της ελτρομομπάγκης, 5 ασθενείς είχαν υποτροπή θρομβοπενίας, που ανέκαμψε με την επαναχορήγησή της.

Ο κίνδυνος κλωνικής εξέλιξης εκτιμήθηκε σε 83 ασθενείς με rSAA, που συμμετείχαν και στις δυο μελέτες με καρυότυπο και Targeted-deepsequencing/whole-exome sequencing και δεν αυξήθηκε με την χορήγηση ελτρομομπάγκης.

Η χορήγηση ελτρομομπάγκης 150mg/d για 24w μπορεί να βοηθήσει ασθενείς με rSAA, που δεν ανταποκρίνονται στις 12w.

Χορήγηση ελτρομομπάγκης για κληρονομική θρομβοπενία: κλινική μελέτη φάσης 2

Στις κληρονομικές θρομβοπενίες κατατάσσονται: η MYH9-θρομβοπενία, η ANKRD26-θρομβοπενία, η X-linked θρομβοπενία σύνδρομο/Wiskott-Aldrich, το σύνδρομο Bernard-Soulier και η ITGB3-θρομβοπενία. Οι ασθενείς με κληρονομικές θρομβοπενίες, όταν πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, μεταγγίζονται με PLT. Αυτοί που εμφανίζουν αυτόματες αιμορραγικές εκδηλώσεις βελτιώνονται με χορήγηση PLT.

Σε προοπτική μελέτη φάσης II, σε 24 ασθενείς με κληρονομικές θρομβοπενίες, εκτιμήθηκε η χορήγηση ελτρομομπάγκης για 3-6 w.

Με την χορήγηση ελτρομομπάγκης, ο μέσος όρος PLT αυξήθηκε από 40,4 x 10⁹/L σε 64,5 x 10⁹/L (p <0,001)

Σε 11 ασθενείς, η ανταπόκριση ήταν μέγιστη με PLT >100.000, σε 10 ασθενείς ήταν ελάχιστη (αύξηση PLT διπλάσια από την βασική τιμή) και 2 ασθενείς δεν είχαν καμία ανταπόκριση.

Σε 4 ασθενείς με κλινικά σημαντικές αυτόματες αιμορραγικές εκδηλώσεις από τους βλεννογόνους, χορηγήθηκε ελτρομομπάγκη για μακρό χρονικό διάστημα και όλοι είχαν ύφεση των εκδηλώσεων. Η ελτρομομπάγκη ήταν γενικά καλά ανεκτή.

Σε ασθενείς με κληρονομικές θρομβοπενίες, η χορήγηση ελτρομομπάγκης είναι ασφαλής και αποτελεσματική, με αύξηση των PLT και μείωση των αιμορραγικών εκδηλώσεων. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, αλλά απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται θρομβοποιητικός παράγοντας σε ασθενείς με κληρονομικές θρομβοπενίες που είναι νοσήματα που προδιαθέτουν σε λευχαιμία.

Αβατρομομπάγκη για αντιμετώπιση χρόνιας ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας

Η αβατρομομπάγκη είναι αγωνιστής του υπο-

δοχεία της θρομβοποιητίνης (TPO-RA), χορηγείται από το στόμα και έχει ήδη λάβει έγκριση για αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Σε μελέτη φάσης III, σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ), η αβατρομομπάγκη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των PLT τουλάχιστον στις 50.000 την 8^η ημέρα χορήγησης, στην πλειονότητα των ασθενών. Η αβατρομομπάγκη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο, στην διατήρηση των PLT σε διάστημα 6 μηνών.

Οι πιο συχνές παρενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν κεφαλαλγία, κόπωση, μώλωπες, επίσταξη, λοιμωξη ανώτερου αναπνευστικού, αρθραλγίες, ουλορραγία, πετέχιες και ρινοφαρυγγίτιδα.

Η χορηγούμενη δόση χρήζει προσαρμογής σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτριους / ισχυρούς ανασταλτές ή επαγωγείς των CYP2C9 και CYP3A4.

Το FDA ενέκρινε την χορήγηση αβατρομομπάγκης, σε ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ, που δεν έχουν ανταποκριθεί σε προηγούμενες θεραπείες.

Χορήγηση βιταμίνης Κ για αναστροφή δράσης κουμαρινικών αντιπηκτικών

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση έξι μελετών, με 1074 ασθενείς, εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης βιταμίνης Κ, σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA), έχουν INR 4,5-10, αλλά δεν έχουν αιμορραγικές εκδηλώσεις.

Συνολικά υπήρχε, στατιστικά μη σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, της αιμορραγίας, της θρομβοεμβολικής νόσου και της πιθανότητας επίτευξης καλύτερου στόχου INR.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν VKA, έχουν INR από 4,5- 10.0 και δεν έχουν αιμορραγικές εκδηλώσεις, επαρκεί μόνο η διακοπή των VKAs και δεν υπάρχει όφελος από την χορήγηση βιταμίνης Κ.

Αντεξανάτη για αντιμετώπιση αιμορραγίας μετά από λήψη αναστολέων FXa

Η Αντεξανάτη αναστρέφει την δράση των αναστολέων anti-FXa αντιπηκτικών.

Στην ANNEXA-4, σε 352 ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία, εντός 18 ωρών μετά από λήψη anti-FXa αντιπηκτικών, χορηγήθηκε αντεξανάτη bolus ΕΦ και στην συνέχεια σε έγχυση 2h. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 77έτη και η πλειονότητα είχε σημαντική καρδιαγγειακή νόσο. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις ήταν κυρίως ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (64%) και από το γαστρεντερικό σύστημα (26%).

Πρωταρχικός στόχος ήταν η μείωση δραστηριότητας του anti-FXa, αμέσως μετά την bolus έγχυση της αντεξανάτης και ήταν $>90\%$, σε λήψη ριβαροξαμπάνης ή απιξαμπάνης.

Εκτιμήθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα της αντεξανάτης, σε 12h μετά το τέλος της 2hIV έγχυσης και η αιμόσταση ήταν εξαιρετική ή καλή σε 82% των ασθενών.

Η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 14% και θρομβωτικό επεισόδιο είχε 10% των ασθενών.

Η χορήγηση αντεξανάτης σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία, μετά από λήψη anti-FXa, μειώνει άμεσα και σημαντικά τα επίπεδα anti-FXa και σε 82% των ασθενών έχει εξαιρετική ή καλή αιμοστατική δράση ασθενών, εντός 12 ωρών από τη χορήγησή της.

Μελέτη ADAMVTE

Χορήγηση απιξαμπάνης και δαλτεπαρίνης για την αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια

Η ΧΜΒΗ είναι θεραπεία εκλογής για αντιμετώπιση θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια (Ca). Η απιξαμπάνη έχει ένδειξη χορήγησης για αντιμε-

τώπιση VTE, αλλά υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για χορήγηση σε ασθενείς με VTE και ενεργό Ca.

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, ασθενείς με ενεργό Ca και οξεία VTE, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε απιξαμπάνη (10mg x 2/dx7d και μετά 5mg x 2/d για 6 μήνες) ή σε δαλτεπαρίνη (200 IU/kgsc για 1 μήνα και μετά 150 IU/kg). Από τους 287 ασθενείς, 66% είχε μεταστατική νόσο και 74% ελάμβανε ταυτόχρονα και ΧΜΘ.

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η μείζωνα αιμορραγία και ήταν 0% στην απιξαμπάνη (145 ασθενείς) και 1,4% στη δαλτεπαρίνη (142 ασθενείς) (P = ,138).

Δευτερογενής στόχος ήταν η υποτροπή VTE και ήταν 0,7% στην απιξαμπάνη και 6,3% στη δαλτεπαρίνη (P=,028).

Άλλος δευτερογενής στόχος ήταν η σύνθετη εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας και κλινικά μη σημαντικής αιμορραγίας και ήταν 6% και στις δύο ομάδες.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών ήταν καλύτερη σε χορήγηση απιξαμπάνης (την αγωγή διέκοψαν 6 ασθενείς) σε σύγκριση με χορήγηση ΧΜΒΗ (διέκοψαν 22 ασθενείς).

Η χορήγηση απιξαμπάνης σε ασθενείς με οξεία VTE και ενεργό Ca, έχει χαμηλό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας και υποτροπής της VTE.

Σύγκριση απιξαμπάνης, ριβαροξαμπάνης και ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με κακοήθεια και οξεία θρομβοεμβολική νόσο

Στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση χορήγησης απιξαμπάνης, ριβαροξαμπάνης και ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με οξεία θρομβοεμβολική νόσο και κακοήθεια (Ca-VTE) και διεξήχθη στην MayoThrombophiliaClinic, από Μάρτιο 2013-Ιανουάριο 2018.

Σε 750 διαδοχικούς ασθενείς, χορηγήθηκε απιξαμπάνη (n=224), ριβαροξαμπάνη (n 163) και ενοξαπαρίνη (n=363), εντός 14d από την διάγνωση της VTE και για τουλάχιστον 3μήνες.

Η υποτροπή της VTE και η μείζωνα αιμορραγία ήταν ίδια στις τρεις ομάδες.

Η ριβαροξαμπάνη είχε μεγαλύτερη συχνότητα κλινικά μη σημαντικής αιμορραγίας, αλλά χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με την απιξαμπάνη και την ενοξαπαρίνη.

Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση της χαμηλότερης θνησιμότητας, με χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την απιξαμπάνη και την ενοξαπαρίνη.

Απιξαμπάνη για πρόληψη VTE σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που είναι υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή

Πιλοτική μελέτη Myelaxat

Οι ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (Π.Μ.) που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE και γι' αυτό προτείνεται η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής με ΧΜΒΗ ή ασπιρίνη. Ο στόχος της προοπτικής μελέτης ήταν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης απιξαμπάνης σε ασθενείς με Π.Μ. που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή, με λεναλιδομίδη ή θαλιδομίδη.

Σε ασθενείς με Π.Μ. και αγωγή 1^{ης} γραμμής (11 ασθενείς, Melphalan-Prednisone-Thalidomide) ή 2^{ης} γραμμής (93 ασθενείς, Lenalidomide-Dexamethasone) χορηγήθηκε προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη 2.5mgx 2/day για 6 μήνες.

Σημειώθηκαν δύο θρομβωτικά επεισόδια σε 2 ασθενείς που είχαν διακόψει την απιξαμπάνη για 14 ημέρες, λόγω θρομβοπενίας από την χορήγηση λεναλιδομίδης. Δεν αναφέρθηκε καμία πνευμονική εμβολή και καμία αρτηριακή θρόμβωση.

Καταγράφηκε ένα επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας και 11 επεισόδια κλινικά μη σημαντικής αιμορραγίας.

Η απιξαμπάνη μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με ΠΜ, για πρόληψη VTE, αλλά τα αποτελέσματα της μελέτης πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Ριβαροξαμπάνη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Η χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) για την αντιμετώπιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (ΑΦΣ) δεν είναι τεκμηριωμένη.

Σε ανοικτή τυχαίοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας, συμμετείχαν 190 ασθενείς, 18-75 ετών, με ΑΦΣ και ιστορικό θρομβώσεων, με στόχο την σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKAs).

Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν είτε σε ριβαροξαμπάνη (20mg/d ή 15 mg/d, ανάλογα με την νεφρική λειτουργία) ή σε VKAs σε προσαρμοσμένη δόση. Πρωταρχικός στόχος ήταν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης ριβαροξαμπάνης και έγινε με την εκτίμηση των νέων θρομβωτικών επεισοδίων και την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας.

Με μέσο όρο παρακολούθησης 3 έτη, υποτροπή της VTE είχαν 11 ασθενείς (11,6%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 6 (6,3%) στην ομάδα των VKA.

Η εμφάνιση ΑΕΕ ήταν πιο συχνή στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (9 συμβάματα) σε σύγκριση με την ομάδα των VKA (κανένα σύμβαμα). Μείζονα αιμορραγία είχαν 6 (6,3%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 7 (7,4%) στην ομάδα VKA.

Σε υποανάλυση, διαπιστώθηκε, ότι αυξημένο κίνδυνο υποτροπής VTE είχαν οι ασθενείς με ιστορικό προηγηθείσας αρτηριακής θρόμβωσης, και αλλοιώσεις των καρδιακών βαλβίδων λόγω του ΑΦΣ.

Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι δεν εκτιμήθηκε ή ένταση της αντιπηκτικής αγωγής στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης.

Η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με ΑΦΣ και θρομβώσεις, είχε σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης και ήταν κατώτερη της χορήγησης VKA.

Χορήγηση DOACs σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο και θρομβοφιλία

Μεταανάλυση και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Η χορήγηση DOACs για αντιμετώπιση της VTE σε ασθενείς με θρομβοφιλία, δεν είναι τεκμηριωμένη.

Σε συστηματική μεταανάλυση, αξιολογήθηκαν 8 τυχαίοποιημένες μελέτες σε σύνολο 1994 ασθενών με VTE που είχαν λάβει είτε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKAs) ή DOACs. Σε 4 μελέτες χορηγήθηκε ριβαροξαμπάνη, σε 3 νταμπιγκατράνη και σε 1 εντοξαμπάνη. Δεν ανευρέθηκε καμία μελέτη με χορήγηση απιξαμπάνης.

Η συχνότητα υποτροπής VTE και της κλινικά μη σημαντικής αιμορραγίας ήταν ίδια στους ασθενείς με θρομβοφιλία ή χωρίς θρομβοφιλία, που έλαβαν είτε VKAs ή DOACs.

Επίσης οι ασθενείς με θρομβοφιλία και VTE, έχουν χαμηλή πιθανότητα υποτροπής και αιμορραγικών συμβαμάτων, είτε λαμβάνουν VKAs ή DOACs.

Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα για ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου ή για χορήγηση απιξαμπάνης.

Χορήγηση χαμηλής δόσης νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών DOACs) για προφύλαξη από υποτροπή θρομβοεμβολικής νόσου, χωρίς εμφανή παράγοντα κινδύνου

Εμπειρία ενός κέντρου στην καθημερινή πρακτική

Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται η εμπειρία ενός κέντρου στη χορήγηση χαμηλής δό-

σης DOACs για ένα έτος για πρόληψη VTE-χωρίς εμφανή παράγοντα κινδύνου.

Στην μελέτη συμμετείχαν 212 ασθενείς και 133 (63%) έλαβαν παρατεταμένη προφύλαξη με χαμηλή δόση DOACs και 79 (37%) έλαβαν την συνήθη δόση DOACs.

Στην ομάδα με την συνήθη δόση DOACs δεν υπήρχε καμία υποτροπή VTE, ενώ στην ομάδα με χαμηλή δόση DOACs υπήρχε μία υποτροπή. Η μία υποτροπή θα μπορούσε να οφείλεται και σε παραμονή υπολειμματικού θρόμβου από την προηγούμενη θρόμβωση και όχι σε νέα οξεία θρόμβωση.

Σε καμία ομάδα δεν καταγράφηκε μείζων αιμορραγία ή θάνατος.

Αρκετοί ασθενείς στη μελέτη ήταν πολύ υψηλού κινδύνου για υποτροπή της VTE, και μεταξύ αυτών και 24% των ασθενών με ιστορικό και προηγούμενης θρόμβωσης.

Τα δεδομένα της μελέτης υποστηρίζουν ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης DOACs είναι αποτελεσματική και ασφαλής για προφύλαξη για μακρό χρονικό διάστημα από υποτροπή της VTE χωρίς εμφανή παράγοντα κινδύνου.

Περιεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν DOACs

Ο χειρισμός ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που είναι σε αγωγή με DOACs και πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, είναι σύνθηρες πρόβλημα αλλά δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την αντιμετώπισή τους.

Στην μελέτη πληθυσμού PAUSE (Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation) συμμετείχαν 3007 ενήλικες με κολπική μαρμαρυγή και αγωγή με απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη, ή ριβαροξαμπάνη, που θα υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση.

Σε επεμβάσεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου η διακοπή ήταν 1ημέρα πριν την επέμβαση και επανέναρξη 1ημέρα μετά. Σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου η διακοπή των DOACs ήταν 2 μέρες πριν και η

επανάραξη 2-3 ημέρες μετά. Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν μέχρι 30 ημέρες από την επέμβαση.

Στόχοι της μελέτης ήταν η μείζων αιμορραγία, η αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος.

Από τους 3007 ασθενείς, 41,8% ήταν σε απιξαμπάνη, 22,2% σε νταμπιγκατράνη και 36% σε ριβαροξαμπάνη και 33,5 % είχαν επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Σε 30 ημέρες παρακολούθησης, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 1,35% στην απιξαμπάνη, 0,90% στην νταμπιγκατράνη και 1,85% στη ριβαροξαμπάνη. Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιμορραγία, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,96% για την απιξαμπάνη και 2,95% για την ριβαροξαμπάνη.

Ο κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου ήταν 0,16% στην απιξαμπάνη, 0,60% στην νταμπιγκατράνη και 0,37% στην ριβαροξαμπάνη.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης, φαίνεται ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αγωγή με DOACs, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, η διακοπή των DOACs, σύμφωνα με προτυποποιημένη τακτική είναι ασφαλής και δεν χρειάζεται γέφυρα με ηπαρίνη ή έλεγχος πήξης.

Σύγκριση απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης για αντιμετώπιση οξείας θρομβοεμβολικής νόσου

Real World δεδομένα

Η απιξαμπάνη και η ριβαροξαμπάνη έχουν έγκριση για αντιμετώπιση της οξείας VTE και σε μετανάλυση μελετών, με 24.041 ασθενείς, έγινε σύγκριση της χρήσης τους στην καθημερινή πρακτική.

Υποτροπή σε 6 μήνες είχε 1,14% των ασθενών στην απιξαμπάνη και 1,35% στη ριβαροξαμπάνη. Κλινικά σημαντική μείζων αιμορραγία είχε 0,74% των ασθενών στην απιξαμπάνη και 1,03% στη ριβαροξαμπάνη. Κλινι-

κά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία είχαν 4,95% των ασθενών στην απιξαμπάνη και 8,77% στην ριβαροξαμπάνη. Η απιξαμπάνη σε σύγκριση με την ριβαροξαμπάνη, είναι το ίδιο αποτελεσματική ως προς την υποτροπή της VTE και έχει μικρότερο κίνδυνο μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας.

Οδηγίες ASCO: Προφύλαξη και θεραπεία VTE σε ασθενείς με κακοήθεια

Αλλαγές σε προηγούμενες οδηγίες

- Χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη ή ΧΜΒΗ σε περιπατητικούς ασθενείς με κακοήθεια και υψηλού κινδύνου για VTE.
- Θεραπεία VTE: μπορεί να χορηγηθεί και η ριβαροξαμπάνη ή εντοξαμπάνη με σύσταση για προσοχή λόγω αυξημένης αιμορραγίας από το πεπτικό και το ουροποιητικό-γυναικολογικό σύστημα.
- Οι ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις που εμφανίζουν VTE αντιμετωπίζονται όπως αυτοί που έχουν πρωτοπαθή όγκο εγκεφάλου.
- Χορήγηση ΧΜΒΗ για μακρό χρονικό διάστημα μετά από χειρουργική επέμβαση.

Οδηγίες που επιβεβαιώνονται και διατηρούνται

- Η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο που νοσηλεύονται, χρήζει θρομβοπροφύλαξης στη διάρκεια της νοσηλείας.
- Η θρομβοπροφύλαξη δεν συστήνεται ως ρουτίνα σε ασθενείς με καρκίνο που δε νοσηλεύονται.
- Οι ασθενείς με καρκίνο που θα υποβληθούν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, θα λάβουν θρομβοπροφύλαξη πριν και για 7-10 ημέρες μετά την επέμβαση.
- Οι ασθενείς με κακοήθεια, εκτιμώνται για κίνδυνο εμφάνισης VTE, σε τακτά χρονικά διαστήματα και εκπαιδεύονται στην αναγνώριση των συμπτωμάτων VTE.

Μπενραλιζουμάμπη για την αντιμετώπιση του PDGFRA(-) υπερ- ηωσινοφιλικού συνδρόμου

Το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων (EOS) στο αίμα ή σε ιστούς και κλινικές εκδηλώσεις λόγω παρουσίας EOS.

Η μπενραλιζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης -5 που εκφράζεται στην επιφάνεια των EOS.

Σε τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, με ομάδα ελέγχου, συμμετείχαν 20 συμπτωματικοί ασθενείς με HES -PDGFRA(-) και απόλυτο αριθμό EOS > 1000. Οι ασθενείς έλαβαν είτε μπενραλιζουμάμπη 30mgsc/μήνα για 3 μήνες ή εικονικό φάρμακο. Η αγωγή που ήδη ελάμβαναν συνεχίστηκε, αλλά στην πορεία μπορούσε να γίνει σταδιακή διακοπή.

Ο πρωταρχικός στόχος ήταν η μείωση τουλάχιστον 50% των EOS μετά από 12w και επιτεύχθηκε 90% στην μπενραλιζουμάμπη και 30% στο εικονικό φάρμακο.

Κλινική και αιματολογική ανταπόκριση είχε 89% των ασθενών και διατηρήθηκε για 48w σε 74% των ασθενών. Σε 64% αυτών των ασθενών μπόρεσε και έγινε σταδιακή διακοπή της βασικής θεραπευτικής αγωγής. Η αγωγή με μπενραλιζουμάμπη κατέστειλε την ηωσινοφιλία στον μυελό των οστών και στους ιστούς. Η πιο συχνή παρενέργεια ήταν κεφαλαλγία και αυξημένη LDH μετά την 1^η δόση της μπενραλιζουμάμπης.

Η χορήγηση μπενραλιζουμάμπης για 12w σε ασθενείς με HESPDGFRA (-), μείωσε τον απόλυτο αριθμό των EOS σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η κλινική και αιματολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε για 48w σε 74% των ασθενών.

Ιντερφερόνη για ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση: εμπειρία ενός κέντρου αναφοράς για την αντιμετώπιση σε καθημερινή πρακτική

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής για την ιδιοπαθή θρομ-

βοκυττάρωση (Ι.Θ.), που χρήζει αγωγής είναι η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και υδροξυκαρβαμίδης. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χορήγηση ιντερφερόνης στην καθημερινή πρακτική και για μακρό χρονικό διάστημα είναι ελάχιστα και στην μελέτη καταγράφεται η εμπειρία χορήγησης ανασυνδυσασμένης ιντερφερόνης (IFNα)-2α/2β και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PEG)-IFN-α-2α/2β για την αντιμετώπιση ασθενών με Ι.Θ.

Από τους 53 ασθενείς, οι μισοί έλαβαν αγωγή 1^{ης} γραμμής με IFNα, με μέση διάρκεια θεραπείας 4,2 έτη. Πλήρη αιματολογική ανταπόκριση είχε το 75% των ασθενών σε χρονικό διάστημα 10 μηνών και 11% των ασθενών διέκοψαν την χορήγηση λόγω παρενεργειών από την χορήγηση IFNα. Η χορήγηση IFNα για αντιμετώπιση της Ι.Θ. είναι καλά ανεκτή και έχει καλή αποτελεσματικότητα.

PegINF-2a σε πολυκυτταραιμία ή ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση ανθεκτική/δυσανεξία σε χορήγηση υδροξυουρίας

Σε διεθνή, πολυκεντρική μελέτη, εκτιμήθηκε χορήγηση PegINF-2a σε ασθενείς με Ι.Θ και πολυκυτταραιμία, (PV) που είχαν ήδη λάβει αγωγή με υδροξυουρία και εμφάνισαν ανοχή ή δυσανεξία.

Η πλήρης ανταπόκριση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με παρουσία μετάλλαξης CALR (56,5% vs. 28,0%, $p=0,01$) σε σύγκριση με απουσία της μετάλλαξης. Η χορήγηση ιντερφερόνης είχε σημαντικές παρενέργειες, οι περισσότερες ήταν αντιμετώπισιμες και 13,9% των ασθενών διέκοψε την αγωγή.

Η χορήγηση PegINF είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με Ι.Θ/PV που είναι ανθεκτικοί ή έχουν δυσανεξία στην χορήγηση υδροξυουρίας.

Εκουλιζουμάμπη για άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Σε αναδρομική μελέτη εκτιμήθηκε η έκβαση

22 ασθενών με άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, στους οποίους χορηγήθηκε εκουλιζουμάμπη, που είναι αναστολέας του συμπληρώματος.

Γενετική διαταραχή συμπληρώματος είχε 41% των ασθενών αλλά δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με την σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, 64% χρειάστηκαν επείγοντως νεφρική κάθαρση και 47% είχαν πρωτεϊνουρία.

Η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε μετά από τις πλασμαφαίρεσεις.

Μετά από θεραπεία 11w κατά μέσο όρο, όλοι οι ασθενείς είχαν αιματολογική ανταπόκριση και 81% είχε τουλάχιστον μερική ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας.

Σε 13 ασθενείς με πλήρη αιματολογική και νεφρική ανάκαμψη έγινε διακοπή της εκουλιζουμάμπης και 3 εμφάνισαν υποτροπή. Και οι 3 ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση της νόσου με επαναχορήγηση εκουλιζουμάμπης.

Υπήρχε συσχέτιση με την κρεατινίνη στην διάγνωση και απώτερη πτωχή νεφρική λειτουργία.

Τα δεδομένα της μελέτης δείχνουν ότι η διακοπή χορήγησης εκουλιζουμάμπης αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική σε μερικούς ασθενείς με άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο.

Καλύτερη απορρόφηση σιδήρου, με χορήγηση κάθε 2^η d, σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία

Σε γυναίκες με σιδηροπενία και χωρίς αναιμία, η χορήγηση Ferrrocalεί αύξηση της εφιδίνης για 24 ώρες, με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση της επόμενης δόσης Fe. Συνεπώς η απορρόφηση είναι καλύτερη με χορήγηση Fe κάθε 2^η ημέρα.

Δεν είναι γνωστό αν ισχύει το ίδιο σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία.

Σε 19 γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία (μέση τιμή Hb 11,5 mg/dl, φερριτίνης 10 μg/L), χορηγήθηκε θειικός Fe, από το στόμα, σε δόση 100mg ή 200mg/d ή κάθε 2^η ημέρα. Πρωταρχικός στόχος ήταν η εκτίμηση απορρόφησης και αυτή εκτιμήθηκε με την ενσω-

μάτωση του ραδιοσημασμένου Fe στα ερυθρά.

Με χορήγηση Fe 200mg κάθε 2^η ημέρα, διαπιστώθηκε διπλάσια απορρόφηση Fe, σε σύγκριση με Fe 100mg/d ($P < ,001$).

Με χορήγηση Fe κάθε 2^η ημέρα, η απορρόφηση αυξάνεται κατά 40-50%, σε σύγκριση με την καθημερινή χορήγηση. Σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία, με την χορήγηση Feκάθε 2^η ημέρα, υπάρχει καλύτερη απορρόφηση του Fe.

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της φεροξυμουτόλης για θεραπεία σιδηροπενικής αναιμίας: συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση

Η φεροξυμουτόλη χορηγείται IV για την θεραπεία σιδηροπενικής αναιμίας αλλά μετά την κυκλοφορία της, αναφέρθηκαν σοβαρές παρενέργειες.

Σε ανασκόπηση 9 μελετών με 5691 ασθενείς, που είχαν λάβει αγωγή με Fe, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητας και η ασφάλεια της φεροξυμουτόλης, σε σύγκριση με άλλα σκευάσματα Fe και με εικονικό φάρμακο.

Η φεροξυμουτόλη σε σύγκριση με άλλα σκευάσματα χορήγησης FeIV, δεν είχε διαφορά ως προς τις παρενέργειες που χρειάστηκαν επείγουσα αντιμετώπιση, (RR 0,88), τις παρενέργειες από την αγωγή (RR 0,73), τις σοβαρές παρενέργειες, (RR 1.130), την υπόταση ή αντίδραση υπερευαισθησίας, (RR 0,58) ή την δυσμενή καρδιολογική έκβαση (RR 0,56). Επίσης δεν είχε καμία διαφορά ως προς τον αριθμό των ασθενών με αύξηση της Hb τουλάχιστον 1 g/dL (RR 1,04).

Η φεροξυμουτόλη είχε λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με χορήγηση Fe από το στόμα (RR 0,78) αλλά περισσότερες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (RR 1,62).

Η χορήγηση φεροξυμουτόλης IV είναι αποτελεσματική και ασφαλής για αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας.

Δεφερασιρόξη για υπερφόρτωση Fe σε ασθενείς με μυελοίνωση: πολυκεντρική μελέτη - IRON-M

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοίνωση (MF) έχουν συχνά αναιμία και είναι εξαρτημένοι από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η δεφερασιρόξη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με Fe σε ασθενείς θαλασσαιμικά και δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για χορήγηση σε ασθενείς με MF.

Στην μελέτη IRON-M, σε 45 ασθενείς με MF και εξάρτηση από μεταγγίσεις, χορηγήθηκε δεφερασιρόξη. Η αποσιδήρωση ήταν επιτυχής σε 29,3% των ασθενών, μετά από χορήγηση δεφερασιρόξης για 17,2 μήνες, κατά μέσο όρο. Μετά από παρακολούθηση 2 ετών, η επιβίωση ήταν 100% στους ασθενείς σε αποσιδήρωση και 70% χωρίς αποσιδήρωση.

Η πρόοδος νόσου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς χωρίς αποσιδήρωση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν αποσιδήρωση (1,5 vs 0,6 events/person-year).

Η αποσιδήρωση μπορεί να βελτιώσει την αιματολογική ανταπόκριση και μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με μυελοίνωση.

Η μελέτη είναι μικρή και αναδρομική, αλλά τα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά και πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγάλη και προοπτική μελέτη.

Η χορήγηση Fe βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

Η σιδηροπενία είναι συχνή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ). Σε ανασκόπηση 10 τυχαίοποιημένων μελετών, 1404 ασθενών με ΧΚΑ και σιδηροπενία, εκτιμήθηκε η χορήγηση Fe σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Με την χορήγηση Fe μειώθηκε σημαντικά η νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας. (OR 0,39), νοσηλείας αλλά και του θανάτου λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. (OR 0,47)

Η χορήγηση Fe βελτίωσε ως προς το NYHA-class, την απόσταση βάρδισης στα 6 λεπτά, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και την χορήγηση οξυγόνου.

Επίσης βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΚΑ.

Με την χορήγηση Fe υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων NT-proBNP και της CRP, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Από τα δεδομένα της μετανάλυσης φαίνεται ότι η χορήγηση Fe σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σιδηροπενία, μειώνει τις ημέρες νοσηλείας, βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία, την ποιότητα ζωής και μειώνει τα επίπεδα NT-proBNP και CRP.

Έγκριση από FDA της λουσπαρτασέπτης για μείωση των μεταγγίσεων σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία

Το FDA ενέκρινε την χορήγηση λουσπαρτασέπτης (Reblozyl), για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ασθενών με β-θαλασσαιμία, που χρήζουν μεταγγίσεων αίματος.

Η έγκριση του Reblozyl βασίστηκε στην μελέτη BELIEVE (τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη με ομάδα εικονικού φαρμάκου). Συνολικά 336 ασθενείς με θαλασσαιμία και εξαρτημένοι από μεταγγίσεις έλαβαν λουσπαρτασέπτη ή εικονικό φάρμακο.

Μείωση των μεταγγίσεων τουλάχιστον κατά 33% είχε το 21% των ασθενών στην λουσπαρτασέπτη και 4,5% στο εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στο διάστημα των 12 εβδομάδων που ήταν σε αγωγή με λουσπαρτασέπτη, πήραν λιγότερες μεταγγίσεις αίματος.

Παρενέργειες από την χορήγηση του Reblozyl ήταν κεφαλαλγία, οστικά άλγη, αρθραλγία, κόπωση, βήχας, κοιλιακό άλγος, διάρροια και ζάλη. Οι ασθενείς που είναι σε αγωγή με λουσπαρτασέπτη μπορεί να εμφανίσουν υπέρταση και πρέπει να είναι σε στενή παρακολούθηση για έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής. Επίσης συνιστάται έλεγχος για εμφάνιση θρομβώσεων.

Η λουσπαρτασέπτη δεν πρέπει να χορη-

γείται στην κύηση, στο θηλασμό και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, προτείνεται η χορήγηση αντισυλληπτικής αγωγής.

Σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία που είναι εξαρτημένοι από μεταγγίσεις, η χορήγηση λουσπαρτασέπτης μειώνει σημαντικά τον αριθμό των μεταγγίσεων.

Καπλασιζουμάμπη για επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Η επίκτητη ΘΘΠ προκαλείται από την συσσώρευση των αιμοπεταλίων (PLT) λόγω δράσης μεγάλου μεγέθους πολυμερών του παράγοντα von Willebrand (VWF).

Η καπλασιζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VWF και αναστέλλει την αλληλεπίδραση του VWF με τα PLT.

Στην μελέτη HERCULES, 145 ασθενείς με ΤΤΡ τυχαίοποιήθηκαν είτε σε χορήγηση καπλασιζουμάμπης (Cabliivi) 10mgsc/day ή σε εικονικό φάρμακο, ταυτόχρονα με τις πλασμαφαιρέσεις και για 30 ημέρες.

Πρωταρχικός στόχος ήταν ο χρόνος ανόδου των PLT σε φυσιολογικά επίπεδα και ήταν μικρότερος στην καπλασιζουμάμπη (P = 0,01). Οι ασθενείς με την καπλασιζουμάμπη είχαν 1,55 πιθανότητα να έχουν φυσιολογικά PLT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η χορήγηση καπλασιζουμάμπης μείωσε κατά 74% την πιθανότητα θνητότητας από την νόσο, κατά 64% την πιθανότητα υποτροπής της νόσου (p < 0,001) και της εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου.

Ανθεκτική νόσο είχαν 3 ασθενείς με εικονικό φάρμακο και κανείς ασθενής στην ομάδα της καπλασιζουμάμπης.

Η επάνοδος της LDH, της τροπονίνης και της κρεατινίνης σε φυσιολογικά επίπεδα, έγινε πιο σύντομα στην ομάδα της καπλασιζουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς με την καπλασιζουμάμπη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποβλήθηκαν σε λιγότερες πλασμαφαιρέσεις (5,8 vs 9,4 days), και είχαν μικρότερο χρόνο νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (μείωση 65%) και σε νοσηλεία στο νοσοκομείο (μείωση 31%).

Η πιο συχνή παρενέργεια ήταν επίσταξη και ουλορραγία και ήταν 65% στην καπλασιζουμάμπη και 48% στο εικονικό φάρμακο.

Με την χορήγηση καπλασιζουμάμπης, οι ασθενείς με ΤΤΡ έχουν μικρότερο χρόνο ανόδου των PLT σε φυσιολογικά επίπεδα, μικρότερη πιθανότητα θανάτου, λόγω νόσου και λιγότερες υποτροπές της νόσου.

Βάσει των δεδομένων της μελέτης HERCULES, η καπλασιζουμάμπη, έλαβε έγκριση στην Ευρώπη, για χορήγηση σε ασθενείς με επίκτητη ΤΤΡ, σε συνδυασμό με πλασμαφαίρέσεις και ανοσοκατασταλτική αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SOFF GA, MIAO Y, BENDHEIM G, BATISTA J, MONES JV, PARAMESWARAN R, WILKINS CR, DEVLIN SM, ABOU-ALFA GK, CERCEK A, KEMENY NE, SARASOHN DM, MANTHA S. Romiplostim Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2892-2898.
2. LEE JW, LEE SE, JUNG CW, PARK S, KETA H, PARK SK, KIM JA, OH IH, JANG JH. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019 Nov; 6(11):e562-e572.
3. WINKLER, FAN X, COOPER J, DESMOND R, YOUNG DJ, TOWNSLEY DM, SCHEINBERG P, GRASMEDER S, LAROCHELLE A, DESIERTO M, VALDEZ J, LOTTER J, WU C, SHALHOUB RN, CALVO KR, YOUNG NS, DUNBAR CE. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019 Jun 13;133(24):2575-2585.
4. ZANINETTI C, GRESELE P, BERTOMORO A, KLERSY C, DE CANDIA E, VENERI D, BAROZZI S, FIERRO T, ALBERELLI MA, MUSELLA V, NORIS P, FABRIS F BALDUINI CL1, PECCI A. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase 2 clinical trial. *Haematologica* 2019 Jul 4.
5. FDA Expands Use of Avatrombopag for Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia June 27, 2019.
6. RASHA KHATIB, MAJA LUDWIKOWSKA, DANIEL M. WITT, JACK ANSELL, NATHAN P. CLARK, ANNE HOLBROOK, WOJTEK WIERCIOCH, HOLGER SCHÜNEMANN, AND ROBBY NIEUWLAAT. Vitamin K for reversal of excessive vitamin K antagonist anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2019 Mar 12; 3(5): 789–796.
7. STUART J. CONNOLLY, M.D., MARK CROWTHER, M.D., JOHN W. EIKELBOOM, M.D., C. MICHAEL GIBSON, M.D., JOHN T. CURNUTTE, M.D., PH.D., JOHN H. LAWRENCE, M.D., PATRICK YUE, M.D., MICHELE D. BRONSON, PH.D., GENMIN LU, PH.D., PAMELA B. CONLEY, PH.D., PETER VERHAMME, M.D., PH.D., JEANNOT SCHMIDT, M.D., ET AL., FOR THE ANNEXA-4 INVESTIGATORS. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326-1335.
8. MCBANE R., WYSOKINSKI WE, LE-RADEMACHER JG, ZEMLA T, ASHRANI A, TAFUR A, PEREPU U, ANDERSON D, GUNDABOLU K, KUZMA C, PEREZ BOTERO J, LEON FERRE RA, HENKIN S, LENZ CJ, HOUGHTON DE, VISHNU P LO-PRINZI CL. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb-Haemost*. 2019 Oct 20.
9. WYSOKINSKI WE, HOUGHTON DE, CASANEGRA AI, VLAZNY DT, BOTT-KITSLAAR DM, FROEHLING DA, HODGE DO, PETERSON LG, MCBANE RD. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1185-1192.
10. B PEGOURIE, L KARLIN, L BENBOUBKER, F ORSINI-PIOCELLE, M TIAB, S AUGER-QUITTET, P RODON, B ROYER, X LELEU, B BAREAU, M CLIQUENNOIS, JG FUZIBET, E VOOG, K BELHADJ-MERZOUG, O DECAUX, P REY, B SLAMA, C LEYRONNAS, C ZARNITSKY, E BOYLE, JL BOSSON, G PERNOD. Apixaban for the Prevention of Thromboembolism in Immunomodulatory-Treated Myeloma Patients: Myelaxat, A Phase 2 Pilot Study. *Am. J. Hematol* 2019 Mar 11.
11. JOSEP ORDI-ROS, MD, PHD; LUIS SAEZ-COMET, MD, PHD; MERCEDES PIREZ-CONESA, MD; XAVIER VIDAL, MD, PHD; ANTONI RIERA-MESTRE, MD, PHD; ANTONI CASTRO-SALOMÉ, MD, PHD; JORDI CUQUET-PEDRAGOSA, MD; VERA ORTIZ-SANTAMARIA, MD; MONTSERRAT MAU-

- RI-PLANA, MD, PHD; CRISTINA SOLI, PHD; JOSEFINA CORTIS-HERNANDEZ, MD, PHD Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685-694.
12. MAHA A. T. ELSEBAIE NICK VAN ES AMELIA LANGSTON HARRY R. BÄLLER MANILA GADDH. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: Volume17, Issue4, 645-656, April 2019.*
 13. THOMAS W, SYMINGTON E, BESSER M, SHEARES K. Real world experience at a single centre using low dose direct oral anticoagulants after unprovoked venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2019 Aug;186(3).
 14. DOUKETIS, SPYROPOULOS AC, DUNCAN J, CARRIER M, LE GAL G, TAFUR AJ VANASSCHE T6, VERHAMME P, SHIVAKUMAR S GROSS PL1, LEE AYY, YEO E, SOLYMOSS S, KASSIS J, LE TEMPLIER G, KOWALSKI S, BLOSTEIN M, SHAH V, MACKAY E, WU C, CLARK NP, BATES SM, SPENCER F, ARNAOUTOGLU E, COPPENS M, ARNOLD DM, CAPRINI J, LI N, MOFFAT KA, SYED S, SCHULMAN S. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019 Aug 5. 2019.2431.
 15. ARYAL MR, GOSAIN R DONATO A2, YU H, KATEL A BHANDARI Y5, DHITAL R, KOUIDES PA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. *Blood Adv.* 2019 Aug 13;3(15):2381-2387.
 16. KEY NS, KHORANA AA, KUDERER NM, BOHLKE K, LEE AYY, ARCELUS JI, WONG SL, BALABAN EP, FLOWERS CR, FRANCIS CW, GATES LE, KAKKAR AK, LEVINE MN, LIEBMAN HA, TEMPERO MA, LYMAN GH, FALANGA A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 5.
 17. FEI LI KUANG, M.D., PH.D., FANNY LEGRAND, PH.D., PHARM.D., MICHELLE MAKIYA, M.SC., JEANANNE WARE, M.S.N., N.P., LAUREN WETZLER, M.H.S., P.A.-C., THOMAS BROWN, R.N., TAMIKA MAGEE, M.H.A., R.N., BRENT PILIGIAN, B.S., PRYSCILLA YOON, B.A., JAMIE H. ELLIS, B.S., M.T., XIAOPING SUN, PH.D., SANDHYA R. PANCH, M.D., M.P.H., ET AL. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380:1336-1346.
 18. JOANA DESTERRO DONAL P. MCLORNAN NATALIA CURTO GARCIA JENNIFER O'SULLIVAN SAMAH ALIMAM CLODAGH KEOHANE CLAIRE WOODLEY YVONNE FRANCIS SHAHRAM KORDASTI DEEPTI H. RADIA CLAIRE N. HARRISON Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: 'real world' United Kingdom referral centre experience. 15 May 2019 *British Journal of Haematology.*
 19. YACOUB A MASCARENHAS J, KOSIOREK H, PRCHAL JT, BERENZON D, BAER MR RITCHIE E8, SILVER RT, KESSLER C, WINTON E, FINAZZI MC, RAMBALDI A, VANNUCCHI AM, LEIBOWITZ D, RONDELLI D, ARCASOY MO, CATCHATOURIAN R, VADAKARA J, ROSTI V, HEXNER E, KREMYANSKAYA M, SANDY L, TRIPODI J, NAJFELD V, FARNOUD N, PAPAEMMANUIL E, SALAMA M, SINGER-WEINBERG R, RAMPAL R, GOLDBERG JD1, BARBUI T, MESA R, DUECK AC, HOFFMAN R. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood.* 2019 Oct 31;134(18):1498-1509. doi: 10.1182/blood.2019000428.
 20. NEAVE L, GALE DP, CHEESMAN S, SHAH R, SCULLY M. Atypical haemolyticuraemic syndrome in the eculizumab era: presentation, response to treatment and evaluation of an eculizumab withdrawal strategy. *Br J Haematol.* 2019 Jul;186(1):113-124.
 21. STOFFEL NU, ZEDER C, BRITTENHAM GM, MORETTI D, ZIMMERMANN MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2019 Aug 14.
 22. ABDULREHMAN J, TANG GH, AUERBACH M, SANTESSO N, SHOLZBERG M. The safety and efficacy of ferumoxytol in the treatment of iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2019 Dec;59(12):3646-3656.
 23. JOANA DESTERRODONAL P. MCLORNAN NATALIA CURTO GARCIA JENNIFER O'SULLIVAN SAMAH ALIMAM CLODAGH KEOHANE CLAIRE WOODLEY YVONNE FRANCIS SHAHRAM KORDASTI DEEPTI H. RADIA, CLAIRE N. HARRISON. Deferasirox

- in the management of iron-overload in patients with myelofibrosis: a multicentre study from the Rete Ematologica Lombarda (IRON-M study). *British Journal of Haematology*, 2019, 186, e117–e162.
24. ZHOU X, XU W, XU Y, QIAN Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure. *Am J Med*. 2019 Aug;132(8):955-963.
25. FDA Approves REBLOZYL® (luspatercept-aamt) for the Treatment of Anemia in Adults With Beta Thalassemia Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions. November 8, 2019. <https://bwnews.pr/33t9M3a>. Accessed November 8, 2019.
26. MARIE SCULLY, M.D., SPERO R. CATALAND, M.D., FLORA PEYVANDI, M.D., PH.D., PAUL COPPO, M.D., PH.D., PAUL KNÖBL, M.D., JOHANNA A. KREMER HOVINGA, M.D., ARA METJIAN, M.D., JAVIER DE LA RUBIA, M.D., KATERINA PAVENSKI, M.D., FILIP CALLEWAERT, PH.D., DEBJIT BISWAS, PH.D., HILDE DE WINTER, M.D., et al., for the HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380:335-346.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

Ν. Κανέλλιας, Δ. Φωτίου, Ε. Τέρπος

- Η θεραπεία με galunisertib, ήταν ασφαλής και συσχετίστηκε με αιματολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου
- Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης και προεδνιζολόνης ήταν ανεκτός χωρίς επιπρόσθετη τοξικότητα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με λεναλιδομίδα σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλού κινδύνου, χωρίς διαγραφή του χρωμοσώματος 5
- Το omacetaxinemet epesuccinate ήταν δραστικό και ασφαλές σε ασθενείς με ΜΔΣ ή ΧΜΜΑ μετά από αποτυχία υπομεθυλιωτικών παραγόντων
- Η γουαδεσιταβίνη ήταν κλινικά αποτελεσματική και ανεκτή σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου
- Ο συνδυασμός Venetoclax και αζακντιδίνης ήταν ασφαλής και αποτελεσματικός σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου
- Το 2019 στρέφεται εκ νέου το ερευνητικό ενδιαφέρον στον ρόλο των ιντεροφερονών στην θεραπεία της αληθούς πολυκυτταραιμίας (PV) και της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης (ET) ιδιαίτερα λόγω της θετικής γνωμοδότησης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για την ροπεγκιντεροφρόνη άλφα 2b (ropeginterferonalφα 2b - Besremi) ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με PV χωρίς συμπτωματική σπληνομεγαλία
- Έχουμε επίσης ενθαρρυντικά αποτελέσματα και από την πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III και μελέτη φάσης II που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της πεγκυλιωμένης ιντεροφρόνης άλφα-2α (PEG) έναντι της υδροξουρίας αλλά και στην δεύτερη γραμμή σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου PV και ET
- Εγκρίνεται επίσης 10 έτη μετά την πρώτη κυκλοφορία της, τον Αύγουστο του 2019, η φεντρατινίβη (fedratinib) ένας αναστολέας των κινασών Janus (JAK), για ενήλικες με ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελοϊνώση με βάση τα αποτελέσματα των μελετών JAKARTA και JAKARTA-2. Μετά την ρουξολιτινίβη (rixulitinib), πρόκειται για μόλις την δεύτερη εγκεκριμένη θεραπεία για το νόσημα αυτό

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης TGF-β στα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) σχετίζεται με δυσπλαστική αιμοποιητική διαφοροποίηση. Το Galunisertib, ένας από του στόματος αναστολέας του υποδοχέα κινάσης τύπου 1 TGF-β (ALK5), έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε προκλινικά μοντέλα ΜΔΣ και αποδεκτή τοξικότητα σε μελέτες φάσης I συμπαγών κακοηθειών. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη φάσης II συμμετείχαν 41 ασθενείς με ΜΔΣ πολύ χαμηλού ή χαμηλού –ενδιάμεσου κινδύνου βάσει του διεθνούς συστήματος βαθμονόμησης IPSS-R με τιμή αιμοσφαιρίνης ≤ 10 g/dL. Οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος galunisertib 150 mg δύο φορές τη μέρα για 14 μέρες σε κύκλους 28 ημερών. Δέκα ασθενείς (24,4%; 95% CI 12,4-40,3) πέτυχαν αιματολογική ανταπόκριση, βάσει των κριτηρίων IWG 2006. Δεκαοκτώ ασθενείς (43,9%) πέτυχαν ερυθροποιητική ανταπόκριση, βάσει των κριτηρίων IWG 2000. Εννέα από εικοσιοκτώ (9/28, 32,1%) μεταγγισιοεξαρθώμενοι ασθενείς εμφάνισαν αιματολογική βελτίωση. Δεκαοκτώ ασθενείς εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της καταβολής. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 90 μέρες για όλους τους ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2 σε είκοσι από σαράντα-ένα (49%) ασθενείς ήταν καταβολή (8/41, 20%), διάρροια (7/41, 17%), εμπύρετο (5/41, 12%), και έμετος (5/41, 12%). Συμπερασματικά, η θεραπεία με galunisertib, ήταν ασφαλής και συσχετίστηκε με αιματολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου¹.

Σε ασθενείς με ΜΔΣ με έλλειψη του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 5[del(5q)], η χορήγηση λεναλιδομίδης έχει οδηγήσει σε ανεξαρτησία από τις μεταγγίσεις. Σε αυτή τη μελέτη φάσης II εξετάστηκε η χορήγηση του συνδυασμού λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης σε 25 ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύ-

νου, βάσει του διεθνούς συστήματος IPSS, χωρίς del5q. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν εξάρτηση από μεταγγίσεις, ή συμπτωματική αναιμία, με αποτυχία ανταπόκρισης στην ερυθροποιητίνη. Οι ασθενείς έλαβαν I εναλιδομίδα 10mg ανά μέρα και πρεδνιζολόνη 30 mg καθημερινά για τον πρώτο κύκλο με μείωση της δόσης κατά 10 mg ανά κύκλο με τελική δόση 5mg μέρα παρά μέρα για τους ασθενείς αυτούς που συνέχιζαν να ανταποκρίνονται μετά τον κύκλο 6. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αιματολογική ανταπόκριση (HI-E) εντός 24 εβδομάδων βάσει των κριτηρίων IWG 2006. Το ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης (HI-E) ήταν 20% (5/25) και 22% (5/23) στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν αξιολογήσιμα δεδομένα. Όλοι οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν εμφάνισαν ανεξαρτησία από τις μεταγγίσεις (5/23). Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη ανταπόκρισης ήταν 80 μέρες (95% CI 69–91). Τρεις από τους πέντε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν δεν είχαν λάβει προηγουμένως υπομεθυλιωτικούς παράγοντες, ενώ 14/20 που δεν ανταποκρίθηκαν έλαβαν υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός λεναλιδομίδης και πρεδνιζολόνης ήταν ανεκτός χωρίς επιπρόσθετη τοξικότητα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με λεναλιδομίδα².

Ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου ή χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία

Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ, μετά από αποτυχία ανταπόκρισης στους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες είναι 4-6 μήνες. Το Omacetaxinemetesuccinate (OM), ένας αναστολέας της σύνθεσης πρωτεϊνών, είναι ασφαλής και αποτελεσματικό σε κακοήθειες της μυελικής σειράς, όπως η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, αλλά δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΜΔΣ ή χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ) μετά από αποτυχία ανταπόκρισης σε υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 2, οι ασθενείς έλαβαν OM υποδοριώς σε δόση 1,25mg/m² κάθε 12 ώρες για 3 συνεχόμενες μέρες κάθε 4-7 εβδομάδες. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και η συνολική επιβίωση

(OS). Συμμετείχαν 42 ασθενείς με διάμεση ηλικία 76 έτη. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 33%. Οι ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες είχαν χειρότερη ανταπόκριση (23% έναντι 58%, $P=0,03$) και χειρότερη συνολική επιβίωση (6,8 έναντι 14,8 μηνών, $P=0,01$). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7,5 μήνες και το ποσοστό μονοετούς συνολικής επιβίωσης 25%. Δύο ασθενείς (χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες και με παρουσία μετάλλαξης RUNX1) διατήρησαν την ανταπόκριση στο OM για δύο έτη ή περισσότερο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν λοιμώξεις σε 11 (26%), εμπύρετος ουδετεροπενία σε 4 (10%) και αιμορραγία σε 3 (7%) ασθενείς. Συμπερασματικά, το OM ήταν δραστικό και ασφαλές σε ασθενείς με ΜΔΣ ή ΧΜΜΛ μετά από αποτυχία υπομεθυλιωτικών παραγόντων³.

Σε ασθενείς με ΜΔΣ, απαιτείται η εύρεση πιο αποτελεσματικών υπομεθυλιωτικών παραγόντων. Η γουαδεσιταβίνη (Guadecitabine) είναι ένας υπομεθυλιωτικός παράγοντας νέας γενιάς, του οποίου ο ενεργός μεταβολίτης, δεσιταβίνη έχει μεγαλύτερο in-vivo χρόνο έκθεσης σε σχέση με την ενδοφλέβια δεσιταβίνη. Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 2, η οποία αποτελούσε μέρος μιας μελέτης φάσης 1/2, ήταν η σύγκριση δύο διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων Γουαδεσιταβίνης σε ασθενείς με ΜΔΣ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως υπομεθυλιωτικούς παράγοντες, ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο ή ασθενείς με ΧΜΜΛ. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική ανταπόκριση, συμπεριλαμβανόμενης της πλήρους ανταπόκρισης, μερικής ανταπόκρισης, αιματολογικής ανταπόκρισης και πλήρους ανταπόκρισης μυελού. Συμμετείχαν 105 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν γουαδεσιταβίνη σε δόση 60 mg/m² ή 90mg/m² τις μέρες 1-5 σε κύκλους 28 ημερών. Πενήντα πέντε ασθενείς (52%) έλαβαν γουαδεσιταβίνη σε δόση 60 mg/m² (28 νεοδιαγνωσθέντες και 27 με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο) και 50 (48%) ασθενείς έλαβαν γουαδεσιταβίνη σε δόση 90mg/m² (23 νεοδιαγνωσθέντες και 27 με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο). Η διάρκεια διάρκειας παρακολούθησης ήταν 3,2 έτη. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης δεν διέ-

φερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. (21/53 [40%, 95% CI 27–54] στη δόση 60 mg/m² και 27/49 [55%, 95% CI 40–69] στη δόση 90 mg/m²; $p=0,16$). 25/49 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς (51%, 95% CI 36–66) και 23/53 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο (43%, CI 30–58) πέτυχαν ανταπόκριση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 και στις δύο ομάδες ήταν θρομβοπενία (22/53 ασθενείς [41%] στη δόση 60 mg/m² και 28/49 ασθενείς [57%] στην ομάδα 90 mg/m²), ουδετεροπενία (21 [40%] και 25 [51%] ασθενείς), αναιμία (25 [47%] και 24 [49%] ασθενείς), εμπύρετος ουδετεροπενία (17 [32%] και 21 [43%] ασθενείς) και πνευμονία (13 [25%] και 15 [31%] ασθενείς). Επτά ασθενείς απεβίωσαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (3 στην ομάδα 90 mg/m² και 4 στην ομάδα 60 mg/m²). Οι έξι εξ αυτών είχαν υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο. Συμπερασματικά, η γουαδεσιταβίνη ήταν κλινικά αποτελεσματική και ανεκτή σε ασθενείς με ΜΔΣ ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Στην ομάδα των ασθενών αυτών συστήνεται η χορήγηση σε δόση 60mg/m² για πέντε μέρες σε κύκλους 28 ημερών⁴.

Οι παράγοντες υπομεθυλίωσης αζακυτιδίνη και δεσιταβίνη αποτελούν τη θεραπεία επιλογής για ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αλλογενή μεταμόσχευση. Παρόλα αυτά, το ποσοστό πλήρους ύφεσης για όσους λαμβάνουν αζακυτιδίνη είναι 17% και μόνο το 50% των ασθενών παραμένουν εν ζωή μετά από δύο έτη⁵. Το venetoclax είναι ένας επιλεκτικός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστολέας του μορίου BCL-2 που έχει δείξει συνεργική δράση με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες σε προκλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΜΔΣ⁶ και οξεία μυελογενή λευχαιμία⁷. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 1b κλιμακούμενης δόσης αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού venetoclax και αζακυτιδίνης σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υψηλού κινδύνου οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Στην αρχική φάση της μελέτης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν venetoclax σε δόση 400 (n=5) ή 800 (n=5) mg σε συνδυασμό με αζακυτιδίνη ή μονοθεραπεία με αζακυτιδίνη. Σε δεύτερο χρόνο και μετά από καταγραφική δύο

θανάτων σε ασθενείς που ελάμβαναν venetoclax, η μελέτη έλαβε έγκριση για κλιμάκωση της δόσης, ώστε να καθορισθεί η βέλτιστη δόση του συνδυασμού venetoclax και αζακυτιδίνης. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτεροι, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΜΔΣ, με IPSS βαθμολογία $\geq 1,5$, ποσοστό βλαστών μυελού $< 20\%$, κατάσταση ικανότητας κατά ECOG ≤ 2 και αποκλείστηκαν ασθενείς με ΧΜΜΛ ή ασθενείς υποψήφιοι για αλλογενή μεταμόσχευση. Στο σκέλος της κλιμακούμενης δόσης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν venetoclax για 14 μέρες, σε κύκλους των 28 ημερών σε δόση 100 έως 400 mg. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξαρχής το 100% της προκαθορισμένης δόσης χωρίς περαιτέρω αύξηση αυτής. Η αζακυτιδίνη, χορηγήθηκε στην καθιερωμένη δόση 75mg/m² υποδόρια ή ενδοφλέβια τις μέρες 1-7 σε κύκλους 28 ημερών. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και ο καθορισμός της βέλτιστης δόσης του συνδυασμού venetoclax και αζακυτιδίνης. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR=CR + mCR + PR), η επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS), ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση (TTR), η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), και η συνολική επιβίωση (OS). 59 ασθενείς έλαβαν μέρος: 12 στο αρχικό σκέλος, 25 στο σκέλος κλιμάκωσης της δόσης (Ven 100 mg=8, Ven 200 mg=9, Ven 400 mg=8) και 22 στο σκέλος επέκτασης ασφάλειας της μελέτης. Το 75% ήταν άντρες και η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος 26-85). Οι κύριες βαθμού 3-4 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία (61%), θρομβοπενία (39%), λευκοπενία (31%), και αναμία (20%). Κατά τη διάρκεια της μελέτης σημειώθηκαν 10 θάνατοι, κυρίως λόγω λοιμώξεως (n=4) και προόδου νόσου (n=3). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε 57 ασθενείς ήταν: πλήρης ύφεση (CR) σε 18, πλήρης ύφεση μυελού (mCR) σε 22, και σταθερή νόσος (SD) σε 11 ασθενείς. Πρόσδοδος νόσου διαπιστώθηκε σε 2 ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης ανταπόκρισης ήταν 1 μήνας (εύρος 0,7-3,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,3 μήνες (εύρος 3,3-6,5 μήνες). Βασιζόμενοι στα δεδομένα από αυτή τη βραχεία παρακολούθηση τα

υπολογιζόμενα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου στους 12 μήνες ήταν 74% (95% CI: 34%, 92%) και 59% (95% CI: 31%, 79%), αντίστοιχα. Συμπερασματικά ο συνδυασμός venetoclax και αζακυτιδίνης ήταν ασφαλής και αποτελεσματικός σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου. Η μέγιστη δόση του venetoclax καθορίστηκε στα 400mg για αυτή την ομάδα ασθενών⁸.

Μυελούπερπλαστικά νεοπλάσματα

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

Το 2019 ανανεώθηκε το επιστημονικό ενδιαφέρον για τον ρόλο των ιντερφερονών καθώς αποτελούν μια λογική εναλλακτική πρώτη γραμμή θεραπείας έναντι της υδροξυουρίας σε ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία (PV) και ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (ET) που χρήζουν κυταρομειωτικής θεραπείας. Η ιντερφερόνη άλφα χρησιμοποιείται εδώ και πολλά έτη ως θεραπεία για την αληθή πολυκυτταραιμία (PV) και την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (ET) με υψηλά ποσοστά αιματολογικής και μοριακής ανταπόκρισης και εκμηδένιση των παθολογικών κλώνων όχι μόνο του JAK-2 αλλά και του CARL-2.

Δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα από την τυχαιοποιημένη πολυκεντρική προοπτική μελέτη φάσης II για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2a (PEG) στην δεύτερη γραμμή⁹ σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου αληθή πολυκυτταραιμία (PV) και ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (ET) οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή είχαν κακή ανοχή στην υδροξυουρία. Εντάχθηκαν 65 ασθενείς με ET και 50 με PV και η συνολική ανταπόκριση στους 12 μήνες (πλήρης/ μερική ανταπόκριση) ήταν 69,2% (43,1% και 26,2%) στους ασθενείς με ET και 60% (22% και 38%) στους ασθενείς με PV. Το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικό με τις περισσότερες να είναι διαχειρίσιμες και ένα ποσοστό 13,9% διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων

με την θεραπεία. Παρουσιάστηκαν επίσης τα αποτελέσματα από την τελική ανάλυση της πρώτης τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III (MPD- RC 112) που συνέκρινε την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a (PEG) έναντι της υδροξουρίας ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με ET και PV υψηλού κινδύνου (με βάση τα WHO 2008 κριτήρια, διάρκεια διάγνωσης νόσου < 5 ετών και επιτρεπτή η θεραπεία με υδροξουρία για < 3 μήνες). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο σκέλη όσον αφορά την πλήρη ή την συνολική ανταπόκριση τους 12 ή 24 μήνες. Το προφίλ τοξικότητας των δύο φαρμάκων ήταν διαφορετικό αλλά δεν αποτέλεσε σημαντικό λόγο διακοπής της θεραπείας σε κανένα από τα δύο σκέλη θεραπείας¹].

Το 2019 έλαβε επίσης θετική γνωμοδότηση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό φαρμάκων (EMA) μία νέα ιντερφερόνη, η ροπεγκιντερφερόνη άλφα 2b (ropeginterferonalfa 2b - Besremi) ως πιθανή θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με PV χωρίς συμπτωματική σπληνομεγαλία¹¹. Το Besremi είναι μια άλφα-2b πεγκυλιωμένη σε προλίνη-ιντερφερόνη η οποία χορηγείται υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες. Στην ανοικτή μελέτη φάσης I/II PEGINVERA σε 51 ασθενείς με PV επιτεύχθηκε συνολική ανταπόκριση 90%, με 47% πλήρη και 43% μερική ανταπόκριση. Τα ποσοστά της καλύτερης μοριακής ανταπόκρισης ήταν 21% και της μερικής 47% αντίστοιχα. Τρεις ασθενείς πέτυχαν και πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση. Στην συνέχεια σχεδιάστηκε η εγκριτική μελέτη φάσης III PROUD/CONTI-PV στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με νέα διάγνωση PV οι οποίοι έχριζαν κυτταρομειωτικής αγωγής αλλά και ασθενείς που είχαν λάβει υδροξουρία για λιγότερο από 3 έτη χωρίς να έχουν πετύχει πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (CHR)¹². Βάση του αρχικού σχεδιασμού της μελέτης επιτεύχθηκε το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο και φάνηκε μη-κατωτερότητα του BESREMI έναντι της υδροξουρίας στην επίτευξη της πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης στους 12 μήνες. Στο δεύτερο κομμάτι συγκρίθηκε η χορήγηση του BESREMI σε 95 ασθενείς έναντι της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας (BAT) σε 76 ασθενείς. Τα ποσοστά CHR ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν υδροξουρία (75% έναντι

62,1%, P=0,12) αλλά στα 2 και στα 3 έτη, τα ποσοστά CHR ήταν υψηλότερα για το BESREMI (70,5%) έναντι της BAT (70,5% έναντι 50%, P=0,01 και 52,6% έναντι 37,8%, P=0,04 αντίστοιχα). Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα και όσον αφορά την μείωση των JAK2 V617F αλληλόμορφων.

Μυελοϊνωση

Τον Αύγουστο του 2019, οκτώ έτη μετά την πρώτη κυκλοφορία του φαρμάκου, ο FDA ενέκρινε τη φεντρατινίβη (fedratinib) (INREBIC, Impact Biomedicines, Inc.), έναν αναστολέα των κινασών Janus (JAK), για ενήλικες με ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελοϊνωση. Μετά την ρουξολιτινίβη (rixulitinib), πρόκειται για μόλις την δεύτερη εγκεκριμένη θεραπεία για το νόσημα αυτό. Η συνητώμενη δόση είναι 400mg μια φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή σε ασθενείς με ελάχιστο αριθμό αιμοπεταλίων $50 \times 10^9/L$. Μειώσεις δόσης χρειάζονται για ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A ή ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η έγκριση δόθηκε με βάση τα αποτελέσματα από τη διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III JAKARTA σε 289 ασθενείς με δευτεροπαθή μυελοϊνωση ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου (μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση) με σπληνομεγαλία οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν INREBIC 500mg (n=97), 400 mg (n=96) ή εικονικό φάρμακο (n=96) μια φορά την ημέρα για τουλάχιστον 6 κύκλους¹³. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η $\geq 35\%$ μείωση του όγκου του σπλήνα μετά τους 6 κύκλους θεραπείας. Από τους ασθενείς που έλαβαν την προτεινόμενη δόση των 400mg την ημέρα, 35 (37%) ασθενείς πέτυχαν $\geq 35\%$ μείωση στο μέγεθος του σπλήνα έναντι 1 ασθενή από τους 96 που έλαβαν εικονικό φάρμακο (P<0,0001). Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας της ανταπόκρισης ήταν 18,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν 400mg του φαρμάκου. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν και η ανταπόκριση συμπτωμάτων εκ της νόσου που ορίζεται ως συνολική μείωση κατά $\geq 50\%$ με

βάση την τροποποιημένη Φόρμα εκτίμησης των συμπτωμάτων μυελοϊνωσης. Στις 24 εβδομάδες η μείωση των συμπτωμάτων ήταν 36% (95% CI, 26%-46%), 34% (95% CI, 24%-44%) και 7% (95% CI, 2%-13%) στην ομάδα που έλαβε INREBIC στα 400mg, 500mg, και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα ($P < 0,001$). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) είναι η διάρροια, ναυτία, αναιμία και έμετοι.

Η πολυκεντρική ανοιχτή μελέτη φάσης II ενός σκέλους, JAKARTA-2 παρουσίασε δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς ανθεκτικούς στην ρουξολιτινίβη¹⁴. Δόθηκε INREBIC 400 mg την ημέρα για 6 κύκλους των 28 ημερών σε 97 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί ή είχαν κακή ανοχή στην ρουξολιτινίβη με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου μυελοϊνωση. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση του μεγέθους του σπλήνα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία η ανταπόκριση των κλινικών συμπτωμάτων, η διάρκεια ανταπόκρισης και η ασφάλεια. Εκτιμήθηκαν 83 ασθενείς και αναφέρεται 55% (95% CI 44%-66%) ανταπόκριση με βάση την μείωση στο μέγεθος του σπλήνα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν αναιμία (38%) και θρομβοπενία (22%, grade 3/4 κατά τα CTCAE). Τον Νοέμβριο του 2013 ο FDA έθεσε την κλινική ανάπτυξη του φαρμάκου σε αναστολή λόγω πιθανών αναφερόμενων περιπτώσεων εγκεφαλοπάθειας Wernicke. Η αναστολή αφαιρέθηκε το 2017. Το αμερικανικό Φύλλο Οδηγιών Χρήσεως του φαρμάκου περιλαμβάνει Προειδοποίηση Εντός Πλαισίου (boxed warning) για τον κίνδυνο σοβαρής εγκεφαλοπάθειας που περιλαμβάνει και την εγκεφαλοπάθεια του Wernicke. Γίνεται σύσταση για εκτίμηση των επιπέδων θειαμίνης προ της έναρξης θεραπείας και κατά τη διάρκειά της.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Το 2019 δεν προέκυψαν πολλά καινοτόμα δεδομένα για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ). Το National comprehensive cancer net work δημοσίευσε ανα-

νωμένες κατευθυντήριες οδηγίες όπου δεν δίνεται ξεκάθαρη οδηγία για την καταλληλότερη επιλογή πρώτης ή δεύτερης γενιάς αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI). Δίνεται όμως έμφαση στην σημασία της στενής παρακολούθησης και τελικά της βελτιστοποίησης της αγωγής μεταξύ του 3ου και 6ου μήνα θεραπείας ώστε να επιτευχθεί πρώιμη μοριακή ανταπόκριση (EMR, $< 10\%$ BCR-ABL1 αντίγραφο στους 3 μήνες)¹⁵.

Παρουσιάστηκαν δεδομένα για έναν νέο αναστολέα της τυροσινικής κινάσης, την φλουματινίμη, η οποία είναι παράγωγο της ιματινίμης και η οποία με βάση τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής μελέτης φάσης III φαίνεται να έχει ανώτερη αποτελεσματικότητα στην χρόνια φάση της ΧΜΛ έναντι της ιματινίμης. Συνολικά 400 ασθενείς με νέα διάγνωση ΧΜΛ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φλουματινίμη 600mg ή ιματινίμη 400mg μια φορά την ημέρα για 12 μήνες. Στους 6 μήνες το ποσοστό μέγιστης μοριακής ανταπόκρισης (MMR) ήταν 35,2 για την φλουματινίμη και 19,3 ($P = 0,0002$) για την ιματινίμη και στους 12 μήνες ήταν 57,2 και 39,2 αντίστοιχα ($P = 0,001$). Επίσης σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στον σκέλος της φλουματινίμης πέτυχαν πλήρη μοριακή ανταπόκριση έναντι των ασθενών στο σκέλος της ιματινίμης (BCR-ABLIS $\leq 0,0032\%$) στους 12 μήνες. Τα προφίλ τοξικότητας ήταν παρόμοια για τα δύο φάρμακα με χαμηλότερα ποσοστά εξανθήματος, οιδήματος βλεφάρων, ουδετεροπενίας και λευκοπενίας στο σκέλος της φλουματινίμης αλλά μεγαλύτερο ποσοστό διαρροιών¹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SANTINIV, VALCARCELD, PLATZBECKERU, et al: Phase II Study of the ALK5 Inhibitor Galunisertib in Very Low-, Low-, and Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Clin Cancer Res.* 2019; 23:6976-6985.
2. RAMI S, KOMROKJI S, NAJLA H, et al: Lenalidomide and Prednisone in Low and Intermediate-1 IPSS Risk, Non-Del(5q) Patients With Myelodysplastic Syndromes: Phase 2 Clinical Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19:251-254.
3. SHORT N, JABBOUR E, NAQVI K, et al: A

- phase II study of omacetaxinemepesuccinate for patients with higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia after failure of hypomethylating agents. *Am J Hematol.* 2019; 94:74-79.
4. GARCIA-MANERO G, ROBOZ G, WALSH K, et al: Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial *Lancet Haematol* 2019; 6:e317-e327.
 5. FENAUX P, ADES L, Review of azacitidine trials in Intermediate-2-and High-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33 Suppl 2:S7-11.
 6. JILG S, REIDEL S, MULLER-THOMAS C et al: Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia.* 2016;30:112-23.
 7. KONOPLEVA M, POLLYEA DA, POTLURI J et al: Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov.* 2016 Oct; 6:1106-1117.
 8. WEI A H, GARCIA J S, BORATE U, et al: A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Treatment-Naive Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Blood* 2019; 134: 568.
 9. YACCOUB A, MASCARENHAS J, KOSIOREK H, et al: Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood* 2019;134:1498.
 10. MASCARENHAS J, KOSIOREK HE, PRCHAL JT, et al: Results of the myeloproliferative neoplasms - research consortium (MPN-RC) 112 randomized trial of pegylated interferon alfa-2a (PEG) versus hydroxyurea (HU) therapy for the treatment of high risk polycythemia vera (PV) and high risk essential thrombocythemia (ET). *Blood* 2018;132:577.
 11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Summary of Opinion (initial authorisation). https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-besremi_en.pdf. 2019 [cited 2019 12 January].
 12. GISSLINGER H, KLADE C, GEORGIEV N, et al: Evidence for superior efficacy and disease modification after three years of prospective randomized controlled treatment of polycythemia vera patients with ropeginterferon alfa-2b vs. HU/BAT. *Blood* 2018;132:579.
 13. PARDANANI A, CORTES JE, CERVANTES F, et al: Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015;1(5):643-51.
 14. HARRISON CN, SCHAAP N, VANNUCCHI AM, et al, Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 2017; 4(7):e317-e324.
 15. NCCN. Chronic Myeloid Leukemia (Version 1. 2019). 2019 [accessed 12 January 2020]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf.
 16. LI Z, LI M, YANLI Z, et al: Frontline flumatinib versus imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the China randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:7004.

Λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα

**Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου,
Μ. Μήγκου, Ε. Τέρπος**

- Η ακαλαβρουτινίβη σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα ομπινοτουζουμάμπη έχει ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα και έλαβε πρόσφατα έγκριση για την θεραπεία της ΧΛΛ
- Η βενετοκλάξη σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα ομπινοτουζουμάμπη έλαβε έγκριση σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ
- Η ιβρουτινίβη έλαβε έγκριση σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα ομπινοτουζουμάμπη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ/Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα
- Η CAR-T λεμφοκυτταρική θεραπεία προσέφερε υψηλά ποσοστά μη ανιχνεύσιμης ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ
- Η νιβολουμάμπη σε συνδυασμό με AVD παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν λέμφωμα Hodgkin
- Η λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με την ριτουξιμάμπη παράτεινε σημαντικά το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και έλαβε έγκριση σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικά λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας
- Η χορήγηση μεγαθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης σαν θεραπεία εδραίωσης παράτεινε σημαντικά το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου σε ασθενείς με λέμφωμα μανδύα
- Ο συνδυασμός ιβρουτινίβης, λεναλιδομίδης και ριτουξιμάμπης προσέφερε υψηλή αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα

Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ)

Η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία είναι μια κακοήθεια από ώριμα Β λεμφοκύτταρα. Αποτελεί την συχνότερη μορφή λευχαιμίας στους ενήλικες. Οι θεραπευτικές επιλογές για την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο έχουν εξελιχθεί από την χορήγηση ανοσοθεραπείας με ριτουξιμάμπη, ομπινοτουζουμάμπη ή χημειοανοσοθεραπείας σε χορήγηση νεότερων παραγόντων όπως οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης και άλλοι μικρομοριακοί αναστολείς. Αναστολείς όπως η ιβρουτινίβη, η ιντελαλίσιβη, η ακαλαβρουτινίβη και η βενετοκλάξη μπορεί να οδηγήσουν σε βελτίωση του χρονικού διαστήματος ελεύθερου νόσου και της ολικής επιβίωσης.

Η ακαλαβρουτινίβη αποτελεί έναν ιδιαίτερα εκλεκτικό αναστολέα τυροσινικής κινάσης με ελάχιστη δραστικότητα έναντι άλλων κινασών. Η αγωγή αυτή σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα ομπινοτουζουμάμπη ανέδειξε ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα και προσέφερε μακροχρόνιες ανταποκρίσεις τόσο σε μη προθεραπευμένους όσο και σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ. Με βάση τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της η ακαλαβρουτινίβη έλαβε έγκριση από τον FDA για την θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στα αποτελέσματα δυο μελετών φάσης III, της μελέτης ELEVATE-TN¹ και της μελέτης ASCEND². Στην μελέτη ELEVATE-TN 535 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ΧΛΛ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μονοθεραπεία με ακαλαβρουτινίβη (n = 179), ακαλαβρουτινίβη με ομπινοτουζουμάμπη (n = 179), ή ομπινοτουζουμάμπη με χλωραμβουκίλη (n = 177). Η ακαλαβρουτινίβη χορηγήθηκε σε δόση 100 mg δυο φορές τη μέρα μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ασθενών της τάξης των 28,3 μηνών, το 85% των ασθενών που ελάμβαναν μόνο θεραπεία με ακαλαβρουτινίβη παρέμειναν ελεύθεροι προόδου νόσου, έναντι 92% εκείνων που ελάμβαναν τον συνδυασμό ομπινοτουζουμάμπης/ακαλαβρουτινίβης, έναντι

47% εκείνων που ελάμβαναν ομπινοτουζουμάμπη/χλωραμβουκίλη. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου δεν επετεύχθη στο σκέλος της μονοθεραπείας με ακαλαβρουτινίβη (HR = 0,20, P <,0001), ούτε στο σκέλος του συνδυασμού ακαλαβρουτινίβης/ομπινοτουζουμάμπης (HR = 0,10, P <,0001), ενώ ήταν 22,6 μήνες για το σκέλος ομπινοτουζουμάμπης/ χλωραμβουκίλης. Αντίστοιχα στην μελέτη ASCEND (NCT02970318), 310 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ μετά από τουλάχιστον μια γραμμή θεραπείας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μονοθεραπεία με ακαλαβρουτινίβη (n = 155) ή με βάση την κρίση των ερευνητών ιντελαλίσιβη ή μπενταμουστίνη σε συνδυασμό με μονοκλωνικά αντισώματα με βάση τη ριτουξιμάμπη (n = 155). Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 16,1 μήνες. Το μέσο χρονικό διάστημα προόδου νόσου δεν επετεύχθη για τους ασθενείς του σκέλους της ακαλαβρουτινίβης (17% των ασθενών υποτροπίασαν υπό αγωγή) έναντι 16,5 μηνών για την ομάδα ελέγχου (HR = 0,31, P <,0001).

Η βενετοκλάξη ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του αντι-αποπτωτικού μορίου BCL-2. Το σκεύασμα αυτό έχει αποδεδειγμένη δραστικότητα σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ και έλαβε πρόσφατα έγκριση για μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στα ευρήματα της ανοικτής-ετικέτας μελέτης φάσης III CLL14 (NCT02242942)³. Στη μελέτη αυτή 432 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ΧΛΛ/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βενετοκλάξη με ομπινοτουζουμάμπη (n = 216) ή ομπινοτουζουμάμπη με χλωραμβουκίλη (n = 216)(ομάδα ελέγχου). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 72 έτη (ηλικιακό εύρος = 41–89 έτη). Το 36% και 43% ήταν σταδίου νόσου Binet B και C αντίστοιχα, και το 88% των ασθενών ήταν σε καλή φυσική κατάσταση, με PS <2. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου δεν επετεύχθη σε κανένα από τα δυο σκέλη της μελέτης. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 28 μηνών, υποτροπίασαν το 13% των ασθενών στο σκέλος της βενετοκλάξης έναντι 37% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου (HR = 0,33, P <,0001). Τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρι-

σης ήταν της τάξης του 85% για το σκέλος της βενετοκλάξης έναντι 71% για την ομάδα ελέγχου ($P = ,0007$). Οι ασθενείς στην ομάδα της βενετοκλάξης είχαν υψηλότερη πιθανότητα επίτευξης MRD αρνητικής νόσου τόσο στο μυελό των οστών (57% έναντι 17%) όσο και στο περιφερικό αίμα (76% έναντι 35%).

Η ιμπρουτινίβη παραμένει μια πολύ αποτελεσματική θεραπεία εγκεκριμένη σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα ΧΛΛ η οποία χορηγείται πλέον σε κάποιους ασθενείς και σαν θεραπεία πρώτης γραμμής. Το φάρμακο αυτό έλαβε πρόσφατα έγκριση σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα ομπινοτουζουμάμπη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ/Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης III iL-LUMINATE⁴. Μετά από παρακολούθηση διάρκειας 31 μηνών, ο συνδυασμός ιμπρουτινίβης – ομπινοτουζουμάμπης αποδείχθηκε ανώτερος σε σχέση με τον συνδυασμό χλωραμβουκίλης-ομπινοτουζουμάμπης σε ότι αφορά το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (δεν επιτεύχθηκε στην ομάδα της ιμπρουτινίβης-ομπινοτουζουμάμπης έναντι 19 μηνών για την ομάδα της χλωραμβουκίλης-ομπινοτουζουμάμπης, $HR = 0,23$; $95\% CI = 0,15-0,37$, $P <,0001$), προσφέροντας 77% μείωση του σχετικού κινδύνου προόδου της νόσου ή θανάτου από την νόσο. Σε ότι αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης το 89% των ασθενών που έλαβαν ομπινοτουζουμάμπη με ιβρουτινίβη ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία έναντι του 73% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό χλωραμβουκίλης και ομπινοτουζουμάμπης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους ασθενείς της μελέτης ήταν ουδετεροπενία (48%), θρομβοπενία (36%), εξάνθημα (36%), διάρροια (34%), μυοσκελετικό άλγος (33%), εκχυμώσεις (32%), βήχας (27%), αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση των φαρμάκων (25%), αιμορραγία (25%), και αρθραλγία (22%). Οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου νόσο (έλλειψη του 17p/μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53, έλλειψη του 11q, μη μεταλλαγμένη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών) που έλαβαν θεραπεία με ιβρουτινίβη και ομπινοτουζουμάμπη εμφάνισαν κατά 85% μειωμένο κίνδυνο προόδου νό-

σου ή θανάτου ($HR = 0,15$; $95\% CI = 0,09-0,27$).

Σε μια προσπάθεια να βελτιστοποιηθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση των μη προθεραπευμένων ασθενών με υψηλού κινδύνου ΧΛΛ αξιολογήθηκε ο συνδυασμός ιμπρουτινίβης και βενετοκλάξης⁵. Και οι δυο παράγοντες έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΧΛΛ υψηλού κινδύνου. Ο συνδυασμός αυτός επιλέχθηκε με βάση τα αποτελέσματα προκλινικών μελετών που ανέδειξαν συνέργεια των φαρμάκων αυτών στην ΧΛΛ, όπως και λόγω του μη αλληλοκαλυπτόμενου προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε μια μονοκεντρική μελέτη φάσης II⁵ χορηγήθηκαν σε 80 ασθενείς ιμπρουτινίβη σε δόση 420 mg ημερησίως και βενετοκλάξη σταδιακά αυξανόμενη σε δόση 400 mg ημερησίως για 24 κύκλους των 28 ημερών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 65 έτη, με το 30% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 70 ετών. Συνολικά το 92% των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό που υποδείκνυε νόσο υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων έλλειψη του 17p/μετάλλαξη ογκοπρωτεΐνης TP53, μη μεταλλαγμένη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGHV), έλλειψη του 11q, ή ηλικία ≥ 65 ετών. Ο συνδυασμός αυτός απεδείχθη ιδιαίτερα αποτελεσματικός. Μετά από 12 κύκλους θεραπείας το 88% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου και το 61% πλήρη ύφεση της νόσου με αρνητικοποίηση υπολειπόμενης νόσου στο μυελό των οστών. Μετά από 18 κύκλους θεραπείας τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν της τάξης του 96% και 69% αντίστοιχα. Τα εκτιμώμενα ποσοστά μονοετούς χρονικού διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης ήταν της τάξης του 98% και 99% αντίστοιχα. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 60% των ασθενών. Στις πιο συχνές μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονταν η κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός (10%) και η υπέρταση (10%). Ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 48% των ασθενών και ουδετεροπενικό εμπύρετο εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς. Ευρήματα συμβατά με σύνδρομο λύσης όγκου παρατηρήθηκαν σε 3 ασθενείς.

Σημαντικές είναι οι εξελίξεις και σε ότι αφορά του ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή

ανθεκτική νόσο. Σε πρόσφατη μελέτη φάσης II (μελέτη CLARITY)⁶ αξιολογήθηκε ο συνδυασμός ιμπρουτινίβης και βενετοκλάξης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη 53 ασθενείς έλαβαν ιμπρουτινίβη 420 mg ημερησίως και βενετοκλάξη η οποία χορηγήθηκε από την εβδομάδα σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις (από 20 mg ημερησίως έως και 400 mg/ημερησίως). Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εκρίζωση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου, μετά από 12 μήνες συνδυασμένης θεραπείας. Μετά από 12 μήνες συνδυασμένης θεραπεία και 14 μήνες συνολικά από την έναρξη της θεραπείας επιτεύχθηκε αρνητική υπολειπόμενη νόσος στο 53% των ασθενών στο αίμα και στο 36% των ασθενών στον μυελό. Συνολικά ανταποκρίθηκε το 89% των ασθενών με το 51% να πετυχαίνει πλήρη ύφεση της νόσου. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 21,1 μηνών, μόλις 1/53 ασθενείς εμφάνισε πρόοδο νόσου ενώ όλοι οι ασθενείς παρέμεναν εν ζωή. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η διάρροια. Στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 περιλαμβάνονταν η ουδετεροπενία (63%), η θρομβοπενία (26%), οι λοιμώξεις αναπνευστικού (9%) και η υπέρταση (9%). Συνολικά το ποσοστό λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 ήταν της τάξης του 17%.

Η ιντελαλισίμη είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας με αποτελεσματικότητα σε προ-θεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα μακροχρόνια αποτελέσματα της κλινικής μελέτης IDELA, στην οποία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ιντελαλισίμης και ριτουξιμάμπης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ⁷. Σε αυτή την διπλά τυφλή μελέτη 220 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με ριτουξιμάμπη και ιντελαλισίμη (n=110) ή μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη (n=110). Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, οι ασθενείς σε κάθε σκέλος μπορούσαν να ενταχθούν σε πρόγραμμα χορήγησης μονοθεραπείας με ιντελαλισίμη μέχρι προόδου νόσου. Από τους 110 ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη οι 86 ασθενείς εντάχθηκαν στο πρόγραμμα χορήγησης μονοθεραπείας με ιντελαλισίμη. Σε αυτή την μελέτη το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 19,4 μήνες στο σκέ-

λος ιντελαλισίμης/ριτουξιμάμπης έναντι 6,5 μηνών για το σκέλος της ριτουξιμάμπης. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών το ποσοστό ανταπόκρισης για το σκέλος ιντελαλισίμης/ριτουξιμάμπης ήταν 85,5% και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 21,4 μήνες. Μετά από μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθηση για το καταληκτικό σημείο της μελέτης που ήταν η ολική επιβίωση, η μέση επιβίωση των ασθενών των ασθενών στο σκέλος ιντελαλισίμης/ριτουξιμάμπης ήταν 40,6 μήνες έναντι 34,6 μήνες για το σκέλος της ριτουξιμάμπης (HR = 0,8, P = 0,1343). Τα ποσοστά επιβίωσης στους 12 και 24 μήνες ήταν 89,3% έναντι 68,1 % και 69,8% έναντι 51,5%. Η παρατεταμένη λήψη ιντελαλισίμης σχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως διαρροϊκών κενώσεων, κολίτιδας και πνευμονίτιδας χωρίς αντίστοιχη αύξηση των τρανσαμινασών. Συμπερασματικά η ιντελαλισίμη βελτίωσε το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης σε σχέση με την μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν το αναμενόμενο με βάση και τα υπάρχοντα στοιχεία από την χορήγηση μονοθεραπείας με ιντελαλισίμη και δεν μεταβλήθηκε με την μακροχρόνια χορήγηση.

Οι ασθενείς με ΧΛΛ που έχουν λάβει πολλαπλές γραμμές θεραπείας αποτελούν θεραπευτική πρόκληση, ενισχύοντας την ανάγκη για διερεύνηση νεότερων θεραπευτικών σχημάτων. Με στόχο την εκρίζωση της νόσου μελετήθηκε η ωφελιμότητα της χορήγησης CAR-T λεμφοκυτταρικής θεραπείας σε ασθενείς με ΧΛΛ. Σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν CAR-T λεμφοκύτταρα σε 16 ασθενείς μετά την τελευταία χημειοθεραπεία⁸. Οι ασθενείς αυτοί είχαν λάβει ≥ 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας συμπεριλαμβανομένου αναστολέα της κίνησης του Bruton. Το 75% των ασθενών είχαν νόσο υψηλού κινδύνου νόσο (μετάλλαξη στο γονίδιο TP53, σύμπλοκο καρυότυπο, έλλειψη στο χρωμόσωμα 17p). Το 75% των ασθενών είχαν ήδη λάβει ιμπρουτινίβη και το 50,5% βενετοκλάξη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4,5 γραμμές θεραπείας (2-11) Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν CAR-T λεμφοκύτταρα σε δόση (DL)1 = 50 X

10^6 ή DL2 = 100×10^6 συνολικά CAR-T λεμφοκύτταρα. Στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 περιλαμβάνονταν οι κυτταροπενίες (θρομβοπενία 75%, αναιμία 69%, ουδετεροπενία 63%, λευκοπενία 56%). Ένας ασθενής εμφάνισε σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών βαθμού 3 και τρεις ασθενείς νευρολογικές επιπλοκές βαθμού 3. Το 87% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία. Το 47% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου, το 67% των ασθενών πέτυχαν μη ανιχνεύσιμη ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο στο αίμα και το 88% στον μυελό των οστών. Συμπερασματικά, ιδιαίτερα προ-θεραπευμένοι ασθενείς με στοιχεία νόσου υψηλού κινδύνου ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με CAR-T λεμφοκύτταρα με διαχειρίσιμη τοξικότητα, καθιστώντας αναγκαία την διεξαγωγή περαιτέρω κλινικών μελετών για την αξιολόγηση της ωφελιμότητας αυτής της θεραπευτικής επιλογής στη καθημερινή κλινική πρακτική.

Λέμφωμα Hodgkin

Η νιβολουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1, εμφανίζει παρατεταμένες ανταποκρίσεις σε υποτροπιάζων και ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin. Στην μελέτη Check/Mate 205, στην κοόρτη D, οι Ramchandren και συν μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη ακολουθούμενη από νιβολουμάμπη, δοξορουμπικίνη, βινπ्लाστίνη και δακαρμπαζίνη (N-AVD) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin. Πενήντα ένας ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν λέμφωμα Hodgkin, σταδίου III, IV ή IIB με δυσμενείς παράγοντες κινδύνου, έλαβαν 4 δόσεις μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη και 12 δόσεις με N-AVD, κάθε 2 εβδομάδες με δόση νιβολουμάμπης 240mg. Το 49% των ασθενών είχαν Διεθνές Προγνωστικό Σκορ (International Prognostic Score) 3 ή παραπάνω. Το ποσοστό ανταπόκρισης των ασθενών ήταν 84%, με το 67% αυτών να επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση. Με 9,4 μήνες ελάχιστη παρακολούθηση των ασθενών αυτών, η 9-μηνη επιβίωση

χωρίς πρόοδο της νόσου ήταν 92%. Το 59% των ασθενών εμφάνισε βαθμού 3 ή 4 ανεπιθύμητες ενέργειες, με το 10% να εμφανίζει ουδετεροπενικό εμπύρετο. Η ανοσολογική τοξικότητα ήταν βαθμού 1 και 2 και δεν χρειάστηκε κορτιζόνη. Οι ερευνητές εκτίμησαν τις μεταβολές του χρωμοσώματος 9p24,1 στα Hodgkin Reed-Sternberg κύτταρα, καθώς και την έκφραση του PD-L1. Φάνηκε ότι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα έκφρασης PD-L1 στα Hodgkin Reed-Sternberg κύτταρα τους, εμφάνιζαν καλύτερες ανταποκρίσεις, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($P = 0,041$)⁹.

Σε πρώιμα στάδια λεμφώματος Hodgkin ο συνδυασμός χημειοθεραπείας, με 2 κύκλους ABVD (αδριμπλαστίνα, μπλεομυκίνη, βινπ्लाστίνη και δακαρβαζίνη) με ακτινοθεραπεία (CMT) αποτελεί την αντιμετώπιση εκλογής για το νόσημα. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT) μετά τον δεύτερο κύκλο (PET-2) μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό ομάδων υψηλού κινδύνου, αλλά και να προβλέψει την έκβαση των ασθενών. Συνολικά συμμετείχαν 1150 ασθενείς στην μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ συνδυασμένης χημειοθεραπείας με 2 ABVD και ακτινοβολία με 20 Gy ακτινοβολία του εμπλεκόμενου πεδίου, είτε μόνο χημειοθεραπεία μετά αρνητικό PET στους 2 κύκλους. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 45 μήνες, για τους 628 ασθενείς με αρνητικό PET-2, η επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου στα 5 έτη ήταν 93,4% (95% CI: 90,4%-96,5%) με συνδυασμό χημειοθεραπείας με ακτινοβολία (CMT) και 86,1% (95% CI: 81,4%-90,9%) μόνο με ABVD. Η πενταετής επιβίωση ήταν 98,1% (95% CI: 96,5%-99,8%) για τον συνδυασμό και 98,4% (95% CI: 96,5%-100%) για το ABVD. Μεταξύ των 693 ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό η πενταετής επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου ήταν 93,2% (95% CI: 90,2%-96,2%) για τους PET-2 αρνητικούς ασθενείς και 88,4% (95% CI: 84,2%-92,6%) για τους PET-2 θετικούς. Σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο λεμφώματος Hodgkin, η παρουσία θετικού PET αποτελέσματος μετά 2 κύκλους ABVD υποδηλώνει μια ομάδα ασθενών με υψηλό ρίσκο για αποτυχία τη θεραπείας¹⁰.

Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) σε συνδυασμό με μεγαθεραπεία αποτελεί την θεραπεία

εκλογής για ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων κλασικό λέμφωμα Hodgkin μετά πρώτη γραμμή θεραπεία. Παρόλα αυτά ένα ποσοστό των ασθενών αυτών θα υποτροπιάσουν, οπότε και η πρόγνωση τους είναι πτωχή. Λόγω της ευαισθησίας που δείχνουν οι ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin στους αναστολείς του PD-1, σχεδιάστηκε μία μελέτη φάσης 2 της πεμπρολιζουμάβης ως θεραπεία συντήρησης μετά ASCT σε ανθεκτικό/ υποτροπιάζων λέμφωμα Hodgkin. Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν η βελτίωση της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου στους 18 μήνες από το 60% στο 80%. Συνολικά 30 ασθενείς έλαβαν πεμπρολιζουμάβη 200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες μέχρι 8 κύκλους. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 33 έτη και το 90% αυτών ήταν ασθενείς υψηλού ρίσκου. Τα δεδομένα 28 ασθενών ήταν διαθέσιμα για ανάλυση. Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε και στους 18 μήνες η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 82%, ενώ η συνολική επιβίωση ήταν 100%. Η τοξικότητα του φαρμάκου ήταν αποδεκτή. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τον σχεδιασμό μιας τυχαιοποιημένης μελέτης για την εφαρμογή της πεμπρολιζουμάβης σε αυτή την κατηγορία των ασθενών¹¹.

Το σχήμα ABVD (αδριμπλαστίνη, μπλεομυκίνη, βινπλαστίνη και δακαρβαζίνη) με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία για ασθενείς με περιορισμένο στάδιο λεμφώματος Hodgkin, ενέχει όμως τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής τοξικότητας από την μπλεομυκίνη. Πρόσφατα ο συνδυασμός της μπρεντουξιμάβης με AVD (αδριαμυκίνη, βινπλαστίνη και δακαρβαζίνη) έλαβε έγκριση σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin σταδίου III/IV. Ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν λέμφωμα Hodgkin σταδίου I/II έλαβαν τον συνδυασμό μπρεντουξιμάβης με AVD σε μια μελέτη φάση 2. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 100% ενώ μετά 38 μήνες διάμεσης παρακολούθησης, η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και η συνολική επιβίωση ήταν 94% και 97% αντίστοιχα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αισθητική περιφερική νευροπάθεια (79%), η ουδετεροπενία (76%), η καταβολή (74%), και η ναυτία (71%). Οι συχνότερες βαθμού 3/4 τοξικότητες

ήταν η ουδετεροπενία (62%), η εμπύρετη ουδετεροπενία (35%) και η αισθητική περιφερική νευροπάθεια (24%). Ένας ηλικιωμένος ασθενής κατέληξε από σήψη λόγω ουδετεροπενικού εμπύρετου στον πρώτο κύκλο θεραπείας, ενώ 38% των ασθενών χρειάστηκε μείωση της δόσης της μπρεντουξιμάβης, κυρίως λόγω περιφερικής νευροπάθειας. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως παρόλο που ο συνδυασμός αυτός είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός με υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων σε ασθενείς πρώιμου σταδίου λεμφώματος Hodgkin, λόγω της υψηλότερης της αναμενόμενης τοξικότητας του, πιθανά να μην είναι ο κατάλληλος σε ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης¹².

Στο άρθρο των Chen και συν¹³ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 2 KEYNOTE-087, στα δύο χρόνια παρακολούθησης. Στην μελέτη αυτή 210 ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin έλαβαν πεμπρολιζουμάβη λόγω προόδου νόσου, είτε μετά ASCT και μπρεντουξιμάβη (Κοόρτη 1), είτε μετά χημειοθεραπεία διάσωσης και μπρεντουξιμάβη σε ασθενείς μη κατάλληλους για ASCT (κοόρτη 2), είτε μετά ASCT χωρίς να έχουν λάβει μπρεντουξιμάβη (κοόρτη 3). Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 27,6 μήνες, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 71,9% (95% CI: 65,3-77,9), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 27,6%, και μερικής ανταπόκρισης ήταν 44,3%. Ο διάμεσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 16,5 μήνες για όλους τους ασθενείς, με 22,1 μήνες για την κοόρτη 1, 11,1 μήνες για την κοόρτη 2 και 24,4 μήνες για την κοόρτη 3. Η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς σε πλήρη ανταπόκριση, ενώ ήταν 13,8 μήνες για τους ασθενείς σε μερική ανταπόκριση και 10,9 μήνες για τους ασθενείς με σταθερή νόσο. Η διάμεση συνολική επιβίωση δεν είχε επιτευχθεί για κανέναν ασθενή σε καμία κοόρτη. Το 72,9% των ασθενών εμφάνισε οποιουδήποτε βαθμού τοξικότητα, ενώ το 12% εμφάνισε βαθμού 3 ή 4 τοξικότητα. Με τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάβη σε ασθενείς με υποτροπιάζων/ ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin ανεξαρτήτως των προηγούμενων θεραπειών που έχουν λάβει.

Μη Hodgkin λέμφωμα

Λέμφωμα από Β-κύτταρα

Οζώδες λέμφωμα

Το οζώδες λέμφωμα είναι το συχνότερο ήπιας συμπεριφοράς μη Hodgkin λέμφωμα, αποτελώντας το 70% των ήπιας συμπεριφοράς NHL λεμφωμάτων και το 25% των NHL λεμφωμάτων γενικότερα. Σε αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να χορηγηθεί ακτινοθεραπεία ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί να χορηγηθεί χημειοανοσοθεραπεία. Αν και η πρόγνωση των ασθενών με οζώδες λέμφωμα έχει βελτιωθεί σημαντικά χάρις στην χορήγηση της ριτουξιμάμπης στην πρώτη γραμμής θεραπείας και την χορήγηση θεραπειών διάσωσης, το τελευταίο παραμένει ανίατη νόσος στους περισσότερους ασθενείς οι οποίοι τελικά θα υποτροπιάσουν. Η ριτουξιμάμπη αξιολογήθηκε σαν αγωγή συντήρησης με στόχο την βελτίωση του χρονικού διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου. Σε μια μελέτη φάσης III (μελέτη PRIMA)¹⁴ 1018 μη προεπεξεργασμένοι ασθενείς με οζώδες λέμφωμα με σημαντικό φορτίο νόσου οι οποίοι ανταποκρίθηκαν αρχικά στην θεραπεία εφόδου τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν συντήρηση με ριτουξιμάμπη (375 mg/m² κάθε 8 εβδομάδες, n = 505) ή να τεθούν σε παρατήρηση (n = 513) μέχρι προόδου νόσου ή για χρονικό διάστημα 2 ετών. Οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοανοσοθεραπεία εφόδου με ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη, έξι κύκλοι) ή CVP (κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη, οκτώ κύκλοι) ή FCM (φλουνταραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη και μιτοξαντρόνη, έξι κύκλοι). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 9 έτη. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 10,5 έτη για τους ασθενείς στο σκέλος της συντήρησης με ριτουξιμάμπη έναντι 4,1 έτη για το σκέλος παρατήρησης (HR = 0,61, P < 0,001). Το κατ'εκτίμηση 10ετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 51,1% έναντι 35% αντίστοιχα. Το χρονικό διά-

στημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν αντίστοιχο σε όλες τις υποομάδες των ασθενών. Το μέσο χρονικό διάστημα μέχρι την επόμενη γραμμής θεραπείας για το λέμφωμα δεν επετεύχθη στο σκέλος της συντήρησης έναντι 6,1 ετών για την ομάδα παρατήρησης (HR = 0,66, P < 0,001) Μέχρι την στιγμή της ανάλυσης το 42% που είχαν λάβει συντήρηση έναντι του 55,4% των ασθενών στο σκέλος της παρατήρησης είχαν ξεκινήσει νέα γραμμής θεραπείας ή είχαν καταλήξει πριν προλάβουν να λάβουν νέα γραμμής θεραπείας. Το μέσο χρονικό διάστημα μέχρι την επόμενη χημειοθεραπεία δεν επετεύχθη για το σκέλος της συντήρησης έναντι 9,3 ετών για το σκέλος της παρατήρησης (HR = 0,71, P < 0,001). Μέχρι την στιγμή της ανάλυσης το 37,2% έναντι του 47,6 % των ασθενών είχαν ξεκινήσει μια νέα γραμμής χημειοθεραπείας ή είχαν καταλήξει προτού λάβουν την επόμενη χημειοθεραπεία. Η μέση επιβίωση δεν επετεύχθη για καμία από τις δυο ομάδες, με εκτιμώμενα ποσοστά δεκαετούς επιβίωσης της τάξης του 80,1% έναντι 79,9% αντίστοιχα (HR = 1,04, P = 0,7948).

Στα πλαίσια της προσπάθειας για καλύτερη ανταπόκριση στην πρώτη γραμμής θεραπείας ερευνητές αξιολόγησαν τον συνδυασμό μπενταμουστίνης/ριτουξιμάμπης με το συζευγμένο με ραδιοϊσότοπο μονοκλωνικό αντίσωμα Y-90 ιμπριτουμομάμπη τίουξετάνη¹⁵. Ο συνδυασμός αυτός αξιολογήθηκε στη μελέτη φάσης II Fol-BRITe σε 39 ασθενείς με σταδίου II έως IV μη προεπεξεργασμένο συμπτωματικό ή ογκόμορφο οζώδες λέμφωμα. Οι ασθενείς έλαβαν ριτουξιμάμπη 375 mg/m² την ημέρα -7 και ακολούθως σε 4 κύκλους 28 ημερών ριτουξιμάμπη 375 mg/m² την ημέρα 1 και μπενταμουστίνη 90 mg/m² τις ημέρες 1 και 2 κάθε κύκλου. Οι ασθενείς επανασταδιοποιήθηκαν 4 με 6 εβδομάδες μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας. Αυτοί που είχαν επιτύχει τουλάχιστον μερική ύφεση της νόσου και είχαν ικανοποιητική υπολειπόμενη αιμοποιητική λειτουργία έλαβαν 6 με 12 εβδομάδες μετά την θεραπεία εφόδου, θεραπεία με ριτουξιμάμπη την ημέρα 1 και ακολούθως έγχυση της Y-90 ιμπριτουμομάμπης τίουξετάνης σε δόση 0,4 mCi/kg την ημέρα 8. Μετά από 4 κύκλους μπενταμουστίνης/ριτουξιμάμπης 38 ασθενείς (97%) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία, με

τους 22 (56%) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου. Το ποσοστό βελτίωσης της ανταπόκρισης από μερική ύφεση σε πλήρη ύφεση της νόσου μετά την χορήγηση της Y-90 ιμπριτουμομάμπης τσιουξετάνης ήταν της τάξης του 81%. Με μέση παρακολούθηση 45 μηνών, το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν της τάξης του 71%. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 52 μηνών το ποσοστό ολικής επιβίωσης ήταν της τάξης του 96%. Συμπερασματικά ο συνδυασμός εισαγωγικής θεραπείας με τέσσερις κύκλους χημειοανοσοθεραπείας με ριτουξιμάμπη και μπενταμουστίνη με θεραπεία εδραίωσης με χορήγηση της Y-90 ιμπριτουμομάμπης τσιουξετάνης οδήγησε σε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης μεγάλης διάρκειας. Παράλληλα αρκετοί ασθενείς σε μερική ύφεση μετά την χορήγηση ριτουξιμάμπης/μπενταμουστίνης πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου μετά την χορήγηση Y-90 ιμπριτουμομάμπης τσιουξετάνης με διαχειρίσιμο προφίλ ασφαλείας.

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα από την 5ητη παρακολούθηση ασθενών με βραδείας εξέλιξης λεμφώματα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με οζώδες λέμφωμα και λέμφωμα μανδύα) της μελέτης BRIGHT¹⁶. Σε αυτή την μελέτη 447 μη προθεραπευμένοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μπενταμουστίνη/ριτουξιμάμπη (n=224), είτε R-CHOP (n = 104), είτε R-CVP (n = 119), με R-CHOP/R-CVP (n = 223). Συνολικά 371 ασθενείς με βραδείας εξέλιξης λεμφώματα και 74 με λέμφωμα μανδύα συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Οι ασθενείς ετέθησαν σε παρακολούθηση για τουλάχιστον πέντε χρόνια. Το ποσοστό πενταετούς χρονικού διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου ήταν της τάξης του 65,5% για το σκέλος του συνδυασμού μπενταμουστίνης-ριτουξιμάμπης έναντι 55,8% για την ομάδα ελέγχου (HR = 0,61, P = 0,0025). Οι ασθενείς στο σκέλος της μπενταμουστίνης/ριτουξιμάμπης πέτυχαν επίσης καλύτερο 5ετές χρονικό διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου (HR = 0,63, P = 0,0020) και καλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης (HR = 0,66, P = 0,0134) Συνολικά 58 ασθενείς (26%) στην ομάδα της μπενταμουστίνης/ριτουξιμάμπης έναντι 83 (39%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου έλαβαν νέα αντινεοπλασματική αγωγή (HR = 0,57, P = 0,0012).

Τα ποσοστά 5ετούς ολικής επιβίωσης ήταν αντίστοιχα 81,7% έναντι 85% (HR = 1,15, P = 0,5461). Στους ασθενείς στο σκέλος της μπενταμουστίνης ριτουξιμάμπης εμφανίστηκαν συχνότερα δευτεροπαθείς κακοήθειες τόσο σε όλη της διάρκεια της μελέτης (42 έναντι 24 ασθενείς, P = 0,022) όσο και στο πρώτο εξάμηνο (37 έναντι 21 ασθενείς, P = 0,032).

Η λεναλιδομίδη έλαβε πρόσφατα έγκριση σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα και λέμφωμα οριακής ζώνης. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα δυο κλινικών μελετών, της κλινικής μελέτης AUGMENT (NCT01938001)¹⁷ και της κλινικής μελέτης MAGNIFY (NCT01996865)¹⁸. Στην κλινική μελέτη AUGMENT 358 ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα ή λέμφωμα οριακής ζώνης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λεναλιδομίδη και ριτουξιμάμπη (n = 178) ή μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη (n=180). Το κύριο καταληκτικό σημείο της κλινικής μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό. Το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 39,4 μήνες στο σκέλος της λεναλιδομίδης έναντι 14,1 μηνών στην ομάδα με μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη (HR = 0,46, P<0,0001). Τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης για το οζώδες λέμφωμα ήταν της τάξης του 80% για τον συνδυασμό έναντι 55% για την μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη, έναντι 65% και 44% αντίστοιχα για τους ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης. Στην μονού σκέλους κλινική μελέτη MAGNIFY, 232 ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα, λέμφωμα οριακής ζώνης ή λέμφωμα μανδύα έλαβαν 12 κύκλους θεραπείας με λεναλιδομίδη και ριτουξιμάμπη. Τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 59% για τους 177 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, ενώ με μέσο χρόνο παρακολούθησης 8 μήνες δεν επετεύχθη η μέση διάρκεια παρακολούθησης. Αντίστοιχα για ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 51%, ενώ με μέση διάρκεια παρακολούθησης 8 μήνες δεν επιτεύχθηκε η μέση διάρκεια ανταπόκρισης. Στις μελέτες AUGMENT και MAGNIFY οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγρά-

φθηκαν ήταν η ουδετεροπενία (48%), η κόπωση (37%), η διάρροια (32%), η δυσκοιλιότητα (27%), η ναυτία (21%) και ο βήχας (20%). Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών το 14,6% των ασθενών αναγκάστηκε να διακόψει οριστικά την θεραπεία.

Στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό λέμφωμα βραδείας εξέλιξης σχεδιάστηκε η μελέτη DYNAMO¹⁹. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη φάσης II 129 ασθενείς (ανάμεσα τους 83 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα) έλαβαν τσουβελισίμπη 25 mg δυο φορές την ημέρα σε κύκλο 28 ημερών μέχρι προόδου νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή θανάτου. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 65 έτη και είχαν λάβει κατά μέσο όρο 3 γραμμές θεραπείας. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 47,3% (2 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση) συμπεριλαμβανομένων το 42,2% των ασθενών με οζώδες λέμφωμα. Σταθεροποίηση της νόσου πέτυχε επιπλέον το 32,6% των ασθενών. Το μέσο χρονικό διάστημα για την ανταπόκριση της νόσου ήταν 1,7 μήνες και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 10 μήνες. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 9,5 μήνες. Η μέση ολική επιβίωση ήταν της τάξης των 28,9 μηνών με ποσοστό ετήσιας επιβίωσης της τάξης του 77%. Στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού περιλαμβάνονταν η διάρροια (48,8%), η ναυτία (29,5%), η ουδετεροπενία (28,7%), η κόπωση (27,9%), και ο βήχας (27,1%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν αμελητέες και οδήγησαν στην διακοπή της θεραπείας στο 31% των ασθενών.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα αποτελεί μια επιθετική μορφή λεμφώματος που χαρακτηρίζεται από την έκφραση της κυκλίνης D. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μια μεγάλης αναδρομικής μελέτης για ασθενείς με λέμφωμα μανδύα οι οποίοι μετά την θεραπεία εφόδου υπεβλήθησαν σε θεραπεία εδραίωσης με την χορήγηση μεγαθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγων αιμοποιητικών κυττάρων²⁰. Σε αυτή την

μελέτη συμπεριελήφθησαν 1029 ασθενείς ηλικίας ≤ 65 ετών με νεοδιαγνωσθέν λέμφωμα μανδύα οι οποίοι ήταν κατάλληλοι να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίδραση της αυτόλογης μεταμόσχευσης στο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου. Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 76 μήνες. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης ήταν 62 και 139 μήνες αντίστοιχα. Συνολικά το 64% των ασθενών έλαβαν θεραπεία εδραίωσης με αυτόλογη μεταμόσχευση μετά την θεραπεία εφόδου. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση η αυτόλογη μεταμόσχευση βελτίωσε τόσο το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (median = 75 vs 44 months, $P < ,01$) όσο και την ολική επιβίωση των ασθενών (147 vs 115 months, $P < ,05$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η διαφορά στο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου παρέμεινε στατιστικά σημαντική.

Στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με υποτροπιάζων λέμφωμα μανδύα έχουν αξιολογηθεί αναστολείς της κινάσης του Bruton. Πρόσφατα ένας από αυτούς τους αναστολείς, η ζαναμπρουτινίβη ετέθη σε καθεστώς επιταχυνόμενης έγκρισης για ενήλικες ασθενείς, με λέμφωμα μανδύα που έχουν λάβει τουλάχιστον μια γραμμή θεραπείας²¹. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στα ευρήματα της μελέτης φάσης II BGB-3111-206, στην οποία 86 ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη γραμμή θεραπείας έλαβαν από του στόματος ζαναμπρουτινίβη σε δόση 160 mg δυο φορές την ημέρα και της μελέτης φάσης I/II BGB-3111-AU-003 (στην οποία 32 προελαβεμένοι ασθενείς έλαβαν από του στόματος ζαναμπρουτινίβη σε δόση 160 mg δυο φορές την ημέρα ή 320 mg μια φορά την ημέρα). Η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης BGB-3111-206 ήταν 60,5 έτη και το μέσο διάστημα από την διάγνωση ήταν 30 μήνες. Το 71% των ασθενών είχαν εξωλεμφοαδενική προσβολή και το 52% ανθεκτική νόσο. Στην μελέτη BGB-3111-206 το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 84% με ποσοστά πλήρους ύφεσης της τάξης του 59% και μέση διάρκεια ανταπόκρισης της τάξης των 19,5 μηνών. Αντίστοιχα στη μελέτη

BGB-3111-003 τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 84% με ποσοστά πλήρους ύφεσης της τάξης του 22% και μέση διάρκεια ανταπόκρισης της τάξης των 18,5 μηνών. Στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται η ουδετεροπενία (53%), η θρομβοπενία (39%), οι λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και τα εξανθήματα (25%). Το 7% των ασθενών χρειάστηκε να διακόψει την θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών με συχνότερη αιτία την πνευμονία.

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Σημαντικές ήταν αυτή την χρονιά οι θεραπευτικές εξελίξεις στο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (PLRCL). Η καθιερωμένη θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας. Σε πρόσφατη μελέτη φάσης II²² αξιολογήθηκε ο συνδυασμός στοχευμένων θεραπειών όπως η λεναλιδομίδη, η ιμπρουτινίβη και η ριτουξιμάμπη σε 60 μη προθεραπευμένους ασθενείς με λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς έλαβαν αρχικά 2 κύκλους ριτουξιμάμπης, λεναλιδομίδης και ιμπρουτινίβης και ακολούθως έξι κύκλους ριτουξιμάμπης, λεναλιδομίδης, ιβρουτινίβης και χημειοθεραπείας. Στη μελέτη αυτή το 84,6% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία και το 38,5% πέτυχε πλήρη ύφεση της νόσου, πριν χορηγηθεί περαιτέρω χημειοθεραπεία, ενώ το 90% των ασθενών παρέμειναν σε ανταπόκριση για τουλάχιστο ένα έτος.

Σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της πρώτης γραμμής θεραπείας μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του σχήματος DA-EPOCH-R (τροποποιημένης δόσης ετοποσιδίου, πρεδνιζόνης, βινκριστίνης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και ριτουξιμάμπης) έναντι του καθιερωμένου σχήματος R-CHOP (ριτουξιμάμπης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης) σαν αρχική θεραπεία εφόδους σε ασθενείς με λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (GALGB 50303)²³ τυχαιοποιήθηκαν 524 ασθενείς να λάβουν είτε 6 κύκλους DA-EPOCH-R είτε 6 κύκλους R-

CHOP. Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν τελικά 491 άτομα από τα οποία τα 241 έλαβαν DA-EPOCH-R και τα 250 έλαβαν R-CHOP. Το 74% των ασθενών είχαν σταδίου III ή IV νόσο και το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 5 ετών τα ποσοστά 5ετούς διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης ήταν αντίστοιχα για τα δύο σκέλη. Αντίθετα οι ασθενείς που έλαβαν DA-EPOCH-R εμφάνιζαν συχνότερα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (98,3% έναντι 78,2% $P < 0,001$), τόσο αιματολογικές (97,5% vs 73,7%, $P < ,001$) όσο και μη αιματολογικές (72,2% vs 43,2%, $P < ,001$).

Σε μια μελέτη φάσης II αξιολογήθηκε ο συνδυασμός της πολατουζουμάμπης βεντοτίνης, ενός συζευγμένου με τοξίνη αντισώματος με ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με μη θεραπευμένο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα²⁴. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη φάσης II 66 ασθενείς έλαβαν πολατουζουμάμπη βεντοτίνη σε δόση 1,8 mg/kg σε συνδυασμό με R-CHP (ριτουξιμάμπης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και πρεδνιζόνης $n = 45$) ή οπινοτουζουμάμπη και CHP (G-CHP; $n = 21$) για 6 με 8 κύκλους θεραπείας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 ήταν η ουδετεροπενία (30%), η εμπύρετος ουδετεροπενία (18%), και η θρομβοπενία (9%). Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 21,5 μηνών, 59 ασθενείς (89%) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων 51 (77%) που πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου. Το 12μηνο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 91% και το 24μηνο 83% αναδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού και ενθαρρύνοντας την αξιολόγησή τους σε μεγαλύτερες κλινικές μελέτες φάσης III.

Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης χρησιμοποιούνται ήδη σε τύπους λεμφωμάτων και αξιολογείται πλέον η αποτελεσματικότητά τους στο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (μελέτη PHOENIX)²⁵ αξιολογήθηκε η ωφέλιμότητα της προσθήκης της ιμπρουτινίβης στην καθιερωμένη χημειοανοσοθεραπεία με R-CHOP σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα με φαινότυπο ενεργοποιημένων Β λεμφοκυττάρων (DLBCL – ABC

νον GC). Σε αυτή την διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III 838 ασθενείς από 28 χώρες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ιμπρουτινίβη με R-CHOP (n = 419) ή μόνο R-CHOP (n = 419). Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου. Η μέση παρακολούθηση των ασθενών ήταν 34,8 μήνες. Οι ασθενείς <60 ετών πέτυχαν ανώτερο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (HR = 0,556, P = ,0075) και ολικής επιβίωσης (HR = 0,330, P = ,0013) όταν ελάμβαναν τον συνδυασμό ιβρουτινίβης και R-CHOP. Αντίθετα στους ασθενείς >60 ετών λόγω υψηλότερης τοξικότητας και περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα ελεύθερου προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης ήταν φτωχότερα στο συνδυασμό, δικαιολογώντας την συγχωρήγησή τους μόνο σε νεότερους ασθενείς. Οι τελευταίοι ασθενείς λόγω τοξικότητας του συνδυασμού ελάμβαναν συνήθως λιγότερους κύκλους χημειοθεραπείας σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν μόνο R-CHOP.

Σημαντικές είναι και οι εξελίξεις σε ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Πρόσφατα ο FDA έδωσε έγκριση για επιτάχυνση της έγκρισης χορήγησης της πολατουζουμάμπης βεντοτίνης-riiιg (Polivy), ένα CD79b-συζευγμένο αντίσωμα σε συνδυασμό με μπενταμουστίνη και ριτουξιμάμπη για ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα που είχαν λάβει τουλάχιστον δυο προηγούμενες γραμμές θεραπείες²⁶. Η έγκριση βασίστηκε στην μελέτη GO29365, μιας ανοικτής ετικέτα πολυκεντρική κλινική μελέτη 80 ασθενών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σε αναλογία 1:1 είτε πολατουζουμάμπη βεντοτίνης-riiιg σε συνδυασμό με μπενταμουστίνη και ριτουξιμάμπη είτε μπενταμουστίνη και ριτουξιμάμπη για 6 κύκλους 21 ημερών. Οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό πέτυχαν ποσοστό ανταπόκρισης της τάξης του 63% έναντι 25% για τον συνδυασμό μπενταμουστίνης ριτουξιμάμπης. Αντίστοιχα το ποσοστό πλήρους ύφεσης της νόσου ήταν 40% έναντι 18% για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο μπενταμουστίνη ριτουξιμάμπη. Από τους

ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό και ανταποκρίθηκαν το 64% πέτυχε ανταπόκριση διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών και το 48% διάρκεια ανταπόκρισης τουλάχιστον 12 μηνών. Στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού περιλαμβάνονταν ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερική νευροπάθεια, κόπωση και διάρροια.

Σε μια μελέτη φάση II αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της νιβολουμάμπης, ενός αναστολέα του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού PD-1 σε ασθενείς με DLBCL. Σε αυτή την ανοικτής ετικέτας μελέτη εντάχθηκαν 121 ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα που ή ήταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση (n=34) ή είχαν υποτροπιάσει μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση (n=87)²⁷. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δυο γραμμές θεραπείας πριν λάβουν ανοσοθεραπεία με νιβολουμάμπη. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 9 μηνών τα ποσοστά ανταπόκρισης για ασθενείς που υποτροπίασαν μετά την μεταμόσχευση και για εκείνους που ήταν ακατάλληλοι για μεταμόσχευση ήταν 10% και 3% αντίστοιχα. Τα χρονικά διαστήματα ελεύθερης προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης ήταν αντίστοιχα 1,9 μήνες και 12,2 μήνες για αυτούς που υποτροπίασαν μετά την μεταμόσχευση και 1,4 μήνες και 5,8 μήνες για αυτούς που ήταν ακατάλληλοι για μεταμόσχευση. Σχετιζόμενες με την θεραπεία σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε ποσοστό 24% των ασθενών.

Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου

Το πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου αποτελεί μια μορφή επιθετικού B-λεμφώματος με ιδιαίτερα κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Σε μια προσπάθεια περαιτέρω βελτίωσης του θεραπευτικού αποτελέσματος αξιολογήθηκε η συγχωρήγηση νιβολουμάμπης με μπρεντουξιμάμπη βεντοτίνη. Σε μια πολυκεντρική μελέτη²⁸ 30 ασθενείς έλαβαν νιβολουμάμπη σε δόση 240 mg και μπρεντουξιμάμπη βεντοτίνη σε δόση 1,8 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι

ασθενείς είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αυτόλογη μεταμόσχευση ή είχαν λάβει τουλάχιστον δυο προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 11,1 μήνες. Το 73% των ασθενών ανταποκρίθηκε στην θεραπεία και το 37% πέτυχε πλήρη ύφεση της νόσου. Το μέσο χρονικό διάστημα για την επίτευξη μερικής ανταπόκρισης ήταν 1,3 μήνες και για πλήρη ύφεση 3,2 μήνες. Την στιγμή της ανάλυσης δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθεί η μέση διάρκεια ανταπόκρισης, το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και η μέση επιβίωση των ασθενών. Το ποσοστό του εξαμήνου χρονικού διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου ήταν της τάξης του 63,5% και το αντίστοιχο ποσοστό συνολικής επιβίωσης 86,3%. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 53% των ασθενών, με συχνότερες την ουδετεροπενία (30%), την θρομβοπενία (10%) και την περιφερική νευροπάθεια (10%).

Αν και τα CAR-T λεμφοκύτταρα έχουν προσφέρει θεραπευτικές επιλογές σε ιδιαίτερα προθεραπευμένους ασθενείς με NHL λέμφωμα, αρκετοί από αυτούς τελικά θα υποτροπιάσουν μετά τα CAR-T λεμφοκύτταρα, έχοντας πλέον ιδιαίτερα περιορισμένες αποτελεσματικές επιλογές. Στα πλαίσια της αποτελεσματικής θεραπευτικής διαχείρισης αυτών των ασθενών με φτωχή πρόγνωση αξιολογήθηκε στη μελέτη GO29781 φάσης IB η χορήγηση του αντισώματος με διπλό μοριακό στόχο μοσουεντουζουμάμπης²⁹. 141 ασθενείς με λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα έλαβαν την αγωγή. 12 από αυτούς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με CAR-T λεμφοκύτταρα. Τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 34,7% με το 18,6% των ασθενών να πετυχαίνει πλήρη ύφεση της νόσου. Το 28,4% των ασθενών εμφάνισαν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) συνήθως ήπιας μορφής. Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 44% των ασθενών (συνήθως ήπιας μορφής). Συμπερασματικά το σκεύασμα αυτό προσέφερε ανταποκρίσεις με σημαντική διάρκεια σε ιδιαίτερα προθεραπευμένους ασθενείς, ακόμη και σε εκείνους που είχαν υποτροπιάσει μετά από θεραπεία με CAR-T λεμφοκύτταρα.

Τ Λεμφώματα

Τα λεμφώματα από T-λεμφοκύτταρα έχουν σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης από τα B-λεμφώματα. Η βασική θεραπευτική αντιμετώπιση συνιστάται στη χορήγηση χημειοθεραπείας με σχήματα τύπου CHOP, με την προσθήκη ή όχι επιπλέον παραγόντων όπως η ετοποσιδίδη (π.χ. σχήμα CHOEP) και σε ορισμένες περιπτώσεις με εντατικοποίηση της θεραπείας με αυτόλογη μεταμόσχευση. Μέχρι σήμερα οι στοχευμένες θεραπείες είναι σχετικά περιορισμένες σε αυτή την ομάδα των λεμφωμάτων. Σε μια πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη φάσης I αξιολογήθηκε η δραστηριότητα του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του αντιγόνου KIR3DL2 σε ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό T-δερματικό λέμφωμα³⁰. Η μελέτη περιελάμβανε 44 ασθενείς από τους οποίους το 80% είχε σύνδρομο Sezary. Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 14,1 μήνες. Συνολικά ανταποκρίθηκε το 36% των ασθενών, με το ποσοστό ανταπόκρισης να φθάνει το 43% για ασθενείς με σύνδρομο Sezary. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 13,8 μήνες και το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 11,7 μήνες. Στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την θεραπεία περιλαμβάνονται το περιφερικό οίδημα και η κόπωση, συνήθως ήπιας μορφής. Η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος οδήγησε στον σχεδιασμό πρόσθετων μελετών χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με T-λεμφώματα προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SHARMAN JP, BANERJI V, FOGLIATO LM et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):31.
2. GHIA P, PLUTA A., WACHM et al: ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib or bendamustine in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. 2019 EHA Congress. Abstract LB2606. Presented June 16, 2019.

3. FISHER K, AL-SAWAF O, BAHLO J et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236.
4. MORENO C, GREIL R, DEMIRKAN F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):43-56.
5. JAIN N, KEATING N, THOMPSON P et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2095-2103.
6. HILLMEN P, RAWSTRON AC, BROCK K et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 20;37(30):2722-2729.
7. SHARMAN JP, COUTRE SE, FURMAN RR et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1391-1402.
8. SIDDIQI T, DORRITIE KA, SOUMERAI JD et al. TRANSCEND CLL 004: Minimal residual disease (MRD) negative responses after lisocabtogenemaraleucel (Liso-Cel; JCAR017), a CD19-directed CAR T cell product, in patients (pts) with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 7501-7501.
9. RAMCHANDREAN R, DOMINGODOME NECH E, RUEDA A et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol*. Aug 10 2019;37(23):1997-2007.
10. FUCHS M, GOERGEN H, KOBE C et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. Nov 1 2019;37(31):2835-2845.
11. ARMAND P, CHEN YB, REDD RA et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. Jul 4 2019;134(1):22-29.
12. ABRAMSON JS, ARNASON JE, LaCASCE A et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. Aug 15 2019;134(7):606-613.
13. CHEN R, ZINZANI PL, LEE HJ et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. Oct 3 2019;134(14):1144-1153.
14. BACHY E, SEYMOUR JF, FEUGIER P et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2815-2824.
15. LANSIGAN F, COSTA CA, ZAKI B et al. Multi-center, Open-Label, Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Followed by 90-Yttrium (Y) Ibritumomab Tiuxetan for Untreated Follicular Lymphoma (Fol-BRITE). *Clin Cancer Res*. 2019 Oct 15;25(20):6073-6079.
16. FLINN IW, JAGT R, KAHL B et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine. Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 20;37(12):984-991.
17. LEONARD JP, TRNENY M, IZUTSU K et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199.
18. SHARMAN M COLEMAN A, MELEAR YJ et al. INTERIM ANALYSIS OF PHASE IIIB MAGNIFY STUDY OF INDUCTION R2 FOLLOWED BY MAINTENANCE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA. *Hematological Oncology Volume 37, Issue S2*.
19. FLINN IW, MILLER CB, ARDESHNA KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 10;37(11):912-922.
20. GERSON JN, HANDORF E, VILLA D et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 20;37(6):471-480.
21. U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to zanubrutinib for mantle cell lymphoma. Available at <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants>.
22. WESTIN J, NASTOUPIL LJ, FAYAD L et al. S-

- mart start: Final results of rituximab, lenalidomide, and ibrutinib lead in prior to combination with chemotherapy for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 7508-7508.
23. BARTLETT NL, WILSON WH, JUNG SH et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1790-1799.
 24. TILLY H, MORSCHHAUSER F, BARTLETT NL et al. Polatuzumabvedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):998-1010.
 25. YOUNES A, SEHN LH, JOHNSON P et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15):1285-1295.
 26. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02257567.
 27. ANSELL SM, MINNEMA MC, JOHNSON P et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 20;37(6):481-489. doi: 10.1200/JCO.18.00766. Epub 2019 Jan 8.
 28. ZINZANI PL, SANTORO A, GRITTI G et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 20;37(33):3081-3089.
 29. SCHUSTER JS, BARTLETT NL, ASSOULINE S et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *ASH* 2019, Abstract 6.
 30. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A et al. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):1160-1170.

Θεραπευτικές εξελίξεις σε συμπαγή νεοπλάσματα

Φ. Ζαγουρή, Μ. Λιόντος, Κ. Κουτσούκος, Μ. Καπαρέλου, Ρ. Ζακοπούλου, Ε. Σκαφίδα, Μ.-Α. Παπαθεοδωρίδη, Α. Κοέν, Ω. Φιστέ, Μ.Α. Δημόπουλος

- Η χορήγηση του *ribociclib* έδωσε όφελος επιβίωσης σε προ και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού με αρνητική έκφραση του ογκογονιδίου *HER-2*
- Η προσθήκη *alpelisib* στη θεραπεία με *fulvestrant* έχει δείξει όφελος επιβίωσης στις ασθενείς με ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού με αρνητική έκφραση του ογκογονιδίου *HER-2* και μετάλλαξη *PIK3CA*
- Πρόσφατη έγκριση έλαβε το *trastuxumab dextranecan* για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού με υπερέκφραση του ογκογονιδίου *HER-2*
- Η χορήγηση *PARP* αναστολέων προσφέρει κλινικό όφελος ως θεραπεία συντήρησης μετά από χημειοθεραπεία στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών
- Σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών που ανταποκρίθηκαν στην χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, η θεραπεία συντήρησης με τον αναστολέα *PARP* νιραπαρίμπη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου
- Σε γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο των ωοθηκών, η θεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη σε συνδυασμό με μετεβασιζουμάμπη μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου
- Ως θεραπεία πρώτης γραμμής για γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, η προσθήκη βελιπαρίμπης κατά τη διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπεία, ακολουθούμενη από τη θεραπεία συντήρησης με τη βελιπαρίμπη, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου
- Ο συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπη μαζί με λεμβανιμίμπη πήρε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ενδομητρίου που δεν παρουσιάζει μικροδορυφορική αστάθεια (*MSS*) μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία

- Η μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένο Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων
- Ο συνδυασμός νιβολουμάμπης και ιπιλιμουμάμπης ως 1ης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένο Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με πτωχή λειτουργική δραστηριότητα ή με συνοσηρότητες, ανεξαρτήτως της έκφρασης του βιοδείκτη PD-L1
- Η οσιμπερινίμπη υπερέχει, ως προς την επιβίωση, έναντι της γεφτινίμπης ή της ερλοτινίμπης σε προχωρημένου σταδίου, EGFR θετικό Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων
- Η προσθήκη ντουρβαλουμάμπης σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα προσφέρει όφελος επιβίωσης στην 1ης γραμμής θεραπεία προχωρημένου Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνευμόνων
- Στο μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη η προσθήκη ενζαλουταμίδης στον ορμονικό αποκλεισμό οδηγεί σε αύξηση του διαστήματος ελεύθερου υποτροπής νόσου καθώς και στη συνολική επιβίωση
- Στο μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη η προσθήκη απαλουταμίδης στον ορμονικό αποκλεισμό οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου διαστήματος απεικονιστικής επιδείνωσης και σε όφελος στη συνολική επιβίωση
- Η χορήγηση ολαπαρίμπης σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτη που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου διαστήματος υποτροπής νόσου και αντικειμενικής ανταπόκρισης σε σχέση με τη χορήγηση νεότερου αντιανδρογόνου
- Η χορήγηση Καμπαζιταξέλης ως θεραπεία τρίτης γραμμής στο μεταστατικό εννοχοάντοχο καρκίνο προστάτη οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου διαστήματος υποτροπής νόσου και δίνει όφελος στη συνολική επιβίωση
- Η χορήγηση Ενφορτουμάμπης βεντοεΐνης, ως 3ης γραμμής θεραπείας στο μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο οδηγεί σε όφελος επιβίωσης
- Η χορήγηση Αβελουμάμπης ως θεραπεία συντήρησης μετά από πλατινούχο συνδυασμό στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο οδηγεί σε όφελος επιβίωσης

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Η τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη NSABP B-42 αξιολόγησε το πιθανό όφελος από την χορήγηση 5 επιπλέον ετών λετροζόλης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σταδίου I-IIIΑ ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού. Τα αποτελέσματα ήταν αποθαρρυντικά καθώς η επιπλέον χορήγηση λετροζόλης δεν βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερη νόσου (84,7% στους ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη έναντι 81,3% στους ασθενείς που έλαβαν πλασίμπο)¹. Επιπροσθέτως, μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III τυχαίοποίησε 1483 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μη μεταστατικό καρκίνο μαστού να λάβουν είτε ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια είτε ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια μαζί με καταστολή της ωοθηκικής τους λειτουργίας για 2 χρόνια και φάνηκε ότι η καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας αυξάνει την επιβίωση ελεύθερη νόσου (HR: 0,69; 95% CI, 0,48-0,97; P =,033)².

Παράλληλα, φέτος ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων κλινικών μελετών σχετικά με τη διάρκεια χορήγησης τραστοζουμάμπης σε ασθενείς με μη μεταστατικό Her2+ καρκίνο μαστού. Η μελέτη PHARE τυχαίοποίησε 3384 γυναίκες να λάβουν τραστοζουμάμπη είτε για 12 είτε για 6 μήνες μετά από επικουρική χημειοθεραπεία και έδειξε ότι ο ένας χρόνος τραστοζουμάμπης είναι ανώτερος των 6 μηνών όσον αφορά την επιβίωση ελεύθερη νόσου (HR: 1,08, 95% CI 0,93-1,25; p=0,39)³. Αντίθετα, η μελέτη PERSEPHONE τυχαίοποίησε 4099 ασθενείς να λάβουν τραστοζουμάμπη για είτε 6 είτε 12 μήνες μετά από επικουρική χημειοθεραπεία και έδειξε ότι οι 6 μήνες δεν είναι κατώτεροι των 12 όσον αφορά τα διάστημα ελεύθερο νόσου (HR: 1,07 [90% CI 0,93-1,24], non-inferiority p=0,011)⁴.

Ακόμη, μια μη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσης II, που εξέτασε τη χορήγηση πακλιταξέλης 80mg/m² εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες μαζί με τραστοζουμάμπη και στη συνέχεια μόνο τραστοζουμάμπη για 9 μήνες σε ασθενείς με πρώιμο (μέγιστης διαμέτρου <3cm χωρίς διηθημένους λεμφαδένες),

Her2+ καρκίνο μαστού και έδειξε ότι ο συνδυασμός αυτός έχει πολύ καλά αποτελέσματα καθώς στα 7 χρόνια η επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν 93% (95% CI, 90,4-96,2)⁵.

Επίσης, πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης διπλά τυφλής μελέτης φάσης III ABCSG-18 σχετικά με την επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ασθενείς με πρώιμο ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού. Συγκεκριμένα, 3425 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μη μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού, που είχαν υποβληθεί σε επικουρική θεραπεία, τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν υποδοριώς denosumab ή placebo κάθε 6 μήνες σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία με αναστολέα αρωματάσης και φάνηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν το denosumab είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερη νόσου HazardRatio 0,82, 95% CI 0,69-0,98, Cox p=0,0260) συγκριτικά με τις ασθενείς που έλαβαν placebo. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος που έλαβε denosumab ήταν η οστεοαρθρίτιδα, η βλάβη μηνίσκου και ο καταρράκτης⁶.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το ribociclib είναι ήδη εγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και αρνητική έκφραση του HER-2 στην 1η ή 2η γραμμή θεραπείας, με βάση τη μελέτη MONALESSA-2⁷ και σε προ και περιεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με βάση της μελέτη MONALESSA-7, με βελτίωση της μέσης επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής. Νεότερα δεδομένα της μελέτης MONALESSA-7, επιβεβαίωσαν στατιστικά σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση (OS) με την προσθήκη ribociclib στην ενδοκρινική θεραπεία με ταμοξιφαίνη ή αναστολέα αρωματάσης σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (70,2% στην ομάδα που έλαβε ribociclib έναντι 46% στο σκέλος placebo) (HR: 0,71, P=0,00973). Επιπλέον, πιο ώριμα δεδομένα και από της μελέτη MONALESSA-3 έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη διάμεση

επιβίωση με την προσθήκη ribociclib στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (NR vs 40,0 mo; HR, 0,724, P = 0,00455).⁸

Η μελέτη MONARCH-2, μία φάσης 3 μελέτη, έχει ήδη δείξει όφελος στο διάμεσο διάστημα ελεύθερο νόσου με την προσθήκη του abemaciclib στην θεραπεία με fulvestrant σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού μετά από υποτροπή στην αρχική ενδοκρινική θεραπεία και οδήγησε στην έγκριση του φαρμάκου σε αυτή την ομάδα ασθενών. Τα νεότερα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν όφελος και στη διάμεση συνολική επιβίωση (median OS), η οποία ήταν 46,7 μήνες στο σκέλος του abemaciclib έναντι 37,3 μηνών στο σκέλος placebo (HR:0,757, P = 0,0137). Το προφίλ τοξικότητας από την χορήγηση του abemaciclib ήταν ήδη γνωστό με κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες την ουδετεροπενία (29%) και την διάρροια (14,5%).⁹

Το alpelisib έχει λάβει έγκριση με βάση τη μελέτη SOLAR-1, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, μετάλλαξη PIK3CA και αρνητική έκφραση του HER-2, σε συνδυασμό με fulvestrant, σε υποτροπή μετά από ενδοκρινική θεραπεία. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στο διάμεσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου, ενώ με βάση τα πιο ώριμα δεδομένα της φάνηκε όφελος και στη διάμεση συνολική επιβίωση (NR vs 26,9 μήνες). Όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας και τοξικότητας του φαρμάκου δεν υπήρξαν διαφορές στις έως τώρα γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες.¹⁰

Η μελέτη DESTINY-Breast01 είναι μία μελέτη φάσης 2, για ασθενείς με μεταστατικό HER-2 θετικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει προηγουμένως πολλαπλές γραμμές θεραπείας, με διάμεσο αριθμό θεραπειών 6, συμπεριλαμβανόμενου και της θεραπείας με TDM-1. Η μελέτη περιελάμβανε μόνο ένα σκέλος ασθενών οι οποίοι έλαβαν trastuzumab deruxtecan, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του HER-2 υποδοχέα συζευγμένο με τον κυτταροτοξικό παράγοντα έναντι της τοποϊσομεράσης I. Από τους 184 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσίασαν ανταπόκριση οι 112 (60,9%; 95% CI, 53,4 - 68,0), με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 14,8 μήνες. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα το tra-

stuzumab deruxtecan έλαβε έγκριση από τον FDA σε ασθενείς με μεταστατικό HER-2 θετικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές anti-HER 2 θεραπείας. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η ουδετεροπενία (20,7%), η διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα (13,6%), η αναμία (8,7%) και η ναυτία (7,6%)¹¹.

Καρκίνος ωθηκών

Ο επιθηλιακός καρκίνος ωθηκών αποτελεί την τρίτη συχνότερη γυναικολογική νεοπλασία, αλλά ταυτόχρονα αυτή με την μεγαλύτερη θνησιμότητα¹². Παρότι, η νόσος χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια σε μοριακό επίπεδο¹³, η πρωταρχική αντιμετώπισή της παραμένει ενιαία. Τα τελευταία χρόνια όμως, η χρήση των PARP αναστολέων έχει τροποποιήσει ριζικά τη θεραπευτική στον καρκίνο ωθηκών. Στην υποτροπή της νόσου, οι αναστολείς PARP είχαν λάβει έγκριση ανεξαρτήτως ύπαρξης μοριακών αλλαγών στους ασθενείς. Στην αρχική αντιμετώπιση, η ολαπαρίμπη αύξησε δραματικά το διάστημα ως την πρόοδο νόσου σε ασθενείς με BRCA μεταλλάξεις. Το όφελος από τη χρήση των φαρμάκων αυτών στην αρχική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου ωθηκών ανεξαρτήτως μοριακών αλλαγών εξετάστηκε από 3 μεγάλες κλινικές μελέτες που παρουσιάστηκαν φέτος.

Η πρώτη μελέτη αφορούσε σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών που ανταποκρίθηκαν στην χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Η θεραπεία συντήρησης με τον αναστολέα PARP νιραπαρίμπη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 38% συνολικά και κατά 60% στις γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA. Ακόμη και οι ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού φαίνεται να ωφελήθηκαν από αυτή τη θεραπεία όπως καταδείχθηκε από την μελέτη Φάσης III PRIMA / ENGOT-OV26 / GOG-3012. Η νιραπαρίμπη είναι ο πρώτος αναστολέας PARP που έδειξε όφελος σε ασθενείς σε όλες τις υποομάδες βιοδεικτών μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα^{14,15}.

Η επόμενη μελέτη αφορούσε συνδυασμό PARP αναστολέα με τον αντιαγγειογενετικό

παράγοντα μπερβασιζουμάμπη. Σε γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο των ωθηκών, η θεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη σε συνδυασμό με μπερβασιζουμάμπη μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 41% συνολικά και κατά 69% στο υποσύνολο των ασθενών με μετάλλαξη BRCA, έναντι του συνδυασμού μπερβασιζουμάμπης και του εικονικού φαρμάκου όπως καταδείχθηκε στη φάσης III μελέτη PAOLA-1 / ENGOT-ov25.¹⁶

Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την θεραπεία συντήρησης της ολαπαρίμπης σε συνδυασμό με μπερβασιζουμάμπη σε 806 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) και την κατάσταση μετάλλαξης BRCA.¹⁷

Τέλος μια ακόμη μελέτη με PARP αναστολέα σε θεραπεία πρώτης γραμμής έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής για γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών, η προσθήκη βελιπαρίμπης κατά τη διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπεία, ακολουθούμενη από τη θεραπεία συντήρησης με τη βελιπαρίμπη, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή του θανάτου στη μελέτη φάσης III VELIA / GOG-3005.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση αναστολέων PARP όπως η βελιπαρίμπη, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και εν συνεχεία συντήρηση με βελιπαρίμπη, ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο των ωθηκών. Η βελιπαρίμπη χαρακτηρίζεται από ισχυρή επίδραση στον PARP αλλά με σχετικά χαμηλό βαθμό παγίδευσης PARP και έτσι έχει επιτυχώς συνδυαστεί με αρκετούς κυτταροτοξικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της πακλιταξέλης και της καρβοπλατίνης.¹⁸

Η VELIA αξιολόγησε το όφελος από ένα τέτοιο σχήμα σε 1.140 γυναίκες νεοδιαγνωσμένες με ορώδες καρκίνωμα ωθηκών υψηλού βαθμού III ή IV στην οποία συμμετείχαν 202 κέντρα από 20 χώρες.

Η μείωση του κινδύνου για υποτροπή ή πρόοδο της νόσου ήταν 56% σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA και 43% σε ασθενείς με ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού. Η βελιπαρίμπη σε συνδυασμό με τη χημειοθερα-

πεία θα πρέπει να θεωρείται μια νέα θεραπευτική επιλογή για γυναίκες με νεοδιαγνωσμένο καρκίνο των ωθηκών σε προχωρημένο στάδιο.¹⁹

Καρκίνος ενδομητρίου

Ο συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπη μαζί με λενβατινίμπη πήρε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ενδομητρίου που δεν παρουσιάζει μικροδορυφορική αστάθεια (MSS) μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία και δεν είναι υποψήφιοι για άλλη θεραπευτική αγωγή ή ακτινοθεραπεία.

Η πεμπρολιζουμάμπη είναι ένας αναστολέας PD-1. Η λενβατινίμπη είναι ένας αναστολέας τυροσινικών κινασών η οποία παρεμποδίζει τις δραστηριότητες κίνησης των υποδοχέων αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα VEGFR1, VEGFR2 και VEGFR3.

Η έγκριση του συνδυασμού βασίστηκε στα ευρήματα της Μελέτης 111 / KEYNOTE-146, μιας πολυκεντρικής, ανοιχτής μελέτης που περιείχε 108 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου που είχαν υποτροπιάσει μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν λενβατινίμπη 20 mg άπαξ ημερησίως μαζί με ενδοφλέβια χορήγηση πεμπρολιζουμάμπης 200 mg κάθε 3 εβδομάδες μέχρι πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα²⁰. Σε αυτόν τον προ-θεραπευμένο πληθυσμό ασθενών που δεν είχε επιλεγεί για την έκφραση του PD-L1, οι ανταποκρίσεις στο συνδυασμό έφτασαν στο 40% και η διάμεση επιβίωση του 13,3 μήνες. Το διάστημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον καρκίνο ενδομητρίου όπου οι ανταποκρίσεις στη χημειοθεραπεία στην υποτροπή της νόσου είναι συνήθως ιδιαίτερα πτωχές.

Καρκίνος πνεύμονα

Παρά το ότι ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει κύρια αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασία, και για τα δύο φύλα, παγκοσμίως, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης έχει αυξηθεί κατά 26% εντός της τελευταίας 10ετίας.

Δεδομένα από τη μελέτη φάσης Ib KEY-NOTE-001 καταδεικνύουν το όφελος επιβίωσης που προκύπτει από τη χορήγηση πεμ-προλιζουμάμπης σε ασθενείς με προχωρημένο Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων. Συγκεκριμένα, η 5ετής επιβίωση ήταν 23,2% για μη προθεραπευμένους και 15,5% για προθεραπευμένους ασθενείς. Μάλιστα, σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιοδείκτη PD-L1 ($\geq 50\%$) η 5ετής επιβίωση έφθανε το 29,6% και το 25% για τους μη προθεραπευμένους και τους προθεραπευμένους ασθενείς, αντίστοιχα²¹.

Η μελέτη φάσης IIIb Check Mate 817 αξιολόγησε την ασφάλεια του συνδυασμού νιβολουμάμπης και ιπιλιμουμάμπης σε 817 ασθενείς με μη προθεραπευμένο, EGFR και ALK αρνητικό Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων σταδίου IV. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα A (n=391) εάν είχαν κατάσταση ECOGPS: 0-1 και στην ομάδα A1 (n=198) εάν είχαν πτωχή λειτουργική δραστηριότητα ασθενούς ECOGPS: 2 ή συνοσηρότητες (ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, ηπατική ή και νεφρική ανεπάρκεια ή λοίμωξη HIV). Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ασφάλεια, ενώ δευτερεύον ήταν η αποτελεσματικότητα. Το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού ήταν παρόμοιο μεταξύ των υποομάδων ασθενών, και η συγχωρήγηση νιβολουμάμπης και ιπιλιμουμάμπης ήταν καλώς ανεκτή στην ομάδα A1, παρά τις υποκείμενες συνοσηρότητες ή το επηρεασμένο επίπεδο γενικής κατάστασης των ασθενών. Μετά από 21 μήνες παρακολούθηση των ασθενών της ομάδας A και 14 μήνες στην ομάδα A1, η μέση συνολική επιβίωση ήταν 17,0 και 9,9 μήνες, αντίστοιχα. Το ποσοστό μονοετούς επιβίωσης ήταν 60% για τους ασθενείς της ομάδας A (61% για εκείνους με έκφραση του βιοδείκτη PD-L1 $\geq 1\%$ και 58% για εκείνους με έκφραση PD-L1 $< 1\%$) και 47% για τους ασθενείς της ομάδας A1. Τα ανωτέρω αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο Συνέδριο Ανοσο-Ογκολογίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας τον περασμένο Δεκέμβριο²².

Η οσιμερνιμίμη, ένας 3^{ης} γενιάς αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), προσφέρει όφελος στη συνολική επιβίωση, συγκριτι-

κά με τους παλαιότερους αναστολείς τυροσινικής κινάσης του EGFR, γεφτινιμίμη και ερλοτινιμίμη, σε ασθενείς με προχωρημένο, EGFR θετικό Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων, βάσει των τελικών αποτελεσμάτων ολικής επιβίωσης της μελέτης φάσης III FLAURA. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 38,6 μήνες με την οσιμερνιμίμη, έναντι των 31,8 μηνών με τους άλλους δύο EGFR αναστολείς (HR: 0,799, 95% CI=0,647-0,967, p = 0,462). Στα 3 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, το 54% όσων έλαβαν θεραπεία με οσιμερνιμίμη ήταν εν ζωή, σε σύγκριση με το 44% του σκέλους ελέγχου. Βάσει της αρχικής ανάλυσης της μελέτης, η οσιμερνιμίμη βελτίωσε το ελεύθερο προόδου νόσου διάστημα από 10,2 σε 18,9 μήνες, έναντι του EGFR αναστολέα 1^{ης} γενιάς (βελτίωση της τάξεως του 54%, p<0,001). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου ήταν το εξάνθημα και η τρανσαμινασαιμία. Είχε προηγηθεί, τον Απρίλιο του 2018, η έγκριση από την Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων της οσιμερνιμίμης ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με EGFR θετικό Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνευμόνων, βάσει θετικών αποτελεσμάτων προγενέστερων αναλύσεων της μελέτης FLAURA.²³

Δεδομένα ενδιάμεσης ανάλυσης της ανοιχτής μελέτης φάσης III CASPIAN καταδεικνύουν όφελος επιβίωσης με την προσθήκη ντουρβαλουμάμπης σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη και ετοποσίδη), στην 1^{ης} γραμμής θεραπείας του προχωρημένου Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνευμόνων. Η ντουρβαλουμάμη είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1κ (IgG1κ) που δρα ως εκλεκτικός αποκλειστής των αλληλεπιδράσεων του PD-L1 με τους PD-1 και CD80. Η διάμεση παρακολούθηση, τη στιγμή του cut-off, ήταν 14,2 μήνες. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 13,0 μήνες στην υποομάδα της ντουρβαλουμάμπης/πλατίνας/ετοποσίδης, έναντι 10,3 μηνών στην υποομάδα της πλατίνας/ετοποσίδης (HR=0,73, p=0,0047). Ο ρυθμός προόδου νόσου ήταν 84,3% έναντι 86,6% για τα σκέλη του υπό μελέτη φαρμάκου και του ελέγχου, αντίστοιχα. Το μέσο ελεύθερο προόδου νόσου διάστημα ήταν 5,1

μήνες έναντι 5,4 μηνών (HR = 0,78, 95% CI=0,65-0,94). Τοξικότητα grade 3 και 4 εμφανίστηκε στο 62% της ομάδας της ντουρβαλουμάμπης και χημειοθεραπείας, και στο 62% της ομάδας της χημειοθεραπείας, με πιο κοινή και στα δύο σκέλη την ουδετεροπενία και την αναιμία. Διακοπή θεραπείας είχαμε στο 9% και για τα δύο σκέλη, ενώ θάνατος από ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκε στο 5% και 6% των ασθενών, αντιστοίχως. Τέλος, οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνηθέστερες στο σκέλος της θεραπείας (20% για τον συνδυασμό ανοσοθεραπείας με χημειοθεραπεία, έναντι 3% για την χημειοθεραπεία)²⁴.

Καρκίνος προστάτη

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ENZAMET²⁵ που δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* τον Ιούλιο του 2019, στο μεταστατικό ορμονοαευσίθητο καρκίνο προστάτη (mHSPC) η προσθήκη ενζαλουταμίδης στον ανδρογονικό αποκλεισμό οδηγεί σε στατιστικά σημαντικό όφελος στο ελεύθερο υποτροπής διάστημα νόσου και στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με την προσθήκη μη στεροειδών αντιανδρογόνων (μπικαλουταμίδη, νιλουταμίδη ή φλουταμίδη)². Η ενζαλουταμίδη είναι αναστολέας του ανδρογονικού υποδοχέα. Στη μελέτη αυτή 1125 άνδρες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν LH-RH ανάλογο με προσθήκη είτε ενζαλουταμίδης ή μη στεροειδούς αντιανδρογόνου (NSAA). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ελεύθερο υποτροπής διάστημα νόσου, όπως αυτό ορίζονταν από την αύξηση του PSA, το διάστημα ελεύθερο κλινικής επιδείνωσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από τρία χρόνια, η συνολική επιβίωση ήταν 80% στο σκέλος της ενζαλουταμίδης συγκριτικά με 72% στο σκέλος των NSAA (HR:0,66; p 0,002). Επιπρόσθετα, τα διαστήματα αύξησης του PSA (HR:0,39; P <0,001) και κλινικής επιδείνωσης ή θανάτου (HR:0,40; P<0,001) ήταν υψηλότερα στην ομάδα της ενζαλουταμίδης συγκριτικά με την ομάδα των NSAA.

Περισσότεροι ασθενείς σταμάτησαν τη χορήγηση ενζαλουταμίδης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα NSAA. Στο σκέλος της ενζαλουταμίδης η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η κόπωση, ενώ σπασμοί εμφανίστηκαν σε ποσοστό 1% συγκριτικά με 0% στην ομάδα των NSAA.

Αντίστοιχα με την ενζαλουταμίδη, ένας άλλος ανταγωνιστής του ανδρογονικού υποδοχέα, η απαλουταμίδη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με την κλινική μελέτη TITAN²⁶. Στη μελέτη αυτή 1052 ασθενείς με μεταστατικό ορμονοαευσίθητο καρκίνο προστάτη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ανάλογο LH-RH με ή χωρίς απαλουταμίδη. Στους 22,6 μήνες παρακολούθησης το διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου δεν επιτεύχθηκε στην ομάδα της απαλουταμίδης συγκριτικά με τους 22,8 μήνες στην ομάδα του placebo (HR:0,48; P <0,0001). Επιπλέον η συνολική επιβίωση ήταν υψηλότερη στο σκέλος της απαλουταμίδης (82,4% vs 73,5%; HR 0,67; p=0,0053) καθώς και ο χρόνος μέχρι την έναρξη χημειοθεραπείας (HR 0,59; p<0,0001). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Στο Ευρωπαϊκό συνέδριο ογκολογίας το 2019 (ESMO) ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης PRO found²⁷ που αφορούσαν τη χορήγηση ολαπαρίμπης σε ασθενείς με μεταστατικό ευνοουχοάντοχο καρκίνο προστάτη και μεταλλάξεις σε γονίδια ομόλογου ανασυνδυασμού. Η ολαπαρίμπη είναι αναστολέας του PARP, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Στην κλινική αυτή μελέτη φάσης τρία, ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια ομόλογου ανασυνδυασμού και μεταστατικό ευνοουχοάντοχο καρκίνο προστάτη που είχαν πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση νεότερου αντιανδρογόνου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ολαπαρίμπη έναντι του άλλου αντιανδρογόνου. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ελεύθερο διάστημα απεικονιστικής επιδείνωσης, ενώ μετά από πρόοδο νόσου επιτρέπονταν η μεταπήδηση στο άλλο σκέλος της μελέτης. Το διάμεσο ελεύθερο διάστημα απεικονιστικής επιδείνωσης στους ασθενείς που έφεραν μετάλλαξη στο BRCA1 ή 2 ή ATM ήταν 7,39 μήνες έναντι 3,5 στο σκέλος του αντιανδρογόνου, με 51% μείωση του

κινδύνου υποτροπής της νόσου ($P < 0,0001$). Η PROfound είναι η πρώτη θετική μελέτη χορήγησης στοχευμένης θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη.

Η χορήγηση ταξανών και αντι-ανδρογονικής θεραπείας στο μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη αποτελούν θεραπείες εκλογής. Η βέλτιστη αλληλουχία θεραπειών όμως παραμένει άγνωστη. Στο ερώτημα αυτό έδωσε απάντηση η κλινική μελέτη CARD²⁸, τα αποτελέσματα της οποίας ανακοινώθηκαν στο Ευρωπαϊκό συνέδριο ογκολογίας το 2019. Στη μελέτη αυτή, που συμμετείχε και το κέντρο μας, ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη που είχαν λάβει δοσεταξέλη και αντι-ανδρογόνο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καμπαζιταξέλη ή το εναλλακτικό αντι-ανδρογόνο. Στο σκέλος της καμπαζιταξέλης το διάμεσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν οχτώ μήνες έναντι τριών μηνών στο σκέλος του αντιανδρογόνου (R 0,54; 95% CI 0,40–0,73; $p < 0,0001$), ενώ η συνολική επιβίωση ήταν 13,6 μήνες έναντι 11 μηνών (HR 0,64; 95% CI 0,46–0,89; $p = 0,0078$) παρά του γεγονότος ότι επιτρέπονταν μεταπήδηση στο έτερο σκέλος της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην καθιέρωση της Καμπαζιταξέλης, ως θεραπεία εκλογής στην 3^η γραμμή θεραπείας του μεταστατικού ευνουχοάντοχου καρκίνου προστάτη.

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσεως δύο EV-201²⁹, οδήγησαν στην έγκριση του φαρμάκου Ενφορτουμάμπης βεντοετίνη ως τρίτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Η Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα έναντι της Νεκτίνης-4, μια πρωτεΐνη με υψηλά επίπεδα έκφρασης στο ουροθήλιο. Στη μελέτη EV-201 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που είχαν πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση πλατινούχου συνδυασμού και ανοσοθεραπείας έλαβαν Ενφορτουμάμπη. Η μελέτη έδειξε αυξημένα ποσο-

στά αντικειμενικής ανταπόκρισης και διάρκεια ανταπόκρισης. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 44% (95% CI: 35,1, 53,2) με τα ποσοστά πλήρους και μερικής ανταπόκρισης να ανέρχονται σε 12% και 32%, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 7,6 μήνες. Οι πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση, περιφερική νευροπάθεια και υπεργλυκαιμία. Τα αποτελέσματα της μελέτης οδήγησαν στην έγκριση του φαρμάκου από τον FDA.

Στην κλινική μελέτη JAVELIN bladder 100 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που είχαν λάβει πλατινούχο συνδυασμό χωρίς υποτροπή της νόσου, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συντήρηση με αβελουμαμπή έναντι παρακολούθησης. Η αβελουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του PD-L1, που έχει ήδη έγκριση ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Η μελέτη οδήγησε σε όφελος επιβίωσης από τη χορήγηση της αβελουμάμπης ως συντήρηση.

Κολορθικός καρκίνος

Η συχνότητα του κολορθικού καρκίνου αυξάνεται και η ηλικία διάγνωσης μετατοπίζεται σε νεότερα άτομα με συνέπεια την αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών για το χρόνο έναρξης του προσυμπτωματικού ελέγχου για τη νόσο στο γενικό πληθυσμό. Παράλληλα, η αναγνώριση των μοριακών υποτύπων της νόσου έχει προσφέρει νέες θεραπευτικές δυνατότητες σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Οι ασθενείς με μεταστατική νόσο που φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF είναι γνωστό ότι έχουν χειρότερη πρόγνωση. Πρόσφατα, ανακοινώθηκε η μελέτη φάσης III BEACON που διεξήχθη σε 665 ασθενείς με BRAF V600Emut μεταστατικό κολορθικό καρκίνο που είχαν πρόοδο νόσου μετά από 1 ή 2 γραμμές θεραπείας. Η μελέτη συνέκρινε τη θεραπεία με την τριπλέτα ενκοραφενίμπης (BRAF αναστολέας), μπιμιετινίμπης (MEK αναστολέας) και σετουξιμάμπης (EGFR αναστολέας) έναντι του διπλού συνδυασμού με ενκοραφενίμπη και σε-

τουξιμάμπη και του σκέλους της χημειοθεραπείας επιλογής του θεράποντος ιατρού. Ο τριπλός συνδυασμός αύξησε σημαντικά έναντι της χημειοθεραπείας τόσο τη συνολική επιβίωση (9,0 μήνες έναντι 5,4 μηνών του σκέλους της ΧΜΘ) όσο και το διάστημα ως την πρόοδο νόσου (4,3 μήνες έναντι 1,5 αντίστοιχα). Παράλληλα και τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν πολύ ανώτερα από τον τριπλό συνδυασμό στοχευουσών θεραπειών (26% έναντι 2% με τη χημειοθεραπεία)³⁰. Το προφίλ ασφαλείας του τριπλού συνδυασμού ήταν αποδεκτό και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς ήταν οι διάρροιες, αναμιά και κόπωση.

Καρκίνος παγκρέατος

Μετά από χρόνια μια νέα θεραπευτική επιλογή προστέθηκε φέτος για τους ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος. Αυτό προέκυψε από τα δεδομένα της μελέτης POLO³¹, μιας τυχαιοποιημένης φάσης III μελέτης όπου εντάχθηκαν 154 ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος και παθολογικές ή ύποπτες γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1/2 (gBRCAm), (όπως διαγιγνώσκονται από εγκεκριμένο τεστ). Στη μελέτη εντάσσονταν μόνο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με πλατινούχο συνδυασμό χωρίς να εμφανίσουν πρόοδο νόσου και ελάμβαναν είτε τον αναστολέα PARP, ολαπαρίμπη είτε εικονικό φάρμακο. Η ολαπαρίμπη διπλασίασε το διάστημα ως την πρόοδο νόσου (7,4 μήνες για το σκέλος της ολαπαρίμπης έναντι 3,8 μήνες για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου) αλλά και τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης της νόσου (23% έναντι 12% αντίστοιχα). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, κόπωση, εμετός, κοιλιακό άλγος, αναμιά και διάρροια. Βάση των αποτελεσμάτων της μελέτης POLO, ο FDA ενέκρινε τη χρήση της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παγκρέατος.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί μια

από τις συχνότερες κακοήθειες παγκοσμίως. Το νόσημα είναι ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία και μέχρι τώρα ο αναστολέας τυροσινικών κινασών σοραφενίμπη αποτελούσε τη θεραπεία επιλογής για τη συστηματική νόσο. Πρόσφατα, όμως ανακοινώθηκε η μελέτη Imbruvie150 που εξέτασε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του αντι-PD-L1 παράγοντα ατεζολιζουμάμπης και του αντιαγγειογενετικού παράγοντα μπεβασιζουμάμπης έναντι της καθερωμένης αγωγής με σοραφενίμπη³². Πρόκειται για μια μελέτη φάσης III που ενέταξε 501 ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και απέδειξε ότι ο συνδυασμός ατεζολιζουμάμπης και μπεβασιζουμάμπης υπερείχε τόσο στη συνολική επιβίωση, όσο και στο διάστημα ως την πρόοδο της νόσου αλλά και στο ποσοστό των ανταποκρίσεων. Ο συνδυασμός αυτός αναμένεται να αποτελέσει την καινούργια θεραπεία εκλογής στην 1^η γραμμή για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MAMOUNAS EP, BANDOS OSH, LEMBERKSY BC, et al: Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NS-ABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Jan 01;20(1):88-99.
2. KIM HA, LEE JW, NAM SJ, et al: Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 16;Jco1900126.
3. PIVOT X, ROMIEU G, DEBLED M, et al: 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2591-8.
4. EARL HM, HILLER L, VALLIER AL, et al: 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2599-612.
5. TOLANEY SM, GUO H, PERNAS S, BARRY WT, et al: Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 01;37(22):1868-75.

6. GNANT M, PFEILER G, STEGER GG, et al: Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar 01;20(3):339-51.
7. HORTOBAGYI GN, STEMMER S, BURRIS H, et al: Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer, *N Engl J Med*, November 3, 2016, 375:1738-1748.
8. IM S, LU Y, BARDIA A et al: Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer *N Engl J Med*, July 25, 2019 381:307-316.
9. SLEDGE G, TOI M, NEVEN P, MONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer, *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.
10. ANDRE F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, *N Engl J Med*, May 16, 2019; 380:1929-1940.
11. MODI S, SAURA C, YAMASHITA T, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med*, December 11, 2019, Online.
12. FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, ROSSO S, COEBERGH JW, COMBER H, et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
13. The Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474:609.
14. GONZALEZ-MARTNN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al: Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study). *ESMO Congress 2019.* Abstract LBA1. Presented September 28, 2019.
15. GONZALEZ-MARTNN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* September 28, 2019 (early release online).
16. RAY-COQUARD IL, PAUTIER P, PIGNATA S, et al: Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy plus bev. *ESMO Congress 2019.* Abstract LBA2_PR. Presented September 28, 2019.
17. MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, et al: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 379:2495-2505, 2018.
18. COLEMAN RL, FLEMING GF, BRADY MF, et al: VELIA/GOG-3005: Integration of veliparib with front-line chemotherapy and maintenance in women with high-grade serous carcinoma of ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal origin. *ESMO Congress 2019.* Abstract LBA3. Presented September 28, 2019.
19. COLEMAN RL, FLEMING GF, BRADY MF, et al: Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* September 28, 2019 (early release online).
20. U.S. Food and Drug Administration: Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada, and the United States. Available at www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-lenvatinib-australia-canada-and-us. Accessed October 7, 2019.
21. GARON EB, HELLMANN MD, RIZVI NA, et al: Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol* 37:2518-2527, 2019.
22. BARLESI F, AUDIGIER-VALETTE C, FELIP E, et al: CheckMate 817: First-line nivolumab + ipilimumab in patients with ECOG PS 2 and other special populations with advanced NSCLC. 2019 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA04.02.
23. RAMALINGAM SS, GRAY JE, OHE Y, et al: Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *ESMO 2019 Congress.* Abstract LBA5_PR.
24. PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, et al: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 394:1929-1939, 2019.
25. DAVIS ID, MARTIN AJ, STOCKLER MR, et al: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381:121-31.
26. CHI KN, AGARWAL N, BJARTELL A, et al: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381:13-24.

27. HUSSAIN M, MATEO J, FIZAZI K, et al: PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology* 2019;30:v881-v2.
28. DE WIT R, DE BONO J. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. 2019;381:2506-18.
29. PETRYLAK DP BA, O'DONNELL PH, et al: EV-201: Results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2019 2019.
30. KOPETZ S, GROTHEY A, YAEGER R, VAN CUTSEM et al; Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30.
31. GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, VAN CUTSEM E, MACARULLA T, HALL MJ, PARK JO, HOCHHAUSER D, ARNOLD D, OH DY, REINACHER-SCHICK A, TORTORA G, ALGÁL H, O'REILLY EM, MCGUINNESS D, CUI KY, SCHLIENGER K, LOCKER GY, KINDLER HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):317-327.
32. Abstract LBA3 'IMbrave150: Efficacy and safety results from a ph III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)' will be presented by Ann-Lii Cheng during the Presidential Symposium on Saturday, 23 November 2019, 11:00-12:30 (SGT) in Hall 406. *Annals of Oncology*, Volume 30, 2019 Supplement 9.

Ενδοκρινολογικά μεταβολικά νοσήματα

Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένος

Κ. Σαλτίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν συνιστάται θεραπεία
- Νέο ειδικό αντιγόνο για τη θεραπεία της θυρεοειδίτιδας Graves'
- Μακρόχρονη χορήγηση μεθιμαζόλης σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά υποτροπής σε υπερθυρεοειδισμό λόγω νόσου Graves'
- Η χορήγηση θυροξίνης σε ευθυρεοειδικές έγκνες με θετικά θυρεοειδικά αυτοαντισώματα δεν βελτιώνει την έκβαση των κνήσεων
- Μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπεία της βαριάς μορφής θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας και πρόσφατη έγκριση του teprotumumab
- Ενεργός παρακολούθηση μικροκαρκινωμάτων χαμηλού κινδύνου
- Χρησιμοποίηση ραδιοσυχνοτήτων και μικροκυμάτων για τη θερμική καταστροφή μικροκαρκινωμάτων χαμηλού κινδύνου
- Νέες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Θυρεοειδική Εταιρία για την αντιμετώπιση του ανθεκτικού στο ραδιοϊώδιο θυλακιοκυτταρικού θυρεοειδικού καρκίνου
- Νέα φάρμακα (εκλεκτικοί αναστολείς υποδοχέων και ανοσοθεραπείες) υπό κλινικές μελέτες για τον μεταστατικό καρκίνο
- Συνδυασμός dabrafenib (αναστολέας BRAF) και trametinib (αναστολέας MEK) ή μονοθεραπεία με vemurafenib για το αναπλαστικό θυρεοειδικό καρκίνωμα

Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός είναι είτε υποκλινικός είτε αληθής. Η κλασική θεραπεία του υποθυρεοειδισμού γίνεται με ορμονική υποκατάσταση με λεβοθυροξίνη. Η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού συστήνεται σε νεότερα άτομα κυρίως όταν τα επίπεδα της TSH είναι πάνω από 10mU/L ή επί κλινικής συμπτωματολογίας ήπιου υποθυρεοειδισμού¹. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό δεν συνιστάται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με θυροξίνη. Σε μία προοπτική μελέτη σε 251 ηλικιωμένους ασθενείς >80 ετών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, η χορήγηση θυροξίνης δεν βελτίωσε την κλινική συμπτωματολογία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, οπότε και αμφισβητείται το όφελος από την θεραπεία του². Είναι ενδιαφέρον ότι στις ΗΠΑ γενικοί ιατροί και κυρίως ενδοκρινολόγοι ενδίδουν στην πίεση που ασκούν οι ασθενείς τόσο για την συνταγογράφηση σκευασμάτων πέραν της συνθετικής θυροξίνης όσο και στην αναπροσαρμογή της δόσολογίας βάσει των αναφερόμενων από τους ασθενείς συμπτωμάτων ή των επιπέδων T3, TSH, με αποτέλεσμα να μην γίνεται τελικώς ορθή θεραπευτική διαχείριση³.

Στον ανθεκτικό στη θεραπεία με λεβοθυροξίνη υποθυρεοειδισμό, όπως αναφέρεται σε πρόσφατη ανασκόπηση, χρειάζεται να γίνεται συστηματική διερεύνηση του γαστρεντερικού συστήματος για πιθανή δυσαπορρόφηση ή και αλλαγή της μορφής του σκευάσματος λεβοθυροξίνης, όπως είναι η υγρή μορφή⁴. Όσον αφορά υποθυρεοειδικούς ασθενείς καταγεγραμμένους στο Εθνικό Μητρώο της Δανίας, η διάρκεια υποθεραπείας ή υπερθεραπείας τους σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁵. Αντίστοιχη καταγραφή περίπου 225.000 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε ότι εκείνοι που έλαβαν θεραπεία με θυροξίνη παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από καρδιαγγειακό σύμπτωμα και αυξημένη συνολική θνητότητα συγκριτικά με ασθενείς που δεν ελάμβαναν θυροξίνη⁶. Η απόφαση για θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με υποθυρεοειδισμό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και ορθή αξιολόγηση παραγόντων όπως

είναι η γενική κλινική κατάσταση, οι συνοσηρότητες και τα επίπεδα των ορμονών έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπερθεραπεία και οι επιπλοκές που αυτή συνεπάγεται^{7,8}.

Ένα ποσοστό 5-10% των ασθενών που με την θεραπεία υποκατάστασης φυσιολογικοποιούν τα επίπεδα της TSH εξακολουθούν να έχουν συμπτωματολογία υποθυρεοειδισμού. Μία πιθανή εξήγηση είναι η ανεύρεση πολυμορφισμών στο γονίδιο της αποϊωδίνησης που μετατρέπει στην περιφέρεια την T4 σε δραστική T3 και οι οποίοι θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μερικό ιστικό υποθυρεοειδισμό με την αντίστοιχη συμπτωματολογία⁹. Σε μία μελέτη 75 ημερών σε 36 υποθυρεοειδικούς μετά από θυρεοειδεκτομή η χορήγηση συνδυασμού T3 με T4 δεν βελτίωσε μεταβολικούς παράγοντες συγκριτικά με χορήγηση μόνο θυροξίνης σε διάφορες δόσολογίες αν και αρκετοί ασθενείς προτίμησαν τον συνδυασμό των δύο ορμονών¹⁰. Σύμφωνα με ανακοίνωση που αφορούσε ιατρούς μέλη της Αμερικανικής Θυρεοειδικής Εταιρίας, ο συνδυασμός T3 και T4 προτιμάται συχνότερα από ιατρούς της Βορείου Αμερικής παρά της Ευρώπης¹¹.

Σε μια πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και σύνδρομο χαμηλής T3 (Low T3 syndrome) η χορήγηση T3 βελτίωσε την δυσλειτουργία του μυοκαρδίου χωρίς περαιτέρω επιπλοκές¹². Στο σπάνιο γενετικό σύνδρομο Allan-Herndon-Dudley ο μεταφορέας θυρεοειδικών ορμονών MCT8 είναι ανεπαρκής και αυτό οδηγεί σε νοητική και κινητική υστέρηση των πασχόντων ταυτόχρονα με χρόνια T3 θυρεοτοξίκωση. Σε 50 πάσχοντες χορηγήθηκε στα πλαίσια πολυκεντρικής μελέτης φάσης II το T3-ανάλογο Triac το οποίο ήταν αποτελεσματικό στην βελτίωση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και της περιφερικής θυρεοτοξίκωσης¹³.

Η λήψη αναστολέα τυροσινικών κινασών πριν από χορήγηση αναστολέων PD1 σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο συμπαγών οργάνων είναι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού στο 63.2% αυτών των περιπτώσεων¹⁴.

Υπερθυρεοειδισμός

Η κλασική θεραπεία της νόσου Graves' περι-

λαμβάνει τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα (τα οποία σταματούν την σύνθεση και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών), την καταστροφή του θυρεοειδούς με ραδιοϊώδιο (RAI) ή την χειρουργική αφαίρεση του αδένα. Μία μελέτη σε 1186 ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Graves' έδειξε ότι οι μισοί από αυτούς που θεραπεύονται με αντιθυρεοειδικά φάρμακα θα χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία με RAI ή χειρουργείο, ενώ μόνο το 40% εξ αυτών θα παραμείνουν τελικώς ευθυρεοειδικοί χωρίς περαιτέρω λήψη ορμονικής υποκατάστασης. Το 20% συνολικά των ασθενών της μελέτης δεν έχει ρυθμισμένη θυρεοειδική λειτουργία ακόμη και μετά από 6-10 έτη παρακολούθησης¹⁵. Ασθενείς με νόσο Graves' που έχουν ρυθμιστεί ταχέως και εκείνοι που θεραπεύτηκαν επιτυχώς με RAI έχουν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με εκείνους που είτε έλαβαν αντιθυρεοειδικά φάρμακα είτε δεν ανταποκρίθηκαν στο RAI, καθώς και σε σχέση με υγιή άτομα από ιστορική ομάδα ελέγχου¹⁶. Ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που έλαβαν θεραπευτικό RAI έχουν ελαφρώς μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου συμπαγών οργάνων όπως έδειξε μακροπρόθεσμη προοπτική μελέτη¹⁷. Μία άλλη μελέτη συνέκρινε προοπτικά τη χορήγηση μικρής δόσης μεθιμαζόλης για μεγάλο χρονικό διάστημα (60-120 μηνών) συγκριτικά με την κλασική βραχύχρονη θεραπεία (18-24 μήνες). Διαπιστώθηκαν πολύ χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής του υπερθυρεοειδισμού εντός των επόμενων 48 μηνών στην ομάδα της μακρόχρονης αγωγής συγκριτικά με την ομάδα της πιο βραχυχρόνιας αγωγής (15% vs 53%). Στην τελευταία ομάδα η ηλικία, τα επίπεδα της T3, των διεγερτικών αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα TSH (TRAB) και η παρουσία συγκεκριμένων πολυμορφιών έπαιζαν καθοριστικό προγνωστικό ρόλο για την υποτροπή του υπερθυρεοειδισμού¹⁸.

Λόγω των δυσκολιών στη ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας και των συχνών υποτροπών του υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Graves' δοκιμάζονται νέα φάρμακα. Ένα νέο μονοκλωνικό αντισώμα, το Iscalimab (αντιCD40), χορηγήθηκε στα πλαίσια μελέτης φάσης II σε 15 ασθενείς. Επιτεύχθηκε κλινικός και εργαστηριακός ευθυρεοειδισμός στο 47% των ασθενών, όμως περισσότεροι από τους μισούς υποτροπίασαν

μετά την διακοπή της αγωγής¹⁹. Δοκιμάστηκε για πρώτη φορά ένα ειδικό αντιγόνο (antigen specific immunotherapy) στα πλαίσια μελέτης φάσης I διάρκειας 18 εβδομάδων σε 12 υπερθυρεοειδικούς ασθενείς. Πρόκειται για ένα συνδυασμό δύο διαλυτών συνθετικών πεπτιδίων με παρόμοια αλληλουχία με αυτή του υποδοχέα της TSH (TSHR). Ο παράγοντας αυτός (ATX-GD-59) συνδεδεμένος με μόρια του HLA-DR μειώνει την ενεργοποίηση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων αυξάνοντας την ανοχή των T κυττάρων. Στην αγωγή αυτή απάντησε ευνοϊκά το 70% των ασθενών²⁰. Εκτός από αυτούς τους παράγοντες δοκιμάζονται και άλλα φάρμακα που στοχεύουν κυτταροκίνες (ο αντιTNFα παράγοντας etanercept και ο anti- IL6 παράγοντας tocilizumab) καθώς και ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (έναντι των CD20). Αυτά τα φάρμακα μπορεί μελλοντικά να έχουν κάποιο ρόλο στη θεραπεία τόσο της θυρεοειδίτιδας Graves' όσο και της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας (ΘΟ)²¹. Τέλος για την αντιμετώπιση του σοβαρού προκνημιαίου μοιξηδήματος (σπάνια εκδήλωση της θυρεοειδίτιδας Graves') χορηγήθηκε σε οκτώ ασθενείς είτε ανοσοσφαιρίνη (IVIg A) είτε rituximab. Παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση των ασθενών με λίγο ευνοϊκότερη απάντηση στο rituximab²².

Θυρεοειδής και κύηση

Μία πρόσφατη μεταανάλυση που αφορούσε την χορήγηση θυροξίνης σε ευθυρεοειδικές έγκυες με θετικά ΑΘΑ δεν έδειξε βελτίωση των εκβάσεων των κυήσεων. Η δοσολογία και ο χρόνος που έγινε η παρέμβαση μπορεί να έχουν κλινική σημασία²³. Σε διπλή τυφλή μελέτη έγινε χορήγηση θυροξίνης ή placebo σε ευθυρεοειδικές έγκυες γυναίκες με αυξημένα αντιθυρεοειδικά αντισώματα και ιστορικό αποβολών και δεν διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό γεννήσεων ζώντων νεογνών στην ομάδα που έλαβε θυροξίνη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο²⁴. Από καταγραφές του Εθνικού Μητρώου της Δαλνίας 2720 παιδιά είχαν εκτεθεί σε αντιθυρεοειδικά φάρμακα κατά την κύηση. Παρατηρήθηκε αύξηση συγγενών διαταραχών (9,6% σε

χρήση μεθιμαζόλης, 8,3% σε χρήση προπυλθειουρακίλης) συγκριτικά με παιδιά που δεν εκτέθηκαν (6,7%) παρά το γεγονός ότι οι μητέρες ήταν βιοχημικά ευθυρεοειδικές²⁵. Αντίστοιχη καταγραφή έδειξε ότι δεν διέφεραν ως προς τις γλωσσικές ικανότητες παιδιά ηλικίας 8 ετών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν θεραπεία με θυροξίνη κατά την κύηση, σε σχέση με εκείνα των οποίων οι μητέρες δεν ελάμβαναν²⁶.

Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (ΘΟ)

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς θα αναπτύξουν ΘΟ μετά τη διάγνωση νόσου Graves'. Έχουν χρησιμοποιηθεί νέα φάρμακα όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα tocilizumab, teprotumumab (αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του IGF1) με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην βαριάς μορφής ΘΟ²¹. Μάλιστα το teprotumumab έχει χορηγηθεί σε μελέτες φάσης III και έχει δείξει βελτίωση της πρόπτωσης των οφθαλμών στο 71,4% των ασθενών έναντι 20% στην ομάδα ελέγχου²⁷. Έτσι τον Ιανουάριο 2020 το teprotumumab εγκρίθηκε από τον FDA για την θεραπεία της ΘΟ. Η χορήγηση ενός άλλου μονοκλωνικού αντισώματος του rituximab σε 12 ασθενείς σε ενεργή ΘΟ ήταν αποτελεσματική και ασφαλής και συνέβαλε στην ανάγκη για μειωμένες δόσεις κορτικοστεροειδών²⁸.

Θυρεοειδικός όζος

Η συνήθης θεραπευτική τακτική στους καλοήθεις όζους του θυρεοειδούς είναι η παρακολούθηση. Στις περιπτώσεις συμπτωματικών θυρεοειδικών όζων, πέραν της χειρουργικής αντιμετώπισης, προτείνονται και άλλες μέθοδοι όπως η θερμική καταστροφή τους με ραδιοσυχνότητες²⁹, μικροκύματα ή υψηλής έντασης υπερήχους³⁰. Ακόμα και σε τοξικά αδενώματα η χρήση ραδιοσυχνότητων είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση RAI και επιπλέον παρουσιάζει μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού μετά την θερα-

πεία³¹. Έχει συζητηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία πιθανώς ρόλος της μεταφορμίνης στην πολυοζώδη βρογχοκήλη όταν χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Δεδομένου ότι υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές μία μεταανάλυση 5 μελετών έδειξε ευνοϊκή επίδραση της μεταφορμίνης στη μείωση του μεγέθους των όζων και των επιπέδων TSH αλλά όχι του μεγέθους του θυρεοειδούς³².

Θυλακιοκυτταρικό καρκίνωμα θυρεοειδούς

Με βάση τις οδηγίες της Αμερικάνικης Θυρεοειδικής Εταιρίας (ATA 2015) η μετεγχειρητική χορήγηση ραδιοϊωδίου (RAI) στο διαφοροποιημένο θυλακιοκυτταρικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΘΚ) έχει απόλυτη ένδειξη μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Μία ανάλυση σε δύο μεγάλες βάσεις δεδομένων (National Cancer Database, SEER Database) στις ΗΠΑ έδειξε όφελος όσον αφορά την θνητότητα από τη χορήγηση RAI στους υψηλού κινδύνου ασθενείς, μη στατιστικά σημαντικό όφελος στους ενδιάμεσου κινδύνου και αυξημένη θνητότητα από άλλους τύπους καρκίνου στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου που έλαβαν RAI³³. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την τακτική που συστήνεται από την ATA.

Δεδομένης της πολύ ευνοϊκής πρόγνωσης και της βραδύτατης εξέλιξης των μικροκαρκινωμάτων χαμηλού κινδύνου σε ορισμένα κέντρα προτείνεται η ενεργός παρακολούθηση χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση. Δημοσιεύθηκε η πρώτη ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη ενεργού παρακολούθησης 93 ασθενών που συγκρίθηκαν με αντίστοιχο αριθμό ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εξαίρεση και βρέθηκε ότι μόνο το 3% εξ αυτών παρουσίασαν πρόοδο νόσου σε ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης από έξι μήνες έως 4 έτη (διάμεσο 1,5 έτος). Η πρόγνωση όσων χειρουργήθηκαν ήταν άριστη³⁴. Αντίστοιχα μετά από 7,4 έτη ενεργού παρακολούθησης θηλωδών σταδίου T1bN0M0 τα ποσοστά αύξησης μεγέθους του όγκου ήταν παρόμοια με εκείνα σταδίου T1aN0M0 (7% vs 8%) ενώ διήθηση λεμφαδένων εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών.

νών με όγκους T1bN0M0 και 0,8% σε T1aNoMo. Επομένως ενεργός παρακολούθηση θα μπορούσε επιλεκτικά να εφαρμοστεί ακόμη και σε λίγο μεγαλύτερου μεγέθους θηλώδη³⁵. Φαίνεται ότι ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου του θηλώδους καθώς και η νεότερη ηλικία και ορισμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά είναι ικανοποιητικοί δείκτες της ταχύτητας ανάπτυξης του ΔΘΚ κατά την ενεργό παρακολούθηση, κάτι που είναι σημαντικό για τις περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις³⁶. Μία άλλη μελέτη σε 349 ασθενείς συνέκρινε τη διαφορά κόστους μεταξύ χειρουργικής εξαίρεσης των μικροθηλώδων καρκινωμάτων και της ενεργού παρακολούθησης. Διαπιστώθηκε ότι η χειρουργική αντιμετώπιση κοστίζει όσο περίπου 16 έτη ενεργού παρακολούθησης, δεδομένο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ιδίως σε ασθενείς νεαρής ηλικίας³⁷.

Δημοσιεύθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης HiLo σε 438 ασθενείς με ΔΘΚ χωρίς μεταστάσεις όσον αφορά τις υποτροπές τους μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 6,5 έτη. Οι ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί σε 4 ομάδες για λάβουν μικρή (30mCi) ή μεγάλη (100mCi) δόση ραδιοϊωδίου είτε με απόσυρση από την θεραπεία με θυροξίνη είτε μετά από χορήγηση ανασυνδυασμένης TSH (rhTSH). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στα ποσοστά των υποτροπών ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών επιβεβαιώνοντας έτσι τα πρώτα αποτελέσματα (του 2012) του πρώτου έτους παρακολούθησης βάσει των οποίων η χορήγηση μικρότερων δόσεων RAI είναι εξ ίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση μεγάλης δόσης ως προς την έκβαση της νόσου³⁸. Επιπλέον φαίνεται ότι η παρακολούθηση για 5 έτη ασθενών με χαμηλού κινδύνου ΔΘΚ είναι επαρκής στην πλειοψηφία των ασθενών. Μόνο το 0,26% των ασθενών μπορεί να εμφανίσει υποτροπή σε διάστημα 5-10 ετών. Για την διάγνωσή τους μπορεί να εφαρμοστεί 10ετής παρακολούθηση³⁹. Σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΔΘΚ που υπεβλήθησαν είτε σε λοβεκτομή είτε σε ολική θυρεοειδεκτομή δεν υπήρχαν διαφορές όσον προς την ποιότητα ζωής, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπών μετά από λοβεκτομή⁴⁰. Θερμική καταστροφή με ραδιοσυχνότητες ή μικροκύματα έχουν επί-

σης προταθεί για τη θεραπεία μικροθηλώδων χαμηλού κινδύνου⁴¹. Σε 185 ασθενείς που εφαρμόστηκαν ραδιοσυχνότητες το νεόπλασμα απορροφήθηκε πλήρως στο 85% των περιπτώσεων σε παρακολούθηση έως και ένα έτος μετά⁴². Όσον αφορά τη μετεγχειρητική χορήγηση θυροξίνης σε 263 ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ΔΘΚ μία πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα TSH (είτε είναι κατεσταλμένα είτε όχι) δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο για υποτροπή της δομικής νόσου σε 1 έως 3 έτη παρακολούθησης⁴³. Τέλος μια προοπτική μελέτη >700 ασθενών με ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου ΔΘΚ έδειξε ότι έως εξαμηνιαία καθυστέρηση της χορήγησης RAI δεν επηρεάζει την πορεία νόσου, ούτε την πιθανότητα υποτροπής ή την θνητότητα⁴⁴.

Ενώ η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΔΘΚ έχει άριστη πρόγνωση ένα 5-10% των ασθενών θα αναπτύξουν μεταστατική νόσο. Εξ αυτών τα 2/3 θα έχουν ΔΘΚ ανθεκτικό στο ραδιοϊώδιο (5% των συνολικών ΔΘΚ). Δημοσιεύθηκε μία εμπειρισιακή ανασκόπηση για την έως τώρα εμπειρία και τις προοπτικές θεραπείας στον μεταστατικό θυλακιοκυτταρικό θυρεοειδικό καρκίνο και κυρίως για τις ανθεκτικές στο RAI μορφές της νόσου⁴⁵. Για αυτές τις περιπτώσεις δημοσιεύθηκαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τόσο τις τοπικές θεραπείες όσο και την έναρξη (πότε και σε ποια δόση) στοχευμένων θεραπειών με αναστολείς τυροσινικών κινασών⁴⁶. Για αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις ανθεκτικού στο RAI ΔΘΚ με μεταστατική νόσο έχουν λάβει έγκριση και χορηγούνται δυο αναστολείς τυροσινικών κινασών (TKI), το sorafenib και το lenvatinib. Επιδημιολογική μελέτη σε 94 ασθενείς από 16 κέντρα της Ιταλίας οι οποίοι έλαβαν lenvatinib έδειξε σταθεροποίηση και μερική ανταπόκριση στο 76%, αλλά το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου (11 μήνες) και η συνολική επιβίωση (24 μήνες) ήταν μικρότερα από αυτά που δημοσιεύθηκαν στην μελέτη SELECT που οδήγησε στην έγκριση του φαρμάκου⁴⁷. Αντίστοιχη μελέτη προερχόμενη από την Ιαπωνία έδειξε 3-ετή συνολική επιβίωση 43% με διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου 13,3 μήνες παρόμοια με την μελέτη SELECT⁴⁸. Ασθενείς με οστική νόσο που έλαβαν ζολενδρονάτη παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα για εμ-

φάνιση νέων οστικών εστιών και ενδεχομένως βελτιώνεται η συνολική επιβίωση συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν αγωγή⁴⁹. Η χορήγηση pembrolizumab στα πλαίσια μελέτης φάσης Ib έδειξε διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου 7 μήνες ενώ δεν επιτεύχθηκε ο στόχος ως προς την συνολική επιβίωση⁵⁰. Σε μελέτη φάσης I η χορήγηση σε 26 ασθενείς συνδυασμού του pazopanib (anti VEGFR) με το trametinib (MEK inhibitor) δεν έδειξε υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με pazopanib ενώ καλύτερη απάντηση έδειξαν ασθενείς με μετάλλαξη στο NRAS⁵¹.

Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (ΜΚΘ)

Δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας διεθνούς καταγραφής ασθενών πασχόντων από σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2B (MEN2B). Καταγράφηκαν 345 ασθενείς από 48 κέντρα παγκοσμίως. Διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά που χειρουργήθηκαν πριν τον πρώτο χρόνο ζωής είχαν βιοχημική και δομική ύφεση σε ποσοστό 83% συγκριτικά με το 15% εκείνων που χειρουργήθηκαν σε μεγαλύτερη ηλικία. Συνιστάται αυξημένη εγρήγορση για την ανίχνευση ύποπτων κλινικών σημείων του συνδρόμου που θα οδηγήσουν στην διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με MEN2B σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία⁵². Στις περιπτώσεις μεταστατικής νόσου από ΜΚΘ εφαρμόζονται επιπλέον τοπικές θεραπείες ή και φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς τυροσινικών κινασών (TKI). Εγκεκριμένοι TKI είναι το vandetanib και το cabozantinib^{45,53}. Πέραν του κλινικού οφέλους με συχνότερη τη σταθεροποίηση της νόσου, η χορήγησή τους απαιτεί πολύ προσεκτική παρακολούθηση λόγω σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Νεώτερης ηλικίας άτομα με συμπτωματική νόσο ή με περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν καλύτερη και πιο μακρόχρονη απάντηση στη θεραπεία με vandetanib⁵⁴. Εκλεκτικοί αναστολείς της κινάσης RET (BLU-667 και LOXO-292) έχουν έως τώρα δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσης I και II^{45,53}. Σε 10 ασθενείς με μεταστατικό ΜΚΘ χορηγήθηκε θεραπεία

με ¹⁷⁷Lu-octreotate (peptide receptor radionuclide). Μόνο οι ασθενείς (40%) που είχαν υψηλή πρόσληψη στο octreoscan και αυξημένη έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR2A) στον όγκο έδειξαν σταθεροποίηση της νόσου για τουλάχιστον 8 μήνες⁵⁵.

Αναπλαστικό θυρεοειδικό καρκίνωμα (ΑΚΘ)

Η κλασική θεραπεία του ΑΚΘ είναι η χειρουργική εξαίρεση του όγκου και η άμεση ακτινοβολία του τραχήλου συνήθως με ταυτόχρονη χορήγηση κλασικής χημειοθεραπείας με την προσθήκη ή μη άλλων στοχευμένων θεραπειών. Επιθετική ακτινοβολία με >60Gy φαίνεται ότι βελτιώνει το διάστημα χωρίς τοπική πρόοδο νόσου⁵⁶. Νέες στοχευμένες θεραπείες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην αναχαίτιση της εξέλιξης της νόσου. Η χορήγηση συνδυασμού των φαρμάκων dabrafenib (αναστολέας BRAF) και trametinib (αναστολέας MEK) σε ασθενείς με ΑΚΘ φέροντες την σωματική μετάλλαξη BRAF V600E εγκρίθηκε από το FDA το 2018. Σε μία μελέτη σε 6 ασθενείς ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib όταν χορηγήθηκε προ της χειρουργικής επέμβασης οδήγησε σε πλήρη χειρουργική εξαίρεση, τοπικά κλινική βελτίωση και συνολική επιβίωση ενός έτους 83%⁵⁷. Εναλλακτικές θεραπείες είναι η μονοθεραπεία με vemurafenib ή everolimus⁵⁸. Η χορήγηση pembrolizumab συνδυαστικά με κλασική χημειοθεραπεία είχε απογοητευτικά αποτελέσματα σε μελέτη φάσης II⁵⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BIONDI B, CAPPOLA AR, COOPER DS. Sub-clinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019;322:153-160.
2. MOOIJAART SP, DU PUY RS, STOTT DJ, et al: Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. JAMA. 2019;1-11.
3. ESFANDIARI NH, REYES-GASTELUM D, HAWLEY ST, HAYMART MR, PAPALEONTIOU M. Patient Requests for Tests and Treat-

- ments Impact Physician Management of Hypothyroidism. *Thyroid*. 2019;29:1536-1544.
4. VIRILI C, ANTONELLI A, SANTAGUIDA MG, BENVENGA S, CENTANNI M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40:118-136.
 5. LILLEVANG-JOHANSEN M, ABRAHAMSEN B, JORGENSEN HL, BRIX TH, HEGEDUS L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:407-416.
 6. EINFELDT MN, OLSEN AS, KRISTENSEN SL, et al: Long-Term Outcome in Patients With Heart Failure Treated With Levothyroxine: An Observational Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1725-1734.
 7. CALSOLARO V, NICCOLAI F, PASQUALETTI G, et al: Overt and Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: When to Treat? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:177.
 8. CALSOLARO V, NICCOLAI F, PASQUALETTI G, et al: Hypothyroidism in the Elderly: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc*. 2019;3:146-158.
 9. WIERSINGA WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? *Endocrine*. 2019;66:70-78.
 10. SANTINI F, CECCARINI G, PELOSINI C, et al: Treatment of Hypothyroid Patients With L-Thyroxine (L-T4) Plus Triiodothyronine Sulfate (T3S). A Phase II, Open-Label, Single Center, Parallel Groups Study on Therapeutic Efficacy and Tolerability. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:826.
 11. JONKLAAS J, TEFERA E, SHARA N. Prescribing Therapy for Hypothyroidism: Influence of Physician Characteristics. *Thyroid*. 2019;29:44-52.
 12. PINGITORE A, MASTORCI F, PIAGGI P, et al: Usefulness of Triiodothyronine Replacement Therapy in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction and Borderline/Reduced Triiodothyronine Levels (from the THIRST Study). *Am J Cardiol*. 2019;123:905-912.
 13. GROENEWEG S, PEETERS RP, MORAN C, et al: Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:695-706.
 14. SBARDELLA E, TENUTA M, SIRGIOVANNI G, et al: Thyroid disorders in programmed death 1 inhibitor-treated patients: Is previous therapy with tyrosine kinase inhibitors a predisposing factor? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019.
 15. SJOLIN G, HOLMBERG M, TORRING O, et al: The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid*. 2019;29:1545-1557.
 16. OKOSIEME OE, TAYLOR PN, EVANS C, et al: Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:278-287.
 17. KITAHARA CM, BERRINGTON DE GONZALEZ A, BOUVILLE A, et al: Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med*. 2019.
 18. AZIZI F, AMOUZEGAR A, TOHIDI M, et al: Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid*. 2019;29:1192-1200.
 19. KAHALY GJ, STAN MN, FROMMER L, et al: A Novel Anti-Cd40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves' Hyperthyroidism - A Proof-Of-Concept Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.
 20. PEARCE SHS, DAYAN C, WRAITH DC, et al: Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid*. 2019;29:1003-1011.
 21. FERRARI SM, FALLAHI P, ELIA G, et al: Novel therapies for thyroid autoimmune diseases: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;101366.
 22. KOTWAL A, TURCU AF, SONAWANE V, et al: Clinical Experience with Rituximab and Intravenous Immunoglobulin for Pretibial Myxedema: A Case Series. *Thyroid*. 2019;29:692-699.
 23. SUN X, HOU N, WANG H, MA L, SUN J, LIU Y. A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes with Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women with Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.
 24. DHILLON-SMITH RK, MIDDLETON LJ, SUNNER KK, et al: Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 2019;380:1316-1325.
 25. ANDERSEN SL, KNOSGAARD L, OLSEN J, VESTERGAARD P, ANDERSEN S. Maternal Thyroid Function, Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy, and Birth Defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:6040-6048.
 26. FRANK AS, LUPATTELLI A, BRANGLISTUEN RE, NORDENG H. Maternal Thy-

- roid Hormone Replacement Therapy Exposure and Language and Communication Skills of Offspring at 8 Years of Age. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1912424.
27. DOUGLAS RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond)*. 2019;33:183-190.
 28. INSULL EA, SIPKOVA Z, DAVID J, TURNER HE, NORRIS JH. Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: An effective and well-tolerated treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91:179-186.
 29. TRIMBOLI P, CASTELLANA M, SCONFENZA LM, et al: Efficacy of thermal ablation in benign non-functioning solid thyroid nodule: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019.
 30. TRIMBOLI P, PELLONI F, BINI F, MARI-NOZZI F, GIOVANELLA L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for benign thyroid nodules: 2-year follow-up results. *Endocrine*. 2019;65:312-317.
 31. CERVELLI R, MAZZEO S, BONI G, et al: Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: A retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:608-616.
 32. HE X, WU D, HU C, et al: Role of Metformin in the Treatment of Patients with Thyroid Nodules and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019;29:359-367.
 33. OROSCO R, HUSSAIN T, NOEL JE, et al: Radioactive iodine in differentiated thyroid cancer: a national database perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2019.
 34. MOLINARO E, CAMPOPIANO MC, PIERUZZI L, et al: Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at one single Italian center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.
 35. SAKAI T, SUGITANI I, EBINA A, et al: Active Surveillance for T1bN0M0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019;29:59-63.
 36. OH HS, KWON H, SONG E, et al: Tumor Volume Doubling Time in Active Surveillance of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019;29:642-649.
 37. LIN JF, JONKER PKC, CUNICH M, et al: Surgery alone for papillary thyroid microcarcinoma is less costly and more effective than long term active surveillance. *Surgery*. 2020;167:110-116.
 38. DEHBI HM, MALLICK U, WADSLEY J, NEWBOLD K, HARMER C, HACKSHAW A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:44-51.
 39. SEEJORE K, GERRARD GE, GILL VM, MURRAY RD. Can We Discharge Dynamically Risk-Stratified Low-Risk (Excellent Response to Treatment) Thyroid Cancer Patients After 5 Years of Follow-Up? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31:219-224.
 40. BONGERS PJ, GREENBERG CA, HSIAO R, et al: Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2020;167:94-101.
 41. CHOI Y, JUNG SL. Efficacy and safety of thermal ablation techniques for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2019.
 42. TENG DK, LI HQ, SUI GQ, et al. Preliminary report of microwave ablation for the primary papillary thyroid microcarcinoma: a large-cohort of 185 patients feasibility study. *Endocrine*. 2019;64:109-117.
 43. LAMARTINA L, MONTESANO T, FALCONE R, et al: Is it worth suppressing TSH in low- and intermediate risk papillary thyroid cancer patients before the first disease assessment? *Endocr Pract*. 2019;25:165-169.
 44. KIM M, HAN M, JEON MJ, et al: Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91:449-455.
 45. CABANILLAS ME, RYDER M, JIMENEZ C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev*. 2019;40:1573-1604.
 46. FUGAZZOLA L, ELISEI R, FUHRER D, et al: 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8:227-245.
 47. LOCATI LD, PIOVESAN A, DURANTE C, et al: Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer*. 2019;118:35-40.
 48. MASAKI C, SUGINO K, SAITO N, et al: Efficacy and limitations of lenvatinib therapy for ra-

- diodine-refractory differentiated thyroid cancer: real-world experiences. *Thyroid*. 2019.
49. ANDRADE F, PROBSTNER D, DECNOP M, et al: The Impact of Zoledronic Acid and Radioactive Iodine Therapy on Morbi-Mortality of Patients with Bone Metastases of Thyroid Cancer Derived from Follicular Cells. *Eur Thyroid J*. 2019;8:46-55.
50. MEHNERT JM, VARGA A, BROSE MS, et al: Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2019;19:196.
51. KURZROCK R, BALL DW, ZAHURAK ML, et al: A Phase I Trial of the VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib in Combination with the MEK Inhibitor Trametinib in Advanced Solid Tumors and Differentiated Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25:5475-5484.
52. CASTINETTI F, WAGUESPACK SG, MACHENS A, et al: Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:213-220.
53. CEOLIN L, DUVAL M, BENINI AF, FERREIRA CV, MAIA AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:R499-R518.
54. VALERIO L, BOTTICI V, MATRONE A, et al: Medullary thyroid cancer treated with vandetanib: predictors of longer and durable response. *Endocr Relat Cancer*. 2019.
55. BEUKHOF CM, BRABANDER T, VAN NEDERVEEN FH, et al: Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls. *BMC Cancer*. 2019;19:325.
56. FAN D, MA J, BELL AC, et al. Outcomes of multimodal therapy in a large series of patients with anaplastic thyroid cancer. *Cancer*. 2020;126:444-452.
57. WANG JR, ZAFEREO ME, DADU R, et al: Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAF(V600E)-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019;29:1036-1043.
58. LJUBAS J, OVESEN T, RUSAN M. A Systematic Review of Phase II Targeted Therapy Clinical Trials in Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11.
59. CHINTAKUNTLAWAR AV, YIN J, FOOTE RL, et al: A Phase 2 Study of Pembrolizumab Combined with Chemoradiotherapy as Initial Treatment for Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2019;29:1615-1622.

Εξελίξεις στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

Ε. Αναστασίου

- Η χορήγηση της τεπλιζουμάμπης σε συγγενείς ασθενών με ΣΔ1 υψηλού κινδύνου επιβραδύνει την κλινική εμφάνιση ΣΔ1
- Η χορήγηση χαμηλής δόσης αντί-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης συνδύαστηκε με μικρότερη μείωση του c-πεπτιδίου μετά δύο έτη
- Σημαντική μείωση της επίπτωσης εμφάνισης ΣΔ1 μετά την έναρξη του εμβολιασμού έναντι του ροταϊού
- Η χρήση του «υβριδικού κλειστού» συστήματος έναντι του «ανοικτού» για 6 μήνες συνδύαστηκε με περισσότερο χρόνο εντός των ευγλυκαιμικών ορίων και μείωση του χρόνου υπογλυκαιμίας καθώς και της A1C
- Η χρήση της αντλίας LGS-MiniMed με δυνατότητα αυτόματης διακοπής σε περίπτωση υπογλυκαιμίας μείωσε τον χρόνο υπογλυκαιμίας
- Λιγότερες υπογλυκαιμίες με την χορήγηση της ινσουλίνης glargine 300 U/mL vs της glargine 100U/mL
- Η χρήση της FLAsp έναντι της Asp σε κλειστό σύστημα συνδύαστηκε με υψηλότερα επίπεδα μεταγενεματικής γλυκαιμίας
- Η χρήση του συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS) ανεξάρτητα από την μέθοδο χορήγησης ινσουλίνης MDI ή CSII έναντι του συμβατικού αυτοέλεγχου γλυκόζης (SMBG) συνδύαστηκε με καλύτερη A1C
- Νέες συναινετικές οδηγίες για τον τρόπο χρήσης του συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS)
- Έγκριση από τον EMEA, αλλά όχι από τον FDA της χορήγησης της νταπαγλιφλοζίνης και της σοταγλιφλοζίνης ως συμπληρωματικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΔΜΣ > 27Kg/m²
- Αύξηση του χρόνου παραμονής στα ευγλυκαιμικά όρια με την νταπαγλιφλοζίνη και την σοταγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου

- *Πρόταση συναινετικών οδηγιών για την πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης σε ασθενείς με ΣΔ1 που λαμβάνουν γλιφλοζίνες*
- *Σε ασθενείς με ΣΔ1, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος παρέμεινε στο 78% η λειτουργία του μוסχεύματος μετά από 10 έτη*

Σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, φάσης 2 μελέτη σε συγγενείς ασθενών με ΣΔ1 υψηλού κινδύνου χορηγήθηκε η τεπλιζουμάμπη Ε.Φ., ένα μονοκλωνικό FcR αντίσωμα anti-CD3, για 14 συνεχείς ημέρες. Η διάμεση τιμή εμφάνισης ΣΔ1 ήταν 48,4 μήνες για την ομάδα της τεπλιζουμάμπης έναντι 24,4 του εικονικού φαρμάκου. Το ετήσιο ποσοστό εμφάνισης ΣΔ1 στην ομάδα της τεπλιζουμάμπης ήταν 14,9% έναντι 35,9% του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες (εξάνθημα και παροδική λεμφοπενία). Συμπερασματικά η τεπλιζουμάμπη καθυστερεί την εμφάνιση ΣΔ1 σε άτομα υψηλού κινδύνου.¹ Σε άρθρο ανάλυσης των ευρημάτων της μελέτης οι συγγραφείς διαπιστώνουν ότι η χορήγηση της τεπλιζουμάμπης είναι αποτελεσματικότερη στην πρόληψη της κλινικής εμφάνισης ΣΔ1 στα άτομα που εμφανίζουν ενεργή ανοσολογική αντίδραση σταδίου 2².

Σε τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη (ABATE), σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ1, μέσα στις 12 πρώτες εβδομάδες από τη διάγνωση, χορηγήθηκε αρχικά, για 14 ημέρες Ε.Φ, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD3, η τεπλιζουμάμπη, και στη συνέχεια μετά από 1 έτος επαναλήφθηκε το σχήμα. Μετά από δύο έτη παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη απώλεια του c-πεπτιδίου, χαμηλότερα επίπεδα A1C, και ημερήσιες ανάγκες ινσουλίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι «απαντητές» είχαν συγκεκριμένα ανοσολογικά χαρακτηριστικά, όπως αυξημένο αριθμό ανενεργών CD8+T κυττάρων. Επτά έτη μετά την διάγνωση του ΣΔ1 οι ασθενείς επανεξετάστηκαν. Οι «απαντητές» συνέχιζαν να παρουσιάζουν αυ-

ξημένα επίπεδα c-πεπτιδίου, καθώς και αυξημένο αριθμό ανενεργών CD8+T κυττάρων³.

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ1 (<100ημέρες) σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη διπλή-τυφλή φάσης 2β μελέτη χορηγήθηκαν α) αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη σε χαμηλή δόση (ATG) (2,5mg/kg) β) συνδυασμός χορήγησης χαμηλής δόσης ATG και pegylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) και γ) εικονικό φάρμακο. Μετά δύο έτη η ομάδα της ATG παρουσίασε μικρότερη μείωση του c-πεπτιδίου και χαμηλότερη A1C έναντι του εικονικού φαρμάκου. Αντίθετα ο συνδυασμός ATG/G-CSF δεν βελτίωσε το αποτέλεσμα⁴.

Με την έναρξη του εμβολιασμού στις ΗΠΑ κατά του ροταϊού, στο διάστημα 2001-2017, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση κατά 33% της επίπτωσης εμφάνισης ΣΔ1⁵.

Έχουν γίνει μεγάλα βήματα για την βελτίωση των εξωτερικών «κλειστών» συστημάτων ινσουλίνης, γνωστών και ως «τεχνητό πάγκρεας». Τα συστήματα αυτά αποτελούνται από: (α) αντλία συνεχούς ΥΔ έγχυσης ινσουλίνης, (β) σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS), και (γ) ρυθμιστικούς αλγορίθμους που καθορίζουν αυτόματα τον ρυθμό έγχυσης της ινσουλίνης. Σημαντικές βελτιώσεις έχουν σημειωθεί στην ακρίβεια του CGMS, καθώς και στην εξέλιξη των ρυθμιστικών αλγορίθμων που μπορούν πλέον να εφαρμόζονται σε smartphones και όχι σε Η/Υ. Ήδη κυκλοφορεί το «υβριδικό» τεχνητό πάγκρεας στο οποίο η χορήγηση της βασικής ινσουλίνης γίνεται αυτόματα, ενώ για την χορήγηση της προγευματικής ινσουλίνης συμμετέχει ο ασθενής εισάγοντας στο σύστημα την ποσότητα των υδατανθράκων των διαφόρων

γυμμάτων. Η αδυναμία αυτόματης χορήγησης και της προγευματικής ινσουλίνης οφείλεται στην κινητική των υπαρχουσών ινσουλινών, που παρουσιάζουν σχετικά αργή έναρξη δράσης και μεγάλη διάρκεια⁶.

Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 μηνών, σε καθημερινές συνθήκες διαβίωσης, συμμετείχαν 168 ασθενείς με ΣΔ1, ηλικίας από 14-71 έτη. Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα ενός «υβριδικού κλειστού» συστήματος συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με «ανοικτό» σύστημα, που περιλάμβανε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης σε συνδυασμό με αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης. Διαπιστώθηκε ότι η χρήση του «υβριδικού κλειστού» συστήματος έναντι το «ανοικτού» συνδυάστηκε με περισσότερο χρόνο εντός των ευγλυκαιμικών ορίων (70-180mg/dl) κατά την διάρκεια του 24ωρου (71% vs. 59%, $p < 0,001$). Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση τόσο του χρόνου υπογλυκαιμίας ($< 70\text{mg/dl}$), όσο και της A1C κατά 0,33% με την χρήση του «υβριδικού κλειστού» συστήματος⁷.

Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξε Γαλλική πολυκεντρική διασταυρούμενη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων με «υβριδικό κλειστό» σύστημα, το Diabeloop Generation 1 (DBLG1), που περιλαμβάνει αντλία χωρίς καθετήρα (patchrump). Διαπιστώθηκε ότι η χρήση του DBLG1 έναντι του «ανοικτού» συστήματος συνδυάστηκε με περισσότερο χρόνο εντός των ευγλυκαιμικών ορίων (70-180mg/dl) κατά την διάρκεια του 24ωρου (68,5% vs. 59,4%, $p < 0,001$), καθώς και με σημαντική μείωση του χρόνου υπογλυκαιμίας ($< 70\text{mg/dl}$)⁸.

Συγκρίθηκε αναδρομικά σε 920 ασθενείς με ΣΔ1 σε πραγματικές συνθήκες, στο διάστημα 2016-2018, η αποτελεσματικότητα της αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, η οποία έχει την δυνατότητα αυτόματης διακοπής σε περίπτωση υπογλυκαιμίας (LGS-Mini Med Paradigm Veo) έναντι της συμβατικής αντλίας (MiniMed 640G) σε συνδυασμό με CGMS, για την αντιμετώπιση των υπογλυκαιμιών. Η ομάδα που χρησιμοποίησε την αντλία LGS με την αυτόματη διακοπή σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς αυτόματη διακοπή, παρουσίασε σημαντικά μειωμένο χρόνο παραμονής σε επίπεδα γλυκόζης $< 55\text{mg/dl}$ (0,3%

vs 0,8%, $p < 0,001$), που δεν συνοδεύτηκε από επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου⁹.

Σε μετα-ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1, συγκρίθηκε η χορήγηση της glargine-300 έναντι της glargine-100. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση σοβαρών νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων (RR=0,64), καθώς και οριακή βελτίωση της A1C κατά 0,08%¹.

Σε Ευρωπαϊκή πολυκεντρική αναδρομική μελέτη μη παρέμβασης (EU-TREAT), σε 888 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1, η μετάβαση από τις βασικές ινσουλίνες (γλαργίνη-U100 και detemir) στην χορήγηση της ινσουλίνης degludec για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών, συνδυάστηκε με σημαντικά λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, στις ίδιες ή χαμηλότερες δόσεις¹¹.

Η FIAsp, fasteraspart, είναι μία νέα ινσουλίνη υπερταχείας δράσης. Προέρχεται από την ινσουλίνη aspart, στην οποία έγινε προσθήκη δύο εκδόχων: της νιασιναμίδης, με σκοπό την ταχύτερη απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό και της L-Αργινίνης για τη σταθεροποίηση του μορίου. Σε διπλή-τυφλή διασταυρούμενη μελέτη συγκρίθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης έναντι της Aspσε ΣΔ1 ασθενείς που χρησιμοποιούσαν «υβριδικό κλειστό» σύστημα συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ινσουλινών στο χρόνο εντός των ευγλυκαιμικών ορίων (70-180mg/dl) κατά την διάρκεια του 24ωρου, καθώς και στο χρόνο υπογλυκαιμίας ($< 70\text{mg/dl}$). Όμως η χορήγηση της FIAsp έναντι της Asp συνδυάστηκε με υψηλότερα επίπεδα μεταγευματικής γλυκαιμίας. Η ερμηνεία των συγγραφών για το εύρημα είναι ότι ο ήδη χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος στο κλειστό σύστημα βασίζεται στην κινητική της Asp, που δεν φαίνεται να εναρμονίζεται με την FIAsp¹².

Σε ασθενείς με ΣΔ1 υπό αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης μελετήθηκε ο ασφαλέστερος τρόπος αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας μετά από αερόβια άσκηση, διάρκειας μιας ώρας. Διαπιστώθηκε ότι η επιλογή μείωσης του βασικού ρυθμού κατά 50-80% του συνήθους, 90 λεπτά πριν την άσκηση, υπέρχει της πλήρους διακοπής της αντλίας αμέσως πριν την άσκηση, ως προς την μείωση

του υπογλυκαιμικού κινδύνου, χωρίς να επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο μετά την άσκηση¹³.

Σε μη-τυχαιοποιημένη, προοπτική, κλινική μελέτη, σε πραγματικές συνθήκες, διάρκειας 3 ετών, σε 94 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα τεσσάρων ειδών θεραπειών: (α) σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS) σε συνδυασμό με σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης (MDI), (β) CGMS σε συνδυασμό με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (CSII), (γ) συμβατικός αυτοέλεγχος γλυκόζης (SMBG) και MDI, και τέλος (δ) CGMS και MDI. Στα 3 έτη και οι δύο ομάδες με CGMS παρουσίαζαν μείωση της A1C έναντι των ομάδων του SMBG. Συγκεκριμένα CGMS και MDI: A1C = 7,0%, CGMS και CSII: A1C=6,9%, έναντι SMBG και MDI: A1C=8,0%, SMBG και CSII: A1C=7,7%. Περαιτέρω, στις δύο ομάδες με CGMS παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου υπογλυκαιμίας¹⁴. Σε ανασκόπηση των θεραπευτικών επιλογών οι συγγραφείς προτείνουν ότι η χρήση του CGMS ανεξάρτητα από την μέθοδο χορήγησης ινσουλίνης MDI ή CSII συνδυάζεται με καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα. Προτείνουν ότι στην προσπάθεια περαιτέρω εντατικοποίησης της θεραπευτικής αγωγής στους ασθενείς με ΣΔ1 πρέπει να προηγείται το σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS) έναντι της αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (CSII), λαμβάνοντας υπόψη και το κόστος¹⁵.

Σε διεθνή συνάντηση ειδικών στα πλαίσια του Συνεδρίου «Προηγμένες Τεχνολογίες και Θεραπείες για τον ΣΔ» προτάθηκαν συναινετικές οδηγίες για τον τρόπο χρήσης του συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS) και για τους κλινικούς στόχους, που προτείνονται στους ασθενείς με βάση τα δεδομένα που παρέχει το σύστημα. Το σύστημα πρέπει να καταγράφει τα εξής στοιχεία: 1) αριθμός ημερών ελέγχου (14 ημέρες), 2) χρόνος που το σύστημα είναι ενεργό (70% του συνολικού χρόνου), 3) μέση τιμή γλυκόζης, 4) αντιστοιχία με τιμή A1C, 5) διακύμανση τιμών γλυκόζης (στόχος <36%), 6) χρόνος >250 mg/dl <5%, 7) χρόνος μεταξύ 181-250mg/dl <25%, 8) χρόνος παραμονής στα ευγλυκαιμικά όρια (70-180mg/dl) >70%, 9) χρόνος μεταξύ 54-69mg/dl <4% και 10) χρόνος < 54 mg/dl <1%¹⁶.

Οι γλιφλοζίνες αναστέλλουν τον συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με ένα μη-ινσουλινοεξαρτώμενο μηχανισμό, αυξάνοντας την απέκκριση της γλυκόζης από τα ούρα, που οδηγεί σε ήπια ωσμωτική διούρηση, καθώς και σε απώλεια θερμίδων. Η χορήγηση των αναστολέων SGLT-2 σε ασθενείς με ΣΔ1 ως συμπληρωματική αγωγή επιπροσθέτως της ινσουλινοθεραπείας, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της A1C, του ΣΒ, της συστολικής ΑΠ, της βασικής καθώς και της bolus χορήγησης ινσουλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επίσης το σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης έδειξε σημαντική μείωση των διακυμάνσεων της γλυκόζης. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στα υπογλυκαιμικά επεισόδια έναντι του εικονικού φαρμάκου. Όμως η χορήγηση των αναστολέων SGLT-2 συνδυάστηκε με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης (OR = 3,38), καθώς και ουρογεννητικών λοιμώξεων. Το 2019 ο EMEA ενέκρινε την χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης και της σοσταγλιφλοζίνης ως συμπληρωματικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΔΜΣ>27Kg/m². Ο NICE επίσης ενέκρινε την χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΔΜΣ>27Kg/m² που λαμβάνουν δόση ινσουλίνης μεγαλύτερη από 0,5 U/Kg ΣΒ, είναι άριστα εκπαιδευμένοι και παρακολουθούνται συστηματικά από ειδικό. Και η Ιαπωνία προχώρησε στην έγκριση της ιπραγλιφλοζίνης. Αντίθετα, ο FDA δεν ενέκρινε την χορήγηση των γλιφλοζινών, θεωρώντας ότι όταν ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚ) είναι 5-17πλάσιος έναντι του εικονικού φαρμάκου, σε σχεδιασμένες μελέτες με εκπαιδευμένους ασθενείς και υπό συνεχή παρακολούθηση, η επίπτωση της ΔΚ σε συνήθεις συνθήκες θα είναι πολύ μεγαλύτερη. Ας σημειωθεί ότι η ΔΚ μπορεί να αποβεί και θανατηφόρα^{17,18}.

Σε διεθνή συνάντηση ειδικών προτάθηκαν συναινετικές οδηγίες για την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚ) σε ασθενείς με ΣΔ1 που λαμβάνουν γλιφλοζίνες. Τονίστηκε ότι μπορεί να παρουσιαστεί η ΔΚ με φυσιολογικές ή ελαφρά αυξημένες τιμές γλυκόζης, «ευγλυκαιμική ΔΚ». Η δοσολογία της ινσουλίνης δεν πρέπει να μειώνεται περισσότερο από 10-

20%. Απαραίτητος είναι ο αυτοέλεγχος της κετόνης αίματος. Τέλος η χορήγησή τους προϋποθέτει την εκπαίδευση τόσο των ασθενών όσο και των ιατρών¹⁹.

Σε συνδυασμένη ανάλυση των δύο διεθνών πολυκεντρικών διπλών-τυφλών, φάσης 3 μελετών, (*DEPICT1* και 2), σε 1591 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1, που ελάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας μενταπαγλιφλοζίνη είτε εικονικό φάρμακο υπολογίστηκε, με την χρήση συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, ο χρόνος παραμονής στα ευγλυκαιμικά (70-180mg/dl) και στα υπογλυκαιμικά όρια (<70mg/dl) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στις 24 εβδομάδες παρατηρήθηκε 6,48% αύξηση του χρόνου παραμονής στα ευγλυκαιμικά όρια με την νταπαγλιφλοζίνη έναντι 2,59% μείωσης με το εικονικό φάρμακο, χωρίς παράλληλα να αυξηθεί ο χρόνος παραμονής σε υπογλυκαιμία²⁰. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσίασε και η χορήγηση σσταγλιφλοζίνης(*TANDEM 2*)²¹.

Σε προοπτική μελέτη συγκρίθηκε η εξέλιξη 28 ασθενών με ΣΔ1 και ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος χωρίς ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στην δεκαετία το 28% των ασθενών διατηρούσε A1C χαμηλότερη από 6,5%. Η λειτουργία του μοσχεύματος παρέμενε στο 78% των ασθενών και συνδυάστηκε με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, με ανάγκη για μικρότερη δόση ινσουλίνης, καθώς και με σημαντικά μειωμένα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τα αποτελέσματα σε σχέση με την σύλληξη μεταμόσχευσης νεφρού²².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- HEROLD KC, BUNDY BN, LONG SA, BLUESTONE JA, DIMEGLIO LA, DUFORT MJ, et al: (2019). An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 381:603-613.
- DAYAN CM, KORAH M, TATOVIC D, BUNDY BN, HEROLD KC. (2019). Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet* 394:1286-1296.
- PERDIGOTO AL, PRESTON-HURLBURT P, CLARK P, LONG SA, LINSLEY PS, HARRIS KM et al: (2019). Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*, 62:655-664.
- HALLER MJ, LONG SA, BLANCHFIELD JL, SCHATZ DA, SKYLER JS, KRISCHER JP et al: (2019). Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes* 68:1267-1276.
- ROGERS MAM, BASU T, KIM C. (2019). Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001-2017. *Sci Rep*. 13:7727.
- BECK RW, BERGENSTAL RM, LAFFEL LM, PICKUP JC. (2019). Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* 394:1265-1273.
- BROWN SA, KOVATCHEV BP, RAGHINARU D, LUM JW, BUCKINGHAM BA, KUDVA YC, et al: (2019). Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 381:1707-1717.
- BENHAMOU PY, SYLVIA F, REZNIK Y, THIVOLET C, PAULINE SCHAEPELYNCK, RENARD E, et al: (2019). Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet* 1:1 PE17-E25.
- P. CHOUDHARY P, DE PORTU S, ARIETTA A, CASTAPEDA J, CAMPBELL FM. (2019). Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabetes*, 36:9, 1100-1108.
- DIEZ-FERNANDEZ A, CAVERO-REDONDO I, MORENO-FERNANDEZ J, POZUELO-CARRASCOSA DP, GARRIDO-MIGUEL M, MARTINEZ-VIZCAINO V. (2019) Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*, 56:355-364.
- KNUDSEN ST, LAPOLLA A, SCHULTES B, TENTOLOURIS N, CATARIG A-M, WOLDEN ML, T. SIEGMUND T (2019). Clinical benefits of switching to insulin degludec irrespective of previous basal insulin therapy in people with Type 1 or Type 2 diabetes: evidence from a European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EUTREAT). *Diabet Med*, 36:868-877.

12. DOVC K, PIONA C, YEŞILTEPEMUTLU G, BRATINA N, JENKOBIZJAN B, LEPEJ D, et al: (2020). Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*, 43:29-36
13. ZAHARIEVA DP, MCGAUGH S, POONIR, VIENNEAU T, LY T, RIDDELL MC. (2019). Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 42:824-831.
14. XOUPAL J, PETRUŽELKOVA L, GRUNBERGER G, HASKOVA A, FLEKAČ M, MATOULEK M, et al: (2020). Glycemic Outcomes in Adults with T1D are impacted more by Continuous Glucose Monitoring than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up from the COMISAIR Study. *Diabetes Care*, 43:37-43
15. MARTIN CT, CRIEGO AB, CARLSON AL, BERGENSTAL RM. (2019). Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which comes first-Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump? *Curr Diab Rep*. 19:50.
16. BATTELINO T, DANNE T, BERGENSTAL RM, AMIEL SA, BECK R, BIESTER T, et al (2019). Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*, 42:1593-1603.
17. TAYLOR SI, BLAU JE, ROTHER KI, BEITELSHEES AL. (2019). SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 7:949-958.
18. WOLFSDORF JI AND RATNER RF (2019). SGLT Inhibitors for Type 1 Diabetes: Proceed With Extreme Caution *Diabetes Care*, 42: 991-993.
19. DANNE T, GARG S, PETERS AL, BUSE JB, MATHIEU C, PETTUS JH, et al (2019). International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*, 42:1147-1154.
20. MATHIEU C, DANDONA P, PHILLIP M, ORON T, LIND M, HANSEN L, THORIN F, et al (2019). Glucose Variables in Type 1 Diabetes Studies With Dapagliflozin: Pooled Analysis of Continuous Glucose Monitoring Data From DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care*, 42:1081-1087.
21. DANNE T, CARIOU B, BUSE JB, GARG SK, ROSENSTOCK J, BANKS P, et al. (2019). Improved Time in Range and Glycemic Variability with Sotagliflozin in Combination with Insulin in Adults with Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis of 24-Week Continuous Glucose Monitoring Data From the inTandem Program. *Diabetes Care*, 42:919-930.
22. VANTYGHM MC, CHETBOUN M, GMYR V, JANNIN A, ESPIARD S, LE MAPIHAN K, et al. (2019). Ten-Year Outcome of Islet alone or Islet after Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study. *Diabetes Care*, 42:2042-2049.
23. ZAHARIEVA DP, MCGAUGH S, POONIR, VIENNEAU T, LY T, RIDDELL MC⁴. (2019). Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 42:824-831.

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Α. Μητράκου, Γ. Παναγόπουλος, Π. Καζάκου

- Νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής κι Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για την διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σύμφωνα με τις πρόσφατες μελέτες καρδιοπροστασίας
- Αποτελεσματικότητα του SGLT-2 μεταφορέα καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια ή αλβουμινουρία (μελέτη CRENDENCE)
- Η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης μειώνει τους θανάτους απο καρδιαγγειακό αίτιο και την νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (μελέτη DECLARE-TIMI 58)
- Η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης προλαμβάνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 με ικανοποιητική νεφρική λειτουργία (μελέτη DECLARE-TIMI 58)
- Η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης ανεξαρτήτως της ύπαρξης Σακχαρώδη Διαβήτη ως συννοσηρότητας (μελέτη DAPA-HF)
- Η χορήγηση δουλαγλουτίδης έχει θέση στην διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου ασθενών μέσης ή και μεγαλύτερης ηλικίας με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ενώ συγχρόνως μειώνει την εξέλιξη μικροαγγειακής νόσου με τα καλύτερα αποτελέσματα στην μείωση της μικροαλβουμινουρίας (μελέτη REWIND)
- Η απο του στόματος χορηγούμενη μονοθεραπεία με σεμαγλουτίδη σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 είναι αποτελεσματική στην μείωση της γλυκαιμίας και του σωματικού βάρους με ασφάλεια, ακόμα και σε σύγκριση με ενέσιμο GLP-1 ανάλογο
- Η απο του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη άπαξ ημερησίως δεν είναι κατώτερη της άπαξ ημερησίως μεγίστης δόσης ενέσιμης λιραγλουτίδης

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2

Τον Δεκέμβριο 2019 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία (EASD) δημοσίευσαν κατευθυντήριες οδηγίες με στόχο την πρόληψη και αντιμετώπιση της επίδρασης του διαβήτη στην καρδιά και τα αγγεία σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών κατά τα 5-6 τελευταία έτη. Σύμφωνα με τις οδηγίες τους συνιστούν αναστολείς των SGLT-2 (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη ή νταπαγλιφλοζίνη) σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο ή πολύ υψηλού/υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ακόμα και ως μονοθεραπεία έναρξης σε πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς, με στόχο την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για την μείωση νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ένδειξη IA). Η εμπαγλιφλοζίνη συνιστάται επιπλέον για την μείωση των θανατηφόρων επεισοδίων. Τα ανάλογα GLP-1 λιραγλουτίδη, σεμαγλουτίδη και ντουλαγλουτίδη συνιστώνται σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο, με στόχο την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (ένδειξη IA) κι επιπλέον η λιραγλουτίδη για μείωση των θανατηφόρων επεισοδίων. Η μετφορμίνη συνιστάται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου με $eGFR > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ κινδύνου (ένδειξη IIA). Απο τους DPP-4 αναστολείς, η σαξαγλιπτίνη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια⁴.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία ανανέωσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σύμφωνα με τα σημαντικά αποτελέσματα των τελευταίων μελετών καρδιοπροστασίας των νεωτέρων αντιδιαβητικών αγωγών που δημοσιεύθηκαν το 2020. Οι σημαντικές αλλαγές συνιστανται στα ακόλουθα:

1. Ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νό-

σου πρέπει να λαμβάνουν ανάλογο GLP-1 η αναστολέα SGLT-2 προκειμένου να μειώσουν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια καρδιαγγειακό θάνατο ή εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ανεξάρτητα από την HbA_{1c} ή τους στόχους της HbA_{1c}.

2. Ανάλογα GLP-1 θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΣΔ2 έστω και χωρίς καρδιαγγειακή νόσο αλλά υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.
3. Αναστολείς SGLT-2 πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΣΔ2 και καρδιακή ανεπάρκεια ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης, όπως επίσης και σε ασθενείς με ΣΔ2 και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια $e-GFR 30 - \leq 60 \text{ mLmin}^{-1} [1,73 \text{ m}]^{-2}$ ή λόγο λευκωματίνης/κρεατινίνης $> 30 \text{ mg/g}$, ιδιαίτερα σε αυτούς με λόγο $> 300 \text{ mg/g}$ για να προληφθεί η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και ο καρδιαγγειακός θάνατος¹.

SGLT2 αναστολείς: αποτελεσματικότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια και την χρόνια νεφρική νόσο

Η αντιδιαβητική δράση των SGLT2 αναστολέων οφείλεται κυρίως στην αυξημένη αποβολή γλυκόζης από το ουροποιητικό. Επιπροσθέτως, οι SGLT2 αναστολείς έχουν εμφανίσει σημαντικά καρδιοπροστατευτικά οφέλη μέσω ποικίλων πιθανών μηχανισμών, στους οποίους περιλαμβάνονται η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η απώλεια βάρους, η νατριούρηση, η οσμωτική διούρηση και η παροχή εναλλακτικών πηγών ενέργειας μέσω αλλαγών στο μεταβολισμό.

Σύμφωνα με πρόσφατες κλινικές μελέτες, οι SGLT-2 αναστολείς εκτός από την καρδιαγγειακή ασφάλεια, έχουν αναδείξει και αξιοσημείωτα οφέλη στην καρδιακή ανεπάρκεια και την χρόνια νεφρική νόσο μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων της αντιδιαβητικής τους δράσης. Στην μελέτη EMPAREG, η χορήγηση εμ-

παγλιφλοζίνης ελάττωσε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και δευτερογενώς τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια και στην μελέτη CANVAS, η καναγλιφλοζίνη εμφάνισε παρεμφερή αποτελέσματα. Στην μελέτη DECLARE-TIMI¹⁵, αν και η δαπαγλιφλοζίνη δεν ελάττωσε σε σημαντικό βαθμό τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, ελάττωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακοί θάνατοι-νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια. Ως αποτέλεσμα των μελετών αυτών, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη έχουν λάβει έγκριση με ευρεία ένδειξη για την ελάττωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Στην μελέτη DECLARE -TIMI 58 17,160 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 10,186 ασθενών χωρίς αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο, ετέθησαν σε αγωγή με νταπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για 4,2 έτη. Η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης έδειξε μη κατωτερότητα ως προς την εύωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων έναντι του εικονικού φαρμάκου, μείωσε όμως σημαντικά αλλά μείωσε τους θανάτους από καρδιαγγειακό αίτιο και την νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια¹⁵.

Τα ευρήματα αυτά συμπληρώνονται από τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης DAPA-HF^{7,9,10}, στην οποία ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ελαττώθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξαρτήτως της ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη ως συννοσηρότητας. Η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης ήταν αποτελεσματική και καλά ανεκτή σε όλο το εύρος των ηλικιών ακόμα και στους γηραιότερους.

Από τις μελέτες για την καρδιοπροστασία, προκύπτουν δευτερογενώς τα νεφροπροστατευτικά οφέλη της χορήγησης των SGLT2 αναστολέων, ακόμα και σε ασθενείς, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Τα νεφροπροστατευτικά τους οφέλη έχουν αποδοθεί -τουλάχιστον μερικώς- στην ευεργετική τους δράση στην σπειραματική αιμοδυναμική.

Συγκεκριμένα, στην μελέτη CREDENCE¹², η καναγλιφλοζίνη (100mg) ελάττωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, της επιδείνωσης

της νεφρικής λειτουργίας, του καρδιαγγειακού θανάτου και της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια. Η μελέτη CREDENCE είναι η πρώτη μελέτη που έθεσε σαν πρωτογενές καταληκτικό σημείο την επίδραση ενός αναστολέα SGLT2 στην νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και αλβουμινουρία. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη CREDENCE είχαν Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 με HbA1c 6,5% -12%, διάρκεια διαβήτη περί τα 16 έτη, σε αντιδιαβητική αγωγή που δεν συμπεριλάμβανε αναστολέα SGLT2, eGFR 30 - <90 mL/min/1,73 m², και μακροαλβουμινουρία (>300-5000 mg/g κρεατινίνης). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν την μέγιστη ανεκτή δόση ACEi ή ARB. Κατά την έναρξη της μελέτης, η μέση τιμή HbA1c ήταν 8,3% και η μέση τιμή λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης (UACR) 927 mg/g. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν καρδιαγγειακή νόσο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν στους 4401 ασθενείς στην διάρκεια 2,62 ετών παρακολούθησης ότι τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης ήτοι εξέλιξη της νεφρικής νόσου, διπλασιασμός της κρεατινίνης και καρδιαγγειακός ή νεφρικής αιτιολογίας θάνατος ανήλθε σε 43,2 περιστατικά /1000 ασθενείς-έτη στην ομάδα που έλαβε καναγλιφλοζίνη και σε 61,2 περιστατικά ανά 1000 ασθενείς-έτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίδραση της καναγλιφλοζίνης ήταν αποτελεσματική ακόμα και σε άτομα με καλή ρύθμιση του σακχάρου (HbA_{1c} <7%)³. Επιπλέον στην μελέτη CREDENCE δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ακρωτηριασμός κάτω άκρων ή κατάγματα που είχαν συμβεί στη μελέτη CANVAS παρότι στην μελέτη CREDENCE 5% των ασθενών είχαν ιστορικό ακρωτηριασμών και 24% είχαν περιφερική αγγειοπάθεια. Επιπλέον παρότι οι λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συστήματος αυξήθηκαν με την χορήγηση καναγλιφλοζίνης, ο συνολικός αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλότερος από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην μελέτη DECLARE-TIMI 58, εξετάσθηκε η χορήγηση 10 mg νταπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με Σ. Διαβήτη τύπου 2 με HbA1c

6,0-12,0% και ή εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και κάθαρση κρεατινίνης >60 mL/min. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης ορίσθησαν η μείωση του eGFR τουλάχιστον κατά 40% σε επίπεδα <60 mL/minper 1,73m², ή αιμοδιάλυση για τουλάχιστον 90 ημέρες, ή eGFR <15mL/minper 1,73 m², ή θάνατος νεφρικής ή καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η ανάλυση ανέδειξε ότι η νταπαγλιφλοζίνη φαίνεται να προλαμβάνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε αυτόν τον μεγάλο μεγέθους κι ετερόμορφο πληθυσμό από μων με ΣΔ2 με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο οι περισσότεροι των οποίων είχαν ικανοποιητική νεφρική λειτουργία κατά την ένταξη τους στην μελέτη¹¹.

Σημειώνεται ότι οι SGLT2 αναστολές δεν εμφανίζουν αντιδιαβητική δράση σε χαμηλές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης. Ωστόσο διατηρούν την καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική τους δράση-ανεξάρτητα από την αντιδιαβητική-σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης έως 30ml/min/1,73m². Συνεπώς, θεωρείται πιθανό με την ολοκλήρωση των μελετών σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, οι SGLT2 να λάβουν ένδειξη και σε αυτή την κατηγορία και σίγουρα σε όλους τους ασθενείς με αλβουμινουρία διαβητικής αιτιολογίας.

Οι θεραπευτικές εξελίξεις των SGLT2 αναστολέων αποτελούν κλινική πρόκληση ως προς την επιλογή αντιδιαβητικής αγωγής. Κριτήρια αποτελούν η γλυκαιμική τους αποτελεσματικότητα αλλά και οι ευεργετικές πλειοτρόπες δράσεις τους. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγούνται σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση πλησίον του στόχου ώστε να μειώνεται η αντιπερτασική τους αγωγή και να αποφεύγονται επεισόδια ορθοστατικής υπότασης. Επίσης ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν συγχρηγούνται με ινσουλίνη προς αποφυγή της ευγλυκαιμικής κετοξέωσης επί χαμηλών δόσεων ινσουλίνης. Η μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής θεραπείας με SGLT2 αναστολές απαιτεί συνεργασία ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, ενδοκρινολόγους, καρδιολόγους, νεφρολόγους και εξειδικευμένους εκπαιδευτές ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η ελάττωση της αλβουμινουρίας με την χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης ως αντιδιαβητική μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με την σαξαγλιπτίνη και το αποτέλεσμα της συγχορήγησης δαπαγλιφλοζίνης και σαξαγλιπτίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 – μελέτη DELIGHT

Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2), η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας επιβραδύνεται με την εντατική γλυκαιμική ρύθμιση και την χορήγηση θεραπείας για την ελάττωση της αλβουμινουρίας. Στην μελέτη DELIGHT εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης αναστολέα του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου δαπαγλιφλοζίνης στην ελάττωση της αλβουμινουρίας, ως αντιδιαβητική μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τον αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 σαξαγλιπτίνη. Εκτιμήθηκε επίσης το αποτέλεσμα της συγχορήγησης δαπαγλιφλοζίνης-σαξαγλιπτίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔΤ2 και μέτρια έως σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο.

Στην διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη DELIGHT, συμμετείχαν 461 ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΣΔΤ2, αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα (λόγο ουρίας προς κρεατινίνης ούρων 30-3500mg/g), ρυθμό σπειραματικής διήθησης 25-75mL/min/ 1,73 m² και τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 7,0%-11,0%. Όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν σταθερές δόσεις αναστολέων των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II και αντιδιαβητικής αγωγής για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) σε χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης 10mg ημερησίως ως μονοθεραπεία, δαπαγλιφλοζίνη 10mg και σαξαγλιπτίνη 2,5mg ημερησίως και εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο

ορίστηκε η μεταβολή από την αρχική τιμή του λόγου ουρία προς κρεατινίνη ούρων (ομάδες δαπαγλιφλοζίνης και δαπαγλιφλοζίνης-σαξαγλιπτίνης) και η μεταβολή των τιμών γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης την 24η εβδομάδα.

Η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και δαπαγλιφλοζίνης-σαξαγλιπτίνης ελάττωσε τον λόγο ουρίας προς κρεατινίνη καθόλη την διάρκεια της μελέτης. Στο χρονικό σημείο της 24^{ης} εβδομάδας, η διαφορά στην μέση τιμή του λόγου ουρίας προς κρεατινίνη ήταν -21% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και -38% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης-σαξαγλιπτίνης. Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ελαττώθηκε στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης-σαξαγλιπτίνης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου κατά -0,58%. Ο αριθμός ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής ήταν παρεμφερής ανάμεσα στις 3 ομάδες.

Συμπερασματικά, η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης ως αντιδιαβητική μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σαξαγλιπτίνη ως προσθήκη σε θεραπεία με των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II, αποτελεί ελκυστική εναλλακτική για την ελκυστική εναλλακτική για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και προϋπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο¹³.

**GLP-1 ανάλογα:
αποτελεσματικότητα στην
καρδιαγγειακή προστασία
και την χρόνια νεφρική
νόσο**

Το καρδιαγγειακό όφελος της χορήγησης δουλαγλουτίδης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 – Η μελέτη REWIND

Η δουλαγλουτίδη αποτελεί έναν από τους GLP-1 αγωνιστές, οι οποίοι ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Στην μελέτη REWIND εκτι-

μήθηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης δουλαγλουτίδης στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ως προσθήκη στην υπάρχουσα αντιδιαβητική θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με ή χωρίς υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι ευρίσκονται σε ένα ευρύ φάσμα γλυκαιμικής ρύθμιση.

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, συμμετείχαν 9.901 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με προηγμένη καρδιαγγειακό σύμβαμα ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε εβδομαδιαίως χορηγούμενη υποδορίως ενέσιμη δουλαγλουτίδη (1,5mg) ή εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες τέθηκαν σε παρακολούθηση τουλάχιστον ανά εξάμηνο για τυχόν καρδιαγγειακά ή λοιπά σοβαρά κλινικά συμβάματα.

Ως σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η πρώτη εμφάνιση μη θανατηφόρου οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Κατά την διάρκεια της μελέτης (μέσος χρόνος παρακολούθησης 5,4 έτη), το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό (2,7% έναντι 2,4%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Συμπερασματικά, η χορήγηση δουλαγλουτίδης έχει θέση στην διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου ασθενών μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁶.

Αποτελέσματα της χορήγησης δουλαγλουτίδης στην νεφρική νόσο σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 – Ανάλυση της μελέτης REWIND

Στην μελέτη REWIND εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης δουλαγλουτίδης στα μεί-

ζονα καρδιαγγειακά συμβάτα. Σκοπός της παρούσας ανάλυσης της μελέτης REWIND είναι η εκτίμηση της μακροπρόθεσμης χορήγησης του GLP-1 ανταγωνιστή Ντουλαγλουτίδης στην νεφρική νόσο.

Κατά την διάρκεια της μελέτης, μετρήθηκαν ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων και υπολογίστηκε ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (eGFR) από τις εργαστηριακές τιμές δειγμάτων ούρων και ορού στα κατά τόπους εργαστήρια κάθε 12 μήνες. Το πρωτογενές και δευτερογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αναφέρθηκαν στην δημοσίευση για το καρδιαγγειακό όφελος της χορήγησης ντουλαγλουτίδης. Στη συγκεκριμένη ανάλυση ερευνήθηκε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της μικροαγγειακής νόσου (ορισμένο ως την εμφάνιση για πρώτη φορά μικροαλβουμινουρίας-λόγος ουρίας προς κρεατινίνη >33,9 mg/μmol), η συνεχής ποσοστιαία ελάττωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης άνω του 30% και η χρόνια θεραπεία υποκατάστασης με τεχνητό νεφρό.

Οι συμμετέχοντες στην μελέτη είχαν μέση τιμή HbA1c: 7,3%, μέση τιμή eGFR: 76,9 mL/min/1,73 m², και 35,0% συχνότητα μικροαλβουμινουρίας κατά την έναρξη τους στην μελέτη. Η παρακολούθηση διήρκεσε 5,4 έτη. Η χορήγηση δουλαιγλουτίδης μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της μικροαγγειακής νόσου με τα καλύτερα αποτελέσματα στην μείωση της μακροαλβουμινουρίας. Η νεφρική προστασία της ντουλαγλουτίδης δεν αποδίδεται μόνο στην μείωση της αρτηριακής πίεσης⁷.

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της από του στόματος μονοθεραπείας με σεμαγλουτίδη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: Μελέτη PIONEER 1

Σε διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης 3α μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 26 εβδομάδων

συμμετείχαν 703 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ανεπαρκή ρύθμιση υπό άσκηση και διατροφική συμμόρφωση. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες (1:1:1:1) σε άπαξ ημερησίως από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη σε δοσολογία 3mg, 7mg, 14mg ή εικονικό φάρμακο.

Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε χρονικό διάστημα 26 εβδομάδων και ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο η μεταβολή του σωματικού βάρους στο ίδιο χρονικό διάστημα.

Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η από στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη ελάττωσε κατά μέσο όρο την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη -0,6% σε δοσολογία 3mg, -0,9% σε δοσολογία 7mg και -1,1% σε δοσολογία 14 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το σωματικό βάρος κατά -0,1kg σε δοσολογία 3mg, -0,9kg σε δοσολογία 7mg, -2,3kg σε δοσολογία 14mg².

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της από στόματος χορήγησης σεμαγλουτίδης αφορούσαν ήπια έως μέτρια παροδικά γαστρεντερικά ενοχλήματα.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι η από στόματος χορηγούμενη μονοθεραπεία με σεμαγλουτίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπερέχει ως προς την ελάττωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του σωματικού βάρους σε όλες τις δοσολογίες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, εμφανίζοντας ασφάλεια παρεμφερή με τους υπόλοιπους GLP-1 αγωνιστές².

Από του στόματος σεμαγλουτίδη έναντι υποδόριας χορήγησης λιραγλουτίδης και εικονικού φαρμάκου στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: Μελέτη PIONEER 4

Η μελέτη PIONEER 4 είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της από του στόματος σεμαγλουτίδης με

ενέσιμο GLP-1 ανάλογο, την λιραγλουτιδίη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι από του στόματος σεμαγλουτιδίη άπαξ ημερησίως δεν είναι κατώτερη της άπαξ ημερησίως μεγίστης δόσης ενέσιμης λιραγλουτιδής και ανώτερη του εικονικού φαρμάκου ως προς την μείωση της HbA1c, και πιο αποτελεσματική ως προς την μείωση του σωματικού βάρους κατά την διάρκεια 52 εβδομάδων θεραπείας ασθενών με ΣΔ2 που δεν είχαν ικανοποιητική ρύθμιση με μετφορμίνη με ή χωρίς αναστολέα SGLT-2. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας της από του στόματος σεμαγλουτιδής¹⁴.

Άμεση έναρξη με συνδυασμό αντιδιαβητικών δισκίων στον νεοδιαγνωσθέντα Σακχαρώδη Διαβήτη – Μελέτη VERIFY

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ2, αρχική θεραπεία με συνδυασμό αναστολέα DPP-4 και μετφορμίνη έχει σαν αποτέλεσμα περισσότερο και μεγαλύτερης διάρκειας οφελος από την σταδιακή έναρξη των ασθενών αρχικά σε μετφορμίνη κι επί αποτυχίας του στόχου σταδιακή προσθήκη αναστολέα DPP-4. Στην μελέτη VERIFY δοκιμάστηκε η σταδιακή χορήγηση μετφορμίνης αρχικά και βιλνταγλιπτίνης εν συνεχεία σε σχέση με την χορήγηση άμεσα συνδυασμού μετφορμίνης και βιλνταγλιπτίνης επί 5ετία σε 1598 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 και HbA1c 6,5-7,5%. Το χρονικό διάστημα που διήρκησε η επιτυχία του στόχου ήταν για μεν την μονοθεραπεία 36,1 μήνες για δε τον συνδυασμό 61,9 μήνες. Και τα δύο σχήματα ήταν ασφαλή και καλώς ανεκτά. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μπορεί κανείς να αρχίζει άμεσα με συνδυασμό δύο αντιδιαβητικών δισκίων την αντιμετώπιση του ΣΔ2⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019.2020 Diabetes Care. 2020;43(Suppl. 1):S98-S110.

2. ARODA, V. R., ROSENSTOCK, J., TER-AUCHI, Y., et al: PIONEER 1: Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42(9): 1724-1732.
3. CANNON C., PERKOVIC V., AGARWAL R., BALDASSARRE J., BAKRIS G., CHARYTAN D., et al: Evaluating the Effects of Canagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease According to Baseline HbA1c, Including Those with HbA1c <7%: Results From the CRE-DENCE Trial. *Circulation*. 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359.
4. Cosentino F., Grant P., Aboyans V., et al 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *European Heart Journal* (2019)00,1-69
5. GERSTEIN H., COLHOUN H, DAGENAIS G., DIAZ R., et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2019;394:121-130.
6. GERSTEIN H., COLHOUN H., DAGENAIS G. DIAZ R., et al: Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2019;394:131-138.
7. MARTINEZ F., SERENELLI M., NICOLAU J. et al: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age Insights From DAPA-HF *Circulation*. 2019;141:100-111.
8. MATTHEWS D., PALDANIUS P., PROOT P. et al: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial *The Lancet* 2019;394:1519-1529.
9. MCMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE, KOBER L, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21):1995-2008.
10. MCMURRAY J., DEMETS D., SILVIO E. INZUCCHI S. et al: The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DA-

- PA-HF) trial: baseline characteristics *European Journal of Heart Failure* (2019) 21:1402–1411.
11. MOSENZON O., WIVIOT T S., CAHN A. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606–17.
 12. PERKOVIC V, JARDINE MJ, NEAL B, et al: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380 (24):2295-2306.
 13. POLLOCK C., STEFANSSON B, REYNER D., et al: Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 429-441.
 14. PRATLEY R., AMOD, A., HOFF S.T. et al: Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):39-50.
 15. WIVIOTT S.D., RAZ I., BONACA M.P. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med.* 2019;380;4: 347-357.

Οστεοπόρωση – Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Π. Κωνσταντάκου, Ε. Ζαπάντη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Σε *post-hoc* ανάλυση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών *FREE-DOM* και *FREEDOM Extension*, μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του *denosumab*, δείχθηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος στις γυναίκες που έλαβαν *denosumab* επί 10 έτη έναντι *placebo*
- Η συνέχιση αγωγής με αλενδρονάτη στις περισσότερες γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, που είχαν λάβει αγωγή με *denosumab* για ένα έτος, διατήρησε ή και αύξησε την *BMD*, με καταστολή των δεικτών οστικού μεταβολισμού
- Μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέος με την αποτελεσματικότητα του *denosumab*, σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, που αρχικά είχαν αντιμετωπισθεί με *denosumab* για περίπου δύο χρόνια, έδειξε ότι το ζολενδρονικό οξύ διατήρησε την οστική μάζα στη σπονδυλική στήλη τα επόμενα δύο χρόνια. Αντίθετα η συνέχιση αγωγής με *denosumab* συνδέθηκε με μείωση της οστικής μάζας κατά το δεύτερο έτος παρακολούθησης
- Η υψηλή δόση τριπαρατιδης, σε σχέση με τη συνήθη δόση, σε συγχροήγηση με *denosumab* σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση της οστικής μάζας, τόσο στο μηριαίο όσο και στη σπονδυλική στήλη
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν *romosozumab* άπαξ μηνιαίως για 12 μήνες έναντι *placebo* και συνέχισαν με 24 μήνες *denosumab*, βρέθηκε συνεχιζόμενη αύξηση στην *BMD* στα δύο έτη θεραπείας με *denosumab* με σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικού και μη-σπονδυλικού κατάγματος
- Η μετάβαση σε αλενδρονάτη μετά την αβαλοπαρατιδη συνδέεται με συνεχιζόμενο αντικαταγματικό όφελος
- Η μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών πιθανώς να σχετίζεται με περιπροσθετικά άτυπα κατάγματα μηριαίου

- Το Fezolinetant [αναστολέας του υποδοχέα νευροκινίνης 3 (NK3R)] σχετίζεται με σημαντική μείωση των αγγειοκινητικών διαταραχών στην εμμηνόπαυση
- Η ΘΟΥ ανεξάρτητα από τον συνδυασμό ορμονών που περιέχει το χορηγούμενο σκεύασμα φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για νόσο Alzheimer(κατά 9-17%)
- Μία στις 50 εμμηνόπαυσιακές γυναίκες στον δυτικό κόσμο σωματικού βάρους κοντά στο μέσο όρο, που έχουν λάβει ΘΟΥ με οιστρογόνα και καθημερινή χορήγηση προγεστερόνης για πέντε χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 50 ετών, θα νοσήσουν από καρκίνο μαστού. Ο αντίστοιχος κίνδυνος για τις γυναίκες που έλαβαν σκευάσματα οιστρογόνων με διαλείπουσα χορήγηση προγεστερόνης είναι μία στις 70, ενώ για τις γυναίκες που έλαβαν μόνο οιστρογόνα ο κίνδυνος αντιστοιχεί σε μία στις 200

Οστεοπόρωση

Οι ερευνητικές προσπάθειες αναζήτησης νέων αναβολικών και αντιοστεοκλαστικών παραγόντων έχουν απονήσει το τελευταίο διάστημα εξαιτίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Το κλινικό ενδιαφέρον πλέον, εστιάζεται στη μελέτη του συνδυασμού ή τη διαδοχής των υπάρχοντων θεραπευτικών παραγόντων, καθώς και στη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με στόχο την ελαχιστοποίηση του καταγματικού κινδύνου.

Η σχέση του κινδύνου κατάγματος με την αποτελεσματικότητα της αγωγής με denosumab εξετάστηκε σε post- hoc ανάλυση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών FREEDOM και FREEDOM Extension. Οι δοκιμές αυτές έδειξαν μειωμένο ποσοστό εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος στις γυναίκες που έλαβαν denosumab επί 10 έτη έναντι placebo, ενώ και ο κίνδυνος επόμενου κατάγματος ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα του denosumab. Ενδεικτικά, ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης νέου κατάγματος ήταν 1 έτος για την ομάδα που έλαβε placebo και 1,9 έτη για την ομάδα που πήρε denosumab για 10 έτη.

Η συχνότερη εντόπιση τους ήταν στη σπονδυλική στήλη (72% placebo vs 48,6% denosumab) με δεύτερη συχνότερη εντόπιση το αντιβράχιο. Να σημειωθεί ότι η εμφάνιση κατάγματος σε ασθενή υπό αντιοστεοπορωτική αγωγή δεν υποδηλώνει απαραίτητα θεραπευτική αστοχία, ιδιαίτερα όταν δεν συνδυάζεται με παράλληλη μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD). Η κρίση του θεράποντος και η συνολική εκτίμηση κλινικών και απεικονιστικών παραμέτρων είναι απαραίτητες για το σχεδιασμό της περαιτέρω αντιμετώπισης σε αυτές τις περιπτώσεις¹.

Το denosumab, σε αντίθεση με τα διφωσφονικά που προσδένονται σταθερά και ενσωματώνονται στη οστική θεμέλια ουσία, έχει αναστρέψιμη δράση με ανάκαμψη της οστικής ανακατασκευής μετά διακοπή του και συνοδό απώλεια οστικής μάζας. Γι' αυτό το λόγο το λεγόμενο drug holiday δε συνιστάται ευρέως. Επακόλουθη θεραπεία – γέφυρα με διφωσφονικά έχει προταθεί για την αποτροπή της οστικής απώλειας μετά τη διακοπή του denosumab, αν και τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι περιορισμένα. Η μεταβολή της BMD μετά από μετάβαση από denosumab σε αλενδρονάτη διερευνήθηκε σε post-hoc ανάλυση της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διε-

τούς, crossover δοκιμής DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction). Ο πληθυσμός της μελέτης περιέλαβε γυναίκες με οστεοπόρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα εξής δύο διαδοχικά σχήματα: denosumab για ένα έτος ακολουθούμενο από αλενδρονάτη για το επόμενο έτος ή αντίστροφα, αλενδρονάτη για ένα έτος με αλλαγή σε denosumab για το επόμενο έτος. Παρατηρήθηκε ότι η συνέχιση αγωγής με αλενδρονάτη στις περισσότερες ασθενείς διατήρησε ή και αύξησε την BMD, με καταστολή των δεικτών οστικού μεταβολισμού. Μικρό ποσοστό των ασθενών παρουσίασε μείωση στην BMD, περισσότερο στον αυχένα του μηριαίου οστού. Σε ελάχιστες ασθενείς καταγράφηκε μείωση της BMD σε τιμές χαμηλότερες των προ-θεραπευτικών².

Στο ίδιο πλαίσιο έχει μελετηθεί και η αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέος στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση σε γυναίκες που αρχικά αντιμετωπίστηκαν με denosumab (μέση διάρκεια θεραπείας 2,2 έτη). Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε 5mg ζολενδρονικού ενδοφλεβίως άπαξ (n=27) ή σε 2 εξαμηνιαίες δόσεις denosumab υποδορίως (n=30). Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης ήταν τα 2 έτη. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην BMD στη σπονδυλική στήλη στις γυναίκες που έλαβαν ζολενδρονικό σε αντίθεση με αυτές που έλαβαν denosumab, οι οποίες στο δεύτερο έτος έχασαν $\sim 4,8\% \pm 0,7\%$ της BMD που είχαν στο πρώτο έτος της παρακολούθησης³.

Η συγχορήγηση denosumab με υψηλή δόση τεριπαρατίδης και η επίπτωσή της στην BMD διερευνήθηκε στην DATA-HD μελέτη, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 4. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση τυχαιοποιήθηκαν σε standard δόση τεριπαρατίδης 20μg (n= 39) και σε υψηλή δόση 40μg (n=37) (μη εγκεκριμένη από τον FDA για αυτή την ένδειξη) για 9 μήνες. Τον τρίτο μήνα και στις δύο ομάδες συγχορηγήθηκε denosumab για 12 μήνες. Έγινε προσδιορισμός περιοχικής BMD (aBMD) αναφοράς και στους 3, 9, 15 μήνες. Τα αποτελέσματα τελικά έδειξαν στους 15 μήνες σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στη σπονδυλική aBMD και στην aBMD του αυχένα του μηριαίου στην ομάδα που έλαβε

την υψηλή δόση των 40μg τεριπαρατίδης, με μεγαλύτερη σχετική αύξηση στην ανατομική περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Δεν υπήρχε διαφορά στην απόσυρση ασθενών από τη δοκιμή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων της standard και της υψηλής δόσης. Υπερασβεστιαμία δεν παρατηρήθηκε σε καμία ομάδα, με προφανή εξήγηση την αντιοστεοκλαστική δράση του denosumab. Ίσως στο μέλλον και εφόσον ακολουθήσουν και άλλες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, το υψηλής δόσης συνδυασμένο σχήμα να αποτελέσει χρήσιμη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με οστεοπόρωση και υψηλό καταγματικό κίνδυνο⁴.

Η χορήγηση romosozumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος κατά της σκληροστίνης με διπλή αντιοστεοκλαστική και αναβολική δράση στον οστίτη ιστό, και η σχέση του με τη μείωση του καταγματικού κινδύνου μετά τη μετάβαση σε denosumab μελετήθηκε στη FRAME Extension Study⁵. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν romosozumab άπαξ μηνιαίως για 12 μήνες έναντι placebo και συνέχισαν με 24 μήνες denosumab, βρέθηκε συνεχιζόμενη αύξηση στην BMD στα δύο έτη θεραπείας με denosumab με σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικού και μη-σπονδυλικού κατάγματος. Δε σημειώθηκε σημαντική διαφορά σε καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ των γυναικών που έλαβαν romosozumab έναντι αυτών που έλαβαν placebo. Αυτή η αλληλουχία romosozumab- denosumab ίσως αποτελέσει υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή στο μέλλον.

Η συμβολή του abaloparatide, ενός συνθετικού αναλόγου του PTHrP στην πρόληψη των καταγμάτων ευθραυστότητας, που συνιστά βασικό θεραπευτικό στόχο στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, μελετήθηκε και αναδείχτηκε στην κλινική δοκιμή ACTIVE όπου χορηγήθηκε για 18 μήνες έναντι placebo. Η μετάβαση σε αλενδρονάτη για 24 μήνες στη δοκιμή ACTIVE Extent έδειξε το συνεχιζόμενο αντικαταγματικό όφελος στην ομάδα που αρχικά έλαβε abaloparatide συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε αρχικά placebo και συνέχισε με αλενδρονάτη⁶.

Στις σπάνιες αλλά καθόλου αμελητέες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιοστεοπωρ-

τικών φαρμάκων, αφού σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και επίπτωση στην ποιότητα ζωής, έχουν από χρόνια καταγραφεί η οστεονέκρωση της γνάθου(ONJ) και τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού (AFF). Πρόσφατη case control αναδρομική μελέτη εξέτασε τη σχέση της μακροχρόνιας λήψης διφωσφονικών με περιπροσθετικά άτυπα κατάγματα μηριαίου, που αν και δεν έχουν καταταχθεί επισήμως στην κατηγορία των AFFs, μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με τα τελευταία. Συγκριτικά με ομάδα ελέγχου (ασθενείς με κλασικά περιπροσθετικά κατάγματα μηριαίου) οι ασθενείς με περιπροσθετικά άτυπα κατάγματα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο BMI και μεγαλύτερο χρόνο θεραπείας με διφωσφονικά. Μάλιστα, η διάρκεια λήψης διφωσφονικών ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης άτυπου περιπροσθετικού κατάγματος⁷. Η ONJ σε σχέση με τη λήψη διφωσφονικών μελετήθηκε σε προοπτική μελέτη κοόρτης. Η χρήση των παραγόντων αυτών συσχετίστηκε με εξαπλάσιο κίνδυνο νοσηλείας για ONJ σε σύγκριση με τη μη χρήση τους⁸.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Το θερμορυθμιστικό κέντρο στον υποθάλαμο διεγείρεται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα νευροκίνης 3 (NK3R) και αναστέλλεται από τα οιστρογόνα με τον μηχανισμό αρνητικής αλληλορύθμισης. Αυτή η ισορροπία διαταράσσεται κατά την εμμηνόπαυση με αποτέλεσμα αγγειοκινητικές διαταραχές. Σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του αναστολέα του NK3R Fezolinetant στις αγγειοκινητικές διαταραχές στην εμμηνόπαυση. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 87 γυναίκες από τις οποίες οι 80 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική μείωση (226,5 vs 212,2, P, 0,001) των αγγειοκινητικών διαταραχών στην ομάδα του Fezolinetant σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πράγμα που καθιστά το Fezolinetant σημαντική μη ορμονική

επιλογή για τον έλεγχο των αγγειοκινητικών διαταραχών στην εμμηνόπαυση⁹.

Σε αναδρομική μελέτη στη Φιλανδία διερευνήθηκε η δράση της ΘΟΥ στη νόσο Alzheimer. Μελετήθηκαν συνολικά 83 688 γυναίκες με νόσο Alzheimer. Στο 98,8% των περιπτώσεων η διάγνωση της νόσου έγινε κοντά στην ηλικία των 60 ετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ΘΟΥ σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για νόσο Alzheimer κατά 9-17%. Ο κίνδυνος δεν σχετίζεται με το είδος της ΘΟΥ (οιστρογόνα μόνο, ή οιστρογόνα και προγεσταγόνα) ούτε με το είδος του προγεσταγόνου. Για τις γυναίκες που ξεκίνησαν αγωγή σε ηλικία κάτω των 60 ετών ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου σχετίζεται με τη διάρκεια της ΘΟΥ (πάνω από 10 χρόνια)¹⁰.

Δεν υπάρχει μελέτη που να καταδεικνύει σαφή σχέση μεταξύ διαφόρων τύπων ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνου μαστού. Στην παρούσα μετανάλυση προοπτικών μελετών, που δημοσιεύτηκαν από τον Ιανουάριο του 1992 μέχρι τον Ιανουάριο του 2018 μελετήθηκαν συνολικά 108.647 γυναίκες μέσης ηλικίας 65 ετών που ανέπτυξαν καρκίνο μαστού. Το 51% των γυναικών αυτών είχαν λάβει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) κατά την εμμηνόπαυση σε ηλικία που κυμαίνεται από 40 μέχρι 59 ετών. Κάθε τύπος ορμονικής υποκατάστασης (εκτός από τον ενδοκολπικό δακτύλιο) συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού, ο οποίος σχετιζόταν θετικά με τη διάρκεια της χρήσης των σκευασμάτων ΘΟΥ. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για τα σκευάσματα οιστρογόνων –προγεστερόνης σε σχέση με τα σκευάσματα που περιείχαν μόνο οιστρογόνα, ειδικά αν η χορήγηση προγεστερόνης ήταν καθημερινή. Κατά τη διάρκεια 5-14 χρόνων λήψης ΘΟΥ ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού ήταν το ίδιο αυξημένος όταν η έναρξη αγωγής αφορούσε ηλικίες 40-59 ετών και εξασθενούσε όταν η έναρξη αγωγής ήταν μετά την ηλικία των 60 ετών. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν σημαντικά υψηλότερος στους όγκους με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Τα αποτελέσματα αυτής της μετανάλυσης δείχνουν ότι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες στον δυτικό κόσμο σωματικού βάρους κοντά στο μέσο όρο, που έχουν λάβει ΘΟΥ με οιστρογόνα και καθημερινή χορήγηση προγεστερόνης για πέν-

τε χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 50 ετών, παρουσιάζουν αύξηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού από 6,3-8,3% (μία κάθε 50 γυναίκες). Αντίστοιχα γυναίκες που έλαβαν σκευάσματα οιστρογόνων με διαλείπουσα χορήγηση προγεστερόνης έχουν αύξηση κινδύνου από 6,3-7,7% (μία στις 70), ενώ οι γυναίκες που έλαβαν μόνο οιστρογόνα από 6,3-6,8% (μία στις 200)¹¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. KENDLER DL, CHINES A, BRANDI ML et al (2019) The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. *Osteoporosis Int* (30) 71-78.
2. KENDLER D, CHINES A, CLARK P et al (2019) Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*.
3. ANASTASILAKIS AD, PAPAPOULOS SE, POLYZOS SA et al (2019) Zoledronate for prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res* (34) 2220-2228.
4. TSAI JN, LEE H, DAVID NL et al (2019) Combination denosumab and high dose terparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): arandomised, controlled phase 4 trial *Lancet Diabetes Endocrinol* (10) 767-775.
5. LEWIECKI EM ET AL, DINAVAH I RV, LAZARETTI- CASTRO M et al (2019) One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME Extension Study *J Bone Miner Res* (34) 419-428.
6. LEDER BZ, MITLAK B, HATTERSLEY G et al (2019) Effect of abaloparatide versus alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*.
7. MACKENZIE SA, NG RT, SNOWDEN G et al (2019) Periprosthetic atypical femoral fractures exist and are associated with duration of bisphosphonate therapy. *Bone Joint J* (10), 1285-1291.
8. WOTTON CJ, GREEN J, BROWN A et al (2019) Use of oral bisphosphonates and risk of hospital admission with osteonecrosis of the jaw: large prospective cohort study in UK women. *Bone* 124, 69-74.
9. DEPYPEREH, TIMMERMAN D. DONDEERS G, et al. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms with Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12):5893–5905.
10. SAVOLAINEN-PELTONEN H, PÄIVIRAHKOLA-SOISALO, FABIAN HOTI et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study(2019). *BMJ*; 364: l665.
11. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER*Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence *Lancet* 2019; 394: 1159–68.

Επινεφρίδια

Α. Στεφανάκη

- *Επινεφριδιακή κρίση σε έναν ενήλικα ορίζεται η οξεία επιδείνωση της κατάστασης υγείας που συνδέεται είτε με απόλυτη υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg) ή με σχετική υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 20 mm Hg χαμηλότερη από την αρχική), με χαρακτηριστικά που λύνονται εντός 1 έως 2 ωρών μετά την παρεντερική χορήγηση γλυκοκορτικοειδούς (δηλαδή, μια αξιοσημείωτη άνοδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης εντός 1 ώρας και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων σε διάστημα 2 ωρών)*
- *Σε όλους τους νέους ασθενείς που έχουν πρόσφατα διαγνωσθεί με Πρωτοπαθή Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια (PAI) πρέπει να προσφέρεται η θεραπευτική επιλογή με OD-MRHC (δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροκορτιζόνης)*
- *Πολύ πρόσφατα αναπτύχθηκε, το υψηλής ειδικής δραστηριότητας (HSA) [131I] MIBG που αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από 131I-σημασμένα μόρια. Τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης φάσης II οδήγησαν στην έγκριση από τον FDA του HSA [131I] MIBG*

Επινεφριδιακή κρίση

Η επινεφριδιακή κρίση συνιστά μια εξαιρετικά επείγουσα κατάσταση με υψηλή θνησιμότητα που φτάνει το 6% ιδιαίτερα όταν συμβαίνει σε έδαφος σήψης. Παρόλα αυτά υπάρχει μεγάλο φάσμα αλληλοεπικάλυψης μεταξύ ενός ηπιότερου επεισοδίου υποαδρεναλισμού και επινεφριδιακής κρίσης λόγω έλλειψης κατάταξης των δύο παθολογικών καταστάσεων μέσω τεκμηριωμένης επιστημονικής έρευνας και βάσει των παθοφυσιολογικών μηχανισμών τους.

Επινεφριδιακή κρίση σε έναν ενήλικα ορίζεται η οξεία επιδείνωση της κατάστασης υγείας που συνδέεται είτε με απόλυτη υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg) ή με σχετική υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση \geq 20 mm Hg χαμηλότερη από την αρχική), με χαρακτηριστικά που λύνονται εντός 1 έως 2 ωρών μετά την παρεντερική χορήγηση γλυκοκορτικοειδούς (δηλαδή, μια αξιοσημείωτη άνοδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης εντός 1 ώρας και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων σε διάστημα 2 ωρών).

Πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Ένα νέο δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροκορτιζόνης OD-MRHC (Plenadren®, Shire) έχει πρόσφατα έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη. Το σκεύασμα έχει εξωτερική επικάλυψη άμεσης αποδέσμευσης με έναν πυρήνα εκτεταμένης απελευθέρωσης ώστε να αποκτήσει ένα πιο φυσικό προφίλ κατανομής κορτιζόλης 24 ωρου και να βελτιωθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή (GC). Η βιοδιαθεσιμότητα του Plenadren® είναι κατά 20% μικρότερη από την κλασική υδροκορτιζόνη, οπότε απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε σύγκριση με την υδροκορτιζόνη TID, το Plenadren® οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης το πρωί και σε μείωση το απόγευμα και το βράδυ. Επομένως, η 24ωρη έκθεση μειώνεται (κατά 20% περίπου) ενώ πα-

ράλληλα παρέχεται μεγαλύτερη έκθεση στις πρώτες 4 ώρες το πρωί και ένα διάστημα ελεύθερο κορτιζόλης τη νύχτα.

Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η χαμηλή ημερήσια δόση προδινιζολόνης (3 mg) έχει παρόμοιες φαρμακοδυναμικές ιδιότητες με το OD-MRHC και είναι ίσως μια οικονομικότερη θεραπευτική επιλογή. Σε όλους τους νέους ασθενείς που έχουν πρόσφατα διαγνωσθεί με Πρωτοπαθή Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια (PAI) πρέπει να προσφέρεται η θεραπευτική επιλογή με OD-MRHC (Επίπεδο 5).

Η ίδια σύσταση θα πρέπει να εφαρμόζεται και σε ασθενείς με PAI και σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Παρόλα αυτά εάν συνυπάρχει και αυτοάνοση γαστρίτιδα, θα πρέπει να αξιολογηθεί μια καμπύλη απορρόφησης δόσης (Επίπεδο 2). Ασθενείς με PAI που είναι σταθεροί και ικανοποιημένοι με την τυποποιημένη θεραπεία θα πρέπει να ενημερώνεται για τις εναλλακτικές επιλογές αλλά δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να συνιστούν τη μετάβαση σε OD-MRHC (Επίπεδο 5).

Στους ασθενείς με Δευτεροπαθή Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια (SAI) και πολλαπλές συννοσηρότητες ή ελλιπή συμμόρφωση στην θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η μετάβαση στο OD-MRHC ανεξάρτητα από τη διάρκεια της SAI (Επίπεδο 5).¹

Υπεραλδοστερονισμός

Η κλασική θεραπευτική προσέγγιση του υπεραλδοστερονισμού είναι η σπιρονολακτόνη. Η βασική παρενέργεια του εν λόγω φαρμάκου είναι η γυναικομαστία και οι γοναδικές διαταραχές στους άρρενες που οδηγεί σε πλημμελή συμμόρφωση. Αυτό το θέμα επιλύθηκε με την δεύτερης γενιάς MRA επλερενόνη, η οποία έχει αμελητέα συγγένεια με τους ανδρογονικούς και προγεστερικούς υποδοχείς AR και PR και in vitro παρουσιάζει πολύ χαμηλότερη συγγένεια από τη σπιρονολακτόνη για τους υποδοχείς MR. Σε μεγάλο βαθμό αυτό μετριάζεται από το πολύ χαμηλότερο επίπεδο της σύνδεσης της στο πλάσμα, έτσι ώστε in vivo να έχει λιγότερη από το 50% της ανταγωνιστικής δραστηριότητας στους υποδοχείς MR από την σπιρονολακτόνη.

Επιπρόσθετα, οι *in vivo* μεταβολίτες της επλερενόνης δεν είναι MR-δραστικοί. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι λιγότερο από 4 ώρες, οπότε απαιτείται χορήγηση δύο φορές ημερησίως και μειώνεται ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας. Δυστυχώς, παραμένει ακριβή επιλογή με άδεια κυκλοφορίας μόνο στην Ιαπωνία και στην Αυστραλία με πολύ αυστηρή ένδειξη αποζημίωσης π.χ. μόνο για καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Δύο ακόμα ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών βρίσκονται σε μελέτες φάσης 3 και αναμένεται να βρίσκονται στην αγορά σύντομα. Η Finerenone από τη Bayer είναι μη στεροειδική, καρδιοεκλεκτική (σε σχέση με το νεφρό) σε αντίθεση με τα στεροειδικά MRA, συγκρινόμενα με βάση τα επίπεδα ραδιοσημασμένου παράγοντα σε κάθε ιστό, ιδιότητα που είναι ζωτικής σημασίας από την άποψη του ανταγωνισμού των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων MR. Πιο πρόσφατα, η Daiichi-Sankyo ανέπτυξε την esaxerenone ως νέο μη στεροειδή παράγοντα δέκα φορές πιο ισχυρό συγκριτικά με την επλερενόνη στην μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η ιδιαίτερη κλινική σημασία της έγκειται στο ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική αντιυπερτασική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή τύπου II διαβήτη και λευκωματουρία. Δεδομένης της θέσης δράσης της, η esaxerenone μπορεί να θεωρηθεί ως τρίτης γενιάς MRA (μη-στεροειδές / ισοδύναμη εκλεκτικότητα με την επλερενόνη / περισσότερο ισχυρή από την σπιρονολακτόνη).

Αντίθετα, αν η καρδιακή λειτουργία είναι ο θεραπευτικός στόχος για την finerenone, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί τέταρτης γενιάς MRA (μη-στεροειδής / ισοδύναμη εκλεκτικότητα με την επλερενόνη / περισσότερο ισχυρή από την σπιρονολακτόνη και με προστατευτική δράση για τα νεφρικά σωληνάκια). Μια τέτοια φαρμακευτική ουσία δεν είναι κατάλληλη για τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, όπου μια ισχυρή νατριουρητική δράση είναι αυτό που απαιτείται αλλά είναι ένας κατάλληλος παράγοντας για χρήση σε όργανα στα οποία στόχος είναι οι υποδοχείς αλατοκορτικοειδών MR - και με το πλεονέκτημα του μειωμένου κινδύνου πρόκλησης υπερκαλιαιμίας.²

Φαιοχρωμοκύττωμα

Πολύ ενδιαφέροντα ήταν τα αποτελέσματα της αναδρομικής πολυκεντρικής μελέτης MAPP-Prone Study που έλεγε προγνωστικούς παράγοντες για τα κακοήθη παρααγγιλιώματα και φαιοχρωμοκυτώματα μεταξύ 1998 και 2010. Συμπεριλήφθηκαν εκατόν εξήντα εννέα ασθενείς από 18 ευρωπαϊκά κέντρα. Οι μεταστατικές θέσεις περιελάμβαναν οστά (64%), λεμφαδένες (40%), πνεύμονα (29%) και το ήπαρ (26%). ο μέσος χρόνος μεταξύ της αρχικής και της κακοήθους διάγνωσης ήταν 43 μήνες (εύρος, 0 έως 614). Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 68 μήνες και η μέση επιβίωση ήταν 6,7 έτη.

Η καλύτερη επιβίωση συνδέθηκε με το παρααγγιλίωμα κεφαλής και αυχένα, την ηλικία 40 έτη, μετανεφρίνες πλάσματος λιγότερο από πενταπλάσια από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και χαμηλό πολλαπλασιαστικό δείκτη (ki67). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ορμονική υπερέκκριση [RR 3,02 (1,65 έως 5,55) P= 0,0004] αναγνωρίστηκε ως ένας ανεξάρτητος σημαντικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης.

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις SDHB δεν αποτελούν τον βασικό προγνωστικό παράγοντα κακοήθειας και προτείνουν διερεύνηση επιπλέον μοριακών συμβαμάτων που εμπλέκονται στην εξέλιξη των νεοπλασμάτων αυτών.³

Για τα μεταστατικά PCCs / PGLs, υπάρχουν λίγες καθιερωμένες επιλογές θεραπείας, αλλά η ακτινοθεραπεία (Θεραπεία [131] MIBG, πρόσφατα PRRT) καθώς και κλασσική χημειοθεραπεία (σχήμα Averbuch: CVD Cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1,4 mg/m², and dacarbazine 600 mg/m² την πρώτη ημέρα, dacarbazine 600 mg/m² την δεύτερη ημέρα, και σε μεσοδιαστήματα 21 ημερών προσθήκης temozolomide) και διάφορες ακόμα επιλογές στοχευμένης θεραπείας, έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα εκτός των ελεγχόμενων κλινικές δοκιμών^{4,5}.

Πολύ πρόσφατα αναπτύχθηκε, το υψηλής ειδικής δραστηριότητας (HSA) [131I] MIBG που αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από 131I-σημασμένα μόρια⁶. Τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης φάσης II οδήγη-

σαν στην έγκριση από το FDA του HSA [131] MIBG (Ultratrace, Azedra) στις Ηνωμένες Πολιτείες: Οι 68 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση και 50/68 ασθενείς έλαβαν δύο δόσεις HSA [131] MIBG. Από τους 68 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία θεραπευτική δόση HSA [131] MIBG, 17 (25%) είχαν μια σταθερή μείωση της χρήσης αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Από τους 64 ασθενείς με νόσο, οι περισσότεροι ασθενείς (59/64, 92%) έδειξαν μερική ύφεση (23%, 15/64) ή σταθερότητα νόσου (44/64, 69%). Το διάμεσο OS ήταν 36,7 μήνες (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 29,9-49,1 μήνες) με 18 μήνες για ασθενείς που έλαβαν μία θεραπευτική δόση και 44 μήνες για αυτούς που έλαβαν δύο θεραπευτικές δόσεις. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες δράσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία ήταν ναυτία, μυελοκαταστολή και κόπωση, με υψηλότερο ποσοστό αιματολογικής τοξικότητας σε σύγκριση με τη συμβατική [131] MIBG-θεραπεία.⁷

Τέλος, στην περίπτωση υποτροπής της νόσου μετά από χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ραδιοϊσότοπα, ή όταν η θεραπεία δεν είναι ανεκτή από τον ασθενή, οι TKIs sunitinib (37,5 mg ή 50 mg ημερησίως) ή το cabozantinib (60 mg ημερησίως ή τιτλοποιημένο σε ανεκτή δόση) είναι θεραπευτικές επιλογές που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα ιδιαίτερα για τους φορείς μετάλλαξης RET και SDHx.^{8,9}

Καρκίνος επινεφριδίων

Η σύγχρονη θεραπεία για τον καρκίνο των επινεφριδίων (ACC) είναι ο συνδυασμός ετοπσιδης, δοξορουβικίνης, σισπλατίνης και μιτοτάνης με συνολική επιβίωση 14,8 μηνών.

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στο κλασικό σχήμα και στους οποίους προστέθηκε επιπλέον pembrolizumab έδειξε ότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική υποδηλώνοντας κάποιο συνεργιστικό αποτέλεσμα με τη μιτοτάνη. Και οι έξι ασθενείς έζησαν για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας συνδυαστικά με μιτοτάνη.

Μια μελέτη φάσης II έδειξε ότι η μονοθεραπεία με pembrolizumab είχε μέτρια αποτελεσματικότητα ως θεραπεία διάσωσης ανε-

ξάρτητα από την ορμονική έκκριση του όγκου, ή την θέση-κατάσταση του συνδέτη για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (programmed cell death ligand-1). Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή με χαμηλό ρυθμό εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών.¹⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ISIDORI AM, ARNALDI G, BOSCARO M, et al: Towards The Tailoring Of Glucocorticoid Replacement In Adrenal Insufficiency: The Italian Society Of Endocrinology Expert Opinion. *J Endocrinol Invest* 2019.
2. FUNDER J. Primary Aldosteronism: Treatment Of The Disease, And New Therapeutic Approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;101368.
3. HESCOT S, CURRAS-FREIXES M, et al: Prognosis Of Malignant Pheochromocytoma And Paraganglioma (Mapp-Prono Study): A European Network For The Study Of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2367-74.
4. MAK I, HAYES A, KHOO B, et al: Peptide Receptor Radionuclide Therapy As A Novel Treatment For Metastatic And Invasive Pheochromocytoma And Paraganglioma. *Neuroendocrinology* 2019;109:287-98.
5. YADAR M, BALLAL S, BAL C. Concomitant (177)Lu-Dotatate And Capecitabine Therapy In Malignant Paragangliomas. *Ejnm Res* 2019; 9:13.
6. PRYMA D, CHIN BB, NOTO R, et al: Efficacy And Safety Of High-Specific-Activity (131)I-Mibg Therapy In Patients With Advanced Pheochromocytoma Or Paraganglioma. *J Nucl Med* 2019; 60:623-30.
7. NOLTING S, ULLRICH M, PIETZSCH J, et al: Current Management Of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide For The Practicing Clinician In The Era Of Precision Medicine. *Cancers (Basel)* 2019;11.
8. O'KANE GM, EZZAT S, JOSHUA AM, et al: A Phase 2 Trial Of Sunitinib In Patients With Progressive Paraganglioma Or Pheochromocytoma: The Snipp Trial. *Br J Cancer* 2019;120:1113-9.
9. PANG Y, LIU Y, PACAK K, et al: Pheochromocytomas And Paragangliomas: From Genetic Diversity To Targeted Therapies. *Cancers (Basel)* 2019;11.
10. HABRA MA, STEPHEN B, CAMBELL M, et al: Phase Ii Clinical Trial Of Pembrolizumab Efficacy And Safety In Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019;7:253.

Νοσήματα των παραθυρεοειδών

Κ. Σαλίκη

- Μέθοδος εκλογής στην αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού παραμένει η χειρουργική (κυρίως με τη μέθοδο ελαχίστης παρεμβατικότητας)
- Τα ασβεστομιμητικά (cinacalcet) αποτελούν συντηρητική θεραπεία είτε επί αντενδείξεων για χειρουργείο είτε για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας στις σπάνιες περιπτώσεις καρκίνου των παραθυρεοειδών
- Η ανασυνδυασμένη παραθορμόνη (PTH (1-84)) έχει λάβει έγκριση για τις ανθεκτικές μορφές υποπαραθυρεοειδισμού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι συχνή ενδοκρινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία με ταυτόχρονα απρόσφορα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης και οφείλεται σε υπερλειτουργία ενός ή περισσότερων παραθυρεοειδικών αδενωμάτων. Η νόσος είναι συνήθως ασυμπτωματική αλλά μπορεί να μεταπέσει σε συμπτωματική με σημαντικότερες επιπλοκές τη νεφρολιθίαση, την οστική απώλεια, τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και τις καρδιο-μεταβολικές διαταραχές. Μπορεί να εμφανίζεται στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων στην πλειονότητα των οποίων έχουν βρεθεί παθογόνες γενετικές μεταλλάξεις¹. Συχνά υποδιαγιγνώσκεται ή θεραπεύεται πλημμελώς².

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου είναι η χειρουργική. Για την ασυμπτωματική νόσο ισχύουν οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 βάσει των οποίων τα κριτήρια για την χειρουργική αντιμετώπιση είναι: i. ασβέστιο ορού >1 mg/dl από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ii. μείωση της οστικής πυκνότητας κατά -2,5 σταθερές αποκλίσεις, συγκριτικά με νέα άτομα ή σπονδυλικό κάταγμα, iii. ασβέστιο ούρων 24ώρου >400 mg, ή κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min, ή αυξημένος κίνδυνος για νεφρολιθίαση βάση βιοχημικής ανάλυσης ούρων, ή ιστορικό νεφρολιθίασης, iv. ηλικία ασθενούς <50ετών. Τα οφέλη της χειρουργικής αντιμετώπισης θα πρέπει να ζυγίζονται σε σχέση με τους κινδύνους από το χειρουργείο ιδίως σε υπερήλικες ασθενείς³.

Άλλες παραλλαγές της νόσου είναι: i) ο νορμοασβεστιαμικός υπερπαραθυρεοειδισμός για τον οποίο συνιστάται είτε συστηματική μακροχρόνια παρακολούθηση είτε χειρουργική αντιμετώπιση η οποία μπορεί να προσφέρει όφελος στην ποιότητα ζωής ii) ο νορμο-ορμονικός υπερπαραθυρεοειδισμός (υπερασβεστιαμία με απρόσφορα φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης) ο οποίος σχετίζεται συχνότερα με υπερπλασία των παραθυρεοειδών και η χειρουργική αντιμετώπιση έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα, iii) η σπανιότατη αυτοάνοσος λεμφοκυτταρική παραθυρεοειδίτιδα, η οποία βελτιώνεται με τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Ο επαρκής προεγχειρητικός εντοπισμός ενός ή περισσότερων παραθυρεοειδικών αδενωμάτων καθώς και η εξειδίκευση των χειρουργών είναι καθοριστικοί παράγοντες για την επιτυχία των χειρουργικών επεμβάσεων. Οι κυριότερες απεικονιστικές μέθοδοι είναι το υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα με sestamibi, ενώ αξιόπιστες είναι και η τετραδιάστατη αξονική τομογραφία το SPECT/CT και το 18F-Fluorocholine PET/CT^{4,5}. Η ενδοσκοπική χειρουργική επέμβαση ελαχίστης παρεμβατικότητας / βιντεοσκοπική (video-assisted) εφαρμόζεται ιδίως όταν έχει επιτευχθεί προεγχειρητική εντόπιση του αδενώματος με δύο ταυτόχρονα μεθόδους, έχει μικρότερο κόστος, μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και χρησιμεύει και στην αφαίρεση έκτοπων παραθυρεοειδικών αδενωμάτων του μεσοθωρακίου.

Οι επανεπεμβάσεις συνήθως σχετίζονται αρκετά συχνά τόσο με μειωμένη πιθανότητα ίασης όσο και με αυξημένο κίνδυνο για τρώση λαρυγγικού νεύρου ή μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό. Σε μία μελέτη 346 ασθενών που υπεβλήθησαν σε επανεπέμβαση με την κατάλληλη προεγχειρητική απεικόνιση τα ποσοστά επιτυχίας ήταν 91%⁶. Μία άλλη μέθοδος, η διαδερμική καταστροφή του υπερλειτουργούντος αδενώματος με την βοήθεια μικροκυμάτων υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση ήταν εξίσου επιτυχής και με παρόμοιες επιπλοκές με την χειρουργική επέμβαση⁷. Η επιτυχής χειρουργική επέμβαση μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της οστικής πυκνότητας και την αποκατάσταση των βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού. Δεν φαίνεται όμως να αποκαθίσταται σημαντικά και η μικροαρχιτεκτονική των οστών τουλάχιστον κατά την πρώτη διετία από την επέμβαση⁸. Ειδική περίπτωση αποτελεί η αντιμετώπιση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της κύησης. Φαίνεται ότι η συντηρητική αντιμετώπιση σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση προεκλαψίας σε σχέση με την χειρουργική αντιμετώπιση κατά το 2^ο με αρχή 3ου τριμήνου της κύησης⁹.

Στις περιπτώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού στα πλαίσια οικογενούς συνδρόμου MEN (πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία) συστήνεται ολική παραθυρεοειδεκτομή με αυτοεπιμαμόσχευση ή υφολική (αφαίρεση 3-3,5 πα-

ραθυροειδών). Μελετήθηκε η έκβαση ασθενών που υπεβλήθησαν σε αφαίρεση μόνο ενός παραθυροειδικού αδενώματος συγκριτικά με τις προαναφερθείσες κλασσικές μεθόδους και βρέθηκε εμμόνη νόσου στο 14,2% έναντι 2,6% των κλασσικών μεθόδων, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μόνιμο υποπαραθυροειδισμό συγκριτικά με >17% στις κλασσικές μεθόδους¹⁰. Σε περιπτώσεις νεογνών με ομόζυγη μετάλλαξη στον αισθητήρα του ασβεστίου, η οποία οδηγεί σε βαριά νεογνική υπερασβεστιαμία με οικογενή υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία η ολική παραθυροειδεκτομή προσφέρει μόνιμη θεραπεία¹¹.

Η αγωγή με ασβεστομιμητικά φάρμακα αποτελεί εναλλακτική θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού σε άτομα που έχουν αντένδειξη για χειρουργείο, σε αρνητικό απεικονιστικό έλεγχο, για τον προεγχειρητικό έλεγχο υπερασβεστιαμίας, σε ασθενείς με εμμένοντα μετεγχειρητικό υπερπαραθυροειδισμό και σε άτομα που αρνούνται το χειρουργείο. Τα φάρμακα αυτά δρουν ως αλλοστερικοί τροποποιητές του αισθητήρα ασβεστίου στην επιφάνεια των κυττάρων των παραθυροειδών και, αλλοιώνοντας την στερεοδομή του, αυξάνουν την ευαισθησία του στο ιονισμένο ασβέστιο. Έτσι μειώνονται τα επίπεδα του ασβεστίου και διατηρούνται μακροχρονίως φυσιολογικά, ενώ η πτώση των επιπέδων της PTH είναι μικρότερη. Αυτής της κατηγορίας φάρμακο είναι το Cinacalcet που έχει πάρει έγκριση τόσο για την αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση όσο και για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. Είναι αποτελεσματικό στη μείωση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα αλλά παρουσιάζει ως ανεπιθύμητη ενέργεια διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα σε ποσοστό 10% που αποτελεί λόγο δυσανεξίας και διακοπής της αγωγής¹². Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 15-120 mg. Το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και σε νεογνά με ομόζυγη μετάλλαξη στον αισθητήρα του ασβεστίου, η οποία οδηγεί σε βαριά νεογνική υπερασβεστιαμία με οικογενή υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία¹³.

Επί συνύπαρξης ανεπάρκειας βιταμίνης D

συνιστάται προεγχειρητικά η καθημερινή χορήγηση της με βελτίωση των επιπέδων της χωρίς περαιτέρω επιδείνωση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα ή στα ούρα¹⁴. Άλλες εναλλακτικές κατηγορίες φαρμάκων (όπως τα διφωσφονικά και το αντίσωμα έναντι του RANKL δονοσουμάμπη) στοχεύουν στην αύξηση της οστικής πυκνότητας. Για το καρκίνωμα των παραθυροειδών θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία εκτομή του όγκου και των διηθημένων ιστών. Τα ασβεστομιμητικά βελτιώνουν την βαριά υπερασβεστιαμία των ασθενών αυτών. Σε μία μελέτη μεταστατικής νόσου συνδυασμός ευρεία χειρουργικής εξαίρεσης, ακτινοβολίας, Cinacalcet, ζολενδρονικού οξέος και τεμοζολομίδης είχε ικανοποιητική δομική και βιοχημική ύφεση¹⁵.

Υποπαραθυροειδισμός

Ο υποπαραθυροειδισμός είναι σχετικά σπάνια ενδοκρινική νόσος που χαρακτηρίζεται από υποασβεστιαμία με ταυτόχρονα απρόσφορα χαμηλά επίπεδα PTH¹⁶. Η συχνότερη αιτία είναι ο μετεγχειρητικός υποπαραθυροειδισμός καθώς το 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε θυροειδεκτομή μπορεί να αναπτύξει σοβαρή υποασβεστιαμία, η οποία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι παροδική. Η ανεύρεση και διατήρηση των παραθυροειδικών σωματίων και η αυτομεταμόσχευσή τους σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά μόνιμου υποπαραθυροειδισμού (2,8%)¹⁷. Αυτοανόσου αιτιολογίας υποπαραθυροειδισμός έχει αναφερθεί από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας λόγω ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα του ασβεστίου η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης^{18,19}. Η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση του υποπαραθυροειδισμού κατά την κύηση είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή αποβολών και επιπλοκών στο έμβρυο²⁰. Η κλασσική θεραπεία είναι η χορήγηση μεγάλων δόσεων ασβεστίου και ενεργοποιημένης βιταμίνης D. Μία πρόσφατη μελέτη δοκίμασε την χορήγηση μόνο ενεργοποιημένης βιταμίνης D χωρίς σκεύασμα ασβεστίου σε ασθενείς με δυσανεξία στο

ασβέστιο με ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά την ανεκτικότητα στην αγωγή και τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα²¹. Πρόσφατα η ανασυνδυασμένη PTH (1-84) (Natpara) έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία του ανθεκτικού υποπαραθυροειδισμού. Η χρήση του φαρμάκου μετά από 5ετή και 8ετή χορήγηση ελατώνει τις ανάγκες για ασβέστιο και βιταμίνη D, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και έχει ευνοϊκή επίδραση στον σκελετό²²⁻²⁴. Παρόμοια αποτελέσματα έχει και η χορήγηση τεριπαρατίδης δηλαδή PTH (1-34) σε ενήλικες ασθενείς με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό¹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. CETANI F, SAPONARO F, BORSARI S, MARCOCCI C. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:40-51.
2. ALORE EA, SULIBURK JW, RAMSEY DJ, et al. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism Across the Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Intern Med.* 2019.
3. NILSSON IL. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? Current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med.* 2019;285:149-164.
4. AMADOU C, BERA G, EZZIANE M, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg.* 2019;43:1232-1242.
5. YEH R, TAY YD, TABACCO G, et al. Diagnostic Performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in Localizing Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Radiology.* 2019;291:469-476.
6. PATEL SG, SAUNDERS ND, JAMSHED S, WEBER CJ, SHARMA J. Multimodal Preoperative Localization Improves Outcomes in Reoperative Parathyroidectomy: A 25-Year Surgical Experience. *Am Surg.* 2019;85:939-943.
7. LIU F, YU X, LIU Z, et al. Comparison of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation and parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Int J Hyperthermia.* 2019;36:835-840.
8. MIGUEL GA, CARRANZA FH, RODRIGUEZ JCR, et al. Trabecular Bone Score, Bone Mineral Density and Bone Markers in Patients with Primary Hyperparathyroidism 2 Years After Parathyroidectomy. *Horm Metab Res.* 2019;51:186-190.
9. RIGG J, GILBERTSON E, BARRETT HL, BRITTEN FL, LUST K. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:721-729.
10. MANOHARAN J, ALBERS MB, BOLLMANN C, et al. Single gland excision for MEN1-associated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92:63-70.
11. MARX SJ, SINAI N. Neonatal Severe Hyperparathyroidism: Novel Insights from Calcium, PTH, and the CASR Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
12. MANAKA K, SATO J, KINOSHITA Y, et al. Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience. *Endocr J.* 2019;66:683-689.
13. FORMAN TE, NIEMI AK, PRAHALAD P, SHIRZ, NALLY LM. Cinacalcet therapy in an infant with an R185Q calcium-sensing receptor mutation causing hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32:305-310.
14. LOH HH, LIM LL, YEE A, LOH HS, VETHAKKAN SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol.* 2019;44:221-231.
15. STORVALL S, RYHANEN E, BENSCH FV, et al. Recurrent Metastasized Parathyroid Carcinoma-Long-Term Remission After Combined Treatments With Surgery, Radiotherapy, Cinacalcet, Zoledronic Acid, and Temozolomide. *JBMR Plus.* 2019;3:e10114.
16. GAFNI RI, COLLINS MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380:1738-1747.
17. PONCE DE LEON-BALLESTEROS G, VELAZQUEZ-FERNANDEZ D, HERNANDEZ-CALDERON FJ, et al. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: Importance of the Intraoperative Management of the Parathyroid Glands. *World J Surg.* 2019;43:1728-1735.
18. CHAMBERLIN M, KEMP EH, WEETMAN AP, KHADKA B, BROWN EM. Immunosuppressive therapy of autoimmune hypoparathyroidism in a patient with activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90:214-221.
19. PIRANAVAN P, LI Y, BROWN E, KEMP EH,

- TRIVEDI N. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:550-556.
20. KHAN AA, CLARKE B, REJNMARK L, BRANDI ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol.* 2019;180:R37-R44.
21. AL-SHAREFI A, GLENISTER E, MORRIS M, QUINTON R. Is calcium supplementation always needed in patients with hypoparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90:775-780.
22. MANNSTADT M, CLARKE BL, BILEZIKIAN JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5136-5147.
23. TAY YD, TABACCO G, CUSANO NE, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5601-5610.
24. TABACCO G, TAY YD, CUSANO NE, et al. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2748-2756.

Υποβιταμίνωση D

Α. Στεφανάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συστήνουν στο γενικό πληθυσμό συγκεντρώσεις βιταμίνης D > 20 ng/ml (> 50 nmol/L) ως επιθυμητές. Σε ασθενείς με οστεοπόρωση και άλλες ειδικές περιπτώσεις μπορεί να επιδιώκονται συγκεντρώσεις > 30 ng/ml (> 75 nmol/L). Η ιδανική συνολική ημερήσια πρόσληψη, ενηλίκων, βιταμίνης D, είναι 600 – 800 IU βιταμίνης D3 (χοληκαλσιφερόλης)
- Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης 3 της πρώιμης χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D, οι οποίοι εισήχθησαν σε ΜΕΘ έδειξε ότι δεν παρείχε πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με τη θνησιμότητα
- Όσον αφορά τον καρκίνο του προστάτη μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που έλεγξε την συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25 (OH) D και της 1,25 (OH) 2D προ της διάγνωσης με τον κίνδυνο ανάπτυξης συνολικά καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του όγκου, δεν έδειξε καμία συσχέτιση με ανάπτυξη επιθετικής ασθένειας

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D αυξάνεται παγκοσμίως. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συστήνουν στο γενικό πληθυσμό συγκεντρώσεις βιταμίνης D > 20 ng/ml (> 50 nmol/L) ως επιθυμητές. Σε ασθενείς με οστεοπόρωση και άλλες ειδικές περιπτώσεις μπορεί να επιδιώκονται συγκεντρώσεις > 30 ng/ml (> 75 nmol/L). Η ιδανική ημερήσια πρόσληψη, ενηλίκων, βιταμίνης D, από έκθεση στον ήλιο, διατροφή και συμπληρώματα, είναι 600 – 800 IU βιταμίνης D3 (χοληκαλσιφερόλης).

Σε έλλειψη βιταμίνης D (< 10 ng/ml), συνιστάται δόση εφόδου 25000 – 60000 IU εβδομαδιαίως ή 4000 – 8000 IU ημερησίως, για 8-12 εβδομάδες. Προτείνεται νέα μέτρηση 25(OH)D μετά από 3 μήνες. Εάν δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος τροποποιείται η δόση.

Σε περιπτώσεις θεραπευτικής χορήγησης βιταμίνης D με στόχο 20-50 ng/ml (50-125 nmol/L), προτείνεται δόση συντήρησης 800-4000 IU/μέρα ή ανάλογες εβδομαδιαίες. Μετά την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, συνιστάται επανεκτίμηση μετά από ένα έτος, ή νωρίτερα εφόσον υπάρχουν σαφείς κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις.

Πέρα όμως από τις ανωτέρω γενικές κατευθύνσεις, η επιβεβαίωση των πλειοτροπικών δράσεων της βιταμίνης D που συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια, έχει οδηγήσει σε έντονη ερευνητική δραστηριότητα αλλά και αντικρουόμενες απόψεις, σε ότι αφορά τη χορήγηση βιταμίνης D τόσο στην πρόληψη όσο και τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών.

Ένας άλλος τομέας που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και βρέθηκε στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος αυτή την χρονιά είναι οι συννοσηρότητες σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και ιδιαίτερα ο ρόλος της βιταμίνης D λόγω της γνωστής συσχέτισής της με την ομοιοστασία του ασβεστίου.

Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μεγάλες κλινικές δοκιμές (VITAL και ViDA) που αξιολόγησαν τον ρόλο της συμπληρωματικής μέτρησης έως υψηλής δόσης χορήγησης βιταμίνης D ως πρωτογενή πρόληψη για καρδιαγγειακά αποτελέσματα στον γενικό πληθυσμό είχαν μηδενικά αποτελέσματα. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία και με πρότερες τυχαιοποιημένες δοκιμές που έδειξαν ότι η συμπληρω-

ματική χορήγηση βιταμίνης D δεν έχει καρδιαγγειακό όφελος. Επιπρόσθετες τυχαιοποιημένες δοκιμές που θα εκτιμούσαν μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης είναι απαραίτητες για την καθορισμό της ορθής κλινικής πρακτικής.¹

Μια πολύ σημαντική μελέτη για το καρδιαγγειακό ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, τυφλή και με παράλληλο-βραχίονα δοκιμή στην οποία οι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς που έλαβαν βιταμίνη D (ομάδα θεραπείας, n = 58) και σε εκείνους που δεν έλαβαν (ομάδα ελέγχου, n = 58) 48 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση αγγειοπλαστικής (coronary artery bypass grafting – CABG). Στην ομάδα θεραπείας, σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D χορηγήθηκαν 300,000 IU βιταμίνης D από του στόματος και σε εκείνους με ανεπάρκεια βιταμίνης D 150,000 IU 48 ώρες προεγχειρητικά. Τα ποσοστά εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μετεγχειρητικά (POAF post-operative atrial fibrillation) στις ομάδες θεραπείας και ελέγχου ήταν 12,07% και 27,59% αντίστοιχα. Φαίνεται ότι η θεραπεία με βιταμίνη D μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της POAF κατά 0,24 φορές (p = 0,034).²

Παρόλα αυτά, σε μια μετα-ανάλυση 21 RCTs (n = 83.291) ασθενείς, η χορήγηση βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή του θανάτου. Ο ρυθμός εμφάνισης δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (το πρωταρχικό τελικό σημείο της μετα-ανάλυσης) δεν μειώθηκε με τη χορήγηση βιταμίνης D σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (RR 1,00). Επιπλέον, η βιταμίνη D δεν συσχετίστηκε με σημαντικές αλλαγές σε οποιοδήποτε από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία: έμφραγμα του μυοκαρδίου (RR 1,00), εγκεφαλικό επεισόδιο (RR 1,06), θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο CVD (RR 0,98) ή θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (RR 0,97). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η χορήγηση συμπληρωματικά βιταμίνης D δεν παρέχει καρδιαγγειακή προστασία και δεν ενδείκνυται για τον σκοπό αυτό.³

Μια ακόμα μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που εξέτασαν τη συσχέτιση της χορήγησης βιταμίνης D με την καρδιαγγειακή νόσο επιβεβαιώνει τα παραπάνω ευρήματα. Συγκεκριμένα, σε αυτή την

αναθεωρημένη μετα-ανάλυση, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ούτε επίσης με μείωση σε μεμονωμένα τελικά σημεία καρδιαγγειακής νόσου, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μείωση θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.⁴

Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίστηκε με την δυσμενή νευρολογική έκβαση όσο και την θνησιμότητα μετά από καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (SCA). Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με την κλίμακα εγκεφαλικής απόδοσης (CPC) 1 μήνα μετά την SCA. Η ευνοϊκή έκβαση ορίστηκε ως επιβίωση με βαθμολογία CPC 1 ή 2, ενώ δυσμενής ή θάνατος η επιβίωση με βαθμολογία CPC 3 έως 5. Έλλειψη βιταμίνης D θεωρήθηκε 25 (OH) D < 10 ng / mL. Από τους 163 ασθενείς οι 96 (59%) ασθενείς είχαν ευνοϊκό νευρολογικό αποτέλεσμα, ενώ οι 67 ασθενείς (41%) παρουσίασαν δυσμενείς επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας 37 (23%). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν ένας από τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες τόσο της δυσμενούς νευρολογικής έκβασης όσο και της θνησιμότητας μετά από SCA.⁵

Ένα ακόμα πεδίο ιδιαίτερου ερευνητικού ενδιαφέροντος, είναι η θεραπευτική προσέγγιση των ατόμων που παρουσιάζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ο σκοπός αυτής της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στην αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και στην λειτουργία των β-κυττάρων σε άτομα με προδιαβήτη και ανεπάρκεια βιταμίνης D (<50 nmol / L). Η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση χοληκαλσιφερόλης δεν είχε επίδραση στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε άτομα με προδιαβήτη.⁶

Νέα στοιχεία προέκυψαν από την ανάλυση της Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον καρκίνο και τη διατροφή (EPIC-InterAct case-cohort study) για τον T2D, που συμπεριέλαβε 9671 άτομα με διαβήτη τύπου II (T2D) και 13.562 άτομα ελέγχου από την κοόρτη. Οι μεταβολίτες πλάσματος της βιτα-

μίνης D ποσοτικοποιήθηκαν με υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας. Το μη επιμερικό κλάσμα της 25 (OH) D3 συσχετίστηκε αρνητικά με την ανάπτυξη T2D, εύρημα σε συνέπεια με το ότι είναι ο κύριος μεταβολίτης που συνεισφέρει στο σύνολο των επιπέδων της 25 (OH) D. Η θετική συσχέτιση της επιμερικής μορφής της 25 (OH) D3 με την ανάπτυξη T2D παρέχει νέες πληροφορίες για την εκτίμηση της βιολογικής σημασίας του επιμερισμού της βιταμίνης D και των υποτύπων της στην αιτιολογία του διαβήτη.⁷

Επίσης σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής που συμπεριέλαβε συνολικά 2.423 συμμετέχοντες με προδιαβήτη στους οποίους δόθηκε συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D 4.000IU ημερησίως. Η μελέτη έδειξε ότι μεταξύ των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II και δεν παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 σε δόση 4.000 IU ημερησίως δεν οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη από το εικονικό φάρμακο. Μετά από μέση παρακολούθηση 2,5 ετών, διαβήτη εκδηλώθηκε σε 293 συμμετέχοντες στην ομάδα βιταμίνης D και σε 323 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9,39 και 10,66 συμβάντα ανά 100 άτομα-έτη αντίστοιχα). Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για τη βιταμίνη D σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,88 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,75 έως 1,04, P = 0,12). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.⁸

Στο ερευνητικό πεδίο της αιτιολογίας του διαβήτη τύπου I η παρούσα μελέτη διερεύνησε εάν τα επίπεδα DBP κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή προγεννητικής περιόδου συσχετίστηκαν με εμφάνιση διαβήτη τύπου I στους απογόνους και αν οι γενετικοί πολυμορφισμοί της βιταμίνης D τροποποίησαν τις σχέσεις μεταξύ DBP, 25 (OH) D και T1D. Από μια ομάδα > 100.000 ζευγαριών μητέρων / παιδιών, αναλύθηκαν 189 ζευγάρια όπου το παιδί αργότερα ανέπτυξε T1D και 576 τυχαία ζεύγη ελέγχου. Το υψηλότερο επίπεδο μητρικής DBP κατά τον τοκετό φάνηκε ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης T1D στους απογόνους. Αυξημένα επίπεδα 25 (OH) D στη γέννηση μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο

T1D, ανάλογα με τον γονότυπο VDR. Προτείνεται οι μελέτες σχετικά με τη βιταμίνη D και τον T1D να περιλαμβάνουν τον γονότυπο VDR και την DBP, ώστε να επιβεβαιωθούν αυτά τα αρχικά εντυπωσιακά ευρήματα.⁹

Στον τομέα της ογκολογίας που εξελίσσεται ταχύτατα υπήρξε επιπρόσθετο ενδιαφέρον για την θεραπευτική χρήση της βιταμίνης D. Αυτή η διεθνής συνεργασία είναι η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που ανέλυσε τα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα σε σχέση τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Οι κύριοι ερευνητές 19 προοπτικών μελετών έδωσαν δεδομένα μεμονωμένων συμμετεχόντων για τα επίπεδα των 25 (OH) D και 1,25 (OH) 2D για 13.462 άνδρες με καρκίνο του προστάτη και για 20.261 συμμετέχοντες ως ομάδα ελέγχου. Εξετάστηκε η συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25 (OH) D και της 1,25 (OH) 2D προ της διάγνωσης με τον κίνδυνο ανάπτυξης συνολικά καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του όγκου. Παρά το ότι δεν έδειξε καμία συσχέτιση με ανάπτυξη επιθετικής ασθένειας, υπήρξαν μερικές ενδείξεις υψηλότερου κινδύνου ανάπτυξης μη επιθετικής νόσου.¹⁰

Μια ακόμα πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε την χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D σε ογκολογικούς ασθενείς έδειξε ότι η καθημερινή ή εβδομαδιαία συμπληρωματική χορήγηση υπερτερεί από την μηνιαία χορήγηση. Συγκεκριμένα, έδειξε ότι χορήγηση βιταμίνης D 3300 IU ημερησίως θα ήταν ισοδύναμη με τη μηνιαία δόση που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό το εύρημα εξηγείται από την μεταβλητότητα που προκύπτει από την χορήγηση μεγάλων δόσεων που μπορεί να είναι χρήσιμες για την γρήγορη επίτευξη επιθυμητών επιπέδων, παρόλα αυτά δεν εξασφαλίζουν υψηλά σταθερά επίπεδα βιταμίνης D. Αυτά τα επίπεδα είναι πιθανόν καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη του καρκίνου. Όσον αφορά τη διατήρηση υψηλών, σταθερών συγκεντρώσεων 25-υδροξυβιταμίνης D, προτείνονται σημαντικά υψηλότερες δοσολογίες όπως οι 5000 IU ημερησίως.¹¹

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα η διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 (SUNSHINE trial) έδειξε ότι σε ασθενείς (n=139 άτομα) με μεταστατικό CRC (colorectal cancer), η προσθήκη υψηλής δόσης βιτα-

μίνης 25 (OH)D, έναντι της τυπικής δόσης βιταμίνης 25 (OH) D, σε κλασική χημειοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα μια διαφορά στη διάμεση PFS που δεν ήταν στατιστικά σημαντική, αλλά με σημαντικά βελτιωμένο σχετικό κίνδυνο. Αυτά τα ευρήματα δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση σε μια μεγαλύτερη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.¹²

Επίσης, τα αποτελέσματα της μελέτης AMATERASU, μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής, στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D (2000 IU / d, n = 251) ή εικονικού φαρμάκου (n = 166) ενισχύει την επιφυλακτική στάση όσον αφορά τα θεραπευτικά οφέλη της χορήγησης βιταμίνης D. Η μελέτη έδειξε ότι στους ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού συστήματος, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς υποτροπή μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης.¹³

Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι πιο γνωστή δράση της βιταμίνης D αφορά τον οστικό μεταβολισμό και στοχεύει σε μεγάλο μέρος της πρωτογενούς πρόληψης. Η διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε 311 άτομα έδειξε ότι μεταξύ των υγιών ενηλίκων, η θεραπεία με βιταμίνη D για 3 έτη σε δόση 4.000 IU ημερησίως ή 10.000 IU ημερησίως, σε σύγκριση με 400 IU ημερησίως, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική χαμηλότερη οστική πυκνότητα (BMD), η οποία μετρήθηκε με υπολογιστική ποσοτική αξονική τομογραφία. Αυτά τα ευρήματα δεν υποστηρίζουν το όφελος της υψηλής δόσης συμπληρώματος βιταμίνης D για την υγεία των οστών. Θα χρειαστεί περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί εάν είναι επιβλαβής.¹⁴

Η εγκυμοσύνη επίσης αποτελεί μια περιοδο αυξημένων οστικών απαιτήσεων τόσο για την μητέρα όσο και για την ομαλή οστική ανάπτυξη του εμβρύου. Σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης 26 ετών ελέγχθηκαν οι συγκεντρώσεις ρετινόλης, 25 (OH) D και 1,25 (OH) D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με την ανάπτυξη κορυφαίας οστικής μάζας και την ποιότητα του σπογγώδους οστού στους ενήλικους απογόνους τους. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της μη-

τρικής 25(OH)D και 1,25 (OH) D και της οστικής πυκνότητας (BMD) των απογόνων.¹⁵

Μια ακόμα ιδιαίτερη κατηγορία με αυξημένες ανάγκες σε βιταμίνη D είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς, λόγω μειωμένης εντερικής απορρόφησης, διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας και ανεπαρκούς έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. Η παρούσα προοπτική μελέτη υποστηρίζει την αξία της διατήρησης επαρκών επιπέδων 25 (OH) D για υγιή γήρανση. Σε αυτή τη μελέτη, η ανεπάρκεια 25 (OH) D συσχετίστηκε με αυξημένη ευθραυστότητα σε όλες τις ηλικίες. Ειδικά σε ηλικίες 75 έως 80 ετών, οι γυναίκες με ανεπαρκή επίπεδα 25 (OH) D ήταν πιο ευπαθείς σε ασθένειες συγκριτικά με τις γυναίκες με επαρκή επίπεδα 25 (OH) D (0,23 έναντι 0,18, $P < 0,001$ και 0,32 έναντι 0,25, $P = 0,001$, αντίστοιχα). Στην ηλικία των 80 ετών, η ανεπάρκεια 25 (OH) D συσχετίστηκε με επακόλουθη ευθραυστότητα 5 έτη αργότερα (0,41 έναντι 0,32, $P = 0,011$). Παραδόξως η επιταχυνόμενη πρόοδος της ευθραυστότητας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα 25 (OH) D και το επίπεδο 25 (OH) D > 75 nmol / L δεν ήταν επιπρόσθετα ευεργετικό όσον αφορά την ευθραυστότητα.¹⁶

Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα, μια διασταυρούμενη μελέτη 287 ηλικιωμένων γυναικών με τουλάχιστον ένα κάταγμα χαμηλής βίας, έδειξε ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς, η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίζεται με την απώλεια φλοιώδους οστού και τη σοβαρότητα των καταγμάτων.¹⁷

Η χορήγηση βιταμίνης D είναι συχνή σε παθήσεις του πεπτικού συστήματος, χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί το θεραπευτικό της όφελος. Ιδιαίτερα δύσκολη είναι η θεραπευτική προσέγγιση των ατόμων που παρουσιάζουν Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε άτομα που πάσχουν από νόσο Crohn (CD) και στην αντίστοιχη ομάδα ελέγχου, υπήρξε συσχετισμός μεταξύ CD και επιπέδων βιταμίνης D έως και 8 χρόνια πριν τη διάγνωση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D μετά την διάγνωση και της νόσου CD. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η χαμηλή βιταμίνη D δεν συμβάλλει στην ανάπτυξη

της CD αντίθετα η CD οδηγεί σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, λόγω δυσαπορρόφησης όπως αναμένεται.¹⁸

Προηγούμενες μελέτες παρατήρησης συσχέτισαν την έλλειψη βιταμίνης D με την NAFLD. Παρόλα αυτά τα έως τώρα στοιχεία που υπάρχουν όσον αφορά το εάν η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς με NAFLD είναι ευεργετική και εάν η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίζεται με τον επιπολασμό και τη βαρύτητα της NAFLD είναι ασαφή.¹⁹

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ένας κοινός, δυνητικά αναστρέψιμος παράγοντας της νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ βαρέως πάσχοντων ασθενών. Για τον λόγο αυτό διεξήχθη μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης 3 της πρώιμης χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D, οι οποίοι εισήχθησαν σε ΜΕΘ. Οι ασθενείς ($n=1078$) έλαβαν μια μεμονωμένη εντερική δόση 540.000 IU βιταμίνης D3 ή εικονικό φάρμακο. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε διάστημα 90 ημερών. Η πρώιμη χορήγηση της υψηλής δόσης εντερικής βιταμίνης D3 δεν παρείχε πλεονέκτημα έναντι του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με τη θνησιμότητα ή τα δευτερεύοντα αποτελέσματα που μελετήθηκαν.²⁰

Η αντίθετη πρόταση προήλθε από μια διπλή τυφλή κλινική δοκιμή που έλεγξε την επίδραση της χορήγησης υψηλής δόσης βιταμίνης D στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού μεταξύ των ασθενών που εισάγονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 44 μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς. Η μέση διάρκεια του μηχανικού εξαερισμού ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,06$). Το ποσοστό θνησιμότητας στις ομάδες ελέγχου και παρέμβασης ήταν 61,1% έναντι 36,3% αντίστοιχα. Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση υψηλής δόσης βιταμίνης D θα μπορούσε να μειώσει τη θνησιμότητα σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.²¹

Στον ευρύτερο όμως τομέα της νευρολογίας φαίνεται ότι η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα της κλινι-

κής δοκιμής (RECTIFY) που σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την επίπτωση της λήψης συμπληρώματος βιταμίνης D στους ασθενείς με οξεία νευρολογική βλάβη και υποβιταμίνωση D έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα σε σχέση με προηγούμενες μελέτες. Ειδικότερα η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση χοληκαλσιφερόλης σε ασθενείς με οξεία νευρολογική βλάβη και ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν οδήγησε σε αισθητή βελτίωση της νευρολογικής κατάστασης και πιθανώς δεν παίζει ρόλο στην οξεία κλινική ανάκαμψη.²²

Σε χρόνιες παθήσεις του νευρικού συστήματος η θεραπευτική επίδραση της βιταμίνης D δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Σε αυτή την διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και παράλληλη ομάδα, διητη μελέτη (CHOLINE), 181 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) έλαβαν χοληκαλσιφερόλη υψηλής δόσης 100.000 IU ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για 96 εβδομάδες. Αν και το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αλλαγή στο ποσοστό ετήσιας υποτροπής (ARR) στις 96 εβδομάδες, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν πιθανή θετική επίδραση θεραπείας με χοληκαλσιφερόλη σε ασθενείς με RRMS που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α και έχουν ανεπάρκεια 25OHD.²³

Τέλος στον τομέα της υπογονιμότητας προέκυψαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης αξιολόγησε την σχέση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων σε γυναίκες που χρησιμοποίησαν μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είτε λόγω συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (n = 607) είτε λόγω ανεξήγητης στειρότητας (n = 647). Από τις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε ωοθηκική διέγερση, στην ομάδα των PCOS παρουσιάστηκε συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και μειωμένης πιθανότητας γέννησης ζώντος νεογνού ενώ το ίδιο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα με την ανεξήγητη στειρότητα. Δεδομένης της γενικά μέτριας επιτυχίας επίτευξης κύησης μετά από διέγερση των ωοθηκών, η αντιμετώπιση της έλλειψης βιταμίνης D μπορεί να αποδειχθεί σημαντική προσθήκη θεραπειών για πολλές γυναίκες με υπογονιμότητα.²⁴

Στην ανδρολογία, μια μετα-ανάλυση έδει-

ξε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν σημαντικά υψηλότερα στους γόνιμους άνδρες σε σύγκριση με εκείνους που παρουσίαζαν προβλήματα υπογονιμότητας (WMD -0,63, 95% CI, -1,06 έως -0,21, P = 0,003). Επιπλέον, υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της 25(OH)D, της κινητικότητας του σπέρματος (P = 0,01).²⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HIEMSTRA T, LIM K, THADHANI R, et al. Vitamin D And Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2019.
2. KARA H, YASIM A. Effects Of High-Dose Vitamin D Supplementation On The Occurrence Of Post-Operative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting: Randomized Controlled Trial. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019.
3. LIM GB. Vitamin D Supplementation And Cvd. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:516.
4. BARBARAWI M, KHEIRI B, ZAYED Y, et al. Vitamin D Supplementation And Cardiovascular Disease Risks In More Than 83000 Individuals In 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-Analysis. *Jama Cardiol* 2019.
5. CHA JJ, WI J. Vitamin D Deficiency And Neurologic Outcome After Sudden Cardiac Arrest. *Shock* 2019;52:E146-E52.
6. WALLACE HJ, HOLMES L, ENNIS CN, et al. Effect Of Vitamin D3 Supplementation On Insulin Resistance And Beta-Cell Function In Prediabetes: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110:1138-47.
7. ZHENG JS, IMAMURA F, SHARP SJ, et al. Association Of Plasma Vitamin D Metabolites With Incident Type 2 Diabetes: Epic-Interact Case-Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1293-303.
8. PITTAS AG, DAWSON-HUGHES B, et al. Vitamin D Supplementation And Prevention Of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.
9. TAPIA G, MARILD K, DAHL SR, et al. Maternal And Newborn Vitamin D-Binding Protein, Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Genotype, And Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:553-9.
10. TRAVIS RC, PEREZ-CORNAGO A, APPLEBY PN, et al. A Collaborative Analysis Of Individual Participant Data From 19 Prospective Studies Assesses Circulating Vitamin D And Prostate Cancer Risk. *Cancer Res* 2019;79:274-85.

11. PEIRIS CD, JAROUDI S, BYRD T. Role Of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation In Cancer Prevention. *Jama Oncol* 2019;5:572.
12. NG K, NIMEIRI HS, MCCLEARY NJ, et al. Effect Of High-Dose Vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation On Progression-Free Survival Among Patients With Advanced Or Metastatic Colorectal Cancer: The Sunshine Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1370-9.
13. URASHIMA M, OHDAIRA H, AKUTSU T, et al. Effect Of Vitamin D Supplementation On Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The Amaterasu Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1361-9.
14. BURT LA, BILLINGTON EO, ROSE MS, et al. Effect Of High-Dose Vitamin D Supplementation On Volumetric Bone Density And Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322:736-45.
15. BALASURIYA CND, LAROSE TL, MOSTI MP, et al. Maternal Serum Retinol, 25(OH)D And 1,25(OH)2d Concentrations During Pregnancy And Peak Bone Mass And Trabecular Bone Score In Adult Offspring At 26-Year Follow-Up. *Plos One* 2019;14:E0222712.
16. BUCHEBNER D, BARTOSCH P, MALMGREN L, et al. Association Between Vitamin D, Frailty, And Progression Of Frailty In Community-Dwelling Older Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:6139-47.
17. PARANHOS-NETO FP, VIEIRA NETO L, MADEIRA M, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Cortical Bone Loss And Fractures In The Elderly. *Eur J Endocrinol* 2019;181:509-17.
18. LIMKETKAI BN, SINGLA MB, RODRIGUEZ B, et al. Levels Of Vitamin D Are Low After Crohn's Disease Is Established But Not Before. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019.
19. ZHANG Z, THORNE JL, MOORE JB. Vitamin D And Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:449-58.
20. National Heart L, Blood Institute Pctn, Ginde AA, Et Al. Early High-Dose Vitamin D3 For Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med* 2019;381:2529-40.
21. MIRI M, KOUCHEK M, RAHAT DAHMARDEH A, SISTANIZAD M. Effect Of High-Dose Vitamin D On Duration Of Mechanical Ventilation In Icu Patients. *Iran J Pharm Res* 2019;18:1067-72.
22. KARSY M, GUAN J, ELI I, et al. The Effect Of Supplementation Of Vitamin D In Neurocritical Care Patients: Randomized Clinical Trial Of Hypovitaminosis D (Rectify). *J Neurosurg* 2019;1-10.
23. CAMU W, LEHERT P, PIERROT-DESEILLIGNY C, et al. Cholecalciferol In Relapsing-Remitting Ms: A Randomized Clinical Trial (Choline). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6.
24. BUTTS SF, SEIFER DB, KOELPER N, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome In Pcos But Not Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:369-78.
25. ARAB A, HADI A, MOOSAVIAN SP, et al. The Association Between Serum Vitamin D, Fertility And Semen Quality: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Int J Surg* 2019;71:101-9.

Στυτική δυσλειτουργία

Α. Στεφανάκη

- Εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η χρήση κρουστικών κυμάτων χαμηλής συχνότητας (LI-SWT, shock wave therapy)
- Στους ασθενείς με υπογοναδισμό συστήνεται η συγχροήγηση τεστοστερόνης με αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης για αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής
- Η θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς αφορά κυρίως τους αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το 2018 η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία εξέδωσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την βέλτιστη αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, οι οποίες εστιάζουν στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν την πάθηση αυτή καθώς και την κατάταξή τους ως χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου με στόχο την προσαρμογή της θεραπευτικής προσέγγισης. Ακόμα συνιστάται η πρωινή μέτρηση της τεστοστερόνης ορού.

Επιπλέον προτείνεται η παραπομπή των ασθενών αυτών σε εξειδικευμένα κέντρα και επαγγελματίες υγείας, καθώς και η χρήση εγκριμένων ερωτηματολογίων προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής προσέγγισης.

Όσον αφορά την θεραπεία, αρχικά θα πρέπει να ενθαρρύνεται η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και οι διατροφικές αλλαγές. Ως θεραπεία εκλογής θεωρούνται οι αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης (PDE5s) που υδρολύουν την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) στον σηραγγώδη ιστό, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη για την χρήση τους. Η δόση θα δόση πρέπει να τιτλοποιείται μέχρι να επιτευχθεί άριστη αποτελεσματικότητα.

Οι αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης (PDE5s) σιλδεναφίλη και βαρδεναφίλη, έχουν έγκριση από τον FDA και έχουν δοκιμαστεί σε περισσότερους από 250.000 άνδρες στο γενικό πληθυσμό και σε 25.000 άνδρες από ειδικούς πληθυσμούς (διαβήτης, κακοήθεια προστάτη) και έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα. Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για την τανταναφίλη, της οποίας η αποτελεσματικότητα δεν διαφοροποιείται μεταξύ της καθημερινής και της κατ' επίκληση χρήσης και επιπρόσθετα είναι ο μόνος αναστολέας που έχει έγκριση από τον FDA για καθημερινή χρήση. Τέλος σε ότι αφορά την αβαναφίλη, φαίνεται να παρουσιάζει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τους λοιπούς αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης, αλλά έχει δοκιμαστεί σε μικρότερο αριθμό ασθενών, μόλις 2.000 άνδρες.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρεται ότι οι ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν την στυτική λειτουργία μετά από ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία λόγω κακοήθειας προστάτη θα πρέπει να ενημερω-

νονται ότι η πρώιμη έναρξη των αναστολέων της 5 φωσφοδιεστεράσης μπορεί να μην οδηγήσει σε βελτίωση των αυτόματων σύσεων.

Τέλος στους ασθενείς με υπογοναδισμό συστήνεται η συγχορήγηση τεστοστερόνης με αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης για αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής¹.

Τα νεότερα δεδομένα που αφορούν τους αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης (PDE5s), παρουσιάζονται παρακάτω:

Μετα-ανάλυση που εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ημερήσιας χορήγησης τανταναφίλης στην δοσολογία των 5 mg για 12 εβδομάδες σε 13 RCTs (3.973 ασθενείς) έδειξε ότι βελτίωσε την κλίμακα IIEF (The International Index of Erectile Function).²

Σε συμφωνία με την προηγούμενη, μια ακόμα μελέτη που συνέκρινε την ημερήσια με την κατ' επίκληση χορήγηση τανταναφίλης έδειξε ότι η χορήγηση για 12 εβδομάδες αύξησε κατά 1,82 μονάδες την κλίμακα IIEF (The International Index of Erectile Function)³.

Η νέα φαρμακοτεχνική μορφή της σιλδεναφίλης (ODT-sildenafil orodispersible tablet) η οποία περιέχει κιτρική σιλδεναφίλη δόθηκε σε μια τυχαίοποιημένη διπλής κατεύθυνσης μελέτη είτε υπογλώσσια είτε επιγλώσσια και φάνηκε ότι και από τις δυο οδούς είναι αποτελεσματική και ασφαλής η χορήγηση της⁴.

Στα πλαίσια εύρεσης φαρμακοτεχνικών μορφών με στόχο τη μείωση των παρενεργειών που προκαλούνται από την χρήση PDE5s, μια νέα μορφή σιλδεναφίλης ODF (oro-dispersible film) δοκιμάστηκε in vitro και in vivo. Φαίνεται πως αυξάνονται τα επίπεδα σιλδεναφίλης σε 15 λεπτά ενώ αυξάνεται και η βιοδιαθεσιμότητα της στα 60 λεπτά. Τέλος παρατηρήθηκε σε μικρότερο ποσοστό κεφαλαλγία, ρινική συμφόρηση και εξάψεις⁵.

Πρόσφατα δημιουργήθηκε και νέα φαρμακοτεχνική μορφή της τανταναφίλης (tadalafil ODF formulation) η οποία επίσης φαίνεται ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην χορήγηση της, όπως έδειξε μια ανοιχτή τυχαίοποιημένη διπλής κατεύθυνσης μελέτη σε υγιείς άνδρες⁶.

Η χρήση των PDE5s έχει επίσης κλινική εφαρμογή σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα και όπως έδειξε μια μετα-ανάλυση είναι

ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού⁷.

Επίσης μια two-by-two factorial design μελέτη σε ασθενείς με υπνική άπνοια έδειξε ότι η χρήση CPAP και βαρδεναφίλης για 12 εβδομάδες βελτίωσε την στυτική λειτουργία, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα International Index of Erectile Function χωρίς να επιδεινώσει την υπνική άπνοια⁸.

Οι αναστολές της 5 φωσφοδιεστεράσης (PDE5s) έχουν συσχετιστεί με δύο σπάνιες επιπλοκές: την πρόσθια ισχαιμική αρτηριακή οπτική νευροπάθεια (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy) και το μελάνωμα.

Όσον αφορά το πρώτο μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε μελέτες παράτηρησης κατέληξε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι μικρός μετά από χρήση ενός μηνός (RR = 1,16). Παρόλα αυτά η ανάλυση υποομάδων έδειξε συσχέτιση μεγαλύτερη με την χρήση τανταναφίλης (RR = 2,14) και σιλδεναφίλης (RR = 2,25)⁹.

Από την άλλη πλευρά μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε περισσότερα από 1,000,000 άτομα κατέληξε ότι η χρήση αναστολών της 5 φωσφοδιεστεράσης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος και βασικοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος. Θα πρέπει να αναφερθεί όμως ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος δεν αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου, οπότε τα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή διότι δεν έχουν ελεγχθεί συνεργιστικοί παράγοντες που μπορεί να οδηγούν στην καρκινογένεση¹⁰.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση PDE5s μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιήσουν ενδοπεϊκές ενέσεις αλπροσταδίνης, ή ενδοουθηθρική ή τοπική επί της βαλάνου χρήση αλπροσταδίνης. Μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη έλεγξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της κλασσικής θεραπείας με τοπική αλπροσταδίνη Vitaros (Standard administration route) σε σχέση με την ενδοουθηθρική οδό (New administration route) μετά από διάστημα μιας εβδομάδος μεταξύ των θεραπειών. Η θεραπεία αυτή αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή καθώς η κλίμακα IIEF5 (International Index of Erectile Function) αυξήθηκε περισσότερο

στην ομάδα με την ενδοουθηθρική εφαρμογή, χωρίς να σημειωθούν διάφορες στις ανεπιθύμητες ενέργειες¹¹.

Παρά τη σύσταση της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας για την εφαρμογή των κρουστικών κυμάτων χαμηλής συχνότητας (LI-SWT shock wave therapy) ως μη τεκμηριωμένη θεραπεία, υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον στον τομέα αυτό. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο ότι περίπου 40% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στους PDE5s.

Τα πρώτα αποτελέσματα μιας φάσης 2 τυχαίοποιημένης κλινικής δοκιμής που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης κρουστικών κυμάτων χαμηλής συχνότητας έδειξε ότι το θεραπευτικό πρωτόκολλο με διάρκεια μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων είχε την καλύτερη επίδραση στη στυτική λειτουργία¹².

Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αντικρουόμενα, ενώ ακόμα λιγότερα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά το μακροπρόθεσμο θεραπευτικό όφελος από την θεραπεία αυτή.

Για τον σκοπό αυτό ελήφθη μια κοόρτη, από μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή. Επιλέχθηκαν οι ασθενείς εκείνοι που ανέπτυξαν υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα IIEF-EF μετά την πρώτη θεραπεία με Li-ESWT και χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη υπεβλήθη σε 2 θεραπείες διαδοχικά και η δεύτερη έλαβε μια θεραπεία στους 6 και μια στους 12 μήνες. Τα αποτελέσματα δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων¹³.

Επιπλέον μια Ελληνική μελέτη εκτίμησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Li-ESWT σε ασθενείς με αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία οι οποίοι έλαβαν είτε 1 θεραπεία εβδομαδιαίως είτε 2 θεραπείες εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες. Κατόπιν υπεβλήθησαν σε συμπληρωματική θεραπεία για 6 μήνες. Η μελέτη έδειξε ότι το μέγιστο θεραπευτικό όφελος επιτυγχάνεται με 12 συνεδρίες, ενώ κρίνεται ασφαλής η χορήγηση 18 συνεδριών¹⁴.

Εν συνεχεία μια μετα-ανάλυση εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της χρήσης κρουστικών κυμάτων χαμηλής ενέργειας. Συμπεριέλαβε 9 μελέτες από το 2005 έως το 2017 (637 ασθενείς) και έδειξε ότι βελτιώνει σημαντικά τις κλίμακες IIEF, EHS. Φαίνεται επίσης να

διατηρείται το θεραπευτικό αποτέλεσμα για τρεις μήνες τουλάχιστον από την διακοπή της θεραπείας¹⁵.

Επιπλέον μια προοπτική μελέτη που σκοπό είχε να εκτιμήσει την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας, συμπεριέλαβε ασθενείς στους οποίους βελτιώθηκε η στυτική λειτουργία από διαφορετικές κλινικές δοκιμες με το ίδιο πρωτόκολλο και τους παρακολούθησε ανα εξάμηνο για 2 έτη. Το θεραπευτικό όφελος διατηρήθηκε στο 53,5% των ασθενών. Σημαντικό εύρημα ήταν ότι κανείς από τους ασθενείς με διαβήτη και σοβαρή στυτική δυσλειτουργία δεν διατήρησε το αποτέλεσμα, οπότε φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική σε ήπια στυτική δυσλειτουργία¹⁶.

Από την άλλη πλευρά μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή που χρησιμοποίησε την θεραπεία αυτή σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού έδειξε ότι βελτιώνει την κλίμακα IIEF-EF μετά από 12 μήνες¹⁷.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν μια ομάδα στην οποία η στυτική δυσλειτουργία είναι πολύ συχνή. Οι σημαντικές δυνατότητες θεραπευτικής προσέγγισης αυτής της κατηγορίας ασθενών είναι οι αναστολείς της 5 φωσφοδιεστεράσης και επί υπογοναδισμού η χορήγηση τεστοστερόνης¹⁸.

Μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 8 RCTs (1.172 ασθενείς) έδειξε ότι η χορήγηση σιλденаφίλης είναι αποτελεσματική (RR 3,99) και ασφαλής (RR 2,67) σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη¹⁹.

Επιπλέον μια μελέτη που σκοπό είχε να εκτιμήσει την δράση στην στυτική δυσλειτουργία της κατ'επίκληση χορήγησης 20 mg τανταναφίλης σε σχέση με την καθημερινή χορήγηση 5 mg σε διαβητικούς ασθενείς, έδειξε ότι και στα δύο πρωτόκολλα σε ασθενείς κάτω των 65 ετών βελτιώθηκε η κλίμακα International Index of Erectile Function (IIEF). Σημειώνεται όμως ότι σε ασθενείς άνω των 65 ετών θα ήταν προτιμότερη η καθημερινή χορήγηση τανταναφίλης²⁰.

Τέλος μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 6 RCTs (587 ασθενείς) με σκοπό να δώσει επιπρόσθετα στοιχεία για το αμφιλεγόμενο θέμα της χορήγησης τεστοστερόνης σε διαβητικούς τύπου 2 για την στυτική δυσλειτουργία,

είδει ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη βελτιώνει την σεξουαλική διάθεση και την στυτική λειτουργία. Στις μελέτες αυτές όμως δεν εκτιμήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας προστάτη, υπογονιμότητας ή καρδιαγγειακής νόσου από την χορήγηση τεστοστερόνης. Για το λόγο αυτό επισημαίνεται ότι αποτελεί εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους PDE5s, μετά από προσεκτική αξιολόγηση των πιθανών παρώντων κινδύνων²¹.

Μια ακόμη ειδική κατηγορία ασθενών που παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία είναι αυτοί που έχουν υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή. Έχει δείχθει ότι 25-75% των ασθενών μετά από ριζική προστατεκτομή παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία.

Πρόσφατες μελέτες εξετάζουν την επίπτωση της χορήγησης (PDE5s) στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας προστάτη ή βιοχημικής προόδου της νόσου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία.

Μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 17.752 συμμετέχοντες έδειξε ότι οι ασθενείς με κακοήθεια προστάτη που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία και έλαβαν PDE5s δεν παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν (RR = 1,04)²².

Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώνεται και από μια ακόμα μελέτη που έδειξε ότι η χρήση αναστολέων της 5 φωσφοδιεστεράσης δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής (RR = 1,09) και επιπλέον ότι δεν οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εκ νέου εμφάνισης κακοήθειας προστάτη²³.

Και οι δυο συγγραφείς επισημαίνουν ότι η ογκολογική ασφάλεια των αναστολέων της 5 φωσφοδιεστεράσης θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες κούρτες ασθενών.

Θα πρέπει να αναφερθεί πως η στυτική δυσλειτουργία μπορεί να αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγηση φαρμακευτικώνσκευασμάτων, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς και σε εκείνους με διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι από τους β αναστολείς μόνο η νεπιβολόλη παρουσιάζει θετική δράση στην στυτική λειτουργία, λόγω αυξήσεως της βιοδιαθεσιμότητας του μονο-

ξειδίου του αζώτου. Από τα αντιπεργλυκαϊμικά φάρμακα η μετοφορμίνη, η πιογλιταζόνη και η λιραγλουτρίδη παρουσίασαν ευνοϊκά αποτελέσματα²⁴.

Τέλος μια μετα-ανάλυση που συσχέτισε την στυτική δυσλειτουργία με την χρήση στατίνης σε 69.448 άνδρες δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο εκ νέου αναπτυξης στυτικής δυσλειτουργίας. Τα αποτελέσματα αυτά δεν διέφεραν μεταξύ τυχαιοποιημένων μελετών και μελετών παρατήρησης²⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- BURNETT AL, NEHRA A, BREAU RH, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep;200(3):633-641.
- WANG Y, BAO Y, LIU J, et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018 Jan;10(1):84-92.
- BANSAL U. K, JONES C, FULLER T, et al. The Efficacy of Tadalafil Daily vs on Demand in the Treatment of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2018, 112: 6-11.
- LOPPRETE L, LEURATTI C, FRANGIONE V, et al. Pharmacokinetics of a Novel Sildenafil Orodispersible Film Administered by the Supralingual and the Sublingual Route to Healthy Men. *Clinical drug investigation*, 2018, 1-8.
- DE TONI L, DE ROCCO PONCE M, FRANCESCHINIS E, et al. Sublingual Administration of Sildenafil Oro-dispersible Film: New Profiles of Drug Tolerability and Pharmacokinetics for PDE5 Inhibitors. *Frontiers in pharmacology*, 2018, 9: 59.
- PARK S.I, HEO S.H, KIM G, et al. Comparison of tadalafil pharmacokinetics after administration of a new orodispersible film versus a film-coated tablet. *Drug design, development and therapy*, 2018, 12: 935.
- LIU LY, SUN T, LIU Y, et al. The Clinical Effects of Sildenafil for Erection in Patients after Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Nephron*. 2018 Nov 13:1-9.
- MELEHAN, K. L., HOYOS, C. M., HAMILTON, G. S et al. "Randomized Trial of CPAP and Vardenafil on Erectile and Arterial Function in Men With Obstructive Sleep Apnea and Erectile Dysfunction." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103, no. 4 (2018): 1601-1611.
- LIU B, ZHU L, ZHONG J, et al. The Association Between Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use and Risk of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med*. 2018 Sep;6(3):185-192.
- DENG T, DUAN X, LIU B, et al. Association between phosphodiesterase type 5 inhibitors use and risk of melanoma: a meta-analysis. *Neoplasma*. 2018;65(2):216-221.
- CAI T, PALUMBO F, LIGUORI G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. *International journal of impotence research*. 2018 Oct 15:1.
- KATZ JE, MOLINA ML, CLAVIJO R, et al. A Phase 2 Randomized Trial To Evaluate Different Dose Regimens of Low-intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: Clinical Trial Update. *Eur Urol Focus*. 2018 Apr;4(3):336-337.
- FOJECKI GL, TIESSEN S, OSTHER PJ. Effect of Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction – 12-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Study. *Sexual medicine*. 2018 Mar 1;6(1):1-7.
- KALYVIANAKIS D, MEMMOS E, MYKONITIS I, et al. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Treatment Protocols and the Impact of Repeating Treatment. *The journal of sexual medicine*. 2018 Mar 1;15(3):334-45.
- MAN L, LI G. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2018 Sep 1;119:97-103.
- KITREY ND, VARDI Y, APPEL B, et al. Low intensity shock wave treatment for erectile dysfunction – how long does the effect last?. *The Journal of urology*. 2018 Feb.
- YAMACAKE KG, CARNEIRO F, CURY J, et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction in kidney transplant recipients. A prospective, randomized, double blinded, sham-controlled study with evaluation by penile Doppler ultrasonography. *International journal of impotence research*. 2018 Aug 14:1.
- EI-SAKKA AI. Expert Opin Pharmacother. Pharmacotherapy for erectile dysfunction in diabetic males. 2018 Aug;19(12):1345-1356.
- SHAH PC, TRIVEDI NA. A meta-analysis on efficacy and tolerability of sildenafil for erectile

- dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2018 Jan-Jun;39(1):1-6.
20. BOLAT MS, CINAR O, AKDENIZ E, et al. Low dose daily versus on-demand high dose tadalafil in diabetic patients with erectile and ejaculatory dysfunction. *J Impot Res*. 2018 Jun;30(3):102-107.
 21. ALGEFARRI M, JAYASENA CN, MACKELTH P, et al. Testosterone therapy for sexual dysfunction in men with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2018 Feb;35(2):195-202.
 22. HE Q, LIAO BH, XIAO KW, et al. Is there a relationship between phosphodiesterase type 5 inhibitors and biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018 Dec;50(12):2113-2121.
 23. WU Y, QU X, WANG Y, et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on prostate cancer risk and biochemical recurrence after prostate cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2018 Nov 16:e13198.
 24. IMPRIALOS K.P, STAVROPOULOS K., DOUMAS M, et al. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy. *Current vascular pharmacology*, 2018, 16.2: 130-142.
 25. ELGENDY A.Y, ELGENDY I.Y, MAHMOUD A, et al. Statin use in men and new onset of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 2018, 131.4: 387-394.

Νοσήματα αναπνευστικού συστήματος

Χρόνια αποφρακτικά νοσήματα – Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Γ. Τρακαδά

- Κατευθυντήριες οδηγίες για διάγνωση, θεραπεία και πρόληψη της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)
- Χρόνιος Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (ΜΕΜΑ) σε υπερκαπνική ΧΑΠ
- Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και προφύλαξη από καρκίνο του πνεύμονα
- Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι μακρολίδων σε βρογχεκτασίες
- Κατευθυντήριες οδηγίες για θεραπεία και πρόληψη του Βρογχικού Ασθματος
- Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στη θεραπεία του Βρογχικού Ασθματος
- Κατευθυντήριες οδηγίες για το Σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Το 2019 επικαιροποιήθηκαν εκ νέου οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση, την πρόληψη και την εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)¹. Προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου αποτελούν – εκτός από το κάπνισμα και την ατμοσφαιρική ρύπανση – 1) οι ενδοοικιακοί ρύποι για τις γυναίκες, από την καύση μοντέρνων και παραδοσιακών καυσίμων κατά το μαγείρεμα, 2) η φτώχεια και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική στάθμη και 3) το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας. Η θεραπεία του κάθε ασθενή κλιμακώνεται ή αντίστροφα, αποκλιμακώνεται, με στόχο να μειωθούν τα συμπτώματα (μείωση συμπτωμάτων, βελτίωση ανοχής στην κόπωση, βελτίωση γενικού επιπέδου υγείας) και ο κίνδυνος (πρόληψη εξέλιξης νόσου, πρόληψη και θεραπεία παροξύνσεων, μείωση θνητότητας). Σε σταθερή νόσο, ανάλογα με το στάδιο, τα συμπτώματα, τον αριθμό παροξύνσεων ανά έτος και τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα συστήνεται θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά εισπνεόμενα φάρμακα μακράς δράσης [β_2 -διεγέρτης (LABA: long-acting β_2 -agonist), αντιχολινεργικό (LAMA: long-acting muscarinic antagonist), συνδυασμός], ή συνδυασμός με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS: inhaled corticosteroid), ή και προσθήκη ροφλουμιλάστης (κυρίως όταν υπάρχει φαινότυπος χρόνιας βρογχίτιδας ή $FEV_1 < 50\%$), ή μακρολίδης (πρωτίστως αζιθρομυκίνη), κυρίως σε πρώην καπνιστές. Γενικά, λόγω της ετερογένειας της νόσου, προτείνονται διαφορετικές θεραπείες σε κάθε στάδιο που εξατομικεύονται ανάλογα με τον ασθενή. Δε συστήνεται η χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα, αντιβιοτικών, στατινών για πρόληψη των παροξύνσεων και φαρμάκων για πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (ΠΥ), όταν αναπτυχθεί δευτεροπαθής ΠΥ επί ΧΑΠ. Επί έλλειψης α_1 -αντιθρυψίνης προτείνεται αυξητική θεραπεία. Η χρήση βλεννολυτικών προτείνεται σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως και η χρήση οπιοειδών για την αντιμετώπιση της δύσπνοιας σε βαριά νόσο. κατά τις εξάρσεις

μπορούν να χορηγηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή εναλλακτικά εισπνεόμενη βουτεζονίδη, ή / και αντιβιοτικά για σύντομο χρονικό διάστημα, 5-7 ημερών και να εφαρμοστεί Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (ΜΕΜΑ).

Ως προς τη μακροχρόνια, κατ'οίκον χρήση ΜΕΜΑ στη ΧΑΠ, η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society, ERS) σε θέσεις ομοφωνίας το 2019 συστήνει την εφαρμογή 1) σε ασθενείς με χρόνια, σταθερή υπερκαπνική ΧΑΠ και 2) σε ασθενείς μετά από απειλητικό για τη ζωή επεισόδιο, οξείας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, εφόσον η υπερκαπνία επιμένει μετά. Η τιτλοποίηση με συσκευή διφασικής πίεσης, ως πρώτη επιλογή, έχει στόχο την ομαλοποίηση / μείωση των επιπέδων $PaCO_2$ ².

Μετανάλυση 13 τυχαίοποιημένων μελετών, σε 15519 ασθενείς με ΧΑΠ (συνδυασμός ICS/LABA/LAMA 53,1%, συνδυασμός ICS/LABA 46,9%) απέδειξε ότι ο τριπλός συνδυασμός, έναντι του διπλού, βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία (FEV1, meandifference, 104,86 mL; 95% CI, 86,74-122,99; high quality of evidence) και προοτάεψε έναντι παροξύνσεων (relative risk, 0,78;95% CI, 0,71-0,85; high quality of evidence), χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων³.

Σε μελέτη (1997 – 2007) 39676 ασθενών, 70,7 \pm 11,1 ετών, εκ των οποίων 53% γυναίκες, μελετήθηκε η εκδήλωση καρκίνου του πνεύμονα, που αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στη ΧΑΠ, σε όσους ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή⁴. Στα έτη παρακολούθησης εκδηλώθηκαν 994 (2,5%) νέες περιπτώσεις καρκίνου. Ο κίνδυνος ήταν μειωμένος κατά 30% σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή [HR 0,70 (95% CI. 61–0,80)]. Η προφυλακτική δράση των στεροειδών έναντι του καρκίνου ενδεχομένως οφείλεται στην καταστολή της μετάπλασης του επιθηλίου των μεγάλων αεραγωγών⁵. Η χρήση εισπνεόμενων στεροειδών στη ΧΑΠ και η σχέση τους με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από πνευμονία, συνεχίζει να παραμένει υπό συζήτηση, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος πνευμονίας, μειώνεται όμως ταυτόχρονα ο κίνδυνος θανάτου από πνευμονία⁶. Το παράδοξο αυτό εύρημα μπορεί να οφείλεται σε στατιστικό σφάλμα επιλογής. Τέλος, η προ-

σθήκη εισπνεόμενων στεροειδών στη βρογχοδιασταλτική θεραπεία της ΧΑΠ φαίνεται πως δρα καρδιοπροστατευτικά⁷.

Η ΧΑΠ αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου παγκόσμια, ενώ 1 στους 10 ενήλικες πάσχει από τη νόσο. Συνεχίζει όμως να υποδιαγιγνώσκεται και να υποθεραπεύεται, ενώ δε λαμβάνονται επαρκή μέτρα πρόληψης, ιδιαίτερα στις υποανάπτυκτες και στις αναπτυσσόμενες χώρες⁸. Είναι καιρός να εντατικοποιηθεί η προσπάθεια για πρόληψη, σωστή και πρώιμη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία.

Βρογχεκτασίες

Σε μελέτη (2006 – 2014) αξιολογήθηκαν 285043 ασθενείς με βρογχεκτασίες, που έλαβαν για πρώτη φορά είτε ICS (83589), είτε μακρολίδες (6500)⁹. Η συχνότητα αναπνευστικών λοιμώξεων που χρειάστηκαν νοσηλεία ήταν 12,6 και 10,3, ανά 100 ασθενείς / έτη, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος λοιμώξεων ήταν 1,39 (95% CI 1,23–1,57), για οξείας παρόξυνσης 1,56 (95% 1,49–1,64) και θνητότητας 1,09 (95% 0,95–1,25) με ICS, έναντι μακρολίδων.

Βρογχικό άσθμα

Το 2019 επικαιροποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος¹⁰. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει άμεσα, κατά τη διάγνωση της νόσου, με φάρμακα «ελέγχου», προκειμένου να βελτιωθεί η αναπνευστική λειτουργία και να αποφευχθεί σοβαρή παρόξυνση. Δε συστήνεται αποκλειστική λήψη βραχείας δράσης β₂ αδρενεργικών αγωνιστών, κατ' επίκληση, σε στάδιο 1 της νόσου. Γενικά, κατά την έναρξη της θεραπείας προτείνεται συστηματική χορήγηση χαμηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών όταν ο ασθενής έχει συμπτώματα συχνότερα από δύο φορές το μήνα, αφυπνίζεται λόγω συμπτωμάτων συχνότερα από μια φορά το μήνα ή έχει παράγοντες κινδύνου για παροξύνσεις. Αν τα συμπτώματα είναι εντονότερα, προτείνεται συστηματική

χορήγηση μέτριας / υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ή συνδυασμό τους με β₂ διεγέρτη μακράς δράσης. Αν το άσθμα είναι βαρύ, μη ελεγχόμενο χορηγούνται παράλληλα κορτικοστεροειδή από το στόμα. Όταν η νόσος σταθεροποιηθεί για τρεις τουλάχιστον μήνες, επανεξετάζεται η θεραπευτική αντιμετώπιση κατά βήματα. Αν τα συμπτώματα και οι κρίσεις είναι έντονα προτείνεται προσθήκη τιωτρόπιου σε ασθενείς ≥12 ετών και συχνές παροξύνσεις ή αντι-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα –ομαλιζουμάμπη υποδόρια – σε σοβαρό αλλεργικό άσθμα, σε ασθενείς ≥ 6 ετών ή αντι-IL5 μονοκλωνικό αντίσωμα –μπολιζουμάμπη ή μπενραλιζουμάμπη υποδόρια, σε ασθενείς ≥12 ετών ή ρεσιλιζουμάμπη ενδοφλέβια, σε ασθενείς ≥18 ετών – σε σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη μακροχρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών από του στόματος, όμως είναι συχνές οι ανεπιθύμητες παρενέργειες. Σε κάθε βήμα ο ασθενής πρέπει να έχει γραπτές οδηγίες τις οποίες πρέπει να ακολουθήσει επί επιδείνωσης (αύξηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, έναρξη κορτικοστεροειδών από το στόμα, αναζήτηση ιατρικής βοήθειας). Τέλος, συστήνεται πάντα αποφυγή των εκλυτικών του άσθματος παραγόντων και ελέγχεται συχνά η ορθή χρήση των συσκευών εισπνεόμενων φαρμάκων. Επανεκτίμηση του ασθενή γίνεται 1-3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και κάθε 3-12 μήνες στη συνέχεια, εκτός από την εγκυμοσύνη που γίνεται κάθε 4-6 εβδομάδες. Αν υπάρξει παρόξυνση, η επανεκτίμηση γίνεται σε 1 εβδομάδα. Ασθενείς σε κίνδυνο βαριάς παρόξυνσης που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, είναι αυτοί με 1) ιστορικό προηγούμενης βαριάς παρόξυνσης που χρειάστηκε διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό, 2) εισαγωγή στο νοσοκομείο ή αντιμετώπιση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών τους τελευταίους 12 μήνες, 3) μη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην παρούσα φάση ή πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία, 4) θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα ή πρόσφατη διακοπή, 5) αυξημένη χρήση β₂ διεγέρτη βραχείας δράσης, > 1 συσκευής ανά μήνα, 6) έλλειψη γραπτών οδηγιών για την αντιμετώπιση οξείας κατάστασης, 7) ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή ψυχοκοινωνικών

προβλημάτων και 8) επιβεβαιωμένη αλλεργία σε τρόφιμα. Επί παρόξυνσης συστήνεται μεγιστοποίηση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ή / και προσθήκη πρεδνιζολόνης, 1mg/kg/24ωρο, ως 50mg, κατά προτίμηση σε μία πρωινή δόση. Δεν απαιτείται σταδιακή διακοπή της πρεδνιζολόνης σε θεραπεία διάρκειας έως 2 εβδομάδων. Στο τμήμα επειγόντων περιστατικών συστήνεται άμεση χορήγηση β₂ διεγέρτη βραχείας δράσης, ανά 20min την 1^η ώρα, πρεδνιζολόνης και οξυγονοθεραπείας με στόχο SaO₂ 93-95%, επαναξιολόγηση σε 1 ώρα και επανάληψη χορήγηση β₂ διεγέρτη βραχείας δράσης. Αν υπάρχει επιδείνωση ή αν η κρίση είναι πολύ βαριά συστήνεται μεταφορά στη μονάδα εντατικής θεραπείας, αν υπάρχει βελτίωση συστήνεται μεγιστοποίηση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και προσθήκη πρεδνιζολόνης και επανεκτίμηση εντός 2-7 ημερών.

Η καλή και διαχρονική συμμόρφωση στη θεραπεία με ICS οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο του άσθματος (OR 1,25, 95% CI 1,06-147), σύμφωνα με μελέτη 847 ασθενών, ηλικίας 6-40 ετών, για τουλάχιστον 2 έτη και άνω, που διεξήχθη στη Γαλλία και στη Μεγάλη Βρετανία¹¹. Τα ICS ίσως επιτυγχάνουν καλύτερο έλεγχο της νόσου λόγω μείωσης των παροξύνσεων και διατήρησης ικανοποιητικής αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ επιπρόσθετα φαίνεται να μειώνουν και τη θνητότητα¹².

Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Το 2019 διατυπώθηκαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του Συνδρόμου Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ) με θετική πίεση αεραγωγών (Positive Airways Pressure, PAP)¹³. Οι ασθενείς με ΣΑΥ πρέπει να θεραπεύονται με PAP, ιδίως αν έχουν εκσεσημασμένη υπνηλία, επηρεασμένη ποιότητα ζωής λόγω μη αποδοτικού ύπνου και υπέρταση. Η τιτλοποίηση της συσκευής μπορεί να γίνει είτε στο εργαστήριο, είτε στο σπίτι, αν δεν υπάρχει σημαντική συνοσηρότητα. Η θεραπεία γίνεται κυρίως με απλή ή αυτόματη συσκευή, έναντι

διφασικής, στην καθημερινή κλινική διαχείριση. Πρέπει να γίνεται εκπαίδευση και παρεμβάσεις τροποποίησης της συμπεριφοράς των ασθενών προκειμένου να είναι επιτυχής η θεραπεία. Τέλος, η χρήση υπηρεσιών τηλεϊατρικής για τη βελτιστοποίηση της εφαρμογής PAP είναι υποβοηθητική, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας.

Το 2019 διατυπώθηκαν επίσης νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία του Συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού (ΣΠΥ)¹⁴. Σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα ΣΠΥ, η διάγνωση πρέπει να βασίζεται στην τιμή PaCO₂ και όχι στις τιμές SpO₂ ή HCO₃²⁻. Σε μικρή ή μέτρια πιθανότητα, όταν HCO₃²⁻ >27 mmol/L, πρέπει να λαμβάνονται αέρια αρτηριακού αίματος για μέτρηση PaCO₂. Η θεραπεία γίνεται με συσκευές θετικής πίεσης των αεραγωγών. Επωφελούνται κυρίως οι συμπτωματικοί ασθενείς και αυτοί που έχουν εκδηλώσει οξύ επεισόδιο επί χρόνιας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Πρώτη εκλογή αποτελεί συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (Continuous Positive Airways Pressure: CPAP) και επί αποτυχίας, MEMA. Αν ο ασθενής νοσηλεύτηκε για οξύ επεισόδιο χορηγείται MEMA και έπεται η ακριβής τιτλοποίηση στο εργαστήριο ύπνου, ιδανικά εντός 3 μηνών. Συστήνεται πρόγραμμα απώλειας σωματικού βάρους (25-30%), είτε με αλλαγή τρόπου ζωής, είτε με βαριατρικό χειρουργείο.

Αξιολογήθηκε η επίδραση CPAP έναντι sham-CPAP, σε 272 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθήσα υπέρταση (113 dippers, 159 non-dippers) και μέτριο / βαρύ Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο. Μόνο οι non-dippers εμφάνισαν μείωση της αρτηριακής πίεσης¹⁵. Σε ασθενείς με μέτριο / βαρύ ΣΑΥ που διέκοψαν τη θεραπεία με CPAP, χορηγήθηκε συμπληρωματικό οξυγόνο έναντι sham, για 14 συνεχόμενες νύχτες με αποτέλεσμα να μειωθεί η πρωινή αύξηση της συστολικής (26,6 mmHg; 95% confidence interval [CI], 21,3 to 21,9; P= 0,008) και της διαστολικής πίεσης (24,6 mmHg; 95% CI, 27,8 to 21,5; P = 0,006), καθώς και ο δείκτης αποκορεσμών (223.8/h; interquartilerange, 231,0 to 216,3; P, 0,001)¹⁶. Δε διαφοροποιήθηκε ο δείκτης απνοιών / υποπνοιών, η υποκειμενική και η αντικειμενική υπνηλία.

Βιβλιογραφία

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> Date last accessed: March 6, 2019.
2. ERGAN B, OCZKOWSKI S, ROCHWERG B, et al. European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 2019; (https://doi.org/10.1183/13993003.01003-2019).
3. CALZETTA L, MPHIL PGD, CAZZOLA M et al., Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *CHEST* 2019; 155(4):758-770, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.016>.
4. RAYMAKERS AJN, SADATSAFAVI M, SIN DD, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801257 [https://doi.org/10.1183/13993003.01257-2018].
5. LU W, SHARMA P, EAPEN MS, et al. Inhaled corticosteroids attenuate epithelial mesenchymal transition: implications for COPD and lung cancer prophylaxis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900778 [https://doi.org/10.1183/13993003.00778-2019].
6. ALMAGRO P, MARTINEZ-CAMBLOR P, SORIANO JB. Inhaled corticosteroids and pneumonia mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901035 [https://doi.org/10.1183/13993003.010352019].
7. LIPWORTH BJ, KUO CRW. Cardioprotective effects of inhaled corticosteroid-containing combination therapy in COPD. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802420 [https://doi.org/10.1183/13993003.024202018].
8. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900914 [https://doi.org/10.1183/13993003.00914-2019].
9. HENKLE E, CURTIS JR, CHEN L, et al. Comparative risks of chronic inhaled corticosteroids and macrolides for bronchiectasis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1801896 [https://doi.org/10.1183/13993003.018962018].
10. Global Initiative for Asthma (GINA), <https://ginasthma.org/>
11. DIMA AL, VAN GANSE E, STADLER G, et al. Does adherence to inhaled corticosteroids predict asthma-related outcomes over time? A cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900901 [https://doi.org/10.1183/13993003.00901-2019].
12. O'BYRNE P, FABBRI LM, PAVORD ID, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900491 [https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019].
13. PATIL SP, AYAPPA IA, CAPLES SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15(2):335–343, <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>
14. MOKHLESI B, MASA JF, BROZEK JL, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 1; 200(3):e6–e24. doi: 10.1164/rccm.201905-1071ST.
15. SAPINA-BELTRAN E, TORRES G, BENITEZ I, et al. Differential blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment according to the circadian pattern in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900098 [https://doi.org/10.1183/13993003.00098-2019].
16. TURNBULL CD, SEN D, KOHLER M, et al.: Effect of Supplemental Oxygen on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea (SOX). A Randomized Continuous Positive Airway Pressure Withdrawal Trial *Am J Respir Crit Care Med* Vol 199, Iss 2, pp 211–219, Jan 15, 2019.

Φυματίωση

A. Καλλιάνος

- Νέες οδηγίες αντιμετώπισης ανθκτικής-πολυανθεκτικής φυματίωσης
- Φθοριοκινολόνες και φυματίωση ανθεκτική σε ισονιαζίδη
- Λανθάνουσα φυματίωση σε περιοχές χαμηλής συχνότητας εμφάνισης φυματίωσης
- Βραχύ θεραπευτικό σχήμα πολυανθεκτικής φυματίωσης
- Αντοχή μοξιφλοξασίνης-λεβοφλοξασίνης σε θεραπεία πολυανθεκτικής φυματίωσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φυματίωση εξακολουθεί να αποτελεί απειλή για την παγκόσμια δημόσια υγεία και αποτελεί την πρώτη λοιμώδη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι το 2018, 10 εκατομμύρια άνθρωποι ανέπτυξαν φυματίωση και 1,5 εκατομμύριο κατέληξαν από τη νόσο. Εκτιμάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ότι 500.000 νέα κρούσματα ανθεκτικής – πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-XDR TB) θα εκδηλώνεται σε ετήσια βάση, αλλά μόνο 1 στα 3 κρούσματα δηλώνεται και αντιμετωπίζεται ανάλογα. Σημαντική πρόοδος στη διαθεσιμότητα βελτιωμένων διαγνωστικών μεθόδων και πιο αποτελεσματικών φαρμάκων οδήγησε σε πρωιμότερη ανίχνευση και υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς αντιμετώπισης MDR-XDR TB. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι σε παγκόσμιο επίπεδο και τα ποσοστά θεραπείας της MDR έφτασαν μόλις στο 56% και της XDR μόλις στο 39% σε ασθενείς με ανθεκτικότητα. Οι τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές ανακοινώθηκαν τον Μάρτιο του 2019 και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας μεταξύ 12-14 Νοέμβρη 2019 σύστησε ανεξάρτητη κατευθυντήρια αρχή που θα επικαιροποιήσει και θα ανακοινώσει το 2020 όλες τις νέες κατευθυντήριες θεραπευτικές γραμμές για την ανθεκτική φυματίωση.

Βασικές αρχές

- A.** Μικρότερη σε δοσολογία αγωγή, εξ ολοκλήρου p.οs με συμπληρωματική μπεντακιλίνη για βραχύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με ενέσιμα φάρμακα έχει καλύτερα αποτελέσματα σε MDR-TB. Η αντικατάσταση του ενέσιμου δείχνει καλύτερα αποτελέσματα και σε ασθενείς με παραλληλη HIV λοίμωξη (71%). Αποκλείονται μόνο σοβαρές μορφές εξωπνευμονικής TB και ασθενείς με εκτεταμένη φυματίωση.
- B.** Νέο θεραπευτικό σχήμα- BPaL 6-9 μηνών αποτελούμενο από μπεντακιλίνη, πρετομανιδή και λινεζολιδή δείχνει να βελτιώνει με ασφάλεια την θεραπεία της XDR-TB στη Νότια Αφρική. Λόγω μικρού δείγματος ασθενών (108) και ανεπιθύμητων ενεργειών (ηπατοτοξικότητα, αιματολογι-

κών διαταραχών, οπτικής και περιφερικής νευροπάθειας) αναμένονται πρόσθετα στοιχεία. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις και με ατομική συγκατάθεση επί αποτυχίας προηγούμενης αγωγής δίνεται λόγω της απειλητικής για τη ζωή νόσου.

- Γ.** Όλοι οι ασθενείς με MDR-TB με εκτεταμένη νόσο, σοβαρές μορφές εξωπνευμονικής νόσου συμπεριλαμβανόμενων αυτών με ανθεκτικότητα στις φθοριοκινολόνες ή με θεραπεία με φάρμακα δεύτερης γραμμής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα με μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία.
- Δ.** Για τους ασθενείς χωρίς εκτεταμένη νόσο, σοβαρές μορφές εξωπνευμονικής νόσου και ανθεκτικότητα στις φθοριοκινολόνες, η προτιμώμενη επιλογή θεραπείας είναι μια ροs, συντομότερη και με πιθανή προσθήκη μπεντακιλίνης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών συνιστάται σταδιακή διακοπή των ενέσιμων φαρμάκων για καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών και ολοκλήρωση των σχημάτων.
- Ε.** Σύσταση για πρόσβαση σε ταχείες δοκιμές ευαισθησίας των φαρμάκων, ιδίως για εξάλειψη της αντοχής σε φθοριοκινολόνες πριν από την έναρξη των ροs θεραπειών σε MDR-TB που περιέχουν και μπεντακιλίνη.¹

Αναδρομική μελέτη 626 ασθενών με φυματίωση ανθεκτική σε ισονιαζίδη που διενεργήθηκε στο Λονδίνο μεταξύ 2009-2013, έδειξε ότι ο συνδυασμός ριφαμπικίνης, εθαμβουτόλης, πυραζιναμίδης μαζί με φθοριοκινολόνη για 12 μήνες έχει αντίστοιχα θεραπευτικό αποτέλεσμα με την κλασική τετραπλή θεραπεία διάρκειας 6 μηνών με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδη. Η συνολική μέση περίοδος λήψης ήταν 11,9 μήνες και της πυραζιναμίδης 2,1 μήνες. Η αναλογία πιθανού αρνητικού θεραπευτικού αποτελέσματος (θάνατος λόγω φυματίωσης, αποτυχίας θεραπείας ή υποτροπή της νόσου) ήταν στατιστικά ίδια στις δυο ομάδες (1,05 με 0,6-1,82) $p=0,87^2$.

Αναδρομική μελέτη διενεργήθηκε στον Καναδά από το 1985 ως το 2012 που περιελάμβανε όλους τους μετανάστες ($N = 1.080.908$ άτομα) που ελέγχθησαν για πιθανή

έκθεση σε φυματίωση. Από αυτούς 16.805 άτομα (1,5%) είχαν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου (HIV, ανοσοκαταστολή, μεταμοσχευμένοι, αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθη νοσήματα). Από αυτούς οι 2814 είχαν ενεργή νόσο και 118 (4,2%) θεωρήθηκε ότι μπορούσε να αποφευχθεί με απλό προληπτικό έλεγχο παραγόντων κινδύνου προ μετανάστευσης, ενώ το 49,4% θεωρήθηκε ότι μπορούσε να αποφευχθεί με εκτεταμένο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Από αυτό η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έβγαλε το συμπέρασμα ότι η διαλογή ομάδων υψηλού κινδύνου βάσει των συστάσεων της WHO θα μείωνε την επίπτωση της φυματίωσης στους ασθενείς σε χώρες χαμηλής επίπτωσης της νόσου.^{3,4}

Μετά από δέκα χρόνια από την στιγμή εμφάνισης του βραχέως θεραπευτικού σχήματος πολυανθεκτικής φυματίωσης διάρκειας 9 μηνών που περιελάμβανε υψηλή δόση ισονιαζίδης, εθαμβουτόλης, πυραζιναμίδης, κλοφαζιμίνης, υψηλή δόση γκατιφλοξασίνης, προθιαμίδης και καναμυκίνης (θεραπεία του Μπαγκλαντές) δημοσιεύεται αναδρομική μελέτη. Εξετάζει τα θεραπευτικά αποτελέσματα της θεραπείας του Μπαγκλαντές σε σχέση με τα υπόλοιπα θεραπευτικά σχήματα πολυανθεκτικής φυματίωσης διάρκειας 20 μηνών τουλάχιστον. Τα αποτελέσματα δείχνουν επιτυχία 80% του σχήματος του Μπαγκλαντές, ενώ τα μακροχρόνια σχήματα δεν υπερβαίνουν το 50% επιτυχίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά και φαίνεται ότι η πιο αποτελεσματική φθοριοκινολόνη στην αντιφυματική αγωγή είναι η γκατιφλοξασίνη που δεν περιλαμβάνεται ακόμα σαν βασικό φάρμακο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.⁵

Το 2014 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ξεκίνησε στρατηγική δράσης για την αποτροπή αναζωπύρωσης φυματίωσης σε ασθενείς που ξεκίνησαν αγωγή λανθάνουσας φυματίωσης. Οι διαθέσιμες θεραπείες λανθάνουσας φυματίωσης βασίζονται στην ισονιαζίδη και στην ριφαμπικίνη. Σκοπός της μελέτης που διενεργήθηκε στην Ιταλία στο Ινστιτούτο Villa Marelli του Μιλάνου καλύπτοντας την περίοδο 1992-2018, ήταν να αξιολογήσει και να συγκρίνει τα ποσοστά ολοκλήρωσης των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη, να συγκρίνει τις ανεπιθύμητες

ενέργειες των φαρμάκων και τον χρόνο που παράτησαν την αγωγή τους ασθενείς από την ομάδα του κάθε φαρμάκου. Συνολικά συμμετείχαν 19670 άτομα μέσης ηλικίας 29 ετών που τους συνταγογραφήθηκε αγωγή για λανθάνουσα φυματίωση. Το 20,7% των ασθενών έλαβαν στην αγωγή τους και ριφαμπικίνη και το 79,3% μόνο ισονιαζίδη. Το ποσοστό ολοκλήρωσης της θεραπείας ήταν 79,4%, με υψηλότερο ποσοστό ολοκλήρωσης αυτών που έλαβαν ριφαμπικίνη (85,6%), έναντι 77,8 ($p < 0,0001$) αυτών μόνο με ισονιαζίδη. Οι ομάδες υψηλότερου κινδύνου (υγειονομικοί, άστεγοι, πρόσφατη επαφή με φυματιώση) ήταν επίσης πιο πιθανό να ολοκληρώσουν την αγωγή με ριφαμπικίνη έναντι των υπολοίπων ομάδων. Ανεξάρτητα σχήματος, οι περισσότερες αποχωρήσεις από την θεραπεία ήταν μεταξύ έναρξης θεραπείας και πρώτης επίσκεψης παρακολούθησης σε ποσοστό 14,3% (15,2% με ισονιαζίδη-11,1% με ριφαμπικίνη). Στόχος του Παγκόμιου Οργανισμού Υγείας, η μείωση του χρόνου χορήγησης των σχημάτων για περαιτέρω αύξηση του ποσοστού ολοκλήρωσης.⁶

Η λεβοφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη είναι βασικά φάρμακα εκλογής πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB). Διενεργήθηκε μελέτη στην Κίνα που στόχο είχε την ανεύρεση αντοχής των κινολονών σε Κινεζικό πληθυσμό με MDR-TB, μέσω συσχέτισης με γονίδια *gyr* που ενεργοποιούν την DNA γυράση που είναι ο κύριος στόχος των κινολονών στην MDR-TB. Συνολικά αναλύθηκαν 400 δείγματα ασθενών με MDR-TB και ανιχνεύθηκαν 303 από τα 400 (75,75%) δείγματα ανθεκτικά στην λεβοφλοξασίνη και 292 από τα 400 (73%) δείγματα στην μοξιφλοξασίνη. Αποδείχθηκαν με την μελέτη αυτή τα υψηλά επίπεδα αντοχής του Κινέζικου πληθυσμού με MDR-TB στις φθοριοκινολόνες.⁷

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis.
2. STAGG HR, BOTHAMLEY GH, DAVIDSON JA et al. Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. *Eur Respir J.* 2019 Oct 10;54(4). pii: 1900982. doi: 10.1183/13993003.00982.

3. World Health Organization. Global TB Programme. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management Background document on the 2019 revision.
4. RONALD LA, CAMBELL JR, ROSE C et al, Estimated Impact of World Health Organization Latent Tuberculosis Screening Guidelines in a Region With a Low Tuberculosis Incidence: Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 27;69(12):2101-2108. doi: 10.1093/cid/ciz188.
5. TREBUCQ A, DECROO T, VAN DEUN A et al. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence. *J Clin Med*. 2019 Dec 25;9(1). pii: E55. doi: 10.3390/jcm 9010055.
6. VILLA S, FERRARESE M, SOTGIU G et al. Latent Tuberculosis Infection Treatment Completion while Shifting Prescription from Isoniazid-Only to Rifampicin-Containing Regimens: A Two-Decade Experience in Milan, Italy. *J Clin Med*. 2019 Dec 31;9(1). pii: E101. doi: 10.3390/jcm9010101.
7. HAMEED HMA, TAN Y, ISLAM MM et al. Phenotypic and genotypic characterization of levofloxacin- and moxifloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in southern China. *J Thorac Dis*. 2019 Nov;11(11):4613-4625. doi: 10.21037/jtd.2019.11.03.

Διάχυτα παρεγχυματικά πνευμονικά νοσήματα

A. Καλλιάνος

- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πιρφενιδόνης στην εξέλιξη της νόσου και σε προχωρημένο στάδιο ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης
- Δεδομένα ασφάλειας της θεραπείας με νιντεντανίμπη σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και επίδραση σε σχέση με φύλο, ηλικία και φυσιολογία
- Θεραπεία με Νιντεντανίμπη και Σιλντεναφίλη σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και δυσλειτουργία δεξιών κοιλοτήτων καρδιάς
- Θεραπεία με Νιντεντανίμπη και μείωση προόδου νόσου σε διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες
- Θεραπεία με αντινωτικά σε ασθενείς με διάμεσες πνευμονοπάθειες πλην ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης
- Μακροπρόθεσμη αξιολόγηση της πνευμονικής αποκατάστασης σε ασθενείς με μη ειδική διάμεση πνευμονία
- Μακροχρόνια θεραπεία με αζαθειοπρίνη και μυκοφαινόλη μοφετίλη για μυοσίτιδα- διάμεση πνευμονοπάθεια
- Διερεύνηση αποτελεσματικότητας κυκλοφωσφαμίδης και κορτικοστεροειδών στην θεραπεία της παρόξυνσης ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

Η θεραπεία με πιρφενιδόνη σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) σε προχωρημένο στάδιο της νόσου (FVC<50% και TLCO <30%) έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με πρώιμα στάδια. Η πιρφενιδόνη χορηγήθηκε σε 138 ασθενείς, το 27% σοβαρού βαθμού, για 51 εβδομάδες με δόσολογία 1600-2400mg ημερησίως και ο ρυθμός μείωσης της ζωτικής χωρητικότητας (FVC) και της διαχυτικής ικανότητας πνευμόνων (TLCO) μειώθηκε στατιστικά σημαντικά τόσο σε προχωρημένα όσο και σε μη προχωρημένα στάδια της νόσου 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (διάρροιες, έμετοι, ναυτία) ήταν σε παρόμοιο ποσοστό.¹

Στις μελέτες φάσης 3 ASCEND και CAPACITY έλαβαν μέρος 623 ασθενείς με ΙΠΙ με λήψη πιρφενιδόνης, με δόση 2400mg, έναντι 624 ασθενών με εικονικό φάρμακο. Η διάρκειά της ήταν 12 μήνες και τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση συμβαμάτων προόδου της ίνωσης στην ομάδα λήψης πιρφενιδόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (17% έναντι 30%, P <0,0001). Κριτήρια προόδου ίνωσης ορίστηκαν η μείωση της FVC>10%, η μείωση >50 μέτρα στο 6MWT της νοσηλείας από αναπνευστικό αίτιο ή του θανάτου. Θάνατος εμφανίστηκε στην ομάδα της πιρφενιδόνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο (2,1% έναντι 6,3%, P <0,0002).^{2,3}

Συγκεντρωτικά δεδομένα 6 μελετών φάσης 3B, που περιλάμβαναν λήψη νιντεντανίμπης από 1126 ασθενείς με ΙΠΙ σε δόσολογία 150mgx2 για 28 μήνες, έναντι 565 ασθενών με εικονικό φάρμακο, ανέδειξαν επιβράδυνση της νόσου στην ομάδα της νιντεντανίμπης σε σχέση με εικονικό φάρμακο και αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Με βάση την στατιστική κατανομή Weibul, ορίστηκε η μέση επιβίωση σε 11,6 έτη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεντανίμπη, έναντι 3,7 έτη επιβίωσης στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν διαχειρίσιμο και οδήγησε σε διακοπή το 3,6% των ασθενών ανά έτος.⁴

Στην μελέτη INPULSIS εξετάστηκε η επίδραση του φύλου, της ηλικίας και της φυσικής κατάστασης των ασθενών στην θεραπεία με νιντεντανίμπη σε ασθενείς με ΙΠΙ. Χωρίστηκαν 1060 ασθενείς (638 έλαβαν νιντεντανίμπη- 422 εικονικό φάρμακο), σε ομάδες με βάση ηλικία, φύλο, φυσική κατάσταση. Στους ασθενείς που έλαβαν νιντεντανίμπη ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, φυσικής κατάστασης μειώθηκε η πρόοδος της νόσου με βάση το ρυθμό μείωσης της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων κατά το πρώτο έτος λήψης - FVC-110ml στο στάδιο I (νεότεροι με καλύτερη φυσική κατάσταση) και FVC-116ml στο στάδιο II (μεγαλύτεροι με χειρότερη φυσική κατάσταση ανεξαρτήτως φύλου). Αποδεικνύεται η ευεργετική επίδραση της νιντεντανίμπης στους ασθενείς με ΙΠΙ ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και φυσικής κατάστασης.⁵

Στην μελέτη INSTAGE εξετάστηκε η επίδραση της σιλνεναφίλης και της νιντεντανίμπης σε 117 ασθενείς με ΙΠΙ και δυσλειτουργία δεξιών κοιλοτήτων καρδιάς ως προς την κλινική βελτίωση μέσω αναπνευστικού ερωτηματολογίου St. George, του ρυθμού μείωσης της ζωτικής χωρητικότητας πνευμόνων (FVC) και την μείωση του νευριουρητικού πεπτιδίου (BNP), σε σχέση με 156 ασθενείς με ΙΠΙ χωρίς δυσλειτουργία των δεξιών κοιλοτήτων. Αξιολογήθηκαν στις 12 και στις 24 εβδομάδες λήψης και βρέθηκε μεγαλύτερη πτώση του BNP στην ομάδα με δυσλειτουργία δεξιών κοιλοτήτων (-119 ng/L) και λήψη σιλνεναφίλης και νιντεντανίμπης σε σχέση με την ομάδα χωρίς επηρεασμένες δεξιές κοιλοτήτες (P <0,01). Αντίθετα στο St. George και στην FVC δεν εμφανίζει καμία διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων.⁶

Σε διπλή τυφλή μελέτη φάσης 3 που διεξήχθη σε 15 χώρες συμμετείχαν 663 ασθενείς με διάμεσες πνευμονοπάθειες εκτός ΙΠΙ, με κριτήρια ένταξης εικόνα μελικηρύθρας ή θαμβής υάλου σε HRCT σε τουλάχιστον 10% της συνολικής επιφάνειας, ζωτική χωρητικότητα πνευμόνων (FVC) μεταξύ 45%-80% και διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου (TLCO) μεταξύ 30%-80%. Χωρίστηκαν σε δυο ομάδες (λήψη νιντεντανίμπης 150mg x2 για 52 εβδομάδες έναντι εικονικού φαρμάκου). Σκοπός της μελέτης ήταν η αποδοτικότητα του φαρμάκου σε διάμεσες πνευμονοπάθειες εκτός ΙΠΙ. Ο

ρυθμός μείωσης της FVC της ομάδας λήψης νιντεντανίμπης ανά έτος ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος έναντι του εικονικού φαρμάκου (-82,9ml έναντι -211,1ml, $P < 0,001$) στις ινωτικές ομάδες ασθενών (μελικηρύθρα) και στις ομάδες με θαμβή ύαλο η μείωση της FVC ήταν -80,8ml με νιντεντανίμπη έναντι -187,8ml με εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφησαν μόνο οι διάρροιες.^{7,8}

Σε μελέτη 112 ασθενών με διάμεση πνευμονοπάθεια (61 με ΙΠΙ και 51 με μη ειδική διάμεση πνευμονία) εξετάστηκαν τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα πιθανά οφέλη της πνευμονικής αποκατάστασης. Επιλέχθηκαν 65 ασθενείς με ηπίου-μετρίου βαθμού μειωμένη πνευμονική λειτουργία (FVC >50% και TLCO >30%) και 47 ασθενείς με σοβαρού βαθμού μειωμένη πνευμονική λειτουργία (FVC <50% και TLCO <30%). Ακολούθησαν δίμηνο πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης με εκπαίδευση και ψυχοκοινωνική υποστήριξη. Μετρήθηκαν η αντοχή στην άσκηση μέσω εξέλιξης δοκιμασίας βάρδισης (6MWT), ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής (VSRQ) και άγχους (HADS) 6 μήνες και 12 μήνες μετά το πέρας της αποκατάστασης. Τα αποτελέσματα στους 6 και στους 12 μήνες στην αντοχή στην άσκηση βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με την αρχική φυσική κατάσταση των ασθενών ανεξάρτητα του τύπου της διάμεσης πνευμονοπάθειας, όπως και η ποιότητα ζωής και το άγχος. Η πνευμονική λειτουργία των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις δίμηνες συνεδρίες είχε στατιστικά σημαντικότερη βελτίωση σε σχέση με αυτούς που δεν ολοκλήρωσαν.⁹

Σε αναδρομική μελέτη διάρκειας 5 ετών στο John Hopkins με διάμεση πνευμονοπάθεια σε έδαφος μυστίτιδος, αναλύθηκε η επίδραση της αζαθειοπρίνης (66 ασθενείς) και της μυκοφαινολάτης μοφετίλης-MMF (44 ασθενείς) στη θεραπεία της νόσου και στην συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή. Μετρήθηκαν η μεταβολή της FVC και της TLCO και η δοσολογία των κορτικοστεροειδών σε σχέση με την χορήγηση των ανωτέρω φαρμάκων σε διάστημα από 2 έως 5 έτη. Στην ομάδα της αζαθειοπρίνης η FVC και η TLCO βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά όπως και η δοσολογία της κορτιζόνης (-6,6mg). Στην ομάδα λήψης

MMF βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά η FVC και μειώθηκε η κορτιζόνη. Οι ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη χρειάστηκαν χαμηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών από αυτούς που έλαβαν MMF μετά από 36 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (33,3% έναντι 13,6% $P < 0,04$) έναντι της MMF.¹⁰

Διενεργείται πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη στην Γαλλία (EXAFIP) σε ασθενείς με ΙΠΙ σε παρόξυνση της νόσου που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της κυκλοφωσφαμίδης μαζί με τα κορτικοστεροειδή. Μελετά την αποτελεσματικότητα της πρόσθεσης της κυκλοφωσφαμίδης στα κορτικοστεροειδή σε σχέση με εικονικό φάρμακο και την συσχέτιση με την συνολική επιβίωση στους μήνες 6-12, την θνησιμότητα που σχετίζεται με αναπνευστική νόσο και την απεικονιστική επιδειώση της HRCT θώρακος.¹¹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. YOON HY, KIM DS, SONG JW et al. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2019;97(3):242-251. doi: 10.1159/000492937.
2. NATHAN S, COSTABEL U, GLASPOLE I et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019 Apr;155(4):712-719. doi: 10.1016.
3. JOUNEAU S, GAMEZ AS, TRACLET J et al. A 2-Year Observational Study in Patients Suffering from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Treated with Pirfenidone: A French Ancillary Study of PASSPORT. *Respiration*. 2019;98(1):19-28. doi: 10.1159/000496735.
4. RYERSON CJ, KOLB M, RICHELDI L et al. Effects of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis by GAP stage. *ERJ Open Res*. 2019 Apr 29;5(2). doi: 10.1183/23120541.
5. LANCASTER L, CRESTANI B, HERNANDEZ P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019 Mar 25;6(1):e000397. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
6. BEHR J, KOLB M, JIN WS et al. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2019 Dec 15;200(12):1505-1512. doi: 10.1164.
7. FLAHERTY KR, WELLS AU, COTTIN V et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056.
 8. SEBASTIANO ET, NICOLAS K, JULIA W et al. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulmonary Medicine* (2019) 19:213 <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0937-0>.
 9. BENOIT W, LOUISE D, ELODIE D et al. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *ERJ Open Res*. 2019 Apr 8;5(2). pii: 00045-2019. doi: 10.1183/23120541.
 10. HUAPAJA JA, SILHAN L, PINAL-FERNANDEZ L et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019 Nov;156(5): 896-906. doi: 10.1016.
 11. NACCACHE JM, MONTIL M, CADRANEL J et al. Study protocol: exploring the efficacy of cyclophosphamide added to corticosteroids for treating acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; arandomized double-blind, placebo controlled, multi-center phase III trial(EXAFIP). Naccache et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2019) 19:75<https://doi.org/10.1186/s12890-019-0830>.

Πεπτικό σύστημα

Στόμαχος

Μ. Στουπάκη, Σ. Μιχόπουλος

- Βονοπραζάνη αντί αναστολέων αντλίας πρωτονίων καθώς και μελέτη των πολυμορφισμών σε προσωποποιημένη θεραπεία στην εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου
- Πρώιμη τοποθέτηση ενδοσκοπικής κάψουλας σε ασθενείς με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού
- Ο επιπλέον εμβολισμός μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγία στα μεγάλα έλκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H_p)

Ο συνδυασμός υψηλών δόσεων ενός αποτελεσματικού αναστολέα αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) και αμοξυκιλλίνης (διπλή θεραπεία εκρίζωσης) παραμένει ασαφής. Έγινε σύγκριση εάν η προσθήκη βισμούθιου στη διπλή θεραπεία εκρίζωσης 1ης γραμμής βελτιώνει την εκρίζωση του H_p. Ανοιχτή τυχαίοποιημένη μονοκεντρική μελέτη σε 160 ασθενείς. Τυχαίοποίηση για θεραπεία 14 ημερών με εσομεπραζόλη 40mg δυο φορές ημερησίως και αμοξυκιλλίνη 1g τρεις φορές ημερησίως με ή χωρίς την προσθήκη βισμούθιου 600mg δυο φορές ημερησίως. Τα ποσοστά επιτυχίας ήταν υψηλά (> 90%) και στις 2 ομάδες. Το κάπνισμα περιόρισε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα που δεν έλαβε βισμούθιο 1. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της βονοπραζάνης σε σχέση με τη λανσοπραζόλη σε 7ημέρο σχήμα 3ης γραμμής όταν συνδυάστηκαν με αμοξυκιλλίνη και σιτοφλοξασίνη (sitafloxacin). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το σχήμα με βονοπραζάνη είχε μεγαλύτερα ποσοστά εκρίζωσης που όμως δεν έφθασαν τη στατιστική σημαντικότητα στην κατά πρόθεση ανάλυση 2. Στην τριπλή θεραπεία εκρίζωσης που παρουσιάζει χαμηλά ποσοστά εκρίζωσης βρέθηκε ότι η μελέτη των πολυμορφισμών CYP2C19 για τον μεταβολισμό των ΑΑΠ μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων 3.

Αιμορραγία μη κίρσικης αιτιολογίας*

Τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της πρώιμης ενδοσκοπικής κάψουλας σε ασθενείς με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού (χωρίς συμπτωματολογία αιματέμεσης). Πραγματοποιήθηκε μια τυχαίοποιημένη μελέτη για να αξιολογήσει τα οφέλη από τη χρήση της εν-

δοσκοπικής κάψουλας μετά την εισαγωγή ασθενών με συμπτωματολογία μέλαινων κνώσεων, αιματοχεσίας και σοβαρής αναιμίας. Οι ασθενείς με οξεία αιμορραγία ανώτερου πεπτικού τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες αμέσως μετά την εισαγωγή. Στην πειραματική ομάδα τοποθετήθηκε ενδοσκοπική κάψουλα αμέσως μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αναλόγως των ευρημάτων της κάψουλας οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε περαιτέρω ενδοσκοπικό έλεγχο – παρέμβαση. Στην ομάδα ελέγχου οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπικό έλεγχο (γαστροσκόπηση, ενδοσκοπική κάψουλα, ή/ και κολοσκόπηση) αναλόγως της εκτίμησης από το θεράποντα γαστρεντερολόγο. Το πρωτεύον καταλυτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό ανίχνευσης της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Σε 87 ασθενείς (45 κάψουλα) η αιτία της αιμορραγίας ανιχνεύθηκε στο 64,3% των ασθενών έναντι του 31,1% στην ομάδα ελέγχου (P <0,01). Σε ασθενείς με συμπτωματολογία οξείας αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού (χωρίς αιματέμεση) που εισάγονται στο νοσοκομείο η χρήση ενδοσκοπικής κάψουλας είναι ασαφής και αποτελεσματική εναλλακτική προσέγγιση για την ανίχνευση της αιτίας της αιμορραγίας 4. Η υποτροπή ασθενών με αιμορραγία από πεπτικό έλκος σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Εξετάστηκε εάν η προσθήκη εμβολισμού μετά από ενδοσκοπική αιμόσταση σε υψηλού κινδύνου πεπτικά έλκη μπορεί να μειώσει την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας. Οι ασθενείς μετά από ενδοσκοπική αιμόσταση σε αιμορραγία από γαστρο- δωδεκαδακτυλικά έλκη με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια (έλκη ≥ 20 mm, ενεργό αιμορραγία από τον κρατήρα του έλκους, υποτασική καταπληξία, Hb <9g/dl) τυχαίοποιήθηκαν να υποβληθούν σε επιπρόσθετο εμβολισμό ή συμβατική θεραπεία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η υποτροπή της αιμορραγίας εντός 30 ημερών. 118 υποβλήθηκαν σε επιπρόσθετο εμβολισμό (ομάδα μελέτης) και 123 σε συμβατική θεραπεία (ομάδα ελέγχου). 22 από τους 118 ασθενείς στην ομάδα μελέτης υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία αλλά όχι σε εμβολισμό. Στην κατά πρόθεση ανάλυση 10,2% από την ομάδα μελέτης και 11,4% από την ομάδα

* Για τις αιμορραγίες κίρσικης αιτιολογίας (βλ. Κίρρωση).

ελέγχου πέτυχαν το πρωτεύον καταλυτικό σημείο. Το ποσοστό παρέμβασης και θανάτου ήταν ίδιο στις δύο ομάδες. Στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση 6,2% από την ομάδα μελέτης και 11,4% από την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν υποτροπή της αιμορραγίας. Κανείς από τους 96 ασθενείς στην ομάδα μελέτης δεν πέθανε σε σύγκριση με 5 (4,1%) θανάτους στην ομάδα ελέγχου. Στην μετέπειτα (post hoc) ανάλυση ο εμβολισμός μείωσε την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγία μόνο σε ασθενείς με έλκη ≥ 15 mm. Συμπερασματικά ο επιπρόσθετος εμβολισμός δεν μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγία στο πλείστο των πεπτικών ελκών 5.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. YU L, LUO L, LONG X et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter* 2019;24:e12596.
2. SUE S, SHIBATA W, SASAKI T et al. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:686-692.
3. ARIVALO GALVIS A, TRESPALACIOS RANGEL AA, OTERO REGINO W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter* 2019;24:e12574.
4. MARYA NB, JAWAID S, FOLEY A et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of early video capsule endoscopy with standard of care in the approach to non-hematemesis GI bleeding (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019; 89:33-43.
5. LAU JYW, PITTAYANON R, WONG KT et al. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut* 2019; 68:796-803.

Οισοφάγος

Σ. Μιχόπουλος, Β. Γκάγκαρη

- Η προνκαλοπρίδη στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)
- Ενδοσκοπική θολοπλαστική στην ανθεκτική ΓΟΠ
- Μελέτη AspECT για χρήση ασπιρίνης και αναστολέων αντλίας πρωτονίων στον οισοφάγο Barrett (OB)
- Καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες και κρυοθεραπεία του OB
- Ενδοσκοπική μυτομή σε αχαλασία μετά από αποτυχία μυτομής κατά Heller
- Βιοδιασπώμενες ενδοπροθέσεις στις στενώσεις οισοφάγου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)

Η προουκαλοπρίδη είναι μία ουσία που αναστέλλει εκλεκτικά τους υποδοχείς 5HT₄ ενισχύοντας τα δευτερογενή περισταλτικά κύματα στον οισοφάγο. Σε μία μελέτη διερευνήθηκε αν μπορεί να βελτιώσει την κινητικότητα του οισοφάγου σε ασθενείς με ΓΟΠ και προβλήματα οισοφαγικής κινητικότητας. Σε 15 ασθενείς αφού πραγματοποιήθηκε μελέτη της κινητικότητας του οισοφάγου με μανομετρία-εμπέδηση, τους χορηγήθηκε σε δύο συνεδρίες 4mg προουκαλοπρίδης ή εικονικού φαρμάκου. Βρέθηκε ότι η προουκαλοπρίδη αύξησε σημαντικά τα πρωτογενή περισταλτικά κύματα στον οισοφάγο. Επίσης η προουκαλοπρίδη μείωσε τον ουδό έκλυσης των δευτερογενών περισταλτικών κυμάτων όπως και αύξησε τη συχνότητα τους χωρίς όμως να αυξήσει την έντασή τους. Η παραπάνω μελέτη θεμελιώνει παθοφυσιολογικά το μηχανισμό δράσης της προουκαλοπρίδης στον οισοφάγο. Θα χρειαστούν όμως μεγαλύτερες μελέτες για να διερευνήσουν τη θέση της στο θεραπευτικό αλγόριθμο ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο¹. Η ενδοσκοπική θολοπλαστική με τη χρήση της συσκευής EsophyX2 αποτελεί μια τεχνική αντιμετώπισης της ΓΟΠ. Ενδοσκοπική θολοπλαστική έκαναν 63 ασθενείς που έπασχαν από χρόνια ΓΟΠ νόσο με ενοχλητικά συμπτώματα παρά την αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, απουσία διαφραγματοκήλης και με παθολογική pHμετρία. Μετά από 5ετή παρακολούθηση κλινική ανταπόκριση παρουσίασε το 88% των ασθενών στο πρώτο χρόνο, το 90% των ασθενών στα 3 έτη και το 86% των ασθενών στα 5 έτη. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν ενώ 3 ασθενείς χρειάστηκαν επανεπέμβαση. Στο τέλος της παρακολούθησης το 34% των ασθενών ελάμβανε αναστολείς της αντλίας πρωτονίων έναντι του 100% στην αρχή².

Οισοφάγος Barrett (OB)

Το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου αποτελεί την έκτη πιο συχνή αιτία θανάτου λόγω κακοή-

θειας παγκοσμίως. Η μελέτη AspECT αποτελεί μία πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 2557 ασθενείς με οισοφάγο Barrett οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες, 705 ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση εσομεπραζόλης 20mg ημερησίως χωρίς ασπιρίνη, 704 έλαβαν υψηλή δόση εσομεπραζόλης 40mg δύο φορές την ημέρα χωρίς ασπιρίνη, 571 ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση εσομεπραζόλης μαζί με ασπιρίνη σε δόση 300mg την ημέρα και 577 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση εσομεπραζόλης μαζί με ασπιρίνη για ένα μέσο διάστημα 8,9 ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας ασπιρίνης και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν σύνθετο και περιελάμβανε τη συνολική θνητότητα και την εμφάνιση αδενοκαρκινώματος ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας στον OB. Από τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων το μεγαλύτερο όφελος προέκυψε για την ομάδα λήψης υψηλής δόσης εσομεπραζόλης με ασπιρίνη, με ένα αριθμό που πρέπει να θεραπευτούν (NNT: Number Needed to Treat) 34 για την χορήγηση ΑΑΠ και 43 για την ασπιρίνη³. Η μέθοδος του καυτηριασμού με χρήση ραδιοσυχνότητας (RFA) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του δυσπλαστικού OB, σχετίζεται όμως και με την εμφάνιση στενώσεων. 79 ασθενείς με OB και δυσπλασία τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν οι 43 καυτηριασμό με RFA με την κλασική τεχνική σε δόση 15J/cm² σε 3 ώσεις και οι 36 με μία νέα απλοποιημένη μέθοδο σε δόση 12J/cm² σε 3 ώσεις, με στόχο τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας με τη χρήση χαμηλότερου δυναμικού. Μεταξύ των δύο ομάδων τα ποσοστά ενδοσκοπικής και ιστολογικής υποστροφής της δυσπλασίας δεν διέφεραν όπως επίσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδιαίτερα στην εμφάνιση στενώσεων. Αποδεικνύεται από αυτά τα δεδομένα ότι η απλοποιημένη μέθοδος είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την κλασική μέθοδο για την αντιμετώπιση του δυσπλαστικού OB⁴. Η κρυοθεραπεία ψεκασμού υγρού αζώτου έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του δυσπλαστικού OB. Σε μία προοπτική μελέτη εφαρμόστηκε η μέθοδος της κρυοθεραπείας σε 41 ασθενείς με OB από τους οποίους οι 13

με χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία, οι 23 με υψηλόβαθμη δυσπλασία και 5 με ενδοβλεννογονικό καρκίνο. Συνολικά σε ένα έτος τα ποσοστά εξάλειψης της δυσπλασίας και της εντερικής μετάπλασης ανήλθαν σε 95% και 88% αντίστοιχα. Στους ασθενείς όμως με μήκος OB>8cm το ποσοστό εξάλειψης της δυσπλασίας ήταν μόνο 67%. Ο μέσος αριθμός συνεδριών για να επιτευχθεί εξάλειψη της εντερικής μετάπλασης ήταν 3 σε ένα έτος. 4 ασθενείς παρουσίασαν δυσφαγία λόγω στενώσεων που αντιμετωπίστηκαν με διαστολές. Τα ανωτέρω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεθόδου της κρυοθεραπείας σε ασθενείς με δυσπλαστικό OB⁵. Σε μία αναδρομική μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων (RFA προς κρυοθεραπεία) σε 154 ασθενείς με OB με δυσπλασία ή ενδοβλεννογονικό καρκίνο. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RFA είχαν τριπλάσια πιθανότητα πλήρους εξάλειψης της εντερικής μετάπλασης συγκριτικά με την ομάδα της κρυοθεραπείας χωρίς όμως να υπάρχει διαφορά στα ποσοστά εξάλειψης της δυσπλασίας. Οι ενδοσκοπικές μέθοδοι διαχείρισης του OB και της σχετιζόμενης δυσπλασίας έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα με τα δεδομένα να ευνοούν τη χρήση RFA⁶.

Δυσπλασία εκ πλακωδών κυττάρων

Η κρυοθεραπεία ψεκασμού υγρού αζώτου δοκιμάστηκε για πρώτη φορά στην αντιμετώπιση δυσπλασίας εκ πλακωδών κυττάρων στον οισοφάγο 10 ασθενών. 24 ενδοσκοπικές βλάβες αναγνωρίστηκαν στους 10 ασθενείς από τους οποίους οι 2 είχαν χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία, οι 7 υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία και ένας καρκίνο μετά από βλεννογονεκτομή. Το διάμεσο μέγιστο μέγεθος των βλαβών που καυτηριάστηκαν ήταν 1,5cm (ενδοεταρτημοριακό εύρος 1-2cm) και η μέση διάρκεια της επέμβασης 34' (εύρος 18'-57'). Ο διάμεσος αριθμός των συνεδριών κρυοθεραπείας σε ασθενείς με μονήρεις βλάβες ήταν 2 ενώ 4 ασθενείς με πολλαπλές βλάβες χρειάστηκαν 6 έως 12 συνεδρίες κρυοθεραπείας. Η κρυοθε-

ραπεία ήταν τεχνικά επιτυχής σε όλους τους ασθενείς με πλήρη ενδοσκοπική και ιστολογική εξάλειψη της δυσπλασίας στους 3 μήνες. Δεδομένα παρακολούθησης μετά από ένα έτος ήταν διαθέσιμα για 7 ασθενείς που όλοι παρέμειναν ελεύθεροι νόσου. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες 4 ασθενείς παρουσίασαν οπισθοστερνικό άλγος με ανάγκη λήψης ναρκοτικών αναλγητικών ενώ δύο ασθενείς παρουσίασαν στενώσεις που αντιμετωπίστηκαν με διαστολή χωρίς υποτροπή. Τα αποτελέσματα από την χρήση της κρυοθεραπείας για την εξάλειψη της δυσπλασίας από το πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου είναι θετικά ωστόσο χρειάζονται προοπτικές μελέτες που θα επιβεβαιώσουν αυτό το όφελος⁷.

Αχαλασία

Η θεραπεία της αχαλασίας περιλαμβάνει την μυστομή κατά Heller (MH) όμως παρά τα υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας της MH ένας αριθμός ασθενών παραμένει συμπτωματικός και μετά το χειρουργείο. Σε αυτή την ομάδα ασθενών αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική μελέτη η αποτελεσματικότητα της ενδοσκοπικής μυστομής - POEM (PeroralEndoscopicMyotomy). Στη μελέτη συμμετείχαν 51 ασθενείς μέσης ηλικίας 54,2 ετών και στο 47% άνδρες. Τεχνική επιτυχία σημειώθηκε στο 100% και κλινική επιτυχία στο 94% των ασθενών όπως αυτή εκτιμήθηκε με τιμή του κλινικού δείκτη Eckardt<3 παρουσιάζοντας μέση μείωση κατά 6,25 μονάδες. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε 7 ασθενείς, οι 6 εμφάνισαν βλεννογονικές σχάσεις που αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά και ένας ασθενείς παρουσίασε μεσοθωρακίτιδα που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Η POEM αποτελεί μια ασφαλή και με καλά αποτελέσματα θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με αχαλασία και υποτροπιάζουσα συμπτωματολογία μετά από MH⁸.

Στενώσεις οισοφάγου

Σε μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση των πλήρως επικαλυμμένων μεταλλικών αυτοδιατενιόμενων

ενδοπροθέσεων (FC-SEMS) έναντι των μερικώς επικαλυμμένων μεταλλικών αυτοδιατεινόμενων ενδοπροθέσεων (PC-SEMS) σε 98 ασθενείς με κακοήθεις στενώσεις οισοφάγου και δυσφαγία. Το ποσοστό επανεμφάνισης απόφραξης, που ήταν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, ήταν 19% για την ομάδα ασθενών που έλαβε FC-SEMS και 22% γι' αυτούς που έλαβαν PC-SEMS. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Τα FC-SEMS και PC-SEMS φαίνεται να είναι εξίσου ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές και με παρόμοια αποτελεσματικότητα στα πλαίσια της παρηγορητικής θεραπείας ασθενών με κακοήθεις στενώσεις οισοφάγου και δυσφαγία⁹. Η θεραπεία των υποτροπιαζουσών καλοήθων οισοφαγικών στενώσεων περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τη διενέργεια ενδοσκοπικών διαστολών. Σε μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 32 ασθενείς με συμπτωματικές καλοήθεις στενώσεις οισοφάγου ελέγχθηκε το όφελος της πρώιμης χρήσης βιοδιασπώμενων ενδοπροθέσεων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο αριθμός των ενδοσκοπικών διαστολών σε 3 και 6 μήνες μετά την εφαρμογή της ενδοπρόθεσης. Η χρησιμοποίηση βιοδιασπώμενων ενδοπροθέσεων σχετίστηκε με μειωμένο αριθμό διαστολών στους 3 μήνες όχι όμως στους 6 μήνες, βελτιώνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο μέσος χρόνος για την διενέργεια της πρώτης επαναληπτικής διαστολής ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του stent, 106 ημέρες έναντι 41,5 ημερών στην ομάδα των διαστολών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η χρήση βιοδιασπώμενων ενδοπροθέσεων σχετίστηκε με βραχυχρόνια μείωση της ανάγκης επαναληπτικών διαστολών¹⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LEI WY, HUNG JS, LIU TT et al
Influence of prucalopride on esophageal second-

- ary peristalsis in reflux patients with ineffective motility. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:650-655.
2. TRAD KS, BARNES WE, PREVU ER et al
The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-effective. *Surg Innov* 2018;25:149-57.
3. JANKOWSKI JAZ, DE CAESTECKER J, LOVE SB et al: AsPect Trial Team Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AsPECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392(10145):400-408.
4. POUW RE, KUNZLI HT, BISSCHOPS R et al.: Simplified versus standard regimen for focal radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's oesophagus: a multi centre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:566-74.
5. CANTO MI, SHAHEEN NJ, ALMARIO J et al.: Multifocal nitrous oxide cryoballoon ablation with or without EMR for treatment of neoplastic Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2018; 88:438-46.e2.
6. THOTA PN, ARORA Z, DUMOT J et al.: Cryotherapy and Radiofrequency Ablation for Eradication of Barrett's Esophagus with Dysplasia or Intramucosal Cancer. *Dig Dis Sci* 2018;63:1311-19.
7. CANTO MI, ABRAMS JA, KUNZLI HT et al.: Nitrous oxide cryotherapy for treatment of esophageal squamous cell neoplasia: initial multicenter international experience with a novel portable cryoballoon ablation system (with video). *Gastrointest Endosc* 2018;87:574-81.
8. TYBERG A, SHARAIHA RZ, FAMILIARI P et al: Peroral endoscopic myotomy as salvation technique post-Heller: International experience. *Dig Endosc* 2018;30:52-56.
9. DIDDEN P, REIJM AN, ERLER NS et al: Fully vs. partially covered self expandable metal stent for palliation of malignant esophageal strictures: a randomized trial (the COPAC study). *Endoscopy* 2018;50:961-71.
10. WALTER D, VAN DEN BERG MW, HIRDES MM et al: Dilation or biodegradable stent placement for recurrent benign esophageal strictures: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2018; 50:1146-55.

Ήπαρ - Πάγκρεας

Γ. Λεωνιδάκης, Σ. Μιχόπουλος

Ήπαρ

- Τενοφοβίρη σε πολυανθεκτική χρόνια HBV λοίμωξη
- *Besifovir Dirivoxil Maleate*, νέο νουκλεοτιδικό ανάλογο
- Μικρό όφελος από τη διακοπή της αγωγής σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη. Σχήματα με *sofosbuvir* σε HCV (+) ογκολογικούς ασθενείς είναι αποτελεσματικά και ασφαλή
- Ο συνδυασμός *Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P)* αλλά και ο συνδυασμός *sofosbuvir/ledipasvir* με ριμπαβιρίνη, αποτελεσματικοί σε HCV λοίμωξη με αποτυχία σε προηγούμενες θεραπείες με *sofosbuvir*
- Σημαντική μείωση του ηπατικού λίπους με *pegbelfermin*
- Μεθοκαρβαμόλη στον έλεγχο των μυϊκών κρampfών στην κίρρωση
- Η επί μακρόν χορήγηση β-αναστολέων μειώνει τον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης. Μοσχεύματα HCV (+) με παράλληλη θεραπεία στους δέκτες
- Σεροτραλίνη στον χρόνιο κνησμό

Ηπατίτιδα Β

Για ασθενείς με πολυανθεκτική χρόνια HBV λοίμωξη δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες. Προς την κατεύθυνση αυτή, μία πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης (TDF) σε ασθενείς με ανοχή σε πολλαπλά αντικαταβολικά. 423 ασθενείς έλαβαν αγωγή διάσωσης με τενοφοβίρη ως μονοθεραπεία και 174 ασθενείς έλαβαν συνδυαστική θεραπεία βασισμένη στην TDF. Τα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης – η οποία ορίστηκε ως HBV DNA < 20 IU/ml – δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά στις 48 εβδομάδες μεταξύ της μονοθεραπείας με TDF και της συνδυαστικής θεραπείας (71,7% σε σύγκριση με 68,9%). Επίπεδα HBV DNA < 4 log₁₀ IU/ml και η απουσία μεταλλάξεων που να σχετίζονται με αντίσταση στην αδεφοβίρη σχετίστηκαν με ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πολυανθεκτική λοίμωξη ενώ αντίστοιχη συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με την ηλικία, το φύλο, την παρουσία κίρρωσης, την παρουσία HBeAg (+) ή τη νεφρική λειτουργία. Επομένως, μακροχρόνια μονοθεραπεία με TDF σε ασθενείς με πολυανθεκτική χρόνια HBV λοίμωξη είναι εξίσου αποτελεσματική με τη συνδυαστική θεραπεία¹. Σε μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη από την Κορέα αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της Besifovir Dipivoxil Maleate (BSV – νουκλεοσιδικού αναλόγου υπό διερεύνηση) σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη. Ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν 150mg/ημέρα BSV ή TDF 300mg/ημέρα για 48 εβδομάδες. Ακολούθως, μετά τις 48 εβδομάδες, έγινε αλλαγή του TDF σε BSV και αξιολογήθηκε η ιολογική ανταπόκριση, η νεφρική λειτουργία και η οστική πυκνότητα. Μετά τις 48 εβδομάδες θεραπείας, το 80,9% των ασθενών που έλαβαν BSV και το 84,9% των ασθενών που έλαβαν TDF έφθασαν το καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας το οποίο ορίστηκε ως HBV DNA < 69 IU/ml, ενώ την εβδομάδα 96 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 87,2% και 85,7%. Αλλαγές στην οστική πυκνότητα ισχίου και ΟΜΣΣ και στο ρυθμό σπειραματικής διηθήσεως ήταν σημαντικά μικρότερες την εβδομάδα 48 για την ομάδα BSV αλλά την εβδομάδα

96 δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. Επομένως, το BSV έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με το TDF στην χρόνια HBV λοίμωξη και καλύτερο προφίλ ασφαλείας σε ό,τι αφορά την οστική μάζα και τη νεφρική λειτουργία². Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, φάσης 4 μελέτη (Toronto STOP study) εξετάστηκε η έκβαση ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη μετά από διακοπή μακροχρόνιας αγωγής με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Για το σκοπό αυτό, ασθενείς που είχαν λάβει αντικαταβολική αγωγή για >1 έτος και είχαν πετύχει ιολογική ύφεση (ορομετατροπή του HBeAg σε συνδυασμό με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA για >12 μήνες σε HBeAg (+) ασθενείς ή >36 μήνες σε HBeAg (-) ασθενείς) τυχαίοποιήθηκαν να διακόψουν ή να συνεχίσουν την αγωγή για 72 εβδομάδες. Διατήρηση της ύφεσης παρατηρήθηκε στο 29% των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία συγκριτικά με το 82% των ασθενών που συνέχισαν. Ο ρυθμός πτώσης των επιπέδων του HBsAg ήταν παρόμοιος μεταξύ των 2 ομάδων. Το 1/3 των ασθενών που διέκοψαν την αγωγή εμφάνισαν βιοχημική ή ιολογική έξαρση-υποτροπή, ενώ 31% εμφάνισαν αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών σε τιμές ALT > 10X, χωρίς κανένας ασθενής παρόλα αυτά να παρουσιάσει ρήξη της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας ή να πεθάνει. Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν μειωμένο όφελος από τη διακοπή της αγωγής σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη³. Μία στρατηγική στην αντιμετώπιση της χρόνιας HBV λοίμωξης θα μπορούσε να είναι η αύξηση της λειτουργίας ειδικών – κατά συγκεκριμένων ιών – T κυττάρων. Με βάση αυτή τη θεωρία, μία πολυκεντρική μελέτη, φάσης 2 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του GS-4774, ενός βασισμένου σε ζυμομύκητα εμβολίου, κατασκευασμένου ώστε να εκφράζει αντιγόνα του ιού HBV. Ασθενείς HBsAg (+) για > 6 μήνες και με επίπεδα HBV DNA >2000 IU/ml τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν τενοφοβίρη (TDF) 300mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή με 2, 10 ή 40 μονάδες GS-4774 σε υποδόρια χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες για συνολικά 6 δόσεις. Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε από την πτώση των επιπέδων HBsAg την εβδομάδα 24, ενώ συγκεκριμένες απαντήσεις στον HBV (παραγωγή IFNγ, TNF και IL-2) μετρήθηκαν στα λεμφοκύτταρα. Το GS-4774 ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό

αλλά δεν οδήγησε σε σημαντική πτώση των επιπέδων HBsAg. Η παραγωγή IFNG, TNF και IL-2 αυξήθηκε σημαντικά τις εβδομάδες 24 και 48 – συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς- σε ειδικά για τον HBV CD8+ T λεμφοκύτταρα σε ασθενείς που έλαβαν GS-4774 αλλά όχι και στην ομάδα ελέγχου, με ελάχιστη επίδραση στα CD4+ T κύτταρα. Έτσι, αν και το GS-4774 δε μείωσε τα επίπεδα του HBsAg, η ανοσολογικά ισχυρή διεγερτική δράση του στα CD8+ T λεμφοκύτταρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιικά φάρμακα για να προάγει την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος⁴. Το NVR 3-778 είναι ένας –πρώτος στην κατηγορία του – ρυθμιστής της συναρμολόγησης του καψιδίου του ιού HBV, ο οποίος μπορεί να αναστείλει την αντιγραφή του ιού. Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 1, μη κίρρωτικοί ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν NVR 3-778 από του στόματος (100mg, 200mg ή 400mg /ημερησίως ή 600mg ή 1000mg δύο φορές /ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 4 εβδομάδες. Επιπλέον ομάδες έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (pegIFN) και NVR 3-778 (600mg, δύο φορές/ημέρα) ή pegIFN με εικονικό φάρμακο. Μείωση στα επίπεδα HBV DNA και HBV RNA παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν >1200mg/ημέρα NVR 3-778 και η μεγαλύτερη μείωση του HBV DNA παρατηρήθηκε στην ομάδα που ελάμβανε NVR 3-778 μαζί με pegIFN. Το ίδιο ίσχυε και για το HBV RNA. Κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων θεραπείας δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων του HBsAg. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ή δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε χρειάστηκε διακοπή της αγωγής σε κάποιον ασθενή. Συμπερασματικά, το NVR 3-778 ήταν καλά ανεκτό και ανέδειξε αντιικές ιδιότητες, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με pegIFN, που χρήζουν περαιτέρω μελετών προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην αντιμετώπιση της χρόνιας HBV λοίμωξης⁵.

Ηπατίτιδα C

Ο συνδυασμός 3 άμεσα δρώντων αντιικών

(AL-335, oadalasvir και simeprevir: Σχήμα JNJ-4178) για 6 ή 8 εβδομάδες έδειξε καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μία μελέτη φάσης IIa για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C με γονότυπο 1 χωρίς κίρρωση. Το συγκεκριμένο σχήμα αξιολογήθηκε σε μία μεγαλύτερη, φάσης IIb, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη όπου 365 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία στο παρελθόν ή είχαν λάβει ιντερφερόνη +/- ριμπαβιρίνη με λοίμωξη από τους γονοτύπους 1,2,4,5 και 6 έλαβαν 800mg AL-335, 25mg oadalasvir και 75mg simeprevir για 6 (n=183) ή 8 (n=182) εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την αγωγή. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση, 12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής (SVR12) η οποία επιτεύχθηκε στο 98,9% των ασθενών με αγωγή 6 εβδομάδων και στο 97,8% των ασθενών με αγωγή 8 εβδομάδων. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες χωρίς καμία σοβαρή να σχετίζεται με τη θεραπεία. Επομένως το σχήμα JNJ-4178 είχε καλή αποτελεσματικότητα και ήταν καλά ανεκτό⁶. Λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ογκολογικούς ασθενείς. Σε μία προοπτική μελέτη από τις ΗΠΑ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αντιικών σχημάτων που περιλαμβάνουν sofosbuvir σε 153 ογκολογικούς ασθενείς. Οι συχνότερες κακοήθειες ήταν το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (18%) και το πολλαπλούν μύελωμα (9%). Το συνολικό SVR12 ήταν 91% ενώ έφτασε το 100% σε ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir/ledipasvir για 8 εβδομάδες. Το 84% των ασθενών που είχαν αρχικά αποκλεισθεί από κλινικές μελέτες ογκολογικών φαρμάκων λόγω HCV λοίμωξης ενώ μετά την έναρξη αντιικής αγωγής τελικά έλαβαν αντινεοπλασματική αγωγή. Επιπλέον, 6 ασθενείς με βραδείας εξελίξεως Non Hodgkin's λέμφωμα (NHL) έλαβαν αντιική αγωγή χωρίς ταυτόχρονη αντικαρκινική αγωγή. 2 από αυτούς πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου, 1 ασθενής μερική ύφεση και 2 είχαν σταθερή νόσο. Εντός 5 μηνών από τη θεραπεία με σχήματα βασισμένα στο sofosbuvir, 5% των ασθενών σε ύφεση ή με σταθερή νόσο εμφάνισαν πρόοδο νόσου ή υποτροπή, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν κυρίως grade 1-2.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με σχήματα βασισμένα στο sofosbuvir σε ογκολογικούς HCV (+) ασθενείς είναι αποτελεσματική και ασφαλής, μπορεί να επιτρέψει τη συμμετοχή των ασθενών σε θεραπευτικά πρωτόκολλα, μπορεί να επάγει την ύφεση σε ασθενείς με NHL και μπορεί να χορηγηθεί για 8 εβδομάδες⁷. Ασθενείς με HCV λοίμωξη και αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με sofosbuvir και 1 αναστολέα NS5A έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Σε μία τυχαίοποιημένη, φάσης 3b, μελέτη από τις ΗΠΑ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του σχήματος Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε αυτούς τους ασθενείς με λοίμωξη από τον γονότυπο 1. Οι μη κίρρωτικοί ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν G/P για 12 εβδομάδες (ομάδα A) ή 16 εβδομάδες (ομάδα B). Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν G/P και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες (ομάδα C) ή 16 εβδομάδες (ομάδα D). Τα ποσοστά SVR12 για αυτές τις ομάδες ήταν 90%, 94%, 86% και 97% αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς με αποτυχία στη θεραπεία είχαν σχετιζόμενες με αντοχή μεταλλάξεις αναφοράς στην NS5A περιοχή. Συνολικά, η θεραπεία με G/P ήταν καλά ανεκτή, ενώ η ριμπαβιρίνη αύξησε το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών αλλά όχι την αποτελεσματικότητα⁸. Η αποτελεσματικότητα του πανγονοτυπικού συνδυασμού άμεσα δρώντων αντιικών Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, φάσης 3b δοκιμή (ENDURANCE -5,6) για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C από τους γονότυπους 5 και 6 που είναι και οι λιγότερο διαδεδομένοι. Οι ασθενείς έλαβαν G/P (300mg/120mg) άπαξ ημερησίως από το στόμα για 8 εβδομάδες (μη κίρρωτικοί ασθενείς) και 12 εβδομάδες (κίρρωτικοί ασθενείς). Το συνολικό SVR12 ήταν 97,6% και 95,7% αντίστοιχα για ασθενείς με λοίμωξη από τον γονότυπο 5 και 98,4% για ασθενείς με λοίμωξη από τον γονότυπο 6, 6,6% των ασθενών εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, καμία από τις οποίες δεν οδήγησε σε διακοπή της αγωγής. Η κόπωση και η κεφαλαλγία ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στο 10% των ασθενών ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση των τρανσαμινασών μεγαλύτερη από grade 3⁹. Σε μία πολυκεντρι-

κή, προοπτική μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Daclatasvir (DCV) και του Asunaprevir (ASV) σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη υπό αιμοκάθαρση. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λοίμωξη από στέλεχος με μετάλλαξη στην NS5A περιοχή που να σχετίζεται με ανάπτυξη αντοχής (NS5A RAV) εκτός από έναν ασθενή ο οποίος ήταν ακαθόριστος για NS5A RAV. Το 80% των ασθενών ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας με DCV και ASV. Στην κατά πρόθεση ανάλυση (ITT) το SVR12 ήταν 76,1% και στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση (PP) το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν SVR12 ήταν 100%. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή για την πλειοψηφία των ασθενών. 3 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που περιελάμβαναν ζάλη, δύσπνοια και ουδετεροπενία, ενώ ο ασθενής που ήταν ακαθόριστος για NS5A RAV παρουσίασε ιολογική έξαρση και η αγωγή διεκόπη. Συνεπώς η θεραπεία με συνδυασμό DCV και ASV σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση επιτυγχάνει υψηλό SVR12 για την βελτιστοποίηση του οποίου ίσως είναι απαραίτητη η αναγνώριση πιθανών υποψηφίων για έναρξη αγωγής με έλεγχο RAV. Επιπλέον, μπορεί να είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των ασθενών για πιθανή εμφάνιση δυσανεξίας και ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁰. Σε μία άλλη πολυκεντρική μελέτη, φάσης 3 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού sofosbuvir/ledipasvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 8 ή 12 εβδομάδες για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη από τον γονότυπο 4. Ανάμεσα σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, με λοίμωξη από τον γονότυπο 4, που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, θεραπεία με sofosbuvir/ledipasvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 8 εβδομάδες ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική με SVR12 95% και 90% αντίστοιχα και 98% για διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων. Εξίσου αποτελεσματικό ήταν το σχήμα και για 12 εβδομάδες ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης ή το ιστορικό προηγούμενης αποτυχημένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της προηγηθείσης λήψης θεραπείας με sofosbuvir. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά SVR12 για ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν ιντερφερόνη ήταν 94% για θεραπεία 12 εβδομάδων με sofosbuvir/ledipasvir και 100% για

θεραπεία 12 εβδομάδων με sofosbuvir/ledipasvir και ριμπαβιρίνη. Όλοι οι ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν σχήματα με sofosbuvir και έλαβαν sofosbuvir/ledipasvir και ριμπαβιρίνη πέτυχαν SVR12. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κόπωση και η κεφαλαλγία και ήταν συχνότερες σε ασθενείς που ελάμβαναν ριμπαβιρίνη¹¹.

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD) αποτελεί ηπατική έκφραση του Μεταβολικού Συνδρόμου και τείνει στο να καταστεί η πρώτη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα της λιπώδους νόσου του ήπατος σε άτομα χωρίς σημαντική κατανάλωση αλκοόλ, που κυμαίνεται από λιπώδες ήπαρ, την στεατοηπατίτιδα (NASH) έως και την κίρρωση. Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποια εγκεκριμένη φαρμακευτική θεραπεία. Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών στοχεύει στην απώλεια βάρους και τη διατροφή. Σε 143 υπέρβαρους ασθενείς, διατροφική παρέμβαση 12 βδομάδων με παράλληλη απώλεια σωματικού βάρους οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του ηπατικού λίπους, μείωση στους δείκτες ηπατικές βιοχημείας (GGT, ALT, AST) όπως και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (HOMA-IR) στην ομάδα με NAFLD σε σχέση με την ομάδα χωρίς NAFLD¹². Ακόμη και η ταχεία απώλεια βάρους (10-20% ΣΒ από την αρχή της μελέτης) σε διάρκεια 8-10 βδομάδων φαίνεται να βελτιώνει την στεάτωση/ίνωση και τις βιοχημικές/μεταβολικές παραμέτρους σε ασθενείς με σοβαρή NASH και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2)¹³. Ως προς τη σύσταση της διατροφής μελετήθηκε η επίδραση δίαιτας με χαμηλά σάκχαρα για 8 βδομάδες σε 40 άρρενες εφήβους με αποδεδειγμένη ιστολογικά NAFLD και αυξημένη ALT. Η μείωση στην ηπατική στεάτωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Diet: 25% to 17% vs Control: 21% to 20%, $P < 0,001$) καθώς και στην πτώση της ALT (Diet: 103 U/L to 61 U/L vs Control: 82 U/L to 75 U/L,

$P < 0,001$)¹⁴. Γενικά, η αερόβια άσκηση θεωρείται ωφέλιμη στη NAFLD, χωρίς να είναι ξεκάθαρο το είδος και η διάρκεια της άσκησης. Σε 16 διαβητικούς παχύσαρκους ασθενείς μελετήθηκε η επίδραση της υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης για διάρκεια 8 βδομάδων σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή για τη NAFLD, σε σχέση με άλλους 16 διαβητικούς παχύσαρκους ασθενείς (Control) που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή χωρίς άσκηση. Στην ομάδα της άσκησης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη μείωση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων (IHTG), στο μεταβολισμό (VO_2peak , σπλαγχνικά λιπίδια, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, γλυκόζη ορού) και σε όλες τις παραμέτρους που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής (health-related quality of life, HR-QoL) μετά τις 8 βδομάδες παρέμβασης¹⁵. Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη συμμετείχαν 150 ασθενείς με NAFLD, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 5 ομάδες α) με αλλαγή τρόπου ζωής και placebo, β) metformin 500 mg/day, γ) silymarin 140 mg/day, δ) pioglitazone 15 mg/ημ και ε) vitamin E 400 IU/ημ, όλοι για 3 μήνες. Οι ασθενείς και των 5 ομάδων έδειξαν σημαντική βελτίωση στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους όπως περιφέρεια μέσης και ΔΜΣ. Βελτίωση στις τιμές των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT) εμφάνισαν μόνο οι ομάδες παρέμβασης και όχι η ομάδα ελέγχου μετά από θεραπεία¹⁶. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίθηκαν η αλλαγή τρόπου ζωής που περιλάμβανε σωματική άσκηση και διατροφολογική καθοδήγηση και από την άλλη πλευρά η αντικατάσταση γευμάτων με σόγια-γιαούρτι-μέλι για 24 βδομάδες. Και οι 2 παρεμβάσεις είχαν συγκρίσιμα αποτελέσματα στο ολικό σωματικό και ηπατικό λίπος, αλλά και στη μείωση των δεικτών ηπατικής φλεγμονής σε ασθενείς με NASH¹⁷. Από τους νέους φαρμακολογικούς παράγοντες αισιόδοξα αποτελέσματα έδωσε η πολυκεντρική, φάσης 2 κλινική δοκιμή που δημοσιεύτηκε στο Lancet και μελετά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Resmetirom σε ασθενείς με NASH. Το Resmetirom (MGL-3196) αποτελεί έναν δραστικό από του στόματος, εκλεκτικό αγωνιστή του υποδοχέα β θυρεοειδικής ορμόνης, που σχεδιάστηκε με σκοπό τη βελτίωση της NASH μέσω αύξησης του μεταβολισμού του ηπατικού λίπους και μείωσης λιποτοξικότητας. 78 ασθε-

είς υπό Resmetirom παρουσίασαν σχετική μείωση στο ηπατικό λίπος συγκριτικά με 38 ασθενείς σε placebo τη 12η εβδομάδα και την 36η εβδομάδα Η καθημερινή από του στόματος αγωγή με Resmetirom φάνηκε να οδηγεί σε μείωση του ηπατικού λίπους, όπως αυτό μετρήθηκε με MRI PDFF. Παράλληλα, συνέβαλε σε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση των λιπιδίων του ορού συμβάλλοντας έτσι στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που συχνά συνοδεύει αυτήν την κατηγορία ασθενών. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των ηπατικών ενζύμων και βιοδεικτών που σχετίζονται με φλεγμονή και ίνωση (PRO-C3, cyto-keratin-18) και αύξηση της αντιπνεκτίνης, που συνήθως είναι μειωμένη σε ασθενείς με NASH και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το βαθμό ηπατικής ίνωσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και ισοκατανεμημένες στις δύο ομάδες ασθενών, εκτός από τη μεγαλύτερη επίπτωση παροδικής ήπιας διάρροιας και ναυτίας στους ασθενείς υπό Resmetirom¹⁸. Η Pegbelfermin (BMS-986036), ένα πεγκυλιωμένο ανθρώπινο ανάλογο του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 21 (FGF21) έχει βρεθεί ότι βοηθά τη διόρθωση των μεταβολικών δεικτών και της ηπατικής στεάτωσης των παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ2. Σε αυτή την Φάση 2α πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της υποδόριας χορήγησης Pegbelfermin για 16 βδομάδες σε ασθενείς με NASH. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο ηπατικό λίπος στην ομάδα που λάμβανε 10 mg pegbelfermin ημερησίως (-6,8% vs -1,3%, p=0,0004), αλλά και στην ομάδα που λάμβανε 20 mg pegbelfermin εβδομαδιαίως (-5,2% vs -1,3%, p=0,008) σε σχέση με την ομάδα placebo. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή διακοπή της θεραπείας λόγω αυτών¹⁹. Η δαπαγλιφλοζίνη (dapagliflozin) είναι ένας πολύ ισχυρός εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας της της πρωτεΐνης SGLT2, η οποία επαναρροφά γλυκόζη από τα ούρα. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με 57 ασθενείς με NAFLD και ΣΔ2, δόθηκε dapagliflozin 5 mg ημερησίως για 24 βδομάδες, οδηγώντας σε σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης και ίνωσης, όπως εκτιμήθηκε με ελαστογραφία και με το δείκτη CAP (314 to 290 dB/m, P

= 0,0424) σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην ALT, γ-GT και στο σπλαγγνικό λίπος μόνο στην ομάδα παρέμβασης²⁰. Το προπιονικό οξύ είναι ένα λιπαρό οξύ βραχείας αλύσου (SCFA), που παράγεται μέσω της ζύμωσης διαιτητικών ινών από το μικροβίωμα του εντέρου και έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει τις ηπατικές μεταβολικές διεργασίες μειώνοντας την αποθήκευση των λιπιδίων. Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο η της αύξησης της παραγωγής του προπιονικού οξέος στο κόλον επιδρά στην ηπατική στεάτωση σε ενήλικες με NAFLD. Δεκαοκτώ ενήλικες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 20 gr προπιονικού οξέος ημερησίως με τη μορφή εστέρα προπιονικού οξέος και ινσουλίνης (IPE) – (σχεδιασμένου να μεταφέρει προπιονικό οξύ στο κόλον στην ομάδα παρέμβασης) είτε ινουλίνη στην ομάδα ελέγχου για 42 ημέρες. Η τιμή των ενδοηπατικών λιπιδίων (IHCL) αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα ελέγχου (20,9% ± 2,9% έως 26,8% ± 3,9%, P = 0,012, N = 9), και όχι στην ομάδα IPE (22,6% ± 6,9% έως 23,5% ± 6,8%, P = 0,635, N =9). Το κυρίαρχο SCFA από την ζύμωση της ινουλίνης στο κόλον είναι το οξικό οξύ, το οποίο προάγει τη συσσώρευση λίπους και παρέχει επιπλέον λιπογόνο υπόστρωμα στο ήπαρ. Η αυξημένη χορήγηση του προπιονικού μέσω του IPE φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την διαμεσολαβούμενη από το οξικό οξύ αύξηση στα ενδοηπατικά λιπίδια IHCL²¹.

Κίρρωση

Μυϊκές κράμπες εμφανίζονται στο 29-88% των κίρρωτικών ασθενών. Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 100 κίρρωτικοί ασθενείς σε έδαφος ηπατίτιδας C εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθοκαρβαμόλης (μυοχαλαρωτικού) ως καινοτόμος θεραπεία στον έλεγχο των μυϊκών κραμπών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες- η μία ομάδα έλαβε μεθοκαρβαμόλη και η άλλη placebo. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν μεθοκαρβαμόλη παρουσίασαν σημαντικού βαθμού μείωση της

συχρότητας και της διάρκειας των κραμπών καθώς και βελτίωση του άλγους. Οι παρενέργειες της μεθοκαρβαμόλης ήταν λίγες μεταξύ των οποίων ξηρότητα στοματικής κοιλότητας και υπνηλία²². Η έγχυση αλβουμίνης βελτιώνει τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη μετά από εκκενωτική παρακέντηση. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 75 ασθενείς που χωρίστηκαν σε 2 ομάδες και η μία έλαβε αλβουμίνη ενώ η άλλη μιδοδρίνη (έναν α1 αδρενεργικό αγωνιστή) εξετάστηκε αν η νοσηρότητα στα πλαίσια νεφρικής ανεπάρκειας, υπονατριάμιας και αιμοδυναμικής αστάθειας ή αν η θνητότητα διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Βρέθηκε ότι η μιδοδρίνη είναι τόσο αποτελεσματική όσο η αλβουμίνη στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς μετά από εκκενωτική παρακέντηση ασκίτικού υγρού ενώ παράλληλα είναι σημαντικά οικονομικότερη. Επιπρόσθετα, η χορήγηση μιδοδρίνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (30 ημέρες) φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη όσον προς την βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της υπονατριάμιας σε σχέση με τη χορήγησή της για μικρότερο χρονικό διάστημα (6 ημέρες)²³. Σε μία τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 200 ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και πυλαία υπέρταση χωρίς μεγάλους κίρσους εκτιμήθηκε αν οι β-αναστολείς μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης και θανάτου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία έλαβε β-αναστολείς (προπανολόλη ή καρβεδιλόλη) και η άλλη placebo. Βρέθηκε ότι η χορήγηση β-αναστολέων για μακρά περίοδο μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης και να αυξήσει την επιβίωση κυρίως μέσω της αποτροπής της εμφάνισης ασκίτη²⁴. Η αντιπηκτική αγωγή είναι η θεραπεία εκλογής της οξείας θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας σε μη κίρρωτικούς ασθενείς. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 84 ασθενείς εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης συγκριτικά με την βαρφαρίνη στην αντιμετώπιση της οξείας θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας – μη νεοπλασματικής αιτιολογίας- σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση σε έδαφος ηπατίτιδας C. Βρέθηκε ότι η λύση

της θρόμβωσης επετεύχθη σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα ασθενών που έλαβε ριβαροξαμπάνη. Επίσης, η ομάδα που έλαβε ριβαροξαμπάνη παρουσίασε βελτίωση στο ποσοστό βραχυπρόθεσμης επιβίωσης χωρίς να εμφανίσουν επιπλοκές. Αντιθέτως, οι ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη εμφάνισαν επιπλοκές όπως αιμορραγία ανώτερου πεπτικού, ηπατική ανεπάρκεια, μεσεντέρια ισχαιμία, υποτροπή και θάνατο²⁵. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη εκτιμήθηκε η εφαρμογή αιμοστατικής σκόνης άμεσα μετά την εισαγωγή σε περίπτωση κίρρωσης, ως μία πρόσθετη στη συμβατική αντιμετώπιση τεχνική που δεν απαιτεί υψηλό επίπεδο εξειδίκευσης. 86 ασθενείς με κίρρωση χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Και οι 2 ομάδες έλαβαν αρχικά την απαραίτητη φαρμακευτική θεραπεία. Στη συνέχεια στη μία ομάδα έγινε εφαρμογή αιμοστατικής πούδρας άμεσα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και σε δεύτερο χρόνο (εντός 12-24 ωρών) έγινε επεμβατική ενδοσκόπηση ενώ η άλλη ομάδα υποβλήθηκε μόνο σε επεμβατική ενδοσκόπηση εντός 12- 24 ωρών εκτός εάν χρειάστηκε να γίνει ενδοσκόπηση διάσωσης πριν τις 12 ώρες για τις πολύ σοβαρές αιμορραγίες. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η επίτευξη ενδοσκοπικής αιμόστασης στις 12-24 ώρες. Βρέθηκε ότι και στις 2 ομάδες έγινε επιτυχής αιμόσταση στις 12-24 ώρες σε όλους τους ασθενείς που δεν είχε χρειασθεί να προηγηθεί ενδοσκόπηση διάσωσης. Η εφαρμογή αιμοστατικής πούδρας βελτίωσε το ποσοστό επιβίωσης στις 6 εβδομάδες²⁶. Η περιέδεση κίρσων με ελαστικούς δακτυλίους είναι η θεραπεία εκλογής της κίρρωσης. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως είναι τεχνικά δύσκολο να εφαρμοστεί. Σε μία προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 113 κίρρωτικοί ασθενείς που παρουσίασαν κίρρωση κατά την οποία ήταν αδύνατη η περιέδεση των κίρσων λόγω αθρόας αιμορραγίας που περιόριζε το οπτικό πεδίο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στη μία εφαρμόστηκε σκληροθεραπεία και στην άλλη έγχυση κυανοακρυλικού. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο έλεγχος της αιμορραγίας και δευτερογενή καταληκτικά σημεία η συχνότητα επαναιμορραγίας, επιπλοκών και θανάτου. Το ποσοστό ελέγχου της αιμορραγίας ήταν σημαν-

τικά υψηλότερο στην ομάδα των ασθενών που έγινε έγχυση κυανοακρυλικού ενώ δεν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά όσον αφορά στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Συμπερασματικά, και οι δύο μέθοδοι φαίνεται να είναι αποτελεσματικές ενώ η έγχυση κυανοακρυλικού υπερτερεί όσον αφορά στον αρκτικό έλεγχο της κίρσορραγίας²⁷.

Μεταμόσχευση

Η τακτική μέχρι σήμερα για ασθενείς με ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς – πνεύμονος, ήταν να μην δέχονται μόσχευμα από δότες θετικούς για HCV. Χορηγήθηκε σε 44 δότες (36 για πνεύμονα και 8 για καρδιά) ο συνδυασμός Sofosbuvir–velpatasvir για 4 εβδομάδες, με έναρξη λίγες ώρες πριν την μεταμόσχευση. Στους 6 μήνες όλοι οι ασθενείς που επανελέγχθηκαν είχαν άριστη λειτουργία του μοσχεύματος και μη ανιχνεύσιμο HCV. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός οξειών απορρίψεων στους HCV θετικούς πνεύμονες χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Τα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά για αύξηση των μοσχευμάτων καρδιάς – πνεύμονος²⁸.

Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (PBC)

Χρησιμοποιώντας δεδομένα τριών ετών από την πενταετή επέκταση της βασικής μελέτης φάσης 3 POISE αξιολογήθηκε η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ομπετιχολικού οξέος σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 217 ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ειδικό φάρμακο, οβετιχολικό οξύ 5 έως 10 mg, ή οβετιχολικό οξύ 10 mg μια φορά ημερησίως για 12 μήνες. Κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης, οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες δόσεις οβετιχολικού οξέος. Αξιολογήθηκαν οι δείκτες χολόστασης και

ηπατικής βλάβης, η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η ολική και η άμεση χολερυθρίνη, και η ασφάλεια του οβετιχολικού οξέος για 48 μήνες θεραπείας. 193 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της επέκτασης. Οι τιμές της ALP μειώθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με την αρχική τιμή όπως και οι τιμές της ολικής και της άμεσης χολερυθρίνης στους 12 μήνες. Το οβετιχολικό οξύ ήταν γενικά καλά ανεκτό, ενώ ο κνησμός και η κόπωση ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με το οβετιχολικό οξύ. Συμπερασματικά, οι ενδιάμεσες αναλύσεις υποδεικνύουν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του οβετιχολικού οξέος σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ²⁹.

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC)

Σε μία μελέτη φάσης ασφάλειας, I-IIa χορηγήθηκε ιντερλευκίνη IL-2 σε χαμηλή δόση σε 46 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και βαρύτητα μετρίου ως σοβαρού βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Βρέθηκε ότι η IL-2 μπορεί να είναι καλά ανεκτή και ότι μπορεί να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα³⁰.

Χολόσταση κήσης

Η ενδοηπατική χολόσταση της κήσης χαρακτηρίζεται από κνησμό της μητέρας και αυξημένες συγκεντρώσεις χολικών οξέων στον ορό. Σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, πρόωρης γέννησης και εισαγωγής στη μονάδα νεογνών.

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ χρησιμοποιείται ευρέως ως θεραπεία της ενδοηπατικής χολόστασης της κήσης χωρίς επαρκή βάση τεκμηρίωσης. Σε μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με ειδικό

φάρμακο μελέτη, συμμετείχαν 605 γυναίκες με χολόσταση κύησης, ηλικίας 18 ετών και άνω και μονής ή διδυμης κύησης μεταξύ 20 και 40 εβδομάδων. Οι συμμετέχουσες έλαβαν τυχαία 1:1 ουρσοδεσοξυχολικό οξύ (n=305) ή εικονικό φάρμακο (n=300), χορηγούμενο σε δόση των 500 mg δύο φορές την ημέρα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο περιελάμβανε είτε περιγεννητικό θάνατο του νεογνού (θάνατος μετά από την τυχαιοποίηση ή θάνατος έως 7 ημέρες μετά τη γέννηση), πρόωρο τοκετό (<37 εβδομάδες κύησης) ή εισαγωγή στη μονάδα νεογνών για τουλάχιστον 4 ώρες (από τη γέννηση μέχρι το εξιτήριο). Η κύρια ανάλυση των αποτελεσμάτων περιελάμβανε 304 γυναίκες και 322 βρέφη στην ομάδα ουρσοδεσοξυχολικού οξέος και 300 γυναίκες και 318 βρέφη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε 74 (23%) από τα 322 βρέφη στην ομάδα του ουρσοδεσοξυχολικού οξέος και σε 85 (27%) από τα 318 βρέφη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου προέκυψε ένα από τα προαναφερόμενα καταληκτικά σημεία (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0.85 [95% CI 0,62-1,15]). Δύο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στην ομάδα του ουρσοδεσοξυχολικού οξέος και έξι σοβαρές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με τη θεραπεία³¹.

Κνησμός

Σε μια μονή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, 36 ασθενείς με PSC και PBC, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η μία έλαβε 100 mg / ημέρα σερτραλίνη και κι η άλλη ριφαμπικίνη 300 mg / ημέρα για 4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, ο κνησμός είχε υποχωρήσει και στις δύο ομάδες με τη βοήθεια της οπτικής αναλογικής κλίμακας, αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της σερτραλίνης και της ριφαμπικίνης στη διαχείριση του κνησμού (p value = 0,740). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις τιμές της χολερυθρίνης (p value = 0,106). Όμως, τα επίπεδα ALT, AST και ALP βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (p value=

0.01). Συμπερασματικά, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της σερτραλίνης και της ριφαμπικίνης στη βελτίωση του κνησμού, ενώ η σερτραλίνη είχε μικρότερη επίδραση στις τιμές των ηπατικών ενζύμων και επομένως φαίνεται να είναι ασφαλέστερη από τη ριφαμπικίνη³².

Κακοήθειες στενώσεις χοληφόρων

Τα αυτοδιαστελλόμενα μεταλλικά stents (SEMS) χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με ανεγχείρητες κακοήθειες αποφράξεις των χοληφόρων αγγείων, αν και συχνά αποφράσσονται λόγω επέκτασης του όγκου. Σε μία προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 106 ασθενείς με απόφραξη χοληφόρων από κακοήθειες όγκους συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του επικαλυμμένου μεταλλικού stent (CMS) με αυτή ενός νέου μεταλλικού stent που απελευθερώνει πακλιταξέλη μαζί με καπρικό νάτριο (MSCPM-III). Τοποθετήθηκαν MSCPM-III σε 54 ασθενείς και CMS σε 51 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά σχήματα χημειοθεραπείας σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της νόσου τους. Απόφραξη του stent συνέβη σε 14 ασθενείς που έλαβαν MSCPM-III και σε 11 ασθενείς που έλαβαν CMS. Ο χρόνος υποτροπής της απόφραξης των χοληφόρων (RBO) και ο χρόνος επιβίωσης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (P = 0,84 και P = 0,29 αντίστοιχα). Ωστόσο, το μέγεθος του όγκου δύο μήνες μετά την τοποθέτηση του stent μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς της ομάδας MSCPM-III με καρκίνο χοληφόρου πόρου ή σε αυτούς που παρουσίασαν μετανάστευση του stent, σε σύγκριση με την ομάδα CMS. Επιπλοκές, όπως χολαγγειίτιδα και παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες³³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LEE HW, PARK JY, LEE JW, et al: Long-term Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate Monotherapy for Multidrug-Resistant Chronic HBV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1348-55.

2. AHN SH, KIM W, JUNG YK, et al: Efficacy and Safety of Besifovir Dipivoxil Maleate Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1850-59.
3. LIEM KS, FUNG S, WONG DK, et al: Limited sustained response after stopping nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: results from a randomised controlled trial (Toronto STOP study). *Gut* 2019;68:2206-13.
4. BONI C, JANSSEN HLA, ROSSI M, et al: Combined GS-4774 and Tenofovir Therapy Can Improve HBV-Specific T-Cell Responses in Patients With Chronic Hepatitis. *Gastroenterology* 2019; 157:227-41.
5. YUEN MF, GANE EJ, KIM DJ, et al: Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Capsid Assembly Modulator NVR 3-778 in Patients with Chronic HBV Infection. *Gastroenterology* 2019;156:1392-1403.
6. ZEUZEM S, BORGEOIS S, GREENBLOOM S, et al. JNJ-4178 (AL-335, Odalasvir, and Simeprevir) for 6 or 8 Weeks in Hepatitis C Virus-Infected Patients Without Cirrhosis: OMEGA-1. *Hepatology* 2019;69:2349-63.
7. TORRES HA, ECONOMIDES MP, ANGELIDAKIS G, et al: Sofosbuvir-Based Therapy in Hepatitis C Virus-Infected Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:250-57.
8. LOK AS, SULKOWSKI MS, KORT JJ et al: Efficacy of Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection With Treatment Failure After NS5A Inhibitor Plus Sofosbuvir Therapy. *Gastroenterology* 2019;157:1506-17.
9. ASSELAH T, LEE SS, YAO BB, et al: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:45-51.
10. LEE BS, SONG MJ, KWON JH, et al: Efficacy and Safety of Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Hemodialysis. *Gut Liver* 2019;13:191-96.
11. Shaha G, Esmat G, Hassany M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. *Gut* 2019 ;68:721-728.
12. SCHÜBEL R, NONNENMACHER T, DISORN SOOKTHAI et al: *Nutrients* 2019; 11: 544.
13. OSHAKBAYEV K, BIMBETOV B, MANEKENOVA et al: *Curr Med Res Opin* 2019 ; 35: 1307-1308.
14. SCHWIMMER JB, UGALDE-NICALO P, WELSH J et al: *JAMA* 2019 ; 321 (3), 256-265 .
15. ABDELBASSET WK, TANTAWY SA, KAMEL DM et al: *Medicine* (Baltimore) 2019; 98: e14918.
16. Anushiravani A, Haddadi N, Pourfarmanbar M, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 31: 613-617.
17. DEIBERT P, LAZARO A, SCHAFFNER D, et al: *World J Gastroenterol* 2019 ; 25: 1116-1131.
18. HARRISON SA, BASHIR M, GUY C, et al: *Lancet* 2019;394 (10213):2012-2024 .
19. SANYAL A, CHARLES E, NEUSCHWANDER-TETRI B et al: *Lancet* 2019 ; 392 (10165) : 2705-2717.
20. SHIMIZU M, SUZUKI K, KATO K, et al: *Diabetes Obes Metab* 2019 ; 21: 285-292.
21. CHAMBERS ES, BYRNE C, RUGYENDO A, et al: *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 : 372-376.
22. ABD-ELSALAM S , ARAFA M , ELKADEEM M et al: Randomized-controlled Trial of Methocarbamol as a Novel Treatment for Muscle Cramps in Cirrhotic Patients *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 499-502.
23. YOSRY A, SOLIMAN Z, ELETREBY R et al: Oral Midodrine Is Comparable to Albumin Infusion in Cirrhotic Patients With Refractory Ascites Undergoing Large-Volume Paracentesis: Results of a Pilot Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31, 345-351.
24. VILLANUEVA C, ALBILLOS A, GENESCÀ J et al: β Blockers to Prevent Decompensation of Cirrhosis in Patients With Clinically Significant Portal Hypertension (PREDESCI): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial *Lancet* 2019; 393 (10181): 1597-160.
25. SHAABAN HANAFY A , ABD-ELSALAM S , M DAWOUD M. Randomized Controlled Trial of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Management of Acute Non-Neoplastic Portal Vein Thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113: 86-91.
26. IBRAHIM M , EL-MIKKAWY A , ABDELHAMID M et al: Early Application of Haemostatic Powder Added to Standard Management for Oesophagogastric Variceal Bleeding: A Randomised Trial. *Gut* 2019; 68, 844-85.
27. ELSEBAEY M, TAWFIK M, EZZAT S et al: Endoscopic Injection Sclerotherapy Versus N-Butyl-2 Cyanoacrylate Injection in the Management of Actively Bleeding Esophageal Varices: A Randomized Controlled Trial *BMC Gastroenterol*

- 2019; 19: 23 Woolley A, Singh Σ, Goldberg H et al. Heart and Lung Transplants from HCV Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1606-1617
28. TRAUNER M, NEVENS F, SHIFFMAN M et al: Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterology Hepatology* 2019; 4:445-53.
29. ROSENZWAJG M, LORENZON R, CACOUB P et al: Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:209-17.
30. CHAPPELL LC, BELL JL, SMITH A et al: Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:849-60.
31. ATAEI S, KORD L, LARKI A et al. Comparison of Sertraline with Rifampin in the treatment of Cholestatic Pruritus: A Randomized Clinical Trial. *Rev Recent Clin Trials* 2019;14:217-23.
32. JANG SI, LEE KT, CHOI JS et al: Efficacy of a paclitaxel-eluting biliary metal stent with sodium caprate in malignant biliary obstruction: a prospective randomized comparative study. *Endoscopy*. 2019 Sep;51(9):843-851. doi: 10.1055/a-0754-5763. Epub 2018 Nov 9.

Πάγκρεας

Β. Γκάγκαρη, Σ. Μιχόπουλος

- Υπόθετο δικλοφενάκης για την πρόληψη της οξείας παγκρεατίτιδας μετά από ERCP
- Τριμεθαδίωνη στη λιθόλυση σε ασθενείς με χρόνια ασβεστοποιό παγκρεατίτιδα. Αναστολέας PARP(olaparib) σε μεταστατικό καρκίνο παγκρέατος

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι σημαντική επιπλοκή της ERCP. Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) από του ορθού μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Σε μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη εξετάστηκε αν ο συνδυασμός υπόθετου δικλοφενάκης με τη λήψη υπογλώσσου νιτρώδους είναι πιο αποτελεσματικός στην πρόληψη της οξείας παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Στη μελέτη συμμετείχαν 900 ασθενείς και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα έλαβε μόνο υπόθετο δικλοφενάκης αμέσως μετά την ERCP και η άλλη ομάδα έλαβε επιπρόσθετα υπογλώσσιο νιτρώδες αμέσως πριν την ERCP. Βρέθηκε ότι ο συνδυασμός δικλοφενάκης και νιτρώδους είναι πιο αποτελεσματικός στην πρόληψη της οξείας παγκρεατίτιδας μετά από ERCP ενώ δεν περιγράφηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να συνδέεται με τον συνδυαστική αγωγή με τα δύο φάρμακα¹. Σε μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή προοπτική μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης δικλοφενάκης στην πρόληψη οξείας παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Στη μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς που χωρίστηκαν σε 5 υποομάδες: δικλοφενάκη από του στόματος, υπό μορφή υποθέτου, σε ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγησή και placebo. Βρέθηκε ότι η χορήγηση δικλοφενάκης από το ορθό υπερέρχει καθώς σε αυτή την ομάδα παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης παγκρεατίτιδας και κοιλιακού άλγους μετά από ERCP². Η χορήγηση υπόθετων ινδομεθακίνης πριν ή μετά από τη διενέργεια ERCP έχει βρεθεί ότι είναι χρήσιμη στην πρόληψη της εμφάνισης παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 160 ασθενείς εξετάστηκε αν υπερέρχει η χορήγηση μονής δόσης ινδομεθακίνης συγκριτικά με τη χορήγηση διπλής δόσης. Βρέθηκε ότι μία δόση ινδομεθακίνης από το ορθό αμέσως μετά τη διενέργεια ERCP είναι ικανή για την πρόληψη παγκρεατίτιδας. Παρόλα αυτά ο δύσκολος καθετηριασμός αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας ακόμα και παρά τη χρήση ινδομεθακίνης³. Σε μία μελέτη δοκιμάστηκε η αποτελεσματικότητα της τριμεθαδίνης (ενός αντιεπιληπτικού φαρμάκου) στη λιθόλυση σε ασθενείς με χρόνια ασβεστοποιό

παγκρεατίτιδα οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην εξωσωματική λιθοτριψία και στην ενδοσκοπική αντιμετώπιση ή είναι ακατάλληλοι για αυτές. Στους 13 από τους 15 ασθενείς παρατηρήθηκε επιτυχής λιθόλυση (ολική στους 10 και μερική στους 3). Επίσης, Ο BMI αυξήθηκε στους ασθενείς μετά από την επιτυχή λιθόλυση. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε κανενός είδους οργανική ανεπάρκεια. Συμπερασματικά η τριμεθαδίνη φαίνεται να είναι μία αποτελεσματική μη επεμβατική συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με χρόνια ασβεστοποιό παγκρεατίτιδα οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην εξωσωματική λιθοτριψία και στην ενδοσκοπική αντιμετώπιση ή είναι ακατάλληλοι για αυτές⁴. Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παγκρέατος (ΚΠ) και μεταλλάξεις BRCA1 ή 2 αποτελούν μια μικρή υπο-ομάδα των ασθενών με ΚΠ. Το olaparib (300mgX2/ημ), αναστολέας PARP, έδειξε στη διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη φάση 3 μελέτη POLO, ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (>10%) αυτής της υποομάδας που είχαν σταθεροποιηθεί από την χημειοθεραπεία ήταν χωρίς πρόοδο νόσου στα 2 έτη. Η μελέτη είναι η πρώτη που δείχνει επιτυχία στοχευμένης θεραπείας σε ασθενείς με ΚΠ που πέτυχαν σταθεροποίηση με άλατα πλατίνας. Το πρόβλημα είναι ότι το ποσοστό με μεταλλάξεις BRCA1 ή 2 είναι μικρό⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. TOMODA T, KATO H, UEKI T et al: Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2019;156:1753-60.
2. GERACI G, PALUMBO VD, D'ORAZIO B et al: Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective study. *Clin Ter* 2019; 170:e332-e336.
3. LAI JH, HUNG CY, CHU CH et al: A randomized trial comparing the efficacy of single-dose and double-dose administration of rectal indomethacin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Medicine* (Baltimore). 2019 May; 98:e15742.
4. HAMANO K, NODA A, IBUKI E et al: Oral

Litholysis in Patients with Chronic Calcific Pancreatitis Unresponsive to or Ineligible for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Endoscopic Therapy. *Digestion* 2019;100:55-63.

5. GOLAN T, HAMMEL P, RENI M et al: Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-27.

Νοσήματα κατώτερου πεπτικού συστήματος

Γ. Αξιάρης, Ε. Ζαμπέλη

- Η τοπική έγχυση βλαστοκυττάρων για την αντιμετώπιση των περιπρωκτικών συριγγίων είναι μία νέα μέθοδος υψηλού κόστους και ικανοποιητικής αποτελεσματικότητας
- Η ολική παρεντερική σίτιση που είναι αποτελεσματική θεραπεία για την ενεργό νόσο Crohn στα παιδιά σχετίζεται με κακή ανοχή στον ενήλικο πληθυσμό. Επιχειρείται η διαμόρφωση διατροφικών σχημάτων με παρόμοια σύνθεση αλλά με λιγότερο στερεοτικό χαρακτήρα ώστε η διατροφική θεραπεία να έχει διείσδυση και σε ενήλικες
- Η αντί-ιντερλενκίνη 6 χορηγήθηκε με επιτυχία για την επαγωγή της ύφεσης στην νόσο Crohn αλλά σημειώνονται ζητήματα ασφάλειας
- Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της ανταλιμουμάμπης σε ασθενείς με νόσο Crohn που δεν είχαν λάβει θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες είναι καλύτερη στις περιπτώσεις με βραχύτερη διάρκεια νόσου
- Η σκωληκοειδεκτομή οδηγεί σε ύφεση ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα
- Η βεντολιζουμάμπη φαίνεται να υπερέχει της ανταλιμουμάμπης στην αντιμετώπιση ασθενών με ελκώδη κολίτιδα στην πρώτη head to head μελέτη που συνέκρινε βιολογικούς παράγοντες

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Νόσος Crohn

Μία ανοιχτή μελέτη φάσης 3 ενέταξε προοπτικά 101 ασθενείς με ενεργό νόσο (που καθορίστηκε με βάση κλινικό και ενδοσκοπικό δείκτη) που έλαβαν **βεντολιζουμάπη**. Οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν προηγούμενη αποτυχία σε έναν ή περισσότερους αντί-TNF παράγοντες και το 44% των ασθενών είχαν ενδοσκοπικά σοβαρή νόσο. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ενδοσκοπική, ιστολογική και απεικονιστική ανταπόκριση της νόσου κατά την εβδομάδα 26 και εν συνεχεία για ένα σκέλος της μελέτης την εβδομάδα 52. 17,9% των δύσκολων αυτών ασθενών οδηγήθηκε σε ενδοσκοπική ύφεση την εβδομάδα 52. Παράγοντες ανεπαρκούς ανταπόκρισης ήταν η προηγούμενη αποτυχία σε αντί-TNF παράγοντες καθώς και η σοβαρή έναντι της μέτριας ενεργότητας νόσος. Τα ποσοστά ενδοσκοπικής επούλωσης ήταν υψηλότερα προϊόντος του χρόνου και για το κόλον έναντι του λεπτού εντέρου¹.

Η έγχυση καλλιεργημένων **βλαστοκυττάρων** προερχόμενων από λιπώδη ιστό, σε περιπρωκτικά συρίγγια, είναι αποτελεσματική σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η μέθοδος είναι χρονοβόρα και κυρίως υψηλού κόστους. Μία ομάδα από την Δανία εφάρμοσε την μέθοδο αποσπώντας βλαστοκύτταρα με λιποαναρρόφηση από κάθε άρρωστο με το πλεονέκτημα της άμεσης διάθεσής τους. Το 57% των 21 ασθενών οδηγήθηκε σε πλήρη σύγκλιση των συριγγίων 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση. Η εκτίμηση της ανταπόκρισης βασίστηκε σε κλινικά και απεικονιστικά (MRI) κριτήρια. Το 43% των ασθενών χρειάστηκαν μόνο μία συνεδρία. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πρωκταλγία².

Η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά την **εντερεκτομή** μελετήθηκε τις εβδομάδες 24 και 52 με βάση τα ερωτηματολόγια SIBDQ-9 και EQ-5D. 61 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν προφύλαξη με αζαθειοπρίνη ή ανταλιμουμάπη. Όλοι οι ασθενείς βελτίωσαν σημαντικά την ποιότητα ζωής τους κατά τα δύο

χρονικά σημεία σε σύγκριση με την αναφορά, είτε έλαβαν αζαθειοπρίνη είτε ανταλιμουμάπη. Μόνο ασθενείς με ενδοσκοπική ύφεση κατέγραψαν σημαντική βελτίωση ως προς την ποιότητα ζωής τους 1 έτος μετά το χειρουργείο. Η παρακολούθηση των ασθενών μετεγχειρητικά βασίζεται στην ενδοσκόπηση καθώς τα ευρήματά της σχετίζονται με τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής και όπως υποδεικνύει η ανωτέρω μελέτη και με την ποιότητα ζωής των ασθενών³.

Η μόνη τεκμηριωμένη διατροφική θεραπεία για την νόσο είναι η αποκλειστική εντερική σίτιση, η οποία όμως έχει χαμηλά ποσοστά ανοχής. Αυτό το σχήμα συγκρίθηκε με ένα σχήμα διατροφής που έχει **παρόμοια σύνθεση με αυτό της αποκλειστικής σίτισης** (food based diet, CD-TREAT). Η δίαιτα εφαρμόστηκε σε ποντίκια, υγιείς ενήλικες και παιδιά με νόσο Crohn. Οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν η επίδραση στο μικροβίωμα και την φλεγμονή καθώς και η κλινική κατάσταση των υποκειμένων. Οι ενήλικοι ανέχτηκαν το σχήμα διατροφής καλύτερα από την αποκλειστική εντερική σίτιση. Από τα 5 παιδιά που έλαβαν μέρος στην μελέτη, 60% ήταν σε ύφεση σε 8 εβδομάδες με συνοδό σημαντική μείωση και της τιμής της καλπροτεκτίνης. Η επίδραση στο μικροβίωμα και την φλεγμονή δεν διέφερε μεταξύ των δύο σχημάτων⁴.

Μία μελέτη φάσης 2 εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μίας **αντι-ιντερλευκίνης 6 (PF-04236921)** σε αποτυχόντες στους αντί-TNF. Στα πλαίσια της επαγωγής ύφεσης χορηγήθηκαν υποδόρια 3 διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου ή εικονικό σε 249 ασθενείς την ημέρα 1 και 28. Η δόση των 200mg εγκαταλείφθηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Στα πλαίσια του ανοιχτού σκέλους της μελέτης 191 ασθενείς έλαβαν το φάρμακο ανά 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο ανταποκρίθηκαν (περίπου οι μισοί) ή οδηγήθηκαν σε ύφεση (περίπου 1/3) τις εβδομάδες 8 και 12, σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό. Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν οι συνήθειες ήταν επιδείνωση της νόσου, ρινοφαρυγγίτιδα και κοιλιακό άλγος, ενώ οι συγγραφείς εφιστούν την προσοχή σε περιπτώσεις αποστήματος και διάρρηξης

που σχετίζονται με τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου⁵.

Η αντιμετώπιση 143 ασθενών με ειλεοκολική, μη στενωτική νόσο που δεν ανταποκρίνεται στην συμβατική θεραπεία με **λαπαροσκοπική εξαίρεση** ήταν συγκρίσιμη με την χορήγηση ινφλιξιμάμπης ως προς την βελτίωση της ποιότητας ζωής σύμφωνα με πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε Ολλανδία και Βρετανία. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι τα κόστη της χειρουργικής επιλογής είναι χαμηλότερα. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι το εκλεκτικό χειρουργείο φαίνεται να είναι πιο συμφέρουσα επιλογή σε σύγκριση με την επιλογή του βιολογικού παράγοντα⁶.

Μία πολυκεντρική, διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη συνέκρινε το βιοομοειδές της ινφλιξιμάμπης **CT-P13** σε 308 ασθενείς που είχαν αποτύχει σε συμβατικές θεραπείες. Οι άρρωστοι τυχαιοποιήθηκαν σε 4 διαφορετικά σκέλη και έλαβαν κάθε δυνατό συνδυασμό ινφλιξιμάμπης και βιοομοειδούς. Η αλλαγή γινόταν την εβδομάδα 30 και η διάρκεια της μελέτης ήταν μέχρι την εβδομάδα 54. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση του CDAI κατά ≥ 70 μονάδες την εβδομάδα 6 και ήταν συγκρίσιμη για τους δύο παράγοντες. Κατά την διάρκεια της μελέτης τα 2/3 των ασθενών εκδήλωσαν μία τουλάχιστο ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίστηκε με την θεραπεία και αυτό το ποσοστό αφορούσε εξίσου και τις 4 ομάδες. Το βιοομοειδές της ινφλιξιμάμπης δεν είναι κατώτερο του πρωτότυπου φαρμάκου⁷.

Η **ουστεκινουμάμπη** είναι αποτελεσματική θεραπεία για την μέτρια προς σοβαρή νόσο. Σε 251 ασθενείς που συμμετείχαν στις εγκριτικές μελέτες του φαρμάκου αναλύθηκαν τα ιστολογικά δεδομένα. Ελήφθησαν βιοψίες από ειλεό, σπληνική καμπή και ορθό κατά τις εβδομάδες 0,8 και 44. Η ιστολογική ενεργότητα αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Global Histology Activity Scores (GHASs). Την εβδομάδα 8, οι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο είχαν σημαντική μείωση του δείκτη ιστολογικής ενεργότητας σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διατήρηση του καλού αποτελέσματος όμως μέχρι την εβδομάδα 44 αφορούσε κυρίως όσους έλαβαν την ουστεκινουμάμπη ανά 8 εβδομάδες έναντι αυτών που έλαβαν το φάρμακο ανά 12 εβδο-

μάδες. Η μελέτη έχει περιορισμούς και επιπλέον, δεν γνωρίζουμε ακόμα την σημασία της ιστολογικής βελτίωσης σε βάθος χρόνου⁸.

Σε παιδιατρικό πληθυσμό εξετάστηκε η θέση της **αζιθρομυκίνης** στην επίτευξη ύφεσης σε ήπια προς μέτρια νόσο. 71 παιδιά τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε μετρονιδαζόλη για 8 εβδομάδες είτε μετρονιδαζόλη σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη (σε σχήμα 5 ημέρες την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία 3 ημέρες την εβδομάδα για άλλες 4 εβδομάδες). Όσοι δεν ανταποκρίθηκαν από την ομάδα της μετρονιδαζόλης μπορούσαν να λάβουν «ανοιχτά» αζιθρομυκίνη. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό οδηγήθηκαν σε ύφεση και μείωσαν την τιμή της καλπροτεκτίνης την εβδομάδα 8. Περί το 80% των αποτυχόντων της ομάδας της μετρονιδαζόλης που έλαβε αζιθρομυκίνη είχε ύφεση της νόσου⁹.

Η αντιμετώπιση της **συριγγικής** νόσου Crohn είναι ασθενώς τεκμηριωμένη και συχνά αμφιλεγόμενη. Από την καταγραφή GETAID ανευρέθησαν 156 ασθενείς που έλαβαν αντί-TNF για συριγγική νόσο. Μετά από 3,5 έτη 43% των ασθενών υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση. Η πιθανότητα να μη χρειαστούν χειρουργείο στην πορεία του χρόνου ήταν 83% τον πρώτο χρόνο και 51% τον πέμπτο χρόνο. Οι παράμετροι που σχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο χειρουργείου ήταν η χαμηλή αλβουμίνη, η υψηλή CRP, η ύπαρξη στένωσης και η ύπαρξη αποστήματος κατά την διάγνωση. Παρότι η θεραπεία φαίνεται να απομακρύνει τον κίνδυνο χειρουργείου, το 1/5 των ασθενών ανέπτυξε απόστημα, 4 ασθενείς εκδήλωσαν κακοήθεια (3 καρκίνο λεπτού εντέρου) και 1 ασθενής απεβίωσε από σηπτική καταπληξία λίγους μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας¹⁰.

Στα πλαίσια της μελέτης PYRAMID μελετήθηκε η μακροχρόνια (μέχρι 6 έτη) αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της **ανταλιμουμάμπης** σε 2057 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο, χωρίς προηγούμενη εμπειρία βιολογικών παραγόντων. Όλες οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν {Physician's Global Assessment (PGA), κλινική ύφεση (HBI < 5), Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) και Work Productivity and Activity Im-

pairment (WPAI) questionnaire} βελτιώθηκαν με την πρόοδο του χρόνου. Η αποτελεσματικότητα δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών, ενώ η βραχύτερη διάρκεια νόσου σχετίστηκε με καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 11% των ασθενών, ενώ ο κίνδυνος κακοήθειας, λεμφώματος ή απομυελίνωσης ήταν μικρός¹¹.

Η μελέτη PANTS (personalized anti-TNF therapy in Crohn's disease study) είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 995 ασθενών με φλεγμονώδη νόσο, χωρίς εμπειρία αντί-TNF, που έλαβαν **ινφλιξιμάμπη ή ανταλιμουμάμπη** από το 2013 έως το 2016. Ως αποτυχία στο φάρμακο ορίστηκε η μη ανταπόκριση την εβδομάδα 14 (23,8%), η μη επίτευξη ύφεσης την εβδομάδα 54 (63,1%) και η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος (7,8%). Αντιώματα αναπτύχθηκαν σε 62,8% των ασθενών που έλαβαν **ινφλιξιμάμπη** και 28,5% των ασθενών που έλαβαν **ανταλιμουμάμπη**. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο μόνος παράγοντας που προέβλεψε την πρωτογενή μη ανταπόκριση ήταν τα χαμηλά επίπεδα φαρμάκου την εβδομάδα 14. Ο ίδιος παράγοντας προέβλεψε και την απουσία ύφεσης την εβδομάδα 54. Ειδικά για την **ινφλιξιμάμπη** και η συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ύφεσης την εβδομάδα 54. Ιδανική συγκέντρωση φαρμάκου για την επίτευξη ύφεσης τόσο την εβδομάδα 14 όσο και την εβδομάδα 54 ήταν για την **ινφλιξιμάμπη** τα 7mg/l και για την **ανταλιμουμάμπη** τα 12mg/l. Η αποτυχία της θεραπείας με αντί-TNF σχετίζεται με την συγκέντρωση του φαρμάκου και εν μέρει με την ανοσογονικότητα¹².

Ελκώδης κολίτιδα

Η πολυκεντρική μελέτη VARSITY συνέκρινε την **βεντολιζουμάμπη** με την **ανταλιμουμάμπη** σε 769 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή **ελκώδη κολίτιδα** (head to head). Προηγούμενη έκθεση σε αντί-TNF (άλλο από την **ανταλιμουμάμπη**) είχε το 25% των ασθενών. Η εντατικοποίηση δεν επιτρεπόταν σε καμία από τις δύο ομάδες. Την εβδομάδα 52 σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της **βεντολιζουμάμπης** ήταν σε ύφεση σε σύγκριση με

την ομάδα της **ανταλιμουμάμπης** (31,3% vs 22,5%, $p=0,006$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν **βεντολιζουμάμπη** είχαν ενδοσκοπική βελτίωση (39,7% vs. 27,7%, $p < 0,001$). Αντίθετα, λιγότεροι ασθενείς υπό **βεντολιζουμάμπη** ήταν σε ύφεση χωρίς κορτικοειδή. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια παρότι οι λοιμώξεις και οι σοβαρές λοιμώξεις καταγράφηκαν λιγότερο συχνά στην ομάδα της **βεντολιζουμάμπης**¹³.

Η μελέτη UNIFI αποτελεί την εγκριτική μελέτη για την αποτελεσματικότητα της **ουστεκινουμάμπης** στην **ελκώδη κολίτιδα**. 961 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικά σχήματα του φαρμάκου ή εικονικού φαρμάκου μέχρι την εβδομάδα 8. Όσοι ανταποκρίθηκαν τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου και έλαβαν υποδορίως τον βιολογικό παράγοντα ανά 8 ή 12 εβδομάδες. Οι μισοί περίπου ασθενείς δεν είχαν εκθεθεί ποτέ σε βιολογικές θεραπείες. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 8 και 44 που επιτεύχθηκε σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο σε σύγκριση με το εικονικό {εβδομάδα 8: 15,6% και 15,5% vs 5,3%, $p < 0,001$ και εβδομάδα 44: ανά 12 weeks 38,4% και ανά 8 εβδομάδες 43,8% vs 24,0%, $p = 0,002$ και $p < 0,001$ }. Σημειώνονται 2 θάνατοι από κίρρωση και ARDS καθώς και 7 κακοήθειες εκ των οποίων 3 μη μελανωματικοί καρκίνοι δέρματος¹⁴.

Σε μία μελέτη φάσης 2 χορηγήθηκε υποδόρια η **αντί-ιντεγκρίνη α4β7 αμπριλουμάμπη** σε 354 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο, ανθεκτική σε κλασικές θεραπείες. Το φάρμακο χορηγήθηκε σε διάφορες δόσεις. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν τις μεγαλύτερες δόσεις οδηγήθηκαν σε ύφεση την εβδομάδα 8 έναντι όσων πήραν εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα α4β7 στα CD4 λεμφοκύτταρα σχετίστηκαν με την έκβαση της νόσου αλλά όχι με την ανταπόκριση στο φάρμακο. Δεν καταγράφηκαν περιπτώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας¹⁵.

30 ασθενείς με ανθεκτική νόσο που είχαν παραπεμφθεί για **κολεκτομή** υποβλήθηκαν πρώτα σε προληπτική **σκωληκοειδεκτομή**. Μετά από 12 μήνες οι 9 (30%) είχαν κλινική ανταπόκριση εκ των οποίων οι 5 (17%) είχαν

ενδοσκοπική ύφεση. Ιστολογική ανταπόκριση διαπιστώθηκε μετά από ένα μέσο διάστημα 13 εβδομάδων και αφορούσε τους μισούς περίπου ασθενείς. Η παρουσία φλεγμονής στην σκωληκοειδή σχετίστηκε θετικά με ανταπόκριση στην παρέμβαση. Φαίνεται ότι μία ομάδα ασθενών (1/3 στην μελέτη) μπορεί να ωφελείται από την προληπτική σκωληκοειδεκτομή¹⁶.

Η αντιμετώπιση της **ανθεκτικής πρωκτίτιδας** αποτελεί μία πρόκληση στην θεραπευτική των ΙΦΝΕ. Στα πλαίσια του μητρώου GE-TAID καταγράφηκαν αναδρομικά 104 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστο μία δόση ινφλιξιμάμπης, ανταλιουμάμπης ή γκολιμουμάμπης. Τα ποσοστά κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης ήταν 50 και 60%, αντίστοιχα, ενώ πάνω από 2/3 των ασθενών διατήρησαν την κλινική ύφεση παραμένοντας υπό θεραπεία με αντί-TNF. Οι παράμετροι που σχετίστηκαν με κακή ανταπόκριση ήταν οι εξωεντερικές εκδηλώσεις και η συνεχιζόμενη θεραπεία με τοπικά κορτικοειδή ή μεσαλαζίνη¹⁷.

Στα πλαίσια ανάλυσης των δεδομένων της εγκριτικής μελέτης για την αποτελεσματικότητα της **βεντολιζουμάμπης** στην ελκώδη κολίτιδα, 373 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου και έλαβαν εικονικό ή βεντολιζουμάμπη κάθε 4 ή 8 εβδομάδες. Όπως και αν ορίστηκε η βαθιά ύφεση, δηλαδή η κλινική σε συνδυασμό με την ενδοσκοπική ύφεση, αφορούσε σημαντικά περισσότερους ασθενείς υπό αγωγή με βεντολιζουμάμπη την εβδομάδα 52 (30-40% ανάλογα με τον ορισμό). Υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου σχετίστηκαν με υψηλότερη πιθανότητα ύφεσης¹⁸.

Στα πλαίσια μίας πολυκεντρικής μελέτης από την Γερμανία, ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε έξαρση εξετάστηκαν προοπτικά σχετικά με το αν η χρήση του υπερηχογραφήματος μπορούσε να συμβάλει στην παρακολούθησή τους. Η ενεργότητα αποτυπώνεται απεικονιστικά στην πάχυνση του τοιχώματος του πάσχοντος κόλου. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε πάχυνση κατά την ένταξη στην μελέτη, ενώ κατά την διάρκεια της βραχείας παρακολούθησής τους για 12 εβδομάδες, η υπερηχογραφική βελτίωση ανιχνεύθηκε ήδη από την 2^η εβδομάδα και σχετίστηκε σημαντικά με την κλινική ανταπόκριση¹⁹.

Ειδικά θέματα και ΙΦΝΕ

Μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε μέσω ηλεκτρονικών ερωτηματολογίων σε Δανία, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία, κατέγραψε την συμπεριφορά της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου σε **εγκύους** που διέκοψαν την θεραπεία με αντί-TNF κατά το τρίτο τρίμηνο (πριν την εβδομάδα 30). Μεταξύ των ασθενών που ήταν σε ύφεση κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα ο κίνδυνος υποτροπής δεν διέφερε είτε διέκοψαν το φάρμακο μετά την εβδομάδα 30, είτε το συνέχισαν. Οι δύο παράμετροι που σχετίστηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης (όχι όμως χαμηλότερο από 2500kg) ήταν η εκδήλωση υποτροπής και η συνέχιση της θεραπείας με αντί-TNF²⁰.

Η επίδραση της χρήσης της **ινφλιξιμάμπης** στην συχνότητα χειρουργείων και νοσηλειών των ασθενών με ΙΦΝΕ αποτέλεσε το αντικείμενο σχεδιασμού μίας μελέτης από τον Καναδά. Σε σύγκριση με το τι θα περιμέναμε μετά την έλευση της ινφλιξιμάμπης δεν φάνηκε να μειώνονται τα χειρουργεία και οι νοσηλείες για τους ασθενείς με νόσο Crohn. Για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν προέκυψε μείωση της συχνότητας κολεκτομής, αλλά φάνηκε να μειώνεται η συχνότητα νοσηλειών. Ως προς τα κόστη κατεγράφη σημαντική αύξηση για την νόσο Crohn και καμία αλλαγή για την ελκώδη κολίτιδα. Οι συγγραφείς υποθέτουν πως αυτό αποδίδεται στην μεγάλη «διείσδυση» του φαρμάκου στον πληθυσμό με νόσο Crohn και, αντίστροφα, στην περιορισμένη, σε σχέση με το αναμενόμενο, χρήση της ινφλιξιμάμπης σε ασθενείς με ελκώδη²¹.

Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και εντερικές λοιμώξεις

Ασθενείς με μεταλοιμώδες σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και προεξάρχουσα διάρροια τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν **γλουταμίνη** ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που ήταν η ≥ 50 μονάδες μείωση του δείκτη βαρύτητας IBS-SS

(Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System) επιτεύχθηκε σε συντριπτικά περισσότερους ασθενείς στην ομάδα της γλουταμίνης (79,6 vs 5,8%). Τα δευτερογενή καταληκτικά επίσης επιτεύχθηκαν και ανάμεσα σε αυτά η μείωση της συχνότητας των κενώσεων και η αποκατάσταση της εντερικής διαπερατότητας. Η διαπερατότητα μετρήθηκε ως λόγος λακτουλόζη ούρων/μαννιτόλη και ήταν φυσιολογική μόνο στους ασθενείς που έλαβαν γλουταμίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν σοβαρές και ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες²².

Ασθενείς με υποτροπή λοίμωξης με κλωστηρίδιο *Difficile* τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν **μεταμόσχευση κοπράνων** δια της κολονοσκόπησης ή μέσω ρινοησιδικού σωλήνα μετά από ένα βραχύ σχήμα βανκομυκίνης, βανκομυκίνη ή φινταξομυκίνη. Όσοι υποτροπίασαν μπορούσαν να λάβουν μεταμόσχευση κοπράνων ως διάσωση. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός κλινικής ύφεσης και αρνητικής PCR για την τοξίνη του κλωστηριδίου μετά από 8 εβδομάδες: 71% για όσους υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση, 33% για όσους έλαβαν βανκομυκίνη και 19% για όσους έλαβαν φινταξομυκίνη ($p = 0,009$ FMTv vs φινταξομυκίνη, $p = 0,001$ FMTv vs βανκομυκίνη, $p=0,31$ φινταξομυκίνη vs βανκομυκίνη). Καταγράφηκε μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που θα μπορούσε να σχετίζεται με την μεταμόσχευση. Ο συνδυασμός μεταμόσχευσης κοπράνων με βανκομυκίνη υπερέιχε των έτερων δύο επιλογών για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας λοίμωξης με κλωστηρίδιο²³.

Η λοίμωξη με κλωστηρίδιο *difficile* υποτροπιάζει στο ένα τέταρτο των ασθενών. Μία πολυκεντρική μελέτη εξέτασε το όφελος της προφυλακτικής χορήγησης **ριφαξιμίνης** μετά από θεραπεία με μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη. 151 ασθενείς έλαβαν σχήμα ριφαξιμίνης 400mg τρεις ημερησίως για 2 εβδομάδες και μετά 200mg τρεις ημερησίως για 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπή εντός 12 εβδομάδων και ήταν 29,5% για την ομάδα της ριφαξιμίνης και 15,9% για το εικονικό (διαφορά 13,7%, $p=0,06$). Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά σχετικά με το όφελος της παρατεταμένης προφύλαξης με ριφαξιμίνη για την

πρόληψη υποτροπής αλλά χρειάζονται μεγαλύτεροι αριθμοί ασθενών για ασφαλέστερα συμπεράσματα²⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DANESE S, SANDBORN WJ, COLOMBEL JF et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1007-1018.e7.
2. DIGE A, HOUGAARD HT, AGNHOLT J et al. Efficacy of Injection of Freshly Collected Autologous Adipose Tissue Into Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2208-2216.e1.
3. TAXONERA C, LEPÉZ-SANROMAN A, VERA-MENDOZA I et al. Quality of life during one year of postoperative prophylactic drug therapy after intestinal resection in Crohn's patients: Results of the APPRECIATE trial. *Dig Liver Dis*. 2019 Apr;51(4):529-535. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.002.
4. SVOLOS V, HANSEN R, NICHOLS B et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1354-1367.e6.
5. DANESE S, VERMEIRE S, HELLSTERN P et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut*. 2019 Jan;68(1):40-48.
6. DE GROOF EJ, STEVENS TW, ESHUIS EJ et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C Trial. *Gut*. 2019 Oct;68(10):1774-1780.
7. YE BD, PESEGOVA M, ALEXEEVA O et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1699-1707.
8. Li K, Friedman JR, Chan D et al. Effects of Ustekinumab on Histologic Disease Activity in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1019-1031.e7.
9. Levine A, Kori M, Kierkus J et al. Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease : a randomised controlled trial. *Gut*. 2019 Feb;68(2):239-247

10. BOUGUEN G, HUGUET A, AMIOT A et al. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Treatment of Internal Fistulizing Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May 22. pii: S1542-3565(19)30549-X.
11. LOFTUS EV, REINISCH W, PANACCIONE R et al. Adalimumab Effectiveness Up to Six Years in Adalimumab-naive Patients with Crohn's Disease: Results of the PYRAMID Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Aug 20;25(9):1522-1531
12. KENNEDY NA, HEAP GA, GREEN HD et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5): 341-353.
13. SANDS BE, PEYRIN-BIROULET L, LOFTUS EV JR et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.
14. SANDS BE, SANDBORN WJ, PANACCIONE R et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214.
15. SANDBORN WJ, CYRILLE M, HANSEN MB et al. Efficacy and Safety of Abridgeumab in a Randomized, Placebo-Controlled Trial for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):946-957.e18.
16. SAHAMI S, WILDENBERG ME, KOENS L et al. Appendectomy for Therapy-Refractory Ulcerative Colitis Results in Pathological Improvement of Colonic Inflammation: Short-Term Results of the PASSION Study. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):165-171.
17. PINETON DE CHAMBRUN G, AMIOT A, BOUGUEN G et al. Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment in Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun 13 (Epub ahead of print).
18. SANDBORN WJ, COLOMBEL JF, PANACCIONE R et al. Deep Remission With Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A GEMINI 1 post hoc Analysis. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):172-181.
19. Maaser C, Petersen F, Helwig U et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2019 Dec 20. pii: gutjnl-2019-319451.
20. JULSGAARD M, HVAS CL, GEARRY RB et al. Anti-TNF Therapy in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease: Effects of Therapeutic Strategies on Disease Behavior and Birth Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jan 1;26(1):93-102.
21. MURTHY SK, BEGUM J, BENCHIMOL EI et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study. *Gut*. 2020 Feb;69(2):274-282.
22. QI QI ZHOU, MEGHAN L VERNE, JEREMY Z FIELDS et al. Randomised Placebo-Controlled Trial of Dietary Glutamine Supplements for Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gut*, 68 (6), 996-1002 Jun 2019.
23. HVAS CL, DAHL JØRGENSEN SM, JØRGENSEN SP et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1324-1332.e3.
24. GILES MAJOR· LUCY BRADSHAW· NAFISA BOOTA et al. Follow-on RifAximin for the Prevention of Recurrence Following Standard Treatment of Infection With *Clostridium Difficile* (RAPID): A Randomised Placebo Controlled Trial. *Gut*, 68 (7), 1224-1231 Jul 2019.

Ερειστικό σύστημα

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

M. Μαυρικάκης

- Επικαιροποιημένες Συστάσεις EULAR για την αντιμετώπιση της Οστεοαρθρίτιδος των χεριών
- Ρευματικές παθήσεις: Εκδηλώσεις από το πεπτικό σύστημα και θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών, (Αγγειίτιδα, Σκληροδερμία, Αντιρρευματικά Φάρμακα, Νόσος Αδαμαντιάδη, Πρωτοπαθής χολαγγειίτις, Ρευματοειδής Αρθρίτις, Σύνδρομο Sjogren's, ΣΕΛ)
- Σκληροδερμία και αυτόλογη μεταμόσχευση Rituximab
- Θεραπευτική αντιμετώπιση της εντοπισμένης νεανικής σκληροδερμίας, συστάσεις ειδικών
- 118 φάρμακα θεωρούνται υπεύθυνα για την ανάπτυξη ερυθριματώδους λύκων βάσει δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)
- Νέα κριτήρια κατάταξης του Σ.Ε.Λ.
- ΣΕΛ και Belimumab, Anifrolumab
- Σχέση Σ.Ε.Λ. κορτικοειδών και κίνδυνος λοίμωξης με απλό έρπητα
- Υδροξυχλωροκίνη και Alzheimer
- Κορτικοειδή και Τριμεθοπρίμη-Σουλφομεθοξαζόλη
- Επικαιροποιημένες συστάσεις EULAR για την θεραπεία του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου των ενηλίκων

Οστεοαρθρίτις (ΟΑ)

Επικαιροποιημένες Συστάσεις EULAR για την Οστεοαρθρίτιδα Χειρών (2019)

Οι συστάσεις της EULAR δια την νόσον συνίστανται σε γενικές κατορθωτές συστάσεις και σαφείς θεραπευτικές συστάσεις.

Γενικές Συστάσεις

1. Η βασική επιτυχία της αγωγής, είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων (πόνος, δυσκαμψία) και η διατήρηση ή αύξηση της λειτουργικότητας.
2. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για την φύση και την πορεία της νόσου και να αυτοεκπαιδούνται για την αντιμετώπισή της.
3. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται, ανάλογα με την εντόπιση και την βαρύτητα.
4. Η θεραπεία πρέπει να στηρίζεται σε κοινή συμφωνία ιατρού-ασθενούς.
5. Η βέλτιστη αγωγή συνίσταται στην συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων.

Θεραπευτικές Συστάσεις

1. Η εκπαίδευση στις αρχές εργονομίας για την λειτουργικότητα και η χρήση υποστηρικτικών μηχανικών μέσων είναι σημαντικά.
2. Οι ασκήσεις βελτίωσης της λειτουργικότητας, της μυϊκής ισχύος και η μείωση του πόνου συνίστανται σε κάθε ασθενή.
3. Ορθωτικά εξαρτήματα συνιστώνται για την ΟΑ της βάσσεως του αντιχειρα αλλά σε βραχυχρόνια χρήση.
4. Η τοπική θεραπεία, είναι προτιμότερη της συστηματικής λόγω ασφαλείας. Η πρώτη επιλογή είναι τοπικά ΜΣΑΦ.
5. Από του στόματος αναλγητικά, ιδίως τα ΜΣΑΦ συνιστώνται για βραχύ χρονικό διάστημα (2-3 εβδομάδες).
6. Η θειική χονδροεϊτίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί.
7. Ενδοαρθρικά κορτικοειδή σε ασθενή με επώδυνες μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις.

8. Στην οστεοαρθρίτιδα των χειρών δεν έχουν ένδειξη τα συμβατικά τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα και η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.
9. Οι χειρουργικές επεμβάσεις συνιστώνται, σε ασθενείς που οι λοιπές αγωγές έχουν αποτύχει, η όταν έχουν δημιουργηθεί δομικές διαταραχές. Η εκτομή του τραπεζοειδούς συνιστάται, σε βαρεία ΟΑ της βάσσεως του αντιχειρα και η αρθρόδεση ή αρθροπλαστική σε βαρεία ΟΑ των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων.
10. Η μακροχρόνια παρακολούθηση θεωρείται απολύτως απαραίτητη. (*Kloppenburg M et al: (2019)*, (*Kroon F et al: (2018)*, (*Dammon W et al: (2017)*, (*Osteras N et al: (2017)*, (*Azarpour M et al: (2017)*, (*Zeng C et al: (2018)*, (*Acikspor S et al: (2017)*).

Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι σε διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα των χειρών μπορεί να εφαρμοσθεί αγωγή με ανθελονοσοιακά, με αντι TNF-α μονοκλωνικό αντίσωμα (*Adalimumab*) ή με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 1L-άλφα (*Lee W et al: (2017)*, (*Aitken et al: (2018)*, (*Kloppenburg M et al: (2017)*, (*Kloppenburg M et al: (2019)*, (*Kinsbury SR et al: (2018)*).

Σε πρόσφατη μελέτη υποστηρίζεται ότι η χαμηλή δόση ακτινοθεραπείας δεν επηρεάζει τα συμπτώματα και τα σημεία φλεγμονής της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. (*Mahler C et al (2019)*, (*Crema MD et al: (2017)*).

Πεπτικόν σύστημα – Ήπαρ και ρευματικές παθήσεις

Πολλές ρευματικές παθήσεις πλην των άλλων οργάνων δυνατόν να προσβάλλουν το πεπτικόν σύστημα, όπως οι αγγειίτιδες, η συστηματική σκλήρυνση, η νόσος Αδαμαντιάδη – Behçet, η ρευματοειδής αρθρίτις, οι φλεγμονώδεις μυοπάθειες, η ινομυαλγία, το σύνδρομο Sjogren's, οι σπονδυλοαρθροπάθειες και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, άλλες συχνότερα και άλλες ολιγότερον συχνά (*Weisman M: (2018)*).

Αγγειίτιδες: (Anderson E et al: (2018)

Πολλές αγγειίτιδες δυνατόν να προβάλλουν το έντερο και το μεσεντέριο. Οι αγγειίτιδες Takayasu, οι ANCA αγγειίτιδες και η IgA αγγειίτιδες προσβάλλουν συχνότερα το έντερο, χωρίς να αποκλείονται και οι άλλες αγγειίτιδες. Στην Takayasu εντερική αγγειίτιδα, θεραπεία εκλογής είναι τα κορτικοειδή σε υψηλές δόσεις αν όμως αναπτυχθούν ανευρύσματα στην μεσεντέριο η επανασυράγγωση είναι απαραίτητη (Hunder GG: (2017). Στην εντερική Αγγειίτιδα IgA τα κορτικοειδή παραμένουν ως πρώτη επιλογή. Η προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης δεν ωφελεί.

Στην περίπτωση πεπτικής Αγγειίτιδας στην Wegener απαιτείται χειρουργική παρέμβαση εφ' όσον παρουσιασθεί αιμορραγία.

Η οζώδης πολυαρθριίτης είναι, η πλέον συχνή αγγειίτιδα που προβάλλει την χοληδόχο κύστη. Η αγγειίτιδα της χοληδόχου κύστεως στην οζώδη πολυαρθριίτιδα, ταξινομείται σε δύο τύπους. Στον τύπο I που αποτελεί εκδήλωση της συστηματικής αγγειίτιδος και στον τύπο II που αποτελεί προσβολή ενός μόνο μεμονωμένου οργάνου. Στον τύπο I η αγωγή είναι ή της συστηματικής αγγειίτιδος (κορτικοειδή με κυκλοφωσφαμίδη), ενώ στον τύπο II έχει απόλυτο ένδειξη ή χολοκυστεκτομή (Weiss GM et al: (2016), (Apstein MD: (2017).

Συστηματική σκλήρυνση: (Σκληροδερμία)

Η κινητικότητα του εντέρου αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στην σκληροδερμία. Πρώτη προτεραιότητας της αγωγής αποτελεί η αποφυγή φαρμάκων που επηρεάζουν αρνητικά την κινητικότητα του εντέρου (όπως αντιχολινεργικά, οπιούχα, αναστολείς της διϋδροπυριδίνης). Οι ανταγωνιστές των οπιούχων, όπως η ναλτρεξόνη, αλνιμοπάνη και ναλοξόνη δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως αντίδοτο). Αν τα οπιούχα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως αναλγητικά, αντί αυτών δύνανται να χρησιμοποιηθούν η θραμαδόλη ή η μεθαδόνη.

Δια την γαστροπάρηση δεν ενδείκνυται η χρόνια χρήση της μετοκλοπραμίδης (Camilleri M. (2017). Δια την αντιμετώπιση της μικροβιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου, πλην της περιοδικής χορήγησης των δραστικών αντιβιοτικών, η ριφαξιμίνη, ενός δυσασπορρόφητου από το έντερο αντιβιοτικού, έχει άριστα αποτελέσματα, πλην όμως έχει υψηλόν κόστος (Gatta L and Scarpignato G(2017). Τα προβιοτικά μειώνουν τον πόνο στο SIBO αλλά δεν το προλαμβάνουν (Zhong C et al (2017).

Αντιρρευματικά φάρμακα

Οι ηπατοκυτταρικές και χολοστατικές αντιδράσεις στους χρήστες της αζαθειοπρίνης (8%) αναπτύσσονται συχνότερα στο πρώτο έτος της θεραπείας (Bjornson et al. (2017). Οι από το πεπτικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροξυχλωροκίνης δεν οφείλονται στην ουσία αλλά στην μάρκα και τη παρασκευή του δισκίου. (Srinivasa A and Tosounidou S (2017). Το Secucinumab μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-7 υποστηρίζεται ότι δεν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Deodhar A et al (2017), εντούτοις οι ρευματοπαθείς που λαμβάνουν αναστολείς της IL-17, πρέπει να είναι ενήμεροι δια την πιθανότητα επιδείνωσης της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Νόσος Αδαμαντιάδη Behçet

Σε οξεία έξαρση του συμπτωμάτων εκ του πεπτικού η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από την βαρύτητα της προσβολής. Για την ύφεση ενδείκνυται τα κορτικοειδή για βραχύ χρονικό διάστημα προς επίτευξη ύφεσης. Σε ασθενείς με ολίγα και επιπολής έλκη, με μικρό κίνδυνο αιμορραγίας ή διατρήσεως, συστηματικά ή τοπικά παράγωγα S-αμινοσαλικικού. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νόσο αζαθειοπρίνη. Σε ανθεκτικούς στις ανωτέρω αγωγές ασθενείς ή σε περίπτωση υποτροπών θαλιδομίδη ή αντι-TNF-α παράγοντες (Inoue N et al (2017).

Πρωτοπαθής χολαγγειίτις

Την βασική θεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί το ουρσοδεοξυχολικό οξύ. Προσφάτως ένα ανάλογο του ουρσοδεοξυχολικού οξέος το ομπετιχολικό οξύ, μόνο του ή σε συνδυασμό με το ούρσο έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Τα ανοσοκατασταλτικά, αν αποφασισθούν πρέπει να συγχωρηγούνται με το ουρσοδεοξυχολικό οξύ. (*Floreani A et al (2017)*).

Ρευματοειδής αρθρίτις

Η οξεία διάρροια σε ασθενή με PA συνήθως είναι λοιμώδους αιτιολογίας και αυτοπεριοριζόμενη. Σε συνύπαρξη PA και φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή αυτοανόσου ηπατίτιδος, αζαθειοπρίνη ή Αντι-TNFα παράγοντες ή σουλφασαλαζίνη. Σε PA και γαστρίτιδα ή πεπτικών έλκων η παρεντερική χορήγηση μεθοτρεξάτης προτιμητέα της *per os*. Σε PA με εκκολπώματωση προσοχή στην χορήγηση τοσιλιζουμάμπη, ή τοφασινίμπης λόγω κινδύνου διατρήσεως.

Σύνδρομο Sjoren's

Η ξηροστομία του συνδρόμου αντιμετωπίζεται, με μη φαρμακολογικά και φαρμακολογικά μέσα. Τα μη φαρμακολογικά, περιλαμβάνουν την χρήση τσιχλών ελεύθερων σακχάρου, Ξυλιτόλη ή μαννιτόλη. Τα φαρμακευτικά μέσα είναι η πιλοκαρπίνη και σεμιβελίνη. Η σεμιβελίνη βελτιώνει την ξηροστομία σε ποσοστό μέχρι 45%, ενώ υποστηρίζεται ότι μειώνει και την λεμφοκυτταρική διήθηση των σιελογόνων αδένων. Υποχρεωτική ή αποφυγή αντιχολινεργικών φαρμάκων, καθώς επίσης οιοπνευματωδών, καφεΐνης, καπνίσματος. Σε καντιντίαση του στόματος τοπικά νυστατίνη.

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Δια την αγγειίτιδα της μεσεντερίου, η δόση

των κορτικοστεροειδών κυμαίνεται από 40mg/24 μέχρι 1mg/kg/24 σωματικού βάρους το 24ωρο. Σε συνυπάρχουσα προσβολή οργάνων (Ν.Σ. ή νεφρά) η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται επιτυχώς ενδοφλεβίως. Στην θεραπεία συντήρησης χρησιμοποιούνται αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολική μοφετίλη, τακρόλιμους ή πιουξιμάμπη. Στην εντερική ψευδοαπόφραξη, κορτικοειδή σε δόση κυμαινόμενη από 5mg/24 πρεδνιζόνης μέχρι 1 mg/kg ημερησίως μεθυλπρεδνιζόνης. Τυπικά τα συμπτώματα υφίενται εντός 2-10 ημερών. Στην εντεροπάθεια εξ' απωλείας λευκώματος, κορτικοειδή σε δόση 1mg/kg/24 ενδοφλεβίως, ενδείκνυται σε συνδυασμό με δίαιτα λευκωματούχο και τριγλυκερίδια. Η ύφεση θεωρείται πλήρης αν τα λευκώματα του ορού είναι άνω των 35gr/dl ενώ μερική αν είναι άνω των 30.

Σκληροδερμία

Ως προγνωστικοί παράγοντες επιδείνωσης της νόσου θεωρούνται η επιδείνωση των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων (ιδίως του FVC), ή εμφάνιση νεφρικής κρίσεως, ή επιδείνωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η διάχυση αερίων εντός 12 μηνών από τις βασικές προηγούμενες τιμές, ιδίως αν οι τιμές είναι μικρότερες κατά 10% συγκριτικά με τις προηγούμενες τιμές. Όμως αυτή η επιδείνωση εντός αυτού του χρόνου δεμαποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας. (*Volikmaun E et al. (2019)* και μακροχρονίου επιβιώσεως (*Becker M et al. (2019)*³⁵, (*Jordan W et al (2018)*). Η αυτόνομη μεταμόσχευση οδηγεί σε διόρθωση μοριακών σηματοδοτών, που οδηγούν στην βελτίωση των πνευμονικών όγκων και στην βελτίωση της δερματικής σκλήρυνσης (*Assassis S et al. (2019)*, (*Gernet M et al (2019)*).

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χρήση του αντι-CD-20 μονοκλωνικών αντισώματος (Rituximab) επηρεάζει σημαντικά την ίνωση του δέρματος, ενώ δεν ωφελεί στην παθολογία του πνεύμονος, όπως υποστηρίζουν παλαιότερες μελέτες (*Elhai M 2019*), (*Thibaut Metal (2018)*, (*Melsens K et al (2018)*).

Προσφάτως εκδόθηκαν από ειδικούς Ευρωπαϊούς παιδορευματολόγους, συστάσεις

δια την διάγνωση και την θεραπεία της νεανικής εντοπισμένης σκληροδερμίας. Συνιστούν συστηματικά κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ιδιαίτερα σε προοδευτικά επιδεινούμενο γραμμικό σκληρόδερμα και σε γενικευμένη πανσκληρωτική μορφή. Προτείνεται μεθοτρεξάτη ιδιαίτερα σε δόση από του στόματος ή υποδορίως 15mg/m² άπαξ εβδομαδιαίως σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη 1mg/kg/24 επί τρίμηνο, με εν συνεχεία προοδευτική μείωση των κορτικοειδών και διατήρηση της μεθοτρεξάτης τουλάχιστον δια ένα έτος. (Zullan F et al (2019).

Προσφάτως υποστηρίζεται ότι, ο συνδυασμός αγγειοδιασταλτικών και μικρών δόσεων ασπιρίνης, συνοδεύεται με χαμηλή επίπτωση πρωτοπαθών καρδιακών εκδηλώσεων σε ασθενείς με γενικευμένο συστηματικό σκληρόδερμα (VargaJ and Lee D. (2019), (Valentini G et al. (2019).

Ερυθματώδης λύκος

Οι ασθενείς που θεραπεύονται με Belimumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την διέγερση των Β λεμφοκυττάρων, προκαλεί πολύ σημαντική μικρότερη εξέλιξη βλάβης οργάνων σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν την συνήθη αγωγή (Urowitz M et al.(2019),(Furie RA et al. (2018).

Τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης του διεθνούς οργανισμού υγείας (WHO) θεωρεί υπεύθυνα 118 φάρμακα για την πρόκληση ερυθματώδους λύκου εκ των οποίων 42 δεν είχαν αναφερθεί προηγουμένως ως υπεύθυνα μέχρι το 1987. Από το 2007, συχνά θεωρούν υπεύθυνα φάρμακα, τους αντι-TNF-α αναστολείς. Οι κύριες ομάδες υπευθύνων φαρμάκων του φαρμακογενούς λύκου είναι:

1. Αντιαρρυθμικά φάρμακα (προκαϊναμίδη, κινιδίνη)
2. Αντιυπερτασικά φάρμακα (Καπτοπρίλη, ασεβουτολόλη)
3. Αντιβιοτικά (Μινουσουλίνη, ισονιαζίδη)
4. Αντιεπιληπτικά (Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοϊνη) και
5. Ανοσορρυθμιστικά (Ιντερφερόνη και Αντι-TNFα παράγοντες)

Τα 118 φάρμακα αναφέρονται στο περιοδικά

(*Annals of the Rheumatic Disease 2019: 78:504 (Arnaud L et al. (2019), (Rubin E (2019).*

Το Anifrolumab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέως της ιντερφερόνης-άλφα, βελτιώνει σημαντικά τον βαθμό ενεργότητας της νόσου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. (Morand E et al.(2019) διαχωρίζοντας τους αντιδρώντας και μη.

Ασθενείς με Σ.Ε.Α. ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή λοίμωξη από απλό έρπητα. Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται, η ηλικία > 18 ετών, προηγούμενο ιστορικού λοίμωξης των βλεννογόνων-δέρματος με απλό έρπητα, η πρόσφατη αγωγή ώσεως με κορτικοειδή και η ημερησία δόση κορτικοειδών > 7,5mg επί μακρόν (Tzu-Hao L et al (2019).

Το 2019 από την EULAR και την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία καθιερώθηκαν νέα κριτήρια δια τον Συστηματικών Ερυθματώδη Λύκο. Νέο κριτήριο θεωρείται η παρουσία ανεξήγητου πυρετού. Πρώτα, πρέπει να αποκλεισθούν λοιμώξεις με συνοδό υψηλές τιμές της CRP. Ο υψηλός πυρετός θεωρείται κριτήριο αν δεν συνοδεύεται με αυξημένες τιμές CRP. (Aringer M et al (2019), (Mosca M et al (2019).

Ασθενείς σε χρόνια χρήση της υδροξυχλωροκίνης δεν ευρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης, νόσου Alzheimer συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (Fardel et al (2019).

Άλλες ρευματικές παθήσεις

Ο σχετικός κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που θεραπεύονται με tocilizumab, abadacept ή rituximab προϊόντος του χρόνου βαίνει μειούμενος tocilizumab < abadacept < rituximab. (Gron K et al (2019).

Σε ασθενείς με RA η χρήση οπιοειδών, εκλεκτικών αναστολέων της σεροτονίνης και κορτικοστεροειδών συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο οστικών καταγμάτων, ενώ η χρήση στατινών και αντι-TNF παραγόντων συνοδεύεται με μειωμένο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων (Ozen G et al I (2019).

Σε ασθενείς με RA ένας νέος αναστολέας

της κίνησης (Janus kinase, JAK_1 , JAK_2 , JAK_3) και της τυροσινικής κίνησης 2 σε από τους στόματος δόση 100 ή 150 mg, pericitinib), υποστηρίζεται ότι αποτελεί εναλλακτική λύση αγωγής σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στην μεθοτρεξάτη με άριστα αποτελέσματα (Tanaka Y et al: (2019), (Takenchi T et al: (2019)).

Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοειδών και για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του μηνός, καλόν είναι να λαμβάνουν προφυλακτικά τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης από πνευμονοκύστη. (Paria J et al (2019)).

Επικαιροποιημένες συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου των ενηλίκων. Τονίζεται η προφυλακτική χρήση στατινών σε έγκυες με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, ασπιρίνης και ηπαρίνης. Θεωρούνται δραστικές και ασφαλείς. (Tectonidou M et al (2019) (Uthman I et al: (2019)).

Στην νεανική μυοσίτιδα τα Anti-RO₅₂ αυτοαντισώματα συνοδεύονται με σοβαρή νόσο και με αυξημένο κίνδυνο διαμέσου πνευμονικής νόσου (Sabbagh S et al (2019)).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ACIKSOZ S et al: (2017). The effect of self-administered superficial of local hot or cold application in patients with knee OA. *J Clin Nurs* 26:5179.
2. AITKEN D et al: (2018). A randomized trial of Humira (Adalimumab) for erosive of hand OA. *Osteoarthritis Cartilage* 26:59.
3. ANDERSON E et al: (2018). Gastrointestinal and Hepatic Diseases in Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 44:1-14.
4. APSTEIN MD: (2017). Gastrointestinal manifestations of vasculitis in Merkel PA editor up to Date available at <http://www.com> June 2017.
5. ARINGER M et al: 2019 ULAR/ACR classification criteria for SLE. *Ann Rheum Dis* 78:1151.
6. ARNAUD L et al: (2019). Drug – induced SLE: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* 78:504.
7. Assassi S et al: (2019). Myeloablation followed by autologous stem cell transplantation normalizes SS molecular gignaturos. *Ann Rheum Dis* 78:1371.
8. AZORPOUR M et al: (2017). The effect of thumb splinting on thenar muscle atrophy pain and function with thumb OA. *Prosthet Orthot Int* 41:3.
9. BECKER M et al: (2019). Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse S.S. *Ann Rheum Dis* 78:1242.
10. BJORNSSON et al: (2017). AZA and 6-mercaptopurine induces liver injury. *J Clin Gastroenterol* 51:63.
11. BREWER B et al: (2018). Gastrointestinal and hepatic disease in SLE. *Rheum Dis Clin N Am* 44:165.
12. CAMILLERI M: (2017). Functional dyspepsia and gastroparesis. *Dig Dis* 34:491.
13. CRAIG E et al: (2018). Gastrointestinal and Hepatic Diseases in RA. *Rheum Dis Clin N Am* 44:89.
14. CREMA MD et al: (2017). Comparison between semiquantitative methods for the assessment of knee synovitis in OA. *Osteoarthritis Cartilage* 25:267.
15. DAMMAN W et al: (2017). Bone marrow lesions and synovitis on MRI after two years of hand OA. *Ann Rheum Dis* 76:214.
16. DEODHER A et al: (2017). No increased risk for INFE among secicinumab treated patients. *Arthritis Rheum* 68:9 Abs. Accessed Octob 2017.
17. ELHAI M et al: (2019). Outcomes of patients with SS treated with Rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 78:979.
18. FARDET L et al: (2019). Chronic hydroxychloroquine exposure for CTD and risk of Alzheimer disease: a populations based cohort study. *Ann Rheum Dis* 78:279.
19. FLOREANI A et al: (2017). Primary biliary cholangitis old and Novel therapy. *Eur J Int Med* 2017.
20. FURIE RA et al: (2018). Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with SLE. *Arthritis Rheumatol* 70:868.
21. GATTA L AND SCARPIGNATO G: (2017). Systematic review and meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of SIBO. *Aliment Pharmacol Ther* 45:604.
22. GERNET M et al: (2019). Autologous hematopoietic stem transplantation in SS induces changes in B cell homeostasis toward an anti-inflammatory B cell cytokine patients. *Arthr Res Ther* 21.
23. GRON K et al: (2019). Risk of serious infections in RA patients treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 78:320.

24. HATEMI I et al: (2018). Gastrointestinal Involvement in Behcet Dis. *Rheum Dis Clin N Am* 44:45.
25. HUNDER GG: (2017). In Matteson EL editor Upto Date 12 Aug 2017.
26. INONE N et al: (2017). Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behcet's disease. *Intest Res* 15:305.
27. JORDAN W et al: (2018). Progression skin fibrosis is associated with a decline in lung function and poor survival in patients with diffuse SS. *Ann Eur Congress of Rheumatology, Amsterdam* 13-16 June 2018.
28. KINBURY SR et al: (2018). Hydroxychloroquin effectiveness of hand OA. *Ann Int Med* 168:385.
29. KLOPENBURG M et al: (2019). Update of the ULAR recommendations for the management of hand OA. *Ann Rheum Dis* 78:16.
30. KLOPPENBURG M et al: (2019). Phase IIa study of an anti-IL-1a and anti-IL-1b in patients with erosive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 78:41.
31. KLOPPENBURG M et al: (2017). A phase 2a study of ABT, an anti-IL-1alpha and 1-beta Immunoglobulin to treat erosive hand OA. *Ann Rheum Dis* 76:122.
32. KROON F et al: (2018). Efficacy and Safety of non-pharmacological and pharmacological and surgical management of have OA. *Ann Rheum Dig*: Submitted for publication.
33. LEE W et al: (2017). Efficacy of Hydroxycheoroquine of hand OA. *Arth Care Res* 74:188.
34. MAHLER E et al: (2019). Effectiveness of low-dose radiation therapy of knee OA. *Ann Rheum D* 78:83.
35. MELSENS K et al: (2018). Two years follow up of an open label pilot study of treatment with Rituximab in SS. *Acta Clin Belg* 73:119.
36. MORAND E et al: (2019). Lupus Low Disease Activity Score attainment discriminates responder's in SLE trial.
37. MOSCA M et al: (2019). Brief report how do patients with newly diagnosed SLE present. *Arthritis Rheumatol* 71:91.
38. OSTERAS N et al: (2017). Exercise for hand OA. *Cochrane Database* 2017:1 CDO 10388.
39. OZEN G et al: (2019). Medications associated with fracture risk in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 78:1041.
40. PARK J et al: (2019). Prophylactic effect of TMP-SMX for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolong high dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 78:644.
41. POPOV Y et al: (2018). Gastrointestinal and Hepatic Diseases in Sjogren's. *Rheum Dis Clin N Am* 44:143.
42. RUBIN R: (2019). Evolving and expanding scope of lupus inducing drugs. *Ann Rheum Dis* 78:443.
43. SABBAGH S et al: (2019). Anti-RO52 autoantibodies are associated with ILD and more severe disease in juvenile myositis. *Ann Rheum Dis* 78:988.
44. SELMI C et al: (2018). Rheumatic manifestations in Autoimmune Liver Disease. *Rheum Dis Clin N Am* 44:65.
45. SRINIVASA A AND TOSOUNIDOU S: (2017). Increased incidence of gastrointestinal side effects in patients taking HCG. *J Rheumatol* 44:398
44. TAKEUCHI T et al: (2019). Efficacy and safety of peficitinib in patients with RA and an inadequate response to MTX. *Ann Rheum Dis* 78:1305.
45. TUNAKA Y et al: (2019). Efficacy and safety of peficitinib in patients with RA and an inadequate response to DMARDs. *Ann Rheum Dis* 78:1320.
46. TECTONIDOU M et al: (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 78:1296.
47. Thiebaut M et al: (2018). Efficacy and safety of Rituximab in SS. *French retrospective study. Autoimmunity Reviews* 17:582.
48. TRACY et al: (2018). Gastrointestinal and Hepatic diseases in systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 44:15-28.
49. Tzu-Hao L et al: (2019). Risk factors of severe herpes simplex infection in SLE. *Ann Rheum Dis* 78:941.
50. UROWITZ M et al: (2019). Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care. *Ann Rheum Dis* 78:372.
51. UTHMAN I et al: (2019). Management of antiphospholipid antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 78:155.
52. VALENTINI G et al: (2019). Vasolidators and low-dose aspirin are associated with a low incidence or primary myocardial manifestations in SS. *Ann Rheum Dis* 78:1576.
53. VARGA J AND LEE D: (2019). Getting to the heart of the matter: detecting and imaging cardiac complications in SS. *Ann Rheum Dis* 78:1452.
54. VOLKMANN E et al: (2019). Short-term progression of ILD in systemic sclerosis predicts long-term survival. *Ann Rheum Dis* 78:122.
55. Weisman M: (2018). Digestive and Hepatic Aspects of the rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 44(2018) XIII-XIV.
56. Weiss GM et al: (2016). Gastrointestinal involve-

- ment in Systemic Vasculitis. *Norwalk UBM medica* 2016.
57. WOOD P AND CAPLAN L: (2018). Drug induced gastrointestinal and hepatic disease. *Rheum Dis Clin N Am* 44:29-43.
58. ZENG C et al (2018). Relative efficacy and safety of topical NSARs for OA. *Brit J Sports Med* 52:642.
59. ZHONG C et al: (2017). Probiotics for preventing and treatment of SIBO. *J Clin Gastroenterol* 51:300.
60. ZULLAN F et al: (2019). Consensus based recommendations for the management of juvenile localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 78:1019.

Λοιμώδη νοσήματα

Θεραπευτικές εξελίξεις στις λοιμώξεις 2019

Ε. Κωστής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Δελαφλοξασίνη για βακτηριδιακές λοιμώξεις του δέρματος
- Ομαδακυκλίνη για πνευμονία της κοινότητας και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- Λεφαμουλίνη στην πνευμονία της κοινότητας, κεφτολοζάνη-ταζοβακτάμη στη νοσοκομειακή πνευμονία
- Εξαβακυκλίνη σε επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, Ιμιπενέμ-ραλεβακτάμη σε επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού και της κοιλίας από εντεροβακτηριδιακά που παράγουν καρβαπενεμάσες
- Πλαζομικίνη σε ουρολοιμώξεις με πολυανθεκτικά
- Βακτηριοφάγοι σε λοιμώξεις με πολυανθεκτικά
- Βραχύτερη διάρκεια αγωγής στη βακτηραιμία από εντεροβακτηριδιακά
- Η πριτομανίδη νέο αντιμυκοβακτηριδιακό φάρμακο για MDR και X-DR φυματίωση
- Τιγκεκυκλίνη και βιδακιλίνη στην πολυανθεκτική φυματίωση
- Η ισαβουκοναζόλη υποδεέστερη της κασποφουγκίνης στην καντινταμία και διθητική καντιντίαση
- Βαλοξαβίρη, το νέο αντιγριπικό φάρμακο και σε ασθενείς με συνοσηρότητες
- Μαριβαβίρη, στην CMV λοίμωξη σε μεταμοσχευμένους
- Δοραβιρίνη, ένας νέος NNRTI- χρήση της διπλής αγωγής υπό προϋποθέσεις σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με δολουτεγραβίρη και λαμβουδίνη
- 7μερη αγωγή με ποιμακίνη και εφάπαξ ταφενοκίνη σε ελονοσία από P νίναx
- Υψηλή η μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα με παρουσία NDM και blaV-IM-2 - αντοχή του ασπεργίλλου στη βορικοναζόλη
- Ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα σε νεογνά γυναικών υπό δολουτεγραβίρη στη σύλληψη

Βακτηριδιακές λοιμώξεις

Η **δelaφλοξασίνη** είναι μια νέα φθοριοκινολόνη, διαθέσιμη σε από του στόματος και σε παρεντερική μορφή, που πρόσφατα έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον FDA για βακτηριδιακές λοιμώξεις του δέρματος. Σε αντίθεση με τις μέχρι τώρα διαθέσιμες κινολόνες, είναι δραστική έναντι του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκου (MRSA).¹

Σε ασθενείς με βακτηριαμία από *Staphylococcus aureus* ανθεκτικού στη μεθικιλίνη (MRSA), ο συνδυασμός δαπτομυκίνης-**κεφταρολίνης** υπερέιχε εμφανώς της μονοθεραπείας με βανκομυκίνη, όσον αφορά τη θνητότητα. Απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωση των εν λόγω ευρημάτων.² Αντίθετα ο συνδυασμός βλακτάμης- δαπτομυκίνης στη βακτηριαμία από MSSA έχει τα ίδια αποτελέσματα με τη μονοθεραπεία με βλακτάμη, δεν μειώνει τη θνητότητα, η οποία είναι υψηλή και χρειάζονται τρόποι να μειωθεί.³

Σε μια πολυκεντρική μελέτη, σε ασθενείς με αριστερή μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα από *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ή coagulase-negative staphylococci, οι όποιοι είχαν λάβει τουλάχιστον 10ήμερη ενδοφλέβια αγωγή και ήταν σταθεροί, μελετήθηκε αν η συμπλήρωση της απαραίτητης διάρκειας της αγωγής με μετάπτωση αυτής σε από του στόματος ή με συνέχιση ενδοφλεβίως, έχουν παρόμοια ή όχι αποτελέσματα. Από τη μελέτη προέκυψε ισοδυναμία των δύο προσεγγίσεων. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, αφού μπορεί να μειώσει την διάρκεια παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο και βέβαια το οικονομικό κόστος της θεραπείας.⁴

Η **ομαδακυκλίνη**, ένα νεότερο αντιβιοτικό, στην ομάδα της αμινομεθυλκυκλίνης, χορηγούμενη μια φορά την ημέρα παρεντερικά και από του στόματος, συγκρίθηκε με τη μοξιφλοξασίνη στη αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής βακτηριακής πνευμονίας και βρέθηκε ισοδύναμη.⁵ Επίσης σε ασθενείς με λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, η χορήγηση πο **ομαδακυκλίνης** μια φορά την ημέρα, ήταν ισοδύναμη με την από του στόματος χορήγηση λινεζολίδης δις ημερησίως.^{6,7} Η **ομαδακυκλίνη** πρόσφατα έλαβε έγκριση από τον FDA,

έναντι της πνευμονίας της κοινότητας και των λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων, ενώ μελετάται και στις ουρολοιμώξεις. Είναι δραστική έναντι θετικών και αρνητικών κατά gram, αναεροβίων, ατύπων και πολυανθεκτικών, όπως *Staphylococcus aureus*, αλλά και *Yersinia pestis* και *Bacillus anthracis*. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν το γαστρεντερικό.⁸

Σε επιλεγμένους ασθενείς, χαμηλού κινδύνου, με σταφυλοκοκκική βακτηριαμία, είναι εφικτή η αντικατάσταση της Ε/Φ αγωγής, με από του στόματος **λινεζολίδη**, μεταξύ 3^{ης} και 9^{ης} ημέρας και μέχρι την ολοκλήρωση της αγωγής.⁹

Η **λεφαμουλίνη**, μια πλευρομουτιλίνη δραστική έναντι των συνήθων αιτιών της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, συγκρίθηκε με την μοξιφλοξασίνη σε ενήλικες με πνευμονία της κοινότητας και βρέθηκε ισοδύναμη, χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.¹⁰ Η λεφαμουλίνη έλαβε άδεια κυκλοφορίας από το FDA, με ένδειξη την πνευμονία της κοινότητας. Είναι δραστική έναντι των περισσότερων παθογόνων του αναπνευστικού, περιλαμβανομένων των σταφυλοκόκκου (MSSA, MRSA), της *Legionella*, του *Hemophilus influenzae*, χλαμυδίων και μυκοπλασμάτων. Φαίνεται να έχει επίσης δράση σε λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και σε σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις. Κυκλοφόρησε σε πο (600 mg/12ωρο) και σε ενέσιμη μορφή(150 mg/12ωρο).¹¹

Σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία, ο σταθερός συνδυασμός **κεφοπεραζόνης – σουλβακτάμης** χορηγούμενος σε δόση 2 g/12ωρο, ήταν ισοδύναμος της κεφίπιμης σε δόση 2g/12 ωρο.¹² Σε μια πολυκεντρική μελέτη, σε ασθενείς με πνευμονία από τον αναπνευστήρα ή νοσοκομειακή πνευμονία υπό αναπνευστήρα, συγκρίθηκε η αγωγή με **κεφτολοζάνη-ταζοβακτάμη** σε δόση 3g/8ωρο με τη μεροπενέμη 1g/8ωρο και αναδείχθηκαν ισοδύναμες.¹³

Η **κεφτολοζάνη-ταζοβακτάμη** χρησιμοποιήθηκε επίσης σε αιματολογικούς ασθενείς με λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa* και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με εκείνα σε παρόμοιους ασθενείς που έλαβαν διαφορετική θεραπεία. Τα αποτελέσματα ήταν εξίσου καλά στους εν λόγω ασθενείς, περιλαμ-

βανομένων και ουδετεροπενικών ασθενών με σήψη από XDR στελέχη.¹⁴

Η εμπειρική αγωγή με **κεφιπίμη** ή **πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη** σε αιματολογικούς ασθενείς με βακτηριαμία από *E. coli* που παρήγαγαν ESBL, δεν συνοδεύονταν με αυξημένη θνητότητα έναντι αυτών που ελαβαν καρβαπενέμη, όμως σχεδόν σε όλους έγινε αλλαγή σε καρβαπενέμες νωρίς. Σε κάθε περίπτωση λόγω του παρατεταμένου πυρετού και της εμμένουσας βακτηριαμίας ο ρόλος τους μπορεί να είναι περιορισμένος σαυτόν τον πληθυσμό των ασθενών.¹⁵

Η εξ αρχής χορήγηση, μαζί με τη β-λακτάμη **βανκομυκίνης**, στον ουδετεροπενικό πυρετό, φαίνεται να μην τεκμηριώνεται ούτε στις περιπτώσεις που οι κατευθυντήριες οδηγίες τη συνιστούν, καθότι η μεν καταπληξία προκαλείται κυρίως από αρνητικά κατά GRAM, ενώ παράγοντες που σχετίζονται με τον πρόωρο θάνατο αποτελούν η πνευμονία, η καταπληξία, η βακτηριαμία με *Klebsiella pneumoniae* και το non-Hodgkin λέμφωμα. Καταπληξία δεν προκαλούσαν η βακτηριαμία από θετικά κατά GRAM, οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων ή οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τους καθετήρες.¹⁶

Ο συνδυασμός **κεφταζιδίμης – αβιβακτάμης** (CAZ-AVI), χρησιμοποιήθηκε, με ένα δεύτερο αντιμικροβιακό, ως θεραπεία διάσωσης, σε ασθενείς με βακτηριαμία με *K. pneumoniae* που παρήγαγαν KPC. Ο εν λόγω συνδυασμός οδήγησε σε σημαντικά μικρότερα θνητότητα έναντι άλλων φαρμάκων που δεν περιείχαν CAZ-AVI (36,5% vs 55,8%, $P = ,005$).¹⁷ Η **κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη** χρησιμοποιήθηκε και σε μια σειρά ασθενών με κυστική ίνωση, στους οποίους οι άλλες αντιμικροβιακές θεραπείες απέτυχαν, λόγω της παρουσίας MDR στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* και *Burkholderia cepacia*. Οι δείκτες φλεγμονής υποχώρησαν και η πνευμονική λειτουργία βελτιώθηκε.¹⁸

Σε μια μετανάλυση 10 μελετών, διαπιστώθηκε ότι η **τιγκεκυκλίνη** μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της πνευμονίας από MDR *Acinetobacter baumannii*, αφού δίνει παρόμοια αποτελέσματα με τα αντιμικροβιακά που συγκρίθηκε και τα ίδια ποσοστά θνητότητας, με μικρότερη όμως μικροβιολογική ίαση και ως εκ τούτου μεγαλύτερη πιθανότητα

ανάπτυξης αντοχής. Χρειάζονται μελέτες με τη χρήση υψηλότερων δόσεων τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση της πνευμονίας από *Acinetobacter baumannii*.¹⁹

Σε ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, η **εραβακυκλίνη** ήταν ισοδύναμη της μεροπενέμης, περιλαμβανομένων των λοιμώξεων με πολυανθεκτικά μικρόβια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λίγες κυρίως από το πεπτικό (ναυτία, έμετοι, διάρροια).²⁰

Η **ιμιπενέμη-ραλεβακτάμη** είναι ένας συνδυασμός β-λακτάμης/αναστολέως β-λακταμάσων, δραστικός και έναντι αρνητικών κατά gram που παράγουν μερικές από τις καρβαπενεμάσες, ισχυρότερος των κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη και κολιμικίνη, έναντι εντεροβακτηριδιακών που παράγουν καρβαπενεμάσες.²¹ Ο εν λόγω συνδυασμός έλαβε από τον FDA άδεια κυκλοφορίας με ενδείξεις προς το παρόν επιπλεγμένες λοιμώξεις της κοιλιάς και του ουροποιητικού.

Η **πλαζομικίνη**, μια νέα αμινογλυκοσίδη με δράση έναντι και πολυανθεκτικών εντεροβακτηριδιακών, συγκρίθηκε σε δόση 15 mg/kg μια φορά την ημέρα, με τη μεροπενέμη, στην αντιμετώπιση επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων και βρέθηκε ισοδύναμη. Στο 7% των λαβόντων το φάρμακο, παρατηρήθηκε αύξηση της κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση των 0,5 mg έναντι 4% στην ομάδα της μεροπενέμης.²²

Μια ενέσιμη **φωσφομυκίνη**, σε δόση 6 g/8ωρο, συγκρίθηκε με τον συνδυασμό πιπερακιλλίνης-ταζοβακτάμης, σε δόση 4,5 g/8ωρο, επί 7ήμερο (επί βακτηριαμίας μέχρι και 14 ημέρες), σε ασθενείς με πνευμονοεφρίτιδα και απεδείχθη ισοδύναμη –συνολική επιτυχία 64,7% vs 54,5%– και καλώς ανεκτή. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υποκαλιαιμία και η αύξηση των τρανσαμινασών, μέτριας βαρύτητας και παροδικές. Η φωσφομυκίνη είναι ένα ευρέος φάσματος αντιμικροβιακό, δραστικό έναντι και πολυανθεκτικών μικροβίων που παράγουν ESBL και μερικές καρβαπενεμάσες, αλλά όχι ιδιαίτερα έναντι της ψευδομονάδος και του *Acinetobacter*. Η ενέσιμη αυτή μορφή αναπτύχθηκε στην Αμερική, ενώ στην Ευρώπη κυκλοφορεί από ετών και χρησιμοποιείται, μόνη ή σε συνδυασμούς, σε λοιμώξεις με πολυανθεκτικά μικρόβια.²³

Σε μια σειρά ασθενών με χρόνια προστατίτιδα από πολυανθεκτικά μικρόβια, χρησιμο-

ποιήθηκε η από του στόματος **φωσφομυκίνη** σε δόση 3g ημερησίως, επί μια εβδομάδα και στη συνέχεια ανά διήμερο επί 6-12 εβδομάδες. Στο τέλος της θεραπείας κλινική ίαση επιτεύχθηκε στο 82%, και μικροβιολογική ίαση στο 86%. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια (18%) ήταν η διάρροια.²⁴

Έγινε μια ανασκόπηση των μελετών που χρησιμοποίησαν, ως θεραπεία των ουρολοιμώξεων, μια άπαξ δόση μιας αμινογλυκοσίδης. Από τα ευρήματα των δημοσιευθεισών μελετών φαίνεται ότι αυτή η τακτική είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού σε μη σηπτικούς ασθενείς, ενώ απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να την αποτελεσματικότητά της στην πυελονεφρίτιδα.²⁵ Από μια αναδρομική μελέτη προέκυψε ότι σε λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού η αγωγή με **πιβμεκιλλινάμη** σε δόση 400 mg/8ωρο επί 5μερο, είναι επαρκής σε άνδρες, έγκυες και γυναίκες μεγαλύτερες των 50 ετών, ενώ η 3μερη διάρκεια ενδείκνυται για γυναίκες μη έγκυες μικρότερες των 50 ετών.²⁶

Έγινε σύγκριση της κλινικής εκβασης ασθενών με βραχεία (μικρότερη των 10 ημερών) θεραπεία της βακτηριαμίας από *Enterobacteriaceae* και εκείνων με μακρά (>10 ημερών) και δεν υπήρχε διαφορά.²⁷ Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με Gram αρνητική βακτηριαμία, που πέτυχαν κλινική σταθεροποίηση πριν την 7^η ημέρα, μια αντιμικροβιακή αγωγή 7 ημερών ήταν ισοδύναμη της 14μερης αγωγής.²⁸ Τέλος σε μια πολυκεντρική μελέτη η βραχεία χορήγηση αντιβιοτικών (8-10 ημέρες) σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη βακτηριαμία από *Pseudomonas aeruginosa*, είχε τα ίδια αποτελέσματα με την μακρότερη διάρκεια θεραπείας (14-17 ημερών).²⁹ Πριν η βραχεία διάρκεια γίνει αποδεκτή στην κλινική πράξη, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Σε μια μετανάλυση 13 μελετών που συνέκριναν τον συνδυασμό δυο β λακταμών έναντι του συνδυασμού β λακτάμης-αμινογλυκοσίδης στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας έναντι των Gram-αρνητικών, φάνηκε ότι οι δυο συνδυασμοί είχαν παρόμοια κλινική και μικροβιολογική αποτελεσματικότητα έναντι των διαφόρων αρνητικών κατά Gram και ότι ο συνδυασμός των δυο λακταμικών ήταν σημαντικά ασφαλέστερος.³⁰

Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβάσεις στο παχύ έντερο, η από του στόματος προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών, χωρίς τη μηχανική προετοιμασία του εντέρου, μειώνει την επίπτωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου, γι' αυτό και ενδείκνυται.³¹

Σε ασθενείς σε χρόνια αιμοδιύλιση, μέσω κεντρικού καθετήρα, η χρήση διαλύματος τριμεθοπριμης 5 mg/mL, αιθανόλης 25%, και Ca-EDTA 3% (lock solution), στο διάστημα μεταξύ των συνεδριών, μείωσε σημαντικά τις αιματογενείς λοιμώξεις εκ του καθετήρα.³²

Η έκβαση ενός σοβαρού επεισοδίου ψευδομεμβρανώδους κολίτιδος σε αγωγή με **φινταξομυκίνη** ή με από του στόματος βανκομυκίνη ήταν παρόμοια, όσον αφορά το οξύ επεισόδιο, αλλά και τον αριθμό των υποτροπών. Ως εκ τούτου τα δύο σχήματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά στην σοβαρή ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.³³

Σε ασθενείς <65 ετών με αρχικά μετρίως βαρύτητας ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, η κλινική έκβαση ήταν παρόμοια μεταξύ της μετρονιδαζόλης και της βανκομυκίνης, όσον αφορά τη θνητότητα, τη συχνότητα υποτροπής ή αποτυχίας. Θα μπορούσε ως εκ τούτου η μετρονιδαζόλη να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση αυτής της ομάδος των ασθενών.³⁴

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ετερόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, η προφυλακτική χορήγηση από του στόματος βανκομυκίνης σε δόση 125 mg δις ημερησίως, μειώνει σημαντικά την πιθανότητα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδος, χωρίς να αυξάνει την επίπτωση του GVHD.³⁵

Η χρήση του 13δυναμου **αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου** στα παιδιά, μείωσε την επίπτωση των διηθητικών λοιμώξεων στους ενήλικες, από στελέχη που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, αλλά υπήρξε μια σημαντική αύξηση των λοιμώξεων από οροτύπους που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, ιδιαίτερα σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών.³⁶ Η μείωση όμως αυτή εξασθενεί αυξανόμενης της ηλικίας και εξαφανίζεται σε άτομα άνω των 75 ετών.³⁷ Το ACIP (αμερικανικός Οργανισμός υπεύθυνος για τους εμβολιασμούς στις ΗΠΑ) στις τελευταίες συστάσεις του τον Νοέμβριο του 2019 προτείνει στους άνω των 65 ετών που δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου, να συζη-

τείται η λήψη ή μη του 13δυναμου αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου, αλλά να γίνεται το 23δύναμο.

Καίτοι η **μεροπενέμη** χορηγούμενη εμπειρικά σε ασθενείς με μικροβιακή μηνιγγίτιδα έχει παρόμοια αποτελέσματα με τον συνδυασμό κεφοταξίμης + αμικιλίνης, ο συνδυασμός πρέπει να προτιμάται ως εμπειρική αγωγή για λόγους προστασίας των καρβαπενεμών.³⁸

Οι γαλλικές κατευθυντήριες οδηγίες για την μηνιγγίτιδα στην κοινότητα προτείνουν την κεφτριαξόνη σε δόση 75–100 mg/kg/ημερ. Η μεγάλη αυτή δόση γίνεται καλά ανεκτή με λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ, κυρίως σε άνδρες πάνω από 75 ετών και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.³⁹

Έλαβε άδεια κυκλοφορίας ένα νέο αντιμυκοβακτηριδιακό φάρμακο η **πριτομανίδη** (pretomanid), μέλος της ομάδας της νιτροϊμιδαζοοξαζίνης, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην αντιμετώπιση της MDR και XDR-TB σε συνδυασμό με **βιδακιλίνη** (bedaquiline) και **λινεζολίδη**, επί 6μηνο. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ηπατοξικότητα, μυελοκαταστολή, περιφερική και οπτική νευρίτιδα.⁴⁰

Η **τιγκεκυλίνη** μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της φυματίωσης με XDR ή MDR μυκοβακτηρίδια, όπου άλλες αγωγές έχουν αποτύχει, ενώ χορηγούμενη μια φορά την εβδομάδα μπορεί να αντικαταστήσει τα δεύτερης γραμμής ενέσιμα φάρμακα στα αντιφυματικά σχήματα για MDR-TB.⁴¹

Η υποκατάσταση ενός ενέσιμου αντιμυκοβακτηριδιακού 2^{ης} γραμμής με **βιδακιλίνη** στις πολυανθεκτικές φυματώσεις, οδήγησε σε καλύτερη έκβαση, έναντι της διατήρησης του ενεσίμου φαρμάκου.⁴²

Σε ασθενείς με φυματίωση ανθεκτική στη ριφαμπικίνη, αλλά ευαίσθητη στις κινολόνες και τις αμινογλυκοσίδες, ένα βραχύ σχήμα διάρκειας 9–11 μηνών, με υψηλή δόση **μοξιφλοξασίνης** (μέχρι 800 mg/ημέρα ανάλογα με το βάρος του ασθενούς), ήταν εξ ίσου αποτελεσματικό με ένα μακράς διάρκειας σχήμα, 20 μηνών.⁴³

Στα πλαίσια μελέτης διακόπηκε πρόωρα η **αιθαμβουτόλη** μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων ευαισθησίας του μυκοβακτηριδίου

στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, βάση του MTBDR plus assay, και το αποτέλεσμα ήταν το αυτό ως επί τετραπλής αγωγής (επιτυχία 93,9% vs 93,6%).⁴⁴

Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα ενός μηνιαίου σχήματος **ριφαπεδίνης** και ισονιαζίδης με την εννιάμηνη λήψη μόνης της ισονιαζίδης, ως θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και βρέθηκαν ισodύναμες, με πολύ καλύτερη συμμόρφωση στο μηνιαίο σχήμα.⁴⁵

Οι κίνδυνοι (πρόωροι τοκετοί, αυτόματες αποβολές, μικρό βάρος νεογνών ή συγγενείς ανωμαλίες των νεογνών), που συνεπάγεται η έναρξη ισονιαζίδης για θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης στη διάρκεια της κύησης, είναι μεγαλύτεροι εκείνων με την έναρξη στη λοχεία.⁴⁶

Σε ενήλικες που έχουν έλθει σε επαφή με τη φυματίωση (θετική δοκιμασία παραγωγής ιντερφερόνης γ) ο εμβολιασμός με το M72/AS01_E, παρέσχε προστασία στο 49,7% έναντι της ανάπτυξης πνευμονικής φυματίωσης, στα τρία χρόνια.⁴⁷

Σε ασθενείς άνω των 80 ετών, η **ερταπενέμη** μπορεί να χορηγηθεί και υποδορίως με αποτελέσματα παρόμοια με την ενδοφλέβια χορήγηση.⁴⁸

Σε ασθενείς με σήψη η κανονική δοσολογία (800–1200 mg/ημέρα) της **κιπροφλοξασίνης** πετυχαίνει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις μόνο για βακτήρια με MICs ≤0,25 mg/L και μόνο με φυσιολογική ή μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης. Σε ασθενείς με αυξημένη νεφρική κάθαρση ή με ψηλότερες MICs, οι δόσεις πρέπει να αυξηθούν. Ετσι για την εμπειρική θεραπεία της *P. aeruginosa* δόσεις 600 mg/8ωρο είναι απαραίτητες για να επιτευχτεί ικανοποιητική σχέση AUC/MIC.⁴⁹

Η συνδυασμένη θεραπεία της πνευμονίας από *S. maltophilia* είχε παρόμοια κλινικά αποτελέσματα με τη μονοθεραπεία και οδήγούσε το ίδιο στην ανάπτυξη αντοχής.⁵⁰

Σε ένα ασθενή με μετατραυματική οστική λοίμωξη από πολυανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* και MDR *Klebsiella pneumoniae*, η λοίμωξη αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με συνδυασμό αντιβιοτικών και βακτηριοφάγων.⁵¹ Οι βακτηριοφάγοι μπορούν να αποτελέσουν ένα φυσικό, ασφαλή και αποτελεσματικό μέσο πρόληψης και ελέγχου των πολυανθεκτικών

μικροοργανισμών. Οι μελέτες δείχνουν αποτελεσματικότητα (87%) και ασφάλεια (67%) των φάγων, αλλά λίγες μελέτες εξέτασαν την αντοχή (35%).⁵²

Σε μια πολυκεντρική μελέτη ασθενών με σύνθετη λοίμωξη των οστών ή αρθρώσεων που έλαβαν επί μία εβδομάδα ενδοφλεβίως αντιβιοτικά συγκρίθηκε η συνέχιση της αγωγής ενδοφλεβίως με τη μετάπτωση σε από του στόματος αγωγή, μέχρι τη συμπλήρωση των έξι πρώτων εβδομάδων. Και οι δύο προσεγγίσεις είχαν ισοδύναμο αποτέλεσμα όπως αυτό εκτιμήθηκε με το ποσοστό αποτυχίας της αγωγής τον πρώτο χρόνο.⁵³

Νοσηλεύόμενοι ασθενείς αποικισμένοι με MRSA, εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Ο αποαποικισμός τους με στοματικές πλύσεις, μπάνιο με **χλωρεξιδίνη** και ρινική επίθεση **μουπιροσίνης** επί 5μερο, δύο φορές τον μήνα, επί 6 μήνες, μείωσε το ποσοστό αυτών των λοιμώξεων, κατά 30%, τον επόμενο χρόνο.⁵⁴ Σε άλλη μελέτη ο αποαποικισμός στους φορείς MRSA με ολόσωμο μπάνιο **χλωρεξιδίνης** και τοπική χρήση **μουπιροσίνης** δεν μείωσε σημαντικά την επίπτωση των λοιμώξεων με πολυανθεκτικά μικρόβια (MRSA και VRE), σε ασθενείς εκτός των μονάδων εντατικής θεραπείας.⁵⁵

Η χρήση **χλωρεξιδίνης**, για την απολύμανση των έξω γεννητικών οργάνων προ στις εισαγωγής καθετήρα κύστεως στις άνδρες, μείωσε στις ασυμπτωματικές βακτηριουρίες και στις ουρολοιμώξεις στις σχετιζόμενες με τον ουροκαθετήρα.⁵⁶

Η **δοξυκυκλίνη** υπερέχει στις αζιθρομυκίνης στην αντιμετώπιση στις πρωκτικής λοίμωξης με χλαμύδια και μυκοπλάσματα στις γυναίκες. Το αντίθετο συμβαίνει στις κολπικές λοιμώξεις.⁵⁷

Η **γενταμυκίνη** δεν είναι κατάλληλη ως αγωγή πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της γονόρροιας, αλλά παραμένει μια λύση σε ασθενείς με γονοκοκκική λοίμωξη που περιορίζεται στα γεννητικά όργανα και σε ασθενείς με αλλεργία ή αντοχή στην **κεφτριαξόνη**.⁵⁸

Η **σολιθρομυκίνη**, σε μια εφάπαξ δόση 1000 mg, υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα, του συνδυασμού κεφτριαξόνης-αζιθρομυκίνης, ως θεραπεία πρώτης εκλογής της γονόρροιας, χωρίς να είναι σαφές εάν η διάρ-

κεια της χορήγησης της σολιθρομυκίνης είναι ανεπαρκής.⁵⁹

Η λήψη αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης, προ των χειρουργικών χειρισμών, στις αυτόματες αποβολές, δεν μειώνει τις πυελικές φλεγμονές έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁶⁰

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσεως **αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού** σε κολπικό τοκετό με υποβοήθηση με εμβρυουλκούς ή με βεντούζα (υποβοηθούμενος κολπικός τοκετός), μείωσε την επίπτωση των λοιμώξεων, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ως εκ τούτου προτείνεται η αλλαγή των συστάσεων του ΠΟΥ, που προς το παρόν δεν συνιστά την χημειοπροφύλαξη στην ομάδα αυτή.⁶¹

Η χρήση μηχανικού καθαρισμού σε συνδυασμό με την προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη σε χειρουργικές επεμβάσεις του παχέος εντέρου, δεν μειώνει τις λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου και θα πρέπει να αναθεωρηθεί η σύσταση πολλών επιστημονικών εταιρειών για χρήση τους.⁶²

Μυκητιασικές λοιμώξεις

Σε μια πολυεθνική μελέτη σε ασθενείς με καντιναιμία ή διηθητική καντιντίαση, συγκρίθηκε η **ισαβουκοναζόλη** με την κασποφουγκίνη. Επιτυχής έκβαση υπήρξε στο 60.3% των ασθενών υπό ισαβουκοναζόλη και στο 71.1% στους υπό κασποφουγκίνη, δείχνοντας έτσι την κατωτερότητα της αζόλης έναντι της εχινοκανδίνης.⁶³

Από μια ιταλική μελέτη προέκυψε ότι η αντιμυκητιασική χημειοπροφύλαξη στην ΟΜΛ μειώνει την επίπτωση της διηθητικής ασπεργίλλωσης την περίοδο της εντατικής χημειοθεραπείας, αλλά η θνητότητα εξ αυτής δεν είναι αμελητέα μεταξύ των ασθενών μεγάλης ηλικίας. Χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες σε άτομα μεγάλης ηλικίας που λαμβάνουν εντατική αγωγή με υψηλή δόση κυταραβιδης, προκειμένου να εντοπιστούν υποομάδες που χρειάζονται χημειοπροφύλαξη έναντι του ασπεργίλλου.⁶⁴

Σε ένα μονοψήφιο αριθμό ασθενών με διηθητική μουκορμύκωση η **ποσακοναζόλη** με τη νέα της μορφή (ενέσιμη μορφή και δι-

σκία επιβραδυνόμενης αποδέσμευσης), φάνηκε να είναι αποτελεσματική και μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση στην κλασική αγωγή με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, με την επιφύλαξη ότι η μελέτη αφορούσε πολύ μικρό αριθμό ασθενών.⁶⁵

Ιογενείς λοιμώξεις

Στη διάρκεια πολλών περιόδων γρίπης, η έγκαιρη έναρξη αναστολέων των νευραμινιδασών, συνδέονταν με μειωμένη θνητότητα και βραχύτερη παραμονή στο νοσοκομείο.⁶⁶ Σε άλλη μελέτη η έγκαιρη, εντός 48ωρου, έναρξη αγωγής με **οσελταμιβίρη**, φαίνεται να μειώνει τη θνητότητα από τον ιό της γρίπης Α/Η3Ν2 και να μειώνει τον χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει τη θνητότητα από τον ιό Α/Η1Ν1 και Β.⁶⁷

Το FDA επεξέτεινε τον Οκτώβριο του 2019 τις ενδείξεις της **βαλοξαβίρης**, του νέου αντιγριπικού φαρμάκου. Οι μέχρι τώρα ενδείξεις αφορούσαν υγιή κατά τα λοιπά άτομα, άνω των 12 ετών, που είχαν συμπτώματα γρίπης για λιγότερο από 48 ώρες. Η αλλαγή πρόεκυψε από δεδομένα τυχαίοποιημένης μελέτης, ότι σε υψηλού κινδύνου έφηβους και ενήλικες με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, ο μέσος χρόνος υποχώρησης των συμπτωμάτων ήταν 73 ώρες με τη βαλοξαβίρη, 81 ώρες με την οσελταμιβίρη και 102 ώρες με το εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των αρρώστων είχε σαν υποκείμενα νοσήματα βρογχικό άσθμα, χρόνια πνευμονικά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιολογικά προβλήματα, νοσογόνο παχυσαρκία ή ήταν μεγαλύτεροι των 65 ετών (μελέτη CAPSTONE-2).⁶⁸

Η αποτελεσματικότητα του **αντιγριπικού εμβολίου** είναι υποδεέστερη για τον ιό τύπου Η3Ν2, έναντι του τύπου Η1Ν1pdm09, για άγνωστο προς το παρόν λόγο και για αυτό χρειάζεται βελτίωση των υπαρχόντων εμβολίων.⁶⁹ Σε υγειονομικούς ηλικίας 18-64 ετών, το υψηλής δόσεως τριδύναμο αδρανοποιημένο αντιγριπικό εμβόλιο ήταν περισσότερο ανοσοδιεγερτικό και εξίσου ανεκτό με το απλής δόσεως εμβόλιο.⁷⁰ Ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο, σε άτομα με ετερόλογη

μεταμόσχευση μυελού των οστών, μείωσε την επίπτωση της γρίπης σ' αυτή την ομάδα ασθενών (36% έναντι 51%), όπως και την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο.⁷¹ Μεταξύ των ετών 2010-2016 ο αντιγριπικός εμβολιασμός των εγκύων προσέφερε μετρίου βαθμού προστασία της ομάδας αυτής, έναντι της γρίπης.⁷²

Η **μαριβαβίρη** (Maribavir), ένα παράγωγο της βενζιμιδαζόλης, σε δόση τουλάχιστον 400 mg δυο φορές την ημέρα, ήταν αποτελεσματικό, στην κάθαρση της CMV αιμιάς, όσο και η βαλκανκυκλοβίρη, στους ασθενείς με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων.⁷³

Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση έρπητα ζωστήρα. Το ανασυνδυασμένο **εμβόλιο του έρπητα ζωστήρα**, φαίνεται να συμβάλλει στη προστασία αυτής της ομάδος των ασθενών, αφού το 80.4% των εμβολιασθέντων, τον δεύτερο μήνα μετά τον εμβολιασμό, είχαν μια ικανοποιητική ανοσολογική απάντηση και αυτή διατηρούνταν μέχρι τον δεκατο-τρίτο μήνα. Δεν υπήρχε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες με το εικονικό φάρμακο.⁷⁴ Σε άλλη μελέτη το εν λόγω εμβόλιο, ενώ φάνηκε να προστατεύει, έναντι του έρπητα ζωστήρα, τους ασθενείς με συμπαγείς όγκους, που ελάμβαναν χημειοθεραπεία, δεν προστάτευε τους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.⁷⁵

Η **δοραβιρίνη**, είναι ένας νέος NNRTI, που εισήχθη πρόσφατα στην αντιμετώπιση της HIV-1 λοίμωξης, σε συνδυασμό με 2 NRTIs, σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Η δοραβιρίνη εμφανίζει διαφορετικό προφίλ ανοχής έναντι των άλλων NNRTIs και διατηρεί τη δράση της έναντι στελεχών του ιού που έχουν τις συνηθέστερες μεταλλάξεις αυτής της ομάδος των αντιρετροϊκών. Επιπλέον οι μεταλλάξεις στη δοραβιρίνη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς είναι πολύ περιορισμένες.⁷⁶ Σε άλλη μελέτη ο συνδυασμός DOR/3TC/TDF απεδείχθη ισοδύναμος του συνδυασμού EFV/FTC/TDF στις 48 εβδομάδες, σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HIV λοίμωξη, ήταν καλά ανεκτός και είχε σαφώς λιγότερα νευροψυχιατρικά συμβάματα και καλύτερο λιπιδιακό προφίλ, έναντι του συνδυασμού EFV/FTC/TDF.⁷⁷

Ο συνδυασμός **δολουτεγραβίρης** + 2 NRTIs υπερέιχε του συνδυασμού ριτοναβίρης /λοπιναβίρης + 2 NRTIs στις 48 εβδομάδες, στους ασθενείς που ο συνδυασμός 2 NRTIs + NNRTI έχει αποτύχει.⁷⁸

Σε ασθενείς που αρχίζουν αντιρετροϊκή αγωγή με CD4 <200 cells/mm³ και HIV-RNA >5 log₁₀ copies/mL, τα σχήματα που διατηρούν επί μακρότερο την αποτελεσματικότητά τους είναι αυτά στηρίζονται στους αναστολείς ιντεγκράσης, έναντι αυτών που στηρίζονται στους αναστολείς πρωτεασών (bPI) και στα μη νουκλεοσιδικά ανάλογα (NNRTI).⁷⁹

Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη στο Καμερούν, συγκρίθηκε ο συνδυασμός τενοφοβίρης, εμτρισιταβίνης και **εφαβιρένζης** 400 mg/ημέρα, με τον συνδυασμό τενοφοβίρης, εμτρισιταβίνης και **δολουτεγραβίρης** και βρέθηκαν ισοδύναμοι. Στον συνδυασμό με δολουτεγραβίρη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους, έναντι του συνδυασμού με τη χαμηλή δόση (400 mg) της εφαβιρένζης.⁸⁰

Η διπλή αγωγή με **δολουτεγραβίρη** και λαμβουδίνη είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική αρχική θεραπεία σε ασθενείς με HIV-1 RNA <500000 copies/mL. Στις 48 εβδομάδες το 85% των ασθενών είχε επιτύχει ιικό φορτίο <50 copies/mL.⁸¹ Σε άλλη μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HIV λοίμωξη, συγκρίθηκε ένας διπλός συνδυασμός **δολουτεγραβίρης** και **λαμβουδίνης** με τον κλασικό συνδυασμό δολουτεγραβίρης, τενοφοβίρης, εμτρισιταβίνης (μελέτες GEMINI-1 και GEMINI-2). Τα αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες ήταν παρόμοια. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν τη χρήση της διπλής αγωγής σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.⁸²

Σε χρόνιους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, που πετυχαίνουν καταστολή του ιικού φορτίου με τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή που περιλαμβάνει **δολουτεγραβίρη**, η απλοποίηση της αγωγής σε μονοθεραπεία με δολουτεγραβίρη, είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντοχής στο 9,7% των ασθενών στις 48 εβδομάδες, έναντι 0% σε αυτούς που συνέχισαν την τριπλή αγωγή, ως εκ τούτου η μονοθεραπεία δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση της HIV-1 λοίμωξης, κάτω από αυτές τις συνθήκες.⁸³ Όμως σε μια πιλοτική μελέτη, σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που ξεκίνησαν cART στη διάρ-

κεια της πρωτολοίμωξης και πέτυχαν HIV-1 RNA < 50 copies/mL, η στη συνέχεια μετάπτωση σε μονοθεραπεία με **δολουτεγραβίρη** δεν ήταν υποδεέστερη της cART. Επομένως μελλοντικές απλοποιήσεις της αντιρετροϊκής αγωγής πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη φάση της λοίμωξης, όταν αρχίζει η cART.⁸⁴

Η χρήση κολπικού δακτυλίου **δαπιβιρίνης** (dapivirine), ενός μη νουκλεοσιδικού αναστολέως της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI), για προφύλαξη έναντι της HIV λοίμωξης, δεν εμποδίζει τη χρήση των NNRTIs στην αντιμετώπιση τυχόν HIV λοίμωξης, στην ομάδα αυτή των ασθενών.⁸⁵

Το **TAK-003** είναι ένα τετραδύναμο υποψήφιο εμβόλιο, έναντι του δάγκειου πυρετού. Δοκιμάστηκε σε 20071 συμμετέχοντες, σε χώρες όπου ή νόσος είναι ενδημική και έδειξε αποτελεσματικότητα στο 80,2%, χωρίς διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁸⁶

Το 2016 ξέσπασε στην Αγκόλα και το Κονγκό μια επιδημία κίτρινου πυρετού. Επειδή υπήρχε έλλειψη του εμβολίου, χρησιμοποιήθηκε το **17DD** εμβόλιο στο 1/5 της ενδεικνυμένης δόσης. Η δόση αυτή ήταν αποτελεσματική στην πρόκληση μετατροπής των οροαρνητικών, με τίτλους που παρέμειναν πάνω από το όριο της οροθετικότητας στο ένα έτος, στο σύνολο σχεδόν αυτών που εμφάνισαν ορομετατροπή στον ένα μήνα.⁸⁷

Παρασιτικές λοιμώξεις

Σε μη γενικευμένη στρογγυλοϊδίαση πρέπει να προτιμάται η χορήγηση μιας δόσης **ιρβεμεκτίνης**, καθόσον οι πολλαπλές δόσεις δεν έδειξαν καλύτερο αποτέλεσμα, αλλά και έγιναν λιγότερο καλά ανεκτές, έναντι της μιας δόσεως.⁸⁸

Συγκρίθηκε η 14ημερη με την 7ήμερη αγωγή με **πριμακίνη** σε ασθενείς με ελονοσία από *P vivax* και χωρίς έλλειψη G6PD. Το αποτέλεσμα όσον αφορά την εμφάνιση υποτροπής της παρασιταιμίας τον επόμενο χρόνο ήταν παρόμοιο.⁸⁹ Η **ταφενοκίνη**, μια 8-αμινοκινολίνη, εισήχθη πρόσφατα, σε μια εφάπαξ δόση, στη θεραπεία της ελονοσίας από *P. vi-*

van για την περιστολή των υποτροπών. Οι λαβόντες μια δόση ταφενοκίνης ήταν ελεύθεροι υποτροπών στο 62,4% έναντι 27,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Προϋπόθεση οι ασθενείς να μην παρουσιάζουν έλλειψη G6PD.⁹⁰ Σε άλλη μελέτη, σε σύγκριση με την πριμακίνη, η **ταφενοκίνη** απεδείχθη λιγότερο αποτελεσματική (67% ελεύθεροι υπότροπων έναντι 72,8% στην ομάδα τις πριμακίνης), αλλά δεν διέφερε σημαντικά η πτώση της αιμοσφαιρίνης στις δυο ομάδες των ασθενών, πάντα σε ασθενείς χωρίς έλλειψη G6PD.⁹¹

Αντοχή

Την 4ετία 2013-16 παρατηρήθηκε στην Ελλάδα μια συρροή κρουσμάτων με κλεμισέλλα που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες τύπου NDM-1.⁹² Σε ασθενείς της μονάδος με πνευμονία του αναπνευστήρα μελετήθηκε στις χώρες Ελλάδα, Ιταλία και Ισπανία, η αντοχή της ψευδομονάδος στα αντιβιοτικά και οι μηχανισμοί τους. Στελέχη MDR/XDR ή και PDR, υπήρχαν πολλά, ιδιαίτερα στην Ελλάδα (88,9%). Συνολικά η συχνότητα αντοχής της *P. aeruginosa* στην ιμιπενέμη, κiproφλοξασίνη, κεφτολοζάνη/ταζοβακτάμη και κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη ήταν 64.1%, 54,7%, 22,6% και 24,5%, αντίστοιχα. Τρία ελληνικά στελέχη ήταν ανθεκτικά στην κολιμυκίνη. Όλα τα ανθεκτικά στην κεφτολοζάνη/ταζοβακτάμη και κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη (Ελλάδα, $n = 10$; και Ιταλία, $n = 2$) είχαν το γονίδιο *bla_{VIM-2}*.⁹³ Η ευρεία χρήση της **κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης** μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή των επικρατουςών καρβαπενεμασών από KPC σε MBL, όπως συνέβη το 2018 σε ΜΕΘ ελληνικού νοσοκομείου.⁹⁴

Η χημειοπροφύλαξη με φθοριοκινολόνες, σε αιματολογικές κακοήθειες και μεταμόσχευση μυελού των οστών, αυξάνει τα επεισόδια βακτηριαμίας με *P. aeruginosa* ανθεκτικής στη μεροπενέμη, μέσω αύξησης της δραστηριότητας των αντλιών αποβολής του φάρμακου.⁹⁵

Σε αιματολογικούς ασθενείς με ασπεργίλλωση και θετικές καλλιέργειες παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό αντοχής του ασπεργίλλου

στη **βορικοναζόλη**. Η θνητότητα μεταξύ αυτών ήταν σημαντικά υψηλότερη, έναντι εκείνων με ασπεργίλλωση ευαίσθητη στη βορικοναζόλη.⁹⁶

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μια συρροή περιστατικών με ουδετεροπενία παρατηρήθηκε μετά από παρατεταμένη περίοδο των 2 εβδομάδων ταχεία χορήγησης **κεφιπίμης** σε εξωνοσοκομειακή βάση.⁹⁷

Ο συνδυασμός **πιπερακιλλίνης-ταζοβακτάμης** και **βανκομυκίνης** έχει συσχετιστεί με αυξημένη νεφροτοξικότητα, επί παρατεταμένης συγχορήγησης. Αντίθετα η βραχυχρόνια συγχορήγηση στη ΜΕΘ δεν φαίνεται να συνοδεύεται από αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, άμεσα ή το επόμενο 2μηνο.⁹⁸

Η χρήση **εκουλιζομάβης** ενέχει τον κίνδυνο γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης.⁹⁹

Καίτοι η συγχορήγηση αμιωδαρόνης και **βορικοναζόλης** παρατείνει το QTc διάστημα σε βαθμό μεγαλύτερο από το καθένα χωριστά, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικά αρρυθμολογικά προβλήματα.¹⁰⁰

Η βραχεία χρήση **οσελαμιβίρης** διεγείρει την εμφάνιση στο προσκηνίο νευροψυχιατρικών διαταραχών και πάντα όταν εμφανίζονται πρέπει να επανεξετάζεται η σχέση κινδύνου-οφέλους από την οσελαμιβίρη¹⁰¹

Η επίπτωση των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα ήταν ελαφρά υψηλότερος στις γυναίκες με HIV λοίμωξη που ελάμβαναν στη διάρκεια της σύλληψης **δολουτεγραβίρη**, έναντι εκείνων που ελάμβαναν άλλου τύπου αντιρετροϊκή αγωγή (3/1000 έναντι 1/1000 γεννήσεις).¹⁰²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SARAVOLATZ LD, STEIN GE Delafloxacin: A New Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Fluoroquinolone Clin Infect Dis. 2019;68:1058-62.
2. GERIAK M, HADDAD F, RIZVI K, et al Clinical Data on Daptomycin plus eftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bac-

- teremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 ;63: e02483-18.
3. GRILLO S, CUERVO G, CARRATALÀ J, et al Impact of β -Lactam and Daptomycin Combination Therapy on Clinical Outcomes in Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 15;69(9):1480-88.
 4. IVERSEN K, IHLEMANN N, GILL SU, Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis *N Engl J Med* 2019; 380:415-24.
 5. STETS R, POPESCU M, GONONG JR, et al Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia *N Engl J Med* 2019; 380:517-27.
 6. O'RIORDAN W, CARDENAS C, SHIN E, et al; OASIS-2 Investigators Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1080-90.
 7. O'RIORDAN W, GREEN S, OVERCASH JS, PULJIZ I, et al. Omadacycline for Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections *N Engl J Med* 2019; 380:528-38.
 8. WATKINS RR, DERESINSKI S. Omadacycline: A Novel Tetracycline Derivative With Oral and Intravenous Formulations. *Clin Infect Dis.* 2019;69:890-6.
 9. WILLEKENS R, PUIG-ASENSIO M, RUIZ-CAMPS I, et al Early oral switch to linezolid for low risk patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a propensity-matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 381-7.
 10. FILE T M, GOLDBERG L, DAS A, et al Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial *Clin Infect Dis.* 2019; 69:1856-67.
 11. NABRIVA THERAPEUTICS RECEIVES US Food and Drug Administration Approval of Lefamulin (Xenleta) To Treat Community-acquired Bacterial Pneumonia *Clin Infect Dis.* 2019; 69: i-ii.
 12. LIU JW, CHEN YH, LEE WS et al Randomized Noninferiority Trial of Cefoperazone-Sulbactam versus Cefepime in the Treatment of Hospital-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63: e00023-19.
 13. KOLLEF MH, NOVAČEK M, KIVISTIK Ü, et al Ceftolozane- tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 1299-311.
 14. FERNANDEZ-CRUZ A, ALBA N, SEMIGLIA-CHONG MA, et al Case-Control Study of Real-Life Experience with Ceftolozane - Tazobactam in Patients with Hematologic Malignancy and *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63: e02340-18.
 15. BENANTI GE, BROWN ART, SHIGLE TL, et al Carbapenem versus Cefepime or Piperacillin-Tazobactam for Empiric Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Patients with Hematologic Malignancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 29: e01813-18.
 16. GUARANA M, NUCCI M, NOUIR SA Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63: e01250-19.
 17. TUMBARELLO M, TRECARICHI EM, CORONA A et al Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019;68:355-64.
 18. SPOLETINI G, ETHERINGTON C, SHAW N, et al Use of ceftazidime/avibactam for the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* and Burkholderia cepacia complex infections in cystic fibrosis: a case series. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:1425-9.
 19. MEI H, YANG T, WANG J, et al Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3423-31.
 20. SOLOMKIN JS, GARDOVSKIS J, LAWRENCE K, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis.* 2019 ;69:921-9.
 21. CARPENTER J, NEIDIG N, CAMPBELL A, et al Activity of imipenem/relebactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae with high colistin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3260-3.
 22. WAGENLEHNER FME, CLOUTIER DJ, KOMIRENKO AS, et al for the EPIC Study Group

- Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med* 2019; 380:729-40.
23. KAYE K S, RICE L B, DANE A L, et al Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial *Clin Infect Dis*. 2019;69:2045-51.
 24. KARAIKOS I, GALANI L, SAKKA V, et al Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1430-7.
 25. GOODLET KJ, BENHALIMA FZ, NAILOR MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;21;63: e02165-18.
 26. BOEL JB, JANSEKER F, HERTZ FB, et al Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective Danish cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2767-73.
 27. TANSARLI GS, ANDREATOS N, PLIAKOS EE, MYLONAKIS EA Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63: e02495-18.
 28. YAHAV D, FRANCESCHINI E, KOPPEL F, et al ; Bacteremia Duration Study Group. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69: 1091-8.
 29. FABRE V, AMOAH J, COSGROVE SE, TAMMA PD Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough? *Clin Infect Dis*. 2019;69:2011-14.
 30. JIAO Y, MOYA B, CHEN MJ, et al Comparable Efficacy and Better Safety of Double β -Lactam Combination Therapy versus β -Lactam plus Aminoglycoside in Gram-Negative Bacteria in Randomized, Controlled Trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00425-19.
 31. MULDER T, CROLLA RMPH, Kluytmans-van den Bergh MFO et al Preoperative Oral Antibiotic Prophylaxis Reduces Surgical Site Infections After Elective Colorectal Surgery: Results From a Before-After Study *Clin Infect Dis*. 2019;69:93-9.
 32. RIJNDERS B, DISCIULLO GJ, CSIKY B et al Locking Hemodialysis Catheters With Trimethoprim-Ethanol-Ca-EDTA to Prevent Bloodstream Infections: A Randomized, Evaluator-blinded Clinical Trial *Clin Infect Dis*. 2019 ;69:130-6.
 33. GENTRY CA, NGUYEN PK, THIND S, et al Fidaxomicin versus oral vancomycin for severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:987-93.
 34. APPANEAL HJ, CAFFREY AR, LAPLANTE KL What Is the Role for Metronidazole in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection? Results From a National Cohort Study of Veterans With Initial Mild Disease. *Clin Infect Dis*. 2019; 69:1288-95.
 35. GANETSKY A, HAN JH, HUGHES ME, et al Oral Vancomycin Prophylaxis Is Highly Effective in Preventing *Clostridium difficile* Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients *Clin Infect Dis*. 2019;68:2003-9.
 36. VADLAMUDI NK, CHEN A, MARRA F Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;69:34-49.
 37. PELTON SI, BORNHEIMER R, DOROFF R, et al Decline in Pneumococcal Disease Attenuated in Older Adults and Those With Comorbidities Following Universal Childhood PCV13 Immunization. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1831-8.
 38. BRINK M, GLIMÅKER M, SJÖLIN J, NAUCLER P. Meropenem versus Cefotaxime adAmpicillin as Empirical Antibiotic Treatment in Adult Bacterial Meningitis: a Quality Registry Study, 2008 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63: e00883-19.
 39. LE TURNIER P, NAVAS D, GAROT D, et al; High-Dose Ceftriaxone CNS Infections Study Group. Tolerability of high dose ceftriaxone in CNS infections: a prospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74: 1078-85.
 40. Food and Drug Administration Approves New Treatment for Highly Drug-resistant Forms of Tuberculosis *Clin Infect Dis*. 2019, 69:i-ii.
 41. DESHPANDE D, MAGOMBEDZE G, SRIVASTAVA S, et al Once-a-week tigecycline for the treatment of drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1607-17.
 42. ZHAO Y, FOX T, MANNING K, et al Improved Treatment Outcomes With Bedaquiline When Substituted for Second-line Injectable Agents in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019; 68:1522-29.
 43. NUNN AJ, PHILLIPS PPJ, MEREDITH SK et al., for the STREAM Study Collaborators A Trial

- of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis *N Engl J Med*. 2019;380:1201-13.
44. JO KW, KIM M, KIM YJ, et al Early discontinuation of ethambutol in pulmonary tuberculosis treatment based on results of the GenoType MTBDR-plus assay: A prospective, multicenter, non-inferiority randomized trial in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 16: AAC.00980-19.
 45. SWINDELLS S, RAMCHANDANI R, GUPTA A, et al., for the BRIEF TB/A5279 Study Team One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis *N Engl J Med* 2019; 380:1001-11.
 46. GUPTA A, MONTEPIEDRA G, AARON L, et al., for the IMPAACT P1078 TB APPRISE Study Team Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women *N Engl J Med* 2019; 381:1333-46.
 47. TAIT DR, HATHERILL M, VAN DER MEEREN, et al Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis *N Engl J Med*. 2019;381:2429-39.
 48. ROUBAUD BAUDRON C, LEGERON R, OLIVIER J, et al Is the subcutaneous route an alternative for administering ertapenem to older patients? PHACINERTA study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3546-54.
 49. ROBERTS JA, ALOBAID AS, WALLIS SC, et al Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74:1662-9.
 50. SHAH MD, COE KE, EL BOGHADLY Z, et al Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2055-9.
 51. NIR-PAZ R, GELMAN D, KHOURI A, et al Successful Treatment of Antibiotic-resistant, Polymicrobial Bone Infection With Bacteriophages and Antibiotics Combination. *Clin Infect Dis*. 2019;69:2015-18.
 52. EL HADDAD L, HARB CP, GEBARA MA, et al A Systematic and Critical Review of Bacteriophage Therapy Against Multidrug-resistant ES-KAPE Organisms in Humans. *Clin Infect Dis*. 2019;69:167-78..
 53. LI HK, ROMBACH I, ZAMBELLAS R, et al; O-VIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection *N Engl J Med* 2019; 380:425-36.
 54. HUANG SS, SINGH R, MCKINNEL JA et al., for the Project CLEAR Trial Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers *N Engl J Med* 2019; 380:638-50.
 55. HUANG SS, SEPTIMUS E, KLEINMAN K et al ABATE Infection trial team Chlorhexidine versus routine bathing to prevent multidrug-resistant organisms and all-cause bloodstream infections in general medical and surgical units (ABATE Infection trial): a cluster-randomised trial *Lancet*. 2019;393:1205-15.
 56. FASUGBA O, CHENG AC, GREGORY V, et al Chlorhexidine for meatal cleaning in reducing catheter-associated urinary tract infections: a multicenter stepped-wedge randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:611-9.
 57. DUKERS-MUIJRS NHTM, WOLFFS PFG, DE VRIES H, et al Treatment Effectiveness of Azithromycin and Doxycycline in Uncomplicated Rectal and Vaginal Chlamydia trachomatis Infections in Women: A Multicenter Observational Study (FemCure). *Clin Infect Dis*. 2019;69:1946-54.
 58. ROSS JDC, BRITAIN C, COLE M, et al on behalf of the G-ToG trial team Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial *Lancet* 2019; 393: 2511-20.
 59. CHEN MY, MCNULTY A, AVERY A, et al; Solitaire-U Team Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19:833-42.
 60. LISSAUER D, WILSON A, HEWITT CA et al. A Randomized Trial of Prophylactic Antibiotics for Miscarriage Surgery *N Engl J Med* 2019; 380:1012-21.
 61. KNIGHT M, CHIOCCHIA V, PARTLETT C, et al Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial *Lancet* 2019; 393: 2395-403.
 62. KOSKENVUO L, LEHTONEN T, KOSKENSALO S, et al Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation for elective colectomy (MOBILE): a multicentre, randomised, parallel, single-blinded trial. *Lancet*. 2019;394: 840-8.
 63. KULLBERG BJ, VISCOLI C, PAPPAS PG et al Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1981-9.
 64. DEL PRINCIPE MI, DRAGONETTI G, VERGA L, et al ; Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) Group 'Real-life' analysis of the role of antifungal prophylaxis in preventing invasive aspergillosis in AML pa-

- tients undergoing consolidation therapy: Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) 2016 study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:1062-8.
65. SALMANTON-GARCNA J, SEIDEL D, KOEHLER P, et al; FungiScope® ECMM/ISHAM Working Group. Matched-paired analysis of patients treated for invasive mucormycosis: standard treatment versus posaconazole new formulations (MoveOn). *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3315-27.
 66. KATZEN J, KOHN R, HOUK JL, ISON MG. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated With Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2019; 69:52-58.
 67. LYTRAS T., MOURATIDOU E, A ANDREOPOULOU, et al Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients With Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study *Clin Infect Dis.* 2019;69: 1896–902.
 68. ISON M G, PORTSMOUTH S, YOSHIDA Y, et al LB16. Phase 3 Trial of Baloxavir Marboxil in High-Risk Influenza Patients (CAPSTONE-2 Study) *Open Forum Infect Dis.* 2018 ; 5: S764–S765.
 69. BELONGIA EA, MCLEAN HQ. Influenza Vaccine Effectiveness: Defining the H3N2 Problem. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 :1817-23.
 70. VOLLING C, COLEMAN BL, KATZ K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of high-vs. standard dose trivalent inactivated influenza vaccine in health-care workers: a pilot randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:217-24.
 71. PIPANA JL, PIREZ A, MONTORO J, et al Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cross-sectional, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 1894-903.
 72. THOMPSON MG, KWONG JC, REGAN AK, et al PREVENT Workgroup Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multicountry Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1444-53.
 73. MAERTENS J, CORDONNIER C, JAKSCH P, et al. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation *N Engl J Med.* 2019;381:1136-47.
 74. DAGNEW AF, ILHAN O, LEE WS, et al; Zoster-039 study group Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:988-1000.
 75. MULLANE KM, MORRISON VA, CAMACHO LH, et al; V212 Protocol 011 Trial Team. Safety and efficacy of inactivated varicella zoster virus vaccine in immunocompromised patients with malignancies: a two-arm, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1001-12.
 76. SOULIE C, SANTORO MM, CHARPENTIER C, et al Rare occurrence of doravirine resistance-associated mutations in HIV-1-infected treatment-naive patients. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:614-7.
 77. ORKIN C, SQUIRES KE, MOLINA JM, et al ; DRIVE-AHEAD Study Group. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68:535-44.
 78. ABOUD M, KAPLAN R, LOMBAARD J, et al Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:253-64.
 79. GIANOTTI N, LORENZINI P, COZZI-LEPRI A, et al ; ICONA Foundation Study Group Durability of different initial regimens in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy with CD4+ counts <200 cells/mm³ and HIV-RNA >5 log₁₀ copies/mL. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2732-41.
 80. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, KOUANFACK C, MPOUDI-ETAME M et al Dolutegravir - Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1 *N Engl J Med* 2019; 381:816-26.
 81. NYAKU AN, ZHENG L, GULICK RM, et al; ACTG A5353 Study Team. Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:1376-80.
 82. CAHN P, MADERO JS, ARRIBAS JR, et al GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials *Lancet.* 2019;393:143-55.
 83. HOCQUELOUX L, RAFFI F, PRAZUCK T, et al MONCAY study group. Dolutegravir onothera-

- py Versus Dolutegravir/Abacavir/Lamivue for Virologically Suppressed People Living With Chronic Human Immunodeficiency Virus Infection: The Randomized Noninferiority MONotherapy of TivCAY Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1498-505.
84. BRAUN DL, TURK T, TSCHUMI F, et al Noninferiority of Simplified Dolutegravir Monotherapy Compared to Continued Combination Antiretroviral Therapy That Was Initiated During Primary Human Immunodeficiency Virus Infection: A Randomized, Controlled, Multisite, Open-label, Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1489-97.
 85. RIDDLER S A, BALKUS J E, PARIKH U M, et al Clinical and Virologic Outcomes Following Initiation of Antiretroviral Therapy Among Serconverters in the Microbicide Trials Network-020 Phase III Trial of the Dapivirine Vaginal Ring *Clin Infect Dis*, 2019; 69:523-9.
 86. BISWAL S, REYNALES H, SAEZ-LLORENS X, et al., for the TIDES Study Group Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents *N Engl J Med* 2019; 381:2009-19.
 87. CASEY RM, HARRIS JB, AHUKA-MUNDEKE S, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Final Report *N Engl J Med* 2019;381:444-54.
 88. BUONFRATE D, SALAS-CORONAS J, MUPOZ J, et al Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1181-90.
 89. TAYLOR WRJ, THRIEMER K, VON SEIDLEIN L, et al Short-course primaquine for the radical cure of *Plasmodium vivax* malaria: a multicentre, randomised, placebo-controlled non-inferiority trial *Lancet* 2019; 394: 929-38.
 90. LLANOS-CUENTAS A, LACERDA MVG, HIEN TT, et al Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria *N Engl J Med* 2019; 380:215-28.
 91. LLANOS-CUENTAS A, LACERDA MVG, HIEN TT, et al Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria *N Engl J Med* 2019; 380:229-41.
 92. POLITI L, GARTZONIKA K, SPANAKIS N, et al Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2197-202.
 93. PIREZ A, GATO E, PIREZ-LLARENA J, et al High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1244-52.
 94. PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M, BARTZAVALI C, LAMBROPOULOU A, et al Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from blaKPC- to blaVIM-harboring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/ avibactam. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2051-4.
 95. HAKKI M, HUMPHRIES RM, HEMARAJATA P et al Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2019;68:2045-52.
 96. RESENDIZ-SHARPE A, MERCIER T, LESTRADE PPA, et al Prevalence of voriconazole-resistant invasive aspergillosis and its impact on mortality in haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2759-66.
 97. FOONG K S, HSUEH K, BAILEY T C, et al A Cluster of Cefepime-induced Neutropenia During Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy *Clin Infect Dis*, 2019; 69: 534-7.
 98. SCHREIER DJ, KASHANI KB, SAKHUJA A, et al Incidence of Acute Kidney Injury Among Critically Ill Patients With Brief Empiric Use of Antipseudomonal β -Lactams With Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1456-62.
 99. CREW PE, ABARA WE, MCCULLEY L, et al Disseminated gonococcal infections in patients receiving eculizumab: a case series. *Clin Infect Dis*, 2019; 69:596-600.
 100. MOURAD A, STIBER JA, PERFECT JR, JOHNSON MD. Real world implications of QT prolongation in patients receiving voriconazole and amiodarone. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:228-33.
 101. KANG HR, LEE EK, KIM WJ, SHIN JY. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:453-61.
 102. ZASH R, HOLMES L, DISEKO M, et al Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana *N Engl J Med* 2019; 381:827-40.

Νεφρικό σύστημα

Νοσήματα νεφρών

Ε. Ψημένου, Π. Τσεκέ

- Οι αναστολείς του συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) επιβραδύνουν την επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου
- Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα όταν εκδηλώνεται με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να αντιμετωπισθεί με rituximab αντί για κυκλοσπορίνη
- Η αφαίρεση υγρών είναι προτιμότερο να γίνεται με ήπιο ρυθμό στην συνεχή αιμοδιήθηση στις μονάδες εντατικής θεραπείας
- Οι αναστολείς της προπυλ- υδροξυλάσης του παράγοντα που επάγεται από την υποξία είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της αναιμίας στην αιμοκάθαρση αλλά και σε προωμότερα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου

Χρόνια νεφρική νόσος

Η διαβητική νεφροπάθεια ευθύνεται για μεγάλο ποσοστό ασθενών που είναι σε στάδιο 5 ΧΝΝ παγκοσμίως. Μέχρι σήμερα οι ακρογωνιαίοι λίθοι της αντιμετώπισής της ήταν η καλή ρύθμιση του διαβήτη, η απώλεια βάρους και η καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Η εμφάνιση νέων φαρμάκων που μπορούν να επιβραδύνουν την επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου ενώ παράλληλα αντιμετωπίζουν τον διαβήτη τύπου 2 είναι πολύ σημαντική εξέλιξη¹. Στη μελέτη CREDESCENCE συμμετείχαν 4401 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 100mg canagliflozin ή placebo επί πλέον της αγωγής που ήδη ελάμβαναν για τον διαβήτη και για καταστολή του άξονα RAAS. Όλοι οι ασθενείς είχαν αλβουμινουρία με τον λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων > 300 και καλά διατηρημένη νεφρική λειτουργία με eGFR 30-60ml/min/1,73m². Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν το σύνθετο καταληκτικό σημείο τελικό στάδιο ΧΝΝ, διπλασιασμός κρεατινίνης ή θάνατος από νεφρική ή καρδιαγγειακή νόσο. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η μελέτη διεκόπη νωρίς λόγω επίτευξης του στόχου με μέσο όρο παρακολούθησης 2,62 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης του κύριου στόχου ήταν 30% μικρότερος για τους ασθενείς που έλαβαν canagliflozin σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Ο κίνδυνος εμφάνισης των νεφρικών καταληκτικών σημείων ήταν 34% μικρότερος για την canagliflozin ενώ μειωμένος ήταν και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 20-30% για τους ασθενείς υπό canagliflozin. Επειδή από προηγούμενες μελέτες υπήρχαν αναφορές για περισσότερους ακρωτηριασμούς και κατάγματα σε ασθενείς υπό canagliflozin στη μελέτη αυτή δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στην αναφορά των ακρωτηριασμών και των καταγμάτων που δεν ήταν σημαντικά περισσότερα (70 ασθενείς έναντι 63 στην ομάδα σύγκρισης). Τα επεισόδια ΟΝΑ και ουρολοιμώξεων επίσης δεν είχαν διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες και μόνο τα επεισόδια μυκητίασης γεννητικών οργάνων ήταν περισσότερα στην canagliflozin

αλλά συνολικά ήταν λίγα και για τις 2 ομάδες. Στη μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ ούτε ασθενείς χωρίς αλβουμινουρία ή με μόνο μικροαλβουμινουρία. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια σε στάδιο 2-3 ωφελούνται από τη χορήγηση canagliflozin².

Το φάρμακο semaglutide μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ακόμη και όταν είναι σε στάδιο 2-3 ΧΝΝ είναι το συμπέρασμα της μελέτης που έγινε σε 88 κέντρα σε 8 χώρες και συμπεριέλαβε συνολικά 324 ασθενείς. Το υπό μελέτη φάρμακο προστέθηκε στην αγωγή με σουλφονουλουρία, ή/και μετφορμίνη ή ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη σε προοδευτικά αυξανόμενη δόση για 26 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά της HbA1c και το σωματικό βάρος. Η semaglutide υπερέιχε του placebo και στα 2 σημεία με διαφορά μίας ποσοστιαίας μονάδας για την HbA1c ενώ οι ασθενείς έχασαν 3,7kg έναντι 1,1 της ομάδας που έλαβε placebo. Υπήρχαν περισσότερες γαστρεντερικές διαταραχές στο 10% των ασθενών υπό semaglutide, κυρίως ναυτία. Οι 26 εβδομάδες είναι πολύ σύντομος χρόνος για να φανεί σημαντική αλλαγή στη νεφρική λειτουργία όμως φαίνεται ότι το φάρμακο είναι ασφαλές όπως και τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας αυτής που όμως όλα χορηγούνται παρεντερικά σε αντίθεση με την semaglutide που είναι το πρώτο per-oral φάρμακο της κατηγορίας αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1³.

Σε μία ακόμα ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EMPA-REG φαίνεται ότι ο SGLT2 αναστολέας empagliflozin έχει ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία ανεξάρτητα από την καταστολή ή όχι του άξονα RAAS. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη μπορούσαν να είναι σε αγωγή με φάρμακα που καταστέλλουν τον άξονα RAAS και στις 3 ομάδες: 10mg, 25mg ή placebo αλλά δεν είχαν τυχαιοποιηθεί ως προς τη λήψη των φαρμάκων αυτών. Η επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν empagliflozin σε σχέση με placebo ενώ τα επεισόδια ΟΝΑ (λίγα συνολικά) ήταν περισσότερα σε όλους τους ασθενείς που ελάμβαναν ARB ή ACEi

ανεξάρτητα από το αν ήταν σε empagliflozin χαμηλή ή μεγαλύτερη δόση ή placebo⁴.

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη αξιολογήθηκε η μακροχρόνια επίδραση του atrasentan που είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της ενδοθληλίνης A στη νεφρική λειτουργία ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Χρειάστηκε να εξετασθούν 11.087 ασθενείς που προέρχονταν από 41 χώρες και 689 κέντρα για να επιλεγούν 5117 που έλαβαν δοκιμαστικά το φάρμακο ώστε να επιλεγούν για τυχαιοποίηση και ένταξη στη μακροχρόνια μελέτη μόνο όσοι είχαν μείωση της λευκωματουρίας κατά 30% και δεν παρουσίασαν κατακράτηση νερού. Τυχαιοποιήθηκαν τελικά 1325 ασθενείς στο υπό μελέτη φάρμακο σε δόση 0,75mg ημερησίως και 1323 σε placebo. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν το σύνθετο καταληκτικό σημείο του διπλασιασμού της κρεατινίνης ή τελικού σταδίου ΧΝΝ. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 2,2 χρόνια και στο διάστημα αυτό το καταληκτικό σημείο συνέβη σε 79/1325 (6,0%) των ασθενών υπό atrasentan σε σύγκριση με 105/1323 (7,9%) των ασθενών υπό placebo, $P=0,0047$. Η κατακράτηση νερού και η αναιμία που είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων του υποδοχέα της ενδοθληλίνης ήταν συχνότερα στην ομάδα atrasentan με τα σοβαρά περιστατικά που χρειάστηκαν εισαγωγή σε νοσοκομείο να είναι 3,5% έναντι 2,6% για το atrasentan και το placebo αντίστοιχα αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική όπως δεν ήταν και η διαφορά στους θανάτους 4,4% και 3,9% αντίστοιχα. Το συμπέρασμα είναι πως σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς το atrasentan μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ⁵.

Το roxadustat είναι αναστολέας της προπυλ-υδροξυλάσης του παράγοντα που επάγεται από την υποξία (hypoxia-inducible factor, HIF). Ο HIF ρυθμίζει το μεταβολισμό του σιδήρου και ευνοεί την ερυθροποίηση. Σε μελέτη που έγινε στην Κίνα τυχαιοποιήθηκαν 154 ασθενείς με ΧΝΝ σε αναλογία 2:1 να λάβουν roxadustat ή placebo 3 φορές εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες. Η αιμοσφαιρίνη (Hb) των ασθενών στην αρχή της μελέτης ήταν 7,0-10,0gr/dL. Μετά τις 8 εβδομάδες όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο ενώ σε κανέναν δεν χορηγήθηκε ενδοφλέβια σίδηρος για 18 εβδο-

μάδες. Η μεταβολή της Hb από την αρχή της μελέτης στις εβδομάδες 7-9 ήταν ο κύριος στόχος της μελέτης. Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο παρατηρήθηκε αύξηση της Hb κατά $1,9 \pm 1,2$ gr/dL ενώ στην ομάδα placebo μειώθηκε κατά $0,4 \pm 0,8$ gr/dL ($P < 0,0001$). Επίσης τα επίπεδα hepcidin που επηρεάζει τη διαθεσιμότητα του σιδήρου μειώθηκαν κατά $56,14 \pm 63,40$ ng/mL σε σύγκριση με $15,10 \pm 48,06$ ng/mL για το placebo ενώ και η χοληστερίνη μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα roxadustat. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες υπήρχαν περισσότερα επεισόδια υπερκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης στους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο. Σε Κινέζους ασθενείς που δεν είναι σε αιμοκάθαρση το roxadustat ήταν αποτελεσματικό στην αύξηση της αιμοσφαιρίνης και παρέμεινε αποτελεσματικό και στο διάστημα των 18 εβδομάδων που το έλαβαν όλοι οι ασθενείς⁶.

Η μελέτη έγινε αποκλειστικά σε Κινέζους ασθενείς και σε αριθμό ασθενών σημαντικά μικρότερο από τις μελέτες με ερυθροποιητίνες. Υπάρχουν σε εξέλιξη και άλλες μελέτες φάσης 3 με παράγοντες που επηρεάζουν τον HIF και τα αποτελέσματα αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον επειδή πρόκειται για καινούργια κλάση φαρμάκων με διαφορετικό τρόπο δράσης από τις ερυθροποιητίνες που μαζί με τον ενδοφλέβιο σίδηρο ήταν μέχρι τώρα η βάση της αντιμετώπισης της αναιμίας της ΧΝΝ⁷.

Η μεταβολική οξέωση που συνοδεύει την ΧΝΝ ενοχοποιείται για επιτάχυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο καταβολισμό των μυών και αυξημένη οστική απορρόφηση. Συνήθως αντιμετωπίζεται με χορήγηση διττανθρακικού νατρίου αλλά υπάρχει κίνδυνος υπερφόρτωσης με νάτριο και υπερογκαιμία. Το veverimer είναι ένα πολυμερές που δεσμεύει το υδροχλωρικό οξύ στο γαστρεντερικό σωλήνα απομακρύνοντάς το από τον οργανισμό. Χορηγήθηκε σε ασθενείς σε στάδιο 3-4 ΧΝΝ σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη σε δόση 6g ημερησίως για 12 εβδομάδες και συγκρίθηκε με placebo. Κύριος στόχος ήταν το σύνθετο καταληκτικό σημείο του ποσοστού των ασθενών που μετέβαλαν τα διττανθρακικά ορού κατά 4mmol/L ή περισσότερο σε διάστημα 12 εβδομάδων ή είχαν διττανθρακικά 22-29mmol/L. Τα αποτε-

λέσματα έδειξαν ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό με 71/120 (59%) των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο να επιτυγχάνουν τον στόχο έναντι 20/89 (22%) των ασθενών που έλαβαν placebo $P < 0,0001$. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν το γαστρεντερικό και ήταν κυρίως διάρροια που όμως δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Το νέο αυτό φάρμακο χορηγείται σαν εναιώρημα σε μία δόση μαζί με το μεσημεριανό γεύμα οπότε δεν επιβαρύνονται οι ασθενείς με επιπλέον χάπια και αντιμετωπίζει με διαφορετική προσέγγιση ένα δύσκολο πρόβλημα⁸.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χορηγούνται σε πολλά άτομα για αναλγησία και έλεγχο φλεγμονής ακόμα και σε ηλικιωμένους παρά την προειδοποίηση για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε μία αναδρομική μελέτη που έγινε στον Καναδά αναζητήθηκε η χορήγηση έστω και μίας δόσης ΜΣΑΦ από άτομα > 66 ετών το διάστημα 2007-2015. Συγκρίθηκαν 46107 χρήστες ΜΣΑΦ με 46107 άτομα που δεν είχαν λάβει ποτέ αυτά τα φάρμακα. Η σύγκριση έδειξε ότι υπήρχε μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσει κάποιος ONA και υπερκαλιαιμία σε διάστημα 30 ημερών από τη λήψη του φαρμάκου σε σχέση με άτομα που δεν είχαν καταγεγραμμένη χρήση ΜΣΑΦ: 0,8% έναντι 0,59% και 0,4% έναντι 0,23% αντίστοιχα, δεν φάνηκε όμως αυξημένη θνητότητα στους χρήστες. Η σύσταση για προσοχή στη χρήση αυτών των φαρμάκων σε ηλικιωμένα άτομα παραμένει σωστή⁹.

Ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας και παρουσιάζουν ONA χρειάζονται συχνά συνεχή αιμοδιήθηση για αφαίρεση υγρών. Στη τυχαίοποιημένη μελέτη RENAL που έγινε το διάστημα 2005-2008 στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία συμμετείχαν 1434 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε 35 μονάδες. Για να αξιολογηθεί η επίδραση του ρυθμού υπερδιήθησης στην επιβίωση των ασθενών έγινε δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3

ομάδες: εντατική υπερδιήθηση: $> 1,75$ mL/kg/h, μέση υπερδιήθηση: 1,01-1,75 mL/kg/h και ήπια υπερδιήθηση: $< 1,01$ mL/kg/h. Το διάστημα 0-6 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας δεν φάνηκε διαφορά στη θνητότητα ανάμεσα στις ομάδες όμως αργότερα υπήρξε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα που έγινε εντατική υπερδιήθηση και την ομάδα ήπιας υπερδιήθησης τις ημέρες 7-12: 51 θάνατοι (14,7%) έναντι 30 (8,6%) aHR: 1,51, 95% CI 1,13-2,02, τις ημέρες 13-26: 45 θάνατοι (15,3%) έναντι 25 (7,9%) aHR: 1,52, 95% CI 1,11-1,07 και τις ημέρες 27-90: 48 θάνατοι (19,2%) έναντι 29 (9,9%) aHR: 1,66, 95% CI 1,16-2,39 αντίστοιχα. Η θνητότητα αύξανε για κάθε 0,5mL/kg/h αύξησης του ρυθμού υπερδιήθησης. Η υποφωσφαταιμία ήταν πιο συχνή στην εντατική υπερδιήθηση ενώ τα επεισόδια αρρυθμίας ήταν ίδια για όλες τις ομάδες¹⁰.

Το DKK3 είναι ρυθμιστής της επικοινωνίας των σωληναριακών κυττάρων. Όταν τα σωληναριακά κύτταρα είναι σε κατάσταση stress εκκρίνουν DKK3 το οποίο μπορεί να μετρηθεί στα ούρα. Η αξία του μορίου αυτού στην πρόβλεψη της εμφάνισης ONA αξιολογήθηκε σε 733 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Όταν τα επίπεδα DKK3/κρεατινίνη στα ούρα ήταν > 471 pg/mg υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ONA ανεξάρτητα από την προεγχειρητική νεφρική λειτουργία ενώ ως δείκτης πρόβλεψης ήταν καλύτερος από άλλους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη. Σε ένα άλλο σκέλος της μελέτης έγινε ισχαιμική προετοιμασία προεγχειρητικά και αξιολογήθηκε η εμφάνιση ONA με παράλληλη μέτρηση του νέου δείκτη. Οι ασθενείς με υψηλό DKK3 προεγχειρητικά εμφάνισαν λιγότερα επεισόδια ONA αν είχαν προετοιμαστεί οπότε συμπεραίνουν οι ερευνητές ότι ο δείκτης χρησιμεύει όχι μόνο για την πρόβλεψη ONA και αντιμετώπιση μετεγχειρητικά αλλά και για την επιλογή ασθενών για προετοιμασία πριν το χειρουργείο ώστε να προληφθεί η εμφάνιση ONA¹¹.

Σπειραματονεφρίτιδες

Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα (MN)

είναι η κύρια αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες και οδηγεί το 40-50% των ασθενών σε στάδιο 5 ΧΝΝ σε 10 χρόνια αν δεν υφεθεί. Η κυκλοσπορίνη είναι μία από τις πιο αποτελεσματικές και με ανεκτό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών θεραπείες στην ΜΝ αλλά πολλοί ασθενείς υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της θεραπείας ενώ η ακόμα πιο αποτελεσματική αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη έχει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επειδή τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου οι ερευνητές της πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης MENTOR που διεξήχθη στην Αμερική υπέθεσαν ότι η στοχευμένη δράση του rituximab στα Β-λεμφοκύτταρα θα επιτύχει ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου χωρίς το υψηλό ποσοστό υποτροπής της κυκλοσπορίνης και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την κυκλοφωσφαμίδη. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν λευκωματουρία τουλάχιστον 5 γρ/24ωρο χωρίς βελτίωση σε διάστημα 3 μηνών με συντηρητική μόνο θεραπεία και με καλή νεφρική λειτουργία: CrCl > 40 ml/min/1,73m². Στη μελέτη συμμετείχαν 130 ασθενείς: οι 65 έλαβαν 2 δόσεις 1 gr rituximab αρχικά (1η και 15η ημέρα) και στους 6μήνες επανάληψη του σχήματος αν είχαν μερική ύφεση ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν κυκλοσπορίνη σε δόση 3,5mg/kg με αναπροσαρμογή ανάλογα με τα επίπεδα στο αίμα (επιθυμητά C₀: 125-175ng/ml) για 6 μήνες και συνέχιση της ίδιας αγωγής για άλλους 6 μήνες αν υπήρξε μερική ανταπόκριση. Αν η ύφεση ήταν πλήρης με λεύκωμα ούρων 24ωρου < 0,3gr/24ωρο τότε η αγωγή τελείωνε στους 6 μήνες (σταδιακά για την κυκλοσπορίνη) ενώ αν δεν υπήρχε ανταπόκριση στους 6 μήνες η θεραπεία είχε αποτύχει και πάλι τελείωνε. Στους 24 μήνες από την έναρξη της αγωγής οι 39 (60%) των ασθενών υπό rituximab ήταν σε πλήρη ή μερική ύφεση (πρωτογενής στόχος της μελέτης) έναντι 13 (20%) των ασθενών υπό κυκλοσπορίνη ενώ στους 12 μήνες τα αποτελέσματα ήταν 39 (60%) και 34 (52%) αντίστοιχα που σημαίνει ότι το rituximab δεν ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από την κυκλοσπορίνη στην επίτευξη ύφεσης αλλά ήταν καλύτερο στο να την διατηρήσει και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες^{12,13}.

Οι ασθενείς με ANCA (+) αγγειίτιδα χρειάζονται αγωγή για επίτευξη και διατήρηση ύφεσης της νόσου. Η αγωγή διατήρησης ύφεσης γίνεται με ανοσοκατασταλτικά που είναι ανεκτά σε μακροχρόνια χορήγηση αλλά σε περίπτωση υποτροπής η αγωγή είναι πάλι με κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab που έχουν περισσότερες παρενέργειες. Στη μελέτη των Tuin et al από την Ολλανδία εξετάστηκε η δυνατότητα χορήγησης μυκοφαινόλης (MMF), που είναι δημοφιλές φάρμακο συντήρησης ύφεσης, ως αγωγή εφόδου σε υποτροπή της νόσου. Συμμετείχαν 84 ασθενείς, όλοι σε αγωγή συντήρησης με αζαθειοπρίνη μετά την 1η ύφεση, όλοι σε 1η ή 2η υποτροπή, εκ των οποίων οι 41 έλαβαν MMF και οι 43 κυκλοφωσφαμίδη ενώ όλοι έλαβαν και κορτιζόνη. Στους 6 μήνες σε ύφεση ήταν οι 27/41 που έλαβαν MMF σε σύγκριση με 35 / 43 που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη (66% και 81% αντίστοιχα P=0,11). Επιπλέον η κυκλοφωσφαμίδη ήταν πιο αποτελεσματική και στην διατήρηση της νέας ύφεσης με ποσοστά ασθενών που ήταν ελεύθεροι νόσου στα 2 και 4 χρόνια 61% και 39% για την κυκλοφωσφαμίδη ενώ το MMF είχε ποσοστά 43% και 32% αντίστοιχα (P=0,17)¹⁴.

Στην οξεία φάση μικροσκοπικής ANCA (+) πολυαγγειίτιδας χορηγείται ή κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab αλλά όχι συνδυασμός των 2 φαρμάκων. Σε μία μελέτη που έγινε στην Αγγλία χορηγήθηκαν σε 66 ασθενείς ταυτόχρονα rituximab 1gr την ημέρα 0 και 15 και κυκλοφωσφαμίδη χαμηλή δόση IV 10mg/kg max 750mg μαζί με κορτιζόνη, με επαναληπτικές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης 500mg την εβδομάδα 4,6,8 και 10 και διατήρηση ύφεσης με αζαθειοπρίνη και χαμηλή δόση κορτιζόνης. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 56 μήνες και η σύγκριση έγινε με ασθενείς που είχαν πάρει μέρος στη μελέτη EUVAS. Το 96% των ασθενών είχαν επιτύχει ύφεση τον 6^ο μήνα ενώ η επιβίωση ασθενών και νεφρών ήταν 84 και 95% στα 5 χρόνια αντίστοιχα ενώ οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν 1,24/10 ασθενείς-έτη. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε χημειοπροφύλαξη με κοτριμοξαζόλη και όσοι ήταν υψηλού κινδύνου για φυματίωση και με ισονιαζίδη. Σε 84% των ασθενών τα ANCA αρνητικοποιήθηκαν ενώ στο 57% δεν είχε γίνει επανασύσταση των Β-λεμφοκυττά-

ρων ακόμα και 2 χρόνια μετά τη λήψη του rituximab. Στη συνεχή αυτή καταστολή αποδόθηκε το μικρό ποσοστό υποτροπών (15% στην 5ετία). Τα αποτελέσματα αυτά είναι καλύτερα από την EUVAS: για θάνατο HR 0,29 (95% CI 0,125-0,675), για αιμοκάθαρση HR 0,20 (95% CI 0,06-0,65) και υποτροπή HR 0,49 (95% CI 0,25-0,97)¹⁵.

Αιμοκάθαρση

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση πάσχουν σε ποσοστό που αγγίζει το 60% από κνησμό, ο οποίος αποκαλείται ουραιμικός κνησμός. Η βαρύτητα του ουραιμικού κνησμού στο 20-40% των ασθενών αυτών χαρακτηρίζεται ως μέτρια ή/και σοβαρή και συνδέεται με διαταραχές ύπνου, καταθλιπτική συνδρομή, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και κακή ποιότητα ζωής.

Στην παθογένεια του ουραιμικού κνησμού συμμετέχουν μεταβολικές και ανοσολογικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές λειτουργίας των υποδοχέων των ενδογενών οπιοειδών. Η difelikefalin (CR845) είναι ένας περιφερικά δρών, εκλεκτικός αγωνιστής των κ-υποδοχέων ενδογενών οπιοειδών.

Η υδρόφιλη πεπτιδική δομή της αποτρέπει την παθητική διάχυσή της διαμέσου των μεμβρανών και έτσι δεν έχει δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η μελέτη KALM-1 είναι μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή φάσης 3 κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε 56 κέντρα στις ΗΠΑ και αφορούσε σε ενήλικους ασθενείς σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση με μέτριο και σοβαρό κνησμό, ο οποίος εκτιμήθηκε με την κλίμακα WI-NRS (1-10 με αύξηση που ακολουθεί την ένταση του συμπτώματος). Οι 378 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη τυχαίοποιήθηκαν 1:1 σε 2 ομάδες: οι μισοί έλαβαν ενδοφλέβια διφελικεφαλίνη σε δόση 0,5mg/kg ΣΒ 3 φορές εβδομαδιαίως και οι υπόλοιποι έλαβαν placebo για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν διφελικεφαλίνη παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης του κνησμού κατά 3 μονάδες της κλίμακας (49,1% vs 27,9%, $p < 0,001$) χωρίς συμπτώματα εξάρτησης 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή¹⁶.

Η αναμία είναι μία από τις από τις συχνότερες επιπλοκές (αγγίζει το 90%) των ασθενών με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Για την αντιμετώπισή της χρησιμοποιείται ερυθροποιητίνη και σίδηρος σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί η χρήση μορίων που σταθεροποιούν τον παράγοντα που διεγείρεται από την αναμία (HIF). Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μελέτη φάσης 3 διάρκειας 6 μηνών για την εκτίμηση της αποδοτικότητας και της ασφάλειας roxadustat per-os συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορηγούμενη ερυθροποιητίνη A σε ασθενείς σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση. Η μελέτη συμπεριέλαβε 305 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 (204 έλαβαν roxadustat και 101 ερυθροποιητίνη A). Σε αντίθεση με τους ασθενείς που είναι σε πιο πρώιμο στάδιο ΧΝΝ στην αιμοκάθαρση, δεν φάνηκε τελικά να υπερτερεί το υπό μελέτη φάρμακο έναντι της ερυθροποιητίνης A. Επιπρόσθετα, υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση ήταν συχνότερη στους ασθενείς που λάμβαναν roxaustat¹⁷.

Επίσης μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 2 από την Ιαπωνία (DIALOGUE 4) σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με molidustat, έναν άλλο παράγοντα που αναστέλλει τον παράγοντα HIF, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα, αν και στην ίδια μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου το molidustat φάνηκε να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στη διόρθωση της αναμίας¹⁸.

Τέλος, σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3 σε 334 ασθενείς σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση ο παράγων JR-131, «ουσιωδώς αντίστοιχος» (biosimilar) της darbepoetin A φάνηκε ότι είναι θεραπευτικά ισοδύναμος με την υπό σύγκριση ερυθροποιητίνη¹⁹.

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αναδιαμόρφωσης (remodeling) της αριστερής κοιλίας διαδραματίζει και ο παράγων FGF-23 του οποίου τα επίπεδα αυξάνουν προοδευτικά με την μείωση του GFR. Παράγοντες που μειώνουν τον FGF23 όπως η βιταμίνη D και τα καλσιμμητικά θα μπορούσαν να μειώνουν την

υπερτροφία και την ίνωση της αριστερής κοιλίας. Αναμένονται τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης τυχαιοποιημένης μελέτης (ETECAR-HD) σε 62 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η οποία έχει ως στόχο τη σύγκριση του νέωτερου καλσιμιμητικού etecalcetide με την βιταμίνη D σε ό,τι αφορά τη διαχείριση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και της καρδιακής ίνωσης²⁰.

Τέλος, υπάρχουν νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση των καρδιακών επασβεστώσεων, ένα αρκετά συχνό φαινόμενο στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στο οποίο ενέχονται τόσο ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός όσο και η διαδικασία της «επιταχυνόμενης αθηροσκληρυνσης». Τα δεδομένα από τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2b με ένα νέο παράγοντα, τον SNF472 έναν εκλεκτικό αναστολέα σχηματισμού και ανάπτυξης κρυστάλλων υδροξυαπατίτη δείχνουν ότι αναστέλλεται η ανάπτυξη επασβεστώσεων σε στεφανιαία αγγεία και βαλβίδες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη μετά από ενδοφλέβια θεραπεία διάρκειας ενός έτους συγκριτικά με το placebo²¹.

Το tenapanor είναι ένα καινούργιο φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας της ΧΝΝ και δρα με διαφορετικό τρόπο από τα μέχρι τώρα φάρμακα, χωρίς δηλαδή να συμπλοκοποιεί τον φωσφόρο στον αυλό του εντέρου εμποδίζοντας έτσι την εντερική απορρόφησή του, αλλά μέσω αναστολής της δράσης του αντιμεταφορέα νατρίου -φωσφόρου (NHE3) στο τοίχωμα του εντέρου. Το φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση 3, 10 ή 30mg και συγκρίθηκε με placebo σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση για 8 εβδομάδες στην αρχική φάση της μελέτης και εν συνεχεία οι ασθενείς επανατυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε την προηγούμενη τους δόση ή placebo για 4 εβδομάδες (περίοδος απόσυρσης). Ο κύριος στόχος ήταν η διαφορά στα επίπεδα φωσφόρου τις 4 εβδομάδες απόσυρσης ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο και τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Το tenapanor ήταν αποτελεσματικό με μείωση φωσφόρου κατά 1,00, 1,02 και 1,19mg/dl για τις 3 δόσεις αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αναμενόμενες για τον τρόπο δράσης του φαρμάκου που αυξάνει την ποσότητα νερού και νατρίου στα κόπρανα²².

Στην περιτοναϊκή κάθαρση in vitro και in vivo αποτελέσματα σε επίμυες δείχνουν ότι η προσθήκη ενός δεσμευτικού μορίου στο περιτοναϊκό διάλυμα (liposome-supported PD) φαίνεται να συμβάλλει στην απομάκρυνση ουραιμικών τοξινών που συνδέονται με πρωτεΐνες (p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate, indole-3 acetic acid) των οποίων η αφαίρεση δεν είναι αποδοτική με την κλασική περιτοναϊκή κάθαρση λόγω του μοριακού τους βάρους²³.

Μεταμόσχευση νεφρού

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των οστών είναι συνηθισμένο πρόβλημα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού αλλά η χορήγηση διφωσφονικών για την αντιμετώπισή τους δεν είναι διαδεδομένη κυρίως λόγω του φόβου πρόκλησης αδυναμικής νόσου. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε σε μικρό αριθμό ασθενών (συνολικά 34) αλλά με προσεκτική μέτρηση παραμέτρων οστικού μεταβολισμού πριν και μετά τη μεταμόσχευση χορηγήθηκε στην ομάδα παρέμβασης το zolendronate ήδη από πριν την μεταμόσχευση. Όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρηση οστικής πυκνότητας με διπλή φωτονιακή απορρόφηση (DEXA), αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας στα άκρα (HR-pQCT) και βιοψίες οστού πριν και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αντίθετα με άλλες μελέτες το DEXA δεν έδειξε απώλεια οστικής μάζας σε καμία από τις 2 ομάδες μετά τη μεταμόσχευση και μάλιστα και οι 2 ομάδες είχαν βελτίωση της οστικής πυκνότητας, μεγαλύτερη στην ομάδα zolendronate. Οι βιοψίες οστού όμως έδειξαν μειωμένη συνοχή του οστού ενώ και η HR-pQCT έδειξε απώλεια οστού σε όλους αν και μικρότερη σε όσους έπαιρναν zolendronate. Αδυναμική νόσος δεν διαπιστώθηκε. Δεδομένου ότι τα κατάγματα στους μεταμοσχευμένους συμβαίνουν κυρίως στα περιφερικά οστά οι συγγραφείς συνιστούν χορήγηση διφωσφονικών σε όσους ασθενείς έχουν χαμηλή οστική μάζα κατά το χρόνο της μεταμόσχευσης στα οστά αυτά²⁴.

Ο συσχετισμός αλβουμινουρίας με καρδιαγγειακά συμβάματα έχει μελετηθεί εκτενώς στο γενικό πληθυσμό αλλά όχι ιδιαίτερα

σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Οι Weiner DE et al ανέλυσαν τα δεδομένα μίας πολυκεντρικής μελέτης που είχε γίνει για να μελετηθεί η επίδραση του φυλλικού οξέος στη μείωση των αγγειακών συμβαμάτων στη μεταμόσχευση νεφρού αλλά υπήρχαν στοιχεία και για την αλβουμινουρία σε 3511 ασθενείς. Η διάμεση τιμή του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων ήταν 24 (9-98)mg/gr, η διάμεση τιμή eGFR: 49 ± 18 ml/min/1,73m², η ηλικία των ασθενών 52 ± 9 έτη και η ηλικία των μοσχευμάτων 4,1(1,7-7,4) έτη. Υπήρχαν 1017 (29%) ασθενείς με ACR <10mg/g, 912 (26%) ACR 10-29mg/g, 1134 (32%) ACR 30-299 448(13%) ACR >300mg/g. Στα 4 χρόνια παρακολούθησης υπήρξαν 282 απώλειες μοσχευμάτων, 497 καρδιαγγειακά συμβάματα και 407 θάνατοι. Τα συμβάματα ήταν συχνότερα στους ασθενείς που είχαν χαμηλό eGFR και ACR >300mg/g αλλά και μόνο ο αυξημένος λόγος ACR: 30-299 και >300 ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα: HR 1,25 (95% CI, 0,96-1,61) και HR 1,55 (95% CI, 1,13-2,11) αντίστοιχα καθώς και για θάνατο: HR 1,65 (95% CI, 1,23-2,21) και HR 2,07 (95% CI, 1,46-2,94) αντίστοιχα. Παρά το ότι δεν υπήρχαν δεδομένα για επεισόδια απορρίψεων και η μέτρηση αλβουμίνης είχε γίνει μία μόνο φορά ο αριθμός των ασθενών και το διάστημα παρακολούθησης επιτρέπουν στους ερευνητές να συμπεράνουν ότι η λευκωματουρία είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με μεταμόσχευση νεφρού²⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. INGELFINGER JR AND ROSEN CJ, Clinical Credence-SGLT2 Inhibitors, Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380 (24):2371-2373.
2. PERKOVIC V, JARDINE MJ, NEAL B et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380 (24): 2295-2306.
3. MOZENSON O, BLICHER TM, ROSENLUND S et al PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; (7): 515-527.
4. MAYER GJ, WANNER C, WEIR MR et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 2019; 96 (2): 489-504.
5. HEERSPINK HJL, PARVING HH, ADDRESS DL et al SONAR Comitees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 393 (10184): 1937-1947.
6. CHEN N, HAO X, PENG H et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med.* 2019; 381 (11): 1001-1010.
7. KAPLAN J. Roxadustat and Anemia of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381 (11): 1070-1072.
8. WESSON DE, MATHUR V, TANGRI N et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393 (10179): 1417-1427.
9. NASH DM, REID – MARKLE M, BRIMBLE KS et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1145-1154.
10. MURUGAN R, KERTI SJ, CHANG CCH et al. Association of net ultrafiltration rate with mortality among critically ill adults with acute kidney injury receiving continuous venovenous hemodiafiltration. A secondary analysis of the randomised evaluation of normal vs augmented level (RENAL) of renal replacement therapy trial. *JAMA Network Open* 2019; 2 (6): e195418.
11. SCHUNK SJ, ZARBOCK A, MEERSCH M et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 2019; 394 (10197): 488-496.
12. FERVENZA FC, APPEL GB, BARBOUR BH et al. Rituximab or Cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 381 (1): 36-46.
13. RUGGENENTI P AND REMUZZI G. A first step

- toward a new approach to treating membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 381 (1): 86-88.
14. TUIN J, STASSEN PM, BOGDAN DI et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in non-life threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(7): 1021-1028.
 15. MCADOO SP, THOMAS-MEDJERAL N, GOPALUNI S et al; Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 63-73.
 16. FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020; 382 (3): 222-232.
 17. CHEN N, HAO C, LIU BC et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med.* 2019; 381 (11): 1011-1022.
 18. MAC DOUGALL IC, AKIZAWA T, BERNS JS et al. Effects of molidustat in the treatment of anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019; 14 (1): 28-30.
 19. NISHI S, YAMADA M, TSURUYA K et al. JR-131,a biosimilar of darbepoetin alfa, for the treatment of hemodialysis patients with renal anemia: a randomized, double-blinded, parallel group phase 3 study. *Ther Apher Dial*, 2019 epub.
 20. DORR K, KAMMER M, REINDLSCHW-AIGHOFER R et al. Effect of etelcalcetide on cardiac hypertrophy in hemodialysis patients: a randomised controlled trial (ETECAR HD). *Trials* 2019; 20(1): 601.
 21. RAGGI P, BELLASI A, BUSHINSKY D et al. Slowing progression of cardiovascular calcification with SNF472 in patients on hemodialysis: results of a randomised, phase 2b study. *Circulation*, 2019 epub.
 22. BLOCK GA, ROSENBAUM DP, YAN A et al. Efficacy and safety of tepanapor in patients with hyperphosphatemia receiving maintenance hemodialysis: a randomised phase 3 trial. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30 (4): 641-652.
 23. SHI Y, TIAN H, WANG Y et al. Removal of protein-bound uremic toxins by liposome-supported peritoneal dialysis fluid to assess impact on biomarkers of peritoneal health. *Kidney Int*, 2019; 39(6): 509-518.
 24. MARQUES IDB, ARAUJO MJCLN, GRACI-OLLI FG et al. A randomised trial of zoledronic acid to prevent bone loss in the first year after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(2): 355-365.
 25. WEINER DE, PARK M, TIGHIOUART H et al. Albuminuria and allograft failure cardiovascular disease events and all-cause death in stable kidney transplant recipients: a cohort analysis of the FAVORIT trial. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(1): 51-61.

Συντμήσεις

- ONA : οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- XNN : χρόνια νεφρική νόσος
- eGFR : υπολογισμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
- CrCl : κάθαρση κρεατινίνης
- RAAS : άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
- GLP-1 : glucagon like peptide
- SGLT2 : sodium-glucose co-transporter
- ACEi : αναστολέας μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
- ARB : αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 2
- HIF : hypoxia inducible factor
- ΜΣΑΦ : μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
- ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibodies
- ACR : λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων
- FGF 23 : fibrogen growth factor

Συμβάματα απο φάρμακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Σ. Κοντογιάννης, Ι. Τατούλη, Κ. Ευσταθίου

Η σύγχρονη θεραπευτική της πλειονότητας των νοσημάτων βασίζεται κατά κύριο λόγο στη φαρμακοθεραπεία. Είναι εξαρχής γνωστό πως κάθε φάρμακο εκτός από τις καθόλα επιθυμητές ενέργειες που σχεδιάστηκε να έχει προκειμένου να αναχαιτίσει το νόσημα, την ίδια στιγμή δύναται να παρουσιάσει παράλληλες ενέργειες μη επιθυμητές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι αποτέλεσμα της μη απόλυτα εκλεκτικής δράσης τους στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η συλλογή των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μια διαδικασία που ξεκινά από την έναρξη των κλινικών δοκιμών και η οποία όμως δεν τελειώνει ποτέ. Μάλιστα λέγεται πως η μεγαλύτερη συλλογή πραγματοποιείται από τη στιγμή που το φάρμακο εγκριθεί προς ευρεία κυκλοφορία. Η καταγραφή κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας είναι ευθύνη αλλά και χρέος κάθε θεράποντα ιατρού. Γι' αυτό καταβάλλεται μεγάλη προσπάθεια προκειμένου κάθε ιατρός να είναι ευαισθητοποιημένος σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνισης.

Από τις θεραπείες υποκατάστασης με βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και ορμόνες έως τα νεότερα χημειοθεραπευτικά και την εισαγωγή στην καθ' ημέρα ογκολογική κλινική πράξη της ανοσοθεραπείας, κάθε σκεύασμα μπορεί να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες, που είτε είναι ήδη γνωστές, είτε πρωτοεμφανίζονται και ως εκ τούτου συνήθως καταγράφονται στη βιβλιογραφία ως αξιοσημείωτες. Στο παρόν σύντομο πόνημά μας προσπαθήσαμε να

συγκεντρώσουμε ανεπιθύμητες ενέργειες διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων που δημοσιεύτηκαν στη βιβλιογραφία κατά το έτος 2019. Για κάθε φαρμακευτική ουσία παραθέτουμε την σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια και εν συνεχεία ο κάθε ενδιαφερόμενος μπορεί να ανατρέξει στη σχετική βιβλιογραφία.

Το ιδανικό φάρμακο είναι εκείνο που είναι απόλυτα εκλεκτικό στον τρόπο δράσης του και παράλληλα απόλυτα εξατομικευμένο στις ανάγκες του ίδιου του ασθενούς και όχι της νόσου από την οποία πάσχει ο ασθενής. Εξάλλου, ένα φαινόμενο που δεν πρέπει να παραβλέπουμε είναι η πολυφαρμακεία. Ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλές νοσολογικές οντότητες, και μεταξύ αυτών ξεχωρίζουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς, μπορεί να λαμβάνουν ταυτόχρονα πλήθος φαρμακευτικών σκευασμάτων. Κατά την χορήγηση ενός φαρμάκου, ιδίως σε τέτοιους πληθυσμούς, οφείλουμε να είμαστε προετοιμασμένοι για περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται τόσο στον ίδιο τον ευάλωτο οργανισμό, αλλά και στις αλληλεπιδράσεις δύο ή και πολύ περισσότερων φαρμάκων.

Φυσικά, τα σημερινά φάρμακα απέχουν πολύ από την έννοια του ιδανικού φαρμάκου, που παραμένει όμως στους μελλοντικούς στόχους της φαρμακολογίας ως μοχλός βελτίωσης και προόδου στην φαρμακευτική επιστήμη. Αυτό το γεγονός –της μη ύπαρξης ιδανικού φαρμάκου– επιφορτίζει τον κάθε κλινικό ιατρό να αντιμετωπίζει τον κάθε ασθενή του εξατομικευμένα, χο-

ρηγώντας φάρμακα αναγκαία, σε σωστά δοσολογικά σχήματα προσαρμοσμένα στις ανάγκες του και επιτηρώντας στενά τόσο την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων που συνταγογραφεί όσο και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων σε αλφαβητική σειρά

Αδαλιμουμάβη: Βαριά ανεμευλογία (Skuhala T, et al, 2019).

Αζασιτιδίνη: Πλευρο-περικάρδιο συλλογή (Goo K, et al, 2019).

Αλεμουζουμάμπη: Αυτονάνοσος θυρεοειδίτιδα (Alamo A, et al, 2019).

Αμισουλπρίδη: Εξωπυραμδική συνδρομή (Erguner Aral A, et al, 2019).

Αναστολέας αντλίας πρωτονίων: Υπομαγνησιαμία (Chrysant SG, 2019).

Αναστολέας αρωματάσης: Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Tenti S, et al, 2019).

Βαλπροϊκό οξύ: Νυκτερινή ενούρηση (Ozan K, et al, 2019).

Βαντετανίβη: Φωτοευαισθησία (Yin Y, et al, 2019).

Γαβαπεντίνη ή Πρεγκαμπαλίνη: Μυοκλονία (Desai A, et al, 2019).

Γαβαπετίνη: Ακράτεια (Rissardo JP, et al, 2019).

Δενατονιούμη: Άσθμα (Chen KH, et al, 2019).

Δενοσομάβη: Αγγειίτιδα c-ANCA (Sanchez A, et al, 2019).

Διφωσφονικά: Φλεγμονώδες οίδημα κόγχου (Herrera I, et al, 2019).

Δοσιταξέλη: Χονδρίτιδα (Kong TH, et al, 2019).

Ιβρουτινίβη: Βαριά αρθρίτιδα (Dasanu CA, 2019).

Ιματινίβη: Κυστική ακμή (Hwang A, et al, 2019).

Καπσεπαβίνη και οξαλιπλατίνη: Οξεία εγκεφαλοπάθεια (Godinho J, et al, 2019).

Κεφτριαξόνη: Εγκεφαλοπάθεια (Suzuki S, et al, 2019).

Κλεμποπρίδη: Οξεία δυστονική αντίδραση (Seo YW, et al, 2019).

Κλοζαπίνη: Οξεία δυστονία (Kaplan AM, et al, 2019).

Κοτριμοξαζόλη και Πενταμιδίνη: Υπογλυκαιμία (Okazaki M, et al, 2019).

Κριζοτινίβη: Σοβαρή βραδυκαρδία (Qiu Y, et al, 2019).

Λεβοφλοξασίνη: Διέγερση (Odeh M, et al, 2019).

Μεθυλπρεδνιζολόνη: Βραδυκαρδία (Ohshima M, et al, 2019).

Μελατονίνη: Πριαπισμός (Dreyer BA, et al, 2019).

Μετρονιδαζόλη: Νευροτοξικότητα (Cheema MA, et al, 2019).

Μετοφορμίνη: Γαλακτική οξέωση (Elmezughi K, et al, 2019).

Μπεβασιζουμάβη: Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (Vakiti A, et al, 2019).

Νιβολουμάβη: Ανεπάρκεια γλυκοκοτρικοειδών (Takeno A, et al, 2019).

Νιβολουμάβη: Απλαστική αναιμία (Comito RR, et al, 2019).

Νιβολουμάβη: Αυτοάνοσο κολίτιδα (Carpete F, et al, 2019).

Νιλοτινίβη: Οξεία ισχαιμική νέκρωση εντέρου (Li L, et al, 2019).

Ντουπιλουμάβη: Δερματίτιδα και αλωπεκία (Salguero-Fernandez I, et al, 2019).

Ολμεσαρτάνη: Ψωρίαση (Charfi O, et al, 2019).

Ολσεταμιβίρη: Σύνδρομο Stevens-Johnson (Zuo W, et al, 2019).

Οξαλιπλατίνη: Βαριά ραβδομύλωση (Pissarra A, et al, 2019).

Οπιοειδή: Δυσκοιλιότητα (Gallo P, 2019).

Πεμπρολιζουμάβη: Δερματικός λύκος (Blakeway EA, et al, 2019).

Πεμπρολιζουμάβη: Σύνδρομο Stevens Johnson (Hwang A, et al, 2019).

Πεμπρολιζουμάβη: Οξεία διάμεση νεφρίτιδα (Basnet S, et al, 2019).

Προπυλθειουρακίλη: Απλαστική αναιμία (Shaiikh H, et al, 2019).

Ριλουζόλη: Διάμεση πνευμονία (Inoue-Shibui A, et al, 2019).

Ριφαμπικίνη: Οξεία διάμεση νεφρίτιδα (Nagata M, et al, 2019).

Σεκουκινουμάβη: Κρυσταλική εναπόθεση στον κερατοειδή (Power B, et al, 2019).

Σοταλόλη και Σιπροφλοξασίνη: Κοιλιακή ταχυκαρδία (Devaux F, et al, 2019).

Σουνπινίβη: Υποθυρεοειδισμός (Vasileiadis T, et al, 2019).

Τελπιβουδίνη: Μυοπάθεια (Zou S, et al, 2019).

Τεριφλουνομίδη: Ψωρίαση (Negrotto L, et al, 2019).
Τιγκεκυκλίνη: Διέγερση (Zheng X, et al, 2019).
Τοπιραμάτη: Οξύ γλαύκωμα (Sierra-Rodriguez MA, et al, 2019).
Τοπιραμάτη: Στηθαγχικό πόνο (Ostroff JL, et al, 2019).
Τραμαδόλη και Βενλαφαξίνη: Μανία (Hefzi N, et al, 2019).
Τριμεθοπρίμη: Υπεργλυκαιμία (Du Plooy N, et al, 2019).
Φαινυτοΐνη: Χορεία (Patel DM, et al, 2019).
Φουσιδικό οξύ: Ηπατοκυτταρική βλάβη (He ZF, et al, 2019).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ALAMO A, CONDORELLI RA, LA VIGNERA S, CALOGERO AE. Autoimmune thyroid disease following treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan-Dec;33:2058738419843690. doi: 10.1177/2058738419843690.
- BASNET S, DHITAL R, THARU B. Acute Tubulointerstitial Nephritis: A Case Report on Rare Adverse Effect of Pembrolizumab. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 21;55(5). pii: E176. doi: 10.3390/medicina55050176.
- BLAKEWAY EA, ELSHIMY N, MUINONEN-MARTIN A, MARPLES M, MATHEW B, MITRA A. Cutaneous lupus associated with pembrolizumab therapy for advanced melanoma: a report of three cases. *Melanoma Res*. 2019 Jun;29(3):338-341. doi: 10.1097/CMR.0000000000000587.
- CAPETE F, MAPOSA M, LOBATÓN T, MESONERO F, RODRIGUEZ-LAGO I, CABRI E, CABRIADA JL, LÓPEZ-SANROMAN A, DOMÈNECH E. Nivolumab-induced immune-mediated colitis: an ulcerative colitis look-alike-report of new cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2019 May;34(5):861-865. doi: 10.1007/s00384-019-03268-4.
- CHARFI O, BADRI T, LAKHOVA G, KASTALLI S, EL AIDLI S, ZAOEM A. Plantar Psoriasis Associated with Olmesartan. *Curr Drug Saf*. 2019;14(1):77-79. doi: 10.2174/1574886313666181017120629.
- CHEEMA MA, SALMAN F, ULLAH W, ZAIN MA. Garbled speech: a rare presentation of metronidazole-induced neurotoxicity. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 1;12(3). pii: e227804. doi: 10.1136/bcr-2018-227804.
- CHEN KH, CHUNG KM, CHUNG JH, CHEN KT. Asthma associated with denatonium benzoate in a healthcare worker in Taiwan: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15818. doi: 10.1097/MD.00000000000015818.
- CHRYSANT SG. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia complicated with serious cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 May;17(5):345-351. doi: 10.1080/14779072.2019.1615446.
- Comito RR, Badu LA, Forcello N. Nivolumab-induced aplastic anemia: A case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Jan;25(1):221-225. doi: 10.1177/1078155217726159.
- DASANU CA. Severe arthritic syndrome due to ibrutinib use for chronic lymphocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Jun;25(4):1003-1005. doi: 10.1177/1078155218772327.
- DESAI A, KHERALLAH Y, SZABO C, MARAWAR R. Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: A case series and literature review. *J Clin Neurosci*. 2019 Mar;61:225-234. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.019.
- DEVAUX F, FILLET M, KRZESINSKI F. [Torsade de pointe resulting from a drug interaction between sotalol and ciprofloxacin]. *Rev Med Liege*. 2019 Jul;74(7-8):382-387.
- DREYER BA, AMER T, FRASER M. Melanotan-induced priapism: a hard-earned tan. *BMJ Case Rep*. 2019 Feb 21;12(2). pii: e227644. doi: 10.1136/bcr-2018-227644.
- DU PLOOY N, RAYNER B. Life-threatening hyperkalaemia due to trimethoprim in a patient treated for Pneumocystis jirovecii pneumonia. *S Afr Med J*. 2019 Jan 31;109(2):89-90. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i2.13660.
- ELMEZUGHY K, EKPEBEGH C. Metformin-associated lactic acidosis treated successfully by peritoneal dialysis in a resource limited setting: case report. *Pan Afr Med J*. 2019 Mar 11;32:112. doi: 10.11604/pamj.2019.32.112.18271.
- ERGUNER ARAL A, OZBERK B, SARISOY G. Rabbit syndrome as a side effect triggered by amisulpride. *Asia Pac Psychiatry*. 2019 Mar;11(1):e12345. doi: 10.1111/appy.12345.
- GALLO P. [Opioid-induced constipation in oncologic patient: a clinical case treated with naloxegol]. *Recenti Prog Med*. 2019 Mar;110(3):6e-9e. doi: 10.1701/3132.31184.
- GODINHO J, CASA-NOVA M, MESQUITA T, BAPTISTA MJ, ARAIJO F, VALE J, PASSOS

- COELHO JL. Acute reversible toxic encephalopathy during capecitabine and oxaliplatin treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Mar;**25**(2):497-501. doi: 10.1177/1078155217739686.
19. GOO K, UY R, ROSWARSKI J. Azacitidine-associated pleuropericardial effusion in myelodysplastic syndrome: A case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jul;**25**(5):1248-1252. doi: 10.1177/1078155218784762.
20. HE ZF, CHEN L, ZHANG JP, WANG QQ. Hepatotoxicity and hematologic complications induced by fusidic acid in a patient with hepatitis B cirrhosis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;**98**(45):e17852. doi: 10.1097/MD.000000000017852.
21. HEFZI N, GREKIN J, AHMED A. Mania induced by tramadol-venlafaxine combination. *J Opioid Manag.* 2019 Jul/Aug;**15**(4):342-344. doi: 10.5055/jom.2019.0519.
22. HERRERA I, KAM Y, WHITTAKER TJ, CHAMPION M, AJLAN RS. Bisphosphonate-induced orbital inflammation in a patient on chronic immunosuppressive therapy. *BMC Ophthalmol.* 2019 Feb 14;**19**(1):51. doi: 10.1186/s12886-019-1063-8.
23. HWANG A, ISKANDAR A, DASANU CA. Stevens-Johnson syndrome manifesting late in the course of pembrolizumab therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Sep;**25**(6):1520-1522. doi: 10.1177/1078155218791314.
24. HWANG A, ISKANDAR A, DEL ROSARIO M, DASANU CA. Cystic acne due to imatinib therapy for chronic myelocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jun;**25**(4):972-974. doi: 10.1177/1078155218761799.
25. INOUE-SHIBUI A, KATO M, SUZUKI N, KOBAYASHI J, TAKAI Y, IZUMI R, KAWAUCHI Y, KURODA H, WARITA H, AOKI M. Interstitial pneumonia and other adverse events in riluzole-administered amyotrophic lateral sclerosis patients: a retrospective observational study. *BMC Neurol.* 2019 Apr 27;**19**(1):72. doi: 10.1186/s12883-019-1299-1.
26. KAPLAN AM, PITTS WB, AHMED I. An Unexpected Circumstance: Acute Dystonic Reaction in the Setting of Clozapine Administration. *J Pharm Pract.* 2019 Feb;**32**(1):103-105. doi: 10.1177/0897190017737696.
27. KONG TH, HAN SM, SEO YJ. Chondritis of the ear after docetaxel-carboplatin chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jun;**25**(4):975-979. doi: 10.1177/1078155218762629.
28. LI L, LIU W, ZENG Z, CHEN S. Acute ischemic intestinal necrosis as a rare side effect of nilotinib. *Niger J Clin Pract.* 2019 Jan;**22**(1):131-133. doi: 10.4103/njcp.njcp_33_18.
29. LI T, LI GS. Hyponatremia induced by low-dose Tolvaptan in a Patient with refractory heart failure: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;**98**(27):e16229. doi: 10.1097/MD.0000000000016229.
30. NAGATA M, OHJI G, IWATA K. Acute tubulointerstitial nephritis caused by rifampicin: An increasing and often overlooked side effect in elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019 May;**57**(5):264-269. doi: 10.5414/CP203287.
31. NEGROTTO L, CORREALE J. Palmar pustular psoriasis associated with teriflunomide treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;**27**:400-402. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.020.
32. ODEH M, KOGAN Y, PAZ A, ELIAS N. Delirium induced by levofloxacin. *J Clin Neurosci.* 2019 Aug;**66**:262-264. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.055.
33. OHSHIMA M, KAWAHATA K, KANDA H, YAMAMOTO K. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2019 Jul;**29**(4):700-703. doi: 10.1080/14397595.2016.1276246.
34. OKAZAKI M, OKAZAKI M, NAKAMURA M, ASAGIRI T, TAKEUCHI S. Consecutive hypoglycemia attacks induced by co-trimoxazole followed by pentamidine in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS.* 2019 Jan;**30**(1):86-89. doi: 10.1177/0956462418795580.
35. OSTROFF JL, LECLAIR BARNET JN, OSTROFF ML, LASKEY CS. Topiramate-Induced Chest Pain: A Case Report. *J Pharm Pract.* 2019 Apr;**32**(2):236-239. doi: 10.1177/0897190017753922.
36. OZAN K, COSKUN Y, BORA CK, AYTEN Y. Valproic acid-induced nocturnal enuresis in pediatric patients. *Niger J Clin Pract.* 2019 Jan;**22**(1):108-112. doi: 10.4103/njcp.njcp_120_18.
37. PATEL DM, GURUMUKHANI JK, PATEL MV, PATEL GR. Phenytoin Induced Chorea: A Rare Adverse Effect of the Drug. *Curr Drug Saf.* 2019;**14**(1):51-52. doi: 10.2174/1574886313666181031161215.
38. PISSARRA A, MALHEIRO M, MATOS LV, PLACIDO AN. Severe rhabdomyolysis related to oxaliplatin adjuvant therapy for colorectal cancer. *BMJ Case Rep.* 2019 Apr 16;**12**(4). pii: e228673. doi: 10.1136/bcr-2018-228673.
39. POWER B, PILSON Q, FULCHER T. Secukinumab-Associated Crystalline Corneal Deposition. *Cornea.* 2019 Feb;**38**(2):249-251. doi: 10.1097/ICO.0000000000001789.

40. QIU Y, LI B, ZHANG Y, GUO X, XIANG C, WANG C, LU Y, REN S, ZHAO J. ALK-rearranged lung adenocarcinoma patient with development of severe sinus bradycardia after treatment with crizotinib: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(11):e14826. doi: 10.1097/MD.000000000014826.
41. RISSARDO JP, CAPRARA ALF. Gabapentin-Associated Urinary Incontinence: A Case Verified by Rechallenge. *Clin Neuropharmacol*. 2019 May/ Jun;42(3):91-93. doi: 10.1097/WNF.0000000000000334.
42. SALGÜERO-FERNANDEZ I, GONZALEZ DE DOMINGO MA, SUAREZ D, ROUSTAN-GULLÓN G. Dermatitis and alopecia in a patient treated with dupilumab: a new adverse effect? *Clin Exp Dermatol*. 2019 Apr;44(3):e41-e43. doi: 10.1111/ced.13858.
43. SANCHEZ A, LOZIER M, ADKINSON BC, I-LAIWY A. c-ANCA vasculitis after initiation of denosumab. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 1;12(3). pii: e228336. doi: 10.1136/bcr-2018-228336.
44. SEO YW, KO SH, JANG TC, KIM GM. Acute dystonic reaction induced by a single dose of clebopride: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15826. doi: 10.1097/MD.000000000015826.
45. SHAIKH H, KAMRAN A, SHAIKH S, MEWAWALLA P. Aplastic anemia secondary to propylthiouracil: A rare and life-threatening adverse effect. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Apr;25(3):715-718. doi: 10.1177/1078155217752079.
46. SIERRA-RODRIGUEZ MA, RODRIGUEZ-VICENTE L, CHAVARRI-GARCIA JJ, DEL RNO-MAYOR JL. Acute narrow-angle glaucoma induced by topiramate with acute myopia and macular striae: A case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2019 Mar;94(3):130-133. doi: 10.1016/j.oftal.2018.11.005.
47. SKUHALA T, ATELJ A, PREPOLEC J, ALMUFLEH M, STANIMIROVIĆ A, VUKELIĆ D. A case report of severe recurrent varicella in an ankylosing spondylitis patient treated with adalimumab - a new side effect after 15 years of usage. *BMC Infect Dis*. 2019 Feb 7;19(1):127. doi: 10.1186/s12879-019-3768-y.
48. SUZUKI S, NAITO S, NUMASAWA Y, ASADA M, SHOJI N, ZENIYA M, TAKAHASHI D, SATO H, IIMORI S, NOMURA N, SOHARA E, OKADO T, ISHIWATA Y, NAGATA M, RAI T, YOKOTA T, UCHIDA S. Encephalopathy Induced by High Plasma and Cerebrospinal Fluid Ceftriaxone Concentrations in a Hemodialysis Patient. *Intern Med*. 2019 Jun 15;58(12):1775-1779. doi: 10.2169/internalmedicine.1785-18.
49. TAKENO A, YAMAMOTO M, MORITA M, TANAKA S, KANAZAWA I, YAMAUCHI M, KANEKO S, SUGIMOTO T. Late-onset isolated adrenocorticotropic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2019 Feb 19;19(1):25. doi: 10.1186/s12902-019-0335-x.
50. TENTI S, GIORDANO N, CUTOLO M, GIANINI F, FIORAVANTI A. Primary antiphospholipid syndrome during aromatase inhibitors therapy: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(13):e15052. doi: 10.1097/MD.000000000015052.
51. VAKITI A, SINGH D, PILLA R, ALHAJ-MOUSTAFA M, FITZPATRICK KW. Bevacizumab-induced atypical hemolytic uremic syndrome and treatment with eculizumab. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Jun;25(4):1011-1015. doi: 10.1177/1078155218774895.
52. VASILEIADIS T, CHRISOFOLOS M, SAFIOLEAS M, KONTZOGLOU K, PAPAISIS K, SDROLIA A. Impact of sunitinib-induced hypothyroidism on survival of patients with metastatic renal cancer. *BMC Cancer*. 2019 Apr 30;19(1):407. doi: 10.1186/s12885-019-5610-8.
53. YIN Y, QIU XY, ZHANG YH, ZHANG B. A rare cutaneous phototoxic rash after vandetanib therapy in a patient with thyroid cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(31):e16392. doi: 10.1097/MD.000000000016392.
54. ZHENG X, JIANG H, XUE L, QIU F, ZHU S, LI X. Delirium induced by tigecycline treatment for *Acinetobacter baumannii* infection: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15399. doi: 10.1097/MD.000000000015399.
55. ZOU S, CHENG Z, SONG S, ZHU D, ZHU X. Telbivudine-Induced Myopathy Incidentally Detected by FDG PET/CT Imaging in a Patient With History of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2019 Feb;44(2):171-172. doi: 10.1097/RLU.0000000000002385.
56. ZUO W, WEN LP, LI J, MEI D, FU Q, ZHANG B. Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15553. doi: 10.1097/MD.000000000015553.

