

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ 2021**

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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ 2021

ΤΕΣΣΑΡΑΚΟΣΤΟΣ ΕΚΤΟΣ 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.



Copyright © 2021 - 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

Με ιδιαίτερη χαρά προλογίζω την τεσσαρακοστή έκτη έκδοση του παρόντος τόμου που αναφέρεται στην τεσσαρακοστή έβδομη ημερίδα της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Λόγω της συνεχώς αυξανόμενης ροής νέων επιστημονικών δεδομένων και κατ' αναλογία των ταχέως μεταβαλλόμενων θεραπευτικών τακτικών, η σύγχρονη ιατρική πρακτική απαιτεί συνεχή ενημέρωση και παρακολούθηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας από τον κλινικό ιατρό. Ο παρών τόμος περιέχει τις πιο σημαντικές εξελίξεις που δημοσιεύτηκαν κατά το τελευταίο έτος σχετικά με την θεραπευτική νοσημάτων της εσωτερικής παθολογίας από 10 ειδικότητες. Οι συγγραφείς και οι ομιλητές, όλοι μέλη και συνεργάτες της Θεραπευτικής Κλινικής ή του Παθολογικού Τομέα του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα, είναι ιδιαίτερα έμπειροι στην αντιμετώπιση των νοσημάτων που περιγράφουν και με σημαντικό σχετικό ερευνητικό έργο διεθνούς εμβέλειας. Συνεπώς, ο παρών τόμος, καθώς και η ημερίδα αποτελούν ωφέλιμες και αξιόπιστες πηγές ενημέρωσης των εξελίξεων της εσωτερικής παθολογίας τόσο για τον γενικό όσο και για τον ειδικό ιατρό.

Φέτος, η ημερίδα πραγματοποιείται διαδικτυακά εν μέσω της πανδημίας COVID-19, η οποία λόγω της σφοδρότητάς της έχει ανατρέψει διεθνώς τον τρόπο επικοινωνίας μας. Μέσα στο 2020 σύσσωμη η επιστημονική κοινότητα εστίασε στην έρευνα για την αντιμετώπιση της πανδημίας με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί πρωτόγνωρα μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων σχετικά με τη νόσο COVID-19. Μόνο μέσα στο 2020 δημοσιεύτηκαν 88.538 άρθρα στο PubMed! Παρόλο που η ποιότητα αυτών των δημοσιευμάτων ποικίλλει, υπάρχουν σημαντικές θεραπευτικές εξελίξεις σε αυτό το πεδίο που θα βοηθήσουν στην εξέλιξη της γνώσης όχι μόνο για τη νόσο COVID-19, αλλά και της ιατρικής επιστήμης γενικότερα. Ήδη η ανάπτυξη και ευρεία εφαρμογή των νέας τεχνολογίας mRNA εμβολίων κατά του SARS-CoV2 αποτελεί σημαντική εξέλιξη στον τομέα της ενεργητικής ανοσοποίησης, με ευρύτατες εφαρμογές στο μέλλον. Η Θεραπευτική Κλινική, ακολουθώντας τις επιστημονικές ανάγκες της εποχής, πρωτοπορεί στην αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Στο φετινό τόμο των Θεραπευτικών εξελίξεων, γίνεται ειδική αναφορά στα νέα δεδομένα της νόσου ανά σύστημα και θα ακολουθήσει ξεχωριστή συνεδρία για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλες και όλους τους Συναδέλφους που συνέβαλαν στη συγγραφή του Τόμου, καθώς και τον εκδοτικό οίκο για την εξαιρετική συνεργασία και την επιμελημένη έκδοσή του.

M.A. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μ.Ε. ΤΣΕΛΕΓΚΙΔΗ, Ι. ΚΑΝΑΚΑΚΗΣ: Εξελίξεις στη στεφανιαία νόσο	13
Ε. ΡΕΠΑΣΟΣ, Α. ΝΤΑΛΙΑΝΗΣ: Καρδιακή ανεπάρκεια	20
Σ. ΧΑΤΖΙΔΟΥ, Κ. ΤΑΜΠΑΚΗΣ: Εξελίξεις στην αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών	29
Γ. ΤΟΥΡΝΑΣ, Ι. ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΣ: Μυοκαρδιοπάθειες	34
Α. ΜΑΡΕΤΗ, Ι. ΜΠΑΡΑΜΠΟΥΤΗΣ, Ε. ΤΣΑΓΑΛΟΥ: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων	38
Α. ΜΑΡΕΤΗ, Ι. ΜΠΑΡΑΜΠΟΥΤΗΣ, Ε. ΤΣΑΓΑΛΟΥ: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση	41
Α. ΜΑΡΕΤΗ, Ι. ΜΠΑΡΑΜΠΟΥΤΗΣ, Ε. ΤΣΑΓΑΛΟΥ: Πνευμονική εμβολή	44
Α. ΜΠΡΙΑΣΟΥΛΗΣ, Α. ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ: Πνευμονική υπέρταση	47
Χ. Ο. ΤΡΙΚΚΑ: Στένωση αορτικής βαλβίδας	52
Χ. ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ: Εξελίξεις στα περιφερικά αγγεία	56
Ε. ΜΑΝΙΟΣ: Αρτηριακή υπέρταση	66
Ε. ΜΗΤΣΙΚΩΣΤΑ, Ε. ΚΟΡΟΜΠΟΚΗ: Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	73
Σ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΑΡΑΜΠΙΝΗΣ: Επείγουσα ιατρική: εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO) στην επείγουσα ιατρική	77
Δ. ΔΕΛΙΑΛΗΣ, ΕΥ. ΑΪΒΑΛΙΩΤΗ, Γ. ΜΑΥΡΑΓΑΝΗΣ, Κ. ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ: Δυσλιπιδαιμίες	82
Ν. ΜΑΚΡΗΣ, Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ: Καρδιο-ογκολογία	90
Σ. ΚΑΣΤΕΛΛΑΝΟΣ: COVID-19 και καρδιά	96

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Φ. ΘΕΟΔΩΡΑΚΑΚΟΥ, Π. ΜΑΛΑΝΔΡΑΚΗΣ, Ε. ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ, Μ. Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ: Νεότερες εξελίξεις στην θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος	107
Ι. ΝΤΑΝΑΣΗΣ-ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ, Μ. ΓΑΒΡΙΑΤΟΠΟΥΛΟΥ: Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom	114
Ε. ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ, Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ: Αμυλοείδωση	118
Χ. ΜΑΤΣΟΥΚΑ, Α.Θ. ΞΗΡΟΚΩΣΤΑ: Οξείες λευχαιμίες	119
Β.Θ. ΓΚΑΛΕΑ, Δ.Σ. ΜΠΑΡΜΠΑΡΟΥΣΗ: Νόσοι του αίματος πλην νεοπλασιών	124
Ν. ΚΑΝΕΛΛΙΑΣ, Δ. ΦΩΤΙΟΥ, Ε. ΤΕΡΠΟΣ: Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα	136
Ε. ΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗΣ-ΠΑΠΑΪΑΚΩΒΟΥ, Μ. ΜΗΓΚΟΥ, Ε. ΤΕΡΠΟΣ: Νοσήματα αίματος και νεοπλασίες – Λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα	145
Φ. ΖΑΓΟΥΡΗ, Μ. ΛΙΟΝΤΟΣ, Κ. ΚΟΥΤΣΟΥΚΟΣ, Μ. ΚΑΠΑΡΕΛΟΥ, Α. ΚΟΕΝ, Ρ. ΖΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Ε. ΣΚΑΦΙΔΑ, Ω. ΦΙΣΤΕ, Χ. ΜΑΡΚΕΛΛΟΣ, Ε. ΚΟΥΝΑΔΗ, Α.Μ. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗ, Α. ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΥ, Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ: Θεραπευτικές εξελίξεις σε συμπαγή νεοπλάσματα	164

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

A. ΜΗΤΡΑΚΟΥ, Γ. ΚΑΣΣΗ, Γ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Π. ΚΑΖΑΚΟΥ: Σακχαρώδης διαβήτης	181
Κ. ΣΑΛΤΙΚΗ: Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένου	195
Φ. ΚΑΝΟΥΤΑ, Ε. ΖΑΠΑΝΤΗ: Θεραπευτικές εξελίξεις στην οστεοπόρωση	201
Β. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ: Επινεφρίδια	206
Κ. ΣΑΛΤΙΚΗ: Νοσήματα των παραθυρεοειδών	209
A. ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ: Υποβιταμίνωση D	213
Σ. ΠΑΣΧΟΥ: Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης	218
Ε. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ: Σακχαρώδης διαβήτης και κύηση	222

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Γ. ΤΡΑΚΑΔΑ: Χρόνια αποφρακτικά νοσήματα – Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο – Αναπνευστική ανεπάρκεια	229
A. ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ: Φυματίωση	237
A. ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ: Διάχυτα παρεγχυματικά πνευμονικά νοσήματα	242

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

M. ΤΖΑΚΡΗ, Ε. ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ, ΣΠ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ: Παθήσεις ανώτερου πεπτικού	249
Γ. ΛΕΩΝΙΔΑΚΗΣ, Μ. ΣΤΟΥΠΑΚΗ, Σ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ: Ήπαρ	257
Γ. ΑΞΙΑΡΗΣ, Ε. ΖΑΜΠΕΛΗ: Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)	269
Β. ΓΚΑΓΚΑΡΗ, ΣΠ. ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ: Πάγκρεας	274

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΡΕΙΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Γ. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ, Μ. ΜΑΥΡΙΚΑΚΗΣ: Εξελίξεις στην αντιμετώπιση των ρευματικών παθήσεων	279
---	-----

ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ε. ΚΩΣΤΗΣ: Θεραπευτικές εξελίξεις στα λοιμώδη νοσήματα	297
Ε. ΚΟΡΟΜΠΟΚΗ, Ε. ΚΩΣΤΗΣ: COVID-19 λοίμωξη	313

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΝΕΦΡΩΝ

Ε. ΨΗΜΕΝΟΥ, Π. ΤΣΕΚΕ: Νοσήματα νεφρών	323
---------------------------------------	-----

ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

X. ΔΕΛΑΒΙΝΙΑ, Ι. ΤΑΤΟΥΛΗ, Σ. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ: Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων	335
--	-----

Νοσήματα κυκλοφορικού συστήματος

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Μ. Ε. Τσελεγκίδη, Ι. Κανακάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η επανααιμάτωση των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και μετρίου ή σοβαρού βαθμού ισχαιμία δεν ωφελεί περισσότερο από την συντηρητική αντιμετώπιση
- Συνεχώς αυξανόμενη χρήση της μεθόδου shockwave για την αντιμετώπιση σύμπλοκων ασβεστωμένων βλαβών
- Η πρωτογενής αγγειοπλαστική επιβεβαιώνει και μακροχρόνια υπεροχή έναντι της θρομβόλυσης σε ασθενείς με STEMI
- Η πλήρης επανααιμάτωση σε ασθενείς με STEMI φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας
- Σε νόσο στελέχους δεν παρατηρείται διαφορά στη μακροχρόνια θνητότητα ανάμεσα στην αγγειοπλαστική και στην χειρουργική αντιμετώπιση
- Η μείωση της διάρκειας λήψης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με STEMI και PCI φαίνεται να μειώνει τις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς να επηρεάζονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα
- Η κλοπιδογρέλη εξακολουθεί να προτείνεται σε ασθενείς με NSTEMI και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο καθώς και σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο
- Η τακτική της προθεραπείας τείνει να εγκαταλείπεται σε ασθενείς με NSTEMI που πρόκειται να οδηγηθούν άμεσα για επανααιμάτωση με αγγειοπλαστική
- Η διαδερμική αντιμετώπιση της λειτουργικής κυρίως ανεπάρκειας των κολποκοιλιακών βαλβίδων με σύγχρονες συσκευές φαίνεται να βελτιώνει την λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ασθενών
- Κατά την περίοδο Covid παρατηρήθηκε μειωμένη προσέλευση ασθενών για ΟΣΣ στα νοσοκομεία παγκοσμίως, ενώ η νόσος σχετίζεται με αυξημένη θρομβογονικότητα

Εξελίξεις στη Σταθερή Στεφανιαία Νόσο

Στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και μετρίου ή σοβαρού βαθμού ισχαιμία σε μη επεμβατικό έλεγχο η μελέτη **ISCHEMIA**¹ έδειξε ίδια ποσοστά επιβίωσης μεταξύ του σκέλους της επαναγγείωσης και της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής, αποτελέσματα τα οποία επιβεβαιώθηκαν και από πρόσφατη μετα-ανάλυση, επισημαίνοντας όμως την ύπαρξη λιγότερων εμφραγμάτων και συμπτωμάτων ασταθούς στηθάγχης στο σκέλος της επανααιμάτωσης². Επιπλέον, η επανααιμάτωση φάνηκε να ωφελεί τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και μετρίου βαθμού ισχαιμία με καρδιακή ανεπάρκεια / δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (EF-35-45%)³.

Σχετικά με την πιθανότητα ύπαρξης αποφρακτικού τύπου στεφανιαίας νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς δημοσιεύθηκε μελέτη όπου προτείνεται η συνδυασμένη χρήση δεδομένων τόσο από το pre test probability (φύλο, ηλικία και συμπτώματα) όσο και από το calcium score. Μάλιστα το κλινικό εργαλείο που στηρίζεται στο calcium score επιτρέπει την επαναταξινομήση των ασθενών σε χαμηλή πιθανότητα για αποφρακτικού τύπου στεφανιαία νόσο, οι οποίοι δεν χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο⁴.

Σε περιπτώσεις ήδη γνωστής στεφανιαίας νόσου η ύπαρξη ασβετωμένων βλαβών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την αγγειοπλαστική. Στη μελέτη **DISRUPT-CAD III** η λιθοτριψία/shockwave φαίνεται να κερδίζει έδαφος στην εφαρμογή της σε αντίστοιχες περιπτώσεις με πολύ καλά αγγειογραφικά αποτελέσματα, μειώνοντας την πιθανότητα επιπλοκών⁵.

Εξελίξεις στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

– **STEMI**: Το **16ετές follow up** της μελέτης **DANAMI-2**, επιβεβαίωσε την υπεροχή της

πρωτογενούς αγγειοπλαστικής έναντι της θρομβόλυσης στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST διαστήματος, μειώνοντας το σύνθετο τελικό σημείο θανάτου ή νοσηλείας για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και την καρδιακή θνητότητα⁶.

– **STEMI και Μικροαγγειακή δυσλειτουργία**: Παρόλο το όφελος από τη πρωτογενή αγγειοπλαστική και την αποκατάσταση ικανοποιητικής επικαρδιακής ροής των στεφανιαίων αγγείων, περίπου το 50% των ασθενών παρουσιάζει δυσλειτουργία στην μικροκυκλοφορία^{7,8}. Γίνονται προσπάθειες αντιμετώπισης του φαινομένου αυτού με χαρακτηριστικό παράδειγμα την ενδοφλέβια έγχυση β1 εκλεκτικών αναστολέων κατά την αγγειοπλαστική σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, γεγονός που φαίνεται ότι μειώνει το ποσοστό εμφάνισης κακοήθων αρρυθμιών και ίσως συμβάλλει στην μείωση της εμφραγματικής περιοχής και μακροπρόθεσμα σε καλή συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας⁹.

– **STEMI και Πολυαγγειακή Νόσος**: Το 2019 με την μελέτη **COMPLETE**¹⁰ φάνηκε ότι οι ασθενείς με STEMI και πολυαγγειακή νόσο ωφελούνται από την εφαρμογή αγγειοπλαστικής της ενόχου και μη ενόχου βλάβης, είτε κατά την διάρκεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής είτε σε δεύτερο χρόνο εντός 45 ημερών. Γεγονός το οποίο επιβεβαιώθηκε και από πρόσφατη μετα-ανάλυση, όπου η πλήρης επανααιμάτωση σε STEMI φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας¹¹. Νεότερα δεδομένα χρειάζονται για τον προσδιορισμό του χρονικού διαστήματος της πλήρους επανααιμάτωσης καθώς και για τον ρόλο που μπορεί να διαδραματίσουν οι νεότερες τεχνικές όπως η χρήση του FFR. Για το τελευταίο έχει παρατηρηθεί ότι παθολογικές τιμές FFR στις μη ένοχες βλάβες μετά από την αγγειοπλαστική της ενόχου συσχετίζονται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον¹².

– **ΟΣΣ και φλεγμονή**: Είναι ήδη γνωστό ότι η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης και έχουν γίνει προσπάθειες ελέγχου της ανταπόκρι-

σης που παρατηρείται στη χορήγηση αντιφλεγμονωδών παραγόντων όπως η κολχικίνη, όπου στα ΟΣΣ φαίνεται να μειώνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹³. Μάλιστα, η μελέτη COLCOT έδειξε ότι το όφελος είναι μεγαλύτερο όσο πιο γρήγορα ξεκινά η χορήγηση του φαρμάκου¹⁴.

– **Κύριο Στέλεχος και Πολυαγγειακή Νόσος:**

Σχετικά με το δίλημμα της αγγειοπλαστικής έναντι της χειρουργικής επαναϊμάτωσης σε νόσο στελέχους ή πολυαγγειακή νόσο, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα 10ετούς παρατήρησης της PRECOMBAT μελέτης, σύμφωνα με τα οποία δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θνητότητα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, επεμβάσεις επαναϊμάτωσης σχετικές με το υπεύθυνο αγγείο) μεταξύ των ασθενών με νόσο στελέχους που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με νέας γενιάς ενδοστεφανιαίες προθέσεις και όσων υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη¹⁵. Μάλιστα, η παραπάνω μελέτη συμπεριλήφθηκε σε μία μετα-ανάλυση του ίδιου έτους μαζί με τις μελέτες SYNTAX (10 years), EXCEL και NOBLE (5 years) προηγούμενων ετών, καταλήγοντας σε μη διαφορά στην μακροχρόνια θνητότητα ασθενών με νόσο στελέχους που αντιμετωπίστηκαν είτε με PCI- DES είτε με CABG. Παρατηρήθηκε μόνο αύξηση των επανεπεμβάσεων στο σκέλος της αγγειοπλαστικής¹⁶.

– **MINOCA:** Ωστόσο η στεφανιογραφία ορισμένες φορές αποκαλύπτει έμφραγμα του μυοκαρδίου με μη αποφρακτικές στεφανιαίες αρτηρίες (MINOCA). Η διάγνωση, θεραπεία και η πρόγνωση αυτών των ασθενών είναι λιγότερο καλά εδραιωμένα. Από registry καταγραφής ασθενών με ή χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο, οι ασθενείς με MINOCA είχαν χαμηλότερο ποσοστό θανάτου όλων των αιτιών και χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης επανεμφράγματος και καρδιακής ανεπάρκειας στο έτος, ενώ φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) με MINOCA έχουν σχετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο 1 έτος, ποσοστό όμως σημαντικά καλύτερο από αυτό των ασθενών με τυπικό αποφρακτικού τύπου έμφραγμα του μυοκαρδίου¹⁷.

Εξελίξεις στη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες μείωσης της διάρκειας χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική. Σε αυτά τα πλαίσια δημοσιεύτηκε η μελέτη **TICO** που αφορούσε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο, σύμφωνα με την οποία η διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνης και τικαγκρελόρη) και η συνέχιση μόνο με τικαγκρελόρη μετά τους 3 πρώτους μήνες από την PCI, φαίνεται να μειώνει τις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς να παρατηρείται αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁸. Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν και με σχετική μετα-ανάλυση¹⁹ σύμφωνα με την οποία η διακοπή της ασπιρίνης από το διπλό αντιαιμοπεταλιακό σχήμα, τον 1 με 3^ο μήνα μετά την αγγειοπλαστική, δεν συσχετίζεται με αύξηση των μειζόνων καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Σχετικά με την προθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά σε ασθενείς με NSTEMI, η μελέτη **EARLY** έδειξε μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων κατά την διάρκεια της επέμβασης σε όσους ασθενείς μέσου ή υψηλού κινδύνου οδηγούνταν άμεσα για επαναϊμάτωση χωρίς να λάβουν δόση φόρτισης με αντιαιμοπεταλιακά, σε σύγκριση με όσους οδηγήθηκαν καθυστερημένα για επεμβατική αντιμετώπιση²⁰.

Άλλη μία εξέλιξη σχετικά με τους ασθενείς με NSTEMI, προέρχεται από την μελέτη **POPULAR AGE**, σύμφωνα με την οποία άτομα >70 ετών με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο φαίνεται να ωφελούνται από την χορήγηση κλοπιδογρέλης έναντι των νεότερων P2Y12 αναστολέων των αιμοπεταλίων, παρουσιάζοντας λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς να επηρεάζεται η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων²¹.

Με την τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη **Alpheus**²² μελετήθηκε η επίδραση της τικαγκρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στην εμφάνιση μυοκαρδιακής νέκρωσης περιεπεμβατικά σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία

αφορούσαν την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου τύπου 4 σχετιζόμενου με την PCI και μείζονων αιμορραγιών, με την τικαγκρελόρη να μην αναδεικνύει ανωτερότητα έναντι της κλοπιδογρέλης, παρουσιάζοντας μόνο σημαντική διαφορά στην αύξηση των ελάσσονων αιμορραγιών στις 30 ημέρες.

Τέλος, σύμφωνα με την μελέτη **ISAR-REACT 5**, μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν οξεία στεφανιαία σύνδρομο με ή χωρίς αύξηση του ST διαστήματος, η συχνότητα εμφάνισης θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ εκείνων που έλαβαν πρασουγρέλη έναντι εκείνων που έλαβαν τικαγκρελόρη και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών μεταξύ των δύο ομάδων²³. Σε υποομάδα της παραπάνω μελέτης συγκρίθηκαν οι νεότεροι P2Y12 αναστολείς των αιμοπεταλίων, τικαγκρελόρη και πρασουγρέλη, σε ασθενείς με STEMI και PCI, χωρίς να παρατηρείται διαφορά στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και ΑΕΕ στο έτος), με αύξηση όμως του κινδύνου για υποτροπιάζοντα εμφράγματα στο σκέλος της τικαγκρελόρης²⁴.

Εξελίξεις στις βαλβιδοπάθειες

Η **Triluminate** μελέτη^{25,26} προσπάθησε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της διαδερμικής αντιμετώπισης μετρίου ή σοβαρού βαθμού λειτουργικής κυρίως ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η μελέτη συμπεριέλαβε 85 άτομα όπου παρατηρήθηκε στο έτος σε ποσοστό 81% μείωση τουλάχιστον κατά 1 βαθμό της ανεπάρκειας και κατά 40% μείωση των νοσηλειών σε σύγκριση με πριν την θεραπεία. Παρόλο τον μικρό αριθμό ασθενών υπήρχε εντυπωσιακή βελτίωση των συμπτωμάτων και βελτίωση δυναμικών παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση της μετρίου και σοβαρού βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα έτους της πολυκεντρικής μελέτης **CLASP**, όπου μελετήθηκε η ασφάλεια της

συσκευής PASCAL κυρίως σε λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς, οδηγώντας σε υψηλά ποσοστά επιβίωσης, χαμηλά ποσοστά επιπλοκών με ισχυρή και παρατεταμένη μείωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς συνοδευόμενη από σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής^{27,28}.

Σχετικά με την χρήση των NOACs σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες, η τυχαίοποιημένη μελέτη **RIVER** ανέδειξε μη κατωτερότητα της ριβαροξαμπάνης έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών, στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θάνατος, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, μείζονες αιμορραγίες) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και βιοπροσθετική μιτροειδή βαλβίδα²⁹.

Εξελίξεις στην καρδιογενή καταπληξία

Είναι γενικά αποδεκτό ότι είναι δύσκολη η συλλογή δεδομένων σχετικά με τους ασθενείς με STEMI και καρδιογενή καταπληξία ή καρδιακή ανακοπή, γι' αυτό και η συλλογή πληροφοριών προέρχεται κυρίως από μελέτες παρατήρησης και αναδρομικά δεδομένα³⁰. Παρόλη την ανάπτυξη της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής και της επίτευξης πρώιμης και έγκαιρης επαναϊμάτωσης, οι μισοί περίπου ασθενείς μετά από καρδιογενή καταπληξία καταλήγουν μέσα στις πρώτες 30 ημέρες ενώ στην 5ετία παρατηρείται αυξημένη επίπτωση θανατηφόρων συμβαμάτων³¹. Πολλές έρευνες γίνονται σχετικά με την συμβολή των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας στην τελική έκβαση των ασθενών, όπως η Impella όπου σε συνδυασμό με την χρήση VA-ECMO, μειώνει την θνητότητα στις 30 ημέρες³².

2020 έτος Covid-19

Το έτος 2020 θα μείνει στην ιστορία ως το έτος εξάπλωσης της πανδημίας Covid-19, η οποία επηρέασε τον χειρισμό, την αντιμετώπιση και την πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο³³. Στο πρώτο κύμα της πανδημίας (Μάρτιος- Απρίλιος) παρατηρήθη-

κε μείωση κατά 20-50% στις προσελεύσεις για οξεία στεφανιαία σύνδρομα τόσο στην Ελλάδα^{34,35}, όσο και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες³⁶.

Η νόσος Covid-19 θεωρήθηκε μια αρκετά θρομβογόνος κατάσταση³⁷, γεγονός που αποτυπώθηκε στο υψηλό φορτίο θρόμβου που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΟΣΣ³⁸, στα αυξημένα ποσοστά θρόμβωσης stent και στην αυξημένη θνητότητα αυτών των ασθενών³⁹.

Τέλος, σε ποσοστό 10-35% των νοσηλευόμενων ασθενών με Covid-19, παρατηρήθηκε κινητοποίηση των τιμών τροπονίνης⁴⁰, που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο στα πλαίσια της συστηματικής καταϊγίδας κυτταροκινών και της σοβαρής λοίμωξης⁴¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- JUDITH S. HOCHMAN at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019.
- SRIPAL BANGALORE, DAVID J. MARON, ET AL., Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials, *Circulation*. 2020;142:841-857.
- RENATO D. LOPES, KAREN P. ALEXANDER, ET AL., Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction- Insights From the ISCHEMIA Trial, *Circulation*. 2020;142:1725-1735.
- SIMON WINTHER, SAMUEL EMIL SCHMIDT, ET AL., Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease, *J Am Coll Cardiol* 2020, Pages 2433-2435.
- JONATHAN M. HILL, DEAN J. KEREIAKES, ET AL., Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease, *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2635-46.
- PERNILLE G THRANE, STEEN D KRISTENSEN, ET AL., 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction, *Eur Heart J*. 2020 Feb 14;41(7):847-854.
- XAVIER ROSSELLO, MANUEL LOBO-GONZALES, ET AL., Editor's Choice- Pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome, *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:443-456.
- LARA S F KONIJNENBERG, PETER DAMMAN, ET AL., Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction, *Cardiovasc Res*. 2020 Mar 1;116(4):787-805.
- IBANEZ B, Intravenous beta-blockers in STEMI: what you are about to do, do it quickly. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:459-461.
- SHAMIR R. MEHTA, M.D., DAVID A. WOOD, M.D., ET AL., Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction, *N Engl J Med* 2019; 381:1411-1421.
- KEVIN R BAINEY, THOMAS ENGSTRØM, Complete vs Culprit-Lesion-Only Revascularization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Cardiol*. 2020 May 20;5(8):1-9.
- ZSOLT PIRÓTH, BIANCA M. BOXMA-DE KLERK, ET AL., The Natural History of Nonculprit Lesions in STEMI: An FFR Substudy of the Compare-Acute Trial, *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2020 Apr, 13 (8) 954-961.
- JEAN-CLAUDE TARDIF, M.D., SIMON KOUZ, M.D., ET AL., Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction, *N Engl J Med* 2019; 381:2497-2505.
- NADIA BOUABDALLAOUI, JEAN-CLAUDE TARDIF, ET AL., Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), *Eur Heart J*. 2020 Nov 7;41(42):4092-4099.
- DUK-WOO PARK, JUNG-MIN AHN ET AL., Ten-Year Outcomes After Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Disease, *Circulation*. 2020;141:1437-1446.
- YOUSIF AHMAD, JAMES P. HOWARD, ET AL., Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials, *European Heart Journal* (2020) 0, 1-8.
- DREYER R, ROSANNA TAVELLA, ET AL., Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: out-

- comes in a Medicare population, *Eur Heart J*. 2020 Feb 14;41(7):870-878.
18. BYEONG-KEUK KIM, SUNG-JIN HONG, ET AL., Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome The TICO Randomized Clinical Trial, *JAMA*. 2020;323(23):2407-2416.
 19. MICHELLE L O'DONOGHUE, SABINA A MURPHY, MARC S SABATINE, The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y₁₂ Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):538-545.
 20. GILLES LEMESLE, MARC LAINE, ET AL., Optimal Timing of Intervention in NSTEMI-ACS Without Pre-Treatment: The EARLY Randomized Trial, *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 27;13(8):907-917.
 21. MARIEKE GIMBEL, KHALID QADERDAN, ET AL., Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial, *Lancet*. 2020 Apr 25;395(10233):1374-1381.
 22. JOHANNE SILVAIN, BENOIT LATTUCA, ET AL., Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial, *The Lancet*, November 14, 2020, S0140-6736 (20)32236-4.
 23. STEFANIE SCHÜPKE, M.D., FRANZ-JOSEF NEUMANN, M.D., ET AL., Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, *N Engl J Med* 2019; 381:1524-1534.
 24. ALP AYTEKIN, GJIN NDREPEPA, ET AL., Ticagrelor or Prasugrel in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention, *Circulation*. 2020;142:2329-2337.
 25. GEORGE W. VETROVEC, MD, MACC ; SYED TANVEER RAB, MBBS, FACC; Important Interventional Trials From EuroPCR 2020, ACC Aug 18, 2020.
 26. PHILIPP LURZ, RALPH STEPHAN VON BARDELEBEN, ET AL Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation, *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jan 26;77(3):229-239.
 27. MAZIMBA S, ET AL. Abstract 014. Presented at: Heart Failure Society of America Annual Scientific Meeting; Sept. 13-16, 2019; Philadelphia, PA.
 28. WEBB J. Six-month and one-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study (PCRONline.com website)
 29. H.P. GUIMARÃES, R.D. LOPES, P.G.M. DE BARROS E SILVA, ET AL., Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve, *N Engl J Med*, November 15, 2020.
 30. ZYMER U, BUENO H, ET AL., Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* Volume: 9 issue: 2, page(s): 183-197, March 1, 2020.
 31. MOHAMED A OMER, JEFFREY M TYLER, TIMOTHY D HENRY, ET AL., Clinical Characteristics and Outcomes of STEMI Patients With Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest, *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 May 25;13(10):1211-1219.
 32. BENEDIKT SCHRAGE, PETER MORITZ BECHER, ALEXANDER BERNHARDT, ET AL., Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation, *Circulation*. 2020;142:2095-2106.
 33. IBANEZ B. [Myocardial infarction in times of COVID-19]. *Rev Esp Cardiol* 2020; 73:975-977.
 34. MICHAEL I. PAPAFAKLIS MD, PHD CHRISTOS S. KATSOURAS MD GRIGORIOS TSIGKAS MD KONSTANTINOS TOUTOUZAS MD PERIKLIS DAVLOUROS MD GEORGE N. HAHALIS MD MARIA S. KOUSTA MD IOANNIS G. STYLIADIS MD KONSTANTINOS TRIANTAFYLLOU MD LOUKAS PAPPAS MD FOTINI TSIOURANTANI MD EFTHYMIA VARYTIMIADI MD ZACHARIAS-ALEXANDROS ANYFANTAKIS MD, PHD NIKOLAOS IAKOVIS MD PARASKEVI GRAMMATA MD HARALAMBOS KARVOUNIS MD ANTONIOS ZIAKAS MD GEORGE SIANOS MD, PHD DIMITRIOS TZIAKAS MD EVGENIA PAPPA MD ANNA DAGRE MD, PHD SOTIRIOS PATSILINAKOS MD ATHANASIOS TRIKAS MD THOMAS LAMPROU MD IOANNIS MAMARELIS MD GEORGIOS KATSIMAGKLIS MD DIMITRI KARMPALITIS MD, PHD KATERINA NAKA MD, PHD LAMPROS K. MICHALIS

- MD, PHD, FRCP, "Missing" acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 era in Greece: Medical care avoidance combined with a true reduction in incidence?, doi.org/10.1002/clc.234249
35. PANAYOTIS K VLACHAKIS, ANASTASIOS TEN-TOLOURIS, IOANNIS KANAKAKIS, Concerns for management of STEMI patients in the COVID-19 era: a paradox phenomenon, *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Nov;50(4):809-813.
 36. NICCOLI G, LUESCHER TF, CREA F. Decreased myocardial infarction admissions during COVID times: what can we learn? *Cardiovasc Res* 2020;116:e126–e128.
 37. NADKARNI GN, LALA A, BAGIELLA E, CHANG HL, MORENO P, PUJADAS E, ARVIND V, BOSE S, CHARNEY AW, CHEN MD, CORDON-CARDO C, DUNN AS, FARKOUH ME, GLICKSBERG B, KIA A, KOHLI-SETH R, LEVIN MA, TIMSINA P, ZHAO S, FAYAD ZA, FUSTER V. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815–1826.
 38. CHOUDRY FA, HAMSHERE SM, RATHOD KS, AKHTAR MM, ARCHBOLD RA, GUTTMANN OP, WOLDMAN S, JAIN AK, KNIGHT CJ, BAUMBACH A, MATHUR A, JONES DA. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1168–1176.
 39. SOLANO-LOPEZ J, ZAMORANO JL, PARDO SANZ A, AMAT-SANTOS I, SARNAGO F, GUTIERREZ IBANES E, SANCHIS J, REY BLAS JR, GOMEZ-HOSPITAL JA, SANTOS MARTINEZ S, MANEIRO-MELON NM, MATEOS GAITAN R, GONZALEZ D'GREGORIO J, SALIDO L, MESTRE JL, SANMARTIN M, SANCHEZ-RECALDE A. [Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak]. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:985–993.
 40. LALA A, JOHNSON KW, JANUZZI JL, RUSSAK AJ, PARANJPE I, RICHTER F, ZHAO S, SOMANI S, VAN VLECK T, VAID A, CHAUDHRY F, DE FREITAS JK, FAYAD ZA, PINNEY SP, LEVIN M, CHARNEY A, BAGIELLA E, NARULA J, GLICKSBERG BS, NADKARNI G, MANCINI DM, FUSTER V, Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533–546.
 41. SHAOBO SHI, MU QIN, YULI CAI, ET AL., Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019, *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2070-2079.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Ε. Ρεπάσος, Α. Σ. Νταλιάνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

A. Καρδιακή Ανεπάρκεια με Επηρεασμένο Κλάσμα Εξωθήσεως (HFrEF)

- Οι αναστολείς της πρωτεΐνης-συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με HFrEF ανεξαρτήτως της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη
- Το *vericiguat*, ένας ενεργοποιητής της γουανυλικής κυκλάσης, ελαττώνει τις επανεισαγωγές σε ασθενείς με HFrEF
- Η χρήση αναστολέα του *micro-RNA 132* είναι ασφαλής και ελαττώνει το NTproBNP
- Η ενδοστεφανιαία χορήγηση αλλογενών προγονικών κυττάρων σχετίζεται με ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας

B. Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξωθήσεως (HFpEF)

- Η σακουμιπιτριλ/βαλσαρατάνη βελτιώνει την πρόγνωση σε υποομάδες ασθενών με HFpEF (γυναίκες, πρόσφατη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, συστολική αρτηριακή πίεση 120-129 mmHg)

Γ. Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια

- Η ισταροξίμη (αναστολέας της αντλίας Na^+/K^+ της σαροπλασματικής μεμβράνης και ενεργοποιητής της αντλίας SERCA2a), το *cimlanod* (δότης νιτροξυλίου), η σοταγλιφλοζίνη (αναστολέας της πρωτεΐνης-συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2) και ο καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος φαίνεται να έχουν θέση στη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

Δ. Καρδιακή Ανεπάρκεια και Αρρυθμίες

- Παρόμοια αποτελεσματικότητα υποδόριων και διαφλέβιων απινιδωτών σε HFrEF

Α. Καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησεως (HF_rEF)

Αναστολείς SGLT2

Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) οι αναστολείς της πρωτεϊνής-συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, εμπαγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη και ερτουγλιφλοζίνη ελάττωσαν τις νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ)^{1,2,3,4}. Η σοταγλιφλοζίνη στη μελέτη SCORRED, στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ΣΔ2, χρόνια νεφρική νόσο και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ελάττωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του συνδυασμένου τελικού σημείου Καρδιαγγειακός θάνατος/Νοσηλεία για ΚΑ/Επίεγυσα επίσκεψη για ΚΑ (Σχετικός κίνδυνος: 0,67; 95% Όρια αξιοπιστίας, 0,52–0,85; $p < 0,001$). Δυστυχώς η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω έλλειψης χρηματοδότησης⁵. Σε υποανάλυση της μελέτης CANVAS η καναγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ελάττωσε σημαντικά το NTproBNP τόσο στο έτος όσο και 6 χρόνια μετά την έναρξη της μελέτης σε ασθενείς με ΣΔ2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁶.

Σε ασθενείς με HF_rEF

Σε ασθενείς με ΚΑ και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησεως (HF_rEF), η νταπαγλιφλοζίνη ελάττωσε τον κίνδυνο του συνδυασμένου τελικού σημείου Καρδιαγγειακός θάνατος/Επιδείνωση ΚΑ ανεξαρτήτως της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της νεφρικής λειτουργίας, της αρτηριακής πίεσης, της ηλικίας ή της αγωγής για ΚΑ⁷⁻¹¹. Επιπλέον, η νταπαγλιφλοζίνη βελτίωσε τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής¹² καθώς επίσης την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας¹¹. Το νεφροπροστατευτικό αποτέλεσμα της νταπαγλιφλοζίνης ήταν ανεξάρτητο της παρουσίας ΣΔ¹¹.

Παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα σε

HF_rEF διαπιστώθηκαν και με την εμπαγλιφλοζίνη. Συγκεκριμένα, η εμπαγλιφλοζίνη ελάττωσε το συνδυασμένο τελικό σημείο Καρδιαγγειακού θανάτου/ΚΑ, τις νοσηλείες για ΚΑ, την επιδείνωση ΚΑ και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ^{13,14}, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης¹⁵, της χρήσης σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (Σ/Β)¹⁶ και της νεφρικής λειτουργίας¹⁷.

Παθοφυσιολογική ερμηνεία στην ευεργετική επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με HF_rEF με ή χωρίς ΣΔ έδωσαν δύο μελέτες η SUGAR-DM-HF και η EMPA-TROPISM study. Και στις δύο μελέτες διαπιστώθηκε με μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με σημαντική μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας^{18,19}.

Σακουμπιτρίλη/Βαλσαρτάνη

Σε υποανάλυση της μελέτης PARADIGM-HF, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με HF_rEF λειτουργικής κλάσης κατά NYHA II-IV, διαπιστώθηκε μείωση του αιφνιδίου θανάτου με τη Σ/Β ανεξαρτήτως της παρουσίας απινιδωτή²⁰. Σε μικρότερη μελέτη που συμπεριέλαβε 30 ασθενείς με HF_rEF που έλαβαν Σ/Β διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ήδη από τον τρίτο μήνα της χορήγησης του φαρμάκου ενώ στους 6 μήνες διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας²¹. Σε άλλη αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε μικρό αριθμό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με HF_rEF ($v=23$), η χορήγηση Σ/Β βελτίωσε σημαντικά το κλάσμα εξώθησεως (ΚΕ) (από $29,7 \pm 4,4$ σε $40,8 \pm 10\%$, $p=0,002$) και τους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης και ενδοτοιχωματικής τάσης ενώ δεν συνοδεύτηκε από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες²².

Ενεργοποιητές της γουανυλικής κυκλάσης

Στη προοπτική πολυκεντρική μελέτη VICTORIA που συμπεριέλαβε 5050 ασθενείς με

HFrEF (KE<45%), η χορήγηση του ενεργοποιητή της γουανυλικής κυκλάσης vericiguat συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του τελικού καταληκτικού σημείου Καρδιαγγειακός θάνατος/Πρώτη νοσηλεία για ΚΑ (Σχετικός κίνδυνος: 0,90; 95% Όρια αξιοπιστίας: 0,82–0,98; $p=0,02$)²³. Το όφελος ωστόσο από το vericiguat οφείλονταν σε σημαντική μείωση των νοσηλείων για ΚΑ και όχι στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου. Ιδιαίτερο όφελος παρατηρήθηκε στην υπο-ομάδα των ασθενών με NT-proBNP<4000 pg/mL (Σχετικός Κίνδυνος: 0,77, 95% Όρια αξιοπιστίας: 0,68–0,88, $p<0,05$)²⁴.

Ενεργοποιητές της καρδιακής μυοσίνης

Η από του στόματος χορήγηση του ενεργοποιητή της καρδιακής μυοσίνης omecamtiv mecarbil σε ασθενείς με HFrEF και πρόσφατη απορρύθμιση ΚΑ, μείωσε σημαντικά το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο Καρδιαγγειακός θάνατος/Νοσηλεία για ΚΑ χωρίς ωστόσο να βελτιώσει τα μεμονωμένα δευτερογενή τελικά σημεία της μελέτης (καρδιαγγειακός θάνατος, βελτίωση των συμπτωμάτων, πρώτη νοσηλεία για ΚΑ, συνολική θνητότητα)²⁵.

Σε μία μικρότερη μελέτη φάσης IIa που συμπεριέλαβε 40 ασθενείς με HFrEF, ένας άλλος ενεργοποιητής της καρδιακής μυοσίνης το danicamtiv συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, βελτίωσε τον όγκο παλμού, την επιμήκη και κυκλοτερή παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας και το δείκτη λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου²⁶.

Αναστολή του microRNA-132

Σε μικρή μελέτη που συμπεριέλαβε 28 ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ μεταξύ 30 και 50%, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο φαρμακευτικός παράγοντας έναντι του microRNA-132 και συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο. Σε προκλινικά μοντέλα ο παράγων αυτός φαίνεται να περιορίζει ή και να αναστρέφει την ΚΑ. Στην ομάδα του φαρμάκου μελέ-

της διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του NTproBNP και του microRNA-132, οριακή μείωση βιοδεικτών μυοκαρδιακής ίνωσης ενώ παρατηρήθηκε και σημαντική μείωση του εύρους του QRS. Η χορήγηση του αναστολέα του microRNA-132 ήταν καλά ανεκτή χωρίς εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών²⁷.

Ανεπάρκεια μιτροειδούς

Σε λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς σε ασθενείς με HFrEF, η διαδερμική τοποθέτηση της συσκευής Mitraclip σχετίζεται με ευνοϊκότερα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα μόνο όταν μειωθεί σημαντικά η ανεπάρκεια της βαλβίδας. Συγκεκριμένα, σε αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 458 ασθενείς με HFrEF και λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς, η τοποθέτηση του Mitraclip βελτίωσε σημαντικά περισσότερο την επιβίωση στην υποομάδα των ασθενών που τόσο κατά την έξοδο όσο και 1 έτος μετά είχαν πολύ μικρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς ($\leq 1/4+$)²⁸.

Παρηγορητική θεραπεία

Σε μετα-ανάλυση 10 τυχαίοποιημένων μελετών που συμπεριέλαβε 921 ασθενείς με ΚΑ προχωρημένου σταδίου, η παρηγορητική θεραπεία με στρατηγικές ψυχολογικής, κοινωνικής, πνευματικής και άλλων μορφών υποστήριξης των ασθενών, μείωσε σημαντικά τις εισαγωγές στο νοσοκομείο, βελτίωσε την ποιότητα ζωής και τα συμπτώματα αλλά ωστόσο δεν βελτίωσε σημαντικά τη θνητότητα²⁹.

Μηχανική υποβοήθηση - LVAD

Σε αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 195 ασθενείς με HFrEF και μη αντιρροπούμενη ΚΑ τοποθετήθηκε διαδερμικά Ενδοαορτική αντλία αντιώθησης μέσω της μασχαλιαίας αρτηρίας. Με την Ενδοαορτική αντλία κατέστη δυνατή η γεφύρωση για μεταμόσχευση καρδιάς ή LVAD στο 68% των ασθενών. Παράγοντες που προέβλεπαν δυσμενή πρόγνωση των ασθενών ήταν η αυξημένη πίεση του δε-

ξιού κόλπου, αυξημένος λόγος πίεσης δεξιού κόλπου/πίεσης ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών, μικρότερη τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας και ΚΑ ισχαιμικής αιτιολογίας. Στο 37% των ασθενών χρειάστηκε αντικατάσταση της αντλίας λόγω δυσλειτουργίας³⁰.

Μετά από τη 2ετή παρακολούθηση ασθενών με τελικού σταδίου ΚΑ στους οποίους εμφυτεύθηκε η φυγόκεντρος αντλία HeartMate 3 (n=540) διαπιστώθηκε 83% επιβίωση, σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής και αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών (10,2% αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 9,7% αιμορραγία πεπτικού, 1,5% θρόμβωση της αντλίας)³¹. Ωστόσο, παρά την τοποθέτηση συσκευής μηχανικής υποβοήθησης μη παλμικής ροής, η μέγιστη ικανότητα για άσκηση παραμένει σοβαρά επηρεασμένη (Peak VO_2 : $10,6 \pm 3,1$ ml/kg/min)³². Σε μελέτη σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών (n=5), η ενδοστεφανιαία χορήγηση γονιδιακής θεραπείας και συγκεκριμένα της ισομορφής του ενζύμου SERCA2a ΑΤΡασης συνδεδεμένου με αδενοϊό-μεταφορέα αν και ήταν ασφαλής δεν βελτίωσε σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα ασθενών με LVAD πιθανώς λόγω αστοχίας στην ενσωμάτωση του γονιδιώματος στο μυοκάρδιο³³.

Αλλογενή προγονικά κύτταρα

Στη μελέτη ALLSTAR τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 142 ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ ($\leq 45\%$) μετά από πρόσφατο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και σημαντική ουλή της αριστερής κοιλίας ($\geq 15\%$) σε ενδοστεφανιαία χορήγηση αλλογενών προγονικών κυττάρων παραχθέντων από καρδιόσφαιρες έναντι εικονικού φαρμάκου. Αν και δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο μέγεθος της ουλής της αριστερής κοιλίας μεταξύ των 2 ομάδων 6 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, διαπιστώθηκε ωστόσο μεγαλύτερη μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας και του NTproBNP στην ομάδα των αλλογενών κυττάρων κατά το ίδιο χρονικό διάστημα³⁴. Μικρή βελτίωση στο ΚΕ κατά 4 μονάδες και του τελοσυστολικού όγκου κατά 38 ml διαπιστώθηκε στη μελέτη DYNAMIC 6 μήνες μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση

αλλογενών προγονικών κυττάρων από καρδιόσφαιρες σε ασθενείς με HFrEF (ΚΕ $\leq 35\%$) και ΝΥΗΑ III-IV υπό μέγιστη φαρμακευτική αγωγή³⁵.

Β. Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως (HFpEF)

Η χορήγηση Σ/Β σε ασθενείς με HFpEF συγκριτικά με τη χορήγηση Βαλσαρτάνης ελάττωσε σημαντικά τις νοσηλείες λόγω ΚΑ μόνο στην υποομάδα των γυναικών αλλά όχι στους άνδρες³⁶. Ιδιαίτερο όφελος από τη Σ/Β έχουν οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μετά από πρόσφατη νοσηλεία για ΚΑ³⁷. Επιπλέον μεγαλύτερο όφελος παρατηρείται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση 120-129 mmHg³⁸. Η Σ/Β ελαττώνει επίσης περισσότερο την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με τη βαλσαρτάνη³⁹. Στη μηχανιστική μελέτη PARALLAX, η Σ/Β μείωσε σημαντικά το NTproBNP σε ασθενείς με HFpEF χωρίς ωστόσο να βελτιώσει τη λειτουργική ικανότητα για άσκηση όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών⁴⁰.

Όσον αφορά τους ενεργοποιητές της γουανυλικής κυκλάσης, τόσο το vericiguat στη μελέτη VITALITY⁴¹ όσο και το praliciguat στη μελέτη CAPACITY⁴² δεν βελτίωσαν την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με HFpEF.

Γ. Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Η ενδοφλέβια 24ωρη χορήγηση ισταροξίμης, ενός αναστολέα της αντλίας Na^+/K^+ της σαροκοπλασματικής μεμβράνης και παράλληλα ενεργοποιητή της αντλίας SERCA2a σε ασθενείς με HFrEF και οξεία απορρύθμιση της ΚΑ βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία, αύξησε τον όγκο παλμού και μείωσε την καρδιακή συχνότητα χωρίς να προκαλέσει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες⁴³.

Ένας άλλος παράγοντας το cimlanod, που ανήκει σε μία νέα κατηγορία φαρμάκων τους δότες νιτροξυλίου (HNO) με αγγειοδιασταλτική, ινóτροπη και λυσίτροπη δράση, ελάττωσε σημαντικά το NTproBNP αλλά όχι το βαθμό δύσπνοιας μετά από 48ωρη ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με HFrEF και οξεία ΚΑ. Ωστόσο, μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου προκάλεσαν σημαντική υπόταση⁴⁴.

Η χορήγηση από του στόματος σοταγλιφλοζίνης, ενός αναστολέα της πρωτεΐνης-συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 των αθροιστικών σωληναρίων του νεφρού και της πρωτεΐνης-συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 1 του εντέρου μελετήθηκε σε ασθενείς με ΣΔ2 και πρόσφατη νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ. Το 78% των ασθενών είχαν ΚΕ<50%. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η σοταγλιφλοζίνη ελάττωσε κατά 33% το συνδυασμένο τελικό καταληκτικό σημείο Καρδιαγγειακός θάνατος/Συνολικές Νοσηλείες/Επείγουσες Επισκέψεις για ΚΑ⁴⁵.

Τέλος, η ενδοφλέβια χορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου κατά τη νοσηλεία ασθενών με οξεία ΚΑ, ΚΕ<50% και σιδηροπενική αναιμία ήταν ασφαλής και ελάττωσε τις νοσηλείες για ΚΑ αλλά όχι τον καρδιαγγειακό θάνατο⁴⁶.

Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες

Οι σύγχρονες φαρμακευτικές θεραπείες σε HFrEF βελτιώνουν σημαντικά την πρόγνωση και ελαττώνουν την επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου. Ως εκ τούτου τίθεται το ερώτημα κατά πόσο οι θεραπείες αυτές υπερτερούν των εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων - απινιδιστών (ICD) στην πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου σε HFrEF. Σε μεγάλη μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που συμπεριέλαβε 31.701 ασθενείς με HFrEF που λάμβαναν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, φάνηκε ότι η χρήση ICD συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση της ολικής θνητότητας κατά 15% και του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου κατά 51%. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζονταν από την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας⁴⁷.

Ο ρόλος των ICD στη βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση δεν έχει επαρκώς μελετηθεί, με δεδομένο ότι η νόσος συνδέεται με αυξημένη θνητότητα εξαιτίας αρρυθμιών, καρδιακής ανεπάρκειας και ηλεκτρομηχανικού διαχωρισμού. Σε πρόσφατη μελέτη 91 ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση, εκ των οποίων οι 41 με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη, εξετάστηκε η επίδραση των ICD στην επιβίωση. Είκοσι τρεις ασθενείς έλαβαν ICD και συγκρίθηκαν με τους υπόλοιπους 48 ασθενείς που δεν έλαβαν. Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 3,5 ετών, φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν απινιδιστή δεν παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν απινιδιστή (θνητότητα 39% έναντι 46% στις δυο ομάδες αντίστοιχα, $p=0,59$)⁴⁸.

Οι υποδόριοι απινιδιστές (SICD) σχεδιάστηκαν και εισήχθησαν σταδιακά στην κλινική πράξη προκειμένου να αποφευχθούν οι επιπλοκές που σχετίζονται με τα διαφλέβια απινιδωτικά ηλεκτρόδια. Ωστόσο, ο μεγαλύτερος όγκος τεκμηρίωσης και σύγκρισης με την κλασική διαφλέβια προσέγγιση μέχρι πρόσφατα βασιζόταν σε μελέτες παρατήρησης. Για το λόγο αυτό διεξήχθη μελέτη μη κατωτερότητας σε 849 ασθενείς με ένδειξη εμφύτευσης απινιδιστή αλλά χωρίς ένδειξη βηματοδότησης, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε εμφύτευση SICD ή διαφλέβιου απινιδιστή (TICD). Κατά τη διάρκεια διάρκειας παρακολούθησης 49 μηνών, το σύνθετο κύριο τελικό σημείο επιπλοκών που σχετίζονται με τη συσκευή ή απρόσφορης εκφόρτισης του απινιδιστή παρατηρήθηκε σε 68 ασθενείς και στις δυο ομάδες. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη συσκευή παρατηρήθηκαν σε 31 ασθενείς της ομάδος SICD και σε 44 ασθενείς της ομάδος TICD, ενώ απρόσφορες εκφορτίσεις παρατηρήθηκαν σε 41 και 29 ασθενείς των δυο ομάδων αντίστοιχα. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές στην ολική θνητότητα ή στις πρόσφορες εκφορτίσεις του απινιδιστή. Φαίνεται επομένως ότι σε ασθενείς με ένδειξη εμφύτευσης απινιδιστή αλλά χωρίς ένδειξη βηματοδότησης ο υποδόριος απινιδιστής δεν είναι κατώτερος από το διαφλέβιο ως προς τις επιπλοκές και τις απρόσφορες εκφορτίσεις⁴⁹.

Προηγούμενες μελέτες με τους υποδόρι-

ους απινιδιστές είχαν καταδείξει υψηλή συχνότητα απρόσφορων εκφορτίσεων συγκριτικά με τους διαφλέβιους απινιδιστές. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά προέρχονταν από μελέτες με τους SICD 1^{ης} γενιάς χωρίς να εφαρμόζονται νεότεροι αλγόριθμοι διάκρισης των ταχυαρρυθμιών. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε και διεξήχθη πρόσφατα η μελέτη UNTOUCHED προκειμένου να αξιολογήσει τη συχνότητα των απρόσφορων εκφορτίσεων με νεότερης γενιάς υποδόριους απινιδιστές και ενισχυμένους αλγορίθμους διάκρισης αρρυθμιών. Η μελέτη συμπεριέλαβε 1116 ασθενείς με ένδειξη εμφύτευσης απινιδιστή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, στους οποίους εμφυτεύθηκε SICD 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς οι οποίοι προγραμματίστηκαν για χορήγηση θεραπείας με βάση τη συχνότητα όταν αυτή ήταν μεγαλύτερη από 250 σφύξεις/λεπτό ή με βάση αλγόριθμο μορφολογικής διάκρισης όταν η συχνότητα ήταν μεταξύ 200-250 σφύξεων/λεπτό. Κατά την παρακολούθηση 18 μηνών, 95,9% των ασθενών ήταν ελεύθερο απρόσφορων εκφορτίσεων ενώ το 92,7% ήταν ελεύθερο επιπλοκών. Το ποσοστό επιτυχούς ανάταξης κοιλιακών ταχυαρρυθμιών ήταν 98,4%. Η συγκεκριμένη μελέτη επομένως κατέδειξε υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τη χρήση των SICD, ενώ η συχνότητα απρόσφορων εκφορτίσεων (3,1% στο πρώτο έτος) ήταν η χαμηλότερη που έχει καταγραφεί σε μελέτες υποδόριων απινιδιστών⁵⁰.

Ο ρόλος των ICD στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με LVAD παραμένει αμφιλεγόμενος, καθώς δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που υποδεικνύουν όφελος επιβίωσης σε αυτή την κατηγορία ασθενών από τη χρήση των ICD. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ηλεκτρομαγνητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των LVAD και των ICD καθώς και των απλών βηματοδοτών (PM). Σε αναδρομική μελέτη ενός κέντρου συμπεριελήφθησαν 106 ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε LVAD HeartMate II ή HeartMate 3. Μεταξύ των 85 ασθενών εξ αυτών, με εμφυτευμένο ICD ή PM, παρατηρήθηκε ηλεκτρομαγνητική αλληλεπίδραση, η οποία ορίστηκε ως αδυναμία ελέγχου (interrogation) της συσκευής, σε συνολικά 11 ασθενείς, 6 ασθενείς με HMII και 5 ασθενείς με HM3 (15% και 11% αντίστοιχα).

Η ηλεκτρομαγνητική αλληλεπίδραση στους ασθενείς με HMII ήταν παρούσα σε συσκευές της εταιρίας St Jude /Abbott ενώ στους ασθενείς με HM3 παρατηρήθηκε κυρίως με συσκευές της εταιρίας Biotronic. Κρίνεται επιβεβλημένη η προοπτική παρακολούθηση των ασθενών με LVAD σε μεγάλα μητρώα καταγραφών προκειμένου να διερευνηθεί επαρκώς συνολικά η συχνότητα και οι επιπτώσεις της ηλεκτρομαγνητικής αλληλεπίδρασης των LVAD με βηματοδοτικές και απινιδωτικές συσκευές⁵¹.

Η τροποποίηση της καρδιακής συσταλτικότητας – cardiac contractility modulation (CCM) – αποτελεί μια πρωτοποριακή θεραπευτική μέθοδο που βασίζεται σε ενδοκαρδιακή συσκευή, η οποία χορηγεί ηλεκτρικά ερεθίσματα που δεν προκαλούν διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου. Η μέθοδος έχει προσφάτως λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας μεταξύ 25 και 45% και εύρος QRS < 130 msec οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η CCM είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην ελάττωση των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια και στη βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθενών. Σε πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των υφιστάμενων μελετών διαπιστώθηκε ότι μεταξύ συνολικά 801 ασθενών που συμπεριελήφθησαν στις εν λόγω μελέτες η θεραπεία με CCM βελτίωσε σημαντικά τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, την απόσταση βάρδισης 6 λεπτών και παραμέτρους ποιότητας ζωής όπως εκτιμήθηκαν από το ερωτηματολόγιο MLWHFQ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες απαιτούνται για την κατάδειξη της επίδρασης της θεραπευτικής αυτής μεθόδου σε κλινικές παραμέτρους όπως η συνολική επιβίωση και η νοσηρότητα⁵².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- SEFEROVIC PM, FRAGASSO G, PETRIE M et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association

- of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1495–1503.
2. SEFEROVIC PM, COATS AJS, PONIKOWSKI P et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196–213.
 3. CANNON CP, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435.
 4. COSENTINO F, CANNON CP, CHERNEY DZI et al. On behalf of the VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation* 2020;142:2205–2215.
 5. BHATT DL, SZAREK M, PITT B et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
 6. JANUZZI JL, XU J, LI JW et al. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2076–2085. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.004
 7. PETRIE MC, VERMA S, DOCHERTY KF et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020;323:1353–1368.
 8. DOCHERTY KF, JHUND PS, INZUCCHI SE et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;41:2379–2392.
 9. MARTINEZ FA, SERENELLI M, NICOLAU JC et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation* 2020;141:100–111.
 10. SERENELLI M, BOHM M, IZUCCHI SE et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J* 2020;41:3402–3418.
 11. JHUND PS, SOLOMON SD, DOCHERTY KF et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2020.10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
 12. KOSIBOROD MN, JHUND PS, DOCHERTY KF et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90–99.
 13. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
 14. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
 15. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status—results from the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>.
 16. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021, Jan 11;ehaa968. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa968.
 17. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* (London, England) 2020;396:819–829.
 18. LEE MMY, BROOKSBANK KJM, WETHERALL K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
 19. SANTOS-GALLEGO CG, VARGAS-DELGADO AP, REQUENA JA et al. Randomized trial of empagliflozin in non-diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020.10.1016/j.jacc.2020.11.008.
 20. ROHDE LE, CHATTERJEE NA, VADUGANATHAN M et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause: a PARADIGM-HF analysis. *JACC Heart Fail* 2020;8:844–855.

21. MAZZETTI S, SCIFO C, ABETE R et al. Short-term echocardiographic evaluation by global longitudinal strain in patients with heart failure treated with sacubitril/valsartan. *ESC Hear Fail* 2020;7:964–972.
22. LEE S, OH J, KIM H et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. *ESC Hear Fail* 2020;7:1125–1129.
23. ARMSTRONG PW, PIESKE B, ANSTROM KJ et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893.
24. EZEKOWITZ JA, O'CONNOR CM, TROUGHTON RW et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study. *JACC Heart Fail* 2020;8:931–939.
25. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2020. 10.1056/NEJMoa2025797.
26. VOORS AA, TAMBY JF, CLELAND JG et al. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1649–1658.
27. TUBEL J, HAUKE W, RUMP S et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2020. 10.1093/eurheartj/ehaa898.
28. REICHART D, KALBACHER D, RUBSAMEN N et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1840–1848.
29. SAHLOLLBEY N, LEE CKS, SHIRIN A et al. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2020. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1783>.
30. BHIMARAJ A, AGRAWAL T, DURAN T et al. Percutaneous Left Axillary Artery Placement of Intra-Aortic Balloon Pump in Advanced Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail*. 2020 Apr;8(4):313–323.doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.011.
31. ZIMPFER D, GUSTAFSSON F, POTAPOV E et al; on behalf of the ELEVATE Investigators. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *European Heart Journal* 2020;1–9, doi:10.1093/eurheartj/ehaa639
32. MOSS N, RAKITA V, LALA A et al. Hemodynamic Response to Exercise in Patients Supported by Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. *JACC Heart Fail*. 2020 Apr;8(4):291–301.doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.013. Epub 2020 Feb 6
33. LYON AR, BABALIS D, MORLEY-SMITH AC et al. Investigation of the safety and feasibility of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with chronic heart failure supported with a left ventricular assist device - the SERCA-LVAD TRIAL. *Gene Ther*. 2020 Jul 15.doi: 10.1038/s41434-020-0171-7. Online ahead of print.
34. MAKKAR RR, KEREIAKES DJ, AGUIRRE F et al. Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2020 Aug 4;ehaa541.doi: 10.1093/eurheartj/ehaa541. Online ahead of print.
35. CHAKRAVARTY T, HENRY TD, KITTLESOM M et al. Allogeneic cardiosphere-derived cells for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: the Dilated cardiomyopathy Intervention with Allogeneic Myocardially-regenerative Cells (DYNAMIC) trial. *EuroIntervention*. 2020 Jul 17;16(4):e293–e300.doi: 10.4244/EIJ-D-19-00035.
36. McMURRAY JJV, JACKSON AM, LAM CSP et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338–351.
37. 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* 2020;75:245–254.
38. SELVARAJ S, CLAGGETT BL, BOHM M et al. Systolic blood pressure in heart failure with preserved ejection fraction treated with sacubitril/valsartan. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1644–1656.
39. McCausland FR, LEFKOWITZ MP, CLAGGETT B et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2020;142:1236–1245.

40. BUENO H, MOURA B, LANCELLOTTI P et al. The year in cardiovascular medicine 2020: heart failure and cardiomyopathies. *European Heart Journal* (2021) 00, 1–14.
41. ARMSTRONG PW, LAM CSP, ANSTROM KJ et al.; VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1512–1521.
42. UDELSON JE, LEWIS GD, SHAH SJ et al. Rationale and design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of the soluble guanylate cyclase stimulator praliciguat over 12 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction (CAPACITY HFpEF). *Am Heart J* 2020;222:183–190.
43. CARUBELLI V, ZHANG Y, METRA M et al.; the Istaroxime ADHF Trial Group. Treatment with 24 hour istaroxime infusion in patients hospitalized for acute heart failure: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1684–1693.
44. FELKER GM, McMURRAY JJV, CLELAND JG et al. Effects of a Novel Nitroxyl Donor in Acute Heart Failure: The STAND-UP AHF Study. *JACC Heart Fail.* 2021 Feb;9(2):146-157. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.012. Epub 2020 Nov 25.
45. BHATT DL, SZAREK M, STEG PG et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.
46. PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England) 2020. 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
47. GAMA F, FERREIRA J, CARMO J et al. Implantable cardioverter-defibrillators in trials of drug therapy for heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 21;9(8):e01577. doi: 10.1161/JAHA.119.015177. Epub 2020 Apr 15.
48. KIM EJ, HOLMES BB, HUANG S et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2020;22(8):1216-1223.
49. KNOPS R, NORDKAMP L, DELNOY P et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-536.
50. GOLD M, LAMBIASE P, CHAMI M et al. Primary results from the understanding outcomes with the S-ICD in primary prevention patients with low ejection fraction (UNTOUCHED) trial. *Circulation* 2020;doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.120.048728.
51. YALCIN Y, KOUIJ C, THEUNS D et al. Emerging electromagnetic interferences between implantable cardioverters-defibrillators and left ventricular assist devices. *Europace* 2020; 22(4):584-587.
52. GIALLAURIA F, CUOMO G, PARLATO A et al. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure related quality of life. *ESC heart failure* 2020;7:2922-2932.

ΕΞελίξεις στην αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών

Σ. Χατζίδου, Κ. Ταμπάκης

- Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία
- Ο έλεγχος ρυθμού, με αντιαρρυθμικά φάρμακα ή/και κατάλυση, μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα χωρίς να αυξήσει το χρόνο νοσηλείων και χωρίς να θέσει προβληματισμούς για την ασφάλεια (EAST-AFNET 4)
- Υπεροχή της πρώιμης επέμβασης κατάλυσης έναντι των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στην πρόληψη των υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής (STOP AF First και EARLY-AF)
- Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας νέων συμπληρωματικών προσεγγίσεων στην επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής, με κυριότερη την έγχυση αλκοόλης στη φλέβα του Marshall (VENUS AF)
- Απλές παρεμβάσεις, όπως η τακτική νοσηλευτική παρακολούθηση του ρυθμού και της λήψης της αντιπηκτικής αγωγής, μειώνουν τη θνητότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ALL-IN)
- Αύξηση του ενδιαφέροντος και θετικά αποτελέσματα αναφορικά με τη βηματοδότηση του δεματίου του His και του αριστερού σκέλους του
- Οι υποδόριοι απινιδωτές είναι αποτελεσματικοί και ασφαλείς στην πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που δε χρήζουν βηματοδότησης για βραδυκαρδία, αντιταχυκαρδιακής ή αμφικολπικής βηματοδότησης (PRAETORIAN)
- Νέα προσέγγιση στη διάγνωση του συνδρόμου Brugada αποτελεί η αναζήτηση αυτοαντισωμάτων για την α-καρδιακή ακτίνη, την α-σκελετική ακτίνη, την κερατίνη και την κοννεξίνη-43
- Δεδομένα για τη συσχέτιση της λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 με καρδιακές αρρυθμίες

Κολπική μαρμαρυγή – αναθεωρημένες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες¹

Δημοσιεύθηκαν αναθεωρημένες Ευρωπαϊκές οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Τα κύρια μηνύματα των νέων οδηγιών είναι τα εξής:

Αναγνωρίζοντας την πληθώρα, τη διαθεσιμότητα και τις δυνατότητες νέων τεχνολογικών εργαλείων, όπως οι κινητές συσκευές, υποστηρίζεται η χρήση τους στη διαλογή για την αντίχνευση κολπικής μαρμαρυγής, με έλεγχο του σφυγμού ή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, ιδίως στους ασθενείς άνω των 65 ετών.

Τονίζεται, επίσης, ότι η διαστρωμάτωση του θρομβοεμβολικού και του αιμορραγικού κινδύνου θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα λόγω του δυναμικού τους χαρακτήρα.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην απώλεια σωματικού βάρους και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, όταν συνυπάρχει, με σκοπό τη μείωση των υποτροπών και του κινδύνου θρομβοεμβολής ή αιμορραγίας, ιδίως όταν προγραμματίζεται επέμβαση κατάλυσης.

Προτείνεται η αλλαγή σε νεότερο αντιπηκτικό όταν ο είναι χαμηλός ο χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους στους ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Η επέμβαση κατάλυσης καταλαμβάνει πιο κυρίαρχο ρόλο στον έλεγχο ρυθμού και προτείνεται έπειτα από την αποτυχία ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παροξυσμική ή εμμένουσα χωρίς μείζονες παράγοντες κινδύνου για υποτροπή.

Η επέμβαση κατάλυσης αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής στους ασθενείς με υψηλή πιθανότητα ταχυμοπαθειας.

Η πλήρης ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών προτείνεται σε όλες τις επεμβάσεις κατάλυσης για κολπική μαρμαρυγή.

Κολπική μαρμαρυγή – σημαντικότερες δημοσιευμένες μελέτες

Η μελέτη EAST-AFNET 4 συνέκρινε τις στρατη-

γικές ελέγχου ρυθμού και ελέγχου συχνότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διαρκείας <1 έτους. Ο έλεγχος ρυθμού, με αντιαρρυθμικά φάρμακα ή/και κατάλυση, μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα χωρίς να αυξήσει το χρόνο νοσηλείων και χωρίς να θέσει προβληματισμούς για την ασφάλεια². Σε αντίθεση με τη μελέτη CABANA, η μελέτη EAST-AFNET 4 συνέκρινε δύο διαφορετικές στρατηγικές (έλεγχος ρυθμού έναντι ελέγχου συχνότητας) και όχι δύο θεραπευτικά μέσα της ίδιας στρατηγικής (κατάλυση έναντι αντιαρρυθμικών φαρμάκων).

Στη μελέτη STOP AF First, η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών με μπαλόνι κρουσηξίας ως αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση, αναδείχθηκε ανώτερη των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στην πρόληψη υποτροπών κολπικών αρρυθμιών, σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή³. Παρόμοια ευρήματα παρουσίασε και η μελέτη EARLY-AF⁴.

Η μελέτη RAFF2 εξέτασε τον έλεγχο ρυθμού σε πρόσφατης έναρξης κολπική μαρμαρυγή, στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Συνέκρινε τη χορήγηση προκαϊναμίδης με ακόλουθη συγχρονισμένη καρδιομετατροπή εφόσον ήταν αναγκαία και την άμεση ηλεκτρική ανάταξη χωρίς τη χορήγηση αντιαρρυθμικού φαρμάκου. Οι δύο προσεγγίσεις ήταν εξίσου υψηλά αποτελεσματικές⁵.

Η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών αποτελεί τη βασική και καλύτερα αποδεδειγμένη προσέγγιση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής. Η έγχυση αλκοόλης στη φλέβα του Marshall αποτελεί μία σχετικά νέα τεχνική που παρουσίασε αυξημένο ενδιαφέρον το προηγούμενο έτος. Στη μελέτη VENUS AF, η συμπληρωματική χρήση της μείωσε τις υποτροπές κολπικών ταχυαρρυθμιών σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάλυσης⁶.

Στη μελέτη ERADICATE-AF, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών, σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και υπέρταση, μείωσε την πιθανότητα υποτροπής όταν εφαρμόστηκε συμπληρωματικά της επέμβασης κατάλυσης⁷.

Η χρόνια, διαλείπουσα, διαδερμική διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου μείωσε το φορτίο κολπικής μαρμαρυγής στη μελέτη TREAT AF⁸.

Η χειρουργική κατάλυση μακράς εμμέλουςας κολπικής μαρμαρυγής με θωρακοσκόπηση δεν αναδείχθηκε ανώτερη της διαδερμικής κατάλυσης στη μελέτη CASA-AF. Επιπροσθέτως, συνδέθηκε με υψηλότερο κόστος και χαμηλότερους δείκτες ποιότητας ζωής⁹.

Η επέμβαση κατάλυσης σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση άνοιας, όπως ανέδειξε μελέτη παρατήρησης¹⁰.

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη ALL-IN, σε ηλικιωμένους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η ένταξη σε παρακολούθηση από νοσηλευτικό προσωπικό επιβλεπόμενο από γενικούς ιατρούς μείωσε τη συνολική θνητότητα κατά 45% συγκριτικά με τις συνήθεις πρακτικές. Η παρακολούθηση περιελάμβανε ανά 3μηνο έλεγχο του ρυθμού από νοσηλεύτη, επιβλεψη της αντιπηκτικής αγωγής και εύκολη πρόσβαση σε καρδιολόγο αναδεικνύοντας τη σημασία απλών παρεμβάσεων όταν αυτές εφαρμόζονται συστηματικά¹¹.

Παρουσιάστηκε η χρήση της εφαρμογής λογισμικού TeleCheck-AF σε κινητές συσκευές. Παρέχει δυνατότητες διαχείρισης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή μέσω τηλεεξέτασης, της οποίας η σημασία έχει αυξηθεί κατά την περίοδο της πανδημίας¹².

Στη μελέτη mAF-App η χρήση παρόμοιου λογισμικού μείωσε τις επανανοσηλείες και τα κλινικά συμβάματα (συνδυασμένο τελικό σημείο εγκεφαλικών επεισοδίων, θανάτου και επανανοσηλείων) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή¹³.

Σε μία μεγάλη κούρτη από την UK Biobank, η τακτική φυσική άσκηση μείωσε την επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής, ιδίως στις γυναίκες (καθώς και των κοιλιακών αρρυθμιών αλλά όχι των βραδυαρρυθμιών)¹⁴.

Συνδυάζοντας τις βάσεις δεδομένων των μελετών POISE-1 και POISE-2, εξετάστηκε η έκβαση των ασθενών που υποβάλλονται σε μη-καρδιακή χειρουργική επέμβαση και παρουσιάζουν περιεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή. Η επίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε παρακολούθηση 1 έτους ήταν σημαντικά αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς (5.6% έναντι 1.5% στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν περιεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή). Αυξημένος ήταν επίσης ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου¹⁵.

Συσκευές βηματοδότησης και απινίδωσης

Το προηγούμενο έτος παρατηρήθηκε ραγδαία αύξηση του ενδιαφέροντος για τη βηματοδότηση του δεματίου του His. Θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαθεσιμότητα καλύτερων οδηγιών καθετήρων και στα δεδομένα που αναδεικνύουν τη συγκεκριμένη τεχνική ως κατάλληλη για θεραπεία επανασυγχρονισμού. Εντός του 2020, παρουσιάστηκαν κάποιες επιπλέον μελέτες που αναδεικνύουν τη βηματοδότηση του δεματίου του His ως ισάξια ή ανώτερη της συμβατικής αμφικολιακής βηματοδότησης στην άμεση αιμοδυναμική βελτίωση, την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και την κλινική έκβαση^{16,17,18}.

Η βηματοδότηση του αριστερού σκέλους αποτελεί μία επίσης σχετικά νέα τεχνική. Συνιστά εμφύτευση ηλεκτροδίου εντός του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κοντά στο ενδοκάρδιο της αριστερής πλευράς αυτού. Μικρές μελέτες εντός του 2020 παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε καλύτερη διατήρηση του συγχρονισμού της συστολής σε ασθενείς με βραδυαρρυθμία και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, όταν επιτυγχάνεται σύλληψη του αριστερού σκέλους¹⁹. Τρεις μελέτες έδειξαν επίσης μεγαλύτερη μείωση της διάρκειας του QRS και μεγαλύτερη αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως^{18,20,21}.

Στην προοπτική, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη PRAETORIAN η εμφύτευση υποδόριου απινιδωτή (S-ICD) δεν ήταν καλύτερη της διαφλέβιας εμφύτευσης στο πρωτογενές συνδυασμένο καταληκτικό σημείο επιπλοκών σχετιζόμενων με τη συσκευή και απρόσφορων εκφορτίσεων²². Αποτελεί την πρώτη πολυκεντρική μελέτη που αναδεικνύει ότι οι S-ICD είναι αποτελεσματικοί και ασφαλείς στην πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που δε χρήζουν βηματοδότησης για βραδυκαρδία, αντιταχυκαρδιακής ή αμφικολιακής βηματοδότησης. Αμφιβολίες παραμένουν για τη διάρκεια των S-ICD και τις απρόσφορες εκφορτίσεις αυτών.

Κοιλιακές αρρυθμίες – αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Νέα προσέγγιση στη διάγνωση του συνδρόμου Brugada αποτελεί η αναζήτηση αυτοαντισωμάτων για την α-καρδιακή ακτίνη, την α-σκελετική ακτίνη, την κερατίνη και την κοννεξίνη-43. Ανιχνεύθηκαν σε όλους τους εξεταζόμενους ασθενείς με σύνδρομο Brugada (18/18) ενώ δεν ανιχνεύτηκαν στην ομάδα ελέγχου (0/24) σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε ανοσολογικό έλεγχο με φασματομετρία μάζας και ανοσοϊστοχημεία²³. Οι 4 προαναφερθήσες πρωτεΐνες καθώς και η άλφα υπομονάδα του διαύλου νατρίου (NaV1.5) παρουσίασαν παθολογική έκφραση στο μυοκάρδιο των ασθενών με σύνδρομο Brugada. Η σημασία της συγκεκριμένης μελέτης έγκειται στη χρήση ανοσολογικού ελέγχου για τη διάγνωση ενός συνδρόμου με παροδική ΗΚΓ εικόνα.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Brugada που είναι φορείς μετάλλαξης στο γονίδιο SCN5A παρουσιάζουν πιο εκσεσημασμένες επικαρδιακές αλλοιώσεις και πιο επιθετική κλινική παρουσίαση όπως ανέδειξε μελέτη που συνδύασε κλινικά δεδομένα και ευρήματα από ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση²⁴.

Απλοί ΗΚΓ δείκτες μπορούν να βελτιώσουν την πρόβλεψη αιφνιδίου αρρυθμιολογικού θανάτου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και να χρησιμοποιηθούν στη διαστρωμάτωση κινδύνου, όπως ανέδειξε η μελέτη PRE-DETERMINE²⁵. Ως υψηλού κινδύνου αναδείχθηκαν η παρουσία κυμάτων Q, σημείων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η αυξημένη διάρκεια του συμπλέγματος QRS και η παράταση του διαστήματος JTc.

COVID-19 και αρρυθμίες

Όπως και με τα άλλα πεδία της ιατρικής επιστήμης, νέα δεδομένα προκύπτουν διαρκώς και για τη συσχέτιση της λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 με τις καρδιακές αρρυθμίες.

Οι καρδιακές αρρυθμίες είναι πιο συχνές στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμω-

ξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2. Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στην εμφάνιση αρρυθμιών περιλαμβάνουν την υποξία από την πνευμονική προσβολή, τη μυοκαρδίτιδα, τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τις ανεπιθύμητες δράσεις της φαρμακευτικής αγωγής. Η τελευταία περιλαμβάνει δραστικές ουσίες που ενοχοποιούνται για παράταση του QT διαστήματος, όπως η αζιθρομυκίνη, η υδροξυ-χλωροκίνη και οι αναστολείς της πρωτεάσης λοπιναβίρη και ριτοναβίρη²⁶.

Περισσότερα δεδομένα είναι αναγκαία για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και την επιβεβαίωση των στρατηγικών αντιμετώπισης των ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, ET AL; Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. KIRCHHOF P, CANN AJ, GOETTE A, ET AL. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
3. Wazni OM, Dandamudi G, SOOD N, ET AL; Investigators SAFT. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;doi: 10.1056/NEJMoa2029554.
4. ANDRADE JG, WELLS GA, DEYELL MW, ET AL; Investigators E-A. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020.
5. STIELL IG, SIVILOTTI MLA, TALJAARD M, ET AL. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet* 2020; 395: 339-349.
6. VALDERRABANO M, PETERSON LE, SWARUP V, ET AL. Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct;324(16):1620-1628. DOI: 10.1001/jama.2020.16195.

7. STEINBERG JS, SHABANOV V, PONOMAREV D, ET AL. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323: 248–255.
8. STAVRAKIS S, STONER JA, HUMPHREY MB, ET AL. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): a randomized clinical trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:282–291.
9. HALDAR S, KHAN HR, BOYALLA V, ET AL; Investigators C-A. Catheter ablation vs. thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: CASA-AF randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2020;doi:10.1093/eurheartj/ehaa658.
10. KIM D, YANG PS, SUNG JH, ET AL. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020;doi:10.1093/eurheartj/ehaa726.
11. VAN DEN DRIES CJ, VAN DOORN S, RUTTEN FH, ET AL. Integrated management of atrial fibrillation in primary care: results of the ALL-IN cluster randomized trial. *Eur Heart J* 2020;41:2836–2844.
12. PLUYMAEKERS N, HERMANS ANL, VAN DER VELDEN RMJ, ET AL. Implementation of an on-demand app-based heart rate and rhythm monitoring infrastructure for the management of atrial fibrillation through teleconsultation: TeleCheck-AF. *Europace* 2020;doi: 10.1093/europace/ehaa201.
13. GUO Y, LANE DA, WANG L, ET AL. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1523–1534.
14. ELLIOTT AD, LINZ D, MISHIMA R, ET AL. Association between physical activity and risk of incident arrhythmias in 402 406 individuals: evidence from the UK Biobank cohort. *Eur Heart J* 2020;41:1479–1486.
15. CONEN D, ALONSO-COELLO P, DOUKETIS J, ET AL. Risk of stroke and other adverse outcomes in patients with perioperative atrial fibrillation 1 year after non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2020;41:645–651.
16. MORIÑA-VAZQUEZ P, MORALEDA-SALAS MT, MANOVEL-SANCHEZ AJ, ET AL. Early improvement of left ventricular ejection fraction by cardiac resynchronization through His bundle pacing in patients with heart failure. *Europace* 2020;22:125–132.
17. SALDEN F, LUERMANS J, WESTRA SW, ET AL. Short-term hemodynamic and electrophysiological effects of cardiac resynchronization by left ventricular septal pacing. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:347–359.
18. WU S, SU L, VIJAYARAMAN P, ET AL. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: nonrandomized on-treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing. *Can J Cardiol* 2020;doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.037.
19. HOU X, QIAN Z, WANG Y, ET AL. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace* 2019;21:1694–1702.
20. HUANG W, WU S, VIJAYARAMAN P, ET AL. Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy using left bundle branch pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:849–858.
21. GUO J, LI L, XIAO G, ET AL. Remarkable response to cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing in patients with true left bundle branch block. *Clin Cardiol* 2020;43:1460–1468.
22. KNOPS RE, OLDE NORDKAMP LRA, DELNOY PHM, ET AL. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383: 526–536.
23. CHATTERJEE D, PIERONI M, FATAH M, ET AL. An autoantibody profile detects Brugada syndrome and identifies abnormally expressed myocardial proteins. *Eur Heart J* 2020;41: 2878–2890.
24. CICONTE G, MONASKY MM, SANTINELLI V, ET AL. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J* 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa942.
25. CHATTERJEE NA, TIKKANEN JT, PANICKER GK, ET AL; for the PREDETERMINE Investigators. Simple electrocardiographic measures improve sudden arrhythmic death prediction in coronary disease. *Eur Heart J* 2020;41: 1988–1999.
26. DHERANGE P, LANG J, QIAN P, ET AL. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Sep;6(9):1193-1204.

Μυοκαρδιοπάθειες

Γ. Τουρνάς, Ι. Πετρόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Ο από του στόματος ενεργοποιητής της γουανυλικής κυκλάσης *vericiguat* μειώνει τη θνησιμότητα και τον αριθμό των επανανοσηλειών στους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Ο εκλεκτικός ενεργοποιητής της καρδιακής μυοσίνης *omecamtiv mecarbil* βελτιώνει τα ποσοστά επανανοσηλειών και θανάτων, και ανάλογα αρχικά αποτελέσματα και η ουσία *danicamtiv* της ίδιας κατηγορίας
- Στην ίδια κατηγορία ουσιών ανήκει και η ουσία *praliciguat* μελετάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως και αναμένονται αποτελέσματα
- Τα αρχικώς μελετούμενα για το σακχαρώδη διαβήτη φάρμακα εμπραγλιφοζίδη και νταπαγλιφοζίδη, έχουν μελετηθεί με θετικά αποτελέσματα στις μελέτες *EMPEROR-REDUCED* και *DAPA-HF* στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως άσχετα με τον αν έχουν διαβήτη ή όχι με καλό προφίλ ασφαλείας αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία και τη διαβητική κετοξέωση. Έχουν περάσει στις πρόσφατες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας ως πρώτη γραμμής θεραπείας
- Το μόριο *navasamten* είναι αναστολέας της ΑΤΡάσης της καρδιακής μυοσίνης έχει φανεί να είναι η πρώτη αιτιολογική θεραπεία της υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας βελτιώνοντας τη συμπτωματολογία και την κλίση πίεσης σύμφωνα με τη μελέτη *EXPLORER-HF*
- Οι ουσίες *Tafamidis*, το *patisirán* και το μονοκλωνικό αντίσωμα *AG-10* αποτελούν θεραπευτικές επιλογές για την καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη
- Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας έχει προταθεί νέος αλγόριθμος για την τοποθέτηση απινιδιστή σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια και δεν αναφέρουν το score πρόβλεψης Αιφνιδίου Καρδιακού Θανάτου της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας
- Μελετώνται νέοι ενεργοποιητές της μυοσίνης με θετικά αποτελέσματα για τη θεραπεία της Διατακτικής Μυοκαρδιοπάθειας
- Η ελάττωση του τόνου του συμπαθητικού και η ενίσχυση του παρασυμπαθητικού μελετάται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλιάς

Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η μελέτη victoria μελέτησε 5050 ασθενείς για διάστημα 11 μηνών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια NYHA II-IV και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας <45%. Στη διπλή τυφλή μελέτη αυτή όπου μελετήθηκε η χορήγηση Vericiguat, ένας από του στόματος ενεργοποιητής της γουανηλικής κυκλάσης και φάνηκε ότι υπερτερεί έναντι του placebo, όσον αφορά τον αριθμό των θανάτων και τον αριθμό των επανανοσηλεύσεων¹. Ο εκλεκτικός ενεργοποιητής της καρδιακής μυοσίνης omecamtiv mecarbil, φάνηκε ότι βελτιώνει τα ποσοστά επανανοσηλεύσεων και θανάτων οποιασδήποτε καρδιακής αιτιολογίας έναντι της placebo θεραπείας, όπως έδειξε διπλά τυφλή μελέτη που περιελάμβανε, 8526 ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως <35%². Ανάλογα ενθαρρυντικά αποτελέσματα δείχνει μελέτη φάσης 2α, που περιλαμβάνει ανάλογη ενεργοποίηση της μυοσίνης με το όνομα danicamtiv³.

Οι μελέτες DAPA-HF και EMPEROR-REDUCED μελέτησαν φάρμακα της κατηγορίας του αναστολέα του μεταφορέα νατρίου γλυκόζης 2, νταπαγλιφοζίδη και εμπαγλιφοζίδη αντίστοιχα, δείχνοντας μείωση του αριθμού των καρδιαγγειακών θανάτων και του αριθμού των επαναισαγωγών σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας 40%. Το ενδιαφέρον ήταν ότι και στις δύο μελέτες, η χορήγηση των αντιδιαβητικών αυτών σκευασμάτων ήταν καλά ανεκτή και στους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμία ή διαβητική κετοξέωση. Επίσης έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία με όρια χορήγησης το GFR 30ml/min και 20ml/min για την νταπαγλιφοζίδη και την εμπαγλιφοζίδη αντίστοιχα. Για αυτό το λόγο εντάχθηκαν ως πρώτης γραμμής φάρμακα στις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας για την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μετα-ανάλυση των δύο αυτών μελετών^{4,5}.

Μια θεραπευτική επιλογή που στοχεύει στην αύξηση της μηχανικής απόδοσης της

σύμπλεξης ακτίνας-μυοσίνης χωρίς να αυξάνονται οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε ασβέστιο, οδήγησε στην ανάπτυξη των μορίων EMD 57033 αι CK-128745 και τα οποία βρίσκονται σε στάδιο μελετών το τελευταίο έτος.

Θεραπεία με ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου (Baroreflex Activation Therapy)

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFREF) παράλληλη την ανάδειξη καινούριων φαρμακευτικών επιλογών, συχνά παρουσιάζουν χαμηλή ποιότητα ζωής λόγω των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Ένας θεραπευτικός στόχος που μελετήθηκε τα τελευταία χρόνια χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα ήταν η ελάττωση του τόνου του συμπαθητικού και η ενίσχυση του τόνου του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος με επεμβατικό τρόπο. Το 2020 δημοσιεύθηκε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η επεμβατική τεχνική ενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου με συνέπεια διέγερση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στη μελέτη συμμετείχαν 250 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II και III κατά NYHA με κλάσμα εξώθησης 35% υπό φαρμακευτική θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματά της ήταν η βελτίωση της ποιότητας ζωής μέσω αύξησης του τεστ βάρδισης 6 λεπτών και βελτίωσης του ερωτηματολογίου της Minnesota καθώς και ελάττωση του NT-proBNP στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε τη θεραπεία⁶.

Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η μελέτη EXPLORER-HCM μελέτησε συνολικά 429 ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια με κλίση πίεσης άνω των 50

χιλιοστών στήλης υδραργύρου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν οι μισοί εξ αυτών το σκεύασμα mavacamten και οι υπόλοιποι ειδική θεραπεία. Το μόριο αυτό είναι αναστολέας της ΑΤΡασης της καρδιακής μυοσίνης και ουσιαστικά αποτελεί αιτιολογική θεραπεία της νόσου. Η διπλά τυφλή φάσης 3 μελέτη έδειξε ότι το σκεύασμα βελτιώνει την συμπτωματολογία, την ικανότητα προς άσκηση των ασθενών καθώς και ότι μειώνει την κλίση πίεσης, έναντι του placebo, έχοντας παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με την εικονική θεραπεία⁷.

Επίσης, μέσα στο 2020 κυκλοφόρησαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρίας που αναφέρονται σε αλγόριθμο επιλογής ασθενών προς εμφύτευση απινιδιστή. Ουσιαστικά δεν περιλαμβάνουν κάποιο score πρόβλεψης κινδύνου ΑΚΘ όπως οι αντίστοιχες ευρωπαϊκές. Στόχος είναι να μην υποεκτιμάται ο κίνδυνος αυτός ειδικά σε νεότερους ασθενείς⁸.

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης VICTORIA η οποία έδειξε υπεροχή του σκευάσματος Vericiguat έναντι του placebo όσων αφορά την επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, ένα άλλο σκεύασμα με παρόμοιο τρόπο δράσης βρίσκεται υπό μελέτη για ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Πρόκειται για το pralicipuat, έναν νεότερο ενεργοποιητή της γουανυλικής κυκλάσης. Η μελέτη CAPACITY – HF είναι μια φάσης 2, διπλά τυφλή πολυκεντρική μελέτη η οποία μελετά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του pralicipuat έναντι placebo σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και τα αποτελέσματά της αναμένονται⁹.

Καρδιακή αμυλοείδωση

Η καρδιακή αμυλοείδωση αποτελεί μια μορφή

μυοκαρδιοπάθειας που οφείλεται σε διήθηση του μυοκαρδίου από ινίδια αμυλοειδούς που προέρχονται είτε από παθολογική αναδίπλωση και μετέπειτα διάσπαση και εναπόθεση μονομερών της πρωτεΐνης τρανσθυρετίνης (ATTR)¹⁰, είτε από εναπόθεση ελαφρών αλύσων (κ,λ) αντισωμάτων που προέρχονται από παθολογικό κλώνο Β κυττάρων στο μυελό των οστών (συστηματική AL αμυλοείδωση)¹¹.

Η καρδιακή αμυλοείδωση σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη (ATTR-CA), έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων μετά την πρόσφατη μελέτη ATTR- ACT, η οποία έδειξε μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με ATTR-CA καθώς και βελτίωση της ποιότητας ζωής με τη χορήγηση του σκευάσματος Tafamidis¹². Την ίδια χρονική περίοδο, το σκεύασμα Patisiran, ένα μικρό μόριο RNA (siRNA) το οποίο δρα στα ηπατοκύτταρα καταστρέφοντας το m-RNA της τρανσθυρετίνης, έδειξε υπεροχή έναντι του placebo σε ασθενείς με κληρονομική ATTR-CA, μειώνοντας το πάχος των τοιχωμάτων και βελτιώνοντας την επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας επίσης τα επίπεδα του NT-proBNP, τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια και την ολική θνητότητα¹³.

Μία υπό εξέλιξη φάσης 3 μελέτη, εξετάζει την αποτελεσματικότητα του μονοκλωνικού αντισώματος AG10, το οποίο εκλεκτικά σταθεροποιεί την τρανσθυρετίνη αποτρέποντας τη διάσπαση της τόσο στην κληρονομική όσο και στην σποραδική μορφή της νόσου. Αποτελεί μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, έναντι placebo μελέτη και τα αποτελέσματά της αναμένονται¹⁴.

Ο συνδυασμός δοξουκυκλίνης με ταουροουρσοδεοξυχολικό οξύ φάνηκε in vitro ότι διασπά τα ινίδια αμυλοειδούς της τρανσθυρετίνης. Αποτελέσματα σε μια μικρή φάσης 2 μελέτη 28 ασθενών με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη έδειξαν ότι δεν επιδεινώθηκε η καρδιακή συμμετοχή και εξετάζεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του σε μελέτη φάσης 3¹⁵.

Νεότερος θεραπευτικός στόχος θα μπορούσε να αποτελέσει το μονοκλωνικό αντίσωμα PRX004, το οποίο φάνηκε in vitro ότι στοχεύει ειδικά τα ινίδια αμυλοειδούς της τρανσθυρετίνης αναστέλλοντας τη συσσωρευση

τους και ενεργοποιώντας την φαγοκτάρωση τους από το κύτταρο. Αναμένονται μελέτες σε ζωικά μοντέλα και κλινικές μελέτες¹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EZEKOWITZ JA, O'CONNOR CM, TROUGHTON RW, ALEMAYEHU WG, WESTERHOUT CM, VOORS AA, ET AL. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart failure*. 2020;8(11):931-9.
2. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM, MCMURRAY JJV, METRA M, SOLOMON SD, ET AL. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2021;384(2):105-16.
3. VOORS AA, TAMBY JF, CLELAND JG, KOREN M, FORGOSH LB, GUPTA D, ET AL. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *European journal of heart failure*. 2020;22(9):1649-58.
4. MCMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE, KØBER L, KOSIBOROD MN, MARTINEZ FA, ET AL. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
5. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G, POCOCK SJ, CARSON P, ET AL. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15):1413-24.
6. ZILE MR, LINDENFELD J, WEAVER FA, ZANAD F, GALLE E, ROGERS T, ET AL. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(1):1-13.
7. HO CY, MEALIFFE ME, BACH RG, BHATTACHARYA M, CHOUDHURY L, EDELBERG JM, ET AL. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(21):2649-60.
8. OMMEN SR, MITAL S, BURKE MA, DAY SM, DESWAL A, ELLIOTT P, ET AL. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):e159-e240.
9. UDELSON JE, LEWIS GD, SHAH SJ, ZILE MR, REDFIELD MM, BURNETT J, JR., ET AL. Rationale and design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of the soluble guanylate cyclase stimulator praliguat over 12 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction (CAPACITY HFpEF). *American heart journal*. 2020;222:183-90.
10. TENG C, LI P, BAE JY, PAN S, DIXON RAF, LIU Q. Diagnosis and treatment of transthyretin-related amyloidosis cardiomyopathy. *Clinical cardiology*. 2020;43(11):1223-31.
11. KOH Y. AL amyloidosis: advances in diagnosis and management. *Blood research*. 2020;55(S1):S54-s7.
12. MAURER MS, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI B, ELLIOTT PM, MERLINI G, WADDINGTON-CRUZ M, ET AL. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2018;379(11):1007-16.
13. SOLOMON SD, ADAMS D, KRISTEN A, GROGAN M, GONZÁLEZ-DUARTE A, MAURER MS, ET AL. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019;139(4):431-43.
14. JUDGE DP, HEITNER SB, FALK RH, MAURER MS, SHAH SJ, WITTELES RM, ET AL. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(3):285-95.
15. WIXNER J, PILEBRO B, LUNDGREN HE, OLSSON M, ANAN I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2017;24(sup1):78-9.
16. RUBERG FL, GROGAN M, HANNA M, KELLY JW, MAURER MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2872-91.

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων

Α. Μαρέτη, Ι. Μπαραμπούτης, Ε. Τσαγάλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Το γονίδιο *FLT1* του υποδοχέα του *VEGFR-1* σχετίζεται με σήψη και *ARDS*
- Η πρόωμη χορήγηση δεξαμεθαζόνης μειώνει τη θνητότητα στο *ARDS*
- Η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών σε *ARDS* από γρίπη αύξησε τη θνητότητα
- Η συντηρητική οξυγονοθεραπεία σε *ARDS* μπορεί να αυξάνει τη θνητότητα
- Η θεραπεία με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα έχει πολλαπλές ευνοϊκές δράσεις στο *ARDS*
- Η θεραπεία με νευρομυϊκούς αποκλειστές μείωσε τη θνητότητα στον πρώτο μήνα σε *ARDS* σε μία μελέτη ενώ σε άλλη μείωσε και την όψιμη θνητότητα. Μια τρίτη μετα-ανάλυση έδειξε λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα
- Πολυκεντρική μελέτη από τη Βραζιλία έδειξε όφελος από τη χρήση δεξαμεθαζόνης σε *ARDS* από λοίμωξη *COVID-19*
- Η πρόωμη χρήση *ECMO* μπορεί να ωφελεί ασθενείς με βαρύ *ARDS* από *COVID-19*. Η χρήση *anakinra* αποτρέπει τη διασωλήνωση σε βαρύ *ARDS* από *COVID-19*

Μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) σε ασθενείς με σήψη και ARDS συσχέτισε για πρώτη φορά το ARDS με το γονίδιο FLT1, το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR-1). Το καινούριο αυτό εύρημα υποστηρίζει την εμπλοκή του μονοπατιού σηματοδότησης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα στην παθογένεια του ARDS, και προτείνει τον VEGFR-1 ως πιθανό θεραπευτικό στόχο¹.

Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS αναφέρει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση δεξαμεθαζόνης, τις πρώτες 24 ώρες από την εκδήλωση του συνδρόμου και για διάστημα 10 ημερών ή έως την αποσωλήνωση (διάστημα κάτω των 10 ημερών), συσχετίζεται με μείωση της διάρκειας του επεμβατικού αερισμού και μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία σε διάστημα 60 ημερών².

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση που περιέλαβε 6427 ασθενείς, η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ARDS σχετιζόμενο με γρίπη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση της θνητότητας, καθώς και με αυξημένη επίπτωση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων³.

Όσον αφορά τον επεμβατικό αερισμό των ασθενών με ARDS, πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η συντηρητική οξυγονοθεραπεία με στόχο PaO₂ 55-70mmHg (στα κατώτερα όρια των κατευθυντήριων οδηγιών) όχι μόνο δεν παρουσίασε όφελος στην επιβίωση στις 28 μέρες, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν οξυγονοθεραπεία με στόχο PaO₂ 90-105 mmHg, αλλά παρατηρήθηκε και μια τάση αύξησης της θνητότητας στις 90 ημέρες⁴.

Σε μετα-ανάλυση σε ασθενείς με ARDS, η θεραπεία με μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα ενδοφλεβίως ή ενδοτραχειακά, τόσο σε προκλινικές όσο και σε κλινικές μελέτες, συσχετίστηκε με βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων, της λειτουργίας των πνευμόνων (όπως αυτή καθορίστηκε από την ενδοτικότητα των πνευμόνων, την αναλογία PaO₂/FiO₂, και τον αναπνεόμενο όγκο), καθώς και των επιπέδων φλεγμονής⁵.

Μετα-ανάλυση 6 μελετών όπου περιελήφθησαν 1557 ασθενείς με μετρίου προς σο-

βαρού ARDS, έδειξε ότι η θεραπεία με νευρομυϊκούς αποκλειστές (NMBA) συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας στις 21 με 28 ημέρες και του βαροτραύματος και βελτίωσε την οξυγόνωση στις 48 ώρες. Όμως απέτυχε να δείξει όφελος στην θνητότητα στις 90 μέρες και στον αριθμό των ημερών εκτός αναπνευστήρα σε διάστημα 28 ημερών⁶.

Άλλη μετα-ανάλυση με 1557 ασθενείς, αναφορικά με την θεραπεία με νευρομυϊκούς αποκλειστές σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού ARDS έδειξε μείωση της θνητότητας στις 28 αλλά και στις 90 ημέρες και μείωση της επίπτωσης του βαροτραύματος⁷.

Επιπλέον μια μετα-ανάλυση σε 1598 ασθενείς με ARDS που έλαβαν νευρομυϊκούς αποκλειστές, η χορήγηση των NMBA δεν συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας στις 28 και στις 90 ημέρες όπως στην παραπάνω μετα-ανάλυση, αλλά παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της θνητότητας στις 21 με 28 ημέρες⁸.

COVID-19 και ARDS

Η μελέτη CoDEX, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στη Βραζιλία έδειξε όφελος από την χορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως σε ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ARDS και COVID-19 σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, σε σύγκριση μόνο με την καθιερωμένη θεραπεία, ως προς τον αριθμό των ημερών εκτός αναπνευστήρα σε διάστημα 28 ημερών⁹.

Η χρήση εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης ECMO σε 83 ασθενείς με βαρύτατο ARDS και COVID-19 έδειξε παρόμοια αποτελέσματα σε διάστημα 60 ημερών με τις μελέτες ασθενών με ARDS που δεν νοσούσαν από COVID 19 και οι οποίοι έλαβαν επίσης θεραπεία με ECMO, υποστηρίζοντας έτσι το όφελος των ασθενών αυτών από την χρήση ECMO στην πρώιμη φάση εκδήλωσης ARDS¹⁰.

Τέλος, η ενδοφλέβια χορήγηση anakinra σε υψηλές δόσεις (5mg/kg ανά12ωρο) σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού ARDS και COVID-19 σε μη επεμβατικό αερισμό και με υψηλούς δείκτες φλεγμονής, συσχετίστηκε με κλινική βελτίωση του 72 % των

ασθενών και αποφυγή της διασωλήνωσης, ενώ επιπλέον η διακοπή του anakinra δεν συσχετίστηκε με υποτροπή της φλεγμονής ή της αναπνευστικής ανεπάρκειας¹¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BEATRIZ GUILLEN-GUIO , JOSE M LORENZO-SALAZAR, SHWU-FAN MA ET AL: Sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2020.
2. JESÚS VILLAR, CARLOS FERRANDO, DOMINGO MARTÍNEZ, ET AL, dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020.
3. YUQING ZHOU , XIAOFANG FU , XIAOXIAO LIU, ET AL. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020.
4. LOIC BARROT , PIERRE ASFAR, FREDERIC MAUNY, ET AL, LOCO2 Investigators and REVA Research Network Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2020.
5. WENCHUN QU, ZHEN WANG , JOSHUA M HARE, ET AL: Cell-based therapy to reduce mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis of human studies on acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl Med*. 2020.
6. YUSI HUA, XIAOFENG OU , QIAN LI , TAO ZHU. Neuromuscular blockers in the acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020.
7. ZHONGJUN ZHENG , LIBING JIANG , SONG ZHANG , CHRISTOPHE GUERVILLY , MAO ZHANG , XIA FENG , JIANBO DING . Neuro-muscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Res*. 2020.
8. WEI CHANG , QIN SUN, FEI PENG , JIANFENG XIE, HAIBO QIU, YI YANG · Validation of neuro-muscular blocking agent use in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2020.
9. BRUNO M TOMAZINI, ISRAEL S MAIA, ALEXANDRE B CAVALCANTI, ET AL, COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020.
10. MATTHIEU SCHMIDT, DAVID HAJAGE , GUILAUME LEBRETON , ET AL. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020.
11. GIULIO CAVALLI, GIACOMO DE LUCA , CORRADO CAMPOCHIARO , ET AL. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020.

Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

Α. Μαρέτη, Ι. Μπαραμπούτης, Ε. Τσαγάλου

- Η πρόωμη χρήση ECMO αυξάνει την επιβίωση σε εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή
- Οι 33 βαθμοί είναι η βέλτιστη θερμοκρασία στόχος σε κώμα μετά από ανακοπή
- Η συνεχής καταγραφή HEG ανιχνεύει περισσότερες επιληπτικές κρίσεις μετά από ανακοπή σε σχέση με τη διαλείπουσα
- Η εστίαση και στην οξεία φάση αλλά και στη φάση μετά την ανάνηψη βελτιώνει την πρόγνωση μετά από ενδονοσοκομειακή ανακοπή
- Η έκθεση σε μολυσμένο αέρα συνδυάζεται με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή
- Η επιβίωση μετά εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή σχετίζεται με το αρχικό pH, το είδος του ρυθμού και ηλικία κάτω των 65 ετών
- Το 2020 σε σύγκριση με το 2019 παρατηρήθηκε στις ΗΠΑ αύξηση της επίπτωσης εξωνοσοκομειακής ανακοπής (λοίμωξη COVID-19 υπεύθυνη στο 1/3) και μειωμένη επιβίωση. Επίσης, οι ανακοπές αφορούσαν σε μεγαλύτερες ηλικίες με μεγαλύτερα ποσοστά σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης

Η μελέτη Arrest, μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2, από το Πανεπιστήμιο της Μινεσότα, αξιολόγησε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ την στρατηγική της πρώιμης χρήσης συστήματος εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO) σε συνδυασμό με καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ) σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή. Η στρατηγική αυτή, σε σχέση με την κλασική ΚΑΡΠΑ, οδήγησε σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης (6 στους 14 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έναντι 1 στους 15 στην ομάδα ελέγχου). Η μελέτη διακόπηκε πρώιμα μετά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση λόγω της εμφανούς υπεροχής της δοκιμαζόμενης στρατηγικής¹.

Μελέτη σειρών (cohort study) σε 1319 ασθενείς με κόμα μετά από καρδιακή ανακοπή, μελέτησε την βέλτιστη θερμοκρασία στόχο (Targeted Temperature Management TTM) και έδειξε ότι η βέλτιστη θερμοκρασία για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο είναι 33°C ενώ όσον αφορά τους ασθενείς με ήπια προς μέτρια νόσο μεγαλύτερο όφελος έδειξε η υψηλότερη θερμοκρασία (36°C). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως προς την σοβαρότητα της νόσου με βάση διάφορες κλίμακες, την παρουσία σοβαρού εγκεφαλικού οιδήματος και την παρουσία κακοήθους ηλεκτροκαρδιογραφήματος².

Μελέτη παρατήρησης σε 759 ασθενείς έδειξε ότι η συνεχής καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) τις πρώτες 48 ώρες μετά από ανάνηψη από καρδιακή ανακοπή έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων σε σύγκριση με την διαλείπουσα HEΓ καταγραφή, ενώ και οι δύο μέθοδοι καταγραφής φαίνονται να έχουν τα ίδια προβλεπτική ικανότητα ως προς την νευρολογική έκβαση των ασθενών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο³.

Μεγάλη μελέτη παρατήρησης από 290 κέντρα που συμπεριέλαβε 86.426 ασθενείς με ενδονοσοκομειακή ανακοπή παρατήρησε ότι στα περισσότερα κέντρα προέχει η αντιμετώπιση των ασθενών στην οξεία φάση της ανάνηψης και όχι τόσο στην φάση μετά την επιτυχή ανάνηψη των ασθενών. Η βελτίωση της αντιμετώπισης και των δύο φάσεων της ενδονοσοκομειακής ανακοπής φαίνεται να επιφέρει σημαντική αύξηση της επιβίωσης αυτών των ασθενών⁴.

Η μεγαλύτερη μελέτη που έχει διεξαχθεί έως τώρα αναφορικά με την επίπτωση της μόλυνσης του αέρα με την εξωνοσοκομειακή ανακοπή παρατήρησε ότι η βραχεία έκθεση ακόμα και σε χαμηλότερα επίπεδα PM 2,5 αιωρούμενων σωματιδίων (Particulate Matter) από αυτά που προτείνει ο WHO (25 μg/m3), συσχετίστηκε με αύξηση της εξωνοσοκομειακής ανακοπής⁵.

Σε συμφωνία με την προηγούμενη μελέτη, μελέτη στην Ιαπωνία, που συμπεριέλαβε 103.189 ασθενείς που υπέστησαν εξωνοσοκομειακή ανακοπή έδειξε ότι για κάθε 10μg/m3 αύξηση των PM 2,5, αυξήθηκε κατά 1,4% η εξωνοσοκομειακή ανακοπή⁶.

Μελέτη ανέπτυξε μοντέλο για την πρόβλεψη της επιβίωσης με καλή νευρολογική εικόνα ασθενών με εξωνοσοκομειακή ανακοπή και εξωσωματική καρδιοπνευμονική ανάνηψη (ECPR), το οποίο περιελάμβανε τον χρόνο καθυστέρησης έως την άφιξη στο νοσοκομείο, το αρχικό pH στα αέρια αίματος, τον απινιδώσιμο ρυθμό κατά την άφιξη στο νοσοκομείο και την ηλικία κάτω των 65 ετών⁷.

Καρδιοαναπνευστική ανακοπή και COVID-19

Όσον αφορά την εξωνοσοκομειακή ανακοπή την περίοδο της πανδημίας, μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή έδειξε διπλασιασμό των ανακοπών τον Μάιο του 2020 σε σχέση με τον Μάιο του 2019, με το ένα τρίτο αυτών να οφείλεται σε επιβεβαιωμένο κρούσμα COVID-19 καθώς και μείωση της συνολικής επιβίωσης⁸.

Σύμφωνα με την καταγραφή των εξωνοσοκομειακών ανακοπών στην Ηνωμένες Πολιτείες την περίοδο Μαρτίου και Απριλίου 2019 και την αντίστοιχη περίοδο του 2020, παρατηρήθηκε ότι κατά την διάρκεια της πανδημίας COVID-19 σημειώθηκε σημαντική μείωση των ασθενών που ανένηψαν από καρδιακή ανακοπή τόσο στις περιοχές με υψηλά ποσοστά θνητότητας λόγω COVID 19 όσο και σε περιοχές με χαμηλά ποσοστά⁹.

Διατμηματικού τύπου μελέτη στην Πόλη της Νέας Υόρκης με 5325 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή, συνέκρινε της περιό-

δους Μαρτίου Απριλίου του 2019 και την αντίστοιχη του 2020 και παρατήρησε ότι οι ασθενείς που δέχτηκαν καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση κατά την διάρκεια της πανδημίας ήταν κατά 3 φορές περισσότεροι σε σχέση με την αντίστοιχη περίοδο του 2019 ενώ ήταν πιο πιθανό να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία, με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, με μειωμένη κινητικότητα και ο συχνότερος ρυθμός στην καρδιακή ανακοπή ήταν ασυστολία ή άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα¹⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DEMETRIS YANNOPOULOS, JASON BARTOS , GANESH RAVEENDRAN ET AL: Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial Lancet. 2020.
2. CLIFTON W CALLAWAY, PATRICK J COPPLER, JOHN FARO ET AL. Association of Initial Illness Severity and Outcomes After Cardiac Arrest With Targeted Temperature Management at 36°C or 33°C. JAMA Netw Open. 2020.
3. JONATHAN ELMER, PATRICK J COPPLER, PAWAN SOLANKI ET AL: Sensitivity of Continuous Electroencephalography to Detect Ictal Activity after Cardiac Arrest. JAMA Netw Open 2020.
4. SAKET GIROTRA , BRAHMAJEE K NALLAMOTHU, YUANYUAN TANG, ET AL: American Heart Association Get With The Guidelines-Resuscitation Investigators. Association of Hospital-Level Acute Resuscitation and Post-resuscitation Survival with Overall Risk-Standardized Survival to Discharge for In-Hospital Cardiac Arrest. JAMA Netw Open. 2020.
5. ZHAO B, JOHNSTON FH, SALIMI F, KURABAYASHI M, NEGISHI K Short-term exposure to ambient fine particulate matter and out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-crossover study in Japan. Lancet Planet Health. 2020.
6. SUNAO KOJIMA, TAKEHIRO MICHIKAWA, KUNIIHIKO MATSUI, ET AL, Japanese Circulation Society With Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group. Association of Fine Particulate Matter Exposure with Bystander-Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin in Japan. JAMA Netw Open. 2020.
7. YOHEI OKADA, TAKEYUKI KIGUCHI, TARO IRISAWA, ET AL. Development and Validation of a Clinical Score to Predict Neurological Outcomes in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. JAMA Netw Open. 2020.
8. ELOI MARIJON, NICOLE KARAM, DANIEL JOST, ET AL. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. Lancet Public Health. 2020.
9. PAUL S CHAN , SAKET GIROTRA , YUANYUAN TANG, ET AL. Outcomes for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the United States during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. JAMA Cardiol. 2020.
10. PAMELA H LAI, ELIZABETH A LANCET, MICHAEL D WEIDEN, ET AL. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. JAMA Cardiol 2020.

Πνευμονική εμβολή

Α. Μαρέτη, Ι. Μπαραμπούτης, Ε. Τσαγάλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Το θέμα της θεραπείας υποστηρικτικής ή τυχαία ανακαλυφθείσας πνευμονικής εμβολής παραμένει άλυτο
- Η απιξαμπάνη είναι μη κατώτερη της δαλτεπαρίνης σε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή και καρκίνο
- Η άσκηση στο σπίτι μετά πνευμονική εμβολή δεν κατέδειξε επιπλέον όφελος
- Η ριβαροξαμπάνη είναι ανώτερη της δαλτεπαρίνης μετά από μη μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο
- Η ασπιρίνη μετά από αρθροπλαστική ισχίου δεν διέφερε από άλλα αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά ως προς τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής
- Η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας μπορεί να μειώνει τη θνητότητα από πνευμονική εμβολή, ενώ σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής
- Η αντιπηκτική αγωγή πέραν των 3 μηνών μείωσε τις υποτροπές αλλά όχι το μεταθρομβωτικό σύνδρομο
- Η προφυλακτική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μπορεί να είναι ασφαλής σε οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Συγγραφική ομάδα αποπειράθηκε να διενεργήσει μετα-ανάλυση για τη θεραπεία υποστηρικτικής ή τυχαία ανακαλυφθείσας πνευμονικής εμβολής, όμως δεν εντοπίστηκαν μελέτες που πληρούσαν κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση¹.

Η μελέτη Caravaggio έδειξε μη κατωτέρωτητα στην από του στόματος αγωγή με απιξαμπάνη έναντι της υποδόριας χορήγησης δαλτεπαρίνης που δόθηκε για διάστημα 6 μηνών σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή και καρκίνο, όσον αφορά τις υποτροπές της φλεβοθρόμβωσης, ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών².

Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη 140 ασθενών με οξεία πνευμονική εμβολή, πρόγραμμα αποκατάστασης με άσκηση στο σπίτι για διάστημα 8 εβδομάδων σε συνδυασμό με νοσηλευτική συμβουλευτική δεν έδειξε επιπλέον όφελος ως προς την φυσική ικανότητα των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους, σε σχέση μόνο με την νοσηλευτική συμβουλευτική³.

Η μελέτη PRONOMOS, διπλή τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη, έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση ριβαροξαμπάνης από του στόματος σε ασθενείς μετά από μη μείζον ορθοπαιδικό χειρουργείο ήταν πιο αποτελεσματική στην πρόληψη φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα κάτω άκρα, την περίοδο της ακινησίας έναντι της υποδόριας χορήγησης ενοξαπαρίνης⁴.

Σε μετα-ανάλυση 13 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης μετά από αρthroπλαστική ισχίου και γόνατος, δεν άλλαξε σημαντικά με την ασπιρίνη σε σχέση με άλλα αντιπηκτικά, όπως η ριβαροξαμπάνη, η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, η βαρφαρίνη και η διπυριδαμόλη⁵.

Από μετα-ανάλυση χαμηλής ποιότητας δεδομένων, προκύπτει ότι η τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας σε ασθενείς με μαζική ή υπομαζική πνευμονική εμβολή συσχετίστηκε με μείωση των υποτροπών πνευμονικής εμβολής και μειωμένη θνητότητα σχετιζόμενη με πνευμονική εμβολή⁶.

Επιπλέον, σε αναδρομική μελέτη 88.585 ασθενών με κακώθες νεόπλασμα, η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα συσχετίστηκε με μείωση του ποσοστού εμφάνισης

πνευμονικής εμβολής, ενώ δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο ανάπτυξης νέας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης⁷.

Η προοπτική, πολυκεντρική μελέτη ExACT, έδειξε ότι η επέκταση της αντιπηκτικής αγωγής, πέρα των 3 μηνών, σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο απρόκλητης πνευμονικής εμβολής μείωσε τις υποτροπές της φλεβοθρόμβωσης αλλά δεν μείωσε το μεταθρομβωτικό σύνδρομο και δεν βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ανθρώπων, ενώ συσχετίστηκε με μη στατιστικά σημαντική αύξηση των αιμορραγιών⁸.

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη PREVENTHS, με χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης λόγω περιορισμένου αριθμού ασθενών, η χορήγηση ενοξαπαρίνης υποδορίως, σε προφυλακτική δόση 0,4ml μια φορά την ημέρα, φάνηκε να είναι ασφαλής σε ασθενείς με οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HUGO HB YOO , VANIA SANTOS NUNES-NOGUEIRA , PAULO J FORTES VILLAS BOAS. Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2020.
2. GIANCARLO AGNELLI, CECILIA BECATTINI, GUY MEYER, ET AL. Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020.
3. NANNA ROLVING , BARBARA C BROCKI , JAN-NIE R BLOCH-NIELSEN , ET AL. Effect of a Physiotherapist-Guided Home-Based Exercise Intervention on Physical Capacity and Patient-Reported Outcomes Among Patients With Acute Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020.
4. C MARC SAMAMA , SILVY LAPORTE , NADIA ROSENCHER , ET AL. PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. N Engl J Med. 2020.
5. GULRAJ S MATHARU , SETOR K KUNUTSOR , ANDREW JUDGE , ASHLEY W BLOM , MICHAEL R WHITEHOUSE. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2020.
6. OSMAN AHMED, QIAN YU , JONATHAN

- PAUL, RAKESH NAVULURI, BRIAN FUNAKI, THUONG VAN HA. Meta-Analysis of the Usefulness of Inferior Vena Cava Filters in Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2020.
7. SAMYUKTHA BALABHADRA, JOSHUA D KUBAN, STEPHEN LEE, ET AL. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement With Rates of Pulmonary Embolism in Patients With Cancer and Acute Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *JAMA Netw Open.* 2020.
8. CHARLOTTE BRADBURY, KATE FLETCHER, YONGZHONG SUN, ET AL. A randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus standard treatment for the prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE) and post-thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (the ExACT study). *Br J Haematol.* 2020.
9. MAURIZIO PACIARONI, GIANCARLO AGNELLI, ANDREA ALBERTI ET AL. PREvention of VENous Thromboembolism in Hemorrhagic Stroke Patients - PREVENTIHS Study: A Randomized Controlled Trial and a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2020.

Πνευμονική υπέρταση

Α. Μπριασούλης, Α. Καλλιάνος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Το όριο τιμή μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία [ΜΠΑΠ] έχει οριστεί στα 20 mmHg για τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης (ΠΥ)
- Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί κομβικό στοιχείο για την έναρξη και τη συνέχιση της αγωγής. Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που ενσωματώνει κλινικές, λειτουργικές, απεικονιστικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους
- Η αρχική θεραπεία συμπτωματικών ασθενών με ΠΑΥ περιλαμβάνει αναστολείς φωσφοδιεσταράσης 5 και ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης AMBITION
- Η χρήση τριπλής αγωγής ενδεχομένως να είναι η προσέγγιση εκλογής ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πρόοδου νόσου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης TRITON
- Το εισπνεόμενο Tadalafil δοκιμάστηκε με επιτυχία σε ασθενείς με ΠΥ σε έδαφος διάμεσης πνευμονοπάθειας
- Σύμφωνα με τη μελέτη REPLACE η αντικατάσταση των αναστολέων φωσφοδιεστεράσης 5 από αγωνιστές γουανιλικής κυκλάσης έχει θετική επίδραση σε ασθενείς με πτωχή απόκριση στην αρχική θεραπεία
- Νεότερες θεραπείες όπως η απονεύρωση των πνευμονικών αρτηριών ή φαρμακευτικοί παράγοντες με στόχο ενδοκντάρια μονοπάτια εκτός των τριών ήδη γνωστών (NO, ενδοθηλίνη, προστακυκλίνη) βρίσκονται υπό διερεύνηση σε μελέτες φάσης II και III

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία (αύξηση της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία [ΜΠΑΠ], μεγαλύτερης ή ίσης των 20 mmHg στην ηρεμία) και ταξινομείται σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία¹. Η μικρότερη τιμή πνευμονικής πίεσης σαν διαγνωστικό όριο σε σχέση με την προηγούμενη τιμή ΜΠΑΠ \geq 25 mmHg εισήχθη πρόσφατα στις κατευθυντήριες οδηγίες με βάση το δεδομένο ότι οι ασθενείς με ΜΠΑΠ $>$ 20 mmHg και ειδικά όσοι έχουν συστηματικό σκληρόδερμα, έχουν αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων συμβαμάτων και πρόοδο νόσου. Η ισχύουσα ταξινόμηση της ΠΥ γίνεται με βάση αιμοδυναμικά κριτήρια (ΜΠΑΠ, πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών \leq 15 mmHg, πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις $>$ 3 WU)¹. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ακόμα μικρότερες τιμές πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων έως και 2,2 WU

ως κατώτερο διαγνωστικό όριο². Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί κομβικό στοιχείο για την έναρξη και τη συνέχιση της αγωγής σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) και ενσωματώνει κλινικές, λειτουργικές, απεικονιστικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους. Συγκεκριμένα οι ασθενείς διαχωρίζονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου με βάση την αιτιολογία, κλινικές, εργαστηριακές και αιμοδυναμικές παραμέτρους (Πίνακας 1).

Στοχευμένη θεραπεία της ΠΑΥ

Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων και του έργου της δεξιάς κοιλίας. Τα υπάρχοντα φάρμακα λειτουργούν σε 3 διαφορετικές παθοφυσιολογικούς οδούς: την οδό του c-AMP (υποδοχείς

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Ετήσια θνητότητα Παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου <5%	Ενδιάμεσου κινδύνου 5-10%	Υψηλού κινδύνου >10%
Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας	Απόντα	Απόντα	Παρόντα
Πρόοδος συμπτωμάτων	Όχι	Αργή	Ταχεία
Συγκοπτικό επεισόδιο	Όχι	Μονήρες	Επαναλαμβανόμενο
WHO λειτουργικό στάδιο	I, II	III	IV
Βάδιση στα 6 λεπτά	>440m	165-440m	<165m
Καρδιοαναπνευστική κόπωση	Peak VO2 >15mL/min/kg (>65% προβλεπόμενου)	Peak VO2 >11-15mL/min/kg (35-65% προβλεπόμενου)	Peak VO2 <11-15mL/min/kg (<35% προβλεπόμενου)
NT-proBNP	BNP <50ng/L NT-proBNP <300ng/mL	BNP 50-300ng/L NT-proBNP <300-1400ng/mL	BNP >300ng/L NT-proBNP >1400ng/mL
Απεικόνιση (Υπέρηχος, cMRI)	Απεικόνιση δεξιού κόλπου <18cm ² Χωρίς περικαρδιακή συλλογή	Επιφάνεια δεξιού κόλπου 18-26cm ² Μικρή περικαρδιακή συλλογή	Μέτρια/μεγάλη περικαρδιακή συλλογή
Μετρήσεις δεξιού καρδιακού καθετηριασμού	Πίεση δεξιού κόλπου <8 Καρδιακός δείκτης >2,5L/min/m ² Μεικτός φλεβικός κορεσμός >65%	Πίεση δεξιού κόλπου 8-14 Καρδιακός δείκτης 2-2,4L/min/m ² Μεικτός φλεβικός κορεσμός 60-65%	Πίεση δεξιού κόλπου >14 Καρδιακός δείκτης 2,0L/min/m ² Μεικτός φλεβικός κορεσμός <60%

προστανοειδών), την οδό της ενδοθηλίνης και την οδό του c-GMP. Συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται συνδυασμοί των παρακάτω κατηγοριών φαρμάκων: α) αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 (sildenafil, tadalafil), β) αγωνιστές γουανιλικής κυκλάσης (riociguat) οι οποίοι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 αλλά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης REPLACE μπορούν αποτελεσματικά να υποκαταστήσουν τους αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 σε ασθενείς με ΠΑΥ χωρίς επαρκή ανταπόκριση στην συγκεκριμένη θεραπεία, γ) ανταγωνιστές υποδοχών ενδοθηλίνης (bosentan και κυρίως macitentan, ambrisentan τα οποία δεν έχουν τον υψηλό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας του bosentan) οι οποίοι αποτελούν μέρος της πρώτης γραμμής συνδυαστικής θεραπείας μαζί με αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5³, δ) ανάλογα προστακυκλίνης (ενδοφλέβιο, υποδόριο ή εισπνεόμενο treprostinil, ενδοφλέβιο eproprostamol), ε) αγωνιστές υποδοχών προστακυκλίνης IP (χορηγούμενα από του στόματος selexipag), στ) ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου μόνο στη μειοψηφία ασθενών με θετική δοκιμασία αγγειοευσθησίας.

Αν και τα φάρμακα των κατηγοριών αυτών έχουν βελτιώσει τη πρόγνωση, δεν οδηγούν σε ίαση της νόσου, στοχεύουν την αγγειοσύσπαση, ενώ δεν επηρεάζουν διαφορετικά μονοπάτια όπως αυτά της πήξης και φλεγμονής που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης. Επομένως οι κλινικές μελέτες επικεντρώνονται στη χρήση συνδυασμού πολλαπλών φαρμάκων ώστε να αναστέλλονται όλοι οι παθογενετικοί μηχανισμοί ή στοχεύουν σε διαφορετικά ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Συγκεκριμένα:

– Πρόσφατα η προοπτική διπλή τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη TRITON⁴ σύγκρινε αρχική τριπλή θεραπεία με tadalafil, macitentan, selexipag σε 123 ασθενείς έναντι διπλής αγωγής με tadalafil, macitentan σε 124 ασθενείς με ΠΑΥ και έδειξε παραπλήσια βελτίωση του κύριου καταληκτικού σημείου της βελτίωσης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, της απόστασης στη δοκιμασία βάρδιας καθώς και του NT-proBNP στις 26 εβδομάδες με τάση προς μείωση της

προόδου νόσου μεταξύ ασθενών υπό τριπλή αγωγή η οποία ήταν της τάξεως του 41% προς όφελος της τριπλής αγωγής, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες κυρίως με το selexipag όπως κεφαλαλγία, διάρροια, άλγος γνάθου και ναυτία εμφανίστηκαν σε άνω του 25% μεταξύ ασθενών υπό τριπλή αγωγή.

- Η φάσης 3 μελέτη ανοικτού τύπου INSPIRE⁵ εξέτασε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μιας μορφής εισπνεόμενου Treprostinil, χορηγούμενου 4 φορές την ημέρα σε ασθενείς οι οποίοι είτε δεν ελάμβαναν ανάλογα προστακυκλίνης ή ελάμβαναν άλλη φαρμακευτική μορφή Treprostinil. Η εισπνεόμενη μορφή Treprostinil οδήγησε σε μικρή βελτίωση τόσο της απόστασης βάρδιας στα 6 λεπτά όσο και της ποιότητας ζωής. Το εισπνεόμενο Treprostinil έγινε καλά ανεκτό και προτιμήθηκε από την εκ του στόματος χορήγηση από τους ασθενείς.
- Η φάσης 4 προοπτική τυχαίοποιημένη, ανοικτού τύπου πολυκεντρική μελέτη REPLACE⁶ συνέκρινε την μετάβαση από θεραπεία με ανταγωνιστές φωσφοδιεστεράσης 5 σε riociguat (αγωνιστή γουανιλικής κυκλάσης) σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου οι οποίοι δεν είχαν επαρκή θεραπευτική ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Στην ομάδα μετάβασης σε riociguat, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού κλινικής βελτίωσης η οποία συνίσταται σε βελτίωση λειτουργικού σταδίου, NT-pro BNP και απόστασης βάρδιας 6 λεπτών, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (41% έναντι 20%) στις 24 εβδομάδες.
- Όσον αφορά σε ασθενείς με Group 3 ΠΥ εξαιτίας διάμεσης πνευμονοπάθειας, αν και οι προηγούμενες μελέτες στον τύπο αυτό ΠΥ είχαν αποτύχει να επιφέρουν κάποια βελτίωση καταληκτικών σημείων, στη φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη INCREASE⁷ όπου συμμετείχαν 326 ασθενείς με ΠΥ που σχετίζεται με διάμεση πνευμονοπάθεια, συγκρίθηκε το εισπνεόμενο Treprostinil με σκεύασμα ελέγχου και αναδείχθηκε σημαντική βελτίωση στην ικανότητα άσκησης με επίδραση του φαρμάκου που διατηρήθηκε καθ' όλη τη

διάρκεια της θεραπείας 16 εβδομάδων. Επίσης, οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στο NT-proBNP και μειωμένο κίνδυνο κλινικής επιδείνωσης, καθώς και μειωμένο κίνδυνο υποτροπής της υποκείμενης πνευμονικής νόσου. Η εισπνεόμενη τρεπροστινίλη ήταν καλά ανεκτή και το προφίλ ασφάλειας ήταν σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες. μικρή βελτίωση στην απόσταση βάρδισης στα 6 λεπτά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επομένως, για ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια και Group 3 ΠΥ ενδέχεται το εισπνεόμενο Trepustinil να αποτελείται θεραπευτικό εργαλείο στο μέλλον, αφού εκκρεμεί η δημοσίευση της μελέτης σε επιστημονικό περιοδικό.

Νεώτεροι θεραπευτικοί στόχοι

Νεώτεροι θεραπευτικοί παράγοντες έχουν ως στόχο όχι μόνο την αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αρτηριών αλλά και άλλα ενδοκυττάρια μονοπάτια με τελικό στόχο την αναστολή μικροθρομβώσεων καθώς και της αρνητικής αναδιαμόρφωσης του πνευμονικού αγγειακού δικτύου.

- Το ralenipag είναι ένας εκλεκτικός IP αγωνιστής υποδοχών προστακυκλίνης, ανάλογος του selexipag, με ευεργετική δράση στις πνευμονικές αντιστάσεις, χορηγούμενος δύο φορές ημερησίως υπό δοκιμή σε μελέτες φάσης 3 (NCT03683186, NCT04084678, and NCT03626688)⁸.
- Το ifetroban είναι ανταγωνιστής υποδοχών θρομβοξάνης με δράσεις όχι μόνο αγγειοδιασταλτικές αλλά επίσης αντιθρομβωτικές και αντιπινωτικές και βρίσκεται υπό διερεύνηση σε μελέτη φάσης 2 (NCT02682511). Οι αναστολείς υποδοχών 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) δυναμικά αναστέλλουν την αρνητική αναδιαμόρφωση των πνευμονικών τριχοειδών και αρκετοί παράγοντες βρίσκονται υπό εξέταση σε μελέτες φάσης II⁹.
- Επιπλέον, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο έχει συσχετιστεί σε μικρές σειρές ασθενών με βελτίωση των πνευμονικών πιέσεων και επί του παρόντος ο παράγοντας Vasomera (PB1046) βρίσκεται υπό διερεύνηση σε μελέτες φάσης II (NCT03315507, NCT03556020, NCT03795428)⁸.
- Ο παράγοντας sotatercept είναι ένας αντα-

γωνιστής ακτιβίνης με απώτερο στόχο την αναστολή των δράσεων του παράγοντα TGF-β που συμβάλει στην υπερτροφία, ίνωση και απόπτωση των πνευμονικών ενδοθηλικών κυττάρων. Στην φάση 2 τυχαιοποιημένη μελέτη PULSAR σε 106 ασθενείς με ΠΑΥ το sotatercept χορηγήθηκε υποδορίως κάθε 21 ημέρες και οδήγησε σε βελτίωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, του NT pro BNP και την απόσταση βάρδισης 6 λεπτών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ενώ έγινε καλά ανεκτό χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Βελτίωση των παραμέτρων βρέθηκε ακόμη και σε ασθενείς υπό τριπλή αγωγή⁹.

Επεμβατικές θεραπείες

Η απονεύρωση των πνευμονικών αρτηριών στοχεύει τον νευρο-ορμονικό αποκλεισμό της πνευμονικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με ΠΥ. Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη PADN-5 έδειξε βελτίωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και του NT pro BNP σε ασθενείς με μικτή ΠΥ. Τέλος η μελέτη TROPHY-1 έδειξε βελτίωση των πνευμονικών αντιστάσεων και της λειτουργικής κατάστασης ασθενών με Group 4 ΠΥ τουλάχιστον 6 μήνες μετά την πνευμονική ενδοαρτηριακτομή και αναμένονται αποτελέσματα μελετών φάσης III με τη χρήση της τεχνικής αυτής σε ασθενείς με ΠΑΥ¹⁰.

Συμπεράσματα

Η θεραπευτική προσέγγιση στην ΠΑΥ υπερβαίνει την απλή χορήγηση ειδικών φαρμάκων και αποτελείται από μια στρατηγική τεκμηριωμένης διάγνωσης, αξιολόγησης του κινδύνου, λήψης υποστηρικτικών μέτρων και αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε θεραπεία. Οι ασθενείς με ΠΑΥ πρέπει να αντιμετωπίζονται σε ειδικά κέντρα λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου. Τα υπάρχοντα φάρμακα λειτουργούν σε 3 διαφορετικές παθοφυσιολογικούς οδούς με στόχο την μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων και βελτίωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Νεώτε-

ρες φαρμακευτικές θεραπείες που στοχεύουν την αρνητική αναδιαμόρφωση και μικροθρόμβωση των πνευμονικών τροχοειδών καθώς και επεμβατικές θεραπείες με στόχο το αυτόνομο νευρικό σύστημα ενδέχεται στο μέλλον να βελτιώσουν την επιβαρυμένη πρόγνωση των ασθενών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. KOVACS G, ZEDER K, ROSENSTOCK P, et al: Clinical impact of the new definition of precapillary pulmonary hypertension. *Chest* 2021 S0012-3692(20)35526-4.
2. MARON BA, BRITTAN EL, HESS E, et al: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8(9):873-884.
3. SITBON O, COTTIN V, CANUET M, et al: Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000673.
4. CHIN KM, SITBON O, DOELBERG M, et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:A2928.
5. NATHAN SD, FLAHERTY K, GLASSBERG M, et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:A2757.
6. ClinicalTrials.gov. Riociguat replacing PDE-5i Therapy evaluated Against Continued PDE-5i Therapy (REPLACE). Accessed on December 28th, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02891850>
7. NATHAN SD: Inhaled Treprostinil in Interstitial Lung Disease Associated Pulmonary Hypertension: The INCREASE study". Presentation at American Thoracic Society Meeting 2020.
8. ZHENG W, WANG Z, JIANG X, et al: Targeted Drugs for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Past, Present, and Future Perspectives. *J Med Chem* 2020 [epub ahead of print] doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01093.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03496207>, A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (PULSAR). Accessed on December 28th, 2020.
10. ROMANOV A, CHERNIAVSKIY A, NOVIKOVA N, et al: Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:916-926.

Στένωση αορτικής βαλβίδας

Χ. Ο. Τρίκκα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) έχει ένδειξη σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς ηλικίας >65 ετών με σοβαρού βαθμού στένωση
- Μετά από TAVI, η μονή αντιαμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη φαίνεται ασφαλέστερη της διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη κατά τους 3 πρώτους μήνες, στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης
- Οι διακαθετηριακά αυτό-εκπυρσοσόμενες βαλβίδες έναντι εκείνων που έλαβαν βαλβίδες εκπυρσοσόμενες με μπαλόνι, δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 5 ετών
- Η επίπτωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας μετά από TAVI εμφανίζεται στατιστικά σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με τη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας
- Η παχυσαρκία ($BMI \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$) φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά
- Οι γυναίκες ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας έχουν διαφορετικό κλινικό προφίλ και αντιμετωπίζονται διαφορετικά από τους άνδρες ασθενείς, δεδομένα τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται συστηματικά υπ' όψιν για τη βελτίωση της έκβασης της νόσου.
- Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI όσοι παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας στον πρώτο χρόνο μετά την αντικατάσταση είχαν καλύτερη επιβίωση και λιγότερες νοσηλείες στην πενταετία καθώς και καλύτερη ποιότητα ζωής στη διαίτα
- Οι προ TAVI χαμηλές τιμές NT-proBNP υποδηλώνουν ότι πιθανώς άλλο είναι το υπεύθυνο αίτιο για την πτωχή λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, ενώ οι πολύ αυξημένες τιμές υποδηλώνουν μη αναστρέψιμη καρδιακή βλάβη

- *Φαίνεται να υπάρχει απόκλιση μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών και της κλινικής πράξης γεγονός που σημαίνει ότι είτε οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν καλύπτουν πλήρως το κλινικό φάσμα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και την εξατομικευμένη ανάγκη για παρέμβαση είτε ότι διενεργούνται μη αναγκαίες αντικαταστάσεις*
- *Σε ασθενείς με δυσλειτουργούσα βιοπροσθετική βαλβίδα η σύγκριση της διακαθετηριακής εμφύτευσης βαλβίδας μέσα σε βαλβίδα και της χειρουργικής αντικατάστασης, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την συνολική θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την παρουσία παραβαλβιδικής διαφυγής*

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA η σταδιοποίηση της βαλβιδικής νόσου (στάδιο A, B, C και D) βασίζεται στην κλινική εικόνα του ασθενούς, στα ανατομικά χαρακτηριστικά της βαλβίδας, στη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας και στην αιμοδυναμική επιβάρυνση της αριστερής κοιλίας και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) έχει πλέον ένδειξη σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση. Ωστόσο η τελική επιλογή του είδους της παρέμβασης λαμβάνεται μετά από συλλογική απόφαση (heart team) με γνώμονα τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της κάθε μεθόδου (μηχανική ή βιοπροσθετική βαλβίδα, χειρουργική αντικατάσταση ή διακαθετηριακή εμφύτευση) σε βάθος χρόνου. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της TAVI σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών¹.

Μετά από TAVI, η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη φαίνεται ασφαλέστερη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη κατά τους 3 πρώτους μήνες, ως προς την εμφάνιση αιμορραγικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Η ασπιρίνη μόνη της αναδεικνύεται ισοδύναμη, αλλά όχι ανώτερη, του συνδυασμού ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης ως προς την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (θάνατος από καρδιοαγγειακά αίτια, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου)².

Σύμφωνα με τη μελέτη CHOICE δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα τελικά σημεία (θνητότητα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επανεισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) των ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας που έλαβαν διακαθετηριακά αυτό-εκπιπυσόμενες βαλβίδες έναντι εκείνων που έλαβαν βαλβίδες εκπιπυσόμενες με μπαλόνι, σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 5 ετών. Ωστόσο, φαίνεται πως οι αυτό-εκπιπυσόμενες βαλβίδες παρουσιάζουν καλύτερη αιμοδυναμική συμπεριφορά ενώ οι εκπιπυσόμενες με μπαλόνι βαλβίδες εμφανίζουν συχνότερα δομική δυσλειτουργία³.

Η επίπτωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας μετά από TAVI εμφανίζεται στατιστικά σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με τη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (SAVR) (κατά 31%). Ωστόσο, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα της ενδοκαρδίτιδας μετά από TAVI παραμένει υψηλή (37,8%). Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα αναφέρονται η λοίμωξη από σταφυλόκοκκο, η καρδιακή ανεπάρκεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας καθώς και το ιστορικό προηγηθέντος χειρουργείου βαλβίδας. Παράγοντες κινδύνου για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα μετά από TAVI αποτελούν η μέτρια ή σοβαρή υπολειπόμενη ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, το άρρεν φύλο, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και οι περι-επεμβατικές αγγειακές επιπλοκές⁴.

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα γεγονός που αποδίδεται εν μέρει στη σχέση της με παθολογικές καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Το παράδοξο φαινόμενο της παχυσαρκίας (obesity paradox), όπου η τελευταία δρα προστατευτικά και συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες ομάδες ασθενών όπως αιμοκαθαιρόμενους, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη και μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας διαδερμικά ή χειρουργικά. Στη μελέτη αυτή που πραγματοποιήθηκε σε μικρό πληθυσμό (154 ασθενείς) ασιατικής καταγωγής, η παχυσαρκία ($BMI \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$) φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Η τάση αυτή είναι ανεξάρτητη της ηλικίας και της βαρύτητας της στένωσης της βαλβίδας⁵.

Στην ευρωπαϊκή μελέτη καταγραφής IMPULSE καταδεικνύεται πως οι γυναίκες ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας έχουν διαφορετικό κλινικό προφίλ και αντιμετωπίζονται διαφορετικά από τους άνδρες ασθενείς, δεδομένα τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται συστηματικά υπ' όψιν για τη βελτίωση της έκβασης της νόσου. Στην παρούσα μελέτη οι γυναίκες παρουσιάζουν εντονότερη συμπτωματολογία, κυρίως όσον αφορά τη δύσπνοια ή/και τη ζάλη, έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό νεφρική δυσλειτουργία και υψηλότερο εγχειρητικό κίνδυνο. Οι άνδρες ασθενείς έχουν συχνότερα καρδιοχειρουργικό ιστορικό και στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης. Στις γυναίκες ανευρίσκεται συχνότερα ταυτόχρονη μιτροειδική ή/και τριγλωχινική βαλβιδοπάθεια. Οι γυναίκες κατευθύνονται συχνότερα προς TAVI⁶.

Μεταξύ των συμπτωματικών ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας και μέτρια ή σοβαρή υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας που υποβλήθηκαν σε TAVI όσοι παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας στον πρώτο χρόνο μετά την αντικατάσταση είχαν καλύτερη επιβίωση και λιγότερες νοσηλείες στην πενταετία καθώς και καλύτερη ποιότη-

τα ζωής στη διαίτη. Στο σύνολο των ασθενών, η μέση μείωση του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας ήταν 15%, στο ένα τέταρτο των ασθενών ο δείκτης δε μειώθηκε καθόλου, ενώ ποσοστό 39% των ασθενών εξακολούθουσε να παρουσιάζει σημαντική υπερτροφία ένα χρόνο μετά την αντικατάσταση. Ο βαθμός της αναδιαμόρφωσης (ανάπτυξη υπερτροφίας) της αριστεράς κοιλίας στη στένωση της αορτικής βαλβίδας παρουσιάζει μέτρια σχετικά συσχέτιση με την βαρύτητα της στένωσης, ενώ πολλοί άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, γενετικοί παράγοντες, η ισχαιμία, το μεταβολικό περιβάλλον συμβάλλουν στην εμφάνισή της. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης, αλλά και αμυλοειδούς επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο την προσαρμοστική διαδικασία. Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν τη σημασία του έγκαιρου προσδιορισμού του κατάλληλου χρόνου για την αντικατάσταση της στενωμένης βαλβίδας (πριν την ανάπτυξη μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας) καθώς και τη σημασία της συμπληρωματικής φαρμακευτικής αγωγής για τη μείωση της υπερτροφίας μετά την TAVI⁷.

Ποσοστό 30% των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI δεν παρουσιάζει αξιολογική κλινική βελτίωση ή πεθαίνει μέσα σε ένα χρόνο. Τα προ-επεμβατικά επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου NT-proBNP παρουσιάζουν μη γραμμική συσχέτιση, αλλά δίκην ανεστραμμένου U, με το λειτουργικό στάδιο των ασθενών ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Αναδεικνύεται με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (ευαισθησία 88%, ειδικότητα 83%, θετική προγνωστική αξία 72%, αρνητική προγνωστική αξία 93%) ότι τόσο τα χαμηλά επίπεδα ($< 800 \text{ ng/L}$) όσο και τα πολύ ψηλά επίπεδα ($> 10000 \text{ ng/L}$) σχετίζονται με πτωχή λειτουργική έκβαση των ασθενών. Οι χαμηλές τιμές NT-proBNP υποδηλώνουν ότι πιθανώς άλλο είναι το υπεύθυνο αίτιο για την πτωχή λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, ενώ οι πολύ αυξημένες τιμές υποδηλώνουν μη αναστρέψιμη καρδιακή βλάβη. Πρόκειται για μικρή σε αριθμό ασθενών μελέτη από ένα κέντρο και τα δεδομένα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης⁸.

Στη μελέτη IMPULSE δημοσιεύθηκαν στοιχεία σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας σε 23 κέντρα εννέα ευρωπαϊ-

κών χωρών. Από ένα σύνολο 1608 συμπτωματικών ασθενών, ποσοστό 23.8% δεν προχώρησε σε αντικατάσταση της βαλβίδας και έλαβε φαρμακευτική αγωγή με την απόφαση να στηρίζεται σε παραμέτρους όπως η σοβαρή αδυναμία (frailty) των ασθενών, η παρουσία σοβαρού βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή της τριγλώχινας βαλβίδας ή η νεφρική δυσλειτουργία. Αντίθετα, ποσοστό 36.3% ασυμπτωματικών ασθενών προχώρησε σε αντικατάσταση της βαλβίδας χωρίς απόλυτη ένδειξη. Φαίνεται να υπάρχει απόκλιση μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών και της κλινικής πράξης γεγονός που σημαίνει ότι είτε οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν καλύπτουν πλήρως το κλινικό φάσμα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και την εξατομικευμένη ανάγκη για παρέμβαση είτε ότι διενεργούνται μη αναγκαίες αντικαταστάσεις⁹.

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση δυσλειτουργούσας βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας, μετα-ανάλυση 12 μελετών παρατήρησης, με τη συμμετοχή 8430 ασθενών, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την συνολική θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την παρουσία παραβαλβιδικής διαφυγής μεταξύ της διακαθετηριακής εμφύτευσης βαλβίδας μέσα σε βαλβίδα (ViV) και της χειρουργικής αντικατάστασης (Redo). Ωστόσο, η ViV παρουσιάζει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση στις 30 ημέρες, λιγότερες μείζονες αιμορραγίες και λιγότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια¹⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. OTTO CM, NISHIMURA RA, BONOW RO, CARABELLO BA, ERWIN JP 3RD, GENTILE F, JNEID H, KRIEGER EV, MACK M, MCLEOD C, O'GARA PT, RIGOLIN VH, SUNDT TM 3RD, THOMPSON A, TOLY C. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25-197.
2. BROUWER J, ET AL. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;383:1447-1457.
3. ABDEL-WAHAB M, LANDT M, NEUMANN FJ, MASSBERG S, FRERKER C, KURZ T, KAUR J, TOELG R, SACHSE S, JOCHHEIM D, SCHÄFER U, EL-MAWARDY M, ROBINSON DR, RICHARDT G; CHOICE INVESTIGATORS. 5-Year outcomes after TAVR with balloon-expandable versus self-expanding valves. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1071-1082.
4. WANG J, ET AL. Infective endocarditis after transcatheter versus surgical aortic valve replacement: A Meta-Analysis. *Angiology* 2020;71:955-965.
5. JINGHAO NICHOLAS NGIAM ET AL. The obesity paradox: association of obesity with improved survival in medically managed severe aortic stenosis. *Singapore Med J* 2020 Dec 2. doi: 10.11622/smedj.2020169. Online ahead of print.
6. STEEDS RP, MESSIKA-ZEITOUN D, THAMBYRAJAH J. On behalf of the IMPULSE registry group. IMPULSE: the impact of gender on the presentation and management of aortic stenosis across Europe. *Open Heart* 2021 ;8:e001443.
7. CHAU KH, ET AL. Regression of left ventricular mass after transcatheter aortic valve replacement: The PARTNER Trials and Registries. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2446-58.
8. ALLEN CJ, ET AL. Baseline NT-proBNP accurately predicts symptom response to transcatheter aortic valve implantation. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017574.
9. LAUTEN A, ET AL. Management of patients with severe aortic stenosis in the TAVI-era: how recent recommendations are translated into clinical practice. *Open Heart* 2021;8:e001485.
10. AL-ABCHA A, SALEH Y, BOUMEGOUAS M, PRASAD R, HERZALLAH K, BALOCH ZQ, ABDELKARIM O, RAYAMAJHI S, ABELA GS. Meta-analysis of valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation versus redo-surgical aortic valve replacement in failed bioprosthetic aortic valve. *Am J Cardiol* 2021:S0002-9149(21)00099-0.

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑ

Χ. Παπαμιχαήλ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η απιξαμπάνη σε ασθενείς με καρκίνο και θρομβοεμβολική νόσο βρέθηκε ότι μειώνει την συχνότητα των υποτροπών και δεν προκαλεί αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων. Η απιξαμπάνη δεν υστερεί της δαλτεπαρίνης
- Σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια η τοποθέτηση ενδαγγειακών προθέσεων επικαλυμμένων με πακλιταξέλη είναι ασφαλής και δεν αύξησε τον κίνδυνο θανάτου μετά από 2,5 χρόνια παρακολούθησης
- Η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε 2,5 mg δυο φορές την μέρα σε συνδυασμό με ασπιρίνη σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια μετά από επαναγγείωση. Ο συνδυασμός προκάλεσε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων αλλά και σε αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών
- Η ριβαροξαμπάνη μειώνει τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές μετά από ελάσσονα χειρουργεία κάτω άκρων συγκρινόμενη με την κλασσική θεραπεία με ενοξαπαρίνη. Επίσης το φάρμακο δεν αύξησε τις αιμορραγίες στους ασθενείς αυτούς
- Η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών για θεραπεία φλεβικής θρομβώσεως για τρεις μήνες και συγκρίθηκε με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τις υποτροπές, δεν αυξάνει τις αιμορραγίες και δεν υστερεί των κουμαρινικών
- Η χορήγηση δοξουκνκλίνης 100mg για δύο χρόνια σε ασθενείς με υπονεφρικά ανευρύσματα κοιλιακής αορτής δεν επιβράδυνε τον ρυθμό ανάπτυξης των ανευρυσμάτων
- Η ασυμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση σε ασθενείς με ήπιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν αυξάνει τον κίνδυνο για νέα επεισόδια αν οι ασθενείς λαμβάνουν την σωστή φαρμακευτική θεραπεία
- Σε ασυμπτωματική στένωση των καρωτίδων >50% η συντηρητική αγωγή φαίνεται ότι αποτελεί την θεραπεία εκλογής
- Σε άτομα άνω των 60 ετών με ιστορικό έντονης αθλητικής άσκησης (δρομείς, κωπηλάτες) τουλάχιστον για είκοσι χρόνια μετρήθηκε υπερηχογραφικά η ανιούσα αορτή. 20% παρουσίασαν αύξηση της διαμέτρου

της ανιούσας αορτής. Η αναδιαμόρφωση αυτή βρέθηκε να σχετίζεται τόσο με το είδος της άσκησης αλλά και με τις επιδόσεις των αθλητών. Απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση προβλημάτων στον πληθυσμό αυτό

- Το έντονο χρόνιο άγχος οδηγεί σε αύξηση της συνολικής θνητότητας σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια
- Η κύηση αυξάνει τον κίνδυνο διαχωρισμού των αρτηριών. Οι παράγοντες οι οποίοι ευνοούν τον διαχωρισμό είναι η μεγάλη ηλικία εγκυμοσύνης η παρουσία διαβήτη, υπέρτασης και η εκλαμψία. Οι διαχωρισμοί εντοπίζονται κυρίως στα στεφανιαία αγγεία, στις σπονδυλικές αρτηρίες. Ο κίνδυνος θανάτου είναι 3,7%
- Η ριβαροξαμπάνη όταν χορηγήθηκε για την θεραπεία των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων βρέθηκε ότι είναι απόλυτα ασφαλής και παρουσίασε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο
- Η πνευμονική εμβολή αποτελεί συχνή επιπλοκή σε πάσχοντες από την νόσο covid-19. Μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζουν οι άνδρες και οι ασθενείς με θετική την CRP
- Η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι δεν παρουσίαζαν εικόνα αιμοδυναμικής αστάθειας, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας ή ενδοκαρδιακό θρόμβο υπήρξε και ασφαλής και μείωσε σημαντικά τον χρόνο νοσηλείας
- Η παρουσία επιπλεγμένων αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες χωρίς να προκαλούν σημαντική στένωση φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κρυσταλλικού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Οι ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος συγκριτικά με ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή καρωτιδική νόσο. Επίσης οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν στατίνες σε μικρότερο ποσοστό συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες
- Οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια και μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ιδιαίτερα τον πρώτο χρόνο για επεμβάσεις στα κάτω άκρα και για τα επόμενα χρόνια αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα
- Σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια οι γυναίκες παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων από τους άνδρες
- Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς μειωμένο κλάσμα εξώθησης αλλά και η αναδιαμόρφωση της αριστερά κοιλίας παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου
- Η χορήγηση του τρανεξαμικού οξέως σε αιμορραγίες του πεπτικού δεν μείωσε την θνητότητα αλλά αύξησε τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.
- Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και με παρουσία αθη-

ρωματικών πλακών στο αορτικό τόξο, καρωτίδες και στα ενδοκρανιακά αγγεία η χορήγηση αντιπηκτικών δεν μειώνει τα συμβάματα συγκριτικά με τα αντιαιμοπεταλιακά αλλά αυξάνει και τις αιμορραγίες

- Η χρήση των υπερέχων για θρομβόλυση σε θρόμβωση των λαγονομηριαίων φλεβών δεν μείωσε το μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο ένα χρόνο μετά την θρόμβωση
- Ο επιπολασμός της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων είναι πολύ μεγάλος σε παγκόσμιο επίπεδο και πιο συχνός στην περιοχή του δυτικού ειρηνικού
- Οι τιμές $Lpa > 137 \text{ nmol/L}$ αυξάνουν τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα τις πρώτες τριάντα ημέρες μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή
- Σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια η καθημερινή χορήγηση 15 gr κακάου για έξι μήνες είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της ικανότητας για βάδιση των ασθενών και βελτίωση των ιστολογικών ευρημάτων στις βιοψίες μυνών της γαστροκνημίας
- Η χορήγηση των αναστολέων της PCSK 9 είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων. Η μείωση αυτή δεν σχετίζεται με τα επίπεδα της LDL-C αλλά φαίνεται να σχετίζεται με την μείωση της LpA
- Σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια και μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης η χορήγηση του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης είναι και ευεργετική και ασφαλής
- Σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο τα επίπεδα $Lpa > 30 \text{ mg/dl}$ αυξάνουν τον κίνδυνο επεμβάσεων επαναγγείωσης χωρίς να σχετίζονται με τον αριθμό των συμβαμάτων

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Η κλασική θεραπεία γίνεται με την χορήγηση των LMWH. Η μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης σε ασθενείς με καρκίνο και γίνεται σύγκριση με την δαλτεπαρίνη. Τα φάρμακα χορηγήθηκαν στις γνωστές τους δόσεις για διάστημα έξι μηνών. Κατέγραψαν τόσο την εμφάνιση νέων επεισοδίων θρομβώσεων όσο και τα αιμορραγικά συμβάματα. Βρέθηκε λοιπόν ότι η απιξαμπάνη μείωσε και τον αριθμό των θρομβώσεων αλλά παράλληλα δεν αύξησε τον κίνδυνο των αιμορραγικών επιπλοκών σε σχέση με

την δαλτεπαρίνη. Φαίνεται ότι η απιξαμπάνη δεν υστερεί της δαλτεπαρίνης στην θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου σε καρκινοπαθείς¹.

Πρόσφατη μετανάλυση έθεσε ερωτηματικά ως προς την ασφάλεια των επικαλυμμένων με πακλιταξέλη συσκευών στην αγγειοπλαστική των περιφερικών αγγείων. Μετείχαν της μελέτης 2289 ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια και στους 1149 τοποθετήθηκε ενδαγγειακή πρόθεση επικαλυμμένη με φάρμακο και στους υπόλοιπους χωρίς φάρμακο. Μετά από παρακολούθηση 2,5 ετών κατέγραψαν 574 θανάτους ασθενών. Κατά τη διάρκεια της

παρακολούθησης, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην συχνότητα των θάνατων μεταξύ των δυο ομάδων. Τόσο μεταξύ ασθενών με χρόνια κριτική ισχαιμία όσο και μεταξύ εκείνων με διαλείπουσα χωλότητα².

Οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τα κάτω άκρα. Η μελέτη εξετάσε την χρήση της ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με περιφερική νόσο μετά από επαναγγείωση. Μετείχαν 6564 ασθενείς από τους οποίους οι 3286 έλαβαν ριβαροξαμπάνη 2,5mg δυο φορές την μέρα και ασπιρίνη και στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε ασπιρίνη με εικονικό φάρμακο. Μετά από παρακολούθηση τριών ετών και κατέγραψαν τις περιπτώσεις οξείας ισχαιμίας των κάτω άκρων, τις επεμβάσεις ακρωτηριασμού, τα καρδιαγγειακά συμβαμιάτα και θανάτους καθώς και τις αιμορραγικές επιπλοκές. Βρέθηκε ότι στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερος αριθμός καρδιαγγειακών επιπλοκών αλλά και μεγαλύτερος αριθμός αιμορραγικών επεισοδίων³.

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ελάχιστο ορθοπαιδικά χειρουργεία κάτω άκρων παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Εξετάστηκε αν η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης μετά από τα ελάχιστο χειρουργεία (εξαιρούνται χειρουργεία αυχένος και κεφαλής μηριαίου οστού) μειώνει τα θρομβωτικά συμβαμιάτα. Μετείχαν της μελέτης 3604 ασθενείς από τους οποίους οι 1809 έλαβαν την ριβαροξαμπάνη σε δόση 10mg την μέρα και οι 1795 ενοξαπαρίνη 40mg την μέρα. Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν από δυο έως οκτώ εβδομάδες. Βρέθηκε ότι η ριβαροξαμπάνη ήταν πιο αποτελεσματική από την ενοξαπαρίνη στην μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων μετά από το χειρουργείο. Επίσης το φάρμακο δεν αύξησε τις αιμορραγικές επιπλοκές⁴.

Η θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης στα παιδιά βασίζεται σε δεδομένα που προέρχονται από ενήλικες με ελάχιστη άμεση τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους στα παιδιά. Ο στόχος της μελέτης ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έναντι

των κλασσικών αντιπηκτικών σε παιδιά με θρομβοεμβολική νόσο. Μετείχαν 520 παιδιά ηλικίας 0-17 ετών και τα μισά έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και τα υπόλοιπα ουαρφαρίνη. Η παρακολούθηση ήταν για τρεις μήνες και κατέγραψαν τόσο τις νέες θρομβώσεις αλλά και τις αιμορραγίες. Παρατήρησαν ότι στα παιδιά με θρομβοεμβολική νόσο η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη μείωσε σε σημαντικό βαθμό τις υποτροπές της νόσου και δεν αύξησε τις αιμορραγίες σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιπηκτικά⁵.

Τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής παρατηρούνται σε ποσοστό 3% στον πληθυσμό των ΗΠΑ. Η μελέτη εξέτασε αν η χορήγηση σε πάσχοντες της δοξουκκλίνης επηρεάζει την ανάπτυξη των ανευρυσμάτων. Μετείχαν 261 ασθενείς με υπονεφρικά ανευρύσματα διαμέτρου 3,5-5cm. Σε 131 ασθενείς χορηγήθηκε δοξουκκλίνη 100mg δυο φορές την μέρα για δυο χρόνια και στους υπόλοιπους εικονικό φάρμακο. Μετά από παρακολούθηση δυο ετών η αύξηση στην διάμετρο του ανευρύσματος δεν διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων. Τα ευρήματα αυτά δεν υποστηρίζουν τη χρήση της δοξουκκλίνης για τη μείωση της ανάπτυξης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής⁶.

Η ασυμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση είναι ένα συχνό εύρημα στις απεικονιστικές εξετάσεις κατά την αξιολόγηση του οξέων εγκεφαλικών επεισοδίων. Υπάρχουν λίγα δεδομένα τόσο για τον επιπολασμό όσο και για την πρόγνωση του ασυμπτωματικών ενδοκρανιακών στενώσεων σε ασθενείς με ήπιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μετείχαν 1368 ασθενείς τους οποίους παρακολούθησαν για δέκα χρόνια. 260 ασθενείς (19%) εμφάνισαν 426 ενδοκρανιακές στενώσεις. Ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής ενδοκρανιακής στένωσης αυξάνεται με την ηλικία στους ασθενείς με ήπιο εγκεφαλικό ή παροδικό εγκεφαλικό και είναι μεγαλύτερος από αυτόν της ασυμπτωματικής νόσου των καρωτίδων. Η ενδοκρανιακή ασυμπτωματική στένωση δεν αυξάνει τον βραχυπρόθεσμο ή μεσοπρόθεσμο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν την σωστή φαρμακευτική θεραπεία⁷.

Η ασυμπτωματική νόσος των καρωτίδων αποτελεί μέχρι σήμερα θεραπευτικό πρόβλη-

μα και πρέπει να επιλέξουμε μεταξύ της ενδαρτηρεκτομής και της συντηρητικής θεραπείας με στόχο την πρόληψη των θανατηφόρων και μη εγκεφαλικών επεισοδίων. Μείχχαν 5221 ασυμπτωματικοί ασθενείς με στένωση >50% και τους παρακολούθησαν για πέντε χρόνια. Οι ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή παρουσίασαν σε ποσοστό 2,5% κίνδυνο θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου τις πρώτες 30 ημέρες μετά από την επέμβαση. Κατά το χρονικό διάστημα της πενταετους παρακολούθησης τα εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Συνεκτιμώντας τον περιεγχειρητικό κίνδυνο θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου οποίος δεν είναι αμελητέος φαίνεται ότι η συντηρητική αγωγή αποτελεί σημαντική επιλογή στην αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής νόσου των καρωτιδίων⁸.

Η διάταση της αορτής συναντάται συχνά στην κλινική πράξη σε ηλικιωμένους αθλητές αντοχής. Η κατανομή των διαστάσεων της αορτής σε αυτόν τον πληθυσμό είναι άγνωστη. Δεν είναι γνωστό αν αυτό αποτελεί προσαρμογή του αγγείου στην μακροχρόνια άσκηση παρόμοια με την αναδιαμόρφωση η οποία παρατηρείται στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Μείχχαν 442 άτομα με μέση ηλικία τα 61 τόσο δρομείς όσο και κωπηλάτες με τουλάχιστον 20 χρόνια έντονης άσκησης. 94 άτομα παρουσίασαν διάμετρο ανιούσης αορτής μεγαλύτερη των 40 mm. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι το μέγεθος της αορτής είχε σχέση με το είδος της άσκησης (κωπηλασία), τις ολυμπιακές επιδόσεις, πολύ καλούς χρόνους στον μαραθώνιο δρόμο. Φαίνεται ότι η μακροχρόνια έντονη άσκηση οδηγεί σε αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος της αορτής. Απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση κλινικών προβλημάτων στον πληθυσμό αυτό⁹.

Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση του άγχους με τις τυχόν συνέπειες του σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια. Τα υψηλά επίπεδα αντιληπτού άγχους είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη και εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου και του καρδιαγγειακού θανάτου. Παρά την παρουσία του άγχους, η συσχέτιση του με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια δεν έχει διε-

ρευνηθεί. Μείχχαν 765 ασθενείς με σφυροβραχιόνιο δείκτη μικρότερο του 0,9. Έντονο άγχος παρουσίαζαν το 65% των πασχόντων στην αρχή της παρακολούθησης και 20% στο τέλος του πρώτου έτους. Μετά από παρακολούθηση τεσσάρων ετών βρέθηκε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα άγχους παρουσίαζαν και την μεγαλύτερη θνητότητα. Το άγχος είναι ένας τροποποιήσιμος παράγων κινδύνου ο οποίος μπορεί να αντιμετωπισθεί και να οδηγήσει σε βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια¹⁰.

Η εγκυμοσύνη είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση διαχωρισμού των αρτηριών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα κατά την διάρκεια του τοκετού. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για τους παράγοντες κινδύνου, όπως ο χρόνος εμφάνισης η εντόπιση και η εξέλιξη του αρτηριακού διαχωρισμού. Το υλικό της μελέτης ήταν 18151897 έγκυες οι οποίες παρουσίασαν 993 περιπτώσεις διαχωρισμού. Οι παράγοντες κινδύνου ήταν μεγαλύτερη ηλικία, η πολλαπλή κύηση, ο διαβήτης της κύησης, η υπέρταση στην κύηση και η προεκλαμψία / εκλαμψία, εκτός από τους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Από τις 993 περιπτώσεις με διαχωρισμό, σε ποσοστό 15,1% εμφανίστηκαν κατά την χρονική περίοδο πριν από τον τοκετό. Το 23,4% διαγνώστηκαν κατά την φάση του τοκετού, και το 61,5% διαγνώστηκαν κατά την χρονική περίοδο μετά τον τοκετό. Η εντόπιση ήταν στα στεφανιαία (38,2%), σπονδυλική αρτηρία (22,9%), αορτή (19,8%) και καρωτίδα (19,5%). Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα του αρτηριακού διαχωρισμού ήταν 3,7%¹¹.

Η μελέτη εξέτασε αν η χρήση της ριβαροξαμπάνης στην καθημερινή κλινική πράξη είναι ασφαλής. Το φάρμακο χορηγήθηκε σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρομβώσεως και πνευμονικής εμβολής και για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων φλεβικής θρόμβωσης. Μείχχαν 1532 ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών και στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο και τους παρακολούθησαν για δώδεκα εβδομάδες. Κατέγραψαν το σύνολο των αιμορραγιών και ειδικά τα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα από το γαστρεντερικό, ουροποι-

ητικό και απο τον εγκέφαλο. Όσον αφορά τον αρχικό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας απο το γαστρεντερικό, τον εγκέφαλο και απο το ουροποιητικό λόγω της χρήσης της ριβαροξαμπάνης ήταν μικρός (<1%) και συνάδει με τον κίνδυνο όπως εκτιμήθηκε από τις κλινικές μελέτες¹².

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα στο COVID-19, αλλά τα δεδομένα παραμένουν πτωχά. Στόχος των ερευνητών ήταν να περιγράψουν τους παράγοντες κινδύνου και τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με πνευμονική εμβολή σε μια ομάδα ασθενών με COVID-19, αποκλείστηκαν άμεσα σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU). Περιέλαβε 1240 ασθενείς μέσης ηλικίας 64 έτη. Απο αυτούς οι 103 (8,3%) παρουσίασαν πνευμονική εμβολή. Η μεταφορά στην μονάδα εντατικής θεραπείας και ο μηχανικός αερισμός ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα με την πνευμονική εμβολή. Ασθενείς υπό αντιπηκτική θεραπευτική δόση πριν από τη νοσηλεία ή σε προφυλακτική δόση, κατά τη νοσηλεία είχαν μικρότερο ποσοστό εμβολών. Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής είχαν οι άνδρες, επίσης ο κίνδυνος αυτός ήταν μεγαλύτερος με την αύξηση της CRP και με τον χρόνο προσέλευσης των ασθενών στο νοσοκομείο μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων¹³.

Εξετάσθηκε αν η χρήση της ριβαροξαμπάνης είναι δυνατόν να μειώσει με ασφάλεια τον χρόνο νοσηλείας ασθενών με πνευμονική εμβολή. Κριτήρια συμμετοχής των ασθενών ήταν η απουσία αιμοδυναμικής αστάθειας, η απουσία δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ή η παρουσία ενδοκαρδιακού θρόμβου. Απέκλεισαν ασθενείς με συννοσηρότητες. Μετείχαν 525 ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στο νοσοκομείο μέχρι δύο νύκτες και έλαβαν το φάρμακο στο γνωστο θεραπευτικό σχήμα. Μετά απο την συμπλήρωση τριών μηνών δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπών ή θανάτων οι οποίοι να σχετίζονται με πνευμονική εμβολή. Ο αριθμός των συμβαμάτων ήταν τόσο χαμηλός με αποτέλεσμα την πρόωρη διακοπή της μελέτης. Η μείωση του χρόνου νοσηλείας και η κατ'όικον θεραπεία με ριβαροξαμπάνη είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με πνευμονική εμβολή¹⁴.

Η υποκείμενη νόσος παραμένει άγνωστη στο 30% των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μελέτη εξέτασε τον ρόλο των επιπλεγμένων καρωτιδικών πλακών (AHA τύπος VI) οι οποίες δεν προκαλούν σημαντική στένωση, στην πρόκληση κρουπιγενών ισχαιμικών επεισοδίων. Μετείχαν 234 ασθενείς ηλικίας άνω των 49 ετών. Η απεικόνιση του εγκεφάλου και η μελέτη της σύστασης των καρωτιδικών πλακών έγινε με MRI. 196 παρουσίασαν κρουπιγενές επεισόδιο, 79 καρδιοεμβολικό / εγκεφαλικό μικρών αγγείων και 19 εγκεφαλικό μεγάλων αρτηριών. Η συχνότητα παρουσίας επιλεγμένης πλάκας στην καρωτίδα ομόπλευρα προς το έμφρακτο ήταν 31% ενώ ήταν σημαντικά μικρότερη 12% στην αντίπλευρη καρωτίδα. Σημαντικά χαμηλά ποσοστά επιλεγμένης καρωτιδικής πλάκας κατεγράφη και στην ομάδα των καρδιοεμβολικών επεισοδίων 15%. Ποσοστό 68% των εγκεφαλικών των μεγάλων αρτηριών είχαν επιπλεγμένες πλάκες. Στην ομάδα των κρουπιγενών εγκεφαλικών οι πλάκες παρουσίαζαν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λίπος και μεγαλύτερους νεκρωτικούς πυρήνες¹⁵.

Οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι ερευνητές της μελέτης εξέτασαν τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όσο και την χρήση στατινών από τους ασθενείς αυτούς. Μετείχαν 943.232 ασθενείς με νόσο σε ή περισσότερα αγγειακά πεδία (στεφανιαία, καρωτιδες, περιφερικά αγγεία) και κατέγραψαν τα καρδιαγγειακά συμβάματα για τρία χρόνια. Το ποσοστό συμβαμάτων μεταξύ ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια μόνο, στεφανιαία νόσο μόνο και νόσο των καρωτιδών ήταν 34,7, 42,2 και 38,9, αντίστοιχα. Μεταξύ ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια και στεφανιαία νόσο, με περιφερική αγγειοπάθεια και καρωτιδική νόσο και στεφανιαία νόσο και καρωτιδική νόσο το ποσοστό συμβαμάτων ήταν 72,8, 63,9 και 67, αντίστοιχα. Η χρήση στατινής ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς μόνο με περιφερική νόσο 33,9% έναντι εκείνων με καρωτιδική νόσο μόνο 43,0% και μόνο με στεφανιαία νόσο 51,7%. Παρά τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβαματος σε πάσχοντες από περιφερική αγγειοπάθεια σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες οι

ασθενείς αυτοί λαμβάνουν σε μικρότερο ποσοστό στατίνες. Απαιτείται καλύτερη παρέμβαση στην ομάδα αυτή με την καλύτερη χρήση των στατινών¹⁶.

Οι μακροχρόνιες καρδιαγγειακές επιπλοκές και οι επιπλοκές από τα κάτω άκρα δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης. Μετείχαν 393.017 ασθενείς με επαναγγείωση (χειρουργική και ενδοαγγειακή) τους οποίους παρακολούθησαν για τρία χρόνια. Ένα ποσοστό 13% των ασθενών χρειάστηκε να νοσηλευθεί για μείζον αγγειακό επεισόδιο των άκρων. Η ομάδα αυτή παρουσίαζε μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, ακρωτηριασμού κάτω άκρων ή επεμβάσεων επαναγγείωσης. Μετά από τις επεμβάσεις επαναγγείωσης ο κίνδυνος εμφάνισης συμβαμάτων από τα κάτω άκρα ήταν αυξημένος κατά τον πρώτο χρόνο και παρουσίαζε μείωση στα επόμενα χρόνια. Αντίθετα τα καρδιακά συμβάματα παρουσίαζαν σταθερή αύξηση στο διάστημα της παρακολούθησης. Φαίνεται λοιπόν ότι στους ασθενείς με επαναγγείωση των κάτω άκρων παρατηρείται κίνδυνος επιπλοκών από τα κάτω άκρα κατά τον πρώτο χρόνο και αυξημένος κίνδυνος καρδιακών συμβαμάτων μετά από τον πρώτο χρόνο¹⁷.

Οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τα υγιή άτομα. Στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει τόσο την συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όσο και την σχέση τους με το φύλο των ασθενών. Μετείχαν 13885 άτομα και οι γυναίκες αποτελούσαν το 38% του πληθυσμού. Οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη ηλικία από τους άνδρες και παρουσίαζαν πιο συχνά σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και νεφρική νόσο. Στο διάστημα της παρακολούθησης των 2,5 ετών εμφάνισαν μικρότερο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων συγκριτικά με τους άνδρες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς τα μείζονα αγγειακά συμβάματα από τα κάτω άκρα και ως προς τις ανάγκες για νοσηλεία¹⁸.

Η μελέτη εξέτασε αν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αυξημένος

κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου. Μετείχαν 13728 άτομα (μελέτη ARIC) τα οποία παρακολούθησαν για 22 χρόνια. 20% παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια και από αυτούς το 30% από την ομάδα αυτή εμφάνισε φλεβική θρόμβωση. Ο κίνδυνος αυτός ήταν ο ίδιος και στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και στους ασθενείς με διατηρημένο το κλάσμα εξώθησης. Επίσης και σε άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκε ότι το πάχος των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Με βάσει τα ευρήματα της προοπτικής αυτής μελέτης οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς μειωμένο κλάσμα εξώθησης αλλά και η αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου¹⁹.

Το τρανεξαμικό οξύ μειώνει τις μετεγχειρητικές αιμορραγίες και μειώνει τούς θανάτους λόγω αιμορραγίας μετά από τραυματισμό. Μικρές μελέτες έδειξαν ότι το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να μειώσει τους θανάτους από γαστρεντερική αιμορραγία. Μετείχαν της μελέτης 12009 ασθενείς με αιμορραγίες του πεπτικού οι οποίοι έλαβαν είτε το τρανεξαμικό οξύ είτε εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των θανάτων ήταν ο ίδιος μεταξύ των δύο ομάδων στις πρώτες πέντε ημέρες μετά από την χορήγηση των φαρμάκων. Οι αρτηριακές θρομβώσεις (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο) επίσης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν σημαντικά περισσότερα στην ομάδα του τρανεξαμικού. Φαίνεται λοιπόν ότι το τρανεξαμικό οξύ δεν έχει θέση στην θεραπεία της αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα²⁰.

Η μετανάλυση συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών έναντι των αντιαιμοπεταλιακών σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και με αθηρωματικές πλάκες στο αορτικό τόξο, στις καρωτίδες και στις ενδοκρανιακές αρτηρίες. Περιέλαβε δέκα τυχαioποιημένες μελέτες με 6068 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό. Παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μείζονος εγκεφαλικού επεισοδίου, υποτροπιαζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων και θανάτου δεν διέφε-

ρε μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετα στην ομάδα των αντιπηκτικών φαρμάκων παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγιών²¹.

Η πρόωμη απομάκρυνση του θρόμβου μπορεί να αποτρέπει το μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο αποκαθιστώντας την φυσιολογική φλεβική λειτουργία. Προηγούμενες μελέτες που συνέκριναν την θρομβόλυση με την βοήθεια καθετήρα με την κλασική θεραπεία έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι ερευνητές εξέτασαν αν η θρομβόλυση με καθετήρα και με βοήθεια υπερήχων υπερέχει της κλασικής αγωγής ως προς την μείωση του μεταφλεβιτιδικού συνδρόμου σε ασθενείς με λαγονομηριαία θρόμβωση. Μετείχαν 184 ασθενείς από τους οποίους οι μισοί έλαβαν αγωγή με θρομβόλυση και οι υπόλοιποι την κλασική θεραπεία. Μετά από παρακολούθηση δώδεκα μηνών δεν βρέθηκε διαφορά ως προς την συχνότητα του μεταφλεβιτιδικού συνδρόμου μεταξύ των δύο ομάδων. Η ομάδα της θρομβόλυσης παρουσίασε περισσότερες αιμορραγίες. Φαίνεται ότι η θρομβόλυση με καθετήρα και με βοήθεια των υπερήχων δεν μείωσε το μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο ένα χρόνο μετά²².

Η ενδιαφέρουσα αυτή μετανάλυση αναφέρεται στον παγκόσμιο και περιφεριακό επιπολασμό της νόσου των καρωτίδων στους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι προκαλούν την αθηρωμάτωση του αγγείου. Περιελήφθησαν 515 μελέτες στις οποίες μετείχαν άτομα 30-79 ετών. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του αυξημένου ενδοθηλιακού μυϊκού χιτώνα (> 1χιλιοστό) βρέθηκε στο 27% το οποίο αντιστοιχεί σε 1067 εκατομμύρια προσβεβλημένων ατόμων. Το ποσοστό των ατόμων με καρωτιδική πλάκα (πάχυνση > 1,5 χιλιοστά) ήταν στο 21% το οποίο αντιστοιχεί σε 816 εκατομμύρια προσβεβλημένων ατόμων. Η στένωση (>50%) υπολογίζεται στο 1,5% που αντιστοιχεί σε 58 εκατομμύρια άτομα. Ο επιπολασμός αυτών των βλαβών αυξάνεται με την ηλικία και είναι συχνότερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Παράγοντες κινδύνου ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση. Τον ψηλότερο επιπολασμό για την καρωτιδική νόσο τον παρουσιάζει η περιοχή του δυτικού ειρηνικού και τον χαμηλότερο η αφρική. Φαίνεται ότι υπάρχει ένα παγκόσμιο

σημαντικό φορτίο καρωτιδικής νόσου. Απαιτείται η λήψη μέτρων τόσο για πρωτοπαθή αλλά και για δευτεροπαθή πρόληψη της νόσου²³.

Μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp (a) είναι ένας νέος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και επακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο ρόλος της Lp (a) για τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή δεν είναι γνωστή. Περιορίστηκαν 994 ασθενείς με ιστορικό ενδαρτηρεκτομής και τους παρακολούθησαν για τρία χρόνια. Κατέγραψαν τα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τους καρδιαγγειακούς θανάτους. Τα μείζονα συμβάματα ήταν 15,4% σε τιμές Lp(a) > 137 nmol/L ενώ σε επίπεδα Lp(a) < 137 nmol/L τα συμβάματα ήταν 10,2%. Το ένα τρίτο των συμβαμάτων έγινε κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές μέρες με τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης να εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με τα επεισόδια αυτά. Αντίθετα στο υπόλοιπο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης η σχέση αυτή δεν υφίστατο. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση τιμών Lp(a) με τα ιστολογικά ευρήματα των καρωτιδικών πλακών. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να διερευνηθεί εάν τα επίπεδα Lp (a) δύνανται να είναι χρήσιμα για την δημιουργία θεραπευτικών αλγορίθμων σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου των καρωτιδών²⁴.

Η μελέτη εξέτασε αν το κακάο και το κύριο του φλαβονοειδές η επικατεχίνη έχουν θεραπευτική επίδραση σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο. Η μελέτη ήταν εξάμηνη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη στην οποία συμμετείχαν 44 ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια και οι οποίοι ελάμβαναν καθημερινά ρόφημα 15gr κακάου με 75mg επικατεχίνης ή εικονικό εικονικό ρόφημα. Μετά την συμπλήρωση έξι μηνών παρακολούθησης βρέθηκε ότι η ομάδα η οποία ελάμβανε το κακάο είχε σημαντική βελτίωση στην ικανότητα βάδισης τόσο στις 2,5 ώρες όσο και στις 24 ώρες μετά την λήψη του ροφήματος (42 και 18 μέτρα αντίστοιχα). Στις βιοψίες μυών της γαστροκνημίας παρατηρήθηκαν στα μιτοχόνδρια σημαντική βελτίωση της δραστηριότητας της οξειδάσης του κυτοχρώματος c, αύξηση της πυκνότητας των τριχοειδών, αύξηση

της αιματώσεως και μείωση του κεντρικού πυρήνα. Αυτά τα πρώτα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια θεραπευτική επίδραση του κακάου στην απόδοση στην ικανότητα για βάδιση σε άτομα με περιφερική αγγειοπάθεια²⁵.

Η σχέση μεταξύ των επιπέδων χοληστερίνης και του κινδύνου για φλεβική θρόμβωση δεν είναι ξεκάθαρη. Η μελέτη εξέτασε αν η χορήγηση των αναστολέων των PCSK 9 μειώνει την συχνότητα της θρομβοεμβολικής νόσου. Η μελέτη περιλαμβάνει στοιχεία από τις μελέτες FOURIER και ODYSSEY στις οποίες έγινε χρήση αναστολέων. Στην FOURIER δεν παρατηρήθηκε μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων τον πρώτο χρόνο αλλά στην συνέχεια η μείωση ήταν σημαντική κατά 46%. Στην μετανάλυση και των δύο μελετών η μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων ήταν 31%. Δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ αρχικών τιμών LDL-C και κινδύνου για θρόμβωση. Αντίθετα, σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα Lpa, η evolocumab μείωσε την Lpa κατά 33 nmol / L και τον κίνδυνο θρόμβωση κατά 48% ενώ σε ασθενείς με χαμηλότερη αρχική τιμή Lpa το φάρμακο μείωσε την Lpa μόνο κατά 7 nmol / L και δεν είχε καμία επίδραση στα θρομβωτικά επεισόδια. Οι αναστολείς του PCSK9 μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο για θρόμβωση. Η μείωση της Lpa μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγων αυτού του αποτελέσματος²⁶.

Η μελέτη VOYAGER είναι μια διεθνής διπλή τυφλή μελέτη η οποία εξέτασε την χρήση της ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης (χειρουργικές και ενδαγγειακές). Το φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση 2,5mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με 100mg ασπιρίνης. Κάποιοι από τους ασθενείς ελάμβαναν και κλοπιδογρέλη για διάστημα μέχρι έξι μήνες. Κατά την διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης ο συνδυασμός της ριβαροξαμπάνης με ασπιρίνη μείωσε σημαντικά τις περιπτώσεις οξείων ισχαιμιών των άκρων και των ακροτηριασμών, επίσης μείωσε τα οξέα εμφράγματα και τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της χορήγησης και κλοπιδογρέλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση και των τριών φαρμάκων αύξησε τον κίνδυνο για αιμορραγίες ειδικά μετά από χορήγηση της κλοπιδο-

γρέλης πάνω από τριάντα ημέρες. Τα ευρήματα της μελέτης υποστηρίζουν ότι μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης στα κάτω άκρα την χορήγηση της ριβαροξαμπάνης με ασπιρίνη ανεξάρτητα από την χορήγηση και κλοπιδογρέλης για χρονικό διάστημα μικρότερο των τριάντα ημερών²⁷.

Η περιφερική αγγειοπάθεια σχετίζεται με τα επίπεδα της Lpa στο αίμα. Στην μελέτη αυτή εξετάσαν αν σε ασθενείς με αγγειακά προβλήματα οι τιμές της λιποπρωτεΐνης σχετίζονται με τον αριθμό των επεμβάσεων και με τον αριθμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μείχχαν 1472 ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια με ανευρύσματα και με κριτική ισχαιμία και τους οποίους παρακολούθησαν για 2,5 χρόνια. Παρατήρησαν ότι αν οι τιμές της Lpa >30mg/dl οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακές επεμβάσεις, ενώ αντίθετα δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ των επιπέδων αυτών και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G ET AL: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *NEJM* 382:1599-1607.
2. NORDANSTIG S, JAMES S, ANDERSSON M ET AL: Mortality with paclitaxel-coated devices in peripheral artery disease. *NEJM* 383:2538-2546.
3. BONACA M, BAUERSACHS R, ANAND S ET AL: Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *NEJM* 382:1994-2004.
4. SAMAMA C, LAPORTE S, ROSENCHER N, ET AL: Rivaroxaban or enoxaparin in nonmajor orthopedic surgery. *NEJM* 382:1916-1925.
5. MALE C, LENSING A, PALUMBO J ET AL: Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* S2352-3026(19) 30219-4.
6. BAXTER B, MATSUMURA J, CURCI J ET AL: Effect of Doxycycline on aneurysm growth among patients with small infrarenal abdominal aortic aneurysms. A randomized clinical trial. *JAMA* 323:2029-2038.
7. HURFORD R, WOLTERS F, LI L : Prognosis of

- asymptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischemic attack and minor stroke. *JAMA Neurol.* 2020;77:947-954.
8. KEYHANI S, CHENG E, HOGGATT K ET AL: Comparative effectiveness of carotid endarterectomy vs initial medical therapy in patients with asymptomatic carotid stenosis. *JAMA Neurol.*77:1110-1121.
 9. CHURCHILL T, GROEZINGER E, KIM J ET AL: Association of ascending aortic dilatation and long-term endurance exercise among older masters-level athletes. *JAMA Cardiol.* 1;5(5):522-531.
 10. MALIK A, PERI-OKONNY P, GOSCH K ET AL: Association of perceived stress levels with long-term mortality in patients with peripheral artery disease. *JAMA Network Open* 3(6): e208741.
 11. BEYER S 1, DICKS A, SHAINKER S ET AL: Pregnancy-associated arterial dissections: a nationwide cohort study. *Europ Heart J* 0, 1–10.
 12. EVANS A, DAVIES M, OSBORNE V ET AL: Evaluation of the incidence of bleeding in patients prescribed rivaroxaban for the treatment and prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in UK secondary care: an observational cohort study. *BMJ Open*10: e038102.
 13. FAUVEL C, WEIZMAN O, TRIMAILLE A ET AL: Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Europ Heart J* 41 3058–3068.
 14. BARCO S, SCHMIDTMANN I, AGENO W ET AL: Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Europ Heart J* 41 509–518.
 15. KOPCZAK A, SCHINDLER A, BAYER-KARPINSKA A ET AL: Complicated carotid artery plaques as a cause of cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 76:2212–22.
 16. COLANTONIO L, HUBBARD D, MONDA K ET AL: Atherosclerotic risk and statin use among patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 76:251–64).
 17. HESS C, WANG T, WELESKI FU J ET AL: Long-term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization. *Am Coll Cardiol* 75:498–50.
 18. HAINE A, KAVANAGH S, BERGER J ET AL: Sex-specific risks of major cardiovascular and limb events in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 75:608–17.
 19. FANOLA C, MD, NORBY F, SHAH A ET AL: Incident heart failure and long-term risk for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 75(2): 148–158.
 20. THE HALT-IT TRIAL COLLABORATORS: Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 395: 1927–36.
 21. SAGRIS D, GEORGIPOULOS G, LEVENTIS I ET AL: Antithrombotic treatment in patients with stroke and supracardiac atherosclerosis. *Neurology.* 4;95(5):e499-e50.
 22. NOTTEN P, CATE-HOEK A, ARNOLDUSSEN C ET AL: Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol.* 7(1):e40-e49.
 23. SONG P, FANG Z, WANG H ET AL: Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 8: e721–29.
 24. WAISSI F, DEKKER M, TIMMERMAN N ET AL: Elevated Lp(a) (Lipoprotein[a]) levels increase risk of 30-Day major adverse cardiovascular events in patients following carotid endarterectomy. *Stroke* 51:2972–2982.
 25. MCDERMOTT M, CRIQUI M, DOMANCHUK K ET AL: Cocoa to improve walking performance in older people with peripheral artery disease: The Cocoa-Pad pilot randomized clinical trial. *Circ Res* 28;126(5):589-599.
 26. MARSTON N, GURMU Y, MELLONI G ET AL: The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism. *Circulation* 141: 1600–1607.
 27. HIATT W, BONACA M, PATEL M ET AL: Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization. Impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety. *Circulation* 142:2219–2230.
 28. GOLLEDGE J, ROWBOTHAM S, VELU R ET AL: Association of serum lipoprotein (a) with the requirement for a peripheral artery operation and the incidence of major adverse cardiovascular events in people with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.*9:e015355.

Αρτηριακή υπέρταση

Ε. Μανιός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, βαρύτερη νόσηση ή αυξημένη θνητότητα από COVID-19. Τα μέγιστα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή καρδιαγγειακά νοσήματα ή νεφρική νόσο, η θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν πρέπει να διακόπτεται εκτός και αν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις όπως σήψη ή αιμοδυναμική αστάθεια
- Λόγω της εποχιακής διακύμανσης της ΑΠ, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης προτείνει ότι επί υψηλών θερμοκρασιών θα πρέπει να γίνεται αποκλιμάκωση της αντιυπερτασικής αγωγής, όταν η ΑΠ είναι χαμηλότερη των προτεινόμενων στόχων και ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αρτηριακή υπόταση. Επιπλέον, συνιστάται σταδιακή αποκλιμάκωση της αντιυπερτασικής αγωγής σε περιπτώσεις ασυμπτωματικών ατόμων με συστολική ΑΠ ιατρείου <110mmHg
- Ο νεότερος εκλεκτικός αναστολέας των αλατοκορτικοειδών εσαξερενόνη είναι πιο αποτελεσματικός ως προς την ελάττωση της ΑΠ από την επλερενόνη και το ίδιο ασφαλής

Σε προοπτική, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη επιχειρήθηκε head-to-head σύγκριση του νέου αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, φμασαρτάνης, με την βαλσαρτάνη και την ολμεσαρτάνη ως προς την αποτελεσματικότητά της. Στη μελέτη συμμετείχαν 369 υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στο ιατρείο και 24ωρη καταγραφή ΑΠ. Η φμασαρτάνη ελάττωσε στατιστικώς σημαντικά την ΑΠ ιατρείου, την 24ωρη ΑΠ και τη νυκτερινή ΑΠ συγκριτικά με την βαλσαρτάνη, ενώ αποδείχθηκε ισοδύναμη με την ολμεσαρτάνη ως προς την αποτελεσματικότητά της¹.

Οι αναστολείς των αλατοκορτικοειδών αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Σε προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εσαξερενόνης – ενός νέου εκλεκτικού αναστολέα των αλατοκορτικοειδών – συγκριτικά με την επλερενόνη, σε 1001 υπερτασικούς ασθενείς. Η δόση των 2,5mg εσαξερενόνης ήταν ισοδύναμη των 50mg επλερενόνης ως προς την αποτελεσματικότητά, ενώ η εσαξερενόνη στη δόση των 5mg ελάττωσε στατιστικώς σημαντικά την ΑΠ ιατρείου και την 24ωρη ΑΠ συγκριτικά με τα 50mg επλερενόνης. Στους 3 μήνες παρακολούθησης τα ποσοστά επιτυχούς ρύθμισης της ΑΠ (<140/90mmHg) ήταν 31,5%, 41,2% και 27,5% για τα 2,5mg εσαξερενόνης, τα 5mg εσαξερενόνης και τα 50mg επλερενόνης, αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια του φαρμάκου².

Αν και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν την χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων ως αρχική θεραπεία για την αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ, η χορήγηση μονοθεραπείας χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη. Μία αναδρομική μελέτη από την Ιταλία έδειξε ότι μεταξύ 1578 υπερτασικών ασθενών που ελάμβαναν μονοθεραπεία (30,5% ACEi, 37,7% ARBs, 15,8% βBs, 10,6% CCBs, 3% D, 2% aBs) μόνο το 36,6% επέτυχε στόχο ΑΠ<140/90mmHg, ενώ ο προτεινόμενος από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στόχος ΑΠ επιτεύχθηκε από το 14% των συμμετεχόντων. Η επιμονή εκ μέρους των ια-

τρών στη χορήγηση μονοθεραπειών για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης έχει ως αποτέλεσμα τα πτωχά ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ³.

Η ορθοστατική υπόταση παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση, ωστόσο η συμβολή της στην καρδιαγγειακή έκβαση παραμένει άγνωστη. Σε post-hoc ανάλυση της μελέτης SPRINT, παρατηρήθηκε ότι κατά το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών (3 έτη) διαπιστώθηκε ορθοστατική υπόταση στο 5,7% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν στον καθιερωμένο στόχο ΑΠ και στο 5% αυτών που επέτυχαν τον επιθετικό θεραπευτικό στόχο. Η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της ορθοστατικής υπότασης και του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον, η ορθοστατική υπόταση δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο συγκοπής, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, πτώσεων και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ασυμπτωματική ορθοστατική υπόταση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή δεν αποτελεί λόγο αποκλιμάκωσης της αντιυπερτασικής θεραπείας⁴.

Η ΑΠ παρουσιάζει εποχιακή διακύμανση, με χαμηλές τιμές να παρατηρούνται σε υψηλές περιβαλλοντικές θερμοκρασίες και υψηλές τιμές ΑΠ σε χαμηλές θερμοκρασίες. Πρόκειται για ένα παγκόσμιο φαινόμενο που επηρεάζει και τα δύο φύλα, όλες τις ηλικίες, τόσο υπερτασικά όσο και νορμοτασικά άτομα. Η ομάδα εργασίας για την καταγραφή της ΑΠ και την καρδιαγγειακή μεταβλητότητα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, μεταξύ άλλων, προτείνει ότι σε εποχές με υψηλές θερμοκρασίες θα πρέπει να γίνεται αποκλιμάκωση της αντιυπερτασικής αγωγής όταν η ΑΠ είναι χαμηλότερη των προτεινόμενων στόχων και ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αρτηριακή υπόταση. Επιπλέον, συνιστάται σταδιακή αποκλιμάκωση της αντιυπερτασικής αγωγής σε περιπτώσεις ασυμπτωματικών ατόμων με συστολική ΑΠ ιατρείου <110mmHg⁵.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία προσπάθεια κατασκευής συσκευών 24ωρης καταγραφής της ΑΠ που δεν θα χρησιμοποιούν περιχειρίδα, με στόχο την αποφυγή της δυσφορίας που προκαλεί στον ασθενή η επα-

ναλαμβανόμενη συμπίεση της περιχειρίδας και την μεγαλύτερη αποδοχή εκ μέρους των ασθενών της συνεχούς καταγραφής της ΑΠ εκτός ιατρείου. Μία τέτοια συσκευή είναι η SOMNOtouch NIBP, η οποία υπολογίζει την ΑΠ βασιζόμενη σε μεταβολές του χρόνου μεταφοράς του παλμού (pulse transit time) με τη βοήθεια σχετικού αλγορίθμου. Σε προοπτική μελέτη που συγκρίθηκαν οι μετρήσεις ΑΠ από την κλασική 24ωρη καταγραφή και από το SOMNOtouch NIBP σε 51 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι οι τιμές ΑΠ προερχόμενες από την κλασική 24ωρη καταγραφή και από το SOMNOtouch NIBP διέφεραν σημαντικά. Στην παρούσα φάση οι συσκευές 24ωρης καταγραφής της ΑΠ χωρίς περιχειρίδα δεν παρέχουν αξιόπιστες μετρήσεις της ΑΠ⁶.

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός είναι μία νόσος, η οποία πολύ συχνά σχετίζεται με υποκαλιαιμία. Αν και πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τον επιπολασμό της υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, ο επιπολασμός του πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού σε ασθενείς με υποκαλιαιμία παραμένει άγνωστος. Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 5100 υπερτασικούς ασθενείς έδειξε ότι το 15,8% των ασθενών παρουσίαζαν υποκαλιαιμία, το 76,9% είχε φυσιολογικές τιμές καλίου και το 7,3% αυξημένες τιμές. Μεταξύ των ασθενών με υποκαλιαιμία, ο επιπολασμός του πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού ήταν 28,1%, ενώ αυξανόταν όσο ελαττωνόταν η τιμή του καλίου φτάνοντας το 88,5% σε ασθενείς με τιμές καλίου <2,5 mmol/L⁷.

Σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης σχεδόν 10 εκατομμυρίων ατόμων χωρίς γνωστή νεοπλασία, προερχόμενη από το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Κορέας, εκτιμήθηκε η πιθανή συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του νεφρού μετά από 8ετή παρακολούθηση. Κατά το διάστημα της παρακολούθησης διαγνώστηκαν 11083 ασθενείς με καρκίνο νεφρού. Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου νεφρού συγκριτικά με τα νορμοτασικά άτομα. Επιπλέον, ο κίνδυνος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος όσο υψηλότερη ήταν η συστολική και διαστολική ΑΠ⁸.

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα για την επίδραση της ΑΠ στην έκβαση ασθενών με

οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ οφειλόμενο σε απόφραξη μεγάλου αγγείου που υποβλήθηκαν σε μηχανική θρομβεκτομή. Μετα-ανάλυση 25 μελετών με 6474 ασθενείς έδειξε ότι αυξημένες μέγιστες τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ μετά τη θρομβεκτομή σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα στους 3 μήνες και αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Επιπλέον, αυξημένες τιμές συστολικής ΑΠ πριν και μετά τη θρομβεκτομή σχετίζονται με πτωχή λειτουργική έκβαση στο ίδιο διάστημα παρακολούθησης⁹.

Μετά από ένα οξύ ΑΕΕ παρατηρείται αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ. Ωστόσο, η προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ μετά από οξύ ΑΕΕ παραμένει αβέβαιη. Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης 232 ασθενείς με οξύ ΑΕΕ υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ και παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Η μελέτη έδειξε ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσίαζε ανεξάρτητη συσχέτιση με την πτωχή λειτουργική έκβαση στον 1 και 12 μήνες από το ΑΕΕ¹⁰.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ασυμπτωματικών αγγειοεγκεφαλικών βλαβών. Ωστόσο, οι τιμές της κεντρικής ΑΠ φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη συμμετοχή στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων από την περιφερική ΑΠ. Η σχέση των κεντρικών πιέσεων με την ασυμπτωματική αγγειοεγκεφαλική νόσο διερευνήθηκε σε 993 άτομα, >65 ετών, τα οποία υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και καταγραφή περιφερικών πιέσεων ιατρείου και κεντρικών πιέσεων. Η μελέτη έδειξε ότι αν και οι δύο πιέσεις συσχετίστηκαν στον ίδιο βαθμό με την εμφάνιση σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων, η κεντρική συστολική ΑΠ και η κεντρική πίεση παλμού, και όχι η περιφερική ΑΠ, συσχετίζονται με τον όγκο υπερεντάσεων λευκής ουσίας¹¹.

Η ευεργετική δράση της ελάττωσης της ΑΠ στην πρόληψη της άνοιας και της γνωσιακής δυσλειτουργίας δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών υποστηρίζει ότι η φαρμακευτική ελάττωση της ΑΠ συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας και γνωσιακής δυσλειτουργίας στα 4 έτη που παρακολούθηθηκαν οι ασθενείς¹².

Αρτηριακή υπέρταση και COVID-19

Από τα αρχικά στάδια της πανδημίας COVID-19, οι επιστήμονες παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση που ανέπτυξαν COVID-19 παρουσίαζαν πιο βαριά νόσο και χειρότερη έκβαση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έπασχαν από υπέρταση. Τότε γεννήθηκε η υπόθεση ότι κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία της υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), ενδεχομένως να αυξάνουν την ευαισθησία σε COVID-19 και να προδιαθέτουν σε βαρύτερη νόσηση. Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στην παρατήρηση ότι οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ αυξάνουν τη συγκέντρωση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ΜΕΑ2) στις κυτταρικές μεμβράνες, το οποίο φαίνεται να αποτελεί και υποδοχέα του SARS-CoV-2 και να διευκολύνει την είσοδό του στο κύτταρο, τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και τη βαρύτερη νόσηση από COVID-19. Ωστόσο, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, δεν επηρεάζει την βαρύτητα της νόσου και δεν αυξάνει τη θνητότητα από COVID-19.

Σε μελέτη προερχόμενη από τη Λομβαρδία της Ιταλίας, 6272 ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 συγκρίθηκαν με 30759 άτομα τα οποία αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Αν και η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με COVID-19 συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου λόγω υψηλότερου επιπολασμού καρδιαγγειακών νοσημάτων, η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2 ή την βαρύτητα και έκβαση της νόσου¹³.

Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από το Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης, το οποίο μελέτησε και ανέλυσε δεδομένα από τους ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας ασθενών με στόχο να διερευνηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στις πέντε βασικές κατηγορίες αν-

τιύπερτασικών (αΜΕΑ, ΑΥΑ, β-αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά) και την πιθανότητα λοίμωξης από SARS-CoV-2 καθώς και την βαρύτητα της νόσου από COVID-19¹⁴. Μεταξύ των 12594 ασθενών που ελέγχθηκαν για COVID-19, 5894 (46.8%) ανευρέθηκαν θετικοί, ενώ 1002 (17%) από αυτούς νοσηλεύτηκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Από το σύνολο των ασθενών ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης είχε το 34,6%, ενώ από τους COVID-19 θετικούς ασθενείς το 59%. Η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία συσχέτιση μεταξύ των πέντε βασικών κατηγοριών αντιύπερτασικών φαρμάκων και του κινδύνου λοίμωξης από SARS-CoV-2. Επιπλέον, δεν ανευρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στις βασικές κατηγορίες αντιύπερτασικών και την βαρύτητα της νόσου σε ασθενείς με COVID-19.

Μία αναδρομική μελέτη από τη Δανία σε 4480 ασθενείς με COVID-19 επιβεβαίωσε τα προηγούμενα ευρήματα. Το 20% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν αΜΕΑ/ΑΥΑ τα ποσοστά θνητότητας (18,1%) και του συνδυαστικού καταληκτικού σημείου θνητότητας και βαρύτητας της νόσου (31,9%) στις 30 ημέρες νοσηλείας ήταν υψηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν (7,3%) και (14,2%), αντίστοιχα. Ωστόσο, η διαφορά που διαπιστώθηκε δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το ιατρικό ιστορικό. Επιπλέον, κατά τη σύγκριση των αΜΕΑ/ΑΥΑ με τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιύπερτασικών δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την επίπτωση του COVID-19¹⁵.

Σε προοπτική μελέτη που συμμετείχαν 431 νοσηλευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με τη βαρύτητα και την έκβαση της λοίμωξης¹⁶. Ομοίως, σε άλλη νοσοκομειακή προοπτική μελέτη με 169 ασθενείς πάσχοντες από COVID-19, η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν είχε καμία επίδραση στη κλινική πορεία της νόσου και στη θνητότητα από COVID-19 στους υπερτασικούς ασθενείς¹⁷.

Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε σε 2 νοσοκομεία της Κίνας και στην οποία συμμετείχαν 210 ασθενείς με λοίμωξη CO-

VID-19. Η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με την κλινική έκβαση των ασθενών¹⁸. Επιπλέον, μελέτη 545 υπερτασικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν με λοίμωξη από SARS-CoV-2 έδειξε ότι η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδυασμένου τελικού σημείου της μελέτης (θανάτου και μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης), αλλά ελάττωσε σημαντικά τη θνητότητα των υπερτασικών ασθενών¹⁹.

Σε αναδρομική ανάλυση που συμμετείχαν 636 νοσηλεύμενοι Ιρανοί ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή υψηλή κλινική υποψία για λοίμωξη από SARS-CoV-2 διαπιστώθηκε ότι η λήψη ΑΥΑ δεν σχετίστηκε με δυσμενή ενδο-νοσοκομειακή έκβαση. Αντιθέτως η διακοπή των ΑΥΑ κατά τη νοσηλεία συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα, αυξημένη ανάγκη μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης και οξεία νεφρική βλάβη²⁰.

Σε αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ, στην οποία συμμετείχαν 469 ασθενείς με COVID-19 από εθνικές μειονότητες (κυρίως Λατίνοι και Αφρο-Αμερικάνοι) διαπιστώθηκε ότι η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν ασφαλής και συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης²¹.

Μετα-ανάλυση 27 μελετών έδειξε ότι η προηγούμενη θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από COVID-19, δεν αυξάνει την ολική θνητότητα και δεν επηρεάζει τη βαρύτητα της νόσου σε πάσχοντες από COVID-19. Αντιθέτως, η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ σε υπερτασικούς ασθενείς φαίνεται να ελαττώνει σημαντικά τη θνητότητα²².

Οι Chan και συνεργάτες σε πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι οι αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου και τη θνητότητα από COVID-19. Ωστόσο, αντίθετα με τους αΜΕΑ, οι ΑΥΑ αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2 σε άτομα κάτω των 60 ετών²³.

Τέλος, μετα-ανάλυση 25 μελετών έδειξε ότι η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, νοσηλείας σε κοινή πτέρυγα ή μονάδα εντατικής θεραπείας, βαριάς νόσησης και θανάτου. Ωστόσο, αν λάβουμε υπόψη τη γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού των μελετών προκύπτουν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Η λήψη αΜΕΑ/ΑΥΑ στις Ασιατικές χώρες ελάττω-

σε τον κίνδυνο βαριάς νόσησης και θανάτου, στη Βόρεια Αμερική αύξησε τον κίνδυνο νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενώ στην Ευρώπη αύξησε τον κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενο με COVID-19. Επιπλέον, οι αΜΕΑ φαίνεται να έχουν οριακά σημαντική προστατευτική δράση όσο αφορά στη θνητότητα σχετιζόμενη με τον COVID-19 συγκριτικά με τους ΑΥΑ²⁴.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι μελέτες και μετα-ανάλυσεις που προαναφέραμε επιβεβαιώνουν τις συστάσεις διεθνών ιατρικών κοινοτήτων ότι η θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2, βαρύτερη νόσο ή αυξημένη θνητότητα από COVID-19. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή καρδιαγγειακά νοσήματα ή νεφρική νόσο, η θεραπεία με αΜΕΑ ή ΑΥΑ πρέπει να συνεχίζεται εκτός και αν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις όπως σήψη ή αιμοδυναμική αστάθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. CHUNG WB, IHM SH, JANG SW ET AL. Effect of Fimasartan versus Valsartan and Olmesartan on Office and Ambulatory Blood Pressure in Korean Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Three-Parallel Group, Forced Titration, Multicenter, Phase IV Study (Fimasartan Achieving Systolic Blood Pressure Target (FAST) Study). *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jan 23;14:347-360
2. ITO S, ITOH H, RAKUGI H ET AL. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone and eplerenone in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2020;75:51-58
3. TOCCI G, PRESTA V, CITONI B ET AL. Blood Pressure Target Achievement Under Monotherapy: A Real-Life Appraisal. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Dec;27(6):587-596. doi:10.1007/s40292-020-00420-y. Epub 2020 Nov 9.
4. JURASCHEK S, TAYLOR A, WRIGHT J ET AL. Orthostatic hypotension, cardiovascular outcomes, and adverse events. Results from SPRINT. *Hypertension* 2020;75:660-667
5. STERGIOU G, PALATINI P, MODESTI P, ET AL.

- Seasonal variation in blood pressure: evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2020;38:1235-1243.
6. NYVAD J, CHRISTENSEN KL, BUUS NH ET AL. The cuffless SOMNtouch NIBP device shows poor agreement with a validated oscillometric device during 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens* 2020 Dec 17. doi:10.1111/jch.14135. Online ahead of print.
 7. BURRELLO J, MONTICONE S, LOSANO I ET AL. Prevalence of hypokalemia and primary aldosteronism in 5100 patients referred to a tertiary hypertension unit. *Hypertension* 2020;75:1025-1033.
 8. KIM C, HAN K, CHOI H ET AL. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk. A nationwide population-based cohort study. *Hypertension* 2020;75:1439-1446.
 9. MALHOTRA K(1), GOYAL N(2), KATSANOS AH ET AL. Association of Blood Pressure With Outcomes in Acute Stroke Thrombectomy. *Hypertension*. 2020 Mar;75(3):730-739.
 10. APPIAH KO, NATH M, MANNING L ET AL. Increasing Blood Pressure Variability Predicts Poor Functional Outcome Following Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jan;30(1):105466. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105466. Epub 2020 Nov 13.
 11. MATSUMOTO K, JIN Z, HOMMA S, ET AL. Association between central blood pressure and subclinical cerebrovascular disease in older adults. *Hypertension* 2020;75:580-587.
 12. HUGHES D, JUDGE C, MURPHY R ET AL. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1934-1944.
 13. MANCIA G, REA F, LUDERGNANI M, APOLONE G, CORRAO G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *NEJM* 2020;382:2431-40.
 14. REYNOLDS H, ADHIKARI S, PULGARIN C, TROXEL A, ITURRATE E, JOHNSON S, ET AL. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *NEJM* 2020;382:2441-8.
 15. FOSBOL E, BUTT J, OSTERGAARD L, ANDERSON C, SELMER C, KRAGHOLM K, ET AL. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA* 2020;324:168-177.
 16. ANZOLA GP, BARTOLAMINELLI C, GREGORINI GA, ET AL. Neither ACEIs nor ARBs are associated with respiratory distress or mortality in COVID-19 results of a prospective study on a hospital-based cohort. *Intern Emerg Med*. 2020;15:1477-1484.
 17. KOCAYIGIT I, KOCAYIGIT H, YAYLACI S, ET AL. Impact of antihypertensive agents on clinical course and in-hospital mortality: analysis of 169 hypertensive patients hospitalized for COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66Suppl 2:71-76. doi:10.1590/1806-9282.66.S2.71.
 18. WANG Z, ZHANG D, WANG S, ET AL. A retrospective study from 2 centers in China on the effects of continued use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension and COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926651. doi:10.12659/MSM.926651.
 19. NEGREIRA-CAAMAÑO M, PIQUERAS-FLORES J, MARTÍNEZ-DELRIO J, ET AL. Impact of treatment with renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in hypertensive patients hospitalized with COVID-19. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:561-568.
 20. SOLEIMANI A, KAZEMIAN S, KARBALAI SALEH S, ET AL. Effects of angiotensin receptor blockers (ARBs) on in-hospital outcomes of patients with hypertension and confirmed or clinically suspected COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33:1102-1111.
 21. ADRISH M, CHILIMURI S, SUN H, ET AL. The association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with outcomes among a predominantly ethnic minority patient population hospitalized with COVID-19: the Bronx experience. *Cureus*. 2020;12:e10217. doi:10.7759/cureus.10217.
 22. CALDEIRA D, ALVES M, GOUVEIA E MELO R, ET AL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;31:100627. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100627.
 23. CHAN CK, HUANG YS, LIAO HW, ET AL; National Taiwan University Hospital Study Group of ARF,

the Taiwan Primary Aldosteronism Investigators and the Taiwan Consortium for Acute Kidney Injury and Renal Diseases. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risks of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2020;76: 1563-1571.

24. PATOULIAS D, KATSIMARDOU A, S-TAVROPOULOS K, ET AL. Renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Evidence for significant geographical disparities. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:90. doi:10.1007/s11906-020-01101-w.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Ε. Μητσικώστα, Ε. Κορομπόκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Οι ασθενείς με αγνώστου ενόρξεως ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία βιώσιμου εγκεφαλικού ιστού που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση, είχαν καλύτερη λειτουργική έκβαση στις 90 ημέρες, με αύξηση ωστόσο των συμπτωματικών αιμορραγιών
- Η θρομβεκτομή χωρίς να προηγηθεί θρομβόλυση δεν ήταν κατώτερη από τη συνδυασμένη θεραπεία θρομβόλυσης και θρομβεκτομής, ως προς τη λειτουργική έκβαση των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ από απόφραξη μεγάλου αγγείου της πρόσθιας κυκλοφορίας
- Η νερινετίδη δεν ήταν αποτελεσματική στην βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό από απόφραξη μεγάλων αγγείων με δυναμικά βιώσιμο εγκεφαλικό ιστό 3 μήνες μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων
- Σε ασθενείς με ήπιο μη καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο ο συνδυασμός τικαγκρελόρης και ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου και ασπιρίνης για τις πρώτες 30 ημέρες μετά το επεισόδιο μείωσε τον κίνδυνο νέου εγκεφαλικού χωρίς όμως μείωση της αναπηρίας, με συχνότερες μείζονες αιμορραγίες στο σκέλος της τικαγκρελόρης
- Η χορήγηση της φλουοξετίνης δε βελτίωσε τη λειτουργική ικανότητα ασθενών με ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο έναντι του εικονικού φαρμάκου στους έξι μήνες μετά το ΑΕΕ
- Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια που σχετίζονται με λοίμωξη COVID-19 είναι πιο σοβαρά και εμφανίζουν χειρότερη λειτουργική έκβαση, σοβαρότερη αναπηρία και υψηλότερη θνησιμότητα συγκριτικά με τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια που δε σχετίζονται με λοίμωξη COVID-19

Μια συστηματική ανασκόπηση 4 μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αγνώστου ενάρξεως αξιολόγησε αν η χορήγηση αλτεπλάσης είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε εκείνους τους ασθενείς που ανευρέθη δυνητικά βιώσιμος εγκεφαλικός ιστός (penumbra)¹. Τα απεικονιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση βιώσιμου εγκεφαλικού ιστού ήταν η αναντιστοιχία ευρημάτων στην ακολουθία διάχυσης DWI (MRI diffusion-weighted-imaging) και την ακολουθία FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) ή η αναντιστοιχία ευρημάτων σε ακολουθίες αιμάτωσης/διάχυσης (perfusion/diffusion) σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Συμπεριλήφθησαν 843 ασθενείς, εκ των οποίων το 51% έλεβε αλτεπλάση και το 49% εικονικό φάρμακο ή συνήθη θεραπεία. Η μεταναλύση έδειξε ότι οι ασθενείς με αγνώστου ενάρξεως ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία βιώσιμου εγκεφαλικού ιστού, που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση, είχαν καλύτερη λειτουργική έκβαση στις 90 ημέρες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αλλά σημαντική αύξηση των συμπτωματικών ενδοκράνιων αιμορραγιών και της θνητότητας. Το ποσοστό των αιμορραγιών ήταν παρόμοιο με εκείνο στους ασθενείς με γνωστή έναρξη ΑΕΕ που έλαβαν θρομβόλυση και σχετίζεται τόσο με τη δράση της αλτεπλάσης όσο και με τα υψηλότερα ποσοστά επαναϊμάτωσης. Η αύξηση της θνητότητας δεν αναιρεί τη σημαντική συνολική βελτίωση της λειτουργικότητας.

Στην πολυκεντρική μελέτη, που διεξήχθη στην Κίνα, τυχαιοποιήθηκαν 656 ασθενείς με ΑΕΕ από απόφραξη μεγάλων αγγείων της πρόσθιας κυκλοφορίας, να υποβληθούν σε θρομβεκτομή ή να λάβουν θρομβόλυση με αλτεπλάση και στη συνέχεια να υποβληθούν σε θρομβεκτομή². Η μελέτη έδειξε ότι η θρομβεκτομή χωρίς να προηγηθεί θρομβόλυση δεν ήταν κατώτερη από τη συνδυασμένη θεραπεία, ως προς τη λειτουργική έκβαση των ασθενών. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν μπορούν να γενικευτούν, καθώς σε προηγούμενες μελέτες έχουν αναφερθεί διαφορές στην αιτιολογία των εγκεφαλικών μεταξύ Ασιατικών και μη Ασιατικών πληθυσμών.

Η πολυκεντρική μελέτη ESCAPE-NA1, μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη δοκίμασε

την αποτελεσματικότητα και τη ασφάλεια της νερινετιδης στη θεραπεία ασθενών με οξύ ΑΕΕ από απόφραξη μεγάλων αγγείων με δυνητικά βιώσιμο εγκεφαλικό ιστό, επιπρόσθετα στην τεκμηριωμένη θεραπεία με ενδαγγειακή θρομβόλυση ή θρομβεκτομή³. Η νερινετιδή, ένα εικοσαπεπτιδίο που παρεμβαίνει στη μετασυναπτική πρωτεΐνη 95, είναι ένα νευροπροστατευτικό πεπτιδίο αποτελεσματικό σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας – επαναϊμάτωσης. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 1105 ασθενείς με οξύ ΑΕΕ από νόσο μεγάλων αγγείων, εντός 12 ωρών από την εκδήλωση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν, επιπλέον της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής προσέγγισης (θρομβόλυση ή θρομβεκτομή), μία ενδοφλέβια δόση νερινετιδης 2-6mg/kg, με μέγιστη δόση τα 270mg ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η νερινετιδή δεν ήταν αποτελεσματική στην βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών αυτών 90 ημέρες μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

Σε 11.026 ασθενείς με ήπιας ως μέτριας βαρύτητας (NIHSS \leq 5) οξύ μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ, που συμμετείχαν σε μια διεθνή διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη THALES) αξιολογήθηκε αν ο συνδυασμός τικαγκρελόρης και ασπιρίνης είναι αποτελεσματικός στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ⁴. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή δεν πληρούσαν τα κριτήρια για θρομβόλυση ή θρομβεκτομή. Τυχαιοποιήθηκαν, σε αναλογία 1:1, ώστε να λάβουν είτε τικαγκρελόρη (180mg δόση φόρτισης και εν συνεχεία 90mg δυο φορές την ημέρα) και ασπιρίνη (300 ως 325mg την πρώτη μέρα και στη συνέχεια 75 ως 100mg) ή εικονικό φάρμακο και ασπιρίνη για 30 ημέρες. Ο κίνδυνος νέου ΑΕΕ ή θανάτου εντός 30 ημερών ήταν μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόρη και ασπιρίνη, αλλά η επίπτωση την αναπηρίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι μείζονες αιμορραγίες και οι εγκεφαλικές αιμορραγίες ήταν πιο συχνές στο σκέλος της τικαγκρελόρης.

Η θρομβεκτομή βελτιώνει σημαντικά την λειτουργική έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ από απόφραξη μεγάλων αγγείων της πρόσθιας κυκλοφορίας, όταν εφαρμόζεται μέσα στις πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμά-

των και σε ασθενής με συγκεκριμένα απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Η κυβέρνηση της Βραζιλίας χρηματοδότησε μια τυχαίοποιημένη μελέτη (RESILIENT) για να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θρομβεκτομής σε μια αναπτυσσόμενη χώρα με περιορισμένους πόρους για το σύστημα υγείας⁵. Από τη μελέτη αυτή, η οποία διεκόπη πρόωρα λόγω ανεύρεσης υπεροχής έναντι της συνήθους ιατρικής πρακτικής, διαπιστώθηκε ότι η θρομβεκτομή είναι ασφαλής, αποτελεσματική και εφικτή σε μια αναπτυσσόμενη οικονομία.

Η φλουοξετίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, έχει βρεθεί, από μεταanalύσεις πειραματικών μοντέλων, ότι βελτιώνει το νευροψυχολογικό προφίλ και τη νευροπλαστικότητα. Για την αξιολόγηση της επίδρασης της φλουοξετίνης σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, σχεδιάστηκαν δυο διπλές τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες. Η μελέτη AFFINITY συμπεριέλαβε 1280 ασθενείς από την Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία και το Βιετνάμ⁶. Στη μελέτη EFFECTS συμμετείχαν 1500 ασθενείς από τη Σουηδία. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμικό ή αιμορραγικό, 2–15 ημέρες πριν την έναρξη της παρέμβασης και είχαν υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία (mRS \geq 1). Τους χορηγήθηκε φλουοξετίνη 20mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Μετά από διάστημα 6 μηνών επανεκτιμήθηκε εκ νέου η λειτουργική τους κατάσταση. Τα συμπεράσματα και των δύο μελετών ήταν ότι η χορήγηση της φλουοξετίνης δε βελτίωσε τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών. Παρατηρήθηκε, βέβαια, μείωση της νεοδιαγνωσθείσας κατάθλιψης. Ωστόσο και στις δυο μελέτες διαπιστώθηκαν περισσότερες πτώσεις, κατάγματα, επιληπτικές κρίσεις και υπονατριαιμία στο σκέλος της φλουοξετίνης.

Πρόσφατες δημοσιευμένες σειρές ασθενών πρότειναν την ύπαρξη μιας συσχέτισης μεταξύ της λοίμωξης COVID-19 και του σοβαρού οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου από απόφραξη των μεγάλων αγγείων. Δεδομένου ότι τα σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια σχετίζονται συνήθως με κακή πρόγνωση, ενώ παράλληλα υπάρχουν τρόποι αποτελεσματικής αντιμετώπισης με τεχνικές επαναστηραγοποίησης, η εξακρίβωση μιας τέτοιας συ-

σχέτισης καθίσταται επιτακτική καθώς μπορεί να αλλάξει δραματικά την κλινική πρακτική την εποχή της πανδημίας COVID-19. Στα πλαίσια πολυκεντρικής μελέτης από 16 χώρες συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν τα χαρακτηριστικά όλων των διαδοχικών ασθενών που νοσηλεύτηκαν με επιβεβαιωμένη εργαστηριακά διάγνωση COVID-19 και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε 28 κέντρα⁷. Για να εκτιμηθεί εάν η σοβαρότητα και η έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με COVID-19 συγκριτικά με ασθενείς χωρίς COVID-19, πραγματοποιήθηκε σύγκριση με ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που ήταν εγγεγραμμένοι στη βάση δεδομένων (registry) της Λωζάνης μεταξύ 2003 και 2019. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μεταξύ 27 Ιανουαρίου 2020 και 19 Μαΐου 2020, 174 ασθενείς με COVID-19 και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο νοσηλεύτηκαν στα 28 κέντρα της μελέτης. Συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς COVID-19, οι ασθενείς με COVID-19 είχαν σημαντικά χειρότερη λειτουργική έκβαση και υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή αναπηρία και θάνατο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. THOMALLA G, BOUTITIE F, MA H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2020; **396**(10262): 1574-84.
2. YANG P, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020; **382**(21): 1981-93.
3. HILL MD, GOYAL M, MENON BK, et al. Efficacy and safety of nerinete for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; **395**(10227): 878-87.
4. JOHNSTON SC, AMARENCO P, DENISON H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; **383**(3): 207-17.
5. MARTINS SO, MONT'ALVERNE F, REBELLO LC, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med* 2020; **382**(24): 2316-26.

6. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; **19**(8): 651-60.
7. NTAIOS G, MICHEL P, GEORGIPOULOS G, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke* 2020; **51**(9): e254-e8.

Επείγουσα ιατρική: εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO) στην επείγουσα ιατρική

Σ. Δημόπουλος, Α. Καραμπίνης

- Το «VV-ECMO» φαίνεται να προσφέρει σημαντικό όφελος στους ασθενείς με σύνδρομο σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας («ARDS») από COVID-19 ανθεκτικό στη βέλτιστη σύγχρονη συμβατική θεραπεία αλλά πρέπει να εφαρμόζεται από εξειδικευμένα Κέντρα «ECMO» και με τις κατάλληλες προφυλάξεις
- Η εξωσωματική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση («e-CPR») φαίνεται να κατέχει σημαντική θέση ως επικουρική της ΚΑΡΠΑ στην αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής με ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή βελτιώνοντας σημαντικά την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση των ασθενών αυτών κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο συγκριτικά με τη υπάρχουσα συμβατική θεραπεία
- Ο χρόνος άφιξης στο Νοσοκομείο από την εμφάνιση της ανακοπής (<25min), το pH (>7,0) και ο απινιδώσιμος ρυθμός κατά την άφιξη στο Νοσοκομείο, καθώς και η ηλικία (<65ετών) αποτελούν τους βέλτιστους προγνωστικούς δείκτες καλής νευρολογικής έκβασης σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και απινιδώσιμο ρυθμό
- Το «VA-ECMO» φαίνεται να προσφέρει όφελος επιβίωσης και καλής νευρολογικής έκβασης στους ασθενείς με πνευμονική εμβολή και καρδιακή ανακοπή με την ανάγκη όμως περαιτέρω τεκμηρίωσης

Κατά το αρχικό στάδιο της πανδημίας του Κορωνοϊού (αρχές 2020), υπήρχαν πολλές ανησυχίες και συγκρουόμενες απόψεις σχετικά με την ασφάλεια, την εφαρμοσιμότητα και την αποτελεσματικότητα της χρήσης του ECMO στο «ARDS», και οι πρώτες περιπτώσεις εφαρμογής ECMO που ανακοινώθηκαν στις αρχές της Πανδημίας από το «Wuhan» της Κίνας και τη Λομβαρδία της Βόρειας Ιταλίας ήταν αρκετά απογοητευτικές.

Παρά την αρχική αβεβαιότητα των ωφέλιμων επιδράσεων του ECMO στους ασθενείς με «ARDS» από λοίμωξη του κορωνοϊού (COVID-19), ο Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α., λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη θνησιμότητα στη ΜΕΘ των ασθενών αυτών και ταυτόχρονα τη προηγούμενη εμπειρία από τα θετικά αποτελέσματα του ECMO στο «ARDS» από H1N1, εξέδωσε οδηγίες για να βοηθήσει στην εξάπλωση της διαθεσιμότητας των συσκευών του ECMO. Πανομοιότυπα, οι κατευθυντήριες οδηγίες από το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έθεσαν αρχικά ως σύσταση την παραπομπή των ασθενών με ανθεκτική υποξυγοναιμία παρά τη βέλτιστη συμβατική στρατηγική αντιμετώπισης στα κέντρα αναφοράς ECMO με επαρκή όγκο περιστατικών για την διασφάλιση της απαραίτητης κλινικής εμπειρίας στο ECMO¹.

Τα οργανωμένα κέντρα αναφοράς ECMO με προηγούμενη μακρά εμπειρία στην εφαρμογή του ECMO ανέδειξαν προοδευτικά ότι η εφαρμογή του ECMO σε ασθενείς με COVID-19 και ανθεκτικό «ARDS» είναι εφικτή και εφαρμόσιμη, όταν γίνεται με όλα τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης σε επιλεγμένους ασθενείς και με προθεσπισμένα κριτήρια ένταξης βασισμένα στα κριτήρια εφαρμογής είτε της μελέτης «EOLIA» ή της «CESAR».

Από το Μάρτιο του 2020, η Παγκόσμια Οργάνωση Εξωσωματικής Υποστήριξης της Ζωής («ELSO») δημιούργησε και προώθησε ένα καλά οργανωμένο και δομημένο σύστημα βάσει δεδομένων «live» ηλεκτρονικής καταγραφής («ELSO registry») για όλους τους ασθενείς με COVID-19 που υποστηρίζονται με ECMO με σκοπό να παρέχει συνεχώς και διαρκώς τα κλινικά αποτελέσματα της εφαρμογής του ECMO σε αυτούς τους ασθενείς^{2,3}.

Η δράση αυτή έτυχε ευρείας αποδοχής σε παγκόσμια κλίμακα με ταχεία εξάπλωση

της εφαρμογής ECMO με προοδευτικά ολοένα και πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στα τέλη Δεκεμβρίου του 2020, η βάση αυτή δεδομένων κατέγραφε περισσότερα από 2700 επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 που υποστηρίχθηκαν με ECMO για ανθεκτικό «ARDS». Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα για το πληθυσμό αυτό ήταν 45%. Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες (72%), με διάμεση ηλικία 49 έτη και υψηλό δείκτη μάζας σώματος (διάμεσος τιμή 32kg/m²), ενώ παρουσίαζαν υψηλά ποσοστά προϋπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης (30%) και σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς αυτή παρέμειναν στο ECMO με διάμεση διάρκεια 11 ημέρες, ενώ παρατηρήθηκε μακρά νοσοκομειακή νοσηλεία (23 μέρες).

Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη που αφορά τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των δεδομένων της καταγραφής αυτής των ασθενών με COVID-19 που υποστηρίχθηκαν με VV-ECMO λόγω ανθεκτικής αναπνευστικής ανεπάρκειας («ARDS») δημοσιεύθηκε στο υψηλής απήχησης περιοδικό «Lancet»⁴. Η προοπτική μελέτη αυτή παρατήρησης περιλάμβανε δεδομένα που συλλέχθηκαν από 213 Νοσοκομεία κέντρων ECMO αναφοράς σε 36 χώρες για το διάστημα υποστήριξης με ECMO από τις 16 Ιανουαρίου έως τη 1^η Μαΐου του 2020. Τα δεδομένα αναλύθηκαν για 1035 ασθενείς με COVID-19 που υποβλήθηκαν σε VV-ECMO και ανέδειξαν ένα ποσοστό θνησιμότητας στις 90 ημέρες από την εφαρμογή του ECMO της τάξεως του 40%. Τα σημαντικά αυτά αποτελέσματα τεκμηριώνουν τις ήδη υπάρχουσες συστάσεις για εφαρμογή του ECMO σε ασθενείς με COVID-19 που παρουσιάζουν ανθεκτική αναπνευστική ανεπάρκεια στην συμβατική θεραπεία μόνο όμως από εκείνα τα εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς ECMO με μακρά εμπειρία στο ECMO. Για το λόγο αυτό η Ομάδα Εργασίας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Εξωσωματικής Υποστήριξης της Ζωής («ELSO») δημοσίευσε πρόσφατα Οδηγίες για τη σωστή εφαρμογή του ECMO κατά τη περίοδο της Πανδημίας από COVID-19⁵.

Μία σημαντική μελέτη [«Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST) trial»] δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο περιοδικό «Lancet» που αφορά

την εφαρμογή του VA-ECMO κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (e-CPR)⁶. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που δημοσιεύεται αξιολογώντας τον ρόλο του ECMO στην ανθεκτική καρδιακή ανακοπή. Συγκεκριμένα οι ερευνητές από τη «Minnesota» μελέτησαν την εφαρμογή του ECMO επιπρόσθετα της υπάρχουσας στρατηγικής «ACLS» σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή. Πρόκειται για μία μονοκεντρική, μη τυφλή μελέτη φάσης II ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών που εμφάνιζαν εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή χωρίς ανάκτηση της κυκλοφορίας μετά από 3 επαναλαμβανόμενες απινιδώσεις που υποβάλλονταν σε αυτοματοποιημένη ΚΑΡΠΑ με συσκευές συμπίεσεων και εκτιμώμενο χρόνο μεταφοράς στο Νοσοκομείο για τοποθέτηση ECMO λιγότερο των 30min με πρωταρχικό τελικό σημείο αξιολόγησης την επιβίωση κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο. Η μελέτη αυτή διεκόπη πρόωρα μετά την αξιολόγηση των πρώτων 30 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη λόγω του ότι η πιθανότητα υπερχής της ομάδας που λάμβανε θεραπεία με ECMO ξεπερνούσε τη προσχεδιασμένη πρόβλεψη της μελέτης. Κατά την αξιολόγηση φάνηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν ECMO παρουσίαζαν καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (43 versus 7%, risk difference 36,2%, posterior probability 0,9861) κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο καθώς και λειτουργική ικανότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης. Η μελέτη αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς αναδεικνύεται για πρώτη φορά τεκμηριωμένα το σημαντικό όφελος που προκύπτει από την εφαρμογή του ECMO κατά τη διάρκεια εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής σε επιλεγμένους ασθενείς με ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή που θα υποβληθούν ακολούθως σε στεφανιαία επαναίμωση. Τονίζεται στη μελέτη ότι η μελέτη διενεργήθη από ένα εξειδικευμένο κέντρο με προηγούμενη εμπειρία στην εφαρμογή ECMO στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και ότι το όφελος προσδιορίζεται αυστηρά για εκείνους τους ασθενείς που μεταφέρονται ταχέως στο Νοσοκομείο εντός των 30min.

Στα πλαίσια ανάπτυξης προγνωστικού

μοντέλου για την πρόβλεψη εκείνων των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από την εφαρμογή του VA-ECMO κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (e-CPR) δημοσιεύθηκε πρόσφατα μία μελέτη στο «JAMA» που αφορούσε ειδικότερα εκείνους τους ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και απινιδώσιμο ρυθμό⁷. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την επιβίωση των ασθενών με καλή νευρολογική έκβαση ως τελικό σημείο αξιολόγησης. Στο προγνωστικό αυτό μοντέλο που συμπεριέλαβε 916 ασθενείς προέκυψε ότι ο χρόνος άφιξης στο Νοσοκομείο από την εμφάνιση της ανακοπής (<25min), το pH (>7,0) και ο απινιδώσιμος ρυθμός κατά την άφιξη στο Νοσοκομείο, καθώς και η ηλικία (<65 ετών) ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες καλής νευρολογικής έκβασης με υψηλή προγνωστική αξία.

Τέλος, μία ακόμη ενδιαφέρουσα συστηματική ανασκόπηση δημοσιεύθηκε πρόσφατα σχετικά με το ρόλο της εφαρμογής ECMO σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή και καρδιακή ανακοπή⁸. Οι μελετητές συγκέντρωσαν δεδομένα από 301 ασθενείς από 77 δημοσιευμένα άρθρα στη βιβλιογραφία που αφορούσαν ασθενείς με οξεία μαζική πνευμονική εμβολή που υποστηρίχθηκαν με «ECMO». Από τη συνολική αξιολόγηση φάνηκε ότι η επιβίωση των ασθενών κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο ήταν 61%, χωρίς να υπάρχουν διαφορές στην επιβίωση αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θρομβόλυση προ της τοποθέτησης ECMO ή αν η τοποθέτηση του ECMO γινόταν στο χώρο των επειγόντων ή σε άλλο μέρος του Νοσοκομείου. Στο 88% των περιπτώσεων οι ασθενείς εμφάνιζαν καλή νευρολογική έκβαση κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο. Οι ασθενείς ηλικίας >65 ετών και η τοποθέτηση του ECMO κατά τη ΚΑΡΠΑ ήταν παράγοντες αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας. Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι η εφαρμογή του «ECMO» σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή και καρδιακή ανακοπή φαίνεται να έχει σημαντικό όφελος στην επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση των ασθενών αυτών με την ανάγκη παρά ταύτα τυχαίοποιημένων μελετών που θα τεκμηριώσουν την ένδειξη.

Το «VV-ECMO» φαίνεται να είναι μία θε-

ραπεία εκλογής σε εκείνους τους ασθενείς με σύνδρομο πολύ σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας («ARDS») από COVID-19 ανθεκτικό στη βέλτιστη σύγχρονη συμβατική θεραπεία με μηχανικό αερισμό αλλά πρέπει να εφαρμόζεται μόνο από εξειδικευμένα Κέντρα «ECMO» και με τις κατάλληλες προφυλάξεις.

Η εξωσωματική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση («e-CPR») φαίνεται να κατέχει σημαντική θέση ως επικουρική της ΚΑΡΠΑ στην αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής με ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή βελτιώνοντας σημαντικά την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση των ασθενών αυτών κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο συγκριτικά με τη υπάρχουσα συμβατική θεραπεία. Η εφαρμογή VA-ECMO όμως πρέπει να εφαρμόζεται επιλεκτικά στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών και μόνο από έμπειρη εξειδικευμένη Ομάδα ECMO.

Ο χρόνος άφιξης στο Νοσοκομείο από την εμφάνιση της ανακοπής (<25min), το pH (>7,0) και ο απινιδώσιμος ρυθμός κατά την άφιξη στο Νοσοκομείο, καθώς και η ηλικία (<65 ετών) αποτελούν τους βέλτιστους προγνωστικούς δείκτες καλής νευρολογικής έκβασης σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και απινιδώσιμο ρυθμό.

Το «VA-ECMO» φαίνεται να προσφέρει όφελος επιβίωσης και καλής νευρολογικής έκβασης στους ασθενείς με πνευμονική εμβολή και καρδιακή ανακοπή με την ανάγκη όμως περαιτέρω τεκμηρίωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330854/WHO-nCoV-Clinical-2020.2_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=yWHO/nCoV/Clinical/2020.2 Date accessed: June 02, 2020
2. <https://www.else.org/Registry/FullCOVID19RegistryDashboard.aspx>
3. RAMANATHAN K, ANTOGNINI D, COMBES A, ET AL (2020). Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med.* (pub-

lished online March 20). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1)

4. BARBARO RP, MACLAREN G, BOONSTRA PS, I-WASHYNA TJ, SLUTSKY AS, FAN E, BARTLETT RH, TONNA JE, HYSLOP R, FANNING JJ, RYCUS PT, HYER SJ, ANDERS MM, AGERSTRAND CL, HRYNIEWICZ K, DIAZ R, LORUSSO R, COMBES A, BRODIE D; Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1071-1078. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0. Epub 2020 Sep 25. Erratum in: *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1070. PMID: 32987008; PMCID: PMC7518880.
5. SHEKAR K, BADULAK J, PEEK G, BOEKEN U, DALTON HJ, ARORA L, ZAKHARY B, RAMANATHAN K, STARR J, AKKANTI B, ANTONINI MV, OGINO MT, RAMAN L, BARRET N, BRODIE D, COMBES A, LORUSSO R, MACLAREN G, MÜLLER T, PADEN M, PELLEGRINO V; ELISO Guideline Working Group. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J.* 2020 Jul;66(7):707-721. doi: 10.1097/MAT.0000000000001193. PMID: 32604322; PMCID: PMC7228451.
6. YANNOPOULOS D, BARTOS J, RAVEENDRAN G, WALSER E, CONNETT J, MURRAY TA, COLLINS G, ZHANG L, KALRA R, KOSMOPOULOS M, JOHN R, SHAFFER A, FRASCONE RJ, WESLEY K, CONTERATO M, BIROS M, TOLAR J, AUFDERHEIDE TP. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Dec 5;396(10265):1807-1816. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32338-2. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197396; PMCID: PMC7856571.
7. OKADA Y, KIGUCHI T, IRISAWA T, YAMADA T, YOSHIYA K, PARK C, NISHIMURA T, ISHIBE T, YAGI Y, KISHIMOTO M, INOUE T, HAYASHI Y, SOGABE T, MOROOKA T, SAKAMOTO H, SUZUKI K, NAKAMURA F, MATSUYAMA T, NISHIOKA N, KOBAYASHI D, MATSUI S, HIRAYAMA A, YOSHIMURA S, KIMATA S, SHIMAZU T, OHTSURU S, KITAMURA T, IWAMI T. Development and Validation of a Clinical Score to Predict Neurological Outcomes in Patients With Out-of-Hos-

- pital Cardiac Arrest Treated With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2022920. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22920. PMID: 33231635; PMCID: PMC7686862.
8. SCOTT, JOHN HARWOOD MD1; GORDON, MATTHEW MD1; VENDER, ROBERT MD2; PETTIGREW, SAMANTHA MD2; DESAI, PARAG MD1; MARCHETTI, NATHANIEL DO1; MARY, ALBERT JAMES MD1; PANARO, JOSEPH MD3; COHEN, GARY MD3; BASHIR, RIYAZ MD4; LAKHTER, VLADIMIR DO4; ROTH, STEPHANIE MLIS5; ZHAO, HUAQING PHD, MS6; TOYODA, YOSHIYA MD, PHD7; CRINER, GERARD MD1; MOORES, LISA MD8; RALI, PARTH MD1 Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Massive Pulmonary Embolism-Related Cardiac Arrest, *Critical Care Medicine*: February 15, 2021 - Volume Latest Articles - Issue -doi: 10.1097/CCM.0000000000004828.

Δυσλιπιδαιμίες

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Το *evolocumab* μειώνει τα συμβάματα αορτικής στένωσης
- Το *evolocumab* και το *alirocumab* μειώνουν τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Μεταξύ ασθενών με στεφανιαία νόσο, αυτοί με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) ωφελούνται περισσότερο από τη θεραπεία με *evolocumab*
- Η χορήγηση *evolocumab* μειώνει τον κίνδυνο για το OEM τύπου 1 αλλά όχι για το OEM τύπου 2
- Το *evolocumab* είναι αποτελεσματικό στη μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)
- Η πολύ μεγάλη μείωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) <20 mg/dl μετά από αγωγή με *evolocumab* δεν σχετίζεται με διαταραχή των νοητικών λειτουργιών
- Το *evolocumab* δεν αύξησε το κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο
- Η άμεση χορήγηση *evolocumab* μετά από OEM είναι αποτελεσματική στην επίτευξη των βέλτιστων στόχων LDL-C
- Η θεραπεία με *alirocumab* έχει τη βέλτιστη σχέση τιμής-απόδοσης στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και $LDL-C \geq 100$ mg/dl
- Η μείωση των επιπέδων λιποπρωτεΐνης α ($Lp(a)$) από το *alirocumab* σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (ΜΚΑΣ)
- Το *evolocumab* και το *alirocumab* μειώνουν σημαντικά την LDL-C έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ετεροζύγη (HeFH) και ομόζυγη (HoFH) οικογενή υπερχοληστερολαιμία αντίστοιχα
- Η υποδόρια χορήγηση *inclisiran* κάθε έξι μήνες μειώνει κατά 50% την LDL-C έναντι του εικονικού φαρμάκου

- Το *bempedoic acid* προστιθέμενο στην μέγιστη ανεκτή αγωγή με στατίνη μειώνει την LDL-C
- Το *evinacumab* μειώνει την LDL-C σε ασθενείς με HoFH ή με ανθεκτική υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν τη μέγιστη ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή
- Το *vuvasorsen* μειώνει τα τριγλυκερίδια και την απολιποπρωτεΐνη C-III
- Το APO(a)-LRx μειώνει τα επίπεδα της Lp(a) μέχρι και κατά 90%
- Η θεραπεία με στατίνη αυξάνει τα επίπεδα της Lp(a)
- Το όφελος από εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία είναι βέλτιστο όταν αυτή ξεκινήσει στην ηλικία 40-50 ετών σε ασθενείς με επίπεδα μη-υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (non-HDL-C) ≥ 160 mg/dl
- Οι στατίνες σχετίζονται με χαμηλότερη επίπτωση δυσβιωτικού μικροβιώματος στα παχύσαρκα άτομα
- Η μείωση της LDL-C σε άτομα άνω των 75 ετών είναι το ίδιο ωφέλιμη όπως και σε νεότερα άτομα
- Η προσθήκη φιμπράτης στην αγωγή με στατίνη μειώνει τα ΜΚΑΣ στους ασθενείς με ΣΔΤ2 που φέρουν τον πολυμορφισμό rs6008845 T του PPAR- α
- Η μονοπάθεια προκαλούμενη από συμβαστατίνη είναι σπάνια και μπορεί να προβλεφθεί με ειδική κλίμακα κινδύνου
- Ο συνδυασμός δοκοσαεξανοϊκού (DHA) και εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA) (*omega-3 CA*) δεν μειώνει τα ΜΚΑΣ σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου
- Το *icosapent ethyl (IPE)* βελτιώνει τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας στην στεφανιαία κυκλοφορία

Α. Νεότερα στην αντιμετώπιση της υπερχοληστεριναιμίας

Η μελέτη FOURIER είναι μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή δοκιμή στην οποία δείχθηκε ότι ο αναστολέας της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) evolocumab σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο μειώνει την επίπτωση των ΜΚΑΣ. Σε post-hoc ανάλυση αυτής της μελέτης εκτιμήθηκε η επί-

δραση του evolocumab, στην επίπτωση των συμβαμάτων που σχετίζονται με την αορτική στένωση. Αναλύθηκαν δεδομένα σε σύνολο 27.564 ασθενών για διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 2,2 έτη. Τα συμβάματα περιλάμβαναν νεοδιαγνωσθείσα ή επιδεινούμενη αορτική στένωση καθώς και αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Το evolocumab μείωσε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 34% την πιθανότητα αορτικού συμβάματος, με έκδηλο όφελος μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας¹. Σε παρόμοια ανάλυση της μελέτης FOURIER εκτιμήθηκε το όφελος του evolocu-

mab στη μείωση των συμβαμάτων θρομβοεμβολικής νόσου. Το enolocumab μείωσε την επίπτωση των συμβαμάτων που περιλάμβαναν την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή/και την πνευμονική εμβολή κατά 29%, με το όφελος να παρατηρείται μετά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας², ενώ η παρατηρούμενη μείωση του κινδύνου συσχετίστηκε με τις αρχικές τιμές Lp(a). Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε επιπρόσθετα δεδομένα από την μελέτη ODYSSEY, επιβεβαιώθηκε η ωφέλιμη αυτή δράση των αναστολέων PCSK9 στη θρομβοεμβολική νόσο². Επιπλέον σε άλλη υπο-ανάλυση της μελέτης FOURIER παρατηρήθηκε ότι το enolocumab είναι περισσότερο ωφέλιμο στους ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό OEM εντός των προηγούμενων 12 μηνών³. Σε άλλη υπο-ανάλυση της ίδιας μελέτης παρατηρήθηκε ότι το enolocumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μείωσε κατά 32% τα OEM τύπου 1 (αυτόματα εμφράγματα λόγω δημιουργίας ενδοαυλικού θρόμβου), 35% τα τύπου 4 (εμφράγματα σχετιζόμενα με διαδερμική στεφανιαία επαναγγείωση), ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση των OEM τύπου 2 (διαταραχή της ισορροπίας προσφοράς/κατανάλωσης οξυγόνου)⁴. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για νέο AEE οποιουδήποτε τύπου κατά 21% στους ασθενείς που έλαβαν enolocumab⁵. Σε άλλη υπο-ανάλυση της μελέτης FOURIER⁶ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις νοητικές λειτουργίες μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-C (<20mg/dl) έναντι των ασθενών με LDL-C ≥100 mg/dl. Όσον αφορά στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, το enolocumab ήταν ασφαλές και δεν αύξησε τον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ⁵.

Στη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη EVACS⁷, εξετάστηκε η επίδραση μιας δόσης enolocumab επιπλέον της βέλτιστης αγωγής με στατίνη στα επίπεδα LDL-C έναντι εικονικού φαρμάκου, σε ασθενείς με OEM χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος. Η αγωγή χορηγήθηκε εντός 24 ωρών από την εισαγωγή. Εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της LDL-C 30 ημέρες μετά την παρέμβαση. Οι ασθενείς που έλαβαν enolocumab πέτυχαν κατά μέσο όρο 28,6mg/dl χαμηλότερη LDL-C, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλα-

βε enolocumab πέτυχε τον στόχο LDL-C, σύμφωνα με τις πρόσφατες Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες.

Η μελέτη ODYSSEY είναι μία τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή δοκιμή στην οποία δείχθηκε ότι ο αναστολέας PCSK9 alirocumab μειώνει τα ΜΚΑΣ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σε υπο-ανάλυση της μελέτης εκτιμήθηκε η σχέση κόστους-οφέλους της περαιτέρω μείωσης της LDL-C με τη χορήγηση alirocumab, επιπλέον της ήδη βέλτιστης υπολιπιδαιμικής αγωγής. Παρατηρήθηκε ότι το alirocumab μειώνει τα ΜΚΑΣ με βέλτιστη σχέση με το επιπρόσθετο ετήσιο κόστος ανά ποιοτικά προσαρμοσμένο έτος ζωής (quality-adjusted life-year- QALY) στους ασθενείς με LDL-C ≥100 mg/dl (ετήσιο κόστος \$41.800 ανά QALY) έναντι των ασθενών με LDL-C <100 mg/dl (ετήσιο κόστος \$299.400 ανά QALY)⁸. Σε άλλη υπο-ανάλυση⁹ της ODYSSEY, παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν υψηλά προ θεραπείας επίπεδα Lp(a), το alirocumab συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των ΜΚΑΣ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η μείωση των επιπέδων της Lp(a) μετά από θεραπεία με alirocumab συσχετίστηκε δόσο-εξαρτώμενα με τη μείωση του κινδύνου για ΜΚΑΣ, για περιφερική αρτηριοπάθεια και για φλεβοθρόμβωση¹⁰.

Σε τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή με εικονικό φάρμακο μελέτη εκτιμήθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του enolocumab στη μείωση των τιμών της LDL-C σε ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών με HeFH. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) 157 ασθενείς που είχαν λάβει υπολιπιδαιμική αγωγή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και είχαν LDL-C > 130mg/dl και τριγλυκερίδια <400mg/dl. Χορηγήθηκε enolocumab 420mg μηνιαίως ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Το enolocumab οδήγησε σε μείωση της LDL-C κατά 38,3% και κατά 68,6 mg/dl σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες¹¹. Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν και στην ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία, στη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης 3, ODYSSEY-HoFH¹² (n=69, 2:1 τυχαίοποίηση). Παρατηρήθηκε μείωση της LDL κατά 35,6% έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, με καλή ανοχή στο φάρμακο.

Το inclisiran είναι ένας small interfering RNA (siRNA) παράγοντας που δρα ως μακράς δράσης αναστολέας της σύνθεσης της PCSK9. Σε δυο διπλά τυφλά τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες (ORION-10 και ORION-11)¹³ εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του inclisiran, στη μείωση των επιπέδων της LDL-C έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (n=2.975) ή με κίνδυνο ισοδύναμο καρδιαγγειακής νόσου (n=203). Το inclisiran σε υποδόρια χορήγηση κάθε 6 μήνες μείωσε τις τιμές της LDL-C κατά τουλάχιστον 50% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Το bempedoic acid είναι ένας έμμεσος αναστολέας της 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) αναγωγάσης που χορηγείται από το στόμα. Μειώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, αλλά δεν δρα στα κύτταρα των σκελετικών μυών. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 4 διπλά τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών διερευνήθηκε η επίδραση του bempedoic acid στην LDL-C μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας¹⁴. Συνολικά αναλύθηκαν 3.623 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο bempedoic acid 180 mg ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και καρδιαγγειακή νόσο ή HeFH, το bempedoic acid, μετά από 12 εβδομάδες, μείωσε την LDL-C κατά 17,8%, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με παραμονή του αποτελέσματος μέχρι και την 52^η εβδομάδα. Αντίστοιχα σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία στις στατίνες το bempedoic acid, μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, μείωσε την LDL-C κατά 24,5% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με παραμονή του αποτελέσματος μέχρι και την 24^η εβδομάδα. Επίσης το bempedoic acid μείωσε την non-HDL, την ολική χοληστερόλη, την απολιποπρωτεΐνη Β και την υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη. Οι συχνότερες παρενέργειες του bempedoic acid σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν αύξηση ηπατικών ενζύμων, του ουρικού οξέος, της συχνότητας επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας καθώς και μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Το evinacumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την πρωτεΐνη ANGPTL3, η οποία αναστέλλει την

λιποπρωτεϊνική και ενδοθηλιακή λιπάση, απαραίτητες λιπάσες για την σύνθεση της HDL-C και VLDL-C. Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 65 ασθενείς >12 ετών με HoFH που λάμβαναν ήδη μέγιστη υπολιπιδαιμική αγωγή, χορηγήθηκε σε αναλογία 2:1 evinacumab 15mg/kg ενδοφλέβια ή εικονικό φάρμακο ανά 4 εβδομάδες¹⁵. Μετά από 24 εβδομάδες παρακολούθησης, το evinacumab μείωσε την LDL-C κατά 49% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης το evinacumab μείωσε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της non-HDL χοληστερόλης, και της απολιποπρωτεΐνης Β. Σε υπο-ανάλυση που έγινε σε 10 άτομα τα οποία είχαν <2% λειτουργικό LDL υποδοχέα, το evinacumab επίσης μείωσε την LDL-C κατά 53,5%. Οι μειζονες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν συχνότερες στο evinacumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το evinacumab μελετήθηκε επίσης σε άτομα με ανθεκτική υπερχοληστερολαιμία, υπό μέγιστη ανεκτή αγωγή με στατίνη και PCSK9 αναστολέα και/ή εξετιμίμπη. Σε αυτή την διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη χορηγήθηκαν υποδορίως ή ενδοφλέβια evinacumab ή εικονικό φάρμακο σε 272 ασθενείς. Μετά από 16 εβδομάδες παρακολούθησης το υποδορίως χορηγούμενο evinacumab οδήγησε σε μέχρι και 56 % μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁶.

Το vupanorsen είναι ένα antisense ολιγονουκλεοτίδιο που στοχεύει το ηπατικό angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) mRNA. Σε μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη χορηγήθηκε υποδορίως vupanorsen σε δόση 40mg ή 80mg ανά 4 εβδομάδες ή 20mg ανά εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο σε 105 υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με υπερτριγλυκεριδαμία, ΣΔΤ2 και λιπώδη διήθηση ήπατος¹⁷. Τον 6^ο μήνα θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση των τριγλυκεριδίων αίματος κατά 36%, 53%, 47% και 16% στις ομάδες που λάμβαναν vupanorsen ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Το vupanorsen μείωσε επίσης την απολιποπρωτεΐνη C-III (ApoC-III), την υπολειπόμενη (remnant) χοληστερόλη αλλά και την HDL-C. Δεν παρατηρήθηκε υψηλή επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη φάσης 2¹⁸ αξιολογήθηκε η δοσο-εξαρτώμενη επίδραση του APO(a)-LRx, ενός antisense

ολιγονουκλεοτιδίου έναντι του LPA mRNA στα επίπεδα αίματος Lp(a). Εξετάστηκαν 286 ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένα επίπεδα Lp(a) (>60mg/dl). Το APO(a)-LRx μείωσε δοσο-εξαρτώμενα τα επίπεδα της Lp(a) έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τουλάχιστον 23% στη χαμηλότερη (20mg/4 εβδομάδες) και 98% (20mg/εβδομάδα) στην υψηλότερη υπό αξιολόγηση δόση.

Σε μετα-ανάλυση έξι τυχαιοποιημένων μελετών, στην οποία αναλύθηκαν τα επιμέρους δεδομένα ανά ασθενή, βρέθηκε ότι η θεραπεία με στατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου και ειδικά η υψηλής-μέτριας έντασης θεραπεία με στατίνη έναντι της χαμηλής-μέτριας δοσολογίας, αυξάνουν τα επίπεδα της Lp(a)¹⁹. Αυτή η δράση είναι πιθανό να οφείλεται σε αύξηση της έκφρασης του mRNA του LPA γονιδίου και της παραγωγής της απολιποπρωτεΐνης A που προκαλούν οι στατίνες.

Σε μια ανάλυση 3.148 συμμετεχόντων ηλικίας 30-59 ετών από τη μελέτη NHANES²⁰ υπολογίστηκαν οι επιδράσεις υποθετικής έναρξης υπολιπιδαιμικής αγωγής ανάλογα με την ηλικία έναρξης, τη χρονική της διάρκεια και τα αρχικά επίπεδα της non-HDL-C στο 30ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, με βάση δυο στατιστικά μοντέλα. Συμπεριλήφθηκαν άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή ΣΔ, που δεν λάμβαναν και δεν είχαν ένδειξη για υπολιπιδαιμική αγωγή με βάση τον υπολογιζόμενο 10ετή τους κίνδυνο σύμφωνα με τις τελευταίες Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες. Η ανάλυση έδειξε ότι το 30ετές όφελος από εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία είναι βέλτιστο όταν αυτή ξεκινάει σε άτομα ηλικίας 40-50 ετών με επίπεδα non-HDL-C≥160 mg/dL.

Ο εντερότυπος του *Bacteroides2* (Bact2), μια διαμόρφωση εντερικού μικροβιώματος αποτελούμενη από υψηλή αναλογία *Bacteroides*, χαμηλή αναλογία *Faecali bacterium* και χαμηλή μικροβιακή πυκνότητα, σχετίζεται με υψηλό φορτίο συστηματικής φλεγμονής και υδαρή κόπρανα. Σε μια πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη (MetaCardis Body Mass Index, n=888)²¹ αξιολογήθηκε εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της επίπτωσης του Bact2 εντερότυπου καθώς και η επίδραση των στατινών σε αυτή τη σχέση. Παρατηρήθηκε συσχέτιση της επίπτωσης του

Bact2 με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και φλεγμονώδες φορτίο. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με στατίνες αποτλεί βασικό παράγοντα που καθορίζει τη διαμόρφωση του μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, τα παχύσαρκα άτομα που λάμβαναν στατίνη είχαν χαμηλότερη επίπτωση δυσβιωτικού μικροβιώματος, σε σχέση με τα παχύσαρκα άτομα που δεν λάμβαναν στατίνη. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε δύο ανεξάρτητες κοόρτες.

Σε μία μετα-ανάλυση 29 τυχαιοποιημένων μελετών που είχαν συμπεριληφθεί στις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της υπολιπιδαιμικής θεραπείας στην μείωση των ΜΚΑΣ, ειδικά σε άτομα >75 ετών²². Με μέση παρακολούθηση 2,2-6 έτη παρατηρήθηκε μείωση των ΜΚΑΣ κατά 25% για κάθε 38,7 mg/dl ελάττωση της LDL-C στα άτομα >75 ετών. Η μείωση αυτή δεν διέφερε από την αντίστοιχη σε νεότερα άτομα <75 ετών. Το όφελος από την μείωση της LDL-C στα άτομα >75 ετών ήταν παρόμοιο τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη.

Σε μία μετα-ανάλυση 3 μελετών (2 τυχαιοποιημένες και 1 μελέτη παρατήρησης) που συμπεριέλαβε 3.065 άτομα με ΣΔΤ2 ή διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης που λάμβαναν στατίνη, διερευνήθηκε η επίδραση της προσθήκης φιμπράτης στα ΜΚΑΣ²³. Σε όλα τα άτομα αναλύθηκαν 360 διαφορετικοί πολυμορφισμοί (SNPs) σχετικοί με το γονίδιο PPAR και ανευρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός rs6008845T σχετίζεται με σημαντικό όφελος της φιμπράτης στα ΜΚΑΣ. Συγκεκριμένα στα άτομα που έφεραν το T αλληλίο η προσθήκη φιμπράτης μείωσε τα ΜΚΑΣ κατά 32% σε σύγκριση με τα άτομα που λάμβαναν μόνο στατίνη. Στους ομοζυγώτες T/T η φαινοφιμπράτη συσχετίστηκε με ακόμη μεγαλύτερη μείωση των ΜΚΑΣ (53%).

Σε μια μετα-ανάλυση 3 μελετών με συνολικά 58.390 άτομα που έλαβαν σιμβαστατίνη διερευνήθηκε η επίπτωση της σχετιζόμενης με τη σιμβαστατίνη μυοπάθειας²⁴. Ως μυοπάθεια ορίστηκε μυϊκός πόνος ή αδυναμία που δεν αποδίδεται σε άλλη αιτία με συνοδό CPK>10 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού

το ποσοστό μιοπάθειας ήταν 9 περιπτώσεις ανά 10.000 ανθρωπο-έτη. Οι παράγοντες που σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα μιοπάθειας ήταν η υψηλή δόση σιμβαστατίνης (80mg), το γυναικείο φύλλο, η κίτρινη φυλή, η μεγαλύτερη ηλικία, ο μικρότερος BMI, ο ΣΔ υπό θεραπεία, η φορεία του rs4149056 C αλληλίου και η συγχορήγηση με διλιταζέμη, βεραπαμίλη, β-αποκλειστές, νιασίνη ή διουρητικά. Λαμβάνοντας υπόψιν τους παραπάνω παράγοντες αναπτύχθηκε μία κλίμακα σύμφωνα με την οποία τα άτομα που κατατάσσονται ως υψηλού κινδύνου έχουν 34 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μιοπάθειας σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Β. Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας

Στη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη STRENGTH συμπεριλήφθηκαν 13.078 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και με επίπεδα τριγλυκεριδίων >180 mg/dl²⁵. Χορηγήθηκαν 4 g ημερησίως ενός καρβοξυλικού οξέος σχηματιζόμενου από τον συνδυασμό DHA και EPA (omega-3 CA) ή εικονικό φάρμακο (έλαιο καλαμποκιού). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, καθώς το πρωτογενές σύμπλοκο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Οι ασθενείς που έλαβαν omega-3 CA εμφάνισαν επίσης αυξημένο ποσοστό γαστρεντερικών διαταραχών.

Στην διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη με εικονικό φάρμακο μελέτη EVAPORATE²⁶ συμμετείχαν 80 άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία, υπό αγωγή με στατίνη και συνυπάρχουσα αθηροσκλήρωση στεφανιαίων αρτηριών (>20% στένωση σε μια στεφανιαία αρτηρία). Οι συμμετέχοντες έλαβαν 1:1 IPE 4g ημερησίως ή εικονικό φάρμακο και υπεβλήθησαν σε πολυτομική αξονική τομογραφία (MDCT) στεφανιαίων αρτηριών πριν και μετά από 9 και 18 μήνες αγωγής. Η αγωγή με IPE σχετίστηκε με μείωση του χαμηλής εξασθένησης όγκου της αθηρωματικής πλάκας (LAP), που αποτελεί δείκτη

ευαλωτότητας της αθηρωματικής πλάκας, κατά 17%, ενώ το εικονικό φάρμακο με αύξηση κατά 109%. Επίσης το IPE οδήγησε σε μείωση και άλλων απεικονιστικών δεικτών που σχετίζονται με τον όγκο της αθηρωματικής πλάκας και των συστατικών της εκτός από τους δείκτες που σχετίζονται με ασβέστωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BERGMARK BA, O'DONOGHUE ML, MURPHY SA, KUDER JF, EZHOV MV, CESKA R, GOUNIBERTHOLD I, JENSEN HK, TOKGOZOGLU SL, MACH F, HUBER K, GACIONG Z, LEWIS BS, SCHIELE F, JUKEMA JW, PEDERSEN TR, GIUGLIANO RP AND SABATINE MS. An Exploratory Analysis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition and Aortic Stenosis in the FOURIER Trial. *JAMA cardiology*. 2020;5:709-713.
2. MARSTON NA, GURMU Y, MELLONI GEM, BONACA M, GENCER B, SEVER PS, PEDERSEN TR, KEECH AC, ROSELLI C, LUBITZ SA, ELLINOR PT, O'DONOGHUE ML, GIUGLIANO RP, RUFF CT AND SABATINE MS. The Effect of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibition on the Risk of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2020;141:1600-1607.
3. GENCER B, MACH F, MURPHY SA, DE FERRARI GM, HUBER K, LEWIS BS, FERREIRA J, KURTZ CE, WANG H, HONARPOUR N, KEECH AC, SEVER PS, PEDERSEN TR, SABATINE MS AND GIUGLIANO RP. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA cardiology*. 2020;5:1-6.
4. WIVIOTT SD, GIUGLIANO RP, MORROW DA, DE FERRARI GM, LEWIS BS, HUBER K, KUDER JF, MURPHY SA, FORNI DM, KURTZ CE, HONARPOUR N, KEECH AC, SEVER PS, PEDERSEN TR AND SABATINE MS. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2020;5:787-793.
5. DEEDWANIA P, MURPHY SA, SCHEEN A, BADARIENE J, PINEDA AL, HONARPOUR N, KEECH AC, SEVER PS, PEDERSEN TR, SABATINE MS AND GIUGLIANO RP. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab

- in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2020.
6. GENCER B, MACH F, GUO J, IM K, RUZZA A, WANG H, KURTZ CE, PEDERSEN TR, KEECH AC, OTT BR, SABATINE MS AND GIUGLIANO RP. Cognition After Lowering LDL-Cholesterol With Evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:2283-2293.
 7. LEUCKER TM, BLAHA MJ, JONES SR, VAVURANAKIS MA, WILLIAMS MS, LAI H, SCHINDLER TH, LATINA J, SCHULMAN SP AND GERSTENBLITH G. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation*. 2020;142:419-421.
 8. BHATT DL, BRIGGS AH, REED SD, ANNEMANS L, SZAREK M, BITTNER VA, DIAZ R, GOODMAN SG, HARRINGTON RA, HIGUCHI K, JOULAIN F, JUKEMA JW, LI QH, MAHAFFEY KW, SANCHEZ RJ, ROE MT, LOPES RD, WHITE HD, ZEIHAR AM, SCHWARTZ GG AND GABRIEL STEG P. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:2297-2308.
 9. SZAREK M, BITTNER VA, AYLWARD P, BACCARA-DINET M, BHATT DL, DIAZ R, FRAS Z, GOODMAN SG, HALVORSEN S, HARRINGTON RA, JUKEMA JW, MORIARTY PM, PORDY R, RAY KK, SINNAEVE P, TSIMIKAS S, VOGEL R, WHITE HD, ZAHGER D, ZEIHAR AM, STEG PG AND SCHWARTZ GG. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *European heart journal*. 2020;41:4245-4255.
 10. BITTNER VA, SZAREK M, AYLWARD PE, BHATT DL, DIAZ R, EDELBERG JM, FRAS Z, GOODMAN SG, HALVORSEN S, HANOTIN C, HARRINGTON RA, JUKEMA JW, LOIZEAU V, MORIARTY PM, MORYUSEF A, PORDY R, ROE MT, SINNAEVE P, TSIMIKAS S, VOGEL R, WHITE HD, ZAHGER D, ZEIHAR AM, STEG PG AND SCHWARTZ GG. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:133-144.
 11. SANTOS RD, RUZZA A, HOVINGH GK, WIEGMAN A, MACH F, KURTZ CE, HAMER A, BRIDGES I, BARTULI A, BERGERON J, SZAMOSI T, SANTRA S, STEFANUTTI C, DESCAMPS OS, GREBER-PLATZER S, LUIRINK I, KASTELEIN JJP AND GAUDET D. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 2020; 383:1317-1327.
 12. BLOM DJ, HARADA-SHIBA M, RUBBA P, GAUDET D, KASTELEIN JJP, CHARNG MJ, PORDY R, DONAHUE S, ALI S, DONG Y, KHILLAN, BANERJEE P, BACCARA-DINET M AND ROSENSEN RS. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:131-142.
 13. RAY KK, WRIGHT RS, KALLEND D, KOENIG W, LEITER LA, RAAL FJ, BISCH JA, RICHARDSON T, JAROS M, WIJNGAARD PLJ AND KASTELEIN JJP. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *The New England journal of medicine*. 2020;382:1507-1519.
 14. BANACH M, DUELL PB, GOTTO AM, JR., LAUFS U, LEITER LA, MANCINI GBJ, RAY KK, FLAIM J, YE Z AND CATAPANO AL. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA cardiology*. 2020;5:1-12.
 15. RAAL FJ, ROSENSEN RS, REESKAMP LF, HOVINGH GK, KASTELEIN JJP, RUBBA P, ALI S, BANERJEE P, CHAN KC, GIPE DA, KHILLAN, PORDY R, WEINREICH DM, YANCOPOULOS GD, ZHANG Y AND GAUDET D. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 2020; 383:711-720.
 16. ROSENSEN RS, BURGESS LJ, EBENBICHLER CF, BAUM SJ, STROES ESG, ALI S, KHILLAN, HAMLIN R, PORDY R, DONG Y, SON V AND GAUDET D. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 2020;383:2307-2319.
 17. GAUDET D, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, BAUM SJ, HURH E, KINGSBURY J, BARTLETT VJ, FIGUEROA AL, PISCITELLI P, SINGLETON W, WITZTUM JL, GEARY RS, TSIMIKAS S AND O'DEA LSL. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with dia-

- betes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *European heart journal*. 2020;41:3936-3945.
18. TSIMIKAS S, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, GOUNI-BERTHOLD I, TARDIF JC, BAUM SJ, STEINHAGEN-THIESSEN E, SHAPIRO MD, STROES ES, MORIARTY PM, NORDESTGAARD BG, XIA S, GUERRIERO J, VINEY NJ, O'DEA L AND WITZTUM JL. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382:244-255.
 19. TSIMIKAS S, GORDTS P, NORA C, YEANG C AND WITZTUM JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *European heart journal*. 2020;41:2275-2284.
 20. PENCINA MJ, PENCINA KM, LLOYD-JONES D, CATAPANO AL, THANASSOULIS G AND SNIDERMAN AD. The Expected 30-Year Benefits of Early Versus Delayed Primary Prevention of Cardiovascular Disease by Lipid Lowering. *Circulation*. 2020;142:827-837.
 21. VIEIRA-SILVA S, FALONY G, BELDA E, NIELSEN T, ARON-WISNEWSKY J, CHAKAROUN R, FORSLUND SK, ASSMANN K, VALLES-COLOMER M, NGUYEN TTD, PROOST S, PRIFTI E, TREMAROLI V, PONS N, LE CHATELIER E, ANDRELLI F, BASTARD JP, COELHO LP, GALLERON N, HANSEN TH, HULOT JS, LEWINTER C, PEDERSEN HK, QUINQUIS B, ROUAULT C, ROUME H, SALEM JE, SØNDERTOFT NB, TOUCH S, DUMAS ME, EHRlich SD, GALAN P, GØTZE JP, HANSEN T, HOLST JJ, KØBER L, LETUNIC I, NIELSEN J, OPPERT JM, STUMVOLL M, VESTERGAARD H, ZUCKER JD, BORK P, PEDERSEN O, BÄCKHED F, CLÉMENT K AND RAES J. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature*. 2020;581:310-315.
 22. GENCER B, MARSTON NA, IM K, CANNON CP, SEVER P, KEECH A, BRAUNWALD E, GIUGLIANO RP AND SABATINE MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2020;396:1637-1643.
 23. MORIERI ML, SHAH HS, SJAARDA J, LENZINI PA, CAMPBELL H, MOTSINGER-REIF AA, GAO H, LOVATO L, PRUDENTE S, PANDOLFI A, PEZZOLESI MG, SIGAL RJ, PARÉ G, MARCOVINA S, ROTROFF DM, PATORNO E, MERCURI L, TRISCHITTA V, CHEW EY, KRAFT P, BUSE JB, WAGNER MJ, CRESCI S, GERSTEIN HC, GINSBERG HN, MYCHALECKY JC AND DORIA A. P-PARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD-Lipid. *Diabetes*. 2020;69:771-783.
 24. HOPEWELL JC, OFFER A, HAYNES R, BOWMAN L, LI J, CHEN F, BULBULIA R, LATHROP M, BAIGENT C, LANDRAY MJ, COLLINS R, ARMITAGE J AND PARISH S. Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. *European heart journal*. 2020;41:3336-3342.
 25. NICHOLLS SJ, LINCOFF AM, GARCIA M, BASH D, BALLANTYNE CM, BARTER PJ, DAVIDSON MH, KASTELEIN JJP, KOENIG W, MCGUIRE DK, MOZAFFARIAN D, RIDKER PM, RAY KK, KATONA BG, HIMMELMANN A, LOSS LE, RENSFELDT M, LUNDSTRÖM T, AGRAWAL R, MENON V, WOLSKI K AND NISSEN SE. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324:2268-2280.
 26. BUDOFF MJ, BHATT DL, KINNINGER A, LAKSHMANAN S, MUHLESTEIN JB, LE VT, MAY HT, SHAIKH K, SHEKAR C, ROY SK, TAYEK J AND NELSON JR. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *European heart journal*. 2020;41:3925-3932.

Καρδιο-ογκολογία

N. Μακρής – Ι. Παρασκευαΐδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με ανθρακνυκλίνες ± *trastuzumab*, η χορήγηση καρδιοπροστασίας με *ACEi/ARB* ± *BB* ελαττώνει τη μείωση του κλάσματος εξώθησης, την αύξηση της τελοδιαστολικής διαμέτρου και την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας
- Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ανθρακνυκλίνες που έλαβαν *BB* είχαν μικρότερη πτώση του κλάσματος εξώθησης (*LVEF*) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, με τη διαφορά αυτή να είναι εντονότερη σ' αυτούς που έλαβαν *BB* για πάνω από 6 μήνες και σ' αυτούς που έλαβαν μέτρια ποσότητα ανθρακνυκλίνης
- Η διπλή αναστολή των υποδοχέων *HER2* με *lapatinib* και *trastuzumab* φαίνεται να είναι σχετικά ασφαλής ως προς την καρδιοτοξικότητα, με προαπαιτούμενο την στενή καρδιολογική παρακολούθηση
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού με δοξορουβικίνη ± *trastuzumab*, ιδιαίτερα όταν αυτή περιλαμβάνει δοξορουβικίνη, παρατηρείται επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να προβλέπει την επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας
- Οι ασθενείς με *non-Hodgkin* λεμφώματα που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα *CHOP* και *R-CHOP* παρουσιάζουν σημαντικά ποσοστά καρδιοτοξικότητας και χορίζουν εντατικής καρδιολογικής παρακολούθησης έτσι ώστε να χορηγείται καρδιοπροστατευτική θεραπεία, ακόμα και σε υποκλινικά στάδια καρδιοτοξικότητας
- Η χορήγηση σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιοτοξικότητα από αντικαρκινική θεραπεία βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης, την λειτουργική κλάση και το *NT-proBNP*, ενώ παράλληλα ήταν ασφαλής και καλώς ανεκτή
- Οι *immune checkpoint inhibitors* μπορούν να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα όψιμα και μάλιστα με σημαντική θνητότητα, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για διαρκή καρδιολογική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες

- Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση το αρχική εκτίμηση του GLS έχει σημαντική προγνωστική αξία επιπλέον της σταδιοποίησης κατά rMayo
- Οι ασθενείς με καρκίνο που εμφανίζουν παρατάση του QT διαστήματος έχουν σημαντικά αυξημένη θνητότητα σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογικό QT διάστημα
- Η χρήση απιξαμπάνης σε ασθενείς με καρκίνο και πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλή με την καθιερωμένη χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες ή/και trastuzumab. εξετάστηκε¹ σε 2302 ασθενείς η επίδραση των β-αναστολέων (BB), των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB). Η μέση ελάττωση στις μεταβολές του κλάσματος εξώθησης (EF) ανάμεσα σ' αυτούς που έλαβαν συνδυασμένη καρδιοπροστασία (ACEi/ARB + BB) και σ' αυτούς που δεν έλαβαν ήταν 2,36 ποσοστιαίες μονάδες ($p < 0,00001$) αμέσως μετά, 6.54 ποσοστιαίες μονάδες ($p = 0,002$) στους 6 μήνες και 5.37 ποσοστιαίες μονάδες ($p = 0,008$) στον 1 χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία. Η αντίστοιχη ελάττωση στις μεταβολές του EF για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ACEi ή ARB ήταν 2,58 ποσοστιαίες μονάδες ($p < 0,0002$) αμέσως μετά και 4,86 ποσοστιαίες μονάδες ($p = 0,03$) στον 1 χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία, ενώ τα αντίστοιχα νούμερα για αυτούς που έλαβαν μόνο BB ήταν 1,45 ($p < 0,0005$) μετά, 4,11 ($p < 0,00001$) στους 6 μήνες και 3,34 ($p = 0,34$) στον 1 χρόνο. Όσον αφορά στην προστατευτική τους επίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο trastuzumab, η μέση ελάττωση στη μεταβολή του EF ήταν μη σημαντική 2,33 ($p = 0,07$). Στις μελέτες που εξετάστηκε η καρδιακή ανεπάρκεια ως καταληκτικό σημείο, η καρδιοπροστασία μείωσε την επίπτωση της (σχετικός κίνδυνος=0,12, $p = 0,002$). Η μετα-ανάλυση αυτή υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης ανεύρεσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού που θα ωφεληθούν από τη λήψη καρδιοπροστατευτικής αγωγής.

Σε 844 ασθενείς με καρκίνο υπό θεραπεία

με ανθρακυκλίνες, ερευνήθηκε² η επίδραση των β-αναστολέων (BB) στη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς που έλαβαν BB είχαν μικρότερη πτώση του κλάσματος εξώθησης (EF) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά 2,87 ($p = 0,01$), ενώ από την εξέταση των υποομάδων φάνηκε ότι στους ασθενείς που έλαβαν BB για τουλάχιστον 6 μήνες η ελάττωση στην πτώση του EF ήταν 6,48 ($p = 0,002$), αλλά σε αυτούς που έλαβαν BB για λιγότερο από 6 μήνες η διαφορά αυτή ήταν ασήμαντη (μείωση της πτώσης EF=0,05, $p = 0,91$). Επιπρόσθετα, η μείωση στην πτώση του EF, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, ήταν σημαντική (4,61, $p = 0,02$) στην υποομάδα των ασθενών που είχαν λάβει μέτρια ποσότητα ανθρακυκλίνης, ενώ δεν ήταν σημαντική στους ασθενείς που έλαβαν είτε μικρή ποσότητα ($< 250 \text{ mg/m}^2$), είτε πολύ μεγάλη ($> 400 \text{ mg/m}^2$). Τα αποτελέσματα αυτά τονίζουν τη σπουδαιότητα των BB στην πρόληψη της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνη.

Σε μια υποανάλυση της μελέτης ALTTO ερευνήθηκε η πιθανή καρδιοτοξικότητα του συνδυαστικού αποκλεισμού των υποδοχέων HER2 με lapatinib (L) και trastuzumab (T) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού³. Συμπεριλήφθησαν 4190 ασθενείς με HER2(+) καρκίνο του μαστού με μέση παρακολούθηση 6.9 έτη. Συνολικά κατεγράφησαν 363 (8,6%) καρδιακά συμβάματα (πτώση EF, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακός θάνατος), 166 (7,9%) σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυαστική θεραπεία T + L και 197 (9,3%) σε ασθενείς που ελάμβαναν μόνο T (σχετικός κίνδυνος = 0,85 [95% CI, 0,68-1,05]). Στο

σκέλος των ασθενών που έλαβαν μόνο T 155 (7,4%) εμφάνισαν ασυμπτωματική πτώση του EF, 40 (1,9%) συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και υπήρχαν 2 καρδιαγγειακοί θάνατοι. Στην ομάδα ασθενών που έλαβαν T+L 110 (5,3%) εμφάνισαν ασυμπτωματική πτώση του EF, 54 (2,6%) συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ενώ υπήρχαν 2 καρδιαγγειακοί θάνατοι. Από τους ασθενείς με συμβάματα 163 (83,6%) στο σκέλος T ανέκαμψαν και 138 (84,1%) στο σκέλος T+L αντίστοιχα. Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιοτοξικότητα και στα 2 σκέλη αναγνωρίστηκαν ως: EF <55% στο baseline, σακχαρώδης διαβήτης, BMI > 30 kg/m² και η λήψη ανθρακυκλινών. Η διπλή HER2 αναστολή φαίνεται συνεπώς να είναι σχετικά ασφαλής, εφόσον βέβαια υπάρχει στενή καρδιολογική παρακολούθηση.

Εξετάστηκε η επίδραση της δοξορουβικίνης και του trastuzumab στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας⁴. Για αυτό το σκοπό εξετάστηκαν ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίοι έλαβαν δοξορουβικίνη ή/και trastuzumab με μέση διάρκεια παρακολούθησης 2,1 έτη. Οι ασθενείς που έλαβαν δοξορουβικίνη και trastuzumab ή μόνο δοξορουβικίνη εμφάνισαν επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας με σημαντική μείωση στο λόγο E/A, στις ιστικές ταχύτητες e' lateral και e' septal και αύξηση του λόγου E/e' (p<0,01). Ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας είτε στο baseline, είτε στην παρακολούθηση σχετίστηκαν με επιδείνωση του EF (p<0,001) και της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) (p<0,013) σε μετέπειτα παρακολούθηση. Επιπλέον, κάθε μεταβολή στο βαθμό διαστολικής λειτουργίας συνδέθηκε με μείωση του EF (p=0,006) και αύξηση στην επίπτωση της καρδιοτοξικότητας (p=0,028). Τέλος, καταγράφηκε συσχέτιση της μεταβολής του λόγου E/e' με μετέπειτα επιδείνωση του GLS (p=0,022). Τα παραπάνω συνηγορούν ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα όταν αυτή περιλαμβάνει δοξορουβικίνη, παρατηρείται επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας, η οποία προβλέπει την επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας και συνεπώς θα πρέπει να είναι μέρος της τακτικής καρδιολογικής παρακολούθησης αυτών των ασθενών.

Εξετάστηκε η καρδιοτοξικότητα, σε 21211

ασθενείς με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 39 μήνες, των σχημάτων CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine και prednisone) και R-CHOP (ομοίως με CHOP συν rituximab) τα οποία αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία για non-Hodgkin λεμφώματα⁵. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρού βαθμού καρδιαγγειακά συμβάματα εκτιμήθηκε σε 2,35% (95% CI 1,1–2,93), ενώ αυτοί που εμφάνισαν ηπιότερου βαθμού καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν 8,52% (95% CI 5,58–11,96). Οι ασθενείς που είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν σοβαρού βαθμού καρδιακά συμβάματα ήταν οι άνω των 65 και οι γυναίκες. Η συνολική επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε σε 4,62% (95% CI 2,25–7,65) και το ποσοστό των ασθενών που κατέληξαν από καρδιαγγειακά αίτια σχετιζόμενα με τη χημειοθεραπεία ήταν 0,03%. Το ποσοστό καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μεγαλύτερο όσο περισσότεροι ήταν οι κύκλοι της χημειοθεραπείας που είχε λάβει ο καθένας. Τα στοιχεία αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη εντονότερης καρδιολογικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών έτσι ώστε να χορηγείται καρδιοπροστατευτική θεραπεία, ακόμα και σε υποκλινικά στάδια καρδιοτοξικότητας.

Σε 67 ασθενείς με καρδιοτοξικότητα σχετιζόμενη με την αντικαρκινική θεραπεία, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 4,6 μήνες, ελέγχθηκε η επίδραση του συνδυασμού σακουμιπριόλης-βασαρτάνης (ARNI)⁶. Το 70% των ασθενών είχαν λάβει ανθρακυκλίνες και 39% είχαν ακτινοβοληθεί στον θώρακα. Στη Βασική μελέτη το διάμεσο κλάσμα εξώθησης (EF) ήταν 33% με το 90% των ασθενών να είναι συμπτωματικοί, ενώ το 85% των ασθενών ελάμβανε β-αναστολείς (BB) και το 76% ελάμβανε ανταγωνιστή των υποδοχέων αλδοστερόνης (MRA). Η μέγιστη δόση ARNI (200mg x2) επετεύχθη σε μόλις 8% των ασθενών και 4 (6%) ασθενείς χρειάστηκε να διακόψουν το φάρμακο. Στο τέλος της παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του EF (33% έναντι 42%, p<0,01), της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA των ασθενών (2,2 ± 0,6 έναντι 1,6 ± 0,6, p<0,01), καθώς και των τιμών NT-proBNP (1552 pg/mL έναντι 776 pg/mL, p<0,01). Δεν καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα κρεατινίνης,

ούτε στα επίπεδα καλίου, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως οι ευεργετικές επιδράσεις των ARNI παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τη δοσολογία που ανέχτηκε κάθε ασθενής. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν πως τα ARNI είναι αποτελεσματικά, ασφαλή και καλώς ανεκτά από τους ασθενείς με καρδιοτοξικότητα από αντικαρκινική θεραπεία, χρειάζονται όμως περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

Στη συγκεκριμένη μελέτη⁷ εξετάστηκαν τα χαρακτηριστικά της όψιμης (>90 ημέρες) καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τους immune checkpoint inhibitors (ICIs), σε σύγκριση με την πρώιμη (<90 ημέρες), με τη μορφή της μυοκαρδίτιδας, καρδιοτοξικότητα. Στη βάση δεδομένων αναφέρθηκαν 19 περιστατικά όψιμης και 19 περιστατικά πρώιμης καρδιοτοξικότητας. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της όψιμης καρδιοτοξικότητας ήταν η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVSD) (14 περιστατικά, 73,7%) και η συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (9 περιστατικά, 47,4%). Ο θάνατος αποδόθηκε σε καρδιολογικά αίτια σε 2 (10,5%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το καρδιολογικό σύμπτωμα ήταν 304 ημέρες (IQR 180–422) για την όψιμη και 14 ημέρες (IQR 8–62) για την πρώιμη καρδιοτοξικότητα. Σε σύγκριση με την πρώιμη καρδιοτοξικότητα, οι ασθενείς που εμφάνισαν όψιμα συμπτώματα είχαν περισσότερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (60% έναντι 100%, $p=0,01$), υψηλότερα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας (5,3% έναντι 47,4%, $p=0,01$) και LVSD (36,8% έναντι 73,7%, $p=0,049$), και χαμηλότερα ποσοστά υπερκοιλιακών αρρυθμιών (47,4% έναντι 10,5%, $p=0,03$). Από τα δεδομένα, προέκυψαν 437 περιστατικά πρώιμης καρδιοτοξικότητας και 159 περιστατικά όψιμης καρδιοτοξικότητας. Τα όψιμα συμπτώματα ήταν συγκριτικά με τα πρώιμα σε μεγαλύτερο ποσοστό καρδιακή ανεπάρκεια (31,4% έναντι 21,2%, $p=0,012$) καθώς και περικαρδιακές παθήσεις (18,2% έναντι 11,4%, $p=0,043$), ενώ τα ποσοστά θνητότητας ήταν παρόμοια (27% έναντι 30%, $p=0,55$). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως οι ICIs μπορούν να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα όψιμα και μάλιστα με σημαντική θνητότητα, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για διαρκή καρδιολογική παρακολού-

θηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες.

Μελετήθηκε η προγνωστική αξία της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση⁸. Συμπεριλήφθησαν 94 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση AL αμυλοείδωσης σταδίου 3 ή 4 κατά rMayo, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο και σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με μέτρηση του GLS προ της έναρξης θεραπείας. Η διάμεση τιμή του EF ήταν 60% με 16 (17%) των ασθενών να έχουν EF <50%, και η διάμεση τιμή του GLS ήταν -13,2%. Οι τιμές του GLS συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με το BNP ($r=0,22$, $p=0,018$) και το LVEF ($r=-0,55$, $p<0,001$), αλλά όχι με την TnI ($r=-0,06$, $p=0,800$). Η διάμεση επιβίωση ήταν 11,2 μήνες, με εκτιμώμενη 5ετή επιβίωση 21%. Η διάμεση και η 5ετής επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερες στους ασθενείς σταδίου 3 κατά rMayo. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το BNP, το GLS, το EF, ο λόγος E/e' και το στάδιο κατά rMayo σχετίστηκαν σημαντικά με την ολική επιβίωση. Σε μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης Cox το GLS είχε επιπρόσθετη προγνωστική αξία επί των άλλων παραμέτρων (BNP, EF, E/e', και στάδιο rMayo). Οι ασθενείς με $GLS < -14,2%$ (καλύτερο) είχαν διάμεση επιβίωση 33,2 μήνες και 5ετή επιβίωση 39%, έναντι 7,7 μηνών και 6% αντίστοιχα για αυτούς με $GLS > -14,2%$ (χειρότερο). Συμπεραίνεται, πως οι νεότερες υπερηχογραφικές μέθοδοι και ιδιαίτερα το GLS έχουν σπουδαία θέση στην παρακολούθηση των ασθενών με AL αμυλοείδωση.

Στη συγκεκριμένη μελέτη⁹ εξετάστηκαν οι παράγοντες κινδύνου για επίκτητη παράταση του QT διαστήματος (ALQTS) ($QTc \geq 500ms$) σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία. Χρησιμοποιήθηκε έτσι μια βάση δεδομένων από 10180 ασθενείς υπό αντικαρκινική θεραπεία. Από αυτούς 150 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν ALQTS και αντιστοιχίστηκαν με 293 ασθενείς χωρίς ALQTS (non-ALQTS) με τα ίδια baseline χαρακτηριστικά. Η επίπτωση του ALQTS ανάμεσα στους ασθενείς ήταν 1,5%. Οι παράγοντες που συντέιναν στην παράταση του QT ήταν η υπέρταση, η υποκαλιαιμία, η υποασβεστιαϊμία, τα φάρμακα που παρατείνουν το QT, η λοίμωξη, η αναιμία και οι παράγοντες που αναστέλλουν τους μικρο-

σωληνίσκους. Ανάμεσα στις 2 ομάδες δεν υπήρχαν διάφορες ως προς τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ενώ οι ασθενείς με ALQTS είχαν συγκριτικά με τους non-ALQTS σημαντικά υψηλότερη θνητότητα (63,3% έναντι 33,4%, $p < 0,001$). Μεταξύ των ασθενών με ALQTS τα χαρακτηριστικά που σχετίστηκαν με στατιστική σημαντικότητα με τη θνητότητα ήταν το ανδρικό φύλο, η νεφρική ανεπάρκεια και η υποκαλιαιμία. Συμπερασματικά, ο έλεγχος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος επιφανείας πρέπει να είναι σημαντικό μέρος της καρδιολογικής παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο.

Στη συγκεκριμένη πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη¹⁰ εξετάστηκε η μη κατωτερότητα της απιξαμπάνης ως θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε καρκινοπαθείς, έναντι της καθιερωμένης υποδόριας δαλτεπαρίνης. Η μελέτη συμπεριέλαβε 1155 ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι είχαν εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. 576 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν από του στόματος απιξαμπάνη (10mg x2 για τις πρώτες 7 ημέρες και κατόπιν 5mg x2) και 579 τυχαίοποιήθηκαν σε υποδόρια δαλτεπαρίνη (σε δόση 200IU/kg x1 για τον πρώτο μήνα και κατόπιν 150IU/kg x1). Τα αντιπηκτικά χορηγήθηκαν για 6 μήνες. Υποτροπή θρομβοεμβολικού επεισοδίου συνέβη σε 32 (5,6%) ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης και σε 46 (7,9%) ασθενείς στην ομάδα της δαλτεπαρίνης ($p < 0,001$ για μη κατωτερότητα). Δεν υπήρχε διαφορά στη επίπτωση μείζονος αιμορραγίας με 22 (3,8%) ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης και 23 (4,0%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης ($p = 0,60$). Φαίνεται συνεπώς ότι η χρήση απιξαμπάνης σε ασθενείς με καρκίνο και πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την καθιερωμένη χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ELGHAZAWY H, VENKATESULU BP, VERMA V, PUSHPARAJI B, MONLEZUN DJ, MARMAGKIO-LIS K, ILIESCU CA. The role of cardio-protective agents in cardio-preservation in breast cancer patients receiving Anthracyclines ±

- Trastuzumab: a Meta-analysis of clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep;153:103006.
2. XU L, LONG Y, TANG X, ZHANG N. Cardioprotective Effects and Duration of Beta Blocker Therapy in Anthracycline-Treated Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Toxicol*. 2020 Feb;20(1):11-19.
3. EIGER D, PONDÉ NF, AGBOR-TARH D, MORENO-ASPITIA A, PICCART M, HILBERS FS, WERNER O, CHUMSRI S, DUECK A, KROEP JR, GOMEZ H, LÁNG I, RODEHEFFER RJ, EWER MS, SUTER T, DE AZAMBUJA E. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*. 2020 May;122(10):1453-1460.
4. UPSHAW JN, FINKELMAN B, HUBBARD RA, SMITH AM, NARAYAN HK, ARNDT L, DOMCHEK S, DEMICHELE A, FOX K, SHAH P, CLARK A, BRADBURY A, MATRO J, ADUSUMALLI S, CARVER JR, KY B. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):198-210.
5. LINSCHOTEN M, KAMPHUIS JAM, VAN RHENEN A, BOSMAN LP, CRAMER MJ, DO-EVENDANS PA, TESKE AJ, ASSELBERGS FW. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e295-e308.
6. MARTÍN-GARCIA A, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, MITROI C, CHAPARRO-MUÑOZ M, MOLINER P, MARTIN-GARCIA AC, MARTINEZ-MONZONIS A, CASTRO A, LOPEZ-SENDON JL, SANCHEZ PL. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020 Apr;7(2):763-767.
7. DOLLADILLE C, EDERHY S, ALLOUCHE S, DUPAS Q, GERVAIS R, MADELAINE J, SASSIER M, PLANE AF, COMOZ F, COHEN AA, THUNY FR, CAUTELA J, ALEXANDRE J. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2020 Jan;8(1):e000261.
8. LEE CHUY K, DRILL E, YANG JC, LANDAU H, HASSOUN H, NAHHAS O, CHEN CL, YU AF, STEINGART RM, LIU JE. Incremental Value of

- Global Longitudinal Strain for Predicting Survival in Patients With Advanced AL Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2020 Jun;2(2):223-231.
9. LIN Y, YU H, LIU F, CHEN C, ZHANG Y, WANG B, YANG Y, LIU Y, ZHANG L, XIA Y. Hospitalized cancer patients with acquired long QT syndrome-a matched case-control study. *Cardiooncology.* 2020 Feb 14;6:3.
10. AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, MUÑOZ A, HUISMAN MV, CONNORS JM, COHEN A, BAUERSACHS R, BRENNER B, TORBICKI A, SUEIRO MR, LAMBERT C, GUSSONI G, CAMPANINI M, FONTANELLA A, VESCOVO G, VERSO M; CARAVAGGIO INVESTIGATORS. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.

COVID-19 και καρδιά

Σ. Καστελλάνος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα από COVID-19 η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης δε φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο διασωλήνωσης ή θανάτου
- Περιστατικά οξείας κερανοβόλου μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς με νόσο COVID-19 αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με συνδυασμό ανοσοσφαιρινών και κορτικοστεροειδών, ωστόσο η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες
- Η προσθήκη ιντεροφερόνης β στην αντιϊκή αγωγή σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας λοίμωξη από COVID-19 και καρδιακή συμμετοχή φαίνεται να μειώνει το ικό φορτίο και τη διάρκεια της νοσηλείας
- Τα μέχρι τώρα δεδομένα για τη χρήση των στατινών ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες σε νόσο COVID και καρδιακή συμμετοχή είναι αντικρουόμενα
- Με βάση τις οδηγίες της ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) υπάρχει σύσταση για χρήση του ECMO σε ασθενείς με COVID και εικόνα καταπληξίας, εφόσον δεν υπάρχουν σημαντικές συννοσηρότητες
- Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί πρόκληση στην εποχή του COVID-19. Η ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) δημοσίευσε αναλυτικές οδηγίες
- Σύμφωνα με ένα πρόσφατο κοινό position paper από την CHA (Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee) και την HFA (Heart Failure Association) της ESC (European Society of Cardiology) τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε ασθενείς με COVID-19 πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες
- Η αντιϊκή αγωγή με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μειώνει τη δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης, αυξάνει τη δραστηριότητα της τικαγκρελόρης, ενώ δεν επηρεάζει τη δράση της πρασουγρέλης
- Φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 όπως τα remdesivir, λοπιναβίρη/ροτιναβίρη, υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη έχουν ενοχοποιηθεί για παράταση του διαστήματος QT με συνεπακόλουθη προαρρυθμική δράση

- *Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επιβεβαιωμένη νόσο COVID συνιστάται να συνεχίζουν κανονικά την αγωγή τους για την καρδιακή ανεπάρκεια*
- *Παρά τις αρχικές ανησυχίες στα πρώτα στάδια της πανδημίας, δεν υπάρχει όφελος από την διακοπή των ΑΜΕΑ σε ασθενείς θετικών για COVID*

Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί συχνή εκδήλωση σε νόσο COVID-19 και η βαρύτητα της κλινικής της εικόνας μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική υποκλινική προσβολή του μυοκαρδίου έως τη δραματική εκδήλωση της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας. Πολλαπλές αντιϊκές (remdesvir, ribavirin και υδροξυχλωροκίνη) και αντιφλεγμονώδεις θεραπείες (κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες, ιντερφερόνη, στατίνες, κολχικίνη) έχουν προταθεί και βρίσκονται υπό έρευνα. Όσον αφορά την υδροξυχλωροκίνη μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη¹ που περιέλαβε 1376 νοσηλευόμενους ασθενείς έδειξε πως η χορήγησή της δε σχετίζεται με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο διασωλήνωσης ή θανάτου, γεγονός που σε συνδυασμό με την καρδιοτοξική και αρρυθμιολογική δράση της μειώνει σημαντικά τη χρησιμότητά της. Αρχικά η μελέτη περιέλαβε 1446 ασθενείς, 70 εκ των οποίων εξαιρέθηκαν από την μελέτη, διότι διασωλήνώθηκαν, κατέληξαν ή έλαβαν εξιτήριο εντός 24 ωρών από την εισαγωγή τους. Από τους υπόλοιπους ασθενείς οι 811 (58,9%) έλαβαν υδροξυχλωροκίνη σε δόση 600mg x2 την πρώτη μέρα και κατόπιν 400mg x1 για 5 μέρες. Το 45,8% των ασθενών έλαβε αγωγή εντός 24 ωρών και το 85,9% εντός 48 ωρών από την εισαγωγή τους και οι ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη ήταν πιο βαριά πάσχοντες κατά την έναρξη της θεραπείας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν υδροξυχλωροκίνη. Το 25,1% του συνόλου των ασθενών (346) παρουσίασαν ένα από τα δύο πρωτογενή καταληκτικά σημεία (διασωλήνωση ή θάνατος) και δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη χρήση υδροξυχλωροκίνης και τον κίνδυνο διασωλήνωσης ή θανάτου (λόγος επικινδυνότητας 1,04 με 95% βαθμό εμπιστοσύνης 0,82 με 1,32).

Έχουν δημοσιευθεί αρκετά περιστατικά οξείας κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς με νόσο COVID-19 που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με συνδυασμό ανοσοσφαιρινών και κορτικοστεροειδών². Η τοσιλιζουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον των υποδοχέων της ιντερλευκίνης 6, που ενδεχομένως αναστέλλει τον καταρράκτη των κυτοκινών και μειώνει την μυοκαρδιακή φλεγμονή, διερευνάται ως θεραπεία σε ασθενείς με COVID-19 και αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, της οποίας τα αποτελέσματα αναμένονται³. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητά και την ασφάλεια του συνδυασμού φαβιπιραβίρης και τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με COVID-19. Αναμένεται να περιληφθούν περί τους 150 ασθενείς οι οποίοι θα χωριστούν σε τρεις ομάδες που θα λάβουν διαφορετική αγωγή (συνδυασμός φαβιπιραβίρης/τοσιλιζουμάμπης έναντι φαβιπιραβίρης έναντι τοσιλιζουμάμπης) με πρωτογενές καταληκτικό σημείο το χρόνο της κλινικής θεραπείας και δευτερογενή καταληκτικά σημεία το χρόνο μέχρι την αρνητικοποίηση του ιολογικού και ακτινολογικού ελέγχου, τη διάρκεια του πυρετού, τη διάρκεια της νοσηλείας και τα ποσοστά θνητότητας και διασωλήνωσης. Από τις υπάρχουσες ολοκληρωμένες μελέτες τα πιο ισχυρά δεδομένα προέρχονται από μια μελέτη χορήγησης της τοσιλιζουμάμπης σε 30 επιλεγμένους ασθενείς (23% εκ των οποίων νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ) ηλικίας <80 ετών με διάρκεια νόσου άνω των 5 ημερών, σοβαρή πνευμονία και ταχεία επιδείνωση της νόσου, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέσο όρο 8 ημερών⁴. Η ομάδα ελέγχου περιέλαβε ασθενείς που αντιστοιχίστηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο και την βαρύτητα της νόσου. Η ομά-

δα της τοσιλιζουμάμπης παρουσίασε μειωμένη ανάγκη διασωλήνωσης (OR 0,42, p 0,025) και μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας σε ΜΕΘ (OR 0,17, p 0,001), ενώ παρουσίασε τάση μειωμένης θνητότητας, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Γενικά στη συγκεκριμένη μελέτη η τοσιλιζουμάμπη ήταν καλώς ανεκτή από τους ασθενείς. Πρέπει πάντως να αναφερθεί πως έχουν περιγραφεί περιστατικά ασθενών με βαριά εκδήλωση της νόσου COVID-19, στους οποίους η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση δευτερογενών λοιμώξεων, ενώ δε φαίνεται να ωφελεί ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ιντερλευκίνης 6, γεγονός που δημιουργεί προβληματισμούς ως προς την αποτελεσματικότητά της. Υπό έρευνα βρίσκεται και η κανακινουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της ιντερλευκίνης 1β, που έχει βρεθεί ότι μειώνει το χρόνο νοσηλείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και υποκλινική φλεγμονή του μυοκαρδίου. Δυστυχώς δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για ασθενείς με COVID, αλλά έχουν ξεκινήσει σχετικές κλινικές μελέτες (CORIMUNO-ANA, ESCAPE, COV-AID).

Η χορήγηση ιντερφερόνης ενδοχόμενως δύναται να προλαμβάνει ή να αναστρέφει τις καρδιακές επιπλοκές σε ασθενείς με ήπιας προς μέτριας σοβαρότητας λοίμωξη COVID-19. Είναι γνωστή από καιρό η ευεργετική δράση της ιντερφερόνης β στην υποστροφή της καρδιακής δυσλειτουργίας και την εξαφάνιση του γενετικού υλικού του ιού από το μυοκάρδιο ασθενών με επίμονη εμμένουσα μυοκαρδίτιδα από καρδιοτροπικούς ιούς. Μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη⁵ σε 6 νοσοκομεία του Honk Kong συνέκρινε την αποτελεσματικότητα τριπλής αγωγής με lopinavir-ritonavir, ribavirin και ιντερφερόνης β σε σχέση με την διπλή θεραπεία με lopinavir-ritonavir και ribavirin σε 127 ασθενείς με COVID-19. Ογδόντα έξι ασθενείς έλαβαν τριπλή αγωγή και 41 ασθενείς έλαβαν διπλή αγωγή ως ομάδα ελέγχου. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 5 μέρες. Η μελέτη διαπίστωσε πως η ομάδα που έλαβε την τριπλή αγωγή παρουσίασε στατιστικά σημαντικά μικρότερο χρόνο από την έναρξη της αγωγής μέχρι την αρνητικοποίηση του ρινοφαρυγγικού επιχρί-

σματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (7 μέρες έναντι 12 ημερών, λόγος επικινδυνότητας 4,37 με 95% βαθμό εμπιστοσύνης 1,86-10,24, p 0,001) και κατά συνέπεια υπεροχή της τριπλής θεραπείας όσον αφορά την υποχώρηση των συμπτωμάτων και του ιικού φορτίου και τη διάρκεια της νοσηλείας. Επίσης έχει προταθεί η χορήγηση ιντερφερόνης λ σε ασθενείς με νόσο COVID-19 και επίμονη παραμονή του ιικού φορτίου για την αναστολή του καταρράκτη των κυτοκινών και των επακόλουθων σοβαρών αναπνευστικών και καρδιακών επιπλοκών⁶.

Με βάση τις έως τώρα μελέτες ο ρόλος των στατινών σε ασθενείς με COVID-19 μέσω τις ενδεχόμενης αντιοξειδωτικής και αντιθρομβωτικής τους δράσης παραμένει αμφιλεγόμενος. Περιορισμένου εύρους μελέτες ανέφεραν υψηλότερη πιθανότητα ασυμπτωματικής φορέας και χαμηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς θετικούς για COVID-19 που λάμβαναν στατίνες. Ωστόσο τα δεδομένα από τις πρώτες μετα-αναλύσεις είναι αντικρουόμενα. Μια μετα-ανάλυση που περιέλαβε 8990 ασθενείς από 4 μελέτες⁷ κατέδειξε μειωμένο κίνδυνο για εκδήλωση σοβαρής νόσου και για θάνατο σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη, ενώ μια άλλη μετα-ανάλυση 9 μελετών με συνολικό αριθμό 3449 ασθενείς δεν έδειξε όφελος από τη λήψη στατίνης⁸. Όσον αφορά την υποομάδα των διαβητικών ασθενών, τα υπάρχοντα δεδομένα προκαλούν ακόμα μεγαλύτερη σύγχυση. Η μελέτη CORONADO που περιέλαβε 2449 ασθενείς έδειξε πως η συστηματική λήψη στατίνης σχετίζεται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς με COVID-19 και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II⁹, σε δραματική αντίστιξη με μια μελέτη από νοσοκομείο της Νέας Υόρκης που περιέλαβε 4252 διαβητικούς ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για λοίμωξη από COVID-19, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα πως η χρήση στατίνης σχετίζεται με χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα¹⁰. Τέλος, μια πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση από 13 μελέτες¹¹ κατέδειξε πως με μονοπαραγοντική ανάλυση δε διαπιστώνεται σχέση ανάμεσα στη λήψη στατίνης και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα ή την βαρύτητα της νόσου, αλλά πως η πολυπαραγοντική ανάλυση που λαμβάνει υπόψη τους συγχυτικούς παράγοντες δείχνει όφελος από

τη λήψη στατίνης. Κατόπιν τούτου, φαίνεται πως μέχρι την ολοκλήρωση μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, είναι σκόπιμη η έναρξη ή συνέχιση της θεραπείας με στατίνη μόνο σε ασθενείς με νόσο COVID-19 που πληρούν τα κριτήρια λήψης στατίνης για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε περίπτωση κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας από COVID-19 με αιμοδυναμική κατάρριψη ισχύουν οι οδηγίες για την διάγνωση και αρχική αντιμετώπιση κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από την AHA (American Heart Association). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με το θεραπευτικό πρωτόκολλο της καρδιογενούς καταπληξίας, που περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τη χορήγηση ινотρόπων και/ή αγγειοσυσπαστικών και τον μηχανικό αερισμό, ενώ σε περίπτωση ανθεκτικής καταπληξίας ενδέχεται να χρειαστεί μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος. Πρώτη επιλογή είναι η χρήση του ECMO σε ειδικά κέντρα. Με βάση τις οδηγίες της ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) υπάρχει σύσταση για χρήση του ECMO σε ασθενείς με COVID χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες και υψηλό κίνδυνο θνητότητας¹². Κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται το φλεβοφλεβικό ECMO, αν και σε περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική καρδιογενή ή μικτή καταπληξία και μεγάλη πιθανότητα αναστροφής της καταπληξίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί το φλεβοαρτηριο-φλεβικό ECMO. Εναλλακτικά μπορεί να γίνει μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος με τοποθέτηση ενδοαρτηρικής αντλίας, που μπορεί να γίνει παρά την κλίση του ασθενούς προς αποφυγή άσκοπης έκθεσης του προσωπικού του αιμοδυναμικού εργαστηρίου σε κίνδυνο μόλυνσης ή με τοποθέτηση διαδερμικής συσκευής υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί πρόκληση στην εποχή του COVID-19 τόσο όσον αφορά την επιλογή δότη, όσο και τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και την αντιμετώπιση του ασθενούς μετά τη μεταμόσχευση. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες από την ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation)¹³, συνιστάται προ-

μεταμοσχευτικός έλεγχος του υποψηφίου προς μεταμόσχευση με PCR για COVID-19 και αναβολή της επέμβασης για 21 μέρες επί θετικού αποτελέσματος ή ισχυρής κλινικής υποψίας σε συμπτωματικούς ασθενείς και για τουλάχιστον 14 μέρες σε ασυμπτωματικούς φορείς. Η πλήρης ίαση πρέπει να επιβεβαιώνεται με αρνητική PCR πριν ο ασθενής χωρηθεί στην επέμβαση. Επίσης συνιστάται η αποφυγή επιλογής δότη με γνωστή νόσο COVID-19 ή υποψία νόσου. Οι δότες θα πρέπει να ελέγχονται με PCR 72 ώρες πριν την επέμβαση. Σε περίπτωση δότη που έχει νοσήσει από COVID-19 στο κοντινό παρελθόν, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί πως έχουν περάσει τουλάχιστον 21 μέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και πως είναι πλέον ασυμπτωματικός και αρνητικός για COVID με PCR. Όσον αφορά τη χορήγηση ανοσοκαταστολής στον υποψήφιο για μεταμόσχευση, η θεραπεία χορηγείται κανονικά, εφόσον ο ασθενής είναι αρνητικός για COVID και δεν υπάρχει υποψία νόσησης ή φορείας τις τελευταίες 2 με 4 εβδομάδες. Μεταμοσχευμένοι ασθενείς με ήπια νόσο COVID-19 συνιστάται να παραμείνουν κατ' οίκον και να συνεχίσουν την ανοσοκατασταλτική αγωγή σε δόση συντήρησης υπό προσεκτική παρακολούθηση, ενώ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα θα πρέπει να γίνει εισαγωγή σε νοσοκομείο, διακοπή της αζαθειοπρίνης, των αναστολέων mTOR ή της μυκοφαινόλης και έναρξη της κατάλληλης αγωγής για τη νόσο COVID-19. Πρέπει να σημειωθεί πως η χορήγηση αναστολέων ιντερλευκίνης 6, μονοκλωνικών αντισωμάτων, remdesivir και baricitinib ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, sirolimus και tacrolimus σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Η νόσος από COVID-19 καθιστά δυσχερή την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Επίσης υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση νόσησης από κορωνοϊό. Πέραν τούτου, έχουν δημοσιευθεί περιστατικά μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo μέσα στα πλαίσια του stress από την λοίμωξη COVID-19. Στους πρώτους μήνες της πανδημίας τέθηκε το ερώτημα της επαναφοράς της θρομβόλυσης σε ασθενείς με

ενεργό νόσο COVID-19 και STEMI χωρίς θορυβώδεις εκδηλώσεις. Η εξοικείωση του προσωπικού με τα αποτελεσματικά μέτρα προστασίας, η μετατροπή συγκεκριμένων αιμοδυναμικών εργαστηρίων σε χώρους αρνητικής πίεσης για αντιμετώπιση ασθενών με COVID και η εγκατάσταση ειδικών φίλτρων αέρα σε πολλές αίθουσες των αιμοδυναμικών εργαστηρίων έχουν αλλάξει τα δεδομένα. Σε ένα πρόσφατο κοινό position paper από την CHA (Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee) και την HFA (Heart Failure Association) της ESC (European Society of Cardiology) γίνεται ιδιαίτερη μνεία στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε ασθενείς με COVID-19 και αναφέρεται πως πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες¹⁴. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική παραμένει η πρώτη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με COVID και STEMI, ενώ η θρομβόλυση αποτελεί λύση ανάγκης σε αδυναμία διενέργειας πρωτογενούς αγγειοπλαστικής εντός των αποδεκτών ορίων (<120min) ή σε ασθενείς με ARDS και εξαιρετικά πτωχή πρόγνωση. Σε ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη πρέπει να γίνεται διαστρωμάτωση κινδύνου και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Όσον αφορά την επιλογή της κατάλληλης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με COVID-19 και οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, αξίζει να έχουμε υπόψη πως η αντιική αγωγή με ριτοναβίρη αυξάνει τη δραστηριότητα της τικαγκρελόρης, μειώνει τη δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη δράση της πρασουγρέλης. Έχει βρεθεί πως ο χρόνος ημίσειας ζωής της τικαγκρελόρης είναι σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς υπό ριτοναβίρη. Μια μελέτη συνδύασε in vitro και κλινικά στοιχεία από 20 εθελοντές που έλαβαν 180mg τικαγκρελόρης σε μια συνεδρία και εν συνέχεια σε δεύτερη συνεδρία μετά από 3 εβδομάδες 45mg τικαγκρελόρης και 100mg ριτοναβίρης και κατέδειξε πως η αναστολή των αιμοπεταλίων ήταν πλήρης και στις δύο συνεδρίες παρά τη χορήγηση πολύ μικρότερης δόσης τικαγκρελόρης στη δεύτερη συνεδρία¹⁵. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη, η τικαγκρελόρη ενδεχομένως καλό είναι να αντι-

καθίσταται από άλλο αντιαιμοπεταλιακό ή να χορηγείται σε πολύ μικρότερη δόση (έως και ¼ της κανονικής δόσης). Επίσης μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη συνέκρινε τη δραστηριότητα της πρασουγρέλης και της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με HIV που ελάμβαναν αγωγή με ριτοναβίρη ή cobicistat έναντι μιας ομάδας ελέγχου υγιών ατόμων και κατέδειξε πως η χορήγηση πρασουγρέλης 60mg προκάλεσε ισχυρή αναστολή των αιμοπεταλίων και στις δύο ομάδες, ενώ η χορήγηση κλοπιδογρέλης 300mg επέφερε ικανοποιητική αναστολή των αιμοπεταλίων στην ομάδα ελέγχου και ανεπαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων στο 44% των ασθενών υπό αντιική αγωγή, γεγονός που υποδηλώνει την υπεροχή της πρασουγρέλης σε ασθενείς υπό αντιική θεραπεία με ριτοναβίρη, εφόσον βέβαια πληρούνται οι απαραίτητες ενδείξεις χορήγησής της¹⁶. Αν και δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες ακόμα σε ασθενείς με COVID-19, είναι λογικό να ισχύουν τα ανωτέρω και στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που λαμβάνουν ριτοναβίρη.

Οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν σημαντικό πρόβλημα σε ασθενείς με COVID-19 τόσο ως εκδήλωση της ίδιας της νόσου όσο και ως συνέπεια της προαρρυθμικής δράσης πολλών αντιικών φαρμάκων. Φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 όπως τα remdesivir, λοπιναβίρη/ροτιναβίρη, υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη έχουν ενοχοποιηθεί για παράταση του διαστήματος QT με συνεπακόλουθη προαρρυθμική δράση. Ειδικά η συγχορήγηση υδροξυχλωροκίνης και αζιθρομυκίνης έχει σχετιστεί με κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc>500msec. Μια μελέτη από την Βοστώνη των ΗΠΑ¹⁷ περιέλαβε 90 ασθενείς με COVID-19 που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη, εκ των οποίων οι 53 πήραν συμπληρωματικά και αζιθρομυκίνη. Το μέσο QTc πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν 455msec. Οι ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη παρουσίασαν μέση αύξηση του QTc κατά 5,5msec, ενώ όσοι έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 23msec (p 0,001). Το 19% των ασθενών που έλαβαν μόνο υδροξυχλωροκίνη (7 ασθενείς) και το 21% των ασθενών που έλαβαν διπλή αγωγή (11 ασθενείς) παρουσίασαν QTc>500msec. Συνεπώς ασθενείς με COVID-19 υπό αντιική

αγωγή, ειδικά σε περίπτωση σοβαρής νόσου ή καρδιαγγειακής συμμετοχής, πρέπει να βρίσκονται υπό προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση παράτασης του διαστήματος QT. Τυχόν ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ιδίως η υποκαλιαιμία πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά και άμεσα.

Είναι γνωστό πως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για λοίμωξη COVID-19 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και πως έχουν χειρότερη πρόγνωση όταν νοσήσουν. Σύμφωνα με ένα κοινό position paper από την CHA (Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee) και την HFA (Heart Failure Association) της ESC (European Society of Cardiology) με αναλυτικές οδηγίες για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια¹⁴, συνιστάται να αποφεύγεται η νοσηλεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και αβληγρή συμπτωματολογία που μπορεί να αντιμετωπιστεί κατ' οίκον. Σε περίπτωση που ασθενείς με απορρυθμισή καρδιακής ανεπάρκειας χρήζουν νοσηλείας θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για COVID-19 με PCR κατά την εισαγωγή, καθώς και να υπάρχει προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής στη διάρκεια της νοσηλείας τους επί υποψίας ή επιβεβαιωμένης νόσου COVID-19. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επιβεβαιωμένη νόσο COVID πρέπει να συνεχίζουν κανονικά την αγωγή τους για την καρδιακή ανεπάρκεια (β-αναστολείς, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης σε συνδυασμό με σακουμπιτριλ, αναστολείς αλδοστερόνης, διουρητικά, ιβραβιδίνη). Η τιτλοποίηση της αγωγής γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην βελτιστοποίηση της δόσης των διουρητικών σε ασθενείς με COVID-19 τόσο λόγω του κινδύνου υποογκαιμίας και υπότασης όσο και του αντίστροφου κινδύνου πνευμονικής συμφόρησης. Στόχος είναι οι ασθενείς αυτοί να παραμένουν ευογκαιμικοί. Επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιική αγωγή με λοπιναβίρη/ροτιναβίρη ή δαρουναβίρη, ενδεχομένως να χρειαστεί τροποποίηση της δόσης ή προσωρινή διακοπή των β-αποκλειστών, μια και τα ανωτέρω αντίκα φάρμακα

μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία και υπόταση. Δεν υπάρχουν δεδομένα υπεροχής κάποιου από τους β-αποκλειστές που έχουν εγκριθεί για χορήγηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (μετοπρολόλη, βισοπρολόλη, καρβεδιλόλη, νεμπιβολόλη). Ωστόσο πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν πως η καρβεδιλόλη ενδεχομένως έχει επιπρόσθετη ευεργετική δράση κατά των κυτοκινών.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει σε ένα θέμα που είχε προκύψει στα πρώτα στάδια της πανδημίας όσον αφορά τη συνέχιση της αγωγής με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και COVID-19, λόγω της πιθανότητας τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής να προάγουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα του οργανισμού. Η ανησυχία αυτή δεν επιβεβαιώθηκε, μια και πολλαπλές μικρές μελέτες δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο νόσου COVID-19 ή θανάτου από COVID-19 σε ασθενείς που λάμβαναν AMEA. Επίσης, μια μεγάλη προοπτική μελέτη από την Μεγάλη Βρετανία που περιέλαβε πάνω από οκτώ εκατομμύρια συμμετέχοντες ηλικίας 20-99 ετών βρήκε πως η λήψη AMEA και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ATII) σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για νόσο COVID¹⁸. Στη μελέτη αυτή 19.486 άτομα νόσησαν από COVID-19, 1.286 εκ των οποίων χρειάστηκαν νοσηλεία σε ΜΕΘ. Η χορήγηση AMEA και ATII σχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για νόσο από COVID-19 (προσαρμοσμένος λόγος επικινδυνότητας 0,71 με 95% βαθμό εμπιστοσύνης 0,67-0,74 και 0,63 με 95% βαθμό εμπιστοσύνης 0,59-0,67 για τους AMEA και ATII αντίστοιχα), ενώ δε βρέθηκε σημαντική σχέση ανάμεσα στη λήψη AMEA και ATII και την ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ. Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη (BRACE-COVID) για τη διερεύνηση αυτού του ερωτήματος, ανακοινώθηκε πρόσφατα στο ESC Congress 2020 και έδωσε την οριστική απάντηση πως δεν συντρέχει λόγος διακοπής της χορήγησης AMEA σε ασθενείς θετικούς για COVID, μια και δεν βρέθηκε κανένα όφελος από τη διακοπή της λήψης των AMEA¹⁹. Η μελέτη περιέλαβε 659 ασθενείς από 29 νοσοκομεία της Βραζιλίας, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν για νόσο COVID-19 και βρίσκονταν υπό χρόνια αγωγή με AMEA ή ATII. Οι ασθενείς τυχαί-

οποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στη μια ομάδα έγινε διακοπή της αγωγής με ΑΜΕΑ ή ΑΤΙΙ για 30 μέρες, ενώ στην ομάδα ελέγχου η αγωγή συνεχίστηκε κανονικά. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος επιβίωσης και ο χρόνος εκτός νοσοκομείου. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ανάμεσα στους ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή με ΑΜΕΑ ή ΑΤΙΙ σε σχέση με τους ασθενείς που συνέχισαν να την λαμβάνουν (21,9 μέρες έναντι 22,9 μέρες αντίστοιχα, μέσος λόγος 0,95, με 95% βαθμό εμπιστοσύνης 0,90-1,01, p 0,09) και δεν υπήρχε ουσιαστική διαφορά στη θνητότητα μετά από 30 μέρες μεταξύ των δύο ομάδων (2,7% έναντι 2,8% αντίστοιχα, με λόγο επικινδυνότητας 0,97).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- GELERIS J, SUN Y, PLATT J, ZUCKER J, BALDWIN M, HRIPCSAK G, LABELLA A, MANSON D, KUBIN C, BARR RG, ET AL. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
- HU H, MA F, WEI X, FANG Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 2, 7 January 2021, Page 206, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>.
- Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228>.
- ROUMIER M., PAULE R., GROH M., VALLEE A., ACKERMANN F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *MedRxiv.* 2020;2020(4) doi: 10.1101/2020.04.20.20061861. 20.20061861.
- HUNG IF, LUNG KC, TSO EY, LIU R, CHUNG TW, CHU MY, ET AL. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England).* 2020;395(10238):1695-704.
- ANDREAKOS E, TSIODRAS S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med.* 2020;12(6): e12465.
- KOW CS, HASAN SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol* 2020;134:153-5.
- HARIYANTO TI, KURNIAWAN A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1613-5
- CARIOU B, GORONFLOT T, RIMBERT A, BOULLU S, LE MAY C, MOULIN P, ET AL. Routine use of statins and increased mortality related to COVID-19 in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab* 2020; Oct 19;S1262-3636(20)30153-1. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.001.
- SAEED O, CASTAGNA F, AGALLIU I, XUE X, PATEL SR, ROCHLANI Y, ET AL. Statin use and in-hospital mortality in diabetics with COVID-19. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e018475.
- ANDRÉ J.SCHEEN. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes Metab.* 12/2020, 23;101220. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101220. Online ahead of print.
- BARTLETT RH, OGINO MT, BRODIE D, McMULLAN DM, LORUSSO R, MACLAREN G, STEAD CM, RYCUS P, FRASER JF, BELOHLAVEK J, ET AL. Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO J.* 2020;66:472-474. doi: 10.1097/MAT.0000000000001173.
- SAIMA ASLAM ET AL. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic RE-VISED: February 1, 2021. https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf.
- YUHUI ZHANG, ANDREW J.S. COATS, ZHE ZHENG, MARIANNA ADAMO, ET AL. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 941-956. doi:10.1002/ejhf.1915.
- MARSOUSI N, SAMER CF, FONTANA P, RENY JL, RUDAZ S, DESMEULES JA, ET AL. Co-administration of ticagrelor and ritonavir: toward prospective dose adjustment to maintain an optimal platelet inhibition using the PBPk approach. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(3): 295-304.

16. MARSOUSI N, DAALI Y, FONTANA P, RENY JL, ANCRENAZ-SIROT V, CALMY A, ET AL. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1347–54. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0637-6>.
17. MERCURO NJ, YEN CF, SHIM DJ, MAHER TR, MCCOY CM, ZIMETBAUM PJ, GOLD HS. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online May 1, 2020]. *JAMA Cardiol*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
18. J. HIPPISELEY-COX, D. YOUNG, C. COUPLAND, ET AL., Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people, *Heart* 106 (2020) 1503–1511.
19. R. LOPES, ET AL. Brace corona: continuing vs. Suspending ACE inhibitors and ARBs in COVID-19 in, European society of cardiology congress 2020 (online congress), Source, <https://programme.https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/LOPES>.

Νοσήματα αίματος – Νεοπλασίες

Νεότερες εξελίξεις στην θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος

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

Σημαντικές θεραπευτικές εξελίξεις αφορούν στην προσθήκη της δαρατουμονιάμπης (αντι-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα) στον συνδυασμό λεναλιδομίδης, βορτεζομίδης, και δεξαμεθαζόνης στην εισαγωγική θεραπεία των ασθενών που είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK), στην προσθήκη των αντι-CD38 μονοκλωνικών αντισωμάτων δαρατουμονιάμπη και ιξαζουμάμπη σε συνδυασμούς με δεύτερης γενιάς αναστολέα πρωτεασώματος (καρφιλιζομίδη) σε ασθενείς με νποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ. Νέες στοχευμένες θεραπείες όπως η βενετοκλαξη σε συνδυασμό με βορτεζομίδη, σε ασθενείς που φέρουν την χρωμοσωμική διαμετάθεση t (11;14), έδειξαν θετικά αποτελέσματα και ο συνδυασμός το αναστολέα της εξπορτίνης I σελινεξόρη (selinexor), επίσης με βορτεζομίδη και δεξαμεθαζόνη. Σημαντική ήταν η πρόοδος στην θεραπευτική ανάπτυξη νέων μονοκλωνικών αντισωμάτων και αμφι-ειδικών αντισωμάτων που στοχεύουν στο αντιγόνο BCMA ή σε άλλα επιφανειακά αντιγόνα των πλασματοκυττάρων.

Θεραπεία πρώτης γραμμής στο πολλαπλούν μυέλωμα

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα υποψήφιους για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK) η εισαγωγική θεραπεία με λεναλιδομίδη, μπορτεζομίδη, και δεξαμεθαζόνη αποτελεί κοινή πρακτική. Η δαρατουμουμάμπη είναι ένα αντι-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει δείξει σημαντική δραστηριότητα και ασφάλεια στην πρώτη γραμμή σε ηλικιωμένους ασθενείς μη επιλέξιμους για AMAAK. Η μελέτη φάσης 2 GRIFFIN μελέτησε την προσθήκη της δαρατουμουμάμπης στο συνδυασμό σε 207 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν 4 κύκλους VRd με ή χωρίς δαρατουμουμάμπη, ASCT, 2 κύκλους εδραίωσης και συντήρηση με λεναλιδομίδη και δαρατουμουμάμπη για 26 κύκλους. Στην πρώτη ανάλυση των αποτελεσμάτων το ποσοστό των ασθενών σε πλήρη ύφεση (sCR) ήταν 62,6% για την ομάδα που έλαβε D-VRd, ενώ ήταν 45,4% για την ομάδα που έλαβε VRd. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε δαρατουμουμάμπη ήταν συχνότερη η εμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας τρίτου ή τετάρτου βαθμού και οι λοιμώξεις γενικότερα, χωρίς να υπάρχει διαφορά στις λοιμώξεις τρίτου και τετάρτου βαθμού ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών¹.

Νεότεροι συνδυασμοί στην αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου

Η δαρατουμουμάμπη είναι πλέον βασικό φάρμακο τόσο στην πρώτη γραμμή όσο και στους ασθενείς με υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες εγκεκριμένες κατηγορίες αντιμυελωματικών φαρμάκων. Η ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου εκτός

από ότι είναι μια χρονοβόρα διαδικασία που επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, συνοδεύεται συχνά από αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την της έγχυσης. Στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη COLUMBA που έλαβαν μέρος 522 ασθενείς, συγκρίθηκε η ενδοφλέβια με την υποδόρια έγχυση του φαρμάκου σε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 16 mg/kg ενδοφλέβιας δαρατουμουμάμπης εβδομαδιαία για τους πρώτους δύο κύκλους, κάθε 2 εβδομάδες για τους κύκλους 3-6, και κάθε μήνα από τον κύκλο 7 και έπειτα, είτε 1800 mg δαρατουμουμάμπης υποδόρια στα ίδια χρονικά σημεία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τουλάχιστον τρίτου βαθμού και στις δύο υποομάδες ήταν η αναιμία, η ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η πνευμονία ήταν η συνηθέστερη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με παρόμοια ποσοστά τόσο σε όσους έλαβαν ενδοφλέβια όσο και όσους έλαβαν υποδόρια τη δαρατουμουμάμπη. Συνολικά η υποδόρια έγχυση του φαρμάκου παρουσίασε παρόμοια φαρμακοκινητική με την ενδοφλέβια έγχυση και είχε ένα καλύτερο προφίλ ασφαλείας κάτι που οδήγησε στην έγκριση της υποδόριας δαρατουμουμάμπης από τον FDA τον Μάιο του 2020².

Στη μελέτη φάσης 3 CANDOR συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν λάβει 1-3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καρφιλζομίδη και δεξαμεθαζόνη με (KdD) ή χωρίς δαρατουμουμάμπη (Kd). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου, 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 εκτεθεί ή ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη. Πλήρη ύφεση ή καλύτερη ανταπόκριση πέτυχε το 28,5% στη ομάδα KdD έναντι 10,4% στο Kd, ενώ πλήρη ύφεση με αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD)

στο μυελό 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%)³.

Η μελέτη φάσης 3 APOLLO αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης με ή χωρίς την προσθήκη δαρατουμουμάμπης σε 304 ασθενείς με υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας (που περιελάμβανε όμως λεναλιδομίδα και ένα αναστολέα πρωτεασώματος). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS). Στην ομάδα που λάμβανε και δαρατουμουμάμπη (D-Pd) η διάμεση PFS ήταν 12,4 μήνες έναντι 6,9 μηνών για τους ασθενείς που δεν έλαβαν δαρατουμουμάμπη (Pd). Στην ομάδα D-Pd 24,5% των ασθενών πέτυχε τουλάχιστον πλήρη ύφεση αι τουλάχιστον πολύ καλή μερική ύφεση πέτυχε 51%, έναντι 3,9% και 19,6% για την ομάδα Pd αντίστοιχα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες τουλάχιστον βαθμού τρία, που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 5% των ασθενών, ήταν η ουδετεροπενία (68% έναντι 51%), η λευκοπενία (17% έναντι 5%), ουδετεροπενικό εμπύρετο (9% έναντι 3%), και η πνευμονία (13% έναντι 7%), χωρίς την εμφάνιση αντιδράσεων κατά την έγχυση της υποδόριας δαρατουμουμάμπης πάνω από δεύτερου βαθμού, επιβεβαιώνοντας έτσι το ασφαλές προφίλ του συνδυασμού⁴.

Το isatuximab είναι ένα ακόμη μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD38 και έχει δοκιμαστεί στην θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού μυελώματος. Η μελέτη φάσης 3 IKEMA εξέτασε την προσθήκη του isatuximab (10mg/kg) στον συνδυασμό της καρφιλζομίδης με δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd vs Kd). Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου δεν έχει επιτευχθεί ακόμη για την ομάδα που έλαβε isatuximab ενώ ήταν 19.15 μήνες για την

ομάδα που έλαβε Kd [HR 0,531 (99% CI 0,318-0,889)]. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (τουλάχιστον PR) ήταν 86,6% για την ομάδα Isa-Kd έναντι 82,9%. Τουλάχιστον VGPR πέτυχε το 72,6% έναντι του 56,1%, CR το 39,7% έναντι του 27,6% ενώ MRD αρνητική νόσο το 29,6% έναντι του 13%. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου παρατηρήθηκαν στο 76,8% έναντι του 67,2%. Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση αναφέρθηκε στο 45,8% και στο 3,3%. Λοιμώξεις κυρίως αναπνευστικού παρατηρήθηκαν στο 32,2% έναντι του 23,8%. Δεν βρέθηκε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας (4% vs 4,1%). Θρομβοπενία και ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 29,9% έναντι 23,8% και 19,2% έναντι 7,4% αντίστοιχα. Συνολικά ο συνδυασμός του isatuximab με την καρφιλζομίδα και δεξαμεθαζόνη βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση και την ανταπόκριση των ασθενών χωρίς να προκαλεί σημαντική τοξικότητα⁵.

Η πανομινοστάτη είναι αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστών (HDAC) και τροποποιεί την δράση των ενζύμων που συμμετέχουν σε διεργασίες που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων, προκαλώντας αναστολή του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση των πλασματοκυττάρων. Η PANORAMA 3 είναι μία τυχαίοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης 2 για την δραστηριότητα και ασφάλεια της πανομινοστάτης σε τρία δοσολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με υποδόρια βορτεζομίδα και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει προηγούμενες μία με τέσσερις γραμμές θεραπείας. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ($n=248$) τυχαίοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν είτε 20mg πανομινοστάτης τρεις φορές την εβδομάδα είτε 20mg δύο φορές την εβδομάδα είτε 10mg τρεις φορές την εβδομάδα. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης μετά από οχτώ κύκλους θεραπείας ήταν 62,2% έναντι 65,1% έναντι 50,6%. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 91% έναντι 83% έναντι 75%, με συχνότερες την θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Σοβαρές ανεπιθύμητες παρουσίασε το 54% έναντι 48% έναντι 44% με συχνότερη την πνευμονία. Συνολικά, η πανομινοστάτη σε

δόση 20 mg είχε καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης ενώ στα 10 mg ήταν καλύτερα ανεκτή. Επίσης ο συνδυασμός με την υποδόρια βορτεζομίδη (έναντι ενδοφλέβιας στο παρελθόν) βελτίωσε την ανοχή των ασθενών στη θεραπεία⁶.

Η βενετοκλάξη (venetoclax) είναι ένας από του στόματος εκλεκτικός αναστολέας της BCL-2 (B-cell lymphoma 2), μιας αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης που ανήκει στην οικογένεια παραγόντων BCL-2 που ελέγχουν την επιβίωση/απόπτωση των κυττάρων. Έχει φανερά από μελέτες του γονιδιώματος ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα ότι η πρωτεΐνη BCL-2 υπερεκφράζεται ιδιαίτερα στα κύτταρα που φέρουν την χρωμοσωμική διαμετάθεση t(11;14). Η τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 BELLINI, σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν λάβει μία με τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας αξιολόγησε τον συνδυασμό βενετοκλάξης με τον αναστολέα πρωτεασώματος, βορτεζομίδη, και δεξαμεθαζόνη. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς προόδου νόσου. Οι ασθενείς (n=291) τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν είτε 800 mg βενετοκλάξης την ημέρα, είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με βορτεζομίδη και δεξαμεθαζόνη. Η διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν 22,4 μήνες για την κοόρτη που έλαβε βενετοκλάξη έναντι 11,5 μήνες στην ομάδα ελέγχου ([HR] 0·63 [95% CI 0·44-0·90]; p=0·010). Το όφελος από τον συνδυασμό φαίνεται να περιορίζεται σχεδόν αποκλειστικά στους ασθενείς με την διαμετάθεση t(11;14). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν η ουδετεροπενία (18% έναντι 7%), η πνευμονία (16% έναντι 9%), η θρομβοπενία (15% έναντι 30%), η αναιμία (15% και στις δύο ομάδες) και η διάρροια (15% έναντι 11%). Στην κοόρτη που έλαβε βενετοκλάξη, 8 ασθενείς (4%) κατέληξαν από λοίμωξη που σχετίστηκε με το φάρμακο. Αξιοσημείωτο είναι ότι στην υποομάδα των ασθενών με διαμετάθεση (11;14) δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην θνησιμότητα με την προσθήκη της βενετοκλάξης ενώ τόσο τα ποσοστά ανταπόκρισης όσο και η επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν βελτιωμένα. Η αυξημένη θνησιμότητα στην ομάδα της βενετοκλάξης

υπογραμμίζει την σημασία της προσεκτικής επιλογής των ασθενών που θα λάβουν τελικά το φάρμακο. Καθοριστικό ρόλο σε αυτήν την διαδικασία μπορεί να διαδραματίσουν βιολογικοί παράμετροι όπως η υπερέκφραση της BCL-2 και η παρουσία της διαμετάθεσης (11;14)⁷.

Η μελφλουφένη (melphalan flufenamide ή melflufen) είναι ένας νεότερος αλκυλιώντας παράγοντας συζευγμένος με πεπτιδίο που διευκολύνει την είσοδο του φαρμάκου στα κύτταρα του μυελώματος. Η μελέτη φάσης 1/2, O-12-M1, καθόρισε την μέγιστη ανεκτή δόση καθώς και την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο. Οι ασθενείς της φάσης 1 (n=23) ανέχτηκαν χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα την ενδοφλέβια έγχυση στις δόσεις 15mg, 25mg και 40mg κάθε 21 ημέρες. Στη μέγιστη δόση των 55mg που δοκιμάστηκε, τέσσερις στους έξι ασθενείς παρουσίασαν ουδετεροπενία βαθμού 4 και τρεις από αυτούς θρομβοπενία βαθμού 4, έτσι η μέγιστη ανεκτή δόση καθορίστηκε στα 40mg. Στην φάση 2 της μελέτης συμμετείχαν 58 ασθενείς, από τους οποίους 48 έλαβαν συνδυασμό ενδοφλέβιας μελφλουφένης 40mg κάθε 21 ημέρες με δεξαμεθαζόνη 40mg εβδομαδιαίως και 13 έλαβαν μονοθεραπεία με μελφλουφένη. Για την κοόρτη που έλαβε τον συνδυασμό το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (PR ή καλύτερο) ήταν 31% (95% CI 18-47) και το ποσοστό κλινικού οφέλους (MR ή καλύτερο) 49% (95% CI 34-64) έναντι 8% (95% CI 0,2-36) και 23% (95% CI 5-54). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία. Όσον αφορά, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες 11% των ασθενών παρουσίασε πνευμονία στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό και 15% σοβαρή θρομβοπενία στην ομάδα της μονοθεραπείας. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η μελφλουφένη σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη είναι μία αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή για ασθενείς με περιορισμένες επιλογές που δύναται να μελετηθεί και σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιμυελωματικών φαρμάκων⁸.

Οι ασθενείς με πολυανθεκτική νόσο, που έχουν λάβει ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη και πομαλιδομίδη),

αναστολείς πρωτεασώματος (βορτεζομίδη, καρφιλοζομίδη και ιξαζομίδη), μονοκλωνικά αντισώματα (δαρατουμουμάμπη) καθώς και αλκυλιούντες παράγοντες, είναι υποψήφιοι για θεραπεία με σελινεξόρη (Selinexor). Η σελινεξόρη, που πρόσφατα πήρε έγκριση από τον FDA, 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. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3 BOSTON έλαβαν μέρος 402 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως μία με τρεις γραμμές θεραπείας και τυχαίοποιήθηκαν 1:1 να λάβουν βορτεζομίδη και δεξαμεθαζόνη είτε σε συνδυασμό με σελινεξόρη 100mg μία φορά την εβδομάδα είτε χωρίς. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 13,2 μήνες για την ομάδα που έλαβε σελινεξόρη έναντι 16,5 μήνες. Η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 13,93 μήνες και 9,46 μήνες αντίστοιχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η θρομβοπενία (39% έναντι 17%), η καταβολή (13% έναντι 1%), η αναιμία (16% έναντι 10%) και η πνευμονία (11% και στις δύο ομάδες). Περιφερική νευροπάθεια βαθμού 2 ή μεγαλύτερου εμφανίστηκε λιγότερο συχνά στην ομάδα της σελινεξόρης (21% έναντι 34%). Συμπερασματικά, ο συνδυασμός σελινεξόρης με βορτεζομίδη και δεξαμεθαζόνη έχει κλινικό όφελος για ασθενείς με πολυανθεκτικό μυέλωμα⁹.

Τα αμφι-ειδικά αντισώματα (Bispecific T-cell Engagers, BiTEs) αποτελούν μια νέα και πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή/και ανθεκτική νόσο. Τα αμφι-ειδικά αντισώματα ότι αναγνωρίζουν έναν επίτοπο στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων και το αντιγόνο CD3 στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των τελευταίων, και τη λύση των πλασματοκυττάρων.

Το επιφανειακό αντιγόνο ωρίμανσης των B κυττάρων (B-cell maturation antigen, BCMA) υπερεκφράζεται στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Το AMG 420 είναι ένα αμφι-ειδικό αντίσωμα που συνδέεται με το BCMA στην επιφάνεια των πλασματοκυτ-

τάρων και οδηγεί στην διαμεσολαβούμενη από T-λεμφοκύτταρα λύση αυτών. Συνολικά 42 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας έλαβαν 0,2-800μg/d του AMG 420 για έως 10 κύκλους (καθημερινές εγχύσεις 4 εβδομάδων σε κύκλο έξι εβδομάδων). Μέσος αριθμός κύκλων ήταν ένας (εύρος 1-10) ενώ για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν ήταν επτά (εύρος 1-10). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασε το 48%, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων και πολυνευροπάθειας, ενώ δυσοπεριοριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η πολυνευροπάθεια βαθμού 3 και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών βαθμού 3. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 31% (13/42). Η μέγιστη ανεκτή δόση καθορίστηκε στα 400μg/d με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 70% (7/10) από τους οποίους πέντε πέτυχαν αρνητική MRD, ένας πολύ καλή μερική ανταπόκριση και ένας μερική ανταπόκριση από τον πρώτο κιόλας κύκλο θεραπείας¹⁰.

Το Teclistamab είναι ένα ακόμα αμφι-ειδικό αντίσωμα έναντι BCMA και CD3. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας φάσης 1 μελέτης για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του Teclistamab σε εβδομαδιαία ενδοφλέβια (0,3-720μg/kg) ή υποδόρια (20-3000μg/kg) χορήγηση. Το 39% των συμμετεχόντων παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την θεραπεία βαθμού 3 και πάνω με συχνότερες την ουδετεροπενία (23%) και την αναιμία (9%). Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών βαθμού 1 ή 2 εμφάνισε το 55% και 50% κατά την πρώτη ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση αντιστοίχως. Νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 5% και όλοι είχαν λάβει ενδοφλέβια το φάρμακο. Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση βαθμού 1 ή 2 στο 12% και λοιμώξη βαθμού 3 και πάνω στο 15% των ασθενών. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 63,8% (24 ασθενείς με τουλάχιστον πολύ καλή μερική ανταπόκριση [VGPR], 9 με τουλάχιστον πλήρη ανταπόκριση [CR] και 6 με αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο), μέσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν ο ένας μήνας (εύρος 0,3-4,2). Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης δεν έχει επιτευχθεί ακόμα με ασθενείς να παραμένουν σε θεραπεία για τουλάχιστον 21,3 μήνες. Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική ήταν παρόμοια

και η υποδόρια δόση των 1500μg/kg επιλέχθηκε για μελέτες επόμενης φάσης¹¹.

Ο GPR5D (G protein-coupled receptor family C group 5-member D) είναι ένας υποδοχέας της επιφάνειας των πλασματοκυττάρων που υπερεκφράζεται στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Το Talquetamab είναι ένα αμφι-ειδικό αντίσωμα για το GPR5D και το CD3. Σε μελέτη φάσης I, συμμετείχαν 137 ασθενείς που είχαν λάβει όλες τις εγκεκριμένες θεραπείες του μυελώματος, ενώ 15% είχε λάβει και παράγοντα έναντι του BCMA. Το talquetamab χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως είτε υποδορίως σε κλιμακούμενες δόσεις και οδήγησε σε παρόμοια ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (50%), το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (47%), η ουδετεροπενία (45%) και η λεμφοπενία (40%). Πέντε ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο ενδοφλεβίως παρουσίασαν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών βαθμού 3. Νευροτοξικότητα σχετιζόμενη με την θεραπεία παρουσιάστηκε στο 7%. Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση βαθμού 1 ή 2 παρουσιάστηκε στο 15% κατά την ενδοφλέβια χορήγηση και στο 14% κατά την υποδόρια. Γενικά οι περισσότερες παρενέργειες εμφανίστηκαν κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης για την ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 78%-100% και για την υποδόρια χορήγηση συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 67%-75%. Οι ανταποκρίσεις φαίνεται να διαρκούν με 4 ασθενείς να βρίσκονται ακόμη σε ανταπόκριση μετά τους 15 μήνες¹².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. VOORHEES PM, KAUFMAN JL, LAUBACH J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIF-FIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-45.
2. MATEOS MV, NAHI H, LEGIEC W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e370-e80.
3. DIMOPOULOS M, QUACH H, MATEOS M-V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2020;396(10245):186-97.
4. DIMOPOULOS MA, TERPOS E, BOCCADORO M, et al. 412 Apollo: Phase 3 Randomized Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (D-Pd) Versus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Alone in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM), 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2020. 2020.
5. MOREAU P, DIMOPOULOS M, MIKHAEL J, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3 randomized, open-label study.
6. LAUBACH JP, SCHJESVOLD F, MARIZ M, et al. Efficacy and safety of oral panobinostat plus subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (PANORAMA 3): an open-label, randomised, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(1):142-54.
7. KUMAR SK, HARRISON SJ, CAVO M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(12):1630-42.
8. RICHARDSON PG, BRINGHEN S, VOORHEES P, et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1–2 study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e395-e407.
9. GROSICKI S, SIMONOVA M, SPICKA I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10262):1563-73.
10. TOPP MS, DUELL J, ZUGMAIER G, et al. Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(8):775-83.
11. GARFALL AL, USMANI SZ, MATEOS M-V, et al.

- Updated Phase 1 Results of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2020;136 (Supplement 1):27-.
12. CHARI A, BERDEJA JG, ORIOL A, et al. A Phase 1, First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D (GPC5D) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2020;136(Supplement 1):40-1.

Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος - Μ. Γαβριατοπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το 2020 δημοσιεύτηκαν οι αναθεωρημένες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της WM. Οι προτεινόμενες θεραπείες πρώτης γραμμής σε ασθενείς με WM περιλαμβάνουν αλκυλιούντες παράγοντες (μπενταμουστίνη, κυκλοφωσφαμίδη) και αναστολείς πρωτεασώματος (μπορτεζομίμη, καρφιλοζομίμη, ιξαζομίμη) σε συνδυασμό με το αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμη, καθώς και τον αναστολέα της κινάσης BTK μπρουτινίμη. Σε προθεραπευμένους ασθενείς με WM που είχαν ανταποκριθεί για ικανό χρονικό διάστημα στην αρχική θεραπεία, η επαναχορήγηση της ίδιας θεραπείας ή η χορήγηση μιας εναλλακτικής θεραπείας αποτελούν αποδεκτές προσεγγίσεις. Οι νεότεροι αναστολείς της BTK (ακαλαμπρουτινίμη, ζανουμπρουτινίμη και τιραμπρουτινίμη), καθώς και ο ανταγωνιστής της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης B-CL2 βενετοκλάξη, αποτελούν αποτελεσματικές και ασφαλείς επιλογές και αποτελούν αναδύομενες θεραπευτικές επιλογές. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, προσαρμογές στη θεραπευτική στρατηγική είναι απαραίτητες προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης των ασθενών με WM.

Η ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια MYD88 και CXCR4 που έχουν προβλεπτική και προγνωστική σημασία σε ασθενείς με WM είναι πλέον δυνατή και στο περιφερικό αίμα με την τεχνική της ανάλυσης του κυκλοφορούντος εξωκυττάρου DNA (cell-free DNA).

Η Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (WM) είναι ένα σπάνιο λεμφοπλάσματικό λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας που χαρακτηρίζεται από ετερογενές κλινικό και γονιδιωματικό προφίλ. Η τυροσινική κινάση του Bruton (BTK) είναι σημαντική για τις οδούς σηματοδότησης που απαιτούνται για την επιβίωση των κακοήθων κυττάρων της WM και οι αναστολείς της BTK έχουν επί του παρόντος κεντρικό ρόλο στη θεραπεία της WM^{8,9}. Η ιμπρουτινίμη είναι ο βασικότερος αναστολέας της BTK και έχει λάβει έγκριση για τη χορήγηση σε ασθενείς με WM. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η επίτευξη μερικής ανταπόκρισης στους πρώτους 6 μήνες από την έναρξη της ιμπρουτινίμης ανεδείχθη ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου². Η ιμπρουτινίμη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και οδηγεί σε μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία για τη WM, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διαχειρίσιμες. Οι ασθενείς που έφεραν τη μετάλλαξη MYD88 L265P και δεν έφεραν μεταλλάξεις στο γονίδιο CXCR4 είχαν βαθύτερες ανταποκρίσεις, συντομότερο χρόνο μέχρι την επίτευξη μείζονος ανταπόκρισης και μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου¹⁵. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά της 4ετούς επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου και 4ετούς ολικής επιβίωσης στους ασθενείς που λαμβάνουν ιμπρουτινίμη αγγίζουν το 72% και το 83%, αντίστοιχα, και δε διαφέρουν μεταξύ των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες και όσων λαμβάνουν την αγωγή εκτός κλινικών μελετών^{1,3,8}.

Νεότεροι αναστολείς της BTK βρίσκονται υπό αξιολόγηση σε κλινικές μελέτες με σκοπό να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ανοχή στη θεραπεία. Το 2020 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης φάσης 2 που συμπεριέλαβε 122 ασθενείς με WM που έλαβαν ακαλαμπρουτινίμη. Το ποσοστό ανταπόκρισης ανήλθε στο 93% τόσο μεταξύ 13 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών όσο και μεταξύ 92 ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν ουδετεροπενία (16%) και πνευμονία (7%), ενώ σοβαρού βαθμού κολπική μαρμαρυγή διαπιστώθηκε σε 1 ασθενή και σοβαρή αιμορραγία σε 3 ασθε-

νείς¹¹. Μια άλλη μελέτη φάσης 2 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τιραμπρουτινίμης σε 27 ασθενείς με WM. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 96.3%, ενώ οι συχνότερες σοβαρές παρενέργειες ήταν ουδετεροπενία (11%), λεμφοπενία (11%) και λευκοπενία (7%) (Sekiguchi και συν. 2020). Επιπλέον, το 2020 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης μελέτης φάσης 3 ASPEN, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια δύο αναστολέων της BTK, της ιμπρουτινίμης και της ζανουμπρουτινίμης. 201 ασθενείς με WM που έφεραν τη μετάλλαξη L265P στο γονίδιο MYD88 τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1 προς 1 για να λάβουν είτε ιμπρουτινίμη είτε ζανουμπρουτινίμη. 29 ασθενείς στην ομάδα της ζανουμπρουτινίμης (28%) και 19 ασθενείς στην ομάδα της ιμπρουτινίμης (19%) πέτυχαν τουλάχιστον πολύ καλή μερική ανταπόκριση, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,09$). Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κολπική μαρμαρυγή, εκχυμώσεις, διάρροια, περιφερικό οίδημα, αιμορραγία, μυϊκοί σπασμοί και λοιμώξεις αναπνευστικού, καθώς και περιπτώσεις διακοπής του φαρμάκου λόγω παρενεργειών ήταν λιγότερο συχνές στην ομάδα που έλαβε ζανουμπρουτινίμη συγκριτικά με όσους έλαβαν ιμπρουτινίμη. Η ζανουμπρουτινίμη είχε υψηλότερο ποσοστό ουδετεροπενίας, ωστόσο το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων βαθμού 3 ή ανώτερο ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι και τα δύο φάρμακα είναι εξίσου αποτελεσματικά στη θεραπεία της WM, αν και η ζανουμπρουτινίμη εμφάνισε μια τάση για βαθύτερες ανταποκρίσεις και χαμηλότερη τοξικότητα, ιδίως όσον αφορά στην καρδιαγγειακή τοξικότητα¹⁴. Στο πλαίσιο της ίδιας μελέτης 28 ασθενείς με WM χωρίς μεταλλάξεις στο γονίδιο MYD88 έλαβαν αγωγή με ζανουμπρουτινίμη. Οι μισοί ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην αγωγή, ενώ 27% πέτυχε πολύ καλή μερική ανταπόκριση. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν υπέρταση, ένας κολπική μαρμαρυγή και δύο μείζονες αιμορραγίες που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία⁶. Παράλληλα, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 1/2 της ζανουμπρουτινίμης σε 77 ασθενείς με WM έδειξαν ότι το ποσο-

στό της 3ετούς επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 81% και το ποσοστό 3ετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 85%¹⁷.

Επιπρόσθετα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μακροχρόνιας παρακολούθησης 26 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα WM που έλαβαν τον συνδυασμό ιξαζομίμπης, ριτουξιμάμπης και δεξαμεθαζόνης σε κλινική μελέτη φάσης 2. Όλοι οι ασθενείς έφεραν τη μετάλλαξη L265P στο γονίδιο MYD88, ενώ 15 ασθενείς (58%) έφεραν και μεταλλάξεις στο γονίδιο CXCR4. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ανήλθε στο 96%, ενώ ο διάμεσος χρόνος χωρίς πρόοδο νόσου ανήλθε στους 40 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα βαθμού 4 ή θάνατοι⁴.

Η αλληλούχιση επόμενης γενιάς σε ασθενείς με WM έχει αναδείξει την ύπαρξη συγκεκριμένων σωματικών μεταλλάξεων σε γονίδιο όπως το MYD88 (95-97%), το CXCR4 (30-40%), το ARID1A (17%) και το CD79B (8-15%). Η ύπαρξη μεταλλάξεων στο MYD88 και στο CXCR4 έχει προβλεπτική σημασία για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της BTK¹⁶. Επιπλέον, ασθενείς με WM χωρίς μεταλλάξεις στο MYD88 έχουν αυξημένο κίνδυνο εκτροπής σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλη Β-κύτταρα και θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο MYD88¹⁹. Στους ασθενείς που έχουν εμφανίσει εκτροπή σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας, η αυξημένη τιμή της LDH, ο απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 100.000 και η προηγούμενη θεραπεία για WM έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου⁷. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια MYD88 και CXCR4 σε ασθενείς με IgM μονοκλωνικές γαμμαπάθειες είναι πλέον δυνατή και στο περιφερικό αίμα με την τεχνική της ανάλυσης του κυκλοφορούντος εξωκυττάρου DNA (cell-free DNA) χωρίς την ανάγκη πραγματοποίησης αναρρόφησης μυελού των οστών^{10,19}.

Το 2020 δημοσιεύθηκαν οι αναθεωρημένες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της WM. Οι προτεινόμενες θεραπείες πρώτης γραμμής σε ασθενείς με WM περιλαμβάνουν αλκυλιούντες παράγοντες (μπενταμουστίνη, κυκλοφωσφαμίδη) και αναστολείς πρωτεασώματος (μπορτεζομίμπη, καρφιλζομίμπη, ιξαζομίμπη) σε συνδυασμό με

το αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη, καθώς και τον αναστολέα της BTK ιμπρουτινίμπη. Σε προθεραπευμένους ασθενείς με WM που είχαν ανταποκριθεί για ικανό χρονικό διάστημα στην αρχική θεραπεία, η επαναχορήγηση της ίδιας θεραπείας ή η χορήγηση μιας εναλλακτικής θεραπείας αποτελούν αποδεκτές προσεγγίσεις. Οι νεότεροι αναστολείς της BTK (ακαλαμπρουτινίμπη, ζανουμπρουτινίμπη και τιραμπρουτινίμπη), καθώς και ο ανταγωνιστής της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης BCL2 βενετοκλάξη, αποτελούν αποτελεσματικές και ασφαλείς επιλογές⁵. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, διεθνής ομάδα ειδικών στη WM συνέταξαν ειδικές οδηγίες για τη χορήγηση θεραπείας στους ασθενείς με WM ώστε να μειωθούν οι επισκέψεις και η περίοδος παραμονής στο νοσοκομείο κατά την περίοδο της πανδημίας αλλά και για τη διαχείριση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 και WM¹⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ABEYKOON JP, ZANWAR S, ANSELL SM, ET AL. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenström macroglobulinaemia: practice patterns, toxicities and outcomes. *Br J Haematol.* 2020;188(3):394-403.
2. CASTILLO JJ, ABEYKOON JP, GUSTINE JN, ET AL. Partial response or better at six months is prognostic of superior progression-free survival in Waldenström macroglobulinaemia patients treated with ibrutinib. *Br J Haematol.* 2020;10.1111/bjh.17225.
3. CASTILLO JJ, GUSTINE JN, MEID K, ET AL. Response and Survival Outcomes to Ibrutinib Monotherapy for Patients With Waldenström Macroglobulinemia on and off Clinical Trials. *Hemasphere.* 2020;4(3):e363.
4. CASTILLO JJ, MEID K, FLYNN CA, ET AL. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naive patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv.* 2020;4(16):3952-3959.
5. CASTILLO JJ, ADVANI RH, BRANAGAN AR, ET AL. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol.* 2020;7(11):e827-e837.
6. DIMOPOULOS M, SANZ RG, LEE HP, ET AL.

- Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv.* 2020;4(23):6009-6018.
7. DUROT E, KANAGARATNAM L, ZANWAR S, ET AL. A prognostic index predicting survival in transformed Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica.* 2020;Online ahead of print:10.3324/haematol.2020.262899.
 8. GAVRIATOPOULOU M, FOTIOU D, NTANASIS-STATHOPOULOS I, DIMOPOULOS MA. The current role of BTK inhibitors in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Aug;20(8):663-674.
 9. NTANASIS-STATHOPOULOS I, GAVRIATOPOULOU M, FOTIOU D, DIMOPOULOS MA. Current and novel BTK inhibitors in Waldenström's macroglobulinemia. *Therapeutic Advances in Hematology 2021* [in press].
 10. NTANASIS-STATHOPOULOS I, BAGRATUNI T, GAVRIATOPOULOU M, ET AL. Cell-free DNA analysis for the detection of MYD88 and CXCR4 mutations in IgM monoclonal gammopathies; an update with clinicopathological correlations. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E148-E150.
 11. OWEN RG, MCCARTHY H, RULE S, ET AL. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e112-e121.
 12. SEKIGUCHI N, RAI S, MUNAKATA W, ET AL. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer Sci.* 2020;111(9):3327-3337.
 13. TALAULIKAR D, ADVANI RH, BRANAGAN AR, ET AL. Consensus Statement on the Management of Waldenström Macroglobulinemia Patients During the COVID-19 Pandemic. *Hemasphere.* 2020;4(4):e433.
 14. TAM CS, OPAT S, D'SA S, ET AL. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood.* 2020;136(18):2038-2050.
 15. TREON SP, MEID K, GUSTINE J, ET AL. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2020;JCO2000555.
 16. TREON SP, XU L, GUERRERA ML, ET AL. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1198-1208.
 17. TROTMAN J, OPAT S, GOTTLIEB D, ET AL. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood.* 2020;136(18):2027-2037.
 18. WU YY, JIA MN, CAI H, ET AL. Detection of the MYD88L265P and CXCR4S338X mutations by cell-free DNA in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1763-1769.
 19. ZANWAR S, ABEYKOON JP, DUROT E, ET AL. Impact of MYD88L265P mutation status on histological transformation of Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2020;95(3):274-281.

Αμυλοείδωση

Ε. Καστρίτης, Μ.Α. Δημόπουλος

Η θεραπεία της AL αμυλοείδωσης σήμερα βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε φάρμακα τα οποία στοχεύουν στον πλασματοκυτταρικό κλώνο που παράγει τις κλωνικές ανοσοσφαιρίνες (ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών). Η μελέτη ANDROMEDA ενέταξε 388 ασθενείς με νέα διάγνωση AL αμυλοείδωσης σταδίου I-III_A, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε daratumumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38 των πλασματοκυττάρων) μαζί με τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο συνδυασμό στην νόσο (bortezomib, cyclophosphamide & dexamethasone ή VCD) είτε μόνο τον συνδυασμό VCD, για 6 κύκλους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη αιματολογική ύφεση (53% έναντι 18%, $p < 0.0001$), αλλά και σχεδόν διπλάσια ποσοστά σημαντικής λειτουργικής βελτίωσης των προσβεβλημένων οργάνων

στον 6 μήνες θεραπείας (καρδιά: 42% έναντι 22%, νεφροί: 53% έναντι 24%). Τα αποτελέσματα της μελέτης ANDROMEDA οδήγησαν τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και φαρμάκων (FDA) στην έγκριση του συνδυασμού daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide & dexamethasone (D-VCD) για την θεραπεία ασθενών με AL αμυλοείδωση σταδίου I-III_A, αποτελώντας την πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για την νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

E. KASTRITS, G. PALLADINI, M. MINNEMA ET AL Subcutaneous Daratumumab + Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCD) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Primary Results from the Phase 3 ANDROMEDA Study EHA 2020 LBA.

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Χ. Ματσούκα, Α.Θ. Ξηρόκωστα

- Η συγχροήγηση αζακυτιδίνης - βενέτοκλαξ σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο αζακυτιδίνης επιφέρει μακρύτερη συνολική επιβίωση σε μη προ-θεραπευμένους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία, ακατάλληλους για λήψη εντατικής χημειοθεραπείας
- Η θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης με τη χορήγηση ντασάτινιμπ και μπλινατούμομαμπ συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης και επιβίωσης και ελάχιστες τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες ασθενείς με Φιλαδέλφια θετική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- Η νελαραμπίνη αποτελεί αποτελεσματική επιλογή ως θεραπεία διάσωσης και γέφυρα για αλλογενή μεταμόσχευση σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα / ανθεκτική T-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα
- Επιβεβαίωση του οφέλους υποκατάστασης της αντιθρομβίνης στη μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που λαμβάνουν ασπαραγινάση
- Το βενέτοκλαξ με χαμηλές δόσεις αρασντίνης αποτελεί μια σημαντική πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία
- Η χορήγηση βενέτοκλαξ με χαμηλές δόσεις αρασντίνης αποτελεί σημαντική πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία

Χορήγηση αζακυτιδίνης και βενέτοκλαξ σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία που δεν έχουν λάβει προηγούμενα θεραπεία

Οι ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία έχουν δυσμενή πρόγνωση ακόμη και μετά από θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες.

Το βενέτοκλαξ είναι ένας μικρομοριακός εκλεκτικός αναστολέας του BCL2 γονιδίου και έχει βρεθεί ότι επάγει απόπτωση σε κακοήγη κύτταρα των οποίων η επιβίωση εξαρτάται από την έκφραση του.

Σε φάσης 3 πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία που δεν είχαν λάβει προηγούμενα θεραπεία και οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για λήψη θεραπείας εφόδου, λόγω συννοσηροτήτων ή ηλικίας άνω των 75 ετών ή και τα δυο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αζακυτιδίνη με βενετοκλαξ ή με εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση.

Από τους 431 ασθενείς, 286 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος αζακυτιδίνη – βενέτοκλαξ και 145 ασθενείς στο σκέλος αζακυτιδίνη – εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 76 έτη. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 20,5 μήνες.

Η διάμεση συνολική επιβίωση για το σκέλος αζακυτιδίνη – βενέτοκλαξ ήταν 14,7 μήνες έναντι 9,6 μήνες για την ομάδα ελέγχου.

Πλήρης ύφεση επιτεύχθηκε στο 36,7% του σκέλους αζακυτιδίνη – βενέτοκλαξ και στο 17,9% της ομάδας ελέγχου και σύνθετη πλήρης ύφεση στο 66,4% και 28,3% αντίστοιχα.

Από άποψη ανεπιθύμητων ενεργειών εμπύρετη ουδετεροπενία ανευρέθη στο 42% του σκέλους αζακυτιδίνη – βενέτοκλαξ και στο 19% της ομάδας ελέγχου.

Σε μη θεραπευμένους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία, ακατάλληλους

για λήψη εντατικής χημειοθεραπείας, η χορήγηση αζακυτιδίνης – βενέτοκλαξ επέφερε μακρύτερη συνολική επιβίωση και ύφεση σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο αζακυτιδίνης.

Ντασάτινιμπ – Μπλινατούμομαμπ για Φιλαδέλφια θετική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στους ενήλικες

Η πρόγνωση των ενηλίκων με Φιλαδέλφια θετική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία έχει βελτιωθεί σημαντικά με τη χορήγηση ειδικών abl ειδικών αναστολέων τυροσινικής κινάσης, τόσο, ώστε οι περισσότεροι εξ αυτών να επιτυγχάνουν πλήρη αιματολογική ύφεση με ή χωρίς συστηματική χημειοθεραπεία.

Το μπινατούμομαμπ είναι ένα μονοκλωνικό δι-ειδικό αντίσωμα το οποίο δρα εκλεκτικά οδηγώντας τα T λεμφοκύτταρα του οργανισμού στο να συνδεθούν με τις CD19 πρωτεΐνες των B λεμφοματικών/λευχαιμικών κυττάρων.

Σε αυτή τη φάσης 2 μελέτη, έλαβαν μέρος 63 ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στους οποίους χορηγήθηκε ντασάτινιμπ και γλυκοκορτικοειδή, ακολουθούμενα από 2 κύκλους μπλινατουμομάμπ. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μοριακή ανταπόκριση στο μυελό των οστών μετά τη θεραπεία.

Πλήρης ύφεση παρατηρήθηκε στο 98% των ασθενών. Στο τέλος της θεραπείας εφόδου με ντασάτινιμπ (ημέρα 85) το 29% των ασθενών είχε μοριακή ύφεση και το ποσοστό αυξήθηκε στο 60% μετά από 2 κύκλους χορήγησης μπλινατούμομαμπ. Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών η συνολική επιβίωση ήταν 95% και η επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν 88%. Η επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν μικρότερη στους ασθενείς με IKZF1 απαλοιφή και επιπρόσθετες γενετικές παραλλαγές (CDKN2A ή

CDKN2B, PAX5 ή και τα δύο). ABL1 μεταλλάξεις ανιχνεύθηκαν σε 6 ασθενείς με αυξημένη ελάχιστη υπολειμματική νόσο μετά τη θεραπεία εφόδου και όλες αυτές οι μεταλλάξεις απαλείφθηκαν από το μπλινταούμομαμπ. Σημειώθηκαν 6 υποτροπές και 2 ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή περισσότερο. 24 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση και ένας θάνατος συσχετίστηκε με αυτή.

Η θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης χωρίς χημειοθεραπεία, με τη χορήγηση ανοσοθεραπείας με ντασάτινιμπ και μπλινταούμομαμπ συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης και επιβίωσης και ελάχιστες τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή περισσότερο σε 63 ενήλικες ασθενείς με Φιλαδέλφια θετική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Η νελαραμπίνη ως θεραπεία διάσωσης και γέφυρα για αλλογενή μεταμόσχευση σε 118 ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική T-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα

Η έκβαση των ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική T οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι πτωχή με λιγότερο από 20% των ασθενών να επιβιώνουν στα 5 έτη.

Η Νελαραμπίνη είναι ένα δεσοξυγουανοσινικό ανάλογο, ανθεκτικό στην αποδόμηση από τη φωσφορυλάση των νουκλεοσιδικών αναλόγων και τοξικό για τα T λεμφοκύτταρα, οδηγώντας σε αναστολή σύνθεσης του DNA.

Στόχος αυτής της φάσης 4 μελέτης παρατήρησης ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της νελαραμπίνης σε ενήλικες ασθενείς με T οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και της δυνατό-

τητας και έκβασης της αλλογενούς μεταμόσχευσης μετά από θεραπεία διάσωσης με αυτή.

Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και η συνολική επιβίωση. Επιπλέον καταληκτικά σημεία ήταν η ασφάλεια, το ποσοστό της αλλογενούς μεταμόσχευσης και η συνολική επιβίωση μετά από αυτή.

118 ασθενείς έλαβαν θεραπεία διάσωσης. 77 ασθενείς είχαν T οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και 41 T λεμφοβλαστικό λέμφωμα. 55% είχαν λάβει περισσότερες από 2 γραμμές θεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων νελαραμπίνης ήταν 2 (εύρος 1 - 4), 43 από τους 118 (36%) ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση, 16 (14%) είχαν μερική ύφεση και 59 (50%) ήταν ανθεκτικοί, με ένα συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στο 50%. Η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης από την 1^η δόση νελαραμπίνης ήταν 37% στον χρόνο, με διάμεση επιβίωση τους 8 μήνες. Η συνολική επιβίωση τον πρώτο χρόνο ήταν σημαντικά καλύτερη για τους 47 ασθενείς (40%) που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση μετά από θεραπεία διάσωσης με νελαραμπίνη (58% έναντι 22%, log-rank $P < .001$). Η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης στα 2 και 5 χρόνια από την αλλογενή μεταμόσχευση ήταν 46% και 38% αντίστοιχα. 75 ασθενείς (64%) εμφάνισαν μια ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο. Νευρολογική τοξικότητα βαθμού 3-4 παρατηρήθηκε σε 9 από τους 118 ασθενείς (8%) και θρομβοπενία ή/και ουδετεροπενία (βαθμού 3-4) στο 41% και 43% αντίστοιχα.

Δεδομένης της πτωχής πρόγνωσης αυτών των ασθενών, η νελαραμπίνη αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική επιλογή με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 50% και ποσοστό πλήρους ύφεσης στο 36%. 40% των ασθενών μπόρεσαν, μετά τη χορήγηση της νελαραμπίνης, να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση με συνολική επιβίωση στα 2 και 5 χρόνια 46% και 38% αντίστοιχα. Το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου ήταν αποδεκτό με μόνο το 8% των ασθενών να εμφανίζουν νευροτοξικότητα βαθμού 3 - 4.

Μείωση των φλεβικών θρομβώσεων με την υποκατάσταση αντιθρομβίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ασπαραγινάση για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Η δραματική βελτίωση της έκβασης των παιδιατρικών ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία οδήγησε στην ενσωμάτωση της ασπαραγινάσης στα πρωτόκολλα των ενήλικων ασθενών. Το φάρμακο επάγει σχετική ανεπάρκεια ασπαραγίνης στα λευχαιμικά κύτταρα, η οποία οδηγεί σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου και προάγει την απόπτωση. Παρόλα αυτά η ασπαραγινάση προκαλεί διαφόρων ειδών τοξικότητα στα διάφορα συστήματα, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας θρομβοεμβολικών επεισοδίων με το να μειώνουν την ηπατική παραγωγή πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην πήξη, ιδίως την αντιθρομβίνη και το ινωδογόνο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 6 ημέρες. Η επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων που σχετίζονται με την ασπαραγινάση αυξάνει με την ηλικία, ανεξαρτήτως θεραπευτικού πρωτοκόλλου, με μια αθροιστική επίπτωση 18 – 34%.

Σε μονοκεντρική, αναδρομική, μελέτη παρατήρησης ενήλικων ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που έλαβαν πεγκυλιωμένη ασπαραγινάση από τον Ιανουάριο του 2009 ως τον Ιανουάριο του 2019, 61 ασθενείς έλαβαν πεγκυλιωμένη ασπαραγινάση ως μέρος της θεραπείας τους, 43 ασθενείς έλαβαν αντιθρομβίνη (ομάδα αντιθρομβίνης), ενώ 18 ασθενείς δεν έλαβαν υποκατάσταση (ομάδα ελέγχου).

23% των ασθενών εμφάνισε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση στην ομάδα της αντιθρομβίνης και 50% στη ομάδα ελέγχου. Τα επεισόδια περιελάμβαναν 3 εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις, 4 θρομβώσεις σχετιζόμενες με καθετήρα, 2 θρομβώσεις των εγκεφαλικών κόλπων και μια πνευμονική εμβολή στην ομάδα της αντιθρομβίνης. Στην ομάδα ελέγχου 3 ασθενείς εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση,

3 με θρομβώσεις σχετιζόμενες με καθετήρα, 2 με πνευμονική εμβολή.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το 12–34% των ασθενών που έλαβαν ασπαραγινάση εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Συμπερασματικά, η μελέτη επιβεβαιώνει το όφελος από την υποκατάσταση της αντιθρομβίνης στη μείωση της επίπτωσης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που λαμβάνουν ασπαραγινάση.

Βενέτοκλαξ και χαμηλές δόσεις αρασιτυνής σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία, ακατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία: διεθνής φάσης 3 διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη

Οι αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες για τους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία που δε δύνανται να λάβουν εντατική χημειοθεραπεία. Η μελέτη συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία ακατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία. 211 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 να λάβουν βενέτοκλαξ (143 ασθενείς) ή placebo (68 ασθενείς) σε κύκλο 28 ημερών, καθώς και χαμηλές δόσεις αρασιτυνής τις ημέρες 1 ως 10. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης, η μη εξάρτηση από μεταγγίσεις και η επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 76 έτη, 38% των ασθενών έπασχαν από δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία και 20% είχαν λάβει προηγούμενα υπομεθυλιωτικό παράγοντα. Η αρχικά σχεδιασμένη ανάλυση έδειξε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 25% με το βενέτοκλαξ και χαμηλές

δόσεις αρασιτίνης έναντι χαμηλών δόσεων αρασιτίνης, παρότι μη στατιστικά σημαντικό. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7.2 έναντι 4.1 μήνες αντίστοιχα. Μη αρχικώς σχεδιασμένη ανάλυση με παρακολούθηση για ακόμη 6 μήνες ανέδειξε συνολική επιβίωση 8.4 μήνες για το σκέλος του βενέτοκλαξ. Η πλήρης ύφεση με ή χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη ήταν 48% για το σκέλος του βενέτοκλαξ με χαμηλές δόσεις αρασιτίνης έναντι 13% των χαμηλών δόσεων αρασιτίνης αντίστοιχα. Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 32% έναντι 29% για την εμπύρετη ουδετεροπενία, 47% έναντι 16% για την ουδετεροπενία και 45% έναντι 37% για τη θρομβοπενία στο σκέλος του βενέτοκλαξ και χαμηλές δόσεις αρασιτίνης έναντι χαμηλών δόσεων αρασιτίνης.

Συμπερασματικά, το βενέτοκλαξ με χαμηλές δόσεις αρασιτίνης εμφανίζει βελτιωμένα ποσοστά ανταπόκρισης, και συνολικής επιβίωσης έναντι των χαμηλών δόσεων αρασιτίνης και με διαχειρίσιμο προφίλ ασφαλείας. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το βενέτοκλαξ με χαμηλές δόσεις αρασιτίνης αποτελεί μια σημαντική πρώτη γραμμής θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C.D. DINRDO, B.A. JONAS, V. PULLARKAT et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:617-29.
2. ROBIN FOA · RENATOBASSAN · ANTONELLA VITALE et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults *N Engl J Med* 383;17, 1613-1623.
3. ANNA CANDONI · DAVIDE LAZZAROTTO, FELICETTO FERRARA et al Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study *Am J Hematol.*2020;1-7.
4. GEMLYN GEORGE · ALEXANDRA REZAZADEH, FELICIA ZOOK et al. Reducing venous thrombosis with antithrombin supplementation in patients undergoing treatment for ALL with Peg-asparaginase-A real world study *Leukemia Research* 94 (2020) 106368.
5. ANDREW WEI, PAU MONTESINOS, VLADIMIR IVANOV et al. Venetoclax plus LDAC for patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy : phase 3 randomized placebo-controlled trial *Blood* (2020) 135 (24): 2137-2145.

Νόσοι του αίματος πλην νεοπλασιών

Β.Θ. Γκαλέα, Δ.Σ. Μπαρμπαρούση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η Ελτρομβοπάγη για παροδική άνοδο των PLT σε ασθενείς με ΙΘΠ που πρόκειται να χειρουργηθούν
- Συνδυασμός υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης με rhTPO υπερτερεί της χορήγησης μόνο υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με ΙΘΠ
- Η εφραρτιγιμόδη, αυξάνει τον αριθμό των PLT και ελαττώνει τα αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με ΙΘΠ
- Η ροζανολιξουμάμπη οδηγεί σε γρήγορη αύξηση των PLT σε ασθενείς με ΙΘΠ και είναι ασφαλής
- Η ελτρομβοπάγη είναι αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για την άνοδο των PLT και την μείωση των αιμορραγικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοπενία
- Καπλασιζουμάμπη στην πρώτη γραμμή θεραπείας για την αντιμετώπιση ασθενών με επίκτητη ΘΘΠ
- Κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης για την θεραπεία της ΘΘΠ
- Η κροβαλιμάμπη χορηγούμενη υποδοριώς κάθε 4 εβδομάδες καταστέλλει αποτελεσματικά την αιμολυτική δράση του συμπληρώματος σε ασθενείς με PNH
- Κατευθυντήριες οδηγίες της ASH για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης
- Η απιξαμπάνη είναι μη κατώτερη της δαλτεπαρίνης για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με ενεργό καρκίνο
- Τα DOACs είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με καρκίνο
- Τα DOACs δεν σχετίζονται με μεγάλο κίνδυνο εμβροπαθείας
- Συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες της ISTH για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με σπλαχνική θρόμβωση

- Η προφύλαξη έναντι της θρομβοεμβολικής νόσου με DOACs σε νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου χωρίς ουσιαστικό όφελος σε σχέση με τις ΧΜΒΗ
- Η χορήγηση της υδροξυχλωροκίνης σχετίζεται με μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων και της συγκέντρωσης των αντιφωσολιπιδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσολιπιδικό σύνδρομο: Πιλοτική μελέτη
- Ο συνδυασμός ηπαρίνης με ασπιρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει το ποσοστό των ζωντανών γεννήσεων σε γυναίκες με εμμένουσα θετικότητα αντιφωσολιπιδικών αντισωμάτων και δύο ή περισσότερες αντόματες αποβολές σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη: Συστηματική ανασκόπηση από την βάση δεδομένων Cochrane
- Η λουσπαρτασέπτη ελαττώνει τις ανάγκες σε μετάγγιση των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία και είναι καλά ανεκτή
- Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδηρούχου καρβοξυμαλτόξης σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό σιδηροπενία ελαττώνει τον κίνδυνο επακόλουθων νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια

Ελτρομβοπάγη για άνοδο αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία που πρόκειται να χειρουργηθούν

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ), η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIgG) είναι μια συνήθης πρακτική πριν από χειρουργική επέμβαση γιατί μπορεί να αυξήσει γρήγορα τον αριθμό των αιμοπεταλίων (PLT). Σκοπός της μελέτης Bridging ITP ήταν να διερευνήσει αν η ελτρομβοπάγη είναι μη κατώτερη της (IVIgG) για την διόρθωση των PLT περιεχειρητικά. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων,

ανοικτής θεραπείας, συμμετείχαν 8 πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Καναδά. Η μελέτη συμπεριέλαβε 74 ασθενείς με ιδιοπαθή ή δευτεροπαθούς αιτιολογίας ITP. Πρωταρχικός σκοπός ήταν PLT > 45 G/l σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε έλασσον χειρουργείο και PLT > 90 G/l σε ασθενείς σε μείζον χειρουργείο. Η ελτρομβοπάγη αποδείχθηκε μη κατώτερη της IVIgG (79 vs 61%) για την άνοδο των PLT προεχειρητικά και την διατήρηση τους 7 μέρες μετεχειρητικά. Ο μέσος χρόνος αύξησης των PLT ήταν 6 μέρες για την IVIgG και 12 μέρες για την ελτρομβοπάγη. Στο σκέλος της ελτρομβοπάγης καταγράφηκε ένα επεισόδιο πνευμονικής εμβολής. Η ελτρομβοπάγη είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση της IVIgG για την παροδική άνοδο των PLT πριν από χειρουργική επέμβαση, με προσοχή στην χορήγηση της στους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου.

Χορήγηση υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης με ανασυνδυασμένο αγωνιστή του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΙΘΠ

Οι αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης χρησιμοποιούνται ευρέως για την θεραπεία της θρομβοπενίας ανοσολογικής αρχής. Σε προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου, σε 25 κέντρα στην Κίνα, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνδυασμένης θεραπείας υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης και του ανασυνδυασμένου αγωνιστή του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (rhTPO) χορηγούμενου υποδορίως, έναντι μονοθεραπείας με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης. Εντάχθηκαν συνολικά 196 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΙΘΠ. Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό αρχικής απάντησης (89% vs 66,7%), πλήρους απάντησης (75% vs 42,7%) και διατήρησης της απάντησης μετά από 6 μήνες (51% vs 36,5%) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με δεξαμεθαζόνη. Η αγωγή ήταν καλά ανεκτή. Δεν μειώθηκε ο χρόνος απάντησης στην θεραπεία. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών με αγωνιστές των υποδοχέων της θρομβοποιητίνης έχει συνεργική δράση στην διατήρηση της απάντησης στην θεραπεία.

Ο ανταγωνιστής του νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) εφγαρτιγimόδη, σε ασθενείς με ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία: μελέτη φάσης 2

Σε ασθενείς με ΙΘΠ, τα IgG αυτοαντισώματα έναντι των PLT επιταχύνουν την καταστρο-

φή και την κάθαρση των PLT από την κυκλοφορία και αναστέλλουν την παραγωγή και την λειτουργικότητα τους. Ο νεογνικός υποδοχέας Fc (FcRn) προστατεύει την αποδόμηση των IgG από τα λυσοσώματα παρατείνοντας τον χρόνο ζωής τους. Η δέσμευση του νεογνικού υποδοχέα από την εφγαρτιγimόδη, τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1 αντισώματος εμποδίζει την ανακύκλωση των IgG αυξάνοντας έτσι την αποδόμηση τους. Σε μελέτη φάσης 2, 38 ασθενείς ανθεκτικοί σε προηγούμενες γραμμές θεραπείας τυχαιοποιήθηκαν σε μία ενδοφλέβια χορήγηση εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες εικονικού φαρμάκου, εφγαρτιγimόδης 5 mg ή εφγαρτιγimόδης 10 mg. Και οι δύο δόσεις εφγαρτιγimόδης οδήγησαν σε γρήγορη και εκλεκτική ελάττωση των συνολικών IgG έως και 63,7% από την αρχική τιμή που σχετίστηκε με κλινικά σημαντική αύξηση του αριθμού των PLT. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφράς ή μέτριας σοβαρότητας. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων. Τα ευρήματα της μελέτης συνηγορούν για την περαιτέρω αξιολόγηση του φαρμάκου σε μελέτη φάσης 3.

Η ροζανολιξουμάμπη σε ασθενείς με ανοσολογικής αρχής ιδιοπαθή θρομβοπενία: μελέτη φάσης 2

Η ροζανολιξουμάμπη, ένα υποδόρια χορηγούμενο ανθρώπινο μονοκλωνικά αντίσωμα έναντι του νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) ελαττώνει τα IgG αντισώματα σε υγιείς ενήλικες. Η ελάττωση των IgG αντισωμάτων, θα μπορούσε να ελαττώσει την καταστροφή των PLT σε ασθενείς με ΙΘΠ. Σε πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη, φάσης 2, σε ασθενείς με χρόνια ΙΘΠ χορηγήθηκε ροζανολιξουμάμπη μία φορά την εβδομάδα υποδορίως για 1-5 εβδομάδες. Συμμετείχαν συνολικά 66 ασθενείς. Παρατηρήθηκε αύξηση των PLT >50 G/l τουλάχιστον μία φορά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η μεγαλύτερη αύξηση των PLT παρατηρήθηκε την ίδια

μέρα με την μεγαλύτερη ελάττωση των IgG. Οι υπόλοιποι ισότυποι αντισωμάτων δεν ελαττώθηκαν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφριές ή μέτριες και αφορούσαν κυρίως κεφαλαλγίες, χωρίς να αναφερθούν σοβαρές λοιμώξεις. Η ροζανολιξουμάμπη έδειξε ένα ασφαλές προφίλ και οδήγησε σε γρήγορη αύξηση των PLT παράλληλη με σημαντική μείωση των IgG. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάπτυξη της ροζανολιξουμάμπης σε κλινική μελέτη φάσης 3.

Ελτρομποπάγη σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοπενία: αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης 2

Οι ασθενείς με κληρονομική θρομβοπενία χρήζουν μετάγγισης PLT, πριν από χειρουργικές επεμβάσεις και θα μπορούσαν να επωφεληθούν από μια μόνιμη άνοδο των PLT, για καλύτερο έλεγχο των αιμορραγικών επεισοδίων. Σε προοπτική μελέτη, φάσης 2, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της ελτρομποπάγης σε 24 ασθενείς με διαφορετικές μορφές κληρονομικής θρομβοπενίας. Συγκεκριμένα συμπεριέλαβε ασθενείς με MYH9 σχετιζόμενη θρομβοπενία, ANKRD26 φυλοσύνδετη θρομβοπενία, X συνδεδεμένη θρομβοπενία/ σύνδρομο Wiskot Aldrich, μονοαλληλικό Bernard Soulier και ITGB3 σχετιζόμενη θρομβοπενία. Μέσος όρος PLT πριν την χορήγηση της ελτρομποπάγης ήταν 40 G/l. Οι ασθενείς έλαβαν 3-6 εβδομάδες θεραπεία με προοδευτικά αυξανόμενη δόση. 11 ασθενείς παρουσίασαν PLT >100 G/l, δέκα διπλασίασαν τον αριθμό των PLT και 2 δεν ανταποκρίθηκαν. Η άνοδος των PLT οδήγησε σε ελάττωση των αυτόματων αιμορραγικών εκδηλώσεων. Τα συμπεράσματα της μελέτης είναι ενθαρρυντικά αλλά χρειάζεται προσοχή στην χορήγηση της ελτρομποπάγης στις κληρονομικές θρομβοπενίες που προδιαθέτουν σε λευχαιμία.

Καπλασιζουμάμπη στην 1^η γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα: δεδομένα πραγματικών συνθηκών

Η επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ) είναι μια μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία οφειλόμενη σε αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης αποδόμησης του παράγοντα von Willebrand, ADAMTS 13. 10-15% των ασθενών είναι ανθεκτικοί στο κλασικό σχήμα συνδυαστικής θεραπείας με πλασμαφαιρέσεις και ανοσοκαταστολή. Η καπλασιζουμάμπη, ένα νανοσωματίδιο έναντι της περιοχής A1 του παράγοντα Willebrand, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε δύο πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες μελέτες και έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη και από το FDA αλλά δεν συμπεριλαμβάνεται προς το παρόν συστηματικά στην θεραπεία της οξείας φάσης. Τρεις μελέτες πραγματικών συνθηκών (real world data) από τρεις διαφορετικές χώρες παρουσιάζουν αποτελέσματα που υποστηρίζουν την προσθήκη της καπλασιζουμάμπης στην 1^η γραμμή θεραπείας. Η γαλλική κούρτη ασθενών συμπεριέλαβε 90 ασθενείς που έλαβαν από την πρώτη μέρα θεραπείας καπλασιζουμάμπη, πρεδνιζόνη και πλασμαφαιρέσεις. Ριτουξιμάμπη έλαβαν από την πρώτη μέρα οι ασθενείς με γαλλικό σκορ ≥ 2 . Σε ασθενείς με σκορ <2 η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε μετά την επιβεβαίωση της ΘΘΠ με επίπεδα ADAMTS <10%. Η κλινική έκβαση των ασθενών συγκρίθηκε με αυτή της ιστορικής κούρτης 180 ασθενών που έλαβε το κλασικό σχήμα θεραπείας. Η δεύτερη μελέτη προέρχεται από 29 κέντρα στην Γερμανία που συμπεριέλαβαν 60 ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου (Plasmic score >4). Η καπλασιζουμάμπη χορηγήθηκε στην 1^η γραμμή μόνο σε 35 ασθενείς. Τέλος, η τρίτη μελέτη συμπεριέλαβε 85 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με καπλασιζουμάμπη από 22 νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου. 84 στους 85 ασθενείς έλαβαν κορτικοστεροειδή και ριτου-

Ξιμάμπη παράλληλα με τις πλασμαφαϊρέσεις. Τα δεδομένα και των τριών μελετών συγκλίνουν στο ότι η προσθήκη καπλασιζουμάμπης στην πρώτη γραμμή θεραπείας μαζί με το κλασικό σχήμα ανοσοκαταστολής και πλασμαφαίρεσης σχετίζεται με ελάττωση των πλασμαφαϊρέσεων, του χρόνου νοσηλείας, της θνησιμότητας και των υποτροπών. Οι ερευνητές της γερμανικής κοόρτης ασθενών καταλήγουν επιπλέον στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση των επιπέδων ADAMTS13 μπορεί να καθοδηγήσει την διάρκεια της θεραπείας με καπλασιζουμάμπη και ότι η δραστηριότητα του παράγοντα Willebrand φαίνεται να αποτελεί έναν ενδιαφέρον δείκτη εργαστηριακής παρακολούθησης του φαρμάκου.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της επίκτητης και κληρονομικής Θρομβωτικής Θρομβοπενικής Πορφύρας από την Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ISTH για την επίκτητη ή κληρονομική Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (ΘΘΠ) αφορούν την αντιμετώπιση ενός πρώτου οξέος επεισοδίου, των υποτροπών και της περιόδου ύφεσης σε κύηση ή εκτός κύησης. Αναφέρεται ότι τα δεδομένα προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου είναι περιορισμένα και κατ'επέκταση τα τεκμήρια είναι πολύ χαμηλής ή μέτριας βεβαιότητας. Συνοπτικά, σε ασθενείς με επίκτητη ΘΘΠ συστήνεται η προσθήκη κορτικοστεροειδών στην αρχική θεραπεία με πλασμαφαϊρέσεις στο πρώτο οξύ επεισόδιο και στις υποτροπές. Η σύσταση είναι ισχυρή παρά την χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση γιατί η προσθήκη κορτικοστεροειδών μπορεί να μειώσει την θνητότητα χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συστήνεται επίσης η προσθήκη ριτουξιμάμπης και καπλασιζουμάμ-

πης. Το όφελος της καπλασιζουμάμπης είναι μεγαλύτερο όταν αρχίζει πρώιμα χωρίς αναμονή των αποτελεσμάτων της δραστηριότητας ADAMTS 13. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με επίκτητη ΘΘΠ και χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας ADAMTS 13, συστήνεται ριτουξιμάμπη εκτός κύησης και πλασμαφαϊρέσεις κατά την κύηση. Σε ασθενείς με ασυμπτωματική κληρονομική ΘΘΠ, συστήνεται προφυλακτική χορήγηση πλάσματος κατά την διάρκεια της κύησης και παρακολούθηση ή χορήγηση πλάσματος εκτός κύησης. Τονίζεται ότι χρειάζονται ποιοτικές μελέτες που να συγκρίνουν τις διαθέσιμες θεραπευτικές στρατηγικές μεταξύ τους.

Κροβαλιμάμπη σε ασθενείς με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH)

Η αναστολή του τελικού συμπληρώματος αποτελεί μέρος της καθιερωμένης θεραπείας στους ασθενείς με PNH. Η ενδοφλέβια οδός χορήγηση των διαθέσιμων αναστολέων του τελικού συμπληρώματος εκουλιζουμάμπη και ραβουλιζουμάμπη δυσχεραίνει την προσκόλληση των ασθενών στην θεραπεία και αυξάνει το κόστος της θεραπείας. Η κροβαλιμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται έναντι του τελικού συμπληρώματος, παρασκευάστηκε με σκοπό να χορηγείται υποδορίως από τον ίδιο τον ασθενή. Η μελέτη COMPOSER είναι μια μελέτη φάσης 1/2, ανοικτής θεραπείας, αποτελούμενη από 3 μέρη, που σχεδιάστηκε για να μελετήσει την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της κροβαλιμάμπης σε υγιείς εθελοντές, σε ασθενείς που δεν έχουν πάρει θεραπεία (naive) και σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει εκουλιζουμάμπη (προθεραπευμένοι). Σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη (10 naive και 19 προθεραπευμένοι) παρατηρήθηκε πλήρης και σταθερή αναστολή του τελικού συμπληρώματος. Η ασφάλεια της κροβαλιμάμπης ήταν συγκρίσιμη με αυτή των άλλων αναστολέων του συμπληρώματος.

Στους 2 από τους 19 προθεραπευθείς ασθενείς σημειώθηκε παροδική ήπια ή μετρίου βαθμού αγγειοδικοτύπου δερματική αντίδραση. Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι η χορήγηση 680 mg κροβαλιμάμπης υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία τόσο σε μη προθεραπευμένους ασθενείς όσο και σε ασθενείς μη-καλά ελεγχόμενους υπό εκουλιζουμάμπη. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και υποστηρίζουν την περαιτέρω μελέτη της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς με PNH.

Κατευθυντήριες οδηγίες της ASH για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Η Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία (ASH) εξέδωσε αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΦΘ). Συμπεριλαμβάνονται συστάσεις για την αρχική αντιμετώπιση του ασθενούς, την πρωταρχική περίοδο θεραπείας, την δευτεροπαθή πρόληψη και την θεραπεία υποτροπών.

Στην **αρχική αντιμετώπιση** ασθενών, με ανεπίπλεκτη ΕΦΘ των κάτω άκρων και πνευμονική εμβολή χαμηλού κινδύνου δεν συστήνεται νοσηλεία. Προτιμάται η θεραπεία με αμέσως δρώντα αντιπηκτικά (DOACs) σε σχέση με αντιβιταμίνη Κ χωρίς να προτιμάται ένα αντιπηκτικό έναντι του άλλου. Συστηματική θρομβολυτική θεραπεία συστήνεται σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή αιμοδυναμικά ασταθείς. Δεν συστήνεται φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή αιμοδυναμικά ασταθείς ή σε ασθενείς με ΕΦΘ και προϋπάρχουσα καρδιοπνευμονική νόσο.

Η **πρωταρχική περίοδο αντιπηκτικής** αγωγής αναφέρεται στο ελάχιστο χρονικό διάστημα που ένας ασθενής με ΕΦΘ με ή χωρίς συνοδό πνευμονική εμβολή λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή. Σε ασθενείς με επεισόδιο προκλητό ή μη συστήνεται μια αρχική περίο-

δος αντιπηκτικής αγωγής 3-6 μήνες και όχι πιο μακροχρόνια (6-12 μήνες).

Σχετικά με την **δευτεροπαθή πρόληψη**, δεν συστήνεται η χρήση προγνωστικών σκορ, η μέτρηση των D-dimers, ο απεικονιστικός έλεγχος για υπολειπόμενο θρόμβο για να καθοριστεί η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Σε ασθενείς με χρόνιους προδιαθεσιακούς παράγοντες κινδύνου καθώς και σε ασθενείς με μη προκλητά επεισόδια ΕΦΘ συστήνεται αντιπηκτική αγωγή επ' αόριστον. Οι συγκεκριμένες οδηγίες δεν αφορούν ασθενείς με καρκίνο. Σε ασθενείς που χρήζουν δευτεροπαθούς προφύλαξης δεν συστήνεται η χορήγηση ασπιρίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιταμίνες Κ για δευτεροπαθή προφύλαξη συστήνεται INR 2-3 σε σχέση χαμηλότερο INR. Σε ασθενείς με DOACs συστήνεται η κλασσική θεραπευτική δόση ή η χαμηλότερη δόση.

Ασθενείς με ένα επεισόδιο προκλητής ΕΦΘ από παροδικό προδιαθεσιακό παράγοντα και ιστορικό μη προκλητής ή προκλητής από χρόνιο παράγοντα κινδύνου συστήνεται αντιπηκτική αγωγή επ' αόριστον. Ασθενείς με ένα δεύτερο επεισόδιο προκλητής από παροδικό προδιαθεσιακό παράγοντα συστήνεται διακοπή μετά από την πρωταρχική περίοδο αντιπηκτικής αγωγής.

Επιπλέον, ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο υπό ασπιρίνη που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής για ΕΦΘ συστήνεται η διακοπή της ασπιρίνης. Δεν συστήνεται η συστηματική χρήση ελαστικών καλτσών.

Απιξαμπάνη για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Τα ευρήματα της μελέτης Caravaggio έρχονται να προσθέσουν την απιξαμπάνη στις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΦΘ). Πρόκειται για μια μελέτη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοικτής θεραπείας, θεραπευτικής ισοδυναμίας (μη κατωτε-

ρότητας) που συμπεριέλαβε 1170 ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων με ή χωρίς συνοδό πνευμονική εμβολή. Η απιξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη της δαλτεπαρίνης στην πρόληψη των υποτροπών φλεβικής θρόμβωσης στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 6 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες ή στις αιμορραγίες του πεπτικού σε αντίθεση με την αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πεπτικού που παρατηρήθηκε στις μελέτες σύγκρισης της ενδοξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης με την δαλτεπαρίνη. Τα επεισόδια μη μείζονος αιμορραγίας ήταν αριθμητικά περισσότερα στους ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνη και αφορούσαν κυρίως αιμορραγίες από το ουροποιογεννητικό και το ανώτερο αναπνευστικό. Δεδομένου όμως της ετερογένειας των μελετών και της έλλειψης μελετών που να συγκρίνουν ευθέως τα αμέσως δρώντα αντιπηκτικά μεταξύ τους δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε συμπεράσματα για την ανωτερότητα ενός αντιπηκτικού έναντι των άλλων. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, όγκους εγκεφάλου και μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος καθώς αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αμέσως δρώντα αντιπηκτικά σε ασθενείς με καρκίνο

Διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου συνέκριναν τα DOACs με την χαμηλού μοριακού βάρους (XMBH) δαλτεπαρίνη για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΦΘ) σε ασθενείς με καρκίνο. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι αντικρουόμενα όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο κάτι που θα μπορούσε να οφείλεται στην ετερογένεια των μελετών σχετικά με τα

χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές δεν σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την ασφάλεια των DOACs έναντι της XMBH. Παραμένει επομένως ανοιχτό το ζήτημα του συνολικού οφέλους σε σχέση με τον κίνδυνο των DOACs έναντι της XMBH στην θεραπεία την ΕΦΘ σε ασθενείς με καρκίνο. Συμπεριλήφθηκαν 4 μελέτες (ADAM-VTE and Caravaggio, Hokusai VTE Cancer και η SELECT-D) με συνολικά 2.894 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ή μη ΕΦΘ και ενεργό καρκίνο ή πρόσφατο ιστορικό καρκίνου. Το κύριο εύρημα ήταν ότι σε σύγκριση με την XMBH τα DOACs σχετίζονται με μη στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπών ΕΦΘ και υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου. Η θνητότητα ήταν συγκρίσιμη και στα δύο σκέλη θεραπείας. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα DOACs είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία της ΕΦΘ στους ασθενείς με καρκίνο αλλά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή στους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Η επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς, τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και την προτίμηση του ασθενούς.

Αναδρομική μελέτη για την ασφάλεια των DOACs κατά την διάρκεια της κύησης

Τα δεδομένα για τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας σχετιζόμενης με τα DOACs είναι σπάνια. Αναδρομική μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε αναφορές περιστατικών έκθεσης από γυναικολόγους, αιματολόγους και αγγιολόγους από το 2015, δεδομένα από την φαρμακοεπαγρύπνηση των φαρμακευτικών εταιρειών, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, την ρυθμιστική αρχή φαρμάκων της Γερμανίας και της κεντρικής σελίδας του FDA για αναφορές έκθεσης φαρμάκων κατά την διάρκεια της κύησης. Επιπλέον δεδομένα ελήφθησαν από το αρχείο καταγρα-

φής της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης, την Γερμανική εταιρεία ενημέρωσης τερατογένεσης και από συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας έως και τον Ιούλιο του 2020. Εμβρυικές ή νεογνικές ανωμαλίες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό δίκτυο επιτήρησης των συγγενών ανωμαλιών (EUROCAT). Ανευρεθήκαν 614 αναφορές έκθεσης κατά την διάρκεια της κύησης σε χρονικό διάστημα 13 περίπου ετών που συμπεριλάμβαναν 502 κυήσεις σε ριβαροξαμπάνη, 36 σε νταμπιγκατράνη, 50 σε απιξαμπάνη και 23 σε ενδοξαμπάνη. Η μέση διάρκεια έκθεσης στην αγωγή ήταν 5,3 εβδομάδες. Πληροφορίες για την έκβαση της κύησης ήταν διαθέσιμες σε 336 από τις 614 κυήσεις. Αναφέρονται 188 γεννήσεις ζωντανών εμβρύων, 74 αποβολές και 74 διακοπές κύησης, 21 από 336 κυήσεις παρουσίασαν ανωμαλίες εμβρύου από τις οποίες 12 θεωρήθηκαν ανωμαλίες πιθανώς σχετιζόμενες με την έκθεση στα DOACs. Αν και οι αναφορές είναι ελλιπείς σε δεδομένα και αφορούν στο μεγαλύτερο μέρος τους την ριβαροξαμπάνη φαίνεται ότι τα DOACs δεν σχετίζονται με μεγάλο κίνδυνο εμβρυοπάθειας. Παρόλα αυτά σε γυναίκες με διάγνωση κύησης κατά την διάρκεια αγωγής με DOACs αντενδείκνυται η διακοπή της κύησης και συστήνεται στενή παρακολούθηση κατά την διάρκεια της κύησης. Πιο συστηματική αναφορά είναι απαραίτητη των περιστατικών είναι απαραίτητη.

Συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες της ISTH για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με σπλαχνική θρόμβωση

Η αντιμετώπιση της θρόμβωσης των σπλαχνικών φλεβών (πυλαίας, μεσεντερίου, σπληνικής, σύνδρομο Budd-Chiari) παραμένει δύσκολη και συχνά εμπειρική βασισμένη σε περιορισμένα δεδομένα μελετών παρατήρησης και μικρών τυχαιοποιημένων μελετών. Κατ'επέκταση όλες οι συστάσεις είναι χαμηλού βαθμού τεκμηρίωσης. Συνοπτικά:

Σε ασθενείς με εικόνα καταπληξίας, υψηλά επίπεδα γαλακτικού οξέος ή κλινικά σημεία περιτονίτιδας, διάτρησης, εντερικού εμφράκτου ή αιμορραγίας πεπτικού συστήνεται άμεση χειρουργική εκτίμηση και αντιμετώπιση πριν την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Συστήνεται άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς χωρίς ενεργό αιμορραγία ή χωρίς άλλη αντένδειξη στην αντιπηκτική αγωγή.

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για πυλαία υπέρταση, συστήνεται άμεση οισοφαγοαοστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση και αντιμετώπιση των κισρών οισοφάγου με φαρμακευτική προφύλαξη και περίδεση κισρών σε κισσούς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Δεν συστήνεται η συστηματική χρήση θρομβόλυσης με τοπικό καθετηριασμό. Συστήνεται θρομβόλυση σε εξειδικευμένα κέντρα σε επιλεγμένους ασθενείς όπως σε ασθενείς με θρόμβωση μεσεντερίου ή με εκτεταμένη θρόμβωση και σημεία ισχαιμίας εντέρου ή σε ασθενείς που επιδεινώνονται κλινικά παρά επαρκή αντιπηκτική θεραπεία

Σε μη-κιρρωτικούς ασθενείς με συμπτωματική οξεία θρόμβωση χωρίς σημεία ενεργούς αιμορραγίας, συστήνεται θεραπευτική δόση DOACs ή XMBH. Σε ασθενείς που έχουν αντένδειξη για DOACs συστήνεται αντιβιταμίνη K με INR 2-3.

Σε ασθενείς με θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο, συστήνεται XMBH ή DOACs. XMBH συστήνεται σε ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού σωλήνα, ενεργές βλάβες βλεννογόνου, καρκίνο του ουροποιογεννητικού με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή σε ασθενείς με πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με DOACs.

Σε κιρρωτικούς ασθενείς με συμπτωματική θρόμβωση, συστήνεται θεραπευτική δόση XMBH και γέφυρα με αντιβιταμίνη K ή DOACs εκτός αντένδειξης DOACs λόγω σοβαρή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Σε ασθενείς με νεφρική κάθαρση <30 mL/min, συστήνεται αγωγή με κλασική ηπαρίνη, απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη ή με το ήμισυ της θεραπευτικής δόσης της XMBH. Συστήνεται κλασική ηπαρίνη αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <15 mL/min.

Σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, συστήνεται εξατομικευμένη ελάττωσης

της δόσης ή καθυστέρηση έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής και αναστολή της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με φτωχή πρόγνωση.

Σε όλους τους ασθενείς συστήνεται ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 3 έως 6 μήνες και μακροχρόνια ή επ' αόριστον αγωγή σε ασθενείς με επέκταση της θρόμβωσης, υποτροπή μετά από διακοπή της αγωγής, μη προκλητή ή εμμένοντες παράγοντες κινδύνου.

Συστήνεται ίδια αντιμετώπιση σε μη συμπτωματικές τυχαία διαγνωσθείσες θρομβώσεις όπως σε ασθενείς με συμπτωματικές.

Σε ασθενείς με σύνδρομο Budd-Chiari συστήνεται επ' αόριστον αντιπηκτική αγωγή με ΧΜΒΗ, DOACs αν δεν αντενδείκνυται λόγω ηπατικής δυσλειτουργίας ή αντιβιταμίνη Κ σε ασθενείς με αντένδειξη για DOACs.

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την σύγκριση των DOACs και ΧΜΒΗ για την προφύλαξη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Το δεδομένα για το όφελος της χορήγησης των DOACs για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου είναι αντικρουόμενα. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών που νοσηλεύτηκαν για οξεία παθολογική νόσο συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι άλλης φαρμακολογικής προφύλαξης. Δεν παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου ΕΦΘ σε ασθενείς που έλαβαν DOACs σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν ΧΜΒΗ. Παρατηρήθηκε μετρίου βαθμού αύξησης του κινδύνου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου. Επιπλέον, το κλινικό όφελος των DOACs αφορούσε κυρίως την ελάττωση των ασυμπτωματικών εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων. Η προφύλαξη έναντι της θρομβοεμβολικής νόσου με DOACs σε νοσηλεύομενους ασθενείς με οξεία παθολογι-

κή νόσο αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου χωρίς ουσιαστικό όφελος σε σχέση με τις ΧΜΒΗ.

Υδροξυχλωροκίνη στο πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σποραδικές μελέτες αναφέρουν ότι η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των θρομβώσεων σε ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) και μπορεί να οδηγήσει στη ελάττωση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες. Αυτή η πιλοτική τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη με ανοιχτή θεραπεία διερεύνησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της υδροξυχλωροκίνης στην πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων σε 50 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ σύνδρομο που λάμβαναν συστηματική αντιθρομβωτική αγωγή έναντι της μονοθεραπείας με αντιθρομβωτική αγωγή. Η χορήγηση της υδροξυχλωροκίνης σχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό θρόμβωσης μετά από προσαρμογή των παραγόντων κινδύνου (ηλικία, φύλο, παραδοσιακοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, τριπλή θετικότητα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ιστορικό επαναλαμβανόμενων θρομβωτικών επεισοδίων και υποθεραπευτικά επίπεδα αντιπηκτικής θεραπείας). Η μακράς διάρκειας χρήση της υδροξυχλωροκίνης σχετίστηκε με την ελάττωση της συγκέντρωσης των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων εκτός από τα IgM αντισώματα καρδιολιπίνης των οποίων η ελάττωση ήταν ανεξάρτητη της θεραπείας. Απαιτούνται εκτενέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί το συμπέρασμα και να ερευνηθεί ο θρομβοπροστατευτικός ρόλος της υδροξυχλωροκίνης σε ασυμπτωματικούς φορείς αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Ασπιρίνη ή ηπαρίνη ή συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης για βελτίωση της έκβασης της κύησης σε γυναίκες με εμμένοντα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και επανειλημμένες αυτόματες αποβολές: συστηματική ανασκόπηση από την βάση δεδομένων Cochrane

Η ανασκόπηση αυτή διερεύνησε την επίδραση της χορήγησης ασπιρίνης ή ηπαρίνης ή και των δύο στην πρόληψη των επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών σε γυναίκες με εμμένοντα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APL). Συμπεριλήφθηκαν ένδεκα μελέτες με συνολικά 1672 γυναίκες που παρουσίασαν δύο ή περισσότερες αυτόματες αποβολές συνεχόμενες ή μη με θετικά APL σε δύο διαφορετικές μετρήσεις. Μια από τις μελέτες περιλάμβανε 1015 γυναίκες ενώ στις υπόλοιπες μελέτες συμμετείχε σημαντικά μικρότερος αριθμός. Ένα σημαντικό μέρος των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη δεν πληρούσαν τα κριτήρια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Τα όρια θετικότητας και το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο μετρήσεων των APL διέφεραν σημαντικά στις διάφορες μελέτες και μόνο μία μελέτη ανέφερε αναλυτικά τους τίτλους των APL. Η δοσολογία και ο τύπος της ηπαρίνης και της ασπιρίνης διέφεραν μεταξύ των μελετών. Γενικά, η ποιότητα τεκμηρίωσης είναι χαμηλή έως και πολύ χαμηλή λόγω του μικρού αριθμού των γυναικών που συμμετείχαν στις μελέτες και του υψηλού κινδύνου μεροληψίας. Η ανασκόπηση των μελετών έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία βεβαιότητα για την επίδραση της ασπιρίνης έναντι του ειδικού φαρμάκου στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές, τον κίνδυνο προ-εκλαμψίας, τις πρόωρες γεννήσεις ή την ενδομή-

τρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Ο συνδυασμός ηπαρίνης με ασπιρίνη σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη σχετίζεται με αύξηση του ποσοστού των ζωντανών γεννήσεων ενώ δεν έχει ευεργετική επίδραση στον κίνδυνο προ-εκλαμψίας, στις πρόωρες γεννήσεις ή στην ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός ηπαρίνης και ασπιρίνης σε εγκυμονούσες με δύο ή περισσότερες αυτόματες αποβολές και εμμένοντα θετικά APL μπορεί να αυξήσει το ποσοστό των ζωντανών γεννήσεων συγκρινόμενος με την χορήγηση μόνο ασπιρίνης. Εν τούτοις, απαιτούνται μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες μελέτες με καλά καθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για να την βέλτιστη αντιμετώπιση αυτών των γυναικών.

Λουσπατερόσπητη σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία: κλινική μελέτη φάσης 3

Οι ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η λουσπατερόσπητη, μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες υπερ-οικογένειας μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β μπορεί να ενισχύσει την ωρίμανση της ερυθρών αιμοσφαιρίων και να περιορίσει τις μεταγγίσεις. Σ' αυτήν την τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, τρίτη φάσης, με εικονικό φάρμακο μελέτη, 224 ενήλικες με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία έλαβαν λουσπατερόσπητη για τουλάχιστον 48 εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μείωση των μεταγγίσεων κατά τουλάχιστον 33%, από, την 13^η μέχρι και την 24^η εβδομάδα και σ' αυτό το μεσοδιάστημα των 12 εβδομάδων χρειάστηκαν τουλάχιστον 2 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων λιγότερες, ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος λουσπατερόσπητης σε σχέση με το σκέλος του ει-

κονικού φαρμάκου. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικό άλγος στα οστά, αρθραλγία, ζάλη, υπέρταση και υπερούριχαιμία. Η λουσπαρτασέπτη ελαττώνει τις ανάγκες σε μετάγγιση των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία και είναι καλά ανεκτή.

Σιδηρούχος καρβοξυμαλτόζη σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σιδηροπενία

Η σιδηροπενία παρατηρείται στο 80 % περίπου των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση ανεξάρτητα από το αν συνοδεύεται από αναιμία. Η μελέτη AFFIRM-AHF είναι μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη σε 15 χώρες παγκοσμίως και διερεύνησε την επίδραση της σιδηρούχου καρβοξυμαλτόζης σε ασθενείς που σταθεροποιήθηκαν μετά από ένα επεισόδιο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη συμπεριέλαβε 1132 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης <50% και σιδηροπενία με φερριτίνη <100 μg/L, ή φερριτίνη 100-299 μg/L και κορεσμό τρανσφερίνης <20%. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν πριν την έξοδο από το νοσοκομείο να λάβουν σιδηρούχο καρβοξυμαλτόζη ή εικονικό φάρμακο και έλαβαν επακόλουθες δόσεις έως και 24 εβδομάδες μετά την νοσηλεία τους, αναλόγως τον βαθμό της σιδηροπενίας. Στο σκέλος της σιδηρούχου καρβοξυμαλτόζης σημειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά λιγότερες νοσηλείες σχετιζόμενες με καρδιαγγειακά αίτια σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (217 vs 294) αλλά δεν παρατηρήθηκε ελάττωση των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια (77 vs 78). Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδηρούχου καρβοξυμαλτόζης ελάττωσε τον κίνδυνο επακόλουθων νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς επίδραση στην θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια στο διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών. Τα

αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση σιδηρούχου καρβοξυμαλτόζης σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης <50 % και συνοδό σιδηροπενία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ARNOLD DA, HEDDLE NM, COOK RJ, et al: Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2020 Sep;7(9): e640-e648.
2. YU Y, WANG M, HOU Y, et al: High-dose dexamethasone plus recombinant human thrombopoietin vs high-dose dexamethasone alone as frontline treatment for newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: A prospective, multicenter, randomized trial. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12): 1542-1552.
3. NEWLAND AC, BSÁNCHEZ-GONZÁLEZ B, REJTÓ L, et al: Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2020 Feb;95(2):178-187.
4. ROBAK T, KAŹMIERCZAK M, JARQUE I, et al: Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020 Sep 8;4(17):4136-4146.
5. ZANINETTI C, GRESELE P, BERTOMORO A, et al: Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase 2 clinical trial. *Haematologica.* 2020;105(3):820-828.
6. COPPO P, BUBENHEIM M, AZOULAY E, et al: A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2020 Online ahead of print.
7. DUTT T, SHAW RB, STUBBS MJ, et al: Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. *Blood.* 2020 Online ahead of print.
8. VÖLKER L, KAUFELD J, MIESBACH W, et al: Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2020 Jul 14;4(13):3085-3092.
9. VÖLKER LA, KAUFELD J, MIESBACH W, et al: ADAMTS13 and VWF activities guide individu-

- alized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020 Jul 14;4(13):3093-3101.
10. ZHENG XL, VESELY SK, CATALAND SR, et al: ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2496-2502.
 11. RÖTH A, NISHIMURA JI, NAGY Z, GAÀL-WEISINGER J, et al: The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020 Mar 19;135(12):912-920.
 12. AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, et al: Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated With Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:1599-607.
 13. MULDER FI, BOSCH FTM, YOUNG AM, et al: Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020 Sep 17;136(12):1433-1441.
 14. ORTEL TL, NEUMANN I, AGENO W, et al: American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
 15. BEYER-WESTENDORF J, TITTL L, BISTERVELS N, et al: Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020 Dec;7(12):e884-e891.
 16. DI NISIO M, VALERIANI E, RIVA N, et al: Anti-coagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anti-coagulation. *J Thromb Haemost* 2020 Jul;18(7):1562-1568.
 17. NEUMANN I, IZCOVICH A, ZHANG Y, et al: DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv.* 2020 Apr 14;4(7):1512-1517.
 18. KRAVVARITI E, KOUTSOGIANNI A, SAMOLI E, et al: The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr;19(4):102491.
 19. HAMULYÁK EN, SCHERES LJ, MARIJNEN MC, et al: Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 2;5(5):CD012852.
 20. CAPPELLINI MD, VIPRAKASIT V, TAHER AT, et al: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1219-1231.
 21. PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD, et al: Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

Ν. Κανέλλιας, Δ. Φωτίου, Ε. Τέρπος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η χορήγηση *Luspatercept*, μείωσε τη σοβαρότητα της αναιμίας και την ανάγκη για μεταγγίσεις σε ασθενείς με ΜΔΣ με δακτυλίοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί στην ερυθροποιητίνη
- Η χορήγηση *Λεναλιδομίδης* σε δόση 5 mg σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου χωρίς αναιμία, καθυστέρησε το χρόνο μέχρι την εμφάνιση μεταγγίσεων και βελτίωσε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης
- Ο συνδυασμός *Λεναλιδομίδης* σε συνδυασμό με *κυτταραβίνη/ιδαρουβικίνη*, ως θεραπεία διάσωσης ήταν δραστικός σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΑ και ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου
- Το *Enasidenib* ήταν καλά ανεκτό και οδήγησε σε ανταποκρίσεις σε ασθενείς με ΜΔΣ οι οποίοι εμφάνιζαν μετάλλαξη του *IDH2*, μετά από αποτυχία των συμβατικών θεραπειών
- Η χορήγηση *Selinexor* οδήγησε σε εμφάνιση ανταποκρίσεων σε ασθενείς με ΜΔΣ και ΟΜΑ οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων
- Η χορήγηση *Rigosertib* σε συνδυασμό με *Αζακυτιδίνη*, οδήγησε σε εμφάνιση ανταποκρίσεων σε ασθενείς με ΜΔΣ μετά από αποτυχία υπομεθυλιωτικών παραγόντων
- Το 2020 το *European Leukemia network (ELN)* και το *National comprehensive cancer network (NCCN)* εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής για την επιλογή ασθενών που είναι κατάλληλοι για την διακοπή αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI)
- Τον Δεκέμβριο του 2020 εγκρίθηκε από τον *FDA* η συμπληρωματική αίτηση νέου φαρμάκου για την *πονατινίβη (ICLUSIG®)* σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία με ανθεκτικότητα ή μη ανοχή σε τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες με αναστολείς τυροσινικών κινάσεων. Η έγκριση δόθηκε για ένα βελτιστοποιημένο δοσολογικό σχήμα το οποίο τροποποιείται βάση ανταπόκρισης
- Η *μπομεντεμστάτη (bomedemstat)* έλαβε το 2020 έγκριση ορφανού φαρμάκου με τη διαδικασία *fast track* από τον *FDA* για την μυελοϊνωση και την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και έγκριση μέσω της διαδικασίας *PRIME* από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκου για την θεραπεία της μυελοϊνωσης

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) χαμηλού κινδύνου και αναμία, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση ερυθροποιητικής εξαρτώνται από μεταγίσεις. Η Λουσπατερσέπτη (Luspatercept), είναι μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης, η οποία προσδένεται στους συνδέτες της υπεροικογένειας TGF- β , με αποτέλεσμα την καταστολή των σηματοδοτικών μονοπατιών SMAD2 και SMAD3 έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μία μελέτη φάσης 2. Σε αυτή τη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς με πολύ χαμηλού, χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδορίως Luspatercept (σε δόση 1 έως 1.75 mg ανά κιλό ΣΒ) ή εικονικό φάρμακο κάθε τρεις εβδομάδες. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ανεξαρτητοποίηση από τις μεταγίσεις για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο με 8 εβδομάδες κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων και το δευτερογενές καταληκτικό σημείο η ανεξαρτητοποίηση από μεταγίσεις για 12 εβδομάδες εξεταζόμενη κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1 έως 24 και 1 έως 48. Από τους 229 ασθενείς που έλαβαν μέρος 153 έλαβαν Luspatercept και 76 εικονικό φάρμακο. Η ανεξαρτητοποίηση από μεταγίσεις για 8 εβδομάδες ή παραπάνω επιτεύχθηκε στο 38% των ασθενών στην ομάδα του Luspatercept και στο 13% σε αυτή του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Η ανεξαρτητοποίηση από μεταγίσεις για 12 εβδομάδες ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του Luspatercept (28% έναντι 8% για τις εβδομάδες 1 έως 24, και 33% έναντι 12% για τις εβδομάδες 1 έως 48; $P < 0,001$ και για τις δύο ομάδες). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κόπωση, διάρροια, ναυτία και ζάλη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώθηκε με το πέρασμα του χρόνου. Η χορήγηση Luspatercept, μείωσε τη σοβαρότητα της αναμίας και

την ανάγκη για μεταγίσεις σε ασθενείς με ΜΔΣ με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί στην ερυθροποιητική ή είχαν διακόψει τη χορήγησή της λόγω παρενεργειών¹.

Ασθενείς με χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ και διαγραφή του χρωμοσώματος 5 εμφανίζουν ανάγκη μεταγίσεων, σύντομα μετά τη διάγνωση. Η Λεναλιδομίδη, αποτελεί θεραπεία επιλογής σε αυτή την ομάδα ασθενών. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη φάσης III εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της πρώιμης χορήγησης Λεναλιδομίδης στην επιμήκυνση του χρόνου μέχρι την έναρξη μεταγγισιοθεραπείας. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 61 ασθενείς, εκ των οποίων 82% ήταν γυναίκες. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 72 έτη (εύρος 37-89), ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 3.6 μήνες και η διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 9,8g/dL (7,1-11,7 g/dL). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Λεναλιδομίδη (5mg/μέρα σε συνεχόμενη χορήγηση) έναντι εικονικού φαρμάκου. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 2 έτη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη μεταγίσεων ήταν 75,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν Λεναλιδομίδη και 25,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR 2.703, 95CI 1.162-6.286, $p = 0,021$). Median Hb improvement in responders was Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, η διάμεση τιμή βελτίωσης της αιμοσφαιρίνης ήταν 2,8 g/dL. 58 ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Αιματολογική τοξικότητα καταγράφηκε σε 40 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Λεναλιδομίδη (50% βαθμού 3/4) και σε 4 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (25% βαθμού 3/4). Συμπερασματικά, η χορήγηση Λεναλιδομίδης σε δόση 5 mg σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου χωρίς αναμία, καθυστέρησε το χρόνο μέχρι την εμφάνιση μεταγίσεων, βελτίωσε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και εμφάνισε διαχειρίσιμο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών².

Ασθενείς με υψηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) έχουν φτωχή

πρόγνωση. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 1, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης Λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με κυτταραβίνη/ιδارουβικίνη, ως θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ και ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ. Στη μελέτη συμμετείχαν 33 ασθενείς (30 με ΟΜΛ και 3 με ΜΔΣ). Το δοσολογικό σχήμα, περιελάμβανε τη χορήγηση Λεναλιδομίδης σε δόση 25mg/μέρα για 21 μέρες, κυτταραβίνης τις μέρες 5-8 σε δόση 1g/m² και Ιδαρουβικίνης τις μέρες 5-7 σε δόση 8mg/m². Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εμπύρετος ουδετεροπενία, εξάνθημα σήψη και νεφρική βλάβη. 14 ασθενείς, πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR) και 4 πλήρη ύφεση χωρίς ταυτόχρονη αιματολογική ανάκαμψη (CRi) με συνολικό ποσοστό CR/CRi 56%. Η συνολική επιβίωση ενός και δύο ετών ήταν 24% και 10% αντίστοιχα. 10/18 ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίθηκαν, έλαβαν αλλογενή μεταμόσχευση με συνολική επιβίωση ενός έτους 40%. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι ο συνδυασμός αυτός ήταν δραστηριός σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ και ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου³.

Μεταλλάξεις της ισοκιτρικής δευδρογενέσης-2 διαπιστώνονται σε περίπου 5% των ασθενών με ΜΔΣ και οδηγούν σε υπερμεθυλίωση των ιστονών, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων. Το *enasidenib*, ένας αναστολέας των μεταλλαγμένων IDH-2 πρωτεϊνών εμφανίζει δραστηριότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 1-2 έλαβαν μέρος 17 ασθενείς με ΜΔΣ και μετάλλαξη της IDH2 (διάμεση ηλικία, 67 έτη (60,5-73,0)). Οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος *Enasidenib* σε δόση 60-300 mg σε κύκλους διάρκειας 28 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν διάμεσο αριθμό 3 κύκλων θεραπείας (2-15 κύκλοι για όλους τους ασθενείς, ενώ πέντε ασθενείς (29%) έλαβαν ≥12 κύκλους). Κατά την έναρξη της μελέτης, τρεις (18%) ασθενείς είχαν υποτροπιάσει μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, 13 (76%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες και δέκα (59%) είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Δεν διαπιστώθηκαν περιοριστικές της δόσης τοξικότητες. Οι πιο συχνές ανεπι-

θύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία ήταν διάρροια και ναυτία (σε 9 [53%] ασθενείς). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν έμμεση υπερχολερυθριναιμία (σε 6 [35%] ασθενείς), πνευμονία (σε 5 [29%] ασθενείς) και θρομβοπενία (σε 4 [24%] ασθενείς). Πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς ήταν πνευμονία (σε 5 [29%] ασθενείς), σύνδρομο λύσης όγκου (σε 3 [18%] ασθενείς) και σήψη, κοιλιακός πτερυγισμός, έμμεση υπερχολερυθριναιμία, εγκεφαλική αιμορραγία και αλλαγή νοητικής κατάστασης (σε 2 [12%] ασθενείς το καθένα). Δεν σημειώθηκαν θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 11 μηνών (6,8-23,0), 9 ασθενείς (53% 95% CI 28-77) ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 9.2 μήνες (95% CI). Έξι (46%) από τους 13 ασθενείς, είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 16,9 μήνες (95% CI 1,5-32,3) και η μέση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση ήταν 11 μήνες (1,5-16,7). Το *Enasidenib* ήταν καλά ανεκτό και οδήγησε σε ανταποκρίσεις σε ασθενείς με ΜΔΣ οι οποίοι εμφάνιζαν μετάλλαξη του IDH2, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Ο έλεγχος για μεταλλάξεις του IDH-2 είναι χρήσιμος σε ασθενείς με ΜΔΣ και μπορεί να αναδείξει ασθενείς οι οποίοι ωφελούνται από τη χορήγηση *Enasidenib*, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι δεν εμφάνισαν ανταπόκριση σε συμβατικές θεραπείες⁴.

Η διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ οι οποίοι εμφάνισαν ανθεκτικότητα στη χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων είναι μικρότερη από 6 μήνες. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αναστολή της πυρηνικής πρωτεΐνης εξπορτίνης-1 (XPO1) επάγει τη συσσώρευση του p53 στον πυρήνα και αναστέλλει την σηματοδοτική οδό NF-κB. Τα μόρια αυτά αποτελούν θεραπευτικούς στόχους σε ασθενείς με ΜΔΣ. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 2 συμμετείχαν 25 ασθενείς ηλικίας με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υψηλού κινδύνου ή οξεία μυελογενή λευχαιμία ανθεκτική στους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς έλαβαν από του

στόματος selinexor 60 mg δύο φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες, σε κύκλους διάρκειας τριών εβδομάδων. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 8,5 μήνες (IQR 3, 1-12,2). Στους 23 αξιολογήσιμους ασθενείς, το συνολικό ποσοστό απόκρισης ήταν 26% (95% CI 10-48). Έξι ασθενείς πέτυχαν πλήρη ύφεση μυελού, και επιπλέον 12 ασθενείς (52%, 95% CI 31-73) εμφάνισαν σταθερή νόσο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η θρομβοπενία (8/25 ασθενείς 32%) και η υπονατρίαμια (5/25 20%). Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Η χορήγηση Selinexor οδήγησε σε εμφάνιση ανταποκρίσεων σε ασθενείς με ΜΔΣ και ΟΜΛ οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων με διαχειρισμό προφύλ ανεπιθύμητων ενεργειών⁵.

Σε αυτή τη μελέτη φάσης Ι συμμετείχαν 18 ασθενείς, με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ, n = 9), οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ n = 8) και χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ n = 1) οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενως (n=10), ή είχαν υποτροποπίσει μετά από θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες (n=8). Οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος rigosertib, έναν αναστολέα της μεταβολικής οδού του Ras-effector, σε 3 διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (140 mg δύο φορές την ημέρα, 280 mg δύο φορές την ημέρα ή 840 mg ανά ημέρα [560 mg πρωί / 280 mg το βράδυ]) για 3 εβδομάδες σε κύκλους τεσσάρων εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν επίσης αζακτιδίνη (75mg/m²/ημέρα για 7 ημέρες) κατά τη δεύτερη εβδομάδα. Ο συνδυασμός ήταν καλά ανεκτός. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που έλαβαν οι ασθενείς ήταν 4 (1-41) Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πρώτου ή μεγαλύτερου βαθμού εμφάνισε το 72% των ασθενών. Δεν διαπιστώθηκαν τοξικότητες οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (50%), δυσκοιλιότητα, κόπωση και ναυτία (44%) και πνευμονία και πόνος στην πλάτη (33%). Η συνολική ανταπόκριση ήταν 56%, με επίτευξη ανταποκρίσεων σε 7/9 ασθενείς με ΜΔΣ/ΧΜΜΛ(78%) και σε 2/7 ασθενείς με ΟΜΛ (29%). Η χορήγηση Rigosertib σε συνδυασμό με Αζακτιδίνη, οδήγησε

σε εμφάνιση ανταποκρίσεων σε ασθενείς με ΜΔΣ μετά από αποτυχία υπομεθυλιωτικών παραγόντων⁶.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Το 2020 το European Leukemia network (ELN) και το National comprehensive cancer network (NCCN) εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής για την επιλογή ασθενών που είναι κατάλληλοι για την διακοπή αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI). Με βάση το ELN για να γίνει ασφαλής διακοπή της θεραπείας με TKI πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον τα παρακάτω: (1) διάγνωση ΧΜΛ στην πρώτη χρόνια φάση της νόσου (2) Ο TKI να έχει δοθεί ως πρώτη γραμμή θεραπείας ή ως δεύτερη στην περίπτωση που η αλλαγή έγινε λόγω μη ανοχής της θεραπείας πρώτης γραμμής (3) ≥5 έτη θεραπείας με TKI πρώτης γενιάς ή 4 έτη με TKI δεύτερης γενιάς (ντασατινίβη, νιλοτινίβη, ή μοσοουτινίβη) και (4) ≥2 έτη παρατεταμένης βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης με MR4 τουλάχιστον. Τα NCCN κριτήρια είναι λιγότερο αυστηρά και αναφέρουν ότι απαιτούνται τουλάχιστον 3 έτη θεραπείας και ≥2 έτη παρατεταμένης βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης, με MR4 τουλάχιστον. Οι ασθενείς με ανθεκτική ΧΜΛ χρόνιας φάσης που έχουν πετύχει βαθιά μοριακή ανταπόκριση με TKI ως θεραπεία διάσωσης δεν αποκλείονται από την προσπάθεια διακοπής θεραπείας. Τα δεδομένα από την τριετή μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών στην μελέτη DASCERN ανέδειξαν ότι στους ασθενείς αυτούς τα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας είναι λιγότερο ευνοϊκά αλλά η ασφάλεια φαίνεται να διατηρείται⁷. Στην μελέτη STOP 2G-TKI, η τετραετής αθροιστική επίπτωση απώλειας βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης μετά από την διακοπή της ντασατινίβης ή της νιλοτινίβης ήταν 76,9% στους ασθενείς με ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή ανθεκτικής νόσου στην νιλοτινίβη έναντι μόλις 35,5% στους ασθενείς χωρίς τέτοιο ιστορικό αλλά όλες οι υποτροπές ελέγχθηκαν επαρκώς με την επανέναρξη της θεραπείας⁸.

Τον Δεκέμβριο του 2020 εγκρίθηκε από τον FDA η συμπληρωματική αίτηση νέου φαρμάκου για την πονατινίβη (ICLUSIG®) της εταιρίας TAKEDA σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία με ανθεκτικότητα ή μη ανοχή σε τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες με αναστολείς τυροσινικών κινάσων. Η έγκριση δόθηκε για ένα βελτιστοποιημένο δοσολογικό σχήμα το οποίο τροποποιείται βάση ανταπόκρισης, ξεκινώντας στα 45mg την ημέρα και μειώνοντας στα 15mg όταν επιτευχθεί $\leq 1\%$ BCR-ABL1IS. Το σχήμα αυτό στοχεύει σε ένα καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας-τοξικότητας και στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων των αρτηριακών θρομβώσεων. Η έγκριση δόθηκε με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 2 OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment In CML) και τα αποτελέσματα από την πενταετή ανάλυση δεδομένων της μελέτης φάσης 2 PACE (Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation). Η μελέτη OPTIC είναι μια συνεχιζόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη που εξετάζει διαφορετικά δοσολογικά σχήματα έναρξης του ICLUSIG (15 mg, 30 mg, 45 mg) σε ασθενείς με ανθεκτική ΧΜΛ χρόνιας φάσης ή σε ασθενείς με μετάλλαξη T315I οι οποίοι είχαν λάβει οποιοδήποτε αριθμό προηγούμενων θεραπειών⁹.

Εντάχθηκαν συνολικά 282 ασθενείς και 94 ασθενείς έλαβαν 45mg ως δόση έναρξης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίτευξη $\leq 1\%$ BCR-ABL1IS στους 12 μήνες. Εντάχθηκαν ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στον προηγούμενο αναστολέα τυροσινικής κινάσης και από τους οποίους το 65% δεν είχε πετύχει ανταπόκριση καλύτερη της πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης. Στους 12 μήνες, το 42% από τους 88 ασθενείς που έλαβαν το νέο δοσολογικό σχήμα πονατινίβης (45mg δόση έναρξης και μείωση στα 15mg με την επίτευξη ανταπόκρισης) πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, την επίτευξη BCR-ABL1IS. Το 73% διατήρησε την ανταπόκριση αυτή σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28,5 μηνών. Όσον αφορά το προφίλ τοξικότητας, στο 13% παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών και το 7% τοξικότητα βαθμού 3 η μεγαλύτερη κατά τα CTCAE κριτήρια.

Η μελέτη PACE αξιολόγησε την αποτελε-

σματικότητα και ασφάλεια της πονατινίβης σε ασθενείς με ΧΜΛ και με θετική στο χρωμόσωμα Philadelphia Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή είχαν κακή ανοχή στην ντασατινίβη ή νιλοτινίβη και ασθενείς με T315I μετάλλαξη. Συνολικά 445 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πονατινίβη στην αρχική δόση των 45mg/ημέρα. Το 93% των ασθενών είχε λάβει θεραπεία με τουλάχιστον 2 προηγούμενους αναστολείς τυροσινική κινάσης και το 56% με τουλάχιστον 3. Το 55% από τους 267 ασθενείς με ΧΜΛ πέτυχε μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) στους 12 μήνες (το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης) και το 70% από τους 64 ασθενείς με ΧΜΛ και T315I. Στο 26% παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότερες ήταν το εξάνθημα, οι αρθραλγίες, το κοιλιακό άλγος, η κόπωση, η δυσκοιλιότητα, ο πονοκέφαλος και άλλα¹⁰.

Το 2020 παρουσιάστηκαν τα δεδομένα από την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών με ΧΜΛ-χρόνιας φάσης που έλαβαν ντασατινίβη 50mg την ημέρα ως πρώτη γραμμή θεραπείας τα οποία υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της. Από τους 81 ασθενείς, δυο δεν πέτυχαν κυτταρογενετική ή μοριακή ανταπόκριση. Στους 12 μήνες τα αθροιστικά ποσοστά βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης, MMR4 και MMR4,5 ήταν 81%, 55% και 49% αντίστοιχα και στα δύο έτη κανείς από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε εκτροπή της νόσου σε οξεία ή βλαστική φάση. Διακοπή της θεραπείας καταγράφηκε στο 25% των ασθενών (διάμεση διάρκεια διακοπής 13 ημέρες) ενώ σε 4 από αυτούς έγινε μείωση της δόσης¹¹. Τα δεδομένα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης ≥ 48 μηνών από την μελέτη φάσης 3 RERISE σε ασθενείς με νέα διάγνωση ΧΜΛ χρόνιας φάσης ανέδειξαν υψηλότερα ποσοστά βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης στους ασθενείς που έλαβαν ραντοτινίμη 300mg (86%) ή 400mg (83%) έναντι αυτών που έλαβαν ιματινίβη (75%). Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων, ήταν 94% και 94% για τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίβη, 99% και 97% για τους ασθενείς που έλαβαν 300mg ραντοτινίβης και 95% και 93% για τους ασθενείς που έλαβαν 400mg ραντοτινίβης αντίστοιχα.

Τα ποσοστά αποτυχίας θεραπείας της νόσου ήταν όμως υψηλότερα για τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίβη (19%) έναντι αυτών που έλαβαν ραντοτινίβη 300 mg (6%; $p = 0,0197$) ή 400 mg (5%; $p = 0,0072$). Το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό από τα πιο πρώιμα δεδομένα και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν εντός 12 μηνών¹².

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

Η βομεντεμστάτη (bomedemstat, IMG-7289) είναι ένας αναστολέας της λυσίνης απομεθυλάσης 1 (LSD1 or KDM1A) η οποία έχει λάβει έγκριση ορφανού φαρμάκου με τη διαδικασία fast track από τον FDA για την μυελοϊνωση και την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και έγκριση μέσω της διαδικασίας PRIME από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκου για την θεραπεία της μυελοϊνωσης. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν 3 συνεχιζόμενες μελέτες open-label φάσης 2 όπου χορηγείται το φάρμακο σε ασθενείς με μυελοϊνωση, αληθή πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση. Εντάσσονται ασθενείς με μυελοϊνωση που είναι ανθεκτικοί στην θεραπεία με αναστολείς της κινάσης Janus και ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση που έχουν αποτύχει σε μια γραμμή θεραπείας. Παρουσιάστηκαν πρόσφατα τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης από την συνεχιζόμενη μελέτη φάσης 2β χορήγησης της βομεντεμστάτης σε ασθενείς με ανθεκτική μυελοϊνωση. Η δοσολογία καθορίστηκε με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων με στόχο τη δόση 50-100 κ/μL. Συνολικά εντάχθηκαν 40 ασθενείς: 45% με πρωτογενή μυελοϊνωση, 38% με PET- μυελοϊνωση και 17% με PPV-μυελοϊνωση. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν είχαν λάβει ριζουλιτινίβη, 65% είχαν λάβει πάνω από 4 γραμμές θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της φεδρατινίβης. Το 62% ήταν υψηλού κινδύνου κατά IPSS. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 110 μέρες και από τους ασθενείς που εντάχθηκαν 14 ήταν διαθέσιμοι για αξιολόγηση του σκορ συμπτωμάτων (TTS) στις 24 εβδομάδες. Συνολικά 86% είχαν μείωση στο TSS, και το 30% πάνω από

50% μείωση στο σκορ. Στους 10 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για μείωση του όγκου του σπληνός (SVR) το 100% είχε μείωση και το 20% πάνω από 35% μείωση. Το 70% από του 30 ασθενείς που αναλύθηκαν είχε σταθερά ή βελτιωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (> 1 g/dL). Το 95% από τους 38 ασθενείς είχε ανεπιθύμητα συμβάντα (771 συνολικά) από τα οποία 33 ήταν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα¹³.

Μυελοϊνωση

Το 2019, 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 με βάση τα αποτελέσματα από τη διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III JAKARTA. Το 2020 η φεντρατινίβη έλαβε έγκριση και για χορήγηση σε ασθενείς με ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου μυελοϊνωση με ανθεκτική νόσο ή κακή ανοχή στην ριζουλιτινίβη. Η έγκριση δόθηκε με βάση τα αποτελέσματα από την μελέτη φάσης II JAKARTA2. Ασθενείς με ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου μυελοϊνωση ($n=97$) οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή είχαν κακή ανοχή στη θεραπεία με ριζουλιτινίβη έλαβαν φεντρατινίβη 400mg την ημέρα σε κύκλο 28 ημερών. Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας της προηγούμενης θεραπείας με ριζουλιτινίβη ήταν 10,7 μήνες¹⁴. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η ο ρυθμός μείωσης του όγκου του σπληνά (SVRR $\geq 35\%$ μείωση του όγκου από την έναρξη θεραπείας έως την ολοκλήρωση του 6ου κύκλου). Το SVVR ήταν 31% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανάλυση κατά πρόθεση θεραπείας. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης SVVR δεν έχει επιτευχθεί ακόμα. Το ποσοστό ανταπόκρισης με βάση τη μείωση των συμπτωμάτων ($\geq 50\%$ μείωση από την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος του έκτου κύκλου στο σκορ μείωσης των συμπτωμάτων) ήταν 27%. Όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, παρατηρήθηκαν αναμία βαθμού 3-4 στο 38% και θρομβοπενία στο 22% των ασθενών.

Παρουσιάστηκαν επίσης τα αποτελέσμα-

τα από την μελέτη φάσης 2 (NCT02515630) όπου χορηγήθηκε η μομελοτινίβη (mometinib) σε 41 ασθενείς με μυελοίνωση εξαρτημένους από μεταγγίσεις συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μομελοτινίβη είναι ένας αναστολέας του JAK1/2 και του ACVR1. Ως ανταπόκριση μη εξάρτησης από μεταγγίσεις συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ορίστηκε το διάστημα ≥ 12 εβδομάδων ελεύθερων μεταγγίσεων σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο της μελέτης. Η ανταπόκριση αυτή επιτεύχθηκε σε 17 ασθενείς (41%, 95% confidence interval 26-58%). Συνολικά 14 ασθενείς (34% (95% CI, 20%-51%)) παρέμειναν ελεύθεροι μεταγγίσεων εντός 24 εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας. Επίσης, το 78% των ασθενών που δεν πέτυχαν την παραπάνω ανταπόκριση, πέτυχαν $\geq 50\%$ μείωση στις ανάγκες μεταγγίσεων για > 8 εβδομάδες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν ο βήχας, η διάρροια και η ναυτία¹⁵.

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

Το 2020 τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν για την θεραπεία της αληθούς πολυκυτταραιμίας και της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ήταν περιορισμένα. Παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης μελέτης μη-κατωτερότητας φάσης 3 PROUD-PV και τα αποτελέσματα από την ενδιάμεση ανάλυση (36 μηνών) της μελέτης επέκτασης CONTINUATION-PV. Στις μελέτες αυτές συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα χορήγησης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα 2b (ropeginterferon alfa 2b - Besremi) έναντι της στάνταρ θεραπείας σε ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία σε διάστημα 3 ετών. Εντάχθηκαν ασθενείς από 48 κέντρα στην Ευρώπη, με διάγνωση αληθούς πολυκυτταραιμίας αρχικού σταδίου που δεν είχαν λάβει κυτταρομειωτική θεραπεία ή είχαν λάβει λιγότερο από 3 έτη θεραπείας με υδροξυουρία. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν ροπεγκιντερφερόνη άλφα 2b κάθε 2 εβδομάδες, υποδορίως, στην δόση έναρξης των 100μg έναντι υδροξυουρίας στην δόση έναρξης των 500mg/ημέρα. Μετά από ένα έτος θεραπείας οι ασθενείς

μπορούσαν να ενταχθούν στην μελέτη επέκτασης CONTINUATION-PV. Το αρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης PROUD-PV ήταν η μη-κατωτερότητα όσον αφορά την επίτευξη πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης με φυσιολογικό μέγεθος σπληνός στο σκέλος της ροπεγκιντερφερόνης άλφα 2b στους 12 μήνες. Τα συμπληρωματικά καταληκτικά σημεία της μελέτης CONTINUATION-PV ήταν η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση με φυσιολογικό μέγεθος σπληνός και βελτιωμένο φορτίο νόσου. Συνολικά εντάχθηκαν και τυχαίοποιήθηκαν 257 ασθενείς στην μελέτη PROUD-PV και 171 ασθενείς συνέχισαν στην μελέτη CONTINUATION-PV. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 182,1 εβδομάδες στο σκέλος της ροπεγκιντερφερόνης άλφα 2b και 164,5 εβδομάδες στο σκέλος της στάνταρ θεραπείας εκλογής. Στην μελέτη PROUD-P, 26 στους 131 ασθενείς (21%) που έλαβαν ροπεγκιντερφερόνη άλφα 2b έναντι 34 στους 123 ασθενείς (28%) στο σκέλος της στάνταρ θεραπείας πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στην μελέτη CONTINUATION-PV, στους 36 μήνες, πλήρη αιματολογική ανταπόκριση με βελτιωμένο φορτίο νόσου επιτεύχθηκε σε 50 από τους 95 ασθενείς (53%) στο σκέλος της ροπεγκιντερφερόνης άλφα 2b και σε 23 από τους 74 (38%) ασθενείς που έλαβαν υδροξυουρία ($p=0,044$). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 σχετιζόμενες με τη θεραπεία ήταν η αυξημένη γ -γλουταμιλοτρανσφεράση στο (6%), και η αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (3%) στο σκέλος της ροπεγκιντερφερόνης άλφα 2b και η λευκοπενία (5%) και η θρομβοπενία (4%) στο σκέλος της στάνταρ θεραπείας εκλογής. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με αρχικού σταδίου αληθή πολυκυτταραιμία η ροπεγκιντερφερόνη άλφα 2b είναι αποτελεσματική στην επίτευξη αιματολογικών ανταποκρίσεων. Στους 12 μήνες δεν επιτεύχθηκε μη-κατωτερότητα έναντι του σκέλους της υδροξυουρίας αλλά οι αιματολογικές ανταποκρίσεις βελτιώθηκαν και ξεπέρασαν αυτές του σκέλους της υδροξυουρίας στους 36 μήνες¹⁶.

Στα πλαίσια καθορισμού της καταλληλότερης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση διεξήχθη μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή φάσης 3 μελέτη όπου μελετήθηκαν 3

διαφορετικά δοσολογικά σχήματα ασπιρίνης. Ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν σε χρόνια βάση ασπιρίνη σε χαμηλή δόση (245) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν (1:1:1) 100mg ασπιρίνης 1, 2, ή 3 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες. Μετρήθηκαν τα επίπεδα στο αίμα της Θρομβοξάνης B2 (sTXB2), η οποία είναι δείκτης της δράσης της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX1) των αιμοπεταλίων, και η απέκκριση του μεταβολίτη της προστακυκλίνης (PGIM) στα ούρα στην τυχαιοποίηση και μετά από 2 εβδομάδες ως τα υποκατάστατα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη 2 ή 3 φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μειωμένη διατομική μεταβλητότητα και χαμηλότερα διάμεσα επίπεδα sTXB2 (ng/ml) έναντι των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη 1 φορά την ημέρα 4 (2,1-6,7; n = 79), 2,5 (1,4-5,65, n = 79), και 19,3 (9,7-40; n = 85), αντίστοιχα. Η νεφρική απέκκριση PGIM ήταν συγκρίσιμη και στα 3 σκέλη. Συμπερασματικά η συνιστάμενη δόση των 75-100mg ασπιρίνης για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση είναι ανεπαρκής για να επιτευχθεί μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Η αντιαιμοπεταλιακή απόκριση στην χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά μειώνοντας το διάστημα χορήγησης στις 12 ώρες¹⁷.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- FENAUX P, PLATZBECKER U, MUFTI G, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020; 382(2):140-151.
- LOPEZ CADENAS F, LUMBRERAS E, XICOY B, et al. Phase 3 Study of Lenalidomide (LEN) Vs Placebo in Non-Transfusion Dependent (TD) Low Risk Del(5q) MDS Patients. *Blood.* 2020; 136(Supplement 1):28-91.
- SAYGIN C, LARKIN K, BLACHLY JS, et al. A phase I study of lenalidomide plus chemotherapy with idarubicin and cytarabine in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol.* 2020; 95(12):1457-65.
- STEIN EM, FATHI AT, DiNARDO CD, et al. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(4):e309-e19.
- TAYLOR J, MI X, PENSON A, et al. Safety and activity of selinexor in patients with myelodysplastic syndromes or oligoblastic acute myeloid leukaemia refractory to hypomethylating agents: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8):e566-e574.
- NAVADA S, GARCIA MANERO G, ODCHIMAN REISSIG R, et al. Rigosertib in combination with azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia: Results of a phase 1 study. *Leuk Res.* 2020; 94:106369.
- CORTES JE, JIANG Q, WANG J, et al. Dasatinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and suboptimal responses to 3 months of imatinib therapy: 3-year extended follow-up (FU) from DASCERN. Paper presented at 25th Annual Congress of the European Hematology Association. Abstract EP756. 12 June 2020. Virtual.
- SHAH NP, GARCIA-GUTI ERREZ V, JIM ENEZ-VELASCO A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(3):650-659.
- CORTES J, LOMAIA E, TURKINA A, et al. Interim Analysis from the OPTIC Trial, a Dose-Ranging Study of 3 Starting Doses of Ponatinib. Abstract #S172. 25th Congress of the European Hematology Association. (EHA25; June 11 - 14, 2020)
- CORTES J, DONG-WOOK K, JAVIER PI. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018; 132(4):393-404.
- NAQVI K, JABBOUR E, SKINNER J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2020:126.
- DO YR, KWAK JY, KIM JA, et al. Long-term data from a phase 3 study of radotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed, chronic myeloid leukemia in the chronic phase (RERISE). *Brit J Haematol.* 2020;189:303-31.
- YACOUB A, PETTIT KM, BRADLEY TJ, et al. A

- Phase 2 Study of the LSD1 Inhibitor IMG7289 (bomedemstat) for the Treatment of Advanced Myelofibrosis. ASH Dec 2020. Poster 634.
14. HARRISON CN, SCHAAP N, VANNUCCHI AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: an updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol.* 2020; 95: 594-603.
 15. OH ST, TALPAZ M, GERDS AT, et al. ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. *Blood Adv.* 2020; 4: 4282- 4291.
 16. GISSLINGER H, KLADE C, GOERGIEV P, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020;7:196-208.
 17. ROCCA B, TOSETTO A, BETTI S, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood.* 2020;136: 171-182.

Νοσήματα αίματος και νεοπλασίες Λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Οι ασθενείς με ΧΛΛ που νόσησαν από SARS-CoV-2 εμφανίζουν πολύ υψηλά ποσοστά νοσηλείας και σημαντική θνητότητα σχετιζόμενα με τον ιό, ανεξάρτητα του αν λαμβάνουν ή όχι θεραπεία για την νόσο
- Ο συνδυασμός ιβρουτινίβης και ριτουξιμάμπης σαν πρώτη γραμμή θεραπείας προσφέρει ανώτερη ολική επιβίωση σε σχέση με την καθιερωμένη χημειοανοσοθεραπεία
- Ο συνδυασμός ιβρουτινίβης και βενετοκλάξης αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματικός στη πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με ΧΛΛ επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης και μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου
- Ο συνδυασμός βενετοκλάξης και ομπινοτουζουμάμπης απεδείχθη ανώτερος από τον συνδυασμό χλωραμβουκίλης και ομπινοτουζουμάμπης σε ασθενείς με μη προθεραπευμένη ΧΛΛ, προσφέροντας υψηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και μεγαλύτερης διάρκειας έλεγχο της νόσου
- Ο συνδυασμός βενετοκλάξης και ριτουξιμάμπης απεδείχθη ανώτερος από τον συνδυασμό μενταμουστίνης και ριτουξιμάμπης προσφέροντας μεγαλύτερη ολική επιβίωση σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ
- Η χορήγηση ακαλαβρουτινίβης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ προσέφερε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου
- Η χορήγηση υψηλής δόσης CAR-T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΛΛ μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική συγκριτικά με χαμηλότερες δόσεις προσφέροντας συχνότερα πλήρη ανταπόκριση και μεγαλύτερη ολική επιβίωση, χωρίς αντίστοιχα αυξημένη τοξικότητα
- Σε ασθενείς με κλασικό HL σταδίου III/IV ο συνδυασμός A+AVD παρουσιάζει παρατεταμένες ανταποκρίσεις σε σύγκριση με τον κλασικό συνδυασμό ABVD ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του PET-2

- Η μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάβη ακολουθούμενη από AVD σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο στάδιο κλασικού HL ή/και ογκόμορφη νόσο εμφανίζει αποδεκτή τοξικότητα και αποτελεσματικότητα
- Η χορήγηση σε ασθενείς με λέμφωμα μανδύα αγωγής συντήρησης με λεναλιδομίδη μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση βελτιώνει το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου
- Ο συνδυασμός *rolatuzumab vedotin*, μπενταμουστίνης και ριτουξιμάμπης αποδείχθηκε αποτελεσματικότερος του συνδυασμού μπενταμουστίνης και ριτουξιμάμπης σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων DL-BCL, προσφέροντας υψηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και μειώνοντας σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο θανάτου
- Η χορήγηση CAR-T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων λέμφωμα μανδύα αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική προσφέροντας μακροχρόνια ύφεση της νόσου
- Η χορήγηση CAR-T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με υποτροπιάζων/ανθεκτικό DLBCL προσέφερε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης ακόμη και σε ασθενείς υποομάδων υψηλού κινδύνου
- Η χορήγηση συνδυαστικής χημειοθεραπείας απεδείχθη δραστική σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο, προχωρημένο εξωλεμφαδενικό λέμφωμα φυσικών φονικών κυττάρων/T-λεμφοκυττάρων, ρινικού τύπου (ENKL), προσφέροντας υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης της νόσου
- Η χορήγηση *crizotinib* και *alectinib* απεδείχθη αποτελεσματική σε ασθενείς με ALK+ αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (ALCL) σε υποτροπή, προσφέροντας μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου

Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ)

Η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία είναι μια κακοήθεια από ώριμα B κύτταρα. 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 παραγόν-

των 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 φετινή χρονιά σημαδεύτηκε από την πανδημία από τον SARS-CoV-2. Ένα από τα σημαντικότερα ερωτήματα που προέκυψαν είναι το πως η νεοπλασματική νόσος και οι αντίστοιχες αγωγές μπορούν να επηρεά-

σουν την εξέλιξη των ασθενών που νόσησαν από τον SARS-CoV-2. Στα ερωτήματα αυτά έρχεται να απαντήσει μια πολυκεντρική μελέτη με 298 ασθενείς με ΧΛΛ με συμπτωματική νόσο COVID-19¹. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70.5 έτη ενώ το 90% χρειάστηκε νοσηλεία. Το 39% των ασθενών δεν είχαν λάβει ακόμη θεραπεία ενώ το 61% είχαν λάβει τουλάχιστον μια γραμμή θεραπείας. Το 45% των ασθενών ελάμβαναν αγωγή κατά της ΧΛΛ όταν προσεβλήθησαν από τον ιό SARS-CoV-2, κυρίως αναστολείς της κινάσης του Bruton. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 16 ημερών, το ποσοστό θνητότητας ήταν 33%, ενώ το 25% των ασθενών παρέμεναν ακόμη νοσηλευόμενοι. Τόσο οι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία όσο και εκείνοι που αναμένονταν να ξεκινήσουν είχαν παρόμοια ποσοστά νοσηλείας (89% έναντι 90%), παρόμοια ποσοστά εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας (35% έναντι 36%), διασωλήνωσης (33% έναντι 25%) και θνητότητας (37% έναντι 32%). Η θεραπεία με αναστολείς κινάσης του Bruton δεν επηρέασε την επιβίωση των ασθενών, αν και η αγωγή αυτή διακόπτονταν κατά την διάρκεια της νόσησης από SARS-CoV-2 για τους περισσότερους ασθενείς. Η αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ΧΛΛ μπορεί να αποδοθεί στην πολυπαραγοντική ανοσοκαταστολή τους λόγω της σχετιζόμενης με την ΧΛΛ υπογαμμασφαιριναιμίας, της μειωμένης λειτουργικότητας T λεμφοκύτταρα και των μειωμένων υποπληθυσμών CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων.

Μη προθεραπευμένη ΧΛΛ

Η κλινική παρακολούθηση των ασθενών με αρχικού σταδίου ΧΛΛ αποτελεί τη καθιερωμένη κλινική πρακτική, καθώς αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν καλύτερη πρόγνωση με πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση, ειδικά εκείνοι με λιγότερο επιθετική νόσο. Εντούτοις, παραμένει αναπάντητο ερώτημα αν οι ασθενείς με περισσότερο επιθετική νόσο θα μπορούσαν να ωφεληθούν από πρωιμότερη θεραπευτική παρέμβαση. Σε αυτό το ερώτημα έρχεται να δώσει απάντηση η κλινική μελέτη CLL7². Στη τυχαιοποιημένη αυτή προοπτική μελέτη φάσης

III αξιολογήθηκαν 200 ασθενείς με αρχικού σταδίου νόσο (Binet A) με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες, να λάβουν θεραπεία με φλουνταραμπίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη (FCR). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε να λάβουν θεραπεία με 6 κύκλους FCR είτε να τεθούν απλά σε παρακολούθηση, με βάση την καθιερωμένη πρακτική. Στις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες από την χημειοθεραπεία περιλαμβάνονταν η εμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας και οι λοιμώξεις (61,0% και 41,5% των ασθενών, αντίστοιχα). Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 55,6 (0–99,2) μηνών, το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) ήταν σημαντικά παρατεταμένο στο σκέλος της χημειοθεραπείας έναντι του σκέλους της παρακολούθησης (δεν επιτεύχθηκε το μέσο PFS έναντι 18,5 μήνες, $p < 0,001$). Δεν υπήρξε ουσιαστικό όφελος επιβίωσης (OS) από την πρώιμη χορήγηση FCR σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (5ετής OS 82,9% στο σκέλος Hi-FCR έναντι 79,9% στο σκέλος της παρακολούθησης, $p = 0,864$). Συμπερασματικά, αν και η χορήγηση FCR προκάλεσε ύφεση της νόσου σε ασθενείς με ΧΛΛ υψηλού ρίσκου σταδίου Binet A, αυτό δεν μεταφράστηκε σε όφελος επιβίωσης, ενισχύοντας την καθιερωμένη πρακτική της παρακολούθησης για αυτούς τους ασθενείς.

Η ιμπρουτινίβη αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΧΛΛ. Το φάρμακο αυτό έλαβε πρόσφατα επέκταση της ένδειξης χορήγησης στη πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με ΧΛΛ ή λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL)³. Η συνιστώμενη δόση ιβρουτινίβης στη ΧΛΛ/SLL είναι 420 mg, μια φορά την ημέρα, μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η επέκταση της έγκρισης στηρίχθηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης III E1912. Σε αυτή την ανοικτής ετικέτας κλινική μελέτη 529 ασθενείς ηλικίας ≤ 70 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν ιβρουτινίβη με ριτουξιμάμπη ($n = 354$) ή φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη (FCR, $n = 175$). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 58 έτη ενώ ασθενείς με έλλειψη στο χρωμόσωμα 17 δεν συμμετείχαν στην μελέτη. Μετά από μέση παρακολούθηση 37 μηνών το 12% των ασθενών υποτροπίασε

στο σκέλος ιβρουτινίβης ριτουξιμάμπης έναντι του 25% στο σκέλος FCR (HR=0,34, $P<0,0001$). Στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 περιλαμβάνονταν η υπέρταση, τα μυοσκελετικά άλγη, η αρθραλγία ενώ στις πιο συχνές βαθμού 3/4 εργαστηριακές διαταραχές περιλαμβάνονταν η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία.

Η ιβρουτινίβη μελετήθηκε περαιτέρω στη ΧΛΛ σε συνδυασμό με βενετοκλάξη σε ασθενείς με μη προθεραπευμένη ΧΛΛ ή λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα στα πλαίσια της κλινικής μελέτης φάσης II CAPTIVATE⁴. Οι ασθενείς έλαβαν αρχικά τρεις κύκλους ιβρουτινίβης και ακολούθως έλαβαν 12 κύκλους ιβρουτινίβης με βενετοκλάξη. Ακολούθως οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη MRD αρνητική νόσο (84/149, 58%) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν ιβρουτινίβη ή placebo (διπλά τυφλή μελέτη). Αυτοί που δεν αρνητικοποίησαν την MRD (63/149, 42%) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σε ανοικτής-ετικέτας μελέτη ιβρουτινίβη ή ιβρουτινίβη με βενετοκλάξη. Από τους ασθενείς με MRD αρνητική νόσο στους 15 κύκλους θεραπείας το 72% πέτυχαν αρνητική εξέταση για ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο στο μυελό και το 75% των ασθενών στο περιφερικό αίμα. Περισσότερο από το 95% των ασθενών με μη ανιχνεύσιμη ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο πέτυχαν 30-μηνών χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μειώθηκαν σταδιακά μέσα στο πρώτο εξάμηνο επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα δεδομένα από την τριετή παρακολούθηση των ασθενών της κλινικής μελέτης φάσης III CLL14⁵. Σε αυτή την ανοικτής ετικέτας μελέτη, 432 ασθενείς με μη προθεραπευμένη ΧΛΛ τυχαιοποιήθηκαν από τον Αύγουστο του 2015 έως τον Αύγουστο 2016 να λάβουν βενετοκλάξη με ομπινοτουζουμάμπη ($n=216$) ή χλωραμβουκίλη με ομπινοτουζουμάμπη ($n=216$). Η θεραπεία χορηγήθηκε σε κύκλους 28 ημερών και περιλάμβανε 6 κύκλους βενετοκλάξης/ομπινοτουζουμάμπης, ακολουθούμενους από έξι κύκλους βενετοκλάξης, έναντι έξι κύκλων χλωραμβουκίλης/ομπινοτουζουμάμπης, ακολουθούμενους από 6 κύκλους χλωραμβουκίλης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το

χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό και η μελέτη διεξήχθη αφού όλοι οι ασθενείς παρέμειναν εκτός θεραπείας για 24 μήνες ή περισσότερο. Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 39,6 μήνες. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου δεν επετεύχθη στο σκέλος βενετοκλάξης/ομπινοτουζουμάμπης έναντι 35,6 μήνες για το σκέλος χλωραμβουκίλης/ομπινοτουζουμάμπης (hazard ratio [HR] = 0,31, 95% CI = 0,22–0,44, $P < 0,0001$). Το τριετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 81,9% έναντι 49,5%. Μη ανιχνεύσιμη ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος επετεύχθη στο 76% έναντι του 35% των ασθενών στους 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ($P < 0,0001$) και στο 47% έναντι του 7% στους 18 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το μέσο χρονικό διάστημα ολικής επιβίωσης δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα δυο σκέλη. Η συχνότερη βαθμού 3/4 ανεπιθύμητη ενέργεια και στα δυο σκέλη ήταν η ουδετεροπενία (53% έναντι 48%).

Η ομπινοτουζουμάμπη έχει επίσης αξιολογηθεί στην μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3b GREEN⁶ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (φλουνταραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη) σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ασφάλεια και η ανοχή της θεραπείας. Συνολικά το 87,1% των ασθενών εκδήλωσαν βαθμού ≥ 3 ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs), συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας (67,1%) και της θρομβοπενίας (17,1%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 42,1% των ασθενών. Η συνολική ανταπόκριση των ασθενών ήταν της τάξης του 90%, με το 46,4% των ασθενών να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου. Οι ασθενείς πέτυχαν αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο σε στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών σε ποσοστά της τάξης του 64,3% και 35,7% αντίστοιχα. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης της τάξης των 25,6 μηνών, το 2ετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν της τάξης τους 91%, αναδεικνύοντας την αξία του θεραπευτικού συνδυασμού σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ σε καλή γενική κατάσταση.

Ανθεκτική/υποτροπιάζουσα ΧΛΛ

Σημαντικές είναι και οι εξελίξεις σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο. Ανακοινώθηκαν πρόσφατα τα δεδομένα 4ετούς PFS και OS σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ που έλαβαν βενετοκλάξη και ριτουξιμάμπη έναντι μπενταμουστίνης με ριτουξιμάμπη στα πλαίσια της κλινικής μελέτης φάσης III MURANO⁷. Σε αυτή την μελέτη 389 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν για 2 χρόνια βενετοκλάξη και 6 κύκλους ριτουξιμάμπη (n=194) ή 6 κύκλους μπενταμουστίνη και ριτουξιμάμπη (n=195). Το 4ετες PFS ήταν 57,3% έναντι 4,6%, [HR] = 0,19, 95% [CI] = 0,14–0,25) και η 4ετής OS ήταν της τάξης του 85,3% έναντι 66,8%, (HR = 0,41, 95% CI = 0,26–0,65) για το σκέλος της βενετοκλάξης-ριτουξιμάμπης έναντι του σκέλους μπενταμουστίνης-ριτουξιμάμπης. Το όφελος επιβίωσης για το σκέλος της βενετοκλάξης-ριτουξιμάμπης παρατηρήθηκε παρά την λήψη νεότερης στοχεύουσας θεραπείας από τους 81 ασθενείς που υποτροπίασαν στο σκέλος της μπενταμουστίνης/ριτουξιμάμπης έναντι των 28 ασθενών που υποτροπίασαν στο σκέλος βενετοκλάξης/ριτουξιμάμπης. Οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμη ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) μετά την ολοκλήρωση της συνδυαστικής θεραπείας είχαν την καλύτερη εξέλιξη. Στην ομάδα βενετοκλάξης/ριτουξιμάμπης, ο σχετικός κίνδυνος για εξέλιξη της νόσου ήταν 0,50 (P = ,02) για την μη ανιχνεύσιμη MRD έναντι της ασθενώς θετικής MRD, 0,15 (P <,0001) για την μη ανιχνεύσιμη MRD έναντι της παρουσίας σημαντικής MRD, και 0,25 (P = ,002) για την ασθενώς θετική MRD έναντι της σημαντικής MRD. Στο σκέλος της βενετοκλάξης/ριτουξιμάμπης, η πιθανότητα επίτευξης χρονικού διαστήματος 18 μηνών ελεύθερου προόδου νόσου ήταν 90,3% σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμη MRD, 64,4% σε ασθενείς με ασθενώς θετική MRD και 8,3% σε ασθενείς με σημαντική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο.

Εκτός από την βενετοκλάξη σημαντικές ήταν οι εξελίξεις και με άλλους μικρομοριακούς αναστολείς στην ΧΛΛ όπως η ακαλαβρουτινίβη. Η ακαλαβρουτινίβη είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bru-

ton που λόγω της εκλεκτικότητάς της επιτρέπει την χορήγησή της δυο φορές την μέρα. Η δραστηριότητα της ακαλαβρουτινίβης έχει επιβεβαιωθεί και με πρόσθετες μελέτες σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα ΧΛΛ. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης 2⁸ 134 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ/ΑΜΛ με μέση ηλικία 66 ετών [εύρος 42-85 έτη] και μέσο αριθμό προηγούμενων θεραπειών 2 [εύρος 1-13]) έλαβαν ακαλαβρουτινίβη 100 mg δυο φορές την ημέρα για μέσο χρονικό διάστημα 41 μηνών (εύρος 0,2-58 μήνες). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας, με τις συχνότερες να είναι η διάρροια (52%) και η κεφαλαλγία (51%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 (που εμφανίστηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών) περιλαμβάνονταν η ουδετεροπενία (14%), η πνευμονία (11%), η υπέρταση (7%), η αναιμία (7%), και η διάρροια (5%). Κολπική μαρμαρυγή και μείζονες αιμορραγικά συμβλήματα καταγράφηκαν στο 7% και στο 5% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς (56%) παρέμειναν σε θεραπεία, ενώ οι κύριοι λόγοι διακοπής της θεραπείας ήταν η πρόοδος νόσου (21%) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες (11%). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 94%. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης και το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) δεν επιτεύχθηκαν στη μελέτη. Το εκτιμώμενο ποσοστό επίτευξης 45 μηνών PFS ήταν 62% (95% CI, 51% to 71%). Μετάλλαξη στην τυροσινική κινάση του Bruton ανιχνεύθηκε στους 6 από τους 9 ασθενείς (67%) στην υποτροπή. Τα ευνοϊκά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του φαρμάκου σε αυτή την μελέτη δικαιολογούν την περαιτέρω αξιολόγησή τους σε προθεραπευμένους και μη ασθενείς με ΧΛΛ.

Εξίσου σημαντικά είναι και τα νεότερα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες χορήγησης CAR-T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ. Τα CAR-T λεμφοκύτταρα είναι γενετικά τροποποιημένα λεμφοκύτταρα ώστε να εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους που ονομάζονται χιμαιρικοί υποδοχείς αντιγόνου (CARs). Οι CARs είναι πρωτεΐνες που επιτρέπουν στα T-λεμφοκύτταρα να αναγνωρίζουν μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη (αντιγόνο) των καρκινικών κυττά-

ρων, καθιστώντας δυνατή την προσβολή και την καταστροφή τους. Σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση υψηλότερης δόσης αντι-CD19 CAR-T λεμφοκυττάρων σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών έδειξε ότι η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης -ανεξάρτητα της χορηγούμενης δόσης- σχετίστηκε με βελτιωμένο χρονικό διάστημα PFS και OS. Στη φάση 1 της μελέτης⁹ εντάχθηκαν 28 ασθενείς (το χρονικό διάστημα Ιανουαρίου 2013 έως τον Ιούνιο 2016) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χαμηλής δόσης (5×10^7) ή υψηλής δόσης (5×10^8) έγχυση anti-CD19 CAR-T λεμφοκυττάρων. Από αυτούς οι 24 αξιολογήθηκαν για ανταπόκριση. Μετά από την αρχική ανάλυση, 10 ακόμη ασθενείς έλαβαν CAR-T λεμφοκύτταρα υψηλής δόσης, με τους 8 να αξιολογούνται για ανταπόκριση. Μετά από 4 εβδομάδες, τα ποσοστά συνολικής και πλήρους ανταπόκρισης (CR) ήταν 44% και 22% αντίστοιχα (για τους 32 ασθενείς με δεδομένα ανταπόκρισης). Από τους 19 ασθενείς που έλαβαν υψηλής δόσης CAR-T λεμφοκύτταρα οι 10 (53%) ανταποκρίθηκαν με τους 7 (37%) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση. Από τους ασθενείς που έλαβαν χαμηλής δόσης CAR-T λεμφοκύτταρα το 31% (4) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με το 15% (2) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 31,5 μηνών δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ολική επιβίωση (64 έναντι 68 μήνες, $P = .84$). Η επίτευξη πλήρους ύφεσης σχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη ολική επιβίωση (δεν επετεύχθη η μέση επιβίωση έναντι 64 μηνών για ασθενείς που δεν πέτυχαν πλήρη ύφεση, $P = .035$). Το μέσο χρονικό διάστημα PFS (για ασθενείς που πετυχαίνουν πλήρη ύφεση) ήταν 40,2 μήνες έναντι 1 μηνός για ασθενείς που δεν πέτυχαν πλήρη ύφεση ($P < .0001$). Η τοξικότητα μετά την λεμφοαφανιστική χημειοθεραπεία και την έγχυση των anti-CD19 CAR T-λεμφοκυττάρων ήταν παρόμοια τόσο στην ομάδα της χαμηλής δόσης και στην ομάδα υψηλής δόσης CAR-T λεμφοκυττάρων. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η χορήγηση υψηλής δόσης CAR-T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΛΛ μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική επιτυγχάνοντας πιο

συχνά πλήρη ανταπόκριση, η οποία σχετίζεται με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα PFS, χωρίς αυξημένη τοξικότητα.

Λέμφωμα Hodgkin

Η θεραπεία με τα CAR T-λεμφοκύτταρα (T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου, chimeric antigen receptor T-cells) αποτελούν μια καινοτόμο ανοσοθεραπευτική προσέγγιση, ειδικά όσον αφορά τις αιματολογικές κακοήθειες. Η τεχνική περιλαμβάνει την αφαίρεση λεμφοκυττάρων από το αίμα των ασθενών τα οποία τροποποιούνται γενετικώς ώστε να εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους που ονομάζονται χιμαιρικοί υποδοχείς αντιγόνου (CARs). Οι CARs είναι πρωτεΐνες που επιτρέπουν στα T-λεμφοκύτταρα να αναγνωρίζουν μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη (αντιγόνο) των καρκινικών κυττάρων. Τα τροποποιημένα CAR T-λεμφοκύτταρα καλλιεργούνται σε μεγάλους αριθμούς στο εργαστήριο και στη συνέχεια χορηγούνται στους ασθενείς. Η διαδικασία διαρκεί περίπου 2-3 εβδομάδες. Πριν από την επανέγχυση των κυττάρων, ο ασθενής λαμβάνει ειδική χημειοθεραπεία που προετοιμάζει το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να ενσωματώσει αρμονικά τα CART-λεμφοκύτταρα. Πολλαπλασιάζονται εντός του οργανισμού και με την καθοδήγηση του τροποποιημένου υποδοχέα αναγνωρίζουν και εξολοθρεύουν τα καρκινικά κύτταρα που φέρουν το αντίστοιχο αντιγόνο στην επιφάνειά τους. Τον Αύγουστο του 2017 το tisagenlecleucel, Kymriah έλαβε θετική γνωμοδότηση από τον FDA για παιδιά και νέους ενήλικους με έναν υπότυπο οξείας λεμφοβλαστικής λευκαΐας που δεν έχει ανταποκριθεί ή έχει υποτροπιάσει στις προηγούμενες γραμμές θεραπείας και λίγους μήνες μετά έλαβε έγκριση από τον FDA το axicabtagene ciloleucel (Yescarta) σε ενήλικους ασθενείς που πάσχουν από λέμφωμα από μέγιστο Β-κύτταρα και δεν έχουν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Πάνω από 80% των ασθενών εμφανίζουν ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι Ramos και συν¹⁰ ανέδειξαν πως η θεραπεία με CAR T κύτταρα ειδικά για το CD30 (CD30.

CAR-Ts) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin. Σε δύο παράλληλες, φάσης I/II μελέτες, ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin έλαβαν θεραπεία με CD30.CAR-T κύτταρα μετά πενταμουστίνη ή πενταμουστίνη και φλουδαραβίνη ή κυκλοφωσφαμίδη και φλουδαραβίνη. Θεραπεία έλαβαν 41 ασθενείς, με μέσο όρο 7 προηγούμενες γραμμές θεραπείας μεταξύ των οποίων και μπρεντουξιμάβη μπεντοτίνη, αναστολείς σημείων ελέγχου και αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Συχνότερη ήταν η βαθμού 3 και περισσότερο αιματολογική τοξικότητα ενώ σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς, σε όλους βαθμού 1. Δεν παρατηρήθηκε νευρολογική τοξικότητα. Η συνολική ανταπόκριση σε 32 ασθενείς που έλαβαν φλουδαραβίνη ήταν 72%, με 19 (59%) ασθενείς να εμφανίζουν πλήρη ανταπόκριση. Η επιβίωση στο 1 έτος ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 36% και η συνολική επιβίωση 94%. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η θεραπεία με CD30.CAR-Ts, σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, είναι μία αποτελεσματική θεραπεία με σημαντικές ανταποκρίσεις και άριστο προφίλ τοξικότητας που μπορεί να εφαρμοσθεί με επιτυχία και σε άλλα B-κυτταρικά λεμφώματα, πέραν του λεμφώματος από μεγάλα B-κύτταρα.

Η πεμπρολιζουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1, εμφανίζει αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζων και ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin. Ταυτόχρονα σε ανάπτυξη βρίσκεται το AFM13, ένα CD30/CD16A διειδικό αντίσωμα, το πρώτο στην κατηγορία του τετραδύναμο αντίσωμα σχεδιασμένο να δημιουργεί μία γέφυρα μεταξύ του CD30 στα κύτταρα του HL και του CD16A υποδοχέα που εντοπίζεται πάνω στα κύτταρα φυσικούς φονείς και τα μακροφάγα. Σε πρώιμες μελέτες το AFM13 σε ασθενείς με υποτροπιάζων/ ανθεκτικό HL εμφανίζει αποτελεσματικότητα οπότε και σε μία φάσης 1b μελέτη, κλιμακούμενης δόσης το AFM13¹¹ συνδυάστηκε με πεμπρολιζουμάβη προκειμένου να μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα τους στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Πρωτεύον κα-

ταληκτικό σημείο ήταν η μέγιστη ανεκτή δόση ενώ δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής. Σε αυτή την ομάδα βαριά προθεραπευμένων ασθενών με λέμφωμα Hodgkin η θεραπεία με τον συνδυασμό πεμπρολιζουμάβης και AFM13 ήταν καλά ανεκτή με εμφάνιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως: αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση του φαρμάκου (IRR, Infusion Related Reaction) (27%), εξάνθημα (20%), ναυτία ή πυρετός (23% έκαστος), διάρροια (17%), καταβολή ή πονοκέφαλος (17% έκαστος), και αύξηση AST ή ALT (13% έκαστος) Ο συνδυασμός του AFM13 με την πεμπρολιζουμάβη εμφάνισε αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 88% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση και στο 83% σε όλο τον πληθυσμό των ασθενών. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει τον συλλογισμό πως συνδυασμοί με ανοσοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί σε ασθενείς με ανθεκτικό ή/και υποτροπιάζων λέμφωμα Hodgkin.

Το 2020 δημοσιεύτηκε τα επικαιροποιημένα 3ετή αποτελέσματα της μελέτης ECHELON-1. Στην μελέτη αυτή ασθενείς με κλασικό HL σταδίου III/ IV έλαβαν είτε τον κλασικό συνδυασμό ABVD (αδριμπλαστίνη, μπλεομυκίνη, βινπλαστίνη και δακαρβαζίνη) είτε μπρεντουξιμάβη μπεντοτίνη με AVD (A+AVD, αδριμπλαστίνη, βινπλαστίνη και δακαρβαζίνη). Στα αρχικά αποτελέσματα ο συνδυασμός A+AVD έδειξε ανωτερότητα στην επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σχέση με το ABVD. Στην μελέτη αυτή 1334 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 να λάβουν είτε A+AVD είτε ABVD. Μετά 3 χρόνια παρακολούθησης (37 μήνες)¹² των ασθενών αυτών το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερο νόσου στα 3 χρόνια ήταν 83.1% με το A+AVD και 76.0% με ABVD ενώ το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερο νόσου στα 3 έτη για τους PET2(-) ασθενείς <60 ετών ήταν 87.2% έναντι 81.0% αντίστοιχα. Σε ασθενείς με PET2(+) <60 ετών που έλαβαν το συνδυασμό με A+AVD επίσης παρατηρήθηκε μία τάση βελτιωμένης επιβίωσης ελεύθερης νόσου στα 3 έτη στο 69,2% έναντι στο 54,7% με ABVD. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την παρατήρηση ότι ο συνδυασμός A+AVD σχετίζεται με παρατεταμένες ανταποκρίσεις συγκρι-

τικά με το ABVD ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με σταδίου III/IV κλασικό HL, σε όλες τις υποομάδες ασθενών και ανεξάρτητα από το καθεστώς του PET2.

Η πεμπρολιζουμάβη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1, έχει εμφανίσει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζων/ ανθεκτικό κλασικό HL. Μελετήθηκε η πλήρης μεταβολική ανταπόκριση της πεμπρολιζουμάβης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν HL¹³. Η αγωγή δόθηκε ως μονοθεραπεία, σε μία μελέτη φάσης δύο σε ασθενείς με δυσμενή προγνωστικά στοιχεία ή προχωρημένο στάδιο κλασικού HL. Κατάλληλοι ήταν 30 ασθενείς με HL και έλαβαν 3 κύκλους πεμπρολιζουμάβης ακολουθούμενη από 4-6 κύκλους με αδριμπλαστίνη, βινπλαστίνη και δακαρβαζίνη (AVD), αναλόγως του σταδίου και την ογκόμορφης νόσου. Από τους 30 ασθενείς, οι 12 είχαν μεγάλη μάζα στο μεσοθωράκιο ή/ και ογκόμορφη νόσο (>10 cm). Μετά την μονοθεραπεία με την πεμπρολιζουμάβη 11 ασθενείς (37%) εμφάνισαν πλήρη μεταβολική ανταπόκριση (CMR), και ακόμα 7 από τους 28 (25%) ασθενείς με παθολογικό PET-CT scan είχαν >90% μείωση στον μεταβολισμό του όγκου. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν CMR (complete metabolic response) μετά τους 2 κύκλους AVD και διατήρησαν την ανταπόκρισή τους μετά το τέλος της θεραπείας. Μετά 22,5 μήνες παρακολούθησης δεν υπήρχε πρόοδος νόσου ή θάνατος από το λέμφωμα στους ασθενείς της μελέτης. Κάνοντας ασθενής δεν έλαβε ακτινοθεραπεία, ούτε και όσοι είχαν ογκόμορφη νόσο. Οι συχνότερες παρενέργειες από την ανοσοθεραπεία ήταν εξάνθημα βαθμού 1 σε 6 ασθενείς και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση βαθμού 2 σε 4 ασθενείς. Ένας ασθενής εμφάνισε βαθμού 4 αντιστρεπτή τρανσαμινασαιμία και ένας παράλυση του Bell. Η βραχεία χορήγηση πεμπρολιζουμάβης ως μονοθεραπεία ακολουθούμενη από τον συνδυασμό AVD σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με κλασικό HL μπορεί να είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική αγωγή ακόμα και για ασθενείς με ογκόμορφη νόσο.

Έως τώρα δεν έχει μελετηθεί εάν σε ασθενείς με προχωρημένο λέμφωμα Hodgkin και παρουσία ογκόμορφης νόσου κατά την

διάγνωση με μεγάλη λεμφαδενική μάζα (≥ 5 εκ) και σε πλήρη μεταβολική ανταπόκριση μετά χημειοθεραπεία με ABVD, θα μπορούσε να παραληφθεί η ακτινοθεραπεία. Στη μελέτη HD 0607, 296 ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin σταδίου IIB-IVB και μεγάλη λεμφαδενική μάζα κατά την διάγνωση (≥ 5 εκ) έλαβαν 6 κύκλους ABVD. Όσοι είχαν αρνητικό PET-CT μετά τον δεύτερο κύκλο και στο τέλος της θεραπείας, μετά 6 κύκλους, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συντήρηση με ακτινοθεραπεία ή να μην λάβουν άλλη περαιτέρω θεραπεία. Από τους 296 ασθενείς, 101 είχαν λεμφαδενική μάζα 5-7 εκ (34%; υποομάδα A), 96 ασθενείς είχαν 8-10 εκ (32%; υποομάδα B), ενώ κλασική ογκώδη νόσο με >10 εκ λεμφαδενική μάζα είχαν 99 ασθενείς (33%; υποομάδα C). Η διάμεση δόση ακτινοβολίας ήταν 30,6 Gy. Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 5,9 έτη, το ποσοστό επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου στα 6 χρόνια ήταν 91% για όσους έλαβαν ακτινοβολία και 95% για όσους δεν έλαβαν περαιτέρω αγωγή στην υποομάδα A, 98% και 90% στην υποομάδα B αντίστοιχα και 89% και 86% στην υποομάδα C αντίστοιχα. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο HL και μεγάλη λεμφαδενική μάζα (>5 εκ) στην διάγνωση, που έχουν πλήρη μεταβολική ανταπόκριση μετά στον έλεγχο με PET-CT στους 2 και στους 6 κύκλους ABVD, μπορεί με ασφάλεια να παραληφθεί.

Non-Hodgkin λέμφωμα

B-λεμφώματα

Λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας

Νεότερα δεδομένα έχουν προκύψει για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με χαμηλής κακοήθειας Non-Hodgkin λεμφώματα (NHL). Τα σχήματα R-CVP (κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη και ριτουξιμάμπη) και R-CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη και ριτουξιμάμπη) χρησιμοποιούνται σαν θεραπεία εφόδου σε ασθενείς με καλοήγη NHL λεμφώ-

ματα. Η συνακόλουθη συντήρηση με ριτουξιμάμπη βελτιώνει το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου σε ασθενείς με πλήρη/μερική ύφεση της νόσου. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα τελικά αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III¹⁴ που συγκρίνει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των δυο σχημάτων μαζί με συντήρηση με ριτουξιμάμπη. Σε αυτή την μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με οζώδες λέμφωμα (FL), λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL), λέμφωμα στομάχου (MALT), λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (LPL). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν R-CVP ή R-CHOP για 8 κύκλους ή μέχρι επιτεύξεως πλήρους ανταπόκρισης (CR). Όλοι οι ασθενείς που πέτυχαν CR/PR (μερική ανταπόκριση) έλαβαν συντήρηση με ριτουξιμάμπη 375 mg/m² κάθε 2 μήνες για 12 κύκλους. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS). 257 ασθενείς με [οζώδες λέμφωμα 42%, λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)/ λέμφωμα στομάχου (MALT) 38%, LPL/ μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM) 11%, λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL) 9%] εντάχθηκαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν R-CHOP (127 ασθενείς) ή R-CVP (123 ασθενείς). Η μέση ηλικία των ασθενών είναι 56 έτη (21-85) και το 44% ήταν άρρενες. Μετά την θεραπεία εφόδου τα ποσοστά πλήρους/μερικής ύφεσης ήταν 43,6/50,9% και 36,3/60,8% στις ομάδες που έλαβαν R-CHOP και R-CVP (P = 0,218) αντίστοιχα. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 70 μηνών, το πενταετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου ήταν 71% έναντι 69 % ενώ και η 5ετής επιβίωση τα ποσοστά ήταν 84% έναντι 89% για το σκέλος του R-CHOP έναντι του R-CVP, αντίστοιχα. Οι σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού III/IV εμφανίστηκαν σε 40 (33,1%) και 18 (15,3%) ασθενείς που έλαβαν αντίστοιχα R-CHOP και R-CVP (P = 0,001). Σοβαρή ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε 16 (11,6%) και 4 (3,4%) ασθενείς που έλαβαν αντίστοιχα R-CHOP και R-CVP (P = 0,017). Αντίστοιχα σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε 14 (10,7%) και 3 (2,5%) ασθενείς αντίστοιχα (P = 0,011). Από την παραπάνω πολυκεντρική μελέτη προέκυψε ότι οι ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα

έχουν παρόμοια έκβαση και με τα δυο σχήματα χημειοανοσοθεραπείας. Η χαμηλότερη τοξικότητα του σχήματος R-CVP το καθιστά αξιόλογη επιλογή σαν θεραπεία εφόδου, χρησιμοποιώντας δραστικούς παράγοντες όπως η δοξορουβικίνη και η μπενταμουστίνη στη δεύτερη γραμμή θεραπείας.

Οζώδες λέμφωμα

Η στόχευση συγκεκριμένων μοριακών στόχων έχει συσχετισθεί με κλινικό όφελος σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη φάσης II¹⁵ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενου αναστολέα EZH2 (tazemetostat) σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζων οζώδες λέμφωμα που έφεραν ή όχι την μετάλλαξη EZH2. Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EZH2, ενός επιγενετικού ρυθμιστή εμφανίζονται περίπου στο 20% των ασθενών με οζώδες λέμφωμα. Ο EZH2 αναστέλλει ογκοκατασταλτικά γονίδια και η αναστολή του έχει αντινεοπλασματική δράση. Σε αυτή την κλινική μελέτη εντάχθηκαν 99 ασθενείς (45 με μεταλλαγμένη EZH (EZHmut) και 54 με μη μεταλλαγμένο EZH2 (EZHWT) με οζώδες λέμφωμα που ήταν ανθεκτικό ή είχε υποτροπιάσει μετά από 2 τουλάχιστον γραμμές θεραπείας. Οι ασθενείς ελάμβαναν tazemetostat συνεχώς σε δόση 800 mg δυο φορές την ημέρα σε κύκλους 28 ημερών. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 22 μήνες για την ομάδα EZH2mut cohort και 35,9 μήνες για την ομάδα EZH2WT. Οι ασθενείς στην ομάδα με μεταλλαγμένη EZH2 ανταποκρίθηκαν σε ποσοστό 69% (31/45), με τους 6 (13%) να πετυχαίνουν πλήρη ύφεση της νόσου. Αντίστοιχα 19/54 (35%) ασθενείς στην ομάδα με μη μεταλλαγμένη EZH2 ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με τους 2 (4%) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 10,9 μήνες στην EZH2mut ομάδα και 13,0 μήνες στην EZH2WT ομάδα. Το μέσο χρονικό διάστημα PFS ήταν 13,8 μήνες και 11,1 μήνες αντίστοιχα ενώ δεν επετεύχθη η μέση ολική επιβίωση σε καμία από τις δυο

ομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 81% των ασθενών, με το 27% να εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) περιλαμβάνονταν η κόπωση, οι λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, τα μυοσκελετικά άλγη, η ναυτία και το κοιλιακό άλγος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 30% των ασθενών, με τις περισσότερες να αφορούν λοιμώξεις. Δεν καταγράφηκε κάποιος θάνατος σχετιζόμενος με την χορήγηση του φαρμάκου. Με βάση τα παραπάνω και με προηγούμενες μελέτες για το tazemetostat ο FDA έδωσε καθεστώς επιταχυνόμενης έγκρισης για το φάρμακο για ασθενείς με οζώδες λέμφωμα με EZH2 μετάλλαξη ανθεκτικό/σε υποτροπή μετά από τουλάχιστον δυο προηγούμενες γραμμές θεραπείας και οι οποίοι δεν είχαν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Λέμφωμα μανδύα

Σε πρόσφατη μελέτη φάσης III¹⁶ αξιολογήθηκε η χορήγηση της λεναλιδομίδης σαν αγωγή συντήρησης μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση σε ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση ηλικίας 18-65 ετών που έλαβαν εισαγωγική χημειοανσοθεραπεία και ακολούθως υπεβλήθησαν σε megaθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι ασθενείς που επελέγησαν είχαν σταδίου III/IV νόσο (ή σταδίου II με ογκόμορφη νόσο) και είχαν υπερέκφραση κυκλίνης D1 ή μετάθεση t(11;14)(q13;q32). Οι ασθενείς έλαβαν προαιρετικά εισαγωγική θεραπεία με βινκριστίνη και στεροειδή. Ακολούθως έλαβαν θεραπεία εφόδου με 3 κύκλους R-CHOP και δυο κύκλους ριτουξιμάμπης και αρασιτίνης υψηλής δόσης. Οι ασθενείς που πέτυχαν μερική ή πλήρη ύφεση της νόσου προχώρησαν σε megaθεραπεία και αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν αγωγή συντήρησης με 24 κύκλους λεναλιδομίδης από το στόμα (δόση 15 mg με αιμοπετάλια > 100.000 ή 10 mg την ημέρα για αιμοπετάλια 60-100.000 τις ημέρες 1-21 σε κύκλο 28 ημερών). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το

χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου. 104 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συντήρηση με λεναλιδομίδα και 101 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της παρατήρησης. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 38 μηνών μετά την τυχαιοποίηση το 3ετές χρονικό διάστημα PFS ήταν 80% στο σκέλος της συντήρησης έναντι 64% στο σκέλος της παρακολούθησης ($P=0,012$, HR 0,51, 95% CI 0,30-0,87). 41 (39%) από τους 104 ασθενείς που έλαβαν συντήρηση με λεναλιδομίδα διέκοψαν την θεραπεία λόγω θανάτου ή προόδου νόσου. 2 ασθενείς απεβίωσαν στο σκέλος της λεναλιδομίδης (1 από πνευμονία και ένας με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα) έναντι ενός ασθενούς που απεβίωσε στο σκέλος της παρατήρησης (από πνευμονία). 59 ασθενείς στο σκέλος της λεναλιδομίδης εμφάνισαν σοβαρή αιματολογική τοξικότητα (βαθμού III/IV) έναντι 12 στο σκέλος της παρατήρησης ($p < 0,0001$). 29 ασθενείς στο σκέλος της λεναλιδομίδης έναντι 8 ασθενών στο σκέλος της παρατήρησης εμφάνισαν σημαντική (βαθμού III/IV) μη αιματολογική τοξικότητα (31%) ($p < 0,0001$), με τις λοιμώξεις να αποτελούν το πιο συχνό αίτιο. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 22 ασθενείς στο σκέλος της λεναλιδομίδης και 5 στο σκέλος της παρατήρησης, με τις λοιμώξεις να αποτελούν τις πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρά την μη αμελητέα τοξικότητα, η συντήρηση με λεναλιδομίδα μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση βελτιώνει το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου, τονίζοντας το ρόλο της συντήρησης στο λέμφωμα μανδύα.

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL)

Το υποτροπιάζων ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) είναι μια επιθετική κακοήθεια με φτωχή μέση ολική επιβίωση. Σε αυτούς τους ασθενείς αξιολογήθηκε η χορήγηση του Selinexor, ενός από του στόματος χορηγούμενου εκλεκτικού αναστολέα της πρωτεΐνης XPO1 στα πλαίσια της πολυκεντρικής μελέτης φάσης 2b ανοικτής ετικέτας SADAL¹⁷. Οι ασθενείς είχαν PS ≤ 2 , ει-

χαν ήδη λάβει δυο με πέντε γραμμές θεραπείας και είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση ή δεν υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση λόγω ακαταλληλότητας. Οι ασθενείς έλαβαν 60 mg Selinexor από το στόμα τις ημέρες 1 και 3 σε εβδομαδιαία βάση μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Από τους 267 ασθενείς που εντάχθηκαν αρχικά στη μελέτη 127 ασθενείς που ελάμβαναν Selinexor 60 mg συμπεριελήφθησαν στις αναλύσεις ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Το 29% των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με το 13% να επιτυγχάνει πλήρη ανταπόκριση και το 16% μερική ανταπόκριση. Από τους 39 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν το 38% είχε διάρκεια ανταπόκρισης για τουλάχιστον 6 μήνες και το 15% για τουλάχιστον 12 μήνες. Στις πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονταν η κόπωση, η ναυτία, η διάρροια, η μειωμένη όρεξη, η απώλεια σωματικού βάρους, η δυσκοιλιότητα, οι έμετοι και η υπερπυρεξία. Σοβαρότερες (βαθμού III/IV) εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε $\geq 15\%$ των ασθενών και περιλάμβαναν την λεμφοπενία, την ουδετεροπενία, την αναιμία, την υπονατριαιμία και την θρομβοπενία. Η τελευταία αποτέλεσε το κύριο αίτιο τροποποίησης δόσης. Το 80% των ασθενών εμφάνισε τοξικότητα από το γαστρεντερικό οποιουδήποτε grade και το 61% εμφάνισε υπονατριαιμία. Εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα εμφανίστηκαν στο 25% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων της ζάλης και της μεταβολής της νοητικής κατάστασης. Με βάση την παραπάνω μελέτη το φάρμακο έλαβε έγκριση από τον FDA για χορήγηση σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων DLBCL που είχαν ήδη λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας.

Οι ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση έχουν φτωχή πρόγνωση και λίγες θεραπευτικές επιλογές. Το Tafasitamab (MOR208) είναι ένα ανθρωποποιημένο, αντι-CD19 μονοκλωνικό αντίσωμα με ενισχυμένη Fc περιοχή το οποίο είναι αποτελεσματικό σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες

β-κντταρικές κακοήθειες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tafasitamab σε συνδυασμό με την λεναλιδομίδη αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοικτής ετικέτας, φάσης 2 μελέτη (L-MIND)¹⁸, σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζων DLBCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μια με τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης αγωγής με anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα). Οι ασθενείς αυτοί δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση και είχαν PS 0-2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ενδοφλέβια tafasitamab (12 mg/kg) και από του στόματος χορηγούμενη λεναλιδομίδη σε δόση 25 mg ημερησίως μέχρι και 12 κύκλους είτε μόνο ένα από τα δυο φάρμακα. Ακολούθως οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την θεραπεία και δεν εμφάνισαν μέχρι τότε πρόοδο νόσου έλαβαν μονοθεραπεία με tafasitamab μέχρι προόδου νόσου. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία, πετυχαίνοντας πλήρη ή μερική ανταπόκριση. 80 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν και tafasitamab και λεναλιδομίδη και 80 ασθενείς έλαβαν το ένα από τα δυο φάρμακα μελέτης. Η μέση παρακολούθηση ασθενών ήταν 13,2 μήνες. Το 60% των ασθενών (48/80) που έλαβαν tafasitamab και λεναλιδομίδη ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία, με το 43% (34/80) να επιτυγχάνει πλήρη ύφεση και το 18% (14/80) μερική ύφεση της νόσου. Οι συχνότερες βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ουδετεροπενία 48% (39/80), η θρομβοπενία (17%, 14/80) και η εμπύρετος ουδετεροπενία (12%, 10/80). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 51% (41/81) των ασθενών με τις συχνότερες να είναι η πνευμονία (6%), η εμπύρετος ουδετεροπενία (6%) και η πνευμονική εμβολή (4%). Παρά τις προαναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του καθιστά επιλογή στην θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της ιδιαίτερης ομάδας ασθενών με φτωχή πρόγνωση.

Σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών με DLBCL υψηλού κινδύνου αξιολογήθηκε η χορήγηση του εντατικοποιημένου σχήματος R-CODOX-M/IVAC που χορηγείται συνήθως σε λέμφωμα Burkitt. Στα πλαίσια μιας μελέτης φάσης II¹⁹ 111 ασθενείς

με λέμφωμα DLBCL σταδίου III-IV και IPI σκορ 3-5 έλαβαν στα πλαίσια κλινικής μελέτης φάσης II το σχήμα CODOX-M/IVAC με 8 δόσεις ριτουξιμάμπης. Η ανταπόκριση των ασθενών αξιολογήθηκε με αξονικές τομογραφίες μετά από 4 κύκλους χημειοθεραπείας. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 50 έτη και το 54% είχε PS ≥ 2 . Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το 2ετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου. Το 76,6% (n=85) των ασθενών ολοκλήρωσαν 4 κύκλους χημειοθεραπείας. Παρατηρήθηκαν 5 (4,3%) θάνατοι σχετιζόμενοι με την θεραπεία, όλοι σε ασθενείς με PS 3 και ηλικία >50 ετών. Το διετές χρονικό διάστημα PFS ήταν 67,9% [90% (CI) 59,9-74,6] και το ποσοστό διετούς OS ήταν 76,0% (90% CI 68,5-82,0). Η ικανότητα ανοχής τους σχήματος και ολοκλήρωσης θεραπείας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς >50 ετών, με PS ≥ 2 , στους οποίους το διετές χρονικό διάστημα επιβίωσης ήταν 43,5% (90% CI 27,9-58,0). Συμπερασματικά το σχήμα ήταν αποτελεσματικό και θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σε νεότερους ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση με υψηλού κινδύνου DLBCL. Η αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτικό/υποτροπιάζων DLBCL που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αποτέλεσε το αντικείμενο μιας ακόμη μελέτης φάσης Ib/II²⁰ (n=80, 40 ασθενείς ανά σκέλος) όπως αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του rolatuzumab vedotin, ενός συμπλόκου αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύει το αντιγόνο CD79b της β-κυτταρικού υποδοχέα. Το rolatuzumab vedotin συνδυάστηκε με μπενταμουσίνη και ριτουξιμάμπη (Pola-BR) και συγκρίθηκε με το συνδυασμό μπενταμουσίνης και ριτουξιμάμπης σε ότι αφορά την ανταπόκριση, το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και την ολική επιβίωση. Στη τυχαιοποιημένη μελέτη οι ασθενείς στο σκέλος της πολατουζουμάμπης είχαν υψηλότερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (40% έναντι 17,5%) και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα PFS (μέσο 9,5 v 3,7 μήνες, [HR] 0,36, 95% CI, 0,21 με 0,63; P <,001) και OS (μέσο 12,4 v 4,7 μήνες; HR, 0,42; 95% CI, 0,24 to 0,75; P = 0,002), με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 22,3 μήνες. Οι ασθενείς στο σκέλος Pola-BR εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά grade 3/4 ουδετεροπενίας

(46,2% v 33,3%), αναιμίας (28,2% v 17,9%), και θρομβοπενίας (41% v 23,1%), αλλά παρόμοια ποσοστά grade 3/4 λοιμώξεων (23,1% v 20,5%), έναντι της ομάδας BR. Η περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με το rolatuzumab vedotin (43,6% of patients) ήταν βαθμού grade 1-2 και υποχώρησε στους περισσότερους ασθενείς. Παρά την αυξημένη τοξικότητα ο συνδυασμός Pola-BR ήταν αποτελεσματικότερος επιτυγχάνοντας σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους ύφεσης και μείωσε τον σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 58% σε σχέση με το σκέλος BR σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση με ανθεκτικό/υποτροπιάζων DLBCL.

Η χορήγηση ακτινοβολίας είναι μια ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με εντοπισμένο λέμφωμα, αλλά λόγω τοξικότητας χρησιμοποιείται κυρίως σε εντοπισμένη νόσο. Η ραδιοανοσοθεραπεία (RIT) αποδίδει την ακτινοβολία σε πολλαπλές εστίες, ενισχύοντας την αντινεοπλασματική δράση της με βάση την χορηγούμενη δόση. Με στόχο οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου ανθεκτικό/υποτροπιάζων B-κυτταρικό NHL που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση να έχουν το βέλτιστο αποτέλεσμα αξιολογήθηκε η προγενέστερη χορήγηση ραδιοανοσοθεραπείας. Σε μια μελέτη φάσης II 107²¹ συνολικά ασθενείς από τους οποίους 29 με επιθετικό λέμφωμα, 45 με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα, και 33 με λέμφωμα από κύτταρα μανδύα (MCL) έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με I-131-tositumomab το οποίο χορηγήθηκε σε δόση ≤ 25 Gy σε κρίσιμα φυσιολογικά όργανα, συνδυαστικά με ετοποσιδίη και κυκλοφωσφαμίδη. Ακολούθως υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα PFS. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ολική επιβίωση (OS), η τοξικότητα και η ικανότητα λήψης της θεραπείας. Οι ασθενείς με λέμφωμα μανδύα μπορούσαν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση στην πρώτη ύφεση. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 10,1 έτη, το 10-ετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου για στους ασθενείς με επιθετικό λέμφωμα, χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα, λέμφωμα μανδύα ήταν αντίστοιχα 62%, 64%, 43%. Η πιθανότητα δεκαετούς ολικής επιβίω-

σης ήταν αντίστοιχα 61%, 71%, 48%. Η τοξικότητα που παρατηρήθηκε ήταν αντίστοιχη των αντίστοιχων χορηγούμενων ως μεγαθεραπεία αγωγών. Η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα 100 μέρες μετά την μεταμόσχευση ήταν της τάξης του 2,8% και δευτεροπαθείς αιματολογικές κακοήθειες εμφανίστηκαν στο 6% των ασθενών. Η αποτελεσματικότητα της ραδιοανοσοθεραπείας με συγχορηγούμενη ετοποσίδη και κυκλοφωσφαμίδη την καθιστά αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή ως σχήμα εφόδου για μεταμόσχευση.

Κυτταρική θεραπεία

Τα CAR-T λεμφοκύτταρα έχουν αποδειχθεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ανθεκτικό Non Hodgkin λέμφωμα. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης II αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με NHL λέμφωμα με ηπιότερη βιολογική συμπεριφορά. Στην κλινική μελέτη Zuma-5²² χορηγήθηκε το CAR-T λεμφοκύτταρα axicabtagene ciloleucel σε 146 ασθενείς με ανθεκτικά/υποτροπιάζοντα χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα (124 με οζώδες λέμφωμα και 22 με λέμφωμα οριακής ζώνης). Μετά το σχήμα εντατικοποίησης, χορηγήθηκαν τα CAR-T λεμφοκύτταρα σε δόση 2×10^6 CAR+ cells/kg. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας προέκυψαν από την αξιολόγηση 104 ασθενών, 84 με οζώδες λέμφωμα με τουλάχιστον 12 μήνες παρακολούθησης και 20 με λέμφωμα οριακής ζώνης με τουλάχιστον 4 εβδομάδες παρακολούθησης. Στοιχεία ασφάλειας αναλύθηκαν και για τους 146 ασθενείς. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 17,5 μήνες για την αποτελεσματικότητα και 15,1 μήνες για την ασφάλεια. Συνολικά ανταποκρίθηκε το 92% των ασθενών με το 76% να επιτυγχάνει πλήρη ύφεση της νόσου. Το 80% των ασθενών με οζώδες λέμφωμα πέτυχε πλήρη ύφεση της νόσου και 60% των ασθενών με λέμφωμα οριακής ζώνης. Το 12μηνο PFS και OS των ασθενών ήταν 73,7% και 92,9% των ασθενών αντίστοιχα. Αν και η ολική επιβίωση ήταν αντίστοιχη

στις δυο υποομάδες, το ποσοστό 12μηνου PFS ήταν μεγαλύτερο στο οζώδες λέμφωμα (77,5%) έναντι του λεμφώματος οριακής ζώνης (45,1%). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες από την θεραπεία, με το 86% εξ αυτών να εμφανίζουν grade ≥ 3 ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνότερες την αιματολογική τοξικότητα (70%) και τις λοιμώξεις (16%). Το 7% των ασθενών εμφάνισε grade ≥ 3 σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και το 19% εμφάνισε νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες grade ≥ 3 . Οι ασθενείς με λέμφωμα μανδύα εμφάνισαν ελαφρά υψηλότερη τοξικότητα σε σχέση με τους ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Τρεις θάνατοι αποδόθηκαν στην χορήγηση φαρμάκου, με την συνολική εικόνα τοξικότητας να είναι αντίστοιχη με εκείνη των επιθετικών λεμφωμάτων.

Οι ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον λέμφωμα μανδύα που εμφάνισαν πρόοδο νόσου κατά την διάρκεια ή μετά την λήψη αναστολέα της κινάσης του Bruton έχουν φτωχή πρόγνωση. Για τους ασθενείς αυτούς έχει αξιολογηθεί η χορήγηση του KTE-X19, ενός αντι-CD19 CAR-T λεμφοκύτταρο. Στα πλαίσια μελέτης φάσης 2²³ 74 ασθενείς υπεβλήθησαν σε λευκαφαίρεση και έλαβαν προαιρετικά θεραπεία γεφύρωσης. Ακολούθως έλαβαν μια έγχυση KTE-X19 CAR-T λεμφοκυττάρων σε δόση 2×10^6 CAR-T λεμφοκυττάρων/kg. Οι ασθενείς είχαν λάβει έως και 5 γραμμές θεραπείας. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Από τους 74 ασθενείς CAR-T λεμφοκύτταρα παρασκευάστηκαν για τους 71 και τελικά χορηγήθηκαν στους 68. Από αυτούς οι 60 συμπεριελήφθησαν στην μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας. Από τους 60 ασθενείς το 93% (95% [CI], 84 to 98) των ασθενών ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία ενώ το 67% πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου. Με βάση τους 74 ασθενείς που εντάχθηκαν εξαρχής στη μελέτη το 85% ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και το 59% πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 12,3 μήνες (εύρος 7,0 με 32,3 μήνες), το 57% των αρχικών 60 ασθενών από την μελέτη αποτελεσματικότητας παρέμεναν με την νόσο σε ύφεση. Τα ποσοστά 12μηνου PFS και OS ήταν 61% και 83% αντίστοιχα. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3

από την χορήγηση των CAR-T λεμφοκυττάρων ήταν οι κυτταροπενίες (σε ποσοστό 94% των ασθενών) και οι λοιμώξεις (σε ποσοστό 32%). Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 15% και το 31% των ασθενών αντίστοιχα. Δυο ασθενείς απεβίωσαν λόγω λοιμωδών επιπλοκών. Παρά την τοξικότητα από την θεραπεία, η οποία είναι αντίστοιχη άλλων CAR-T θεραπειών, η θεραπεία αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική προσφέροντας μακροχρόνια ύφεση σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζων λέμφωμα μανδύα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των CAR-T λεμφοκυττάρων αξιολογήθηκε περαιτέρω σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζων λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα²⁴. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε το *lisocabtagene maraleucel* (*liso-cel*), ένα αυτόλογο CAR-T λεμφοκύτταρο έναντι του CD19 χημειοαντιγονικού υποδοχέα. 344 ασθενείς υπεβλήθησαν σε λευκαφαίρεση για την κατασκευή CAR-T λεμφοκυττάρων, από τους οποίους οι 269 έλαβαν τελικά τουλάχιστον μια δόση *liso-cel*. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια από τις 3 δόσεις στόχους (50×10^6 CAR+ T λεμφοκύτταρα [μια ή δυο δόσεις], 100×10^6 CAR+ T λεμφοκύτταρα, και 150×10^6 CAR+ T λεμφοκύτταρα). Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν περιορισμό της δόσης της χορηγούμενης θεραπείας. Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 3 γραμμές θεραπείας (αριθμός προηγούμενων θεραπειών 1-8), με τους 260 (97%) να έχουν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας. 112 (42%) ασθενείς ήταν ≥ 65 ετών, 181 (67%) είχαν χημειοανθεκτική νόσο και 7 (3%) είχαν προσβολή του ΚΝΣ. Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης για εκτίμηση της ολικής επιβίωσης για όλους τους 344 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λευκαφαίρεση ήταν 18,8 μήνες (95% CI 15·0-19·3). Η συνιστώμενη δόση στόχος ήταν 100×10^6 CAR+ T λεμφοκύτταρα (50×10^6 CD8+ και 50×10^6 CD4+ CAR+ T λεμφοκύτταρα). Από τους 256 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα το 73% (186) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με το 53% να επιτυγχάνει πλήρη ύφεση της νόσου. Οι πιο

συχνές \geq grade 3 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ουδετεροπενία, η οποία εμφανίστηκε σε 161 (60%) ασθενείς, η αναμία η οποία εμφανίστηκε σε 101 (37%) ασθενείς και η θρομβοπενία η οποία εμφανίστηκε σε 72 ασθενείς (27%). Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και οι νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 113 (42%) και 80 (30%) ασθενείς αντίστοιχα. Οι σοβαρότερες μορφές τους (βαθμού ≥ 3) εμφανίστηκαν σε 6 (2%) και 27 (10%) των ασθενών αντίστοιχα. Εννιά ασθενείς εμφάνισαν τοξικότητα που απαιτήσε περιορισμό δόσης. Συνολικά η θεραπεία προσέφερε σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα σε πολλαπλή υποτροπή, με την θεραπεία να αξιολογείται πλέον σε ασθενείς στην πρώτη υποτροπή.

Τα CAR-T λεμφοκύτταρα που στοχεύουν το αντιγόνο CD19 συνιστούν μια πρωτοποριακή θεραπεία για την αντιμετώπιση των υποτροπιάζων/ανθεκτικών B κυτταρικών κακοήθειών. Παρά τα εντυπωσιακά τους αποτελέσματα, η υποτροπή με CD19· νόσο συνιστά μια θεραπευτική πρόκληση. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός έχουν ξεκινήσει οι πρώτες μελέτες σε ανθρώπους των διειδικών (διπλού αντιγονικού στόχου) αντι-CD20, αντι-CD19 (LV20,19) CAR T λεμφοκυττάρων για υποτροπιάζουσες/ανθεκτικές B κυτταρικές κακοήθειες. Σε μια μελέτη φάσης I²⁵ οι ερευνητές ανέφεραν ότι η χορήγηση των διειδικών anti-CD20/anti-CD19 4-1BB-CD3ζ (LV20,19) (CAR) T λεμφοκυττάρων απέδωσαν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζων NHL από B-κύτταρα ή χρόνια λεμφογενή λευχαιμία. 26 ασθενείς υπεβλήθησαν σε αφαίρεση για την παραγωγή LV20,19 CAR-T λεμφοκυττάρων. Οι χορηγούμενες δόσεις CAR-T λεμφοκυττάρων είχαν εύρος παραγωγής από $2,5 \times 10^5$ έως $2,5 \times 10^6$ κύτταρα/kg. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες που απαιτήσαν μείωση της χορηγούμενης δόσης, με την δόση στόχο των $2,5 \times 10^6$ κυττάρων/kg να έχει επιλεγεί από τους ερευνητές για την φάση επέκτασης. 22 ασθενείς έλαβαν την δόση στόχο των LV20,19 CAR T cells, με 3 να λαμβάνουν $2,5 \times 10^5$ cells/kg, 3 να λαμβάνουν $7,5 \times 10^5$ cells/kg, και 16 να λαμβάνουν $2,5 \times 10^6$ cells/kg. Συνολικά 15 (68%) έλαβαν μη κρυσταλλικές εγχύσεις. Σύνδρομο

απελευθέρωσης κυτταροκινών παρατηρήθηκε σε 14 ασθενείς (64%) και ένας ασθενής εμφάνισε βαθμού ≥ 3 . Νευροτοξικότητα παρατηρήθηκε σε 7 ασθενείς (32%) με τους 3 (14%) να την εμφανίζουν σε σοβαρότερη μορφή βαθμού ≥ 3 . Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ήταν 5 μέρες (εύρος 0-13 μέρες) και νευροτοξικότητας ήταν 6 μέρες αντίστοιχα (εύρος 0-13 μέρες). Από τους 22 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για ανταπόκριση οι 18 (82%) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με το 64% (14) να επιτυγχάνει πλήρη ύφεση της νόσου. Ανταποκρίθηκαν 10 στους 11 ασθενείς με DLBCL, 4 στους 3 ασθενείς με λέμφωμα μανδύα, 3 στους 3 ασθενείς με ΧΛΛ και 1 στους 1 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα. Από τους 16 ασθενείς που έλαβαν $2,5 \times 10^6$ κύτταρα/kg, οι 14 ανταποκρίθηκαν (88%), με τους 12 να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση 12 (75%). Από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μη κρυσκατεψυγμένα CAR-T λεμφοκύτταρα σε δόση $2,5 \times 10^6$ κύτταρα/kg όλοι ανταποκρίθηκαν, με τους 11 (92%) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση. Με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 10,1 μηνών, η μέση διάρκεια ανταπόκρισης σε ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση δεν επετεύχθη, ενώ για αυτούς που πέτυχαν μερική ανταπόκριση η μέση διάρκεια της ήταν 2,3 μήνες. Η μέση ολική επιβίωση όλων των ασθενών ήταν 20,3 μήνες. Από τους 13 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εξ αρχής (4) ή υποτροπίασαν (9) όλοι αποδείχθηκε ότι διατηρούσαν την έκφραση του αντιγόνου CD19 στα νεοπλασματικά κύτταρα. Τα διειδικά CAR-T λεμφοκύτταρα έχουν την δυναμική να προσφέρουν βελτιωμένη ανταπόκριση των ασθενών καθώς μειώνεται η αποτελεσματικότητα της μειωμένης έκφρασης των αντιγόνων στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων σαν μηχανισμός διαφυγής από την χορηγούμενη θεραπεία.

Αν και τα anti-CD19 CAR-T λεμφοκύτταρα έχουν δείξει αξιοσημείωτη κλινική αποτελεσματικότητα σε Β-κυτταρικές κακοήθειες, η τοξικότητα από την θεραπεία είναι σημαντική και η κατασκευή τους πολύπλοκη. Με στόχο να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί έχει αξιολογηθεί η χορήγηση φυσικών κυττάρων φονέων (NK) τα οποία έχουν τροποποιηθεί για να εκφράζουν ένα anti-CD19 CAR χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα. Σε μια μελέτη φάσης I/II²⁶ χορηγήθηκαν

anti-CD19 CAR-NK λεμφοκύτταρα προερχόμενα από ομφαλοπλακουντικό αίμα σε 11 ασθενείς με ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες CD-19⁺ νεοπλασίες (NHL ή ΧΛΛ). Τα κύτταρα χορηγήθηκαν με μια έγχυση σε 3 δόσεις (1×10^5 , 1×10^6 , or 1×10^7 CAR-NK κύτταρα/kg σωματικού βάρους), μετά από λεμφοαφανιστική χημειοθεραπεία. Η χορήγηση των CAR-NK λεμφοκυττάρων δεν σχετίστηκε με εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, νευροτοξικότητας, ή συνδρόμου μוסχεύματος έναντι του ξενιστή. Από τους 11 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία οι 8 (73%) ανταποκρίθηκαν με τους 7 (64%) (4 με λέμφωμα και 3 με ΧΛΛ) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση. Η ανταπόκριση επετεύχθη μέσα σε ένα μήνα από την θεραπεία και τα εγγεχόμενα CAR-NK λεμφοκύτταρα παρέμειναν στο αίμα των ασθενών για τουλάχιστον 12 μήνες.

T-λεμφώματα

NKTCCL λέμφωμα

Το εξωλεμφαδενικό λέμφωμα φυσικών φονικών κυττάρων/T-λεμφοκυττάρων, ρινικού τύπου είναι ένας σπάνιος τύπος T λεμφώματος που προσβάλλει την ρινική κοιλότητα, την στοματική κοιλότητα και τον φάρυγγα. Είναι μια επιθετική μορφή λεμφώματος με φτωχή πρόγνωση. Η βέλτιστη θεραπεία για ασθενείς με σταδίου I/II εξωλεμφαδενικό λέμφωμα φυσικών φονικών κυττάρων/T-λεμφοκυττάρων, ρινικού τύπου (NKTCCL) παραμένει ασαφής. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης II²⁷ αξιολογήθηκε η βραχυχρόνια και η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πρώιμης χορήγησης χημειοακτινοθεραπείας ακολουθούμενης από το σχήμα πεγασπαργάσης, γεμισταβίνης, δεξαμεθαζόνης, σισπλατίνης (P-GDP) σε ασθενείς με αρχικού σταδίου NKTCCL. Τριάντα νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με σταδίου I/II NKTCCL εντάχθηκαν στην μελέτη και έλαβαν ακτινοβολία μαζί με σισπλατίνη σε εβδομαδιαία χορήγηση (25 mg/m^2) για 5 εβδομάδες. Ακολούθως χορηγήθηκαν 3 κύκλοι χημειοθεραπείας με P-GDP (πεγασπαργάση σε δόση 2500 IU/m^2 με μέγιστη δόση 3750 IU , ενδομυϊκά την ημέρα 4, ενδοφλέβια γεμισταβίνη 850 mg/m^2 τις ημέρες 1 και 8,

δεξαμεθαζόνη 40 mg/ημέρα ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 έως 4 και σισπλατίνη 20 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1-3, 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση χημειοακτινοθεραπείας. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και πλήρους ανταπόκρισης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS), η ολική επιβίωση (OS) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ). Το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 51,5 μήνες (εύρος 5-78 μήνες). Το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 93,3% (28/30) και όσο ανταποκρίθηκαν πέτυχαν πλήρη ύφεση. Δυο ασθενείς εμφάνισαν αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σχετιζόμενο με το λέμφωμα (LAHS) κατά την διάρκεια της αγωγής εδραίωσης και πέθαναν μέσα σε δυο μήνες. Το πενταετές χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και ολικής επιβίωσης ήταν 89,4% και 93,3% αντίστοιχα. Η βλεννογονίτιδα ήταν η πιο συχνή από τις βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (10%, 3/30). Κατά την χημειοθεραπεία με το σχήμα GDP, η ναυτία (6,7%, 2/30), η ουδετεροπενία (43,3%, 13/30) και η θρομβοπενία (23,3%, 7/30) ήταν οι κύριες βαθμού 3/4 τοξικότητες. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι κατά την λήψη της χημειοθεραπείας. Η θεραπευτική αυτή στρατηγική λόγω της αποτελεσματικότητά της αναμένεται να αξιολογηθεί σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να βγουν και τα τελικά συμπεράσματα για την δυνητική εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Η ωφελιμότητα της συνδυαστικής χημειοθεραπείας αξιολογήθηκε σε μια δεύτερη μελέτη²⁸ για ασθενείς με εξωλεμφαδενικό λέμφωμα φυσικών φονικών κυττάρων/T-λεμφοκυττάρων, ρινικού τύπου (ENKL), σαν πρώτη γραμμής θεραπεία. 44 ασθενείς με ENKL τόσο με σταδίου I/II νόσο όσο και με σταδίου III/IV έλαβαν το σχήμα GDP-ML (γεμισιταβίνη, σισπλατίνη, δεξαμεθαζόνη, μεθοτρεξάτη και πεγασπαργάση). Οι ασθενείς σταδίου I/II έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία ενώ οι ασθενείς με σταδίου III/IV έλαβαν αρχικά 4 κύκλους GDP-ML. Οι ασθενείς που ανταποκρίνονταν μπορούσαν είτε να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση είτε να λάβουν δυο πρόσθετους κύκλους με GDP-ML. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης

ήταν της τάξης του 78,6%. Οι ασθενείς αρχικού σταδίου I/II ανταποκρίθηκαν σε ποσοστό 84,6% και οι ασθενείς σταδίου III/IV σε ποσοστό 66,7%. Το 61,9% των ασθενών πέτυχε πλήρη ύφεση της νόσου, με το ποσοστό αυτό να φτάνει στο 76,9% για τους ασθενείς με στάδιο νόσου I/II και το 33,3% για τους ασθενείς με στάδιο νόσου III/IV. Τα ποσοστά PFS ενός έτους ήταν αντίστοιχα για τις δυο ομάδες (69,3% και 62,9%). Αντίστοιχα για το σύνολο των ασθενών τα ποσοστά OS στο 1 και τα 2 έτη ήταν της τάξης του 76,5% και 67,4% αντίστοιχα, με τους ασθενείς αρχικού σταδίου να επιτυγχάνουν καλύτερα ποσοστά 2ετούς OS (88,1% vs. 33,2%, $p < 0,001$). Οι ασθενείς που πέτυχαν CR είχαν σημαντικά καλύτερη 2ετη επιβίωση (90,8% vs. 24,5%, $p < 0,001$), σε σχέση με τους υπόλοιπους. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιματολογικές, με την ουδετεροπενία βαθμού 3/4 να εμφανίζεται στο 59,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Εν τέλει το σχήμα αποδείχθηκε δραστικό για ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ENKL.

Αναπλαστικό λέμφωμα

Το αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (ALCL) είναι μια σπάνια επιθετική μορφή NHL περιφερικών T κυττάρων, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των CD30 θετικών λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και επηρεάζει λεμφαδένες και εξωλεμφαδενικές περιοχές. Ανάλογα με την έκφραση της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) το ALCL διακρίνεται σε δυο υποτύπους ALCL ALK (+) και ALCL ALK (-) Το crizotinib είναι ένας αναστολέας της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος και του ογκογονιδίου c-ros 1 (ROS1). Το φάρμακο αυτό έχει λάβει έγκριση για την θεραπεία του (ALK+) και του (ROS1+) μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (NSCLC). Οι μεταθέσεις στο ALK εμφανίζονται επίσης και στο ALCL, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία της πρωτεΐνης σύντηξης NPM-ALK. Το ALK+ ALCL ανταποκρίνεται στην θεραπεία, αλλά οι υποτροπιάζει συχνά και το ποσοστό 4ετους χρονικού διαστήματος PFS είναι $< 50\%$. Αν και υπήρχαν αναφορές ότι το crizotinib έχει θεραπευτική

δράση σε ανθεκτικό ALK+ λέμφωμα με ευνοϊκό προφίλ τοξικότητας, αυτό δεν είχε αξιολογηθεί μέχρι πρόσφατα στα πλαίσια κλινικής μελέτης φάσης 2. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης 2²⁹ 12 ασθενείς με ALK (+) ALCL έλαβαν μονοθεραπεία με crizotinib σε δόση 250 mg ημερησίως. Οι ασθενείς είχαν νόσο σε υποτροπή, έχοντας ήδη λάβει τουλάχιστον μια γραμμή κυτταροτοξικής θεραπείας (μέσος αριθμός θεραπειών 2, εύρος 1-6). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 31 έτη και το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης. Το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης ήταν 83,3% (10/12), ενώ 7/12 ασθενείς (58,3%) πέτυχαν πλήρη ύφεση. Οι 3 από τους 7 ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση είχαν ήδη λάβει brentuximab vedotin και ήταν ανθεκτικοί στο τελευταίο. Η μέση διάρκεια χορήγησης θεραπείας ήταν 16,5 μήνες (εύρος 0,5-66 μήνες) αλλά για ασθενείς με νόσο σε ανταπόκριση η μέση διάρκεια θεραπείας ξεπέρασε τους 40 μήνες (εύρος 12-66 μήνες). Οι ασθενείς είχαν ποσοστά 2ετούς PFS και OS της τάξης του 65% και 66% αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν πέτυχαν την βέλτιστη ανταπόκριση μέσα σε ένα μήνα και σχεδόν όλοι αυτοί που πέτυχαν μακροχρόνια ανταπόκριση είχαν λάβει προηγουμένως μόνο μια γραμμή κυτταροτοξικής θεραπείας. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε να την διακόψει λόγω τοξικότητας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με την θεραπεία ήταν παροδικές και περιλάμβαναν γαστρεντερικές και οπτικές διαταραχές βαθμού 1/2. Συμπερασματικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ενισχύει την λογική της χορήγησής τους μετά από την πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με ALK(+) ALCL, ακόμη και αν οι τελευταίοι έχουν υποτροπιάσει μετά την λήψη brentuximab vedotin.

Πέρα από το crizotinib σε πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης alectinib, ενός δεύτερης γενεάς αναστολέα της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος ALK σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων ALCL ALK (+). Σε μια ανοικτής ετικέτας φάσης II μελέτης 10³⁰ άτομα με υποτροπιάζων/ανθεκτικό ALCL ALK (+) έλαβαν alectinib σε δόση 300mg δυο φο-

ρές την ημέρα για 16 κύκλους, με κύκλους διάρκειας 21 ημερών. 8/10 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με τους 6/10 να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου. Τα ποσοστά 12μηνου PFS και OS ήταν 58,3% και 70% αντίστοιχα. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού ≥ 3 ήταν η ουδετεροπενία (20%). Το φάρμακο λόγω της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς του έλαβε έγκριση στην Ιαπωνία για ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζων ALK (+) ALCL στις αρχές του 2020.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MATO AR, ROEKER LE, LAMANNA N et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020 Sep 3;136(10):1134-1143.
2. HERLNG CD, CYMBALISTA F, GROB-OPHOF-MULLER C et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2038-2050.
3. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves ibrutinib plus rituximab for chronic lymphocytic leukemia. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-ibrutinib-plus-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia>. Accessed May 6, 2020.
4. WIERDA WS, TAM CS, ALLAN JN et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: 1-year disease-free survival results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. 2020 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Abstract 123, December 5, 2020.
5. AL-SAWAF O, TANDON M, SINHA A et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1188-1200.
6. BOSCH F, CANTIN G, CORTELEZZI A et al. Obinutuzumab plus fludarabine and cyclophosphamide in previously untreated, fit patients with chronic lymphocytic leukemia: a

- subgroup analysis of the GREEN study. *Leukemia*. 2020 Feb;34(2):441-450.
7. KATER AP, WU JQ, KIPPS T et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4042-4054.
 8. BYRD JC, WIERDA WG, SCHUH A et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020 Apr 9;135(15):1204-1213.
 9. Frey NV, GILL S, HEXNER EO et al. Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2862-2871.
 10. RAMOS CA, GROVER NS, BEAVEN AW, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. Nov 10 2020;38(32):3794-3804.
 11. BARTLETT NL, HERRERA AF, DOMINGO-DOMENECH E, et al. A phase 1b study of AFM13 in combination with pembrolizumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. Nov 19 2020;136(21):2401-2409.
 12. STRAUS DJ, DLUGOSZ-DANECKA M, ALEKSEEV S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. Mar 5 2020;135(10):735-742.
 13. ALLEN PB, SAVAS H, EVENS AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. Sep 29 2020.
 14. WALEWSKIS J, PASZKIEWICZ-KOZIK E, MICHALSKI W ET AL. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *Br J Haematol*. 2020 Mar;188(6):898-906.
 15. MORSCHHAUSER F, TILLY H, CHAIDOS A et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020. PMID: 33035457 Clinical Trial.
 16. LADETTO M, CORTELAZZO S, FERRERO S et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jan;8(1):e34-e44.
 17. KALAKONDA N, MAEREVOET M, CAVALLO F et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jul;7(7):e511-e522.
 18. SALLES G, DUELL J, GONZALEZ BARCA et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):978-988.
 19. MCMILLAN AK, PHILLIPS EHKIRKWOOD AA et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1251-1259.
 20. SEHN LH, HERRERA AF, FLOWERS CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
 21. CHOW VA, RAJENDRAN JG, FISHER DR et al. A phase II trial evaluating the efficacy of high-dose Radioiodinated Tositumomab (Anti-CD20) antibody, etoposide and cyclophosphamide followed by autologous transplantation, for high-risk relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):775-783.
 22. JACOBSON C, CHAVEZ JC, SEHGAL AR et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *ASH 2020 oral Abstract 700*. Session 623.
 23. WANG M, MUNOZ J, GOY A et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1331-1342.
 24. ABRAMSON JS, PALOMBA ML, GORDON LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):839-852.
 25. SHAH NN, JOHNSON BD, SCHNEIDER D et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose

- escalation and expansion trial. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1569-1575.
26. LIU E, MARIN D, BANERJEE P et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):545-553.
27. ZHU F, LIU T, PAN H et al. Long-term outcomes of upfront concurrent chemoradiotherapy followed by P-GDP regimen in newly diagnosed early stage extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma: A prospective single-center phase II study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 14;99(33):e21705.
28. WEI C, CAO X, ZHANG W et al. Combined gemcitabine, cisplatin, dexamethasone, methotrexate, and pegaspargase (GDP-ML) for patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: a single arm, single center, prospective phase 2 study. *Ann Hematol.* 2020 Dec;99(12):2801-2809.
29. BOSSI E, AROLDI A, BRIOSCHI FA et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):E319-E321.
30. FUKANO R, MORI T, SEKIMIZU M et al. Alec-tinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci.* 2020 Dec;111(12):4540-4547.

Θεραπευτικές εξελίξεις σε συμπαγή νεοπλάσματα

Φ. Ζαγουρή, Μ. Λιόντος, Κ. Κουτσούκος, Μ. Καπαρέλου, Α. Κοέν,
Ρ. Ζακοπούλου, Ε. Σκαφίδα, Ω. Φιστέ, Χ. Μάρκελλος, Ε. Κουνάδη,
Α.Μ. Παπαθεοδωρίδη, Α. Ανδρικοπούλου, Μ.Α. Δημόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη παρατείνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και ανοσοθεραπεία
- Η χορήγηση Αβελουμάμπης ως θεραπεία συντήρησης μετά από χημειοθεραπεία 1ης γραμμής με πλατινούχο συνδυασμό στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο οδηγεί σε όφελος επιβίωσης
- Ο συνδυασμός Νιβολουμάμπης και Καμποξαντινίμπης προσφέρει σημαντικό όφελος στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και τη συνολική επιβίωση έναντι της Σουντινίμπης στη θεραπείας 1ης γραμμής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο νεφρού
- Ο συνδυασμός Πেমπρολιζουμάμπης και Λενβαντινίμπης προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης και ανταποκρίσεων έναντι της Σουντινίμπης στη θεραπείας 1ης γραμμής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο νεφρού
- Η χορήγηση του Osimertinib μετά από χειρουργείο σε EGFR μεταλλαγμένο Ca πνεύμονα προσφέρει σημαντικό όφελος στο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο προόδου νόσου
- Το carmatinib σε μεταστατικό Ca πνεύμονα με MET μετάλλαξη οδηγεί σε ανταποκρίσεις της νόσου, σε ποσοστό ως 68%
- Το selpercatinib και το pralsetinib αποτελούν θεραπευτικές επιλογές σε μεταστατικό Ca πνεύμονα με RET αναδιατάξεις, που προσφέρουν σημαντικές και μακροχρόνιες ανταποκρίσεις
- Στην δεύτερη γραμμή θεραπείας για μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, η θεραπεία με lurbinectedin οδηγεί σε ανταποκρίσεις στο 35% των ασθενών
- Η χορήγηση του pembrolizumab έδωσε όφελος στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής νόσου στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια στην πρώτη γραμμή νόσου
- Το remigatinib εγκρίθηκε ως η πρώτη στοχεύουσα από του στόματος θεραπεία στη δεύτερη γραμμή μεταστατικής νόσου για τους ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα που φέρουν FGFR2 μετάλλαξη

- Η επικουρική χορήγηση Nivolumab διπλασίασε το διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου στους ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου και γαστροοισοφαγικής συμβολής μετά από προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία και χειρουργική εξαίρεση
- Η νερατινίμη συσχετίστηκε με 9% βελτίωση στη συνολική επιβίωση που χορηγήθηκε μετά από θεραπεία με βάση την τραστοζουμάμη ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο HER2 - θετικό καρκίνο του μαστού
- Επικουρική θεραπεία με τον αναστολέα CDK4 / 6 την αμπεμασικλίμη μαζί με ενδοκρινική θεραπεία συσχετίστηκε με βελτίωση στο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο προόδου νόσου
- Για τον τριπλά αρνητικό πρώιμο καρκίνο του μαστού το ποσοστό με πλήρη παθολογική ανταπόκριση ήταν σημαντικά υψηλότερο στις ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμη μαζί με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία από ό, τι οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο
- Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορούν να παραλείψουν την επικουρική χημειοθεραπεία με θετικό υποδοχέα ορμονών πρώιμου σταδίου, καρκίνο του μαστού HER2-αρνητικό και θετικούς λεμφαδένες. Ωστόσο, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορούν να αποκομίσουν όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία
- Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού μπορεί να παραλειφθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς χαμηλού κινδύνου
- Η σασιτουζουμάμη γκοβιτεκάνη βελτίωσε σημαντικά το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) έναντι της τυπικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας
- Η τεσταξέλη μαζί με καπεσιταμίνη σε ασθενείς με θετικό ορμονικό υποδοχέα μεταστατικό καρκίνο του μαστού που είχαν λάβει προηγούμενη ταξάνη για θεραπεία πρώιμου σταδίου έδειξε όφελος για το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο προόδου νόσου
- Η προσθήκη πεμπρολιζουμάμης μαζί με χημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού έδειξε σημαντική βελτίωση στο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου
- Ο προσφάτως εγκεκριμένος από του στόματος GNRH ανταγωνιστής *relugolix* διατηρεί επί μακρόν την τεστοστερόνη σε επίπεδα εννουχισμού, ενώ συνδέεται με χαμηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Η προσθήκη *ipatasertib* στον συνδυασμό αμπερατερόνης και πρεδνιζόνης οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου προόδου νόσου διαστήματος βάσει ακτινολογικών ευρημάτων, σε ασθενείς με απώλεια PTEN και ασυμπτωματικό μεταστατικό εννουχοάντοχο καρκίνο προστάτη
- Η χρήση στοχευμένης θεραπείας με ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 αναμένεται να προστεθεί στη θεραπευτική φαρέτρα για ασθενείς με εννουχοάντοχο μεταστατικό καρκίνο προστάτη

- Η χορήγηση του PARP αναστολέα ολαπαρίμπη ως θεραπεία συντήρησης μετά από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή καρκίνου ωθηκών, αύξησε τη συνολική επιβίωση των ασθενών
- 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 και έχει λάβει έγκριση ανεξαρτήτως του μοριακού προφίλ
- Σε γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο των ωθηκών, η θεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζομαύμη μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και έχει λάβει έγκριση για τις ασθενείς με διαταραχή στο μηχανισμό ομόλογου ανασυνδυασμού για την επιδιόρθωση του DNA
- Ο συνδυασμός πεμπορολιζομαύμη μαζί με λενβατινίμπη απέδειξε όφελος επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου που έχουν υποτροπιάσει μετά από θεραπεία με πλατίνα

Μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος κύστεως

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσεως 3 EV-301 επιβεβαίωσαν την έγκριση του φαρμάκου Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη από τον FDA ως τρίτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο¹. Είχε προηγηθεί το 2019 επιταχυνόμενη έγκριση με βάση τα ενθαρρυντικά ποσοστά ανταποκρίσεων στην κλινική μελέτη φάσης II EV-201, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα PD-1 ή PD-L1 και χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα. Η Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα έναντι της Νεκτίνης-4, μια πρωτεΐνη με υψηλά επίπεδα έκφρασης στο ουροθήλιο.

Όπως προκύπτει από πρόσφατη δημοσίευση στο New England Journal of Medicine από τους Powles και συνεργάτες, η ενδιάμεση ανάλυση της κλινικής μελέτης EV-301 έδειξε βελτίωση στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη συγκριτικά με χημειοθεραπεία για προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα. Στην EV-

301, 608 ασθενείς από 19 χώρες μετά από αποτυχία χημειοθεραπείας με πλατίνα και ανοσοθεραπεία με έναν αναστολέα PD-1 ή PD-L1 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη, 25mg/kg τις ημέρες 1, 8 και 15/ κύκλο των 28 ημερών (n = 301) ή χημειοθεραπεία επιλογής των ερευνητών (n = 307). Οι επιλογές χημειοθεραπείας ήταν δοσεταξέλη (n = 117), πακλιταξέλη (n = 112) και βινφλουνίνη (n = 78). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Με διάμεση παρακολούθηση 11,1 μηνών, η μέση συνολική επιβίωση ήταν 12,88 μήνες (95% [CI] 10,58–15,21 μήνες) στην ομάδα της Ενφορτουμάμπης βεντοετίνης έναντι 8,97 μηνών (95% CI 8,05-10,74 μήνες) στην ομάδα χημειοθεραπείας (HR = 0,70, 95% CI 0,56–0,89, P = 0,001). Τα ποσοστά επιβίωσης στους 12 μήνες ήταν 51,5% έναντι 39,2%. Το όφελος επιβίωσης με Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη παρατηρήθηκε σε όλες σχεδόν τις υποομάδες που εξετάστηκαν και ήταν ανεξάρτητο από το σχήμα χημειοθεραπείας.

Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας σε 13,5% των ασθενών με Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη, έναντι 11,3% των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία, με

τη συνηθέστερη αιτία στην ομάδα της Ενφορτουμάμπης βεντοετίνης να είναι η περιφερική νευροπάθεια (2,4%). Οι πιο συχνές χαρακτηριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Ενφορτουμάμπη βεντοετίνη ήταν το εξάνθημα (43,9% οποιουδήποτε βαθμού, 14,5% βαθμός ≥ 3) και η περιφερική νευροπάθεια (46,3 % οποιουδήποτε βαθμού, 3,7% βαθμός 3).

Η μελέτη JAVELIN bladder 100 που ανακοινώθηκε στο ASCO 2020 και δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* έδειξε πως η θεραπεία συντήρησης με ανοσοθεραπεία με αβελουμάμπη μετά από χημειοθεραπεία με πλατίνα προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης². Η αβελουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του PD-L1, που έχει ήδη έγκριση ως θεραπεία 2ης γραμμής στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο.

Αυτή η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III αξιολόγησε την αβελουμάμπη ως θεραπεία συντήρησης μετά από ανταπόκριση ή σταθερή νόσο με χημειοθεραπεία 1ης γραμμής με βάση την πλατίνα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του ουροθηλίου. Οι επιλέξιμοι ασθενείς μετά από 4-6 κύκλους γεμισταβίνης είτε με σισπλατίνη είτε με καρμποπλατίνη τυχαιοποιήθηκαν 1:1 να λάβουν αβελουμάμπη 800mg κάθε 2 εβδομάδες και βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή έναντι μόνο βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής. Η στρωματοποίηση έγινε με βάση την καλύτερη ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία (πλήρης/μερική απόκριση έναντι σταθερής νόσου) και με την παρουσία ή όχι σπλαχνικής έναντι νόσου. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης αλλά και στους ασθενείς με θετική ανοσοϊστοχημική έκφραση PDL1 (Ventana SP263) στον όγκο. Συνολικά, 700 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αβελουμάμπη συντήρηση (n = 350) ή βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (n = 350), με διάμεση παρακολούθηση 19,6 και 19,2 μήνες, αντίστοιχα. Συνολικά, 358 ασθενείς (51%) είχαν θετική έκφραση PD-L1.

Η αβελουμάμπη παρέτεινε σημαντικά τη συνολική επιβίωση έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης (HR 0,69, 95% CI 0,56, 0,86, p 0,0005)). Η διάμεση επιβίωση με αβελουμάμ-

πη και βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή ήταν 21,4 μήνες έναντι 14,3 μηνών αντίστοιχα. Σημαντικό όφελος επιβίωσης παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με θετικούς PD-L1 όγκους (HR 0,56, 95% CI 0,40, 0,79, 1-όψης p = 0,0003), χωρίς να έχει επιτευχθεί η διάμεση επιβίωση των ασθενών που έλαβαν αβελουμάμπη τη στιγμή της ανάλυσης, έναντι διάμεσης επιβίωσης 17,1 μηνών για ασθενείς PDL1 θετικούς μόνο με βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή. Πολύ σημαντικό είναι επίσης πως το όφελος συνολικής επιβίωσης παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες και επίσης ήταν ανεξάρτητο της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία 1ης γραμμής. Όφελος παρατηρήθηκε και στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, με μείωση της πιθανότητας προόδου νόσου με τη συντήρηση με αβελουμάμπη κατά 38% (HR, 0,62 (95% CI 0,52, 0,75) σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς και 44% (HR, 0,56 (95% CI 0,43, 0,73) σε ασθενείς με θετικούς PD-L1 όγκους. Στο σκέλος της αβελουμάμπης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των αιτιών οποιουδήποτε βαθμού ήταν 98% και βαθμού ≥ 3 στο 47,4%. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 ήταν: λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (4,4% έναντι 2,6%), αναιμία (3,8% έναντι 2,9%), αιματοουρία (1,7% έναντι 1,4%), κόπωση (1,7% έναντι 0,6%) και πόνος στην πλάτη (1,2 % έναντι 2,3%). Δεν προέκυψαν θανατηφόρες τοξικότητες σχετιζόμενες με την ανοσοθεραπεία και ένα ποσοστό 9% των ασθενών έλαβαν κορτικοειδή για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την αβελουμάμπη.

Μεταστατικός καρκίνου νεφρού

Τον Ιανουάριο του 2021 η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε το συνδυασμό νιβολουμάμπης και καμποζαντινίμης ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρού. Η έγκριση του συνδυασμού της νιβολουμάμπης, ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του PD-1 και της καμποζαντινίμης,

ενός μικρομοριακού αναστολέα τυροσινικών κινασών, δύο φαρμάκων που μέχρι πρότινος είχαν έγκριση στον μεταστατικό καρκίνο νεφρού σαν μονοθεραπεία, βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης CheckMate 9ER που ανακοινώθηκε στο ESMO 2020³. Η μελέτη δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* τον Μάρτιο του 2021.

Στην CheckMate 9ER, μελέτη που συμμετείχε και η Θεραπευτική Κλινική του ΕΚΠΑ, συμμετείχαν ασθενείς με μεταστατικό διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε το συνδυασμό νιβολουμάμπης (240 mg ανά 2 εβδομάδες) και καμποζαντινίμπης (40 mg από το στόματος μία φορά την ημέρα) (n = 323) είτε την μέχρι πρόσφατα καθιερωμένη θεραπεία με σουντινιμίπη (50 mg από το στόμα ημερησίως για τις πρώτες 4 εβδομάδες ενός κύκλου 6 εβδομάδων (4 εβδομάδες κατά τη θεραπεία, ακολουθούμενη από 2 εβδομάδες αδειάς) (n = 328). Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, τη συνολική επιβίωση και τα ποσοστά απόκρισης για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό νιβολουμάμπης και καμποζαντινίμπης συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν σουντινιμίπη. Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 16,6 μήνες έναντι 8,3 μηνών (HR = 0,51, 95% [CI] = 0,41-0,64), ενώ υπήρξε 40% μείωση του κινδύνου θανάτου υπέρ του συνδυασμού (HR = 0,60, 95% CI = 0,40–0,89), χωρίς ακόμα να έχει επιτευχθεί η μέση συνολική επιβίωση στα δύο σκέλη της μελέτης. Σημαντική ήταν επίσης η αύξηση του ποσοστού των αντικειμενικών ανταποκρίσεων στο 55,7% υπέρ του συνδυασμού νιβολουμάμπης και καμποζαντινίμπης έναντι μόλις 27,1% για τη σουντινιμίπη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό νιβολουμάμπης και καμποζαντινίμπης ήταν διάρροια, κόπωση, ηπατοτοξικότητα, σύνδρομο ερυθροδυσαιμικής, στοματίτιδα, εξάνθημα, υπέρταση, υποθυρεοειδισμός, μυοσκελετικός πόνος, μειωμένη όρεξη, ναυτία, δυσγευσία, κοιλιακό άλγος, βήχας και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Πρόσφατα ανακοινώθηκε και δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* η

κλινική μελέτη CLEAR, πάλι με συμμετοχή της Θεραπευτικής Κλινικής που αφορά τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο νεφρού⁴. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν 3 διαφορετικές θεραπείες 1ης γραμμής, ο συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπης λενβαντινίμπης, ο συνδυασμός εβερολίμης λενβαντινίμπης και η καθιερωμένη θεραπεία με σουντινιμίπη.

Όπως και η προηγούμενη μελέτη και η μελέτη CLEAR έδειξε ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου με τη χρήση συνδυασμού πεμπρολιζουμάμπης και λενβαντινίμπης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς τα τελικά αποτελέσματα μετά από διάμεση παρακολούθηση 27 μηνών ήταν 23,9 μήνες για τους 355 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο συνδυασμό έναντι 9,2 μηνών για τους 357 ασθενείς στο σκέλος της σουντινιμίμπης. Με τη πεμπρολιζουμάμπη και λενβαντινιμίπη σημειώθηκε εντυπωσιακή μείωση της πιθανότητας προόδου νόσου ή θανάτου κατά 61% (HR = 0,39). Το σημαντικό όφελος επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένου όλων των ομάδων κινδύνου με βάση το προγνωστικό σύστημα IMDC και της έκφρασης PD-L1.

Οι 357 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ο 2ος συνδυασμός λενβαντινιμίπη - εβερολίμη είχαν επίσης σημαντικό όφελος επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τη σουντινιμίπη, 14,7 μηνών έναντι 9,2 μηνών (HR = 0,65). Ωστόσο δεν φαίνεται όφελος για ασθενείς με πτωχή πρόγνωση με βάση τα κριτήρια IMDC, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη νεφρεκτομή ή με σαρκωματοειδή χαρακτηριστικά. Η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι η μέση συνολική επιβίωση δεν έχει ακόμα επιτευχθεί και στα 3 σκέλη της μελέτης, ωστόσο φαίνεται σημαντικά καλύτερη με την πεμπρολιζουμάμπη και λενβαντινιμίπη συγκριτικά με σουντινιμίπη (HR = 0,66), ενώ αντιθέτως ο συνδυασμός λενβαντινιμίπη - εβερολίμη δεν βρέθηκε να υπερτερεί της σουντινιμίμπης. Τα ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων των συνδυασμών πεμπρολιζουμάμπη - λενβαντινιμίπη και λενβαντινιμίπη - εβερολίμη ήταν σημαντικά υψηλότερα από τη σουντινιμίπη, (71,0% και 53,5% έναντι 36,1% αντίστοιχα), ενώ ο συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπη - λενβαντινιμίπη είχε το εντυπωσιακό ποσοστό

πλήρους ανταπόκρισης της νόσου στο 16,1% των ασθενών. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4 ήταν υψηλότερα με τους συνδυασμούς πεμπρολιζουμάμπη - λενβαντινίμπη και λενβαντινίμπη - εβερολίμη από ό,τι με τη σουντινίμπη (71,6, 73,0 και 58,8% αντίστοιχα). Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψε θεραπεία λόγω τοξικότητας ήταν 9,7%, 13,5% και 10,0% αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, τόσο η μελέτη Check-Mate 9ER όσο και η CLEAR εισάγουν νέους συνδυασμούς ανοσοθεραπείας και στοχευμένης θεραπείας στη θεραπευτική του προχωρημένου καρκίνου νεφρού, βελτιώνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών.

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. Σχετικά με τον μη μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, δεδομένα από τη μελέτη φάσης III ADAURA, που τυχαιοποίησε ασθενείς με χειρουργηθέντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σταδίου IB-IIIa με EGFR μετάλλαξη να λάβουν, μετά από επικουρική χημειοθεραπεία, για 3 χρόνια Osimertinib ή placebo, καταδεικνύουν το όφελος επιβίωσης που προκύπτει από τη χορήγηση Osimertinib. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο μελέτης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική παράταση του διαστήματος ελεύθερο προόδου νόσου, με μείωση του κινδύνου υποτροπής νόσου 80%, με το 90% των ασθενών στην ομάδα του Osimertinib να είναι ελεύθεροι νόσου στα 2 χρόνια. Το προφίλ τοξικότητας του φαρμάκου είναι καλά ανεκτό και ανάλογο προηγούμενων μελετών του Osimertinib στον μεταστατικό καρκίνο. Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν στην έγκριση του φαρμάκου από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA)⁵. Τα δεδομένα της μελέτης ADAURA καθιστούν απαραίτητο τον έλεγχο για EGFR μεταλλάξεις στο πρώιμο καρκίνο

πνεύμονα, για να επιλεγθεί η βέλτιστη επικουρική θεραπεία.

Η μελέτη φάσης II GEOMETRY mono-1, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου Capmatinib σε 346 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σταδίου IV, με μεταλλάξεις του γονιδίου MET. Οι ασθενείς με προθεραπευμένη νόσο παρουσίασαν ανταπόκριση της νόσου σε ποσοστό 41%, με το ποσοστό αυτό να φθάνει στο 68% για ασθενείς που δεν είχαν λάβει άλλη γραμμή θεραπείας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του capmatinib ήταν το περιφερικό οίδημα (στο 51%) και η ναυτία (στο 45%), κυρίως όμως χαμηλής βαρύτητας. Το capmatinib μετά την πρόσφατη έγκριση του από τον FDA, αποτελεί ένα επιπλέον όπλο στην αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα⁶.

Δύο επιπλέον μελέτες δοκίμασαν δύο αναστολείς του πρωτοογκογονιδίου RET, το pralsetinib και το selpercatinib, σε ασθενείς με προχωρημένο, RET μεταλλαγμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνευμόνων, και τα αποτελέσματα τους οδήγησαν στην έγκριση των δύο φαρμάκων από τον FDA. Ειδικότερα, το selpercatinib στη μελέτη φάσης 1/2 LIBRETTO-001, παρουσίασε ανταποκρίσεις νόσου σε 105 ασθενείς με αναδιατάξεις του RET σε ποσοστό 70%, με διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης 20,3 μήνες. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες ήταν η ξηροστομία (33.3%), τρανσαμινασαιμία (24%) και υπέρταση (23%), με μόλις 2% να διακόπτουν το selpercatinib λόγω τοξικότητας⁷. Το pralsetinib, στη μελέτη φάσης I/II ARROW, οδήγησε σε ανταποκρίσεις της νόσου σε ποσοστό 60% σε προθεραπευμένους ασθενείς και 74% στη πρώτη γραμμή θεραπείας. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη πρόοδου νόσου στους 18 μήνες ήταν 71% και 85% αντίστοιχα. Τρανσαμινασαιμία και αναιμία ήταν συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες, με μόλις 4% των ασθενών να διακόπτουν τη θεραπεία λόγω τοξικότητας⁸.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, αναδεικνύουν την σημασία της μοριακής ταυτοποίησης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, ώστε οι νέες αποτελεσματικές στοχευμένες θεραπείες να ωφελήσουν όσο το δυνατόν περισσότερους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα.

Τέλος στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, όπου οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες, ειδικά μετά τη πρώτης γραμμής θεραπεία, ένα νέο φάρμακο, το lurbinectedin, εγκρίθηκε από τον FDA στη δεύτερη γραμμή θεραπείας⁹. Σε μια φάσης II μελέτη, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου, σε 105 ασθενείς με προ-θεραπευμένο με πλατίνα μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Η ανταπόκριση της νόσου ήταν 35%, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 5,3 μήνες. Σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου ήταν η μυελοτοξικότητα, με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες να παρουσιάζει το 10% των συμμετεχόντων.

Καρκίνος παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τον τρίτο σε συχνότητα καρκίνο και στα δύο φύλα και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Τα τελευταία έτη η θεραπεία ειδικά όσο αφορά τη μεταστατική νόσο έχει εξελιχθεί καθώς η αναγνώριση μοριακών υποτύπων έχει προσφέρει νέες θεραπευτικές επιλογές και έχει αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III KEYNOTE-177 με βάση τα οποία άλλαξε το θεραπευτικό πεδίο στην πρώτη γραμμή της μεταστατικής νόσου¹⁰. Στη μελέτη συμμετείχαν 852 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-high), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν στην πρώτη γραμμή μεταστατικής νόσου χημειοθεραπεία με τα καθιερωμένα σχήματα ή ανοσοθεραπεία με pembrolizumab. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab είχαν ιδιαίτερο όφελος καθώς είχαν διάμεση επιβίωση ελεύθερης υποτροπής νόσου 16,5 μήνες έναντι 8,2 μήνες. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς υποτροπή νόσου στους 24 μήνες ήταν 55,3% έναντι 18% στο σκέλος της χημειοθεραπείας και η διάρκεια των ανταποκρίσεων 83% έναντι 35%. Όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων, το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλότερο στο σκέλος της ανοσοθεραπείας. Συνεπώς, με βάση τη

μελέτη KEYNOTE-177 τροποποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες και καθιερώθηκε η ανοσοθεραπεία σαν πρώτη γραμμή θεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια.

Καρκίνος χοληφόρων

Το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι σχετικά σπάνια κακοήθης νόσος με κακή όμως πρόγνωση και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές καθώς έχει μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, ειδικά μετά την πρώτη γραμμή. Πρόσφατα έλαβε έγκριση το remigatinib ως η πρώτη στοχεύουσα θεραπεία για το νόσημα για τους ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη FGFR, έπειτα από μελέτη φάσης II¹¹. Το remigatinib είναι ένας από του στόματος αναστολέας του FGFR1,2,3 και η μελέτη συμπεριέλαβε 146 ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο χολαγγειοκαρκίνωμα σε υποτροπή μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αρκετοί από τους ασθενείς που είχαν FGFR μετάλλαξη ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και το remigatinib έλαβε έγκριση από τον FDA ως δεύτερη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με FGFR μετάλλαξη. Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η στοματίτιδα και η πυρεξία.

Καρκίνος οισοφάγου

Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί ένα αρκετά επιθετικό κακοήθης νόσημα που συχνά υποτροπιάζει μετά το χειρουργείο με απομακρυσμένες μεταστάσεις και η συχνότητα του σταδιακά αυξάνεται. Στη μελέτη φάσης III, checkmate-577, συμμετείχαν 794 ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου και γαστροοισοφαγικής συμβολής οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν επικουρική θεραπεία με nivolumab ή placebo μετά από χημειοακτινοθεραπεία και χειρουργική εξαίρεση χωρίς πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση¹². Η επικουρική χορήγηση nivolumab αποδείχθηκε ότι διπλασιάζει το διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου (από

11 στους 22 μήνες) χωρίς ιδιαίτερη τοξικότητα και με βάση τα αποτελέσματα αυτά το φάρμακο έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον FDA.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Το 2020 παρουσιάστηκε η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης της μελέτης ExteNET. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 8 χρόνια. Το βασικό εύρημα αφορά την ομάδα ασθενών με (ER) θετικό / HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που λάμβαναν νεοεπικουρική θεραπεία και είχαν ακόμη υπολειμματική νόσο μετά το χειρουργείο. Εντός του έτους από την ολοκλήρωση της τραστοζουμάμπης, οι ασθενείς έλαβαν νερατινίμη ή εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών των ασθενών, η νερατινίμη συσχετίστηκε με 9% βελτίωση στη συνολική επιβίωση¹³.

Η κλινική μελέτη monarchE ήταν μια σημαντική μελέτη της επικουρικής θεραπείας με τον αναστολέα CDK4 / 6 την αμπεμασικλίμη. Το πρωτογενές καταλυτικό σημείο αφορούσε το διάστημα ελεύθερο νόσου. Η μέση παρακολούθηση ήταν 19 μήνες. Το 2ετές ποσοστό ασθενών που ήταν ελεύθεροι νόσου ήταν 92,3% με αμπεμασικλίμη μαζί με ενδοκρινική θεραπεία έναντι 89,3% μόνο με ενδοκρινική θεραπεία. (HR:0,713, p =,0009). Η ανάλυση έδειξε επίσης ότι το Ki-67 δεν επηρεάζει το όφελος που παρατηρείται με την αμπεμασικλίμη. Ο κίνδυνος πρόωρης υποτροπής αυξήθηκε σε ασθενείς με υψηλότερο Ki-67 ($\geq 20\%$) και μειώθηκε σε αυτούς με χαμηλότερο Ki-67¹⁴.

Επίσης, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της φάσης 3 μελέτης PENELOPE-B, η οποία αξιολόγησε τον αναστολέα CDK4 / 6 την παλμποσικλίμη μαζί με ενδοκρινική θεραπεία σε ασθενείς με θετικό ορμονικό υποδοχέα, HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είχαν υποβληθεί σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού με θετικό ER / HER2 αρνητικό και είχαν υπολειπόμενη νόσο μετά την χειρουργική επέμβαση. Τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενδοκρινική θεραπεία με παλμποσικλίμη ή ει-

κονικό φάρμακο για ένα έτος. Το πρωτεύον καταλυτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου. Τα αποτελέσματα της PENELOPE-B έδειξαν ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση. Αυτό το απογοητευτικό αποτέλεσμα δείχνει ότι η παλμποσικλίμη φαίνεται να στερείται κυτταροτοξικού μηχανισμού που θα οδηγούσε σε διαρκή επίδραση στο χρονικό διάστημα ελεύθερου νόσου¹⁵.

Άλλη μια σημαντική μελέτη Keynote-522 για τον τριπλά αρνητικό πρώιμο καρκίνο του μαστού που δημοσιεύτηκε στο New England αφορούσε ασθενείς με στάδιο 2 ή 3 τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νεοεπικουρική θεραπεία με πεμπρολιζουμάμη ή εικονικό φάρμακο μαζί με πακλιταξέλη και καρμποπλατίνη. Το ποσοστό με πλήρη παθολογική ανταπόκριση ήταν σημαντικά υψηλότερο στις ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμη μαζί με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία από ό, τι οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία¹⁶.

Άλλη μια σημαντική μελέτη φάσης 3 η SWOG S1007 RxPONDER13 όπου συμμετείχαν προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοευαίσθητο, HER2-αρνητικό καρκίνο μαστού και 1 έως 3 θετικούς λεμφαδένες. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία μεταξύ 0 και 25. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χημειοθεραπεία και εν συνεχεία ενδοκρινική θεραπεία ή μόνο ενδοκρινική θεραπεία. Το πρωτεύον καταλυτικό σημείο ήταν να προσδιοριστεί η επίδραση της χημειοθεραπείας στο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και να εκτιμηθεί εάν το αποτέλεσμα αντιστοιχεί στην βαθμολογία. Στον συνολικό πληθυσμό, το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου ήταν 92,4% στο σκέλος χημειοθεραπείας έναντι 91,0% στο σκέλος ελέγχου (P = 0,026). Μια ανάλυση σύμφωνη με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης έδειξε ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επωφελήθηκαν από την χημειοθεραπεία¹⁷.

Η χημειοθεραπεία πιθανότατα δεν θα ωφελήσει τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με 1 ή 2 θετικούς λεμφαδένες και grade 1 ή 2 νόσο, είναι έντονα θετικοί στο ER / PR και έχουν χαμηλό Ki-67 και που είναι πρόθυμες να υποβληθούν σε ωθηκεκτομή ή να λάβουν έναν αγωνιστή LHRH μαζί με έναν αναστολέα αρωματάσης, ο οποίος είναι η βέλτιστη ενδοκρινική θε-

ραπεία. Δεδομένα από τη δοκιμή RxPONDER υποδηλώνουν ότι η χημειοθεραπεία είχε κυτταροτοξική επίδραση στις ωθήκες σε μερικές προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Τα δεδομένα από τη δοκιμή RxPONDER δείχνουν ότι η βέλτιστη ενδοκρινική θεραπεία είναι μια επιλογή για προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με 1 έως 3 θετικούς λεμφαδένες που έχουν χαμηλότερες βαθμολογίες υποτροπής¹⁸.

Τα δεδομένα επίσης έδειξαν ότι η πρόγνωση ήταν χειρότερη μεταξύ των ασθενών με υψηλότερες βαθμολογίες υποτροπής και αυτοί οι ασθενείς έλαβαν μεγαλύτερο απόλυτο όφελος από τη χημειοθεραπεία, παρόλο που η επίπτωση στην επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν η ίδια σε όλο το φάσμα των βαθμολογιών υποτροπής.

Τα αποτελέσματα της μελέτης PRIME 2, η οποία αξιολόγησε εάν η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού μπορεί να παραλειφθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με πρώιμο καρκίνο του μαστού που ήταν θετικοί στον ορμονικό υποδοχέα. Οι ασθενείς είχαν καρκίνο μαστού βαθμού 1 ή 2 και δεν είχαν θετικούς λεμφαδένες. Είχαν ήδη υποβληθεί σε οριστική χειρουργική επέμβαση και ο όγκος του καρκίνου του μαστού δεν ήταν μεγαλύτερος από 3 cm. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ενδοκρινική θεραπεία με ευρεία τοπική εκτομή με καθαρά όρια. Τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Το 10ετές ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν 9,8% χωρίς ακτινοθεραπεία έναντι 0,9% με ακτινοθεραπεία. Επομένως, ο κίνδυνος υποτροπής στον μαστό ήταν περίπου 1% ετησίως μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού. Δεν υπήρχε καμία επίδραση στη συνολική επιβίωση¹⁹.

Μεταστατικός καρκίνος μαστού

Η φάσης 3 μελέτη ASCENT έδειξε ότι σε ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας η σασιτουζουμάμπη γκοβιτεκάνη βελτίωσε ση-

μαντικά το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) έναντι της τυπικής χημειοθεραπείας^{20,21}.

Μια ακόμη κλινική δοκιμή φάση 3 IPATunity, η οποία αξιολόγησε τον αναστολέα AKT ιπαρτεσερτίμπη μαζί με πακλιταξέλη για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού τριπλά αρνητικού καρκίνου μαστού δεν εμφάνισε κανένα όφελος από την προσθήκη της ιπαρτασερτίμπης στην πακλιταξέλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού με μεταβολές στις οδούς PI3K²².

Πολύ ενδιαφέρον παρουσιάστηκε στις από του στόματος ταξάνες. Η CONTESSA, μια μελέτη φάσης 3 της τεσεταξέλης μαζί με καπεσιταμπίνη σε σύγκριση με καπεσιταμπίνη μονοθεραπεία σε ασθενείς με θετικό ορμονικό υποδοχέα μεταστατικό καρκίνο του μαστού που είχαν λάβει προηγούμενη ταξάνη για θεραπεία πρώιμου σταδίου, έφτασε το πρωτεύον καταλυτικό σημείο της που ήταν το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και έδειξε όφελος υπέρ του πειραματικού φαρμάκου²³.

Μια ακόμη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 η KEYNOTE-355 όπου αφορούσε την προσθήκη πεμπρολιζουμάμπης μαζί με χημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Η πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έδειξε σημαντική βελτίωση στο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μεταξύ ασθενών με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού με CPS 10 ή περισσότερο. Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν ένα ιδιαίτερα εντυπωσιακό εύρημα: 7 μήνες για όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με χημειοθεραπεία έναντι 19 μήνες για εκείνους που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη μαζί χημειοθεραπεία²⁴.

Καρκίνος του προστάτη

Για τον 1^ο σε συχνότητα και δεύτερο σε θνητότητα καρκίνο, που αφορά σε άνδρες, στον αναπτυγμένο κόσμο, οι στρατηγικές καταστολής των ανδρογόνων, είτε με τον χειρουργικό ευνουχισμό, είτε με τη χρήση φαρμάκων και

συγκεκριμένα αγωνιστών ή ανταγωνιστών της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινότροπου ορμόνης LHRH, έχουν αποτελέσει τον ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης της προχωρημένης νόσου. Τον περασμένο Δεκέμβριο έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ο πρώτος από του στόματος ανταγωνιστής της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) relugolix²⁵, βάσει των θετικών αποτελεσμάτων της μελέτης φάσης 3 HERO²⁶. Σε αυτήν, 930 ασθενείς με προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα προστάτη τυχαιοποιήθηκαν 2:1 να λάβουν είτε τον από του στόματος GNRH ανταγωνιστή relugolix (360mg δόση εφόδου ακολουθούμενη από ημερήσιες δόσεις των 120mg) είτε τον GNRH αγωνιστή λευπρολίδη (υποδόριες εγχύσεις 22,5mg φαρμάκου κάθε 3 μήνες για 48 εβδομάδες). Το 96,7% (95% CI: 94,9%-97,9%) των ασθενών που έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο διατήρησαν σε επίπεδα ευνουχισμού την τεστοστερόνη για 48 εβδομάδες, έναντι του 88,8% (95% CI: 84,6%-91,8%) όσων έλαβαν λευπρολίδη. Μάλιστα οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το relugolix είχαν 54% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οριζόμενα ως έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιφνίδιος θάνατος.

Στο πρόσφατο Διεθνές συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας (ESMO Virtual Congress 2020) ανακοινώθηκαν τα αρχικά αποτελέσματα της δοκιμής IPATential150²⁷. Πρόκειται για μία κλινική μελέτη φάσης III στην οποία 1.101 συμμετέχοντες που είχαν ασυμπτωματικό ή ελαφρώς συμπτωματικό μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη, και δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το εν λόγω setting, τυχαιοποιήθηκαν 1:1 να λάβουν είτε ipatasertib, έναν από του στόματος χορηγούμενο παράγοντα που έχει σχεδιαστεί για να μπλοκάρει την οδό σηματοδότησης PI3K/AKT, σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη είτε εικονικό φάρμακο συν την αμπιρατερόνη και την πρεδνιζόνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ελεύθερο πρόοδο νόσου διάστημα βάσει ακτινολογικών ευρημάτων. Μεταξύ των ασθενών με απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN, η μέση επιβίωση χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη ήταν 18,5 (95% CI: 16,3-

22,1) μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ipatasertib, αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη, έναντι 16,5 (95% CI: 13,9-17,0) μηνών για εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη (HR: 0,77; 95% CI: 0,61-0,98; p=0,0335). Τα δεδομένα ολικής επιβίωσης ήταν ακόμα ανώριμα και έτσι δεν κατέστη εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων.

Η ερευνητική θεραπεία με χρήση ραδιοσήμανσης με χλωριούχο λουτέτσιο (177Lu) που στοχεύει το ειδικό προστατικό μεμβρανικό αντιγόνο (PSMA) φαίνεται να προσφέρει σημαντικό όφελος τόσο στην μέση επιβίωση χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη, όσο και στην ολική επιβίωση, συγκρινόμενη με την βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (best supportive care), σε ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη που εμφανίζουν πρόοδο νόσου^{28,29}. Η μελέτη φάσης 3 VISION τυχαιοποίησε 2:1 750 ασθενείς να λάβουν είτε την στοχευμένη θεραπεία με 177Lu-PSMA-617 κάθε 6 εβδομάδες για 6 κύκλους είτε υποστηρικτική αγωγή που περιελάμβανε θεραπευτική επιλογή του ιατρού με εξαίρεση την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, άλλα ραδιοϊσότοπα, υπό μελέτη φάρμακα ή ακτινοθεραπεία. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματά της πρόκειται να ανακοινωθούν σε επερχόμενα ιατρικά συνέδρια, στο αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα, ενώ βάσει αυτών θα ζητηθεί η έγκριση του φαρμάκου από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

Καρκίνος ωοθηκών

Ο επιθηλιακός καρκίνος ωοθηκών αποτελεί την τρίτη συχνότερη γυναικολογική νεοπλασία, αλλά ταυτόχρονα αυτή με την μεγαλύτερη θνησιμότητα³⁰. Παρότι, η νόσος χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια σε μοριακό επίπεδο³¹, η πρωταρχική αντιμετώπισή της παραμένει ενιαία. Τα τελευταία χρόνια όμως, η χρήση των PARP αναστολέων έχει τροποποιήσει ριζικά τη θεραπευτική στον καρκίνο ωοθηκών.

Στην υποτροπή της νόσου, οι αναστολείς PARP είχαν λάβει έγκριση ανεξαρτήτως ύπαρξης μοριακών αλλαγών στους ασθενείς. Η μελέτη SOLO-2 είχε αποδείξει το όφελος στο

χρόνο ως την υποτροπή της νόσου, από την προσθήκη της ολαπαρίμπης ως θεραπείας συντήρησης μετά από ανταπόκριση σε θεραπεία με βάση την πλατίνα. Στη μελέτη εντάχθηκαν 295 ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή καρκίνου ωοθηκών και μετά από τη θεραπεία με βάση την πλατίνα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ολαπαρίμπη ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 2:1. Φέτος ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης που αποτελούσε δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης SOLO-2. Η ανάλυση έδειξε ότι η ολαπαρίμπη ως θεραπεία συντήρησης αύξησε την επιβίωση των ασθενών κατά 12,9 μήνες (51,7 μήνες στο σκέλος της ολαπαρίμπης έναντι 38,8 μηνών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) ενισχύοντας την ήδη εδραιωμένη πεποίθηση για το σημαντικό κλινικό όφελος που προσφέρει αυτή η κατηγορία φαρμάκων. Δεν προέκυψαν επιπλέον θέματα ασφαλείας από τον περαιτέρω χρόνο παρακολούθησης των ασθενών³². Θα πρέπει να τονιστεί ότι η ολαπαρίμπη είναι η πρώτη στοχεύουσα θεραπεία που αυξάνει την επιβίωση στον καρκίνο ωοθηκών.

Στην αρχική αντιμετώπιση της νόσου, οι αναστολείς PARP ολαπαρίμπη και νιραπαρίμπη έχουν αποδείξει επίσης σημαντικό όφελος στο χρόνο ως την υποτροπή της νόσου^{33,34}. Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα των μελετών PAOLA-1 και PRIMA, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έδωσε έγκριση για χορήγηση της ολαπαρίμπης ως θεραπείας συντήρησης στην αρχική αντιμετώπιση της νόσου μαζί με τον αντιαγγειογενετικό παράγοντα μπεβασιζουμάμπη στους ασθενείς που έχουν διαταραχή στο μηχανισμό ομόλογου ανασυνδυασμού επιδιόρθωσης του DNA. Αντίστοιχα, λαμβάνοντας υπόψιν την μελέτη PRIMA, ο οργανισμός έδωσε έγκριση στη νιραπαρίμπη ως θεραπεία συντήρησης στην αρχική αντιμετώπιση της νόσου ανεξάρτητα από το μοριακό προφίλ των ασθενών.

Καρκίνος ενδομητρίου

Ο συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπη μαζί με λενβατινίμπη πήρε πρώτη έγκριση το 2019 για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ενδομητρίου που δεν παρουσιάζει μι-

κροδορροφική αστάθεια (MSS) μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία και δεν είναι υποψήφιοι για άλλη θεραπευτική αγωγή ή ακτινοθεραπεία.

Η έγκριση του συνδυασμού βασίστηκε στα ευρήματα της Μελέτης 111 / KEYNOTE-146³⁵, μιας πολυκεντρικής, ανοιχτής μελέτης που περιείχε 108 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου που είχαν υποτροπιάσει μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Πρόσφατα, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της επιβεβαιωτικής φάσης III μελέτης KEYNOTE-775. Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν 827 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου που είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με πλατίνα και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε το συνδυασμό λενβατινίμπης και πεμπρολιζουμάμπης, είτε χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή. Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με όλες τις ιστολογίες καρκίνου ενδομητρίου – με την εξαίρεση του καρκινοσαρκώματος – που στο μεγαλύτερο ποσοστό τους (85%) δεν εμφάνιζαν μικροδορροφική αστάθεια. Ο συνδυασμός αύξησε το χρόνο ως την υποτροπή της νόσου στους 7,2 μήνες έναντι 3,8 μηνών της χημειοθεραπείας, ενώ αύξησε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό και τη συνολική επιβίωση στους 18,3 μήνες. Το 30% των ασθενών εμφάνισε απεικονιστική ανταπόκριση της νόσου με το συνδυασμό πεμπρολιζουμάμπης και λενβατινίμπης, ενώ το 75% των ασθενών είχε κλινικό όφελος. Το κλινικό όφελος προέκυψε όμως με σημαντική τοξικότητα και το 33% των ασθενών τελικά διέκοψε λόγω αυτής ένα από τα δύο φάρμακα του συνδυασμού³⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. POWLES T., ROSENBERG J.E., SONPAVDE G.P., ET AL. | Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma *N Engl J Med* 2021; 384:1125-1135.
2. POWLES T., PARK S.H., VOOG E., ET AL. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma *N Engl J Med* 2020; 383:1218-1230.
3. CHOUËIRI T.K., POWLES T., BUROTTO M., ET AL. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med* 2021; 384:829-841.

4. MOTZER R., ALEKSEEV B., RHA S.-Y., ET AL. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma 10.1056/NEJMoa2035716.
5. WU YL, TSUBOI M, HE J, JOHN T, GROHE C, MAJEM M, GOLDMAN JW, LAKTIONOV K, KIM SW, KATO T, VU HV, LU S, LEE KY, KEWANLOP C, YU CJ, DE MARINIS F, BONANNO L, DOMINE M, SHEPHERD FA, ZENG L, HODGE R, ATASOY A, RUKAZENKOV Y, HERBST RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1711-1723.
6. WOLF J, SETO T, HAN JY, REGUART N, GARON EB, GROEN HJM, TAN DSW, HIDA T, DE JONGE M, ORLOV SV, SMIT EF, SOUQUET PJ, VANSTEENKISTE J, HOCHMAIR M, FELIP E, NISHIO M, THOMAS M, OHASHI K, TOYOZAWA R, OVERBECK TR, DE MARINIS F, KIM TM, LAACK E, ROBEVA A, LE MOUHAER S, WALDRON-LYNCH M, SANKARAN B, BALBIN OA, CUI X, GIOVANNINI M, AKIMOV M, HEIST RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:944-957.
7. GOTO K, OXNARD G, SHAO-WENG TAN D, LOONG H, BAUER TM, GAINOR J, MCCOACH CE, GAUTSCHI O, BESSE B, CHO B, PELED N, WEISS J, KIM Y ET AL; Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-fusion+ non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 3584-3584.
8. HU M, SUBBIAH V, WIRTH LJ, SCHULER M, MANSFIELD AS, BROSE B, CURIGLIANO G, ET AL; Results from the registrational phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET mutation-positive medullary thyroid cancer (RET+ MTC). *Annals of Oncology* 2020. 31 (suppl_4): S1026-S1033. 10.1016/annonc/annonc293.
9. TRIGO J, SUBBIAH V, BESSE B, MORENO V, LÓPEZ R, SALA MA, PETERS S, PONCE S, FERNÁNDEZ C, ALFARO V, GÓMEZ J, KAHATT C, ZEAITER A, ZAMAN K, BONI V, ARRONDEAU J, MARTÍNEZ M, DELORD JP, AWADA A, KRISTELEIT R, OLMEDO ME, WANNESON L, VALDIVIA J, RUBIO MJ, ANTON A, SARANTOPOULOS J, CHAWLA SP, MOSQUERA-MARTINEZ J, D'ARCANGELO M, SANTORO A, VILLALOBOS VM, SANDS J, PAZ-ARES L. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21:645-654.
10. ANDRÉ T, SHIU KK, KIM TW, ET AL. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer *N Engl J Med* 2020; 383:2207-18.
11. ABOU-ALFA GK, SAHAI V, HOLLEBECQUE A, ET AL. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1).
12. KELLY RJ, AJANI JA, KUZDZAL J, ET AL. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2299>
13. CHAN A, MOY B, MANSI J, ET AL. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer.* 2020;[Epub ahead of print].
14. JOHNSTON SRD, HARBECK N, HEGG R, ET AL. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.
15. MARTIN M, ZIELINSKI C, RUIZ-BORREGO M, ET AL. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol.* 2020 Apr;32(4):488-499.
16. SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, MCARTHUR H, KÜMMEL S, BERGH J, DENKERT C, PARK YH, HUI R, HARBECK N, TAKAHASHI M, FOUKAKIS T, FASCHING PA, CARDOSO F, UNTCH M, JIA L, KARANTZA V, ZHAO J, AKTAN G, DENT R, O'SHAUGHNESSY J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27; 382(9):810-821.
17. KALINSKY K, BARLOW WE, MERIC-BERNSTAM F, ET AL. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-

- negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (Rx-PONDER). Abstract presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 Virtual Meeting; December 8-11, 2020. Abstract GS3-00.
18. DOWSETT M, SESTAK I, CUZICK J. Calibration of CTS5 in women with early estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;39(4):338-339.
 19. KUNKLER IH, WILLIAMS LJ, JACK W, ET AL. Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women => 65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. Abstract presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 Virtual Meeting; December 8-11, 2020. Abstract GS2-03.
 20. WAHBY S, FASHOYIN-AJE L, OSGOOD CL, ET AL. FDA approval summary: accelerated approval of sacituzumab govitecan-hziy for third line metastatic triple-negative breast cancer; November 9, 2020. *Clin Cancer Res.*
 21. BARDIA A, TOLANEY S, LOIRAT D, ET AL. ASCENT: a randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S1149-S1150.
 22. DENT R, KIM S-B, OLIVEIRA M, ET AL. Double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib (IPAT) combined with paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (aTNBC): primary results from IPATunity130 cohort A. Abstract presented at: the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium Virtual Meeting; December 8-11, 2020. Abstract GS3-04.
 23. O'SHAUGHNESSY J, SCHWARTZBERG L, PICCART M, ET AL. Results from CONTESSA: a phase 3 study of tesetaxel plus a reduced dose of capecitabine versus capecitabine alone in patients with HER2-, hormone receptor + (HR+) metastatic breast cancer (MBC) who have previously received a taxane. Abstract presented at: the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium Virtual Meeting; December 8-11, 2020. Abstract GS4-01.
 24. CORTES J, CESCOW DW, RUGO HS, ET AL. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.
 25. FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. [press release]. Silver Spring, MD; US Food and Drug Administration; December 18, 2020.
 26. SHORE ND, SAAD F, COOKSON MS, GEORGE DJ, ET AL. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2187-2196.
 27. DE BONO JS, BRACARDA S, STERNBERG CN, ET AL. IPATential150: efficacy and safety from the phase III study of ipatasertib plus abiraterone vs placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19-21, 2020; Virtual. Abstract LBA4.
 28. Novartis announces positive result of phase III study with radioligand therapy 177Lu-PSMA-617 in patients with advanced prostate cancer. News release. Novartis. March 23, 2021. Accessed March 23, 2021. <https://bit.ly/3ce0zCQ>.
 29. SARTOR AO, MORRIS MJ, MESSMAN R, ET AL. VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase III study of 177Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 38, no. 6_suppl.
 30. 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.
 31. The Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474:609.
 32. POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN JA, ET AL: Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract 6002.

33. GONZÁLEZ-MARTÍN 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).
34. RAY-COQUARD IL, PAUTIER P, PIGNATA S, ET AL: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.
35. MAKKER V, RASCO D, VOGELZANG NJ, ET AL: Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020, 20(5):711-718.
36. MAKKER V, COLOMBO N, HERRAEZ AC, ET AL: A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775, SGO 2021.

Ενδοκρινολογικά μεταβολικά νοσήματα

Σακχαρώδης διαβήτης

A. Μητράκου, Γ. Κάσση, Γ. Παναγόπουλος, Π. Καζάκου

A. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2)

- Η θεραπεία με ινσουλίνη *icodec* άπαξ εβδομαδιαίως σε ασθενείς με ΣΔΤ2 εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τιμών γλυκόζης και προφίλ ασφαλείας παρεμφερές με την θεραπεία με ινσουλίνη *glargine U100* άπαξ ημερησίως
- Η χορήγηση σοταγλιφλοζίδης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και χρόνια νεφρική νόσο -ανεξαρτήτως της εμφάνισης αλβουμινουρίας- είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση κινδύνου θανάτου απο καρδιαγγειακά αίτια, νοσηλειών λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας και επειγουσών επισκέψεων λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας. (Μελέτη SCORED)
- Η χορήγηση σοταγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και πρόσφατη απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας κατά την νοσηλεία ή σε μικρό χρονικό διάστημα ακολούθως αυτής είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικά μικρότερου συνολικού αριθμού θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, νοσηλειών και επειγουσών επισκέψεων λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας (Μελέτη SOLOIST-WHF)
- Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης σε μη διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), είχε ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την καρδιακή αναδιαμόρφωση (Μελέτη EMPATROPISM)
- Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης εμφάνισε στατιστικά σημαντικό καρδιαγγειακό και νεφρικό όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησεως, ανεξαρτήτως του γλυκαιμικού status των ασθενών κατά την έναρξη και τη διάρκεια της μελέτης (μελέτη EMPEROR-Reduced)
- Η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με η χωρίς ΣΔΤ2 παρουσίασε σημαντική βελτίωση νεφρικής λειτουργίας σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια
- Σε ασθενείς με ΣΔΤ2 με αθηρωσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, η χορήγηση Ερτουγλιφλοζίνης έδειξε μη κατωτερότητα σε σύγκριση με το

εικονικό φάρμακο ως προς τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (Μελέτη VERTIS CV)

- Η χορήγηση ντουλαγλουτιδης στα πλαίσια της φαρμακευτικής αγωγής του ΣΔΤ2 ελαττώνει σημαντικά το ηπατικό λιπώδες περιεχόμενο ήπατος και βελτιώνει τα επίπεδα της γGT σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, χωρίς να ελαττώνει το παγκρεατικό λιπώδες περιεχόμενο, την ηπατική σκληρότητα, ή τις τιμές των ηπατικών ενζύμων
- Η χορήγηση σεμαγλουτιδης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και στεατοηπατίτιδα είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υποστροφή της στεατοηπατίτιδας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αντιθέτως, στους ασθενείς με υποστροφή της στεατοηπατίτιδας, δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ηπατικής ίνωσης
- Μόνο οι υψηλότερες δόσεις τριζεπατιδης (GLP-1/GIP ανάλογο) μειώνουν σημαντικά τους βιοδείκτες που χαρακτηρίζουν την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ενώ αυξάνουν τα επίπεδα αντιπνεκτινης σε ασθενείς με ΣΔ2
- Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός ψηφιακού προγράμματος υγείας (BetaMe/Melon) σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα για τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης των ασθενών με ΣΔΤ2 και προδιαβήτη στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας δεν απέβη αποτελεσματική. Η εξατομικευμένη επιλογή της χρήσης των υποβοηθούμενων από την τεχνολογία προγραμμάτων υγείας κρίνεται αναγκαία
- Η χρήση της παρακολούθησης των τιμών γλυκόζης ασθενών με ΣΔΤ2 μέσω του flash glucose monitoring από επαγγελματίες υγείας βελτίωσε την HbA1c στο διάστημα των 6 μηνών ενώ αύξησε τον χρόνο εντός στόχου (%), στους 12 μήνες γεγονός που αντανάκλα τη δυνατότητα ανάπτυξης μία τεχνολογίας εξατομικευμένης ιατρικής περίθαλψης για ορισμένους ασθενείς με ΣΔΤ2

Β. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1)

- Η χρήση συνεχούς καταγραφής γλυκόζης ελαττώνει τον χρόνο σε υπογλυκαιμία και σε σοβαρή υπογλυκαιμία ενώ μειώνει την μεταβλητότητα της γλυκόζης τόσο σε νεαρές ηλικίες όσο και σε άτομα 60-85 ετών με ΣΔΤ1
- Έφηβοι και νεαροί ενήλικες με ΣΔΤ1, οι οποίοι χρησιμοποίησαν το εξελιγμένο σύστημα κλειστού κυκλώματος της Medtronic (780G) εμφάνισαν ελάττωση της υπεργλυκαιμίας, χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σε σύγκριση με το διαθέσιμο εμπορικά σύστημα MiniMed 670G (Μελέτη FLAIR)
- Χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων επιβραδύνει την εκδήλωση ΣΔΤ1, ενώ αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και μειώνει την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη σε νεοδιαγνωσθέντα άτομα με ΣΔΤ1

Α. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2)

Νέες ινσουλίνες για ΣΔΤ2

Η χορήγηση ινσουλίνης άπαξ εβδομαδιαίως σε ασθενείς με ΣΔΤ2

Η ελάττωση της συχνότητας χορήγησης βασικής ινσουλίνης με υποδόριες ενέσεις πιθανόν να διευκολύνει τη συμμόρφωση των ασθενών με ΣΔΤ2 στη θεραπεία. Η ινσουλίνη icodex αποτελεί ένα ανάλογο βασικής ινσουλίνης σχεδιασμένο να χορηγείται υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2 για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της άπαξ εβδομαδιαίως ινσουλίνης icodex σε σύγκριση με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη ινσουλίνη glargine U100 σε 247 ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ ινσουλίνη. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση ενώ λάμβαναν μετφορμίνη, με ή χωρίς προσθήκη αναστολέα DPP-4. Στην αγωγή των ασθενών προστέθη ινσουλίνη icodex άπαξ εβδομαδιαίως ή ινσουλίνη glargine U100 άπαξ ημερησίως. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε διάστημα 26 εβδομάδων. Όσον αφορά στην ασφάλεια, διερευνήθηκαν τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται με την λήψη ινσουλίνης.

Η θεραπεία με ινσουλίνη icodex άπαξ εβδομαδιαίως σε ασθενείς με ΣΔΤ2 εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τιμών γλυκόζης και προφίλ ασφαλείας παρεμφερές με την θεραπεία με ινσουλίνη glargine U100 άπαξ ημερησίως²⁰.

Αποτελεσματικότητας των SGLT-2 στη καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με ΣΔΤ2

Η σοταγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια σε ασθενείς με

ΣΔΤ2 αυξάνει τον κίνδυνο Καρδιακής Ανεπάρκειας και Ισχαμικής Καρδιοπάθειας. Έχει ήδη αποδειχθεί η καρδιοπροστασία των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με ή χωρίς διαβήτη. Στις μελέτες αυτές είχε απαιτηθεί η παρουσία μικροαλβουμινουρίας εκτός από το μειωμένο eGFR. Γι' αυτό το σκοπό σχεδιάστηκε η μελέτη SCORED (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk). Η σοταγλιφλοζίνη είναι αναστολέας των SGLT2 μεταφορών που αναστέλλει συγχρόνως τους SGLT1 στο γαστρεντερικό σωλήνα. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξεταστεί εάν η χορήγηση σοταγλιφλοζίνης μειώνει το συνολικό αριθμό θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας, τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και τις επείγουσες επισκέψεις για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με διαβήτη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια άσχετα με τον βαθμό πρωτεϊνουρίας.

Στην μελέτη SCORED, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη συμμετείχαν 10.584 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη $\geq 7\%$), χρόνια νεφρική νόσο (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 25-50ml/min/1,73m² επιφανείας σώματος) και παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε χορήγηση σοταγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο συνολικός αριθμός θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, νοσηλιών λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας και επειγουσών επισκέψεων λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας (υπήρξε αλλαγή του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου κατά τη διάρκεια της μελέτης). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωμα εξαιτίας της έλλειψης χρηματοδότησης.

Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 και χρόνια νεφρική νόσο -ανεξαρτήτως της εμφάνισης αλβουμινουρίας- με την χορήγηση σοταγλιφλοζίνης είχαν ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, νοσηλιών λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας και επειγουσών επισκέψεων λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, όσοι ασθενείς έλαβαν σοταγλιφλοζίνη εμφάνισαν συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες, με

κυριότερες τις διάρροιες, της μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, την αφυδάτωση και τη διαβητική κετοξέωση⁴.

Η σοταγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και πρόσφατη απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας

Είναι γνωστό ότι η φαρμακευτική κατηγορία των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT-2 inhibitors) ελαττώνουν τον κίνδυνο νοσηλείας για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 μετά από ένα επεισόδιο απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι γνωστή. Οι φόβοι για την χορήγηση αυτής της κατηγορίας αντιδιαβητικών αγωγών είναι η υπόταση και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω των συγχορηγούμενων φαρμάκων για την καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι προβληματισμοί αυτοί οδήγησαν στο σχεδιασμό της μελέτης SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure). Η σοταγλιφλοζίνη είναι αναστολέας SGLT2 υποδοχέων στο νεφρό που συνδυάζεται και με αναστολή των SGLT1 υποδοχέων στο γαστρεντερικό σωλήνα καθυστερώντας την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο.

Η SOLOIST-WHF είναι πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 3 σε 1222 ασθενείς με ΣΔΤ2 με GFR > 30 ml/min 1,73 m² και πρόσφατη νοσηλεία για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας κατά την διάρκεια της οποίας είχαν λάβει ενδοφλέβια διουρητική αγωγή. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες με αναλογία 1:1. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε σοταγλιφλοζίνη και στη δεύτερη εικονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9 μήνες. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο συνολικός αριθμός θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, νοσηλείων και επειγουσών επισκέψεων λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα λόγω απώλειας της χρηματοδότησης.

Η θεραπευτική αγωγή με σοταγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και πρόσφατη απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας κατά την νοσηλεία ή σε μικρό χρονικό διάστημα ακολούθως αυτής είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικά μικρότερου συνολικού αριθμού θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, νοσηλείων και επειγουσών επισκέψεων λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν σοταγλιφλοζίνη εμφάνισαν συχνότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια και διάρροιες. Αντιθέτως, τα υποτασικά επεισόδια εμφανίστηκαν με παραπλήσια συχνότητα και στις δύο ομάδες⁵.

Εμπαγλιφλοζίνη σε μη διαβητικά άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης: Μελέτη EMPATROPISM

Μεγάλες κλινικές μελέτες καθιέρωσαν τα πλεονεκτήματα των SGLT-2 σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), αποτελέσματα που αποδίδονται σε παράγοντες πέραν της ρύθμισης της γλυκαιμίας. Δεν είναι γνωστή η επίδραση τους σε άτομα χωρίς διαβήτη.

Σε διπλή τυφλή μελέτη 84 άτομα ηλικίας 18-85 ετών με HFrEF ήτοι καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA) σταδίου II-III και κλάσμα εξώθησης αριστερά κοιλίας (LVEF) < 50% χωρίς διαβήτη τυχαιοποιήθηκαν στη χορήγηση 10 mg εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες.

Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ορίστηκε η αλλαγή στον τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό όγκο της αριστεράς κοιλίας όπως προσδιορίστηκε με CMR. Στους 6 μήνες παρακολούθησης σημειώθηκε μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας κατά 26,6 ml στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με μείωση κατά 0,5 ml στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (p < 0,001). Επίσης σημειώθηκε μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας κατά 6,0% με την εμπαγλιφλοζίνη ενώ κατά -0,1% με το εικονικό φάρμακο (p < 0,001). Η μάζα της αριστεράς κοιλίας μειώθηκε κατά 17,8 g/m² με την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης

ενώ μόνο κατά 4,1 g/m² με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Δευτερογενή αποτελέσματα: αλλαγή στο μέγιστο VO₂ κατά 1,1 ml/kg/min στην χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης και κατά -0,5 ml/kg/min με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,017$) και αλλαγή στη βάδιση 6 λεπτών κατά 82 m με την εμπαγλιφλοζίνη και -35 m με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$)

Συμπερασματικά σε μη διαβητικούς ασθενείς με HFrEF, η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης είχε ευεργετικά αποτελέσματα. Σημειώθηκε βελτίωση του όγκου της μάζας και της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας και της ικανότητας για βάδιση, ενώ βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Ο FDA έχει δώσει έγκριση για την εμπαγλιφλοζίνη ως αγωγή για την ρύθμιση του σακχάρου στο ΣΔΤ2, τα ανωτέρω όμως αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη θα μπορούσε να χορηγηθεί σαν φάρμακο που βελτιώνει την HFrEF ακόμα και σε άτομα ανεξάρτητα από το γλυκαιμικό τους status²¹.

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε συσχέτιση με το γλυκαιμικό τους status- τα αποτελέσματα από την μελέτη EMPEROR-Reduced

Οι αναστολείς συμμεταφορών νατρίου γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitors) έχουν ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησής. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν η επίδρασή τους στην καρδιακή ανεπάρκεια και τη νεφρική νόσο συσχετίζεται με το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών.

Στην μελέτη EMPEROR-Reduced, εντάχθηκαν 3730 ασθενείς με διαβήτη, προδιαβήτη ή νορμογλυκαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης II-IV και κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας $\leq 40\%$. Τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση 10 mg εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου ως προσθήκη στην ενδεδειγμένη αγωγή ημερησίως. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια και οι νοσηλείες λόγω απορρυθμισμένης καρδιακής ανεπάρκειας.

Από τα αποτελέσματα, φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, ο συνολικός αριθμός νοσηλείων για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και η εμφάνιση παρενεργειών στη νεφρική λειτουργία ήταν υψηλότεροι στους ασθενείς με ΣΔΤ2, σε σύγκριση με τους ασθενείς με προδιαβήτη ή νορμογλυκαιμία. Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Στην ίδια ομάδα ασθενών, η ελάττωση των νοσηλείων για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στη νεφρική λειτουργία δεν διέφεραν. Η επίδραση του φαρμάκου δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς με προδιαβήτη ή νορμογλυκαιμία.

Όσον αφορά το γλυκαιμικό στάτους, από την ανάλυση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως συνεχούς μεταβλητής, δεν προέκυψε σημαντική αύξηση του οφέλους της χορήγησης εμπαγλιφλοζίνης στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Τέλος, η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης δεν ελάττωσε τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με προδιαβήτη ή νορμογλυκαιμία και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Συμπερασματικά, στην μελέτη EMPEROR-Reduced η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης εμφάνισε στατιστικά σημαντικό καρδιαγγειακό και νεφρικό όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησής, ανεξαρτήτως του γλυκαιμικού status των ασθενών κατά την έναρξη κατά την διάρκεια της μελέτης².

Η νταπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Μελετήθηκε η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης 10 mg ημερησίως σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε 4304 άτομα με ΣΔΤ2 (65%) και χωρίς ΣΔΤ2 (35%), με GFR 25 - 75 ml/min/1,73 m² και λόγω αλβουμίνης/κρεατινίνης 200-5000 mg/gr. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η

σταθερή μείωση του GFR κατά 50%, η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η μελέτη διεκόπη πρώιμα στα 2,4 χρόνια, γιατί είχε επιτευχθεί ο στόχος της μελέτης. Η μελέτη επιβεβαιώνει την νεφροπροστασία της νταπαγλιφλοζίνης ακόμα και σε άτομα χωρίς διαβήτη με νεφρική ανεπάρκεια για τους οποίους η μόνη αγωγή που έχει δείξει προστατευτική δράση είναι οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης. Στην μελέτη μειώθηκαν σημαντικά οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας και η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια στα άτομα που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα δεν παρατηρήθηκε διαβητική κετοξέωση και δεν αναφέρθηκαν υπογλυκαιμίες στα άτομα χωρίς διαβήτη με την χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης¹¹.

Ερτουγλιφλοζίνη ένας νέος υπερεκλεκτικός αναστολέας των SGLT-2 υποδοχέων – Μελέτη καρδιοπροστασίας στον ΣΔΤ2 (μελέτη VERTIS CV)

Πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 8246 ασθενείς με ΣΔ2 και αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο που έλαβαν 5 mg ή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης η εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για 3,5 έτη. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο συνολικός αριθμός θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, τα μη θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου ή τα μη θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ο θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο ή η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.

Μεταξύ των 8238 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ερτουγλιφλοζίνης μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο εμφανίσθηκε σε 653 από τους 5493 ασθενείς (11,9%) που έλαβαν ερτουγλιφλοζίνη και σε 327 από τους 2745 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (11,9%), $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα. Θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια συνέβη σε 444 από 5499 ασθενείς (8,1%) στην ομάδα της ερτουγλιφλοζίνης και σε 250 από 2747 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (9,1%), $P = 0,11$ για ανωτερότητα. Ο λόγος σχετικού

κινδύνου για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ήταν 0,92, ενώ για θάνατο νεφρικής αιτιολογίας η επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας ήταν 0,81. Ακρωτηριασμοί αναφέρθηκαν σε 54 ασθενείς που έλαβαν ερταγλιφλοζίνη σε δόση 5-mg (2,0%) σε σύγκριση με 45 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,6%).

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔΤ2 με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο η χορήγηση Ερτουγλιφλοζίνης έδειξε μη κατωτερότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προς τα μειζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβλήματα⁶.

Επίδραση των ινκρετινομιμητικών αγωγών στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος στο ΣΔΤ2

1. Χορήγηση Ντουλαγλουτιδης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος - η τυχαιοποιημένη- ελεγχόμενη μελέτη D-LIFT

Η λιραγλουτιδία, ένας ημερησίως χορηγούμενος αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1, φαίνεται να ελαττώνει την ύπαρξη λιπώδους περιεχομένου στο ήπαρ. Τα αντίστοιχα δεδομένα για την επίδραση της ντουλαγλουτιδης-ενός εβδομαδιαίως χορηγούμενου αναλόγου- είναι ελάχιστα. Σκοπός της μελέτης D-LIFT είναι η διερεύνηση της επίδρασης της χορήγησης ντουλαγλουτιδης στο ηπατικό λιπώδες περιεχόμενο ασθενών με ΣΔΤ2 και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

Πρόκειται για μία ανοιχτή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 24ων εβδομάδων, η οποία διενεργήθηκε σε τριτοβάθμιο κέντρο φροντίδας της Ινδίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 64 ασθενείς με ΣΔΤ2 και λιπώδες περιεχόμενο ήπατος $\geq 6,0\%$. Ο δείκτης εκτιμήθηκε με απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και ανάλυση της πυκνότητας πρωτονίων του λιπώδους κλάσματος κατά την έναρξη αυτής.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα, με αναλογία 1:1 σε εβδομαδιαία χορήγηση ντουλαγλουτιδης ως προσθήκη στην υπάρχουσα από του στόματος φαρμακευτική

αγωγή. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η διαφορά στη μεταβολή του ηπατικού λιπώδους περιεχομένου σε 24 εβδομάδες. Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η διαφορά στη μεταβολή του παγκρεατικού λιπώδους περιεχομένου, οι μεταβολές στις τιμές ηπατικής σκληρότητας (υπολογισμένες με ελεγχόμενη παροδική ελαστογραφία) και οι μεταβολές στις τιμές των ηπατικών ενζύμων.

Στην ομάδα χορήγησης ντουλαγλουτίδης παρατηρήθηκε ελάττωση του ηπατικού λιπώδους περιεχομένου κατά 3,5% (26,4% η αντίστοιχη σχετική ελάττωση). Παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντική ελάττωση των τιμών γGT (-13,1U/L) και μη σημαντική ελάττωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων. Οι μεταβολές του παγκρεατικού λιπώδους περιεχομένου ήταν στατιστικά μη σημαντικές. Τέλος, δεν εμφανίστηκαν σοβαρές παρενέργειες από την χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής.

Η χορήγηση ντουλαγλουτίδης στα πλαίσια της φαρμακευτικής αγωγής του ΣΔΤ2 ελαττώνει σημαντικά το ηπατικό λιπώδες περιεχόμενο και βελτιώνει τα επίπεδα της γGT σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, χωρίς να ελαττώνει το παγκρεατικό λιπώδες περιεχόμενο, την ηπατική σκληρότητα ή τις τιμές των ηπατικών ενζύμων. Συνεπώς, αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή για την έγκαιρη θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔΤ2¹⁴.

2. Η χορήγηση σεμαγλουτίδης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα αποτελεί συχνή νόσο, η οποία συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Παρόλα αυτά οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή της είναι περιορισμένες.

Μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης σεμαγλουτίδης (ενός αγωνιστή του GLP-1 υποδοχέα) σε διπλή τυφλή, φάσης 2 μελέτη διάρκειας 72 εβδομάδων σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (τεκμηριωμένη με βιοψία ήπατος) και ηπατική ίνωση σταδίων

F1, F2, F3. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, με αναλογία 3:3:3:1:1:1, σε χορήγηση σεμαγλουτίδης άπαξ ημερησίως με δοσολογία 0,1, 0,2, 0,4mg ή εικονικού φαρμάκου αντιστοίχως. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η υποστροφή της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, χωρίς συνοδό επιδείνωση της ηπατικής ίνωσης. Ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η βελτίωση της ηπατικής ίνωσης, τουλάχιστον κατά ένα στάδιο, χωρίς επιδείνωση της στεατοηπατίτιδας.

Στη μελέτη συμμετείχαν 320 ασθενείς (εκ των οποίων 230 με ίνωση σταδίου F2 ή F3). Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών με υποστροφή της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, χωρίς συνοδό επιδείνωση της ίνωσης, ήταν 40% με την χορήγηση 0,1mg σεμαγλουτίδης, 36% με την χορήγηση 0,2mg, 59% με τη χορήγηση 0,4mg και 17% με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Βελτίωση της ίνωσης παρατηρήθηκε σε ποσοστό 43% των ασθενών με τη χορήγηση 0,4mg σεμαγλουτίδης και σε ποσοστό 33% με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Η μέση απώλεια σωματικού βάρους ήταν 13% με την χορήγηση 0,4mg και 1% με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Ο επιπολασμός της εμφάνισης ναυτίας, δυσκοιλιότητας και εμετών ήταν υψηλότερος με την χορήγηση 0,4mg σεμαγλουτίδης σε σύγκριση με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Συνολικά, διαπιστώθηκαν νεοπλάσματα (καλοήθη, κακοήθη και αδιευκρίνιστα) σε ποσοστό 15% στην ομάδα χορήγησης σεμαγλουτίδης και σε ποσοστό 8% στην ομάδα χορήγησης εικονικού φαρμάκου, χωρίς να παρατηρηθεί εμφανής τάση για συγκεκριμένα όργανα. Κακοήθη νεοπλάσματα διαπιστώθηκαν σε 3 ασθενείς στην ομάδα χορήγησης σεμαγλουτίδης και σε κανέναν ασθενή της ομάδας χορήγησης εικονικού φαρμάκου.

Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη φάσης 2 μελέτη ασθενών με στεατοηπατίτιδα ανέδειξε ότι η θεραπεία με σεμαγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υποστροφή της στεατοηπατίτιδας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αντιθέτως, στους ασθενείς με υποστροφή της στεατοηπατίτιδας, δεν παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με βελτίωση της ηπατικής ίνωσης¹⁷.

3. Η χορήγηση τριζεπατίδης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Μελετήθηκε η επίδραση της τριζεπατίδης, ένας διπλός αγωνιστής των υποδοχέων του γλυκοζοεξαρτώμενου-ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP) και του γλυκαγονομορφου GLP (GLP-1) στους βιοδείκτες της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH) και της ίνωσης σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Ασθενείς με ΣΔΤ2 έλαβαν αγωγή με τριζεπατίδη (1, 5, 10, or 15 mg), ντουλαγλουτίδη (1,5 mg), η εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες. Εξετάστηκε η αλλαγή από τις τιμές εισόδου στην μελέτη των βιοδεικτών αλανινοαμινοτρανσφεράσης (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), κερατίνης-18 (K-18), προκολλαγόνου III (Pro-C3), και αντιπνεκτίνης. Με την χορήγηση τριζεπατίδης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ALT (P <0,05) σε όλες τις ομάδες εκτός της δόσης των 10 mg, της K-18 στις δόσεις 5,10, 15 mg και Pro-C3 στη δόση των 15 mg μετά από 26 εβδομάδες. Οι πτώσεις των τιμών της K-18 με την χορήγηση τριζεπατίδης στη δόση των 10 mg ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου και της Pro-C3 στη δόση των 15 mg. Σε σύγκριση με την ντουλαγλουτίδη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των τιμών ALT στην δόση τριζεπατίδης των 10 και 15 mg. Τα επίπεδα αντιπνεκτίνης αυξήθηκαν με την χορήγηση τριζεπατίδης 10 και 15 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Συμπερασματικά οι υψηλότερες δόσεις τριζεπατίδης μειώνουν σημαντικά τους βιοδείκτες που χαρακτηρίζουν την NASH ενώ αυξάνουν τα επίπεδα αντιπνεκτίνης σε ασθενείς με ΣΔΤ2⁹.

Τεχνολογία στο ΣΔΤ2

Η επίδραση της 12μηνιαίας χρήσης ενός ψηφιακού προγράμματος υγείας από ασθενείς με ΣΔΤ2 και προδιαβήτη στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στο σωματικό βάρος: μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός ψηφιακού προ-

γράμματος υγείας (BetaMe/Melon) σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα για τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης των ασθενών με ΣΔΤ2 και προδιαβήτη στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

Πραγματοποιήθηκε μία τυχαίοποιημένη, μονή-τυφλή, παράλληλων ομάδων μελέτη υπεροχής στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε 2 περιοχές της Νέας Ζηλανδίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 229 ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών, με τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c: 5,9%-8,6%), οι οποίοι δεν λάμβαναν ινσουλινοθεραπεία και είχαν καθημερινή δυνατότητα πρόσβασης στο διαδίκτυο. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με αναλογία 1:1 σε δύο ομάδες με κριτήριο τη χρήση ή μη του προγράμματος. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μεταβολή στην HbA1c και το σωματικό βάρος στους 12 μήνες από την έναρξη της μελέτης.

Από τα αποτελέσματα, δεν επιβεβαιώθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου προγράμματος. Δεδομένου του υψηλού τους κόστους, η εξατομικευμένη επιλογή της χρήσης των υποβοηθούμενων από την τεχνολογία προγραμμάτων υγείας κρίνεται αναγκαία¹⁶.

Η παρακολούθηση της συνεχούς καταγραφής τιμών γλυκόζης ασθενών με ΣΔΤ2 μέσω του flash glucose monitoring ανά διαστήματα τριών μηνών για διάστημα 12 μηνών

Η συνεχής καταγραφή τιμών γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο (σε προσωπικό επίπεδο) ή προοπτικά (σε επίπεδο επαγγελματιών υγείας) παρέχει τη δυνατότητα της αναγνώρισης διαφορετικών γλυκαιμικών προφίλ ανά ημέρα. Ως αποτέλεσμα, διευκολύνει και καθοδηγεί τις θεραπευτικές αποφάσεις των ασθενών με ΣΔΤ2. Σκοπός της μελέτης GP-OSMOTIC ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της παρακολούθησης των τιμών γλυκόζης ασθενών με ΣΔΤ2 μέσω του flash glucose monitoring από επαγγελματίες υγείας, ανά τρεις μήνες, κατά τη συνήθη πρακτική.

Πρόκειται για μία τυχαίοποιημένη, ανοιχτή μελέτη διάρκειας 12 μηνών, η οποία διενεργήθηκε υπό πραγματικές συνθήκες σε 25

κέντρα στη Βικτώρια της Αυστραλίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 299 ενήλικες 18-80 ετών με ΣΔΤ2 και HbA1c υψηλότερη του στόχου κατά 0,5% κατά το περασμένο τρίμηνο παρά τη χορήγηση τουλάχιστον δύο αντιδιαβητικών παραγόντων (εξαιρουμένης της ινσουλίνης), ινσουλίνης ή συνδυασμού των δύο για τουλάχιστον 4 μήνες. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με αναλογία 1:1 σε δύο ομάδες: στην ομάδα παρακολούθησης της συνεχούς καταγραφής τιμών γλυκόζης μέσω του flash glucose monitoring και την ομάδα εφαρμογής της συνήθους κλινικής πρακτικής. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η διαφορά της HbA1c στους 12 μήνες. Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η διαφορά στον χρόνο εντός στόχου (εκφρασμένου ως ποσοστό %), η διαφορά της δυσκολίας στη διαχείριση των προβλημάτων που αντιμετώπισαν λόγω του σακχαρώδους διαβήτη στους 12 μήνες, εκφρασμένη με βάση την αντίστοιχη κλίμακα (Problem Areas In Diabetes [PAID] Scale) και η διαφορά στη μέση τιμή της HbA1c στους 6 μήνες παρακολούθησης.

Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι οι τιμές HbA1c ήταν χαμηλότερες στους 6 μήνες παρακολούθησης στην ομάδα του flash glucose monitoring σε σύγκριση με εκείνη της συνήθους κλινικής πρακτικής. Ο χρόνος εντός στόχου (%) στους 12 μήνες παρακολούθησης ήταν υψηλότερος στην ομάδα του flash glucose monitoring σε σύγκριση με εκείνης της συνήθους κλινικής πρακτικής. Παρόλα αυτά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές HbA1c των δύο ομάδων στους 12 μήνες παρακολούθησης (πρωτογενές καταληκτικό σημείο). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο βαθμό δυσκολίας διαχείρισης των προβλημάτων που αντιμετώπισαν λόγω του ΣΔΤ2 βάσει της κλίμακας PAID στους 12 μήνες παρακολούθησης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ή θάνατος σχετιζόμενος με την φαρμακευτική αγωγή.

Συμπερασματικά η χρήση της παρακολούθησης των τιμών γλυκόζης ασθενών με ΣΔΤ2 μέσω του flash glucose monitoring από επαγγελματίες υγείας βελτίωσε την HbA1c στο διάστημα των 6 μηνών. Μπορεί να μην βελτίωσε σημαντικά την τιμή της HbA1c ή να μην διευκόλυνε τη διαχείριση των προβλημά-

των σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική σε διάστημα 12 μηνών, βελτίωσε όμως σημαντικά το χρόνο εντός στόχου (%). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε πραγματικές συνθήκες στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Η αύξηση του χρόνου εντός στόχου (%), αντανακλά τη δυνατότητα ανάπτυξης μία τεχνολογίας εξατομικευμένης ιατρικής περίθαλψης για ορισμένους ασθενείς με ΣΔΤ2, η οποία να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για το γλυκαιμικό προφίλ τους⁷.

Β. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1)

Τεχνολογία στον ΣΔΤ1

Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης σε έφηβους, νέους και μεγαλύτερης ηλικίας ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1)

Η τεχνολογία συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM) αποτέλεσε επανάσταση για την φροντίδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη την τελευταία δεκαετία. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τη συμβολή της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ενηλίκων και παιδιών με σακχαρώδη διαβήτη και την έχουν αναδείξει ισότιμη με τους συμβατικούς μετρητές γλυκόζης. Σε συνδυασμό με την πρόοδο της τεχνολογίας ως προς την ακρίβεια και την ευκολία χρήσης, η συνεχής καταγραφή γλυκόζης αποτελεί αναγκαίο εργαλείο για τη γλυκαιμική διαχείριση των ασθενών με ΣΔΤ1.

Παρόλα αυτά, η χρήση της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης είναι χαμηλότερη της αναμενόμενης. Όπως αναδεικνύεται στη μελέτη των Foster et al. (2018), η οποία πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α., η πλειοψηφία των ασθενών, οι οποίοι χρησιμοποιούν την συνεχή καταγραφή είναι νεότεροι των 13 ετών ή ηλικίας 26-50 ετών. Ανήκουν, δηλαδή, σε δύο ηλικιακές κατηγορίες «υψηλού κινδύνου», στις οποίες η αποτελεσματικότητά της έχει ήδη καταδειχθεί.

Οι ασθενείς με ΣΔΤ1 στην ηλικία της εφηβείας και οι νεαροί ενήλικες, φαίνεται ότι αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία, λόγω των ξεχωριστών σταδίων ανάπτυξης, της μετάβασης της διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη από οικογενειακή σε προσωπική ευθύνη και των συχνά σοβαρών αλλαγών της κοινωνικής, γεωγραφικής και οικονομικής τους κατάστασης. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής κατηγορίας εμφανίζουν τις υψηλότερες τιμές HbA1c και τα υψηλότερα ποσοστά νοσηλειών, λόγω του σακχαρώδους διαβήτη. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη συμμετείχαν ασθενείς 14-24 ετών από 14 παιδιατρικά κέντρα των Η.Π.Α.. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, διαπιστώθηκε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, αύξηση του χρόνου εντός στόχου και μεγαλύτερη ικανοποίηση ως προς τη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη με τη χρήση της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης. Δεν διαπιστώθηκαν, ωστόσο, διαφορές στην εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας, στην εμφάνιση άγχους σχετιζόμενου με τον σακχαρώδη διαβήτη και την ποιότητα του ύπνου. Παρά ταύτα, η χρήση της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης στη συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία παραμένει σε χαμηλά επίπεδα¹⁵.

Στην μελέτη COMISAIR εκτιμήθηκε η κλινική επίπτωση τεσσάρων στρατηγικών θεραπειάς σε ενήλικες με ΣΔΤ1 ήτοι: καταγραφή γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο (rtCGM) με σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης, rtCGM με αντλία χορήγησης ινσουλίνης, αυτομέτρηση γλυκόζης με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης και αυτομέτρηση γλυκόζης με αντλία χορήγησης ινσουλίνης σε διάστημα 3 ετών. Η χρήση συνεχούς καταγραφής γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο (rtCGM) ήταν ανώτερη της αυτομέτρησης γλυκόζης ως προς την μείωση της A1C, των υπογλυκαιμιών και της διακύμανσης τιμών γλυκόζης ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης της ινσουλίνης. Η rtCGM με πολλαπλές ενέσεις θα μπορούσε να θεωρηθεί ισοδύναμη αλλά χαμηλότερου κόστους του συνδυασμού rtCGM με αντλία χορήγησης ινσουλίνης και σαφώς ανώτερη του συνδυασμού αυτομέτρησης είτε με αντλία ινσουλίνης ή με πολλαπλές ενέσεις²².

Οι ασθενείς με ΣΔΤ1 ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας εξαι-

τίας των διαταραχών των νοητικών λειτουργιών ή της άνοιας και της αυτόνομης νευροπάθειας ως συνέπεια της μακράς διάρκειας σακχαρώδους διαβήτη. Επιπροσθέτως, είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τα οποία επιδεινώνουν την άνοια, αυξάνουν τον κίνδυνο πτώσεων και την θνητότητα. Με τον σκοπό να διερευνηθούν τα οφέλη της χρήσης της συνεχούς καταγραφής σε άτομα με ΣΔΤ1 ηλικίας 60-85 ετών με HbA1c 5,6% -10,8%, διενεργήθηκε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σε 22 διαβητολογικά κέντρα των Η.Π.Α.. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκαν τα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε χρονικό διάστημα 6 μηνών. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η μέση τιμή του χρόνου σε υπογλυκαιμία ανά ημέρα ελαττώθηκε με τη χρήση συνεχούς καταγραφής γλυκόζης σε σύγκριση με την αυτομέτρηση τιμών γλυκόζης (39 και 68 λεπτά αντίστοιχα) και ότι ο χρόνος σε σοβαρή υπογλυκαιμία (τιμές γλυκόζης <54mg/dL), με την χρήση συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, δεν ξεπέρασε το αποδεκτό όριο σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (14 λεπτά/ ημέρα). Μικρή αλλά στατιστικά σημαντική ήταν η μείωση του χρόνου σε τιμές γλυκόζης <70 mg/dl. Στην ομάδα της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης παρατηρήθηκε 1 επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας (τιμή γλυκόζης ορού <54mg/dL), ενώ στην ομάδα της μέτρησης μεμονωμένων τιμών γλυκόζης 10 επεισόδια. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις γνωσιακές λειτουργίες, την επίγνωση της υπογλυκαιμίας ή την ποιότητα ζωής ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα του τρόπου χορήγησης της ινσουλίνης (πολλαπλές ενέσεις ή αντλία χορήγησης ινσουλίνης) και ήταν πλέον εμφανή στα άτομα με τις περισσότερες υπογλυκαιμίες και την μεγαλύτερη μεταβλητότητα γλυκόζης.

Συμπερασματικά, η μελέτη υποδεικνύει ότι η χρήση συνεχούς καταγραφής ελαττώνει τον χρόνο σε σοβαρή υπογλυκαιμία, συνεισφέροντας στη φροντίδα της υγείας του υπερχρόνου ασθενή, τη θνητότητα, τις συννοσηρότητες και το κόστος της θεραπείας¹⁸.

Από τις προηγούμενες μελέτες, είναι φανερό ότι η τεχνολογία συνεχούς καταγραφής γλυκόζης έχει εξελιχθεί ουσιαστικά κατά τα τελευταία έτη, ειδικά στη φροντίδα των παιδιών

και ενηλίκων ασθενών με ΣΔΤ1. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ακόμη εμπόδια στην ευρεία χρήση της με κυριότερα τα αυστηρά κριτήρια επιλογής των ασθενών για συνεχή καταγραφή από τις ασφαλιστικές εταιρείες, το κόστος προμήθειας και την κρατική κάλυψή του και την έλλειψη εκπαιδευμένου προσωπικού, όσον αφορά τη συνεχή καταγραφή, σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Συνεπώς, κρίνονται αναγκαίες επιπλέον προσπάθειες για την διασφάλιση ευκολότερης πρόσβασης στην ευεργετική αυτή τεχνολογία.

Η σύγκριση δύο υβριδικών συστημάτων κλειστού κυκλώματος σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με ΣΔΤ1 - ΜΕΛΕΤΗ FLAIR

Η θεραπευτική προσέγγιση του ΣΔΤ1 αποτελεί κλινική πρόκληση. Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη αυτοσύγκρισης FLAIR (Fuzzy Logic Automated Insulin Regulation) συμμετείχαν 113 ασθενείς ηλικίας 14-29 ετών με διαγνωσθέντα ΣΔΤ1 τουλάχιστον από έτους και τιμές HbA1c 7,0%-11,0%. Οι συμμετέχοντες χρησιμοποιούσαν αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης ή σχήμα πολλαπλών υποδοριών ενέσεων ινσουλίνης (MDI). Η μελέτη διενεργήθηκε από τις 3 Ιουνίου έως τις 22 Αυγούστου 2019 και οι ασθενείς προήλθαν από 7 ακαδημαϊκά κέντρα ενδοκρινολογίας (4 κέντρα των Η.Π.Α., 1 της Γερμανίας, 1 του Ισραήλ και 1 της Σλοβενίας). Ακολούθως μίας περιόδου εκπαίδευσης σχετικά με τη χρήση της αντλίας, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με αναλογία 1:1 σε χρήση του υβριδικού κλειστού κυκλώματος συστήματος MiniMed 670G (670G) ή του εξελιγμένου υπό έρευνα υβριδικού κλειστού κυκλώματος της Medtronic (780). Στις 12 εβδομάδες, πραγματοποιήθηκε αλλαγή των υβριδικών συστημάτων: σε όσους συμμετέχοντες χρησιμοποιήσαν αρχικά το σύστημα 670G, τοποθετήθηκε για τις επόμενες 12 εβδομάδες το εξελιγμένο σύστημα της Medtronic (780) και αντιστρόφως.

Ως πρωτογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ο ημερήσιος χρόνος κατά τον οποίο η τιμή γλυκόζης ορού ήταν υψηλότερη από 180mg/dL εκφρασμένος ως ποσοστό (%) – πραγματοποιήθηκε έλεγχος ανωτερότητας-

και ο ημερήσιος χρόνος κατά τον οποίο η τιμή γλυκόζης ορού ήταν χαμηλότερη από 54mg/dL εκφρασμένος ως ποσοστό (%) – πραγματοποιήθηκε έλεγχος μη κατωτερότητας. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι οι έφηβοι και νεαροί ενήλικες με ΣΔΤ1, οι οποίοι χρησιμοποίησαν το εξελιγμένο υπό έρευνα σύστημα κλειστού κυκλώματος της Medtronic (780) εμφάνισαν ελάττωση της υπογλυκαιμίας, χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σε σύγκριση με το διαθέσιμο εμπορικά σύστημα MiniMed 670G. Συνολικά, παρατηρήθηκε μόνον ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο (σε ασθενή, ο οποίος χρησιμοποιούσε το εξελιγμένο σύστημα της Medtronic (780), το οποίο δεν συσχετίστηκε με τη θεραπευτική αγωγή της μελέτης. Οι περαιτέρω δοκιμές του εξελιγμένου υβριδικού συστήματος της Medtronic σε πληθυσμούς, οι οποίοι στερούνται πρόσβασης λόγω κοινωνικών και οικονομικών παραγόντων, σε εγκύους και σε ασθενείς με επηρεασμένη επίγνωση της υπογλυκαιμίας θα ευοδώσει την αποτελεσματική χρήση της νεότερης τεχνολογίας³.

Συνεχής καταγραφή γλυκόζης και συστήματα αυτοματοποιημένης χορήγησης ινσουλίνης: κατευθυντήριες οδηγίες για τους νοσηλευόμενους ασθενείς

Τον Απρίλιο του 2020, υπό την αιγίδα της Diabetes Technology Society διοργανώθηκε διαδικτυακή συνεδρίαση εικοσιτεσσάρων διεθνώς καταξιωμένων ειδικών στη χρήση της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM) και των συστημάτων αυτοματοποιημένης χορήγησης ινσουλίνης (AID). Στην ομάδα συμμετείχαν ειδικοί –από τον χώρο της ενδοκρινολογίας, της παιδιατρικής ενδοκρινολογίας, της μαιευτικής και γυναικολογίας, της νοσηλευτικής, της φροντίδας και εκπαίδευσης για το σακχαρώδη διαβήτη, την κλινική χημεία, τη βιομηχανική– και νομικοί εξειδικευμένοι στο πλαίσιο της αξιοπιστίας των προϊόντων.

Μετά από εκτεταμένη αναδρομή στην ιατρική βιβλιογραφία συζητήθηκαν πέντε θέματα: η συνέχιση της χρήσης CGM μετά την ολοκλήρωση της νοσηλείας, η έναρξη χρή-

σης CGM κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, η συνέχιση της χρήσης των συστημάτων AID κατά την διάρκεια της νοσηλείας, η διαχείριση και η φροντίδα των ασθενών με CGM και συστήματα AID, η διαχείριση των δεδομένων της CGM και των AID συστημάτων κατά την νοσηλεία. Κάθε ομιλητής ανέπτυξε τρία ειδη συστάσεων για κάθε θέμα σχετικά με την κλινική πρακτική και τη βελτιστοποίηση της χρήσης της τεχνολογίας, την έρευνα και την πολιτική των Νοσοκομείων με σκοπό τη διευκόλυνση της χρήσης των συσκευών CGM και AID. ταξινομήθηκαν ως ισχυρές ή ήπιες 77 από τις 78 συστάσεις, ακολούθως ψηφοφορίας. Μία σύσταση απορρίφθηκε.

Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι είναι απαραίτητο να συνεχιστεί η έρευνα για την CGM και τα συστήματα AID κατά τη νοσηλεία στα πεδία της ακρίβειας των συσκευών, της προμότητας των συσκευών και της διαχείρισης των δεδομένων, επιτυγχάνοντας την κατά το εφικτό βελτιστοποίηση της χρήσης τους. Οι συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες σκοπό έχουν την προώθηση της τεχνολογίας για τη διαχείριση των νοσηλευόμενων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη^{8,13}.

Πρόληψη ΣΔΤ1

Η πρόληψη ή η καθυστέρηση στην εκδήλωση του ΣΔΤ1 φαίνεται να υλοποιείται τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων. Έχουν μελετηθεί τα τρία ακόλουθα:

1. Teplizumab: Η πρώτη μελέτη δημοσιεύθηκε στο *New England Journal of Medicine* τον Αύγουστο του 2019¹⁰ και έδειξε ότι το Teplizumab, ένα μονοκλωνικό αντι-CD3 αντίσωμα καθυστέρησε την εκδήλωση ΣΔΤ1 σε συγγενείς ασθενών με ΣΔΤ1 που δεν είχαν διαβήτη, αλλά είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Πρόκειται για φάσης 2, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη με σύγκριση με εικονικό φάρμακο, η οποία συμπεριέλαβε 76 συμμετέχοντες (72% < 18 ετών) υψηλού κινδύνου με θετικά τουλάχιστον δύο αυτοαντισώματα για ΣΔΤ1 και διαταραχή καμπύλης ανοχής γλυκόζης. Εξ αυτών, 46 άτομα τυχαίοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε 14-ήμερο σχήμα Teplizumab και 32 στην ομάδα που

έλαβε το εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 745 μέρες (εύρος 74 έως 2683). Η μελέτη έδειξε ότι 43% των ατόμων που έλαβαν Teplizumab και 72% εκείνων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο ανέπτυξαν ΣΔΤ1. Ο διάμεσος χρόνος διάγνωσης ΣΔΤ1 ήταν 48,4 μήνες στην ομάδα του Teplizumab και 24,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση καθυστέρηση διάγνωσης ΣΔΤ1 ήταν δύο χρόνια. Ο ετήσιος ρυθμός διάγνωσης ΣΔΤ1 ήταν 14,9%/έτος στην ομάδα του Teplizumab έναντι 35,9%/έτος στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στο τέλος της μελέτης το ποσοστό των ατόμων που δεν εμφάνισαν διαβήτη ήταν διπλάσιο στην ομάδα του Teplizumab έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (57% έναντι 28%). Υπήρξαν οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως εξάνθημα και παροδική λεμφοπενία¹⁰.

2. Golimumab: Το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα, Golimumab χορηγήθηκε σε παιδιά και νέους ενήλικες με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔΤ1, με αποτέλεσμα την βελτίωση της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης και μείωση της εξωγενούς χρήσης ινσουλίνης. Πρόκειται για πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2, έναντι εικονικού φαρμάκου, στην οποία συμπεριελήφθησαν 84 άτομα με εύρος ηλικίας 6-21 ετών και τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: 56 άτομα στην ομάδα που έλαβε υποδόρια Golimumab για 52 εβδομάδες και 28 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η ενδογενής παραγωγή ινσουλίνης εκτιμώμενη σύμφωνα με την περιοχή κάτω της καμπύλης (AUC) συγκέντρωσης-χρόνου για το c-πεπτιδίο μετά από δοκιμασία μικτού γεύματος 4 ωρών. Στις 52 εβδομάδες η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική: μέση τιμή c-πεπτιδίο AUC $0,64 \pm 0,42$ pmol/ml στην ομάδα που έλαβε Golimumab έναντι $0,43 \pm 0,39$ pmol/ml στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Ο γλυκαιμικός έλεγχος εκτιμώμενος με την A1C ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες, ενώ η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα με Golimumab ($0,51$ U/kg/day vs

0,69U/kg/day). Ο μέσος αριθμός υπογλυκαιμιών ήταν παρόμοιος στις 2 ομάδες¹⁹.

3. **Otelixizumab:** Η τρίτη μελέτη δημοσιεύθηκε στο *Diabetologia* το Μάιο του 2020 και έδειξε ότι το μονοκλωνικό αντι-CD3 αντισώμα Otelixizumab σε δόση 9mg συνέβαλε στη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων για 18 μήνες σε άτομα με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ1, ενώ δοσολογία μεγαλύτερη των 18 mg φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητης επανενεργοποίησης EBV (Epstein-Barr Virus). Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, μονή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, στην οποία συμπεριελήφθησαν 28 συμμετέχοντες ηλικίας 16-27 ετών με διάγνωση ΣΔ1T1 <32 ημερών και έλαβαν το εικονικό φάρμακο ή το Otelixizumab i.v σε δόσεις 9, 18, 27 ή 36mg. Η λειτουργία των β-κυττάρων εκτιμήθηκε με δοκιμασία μικτού γεύματος και εκτίμηση της περιοχής κάτω της καμπύλης (AUC) συγκέντρωσης c-πεπτιδίου και χρόνου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν δοσοεξαρτώμενες. Η δοσολογία των 18 mg ήταν η μέγιστη ανεκτή δόση ως προς το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών και την κλινική επανενεργοποίηση EBV¹².
4. **anti-IL-21:** Μελετήθηκε η χορήγηση anti-IL-21 σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ1 για 54 εβδομάδες. Η χορήγηση ήταν ασφαλής και είχε σαν αποτέλεσμα σταθερή αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και μείωση της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με λιγότερες υπογλυκαιμίες. Προκαταρκτικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο Αμερικανικό Διαβητολογικό Συνέδριο τον Ιούνιο του 2020²³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AGARWAL S., CAPPOLA A. R. : Continuous Glucose Monitoring in Adolescent, Young Adult, and Older Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2020; 323(23): 2384-2385. doi:10.1001/jama.2020.7058.
2. ANKER S. D., BUTLER J., FILIPPATOS G. et al: Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status – Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *CIRCULATION* 2021; 143:337-349, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>.
3. BERGENSTAL R. M., NIMRI R., BECK R. W. et al: A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021; 397: 208-19.
4. BHATT D. L., SZAREK M., PITT B. et al: Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med* 2021;384:129-139, DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.
5. BHATT D. L., SZAREK M., STEG P.G. et al: Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117-128, DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
6. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo Jack S., Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2020;383:1425-1435.
7. FURLER J., O'NEAL D., SPEIGHT J. et al: Use of professional-mode flash glucose monitoring, at 3-month intervals, in adults with type 2 diabetes in general practice (GP-OSMOTIC): a pragmatic, open-label, 12-month, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 17-26.
8. GALINDO R. J., UMPIERREZ G. E., RUSHAKOFF R. J. et al: Continuous Glucose Monitors and Automated Insulin Dosing Systems in the Hospital Consensus Guideline. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14:1035- 1064, doi:10.1177/1932296820954163.
9. HARTMAN ML, SANYAL AJ, LOOMBA R, et al Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist **Tirzepatide** on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020:1352-1355. doi: 10.2337/dc19-1892.
10. HEROLD KC, BUNDY BN, LONG SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(7):603-613.
11. HIDEO J.L., STEFÁNSSON B. V., CORREA—ROTTER R. et al Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
12. KEYMEULEN B, VAN MAURIK A, INMAN D, et al. A randomised, single-blind, placebo-con-

- trolled, dose-finding safety and tolerability study of the anti-CD3 monoclonal antibody oteлизumab in new-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64:313-324.
13. KLARSKOV C. K., LINDEGAARD B., PEDERSEN-BJERGAARD U. AND KRISTENSEN P. L.: Remote continuous glucose monitoring during the COVID-19 pandemic in quarantined hospitalized patients in Denmark: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020 21:968, <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04872-4>.
 14. KUCHAY M. S., KRISHAN S., MISHRA S. K. et al: Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia* 2020;63, 2434-2445.
 15. LAFFEL LM, KANAPKA LG, BECK RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. *JAMA*. 2020;323:2388-2396. doi:10.1001/jama.2020.6940.
 16. MCLEOD M., STANLEY J., SIGNAL V. et al: Impact of a comprehensive digital health programme on HbA1c and weight after 12 months for people with diabetes and prediabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2020; 63, 2559-2570, <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05261-x>.
 17. NEWSOME P. N., BUCHHOLTZ K., CUSI K. et al: A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2020 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub ahead of print. PMID: 33185364.
 18. PRATLEY R. E., KANAPKA L. G., RICKELS M. R. et al: Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 323:2397-2406. doi:10.1001/jama.2020.6928.
 19. QUATTRIN T, HALLER MJ, STECK AK, et al. Golumumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 ;383(21):2007-2017
 20. ROSENSTOCK J., BAJAJ H. S., JANEŽ A. et al: Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 2020; 383: 2107-2116, DOI: 10.1056/NEJMoa2022474.
 21. SANTOS-GALLEGO CG, VARGAS-DELGADO AP, REQUENA JA, et al., on behalf of the EMPATROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:243-55.
 22. SOUPAL J., PETRUZELKOVA L., GRUNBERGER G. et al: 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* 2020; 43:37-43, <https://doi.org/10.2337/dc19-0888>.
 23. VON HERRATH MG, BAIN SC, BODE BW, et al. Efficacy and Safety of Anti-interleukin (IL)-21 in Combination with Liraglutide in Adults Recently Diagnosed with Type 1 Diabetes. Paper presented at: American Diabetes Association 80th Scientific Sessions; June 12-16, 2020; Virtual. plan.core-apps.com/tristar_ada20/abstract/117174fb-ebd3-4811-9140-b047ecdeed28. Accessed June 16, 2020.

Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένου

Κ. Σαλτίκη

- Η χορήγηση θυροξίνης σε ευθυρεοειδικές έγκυες με θετικά θυρεοειδικά αυτοαντισώματα δεν βελτιώνει την έκβαση των κνήσεων
- Η θυρεοειδική δυσλειτουργία κατά την κύηση μπορεί να έχει μετέπειτα επιπτώσεις στα παιδιά
- 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 και καλοήθων όζων
- Νέα φάρμακα (εκλεκτικοί αναστολείς υποδοχέων και ανοσοθεραπείες) υπό κλινικές μελέτες για τον μεταστατικό καρκίνο
- Συνδυασμός dabrafenib (αναστολέας BRAF) και trametinib (αναστολέας MEK) για το αναπλαστικό θυρεοειδικό καρκίνωμα
- Ο εκλεκτικός αναστολέας ret Selpercatinib λαμβάνει έγκριση για το μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς σε ασθενείς με σωματική μετάλλαξη ret

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 υποθυρεοειδισμού. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό δεν συνιστάται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με θυροξίνη. Σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου μία διπλή τυφλή μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση λεβοθυροξίνης δεν βελτίωσε σημαντικά το κλάσμα εξώθησης επομένως τέτοια θεραπευτική παρέμβαση δεν έχει θέση¹.

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 συμπτωματολογία. Δεν υπάρχουν οδηγίες για χρήση συνδυασμού T3/T4. Όπως αναφέρθηκε σε πρόσφατο consensus των μεγάλων θυρεοειδικών εταιριών Αμερικής και Ευρώπης θα χρειαστεί να σχεδιαστούν νέες προοπτικές μελέτες για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα².

Υπερθυρεοειδισμός

Η κλασική θεραπεία της νόσου Graves' περιλαμβάνει 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. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ σε περισσότερους από 28000 ασθενείς με νόσο Graves μελετήθηκαν οι μακροχρόνιες επιπτώσεις από τις διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Διαπιστώθηκε ήπια θετική συσχέ-

τιση της δοσολογίας RAI με την θνησιμότητα από συμπαγείς όγκους συγκριτικά με άλλες μεθόδους θεραπείας (χειρουργείο, αντιθυρεοειδικά φάρμακα)³. Νέες θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες, μικρά μόρια, πεπτιδικούς ανοσοτροποποιητές που στοχεύουν ιδίως στο υποδοχέα της TSH μελετώνται για αντιμετώπιση ιδίως των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην κλασική αγωγή⁴. Ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα, 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 αγωγής⁵.

Σε θυρεοτοξίκωση από αμιωδαρόνη και καρδιακή συστολική δυσλειτουργία η θυρεοειδεκτομή υπερτερεί της συντηρητικής φαρμακευτικής αγωγής όσον αφορά την θνησιμότητα (από οποιαδήποτε αιτία και από καρδιαγγειακά συμβάματα)⁶. Σε τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη η χορήγηση 15mCi ραδιοϊωδίου επιφέρει μακροπρόθεσμη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού σε ποσοστό 89% και μείωση του όγκου του θυρεοειδούς⁷. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό τόσο η χορήγηση ραδιοϊωδίου όσο και η μακροχρόνια χορήγηση μεθιμαζόλης έχουν εξίσου καλά και ασφαλή αποτελέσματα στην ρύθμισή τους⁸. Η εμφάνιση υποξείας θυρεοειδίτιδας καταστροφικού τύπου σε ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2 χρειάζεται να διερευνείται και να αντιμετωπίζεται συντηρητικά⁹. Τέλος η εμφάνιση διαταραχών θυρεοειδικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με anti-PD1 σχετίζεται με ευνοϊκότερη συνολική επιβίωση και μεγαλύτερο διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου¹⁰.

Θυρεοειδής και κύηση

Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι τόσο ο μητρικός υπερθυρεοειδισμός όσο και ο μητρικός υποθυρεοειδισμός κατά την κύηση σχετίζονται τόσο με διαταραχές προσοχής όσο και με διαταραχές από το φάσμα του αυτισμού και επιληψίας στα παιδιά¹¹. Παρόμοια, παιδιά μητέρων που υπερθεραπεύτηκαν με θυροξίνη κατά την κύηση είχαν συχνότερα δια-

ταραχή προσοχής συγκριτικά με παιδιά μητέρων με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία¹². Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που αφορούσε την χορήγηση θυροξίνης σε ευθυρεοειδικές έγκυες με θετικά θυρεοειδικά αυτοαντισώματα δεν έδειξε βελτίωση των εκβάσεων των κυήσεων. Η δοσολογία και ο χρόνος που έγινε η παρέμβαση μπορεί να έχουν κλινική σημασία¹³.

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 ΘΟ. Οι κλινικές μελέτες φάσης III έχουν δείξει βελτίωση τόσο της πρόπτωσης των οφθαλμών κατά 73% περισσότερο από την ομάδα ελέγχου όσο και στην βελτίωση των δεικτών ενεργότητας, της διπλωπίας, ενώ είχε όφελος και στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών^{14,15}. Το 2020 το teprotumumab εγκρίθηκε από τον FDA για την θεραπεία της ΘΟ.

Θυρεοειδικός όζος

Η συνήθης θεραπευτική τακτική στους καλοήθεις όζους του θυρεοειδούς είναι η παρακολούθηση. Με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Θυρεοειδικής Εταιρίας, στις περιπτώσεις συμπτωματικών θυρεοειδικών όζων, πέραν της χειρουργικής αντιμετώπισης, προτείνονται και άλλες μέθοδοι θερμικής κατάλυσης. Εξ αυτών η χρήση laser και ραδιοσυχνότητων προκαλούν μείωση του μεγέθους και βελτίωση ενδεχόμενης συμπτωματολογίας, ενώ εφαρμόζονται και σε τοξικούς όζους ιδίως σε νεότερους ασθενείς αντί της χορήγησης ραδιοϊωδίου. Άλλες μέθοδοι υπό διερεύνηση είναι η χρήση μικροκυμάτων ή υψηλής έντασης υπερήχων¹⁶. Η χρήση ραδιοσυχνότητας είναι ενδεχομένως αποτελεσματικό-

τερη της χρήσης laser σε μη λειτουργικούς καλοήθεις όζους^{17,18}.

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. Μια αναδρομική μελέτη επανεκτίμησε την προγνωστική αξία για εμμόνη νόσου των κατευθυντήριων οδηγιών της ATA (2015). Από τους 246 ασθενείς με χαμηλού-μεσαίου κινδύνου νόσου που δεν έλαβαν RAI μόνο το 1,6% είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ από τους 83 ασθενείς με μεταστατική νόσο το 17% ανταποκρίθηκε άριστα στην αγωγή¹⁹. Αντίστοιχη μελέτη σε 2000 ασθενείς έδειξε ότι το σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου για υποτροπή των κατευθυντήριων οδηγιών της ATA (2015) είναι αξιόπιστο εργαλείο στην καθημερινή πράξη και καλύπτει επαρκώς την ποικιλία των περιστατικών που αξιολογούνται²⁰.

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). Μία άλλη μελέτη σε 349 ασθενείς συνέκρινε τη διαφορά κόστους μεταξύ χειρουργικής εξαίρεσης των μικροθηλωδών καρκινωμάτων και της ενεργού παρακολούθησης. Διαπιστώθηκε ότι η χειρουργική αντιμετώπιση κοστίζει όσο περίπου 16 έτη ενεργού παρακολούθησης, δεδομένο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ιδίως σε ασθενείς νεαρής ηλικίας²¹. Σε μονοεστιακά μικροθηλωδή καρκινώματα χαμηλού κινδύνου μια ενδιαφέρουσα μέθοδος εναλλακτική του χει-

ρουργείου είναι η καταστροφή τους με την διαδερμική χρήση μικροκυμάτων υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση. Σε προοπτική μελέτη 119 περιπτώσεων και σε παρακολούθηση που έφτανε έως και τα 8 έτη επιτεύχθηκε ύφεση²². Η διαδερμική χρήση μικροκυμάτων υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση και οι ραδιοσυχνότητες είναι αποτελεσματικές μέθοδοι όπως δείχθηκε σε πρόσφατη μετάνάλυση²³.

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). Για 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. Η χορήγηση lenvatinib έδειξε ανταπόκριση στο 56% των ασθενών με τριετή συνολική επιβίωση 51%²⁴.

Το Larotrectinib μπορεί να επιφέρει μερική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΔΘΚ και αναδιάρθρωση NTRK και να βελτιώσει την πρόσληψη ραδιοϊωδίου²⁵. Το razoranib σε μελέτη φάσης II σε ανθεκτικό στο ραδιοϊώδιο ΔΘΚ έδειξε αποτελεσματικότητα χωρίς όμως η πτώση της θυρεοσφαιρίνης να μπορεί να αξιολογηθεί ως προγνωστικός δείκτης απάντησης²⁶. Σε κλινική μελέτη φάσης II δοκιμάστηκε ο αναστολέας τυροσινικών κινασών su-furatinib σε 59 ασθενείς με μεταστατικό εξελισσόμενο θυλακιοκυτταρικό ή μυελοειδές καρκίνωμα. Το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό σε ποσοστό 87-89% ενώ το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 11 μήνες²⁷. Σε άλλη μελέτη φάσης II δοκιμάστηκε το donafenib με σχετικώς ικανοποιητικά αποτελέσματα και ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες²⁸. Δεδομένα για την ποιότητα ζωής ασθενών που λαμβάνουν TKI είναι λιγοστά. Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΔΘΚ υπό lenvatinib έδειξε ότι η στοματίτιδα, η κόπωση και η απώλεια βάρους αποτελούν σημαντικό πρόβλημα της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών²⁹.

Ένας νέος αναστολέας BRAF και EGFR που ονομάζεται lifirafenib δοκιμάστηκε σε μελέτη φάσης I σε λίγους ασθενείς με όγκους με μετάλλαξη BRAF συμπεριλαμβανομένων και λίγων ασθενών με θυλακιοκυτταρικό μετα-

στατικό καρκίνωμα. Καταγράφηκε θεραπευτική ανταπόκριση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ανεκτές³⁰.

Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (ΜΚΘ)

Επανεκτιμήθηκαν τα μέλη 22 οικογενειών με MEN2A και με μετάλλαξη *ret* υψηλού κινδύνου (C634G) μετά από 21-43 έτη παρακολούθησης. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε διάμεση ηλικία 16,5 έτη με βάση την αύξηση της καλσιτονίνης. Διαπιστώθηκε ότι το 83% είχε ύφεση νόσου ενώ δεν καταγράφηκε θάνατος από μυελοειδές καρκίνωμα σε αντίθεση με τα δεδομένα παλαιότερων μελετών. Αυτό επιβεβαιώνει την σημασία της έγκαιρης προφυλακτικής θυρεοειδεκτομής σε φορείς μετάλλαξης *ret*³¹. 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. Post hoc ανάλυση της μελέτης ZETA στον υποπληθυσμό των ασθενών με ταχώς εξελισσόμενη νόσο έδειξε ότι το ευνοϊκό αποτέλεσμα ως προς το διάστημα ελεύθερο προόδου παρέμενε σημαντικό με απάντηση 37% έναντι 2% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου³². Πρόσφατα έλαβε έγκριση ο εκλεκτικός αντι-*ret* αναστολέας selpercatinib^{33,34}. Το φάρμακο αυτό, στην μελέτη φάσης II Libretto έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα και πολύ ασφαλές προφίλ από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με α) ΜΚΘ και σωματική μετάλλαξη *ret*, β) ΔΘΚ και αναδιάρθρωση *ret/ptc*. Ένα δεύτερο πολλά υποσχόμενο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας είναι και το praseltinib³⁵.

Μετα-ανάλυση σε 98 ασθενείς με μεταστατικό ΜΚΘ στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με ραδιοουκλίδια έδειξε ότι μόνο οι ασθενείς που είχαν υψηλή πρόσληψη στο octreoscan (αυξημένη έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης SSTR2A) είχαν σχετική σταθεροποίηση της νόσου σε ποσοστό 8,6-16,8% και κυρίως αυτοί στους οποίους χορηγήθηκε ¹⁷⁷Lu-octreotate³⁶.

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 νόσου. 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 φέρνουντες την σωματική μετάλλαξη BRAF V600E εγκρίθηκε από το FDA το 2018. Σε μελέτη 479 ασθενών η συνολική επιβίωση αποδείχθηκε πολύ μεγαλύτερη σε εκείνους που διαγνώστηκαν στο διάστημα 2017-2019 που είναι το χρονικό διάστημα στο οποίο χρησιμοποιούνται οι νέες στοχευμένες θεραπείες με ή χωρίς ανοσοθεραπεία (επιβίωση 1 έτους 94%) συγκριτικά με εκείνους που διαγνώστηκαν στο διάστημα 2000-2016³⁷.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- JABBAR A, INGOE L, JUNEJO S, ET AL: Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 324:249-258, 2020.
- JONKLAAS J, BIANCO AC, CAPPOLA A, ET AL: Evidence Based Use of LT4/LT3 Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid*, 2020.
- KITAHARA CM, PRESTON DL, SOSA JA, ET AL: Association of Radioactive Iodine, Antithyroid Drug, and Surgical Treatments With Solid Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Netw Open* 3:e209660, 2020.
- LANE LC, CHEETHAM TD, PERROS P, ET AL: New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev* 41:873-84, 2020.
- 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* 105, 2020.
- CAPPELLANI D, PAPINI P, PINGITORE A, ET AL: Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
- Roque C, Santos FS, Pili T, et al: Long-term Effects of Radioiodine in Toxic Multinodular Goiter: Thyroid Volume, Function, and Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
- AZIZI F, ABDI H, CHERAGHI L, ET AL: Treatment of Subclinical Hyperthyroidism in the Elderly: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment. *Thyroid*, 2020.
- BRANCATELLA A, RICCI D, CAPPELLANI D, ET AL: Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
- BASAK EA, VAN DER MEER JWM, HURKMANS DP, ET AL: Overt Thyroid Dysfunction and Anti-Thyroid Antibodies Predict Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Cancer Patients. *Thyroid* 30:966-973, 2020.
- GE GM, LEUNG MTY, MAN KKC, ET AL: Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
- HALES C, TAYLOR PN, CHANNON S, ET AL: Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
- SUN X, HOU N, WANG H, ET AL: A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes With Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
- TING M, EZRA DG: Teprotumumab: a disease modifying treatment for graves' orbitopathy. *Thyroid Res* 13:12, 2020.
- DOUGLAS RS, KAHALY GJ, PATEL A, ET AL: Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med* 382:341-352, 2020.
- PAPINI E, MONPEYSEN H, FRASOLDATI A, ET AL: 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 9:172-185, 2020.
- CESAREO R, PACELLA CM, PASQUALINI V, ET AL: Laser Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Benign Non-Functioning Thyroid N-

- odules: Six-Month Results of a Randomized, Parallel, Open-Label, Trial (LARA Trial). *Thyroid* 30:847-856, 2020
18. BERNARDI S, GIUDICI F, CESAREO R, ET AL: Five-Year Results of Radiofrequency and Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Multi-center Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group. *Thyroid* 30:1759-1770, 2020.
 19. VAN VELSEN EFS, STEGENGA MT, VAN KEMENADE FJ, ET AL: Evaluation of the 2015 ATA Guidelines in Patients With Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 105:e457-65, 2020.
 20. GRANI G, ZATELLI MC, ALFÒ M, ET AL: Real-World Performance of the American Thyroid Association Risk Estimates in Predicting 1-Year Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study of 2000 Patients. *Thyroid*, 2020.
 21. 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* 167:110-116, 2020.
 22. YUE WW, QI L, WANG DD, ET AL: US-guided Microwave Ablation of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Longer-Term Results of a Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 2020.
 23. 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* 30:720-731, 2020.
 24. MASAKI C, SUGINO K, SAITO N, ET AL: Efficacy and Limitations of Lenvatinib Therapy for Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Experiences. *Thyroid* 30:214-221, 2020.
 25. GROUSSIN L, CLERC J, HUILLARD O: Larotrectinib-Enhanced Radioactive Iodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 383:1686-1687, 2020.
 26. BIBLE KC, MENEFFEE ME, LIN CJ, ET AL: An International Phase 2 Study of Pazopanib in Progressive and Metastatic Thyroglobulin Antibody Negative Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 30:1254-1262, 2020.
 27. CHEN J, JI Q, BAI C, ET AL: Surufatinib in Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer and Medullary Thyroid Cancer: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial. *Thyroid* 30:1245-1253, 2020.
 28. LIN YS, YANG H, DING Y, ET AL: Donafenib in Progressive Locally Advanced or Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Thyroid*, 2020.
 29. GIANI C, VALERIO L, BONGIOVANNI A, ET AL: Safety and Quality-of-Life Data from an Italian Expanded Access Program of Lenvatinib for Treatment of Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2020.
 30. DESAI J, GAN H, BARROW C, ET AL: Phase I, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion Study of Lifirafenib (BGB-283), an RAF Family Kinase Inhibitor, in Patients With Solid Tumors. *J Clin Oncol* 38:2140-2150, 2020.
 31. GRUBBS EG, LECHAN RM, EDEIKEN-MONROE B, ET AL: HEREDITARY ENDOCRINE TUMOURS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND RESEARCH OPPORTUNITIES: Early thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: a four decade experience. *Endocr Relat Cancer* 27:T1-t8, 2020.
 32. KREISSL MC, BASTHOLT L, ELISEI R, ET AL: Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol* 38:2773-2781, 2020.
 33. WIRTH LJ, SHERMAN E, ROBINSON B, ET AL: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020.
 34. BRADFORD D, LARKINS E, MUSHTI SL, ET AL: FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res*, 2020.
 35. MARKHAM A: SELPERCATINIB: First Approval. *Drugs* 80:1119-1124, 2020.
 36. LEE DY, KIM YI: Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 45:604-610, 2020.
 37. MANIAKAS A, DADU R, BUSAIDY NL, ET AL: Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol* 6:1397-1404, 2020.

Θεραπευτικές εξελίξεις στην οστεοπόρωση

Φ. Κανούτα, Ε. Ζαπάντη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Παρουσιάζονται οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή εταιρεία Ενδοκρινολογίας, την Αμερικάνικη εταιρεία κλινικών ενδοκρινολόγων και το Αμερικάνικο κολλέγιο Ενδοκρινολογίας (AACE/ACE) για τη διάγνωση και τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης
- Τρεις μελέτες που δημοσιεύθηκαν φέτος, ήταν *post-hoc* αναλύσεις των δύο μεγάλων διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών, της ACTIVE και της ACTIVE extend
- Η πρώτη ανάλυση έδειξε ότι η αβαλοπαρατίδη μειώνει περισσότερο την εμφάνιση νέων καταγμάτων στη Σπονδυλική στήλη σε σχέση με την αλενδρονάτη
- Στην δεύτερη ανάλυση αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβαλοπαρατίδης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου II
- Στην τρίτη μελέτη εκτιμήθηκε η καρδιαγγειακή ασφάλεια της αβαλοπαρατίδης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση
- Αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ζολενδρονικού μετά από θεραπεία με *denosumab* αύξησε την οστική μάζα και μείωσε τον αριθμό νέων σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων
- Τυχαιοποιημένη μελέτη ανέδειξε ότι μετά τη διακοπή θεραπείας με *romosozumab*, η χορήγηση ζολενδρονικού βοηθάει στη διατήρηση της οστικής μάζας που αυξήθηκε από τη θεραπεία με το *romosozumab*
- Μελέτη που δημοσιεύθηκε από ρευματολογικό κέντρο έδειξε ότι οι ασθενείς υπό αντιοστεοπορωτική αγωγή με ζολενδρονικό ή *denosumab* και ασβέστιο, είχαν μικρότερη επίπτωση για τη νόσο SARS-covid 19 σε σχέση με ασθενείς με μη φλεγμονώδη ρευματολογικά νοσήματα που δεν ελάμβαναν αντιοστεοπορωτική θεραπεία

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες

Τον Φεβρουάριο του 2020 η Ευρωπαϊκή εταιρεία Ενδοκρινολογίας δημοσίευσε ανανεωμένες οδηγίες σχετικά με τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μοναδική αλλαγή ήταν η προσθήκη οδηγίας για τη θεραπευτική χρήση του romosozumab. Συγκεκριμένα προτείνεται η χρήση του romosozumab σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πολύ υψηλού καταγματικού κινδύνου, με σοβαρή οστεοπόρωση (γυναίκες με T score χαμηλότερο του -2,5 και κατάγματα) ή με πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα, για θεραπεία διάρκειας ενός έτους. Το δοσολογικό σχήμα που προτείνεται είναι 210 mg υποδορίως μία φορά το μήνα για ένα χρόνο. Επίσης η χρήση του romosozumab δεν συνιστάται ακόμα σε γυναίκες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ) λόγω έλλειψης μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας. Τέλος συνιστάται στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με romosozumab για ένα έτος, να συνεχίζουν με άλλη αντιοστεοκλαστική αγωγή για τη διατήρηση της οστικής μάζας που αυξήθηκε με τη θεραπεία με romosozumab και τη περαιτέρω μείωση του καταγματικού κινδύνου¹.

Η Αμερικάνικη εταιρεία κλινικών ενδοκρινολόγων και το Αμερικάνικο κολλέγιο Ενδοκρινολογίας (AAACE/ACE) στην ανανέωση των οδηγιών τους, που δημοσιεύτηκαν τον Μάιο 2020 προτείνουν τα εξής:

1. Δεν συνιστάται η χρήση ειδικών προστατευτικών για την προστασία των ισχίων από τυχόν πτώσεις. Συνιστάται ωστόσο η ενίσχυση της ενεργής καθημερινής δραστηριότητας, η φυσική άσκηση και η συμβουλευτική για την πρόληψη των πτώσεων.
2. Από τους ασθενείς που χρήζουν αντιοστεοπορωτικής θεραπείας (εκτός από τις προηγούμενες οδηγίες που εξακολουθούν να ισχύουν) η επιτροπή συστήνει τη χρήση οστεοαναβολικών φαρμακευτικών παραγόντων, στις εξής περιπτώσεις:
 - α. σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα (εντός του έτους),

β. σε ασθενείς με κάταγμα υπό αντιοστεοκλαστική αγωγή

γ. σε ασθενείς υπό θεραπεία που επιβαρύνει το σκελετό (π.χ. γλυκοκορτικοειδή),

δ. σε ασθενείς με πολύ χαμηλό T score (<-3,0),

ε. σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πτώσεων ή και με γνωστό ιστορικό τραυματικών πτώσεων και με υψηλή πιθανότητα καταγματικού κινδύνου (FRAXscore >30% για μείζον οστεοπορωτικό και >4,5 % για το Ισχίο)

στ. σε ασθενείς με διαγνωσμένη οστεοπόρωση αλλά χαμηλού καταγματικού κινδύνου.

3. Στους θεραπευτικούς παράγοντες που χορηγούνται σε ασθενείς με αδυναμία στη λήψη ρεγος φαρμακευτική αγωγής, συμπεριλήφθηκαν και η αβαλοπαρατίδη και το romosozumab.
4. Στη διάρκεια θεραπείας προστέθηκε και η δυνατότητα της διετούς θεραπείας με αβαλοπαρατίδη καθώς και της μονοετούς θεραπείας με romosozumab. Συστήνεται μετά το τέλος των θεραπειών αυτών να ακολουθείται θεραπεία είτε με διφωσφονικά είτε με denosumab.
5. Συστήνεται μετά τη διακοπή θεραπείας με denosumab να ακολουθεί άλλη αντιοστεοκλαστική θεραπεία.
6. Τέλος συνδυαστικές θεραπείες προς το παρόν δεν συστήνονται λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων².

Τρεις μελέτες που δημοσιεύθηκαν φέτος, ήταν post-hoc αναλύσεις των δύο μεγάλων διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών, της ACTIVE και της ACTIVE extend. Στη μελέτη ACTIVE, 1243 άτομα έλαβαν είτε αβαλοπαρατίδη, είτε placebo, είτε open-label τεριπαρατίδη για 18 μήνες. Μετά από διακοπή 40 ημερών οι ασθενείς που έλαβαν αβαλοπαρατίδη ή placebo προωθήθηκαν στη μελέτη ACTIVE extend και έλαβαν αλενδρονάτη 70mg εβδομαδιαίως για 24 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και των δύο μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν νέα σπονδυλικά κατάγματα.

Στην πρώτη post-hoc μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της αβαλοπαρατίδης

έναντι της αλενδρονάτης στη μείωση του ρυθμού σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Συμπεριλήφθηκαν 1139 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που είχαν λάβει είτε αβαλοπαρατίδη, είτε placebo και κατόπιν έλαβαν αλενδρονάτη όπως προαναφέρθηκε. Η ανάλυση έδειξε ότι ο ρυθμός σπονδυλικών καταγμάτων ήταν μικρότερος στους ασθενείς που άνηκαν στη μελέτη ACTIVE και είχαν λάβει αρχικά αβαλοπαρατίδη (0,47 fractures/100patient years) για 18 μήνες συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν αρχικά placebo και κατόπιν αλενδρονάτη (1,66 fractures/100 patient years) με μείωση σχετικού κινδύνου (Relative Risk reduction 71%, $P=0,27$). Στην ομάδα των ασθενών που αρχικά είχαν λάβει placebo και κατόπιν έλαβαν αλενδρονάτη ο ρυθμός των νέων σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε από 2,49 σε 1,66 fractures/100 patient years ενώ στην ομάδα που αρχικά έλαβε αβαλοπαρατίδη και μετά αλενδρονάτη μειώθηκε από 0,47 σε 0,19 fractures/100 patient years. Επομένως η αρχική έναρξη θεραπείας με αβαλοπαρατίδη οδήγησε στη μεγαλύτερη μείωση του ρυθμού σπονδυλικού κατάγματος συγκριτικά με την αλενδρονάτη³.

Στη δεύτερη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβαλοπαρατίδης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου II. Ο διαβήτης τύπου II αυξάνει σημαντικά τον καταγματικό κίνδυνο ανεξάρτητα εάν η οστική μάζα είναι εντός φυσιολογικών ορίων ή ακόμα και αυξημένη. Στη μελέτη αυτή έγινε ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων σε 198 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν μέρος στην μελέτη ACTIVE. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, έναντι του placebo, στην οστική μάζα και δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίδραση της αβαλοπαρατίδης στον καταγματικό κίνδυνο και στην ασφάλεια. Μετά τους 18 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην οστική μάζα του ολικού ισχίου (μέση αύξηση 3% έναντι 0,4% του placebo) στον αυχένα του μηριαίου (2,6% έναντι 0,2% του placebo) και στην ΟΜΣΣ 8,9% έναντι 1,3% του placebo. Τα νέα κατάγματα ήταν λιγότερα στην ομάδα της αβαλοπαρατίδης ενώ οι παράμετροι της ασφάλειας ήταν σταθεροί όπως και στον υπό-

λοιπο πληθυσμό της μελέτης ACTIVE. Τέλος δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση του διαβήτη από τη θεραπεία με αβαλοπαρατίδη⁴.

Στην τρίτη post-hoc ανάλυση εκτιμήθηκε η καρδιαγγειακή ασφάλεια της αβαλοπαρατίδης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Τόσο η αβαλοπαρατίδη όσο και η περιπαρατίδη αύξησαν την καρδιακή συχνότητα, η οποία όμως υποχώρησε 4 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, ενώ ο κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και καρδιακή ανεπάρκεια δεν ήταν αυξημένος. Τέλος ο χρόνος για το πρώτο μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα και καρδιακή ανεπάρκεια ήταν μεγαλύτερος για την αβαλοπαρατίδη ($P=0,02$ VS placebo)⁵.

Η διακοπή θεραπείας με denosumab έχει συνδεθεί με την ταχύτατη απώλεια της οστικής μάζας και επιστροφή στα αρχικά της επίπεδα, ενώ ο κίνδυνος πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων αυξάνεται. Στην αναδρομική αυτή μελέτη, 120 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν θεραπεία με denosumab από 2-5 έτη (μέση διάρκεια θεραπείας 3 έτη) και κατόπιν έλαβαν μία δόση ζολενδρονικού οξέος 5 mg έξι μήνες μετά την τελευταία δόση του denosumab. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με μέτρηση οστικής πυκνότητας DXA και με το εργαλείο υπολογισμού σπονδυλικού κατάγματος VFA (vertebral fracture assessment) πριν και μετά την τελευταία δόση του denosumab και 2,5 έτη μετά. Στη χρονική αυτή περίοδο παρατηρήθηκαν 3 σπονδυλικά κατάγματα (1.1/100 patientyears) και 4 μη σπονδυλικά (1,5/100 patientyears). Η αύξηση της οστικής μάζας κατά 66% στη ΣΣ και κατά 46% στο ισχίο διατηρήθηκαν στους ασθενείς που είχαν λάβει ζολενδρονικό. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απώλεια της οστικής μάζας παρατηρήθηκε στους 18 μήνες μετά τη χορήγηση του ζολενδρονικού. Ένα ακόμα συμπέρασμα που προέκυψε ήταν, ότι στην ίδια μελέτη σε μία ομάδα ασθενών που είχαν λάβει αντιοστεοκλαστική αγωγή πριν τη χορήγηση του denosumab και δεν έλαβαν μετά ζολενδρονικό, δεν κατάφεραν να διατηρήσουν τη βελτίωση της οστικής πυκνότητας⁶.

Ένα ακόμα πεδίο έρευνας στην οστεοπόρωση είναι και η ασφάλεια και η αποτελεσμα-

τικότητα στην εφαρμογή διαδοχικών θεραπειών. Στην παρακάτω μελέτη που ήταν τυχαιοποιημένη, φάσης δύο - υπολογισμού δόσης για το romosozumab, μελετήθηκε και η επίδραση του ζολενδρονικού στη διατήρηση της οστικής μάζας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν είτε romosozumab είτε placebo για 24 μήνες κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν ξανά για να λάβουν denosumab ή placebo για άλλους 12 μήνες. Στη συνέχεια έλαβαν όλοι romosozumab ξανά, για ακόμα 12 μήνες. Στο τέλος επανατυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν μία δόση ζολενδρονικού ή καμία θεραπεία. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας έγιναν στους 48, 54, 60, 66 και 72 μήνες από την αρχική θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό διατήρησαν την οστική μάζα στην ΟΜΣΣ από 0,8 έως 12,8%. Σε όσους δεν έλαβαν ζολενδρονικό οξύ, η οστική τους μάζα μειώθηκε κατά 10,8% παραμένοντας όμως κατά 4,2% πάνω από την αρχική. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι μετρήσεις στο μηριαίο οστό. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού P1NP και β-CTX στην ομάδα του ζολενδρονικού αρχικά μειώθηκαν αλλά άρχισαν να πλησιάζουν τις αρχικές τιμές στα 2 έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας⁷.

Τα τελευταία δύο έτη η ανθρωπότητα μαστιάζεται από την πανδημία της SARS-Covid 19. Η συμπεριφορά της νόσου και οι επιπλοκές της μελετώνται διαρκώς σε κάθε νοσολογική οντότητα. Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε σε ρευματολογικό κέντρο της Ισπανίας. Στη μελέτη αυτή (cross-sectional) μελετήθηκε η επίδραση της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας καθώς και άλλων θεραπειών για την οστεοαρθρίτιδα και την Ινομαυαλία, στην επίπτωση της SARS-Covid 19. Σε 2102 άτομα υπολογίστηκε με αναδρομική ανάλυση μοντέλων Poisson και προσδιορίστηκε ο σχετικός κίνδυνος για SARS-Covid 19 σε ασθενείς με οστεοπόρωση σε σχέση με άλλα μη φλεγμονώδη ρευματολογικά νοσήματα. Στη μελέτη συναξιολογήθηκαν παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα (cofounders) όπως ο διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κ.α. Τα αποτελέσματα στον υπό εξέταση πληθυσμό έδειξαν ότι οι ασθενείς με οστεοπόρωση είχαν χαμηλή επίπτωση για νόσο SARS-Covid 19 (2,98% με διατ. εμπιστ.

95%) σε σχέση με τις άλλες μη φλεγμονώδεις ρευματολογικές παθήσεις. Όσον αφορά το είδος της αγωγής, παρατηρήθηκε μικρότερη επίπτωση για SARS-Covid 19 (RR: 0,58-0,62-0,64) αντιστοίχως με διαστ. εμπιστ. 95%) στους ασθενείς υπό θεραπεία με ζολενδρονικό, denosumab και ασβεστόιο, ενώ στους ασθενείς υπό αγωγή με per os διφωσφονικά και βιτD δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση. Η μελέτη αυτή έδειξε ουσιαστικά την αναγκαιότητα για τη διατήρηση της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας ακόμα και με τις δυσκολίες παρακολούθησης που προκύπτουν λόγω της πανδημίας⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SHOBACK D, ROSEN CJ, BLACK DM, CHEUNG AM, MURAD MH, EASTELL R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048. PMID: 32068863.
2. PAULINE M. CAMACHO, STEVEN M. PETAK, NEIL BINKLEY, DIMA L. DIAB, LESLIE S. ELDEIRY, AZEEZ FAROOKI, STEVEN T. HARRIS, DANIEL L. HURLEY, JENNIFER KELLY, E. MICHAEL LEWIECKI, RACHEL PESSAH-POLLACK, MICHAEL MCCLUNG, SUNIL J. WIMALAWANSA, NELSON B. WATTS, American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update, *Endocrine Practice*, Volume 26, Supplement 1, 2020, Pages 1-46, ISSN 1530-891X, <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X20428277>).
3. LEDER BZ, MITLAK B, HU MY, HATTERSLEY G, BOCKMAN RS. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):938-43. doi: 10.1210/clinem/dgz162. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8): PMID: 31674644; PMID: PMC7112966.
4. DHALI WAL, R., HANS, D., HATTERSLEY, G., MITLAK, B., FITZPATRICK, L.A., WANG, Y., SCHWARTZ, A.V., MILLER, P.D. AND JOSSE, R.G. (2020), Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Type 2 Dia-

- betes: A Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study. *JBM Plus*, 4: e10346. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10346>.
5. COSMAN F, PETERSON LR, TOWLER DA, MITLAK B, WANG Y, CUMMINGS SR. Cardiovascular Safety of Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Analysis From the ACTIVE Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):3384-95. doi: 10.1210/clinem/dgaa450. PMID: 32658264; PMCID: PMC7500469.
 6. EVERTS-GRABER J, REICHENBACH S, ZISWILER HR, STUDER U, LEHMANN T. A Single Infusion of Zoledronate in Postmenopausal Women Following Denosumab Discontinuation Results in Partial Conservation of Bone Mass Gains. *J Bone Miner Res*. 2020 Jul;35(7):1207-1215. doi: 10.1002/jbmr.3962. Epub 2020 Feb 11. PMID: 31991007.
 7. MCCLUNG MR, BOLOGNESE MA, BROWN JP, REGINSTER JY, LANGDAHL BL, MADDOX J, SHI Y, ROJESKI M, MEISNER PD, GRAUER A. A single dose of zoledronate preserves bone mineral density for up to 2 years after a second course of romosozumab. *Osteoporos Int*. 2020 Nov;31(11):2231-2241. doi: 10.1007/s00198-020-05502-0. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32623487; PMCID: PMC7560921.
 8. BLANCH-RUBIÓ J, SOLDEVILA-DOMENECH N, TÍO L, LLORENTE-ONAINDIA J, CIRIA-RECASENS M, POLINO L, GURT A, DE LA TORRE R, MALDONADO R, MONFORT J, GROUP TCS. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany NY)*. 2020 Oct 20;12(20):19923-19937. doi: 10.18632/aging.104117. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33080571; PMCID: PMC7655189.

Επινεφρίδια

B. Βασιλείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Σε ασθενείς με φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια σε μείζον stress προτιμάται η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης (200mg ανά 24ωρο) από την διαλείπουσα παρεντερική χορήγηση
- Σε ασθενείς με νόσο COVID-19 και φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια συνιστάται η χορήγηση 20mg υδροκορτιζόνης ανά 6ωρο επί εμπυρέτου
- Σε ασθενείς με νόσο COVID-19 έχει παρατηρηθεί αμφοτερόπλευρη αιμορραγία των επινεφριδίων και οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια
- Σε ασθενείς με μορφώματα επινεφριδίων προτείνεται η αλλαγή του κοιτηρίου των 10HU σε 20HU για τον χαρακτηρισμό του απεικονιστικού φαινότυπου ως ύποπτου
- Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό ο δείκτης αρτηριακής δυσκαμψίας προεγχειρητικά συσχετίζεται με το κλινικό αποτέλεσμα ως προς την ΑΠ και την καρδιακή και νεφρική λειτουργία
- Η προεγχειρητική προετοιμασία με δοξαζοσίνη είναι εξίσου αποτελεσματική με τη φαινοξυβενζαμίνη σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα
- Η χορήγηση pembrolizumab σε ασθενείς με ACC ήταν αποτελεσματική σε μελέτη φάσης II

Επινεφριδική ανεπάρκεια

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 η πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας περιορίστηκε σημαντικά. Οι ασθενείς με φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αδισωνικής κρίσης αν και δε υπάρχουν στοιχεία ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσου COVID-19. Είναι όμως σημαντικό να υπάρχει επαρκής εκπαίδευση αντιμετώπισης καταστάσεων stress και να φέρουν κάρτα ασθενούς. Σε περίπτωση νόσου COVID-19 συνοδευόμενης από εμπύρετο συνιστάται να λαμβάνουν υδροκορτιζόνη 20 mg ανά 6 ώρες. Αν εκδηλώσουν κλινική επιδείνωση χορηγούνται 200mg υδροκορτιζόνης παρεντερικά και στη συνέχεια 200mg σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση το 24ωρο ή 50mg ενδοφλέβια ανά 6ωρο¹.

Η αμφοτερόπλευρη αιμορραγία των επινεφριδίων είναι σπάνια αλλά απειλητική για τη ζωή κατάσταση καθώς μπορεί να προκαλέσει οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια. Η νόσος COVID-19 συνδέεται με διαταραχές της πήξης και θρομβοεμβολικά συμβάματα όπως η αμφοτερόπλευρη αιμορραγία των επινεφριδίων. Ο έγκαιρος έλεγχος της επινεφριδικής λειτουργίας όπως και ο εντοπισμένος απεικονιστικός έλεγχος είναι σημαντικός για την διάγνωση και αντιμετώπιση. Όταν υπάρχει συμβατή κλινική εικόνα να προχωρούμε σε έλεγχο και κυρίως σε άμεση αντιμετώπιση^{2,3}.

Η αντιμετώπιση ασθενών με φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια περιλαμβάνει τη χορήγηση υδροκορτιζόνης κατά τη διάρκεια μείζονος stress ή χειρουργικής επέμβασης. Προκειμένου να δειχθεί η ανάγκη αυτή μελετήθηκε η ανταπόκριση του φλοιοεπινεφριδικού άξονα σε 310 άτομα υπό καταστάσεις μείζονος stress εκ των οποίων 22 κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Επίσης μελετήθηκε η φαρμακοδυναμική της χορήγησης 200mg υδροκορτιζόνης κατά τη διάρκεια 24 ωρών με διάφορες οδούς (συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση, διαλείπουσα ανά 6ωρο παρεντερική ή per os χορήγηση) σε 10 ασθενείς με πρωτοπαθή φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια. Τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης παρατηρήθηκαν σε άτομα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική

επέμβαση ή κατά τη διάρκεια σήψης. Μόνο η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης (200mg/24ώρες και ενώ είχε προηγηθεί χορήγηση 50-100mg bolus) επιτυγχάνει ικανοποιητικά επίπεδα κορτιζόλης αντίστοιχα αυτών που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια μείζονος stress. Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να προτιμάται από τη διαλείπουσα ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση⁴.

Η χρόνια χρήση οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια του φλοιοεπινεφριδικού άξονα σε υψηλό ποσοστό (~10%) και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται ιδιαίτερα αν εκτίθενται καθημερινά σε υψηλά επίπεδα οπιοειδών⁵.

Αδενώματα επινεφριδίων - Επινεφριδικό σύνδρομο Cushing

Για τη διαγνωστική προσέγγιση του κινδύνου κακοήθειας σε ασθενείς με μορφώματα επινεφριδίων η χρήση ενός 3πλού κριτηρίου που περιλαμβάνει το μέγεθος του όγκου (≥ 4 cm vs <4 cm), τα χαρακτηριστικά του απεικονιστικού φαινότυπου καθώς και το βιοχημικό προφίλ στεροειδικών μεταβολιτών στα ούρα φαίνεται πως είναι αποτελεσματική για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση. Το κριτήριο των 20 μονάδων Hounsfield στην αξονική τομογραφία θα πρέπει να αντικαταστήσει αυτό των 10HU για τον αποκλεισμό της κακοήθειας⁶.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (ΠΥ)

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό η προ της επινεφριδεκτομής αρτηριακή δυσκαμψία (υπολογιζόμενη με baPWV) συσχετίζεται με την κλινική έκβαση και την καρδιακή και νεφρική βλάβη. Συγκεκριμένα baPWV <1600 cm/sec έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πλήρη αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης. Υψηλή προεγχειρητική baPWV συσχετίζεται με σημαντικότερη έκ-

πτωση της νεφρικής λειτουργίας και μικρότερη ελάττωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μετεγχειρητικά⁷.

Φαιοχρωμοκύττωμα

Η φαρμακευτική προεγχειρητική προετοιμασία με χορήγηση α-αδρενεργικών αναστολέων συνιστάται για την χειρουργική αντιμετώπιση σε ασθενείς με φαιοχρωμοκυττώματα ή παραγαγγλιώματα του συμπαθητικού. Τόσο η φαινοξυβενζομίνη όσο και η δοξαζοσίνη ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης εντός στόχου διεγχειρητικά με τη φαινοξυβενζαμίνη να υπερέχει σε ότι αφορά την αιμοδυναμική αστάθεια. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλινική έκβαση⁹.

Καρκίνος επινεφριδίων (ACC)

Το pembrolizumab είναι αποτελεσματικό σε όγκους με μικροδορυφορική αστάθεια [microsatellite-high and/or mismatch repair deficient (MSI-H/MMR-D)]. Η χορήγηση pembrolizumab σε 39 ασθενείς με προχωρημένο ACC σε δοσολογία 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε μελέτη φάσης II ήταν αποτελεσματική για χρόνο διάμεσης παρακολούθησης 18 μήνες, με ανεκτό προφίλ ασφάλειας. Η ανταπόκριση δε συσχετίστηκε με την ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας ή την έκφραση PD-L1. Παρατηρήθηκε μικροδορυφορική αστάθεια σε σημαντικό αριθμό όγκων (6 από 39 ασθενείς). Σημαντικές παρενέργειες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 13%⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ARLT W, BALDEWEG S, PEARCE S, SIMPSON H, et al. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jul;183(1):G25-G32.
2. FRANKEL M, FELDMAN I, LEVINE M, et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dga4487.
3. SHARRACK N, BAXTER CT, PADDOCK M, et al. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020 Nov 30;13(11):e239643.
4. PRETE A, TAYLOR A2, BANCOS I, et al. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):2262-2274.
5. LI T, CUNNINGHAM J, GILLIAM W, et al. Prevalence of Opioid-Induced Adrenal Insufficiency in Patients Taking Chronic Opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):dga4499.
6. BANCOS I, TAYLOR A, CHORTIS V, et al. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9): 773-781.
7. CHAN C, YANG W, LIN Y, et al. Arterial Stiffness Is Associated with Clinical Outcome and Cardiorenal Injury in Lateralized Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):dga566.
8. BUITENWERF E, OSINGA T, TIMMERS H, et al. Efficacy of α-Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):2381-2391.
9. RAJ N, ZHENG Y, KELLY V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):71-80.

Νοσήματα των παραθυρεοειδών

Κ. Σαλτίκη

- 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 υπερασβεστιαϊμίας στις σπάνιες περιπτώσεις καρκίνου των παραθυρεοειδών
- Νέο ασβεστομιμητικό το evocalcet
- Η ανασυνδυασμένη παραθορμόνη (Natpara, PTH (1-84)) είναι εγκεκριμένη αγωγή για τις ανθεκτικές μορφές υποπαραθυρεοειδισμού
- Η τριπαρατιδή (PTH (1-34)) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία περιπτώσεων υποπαραθυρεοειδισμού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι συχνή ενδοκρινική διαταραχή. Χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία με ταυτόχρονα απρόσφορα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης και οφείλεται σε υπερλειουργία ενός ή περισσότερων παραθυρεοειδικών αδενωμάτων. Συχνά υποδιαγιγνώσκεται ή θεραπεύεται πλημμελώς. 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 παθολόγες γενετικές μεταλλάξεις.

Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική. Για την ασυμπτωματική νόσο ισχύουν κατευθυντήριες οδηγίες, όμως τα οφέλη της χειρουργικής αντιμετώπισης θα πρέπει να ζυγίζονται σε σχέση με τους κινδύνους από το χειρουργείο. Παραλλαγή της νόσου είναι ο νορμοασβεστιαμικός υπερπαραθυρεοειδισμός ο οποίος μπορεί να οφείλεται σε πολυαδενική νόσο (43% έναντι 22% στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό) για τον οποίο η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να προσφέρει όφελος¹. Άλλες παραλλαγές είναι ο νορμο-ορμονικός υπερπαραθυρεοειδισμός (υπερασβεστιαμία με απρόσφορα φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης) που έχει ένδειξη και χειρουργικής αντιμετώπισης και η σπανιότατη αυτοάνοσος λεμφοκυτταρική παραθυρεοειδίτιδα που 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 τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι πλεονεκτεί η τετραδιάστατη αξονική τομογραφία². 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. Για τις μεγαλύτερες ηλικίες το χειρουργείο φαίνεται ότι είναι ασφαλές και επιτυχής μέθοδος σε μία μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών (2800 ήταν >80 ετών)³. Στις περιπτώσεις που χρειάζεται επανεπέμβαση λόγω εμμένουσας υπερασβεστιαμίας η πιθανότητα υποτροπής είναι 10,3%⁴. Η διαδερμική καταστροφή υπερλειουργούντος αδενώματος με την βοήθεια μικροκυμάτων ή laser είναι υποσχόμενες θεραπείες χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές^{5,6}.

Στις περιπτώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού στα πλαίσια οικογενούς συνδρόμου MEN (πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία) συστήνεται ολική παραθυρεοειδεκτομή με αυτομεταμόσχευση ή υφολική (αφαίρεση 3-3,5 παραθυρεοειδών). Μελετήθηκε η έκβαση ασθενών που υπεβλήθησαν σε αφαίρεση μόνο ενός παραθυρεοειδικού αδενώματος συγκριτικά με τις προαναφερθείσες κλασσικές μεθόδους και βρέθηκε εμμονή νόσου στο 14,2% έναντι 2,6% των κλασσικών μεθόδων, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό συγκριτικά με >17% στις κλασσικές μεθόδους⁷.

Η αγωγή με ασβεστοιμιμητικά φάρμακα αποτελεί εναλλακτική θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε άτομα που έχουν αντένδειξη για χειρουργείο, σε αρνητικό απεικονιστικό έλεγχο, για τον προεγχειρητικό έλεγχο υπερασβεστιαμίας, σε ασθενείς με εμμένοντα μετεγχειρητικό υπερπαραθυρεοειδισμό και σε άτομα που αρνούνται το χειρουργείο. Τα φάρμακα αυτά δρουν ως αλλοστερικοί τροποποιητές του αισθητήρα ασβεστίου στην επιφάνεια των κυττάρων των παραθυρεοειδών 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. Έγκριση έχει λάβει το φάρμακο Cinacalcet, που 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 αγωγής. Η

συνήθης ημερήσια δόση είναι 15-120 mg⁸. Το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς αντί για παραθυρεοειδεκτομή και σε νεογνά με ομόζυγη αδρανοποιητική μετάλλαξη στον αισθητήρα του ασβεστίου, η οποία οδηγεί σε βαριά νεογνική υπερασβεστιαμία με οικογενή υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία⁹.

Ένα νέο ασβεστομιμητικό φάρμακο, το evocalcet, δοκιμάστηκε σε μελέτη φάσης III σε 14 ασθενείς για 52 εβδομάδες και έδειξε αποτελεσματικότητα στην μείωση των επιπέδων ασβεστίου χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁰.

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 ούρα. Άλλες εναλλακτικές κατηγορίες φαρμάκων (όπως τα διφωσφωνικά και το αντίσωμα έναντι του RANKL δονοσουμάμπη) στοχεύουν στην αύξηση της οστικής πυκνότητας. Σε μελέτη φάσης III η χορήγηση δονοσουμάμπης βελτίωσε την οστική πυκνότητα και δείκτες οστικού μεταβολισμού είτε σε συγχορήγηση με cinacalcet είτε χωρίς, και ενδεχομένως να είναι μια επιλογή όταν δεν είναι επιθυμητό το χειρουργείο¹¹.

Για το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία εκτομή του όγκου, των διηθημένων ιστών και τα επαναλαμβανόμενα χειρουργεία καθώς το νόσημα παρουσιάζει υψηλά ποσοστά υποτροπής¹².

Υποπαραθυρεοειδισμός

Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι σχετικά σπάνια ενδοκρινική νόσος που χαρακτηρίζεται από υποασβεστιαμία με ταυτόχρονα απρόσφορα χαμηλά επίπεδα PTH. Η συχνότερη αιτία είναι ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός¹³. Πρόσφατη μελέτη σε περισσότερους από 7800 ασθενείς έδειξε ποσοστό μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού 12,5% ενώ οι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο αυτό ήταν η αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδικού αδενώματος, η εμπειρία του χειρουργικού κέντρου, η ηλικία >60 ετών και το γυναικείο φύλο¹⁴. Πρόσφατα η ανασυνδυασμένη PTH (1-84) (Natpara) έχει πάρει έγκρι-

ση για τη θεραπεία του ανθεκτικού υποπαραθυρεοειδισμού. Η χρήση του φαρμάκου ελαττώνει τις ανάγκες για ασβέστιο και βιταμίνη D, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και έχει ευνοϊκή επίδραση στον σκελετό.

Σε περιπτώσεις εγκύων γυναικών με χρόνιο υποπαραθυρεοειδισμό συνιστάται πολύ στενή παρακολούθηση καθώς στο 20% των περιπτώσεων απαιτείται αναπροσαρμογή της θεραπείας τόσο για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα όσο και για την αποφυγή διαταραχών ασβεστίου στο νεογνό¹⁵. Χορήγηση περιπαράτιδης με αντλία ήταν αποτελεσματική σε λίγες περιπτώσεις ανθεκτικού στην κλασική αγωγή υποπαραθυρεοειδισμού¹⁶. Τέλος σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό στα πλαίσια γενετικού συνδρόμου (συχνότερα λόγω ομόζυγης ενεργοποιητικής μετάλλαξης στον αισθητήρα του ασβεστίου) η χορήγηση περιπαράτιδης (1-34 PTH)¹⁷ ή Natpara (1-84 PTH) μπορεί να διατηρήσει σε ικανοποιητικό επίπεδο το ασβέστιο στο αίμα¹⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. PANDIAN TK, LUBITZ CC, BIRD SH, KUO LE, STEPHEN AE. Normocalcemic hyperparathyroidism: A Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program analysis. *Surgery*. 2020;167(1):168-72.
2. ELLER M, DAVE A, JOHNSON C, FINGERET AL. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of surgical research*. 2021;257:15-21.
3. KHOKAR AM, KUCHTA KM, MOO-YOUNG TA, WINCHESTER DJ, PRINZ RA. Parathyroidectomy is Safe in Elderly Patients: A National Surgical Quality Improvement Program Study. *World journal of surgery*. 2020;44(2):526-36.
4. MAINALI B, LINDEMAN B, CHEN H. Re-operative Parathyroidectomy in Patients With Mild Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of surgical research*. 2020;255:130-4.
5. APPELBAUM L, GOLDBERG SN, IERACE T, MAURI G, SOLBIATI L. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020;37(1):366-72.

6. WU W, ZHOU Q, XU S, AN S, SHEN F, LI H, ET AL. Two-year changes of biochemical profiles and bone mineral density after percutaneous ultrasound-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2020.
7. MANOHARAN J, ALBERS MB, BOLLMANN C, MAURER E, MINTZIRAS I, WÄCHTER S, ET AL. Single gland excision for MEN1-associated primary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 2020;92(1):63-70.
8. NG CH, CHIN YH, TAN MHQ, NG JX, YANG SP, KIEW JJ, ET AL. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocrine connections*. 2020;9(7):724-35.
9. GULCAN-KERSIN S, KIRKGOZ T, ELTAN M, RZAYEV T, ATA P, BILGEN H, ET AL. Cinacalcet as a First-Line Treatment in Neonatal Severe Hyperparathyroidism Secondary to Calcium Sensing Receptor (CaSR) Mutation. *Hormone research in paediatrics*. 2020;93(5):313-21.
10. TAKEUCHI Y, NISHIDA Y, KONDO Y, IMANISHI Y, FUKUMOTO S. Evocalcet in patients with primary hyperparathyroidism: an open-label, single-arm, multicenter, 52-week, dose-titration phase III study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2020;38(5):687-94.
11. LEERE JS, KARMISHOLT J, ROBACZYK M, LYKKEBOE S, HANDBERG A, STEINKOHL E, ET AL. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(5):407-17.
12. LENSCHOW C, SCHRÄGLE S, KIRCHER S, LORENZ K, MACHENS A, DRALLE H, ET AL. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *Annals of surgery*. 2020.
13. BILEZIKIAN JP. Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(6):1722-36.
14. ANNEBÄCK M, HEDBERG J, ALMQUIST M, STÅLBERG P, NORLÉN O. Risk of Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Benign Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study From Sweden. *Annals of surgery*. 2020.
15. HARTOGSOHN EAR, KHAN AA, KJAERSULF LU, SIKJAER T, HUSSAIN S, REJNMARK L. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: A case series. *Clinical endocrinology*. 2020;93(3):261-8.
16. FUSS CT, BURGER-STRITT S, HORN S, KOSCHKER AC, FREY K, MEYER A, ET AL. Continuous rhPTH (1-34) treatment in chronic hypoparathyroidism. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*. 2020;2020.
17. TULI G, BUGANZA R, TESSARIS D, EINAUDI S, MATARAZZO P, DE SANCTIS L. Teriparatide (rhPTH 1-34) treatment in the pediatric age: long-term efficacy and safety data in a cohort with genetic hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2020;67(2):457-65.
18. HAWKES CP, SHULMAN DI, LEVINE MA. Recombinant human parathyroid hormone (1-84) is effective in CASR-associated hypoparathyroidism. *European journal of endocrinology*. 2020;183(6):K13-k21.

Υποβιταμίνωση D

Α. Στεφανάκη

- Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D (60.000 IU χοληκαλσιφερόλης μηνιαίως) δεν προστατεύει από λοιμώξεις του αναπνευστικού, ενώ θα μπορούσε πιθανόν να μειώσει την διάρκεια και την βαρύτητα των συμπτωμάτων
- Η μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση αφορά εμπλουτισμένα τρόφιμα με στόχο την εξασφάλιση ει δυνατόν σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων επάρκειας συγκεντρώσεων 25(OH)D3. Τα τελευταία τεχνολογικά επιτεύγματα της νανοτεχνολογίας εστιάζουν σε τεχνικές μικροενθυλάκωσης με στόχο τη δημιουργία αποτελεσματικών νανοσυστατικών ενσωματωμένων στα τρόφιμα τα οποία θα ενισχύουν τη λειτουργικότητά τους
- Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή VITAL-HF έδειξε ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια η συμπληρωματική χορήγηση χοληκαλσιφερόλης (2.000 IU/ημερησίως) δεν παρέχει προστατευτική δράση όσον αφορά τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και τον αριθμό των εισαγωγών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πανδημία του COVID-19 οδήγησε σε μια παγκόσμια κρίση υγείας. Στην πρωτοφανή αυτή κατάσταση και καθώς ολόκληρη η επιστημονική κοινότητα βρέθηκε σε αχαρτογράφητα εδάφη, η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση και τα μέτρα πρόληψης έναντι του COVID-19 τέθηκαν ως πρώτη προτεραιότητα για όλα τα κράτη. Η χορήγηση βιταμίνης D προκάλεσε και σε αυτή την περίπτωση διχογνωμία ανάμεσα στους φορείς υγείας. Το τελικό συμπέρασμα είναι ότι παρά τα ανεπαρκή δεδομένα και την αποτυχία ανάδειξης αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της χορήγησης βιταμίνης D και της μείωσης της βαρύτητας ή της θνητότητας της νόσου, συστήνεται η χορήγηση βιταμίνης D σε δόση 1.000-4.000 IU όπως καθορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, με στόχο την διατήρηση επιπέδων 25(OH)D μεταξύ (75-125nmol/L), καθώς κάποιες μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να αναστέλλει την ανάπτυξη του ιού ή να ενισχύει την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος¹.

Μια σημαντική αναδρομική μελέτη που προσπάθησε να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και του αριθμού θανάτων από COVID-19 σε είκοσι Ευρωπαϊκές χώρες, έδειξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των νέων περιπτώσεων COVID-19 λοίμωξης ανά εκατομμύριο πληθυσμού, αλλά όχι συσχέτιση με μείωση της θνητότητας.

Στον αντίποδα, μια πολύ σημαντική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη (πενταετής παρακολούθηση) από την Αυστραλία, που συμπεριέλαβε 15.373 άτομα έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D (60.000 IU χοληκαλσιφερόλης μηνιαίως) δεν προστατεύει από λοιμώξεις του αναπνευστικού, ενώ θα μπορούσε πιθανόν να μειώσει την διάρκεια και την βαρύτητα των συμπτωμάτων².

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε νοσηλευόμενους ασθενείς παρά τα όποια αντικρουόμενα αποτελέσματα αυτών καθώς δεν ήταν εφικτός ο σχεδιασμός μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Από αυτές ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης σε 235 νοσηλευόμενους ασθενείς σε μονάδα COVID-19 η οποία έδειξε συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D (25(OH)D

<30 ng/ml) και αυξημένων δεικτών φλεγμονής όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) καθώς και μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων, ευρήματα που έμμεσα υποσημαίνουν την σημασία της βιταμίνης D στην απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος¹.

Επίσης, αναδρομική πολυκεντρική μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 στην Νότια Ασία έδειξε ότι οι μέσες συγκεντρώσεις της βιταμίνης D διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ της ήπιας νόσου και της νόσου που χρειάστηκε νοσηλεία σε ΜΕΘ και ότι η κλινική πορεία και έκβαση συσχετίστηκε με τα επίπεδα της βιταμίνης D³.

Παρά την επιβεβαιωμένη προστατευτική δράση της χορήγησης βιταμίνης D στις λοιμώξεις του αναπνευστικού και ιδιαίτερα στην πνευμονία μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ανέδειξε αντίθετα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, σε 8851 παιδιά με αρνητικό τεστ για φυματίωση (QuantIFERON) τα οποία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 14.000 IU βιταμίνης D εβδομαδιαίως για τρία χρόνια έναντι ειδικού φαρμάκου, δε φάνηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων σε ότι αφορά τον κίνδυνο λοίμωξης, νόσησης από φυματίωση ή από άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού⁴.

Συνεχίζοντας την αναφορά μας σχετικά με τη διαχείριση της πανδημίας, ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη σοβαρής νόσησης από COVID-19 θα πρέπει να δοθεί στην καλή γλυκαιμική ρύθμιση των διαβητικών ασθενών και στον έλεγχο της παχυσαρκίας. Και προς αυτή την κατεύθυνση διερευνήθηκε εκτενώς ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που συμπεριέλαβε 3.094 άτομα έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προδιαβήτη, ενώ η χορήγηση της πιθανόν βελτιώνει τη διαταραχή ανοχής γλυκόζης, χωρίς όμως να επιβεβαιώνεται βελτίωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης⁵.

Στον αντίποδα μια προοπτική μελέτη από την Κίνα που χρησιμοποίησε γενετική ανάλυση με Μενδελιανή τυχαιοποίηση [bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis] προκειμένου να διερευνήσει την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH) D3 και της εμφάνισης

προ-διαβήτη ή διαβήτη τύπου II έδειξε σχετικό κίνδυνο 0,985 και 0,982, αντίστοιχα⁶.

Ένας ακόμα τομέας στο οποίο δόθηκε έμφαση κατά τη διάρκεια της πανδημίας και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ήταν ο ρόλος της βιταμίνης D σε πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα, μιας ομάδας ασθενών με επιβεβαιωμένη υψηλότερη θνησιμότητα. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη και μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει βελτίωση στους δείκτες αγγειακής σκληρότητας, όπως η carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), σε άτομα με ανεπάρκεια 25(OH) D3 μετά από χορήγηση 2.000 IU χοληκαλσιφερόλης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών⁷.

Από την άλλη πλευρά μια πολύ σημαντική μελέτη για την καρδιακή ανεπάρκεια, η VITAL-HF, παρουσίασε αντίθετα αποτελέσματα. Η εν λόγω μελέτη αποτελεί ένα τμήμα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής VITAL που σχεδιάστηκε ώστε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης χοληκαλσιφερόλης (2.000 IU/ημερησίως) και των ω-3 λιπαρών οξέων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και το δευτερογενές ο αριθμός των εισαγωγών. Φάνηκε να μην υπάρχει προστατευτική δράση από την χορήγηση 25(OH) D3 καθώς ο σχετικός κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας ήταν HR: 1,12 για τους ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη D⁸.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η προστατευτική δράση χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Φαίνεται ότι η μακροχρόνια χορήγηση δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη νεφρολιθίασης, ούτε με προστασία από καρδιαγγειακές παθήσεις, ή με την ίδια την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και ότι ο ρόλος της ίσως περιορίζεται στον έλεγχο του τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμού και στις γνωστές δράσεις που αφορούν τον οστικό μεταβολισμό. Δεν φαίνεται να υπερτερεί κάποια μορφή ή δοσολογία βιταμίνης έναντι κάποιας άλλης. Μόνο στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού συστήνεται για το πρώτο έτος συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, σε δόσεις ίδιες με αυτές που προτείνονται και στο γενικό πληθυσμό σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες⁹.

Στις κλασσικές ευνοϊκές δράσεις της βιτα-

μίνης D συγκαταλέγεται η προαγωγή της υγείας του οστικού μεταβολισμού. Η Ενδοκρινολογική κοινότητα θέτει ως θεραπευτικό στόχο συγκέντρωση βιταμίνης D 30 ng/dl για βέλτιστη οστική υγεία, προτείνοντας δοσολογία 1.500–2.000 IU/ημερησίως για ενήλικες και αύξηση των δόσεων 2-3 φορές σε υπέρβαρα άτομα. Αντικείμενο αντιπαράθεσης αποτελεί η ύπαρξη η μη προστατευτικής δράσης όσον αφορά τις πτώσεις που αποτελούν σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, από 47 RCTs (58.424 άτομα) έδειξε ότι υπάρχει προστατευτική δράση εφόσον συγχωρηγείται και ασβέστιο, συμπέρασμα που δεν επιβεβαιώνεται και στην πρόληψη των καταγμάτων¹⁰.

Παρόλα αυτά η δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων σε άτομα που παρουσιάζουν οστεοπόρωση είναι σημαντικό μέρος της θεραπευτικής προσέγγισης. Για τον λόγο αυτό δόθηκαν κάποιες επιπρόσθετες συστάσεις (Consensus Clinical Recommendations from a Multistake holder Coalition) που όσον αφορά την χορήγηση βιταμίνης D είναι εντατικοποιημένες προτείνοντας τουλάχιστον 800 IU ημερησίως και συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου 1.200 mg/ημερησίως εφόσον δεν μπορεί να καλυφθεί με διατροφική πρόσληψη σε άτομα >65 ετών με προηγμένη σπονδυλικό κάταγμα ή κάταγμα ισχίου¹¹.

Ακόμα, ιδιαίτερη κλινική σημασία στην θεραπευτική πρακτική παρουσιάζει ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στην πρόληψη καταγμάτων πίεσης (stress fractures) σε αθλητές. Δεν υπάρχουν ακόμα σαφείς οδηγίες αλλά συνιστάται συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D με μαγνήσιο ειδικά το φθινόπωρο και την άνοιξη.

Δυστυχώς παρά τις πλείστες κατευθυντήριες οδηγίες και τις συστάσεις η αντιπαράθεση συνεχίζεται, οπότε εντείνεται ο ρόλος της εξατομικευμένης προσέγγισης, της κριτικής σκέψης όσον αφορά τις μετα-αναλύσεις και της λήψης θεραπευτικής απόφασης βάσει κλινικών κριτηρίων.

Ένα ακόμα ενδιαφέρον πεδίο θεραπευτικής προσέγγισης είναι οι χρόνιες παθήσεις του νευρικού συστήματος, καθώς η επίδραση της βιταμίνης D δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Οι γνωσιακές διαταραχές σχετίζονται

με έλλειψη βιταμίνης D σε ηλικιωμένα άτομα. Παραδόξως, δεν φαίνεται η χορήγηση βιταμίνης D να βελτιώνει τη γνωσιακή λειτουργία. Στο ευρύ ερευνητικό πεδίο μελέτης της νόσου Alzheimer (AD), μια Mendelian randomization (MR) μελέτη που χρησιμοποίησε genome-wide association (GWAS) data έδειξε ότι τα άτομα με γενετικά καθορισμένη υψηλή συγκέντρωση 25(OH)D3 συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD μετά την ηλικία των 60 ετών¹².

Η ερευνητική έκρηξη στον τομέα της ογκολογίας οδήγησε στην χροιά της πανδημίας σε πληθώρα μελετών με στόχο την ενίσχυση του ανοσοποιητικού ώστε να καταστεί εφικτή η απρόσκοπτη θεραπευτική παρακολούθηση των ιδιαίτερα ευάλωτων αυτών ασθενών. Υπήρξε λοιπόν επιπρόσθετο ενδιαφέρον για τη θεραπευτική χρήση της βιταμίνης D με την γνωστή προστατευτική δράση σε κάποιες μορφές καρκίνου όπως ο ορθοκολικός και ο καρκίνος μαστού. Η μελέτη VITAL επιβεβαίωσε μείωση της επίπτωσης κακοήθειας μετά από συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D. Επιπρόσθετα, μια σημαντική μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 7 RCTs (957 ασθενείς) έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D βελτιώνει και την επιβίωση ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου (progression-free survival, HR = 0,65; 95% CI: 0,36-0,94).

Στον τομέα της γυναικολογίας, ο ρόλος της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη και οι δράσεις της στην ανάπτυξη του εμβρύου αποτελούν ένα σημείο ισχυρού ερευνητικού ενδιαφέροντος χωρίς όμως να μπορούν ακόμα να εξαχθούν συμπεράσματα λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ώστε να καθοριστούν οι βέλτιστες συγκεντρώσεις στα τρίμηνα της κύησης και κατά επέκταση η μορφή και δοσολογία χορήγησης. Παρόλα αυτά μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι πιθανόν να ωφελεί στην ανάπτυξη του εμβρύου και στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης της μητέρας, χωρίς όμως να μπορεί να συσχετιστεί με μείωση των μαιευτικών επιπλοκών όπως προεκλαμψία, πρόωρος τοκετός κλπ¹³.

Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές στην ανάπτυξη των παιδιών, σημαντικά ευρήματα προέκυψαν από μια τυχαιοποι-

ημένη κλινική δοκιμή η οποία έδειξε ότι η χορήγηση βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη δεν μείωσε την εξαετή επίπτωση εμφάνισης άσθματος σε παιδιά με προδιαθεσικούς παράγοντες¹³. Ακόμα πιο νεφελώδες είναι το τοπίο στους εφήβους, όπου συνιστάται ημερήσια πρόσληψη μεταξύ 200 IU και 1.000 IU, με μέγιστο επιτρεπτό όριο τις 4.000 IU¹⁴.

Τέλος στο χειρουργικό τομέα των ενδοκρινών αδένων και ιδιαίτερα του θυρεοειδούς ένα πάγιο ερώτημα είναι η προεγχειρητική χορήγηση βιταμίνης D για την πρόληψη της μετεγχειρητικής υποασβεστιαμίας λόγω υποπαραθυρεοειδισμού. Μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία χορηγήθηκαν προεγχειρητικά σε ασθενείς με έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D υψηλές δόσεις 50.000 IU χοληκαλσιφερόλης εβδομαδιαίως για 1 μήνα προ της επέμβασης, έδειξε ότι μειώθηκε σε στατιστικά σημαντικά βαθμό η ανάγκη ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου και η συμπτωματική υποασβεστιαμία¹⁵.

Κλείνοντας την ανασκόπηση για την βιταμίνη D θα πρέπει να αναφερθεί ότι η μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση αφορά εμπλουτισμένα τρόφιμα με στόχο την εξασφάλιση ει δυνατόν σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων επάρκειας συγκεντρώσεων 25(OH)D3. Τα τελευταία τεχνολογικά επιτεύγματα της νανοτεχνολογίας εστιάζουν σε τεχνικές μικροενθυλάκωσης όπως τα λιποσώματα, οι νανομεταφορείς λιπιδίων, οι αλοιφές, τα σπρέι σε στόχο τη δημιουργία εξαιρετικά αποτελεσματικών νανοσυστατικών τα οποία θα ενσωματωθούν στα τρόφιμα ενισχύοντας την λειτουργικότητά τους¹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MAGHBOOLI Z, SAHRAIAN MA, E BRAHIMI M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One* 2020.
2. PHAM H, WATERHOUSE M, BAXTER C, et al. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021.
3. TAN CW, HO LP, KALIMUDDIN S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, mag-

- nesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020.
4. GANMA D, UYANGA B, ZHOU X, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. *N Engl J Med* 2020.
 5. YU L, ZHAI Y, SHEN S. Association between vitamin D and prediabetes: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020.
 6. WANG N, WANG C, CHEN X, et al. Vitamin D, prediabetes and type 2 diabetes: bidirectional Mendelian randomization analysis. *Eur J Nutr* 2020.
 7. CHEN NC, HSU CY, MAO PC, DREYER G, Wu FZ, Chen CL. The effects of correction of vitamin D deficiency on arterial stiffness: A systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020.
 8. DJOUSSE L, COOK NR, KIM E, et al. Supplementation With Vitamin D and Omega-3 Fatty Acids and Incidence of Heart Failure Hospitalization: VITAL-Heart Failure. *Circulation* 2020.
 9. BROGAN M, ASTOR BC, MELAMED ML. Vitamin D in chronic kidney disease: is there a role outside of PTH control? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020.
 10. THANAPLUETIWONG S, CHEWCHARAT A, TAKKAVATAKARN K et al. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2020.
 11. CONLEY RB, ADIB G, ADLER RA, et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res* 2020.
 12. WANG L, QIAO Y, ZHANG H, et al. Circulating Vitamin D Levels and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study in the IGAP and UK Biobank. *J Alzheimers Dis* 2020.
 13. GALLO S, MCDERMID JM, AL-NIMIR RI, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet* 2020;120:898-924 e4.
 14. PATSEADOU M, HALLER DM. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations. *J Adolesc Health* 2020.
 15. RAMPUZ A, HOSSEINI M, HOSSEINZADEH SS, et al. Preoperative Vitamin D Supplementation in Patients With Vitamin D Deficiency Undergoing Total Thyroidectomy. *Am J Med Sci* 2020.
 16. MAURYA VK, BASHIR K, AGGARWAL M. Vitamin D microencapsulation and fortification: Trends and technologies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020.

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

Σ. Α. Πάσχου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η 12μηνη χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ) δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο σωματικό βάρος (ΣΒ) ή την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σύμφωνα με τη μελέτη REPLENISH
- Παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα οιστραδιόλης (E2) στον ορό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν ΟΘΥ συμπεριλαμβάνουν προσθετικά τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), τη χρήση αλκοόλ και το κάπνισμα σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη ELITE. Η τελική επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων E2 μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω εξατομικευμένης θεραπευτικής παρέμβασης με ΟΘΥ
- Δεδομένα από 6.419 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με επιβεβαιωμένο καρκίνο ωοθηκών, που έλαβαν ΟΘΥ πριν τη διάγνωση, κατέδειξαν ότι η χρήση ΟΘΥ για πάνω από 5 έτη αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα
- Στοιχεία από το Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) με δεδομένα από 58 μελέτες κατέδειξαν ότι σε γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνα και προγεσταγόνα ως ΟΘΥ για 5 ως 9 έτη, ο αποδιδόμενος κίνδυνος αυξήθηκε επιπλέον κατά 12, 42 και 85 ανά 1000 γυναίκες στις ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για καρκίνο μαστού, αντίστοιχα. Οι αποδιδόμενοι κίνδυνοι από τη χρήση οιστρογόνων μόνο ήταν χαμηλότεροι. Η ουσιαστική ενημέρωση για τον πιθανό κίνδυνο καρκίνου μαστού από ΟΘΥ απαιτεί την παροχή στις γυναίκες του εκτιμώμενου κινδύνου αθροιστικά στον υφιστάμενο υποκείμενο κίνδυνο
- Η πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια (ΠΩΑ) αναφέρεται στην απώλεια δραστηριότητας των ωοθηκών πριν από την ηλικία των 40 ετών. Δυστυχώς, η διάγνωση και συνεπώς η αποτελεσματική θεραπεία της ΠΩΑ συχνά καθυστερούν. Δημοσιεύτηκαν διεθνείς οδηγίες για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών με ΠΩΑ σχετικά με τη χρήση ΟΘΥ, τη γονιμότητα, καθώς και τα ουρογεννητικά, καρδιαγγειακά, οστικά και ψυχικά θέματα που μπορεί να προκύψουν

Υγιείς μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες με διατηρημένη μήτρα, ηλικίας 40-65 ετών, με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\leq 34 \text{ kg/m}^2$ και αρτηριακή πίεση (ΑΠ) $\leq 140/90 \text{ mm Hg}$ τυχαιοποιήθηκαν σε καθημερινή χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ), συγκεκριμένα 17β-οιστραδιόλη/ προγεστερόνη (mg/mg; 1/100, 0,5/100, 0,5/50, 0,25/50), ή εικονικό φάρμακο (placebo) στη φάση 3 της μελέτης REPLENISH (NCT01942668)¹. Αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στο σωματικό βάρος (ΣΒ) και στην ΑΠ από την έναρξη έως και 12 μήνες μετά. Δυνητικά κλινικά σημαντικές αλλαγές ορίστηκαν ως αυξήσεις ή μειώσεις από το αρχικό βάρος κατά $\geq 15\%$ και $\geq 11,3 \text{ kg}$, συστολική ΑΠ κατά $\geq 20 \text{ mm Hg}$ (απόλυτη τιμή ≥ 160 ή $\leq 90 \text{ mm Hg}$) και διαστολική ΑΠ κατά $\geq 15 \text{ mm Hg}$ (απόλυτη τιμή ≥ 90 ή $\leq 60 \text{ mm Hg}$). Οι συνολικές μέσες μεταβολές στο ΣΒ και την ΑΠ από την έναρξη έως τον 12^ο μήνα με ΟΘΥ ήταν μέτριες και γενικά δεν ήταν στατιστικά ούτε κλινικά σημαντικές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση πιθανώς κλινικά σημαντικών αλλαγών ήταν χαμηλή για το ΣΒ (ΟΘΥ vs placebo: 1,1-2,6% vs 2,2%), τη συστολική ΑΠ (0,3-1,1% vs 1,1%), και διαστολική ΑΠ (1,4-4,2% vs 3,2%). Ένας μικρός αριθμός γυναικών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά με αύξηση ΣΒ (1,4-2,6% vs 1,3%) ή αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) (0,2-1,2% έναντι 0%). Λίγες γυναίκες που διέκοψαν την ΟΘΥ είχαν αύξηση ΣΒ (1,6%) ή ΑΥ (0,6%). Συμπερασματικά, η 12μηνη χρήση ΟΘΥ δεν είχε κλινικά σημαντικό αντίκτυπο στο ΣΒ ή την ΑΠ σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες σύμφωνα με τη μελέτη REPLENISH¹.

Σε μια post hoc ανάλυση δεδομένων από την ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) διερευνήθηκαν παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα οιστραδιόλης (E2) στον ορό μεταξύ υγιών μετεμμηνοπαισιακών γυναικών που λαμβάνουν ΟΘΥ². Η ELITE είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με 1 mg από του στόματος E2 με ή χωρίς κολπική προγεστερόνη σε υγιείς και νωρίς από την εμμηνόπαυση γυναίκες σε σύγκριση με όψιμες (<6 έτη vs >10 έτη) μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες. Συμπεριλήφθηκαν αποτελέσματα από επισκέψεις, μόνο όταν οι γυναίκες ανέφεραν συμμόρφωση τουλάχιστον 80% με την ΟΘΥ. Αξιολογήθηκαν κάθε 6 μή-

νες, με διάμεση παρακολούθηση 4,8 έτη. Ελήφθησαν υπόψη δημογραφικά στοιχεία, κλινικά χαρακτηριστικά, χρήση φαρμάκων και βιοδείκτες της μεταβολικής λειτουργίας του ήπατος και των νεφρών. Η ανάλυση συμπεριέλαβε τελικά 2.160 μετρήσεις E2 σε 275 μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν $55,4 \pm 3,9$ έτη vs $64,4 \pm 5,5$ έτη, ενώ ο μέσος χρόνος από την εμμηνόπαυση ήταν $3,6 \pm 1,8$ vs $16,0 \pm 5,6$ έτη. Υψηλότερα επίπεδα E2 στον ορό συσχετίστηκαν με υψηλότερο ΔΜΣ, υψηλότερο ΣΒ, χειρουργική εμμηνόπαυση, χρήση αλκοόλ και χρήση αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Η τρέχουσα και η προηγούμενη χρήση καπνίσματος και αντι-μυκητιασικών φαρμάκων συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα E2 στον ορό. Στο πολυπαραγοντικό στατιστικό μοντέλο, ο υψηλότερος ΔΜΣ και η χρήση αλκοόλ συσχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα E2 στον ορό, ενώ το ιστορικό καπνίσματος συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα E2 στον ορό. Αυτοί οι παράγοντες ήταν παρόμοιοι μεταξύ πρώιμων και όψιμων μετεμμηνοπαισιακών γυναικών. Συμπερασματικά, παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα E2 στον ορό μετεμμηνοπαισιακών γυναικών που λαμβάνουν ΟΘΥ περιλαμβάνουν προσθετικά τον ΔΜΣ, τη χρήση αλκοόλ και το κάπνισμα. Η τελική επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων E2 μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω εξατομικευμένης θεραπευτικής παρέμβασης με ΟΘΥ².

Μελετήθηκαν συστηματικά δεδομένα από 6.419 μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες με επιβεβαιωμένο καρκίνο ωοθηκών που έλαβαν ΟΘΥ σχετικά με τη συσχέτιση χρήσης ΟΘΥ πριν από τη διάγνωση και επιβίωσης. Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 15 μελέτες συνολικά³. Η χρήση ΟΘΥ εξετάστηκε ανά τύπο (μόνο οιστρογόνα ή οιστρογόνα και προγεσταγόνα), τη διάρκεια και την πρόσφατη χρήση σε σχέση με τη διάγνωση. Βρέθηκε ότι η χρήση ΟΘΥ για τουλάχιστον πέντε έτη πριν από τη διάγνωση συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επιβίωση καρκίνου των ωοθηκών (hazard ratio, 0,80; 95% CI, 0,74 - 0, 87). Μεταξύ των γυναικών με προχωρημένο στάδιο, υψηλού βαθμού ορώδους καρκινώματος, εκείνες που χρησιμοποίησαν ΟΘΥ είχαν λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν μακροσκοπική υπολειμματική νόσο κατά τη στιγμή της πρωταρ-

χικής χειρουργικής επέμβασης ($p < 0,01$ για τη διάρκεια της χρήσης ΟΘΥ). Συμπερασματικά, η χρήση ΟΘΥ πριν από τη διάγνωση για πάνω από 5 έτη αποδείχθηκε ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας για γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών³. Αυτή η μεγάλη μελέτη είναι σύμφωνη με προηγούμενες μικρότερες, αλλά απαιτείται περαιτέρω εργασία για την κατανοήση του υποκείμενου μηχανισμού.

Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες υπολογισμού του κινδύνου καρκίνου μαστού από τη χρήση ΟΘΥ (οιστρογόνα μόνο ή οιστρογόνα και προγεσταγόνα), αλλά σπάνια έχει εξεταστεί η επίδραση του υποκείμενου καρκίνου μαστού στον τελικό αποδιδόμενο κίνδυνο. Εκτιμήθηκαν δεδομένα από το Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) με στοιχεία από 58 μελέτες [4]. Η ουσιαστική ενημέρωση για τον πιθανό κίνδυνο καρκίνου μαστού από ΟΘΥ απαιτεί την παροχή στις γυναίκες του εκτιμώμενου κινδύνου αθροιστικά στον υφιστάμενο υποκείμενο κίνδυνο. Επομένως, εκτιμήθηκαν οι αποδόσιμοι κίνδυνοι από τα δεδομένα που δημοσίευσε το CGHFBC, λαμβάνοντας υπόψη τους διαφορετικούς βαθμούς του υποκείμενου κινδύνου. Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες υποκείμενου κινδύνου καρκίνου μαστού για την 5ετία: χαμηλός (1,5%), ενδιάμεσος (3%) και υψηλός (6%), σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες. Σε γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνα και προγεσταγόνα για 5 ως 9 έτη, ο αποδιδόμενος κίνδυνος αυξήθηκε κατά 12, 42 και 85 ανά 1000 επιπλέον γυναίκες στις ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Οι αποδιδόμενοι κίνδυνοι από τη χρήση οιστρογόνων μόνο ήταν χαμηλότεροι, αλλά επίσης αυξήθηκαν με βάση τον υποκείμενο κίνδυνο. Ακόμη, οι αποδιδόμενοι κίνδυνοι ενισχύθηκαν με τη διάρκεια της χρήσης ΟΘΥ⁴.

Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (ΠΩΑ) αναφέρεται στην απώλεια της δραστηριότητας των ωοθηκών πριν από την ηλικία των 40 ετών και οδηγεί σε ελαττωμένα επίπεδα οιστρογόνων και αμηνόρροια. Η διάγνωση της ΠΩΑ σε μια νεαρή γυναίκα έχει δυνητικά αρνητικές σωματικές και συναισθηματικές συνέπειες τόσο για την ασθενή όσο και για την οικογένειά της. Επομένως, είναι πολύ σημαντικό η διάγνωση να είναι σωστή και να πραγμα-

τοποιείται εγκαίρως. Δυστυχώς, η διάγνωση και συνεπώς η αποτελεσματική θεραπεία της ΠΩΑ συχνά καθυστερούν, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη εκπαίδευσης της ευρείας ιατρικής κοινότητας σχετικά με το θέμα. Μια ομάδα ειδικών στην εμμηνόπαυση⁵ αξιολόγησε κριτικά τη βιβλιογραφία και παρουσίασε: 1) τη διαγνωστική προσέγγιση της ΠΩΑ, 2) τη διερεύνηση της αιτιολογίας, 3) τη θεραπευτική στρατηγική τόσο σχετικά με την ΟΘΥ όσο και με τη γονιμότητα και 4) τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση και διαχείριση για τη διασφάλιση της ποιότητας ζωής, καθώς και την επίλυση των πιθανών ουρογεννητικών, καρδιαγγειακών, οστικών και ψυχικών προβλημάτων που προκύπτουν⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BLACK DR, MINKIN MJ, GRAHAM S, BERNICK B, MIRKIN S. Effects of combined 17 β -estradiol and progesterone on weight and blood pressure in postmenopausal women of the REPLENISH trial. *Menopause* 2020;28(1):32-39.
2. SRIPRASERT I, KONO N, KARIM R, HODIS HN, S-TANCZYK FZ, SHOUBE D, MACK WJ. Factors Associated With Serum Estradiol Levels Among Postmenopausal Women Using Hormone Therapy. *Obstet Gynecol* 2020;136(4):675-684.
3. BRIGER KK, PETERSON S, LEE AW, MUKHERJEE B, BAKULSI KM, ALIMUJIANG A, ANTON-CULVER H, ANGLÉSIO MS, BANDERA EV, BERCHUCK A, BOWTELL DDL, CHENEVIX-TRENCH G, CHO KR, CRAMER DW, DEFAZIO A, DOHERTY JA, FORTNER RT, GARSED DW, GAYTHER SA, GENTRY-MAHARAJ A, GOODE EL, GOODMAN MT, HARRIS HR, HOGDALL E, HUNTSMAN DG, SHENH, JENSEN A, JOHNATY SE, JORDAN SJ, KJJAER SK, KUPRYJANCZYK J, LAMBRECHTS D, MCLEAN K, MENON U, MODUGNO F, MOYSICH K, NESSR, RAMUS SJ, RICHARDSON J, RISCH H, ROSSING MA, TRABERT B, WENTZENSEN N, ZIOGAS A, TERRY KL, WUAH, HANLEY GE, PHAROAH P, WEBB PM, PIKE MC, PEARCE CL; Ovarian Cancer Association Consortium. Menopausal hormone therapy prior to the diagnosis of ovarian cancer is associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2020;158(3):702-709.
4. SANTEN RJ, HEITJAN DF, GOMPEL A, LUMSDEN MA, PINKERTON JV, DAVIS SR, STUENKEL CA. Underlying Breast Cancer Risk and Menopausal

- Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgaa073.
5. LAMBRINOUDAKI I, PASCHOU SA, LUMSDEN MA, FAUBION S, MAKRAKIS E, KALANTARI-DOU S, PANAY N. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas* 2021 Jan 12:S0378-5122(20)30438-2.

Σακχαρώδης διαβήτης και κύηση

Ε. Αναστασίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Σε γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ ο προγραμματισμός της κύησης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών
- Παρόμοια αποτελέσματα ως προς τις μητρικές και νεογνικές επιπλοκές με την χρήση NPH, levemir και glargine
- Σε έγκυες με ΣΔ2 η χορήγηση μετφορμίνης συνδυάστηκε με μείωση του ΣΒ της εγκύου, των αναγκών σε ινσουλίνη, αλλά με μεγαλύτερο ποσοστό λιποβαρών νεογνών
- Τα νεογνά που οι μητέρες τους έλαβαν μετφορμίνη παρουσίασαν μειωμένο ΣΒ και μυϊκή μάζα έναντι εκείνων υπό ινσουλίνη ή γλιμπουρίδη. Αντίθετα αποτελέσματα είχε η χρήση γλιμπουρίδης έναντι της ινσουλίνης
- Η χορήγηση προβιοτικών δεν βοηθά στην πρόληψη του ΣΔΚ
- Το κάπνισμα στην κύηση αυξάνει τον κίνδυνο χρήσης ινσουλίνης σε γυναίκες με ΣΔΚ
- Η έναρξη μακροσωμίας του εμβρύου αρχίζει από την 20η εβδομάδα στις έγκυες που θα εμφανίσουν ΣΔΚ
- Η διάρκεια του θηλασμού σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2

Σε μετα-ανάλυση εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της παροχής φροντίδας σε γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ, με στόχο τον προγραμματισμό επικείμενης εγκυμοσύνης σε σχέση με την πρόληψη των μητρικών και νεογνικών επιπλοκών. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η επίτευξη προγραμματισμένης κύησης μειώνει, με πλήρη βεβαιότητα, τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο νεογνό κατά 71%. Επίσης, με μέτρια βεβαιότητα, μειώνει την περιγεννητική θνησιμότητα κατά 54%, τον κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού κατά 15%, την γέννηση λιποβαρών νεογνών κατά 48%, την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας κατά 25%, καθώς και ότι επιτυγχάνει την μείωση της A1C του πρώτου τριμήνου κατά 1,27%. Αντίθετα δεν φαίνεται να επιδρά σε άλλες επιπλοκές, όπως το ποσοστό των αποβολών, της μακροσωμίας, καθώς και της νεογνικής υπογλυκαιμίας¹⁰.

Σε αναδρομική μελέτη συγκρίθηκε, ως προς την ασφάλεια, η χορήγηση αναλόγων βραδείας δράσης ινσουλίνης (detemir και glargine) έναντι της προταμινικής ινσουλίνης (NPH) σε έγκυες γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ και σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΣΔΚ). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την συχνότητα των υπογλυκαιμιών, καθώς και των μητρικών και των νεογνικών επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων⁸.

Σε τυχαίοποιημένη, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη (MITY Study) χορηγήθηκε σε 502 έγκυες γυναίκες με ΣΔ2, που ήδη ελάμβαναν ινσουλίνη, μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο, στην αρχή της κύησης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο πρωτογενές καταληκτικό αποτέλεσμα, που περιλάμβανε νεογνική νοσηρότητα ή θάνατο. Η ομάδα της μετφορμίνης εμφάνισε μειωμένη αύξηση ΣΒ της εγκύου, καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε συνδυασμό με μειωμένη δόση ινσουλίνης, καθώς και μικρότερη ανάγκη καισαρικών τομών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όμως τα νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν μετφορμίνη, παρουσίασαν μικρότερο ΣΒ κατά 210 g και μειωμένη λιπώδη μάζα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης στην ομάδα της μετφορμίνης παρουσιάστηκαν μειωμένα ποσοστά μακροσωμικών νεογνών έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (>4kg=12% vs 19%), ενώ τα πο-

σοστά των λιποβαρών νεογνών ήταν σημαντικά αυξημένα (SGA=13% vs 7%). Απαιτείται μακρόχρονη παρακολούθηση αυτών των παιδιών για την διερεύνηση της σημασίας των ανωτέρω ευρημάτων².

Σε μετα-ανάλυση 33 τυχαίοποιημένων μελετών συγκρίθηκαν τρεις διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (μετφορμίνη, γλιμπουρίδη και ινσουλίνη) για την αντιμετώπιση εγκύων γυναικών με ΣΔΚ (n=4944) σε σχέση με την ανθρωπομετρία του νεογνού. Πρέπει να σημειωθεί ότι και τα δύο per os φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα, σε αντίθεση με την ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα νεογνά που οι μητέρες τους έλαβαν μετφορμίνη, παρουσίασαν μικρότερο ΣΒ, μειωμένη μυϊκή μάζα, καθώς και μειωμένη περιμέτρο κεφαλής και θώρακος σε σύγκριση με εκείνα που οι μητέρες τους έλαβαν ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τον μητρικό γλυκαιμικό έλεγχο. Αντίθετα, τα νεογνά που οι μητέρες τους έλαβαν γλιμπουρίδη παρουσίασαν μεγαλύτερο ΣΒ, καθώς και αυξημένη λιπώδη μάζα σε σύγκριση με εκείνα που οι μητέρες τους έλαβαν ινσουλίνη ή μετφορμίνη. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε διαφορετικές αντιδιαβητικές παρεμβάσεις⁹.

Είναι γνωστό ότι γυναίκες με ΣΔΚ εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων και βιταμινών D και E. Στην βιβλιογραφία παρουσιάζονται αντικρουόμενα αποτελέσματα, σχετικά με την επίδρασή τους στον μεταβολικό έλεγχο των γυναικών με ΣΔΚ. Σε μετα-ανάλυση 4 τυχαίοποιημένων μελετών διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλινοαντίστασης, των τριγλυκεριδίων, καθώς και της μαλονδιαλδεύδης (MDA) στην ομάδα που έλαβε τα ω-3 λιπαρά οξέα και τις βιταμίνες έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα του οξειδίου του αζώτου και της χοληστερίνης μεταξύ των δύο ομάδων⁵.

Σε μετα-ανάλυση 17 τυχαίοποιημένων μελετών εξετάστηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης προβιοτικών σε έγκυες γυναίκες σε σχέση με την πρόληψη εμφάνισης ΣΔΚ. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην εμφάνιση ΣΔΚ μεταξύ της λήψης προβιοτικών έναντι του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε μία ελαχί-

στη μείωση της γλυκόζης νηστείας, λόγω αύξησης της ινσουλινοευσαισθησίας στην ομάδα των εγκύων που έλαβαν τα προβιοτικά, όμως χωρίς κλινική σημασία. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η χορήγηση των προβιοτικών είναι ασφαλής, αλλά δεν φαίνεται να προσφέρει κλινικά οφέλη⁷.

Σε εθνική μελέτη κοόρτης, που περιλάμβανε 325.293 έγκυες γυναίκες, εξετάστηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης ΣΔΚ που θα απαιτήσει ινσουλίνη. Διαπιστώθηκε ότι τόσο οι τρέχουσες, όσο και οι πρώην καπνίστριες είχαν 2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να χρειαστούν ινσουλίνη όταν κάπνιζαν > 10 πακέτα-έτη σε σύγκριση με τις μη-καπνίστριες. Να σημειωθεί ότι ακόμη και κάπνισμα < 2 πακέτα-έτη συνδυάστηκε με αύξηση του κινδύνου κατά 50%. Τέλος ο κίνδυνος αυτός ήταν ανεξάρτητος από την παρουσία ή μη παχυσαρκίας³.

Σε προοπτική μελέτη κοόρτης, που συμμετείχαν 2458 έγκυες γυναίκες πολύ-φυλετικής καταγωγής προσδιορίστηκε η ακριβής εβδομάδα της κύησης, όπου παρατηρήθηκε αυξημένη ανάπτυξη του εμβρύου λόγω μητρικής υπεργλυκαιμίας. Διαπιστώθηκε ότι η έναρξη παρατηρείται στην 20^η εβδομάδα και γίνεται στατιστικά σημαντική την 28^η εβδομάδα. Η συσχέτιση αυτή παραμένει σημαντική μέχρι το τέλος της κύησης παρά την έναρξη θεραπείας για την αντιμετώπιση του ΣΔΚ. Επίσης παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης μεταξύ 10^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας και ΣΒ του εμβρύου στην 27^η εβδομάδα. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι ο έλεγχος για την ανίχνευση ΣΔΚ και η επακόλουθη θεραπευτική αντιμετώπιση ίσως πρέπει να γίνεται ωρύτερα από τις 24-28 εβδομάδες που προτείνεται από την ADA⁶.

Στα πλαίσια 25ετούς παρακολούθησης της μελέτης «Nurses' Health Study» κατεγράφησαν τα στοιχεία συσχέτισης διάρκειας του θηλασμού και εμφάνισης ΣΔ2 σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ. Διαπιστώθηκε μία συνεχής αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χρονικής διάρκειας του θηλασμού, και της αποκλειστικότητας καθώς και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 (p -trend=0,003), αφού ελήφθησαν υπόψη οι εξής μεταβλητές: ηλικία, εθνότητα, οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2, αριθμός τώκων, ηλικία στον

πρώτο τοκετό, κάπνισμα, ποιότητα διατροφής, φυσική άσκηση και ΔΜΣ πριν την κύηση. Επίσης στις γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ, που όμως δεν είχαν εμφανίσει ΣΔ2, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χρονικής διάρκειας του θηλασμού και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, A1C, ινσουλίνης νηστείας και c-πεπτιδίου⁴.

Σε μετα-ανάλυση, που περιλάμβανε 4 μελέτες παρέμβασης και 4 μελέτες παρατήρησης εξετάστηκε ο ρόλος της διαιτητικής αγωγής στην πρόληψη εμφάνισης ΣΔ2 σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ. Τα ευρήματα έδειξαν ότι διαίτα πλούσια σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (branched-chain), σίδηρο, ζωικό λίπος και πρωτεΐνη, καθώς και σχετικά πτωχή σε υδατάνθρακες συσχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση ΣΔ2. Αντίθετα, ευεργετική επίδραση παρουσιάζει διαίτα πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς και ψάρια. Να τονιστεί ότι οι συσχετίσεις αυτές παρέμεναν ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D'ARCY E, RAYNER J, HODGE A, ET AL. The Role of Diet in the Prevention of Diabetes among Women with Prior Gestational Diabetes: A Systematic Review of Intervention and Observational Studies. *J Acad Nutr Diet*; 2020; 120(1):69-85.e7.
2. FEIG DS, DONOVAN LE, ZINMAN B, ET AL. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo controlled trial, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 8 (10): 834-44.
3. KIM MK, HAN K, YOU SY, ET AL. Prepregnancy smoking and the risk of gestational diabetes requiring insulin therapy. *Sci Rep* 2020 Aug 17;10 (1):13901.
4. LEY SH, CHAVARRO JE, LI M, ET AL. Lactation Duration and Long-term Risk for Incident Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 2020;43 (4): 793-798.
5. LI F, PEI L, HUANG G, YE H. Influence of omega-3 fatty acid and vitamin co-supplementation on metabolic status in gestational diabetes: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020; 247: xxx-xxx.

6. LI M, HINKLE SN, GRANTZ KL, ET AL. Glycaemic status during pregnancy and longitudinal measures of fetal growth in a multi-racial US population: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Apr; 8(4): 292-300.
7. MASULLI M, VITACOLONNA E, FRATICELLI F, ET AL. Effects of probiotic supplementation during pregnancy on metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 2020 Apr., 162; 108111
8. SLEEMAN A, ODOMJ, SCHELLINGER M. Comparison of Hypoglycemia and Safety Outcomes with Long-Acting Insulins versus Insulin NPH in Pregestational and Gestational Diabetes. *Ann Pharmacother*; 2020; 54(7):669-675.
9. TARRY-ADKINS JL, AIKEN CE, OZANNE SE. Comparative impact of pharmacological treatments for gestational diabetes on neonatal anthropometry independent of maternal glycaemic control: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17(5): e1003126.
10. WAHABI HA, FAYED A, ESMAEIL S, ET AL. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS ONE*, 2020; 15(8): e0237571.

Νοσήματα αναπνευστικού συστήματος

Χρόνια αποφρακτικά νοσήματα – Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο – Αναπνευστική ανεπάρκεια

Γ. Τρακαδά

- Κατευθυντήριες οδηγίες και κορτικοστεροειδή στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
- ΧΑΠ και COVID-19
- Κατευθυντήριες οδηγίες και μονοκλωνικά αντισώματα στο Βρογχικό Άσθμα
- Βρογχικό Άσθμα και COVID-19
- Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (ΜΕΜΑ) σε Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ)
- Οξυγονοθεραπεία, ΜΕΜΑ, Εξωσωματική οξυγόνωση σε Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Α. Χρόνια αποφρακτικά νοσήματα

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Το 2020 επικαιροποιήθηκαν εκ νέου οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση, την πρόληψη και την εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)¹ με αλλαγές ως προς τα παρακάτω: 1) τη χρήση μη φαρμακευτικών θεραπειών 2) το ρόλο των ηωσινοφίλων ως δείκτη της αποτελεσματικότητας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών 3) τον ορισμό των παροξύνσεων και την εναλλακτική διαφορική διάγνωση και 4) την μη περαιτέρω χρήση του όρου Σύνδρομο Αλληλοεπικάλυψης ΧΑΠ-Άσθματος με πλήρη διαχωρισμό των δύο νοσημάτων. Συστήνεται η εκπαίδευση των ασθενών και η χορήγηση γραπτών οδηγιών ώστε να προλαμβάνονται οι εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω παροξύνσεων (Evidence B). Προγράμματα Πνευμονικής Αποκατάστασης έχουν ένδειξη σε όλους τους ασθενείς με συμπτώματα ή αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων (Evidence A). Η φυσική δραστηριότητα αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας και πρέπει να ενθαρρύνεται (Evidence A). Η παρηγορητική αγωγή κατά τα τελικά στάδια της νόσου ως προς τη νοσηλεία και τη μηχανική υποστήριξη πρέπει να προκύπτει μετά από ενημέρωση και συζήτηση με τον ασθενή και το περιβάλλον του (Evidence D). Χειρουργική ή βρογχοσκοπική μείωση των πνευμονικών όγκων συιστάται σε ασθενείς με εκτεταμένο εμφύσημα (Evidence A – C, ανάλογα με την τεχνική). Σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ που δεν εμπίπτουν στις παραπάνω ενδείξεις, συστήνεται μεταμόσχευση (Evidence C). Επί σοβαρής υποξαιμίας κατά την ηρεμία συιστάται μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία (Evidence A). Επί μέτριας υποξαιμίας σε ηρεμία ή κατά την άσκηση δεν προτείνεται συστηματική συνταγογράφηση, αλλά μπορεί να χορηγηθεί οξυγονοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς (Evidence A). Σε ασθενείς με σοβαρή, χρόνια υπερκαπνία και ιστορικό νοσηλείων λόγω παροξύνσεων συιστάται Μη

Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (MEMA) (Evidence B).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 από την American Thoracic Society (ATS)² συιστάται η χρήση MEMA κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση, σε ασθενείς με χρόνια, σταθερή υπερκαπνική ΧΑΠ (Evidence B). Προτείνεται να προηγείται έλεγχος για αποφρακτική άπνοια του ύπνου με μελέτη ύπνου πριν την έναρξη MEMA (Evidence D). Προτείνεται επίσης να μη γίνεται έναρξη της θεραπείας σε οξεία παρόξυνση επί χρονίας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, αλλά να επαναξιολογείται ο ασθενής 2-4 εβδομάδες μετά τη λύση του επεισοδίου (Evidence C). Δεν προτείνεται μελέτη ύπνου προς τιτλοποίηση του MEMA (Evidence D). Στόχος της θεραπείας είναι η επάνοδος της PaCO₂ εντός φυσιολογικών ορίων (Evidence C). Επιπλέον, σε μελέτη 67 ασθενών αποδείχθηκε ότι έναρξη MEMA κατ' οίκον σε ασθενείς με σταθερή, υπερκαπνική ΧΑΠ, με τη χρήση τηλε-ιατρικής, δεν είναι κατώτερη της έναρξης εντός του νοσοκομείου, είναι ασφαλής και μειώνει το κόστος κατά 50%³.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της ΧΑΠ δημοσιεύθηκαν επίσης το 2020 από την ATS⁴. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, που αναφέρουν δύσπνοια ή δυσανεξία στην κόπωση, συστήνεται συνδυασμός μακράς δράσης β₂ αγωνιστή – αντιχολινεργικού [long-acting b₂-agonist (LABA)/long-acting muscarinic antagonist (LAMA)] έναντι μονοθεραπείας (Evidence B). Επί επιμονής των συμπτωμάτων συστήνεται τριπλή θεραπεία, με προσθήκη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών [inhaled corticosteroids (ICS)/LABA/LAMA] στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό τουλάχιστον μίας παρόξυνσης κατά το προηγούμενο έτος που χρειάστηκε αντιβιοτικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή ή νοσηλεία (Evidence B). Σε ασθενείς υπό τριπλή θεραπεία προτείνεται διακοπή των ICS αν ο ασθενής δεν είχε καμία παρόξυνση το προηγούμενο έτος (Evidence B). Δεν προτείνεται ο αριθμός των ηωσινοφίλων ως δείκτης για την έναρξη ή τη διακοπή των εισπνεόμενων ICS (Evidence B). Σε ασθενείς με βαριές και συχνές παροξύνσεις δεν προτείνεται η λήψη κορτικοστεροειδών από το στόμα (Evidence

C). Τέλος, σε ασθενείς με έντονη και ανθεκτική δύσπνοια, παρά τη μεγιστοποίηση της θεραπείας προτείνεται η χρήση οπιοειδών κατά περίπτωση και μετά από συζήτηση με τον ασθενή και το περιβάλλον του (Evidence D).

Σχετικά με τη διακοπή των ICS σε ασθενείς με ΧΑΠ που ελάμβαναν προηγούμενα, η European Respiratory Society (ERS) δημοσίευσε το 2020 κατευθυντήριες οδηγίες⁵. Συνιστάται μη διακοπή της αγωγής των ICS όταν τα ηωσινόφιλα είναι $300/\mu\text{L}^{-1}$, ενώ προτείνεται η διακοπή τους σε ασθενείς χωρίς παρόξυνση κατά το προηγούμενο έτος, οπότε συνιστάται συνέχεια της αγωγής με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά (συνδυασμός LABA/LAMA ή μονοθεραπεία). Στη μελέτη IMPACT (Informing the Pathway of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment), τριπλή θεραπεία με fluticasone furoate (FF)/umeclidinium (UMEC)/vilanterol (VI) μείωσε στατιστικά σημαντικά τις παροξύνσεις, ενώ ταυτόχρονα βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ, έναντι διπλής θεραπείας με FF/VI ή UMEC/VI, ανεξάρτητα από προηγούμενη λήψη ICS⁶. Επιπλέον, FF/UMEC/VI μείωσε στατιστικά σημαντικά τη θνητότητα από όλες τις αιτίες, έναντι UMEC/VI, σε ασθενείς με συμπτωματική ΧΑΠ και συχνές παροξύνσεις⁷.

Το 2020 χαρακτηρίστηκε από την πανδημία του COVID-19. Τα δεδομένα αναφορικά με την αντιμετώπιση της ΧΑΠ σε σχέση με τον COVID-19 συνοψίστηκαν ως εξής^{8,9}: 1) δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η ΧΑΠ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για SARS-CoV-2 2) σε ασθενείς με COVID-19, η ΧΑΠ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κακής έκβασης 3) αν και η νόσος από COVID-19 επί ΧΑΠ είναι διαφορετική από μία οξεία παρόξυνση, η συνύπαρξη δε μπορεί να αποκλειστεί και κατά συνέπεια η θεραπεία πρέπει να είναι ανάλογη 4) συστήνεται η χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με ΧΑΠ που νοσηλεύονται για SARS-CoV-2, ιδίως όταν απαιτείται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής 5) τα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα είναι προτιμότερο να χορηγούνται με pMDI και αεροθάλαμο, έναντι νεφελοποιητή και να είναι μακράς δράσης, σε δοσολογία έως διπλάσια της δόσης συντήρησης 6) νεφελοποιητής χρησιμοποιείται μόνο σε νόσο απειλητική για τη ζωή ή επί

αδυναμίας χρήσης των άλλων συσκευών, οπότε πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα προς αποφυγή διασποράς του ιού 7) συστήνεται η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ΧΑΠ που νοσηλεύονται για SARS-CoV-2 8) η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής γίνεται με διάφορους τύπους αερισμού, ανάλογα με το είδος της αναπνευστικής ανεπάρκειας (υποξαιμική ή υπερκαπνική) και τη διαθεσιμότητα 9) συστήνεται η χρήση MEMA σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία επί χρονίας, υπερκαπνική αναπνευστική οξέωση που νοσηλεύονται για SARS-CoV-2, με τη χρήση ειδικής προσωπίδας και αντιμικροβιακού/αντιικού φίλτρου κατά την είσοδο και την έξοδο του αέρα 10) προηγούμενη χρήση MEMA, κατ' οίκον, συνιστάται να συνεχίζεται κατά τη νοσηλεία 11) συνιστάται High Flow Nasal Cannula (HFNC) ή Continuous Positive Airways Pressure (CPAP) με υψηλή FiO₂, σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία, υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια που νοσηλεύονται για SARS-CoV-2, με χρήση χειρουργικής μάσκας επί της ρινικής κάνουλας και ειδικού φίλτρου κατά την έξοδο του αέρα 12) συνιστάται πρώιμη διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής 13) επί απώλειας σωματικού βάρους κατά τη νοσηλεία συνιστάται ειδική διατροφική υποστήριξη 14) αναπνευστική φυσιοθεραπεία προτείνεται σε επιλεγμένους ασθενείς, προς αποφυγή μετάδοσης του ιού 15) είναι σημαντική η πρώιμη κινητοποίηση, όπως και η ψυχολογική και πνευματική υποστήριξη κατά τη νοσηλεία 16) προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς μετά το πέρας της νοσηλείας, ενδεχομένως και με εναλλακτικούς τρόπους, εφόσον υπάρχουν περιοριστικά μέτρα 17) προτείνεται ο έλεγχος όλων των ασθενών για πιθανή λειτουργική και ψυχολογική έκπτωση, ιδίως όσων νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ και ανάλογη αποκατάσταση και 18) προτείνεται προγραμματισμένη επικοινωνία ασθενών – ιατρών καθώς και υποστήριξη του περιβάλλοντος του ασθενή επί θανάτου.

Βρογχικό άσθμα

Το 2020 δημοσιεύθηκαν από ATS/ERS κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του

σοβαρού άσθματος¹⁰. Προτείνεται η προσθήκη anti-IL-5 σε ενήλικες ασθενείς, με βαρύ, μη ελεγχόμενο άσθμα και ηωσινοφιλικό φαινότυπο και σε αυτούς με βαρύ, κορτικοεξαρτώμενο άσθμα (Evidence C). Σε ασθενείς με βαρύ άσθμα και προηγούμενες κρίσεις μπορεί να γίνει έναρξη anti-IL-5 με ηωσινόφιλα 150 μL^{-1} (Evidence C). Σε εφήβους > 12 ετών και ενήλικες ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα μπορεί να προστεθεί θεραπεία με anti-IgE με ηωσινόφιλα 260 μL^{-1} ή FENO 19.5 ppb (Evidence C). Σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες με σοβαρό, μη ελεγχόμενο άσθμα παρά τη μεγιστοποίηση της αγωγής (βήμα 4-5 κατά GINA) συστήνεται η προσθήκη τιοτρόπιου (Evidence B). Προτείνεται χορήγηση μακρολίδης σε ενήλικες ασθενείς με βαρύ άσθμα που παραμένουν συμπτωματικοί ή ασταθείς με συχνές εξάρσεις, παρά τη μεγιστοποίηση της αγωγής (βήμα 5 κατά GINA), αλλά όχι σε παιδιά ή εφήβους (Evidence C). Τέλος, συστήνεται προσθήκη dupilumab σε ενήλικες με βαρύ ηωσινοφιλικό άσθμα ή κορτικοεξαρτώμενο, ανεξαρτήτως αριθμού ηωσινοφίλων (Evidence C).

Επικαιροποιήθηκαν επίσης οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος¹¹. Ως κατ' επίκληση θεραπεία συστήνεται ο συνδυασμός ICS-formoterol, ενώ αν ο ασθενής λαμβάνει άλλο συνδυασμό, συστήνεται SABA. Η μέγιστη ημερήσια δόση, ανάλογα με το σκεύασμα, είναι 72 mcg formoterol (12 εισπνοές budesonide-formoterol Turbuhaler 200/6 mcg) ή 48 mcg formoterol (6 εισπνοές beclometasone-formoterol pMDI100/6 mcg). Τονίζονται επίσης οι ανεπιθύμητες νευροψυχιατρικές παρενέργειες της μοντελουκάστης – αυτοκτονικότητα σε ενήλικες και εφήβους, νυχτερινοί εφιάλτες και προβλήματα συμπεριφοράς σε παιδιά. Στη GINA συνοψίστηκαν επίσης τα δεδομένα αναφορικά με την αντιμετώπιση του άσθματος σχέση με τον COVID-19 ως εξής¹²: 1) ασθενείς με άσθμα δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για SARS-CoV-2, ενώ ταυτόχρονα η λήψη προστατευτικών μέτρων (μάσκες, πλύσιμο χεριών, αποστάσεις) οδήγησε σε μείωση των περιστατικών γρίπης και άλλων αναπνευστικών λοιμώξεων, με αποτέλεσμα μείωση των παροξύνσεων άσθματος και ΧΑΠ, 2) ασθενείς με καλά ελεγχόμενο άσθμα δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για

θάνατο από SARS-CoV-2¹³, ενώ το αντίθετο ισχύει για αυτούς που δεν επιτυγχάνουν καλό έλεγχο και χρειάστηκαν πρόσφατα κορτικοστεροειδή από το στόμα, 3) συστήνεται συνεχής και συστηματική λήψη της θεραπευτικής αγωγής, ιδίως των ICS, 4) δεν προτείνεται η χρήση νεφελοποιητή, εκτός αν πρόκειται για απειλητική για τη ζωή κρίση, με ανάλογα προστατευτικά μέτρα, 5) σε βαρύ άσθμα συστήνεται συνέχεια των βιολογικών παραγόντων και όχι απότομη διακοπή των κορτικοστεροειδών από το στόμα και 6) συστήνεται εμβολιασμός για γρίπη και COVID-19.

Σε 309 ασθενείς με βαρύ ηωσινοφιλικό άσθμα, η mepolizumab μείωσε τις κρίσεις και βελτίωσε τον έλεγχο της νόσου, την ποιότητα ζωής και την αναπνευστική λειτουργία σε πραγματικές συνθήκες. Υπήρξε δε μία υποκατηγορία, το 25% των ασθενών, που υπεράπνησε στη θεραπεία, κυρίως γυναίκες, μη καπνίστριες, με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, πρόσφατη έναρξη συμπτωμάτων και μικρό αριθμό συνοσηροτήτων¹⁴. Επιπλέον, στη μελέτη REALITI-A¹⁵ σε 368 ασθενείς υπό θεραπεία με mepolizumab οι κρίσεις μειώθηκαν κατά 69% (από 4,63 ανά άτομο, ανά έτος, προ θεραπείας, σε 1,43) και οι νοσηλείες ή οι επισκέψεις σε ΤΕΠ κατά 77% (από 1,14 σε 0,27), ενώ μειώθηκε επίσης η από του στόματος δόση κορτικοστεροειδών (από 10.0 σε 5.0 $\text{mg}\cdot\text{day}^{-1}$, εβδομάδα παρακολούθησης 21–24 έως 53–56). Τέλος, η omalizumab βελτίωσε την ανοχή στην ασιπρίνη σε 62,5% των ασθενών με υπερευαισθησία στην ασιπρίνη, βαρύ άσθμα και ρινικούς πολύποδες¹⁶.

B. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Στη μελέτη Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES)¹⁷, σε 1101 ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου και καλά ρυθμισμένη υπέρταση, CPAP έναντι sham CPAP μείωσε την πρωινή αρτηριακή πίεση, όχι όμως τη βραδινή, κυρίως τους 2 πρώτους μήνες. Μετανάλυση της επίδρασης της θεραπείας με CPAP ή ενδοστοματική πρόθεση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια

ύπνου και υπέρταση, ανέδειξε μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης¹⁸. Υπήρξε όμως μια υποκατηγορία ασθενών που είχε καλύτερη ανταπόκριση – όσοι ήταν <60ετών, είχαν αρρυθμιστή υπέρταση στην έναρξη και σοβαρούς αποκαρσμούς αιμοσφαιρίνης στη μελέτη ύπνου (<77%).

Μελέτη 1564 ασθενών της European Sleep Apnea Database (ESADA)¹⁹, με αποφρακτική άπνοια ύπνου ανέδειξε ότι η θεραπεία με Positive Airways Pressure (PAP) μείωσε γενικά τη χοληστερίνη αίματος από 194,2 mg/dl σε 189,3 mg/dl ($p=0,019$) κατά τον επανέλεγχο και σε 422 ασθενείς (27%) η μείωση αυτή ήταν και κλινικά σημαντική (10%). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν ανεξάρτητος θετικός προγνωστικός παράγοντας τόσο της μείωσης της χοληστερίνης, όσο και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 10% (από 26,7% σε 24,1% στους άνδρες και από 11,2% σε 10,1% στις γυναίκες).

Υποθεραπευτική χρήση CPAP (μέση χρήση κατά τη διάρκεια του ύπνου 3-4 ώρες για ≥ 12 μήνες) έναντι sham CPAP σε 57 ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου βελτίωσε την υπνηλία (90,4%), τη συστολική (90,1%) και τη διαστολική (80,3%) αρτηριακή πίεση²⁰. Η χρήση σερβοαναπνευστήρα σε 167 ασθενείς με κεντρική άπνοια ύπνου διαφόρων αιτιών, υπερέχει έναντι CPAP, τόσο ως προς τη διόρθωση των επεισοδίων, όσο και ως προς τη βελτίωση της συμπτωματολογίας, συσχετίζεται δε με καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών²¹. Η εφαρμογή MEMA κατ' οίκον σε 1746 ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (29,5% με Σύνδρομο Παχυσαρκίας Υποαερισμού και Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου, 22,7% με Νευρομυϊκά νοσήματα, 19,1% με Αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών) οδήγησε σε διάμεση επιβίωση 6,6 ετών²². Η επιβίωση διέφερε ανάλογα με την υποκείμενη αιτία της αναπνευστικής ανεπάρκειας (1,1 σε ταχέως εξελισσόμενα NMN, 2,7 σε ANA και >7 σε ΣΠΥ-ΣΑΥ ή βραδέως εξελισσόμενα NMN), με υψηλότερη θνητότητα σε ταχέως εξελισσόμενα NMN και ΧΑΠ, ηλικία >60ετών κατά την έναρξη και έναρξη επί οξέος επεισοδίου και χαμηλότερη θνητότητα σε καλή συμμόρφωση >4 ωρών ανά 24ωρο, ΣΑΥ και γυναίκες. Τέλος, σε 268 υπνηλικούς ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου που αρνήθηκαν θεραπεία,

pitolisant (εκλεκτικός H3 ανταγωνιστής) έναντι placebo, βελτίωσε την υπνηλία (Erworth Sleepiness Scale από 24 σε 21,5) και προήγαγε την εγρήγορση, χωρίς διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες (κεφαλαλγία, αϋπνία, ναυτία, ίλιγγος, 29,5% έναντι 25,4%)²³.

Το 2020 δημοσιεύθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για τις διαταραχές του ύπνου και τη θεραπεία τους σε σχέση με την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου²⁴. Βαρύ αθεράπευτο ΣΑΥ διπλασιάζει τον κίνδυνο ΑΕΕ, ενώ θεραπεία με CPAP >4 ωρών ανά 24ωρο, μειώνει τον κίνδυνο και βελτιώνει την πρόγνωση.

Κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους λόγω της πανδημίας η διαγνωστική προσπέλαση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου μειώθηκε κατά 80% στην Ευρώπη²⁵. Οι περισσότερες μονάδες ύπνου περιόρισαν τις παρεχόμενες υπηρεσίες μόνο σε επείγοντα περιστατικά, ενώ για την παρακολούθηση των ασθενών χρησιμοποίησαν κυρίως τηλεφωνικές ή διαδικτυακές υπηρεσίες.

Γ. Οξυγονοθεραπεία – Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός – Εξωσωματική οξυγόνωση επί αναπνευστικής ανεπάρκειας

Το 2020 δημοσιεύθηκαν από την ATS κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρόνια, κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία στα αναπνευστικά νοσήματα²⁶. Στη ΧΑΠ σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία κατά την ηρεμία και σε αέρα δωματίου, συνιστάται χρόνια οξυγονοθεραπεία για τουλάχιστον >15 ώρες ανά 24ωρο (Evidence B). Ως σοβαρή υποξαιμία ορίζεται: 1) $PaO_2 < 55\text{mmHg}$ (7,3kPa) ή $SpO_2 < 88\%$ 2) $PaO_2 = 56\text{--}59\text{mmHg}$ (7,5–7,9kPa) ή $SpO_2 = 89\%$ όταν συνυπάρχει οίδημα, αιματοκρίτης >55%, ή πνευμονικά Ρ στο ΗΚΓ. Σε ΧΑΠ με μέτρια υποξαιμία (SpO_2 89–93%) δεν προτείνεται χρόνια οξυγονοθεραπεία (Evidence C). Σε ΧΑΠ με σοβαρή υποξαιμία κατά την κόπωση συνιστάται φορητό οξυγόνο (Evidence B). Σε ασθενείς με Διάμεση Πνευμονοπάθεια, επί

σοβαρής υποξαιμίας σε ημερία συνιστάται χρόνια οξυγονοθεραπεία για τουλάχιστον > 15 ώρες ανά 24ωρο (Evidence D), ενώ επί σοβαρής υποξαιμίας κατά την κόπωση συνιστάται φορητό οξυγόνο (Evidence C). Σε ασθενείς με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις και σοβαρή υποξαιμία, που είναι κινητοποιημένοι εκτός σπιτιού και κατά την κόπωση χρειάζονται >3L/min, συνιστάται χορήγηση υγρού οξυγόνου (Evidence D). Τέλος, προτείνεται η εκπαίδευση στη χρήση και στους κανόνες ασφαλείας.

Για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας επί SARS-CoV-2 δημοσιεύθηκαν οι παρακάτω οδηγίες²⁷: 1) χορήγηση οξυγονοθεραπείας με στόχο SpO₂ 92% - 96% 2) επί RR 20bpm με SpO₂<94% συνιστάται χορήγηση O₂ <40% με μάσκα και εφόσον SpO₂ αυξάνει >94%, συνιστάται παρακολούθηση 2) επί RR 20bpm με SpO₂ 94% σε FiO₂>40% συνιστάται χορήγηση 15L/min O₂ με μάσκα επανεισπνοής 3) επί επιδείνωσης, εφόσον ο ασθενής είναι προσανατολισμένος, συνιστάται CPAP 10cmH₂O με FiO₂ 0,6 4) επί νέας επιδείνωσης, συνιστάται αύξηση CPAP σε 12-15cmH₂O + 60-100% O₂ και 5) επί περαιτέρω επιδείνωσης, διασωλήνωση. Αν αντί CPAP προτιμηθεί άλλη μορφή MEMA, σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, προτείνονται ως αρχικές ρυθμίσεις PS 8-10cmH₂O + PEEP 5-10cmH₂O + 60% O₂, με στόχο SpO₂ 88%-92%. High-flow nasal oxygen (HFNO) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια επί SARS-CoV-2, όπου με διάμεση τιμή PaO₂/FiO₂ 68, αποτρέπει τη διασωλήνωση σε 47% των ασθενών²⁸. HFNO μπορεί να χρησιμοποιηθεί έναντι MEMA και σε ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια²⁹. Τέλος, η χρήση extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) είναι η πιο επιθετική μορφή υποστήριξης της ζωής επί SARS-CoV-2 και συστήνεται σε ανθεκτική υποξαιμία, παρά τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής³⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Ob-

structive Pulmonary Disease. 2020. [GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf](https://gold-2020-final-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (gold-copd.org).

- MACREA M, OCZKOWSKI S, ROCHWERG B, et al, Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 15;202(4):e74-e87. doi: 10.1164/rccm.202006-2382ST.
- DUIVERMAN ML, VONK JM, BLADDER G, et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2020;75:244-252.
- NICI L, MAMMEN MJ, CHARBEK E, et al, Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 1;201(9):e56-e69. doi: 10.1164/rccm.202003-0625ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 15;202(6):910.
- CHALMERS JD, LASKA IE, FRANSSSEN FME, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000351 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00351-2020>].
- HAN MK, CRINER GJ, DRANSFIELD MT, et al The Effect of Inhaled Corticosteroid Withdrawal and Baseline Inhaled Treatment on Exacerbations in the IMPACT Study. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Nov 1;202(9):1237-1243. doi: 10.1164/rccm.201912-2478OC. PMID: 32584168; PMCID: PMC7605201.
- LIPSON DA, CRIM C, CRINER GJ, et al, Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 15;201(12):1508-1516. doi: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
- LEUNG JM, NIKKURA M, YANG CWT, et al. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; 56:2002108 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>].
- SIMONS SO, HURST JR, MIRAVITLLES M, et al, Caring for patients with COPD and COVID-19: a viewpoint to spark discussion. *Thorax.* 2020 Dec;75(12):1035-1039. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215095.

10. HOLGUIN F, CARDET JC, CHUNG KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900588 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>].
11. https://ginasthma.org/https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf.
12. WILLIAMSON EJ, WALKER AJ, BHASKARAN K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/41586-020-2521-4.
13. HARVEY ES, LANGTON D, KATELARIIS C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902420 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02420-2019>].
14. HARRISON T, CANONICA GW, CHUPP G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALTI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000151 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00151-2020>].
15. HAYASHI H, FUKUTOMI Y, MITSUI C, et al. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1488-1498. doi: 10.1164/rccm.201906-1215OC. PMID: 32142372; PMCID: PMC7301746.
16. JAVAHERI S, GOTTLIEB DJ, QUAN SF. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *J Sleep Res*. 2020;29:e12943. <https://doi.org/10.1111/jsr.12943>.
17. PENGO MF, SORANNA D, GIONTELLA A, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901945 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01945-2019>].
18. GUNDUZ C, BASOGLU OK, KVAMME JA, et al. Long-term positive airway pressure therapy is associated with reduced total cholesterol levels in patients with obstructive sleep apnea: data from the European Sleep Apnea Database (ESADA). *Sleep Med*. 2020 Nov;75:201-209. doi: 10.1016/j.sleep.2020.02.023.
19. GAISL T, REJMER P, THIEL S, et al. Effects of suboptimal adherence of CPAP therapy on symptoms of obstructive sleep apnoea: a randomised, double-blind, controlled trial. *Eur Respir J* 2020; 55:1901526 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2019>].
20. HUSEINI T, MCARDLE N, JASPER E, et al. The use and effectiveness of adaptive servo ventilation in central sleep apnea: a study of consecutive sleep clinic patients. *J Sleep Res*. 2020;29:e13016. <https://doi.org/10.1111/jsr.13016>.
21. PATOUT M, LHUILLIER E, KALTSAKAS G, et al. Long-term survival following initiation of home non-invasive ventilation: a European study. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):965-973. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214204.
22. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):1135-1145. doi: 10.1164/rccm.201907-1284OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):154-155.
23. BASSETTI CLA, RANDEATH W, VIGNATELLI L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901104 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01104-2019>].
24. GROTE L, MCNICHOLAS WT, HEDNER J. on behalf of the ESADA collaborators, Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J* 2020; 55:2001323 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01323-2020>].
25. JACOBS SS, KRISHNAN JA, LEDERER DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Nov 15;202(10):e121-e141. doi: 10.1164/rccm.202009-3608ST.
26. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>.
27. CALLIGARO GL, LALLA U, AUDLEY G, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *E Clinical Medicine*. 2020 Nov;28:100570. doi: 10.1016/j.eclinm. 2020. 100570.
28. PAPACHATZAKIS Y, NIKOLAIDIS PT, KONTO-

GIANNIS S, et al, High-Flow Oxygen through Nasal Cannula vs. Non-Invasive Ventilation in Hypercapnic Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 18;17(16):5994. doi: 10.3390/ijerph17165994.

30. World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. World Health Organization.

Φυματίωση

A. Καλλιάνος

- Η πανδημία COVID-19 και η φυματίωση - επιπτώσεις
- Θεραπεία της ανθεκτικής –πολυανθεκτικής φυματίωσης
- Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης
- Εμβολιασμός BCG-Νέα δεδομένα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πανδημία COVID-19 και η φυματίωση – Επιπτώσεις

Η πανδημία COVID-19 απειλεί να αντιστρέψει την πρόσφατη πρόοδο στη μείωση του παγκόσμιου φορτίου της νόσου της φυματίωσης. Ο παγκόσμιος αριθμός θανάτων από φυματίωση θα μπορούσε να αυξηθεί κατά περίπου 0,2-0,4 εκατομμύρια μόνο το 2021, καθώς οι υπηρεσίες υγείας διαταράσσονται λόγω ατόμων με COVID. Η επίπτωση της φυματίωσης μειώνεται κατά 25-50% στην Ινδία, την Ινδονησία, τις Φιλιππίνες και τη Νότια Αφρική, τέσσερις χώρες που αντιπροσωπεύουν το 44% των παγκόσμιων περιστατικών φυματίωσης. Προβλέπεται ότι ο οικονομικός αντίκτυπος της πανδημίας θα επιδεινώσει τουλάχιστον δύο από τους βασικούς καθοριστικούς παράγοντες της συχνότητας εμφάνισης φυματίωσης: το κατά κεφαλήν ΑΕΠ και τον υποσιτισμό. Η φυματίωση θα μπορούσε να αυξηθεί κατά περισσότερο από 1 εκατομμύριο άτομα το χρόνο για την περίοδο 2020-2025. Ο αντίκτυπος στην επιβίωση που προκύπτει από χαμένο εισόδημα ή ανεργία θα μπορούσε επίσης να αυξηθεί.

Σύμφωνα με την έκθεση του ΠΟΥ, οι δράσεις που πραγματοποιούνται από χώρες, έχουν αναφέρει λήψη μέτρων για τον μετριασμό των επιπτώσεων στη φυματίωση όπως διευρυμένη χρήση ψηφιακών τεχνολογιών για απομακρυσμένες συμβουλές και υποστήριξη (108 χώρες, συμπεριλαμβανομένων 21 χώρες με υψηλό φορτίο φυματίωσης) και μείωση της ανάγκης για επισκέψεις σε εγκαταστάσεις υγείας δίνοντας προτεραιότητα στην κατ' οίκον θεραπεία¹.

Νέα φάρμακα και θεραπευτικές αγωγές για θεραπεία της ανθεκτικής – πολυανθεκτικής φυματίωσης

Τα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα για τη νόσο της φυματίωσης απαιτούν συνδυασμούς πολλαπλών φαρμάκων, που κυμαίνονται από

διάρκεια 6 μήνες για την ευαίσθητη στα φάρμακα φυματίωση σε συνήθως 6–20 μήνες για ανθεκτική σε πολλαπλά φάρμακα φυματίωση (MDR-TB) ή RR-TB (δηλ. MDR / RR-TB), αλλά πιθανώς περισσότερο αν υπάρχει επιπλέον ανθεκτικότητα στα φάρμακα ή εάν τα κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα το τέλος της θεραπείας δεν είναι ικανοποιητικά. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν μια θεραπεία με ποσοστό επιτυχίας 85% για ανθεκτική σε φάρμακα φυματίωση και 57% για πολυανθεκτική MDR / RR-TB.

1. Μπεντακιλίνη

Ο ΠΟΥ εξέδωσε για πρώτη φορά πολιτική καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση της Μπεντακιλίνης για τη θεραπεία ενηλίκων με MDR-TB το 2013 με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής Φάσης IIb. Η Μπεντακιλίνη συνιστάται ως ένα από τα φάρμακα εκλογής για μακρύτερα χρονικά σχήματα *p.os* 9-12 μηνών για τη θεραπεία πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB). Ο συνδυασμός Μπεντακιλίνης, Πρετομανίδης και Λινεζολιδης για 6 μήνες συνιστάται για τη θεραπεία ατόμων με ανθεκτικότητα στη φθοριοκινολόνη σε MDR-TB. Μια νέα μελέτη για τη χρήση της Μπεντακιλίνης για τη θεραπεία παιδιών με MDR-TB εκπονείται στις Φιλιππίνες, τη Ρωσία και τη Ν.Αφρική^{2,3}.

2. BTZ-043

Το BTZ-043 είναι μια ένωση βενζοθειαζινόνης που δρα ως αναστολέας του ενζύμου DPPE1, το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της D-Αραβινοφουρανόζης, συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος *M. tuberculosis*. Μια μελέτη φάσης Ib / IIa για αξιολόγηση ασφάλειας, ανοχής, πρώιμης βακτηριοκτόνου δράσης και η ανάλυση φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων από του στόματος BTZ043 σε άτομα με θετικό επίχρισμα φυματίωσης βρίσκεται σε εξέλιξη στη Νότια Αφρική με πρώτα θετικά αποτελέσματα⁴.

3. Ντελαμανίδη

Το 2018 και το 2019, ο ΠΟΥ ανέλυσε επιπλέ-

ον δεδομένα από τις δοκιμές Φάσης III παράλληλα με δεδομένα από άλλες μελέτες ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σχήματα που περιέχουν Ντελαμανίδη. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η Ντελαμανίδη συμπεριλήφθηκε σε μακρύτερα θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία ατόμων ηλικίας 3 ετών και άνω με MDR / RR-TB^{6,7,8}.

4. Πρετομανίδη

Πρόσφατα προτάθηκε από τον ΠΟΥ για τη θεραπεία MDR-TB ανθεκτικών στη φθοροκινολόνη σε άτομα με συνδυασμό τουλάχιστον 2 εβδομάδων με Μπεντακιλίνη και Λινεζολίδη⁵.

5. Κλοφαζιμίνη

Η Κλοφαζιμίνη είναι μια Ριμινοφαινοαζίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λέπρας και συνιστάται επίσης ως ένα από τα φάρμακα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό μακρύτερων θεραπειών από του στόματος για τη θεραπεία ατόμων με MDR / RR-TB⁷.

6. Λινεζολίδη

Η Λινεζολίδη είναι Οξαζολιδινόνη που διατίθεται στο εμπόριο με ισχυρή δραστηριότητα κατά της φυματίωσης. Προς το παρόν συνιστάται ως ένα από τα φάρμακα προτεραιότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο σχεδιασμό μακρύτερων χρονικά θεραπειών για τη θεραπεία ατόμων με MDR / RR-TB⁴.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης

1. Ένα σχήμα 3 μηνών εβδομαδιαίας Ισονιαζίδης και Ριφαπεντίνης είναι ένα προτιμώμενο σχήμα που συνιστάται ιδιαίτερα για ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 2 ετών, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με θετικό HIV.

Αυτό το σχήμα είχε αντίστοιχη αποτελεσματικότητα και δεν ήταν πιο τοξικό από το τυπικό σχήμα 9 μηνών ημερησίως Ισονιαζίδης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας >2 έτη^{9,10,11}.

2. Θεραπευτική αγωγή 4 μηνών καθημερινής λήψης Ριφαμπικίνης. Αυτό συνιστάται ιδιαίτερα για ενήλικες με αρνητικό HIV και παιδιά όλων των ηλικιών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για αποτελεσματικότητα σε άτομα με θετικό HIV. Η αποτελεσματικότητα αυτού του σχήματος ήταν κλινικά ισοδύναμη με λιγότερη τοξικότητα από το τυπικό σχήμα της 9μηνιαίας λήψης ημερησίως Ισονιαζίδης σε ενήλικες και παιδιά^{12,13,14,15}.
3. Ένα σχήμα 3 μηνών ημερησίως Ισονιαζίδης και Ριφαμπικίνη είναι μια προτιμώμενη θεραπεία που συνιστάται υπό όρους σε ενήλικες και παιδιά όλων των ηλικιών και για τα θετικά στον HIV άτομα. Ενήλικες και παιδιά με αρνητικό HIV και θετικό τεστ δέρματος φυματίνης (TST) που έλαβε 3 μήνες καθημερινή δόση Ισονιαζίδης και Ριφαμπικίνης φαίνεται να έχουν παρόμοιο κίνδυνο για τη νόσο της φυματίωσης, την ηπατοτοξικότητα και τις παρενέργειες που απαιτούν διακοπή της θεραπείας με αυτούς που έλαβαν ≥6 μήνες Ισονιαζίδης^{16,17,18,19,20}.
4. Τα σχήματα των 6 ή 9 μηνών καθημερινής Ισονιαζίδης είναι εναλλακτικά συνιστώμενα σχήματα για ενήλικες και παιδιά όλων των αρνητικών για τον HIV και υπό όρους για θετικούς στον HIV ενήλικες και παιδιά. Η Ισονιαζίδη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης σε άτομα με θετικό τεστ δέρματος φυματίνης TST, συμπεριλαμβανομένων των HIV θετικών ενηλίκων και πιθανώς και των θετικών στον HIV παιδιών^{21,22,23,24,25}.
5. Μεταξύ των θετικών για τον HIV ατόμων που ζουν σε περιοχές με υψηλή TB επίπτωση, η Ισονιαζίδη είναι συμπληρωματική της αντιρετροϊκής θεραπείας στην πρόληψη της φυματίωσης. Δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η Ισονιαζίδη συν αντιρετροϊκή θεραπεία μείωσε την επίπτωση της νόσου της φυματίωσης σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι είτε μόνο Ισονιαζίδη είτε μόνο αντιρετροϊκή θεραπεία. Τα πιθανά μειονεκτήματα του σχήματος περιλαμβάνουν τη μακρά διάρκεια, ηπατοτοξικότητα και χαμηλά ποσοστά ολοκλήρωσης της θεραπείας^{26,27}.

Εμβολιασμός

Αρκετές κλινικές μελέτες νέων υποψηφίων εμβολίων δοκιμάζονται σε εφήβους. Πρόσφατη δημοσίευση στο *Lancet* μελέτης φάσης 2 με εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών που ζουν σε ενδημικό περιβάλλον φυματίωσης έδειξε ότι ο επανεμβολιασμός BCG παρείχε 45% προστασία έναντι λοίμωξης από φυματίωση και βρέθηκε να ενισχύει σημαντικά την απάντηση CD4 + T-κυττάρων ειδικών για BCG. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο επανεμβολιασμός BCG των εφήβων μπορεί να προσφέρει πρόσθετο όφελος, οδηγώντας σε νέο ενδιαφέρον για το BCG εμβόλιο²⁸.

Μια άλλη πρόσφατη ελεγχόμενη μελέτη φάσης 2B τυχαιοποίησε 3.575 άτομα HIV-αρνητικά ηλικίας 18-50 έτη με ενδείξεις μόλυνσης από M.tb σε 11 κέντρα στην Αφρική. Το εμβόλιο έδειξε σημαντικό αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της φυματίωσης, με συνολική αποτελεσματικότητα εμβολίου 54%. Σε υπο-αναλύσεις, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ποικίλλει σημαντικά ανά ηλικία: η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 84,4% σε συμμετέχοντες ηλικίας 18-25 ετών, σε σύγκριση με 10,2% σε άτομα άνω των 25 ετών. Τα αποτελέσματα προτείνουν ότι το εμβόλιο είναι πιθανό να είναι αποτελεσματικό όταν χορηγείται σε εφήβους²⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sustainable development goals [website]. New York: United Nations; (<https://sustainabledevelopment.un.org/topics/sustainabledevelopmentgoals>, accessed 20 July 2020).
2. Geneva: World Health Organization; 2013. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). (https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf, accessed 29 July 2020).
3. Geneva: World Health Organization; 2016 Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence(2016)(WHO/HTM/TB/2017.01). (<https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf>, accessed 29 July 2020).
4. Geneva: World Health Organization; 2020. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>, accessed 22 June 2020).
5. MOODLEY R, GODEC TR, TEAM ST. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):29–35 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26929418>, accessed 29 July 2020). 194 GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020.
6. Geneva: World Health Organization; 2014. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO-HTM-TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1, accessed 29 July 2020).
7. Geneva: World Health Organization; 2016. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.14). (<https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf>, accessed 29 July 2020).
8. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.1). (<https://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatementDelamanidUse.pdf>, accessed 29 July 2020).
9. MOUNT FW, FEREBEE SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:821–7.
10. STERLING TR, VILLARINO ME, BORISOV AS, et al. TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104875>.
11. VILLARINO ME, SCOTT NA, WEIS SE, et al. International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-

- dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015;169:247–55. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3158>.
12. DIALLO T, ADJOBIMEY M, RUSLAMI R, et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med* 2018;379:454–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714284>.
 13. MENZIES D, ADJOBIMEY M, RUSLAMI R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379:440–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>.
 14. MENZIES D, DION MJ, RABINOVITCH B et al. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:445–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-4780C>.
 15. MENZIES D, LONG R, TRAJMAN A, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:689–97. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003>.
 16. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36–41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.1.36>.
 17. GEIJO MP, HERRANZ CR, VANO D et al. [Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a randomized clinical trial]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:300–4.
 18. JIMENEZ-FUENTES MA, GALVAO ML, MILA AUGE C, et al Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:326–32. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0510>.
 19. MARTINEZ ALFARO E, SOLERA J, SERNA E, et al. [Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis]. *Med Clin (Barc)* 1998;111:401–4.
 20. ENA J, VALLS V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670–6. <https://doi.org/10.1086/427802>.
 21. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IU-AT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555–64.
 22. DEBRE R, PERDISSET S, LOTTE A et al. Isoniazid chemoprophylaxis of latent primary tuberculosis: in five trial centres in France from 1959 to 1969. *Int J Epidemiol* 1973;2:153–60. <https://doi.org/10.1093/ije/2.2.153>.
 23. HORWITZ O, PAYNE PG, WILBEK E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bull World Health Organ* 1966;35:509–26.
 24. KIM SH, LEE SO, PARK IA, et al. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon- γ -releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1567–72. <https://doi.org/10.1093/jac/dku562>.
 25. XIE QB, WEN FQ, YIN G. [Isoniazid prophylaxis for pulmonary tuberculosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis receiving long-term methotrexate therapy]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;40:138–40.
 26. DANIEL C, MOH R, GABILLARD D, et al; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>.
 27. RANGAKA MX, WILKINSON RJ, BOULLE A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2014;384:682–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60162-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60162-8).
 28. ROY A, EISENHUT M, HARRIS RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2014; 349:g4643. [PubMed: 25097193].
 29. VAN DER MEEREN O, HATHERILL M, NDUBA V, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med* 2018; 379(17): 1621–34. [PubMed: 30280651].

Διάχυτα παρεγχυματικά πνευμονικά νοσήματα

A. Καλλιάνος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της νιντεντανίμπης σε ελληνικό πληθυσμό
- Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη διαλυτή θρομβομοντουλίνη σε παρόξυνση ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης
- Θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (HFNC) σε ασθενείς με ινωτική διάμεση πνευμονοπάθεια (FILD)
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας θεραπειών σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια και συστηματικό σκληρόδεσμα
- Αποτελεσματικότητα της Νιντεντανίμπης σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια
- Αποτελεσματικότητα της Πιοφενιδόνης σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε μια αναδρομική μελέτη σε επτά ελληνικά νοσοκομεία, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της νιντεντανίμπης στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση. Ασθενείς που διαγνώστηκαν με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση έλαβαν νιντεντανίμπη μεταξύ Ιανουαρίου 2013 και Ιανουαρίου 2018. Συμμετείχαν 244 ασθενείς: μέση \pm SD ηλικία $71,8 \pm 7,5$ έτη, 79,1% άνδρες, 45,1% τρέχοντες καπνιστές και 33,1% πρώην καπνιστές κατά την έναρξη της θεραπείας. Το ποσοστό επιβίωσης 3 ετών ήταν 59,4% και το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν 13,1%. Τα γαστρεντερικά επεισόδια ήταν τα πιο συνηθισμένα (77,2%) και το 45,0% των ασθενών παρουσίασαν διάρροια. Τα αποτελέσματα στον ελληνικό πληθυσμό συνάδουν με προηγούμενα ευρήματα σε κλινικές μελέτες της νιντεντανίμπης στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση¹.

Η παρόξυνση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF) έχει αυξημένη θνητότητα και περιλαμβάνει διαταραχές πήξης και αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο χωρίς θεραπευτικά πρωτόκολλα που να δρουν αποτελεσματικά. Η ανασυνδυασμένη ανθρωπίνη διαλυτή θρομβομοντουλίνη (rhsTM) έχει αντιπηκτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και αναμένεται να βελτιώσει την πρόγνωση της νόσου. Διενεργήθη μελέτη για να συνοψίσει τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με οφέλη και ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με θρομβομοντουλίνη (rhsTM) στην παρόξυνση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF). Συμμετείχαν 4 κέντρα στην Ιαπωνία με συνολικά 145 ασθενείς και χορηγήθηκε η θρομβομοντουλίνη για 6 μέρες από την πρώτη ημέρα εισαγωγής. Η θεραπεία με θρομβομοντουλίνη βελτίωσε τη θνησιμότητα 3 μήνες κατά 95% (CI: 0,05-0,91). Δεν υπήρχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες².

Οι ασθενείς με ινωτική διάμεση πνευμονοπάθεια (FILD) συχνά εμφανίζουν ανωμαλίες ανταλλαγής αερίων με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα άσκησης. Η θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (HFNC) είναι θεραπεία, της οποίας οι φυσιολογικές ευεργετικές επιδράσεις έχουν αποδειχθεί σε διάφορες κλινικές δοκιμές. Προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με 711 ασθενείς διενεργήθη χρησιμοποιώντας HFNC (50 L/min, FiO₂ 0,5) και μάσκα venturi (VM) (15 L / min, FiO₂ 0,5)

αντίστοιχα για παροχή οξυγόνου σε ασθενείς με ινωτική διάμεση πνευμονοπάθεια (FILD) κατά την διάρκεια τεστ κόπωσης σε κυκλοεργόμετρο. Ο κύριος στόχος ήταν ο χρόνος αντοχής. Οι δευτερεύουσες μετρήσεις ήταν ο κορεσμός (SpO₂), ο καρδιακός ρυθμός, η Κλίμακα Borg (μέτρηση δύσπνοιας και κόπωση κάτω άκρων). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο χρόνο αντοχής μεταξύ HFNC και VM (HFNC 6,8 [95% CI 4,3-9,3] min έναντι VM 7,6 [95% CI 5,0-10,1] λεπτά, $p = 0,669$). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σε άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία πλην της μέτρησης δύσπνοιας και κόπωσης κάτω άκρων όπου υπερτερεί το HFNC³.

Μετά-ανάλυση με συμμετέχοντες 926 ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα και διάμεση πνευμονοπάθεια συνέκρινε επιπτώσεις των διαφόρων θεραπειών σε σχέση με εικονικό φάρμακο στην πνευμονική λειτουργία. Μετρήθηκε η ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων (FVC), η διαχυτική ικανότητα (DLCO), οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ), η διακοπή για ανεπιθύμητες ενέργειες και η θνησιμότητα προ και μετά ένα έτος από την έναρξη της αγωγής. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μόνο η ριτουξιμάμπη μείωσε σημαντικά την πτώση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων FVC (SMD (95% CI) = 1,00 (0,39 έως 1,61)). Καμία θεραπεία δεν επηρέασε τη διαχυτική ικανότητα DLCO. Η ασφάλεια και η θνησιμότητα δεν ήταν επίσης διαφορετικές μεταξύ των θεραπειών και του εικονικού φαρμάκου. Η κυκλοφωσφαμίδη και η πομαλιδομίδη ήταν λιγότερο ανεκτές από το εικονικό φάρμακο, την μυκοφαινόλη και τη νιντεντανίμπη. Συμπερασματικά μόνο η ριτουξιμάμπη δε μείωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴.

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) είναι μια σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) με μέση επιβίωση 3-5 ετών. Ο στόχος της παρούσας μελέτης που διενεργήθηκε στην Σκανδιναβία ήταν να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της νόσου και η επιβίωση σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με IPF στην εποχή των αντι-ινωτικών θεραπειών σε σύγκριση με προηγούμενα έτη. Συγκρίθηκαν δυο ομάδες ασθενών. Η πρώτη μεταξύ 2003-2009 χωρίς αντι-ινωτική αγωγή και η δεύτερη μεταξύ

2011-2016 με αντι-ινωτική αγωγή. Από τους 260 ασθενείς που διαγνώστηκαν με IPF μεταξύ 2011 και 2016 με μέση ηλικία 72,6 έτη, 79% ήταν άντρες, η μέση τιμή ζωτικής χωρητικότητας (FVC) ήταν 80% και η μέση τιμή διαχυτικής ικανότητας για το μονοξειδίο του άνθρακα (DLco) ήταν 44%. Αντίστοιχα η ομάδα μεταξύ 2003-2009 είχαν παρόμοιες τιμές. Η ηλικία, η FVC και η DLco ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της θνησιμότητας, ενώ η απεικόνιση στην HRCT θώρακος δεν ήταν. 80% εκατό των ασθενών στο στάδιο I GAP έλαβαν αντι-ινωτική θεραπεία, 73% στο στάδιο GAP II και 29% στο στάδιο III της GAP. Η μέση επιβίωση ήταν τέσσερα χρόνια στην ομάδα 2011-2016 σε σύγκριση με τρία χρόνια στην ομάδα 2003-2009. Η κατανομή των ασθενών μεταξύ των σταδίων GAP ήταν αμετάβλητη το 2011-2016 σε σύγκριση με το 2003-2009, (στάδιο I 34% έναντι 32%, στάδιο II 49% έναντι 48% και στάδιο III 20% έναντι 16%). Η θνησιμότητα ενός έτους ήταν 13% το 2011-2016 και 26% το 2003-2009. Σε σοβαρή νόσο (GAP στάδιο III), η θνησιμότητα ενός έτους ήταν 26% και 54%, αντίστοιχα, ($p = 0,019$). Η βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα 2011-2016 σε σύγκριση με την 2003-2009. Αυτή η βελτίωση συνδέεται με αλλαγές στις στρατηγικές θεραπείας ως προς την περιορισμένη χρήση κορτικοστεροειδών⁵.

Διενεργήθη πολυκεντρική μελέτη ασθενών με διάμεση πνευμονοπάθεια και ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA-ILD) για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του abatacept (ABA) με χορήγηση μιας τουλάχιστον δόσης. Η ILD διαγνώστηκε με CT υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Μελετήθηκαν 263 (150 γυναίκες / 113 άνδρες μέσης ηλικία 64,6 έτη κατά την έναρξη (έναρξη ABA), 12 μήνες και στο τέλος της θεραπείας. Μετρήθηκαν η κλίμακα δύσπνοιας (MMRC) η ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων (FVC) ή διαχυτική ικανότητα πνευμόνων (DLCO) και η βελτίωση ή επιδείνωση $\geq 10\%$ της HRCT. Μετά από παρακολούθηση 12 (6-36) μηνών, δεν έδειξαν επιδείνωση η δύσπνοια (MMRC) (91,9%), η FVC (87,7%) και η DLCO (90,6%). Η HRCT βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά σε ποσοστό 76,6% ($P < 0,001$). Η ABA διεκόπη σε 62 (23,6%) ασθενείς λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ($n = 30$), αρθραλγίας (n

= 27), επιδείνωσης της ILD ($n = 3$) και άλλων αιτιών ($n = 2$). Συμπερασματικά προκύπτει ότι το Abatacept είναι μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για ασθενείς με RA-ILD⁶.

Ο COVID-19 είναι μια οξεία λοιμώδης νόσος που προκαλείται από έναν πρόσφατα ανακαλυφθέντα κορωνοϊό (SARS-CoV2). Το COVID-19 μπορεί να εκδηλώσει διάμεση πνευμονία στην απεικόνιση. Περίπου το 30%-60% των ασθενών παρουσιάζουν διαφορετικά ευρήματα στην CT, όπως θαμβή ύαλο (GGO), πάχυνση του διαμέσου δικτύου και βρογχεκτασίες εξ έλξης που σε ορισμένες περιπτώσεις υποδηλώνουν την παρουσία διάμεσης ίνωσης. Οι εικόνες των σοβαρών περιπτώσεων είναι παρόμοιες με εκείνες σε προχωρημένο στάδιο μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP) και οργανούμενης πνευμονίας (OP). Το COVID-19 θα μπορούσε να παρουσιάσει τις τυπικές δύο φάσεις διάχυτης κυψελιδικής βλάβης: οξεία και πολλαπλασιαστική φάση. Μπορεί επίσης να υπάρχει μαζική πνευμονική διάμεση ίνωση. Η HRCT είναι η καλύτερη ακτινολογική προσέγγιση για τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση του COVID-19 και για την αξιολόγηση της παρουσίας της ILD. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση με HRCT για ασθενείς που παρουσιάζουν διάμεσες εκδηλώσεις. Οι βιοδείκτες, όπως τα KL-6, SP-D, RAGE μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της διάμεσης ίνωσης και της θεραπευτικής προσέγγισης. Η Πιρφενιδόνη και η Νιντεντανίμη προτείνεται να χορηγείται σε ασθενείς σε επανέλεγχο με ενδείξεις προόδου της ίνωσης. Η χαμηλή έως μέτρια δοσολογία κορτικοστεροειδών είναι επίσης προτεινόμενη σε ασθενείς με εκδήλωση NSIP ή OP σε επανέλεγχο, με σχετικά μεγαλύτερη διάρκεια. Η πνευμονική αποκατάσταση μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη. Η χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης πνευμόνων είναι μια επιλογή για ασθενείς με πολύ σοβαρή πνευμονική ίνωση. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν παρακολούθηση CT μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Προτείνεται παρακολούθηση τους μήνες 1, 4 και 10 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και μια παρατεταμένη περίοδο για όσους έχουν αναπτύξει μη αναστρέψιμη διάμεση ίνωση⁷.

Η δοκιμή INBUILD διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της νιντεντα-

νίπτης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) εκτός από ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF). Η δοκιμή INBUILD ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με εικονικό φάρμακο, μελέτη σε 153 νοσοκομεία σε 15 χώρες. Οι ασθενείς είχαν διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) πλην IPF, με ίνωση μεγαλύτερη από 10% σε CT υψηλής ευκρίνειας (HRCT), ζωτική χωρητικότητα πνευμόνων(FVC) >45% προβλεπόμενης και διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για μονοξειδίο του άνθρακα (DLco) μεταξύ 30% και 80% της προβλεπόμενης. Στους συμμετέχοντες δόθηκε τυχαία 1:1 νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες. Αξιολογήθηκε το ποσοστό μείωσης της FVC (mL /έτος) σε διάστημα 52 εβδομάδων σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση νιντετανίμη ή εικονικό φάρμακο σε πέντε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τις διαγνώσεις ILD που τεκμηριώθηκαν από τους ερευνητές: πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας, αυτοάνοση ILD, ιδιοπαθή μη ειδική διάμεση πνευμονία, μη ταξινομήσιμη ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία και άλλες ILD. Από τους 663 συμμετέχοντες που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση nintedanib ή εικονικού φαρμάκου, 173 (26%) είχαν χρόνια πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας, 170 (26%) μια αυτοάνοση ILD, 125 (19%) ιδιοπαθή μη ειδική διάμεση πνευμονία, 114 (17%) μη ταξινομήσιμη ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία και 81 (12%) άλλες ILD. Η επίδραση της νιντετανίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση του ποσοστού μείωσης του FVC (mL /έτος) ήταν στατιστικά σημαντική και στις πέντε υποομάδες με διάγνωση ILD. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι η νιντετανίμη μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της ILD, όπως μετράται από τη μείωση της FVC, σε ασθενείς που έχουν χρόνια ILD και προσδευτικό φαινότυπο, ανεξάρτητα από την υποκείμενη διάγνωση ILD⁸.

Πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 σε 70 κέντρα μελέτησε την αποτελεσματικότητα της πιρφενιδόνης σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD). Οι επιλέξιμοι ασθενείς (ηλικίας ≥18-85 ετών) είχαν προσδευτική ίνωση. Κριτήρια εισόδου ήταν ζωτική χωρητικότητα πνευμόνων(FVC)

>45%, διαχυτική ικανότητα πνευμόνων (DLco) >30% και μεγαλύτερη από 10% ίνωση σε CT υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Στους ασθενείς χορηγήθηκε τυχαία (1: 1) 2403 mg πιρφενιδόνη ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. 253 ασθενείς έλαβαν 2403 mg πιρφενιδόνη (n = 127) ή εικονικό φάρμακο (n = 126). Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων πιρφενιδόνης και εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία αναφέρθηκαν σε 120 (94%) από 127 ασθενείς στην ομάδα της πιρφενιδόνης και 101 (81%) από 124 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία αναφέρθηκαν σε 18 (14%) ασθενείς στην ομάδα της πιρφενιδόνης και σε 20 (16%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές 60 (47%) στην ομάδα της πιρφενιδόνης έναντι 32 (26%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, κόπωση [16 (13%) έναντι 12 (10%)] και εξάνθημα [13 (10%) έναντι 9 (7%)]⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ANTONIOU K, MARKOPOULOU K, TZOUVELEKIS A et al. Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: a retrospective, observational, cohort study. *ERJ Open Res* 2020 Jan 27;6(1):00172-2019. doi:10.1183/23120541.00172-2019. eCollection 2020 Jan.
2. HIROYUKI K, OGEE MER P. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM) treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Pulm Med* 2020 Mar 2;20(1):57. doi: 10.1186/s12890-020-1092-3.
3. ATSUSHI S, MASAHICO A. The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial. *BMC Pulm Med* 2020 Feb 24;20(1):51. doi: 10.1186/s12890-020-1093-2.
4. ERRE G, SEBASTIANI M, ANTONIETTA M et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Treatments for Systemic Sclerosis-Related Interstitial

- Lung Disease :A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020Aug7;9(8):2560. doi:10.3390/jcm9082560.
5. HYLDGAARD C, MOLLER J, BENDSTRUP E. Changes in management of idiopathic pulmonary fibrosis: impact on disease severity and mortality. *Eur Clin Respir J* 2020 Aug 12;7(1):1807682. doi: 10.1080/20018525.2020.1807682.
 6. FERNANDEZ DIAZ C, CASTANEDA S, MELERO-GONZALEZ RB et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3906-3916. doi: 10.1093/rheumatology/keaa621. PMID: 33068439.
 7. ZHONGHUA JIE H, HE H, XI ZA Z. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia. 2020 Oct 12;43(10):827-833. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419. PMID: 32992435.
 8. WELLS A, FLAHERTY K, BROWN K et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020 May;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar.
 9. MAHER TM, CORTE TJ, FISCHER A et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31578169.

Νοσήματα πεπτικού συστήματος

Παθήσεις ανώτερου πεπτικού

A. Οισοφάγος

Μ. Τζάκρη, Σπ. Μιχόπουλος

- Η διαστοματική χωρίς τομή θολοπλαστική υποσχόμενη θεραπεία στη ΓΟΠΝ
- Η χρήση ραδιοσυχνοτήτων δεν μειώνει τη χρήση PPIs στη ΓΟΠΝ
- Το RFVA μπορεί να εφαρμοσθεί στην καταστροφή (ablation) του οισοφάγου Barrett
- Η επανάληψη της POEM αλλά και διαστολή πέτυχαν στην αντιμετώπιση της υποτροπής στην αχαλασία
- Η ντουπιλουμάμπη και διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο φλουτικαζόνης στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
- Θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού βοηθά σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ)

Η διαστοματική χωρίς τομή θολοπλαστική (transoral incisionless fundoplication – TIF) με το Medigus ultrasonic surgical endostapler (MUSE) είναι μια επεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης της ΓΟΠΝ. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της μεθόδου 12 μήνες μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια σχετιζόμενα με την ποιότητα ζωής και τη ΓΟΠΝ (GERD HRQL και RSI), υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση, 24ωρη pHμετρία και υψηλής ανάλυσης (high resolution) μανομετρία πριν την επέμβαση και 12 μήνες μετά, ή 6 μήνες μετά για τη μανομετρία. Από τους 37 ασθενείς που συμμετείχαν, η κλινική και ενδοσκοπική παρακολούθηση ολοκληρώθηκε στους 20. Η παρακολούθηση για τα λειτουργικά αποτελέσματα ήταν εφικτή σε 13 ασθενείς και δεν έδειξε σημαντική βελτίωση στις μετρήσιμες παραμέτρους. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων 1 χρόνο μετά τη TIF με MUSE, με αποτέλεσμα τη διακοπή της χρήσης αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) ή την ελάττωσή τους κατά το ήμισυ της δόσης στο 90% των ασθενών¹. Σε μια κλινική δοκιμή, μελετήθηκε η επίδραση της διατροφής στο pH του οισοφάγου και στα συμπτώματα της ΓΟΠΝ μέσω 96ωρης pHμετρίας. 66 ασθενείς με ΓΟΠΝ υποβλήθηκαν σε ασύρματη 96ωρη pHμετρία. Μελετήθηκαν τα συμπτώματα και η έκθεση του οισοφάγου στο γαστρικό οξύ σε 2 χρονικές περιόδους – 2 μέρες σε ελεύθερη διαίτα και 2 μέρες σε περιορισμένη διαίτα (anti reflux). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο φυσιολογικός χρόνος έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ κατά τη διάρκεια της περιορισμένης διαίτας. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η >50 % μείωση των συμπτωμάτων με τον περιορισμό της διαίτας. Φυσιολογικός χρόνος με pH<4 (<6%) παρατηρήθηκε σε 34 ασθενείς με ελεύθερη διαίτα και παρέμεινε φυσιολογικός με την περιορισμένη διαίτα. Παθολογική έκθεση στο οξύ παρατηρήθηκε σε (>6% με pH <4) παρατηρήθηκε σε 32 ασθενείς τις

πρώτες 48 ώρες με ελεύθερη διαίτα ενώ μειώθηκε αυτός ο χρόνος σημαντικά (<4%) με την περιορισμένη διαίτα και έγινε φυσιολογικός με αντι-ΓΟΠ διαίτα σε 21 ασθενείς. 11/66 ήταν υποψήφιοι για χρήση PPI. 34 είχαν φυσιολογική pHμετρία ή την ομαλοποίησαν με τον περιορισμό της διαίτας. Τα συμπτώματα δεν βελτιώθηκαν με τον περιορισμό της διαίτας. Συνεπώς, η 96ωρη pHμετρία που ελέγχει για ΓΟΠΝ υπό ελεύθερη και περιορισμένη διαίτα επιτρέπει την ελαχιστοποίηση της PPI θεραπείας σε μόνο 16,6% των ασθενών².

Οισοφάγος Barrett (OB)

Η θεραπεία του οισοφάγου Barrett με δυσπλασία προλαμβάνει την εξέλιξη του σε αδενοκαρκίνωμα. Ωστόσο, η πιο κατάλληλη διαγνωστική στρατηγική του OB δεν είναι ξεκάθαρη. Το cytosponge-trefoil factor 3 (TFF3) είναι μια μη ενδοσκοπική διαγνωστική μέθοδος για OB. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να μελετήσει αν η χρήση αυτού του τεστ σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με φάρμακα για ΓΟΠ θα αύξανε την ανίχνευση OB. Αυτή η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 109 εξωτερικά ιατρεία στην Αγγλία. Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν άνω των 50 ετών, λάμβαναν PPIs για συμπτώματα ΓΟΠ πάνω από 6 μήνες και δεν είχαν υποβληθεί σε γαστροσκόπηση τα τελευταία 5 χρόνια. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στη μία ομάδα οι ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε γαστροσκόπηση, εάν κρινόταν απαραίτητο, ενώ στην άλλη ομάδα υποβλήθηκαν στο τεστ με Cytosponge-TFF3 και έπειτα σε γαστροσκόπηση, αν ανιχνεύονταν θετικά κύτταρα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διάγνωση OB 12 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης στις 2 ομάδες. Τελικά, στη μελέτη συμμετείχαν 6834 ασθενείς. Από αυτούς, 2679 συμφώνησαν να υποβληθούν στο Cytosponge-TFF3 τεστ. 1750 ασθενείς επιλέχθηκαν με βάσει τα κριτήρια επιλογής και υποβλήθηκαν στο τεστ. Οι περισσότεροι (1654) έλαβαν το Cytosponge-TFF3 και έδωσαν δείγμα επιτυχώς. 231/6834 είχαν θετικό αποτέλεσμα και τους έγινε σύσταση για γαστροσκό-

πηση. Οι ασθενείς που αρνήθηκαν το τεστ και αυτοί από το πρώτο γκρουπ υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση, εάν το έκρινε απαραίτητο ο γενικός τους γιατρός. Μετά την πάροδο 12 μηνών, 140/6834 ασθενείς (2%) στο γκρουπ ελέγχου της μεθόδου και 13 ασθενείς (<1%) στο γκρουπ που δεν υποβλήθηκε σε αυτή τη διαγνωστική μέθοδο, διαγνώστηκαν με ΟΒ. 9 (<1%) είχαν δυσπλασία ή σταδίου 1 γαστροοισοφαγικό καρκίνο στο πρώτο γκρουπ ενώ κανένας δεν διαγνώστηκε με δυσπλασία στο 2^ο γκρουπ (που δεν χρησιμοποίησε Cytosponge-TFF3). Από τους 1654 ασθενείς που υποβλήθηκαν στο Cytosponge-TFF3, οι 221 (13%) υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση (εφόσον είχαν θετικό αποτέλεσμα) και 131 διαγνώστηκαν με ΟΒ ή καρκίνο. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΓΟΠ, η χρήση Cytosponge-TFF3 έχει ως συνέπεια στην καλύτερη αντίχρευση ΟΒ. Επίσης, συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση δυσπλασίας και πρώιμου καρκίνου τουλάχιστον στο Βρετανικό σύστημα υγείας μέσω γενικών ιατρών όπου η πρόσβαση για γαστροσκόπηση είναι πιο δύσκολη απ' ό,τι σε άλλα συστήματα υγείας³.

Η χρήση ραδιοσυχνοτήτων στον οισοφάγο μειώνει τη χρήση PPIs σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που απαντούν στην αγωγή με PPIs. Ο σκοπός αυτής της μελέτης από τη Γαλλία ήταν να διευκρινίσει την αποτελεσματικότητα των ραδιοσυχνοτήτων σε ασθενείς με ανθεκτική στα PPIs ΓΟΠΝ. Αυτή η μελέτη αποτελεί μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη στην οποία οι ασθενείς είχαν συμπτώματα οπισθοστερνικού καύσου τουλάχιστον 3 φορές εβδομαδιαίως που δεν βελτιωνόταν με τη συνεχή χρήση PPIs. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική βελτίωση την εβδομάδα 24, η οποία ορίζεται ως η λήψη λιγότερων από 7 δόσεις PPIs τις τελευταίες 2 εβδομάδες και ο επαρκής έλεγχος συμπτωμάτων όπως ορίζεται από τον ασθενή. 62 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, 29 στην ομάδα των ραδιοσυχνοτήτων και 33 στο sham group («placebo»). Τα αποτελέσματα της κατά πρόθεση ανάλυσης (intention to treat), έδειξαν ότι 1/29 (3,4%) και 5/33 (15%) πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο από τις 2 ομάδες αντιστοίχως. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων και sham group, όσον αφορά τις μέρες

χωρίς καύσο, την κατανάλωση PPIs τις τελευταίες 2 εβδομάδες ή τους ασθενείς που δεν λάμβαναν PPIs. Συνεπώς, αυτή η μελέτη δεν έδειξε καμία αποτελεσματικότητα της χρήσης των ραδιοσυχνοτήτων στον οισοφάγο για τη θεραπεία ανθεκτικής στα PPIs ΓΟΠΝ (όσον αφορά την ανακούφιση από τα συμπτώματα ή την κατανάλωση PPIs⁴). Η χρήση RFVA (radiofrequency vapor ablation) είναι ένας νέος τρόπος για την εξάλειψη του ΟΒ, που παράγει ατμό 100°C χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρόδιο ραδιοσυχνοτήτων στο άκρο του καθετήρα. Αυτή η κλινική δοκιμή από την Ολλανδία, αποτελεί την πρώτη μελέτη εφαρμογής της μεθόδου στον άνθρωπο. Αρχικά αυτή η μέθοδος εφαρμόστηκε in vitro (σε βοοειδή και χοίρους). Δύο δόσεις επιλέχθηκαν για εφαρμογή σε ασθενείς με ΟΒ με δυσπλασία. Επανάληψη της γαστροσκόπησης έγινε σε 8 εβδομάδες ώστε να αξιολογηθεί η μετατροπή σε πλακώδες επιθήλιο. Στους χοίρους, RFVA 3 δευτερολέπτων ήταν συγκρίσιμο με RFA, ενώ RFVA 5 δευτερολέπτων παρήγαγε ελαφρώς βαθύτερες βλάβες. Για τη δοκιμή σε ανθρώπους επιλέχθηκε η εφαρμογή για 1 δευτερόλεπτο και 3 δευτερόλεπτα. 53 ablations εφαρμόστηκαν επιτυχώς σε 15 ασθενείς χωρίς επιπλοκές. Επαναληπτική γαστροσκόπηση έδειξε μια μέση μετατροπή σε πλακώδες επιθήλιο στο 55% για χρήση RFVA για 1 δευτερόλεπτο και στο 98% για χρήση 3 δευτερολέπτων. Συνεπώς, σε αυτή τη μελέτη φάσης 3, το RFVA ήταν εφαρμόσιμο για καταστροφή του ΟΒ (ablation) στον οισοφάγο όπου με επιτυχία και ασφάλεια μετέτρεψε τις περιοχές-στόχους του ΟΒ σε πλακώδες επιθήλιο⁵.

Αχαλασία οισοφάγου

Η POEM (peroral endoscopic myotomy-διαστοματική ενδοσκοπική μυτομή) είναι σε υψηλό βαθμό αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της αχαλασίας. Ωστόσο, μπορεί η μέθοδος να αποτύχει στην κλινική πράξη. Δεν είναι καλά γνωστό, ποια είναι η καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση μετά από αποτυχία της POEM. Αυτή η διεθνής, πολυκεντρική, αναδρομική κλινική μελέτη σε 16 τριτοβάθμια

κέντρα, μεταξύ 2012 και 2019, είχε ως στόχο να συγκρίνει τα αποτελέσματα από διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς που αρχικά η ΡΟΕΜ απέτυχε. Όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΡΟΕΜ και έπειτα όσοι εμφάνισαν επίμονα ή υποτροπιάζοντα συμπτώματα συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (Eckardt score >3). Το πρωτεύον σημείο ήταν η σύγκριση της κλινικής επιτυχίας (ES₃) των διάφορων στρατηγικών θεραπειών. 99 ασθενείς με μέση ηλικία 51,4 έτη παρουσίασαν κλινική αποτυχία με ES=5,5 ενώ 29 ασθενείς αντιμετώπιστηκαν συντηρητικά και 70 υποβλήθηκαν σε επαναληπτική θεραπεία (33 σε ΡΟΕΜ, 30 σε διαστολή, 7 σε μυστομή Heller). Σε παρακολούθηση 10 μηνών, η κλινική επιτυχία ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που επανέλαβαν την ΡΟΕΜ (25/33- 76%), έπειτα ακολουθεί η διαστολή (18/30-60%) και η λαπαροσκοπική μυστομή Heller (2/7- 29%). 11 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με κλινική επιτυχία. Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η επανάληψη της ΡΟΕΜ και η διαστολή πέτυχαν σε μεγάλο βαθμό την επιτυχή αντιμετώπιση της υποτροπής (μετά από ΡΟΕΜ) με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας⁶.

Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ)

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος που επάγεται από αλλεργιογόνα, με καμία εγκεκριμένη θεραπεία στις ΗΠΑ. Η ντουπιλουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 4, και αναστέλλει τα σήματα από τις ιντερλευκίνες 3 και 4. Χρησιμοποιείται έναντι

αλλεργικών, ατοπικών και αλλεργίες τύπου 2 ασθενειών (αυτοανώσων). Σε μελέτη φάσης 2 με ασθενείς που είχαν ενεργό ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (2 επεισόδια δυσφαγίας την εβδομάδα με >15 ηωσινόφιλα ΡΗΡF), μεταξύ 2015-2016 σε 14 κέντρα. Στη μία ομάδα έλαβαν ντουπιλουμάμπη υποδόρια εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες και στην άλλη εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ντουπιλουμάμπη μείωσε τη δυσφαγία, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου και βελτίωσε τα ενδοσκοπικά ευρήματα σε σχέση με το placebo. Επίσης, αύξησε τη διατασιμότητα του οισοφάγου και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς⁷. Το APT-1011, ένα διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο φλουτικαζόνης, βρίσκεται υπό μελέτη για τη θεραπεία της ΗΟ. Σε αυτή τη μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του δισκίου στα κλινικά συμπτώματα, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή φάσης 1β/2α που πραγματοποιήθηκε σε 7 κέντρα στις ΗΠΑ. Στόχος ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και ανοχής του φαρμάκου για 8 εβδομάδες σε ενήλικες και εφήβους με ΗΟ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: η μία ομάδα έλαβε εικονικό φάρμακο, ή άλλη APT-1011 1,5mg BID και η τρίτη APT-1011 3mg QD. Δεν υπήρξαν θάνατοι ή σοβαρές επιπλοκές από τη χρήση φαρμάκου. Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου η θεραπεία με APT-1011 είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των ηωσινόφιλων. Ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στους ενήλικες και σε εφήβους με ΗΟ. Επιπλέον, η θεραπεία αυτή είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση των ιστολογικών και ενδοσκοπικών ευρημάτων παράλληλα με τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Συνεπώς, ενθαρρύνεται η χρήση της διασπειρόμενης φλουτικαζόνης ως θεραπείας της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας⁸.

B. Στόμαχος

E. Παπαθανασίου, Σπ. Μιχόπουλος

- Η υπερεπείγουσα ενδοσκόπηση (στις 6 ώρες) στις αιμορραγίες ανωτέρου πεπτικού δεν βελτιώνει το αποτέλεσμα από αυτή που γίνεται στις 24 ώρες
- Το τρανεξαμικό οξύ δεν βοηθά στις αιμορραγίες ανωτέρου πεπτικού. Εγχύσεις τοξίνης της βουτυλίνης A στον πλωρό για γαστροπάρεση

Αιμορραγία ανώτερου πεπτικού (ΑΑΠ)

Σε ασθενείς με οξεία αιμορραγία ανώτερου πεπτικού συστήνεται να γίνεται ενδοσκόπηση στις 24 ώρες μετά από τη γαστρεντερολογική εκτίμηση. Ο ρόλος της ενδοσκόπησης σε χρόνο πριν τις 24 ώρες δεν έχει διευκρινιστεί. Για να αξιολογηθεί εάν η πιο ταχεία γαστροσκόπηση βελτιώνει τα αποτελέσματα όσον αφορά τον κίνδυνο επανααιμορραγίας ή θανάτου, σχεδιάστηκε αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη στο Χονγκ Κονγκ. Ασθενείς με Glasgow-Blatchford score > 12 επιλέχθηκαν να υποβληθούν σε ενδοσκόπηση στις 6 ώρες από την γαστρεντερολογική εκτίμηση (υπερεπείγουσα) και σε 6-24 ώρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν να εξεταστεί το ποσοστό του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία μέσα σε 30 ημέρες από το συμβάν. Συνολικά συμμετείχαν 516 ασθενείς. Η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 8,9% στην ομάδα υπερειπούσας ενδοσκόπησης ενώ ήταν 6,6% στην άλλη ομάδα. Νέα αιμορραγία εμφανίστηκε σε 28 ασθενείς στην ομάδα της υπερειπούσας ενδοσκόπησης και σε 20 ασθενείς στην άλλη ομάδα. Έλκη με ενεργό αιμορραγία ή ορατά αγγεία βρέθηκαν στην αρχική ενδοσκόπηση σε 105 από τους 158 ασθενείς με έλκη στην ομάδα υπερειπούσας ενδοσκόπησης, ενώ στην άλλη ομάδα σε 76 από τους 159. Ενδοσκοπική αιμοστατική θεραπεία εφαρμόστηκε στην αρχική ενδοσκόπηση σε 155 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υπερειπούσας ενδοσκόπηση και σε 125 ασθενείς της άλλης ομάδας. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με οξεία αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό υψηλού κινδύνου για επανααιμορραγία ή θάνατο, η ενδοσκόπηση μέσα σε 6 ώρες μετά από τη γαστρεντερολογική εκτίμηση δεν σχετίζεται με χαμηλότερη θνητότητα σε 30 ημέρες σε σχέση με την ενδοσκόπηση που πραγματοποιήθηκε στις 6-24 ώρες μετά την αρχική εκτίμηση⁹. Το τρανεξαμικό οξύ μειώνει τη διεγχειρητική αιμορραγία και μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από αιμορραγία σε ασθενείς με τραύμα. Μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι υπάρχει πιθανότητα το τρανεξαμικό οξύ να μειώνει τους θανάτους από αιμορραγίες πεπτικού. Σκοπός

της μελέτης είναι να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της χρήσης τρανεξαμικού οξέος σε ασθενείς με αιμορραγίες πεπτικού. Πρόκειται για μια διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 164 νοσοκομεία σε 15 χώρες. Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν ενήλικες, οι θεράποντες ιατροί δεν ήταν σίγουροι για τη χρήση του τρανεξαμικού οξέος και είχαν σοβαρή αιμορραγία από το ανώτερο και κατώτερο πεπτικό. Οι ασθενείς έλαβαν 1gr τρανεξαμικού οξέος σε 100ml φυσιολογικό ορό σε χρόνο έγχυσης 10 λεπτών και ακολούθως 3gr τρανεξαμικού οξέος σε 1 λίτρου φυσιολογικό ορό για 24 ώρες ή placebo (φυσιολογικό ορό). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος λόγω αιμορραγίας σε 5 ημέρες από την τυχαιοποίηση. 12009 ασθενείς συμμετείχαν συνολικά στη μελέτη. 11952 έλαβαν την πρώτη δόση θεραπείας. Θάνατος επήλθε σε 222 από τους 5956 ασθενείς της ομάδας που έλαβε τρανεξαμικό οξύ μέσα σε 5 ημέρες από τη λήψη και σε 226 από τους 5981 που έλαβαν placebo. Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες. Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή) σημειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς που έλαβαν τρανεξαμικό οξύ. Συμπερασματικά, το τρανεξαμικό οξύ δεν ελάττωσε τους θανάτους από αιμορραγίες πεπτικού και δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιείται ως θεραπεία αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σύστημα στην κλινική πράξη¹⁰. Ασθενείς με ιστορικό Ηρ-αρνητικών ιδιοπαθών ελκών που αιμορραγούν διατρέχουν τον κίνδυνο επιπλοκών. Σε αυτή τη μελέτη από την Κίνα, έγινε η υπόθεση ότι η λανσοπραζόλη (αναστολέας αντλίας πρωτονίων) είναι ανώτερη της φαμοτιδίνης (ανταγωνιστής υποδοχέα-2 ισταμίνης) στην πρόληψη της αιμορραγίας από έλκη σε αυτούς τους ασθενείς. Πρόκειται για μια διπλή τυφλή μελέτη, τυχαιοποιημένη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιδιοπαθή έλκη που αιμορράγησαν. Μετά την επούλωση των ελκών, η μία ομάδα ασθενών έλαβε λανσοπραζόλη 30 mg και η άλλη φαμοτιδίνη 40mg ημερησίως για 24 μήνες. Αυτή η μελέτη που διήρκεσε 2 χρόνια έδειξε ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή έλκη (Ηρ-), είχαν συγκρίσιμα αποτελέσματα αιμορραγίας είτε λάμβαναν λανσοπραζόλη ή φαμοτιδίνη¹¹.

Γαστροπάρεση

Εγχύσεις τοξίνης της βουτυλίνης Α στον πυλωρό έχουν αποδειχθεί ωφέλιμες σε ασθενείς με γαστροπάρεση αλλά όχι σε τυχαίοποιημένες μελέτες. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των ενέσεων όσον αφορά τη βελτίωση των συμπτωμάτων ασθενών με γαστροπάρεση σε 6 μήνες. Συμμετείχαν 34 ασθενείς με γαστροπάρεση. Στο 64% είχαν βελτίωση των συμπτωμάτων σε 1 μήνα. Σε αυτούς τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στον 1^ο μήνα, η βελτίωση διήρκεσε μέχρι 6 μήνες μετά τη θεραπεία¹².

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H_p)

Η H_p λοίμωξη και το οικογενειακό ιστορικό γαστρικού καρκίνου είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο στομάχου. Σε αυτή τη διπλή τυφλή μελέτη ελέγχθηκαν 3100 πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με καρκίνο στομάχου. 1838 συμμετέχοντες με H_p λοίμωξη έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης (λανσοπραζόλη, αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη) για 7 ημέρες και οι υπόλοιποι έλαβαν placebo. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση καρκίνου στομάχου. Σε διάρκεια παρακολούθησης 9,2 ετών, καρκίνος στομάχου αναπτύχθηκε σε 10 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης και σε 23 στο placebo. Από τους 10 της 1^{ης} ομάδας οι 5 είχαν εμμένουσα H_p λοίμωξη. Τα συμπεράσματα από τη μελέτη έδειξαν ότι η θεραπεία εκρίζωσης σε ασθενείς που είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου, μειώνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου¹³. Άλλη μελέτη είχε ως σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του νέου σχήματος βασισμένου στη ριφαμπουτίνη (RHB- 105) στην εκρίζωση του H_p λόγω της αυξανόμενης αντίστασης στα αντιβιοτικά. Διεξήχθη σε κέντρα στις ΗΠΑ. Συμμετείχαν 455 ασθενείς με επιγαστραλγία λόγω H_p λοίμωξης. Οι δύο θεραπείες που

συγκρίθηκαν ήταν η RHB-105 (3g amoxicillin, omeprazole, rifabutin 150mg) και 3g amoxicillin, omeprazole 120mg ανά 8 ώρες για 14 ημέρες. Χρησιμοποιήθηκε τεστ αναπνοής 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για να κριθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας. 83,8% ήταν το ποσοστό εκρίζωσης στο γκρουπ που έλαβε RHB-105 και 57,7% στο άλλο γκρουπ. Δεν ανιχνεύθηκε ανθεκτικότητα στη ριφαμπουτίνη. Οι κύριες παρενέργειες περιελάμβαναν ναυτία, πονοκέφαλο και διάρροια. Συμπερασματικά, το σχήμα RHB-105 μπορεί να κριθεί κατάλληλο ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, καθώς η αντοχή του στα αντιβιοτικά αυξάνεται. Εντούτοις χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή διότι η ριφαμπουτίνη χρησιμοποιείται και στην φυματίωση. Οι περισσότερες οδηγίες λόγω φόβου αναπτύξεως ανθεκτικών στελεχών στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης από την ευρεία χρήση της συνιστούν τη ριφαμπουτίνη στην 4^η γραμμή θεραπείας του H_p, όταν έχουν αποτύχει όλες οι άλλες¹⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. TESTONI PA, TESTONI S, MAZZOLENI G ET AL. Transoral incisionless fundoplication with an ultrasonic surgical endostapler for the treatment of gastroesophageal reflux disease: 12-month outcomes. *Endoscopy* 2020;52(6):469-473. doi: 10.1055/a-1124-3187.
2. TRIADAFILOPOULOS G, KORZILIUS J, ZIKOS T ET AL. Ninety-Six Hour Wireless Esophageal pH Study in Patients with GERD Shows that Restrictive Diet Reduces Esophageal Acid Exposure. *Digestive Diseases and Sciences* 2020;65:2331-2344. doi: 10.1007/s10620-019-05940-9.
3. FITZGERALD R, DI PIETRO M, O' DONOVAN M ET AL. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomized controlled trial. *The Lancet* 2020;396(10247): 333-344. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31099-0.
4. ZERBIB F, SACHER-HUVELIN S, CORON E ET AL. Randomised clinical trial: oesophageal radiofrequency energy delivery versus sham for PPI-refractory heartburn. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2020;52:637-645. doi: 10.1111/apt.15936.

5. VAN MUNSTER S, POUW R, VIRENDER S ET AL. Radiofrequency vapor ablation for Barrett's esophagus: feasibility, safety and proof-of-concept in stepwise study with in-vitro, animal and the first in-human application. *Endoscopy* 2020 Nov 20. doi: 10.1055/a-1319-5550.
6. ICHKHANIAN Y, ASSIS D, FAMILIARI P ET AL. Management of patients after failed peroral endoscopic myotomy: a multicenter study. *Endoscopy* 2020 Nov 16. doi: 10.1055/a-1312-0496.
7. HIRANO I, DELLON ES, HAMILTON JD ET AL. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020 Jan; 158(1): 111-122.e10 doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.042
8. HIRANO I, SAFRONEEVA E, ROUMEL M ET AL. Randomized clinical trial: the safety and tolerability of fluticasone propionate orally disintegrating tablets versus placebo for eosinophilic esophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2020 Apr; 51(8): 750-759. doi: 10.1111/apt.15670.
9. LAU J, YU Y, TANG R ET AL. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 2020 Apr 2; 382 (14): 1299-1308. doi: 10.1056/NEJMoa1912484.
10. ROBERTS I, SHAKUR-STILL H, AFOLABI A ET AL. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomized double-blind, placebo- controlled trial. *The Lancet* 2020; 395 (10241): 1927-1936 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30848-5.
11. WONG G, LAU L, CHING J ET AL. Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomized trial. *Gut* 2020 Apr; 69(4): 652-657. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318715.
12. REICHENBACH ZW, STANEK S, PATEL S ET AL. Botulinum Toxin A improves symptoms of gastroparesis. *Digestive Diseases and Sciences* doi: 10.1007/s10620-019-05885-z.
13. CHOI IJ, KIM GC, LEE YJ ET AL. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. *The New England Journal of Medicine* 2020 Jan 30; 382 (5): 427-436. doi: 10.1056/NEJMoa1909666.
14. GRAHAM DY, CANAAN Y, MAHER J ET AL. Rifabutin-based triple therapy (RHB-105) for Helicobacter pylori eradication: A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2020 Jun 16; 172 (12): 795-802 doi: 10.7326/M19-3734.

- Ο συνδυασμός Sofosbuvir – Ledipasvir σε HCV λοίμωξη και νεφρική νόσο
- Πανγονοτυπικός συνδυασμός Glecaprevir – Pibrentasvir σε κίρρωτικούς και μη ασθενείς
- Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (TAF) μπορεί να αντικαταστήσει την τενοφοβίρη όταν χρειάζεται
- Η μπεσιφοβίρη και πραντεφοβίρη για την ηπατίτιδα Β
- Ομπετιχολικό οξύ στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- Βουδεσονίδη σε έγκυες γυναίκες με αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ)
- Κυκλοσπορίνη ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία στην οξεία σοβαρή ΑΗ
- Ο συνδυασμός Atezolizumab/Bevacizumab καλύτερος από το Sorafenib στο μη χειρουργικά εξαιρεσίμο ΗΚΚ
- Pembrolizumab ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία στον ΗΚΚ
- Camrelizumab σε προχωρημένο ΗΚΚ
- Συνδυασμός atezolizumab/bevacizumab σε μη χειρουργικά εξαιρεσίμο ΗΚΚ χωρίς προηγούμενη θεραπεία
- Η επικουρική θεραπεία με 131I-metuximab μετά από ηπατεκτομή για ΗΚΚ που εκφράζει το CD147
- Κουρκουμίνη στην κίρρωση του ήπατος
- Πρόωρη επέμβαση με TIPS μειώνει την επαναμορραγία από κίρρους

Ηπατίτιδες

Ηπατίτιδα C (HCV)

Σε μία πολυκεντρική, ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως 2b από τις ΗΠΑ και τη Νέα Ζηλανδία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού Sofosbuvir και Ριμπαβιρίνης (R) ή Sofosbuvir και Ledipasvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη από τους γονότυπους 1 και 3 και χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4-5 (κάθαρση κρεατινίνης κατά Cockcroft – Gault ≤ 30 mL/min) οι οποίοι δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Στις κοόρτες 1 και 2, 20 ασθενείς έλαβαν Sofosbuvir (200 mg στην κοόρτη 1 και 400 mg στην κοόρτη 2) σε συνδυασμό με R 200 mg άπαξ ημερησίως για 24 εβδομάδες. Στην κοόρτη 3, 18 ασθενείς έλαβαν Ledipasvir 90 mg σε συνδυασμό με Sofosbuvir 400 mg άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες. Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής (SVR12) επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών της κοόρτης 1 και στο 60% των ασθενών της δεύτερης. Αντίθετα, SVR12 επιτεύχθηκε στο σύνολο (100%) των ασθενών της κοόρτης 3. Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία, η αναιμία και η κόπωση, χωρίς καμία καρδιολογική ανεπιθύμητη ενέργεια ή μεταβολή στην κάθαρση κρεατινίνης. Επομένως ο συνδυασμός Sofosbuvir – Ledipasvir για 12 εβδομάδες είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και σταδίου 4-5 χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση¹. Σε μία μελέτη από την Ασία εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του πανγονοτυπικού συνδυασμού άμεσα δρώντων αντικών Glecaprevir – Pibrentasvir (G/P). Η μελέτη περιελάμβανε δύο μελέτες φάσεως 3. Η πρώτη (VOYAGE-1), ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη με εικονικό φάρμακο που αφορούσε σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη από τους γονότυπους 1 – 6, πρωτοθεραπευόμενους και μη. Η δεύτερη (VOYAGE-2) ήταν μία ανοιχτή μελέτη με αντίστοιχους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι ασθενείς έλαβαν Glecaprevir 300 mg και Pibrentasvir 120 mg ή εικονικό φάρμακο

για 8 εβδομάδες (μη κίρρωτικοί ασθενείς) ή 12 εβδομάδες (κίρρωτικοί ασθενείς) και για 16 εβδομάδες για επαναθεραπευόμενους ασθενείς με HCV λοίμωξη από τον γονότυπο 3. Από τους 362 ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό G/P, οι 352 (97,2%) επέτυχαν SVR12. Το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν 99,4%. Η μελέτη περιελάμβανε 20 ασθενείς με HCV γονότυπο 3b. 6 από αυτούς τους ασθενείς ήταν ανάμεσα στους 11 που δεν πέτυχαν SVR12. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ενώ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 1% (VOYAGE-1) και στο 3% των ασθενών (VOYAGE-2) αντίστοιχα. Επομένως, ο συνδυασμός G/P έχει καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, με μικρότερη αποτελεσματικότητα για τον γονότυπο 3b².

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Glecaprevir – Pibrentasvir (G/P) αξιολογήθηκε επίσης και σε μια πολυκεντρική μελέτη φάσεως 3b (EXPEDITION – 8) με στόχο την αξιολόγηση του σχήματος σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HCV λοίμωξη από γονότυπους 1-6 και αντιρροπούμενη κίρρωση και διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδων. Από τους 343 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, SVR12 πέτυχε το 99,7% (n/N= 334/335; 95% CI 98,3 – 99,9) στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση - per-protocol (PP) - και 97,7% (n/N=335/343; 95%CI 96,1 – 99,3) στην κατά πρόθεση ανάλυση intention-to-treat (ITT). Υποτροπή παρατηρήθηκε σε ένα μόνο ασθενή με γονότυπο 3a την 4^η εβδομάδα από την ολοκλήρωση της θεραπείας, ενώ κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κόπωση, ο κνησμός, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Συμπερασματικά, η θεραπεία 8 εβδομάδων με το σχήμα G/P είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με το αντίστοιχο σχήμα των 12 εβδομάδων σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και αντιρροπούμενη κίρρωση³. Στόχος μίας ανοιχτής, πολυκεντρικής, πιλοτικής μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού Glecaprevir – Pibrentasvir (G/P) για διάρκεια 6 εβδομάδων σε ασθενείς με οξεία και πρόσφατη HCV λοίμωξη. Γι' αυτό το σκοπό ασθενείς με πρόσφατη HCV λοίμω-

ξη (διάρκεια λοίμωξης < 12 μηνών) έλαβαν G/P 300/120 για 6 εβδομάδες. Η πρωτοπαθής λοίμωξη ορίστηκε ως πρώτη εμφάνιση anti-HCV αντισωμάτων ή/και HCV RNA τους τελευταίους 6 μήνες από την ένταξη στη μελέτη και είτε οξεία κλινική ηπατίτιδα τους τελευταίους 12 μήνες είτε ορομετατροπή των anti-HCV εντός 18 μηνών. 30 ασθενείς έλαβαν θεραπεία, από τους οποίους το 77% ήταν HIV (+). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν HCV λοίμωξη από γονότυπο 1, ακολουθούμενο από τον γονότυπο 3 και 4. Το SVR12 από την ανάλυση που διενεργήθηκε, επιτεύχθηκε στο 90% στην κατά πρόθεση ανάλυση intention-to-treat (ITT) και στο 96% στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση ενώ δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Επομένως ο συνδυασμός G/P για 6 εβδομάδες, σε ασθενείς με οξεία και πρόσφατη HCV λοίμωξη ήταν πολύ αποτελεσματικός, υποστηρίζοντας την αξιολόγηση για βράχυνση της διάρκειας θεραπείας σε αυτή την ομάδα ασθενών⁴.

Ηπατίτιδα Β

Η θεραπεία με τενοφοβίρη (TDF: Tenofovir disoproxil fumarate) έχει συσχετισθεί με νεφροτοξικότητα και μείωση οστικής μάζας σε ορισμένους ασθενείς με HBV λοίμωξη. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (TAF: Tenofovir alafenamide fumarate) είναι ένα προφάρμακο της τενοφοβίρης με υψηλές ενδοηπατικές συγκεντρώσεις του ενεργού φαρμάκου και μειωμένη συστηματική έκθεση συγκριτικά με το TDF. Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη μη υπεροχής, φάσεως 3 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής θεραπείας σε TAF σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη υπό TDF και με πλήρη ιική καταστολή. Γι' αυτό το λόγο 490 ασθενείς που ελάμβαναν TDF για διάστημα >48 εβδομάδων και είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA για τουλάχιστον 12 εβδομάδες τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν TAF 25 mg άπαξ ημερησίως ή να συνεχίσουν TDF 300 mg άπαξ ημερησίως. Την εβδομάδα 48 μόνο ένας ασθενής από κάθε ομάδα αντίστοιχα είχε HBV DNA >20 IU/mL, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν TAF εμφάνισαν σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας και βελτίωση της κθάρασης κρεατι-

νίνης και δεικτών σωληναριακής λειτουργίας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού και η ρινοφαρυγγίτιδα, ενώ από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ιικό γονιδιακό έλεγχο δε διαπιστώθηκε καμία ιική αντοχή. Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν ότι το TAF μπορεί να αντικαταστήσει το TDF στην αγωγή της χρόνιας HBV λοίμωξης για βελτίωση της ασφάλειας χωρίς απώλεια αποτελεσματικότητας⁵. Η μπεσιφοβίρη (Besifovir dipiroxil maleate – BSV) είναι ένα νέο, υπό έρευνα, νουκλεοσιδικό ανάλογο για τη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης. Σε μία ανοιχτή μελέτη φάσεως 3 αξιολογήθηκε η αντιϊκή δράση και η ασφάλεια του BSV. Μετά από μία περίοδο 48 εβδομάδων διπλά τυφλής σύγκρισης μεταξύ Besifovir και Tenofovir (TDF) οι ασθενείς που ελάμβαναν BSV συνέχισαν με το ίδιο φάρμακο για συνολικά 144 εβδομάδες ενώ για τους ασθενείς που ελάμβαναν TDF έγινε αλλαγή σε BSV για επιπλέον 96 εβδομάδες. Ο βαθμός ιολογικής ανταπόκρισης για την περίοδο των 144 εβδομάδων ήταν 87,7% για την ομάδα BSV-BSV και 92,1% για την ομάδα TDF – BSV. Ο ρυθμός ομαλοποίησης των τιμών των τρανσαμινασών και ορομετατροπής του HBeAg ήταν παρόμοιος ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανθεκτικές στη θεραπεία μεταλλάξεις του ιού. Επιπλέον, η οστική πυκνότητα και νεφρική λειτουργία παρέμειναν ανεπηρέαστες στην ομάδα BSV-BSV ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση των παραμέτρων τους στους ασθενείς της ομάδας TDF-BSV. Επομένως η BSV είναι αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη οι οποίοι είναι πρωτοθεραπευόμενοι ή έχουν λάβει στο παρελθόν TDF, με καλύτερο προφίλ ασφάλειας σχετικά με την οστική πυκνότητα και τη νεφρική λειτουργία⁶. Η πραντεφοβίρη (Pradefovir) είναι ένα προφάρμακο του νουκλεοσιδικού αναλόγου αδεφοβίρη, το οποίο σχεδιάστηκε για να παρέχει υψηλότερη αντιϊκή δράση με μικρότερη συστηματική τοξικότητα. Η αντιϊκή δράση και φαρμακοκινητική της πραντεφοβίρης αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη στην οποία μη κίρρωτικοί, πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν πραντεφοβίρη σε αυξανόμενη δόση 30, 60, 75, 90 ή 120 mg, αδεφοβίρη 10 mg ή τενοφοβίρη (TDF) 300 mg άπαξ ημερησίως για

28 ημέρες. Οι μέσες μεταβολές στο HBV DNA ήταν -2,78, -2,77, -3,08, -3,18, -3,44, -2,34 και -3,07 log₁₀ IU/mL αντίστοιχα με τα επίπεδα plateau να επιτυγχάνονται στα 60 mg πραντεφοβίρης. Δεν παρατηρήθηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή νεφροτοξικότητα. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ασυμπτωματική μείωση των επιπέδων χολινεστεράσης στο πλάσμα στην ομάδα της πραντεφοβίρης με πλήρη όμως ομαλοποίηση μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι βραχυχρόνια χρήση του φαρμάκου είναι ασφαλής, επίσης, παρατηρήθηκε σημαντικότερη πτώση των επιπέδων HBV DNA συγκριτικά με το TDF σε υψηλότερες δόσεις πραντεφοβίρης. Περαιτέρω μελέτες, οι οποίες είναι σε εξέλιξη, είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση του φαρμάκου⁷. Αρκετές άλλες νέες φαρμακευτικές ουσίες για την χρόνια HBV λοίμωξη βρίσκονται σε αρχικά στάδια μελέτης.

Το ABI- H0731 είναι ένας – υπό έρευνα- αναστολέας της πρωτεΐνης c (core) του HBV. Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αντιική του δράση αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσεως 1 όπου υγιείς ενήλικες και ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή το ABI- H0731 σε δόσεις 100, 200, 300 ή 400 mg για 28 ημέρες. Μέση μέγιστη μείωση των επιπέδων HBV DNA ήταν 1,7 log₁₀ IU/mL για τη δόση των 100 mg, 2,1 log₁₀ IU/mL για τη δόση των 200 mg και 2,8 log₁₀ IU/mL για τη δόση των 300 mg. Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία, η γριππώδης συνδρομή και η ζάλη. Όλες ήταν μη ειδικές και ήπιες εκτός από έναν ασθενή ο οποίος έλαβε τη δόση των 400 mg και ανέπτυξε σοβαρό (grade 3) εξάνθημα και διέκοψε την αγωγή. Συμπερασματικά, για δόσεις έως 300 mg, το φάρμακο δεν παρουσιάζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και οδηγεί σε σημαντική μείωση των επιπέδων HBV DNA στον ορό οι οποίες είναι δοσοεξαρτώμενες⁸. Το JNJ – 56136379 (JNJ – 6379) είναι ένας ρυθμιστής της συναρμολόγησης του καψιδίου, ο οποίος παρεμποδίζει την αναπαραγωγή του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Σε μία μελέτη φάσεως 1, 57 μη κίρρωτικοί, πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν JNJ –

6379 σε δόσεις 25 mg, 75 mg, 150 mg, 250 mg ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 4 εβδομάδες ακολουθούμενες από μία περίοδο παρακολούθησης 8 εβδομάδων. Τα επίπεδα HBV DNA και HBV RNA μειώθηκαν σε όλες τις δόσεις του φαρμάκου και στο τέλος των 4 εβδομάδων το 32% των ασθενών είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA. Μεταξύ του φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια. Ένας ασθενής που ελάμβανε τη δόση των 150 mg εμφάνισε σημαντική (grade 4) αύξηση των επιπέδων ALT που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Συνεπώς, το JNJ – 6379 εμφάνισε ικανή αντιική δράση με καλό προφίλ ασφάλειας για όλες τις δοκιμαζόμενες δόσεις, δεδομένα που υποστηρίζουν μια μελέτη φάσεως 2a, η οποία είναι ήδη σε εξέλιξη⁹.

Τα πολυμερή *νουκλεϊκών οξέων* (NAPs) *αναστέλλουν την συναρμολόγηση και απελευθέρωση των τμημάτων του ιού* της ηπατίτιδας Β (HBV). Σε μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως 2, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των NAPs REP 2139 και REP2165 σε συνδυασμό με τενοφοβίρη (TDF) και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2a σε ασθενείς με HBeAg (-) χρόνια HBV λοίμωξη. Μετά από θεραπεία 24 εβδομάδων με TDF, 40 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 48 εβδομάδες πειραματική θεραπεία (TDF + peg INF α-2a + REP 2139 ή REP 2165) είτε 24 εβδομάδες TDF + peg INF α-2a ακολουθούμενες από πειραματική θεραπεία και ακολούθως παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 48 εβδομάδες χωρίς θεραπεία. Από την ανάλυση δεδομένων προέκυψε ότι η προσθήκη NAPs δεν επηρέασε την ανοχή και την τοξικότητα της αγωγής (π.χ. θρομβοπενία και ουδετεροπενία που σχετίζονται με την ιντερφερόνη) ενώ αύξηση στην τιμή των τρανσαμινασών ήταν συχνότερη στην ομάδα των NAPs η οποία όμως ήταν ασυμπτωματική, συμβάδιζε με την πτώση των επιπέδων HBsAg και ομαλοποιούνταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον η προσθήκη NAPs αύξησε σημαντικά τον ρυθμό απώλειας του HBsAg (P <,001) και ορομετατροπής του HBsAg (P <,046)¹⁰.

Μη αλκοολική νόσος του ήπατος (NAFLD) - Στεατοηπατίτιδα (NASH)

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD) αναδεικνύεται πλέον ως η συχνότερη αιτία κίρρωσης, χωρίς εγκεκριμένη φαρμακευτική θεραπεία μέχρι σήμερα.

Από τους νέους φαρμακολογικούς παράγοντες που δοκιμάζονται, αισιόδοξα αποτελέσματα έδωσε η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάσης 3 κλινική δοκιμή, που δημοσιεύτηκε στο *Lancet* και μελετά την αποτελεσματικότητα του ομπετιχολικού οξέος (OCA) σε 931 ασθενείς με επιβεβαιωμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα - NASH (Fibrosis score: F2-3). Το OCA είναι ένας αγωνιστής του φαρνεσοειδούς X υποδοχέα (FXR), που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του NASH. Δόθηκε σε αναλογία 1:1:1 από του στόματος ημερησίως, εικονικό φάρμακο (N= 311), OCA 10 mg (N=312) και OCA 25 mg (N=308) για 18 μήνες. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελούσε η βελτίωση της ίνωσης (μείωση ≥ 1 στάδιο της ίνωσης) και επιτεύχθηκε σε 37 (12%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 55 (18%) στην ομάδα του OCA 10 mg ($p=0,045$) και 71 (23%) στην ομάδα του OCA 25 mg ($p=0,0002$). Έτσι, το οβετιχολικό οξύ σε δοσολογία 25 mg βελτίωσε σημαντικά την ίνωση και τα βασικά συστατικά της δραστηριότητας της νόσου NASH μεταξύ των ασθενών με NASH. Αναμένεται η αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων, καθώς η μελέτη της βρίσκεται σε εξέλιξη¹¹. Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή- τυφλή, φάσης 2b μελέτη μελετήθηκε η χορήγηση της Μπελαπεκτίνης (Belarectin) σε ασθενείς με NASH, κίρρωση και πυλαία υπέρταση (HVPG ≥ 6 mm Hg). Αυξημένα επίπεδα της γαλεκτίνης 3 έχουν συσχετιστεί με NASH και συμβάλλουν στην ηπατική ίνωση επαγόμενη από τοξίνη σε ποντίκια. Η Gr-MD-02 (belarectin) είναι ένας αναστολέας της γαλεκτίνης 3 που μειώνει την ηπατική ίνωση και την πυλαία υπέρταση σε αρουραίους και ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή σε μελέτες φάσης 1. Χορηγήθηκε σε ενδοφλέβια έγχυση 2 φορές τη βδομάδα σε 3

ομάδες, belarectin 2 mg/kg (N= 54), 8 mg/kg (N = 54), ή εικονικό φάρμακο (N= 54) για 52 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της HVPG (Δ HVPG) στο τέλος των 52 εβδομάδων σε σύγκριση με την αρχική τιμή, ενώ δευτερεύοντα σημεία περιλάμβαναν αλλαγές στην ιστολογία του ήπατος και την ανάπτυξη αποτελεσμάτων που σχετίζονται με το ήπαρ. Συμπερασματικά, η χορήγηση της Belarectin ήταν ασφαλής, αλλά δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της HVPG ή της ίνωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σε μια ανάλυση υποομάδας ασθενών χωρίς οισοφαγικούς κίρσους, η belarectin σε δοσολογία 2 mg/kg μείωσε την HVPG και την ανάπτυξη κίρσων¹².

Η Diacylglycerol -O-acyltransferase 2 (DGAT2) αποτελεί μία από τις δύο ισομορφές ενζύμων που καταλύουν το τελικό βήμα στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Ο IONIS-DGAT2Rx είναι ένας ολιγονουκλεοτιδικός αναστολέας της DGAT2 και διερευνάται ο ρόλος του στη θεραπεία της NAFLD και της NASH. Σκοπός αυτής της πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, φάσης 2 δοκιμής ήταν να εξεταστεί η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα του IONIS-DGAT2Rx έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση του ηπατικού λίπους σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και NAFLD. Οι συμμετέχοντες έλαβαν σε αναλογία (2:1), μία υποδόρια ένεση IONIS-DGAT2Rx 250 mg την εβδομάδα (N=29) ή εικονικό φάρμακο (N=15) για 13 βδομάδες. Στο διάστημα των 13 εβδομάδων, παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση στο ποσοστό ηπατικού λίπους (μετρούμενο με MRI) στην ομάδα IONIS-DGAT2Rx κατά -5,2% (SD 5,4), σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο -0,6 % (SD 6,1), ενώ η διαφορά τους ήταν -4,2%, (95% CI -7,8 έως -0,5, $p=0,026$), χωρίς να συνοδεύεται από υπερλιπιδαιμία, αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες ορού ή στη γλυκόζη πλάσματος, αλλαγές στο σωματικό βάρος ή γαστρεντερικές παρενέργειες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Έξι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε 4 ασθενείς της ομάδας IONIS-DGAT2Rx (έξαρση ΧΑΠ, καρδιακή ανακοπή, ισχαιμικό ΑΕΕ, σοβαρή αύξηση τριγλυκεριδίων ορού, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, οξεία παγκρεατίτιδα) που δεν συσχετίστηκαν με το φάρμακο¹³. Η δυσβίωση

στο εντερικό μικροβίωμα έχει συσχετιστεί με τη NAFLD.

Σε μια διπλή-τυφλή δοκιμή φάσης 2, στο Ηνωμένο Βασίλειο μελετήθηκε εάν η χορήγηση ενός συμβιωτικού συνδυασμού (probiotic & prebiotic) επηρέασε την περιεκτικότητα του λίπους στο ήπαρ, τους βιοδείκτες ηπατικής ίνωσης και τη σύνθεση του μικροβιώματος των κοπράνων σε ασθενείς με NAFLD. Χορηγήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, οι συμβιωτικοί παράγοντες (fructo-oligosaccharides, 4 g δύο φορές την ημέρα, και το bifidobacterium animalis subpecies lactis BB-12; N = 55) ή εικονικό φάρμακο (n = 49) για 10-14 μήνες. Η χορήγηση των συμβιωτικών παραγόντων άλλαξε τη σύσταση του μικροβιώματος των κοπράνων (αύξηση Bifidobacterium και Faecalibacterium species, μείωση στα Oscillibacter και Alistipes species), αλλά δεν μείωσε την περιεκτικότητα σε λίπος του ήπατος ή τους δείκτες ηπατικής ίνωσης¹⁴. Η μεταμόσχευση κοπράνων μικροβίων (FMT) από ένα λεπτό και υγιή δότη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μεταβάλει το μικροβίωμα του εντέρου σε ασθενείς με NAFLD και πιθανώς να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), το κλάσμα της ηπατικής πυκνότητας πρωτονίων λίπους κλάσμα (PDFF) και την εντερική διαπερατότητα. Σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 22 ασθενείς με NAFLD, που έλαβαν σε αναλογία 3:1 είτε αλλογενή μεταμόσχευση κοπράνων (FMT) (N=15) ή αυτόλογη FMT (N=6), με τη χρήση ενδοσκοπίου στο άνω δωδεκαδάκτυλο. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στο HOMA-IR ή στο ηπατικό PDFF στους συμμετέχοντες και των 2 ομάδων, ενώ στην αλλογενή FMT που εμφάνιζαν αυξημένη διαπερατότητα του λεπτού εντέρου (>0,025 λακτολόζη: μαννιτόλη, N = 7) κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στις 6 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση¹⁵. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης 2α μελέτη από την Ιαπωνία, μελετήθηκε η επίδραση του καθαρτικού φαρμάκου Λουμπιπροστόνης σε ασθενείς με NAFLD και δυσκολιότητα μέσω της βελτίωσης της εντερικής διαπερατότητας. Χορηγήθηκε τυχαία σε αναλογία (11:10:9) 24 μg Λουμπιπροστόνης (N=55), 12 μg Λουμπιπροστόνης (N=50), ή εικονικό φάρμακο (N=45), από το στόμα, μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες. Το κύριο

καταληκτικό σημείο ήταν οι απόλυτες μεταβολές της ALT στις 12 εβδομάδες. Η λουμπιπροστόνη ήταν καλά ανεκτή με πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια τη διάρροια και μείωσε τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της σε ασθενείς με NAFLD χωρίς δυσκοιλιότητα¹⁶.

Αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος

Αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ)

Η βουδεσονίδη αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ). Στις γυναίκες με ΑΗ, η διατήρηση της ύφεσης πριν και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι επιτακτική ανάγκη για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτίωση των εκβάσεων της κύησης. Ενώ έχουν αναφερθεί τα αποτελέσματα για τις εγκυμοσύνες σε ασθενείς με ΑΗ, προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης στις εγκύους με ΑΗ. Η παρούσα μικρή μελέτη αποτελεί την πρώτη αναφερόμενη εμπειρία χρήσης βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε 5 γυναίκες με ΑΗ (συνολικά 8 εγκυμοσύνες) που αντιμετωπίστηκαν με βουδεσονίδη, που είχαν ως αποτέλεσμα 6 ζώντα έμβρυα, 1 έκτοπη κύηση και 1 αποβολή. Αν και αυτή η σειρά έχει περιορισμούς, αυτά τα προκαταρκτικά ευρήματα παρέχουν καθησυχαστικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τη βουδεσονίδη σε έγκυες γυναίκες με ΑΗ¹⁷. Η σοβαρή οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα (SA-AH), αποτελεί μια πιθανή αιτία οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (ALF) και θέτει μεγάλες προκλήσεις στη διάγνωση και τη διαχείριση. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες υποστηρίζουν μια δοκιμή κορτικοστεροειδών (CS) για 1-2 εβδομάδες ακολουθούμενη από κλινική αξιολόγηση λαμβάνοντας υπόψη και τη μεταμόσχευση ήπατος (LT). Στην μελέτη του Hepatology μελετήθηκε η χορήγηση της κυκλοσπορίνης (CsA) ως 2^{ης}

γραμμής θεραπεία στην SA-AH. Στους 86 ασθενείς με ALF, οι 26 ασθενείς χαρακτηρίστηκαν με SA-AH και από τους οποίους οι 8 έλαβαν CsA σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με αρχική δοσολογία 2-5 mg/kg/day, κατά την διάρκεια της σταδιακής μείωσης (tapering) των κορτικοστεροειδών (CS). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1331 ημέρες (εύρος: 216-3428). Παρατηρήθηκε βελτίωση των τρανσαμινασών, χολερυθρίνης και INR στις 7 ημέρες μετά την έναρξη της CsA. Οι συγκεντρώσεις της CsA του ορού παρακολούθηθηκαν για να καθοδηγήσουν τις προσαρμογές της δόσης για να αποφευχθεί η τοξικότητα και να κρατηθούν τα στενά θεραπευτικά όρια (150-200 ng/mL). Βελτίωση βιοχημικών δεικτών (T-Bil \leq 2 mg / dL και ALT \leq 30 IU / L) επιτεύχθηκαν σε μέση διάρκεια 59 ημερών, καθώς και σημαντική πτώση του Meld-score μετά την έναρξη της CsA. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν CsA επιβίωσαν χωρίς μεταμόσχευση ήπατος και είναι ζωντανόι, προσφέροντας μια θεραπευτική επιλογή στην σοβαρή οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα¹⁸.

Σε μία κλινική δοκιμή από την Κίνα, μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης ενός σκευάσματος με ενεργό εκχύλισμα από ρίζα της πεόνιας (TGP), γνωστή για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. 18 ασθενείς με Αυτοάνοση Ηπατίτιδα (AH) και Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα (PBC) έλαβαν 600 mg TGP 3 φορές τη μέρα για 3 μήνες, με στατιστικά σημαντική μείωση των ηπατικών δεικτών (ALT, AST, ALP, γ -gt, TB και IgG), αλλά χωρίς ομάδα ελέγχου. Ταυτόχρονα μελετήθηκε η επίδραση της TGP σε ζωικά μοντέλα με βλάβη αυτοάνοσης ηπατίτιδας επαγόμενη από Concanavalin A (Con-A). Στα ποντίκια, μειώθηκαν τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, της ιστοπαθολογοανατομικής βλάβης και της ηπατοκυτταρικής απόπτωσης, που μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή ωρίμανσης των δενδριτικών κυττάρων στο ήπαρ. Η μελέτη αυτή προσφέρει μία θεωρητική βάση για μελλοντική διερεύνηση της δράσης της TGP στην αυτοάνοση ηπατίτιδα¹⁹.

Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα - PSC

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

(PSC) είναι μια χρόνια χολοστατική νόσος χωρίς εγκεκριμένη θεραπεία. Οι υποδοχείς χημειοκινών C- C τύπου 2 και 5 (CCR2 / CCR5) παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και την ίνωση και είναι πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι στην PSC. Στην κλινική δοκιμή Perseus, μονού σκέλους, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cenicriviroc (CVC), ενός διπλού ανταγωνιστή των CCR2 και CCR5, σε 24 ασθενείς με PSC και ALP \geq 1,5 φορές ULN, με ή χωρίς φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σε 8 πολιτείες των ΗΠΑ και τον Καναδά. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στην ALP στις 24 εβδομάδες. Από τους 24 συμμετέχοντες, 20 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η μέση ηλικία ήταν 43 έτη, το 50% ήταν γυναίκες, με μέσο BMI = 25 kg/m². Από μια διάμεση αρχική τιμή ALP 369 U/L (εύρος: 173 έως 1.377 U/L), επιτεύχθηκε μια διάμεση απόλυτη μείωση 49,5 U / L (εύρος: -460 έως 416 U/L) την εβδομάδα 24, που αντιστοιχεί σε διάμεση μείωση 18,0% (εύρος: -46% έως 89%). Κανένας συμμετέχων δεν πέτυχε ομαλοποίηση της ALP ή 50% μείωση. 2 συμμετέχοντες (10%) πέτυχαν μείωση της ALP σε <1,5 φορές ULN και 4 είχαν αύξηση \geq 25%. Είκοσι συμμετέχοντες (83,3%) ανέφεραν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν, από τα οποία τα περισσότερα ήταν ήπια έως μέτρια (εξάνθημα, κόπωση, ζάλη). Το CVC ήταν καλά ανεκτό και δεν παρατηρήθηκαν νέα θέματα ασφαλείας²⁰.

Πρωτοπαθής Χολική Χολαγγειίτιδα - PBC

Οι ασθενείς με PBC που εμφανίζουν ανεπαρκή απόκριση στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ διατρέχουν κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία. Το Obeticholic acid (OCA) εγκρίθηκε στον Καναδά τον Μάιο του 2017, αλλά είναι η πρώτη канаδική κοορτή σε πραγματικές συνθήκες χρήσης του. Συμπεριλήφθηκαν 64 ασθενείς που έλαβαν OCA ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε δύο канаδικά κέντρα. Η μέση ηλικία ήταν 54,6 έτη, η μέση ALP ήταν 250 U/L, η ολική χολερυθρίνη ήταν 13 μ mol/L, Αιμοπετάλια $225 \times 10^9/L$ και το 24% είχε μετρήσιμες ακαμψίας ήπατος $\geq 16,9$ kPa (κίρρωση). Στους 12

μήνες χορήγησης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη μέση ALP κατά 55 U/L ($P < 0,001$), σε γGT κατά 138 U/L ($P < 0,001$), σε ALT κατά 11,9 U/L ($P < 0,001$), σε AST κατά 5,7 U/L ($P < 0,05$) και σε IgM κατά 0,70 g/L ($P < 0,001$), ενώ η ολική χολερυθρίνη παρέμεινε σταθερή ($P = 0,98$). Ο κνησμός ήταν το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα. Συμπερασματικά, η χρήση του OCA συσχετίστηκε με τη βελτίωση των βιοχημικών δεικτών σε ασθενείς με PBC σε πραγματικές συνθήκες²¹.

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

Ο συνδυασμός Atezolizumab/Bevacizumab έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την αντικαρκινική δραστηριότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ΗΚΚ. Η πρώτη ομάδα έλαβε συνδυασμό Atezolizumab/Bevacizumab και η δεύτερη Sorafenib έως ότου εμφανιστούν τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή να μην υπάρχει κλινικό όφελος της θεραπείας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου στον πληθυσμό της μελέτης. Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 6,8 μήνες και 4,3 μήνες στις αντίστοιχες ομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν στο 56,5% των 329 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Atezolizumab/Bevacizumab και στο 55,1% των 156 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Sorafenib. Σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ο συνδυασμός Atezolizumab/Bevacizumab είχε καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης από το Sorafenib²². Το Pembrolizumab έδειξε αντικαρκινική δραστηριότητα και ασφάλεια στη μελέτη φάσης 2 KEYNOTE-224 σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με προχωρημένο ΗΚΚ. Στην τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, μελέτη φάσης 3 KEYNOTE-240 που πραγματοποιήθηκε σε 119 ιατρικά κέντρα σε 27 χώρες, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του pembrolizumab σε αυτόν τον πληθυσμό. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 413 ασθενείς μεταξύ 31 Μαΐου 2016 έως και 23 Νοεμβρίου 2017. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 13,9 μήνες για pembrolizumab έναντι 10,6 μηνών για εικονικό φάρμακο. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερες εμφανίστηκαν σε 52,7% και 46,3% για pembrolizumab έναντι εικονικού φαρμάκου. Σε αυτήν τη μελέτη, ο μέσος χρόνος επιβίωσης και η μέση διάρκεια χωρίς πρόοδο νόσου για τους ασθενείς με ΗΚΚ δεν είχαν στατιστικώς σημαντική διαφορά σύμφωνα με συγκεκριμένα προκαθορισμένα κριτήρια. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά της KEYNOTE-224, υποστηρίζοντας μια ευνοϊκή αναλογία κινδύνου/οφέλους για το pembrolizumab σε αυτόν τον πληθυσμό²³. Ο αποκλεισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ του PD-1 και των συνδετών του είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική θεραπείας για το προχωρημένο ΗΚΚ. Αυτή η μελέτη αξιολογεί την αντικαρκινική δραστηριότητα και ασφάλεια του αναστολέα PD-1 camrelizumab σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία για προχωρημένο ΗΚΚ.

Πρόκειται για μια πολυκεντρική, ανοιχτή, παράλληλη, τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 2 που πραγματοποιήθηκε σε 13 τοποθεσίες στην Κίνα. Στους ασθενείς δόθηκε τυχαία (1:1) να λαμβάνουν camrelizumab 3 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 2 ή 3 εβδομάδες. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αντικειμενική ανταπόκριση και η επιβίωση στους 6 μήνες. Η συνολική πιθανότητα επιβίωσης στους 6 μήνες ήταν 74,4%. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμφανίστηκαν σε 47 (22%) από τους 217 ασθενείς. Το Camrelizumab έδειξε ενθαρρυντικά αντικαρκινικά αποτελέσματα σε ασθενείς στην Κίνα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και μπορεί να αντιπροσωπεύει μια νέα θεραπευτική επιλογή²⁴. Ο διπλός αποκλεισμός των PD-L1 και VEGF έχει βελτιώσει την αντικαρκινική ανοσία μέσω πολλαπλών μηχανισμών και επαυξάνει την αντικαρκινική δράση. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του atezolizumab (anti-PD-L1) ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με το bevacizumab (anti-VEGF) σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ΗΚΚ. Η GO30140 είναι μια ανοιχτή, πολυκεν-

τρική μελέτη φάσης 1b που συμμετείχαν ασθενείς από 26 ακαδημαϊκά κέντρα και κλινικές ογκολογίας σε επτά χώρες παγκοσμίως. Μελετήθηκαν οι κάτωθι παράμετροι: η μακροαγγειακή διήθηση, η εξωηπατική εξάπλωση και η τιμή της α-φетоπρωτεΐνης. Φάνηκε μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου στους ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ΗΚΚ που έλαβαν συνδυασμό atezolizumab και bevacizumab από τη μονοθεραπεία με το atezolizumab. Επομένως, ο συνδυασμός atezolizumab με bevacizumab μπορεί να γίνει μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ΗΚΚ που δεν έχουν λάβει προηγούμεως άλλη θεραπεία²⁵.

Οι ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος σε ΗΚΚ εξελίσσονται. Οι τοπικές θεραπείες μπορούν να υποσταδιοποιήσουν το ΗΚΚ σύμφωνα με τα κριτήρια του Μιλάνου. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης του ήπατος μετά από επιτυχημένη υποσταδιοποίηση του ΗΚΚ. Πρόκειται για μια ανοιχτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε δύο φάσεις, 2β και 3, σε εννέα κέντρα τριτοβάθμιας φροντίδας και μεταμόσχευσης στην Ιταλία. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών με ΗΚΚ πέραν των κριτηρίων του Μιλάνου, με απουσία μακροαγγειακής ή εξωηπατικής διήθησης και καλή ηπατική λειτουργία (Child-Pugh A-B), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υποσταδιοποίηση του ΗΚΚ με τοπικές, χειρουργικές ή συστηματικές θεραπείες. Η 5-ετής επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 76,8% στην ομάδα μεταμόσχευσης έναντι 18,3% στην ομάδα ελέγχου. Η συνολική 5-ετής επιβίωση ήταν 77,5% στην ομάδα μεταμόσχευσης έναντι 31,2% στην ομάδα ελέγχου. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν η υποτροπή της ηπατίτιδας C (τρεις [13%] από 23 ασθενείς) και η οξεία απόρριψη μοσχεύματος (δύο [9%]) στην ομάδα μεταμόσχευσης. Παρόλο που τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του πρώιμου τέλους της μελέτης, μετά την αποτελεσματική υποσταδιοποίηση των ΗΚΚ πέρα από τα κριτήρια του Μιλάνου, η μεταμόσχευση ήπατος βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με τις άλλες θεραπείες χωρίς μεταμόσχευση. Η αντα-

πόκριση των ασθενών μετά από υποσταδιοποίηση του ΗΚΚ θα μπορούσε να συμβάλει στην επέκταση των κριτηρίων μεταμόσχευσης ΗΚΚ²⁶. Έγινε αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ακτινοβολίας (SBRT) σε ασθενείς με ΗΚΚ σε έδαφος ηπατίτιδας Β. Πρόκειται για μία πολυκεντρική μελέτη φάσης 2, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ΗΚΚ. Οι ασθενείς έλαβαν SBRT με 45 έως 60 Gy σε 3 κλάσματα. Για να εκτιμηθεί η τοξικότητα του πεπτικού συστήματος, πραγματοποιήθηκε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού (EGD) πριν και 2 μήνες μετά το SBRT.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η σοβαρή τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία. Ένας ασθενής παρουσίασε ηπατική νόσο προκαλούμενη από ακτινοβολία με τοξικότητα σταδίου ≥ 3 . Επιπλέον, 1 ασθενής είχε ελκωτική οισοφαγίτιδα με στένωση 5 μήνες μετά την SBRT. Τα ευρήματα των ενδοσκοπήσεων πριν και μετά την παρέμβαση δεν ήταν σημαντικώς διαφορετικά μεταξύ των 57 ασθενών. Τα ποσοστά τοπικού ελέγχου 2 ετών και 3 ετών ήταν 97% και 95%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου και συνολικά ποσοστά επιβίωσης ήταν 48% και 84% στα 2 έτη, αντίστοιχα. Αυτή η προοπτική πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι το SBRT για ασθενείς με ΗΚΚ είναι καλά ανεκτό και είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας²⁷. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του ramucirumab μετά από αποτυχία της λενβατινίμης σε ασθενείς με ΗΚΚ και επίπεδα άλφα εμβρυϊκής σφαιρίνης (αFP) ≥ 400 ng / ml. Στη μελέτη συμμετείχαν 12 ασθενείς. Η μείωση της αFP παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς στις 2 εβδομάδες και σε 3 ασθενείς στις 6 εβδομάδες. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ήταν χαμηλή στο 10%. Το ramucirumab μπορεί να έχει πιθανή θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε προχωρημένους ασθενείς με ΗΚΚ μετά από αποτυχία της λενβατινίμης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της ραμουσιρουμάμης μετά από αποτυχία του λενβατινίμης²⁸. Η αποτελεσματική επικουρική θεραπεία μετά από ηπατεκτομή για ΗΚΚ είναι ένας σημαντικός τομέας έρευνας. Το με ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I) σε-

σημασμένο metuximab είναι ένα ραδιοσημασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD147 (επίσης γνωστό ως HAb18G) που εκφράζεται σε ΗΚΚ. Στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει το ρόλο του ¹³¹I-metuximab ως επικουρική θεραπεία μετά την εκτομή του ΗΚΚ. Αυτή η τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, ανοιχτή, μελέτη φάσης 2 έγινε σε πέντε ιατρικά κέντρα στην Κίνα. Ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση ιστολογικά επιβεβαιωμένου ΗΚΚ που εκφράζει CD147 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε επικουρική θεραπεία με ένωση μίας δόσης 27. 75 MBq / kg ¹³¹I-metuximab 4-6 εβδομάδες μετά την ηπατεκτομή (ομάδα θεραπείας) ή χωρίς θεραπεία (ομάδα ελέγχου). Μεταξύ 1 Απριλίου 2009 και 30 Νοεμβρίου 2012, εξετάστηκαν 485 ασθενείς. 156 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ¹³¹I-metuximab (n = 78) είτε καμία επικουρική θεραπεία (n = 78). Η 5-έτης επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου RFS ήταν 43,4% στην ομάδα ¹³¹I-metuximab και 21,7% στην ομάδα ελέγχου. Η επικουρική θεραπεία με ¹³¹I-metuximab βελτίωσε σημαντικά την 5ετή επιβίωση χωρίς πρόοδο τόσο ασθενών μετά από ηπατεκτομή για ΗΚΚ που εκφράζουν CD147²⁹.

Κίρρωση ήπατος

Σε μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της κourkouμίνης, ως συμπλήρωμα διατροφής, στην κίρρωση ήπατος. Στη μελέτη συμμετείχαν 70 κίρρωτικοί ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα ασθενών έλαβε κourkouμίνη για 3 μήνες σε δόση 1000mg/ημέρα και η άλλη placebo. Βρέθηκε ότι τα score εκτίμησης της βαρύτητας της κίρρωσης [MELD(i), MELD-Na και Child-Pugh] ήταν σημαντικά χαμηλότερα μετά από 3 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν κourkouμίνη³⁰. Η τελειπρεσίνη είναι η πρώτη γραμμής θεραπεία σε κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο, καθώς μπορεί να αναστρέψει το σύνδρομο σε ποσοστό 40%. Ταυτόχρονα, όμως, μειώνει την καρδιακή παροχή. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 25 κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη και νεφρική βλάβη και

λάμβαναν τελειπρεσίνη, εκτιμήθηκε αν η δοβουταμίνη μπορεί να αυξήσει την καρδιακή παροχή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η μία ομάδα έλαβε αρχικά τελειπρεσίνη και στη συνέχεια δοβουταμίνη. Η δεύτερη ομάδα έλαβε δοβουταμίνη και τελειπρεσίνη ως μονοθεραπείες και η τρίτη ομάδα έλαβε placebo. Βρέθηκε ότι η κατασταλτική δράση της τελειπρεσίνης στην καρδιακή παροχή μπορεί να αναστραφεί από την δοβουταμίνη σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση ήπατος. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η δοβουταμίνη μείωσε την περιφερική αγγειοσύσπαση και ενεργοποίησε το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ενώ η νεφρική δράση δεν βελτιώθηκε περαιτέρω σε σύγκριση με την βελτίωσή της από τη μονοθεραπεία με τελειπρεσίνη³¹. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη συμμετείχαν 58 κίρρωτικοί ασθενείς με κίρρωτική ασθένεια. Η μία ομάδα ασθενών υποβλήθηκε σε TIPS πρόωρα, ενώ η άλλη ομάδα υποβλήθηκε σε TIPS σε δεύτερο χρόνο (standard care practice). Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση στον 1 χρόνο και δευτερογενή καταληκτικά σημεία η εμφάνιση πρώιμης και όψιμης επαναιμορραγίας καθώς και των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης. Βρέθηκε ότι η πρόωρη επέμβαση TIPS μπορεί να μειώσει το ποσοστό επαναιμορραγίας, να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας αλλά δεν έχει καμία επίδραση στους ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης κίρρωσης. Τα ποσοστά των λοιπών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες³².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LAWITZ E, LANDIS C, FLAMM S ET AL. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:918-926.
2. WEI L, WANG G, ALAMI N ET AL. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies- a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:839-849.

3. BROWN RS JR, BUTI M, RODRIGUES L ET AL. Glecaprevir/ pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020; 72:441-449.
4. MARTINELLO M, ORKIN C, COOKE G ET AL. Short-Duration Pan-Genotypic Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir for 6 Weeks Among People With Recent Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology* 2020;72:7-18.
5. PIETRO LAMPERTICO, MARIA BUTI, SCOTT FUNG et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May;5(5):441-453.
6. HYUNG JOON YIM, WON KIM, SANG HOON AHN et al. Besifovir Dipivoxil Maleate 144-Week Treatment of Chronic Hepatitis B: An Open-Label Extensional Study of a Phase 3 Trial. *Am J Gastroenterol* 2020 Aug;115(8):1217-1225.
7. HONG ZHANG, MIN WU, XIAOXUE ZHU et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of pradefovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Antiviral Res* 2020 Feb;174:104693.
8. MAN-FUNG YUEN, KOSH AGARWAL, EDWARD J GANE et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral effects of ABI-H0731, a hepatitis B virus core inhibitor: a randomised, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Feb;5(2):152-166.
9. FABIEN ZOULIM, OLIVER LENZ, JORIS J VANDENBOSSCHE et al. JNJ-56136379, an HBV Capsid Assembly Modulator, Is Well-Tolerated and Has Antiviral Activity in a Phase 1 Study of Patients With Chronic Infection. *Gastroenterology* 2020 Aug;159(2):521-533.e9.
10. MICHEL BAZINET, VICTOR PANTEA, GHEORGHE PLACINTA et al. Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology* 2020 Jun;158(8):2180-2194.
11. YOUNOSSI ZM, RATZIU V, LOOMBA R, ET AL. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10215):2184-2196.
12. CHALASANI N, ABDELMALEK MF, GARCIA-TSAO G, ET AL. Effects of Belaepectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology* 2020;158:1334-1345.e5.
13. LOOMBA R, MORGAN E, WATTS L, ET AL. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:829-838.
14. SCORLETTI E, AFOLABI PR, MILES EA, ET AL. Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158:1597-1610.
15. CRAVEN L, RAHMAN A, NAIR PARVATHY S, ET AL. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1055-1065.
16. KESSOKU T, IMAJO K, KOBAYASHI T, ET AL. Lubiprostone in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:996-1007.
17. RAHIM MN, RAN S, SHAH S. Safety and efficacy of budesonide during pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2020 Nov 14. doi: 10.1002/hep.31634).
18. NOGUCHI F, PO-SUNG CHU P, TANIKI N, ET AL. Long-term Observation of Cyclosporine as Second-line Therapy in Adults of Severe Acute Autoimmune Hepatitis *Hepatology* 2020. doi: 10.1002/hep.31597.
19. SHEN M, MEN R, FAN X, ET AL. Total glucosides of paeony decreases apoptosis of hepatocytes and inhibits maturation of dendritic cells in autoimmune hepatitis. *Biomed Pharmacother* 2020 Apr doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109911.
20. EKSTEEN B, BOWLUS C, MONTANO-LOZA A, ET AL. Efficacy and Safety of Cenicriviroc in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: PERSEUS Study. *Hepatol Commun* 22 December 2020, <https://doi.org/10.1002/hep4.1619>).
21. ROBERTS S, ISMAIL M, KANAGALINGAM G, ET AL. Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis *Hepatol Commun* 2020; 4:1332-45.
22. FINN RS, QIN S, IKEDA M, ET AL. Atezolizumab

- plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
23. FINN RS, RYOO BY, MERLE P, ET AL. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202.
24. QIN S, REN Z, MENG Z, ET AL. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:571-580.
25. LEE MS, RYOO BY, HSU CH, ET AL. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (G030140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020;21:808-820.
26. MAZZAFERRO V, CITTERIO D, BHOORI S, ET AL. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-956.
27. JANG WI, BAE SH, KIM MS, ET AL. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020;126:363-72.
28. KUZUYA T, ISHIGAMI M, ITO T, ET AL. Initial Experience of Ramucirumab Treatment After Lenvatinib Failure for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2020;40:2089-93.
29. LI J, XING J, YANG Y, ET AL. Adjuvant 131I-metuximab for hepatocellular carcinoma after liver resection: a randomised, controlled, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:548-60.
30. NOURI-VASKEH M, MALEK MAHDAVI A, AFSHAN H ET AL. Effect of curcumin supplementation on disease severity in patients with liver cirrhosis: A randomized controlled trial. *Phytother Res* 2020;34:1446-54.
31. ISRAELEN M, DAHL EK, MADSEN BS ET AL. Dobutamine reverses the cardio-suppressive effects of terlipressin without improving renal function in cirrhosis and ascites: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020;318:G313-G321.
32. DUNNE PDJ, SINHA R, STANLEY AJ ET AL. Randomised clinical trial: standard of care versus early-transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPSS) in patients with cirrhosis and oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:98-106.

Θεραπευτικές εξελίξεις στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Γ. Αξιάρης, Ε. Ζαμπέλη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Το ustekinumab είναι μία αντί-ιντερλευκίνη 23 που είναι αποτελεσματική και ασφαλής με βάση τα δεδομένα τριετίας, ενώ υπάρχουν λιγότερα δεδομένα σχετικά με το όφελός της στην περιπρωκτική νόσο Crohn
- Το ozanimod είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης και αναστέλλει την έξοδο των λεμφοκυττάρων από τους λεμφαδένες. Χορηγήθηκε σε ασθενείς με νόσο Crohn με καλά αποτελέσματα παρότι τίθενται ζητήματα ασφάλειας. Το etrasimod είναι ένας ακόμα αγωνιστής του υποδοχέα της σφιγγοσίνης που έδειξε να είναι αποτελεσματικός στην ελκώδη κολίτιδα σε μελέτη φάσης II
- Το upradacitinib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της JAK 1 κινάσης που χορηγήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα με καλά αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα του upradacitinib στην νόσο Crohn φαίνεται να είναι ασθενέστερη. Το ζήτημα της ασφάλειας είναι ανοιχτό για τους αναστολείς των JAK κινασών ιδίως μετά την αναφορά περιπτώσεων θρομβοεμβολικών επεισοδίων που σχετίστηκαν με την υψηλή δόση tofacitinib, έναν μη εκλεκτικό αναστολέα JAK για την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας
- Το mirikizumab είναι αντί-ιντερλευκίνη 23 που χορηγήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και παρότι το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθηκε η ενδοσκοπική ανταπόκριση ήταν αξιοσημείωτη. Η αντί-ιντερλευκίνη 23 έχει το πλεονέκτημα του πολύ καλού προφίλ ασφάλειας

Νόσος Crohn

Η μελέτη CALM έδειξε ότι οι παύοντες ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν adalimumab και παρακολούθησαν με βάση την στρατηγική αξιολόγησης κλινικής εικόνας και του βιοδείκτη καλπροτεκτίνη κοπράνων, οδηγήθηκαν σε ύφεση σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με όσους παρακολούθησαν με βάση τα συμπτώματά τους. Η στρατηγική εντατικής ενεργού παρακολούθησης των ασθενών σύμφωνα με αντικειμενικά κριτήρια όπως η καλπροτεκτίνη κοπράνων βασίζεται στην νέα στόχευση treat to target που έχει τα τελευταία χρόνια υιοθετηθεί για τις ΙΦΝΕ. Όταν μελετήθηκαν οι παράμετροι που σχετίζονται με το κόστος και συμπεριέλαβαν την ενεργότητα της νόσου, τις νοσηλείες, τα φάρμακα που χορηγήθηκαν αλλά και την παραγωγικότητα, φάνηκε ότι η στρατηγική treat to target είναι και οικονομικά συμφέρουσα, με την επιφύλαξη των διαφορών στα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο¹.

Η τριετής επέκταση της μελέτης IM - UNIFI που αφορούσε την διατήρηση της ύφεσης με ustekinumab στην νόσο Crohn, έδειξε ότι περίπου το 55% του συνόλου των ασθενών ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 156. Περί το 1/3 των ασθενών διέκοψε το φάρμακο. Δεν προέκυψαν νέα σήματα ασφάλειας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες του ustekinumab και του εικονικού. Το ποσοστό ανάδυσης αντισωμάτων έναντι του ustekinumab ήταν πολύ χαμηλό και ανήλθε σε 4.6%. Το ustekinumab φαίνεται να διατηρεί την αποτελεσματικότητά του για τους περισσότερους ασθενείς, είναι ελάχιστα ανοσογόνο και είναι πολύ καλά ανεκτό².

Η μελέτη LIRIC συνέκρινε την χειρουργική εξαίρεση του περιορισμένου (<40εκ) φλεγμαίνοντος τελικού ειλεού έναντι της θεραπείας με infliximab σε ασθενείς με νόσο Crohn που απέτυχαν στα ανοσοκατασταλτικά. Η μελέτη έδειξε ότι οι δύο στρατηγικές είναι συγκρίσιμες ως προς τη σχέση κόστους-οφέλους και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στα πλαίσια της παρακολούθησης των ασθενών αξιολογήθηκε η διάρκεια του αποτελέσματος, δηλαδή πόσος χρόνος χρειάστηκε για να χει-

ρουρηθούν ή να λάβουν θεραπεία με νέο φάρμακο. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 63 μήνες. 48% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή έπαιρναν ανοσοτροποητικά και 48% των ασθενών που έλαβαν infliximab χρειάστηκαν χειρουργική εξαίρεση. Ο μέσος χρόνος μέχρι να χρειαστεί πρόσθετη παρέμβαση (χειρουργείο ή φάρμακο) ήταν περίπου 33 μήνες και δεν διέφερε στις δύο ομάδες ασθενών. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η επιλογή του πρώιμου χειρουργείου στην L1 νόσο Crohn είναι ασφαλής και αποτελεσματική³.

Η περιπρωκτική νόσος αφορά μέχρι και 50% των ασθενών με νόσο Crohn. Η αντιμετώπισή της βασίζεται στον συνδυασμό αντί-TNF παραγόντων και χειρουργικής επέμβασης. Υπάρχουν ελάχιστα και ασθενή δεδομένα για τα νεότερα φάρμακα. Μία μετά-ανάλυση με στόχο να εξετάσει την αποτελεσματικότητα του ustekinumab, συμπεριέλαβε 396 ασθενείς με περιπρωκτική νόσο. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 41%, 40% και 55% τις εβδομάδες 8, 24 και 52, αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό ύφεσης ήταν περίπου 17%. Το ustekinumab είναι μία αντί-ιντερλευκίνη 12,23 που μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με περιπρωκτική νόσο⁴.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με το όφελος της δίαιτας χαμηλής σε FODMAPs στα συμπτώματα ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο σε ύφεση. Τα FODMAPs είναι ζυμώσιμοι δυσαπορρόφητοι υδατάνθρακες που βρίσκονται σε γαλακτοκομικά, φρούτα και λαχανικά, η κατανάλωση των οποίων σχετίζεται με συμπτώματα από το πεπτικό όπως μετεωρισμός και κοιλιακό άλγος. 52 ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση που όμως ανέφεραν συμπτώματα, τυχαιοποιήθηκαν και ακολούθησαν είτε δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs είτε ελεγχόμενη διατροφή υπό διαιτολογική παρακολούθηση για 4 εβδομάδες. Η πρώτη ομάδα είχε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων από το πεπτικό που θεωρήθηκαν λειτουργικά και όπως κατεδείχθη στα σχετικά ερωτηματολόγια. Οι δείκτες φλεγμονής και τα ερωτηματολόγια που αφορούσαν την αξιολόγηση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου δεν επηρεάστηκαν από την δίαιτα που ήταν χαμηλή σε FODMAPs. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η εν λόγω δίαιτα είναι ασφαλής και αποτελεσματι-

κή για ασθενείς με ΙΦΝΕ και επιμένοντα συμπτώματα που δεν αποδίδονται στην φλεγμονώδη νόσο⁵.

Το ozanimod είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης και προκαλεί εσωτερική του υποδοχέα με αποτέλεσμα την αναστολή της εξόδου των λεμφοκυττάρων από τους λεμφαδένες. Το φάρμακο χορηγήθηκε στα πλαίσια μελέτης φάσης II σε 69 ασθενείς με νόσο Crohn, οι μισοί εκ των οποίων είχαν αποτύχει σε αντί-TNF παράγοντες. Δεν υπήρχε σκέλος ελέγχου. Το φάρμακο χορηγήθηκε από το στόμα. Τα ποσοστά κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης την εβδομάδα 12 ήταν 45,8% και 26,7%, αντίστοιχα. Οι συνθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυτές που αποδόθηκαν σε έξαρση της νόσου. Μελέτες φάσης III είναι σε εξέλιξη⁶.

Μία συστηματική ανασκόπηση μελέτησε το όφελος του συνδυασμού αντί-TNF παραγόντων με στεροειδή για την επίτευξη της ύφεσης σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn. Συμπεριελήφθησαν 4354 ασθενείς, εκ των οποίων 1653 έπαιρναν κορτικοειδή. Κλινική ύφεση επιτεύχθηκε σε 32% και 35,5% των ασθενών υπό συνδυασμό και μονοθεραπεία, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση κορτικοειδών δεν φαίνεται να προσθέτει όφελος στην θεραπεία με αντί-TNF για την επίτευξη ύφεσης και με δεδομένους τους κινδύνους από την χορήγησή τους η σύσταση των συγγραφέων είναι για ταχεία μείωσή τους εφόσον ο ασθενής έχει ξεκινήσει αγωγή με αντί-TNF παράγοντα⁷.

Η ενδοσκοπική διαστολή εγγύς στενώσεων με εντεροσκόπιο (balloon assisted) στην νόσο Crohn μελετήθηκε στα πλαίσια μίας ανασκόπησης που συμπεριέλαβε 463 ασθενείς. Σημειώνεται ότι οι συχνότερες περιπτώσεις διαστολών είναι αυτές που αφορούν τον τελικό ειλεό ή θέσεις χειρουργικής ειλεοκολικής αναστόμωσης που είναι προσβάσιμες με το κολοσκόπιο. Η τεχνική επιτυχία και το άμεσο κλινικό όφελος ήταν υψηλά: 94% και 82%, αντίστοιχα. Στους μισούς ασθενείς τα συμπτώματα υποτροπίασαν και τα 2/3 των ασθενών χρειάστηκαν επαναληπτική διαστολή ή χειρουργείο. Σημειώνεται ότι η ενεργότητα καθώς και η συνύπαρξη νόσου στο παχύ έντερο ήταν παράμετροι που σχετίστηκαν με αποτυχία και υποτροπή. Μείζονες επιπλοκές αναφέρθηκαν σε 5% των ασθενών. Η ενδο-

σκοπική διαστολή είναι μία μέθοδος βραχυπρόθεσμης αποφυγής του χειρουργείου⁸.

Οι αναστολείς των JAK κινασών είναι μικρά μόρια χορηγούμενα από του στόματος τα οποία δρουν αναστέλλοντας την μεταβίβαση του φλεγμονώδους σήματος των κυτταροκινών προς το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα. Το tofacitinib χρησιμοποιείται ήδη στην ελκώδη κολίτιδα, αλλά υπάρχει προβληματισμός για ζητήματα ασφάλειας. Μία ανασκόπηση και μετά-ανάλυση συγκέντρωσε όλες τις τυχαίοποιημένες μελέτες που αφορούσαν την χορήγηση tofacitinib, upadacitinib, filgotinib και baricitinib σε 66159 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, αγκυλοποιητική αρθρίτιδα και ψωρίαση. Διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς JAK κινασών, ενώ ο κίνδυνος για τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και η θνητότητα δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών και πληθυσμού ελέγχου⁹.

Το upadacitinib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της JAK κινάσης 1. Χορηγήθηκε σε ανθεκτικούς σε βιολογικούς παράγοντες ασθενείς με νόσο Crohn στα πλαίσια μελέτης φάσης II. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 16 δεν επιτεύχθηκε αλλά η ενδοσκοπική ύφεση επιτεύχθηκε σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς που πήραν διάφορες δόσεις του φαρμάκου σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο εκδήλωσαν σοβαρές λοιμώξεις και δυσλιπιδαιμία. Μελέτη φάσης III είναι σε εξέλιξη¹⁰.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ιντερλευκίνη-23 εμπλέκεται στην παθογένεια της ελκώδους κολίτιδας. Το mirikizumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της υπομονάδος p19 της ιντερλευκίνης 23. Σε μία πολυκεντρική μελέτη φάσης II, οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια τις εβδομάδες 0, 4 και 8 εικονικό φάρμακο (n=63) ή mirikizumab σε δόση 50mg (n=63) ή 200mg (n=62) με δυνατότητα τιτλοποίησης ή σταθερή δόση miriki-

zumab 600mg (n=61). Σημειώνεται ότι το 63% των ασθενών της μελέτης είχαν προηγούμενη έκθεση σε τουλάχιστον ένα βιολογικό παράγοντα και 1/3 των ασθενών είχαν εμπειρία περισσότερων των 2 βιολογικών παραγόντων. Την εβδομάδα 12 επέτυχαν κλινική ύφεση 15,9% (P =,066), 22,6% (P =,004), και 11,5% (P =,142) των ασθενών που έλαβαν 50mg, 200mg, και 600mg mirikizumab, αντίστοιχα έναντι του 4,8% των ασθενών που έλαβαν placebo. Το πρωτεύον καταληκτικό δεν επιτεύχθηκε καθώς η βελτίωση για την δόση των 600 mg δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με το εικονικό. Οι ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία συντήρησης με υποδόρια χορηγούμενο mirikizumab σε δόση 200mg, χορηγούμενο κάθε 4 εβδομάδες (n=47) ή κάθε 12 εβδομάδες (n=46). Την εβδομάδα 52 οι μισοί περίπου ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο ανά 4 εβδομάδες διατήρησαν την ύφεση. Το mirikizumab φαίνεται να επάγει κλινική ανταπόκριση, αλλά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής ύφεσης εκκρεμεί να διεκκρινοσεί¹¹.

Το etrasimod είναι ένας από του στόματος ρυθμιστής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης. Σε μία διπλή τυφλή μελέτη φάσης II αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του etrasimod σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 156 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν είτε το φάρμακο σε δόση 1mg/ημέρα (n=52), 2mg/ημέρα (n=50), είτε placebo (n=54) για 12 εβδομάδες. Την εβδομάδα 12, η ομάδα των ασθενών που έλαβε etrasimod 2mg/ημέρα είχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση του Mayo σκορ ενεργότητας (συχνότητα κενώσεων, απώλεια αίματος από το ορθό και ενδοσκοπικά ευρήματα) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ίδια ομάδα παρουσίασε και σημαντική ενδοσκοπική βελτίωση σε ποσοστό 41,8% έναντι 17,8% για όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το etrasimod σε δόση 2mg είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για τον ρόλο του στην θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας¹².

Το upadacitinib χορηγήθηκε σε 250 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα,

εκ των οποίων οι μισοί είχαν εκτεθεί και αποτύχει σε περισσότερους από 2 βιολογικούς παράγοντες. Την εβδομάδα 8, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν διάφορες δόσεις του upadacitinib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ήταν σε ύφεση. Η ενδοσκοπική και ιστολογική ανταπόκριση ήταν επίσης σημαντικά καλύτερα στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν upadacitinib. Διαπιστώθηκαν μία περίπτωση έρπητα ζωστήρα και μία περίπτωση πνευμονικής εμβολής σε ασθενή που είχε διακόψει το φάρμακο, ενώ παρατηρήθηκαν διαταραχές στις τιμές των λιπιδίων και της CPK. Το φάρμακο διερευνάται περαιτέρω σε μελέτες φάσης III¹³.

Το cobitolimob είναι ένα ολιγονουκλεοτίδιο το οποίο ενεργοποιεί τον υποδοχέα Toll 9 (TLR9) και χορηγείται τοπικά δια υποκλυσμού. Σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη φάσης II, αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διάφορων δοσολογικών σχημάτων σε ασθενείς με αριστερόπλευρη μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 213 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε cobitolimob σε διάφορα σχήματα, χορηγούμενα ανά εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα, είτε εικονικό φάρμακο. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν το σχήμα δύο υποκλυσμών 250mg ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 6 σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασε το 4% των ασθενών (κυρίως επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας, κήλη και μία περίπτωση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR9 αποτελεί έναν νέο θεραπευτικό στόχο, ο ρόλος του οποίου θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες φάσης III¹⁴.

Το golimumab είναι υποδόρια χορηγούμενο μονοκλωνικό αντί-TNF αντίσωμα για την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Η μελέτη GO-LEVEL είχε ως στόχο να διερευνηθεί τα βέλτιστα επίπεδα golimumab στον ορό. Στη φάση επαγωγής της ύφεσης συμπεριελήφθησαν 39 ασθενείς από τους οποίους 15 (39%) ήταν σε κλινική και βιοχημική ύφεση την εβδομάδα 6. Η διάμεση τιμή επιπέδων golimumab ήταν υψηλότερη στους ασθενείς σε ύφεση (5μg/ml έναντι 3,1μg/ml). Η τιμή 3,8 μg/ml είχε την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Στη φάση διατήρησης της ύφεσης συμμετείχαν 63

ασθενείς από τους οποίους οι 31 (49%) σε συνδυασμένη κλινική και εργαστηριακή ύφεση. Τα επίπεδα golimumab ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα ασθενών με συνδυασμένη ύφεση (2,9µg/ml έναντι 2,1µg/ml). Η τιμή 2,4µg/ml είχε την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Οι συγγραφείς προκρίνουν την βελτιστοποίηση της θεραπείας με golimumab με την βοήθεια της μέτρησης των επιπέδων του φαρμάκου και τις προτεινόμενες τιμές-στόχους 3,8 και 2,4 την εβδομάδα 6 και στην φάση συντήρησης, αντίστοιχα¹⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. REMO PANACCIONE, JEAN-FREDERIC COLOMBEL · SIMON P L TRAVIS ET AL. Tight control for Crohn's disease with adalimumab-based treatment is cost-effective: an economic assessment of the CALM trial. *Gut* 2020 Apr;69(4):658-664.
2. STEPHEN B HANAUER · WILLIAM J SANDBORN , BRIAN G FEAGAN ET AL . IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2020 Jan 1;14(1):23-32.
3. TOER W STEVENS, MARIA L HAASNoot, GEERT R D'HAENS ET AL. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Oct;5(10):900-907.
4. MOHAMED ATTAUABI, JOHAN BURISCH, JAKOB BENEDICT SEIDELIN. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature *Scand J Gastroenterol* 2020 Dec 2;1-6.
5. SELINA R COX, JAMES O LINDSAY, SÉBASTIEN FROMENTIN ET AL. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020 Jan;158(1):176-188.e7.
6. BRIAN G FEAGAN, WILLIAM J SANDBORN, SILVIO DANESE ET AL. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Sep;5(9):819-828.
7. DAVID M FALECK, EUGENIA SHMIDT , RUIQI HUANG ET AL. Effect of Concomitant Therapy With Steroids and Tumor Necrosis Factor Antagonists for Induction of Remission in Patients With Crohn's Disease: A Systematic Review and Pooled Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hep* 2020 Jun 20;S1542-3565(20)30847-8.
8. DOMINIK BETTENWORTH , ARNE BOKEMEYER , LEI KOU ET AL. Systematic review with meta-analysis: efficacy of balloon-assisted enteroscopy for dilation of small bowel Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 Oct;52(7):1104-1116.
9. PABLO A OLIVERA · JUAN S LASA , STEFANOS BONOVAS ET AL. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020 May;158(6):1554-1573.e12.
10. WILLIAM J SANDBORN · BRIAN G FEAGAN, EDWARD V LOFTUS JR ET AL. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2020 Jun;158(8):2123-2138.e8.
11. SANDBORN WJ, FERRANTE M, BHANDARI BR, ET AL. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(3):537-549.e10.
12. SANDBORN WJ, PEYRIN-BIROULET L, ZHANG J, ET AL. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(3):550-561.
13. WILLIAM J SANDBORN , SUBRATA GHOSH , JULIAN PANES ET AL. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020 Jun;158(8):2139-2149.e14.
14. ATREYA R, PEYRIN-BIROULET L, KLYMENKO A, ET AL. Cobitolimod for moderate-to-severe, left-sided ulcerative colitis (CONDUCT): a phase 2b randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging induction trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(12): 1063-1075.
15. SAMAAAN MA, CUNNINGHAM G, TAMILARASAN AG, ET AL. Therapeutic thresholds for golimumab serum concentrations during induction and maintenance therapy in ulcerative colitis: results from the GO-LEVEL study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):292-302.

Πάγκρεας

Β. Γκάγκαρη, Σπ. Μιχόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της επείγουσας ERCP και σφιγκτηροτομής σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία σε ασθενείς με αναμενόμενη σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας (σύμφωνα με τη CRP, το IMRIE score και το ACCUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II score) χωρίς ταυτόχρονη χολαγγειίτιδα. Βρέθηκε ότι τα ποσοστά θνητότητας και μειζόνων επιπλοκών (οργανική ανεπάρκεια, βακτηριαιμία, πνευμονία, παγκρεατική νέκρωση) στους 6 μήνες ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Διαφορά υπήρχε μόνο στο ποσοστό εμφάνισης χολαγγειίτιδας το οποίο ήταν μικρότερο στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ERCP. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη μελέτη αυτή προτείνεται η συντηρητική θεραπεία στους ασθενείς αυτούς με εξαίρεση τους ασθενείς με χολαγγειίτιδα ή επίμονη χολόσταση στους οποίους προτείνεται η ERCP1.

Σε μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της δικλοφαινάκης και της τραμαδόλης όσον αφορά στην αναλγησία σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 46 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα έλαβε δικλοφαινάκη και η άλλη τραμαδόλη. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στη μείωση του άλγους, στην ανάγκη χορήγησης συμπληρωματικής αναλγητικής αγωγής και στη χρονική διάρκεια του άλγους. Επίσης, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων².

Σε μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη συγκρίθηκε το πρώιμο χειρουργείο με την ενδοσκοπική προσέγγιση όσον αφορά στην αναλγησία σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 88 ασθενείς. Η μία ομάδα ασθενών υποβλήθηκε σε πρώιμο χειρουργείο ενώ η άλλη σε φαρμακευτική θεραπεία και επί ανάγκης σε ενδοσκοπική λιθοτριψία αρχικά και σε δεύτερο χρόνο σε χειρουργείο. Το follow-up διήρκησε 18 μήνες. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρώιμο χειρουργείο εμφάνισαν χαμηλότερα Izbicki pain score (σκορ αξιολόγησης του άλγους). Επίσης το ποσοστό πλήρους ή μερικής ύφεσης του άλγους ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα που υποβλήθηκε σε πρώιμο χειρουργείο. Τέλος, όσον αφορά στις επιπλοκές, στη θνητότητα, στις νοσηλείες, στη λειτουργία του παγκρέατος και στην ποιότητα ζωής δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων³. Είναι γνωστό ότι η χορήγηση υπόθετου ινδομεθακίνης 100mg είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όμως, η βέλτιστη δόση ινδομεθακίνης δεν είναι γνωστή και η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας παραμένει υψηλή.

Σε μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης διπλάσιας δόσης ινδομεθακίνης στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας μετά από ERCP σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στη μελέτη συμμετείχαν 1100 περίπου ασθενείς. Η μία ομάδα ασθενών έλαβε αμέσως μετά τη ERCP 2 υπόθετα των

50 mg ινδομεθακίνης και 1 υπόθετο placebo (standard dose group) και η άλλη ομάδα 3 υπόθετα των 50 mg ινδομεθακίνης (high dose group). Τέσσερις ώρες μετά την ERCP οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε την υψηλή δόση έλαβαν ένα επιπλέον υπόθετο των 50mg ινδομεθακίνης ενώ οι ασθενείς της ομάδας της κλασσικής δόσης (standard dose) έλαβαν ένα επιπλέον υπόθετο placebo. Βρέθηκε ότι η διπλάσια δόση ινδομεθακίνης δεν προσέφερε κανένα πλεονέκτημα αλλά και ότι η επίπτωση της παγκρεατίτιδας στους ασθενείς υψηλού κινδύνου παρέμεινε υψηλή. Επιπλέον, το 1% των ασθενών της ομάδας που έλαβε την υψηλή δόση εμφάνισε οξεία νεφρική βλάβη και ένας ασθενής της ίδιας ομάδας παρουσίασε παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένας ασθενής της κλασσικής δόσης εμφάνισε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όλες οι περιπτώσεις (19) ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και οξείας παγκρεατίτιδας μετά την ERCP (141) θεωρήθηκαν σοβαρές και χρειάστηκαν νοσηλεία. Τέλος, δεν περιγράφηκε καμία αλλεργική αντίδραση ή περίπτωση θανάτου στις 30 ημέρες follow-up⁴.

Σε μία προοπτική μελέτη εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοσκοπικής τοποθέτησης πλήρως επικαλυμμένου αυτοδιασπώμενου μεταλλικού stent (FCSEMS) σε ασθενείς με καλοήθεις στενώσεις των χοληφόρων (BBSs). Στη μελέτη συμμετείχαν 30 ασθενείς με BBSs (στους 13 λόγω αναστομώσεων μετά από μεταμόσχευση ήπατος, στους 12 λόγω ηπατοδωδεκαδακτυλικών αναστομώσεων, στους 2 μετά από χολοκυστεκτομή και στον 1 μετά από ηπατεκτομή). Το ποσοστό τεχνικής επιτυχίας τοποθέτησης του stent ήταν 100% και όλα τα stent αφαιρέθηκαν επιτυχώς μετά από 90 ημέρες. Το ποσοστό διάνοιξης της στένωσης ήταν 96%. Επανεμφάνιση της στένωσης παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς με ηπατοδωδεκαδακτυλικές αναστομώσεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισε το 12% των ασθενών. (χολαγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα και διάρρηξη)⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SCHEPERS NJ, HALLENSLEBEN ND, BESELINK MG ET AL. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphinc-

- terotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2020 ;396 (10245):167-176.
2. KUMAR NS, MUKTESH G, SAMRA T ET AL. Comparison of efficacy of diclofenac and tramadol in relieving pain in patients of acute pancreatitis: A randomized parallel group double blind active controlled pilot study. *Eur J Pain* 2020;24:639-648.
 3. ISSA Y, KEMPENEERS MA, BRUNO MJ ET AL. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 ; 323: 237-247.
 4. FOGEL EL, LEHMAN GA, TARNASKY P ET AL. Rectal indometacin dose escalation for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high-risk patients: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:132-141.
 5. SATO T, KOGURE H, NAKAI Y ET AL. A prospective study of fully covered metal stents for different types of refractory benign biliary strictures. *Endoscopy* 2020;52:368-376.

Νοσήματα ερειστικού συστήματος

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Μ. Μαυρικάκης, Γ. Γιαννόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- *Επικαιροποιημένες Συστάσεις Ευρωπαϊκής Ρευματολογικής Εταιρείας (EULAR) για την αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας*
- *Θεραπευτικός Αλγόριθμος ανά φάσεις της νόσου*
- *Μονοθεραπεία και Συνδυασμοί Φαρμάκων*
- *Νεότερα εν χρήσει φάρμακα*
- *Επικαιροποιημένες Συστάσεις Ευρωπαϊκής Ρευματολογικής Εταιρείας (EULAR) για την αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας*
- *Βασικές και Ειδικές Συστάσεις*
- *Μονοθεραπεία και Συνδυασμοί φαρμάκων*
- *Συνθετικά Τροποποιητικά Φάρμακα*
- *Βιολογικοί Παράγοντες εν χρήσει για τη νόσο*
- *Ενθαρρυντικά τα αποτελέσματα από την χορήγηση της μελιμονάμης και της βοκλοσορίνης για την θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου*
- *Δεν συστήνεται η χορήγηση των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών – ανταγωνιστών του παράγοντα Χα για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Εξαιρέση η περίπτωση μη επίτευξης του INR – στόχου, παρά την συμμόρφωση στην αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ*
- *Η ριτουξιμάμη ή η εκουλιζουμάμη μπορούν να αποτελέσουν λύση σε περιπτώσεις καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου που δεν ανταποκρίνεται στην αγωγή με ηπαρίνη, υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών και πλασμαφαίρεση*
- *Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης έχει θέση στην θεραπευτική στρατηγική για την πρόληψη των υποτροπών των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο*
- *Η χορήγηση τοσιλιζουμάμης ή ουστεκινουμάμης σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ελαττώνει την συχνότητα υποτροπών και συμβάλλει στην μείωση της συνολικής δόσης και της χρονικής διάρκειας χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών*

- Βιολογικοί παράγοντες όπως η εκουλιζουμάμπη ή μικρά από του στόματος μόρια όπως η αβακοπάνη, που αναστέλλουν την δράση του συστατικού C5 της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, μπορεί να έχουν θέση στην αντιμετώπιση επιθετικών μορφών ANCA- σχετιζόμενων αγγειιτίδων όταν η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη, σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις κορτικοειδών, αποτυγχάνει
- Η διάμεση πνευμονοπάθεια αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και κακής ποιότητας ζωής στην συστηματική σκλήρυνση
- Όλοι οι ασθενείς με σκληροδερμία πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό απεικονιστικό και λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων από την αρχή της διάγνωσης
- Η έγκαιρη ανίχνευση της διάμεσης πνευμονοπάθειας και ο εντοπισμός των ασθενών που η νόσος τους τείνει να εξελιχθεί σε ίνωση, έχουν καθοριστική σημασία προκειμένου, με την θεραπευτική παρέμβαση, να ανακοπεί ή να καθυστερήσει η δυσμενής εξέλιξη
- Τα διαθέσιμα μέχρι σήμερα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που μπορεί να ανακόψουν ή να καθυστερήσουν την εξέλιξη της πνευμονικής νόσου, είναι η κυκλοφωσφαμίδη, το μυκοφαινολικό και η ριτουξιμάμπη
- Η νιντεντανίμπη, βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της διάμεσης πνευμονοπάθειας του σκληροδέματος, αν χορηγηθεί σε συνδυασμό με ανοσοτροποποιητικά

Επικαιροποιημένες Συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ρευματολογικής Εταιρείας (EULAR) για την αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας¹

Οι συστάσεις των μεγάλων επιστημονικών εταιρειών έχουν ευρεία εφαρμογή. Όμως με την πάροδο του χρόνου με τη συλλογή νέων κλινικών δοκιμών, εργαστηριακών ευρημάτων και στατιστικών αναλύσεων δυνατόν να αλλάξουν ώστε να γίνουν πιο εύχρηστες, ακριβέστερες και περισσότερον αξιόπιστες^{2,3,4}

Οι επικαιροποιημένες Συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς

Αρθρίτιδας διακρίνονται σε βασικές αρχές και ειδικές συστάσεις.

A. Βασικές αρχές

1. Η θεραπεία των ασθενών με RA θα πρέπει να σκοπεύει στην καλύτερη φροντίδα τους και θα πρέπει να βασίζεται στην κοινή σύμφωνη απόφαση ασθενούς – ιατρού.
2. Η θεραπευτική απόφαση πρέπει να βασίζεται στην ενεργότητα της νόσου, στην ασφάλεια των φαρμάκων, στην ύπαρξη συνοσηροτήτων και στην εξέλιξη των δομικών βλαβών των αρθρώσεων.
3. Οι ρευματολόγοι θα πρέπει να είναι οι κατ' εξοχήν θεράποντες ιατροί.
4. Οι ασθενείς πιθανόν να χρειαστούν ποικιλία φαρμάκων με διαφορετικόν τρόπον

δράσεως λόγω ετερογένειας της νόσου και να χρειαστούν πολλαπλές επιτυχείς θεραπείες στη διάρκεια της ζωής τους.

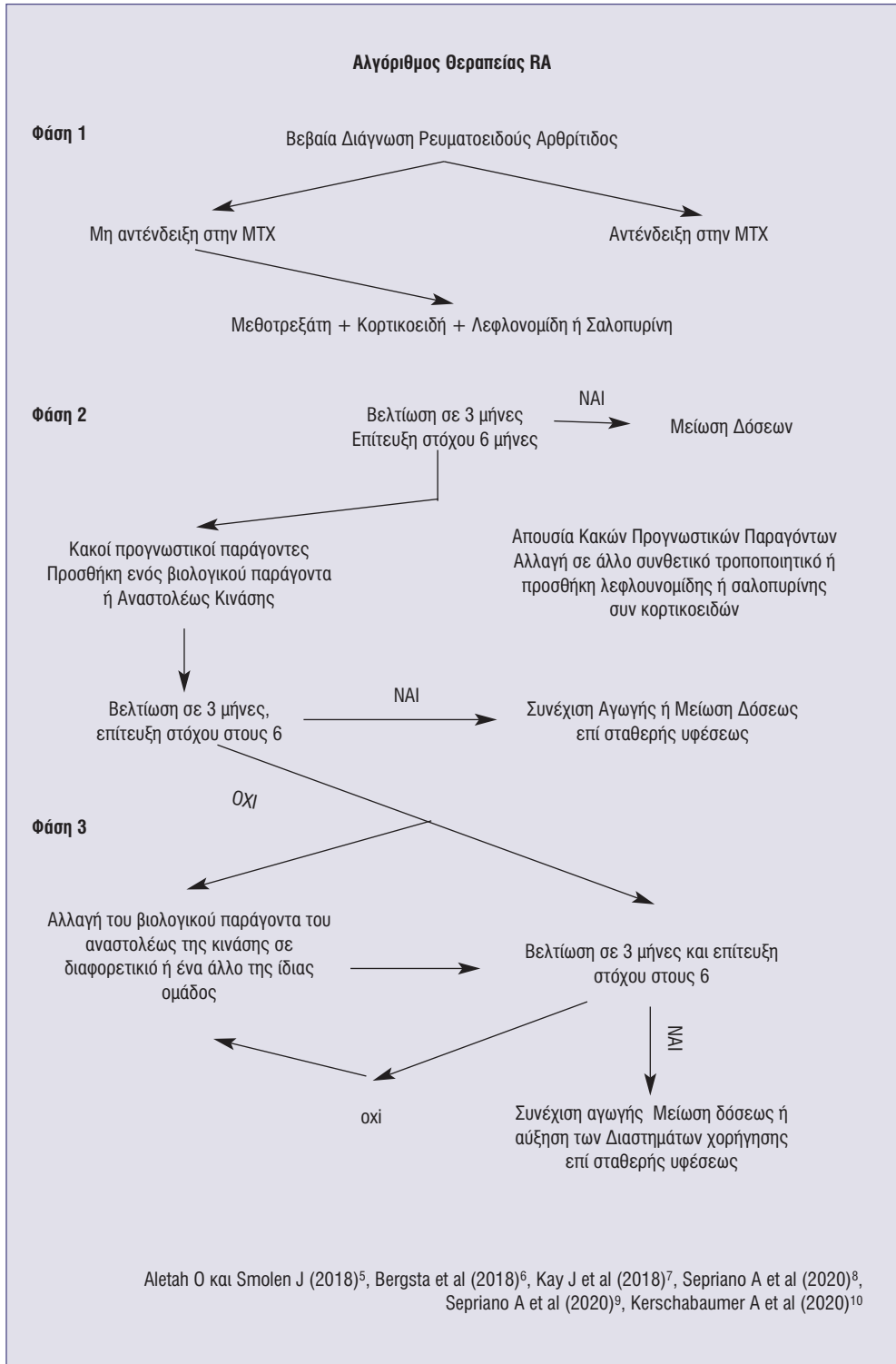
5. Οι ασθενείς μπορεί να περιπέσουν σε υψηλό, ατομικό, ιατρικό και κοινωνικό κόστος που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν από τον ρευματολόγο προ της ενάρξεως της θεραπείας.

B. Θεραπευτικές συστάσεις

1. Η θεραπεία με τροποποιητικά φάρμακα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν ενωρίτερα από τη διάγνωση της νόσου.
2. Η θεραπεία πρέπει να αποσκοπεί στο να φθάσουμε στο στόχο σταθερής υφέσεως ή χαμηλής ενεργότητας της νόσου σε κάθε ασθενή.
3. Η παρακολούθηση του ασθενούς με ενεργό νόσο πρέπει να είναι συχνή τους 3 πρώτους μήνες, εάν δεν υπάρχει βελτίωση και ο στόχος δεν έχει επιτευχθεί στους 6 μήνες απαιτείται αλλαγή αγωγής.
4. Η μεθοτρεξάτη είναι η πρώτη επιλογή ενάρξεως θεραπείας. Αποτελεί επίσης τη βάση θεραπείας συνδυασμού με άλλα τροποποιητικά φάρμακα, αλλά μπορεί να συνδυασθεί και με κορτικοειδή. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι όταν χορηγείται από τους στόματος ή υποδοριώς μπορεί ανά εβδομάδα να αυξάνεται η δόση κατά 0.3 mg/kg εντός 3 – 6 εβδομάδων. Στο Δυτικό ημισφαίριο η μέγιστη δόση θα είναι περί τα 20-25 mg εβδομαδιαίως. Η συγχορήγηση φυλλικού οξέος είναι υποχρεωτική.
5. Σε ασθενείς όπου η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή η λεφλουνομίδη ή η σουλφασαλαζίνη πρέπει να αποτελεί εναλλακτική πρώτη επιλογή. Συζητήθηκε αν σ' αυτή τη σύσταση μπορεί να προστεθούν τα ανθελανοσιακά και κυρίως η υδροξυχλωροκίνη. Η θέση τους περιορίζεται μόνο σε ασθενείς με πολύ ήπια νόσο.
6. Βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοειδών θεωρείται ωφέλιμη κατά την έναρξη της αγωγής ή σε αλλαγή των τροποποιητικών φαρμάκων, σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και οδούς χορήγησης, αλλά πρέπει να μειώνονται γρήγορα εφόσον το

επιτρέπει η κλινική κατάσταση, στοχεύοντας στην διακοπήν στους 3 μήνες. Χαμηλή δόση θεωρείται η <7,5 mg/24 πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου.

7. Αν δεν επιτευχθεί ο στόχος με το πρώτο συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο, αλλά δεν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες, επιβάλλεται η αλλαγή ή η προσθήκη ενός δεύτερου τροποποιητικού φαρμάκου (λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη συν κορτικοειδή). Κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι:
 - α. Επιμένουσα μέτρια ή υψηλή ενεργότητα της νόσου παρά τη χρήση συνθετικών τροποποιητικών φαρμάκων
 - β. Υψηλές τιμές ουσιών οξείας φάσεως
 - γ. Μεγάλος αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων
 - δ. Θετικά τα αντι-CCP αντισώματα ιδίως σε υψηλούς τίτλους
 - ε. Παρουσία πρώιμων οστικών διαβρώσεων
 - στ. Αναποτελεσματικότητας δύο ή περισσοτέρων συνθετικών τροποποιητικών φαρμάκων
8. Αν δεν επιτευχθεί ο στόχος με τα πρώτα συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα, αλλά υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες, ένας βιολογικός παράγων ή ένα συνθετικό φάρμακο στοχευμένης θεραπείας μικρών μορίων πρέπει να προστεθεί (αναστολείς τυροσινικής κινάσης). Λόγω της αυτής αποτελεσματικότητας δεν υπάρχει προτίμηση μεταξύ των δύο. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάματα.
9. Οι βιολογικοί παράγοντες και οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης μπορεί να συνδυασθούν με ένα συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο. Αν δεν μπορεί να χορηγηθεί συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο. Αν δεν μπορεί να χορηγηθεί συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο, ο συνδυασμός αναστολέως της IL-6 και αναστολέως της κινάσης πλεονεκτεί έναντι των βιολογικών παραγόντων.
10. Αν ένας βιολογικός παράγων ή ένας αναστολέας της κινάσης έχουν αποτύχει, ένας άλλος βιολογικός παράγων ή ένας



άλλος αναστολέας της τυροσινικής κινάσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

11. Αν ένας ασθενής ευρίσκεται σε μόνιμη ύφεση μετά και την διακοπή των κορτικοειδών, η θεραπεία με τον βιολογικό παράγοντα ή τον αναστολέα της κινάσης μπορεί να διακοπεί, ειδικότερα αν η θεραπεία αυτή συνδυάζεται με συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα. Πρώτα πρέπει να διακοπούν ο βιολογικός παράγων ή ο αναστολέας της κινάσης και μετά τα συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα.
12. Εάν ένας ασθενής είναι σε μόνιμη ύφεση μπορεί να διακοπούν και τα συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SMOLEN J ET AL (2020): EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 79:685-699.
2. NASH D (2020): EULAR RA recommendations efficacy and safety systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 79:679-680.
3. MIAN A ET AL (2019): A systematic review of guidelines for management of RA. *BMC Rheumatol* 3.
4. YATES M ET AL (2019): Variations and implications of treatment decisions in early RA. *Rheumatology* 2019:364.
5. ALETAHA D AND SMOLEN J (2018): Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *JAMA* 320:1360.
6. BERGSTRA SA ET AL (2018): Inequity in a access to β-DMARP care and how it influences outcomes across countries worldwide. *Ann Rheumatic Dis* 77:1413-20.
7. KAY ET AL (2018): Consensus based recommendations for the use biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 77:165-74.
8. SERPIANO A ET AL (2020): Safety of synthetic and biological DMARDs. A systematic literature review informin the 2019 update recommendations of EULAR for the management of RA. *Ann Rheum Dig* 79:747-57.
9. SERPIANO A ET AL (2020): Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic review. *Ann Rheum Dis* 79:760-770.
10. KERSCHBAUER A ET AL: Efficacy of pharmacological treatment in RA. *Ann Rheum Dis* 79:741-59.

Επικαιροποιημένες Συστάσεις EULAR για την Αντιμετώπιση της Ψωριασικής Αρθρίτιδας¹

Οι επικαιροποιημένες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ρευματολογικής Εταιρείας περιλαμβάνουν βασικές αρχές και ειδικές συστάσεις^{12,13}.

A. Βασικές αρχές

1. Η ψωριασική αρθρίτις είναι μια ετερογενής και δυναμικά σοβαρή νόσος που απαιτεί τη συμμετοχή πολλών ειδικοτήτων.
2. Η θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδος πρέπει να σκοπεύει στην καλύτερη φροντίδα των ασθενών και να βασίζεται στην κοινή σύμφωνη απόφαση ασθενούς – ιατρού.
3. Οι ρευματολόγοι είναι οι ειδικοί που πρέπει να αντιμετωπίζουν τις μυοσκελετικές εκδηλώσεις της νόσου. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική προσβολή του δέρματος η συνεργασία ρευματολόγου και δερματολόγου για τη διάγνωση και θεραπεία θεωρείται απαραίτητη.
4. Η πρωταρχική επιτυχία για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδος είναι να μεγιστοποιήσει την ποιότητα ζωής των ασθενών, να ελέγξει τα συμπτώματα, να προλάβει τις δομικές αλλοιώσεις, να αποκαταστήσει την κοινωνική συμμετοχή και να ελέγξει τη φλεγμονή.
5. Στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδος πρέπει να ληφθεί υπόψη κάθε μυοσκελετική εκδήλωση και να προσαρμοσθεί ανάλογα η θεραπεία.
6. Στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδος μη μυοσκελετικές εκδηλώσεις (από δέρμα, οφθαλμούς, πεπτικό σύστημα), οι συνοσηρότητες όπως μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα, κατάθλιψη πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν^{12,13}.

B. Ειδικές συστάσεις

1. Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην ύφεση ή εναλλακτικά στη χαμηλή ενεργότητα

- της νόσου με τακτική εκτίμηση της ενεργότητας και κατάλληλη προσαρμογή της θεραπείας.
2. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ύφεση των μυοσκελετικών σημείων και συμπτωμάτων. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος πρέπει να λαμβάνεται υπό όψιν. Έχουν ένδειξη σε ήπια υμενίτιδα ή καθόλου υμενίτιδα κυρίως του αξονικού σκελετού. Δυνατόν να συνδυασθούν με τοπικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών. Δεν δρουν στις ενθεσοπάθειες και στη δερματική ψωρίαση. Σε περιφερική αρθρίτιδα η διάρκεια αγωγής δεν πρέπει να υπερβαίνει τον μήνα. Αν επιμένει η ενεργότητα της νόσου πρέπει να αποφασισθούν εναλλακτικές θεραπείες. Αν προεξάρχει η αξονική προσβολή η διάρκεια μπορεί να παραταθεί μέχρι τις 12 εβδομάδες.
 3. Τοπικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών εφαρμόζονται ως συμπληρωματική αγωγή. Συστηματικά κορτικοειδών μπορεί να χρησιμοποιηθούν με μεγάλη προσοχή, στη μικρότερη δραστική δόση και για βραχύ χρονικό διάστημα.
 4. Σε ασθενείς με πολυαρθρίτιδα, ένα συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο πρέπει να αρχίσει άμεσα κατά προτίμηση μεθοτρεξάτη, ιδίως σε αυτούς με σχετική προσβολή δέρματος. Ο αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων πρέπει να είναι >5. Δυνατόν να προηγηθεί βραχεία χορήγηση ΜΣΑΦ. Η μεθοτρεξάτη έχει παρόμοια δράση στην αρθροπάθεια, την προσβολή του δέρματος, την ενθεσοπάθεια, τη λειτουργικότητα, όπως και η ετανερσέπτη, και είναι πολύ φθηνή. Η δοσολογία είναι περί τα 25 mg/ανά εβδομάδα. Η χρήση ταυτόχρονα φυλλικού οξέος είναι υποχρεωτική. Άλλα φάρμακα αλλά με λιγότερη δράση στις δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν όπως η λεφλουνομίδη. Στη ψωριασική αρθρίτιδα δεν ενδείκνυται η κυκλοσπορίνη^{6,7}.
 5. Σε ασθενείς με μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα με κακούς προγνωστικούς παράγοντες (Δομική βλάβη αρθρώσεως, αυξημένη ΤΚΕ, CRP, δακτυλίτις, ψωριασική ουχία) ένα συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο επιβάλλεται. Η δακτυλίτις σχετίζεται με δομική βλάβη της άρθρωσης και γι' αυτό θεωρείται κακός προγνωστικός παράγων. Τα ΜΣΑΦ δε δρουν στη δακτυλίτιδα.
 6. Σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση τουλάχιστον σε ένα συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο, συνιστάται θεραπεία με ένα βιολογικό παράγοντα και ιδίως αν συνυπάρχει σχετική προσβολή δέρματος. Προτιμώνται ο αναστολέας της IL-17 ή της IL-12/23, ιδίως αν προεξάρχει η δακτυλίτις ή η προσβολή του αξονικού σκελετού. Ο αναστολέας της IL-17 δεν είναι κατάλληλος σε ασθενείς με συνυπάρχουσα φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.
 7. Σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση τουλάχιστον σε ένα συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο ή τουλάχιστον σε ένα βιολογικό παράγοντα ή όταν ο βιολογικός παράγων δεν ο κατάλληλος, έχει ένδειξη η χρήση ενός αναστολέως της τυροσινικής κινάσης (Tofacitinib). Όταν επιθυμητές ενέργειες του Tofacitinib αφορούν λοιμώξεις, ειδικά από έρπητα ζωστήρα, αλλά και εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις. Σε εξέλιξη ευρίσκεται η χρήση και άλλων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης⁹. Σε ασθενείς με ήπια νόσο και ανεπαρκή ανταπόκριση τουλάχιστον σε ένα συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο, όπου ούτε ο βιολογικός παράγων ούτε ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης είναι κατάλληλος, ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης έχει ένδειξη (Apremilast). Ήπια νόσος χαρακτηρίζεται εκείνη με προσβολή αρθρώσεων <4, χαμηλή ενεργότητα⁴ και περιορισμένη δερματική προσβολή. Δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με κακούς⁵ προγνωστικούς παράγοντες.
 9. Σε ασθενείς με αναμφισβήτητη ενθεσοπάθεια και ανεπαρκή ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ ή στις τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών συνιστάται και αγωγή με ένα βιολογικό παράγοντα (Αντι-TNF, αναστολέας IL-17 ή αναστολέας IL-12/23) χωρίς προτίμηση^{9,10}.
 10. Σε ασθενείς με προεξάρχουσα την αξονική νόσο που είναι ενεργή και δεν έχει ανταποκριθεί στα ΜΣΑΦ, έχει ένδειξη η χρήση ενός βιολογικού παράγοντα που συμ-

φωνα με την πρόσφατη τακτική είναι ένας Αντι-TNF αναστολέας, όταν συνυπάρχει σχετική προσβολή του δέρματος προτιμάται ένας αναστολέας της IL-17. Σε περίπτωση συνυπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή ραγοειδίτιδος προτιμάται ο αντι-TNF παράγων¹¹.

11. Σε ασθενείς με αποτυχία ανταπόκρισης ή μη ανοχής σε ένα βιολογικό παράγοντα ή μετάπτωση σε ένα άλλο βιολογικό παράγοντα ή σε ένα αναστολέα της τυροσινικής κινάσης έχει ένδειξη.
12. Σε ασθενείς με σταθερή ύφεση της νόσου, προσεκτική μείωση των τροποποιητικών φαρμάκων μπορεί να συστηθεί. Η σταθερή ύφεση πρέπει να έχει διάρκεια έξι (6) συνεχόμενους μήνες κατ' ελάχιστον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GOSSEC L ET AL (2020): EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 79:700-12.
2. SINGH JA, ET AL (2019): ACR psoriasis guidelines for psoriatic arthritis. *Arthr Rheumatism* 71:5-32.
3. WEDLING D ET AL (2019): Update French Society for Rheumatology recommendations about management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 85:275-84.
4. GOSSEC L ET AL (2018): Minimal activity and treatment target in psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 45:6-13.
5. GORLIER C ET AL (2019): Comparing patient-perceived and physician – perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 78:201-8.
6. MEASE D ET AL (2019): Etarnesept and MTX as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 71:112-24.
7. MENTER A ET AL (2019): Joint AAD-NPF guidelines for the management with synthetic non-biological therapies. *J Am Acad Dermatol*: 9622.
8. MEASE D ET AL (2018): Efficacy and Safety of filgotinib in patients with active psoriatic arthritis. *Lancet* 392:2367-77.
9. MEASE P ET AL (2020): Secucinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *ACR open Rheumatol* 2: 18-25.
10. BARALIAKOS X ET AL (2019): Secunumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis inadequate response to NSAIDs. *ACB/ARP Annual Meeting* 2019.
11. SCHREIBER S ET AL (2019): Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriatic arthritis with secucinumab. *Ann Rheum Dis* 78:473-9.
12. FLEICHMAN R (2020): EULAR psA management recommendations 2019: can the recommendations be improved. *Ann Rheum Dis* 79:680-82.
13. OGDIE A ET AL (2020): Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 59:37-46.

Νεφρίτιδα του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ)

Αν και η πενταετής νεφρική επιβίωση των ασθενών με ΣΕΛ έχει βελτιωθεί θεαματικά με τις καθιερωμένες τα τελευταία χρόνια θεραπείες για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης της σπειραματονεφρίτιδας, ιδιαίτερα για τις κατηγορίες III και IV, όπως η κυκλοφωσφαμίδη και το μυκοφαινολικό σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή ως θεραπεία πρώτης γραμμής ακολουθούμενης από την αζαθειοπρίνη, καθώς και η ριτουξιμάμπη σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, μεγαλύτερο από 20%, καταλήγει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου μέσα σε μια 15ετία από την διάγνωση¹.

Για τον λόγο αυτό, η προσπάθεια για την αναζήτηση νέων, πιο αποτελεσματικών θεραπειών, βρίσκεται σε εξέλιξη. Από μια σειρά κλινικών μελετών που βρίσκονται σε διαδικασία ολοκλήρωσης ή έχουν ήδη ολοκληρωθεί, έχουν προκύψει νέα δεδομένα από την χορήγηση παραγόντων που στοχεύουν σε μόρια ή κύτταρα εμπλεκόμενα στην παθογένεια της σπειραματονεφρίτιδας του λύκου μέσα από διαφορετικά μονοπάτια από αυτά που μέχρι σήμερα αποτελούν τους θεραπευτικούς στόχους².

Η μπελιμουμάμπη (belimumab) είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τη δράση του παράγοντα επιβίωσης των Β-λεμφοκυττάρων BLys ή BAFF, παράγοντα που φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο στην παθογένεια του ΣΕΛ. Η μπελιμουμάμπη έχει εγκριθεί για την χορήγηση σε ήπιες ή μέτριες βαρύτητας μορφές ΣΕΛ χωρίς σοβαρή νεφρική νόσο. Σύμφωνα όμως με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, φάσης 3 μελέτης (μελέτη BLISS-LN), διάρκειας 104 εβδομάδων στην οποία εντάχθηκαν 448 ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου κατηγορίας III ή IV, η χορήγηση μπελιμουμάμπης (σε δόση 10 mg/Kg, μία φορά το μήνα) ως προσθήκης στο καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα οδήγησε σε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα, τόσο με κριτήριο έκβασης τον λόγο λευκώματος ούρων / κρεατινίνη σε επίπεδα $\leq 0,7$, όσο και με κριτήριο έκβασης την όχι σημαντική επιδείνωση ($< 20\%$) της νεφρικής λειτουργίας (eGFR) - 43% των ασθενών στην ομάδα της μπελιμουμάμπης έναντι 32% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, καλύτερα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν με κριτήριο έκβασης την πλήρη ύφεση της νεφρικής νόσου (λόγος λευκώματος ούρων / κρεατινίνη $\leq 0,5$ και μείωση της eGFR $< 10\%$) - 30% στην ομάδα της μπελιμουμάμπης έναντι 20% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου³.

Καθώς μέσα στους επόμενους μήνες αναμένεται από τις ρυθμιστικές αρχές η έγκριση της μπελιμουμάμπης ως προσθήκης στην καθιερωμένη φαρμακευτική αγωγή της νεφρίτιδας του λύκου, μένει να απαντηθεί το ερώτημα αν η θέση της θα είναι στο αρχικό θεραπευτικό σχήμα επαγωγής της ύφεσης ή αν θα χορηγείται όταν διαπιστώνεται μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην καθιερωμένη αγωγή. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό θα απαιτήσει την διεξαγωγή μελετών που θα συγκρίνουν τις θεραπευτικές στρατηγικές⁴.

Η βοκλοσπορίνη (voclosporin), ένας νέος αναστολέας της καλσινευρίνης, χορηγήθηκε σε ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα λύκου σε συνδυασμό με μυκοφαινολικό και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της αξιολογήθηκαν σε διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη φάσης 3 (μελέτη AURORA), στην οποία εντάχθηκαν 357 ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα λύκου. Μετά από 52 εβδομάδες διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη βοκλοσπορίνης στην θεραπεία με μυκοφαινολικό οδήγησε σε καλύτερη νεφρική ανταπόκριση με κριτήρια τον λόγο λευκώματος ούρων / κρεατινίνη ($\leq 0,5$) και την όχι σημαντική επιδείνωση της eGFR ($\leq 20\%$ ή

≥ 60 ml/min) - σε ποσοστό 40,8% των ασθενών της ομάδας της βοκλοσπορίνης έναντι ποσοστού 22,5% της ομάδας placebo. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Εκκρεμεί η έγκριση της βοκλοσπορίνης για την χορήγησή της στη νεφρίτιδα του λύκου από τον αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων Φαρμάκων, αφού συλλεγούν περισσότερα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας⁵.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Η αυξημένη πιθανότητα υποτροπών παρά την αντιπηκτική / αντιαμοπεταλιακή αγωγή, τόσο στο θρομβωτικό, όσο και στο μαιευτικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), καθώς και η βαθύτερη κατανόηση του ρόλου των μηχανισμών της φλεγμονής στη παθογένειά του, ιδιαίτερα των Β-λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης 1, των ενεργοποιημένων πολυμορφοκυττάρων και της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, έχει δημιουργήσει την ανάγκη για την αναζήτηση νέων, πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων⁶.

Στο 16^ο Διεθνές Συνέδριο για τις νέες τάσεις στη θεραπεία του ΑΦΣ (Ιρλανδία, Απρίλιος 2020) αξιολογήθηκαν τα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση των άμεσων ανταγωνιστών του παράγοντα Χα (Direct Oral Anticoagulants -DOACS) ριβαροξαβάνης και απιξαβάνης, των βιολογικών παραγόντων και των αναστολέων της αναφυλατοξίνης (C5a)⁷.

Από την ανασκόπηση των αποτελεσμάτων τριών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που συγκρίναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACS (ριβαροξαμπάνης σε δόση 20 mg την ημέρα ή απιξαμπάνης σε δόση 2,5-5 mg δις ημερησίως) έναντι των αναστολέων της βιταμίνης Κ (ουαρφαρίνης ή σενοκουμαρόλης με στόχο INR:2,5) σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) και προηγηθέν θρομβωτικό επεισόδιο, δεν διαπιστώθηκε μέσα σε 52 εβδομάδες κάποιο πρόσθετο κλινικό όφελος ως προς την πρόληψη νέου θρομβωτικού επεισοδίου, ενώ ταυτόχρονα η χορήγηση των DOACS συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβώσεων. Δεν συνιστάται η

χορήγηση DOACS σε ασθενείς με ΑΦΣ, ιδιαίτερα σε αυτούς με ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης ή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, καθώς και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις παρά την επίτευξη στο INR-στόχου. Η δυνατότητα χορήγησής τους πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που μετά το πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης και δεν μπορούν να πετύχουν το INR – στόχο παρά την πιεστή συμμόρφωσή τους στην αγωγή με ανταγωνιστές της βιτ. Κ ή σε ασθενείς με αντένδειξη για την λήψη ανταγωνιστών της βιτ. Κ⁸.

Το μονοκλωνικό (anti-CD20) αντίσωμα ριτουξιμάμπη, που τα δεδομένα για την χορήγηση σε ΑΦΣ προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων, μπορεί να έχει θέση στη θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση μερικών «εκτός κριτηρίων» κλινικών εκδηλώσεων, όπως η θρομβοπενία, η σχετιζόμενη με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα νεφροπάθεια, τα δερματικά έλκη, καθώς και για την αντιμετώπιση ανθεκτικών περιπτώσεων καταστροφικού ΑΦΣ. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηριχθεί η χορήγηση ριτουξιμάμπης σε ανθεκτικό στην αντιπηκτική αγωγή ΑΦΣ⁹.

Παρά το ότι είναι γνωστή ως ανεπιθύμητη ενέργεια των anti-TNFa παραγόντων η πιθανότητα εμφάνισης αυτοάνοσων διαταραχών, ο ρόλος τους αξιολογήθηκε σε περιπτώσεις μαιευτικού ΑΦΣ με βάση τα ευρήματα της μελέτης PROMISSE, σύμφωνα με τα οποία η αυξημένη έκφραση TNF στον πλακούντα επάγει την απορρύθμιση της αγγειογένεσης. Η χορήγηση ανταλιμουμάμπης (adalimumab) ή σερτολιζουμάμπης (certolizumab) σε 18 εγκύους με ΑΦΣ είχε ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων, φυσιολογικών νεογνών σε ποσοστό 70%. Θα χρειαστούν περισσότερες κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί το όφελος από την χορήγηση anti-TNFa σε περιπτώσεις μαιευτικού ΑΦΣ, ανθεκτικού στην αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, χαμηλή δόση ασπιρίνης και υδροξυχλωροκίνη¹⁰.

Από τα ερευνητικά δεδομένα των τελευταίων ετών που έχουν οδηγήσει στη βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του ΑΦΣ, φαίνεται ότι η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος έχει κεντρικό ρόλο στην ευόδωση της φλεγμονής μέσω της οποίας ενεργοποιούνται οι διεργασίες της θρόμβωσης. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, βιολο-

γικοί παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση του συστατικού C5 του συμπληρώματος, όπως η εκουλιζουμάμπη (eculizumab) ή μικρά μόρια που στοχεύουν στο C5a, μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ανθεκτικές περιπτώσεις ΑΦΣ¹¹.

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα δύο μετα-αναλύσεων και μιας νεότερης τυχαίοποιημένης μελέτης (APLASA trial) σχετικά με τη χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (LDA) για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή/ και προηγηθέν επεισόδιο, φαίνεται ότι πράγματι η LDA σε δόσεις 80-100mg την ημέρα, έχει θέση στη θεραπευτική στρατηγική για ασθενείς με προηγηθέν μαιευτικό επεισόδιο και εμμένοντες υψηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις παρά την αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Το προσδοκώμενο κλινικό όφελος θα πρέπει κατά περίπτωση να σταθμίζεται με τον πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό¹².

Η θέση των βιολογικών στη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής (κροταφικής) αρτηρίτιδας

Η κροταφική αρτηρίτιδα αποτελεί την πιο συχνή συστηματική αγγειίτιδα των ενηλίκων. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της, αλλά πάντοτε βρίσκεται στην ημερήσια διάταξη η αναζήτηση εναλλακτικών θεραπευτικών λύσεων, τόσο εξαιτίας των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών των γλυκοκορτικοειδών από τη μακροχρόνια χορήγησή τους, ιδιαίτερα σε άτομα μεγάλης ηλικίας, όσο και εξαιτίας της πιθανότητας υποτροπών κατά την φάση της μείωσης της δόσης τους ή μετά την διακοπή τους¹³.

Η βαθύτερη κατανόηση του ρόλου των κυττάρων της επίκτητης ανοσίας και των φλεγμονωδών κυτταροκινών ιντερλευκίνης-6 (IL-6), ιντερλευκίνης 18 (IL-18), ιντερλευκίνης 32 (IL-32), και ιντερλευκίνης 33 (IL-33) στην παθογένεια της κροταφικής αρτηρίτιδας, έχει οδηγή-

σει στην αναζήτηση θεραπευτικών εναλλακτικών προς την κατεύθυνση της χρήσης βιολογικών, όπως η τοσιλιζουμάμπη (tocilizumab) και η ουστεκινουμάμπη (ustekinumab), μετά και την αποτυχία να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των anti-TNFα παραγόντων, τόσο ως προς δυνατότητα ταχείας αποδέσμευσης από τα γλυκοκορτικοειδή, όσο και ως προς μείωση της συχνότητας των υποτροπών¹⁴.

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης, ενός ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος που δεσμεύει τον υποδοχέα της IL-6, τεκμηριώθηκε σε πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 251 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα κροταφική αρτηρίτιδα. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης (σε δόση 162 mg/ εβδομάδα, για 52 εβδομάδες) οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών χωρίς υποτροπή (85% έναντι 20% στην ομάδα του placebo) και σε σημαντική μείωση της συνολικής δόσης των κορτικοειδών (43mg/Kg έναντι 110 mg/Kg στην ομάδα του placebo)¹⁵.

Στη φάση 3 της μελέτης GIACIA, το χωρίς υποτροπή ποσοστό ανήλθε σε 53% στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και σε 17% στην ομάδα του placebo, ενώ η συνολική δόση των γλυκοκορτικοειδών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης ήταν μικρότερη κατά 50% σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Με βάση τα δεδομένα των μελετών αυτών, οι αμερικανικές και ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές έχουν εγκρίνει την χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης για την θεραπεία της κροταφικής αρτηρίτιδας¹⁶.

Η χορήγηση της ουστεκινουμάμπης, ενός ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος που εμποδίζει την σύνδεση της υπομονάδας p40 των κυτταροκινών IL-12 και IL-23 με τον κοινό τους υποδοχέα, σε 25 ασθενείς με κροταφική αρτηρίτιδα για 1 χρόνο (προοπτική, ανοικτή μελέτη) είχε ως αποτέλεσμα την μη εμφάνιση υποτροπών και την σημαντική μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης των γλυκοκορτικοειδών κατά την 52^η εβδομάδα. Αν και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης στην κροταφική αρτηρίτιδα θα πρέπει να τεκμηριωθεί μέσα από τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές μελέτες, θα μπορούσε να έχει θέση στον θεραπευτικό αλγόριθμο της νόσου για

τις περιπτώσεις υποτροπών ακόμα και μετά την χορήγηση τοσιλιζουμάμπης¹⁷.

Η θέση των αναστολέων του συστατικού C5 του συμπληρώματος στη θεραπεία των επιθετικών μορφών ANCA -σχετιζόμενων αγγειιτίδων

Καθώς από τα δεδομένα της έρευνας για την παθογένεια των αγγειιτίδων που σχετίζονται με ANCA (αντισώματα έναντι συστατικών του κυτταροπλάσματος των πολυμορφοκυττάρων) – μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (γνωστή και ως κοκκιωμάτωση Wegener) αναδεικνύεται ο καθοριστικός ρόλος των πολυμορφοκυττάρων και της αναφυλατοξίνης (C5a), συστατικού της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στην ενεργοποίησή τους, ενισχύονται οι προσπάθειες να αξιολογηθεί η πιθανή αποτελεσματικότητα θεραπειών που αναστέλλουν την δράση του C5 σε επιθετικές μορφές των νοσημάτων αυτών που εκδηλώνονται κυρίως με κυψελιδική αιμορραγία ή / και σπειραματονεφρίτιδα και δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία επαγωγής ύφεσης με κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών¹⁸.

Οι μέχρι σήμερα ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα του αναστολέα του C5 εκουλιζουμάμπη (eculizumab) στην αντιμετώπιση επιθετικών μορφών ANCA-σχετιζόμενων αγγειιτίδων, προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων στις οποίες διαπιστώθηκε ύφεση των σοβαρών εκδηλώσεων μετά την χορήγηση του, ενώ και από την ολοκλήρωση της φάσης 2 τυχαιοποιημένης μελέτης που αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του μικρομοριακού αναστολέα για τον υποδοχέα του C5a αβακοπάνη (avacopan) σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (μελέτη CLEAR), διαπιστώθηκε ταχύτερη υποχώρηση της λευκωματουρίας και μη κατωτερότητα σε σύγκριση με τις υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών¹⁹.

Η θεραπεία της σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση διάμεσης πνευμονοπάθειας

Η διάμεση πνευμονοπάθεια αποτελεί την κύρια, σχετιζόμενη με τη νόσο, αιτία θανάτου στην διάχυτη μορφή της σκληροδερμίας (παράλληλα με την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στην περιορισμένη μορφή). Μέχρι σήμερα, καμιά από τις διαθέσιμες θεραπείες δεν επιτυγχάνει να αναστρέψει την φυσική πορεία της πνευμονικής παρεγχυματικής βλάβης (ίνωση) και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων βασίζεται στη αποτίμηση του βαθμού που αυτή η πορεία ανακόπτεται ή καθυστερεί²⁰.

Η έμφαση δίνεται σήμερα αφενός μεν στην έγκαιρη ανίχνευση της πνευμονικής νόσου, όταν ακόμα βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο, με αξονική τομογραφία πνευμόνων υψηλής ευκρίνειας, με λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής και με υπερηχογράφημα καρδιάς σε όλους τους ασθενείς που θα διαγνωσθούν με σκληροδερμία, αφετέρου δε στον εντοπισμό της υποκατηγορίας εκείνης των ασθενών που εμφανίζουν υψηλή πιθανότητα εξέλιξης της πνευμονικής νόσου προς ίνωση, προκειμένου να αρχίσουν θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη, μυκοφαινολικό, ριτουξιμάμπη) και στη συνέχεια με αντι-ινωτικούς παράγοντες, αν η ανταπόκριση στην ανοσοτροποποιητική αγωγή είναι ανεπαρκής. Απαιτείται στενή παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενους απεικονιστικούς και λειτουργικούς ελέγχους, όλων των ασθενών με υποκλινική πνευμονική νόσο (προσβολή πνευμονικού παρεγχύματος μικρότερη από 10%, όχι κλινικά σημαντική μείωση της FVC) τουλάχιστον για 5 χρόνια από τη διάγνωση της συστηματικής νόσου και έναρξη αγωγής στην ομάδα εκείνη με κακούς προγνωστικούς δείκτες (θετικά αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης 1, υψηλή CRP και εκτεταμένη προσβολή δέρματος) με τοσιλιζουμάμπη ή μυκοφαινολικό²¹.

Στη μελέτη SENSIS, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, αξιολο-

γήθηκε η αποτελεσματικότητα της νιντεντανίμπης (nintedanib), ενός από του στόματος αναστολέα των τυροσινικών κινασών που εμποδίζει την επαγωγική δράση αυξητικών παραγόντων στον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των ινοβλαστών, σε 576 ασθενείς με σκληροδερμία και διάμεση πνευμονοπάθεια (χορήγηση 150 mg νιντεντανίμπης δις ημερησίως για 52 εβδομάδες) που ήδη ελάμβαναν μυκοφαινολικό (MMF) και με κύριο κριτήριο έκβασης την μεταβολή της FVC. Διαπιστώθηκε σημαντική καθαρή διαφορά 41 mL ως προς την μεταβολή της FVC (-52,4mL στην ομάδα της νιντεντανίμπης έναντι -93,3 mL στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στην ομάδα της νιντεντανίμπης ήταν η διάρροια, που εμφανίστηκε σε ποσοστό 75,71%²².

Αν και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που έχουν ολοκληρωθεί μέχρι σήμερα για την αντιμετώπιση της πνευμονικής νόσου της σκληροδερμίας δεν έχουν οδηγήσει σε καθολικά αποδεκτές οδηγίες ή συστάσεις, είναι εν τούτοις δυνατή η υιοθέτηση μιας προσέγγισης που αξιοποιεί την πρόσφατη εμπειρία και τα πρόσφατα δεδομένα από την χρήση των ανοσοτροποποιητικών και των αντι-ινωτικών παραγόντων. Σε περίπτωση κλινικής πνευμονικής προσβολής (που ορίζεται ως η εμφάνιση συμπτωμάτων δύσπνοιας, η έκταση προσβεβλημένου πνευμονικού παρεγχύματος $\geq 20\%$, FVC $\leq 70\%$ της αναμενόμενης και ρυθμός μείωσής της $> 10\%$ σε ένα χρόνο σε συνδυασμό και με ρυθμό μείωσης της DLco $\geq 15\%$), αν η πνευμονική συμμετοχή προέχει έναντι των άλλων εκδηλώσεων της νόσου, έναρξη αγωγής με νιντεντανίμπη ή μυκοφαινολικό ή κυκλοφωσφαμίδη. Σε περίπτωση συνύπαρξης της πνευμονικής νόσου με εκτεταμένη προσβολή δέρματος, είναι προτιμότερη η έναρξη της αγωγής με μυκοφαινολικό ή κυκλοφωσφαμίδη. Επί αποτυχίας, ως πιο δόκιμη επιλογή θεωρείται ο συνδυασμός νιντεντανίμπης με ανοσοτροποποιητικό ή προσθήκη ριτουξιμάμπης στην ήδη χορηγούμενη θεραπεία. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θεωρείται επίσης θεραπευτική επιλογή μετά την ανεπαρκή ανταπόκριση σε φάρμακα και πριν ο ασθενής οδηγηθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων²³.

Οι ρευματικές ανοσολογικής αρχής ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων των σημείων ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης (immune checkpoint inhibitors)

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί τα δεδομένα σχετικά με τις ανοσολογικής αρχής ανεπιθύμητες ενέργειες των μονοκλωνικών αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται ως ανοσοθεραπεία του καρκίνου (immune check-point inhibitors - ICIs). Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό του σώματος και ανάμεσά τους, οι ρευματικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε συχνότητα 1-10%, συνήθως με την μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας, μυοσίτιδας, αγγειίτιδας, ρευματικής πολυμυαλγίας, συνδρόμου ξηρότητας και σαρκοειδωσης. Η διαχείριση των ασθενών που ενώ υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία καρκίνου εμφανίζουν ανεπιθύμητες ρευματικές εκδηλώσεις ανοσολογικής αρχής, επειδή συνήθως οι εκδηλώσεις αυτές είναι ήπιες ή μέτριες βαρύτητας, συνίσταται στην χορήγηση μικρών – μέτριων δόσεων γλυκοκορτικοειδών, χωρίς να χρειαστεί η διακοπή της ανοσοθεραπείας. Σε περιπτώσεις που οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων για την αντιμετώπισή τους και παράλληλα η διακοπή της ανοσοθεραπείας με ICIs²⁴.

Σε πρόσφατη μελέτη από τρία μεγάλα ογκολογικά κέντρα της Ισπανίας, παρακολούθηθηκαν 55 ογκολογικοί ασθενείς (με καρκίνο πνεύμονα, μαστού, ουροποιητικού, μελάνωμα και οξεία μυελογενή λευχαιμία) που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία με ICIs και καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης ρευματικών εκδηλώσεων ως ανεπιθύμητων, ανοσολογικής αρχής, ενεργειών. Οι πιο συχνές ρευματικές εκδηλώσεις που εμφανίστηκαν μέσα στους 40 μήνες παρακολούθησης, ήταν η φλεγμονώδης αρθρίτιδα σε 23 ασθενείς (41,8%), οι μη φλεγμονώδους χαρακτήρα αρθραλγίες,

σε 16 (29,1%), ψωριασική αρθρίτιδα σε 6 (10,9%) και ρευματική πολυμυαλγία σε 5 (9,1%). Η μέση χρονική διάρκεια εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 8,3 μήνες από την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Ένδεκα από τους 55 ασθενείς εμφάνισαν στο ίδιο διάστημα και ανοσολογικής αρχής παρενέργειες και από άλλα συστήματα, όπως ελκώδη κολίτιδα ή θυρεοειδίτιδα. Ποσοστό 45% των ασθενών χρειάστηκε να λάβει αγωγή με γλυκοκορτικοειδή (μέση ημερήσια δόση 3,6 mg), ενώ για το 15% απαιτήθηκε και η χορήγηση τροποποιητικών φαρμάκων, όπως μεθοτρεξάτη, λεφλουνομιδή ή σουλφασαλαζίνη. Κατά την τελευταία επίσκεψη στο τέλος της 40μηνιας παρακολούθησης, από τους 44 ασθενείς που είχαν επιβιώσει της νεοπλασματικής νόσου, το 52% ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων, το 22,9% συνέχιζαν να έχουν εμμένοντα συμπτώματα και το 25% εμφάνισαν μια διαλείπουσα εικόνα των συμπτωμάτων²⁵.

Οι οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας για την φροντίδα των ασθενών με ρευματικά νοσήματα στη διάρκεια της πανδημίας covid-19

Ένα περίπου χρόνο από την έναρξη της πανδημίας και από τα μέχρι τώρα δεδομένα, δεν έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα εμφανίζουν βαρύτερες επιπλοκές της COVID-19 (μεγαλύτερη συχνότητα νοσηλειών, διασωληνώσεων ή θανάτων) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, κι αυτό ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που υποβάλλονται. Ορισμένα μάλιστα φάρμακα που χορηγούνται για την θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών, όπως η τοσιλιζουμάμπη και οι αναστολείς της IL-1, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του φλεγμονώδους συνδρόμου που επιπλέκει την COVID-19. Επειδή όμως τα συμπεράσματα από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι οριστικά, είναι σκόπιμο να παίρνονται όλα εκείνα τα μέτρα που θα διασφαλίζουν την ισορροπία ανάμεσα στην

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Ασθενείς με ρευματική νόσο σε σταθερή κατάσταση, χωρίς έκθεση σε /λοίωξη από SARS-COV -2	Επίπεδο συναίνεσης
Όχι απότομη διακοπή γλυκοκορτικοειδών. Χορήγηση της χαμηλότερης δυνατής για τον έλεγχο της νόσου δόσης	Μέτριο προς υψηλό
Συνέχιση της αγωγής με υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικά, αναστολείς JAK και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)	Μέτριο προς υψηλό
Όχι μείωση της δόσης των ανοσοτροποποιητικών σε ασθενείς με προσβολή ζωτικών οργάνων	Μέτριο
Συνέχιση της αγωγής με ντενοζουμάμπη (οστεοπόρωση) με αραίωση των μεσοδιαστημάτων από 6 σε 8 μήνες	Μέτριο
Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΕΛ, έναρξη αγωγής με πλήρη δόση υδροξυχλωροκίνης. Σε εγκύους ασθενείς με ΣΕΛ, συνέχιση της αγωγής με υδροξυχλωροκίνη και προσθήκη μπελιμουμάμπης, εφόσον ενδείκνυται	Χαμηλό

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ή ενεργό ρευματική νόσο, χωρίς έκθεση σε/ λοίμωξη από SARS-COV-2	Επίπεδο συναίνεσης
Έναρξη συνθετικού τροποποιητικού φαρμάκου σε νεοδιαγνωσθείσα νόσο ή αλλαγή συνθετικού τροποποιητικού φαρμάκου με άλλο, σε ενεργό νόσο	Μέτριο
Έναρξη βιολογικών σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα	Χαμηλό
Έναρξη χαμηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών (≤ 10 mg ημερησίως) ή ΜΣΑΦ, εφόσον ενδείκνυται	Μέτριο προς υψηλό
Έναρξη υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών ή/και ανοσοκατασταλτικών σε περιπτώσεις συστηματικής φλεγμονής / προσβολής ζωτικών οργάνων	Μέτριο

ανάγκη κοινωνικής αποστασιοποίησης και στην ανάγκη σωστής παρακολούθησης της πορείας των αυτοάνοσων παθήσεων, καθώς και τη σωστή διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής για τους ασθενείς με ρευματικό νόσημα που εκτέθηκαν στον SARS-COV-2 ή νόσησαν από COVID-19 ²⁶.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) μέσω μιας κοινής επιτροπής ρευματολόγων και λοιμωξιολόγων, διατύπωσε έναν κατάλογο οδηγιών που εκτός από τα γενικά μέτρα πρόληψης και του τρόπου παρακολούθησης των ασθενών με ρευματικά νοσήματα, πε-

ριλαμβάνει και μια σειρά από συστάσεις για την διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής κατά την περίοδο της πανδημίας, τόσο για τους ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί στον SARS-COV-2 όσο και για τους ασθενείς που εκτέθηκαν ή νόσησαν. Οι πίνακες που ακολουθούν περιλαμβάνουν την επικαιροποιημένη, δεύτερη εκδοχή των οδηγιών (Σεπτέμβριος 2020) για την διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής των ρευματολογικών ασθενών στη διάρκεια της πανδημίας, πάντα με την επιφύλαξη της πιθανής τροποποίησής τους αν τα μέχρι τώρα δεδομένα μεταβληθούν²⁷.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Ασθενείς με έκθεση σε SARS-COV-2, με ενεργό ή ύποπτη COVID-19, αναρρώσαντες ασθενείς	Επίπεδο συναίνεσης
Δυνατότητα συνέχισης της αγωγής με υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη ή ΜΣΑΦ μετά από έκθεση σε SARS-COV-2	Μέτριο προς υψηλό
Μετά από έκθεση σε SARS-COV-2, διακοπή ανοσοκατασταλτικών, βιολογικών και αναστολέων JAK μέχρι την αρνητικοποίηση του τεστ ή μετά από 2 εβδομάδες παρατήρησης και μη εμφάνισης συμπτωμάτων	Μέτριο
Δυνατότητα συνέχισης της τοσιλιζουμάμπης σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών, μετά από έκθεση σε SARS-COV-2	Μέτριο
Σε νόσηση από COVID -19 η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να συνεχίζεται – όλα τα άλλα συνθετικά τροποποιητικά, βιολογικά πλην τοσιλιζουμάμπης και αναστολείς JAK, διακόπτονται (ανεξάρτητα από την βαρύτητα της νόσου)	Μέτριο προς υψηλό
Σε περιπτώσεις με βαριά αναπνευστικά συμπτώματα, διακοπή ΜΣΑΦ	Μέτριο
Για αναρρώσαντες από COVID-19 χωρίς βαριά συμπτώματα, επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής μέσα σε 7-14 από την αποδρομή των συμπτωμάτων.	Υψηλό
Σε περιπτώσεις θετικού τεστ με απουσία συμπτωμάτων, επανέναρξη της αγωγής 10-17 ημέρες μετά την διενέργεια του θετικού τεστ	Υψηλό
Σε αναρρώσαντες από βαριά COVID-19, οι αποφάσεις για το χρόνο επανέναρξης της αγωγής λαμβάνονται κατά περίπτωση	Υψηλό

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. TEKTONIDOU MG, DASGURTA A, WARD MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis 1971-2015. A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Arthritis and Rheumatol* 2015; 68(6): 1432-1441.
2. GASPAROTTO M, GATTO M, BINDA M et al. Lupus nephritis: clinical presentation and outcomes in the 21st century. *Rheumatology* 2020; 59: 39-51.
3. FURIE R, ROVIN BH, HOUSSIAU F et al. Two - Year Randomized Controlled Trial at Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12): 1117-1128.
4. WARD MM, TEKTONIDOU MG. Belimumab as Add-on Therapy in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12): 1184-1185.
5. ARRIENS S, POLYKOVA S, ADZERIKHO I et al. AURORA phase 3 study demonstrates Voclosporin Statistical Superiority over Standard of Care in Lupus Nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020 ; 79 (suppl): 172-173.
6. TEKTONINOU MG, ANDREOLI I, LIMPER M et al. EULAR recommendations for management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1296-1304.
7. COHEN HA, GUADRADO MJ, ERKAN D et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Task Force Report on Antiphospholipid Treatment Trends. *Lupus* 2020; 29(2): 1571-1593.
8. SANCHEZ – REDONDO T, ESPINOZA G, VARILLAS D et al. Recurrent thrombosis with direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Ther* 2019; 41: 1839-1862.
9. WANG CR, WENG CT, LIU MF. Monocentric experience of the rituximab therapy in systemic lupus erythematosus – associated antiphospholipid syndrome with warfarin therapy failure. *Sem Arthritis Rheum* 2017; 47: e7-e8.
10. ALIJOTAS-REIG J, ESTEVE-VALVERDE E, LURBA E et al. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Sem Arthritis Rheum* 2019; 49: 314-318.
11. ZIKOS TA, SOKOLOVE J, AHUJA N et al. Eculizumab induces sustained remission in a

- patient with refractory primary catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 311-313.
12. ARNAUD L, MATHIAN A, DEVILLIERS H et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 192-200.
 13. LOW C, CONWAY R. Current advances in the treatment of giant -cell arteritis: the role of biologics. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases (TAMD)* 2019; 11: 1-11.
 14. GONZALEZ-GAY M, PINA T, PRIETO-PENA T et al. The role of biologics in the treatment of giant -cell arteritis. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(1): 65-72.
 15. VILLIGER PM, ADLER K, KUCHEN S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant-cell arteritis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921-1927.
 16. STONE JH, TUKWELL K, DIMONAKO S et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377:317-328.
 17. CONWAY R, O'NEILL P, GALLACHER P et al. Ustekinumab for refractory giant-cell arteritis: a prospective 52-week trial. *Sem Arthritis Rheum* 2018; 48: 523-528.
 18. HUIZENGA N, ZONONI R, ROSENTHAL J et al. Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Eculizumab. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 542-545.
 19. MERKEL PA, JAYNE RJ, WANG C et al. Evaluation of efficacy and safety of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies – Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide /Azathioprine. *JMIR Res Protoc* 2020; 9 (4): e16664.
 20. WELLS A, MARGARITOPOULOS G, ANTONIOU K et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Sem Respir Crit Care Med* 2014; 35: 213-221.
 21. ROOFEH D, JAAFAR S, VUMIDDI D et al. Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Current Opin Rheumatol* 2019; 31(3): 241-249.
 22. DISTLER O, HIGHLAND KB, GAHLEMAN M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis – Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518-2528.
 23. ROOFEH D, DISTLER O, ALLANORE Y et al. Treatment of systemic sclerosis -associated interstitial lung disease. Lessons from clinical trials. *J Scleroderma Related Disorders* 2020; 5 (25): 61-71.
 24. MELISSAROPOULOS K, KLAVDIANOU K, FILIPOPOULOU A et al. Rheumatic manifestations in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2-18.
 25. GOMEZ-PUERTA JA, PEREZ-GARCIA C, LOBO-PRAT D et al. Clinical patterns and follow-up of inflammatory arthritis and other immune-related adverse -events induced by checkpoint inhibitors. A multicenter study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (suppl): 171-172.
 26. KASTRITIS E, KITTAS GD, VASSILOPOULOS D et al. Systemic autoimmune diseases, anti-rheumatic therapies, COVID-19 infection risk and patient outcomes. *Rheumatology International* 2020; 40: 1353-1360.
 27. MIKULS TR, JOHNSON SR, FRAENKEL L et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Diseases in Adults during COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(9): e7-e12.

Λοιμώδη νοσήματα

Θεραπευτικές εξελίξεις στα λοιμώδη νοσήματα

Ε. Κωστής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Συνεργική δράση αντισταφυλοκοκκικής β-λακτάμης και λιπο- ή γλυκοπεπτιδίων
- Πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο προ της ενάρξεως της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου
- Ιμιπενέμη-ραλεβακτάμη στην αντιμετώπιση νοσοκομειακών πνευμονιών, επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων και ενδοκοιλιακών λοιμώξεων – μεροπενέμη - βαμπορβακτάμη vs κεφταζιδίμη-αβιβακτάμης
- Αμινογλυκοσίδες επί ουρολοιμώξεων - γενταμικίνη και γονοκοκκικές λοιμώξεις
- Η βεζλοτοξομάβη μειώνει τις υποτροπές της διάρροιας από *Cl. difficile*
- Προιτομανίδα με βιδακιλίνη και λινεζολίδα στην πολυανθεκτική φυματίωση
- Βαλοξαβίρη στην πρόληψη και θεραπεία της γρίπης
- Προφυλακτική χρήση λετερομοβίρης σε CMV οροθετικούς ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Η φοστεμσαβίρη νέο αντιρετροϊκό φάρμακο
- Διπλή αντιρετροϊκή αγωγή σε νεοθεραπευόμενους και σταθεροποιημένους υπό τριπλή αγωγή HIV ασθενείς
- Καμποτεγραβίρη και ριλπιβιρίνη ανά μήνα ή δίμηνο στη θεραπεία και την προφύλαξη της HIV λοίμωξης
- Δοσολογία του εμβολίου έναντι HPV
- Αυξημένες περιπτώσεις διηθητικών μυκητιάσεων εκ διαφυγής με τη χρήση ισαβονκοναζόλης
- Συνδυασμός πυροναριδίνης-αρτεσουνάτης σε ελονοσία με πολυανθεκτικό *Plasmodium falciparum*
- MRSA ανθεκτικός στη δελαφλοξασίνη – πανανθεκτικά στις αζόλες στελέχη *A. fumigatus* στο περιβάλλον, στην Ελλάδα
- Υψηλά επίπεδα κεφιπίμης και νευροτοξικότητα – ποσακοναζόλη και ψευδουπεραλδοστερινισμός

Βακτηριδιακές λοιμώξεις

Τα τελευταία χρόνια πυκνώνουν τα δεδομένα που τεκμηριώνουν τη συνεργική δράση αντισταφυλοκοκκικής β-λακτάμης και λιπο- ή γλυκο-πεπτιδίων. Έτσι σε μια μελέτη σε ασθενείς με βακτηριαμία από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), η προσθήκη β-λακτάμης στη **δαπτομυκίνη**, οδηγούσε σε βελτιωμένη κλινική έκβαση (μικρότερη ολική θνητότητα και μικρότερη πιθανότητα υποτροπής στις 60 ημέρες), έναντι των ασθενών σε μονοθεραπεία με δαπτομυκίνη¹. Σε μια άλλη πιλοτική μελέτη ασθενών με βακτηριαμία με MRSA, ο συνδυασμός δαπτομυκίνης - κεφαρολίνης είχε σαν αποτέλεσμα μηδενική ενδονοσοκομειακή θνητότητα, έναντι 26% της μονοθεραπείας με βανκομυκίνη². Σε μια όμως αυστραλιανή μελέτη σε ασθενείς με MRSA βακτηριαμία, η προσθήκη μιας αντισταφυλοκοκκικής πενικιλίνης στην κλασική αγωγή με βανκομυκίνη ή δαπτομυκίνη, δεν μείωσε τη θνητότητα, την εμμένουσα βακτηριαμία, τις υποτροπές, ή την αποτυχία της θεραπείας. Η μελέτη τερματίστηκε όμως πρόωρα για λόγους ασφάλειας και η πιθανότητα η μελέτη να μην περιέλαβε τελικά επαρκή αριθμό ασθενών πρέπει να ληφθεί υπ όψιν στην αξιολόγηση των συμπερασμάτων³. Τέλος μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι στη βακτηριαμία με MRSA ο συνδυασμός **β-λακτάμης** και **βανκομυκίνης** ή **δαπτομυκίνης**, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο κλινικής αποτυχίας, την επίμονη βακτηριαμία, τη διάρκειά της και την πιθανότητα υποτροπής της. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνητότητα, τη νεφροτοξικότητα και τη θρομβοπενία, ενώ υπήρχε μια μη σημαντική αύξηση της επίπτωσης της διάρροιας από *Clostridium difficile*. Όσον αφορά τη θνητότητα, ο πλέον υποσχόμενος συνδυασμός είναι ο της δαπτομυκίνης και των κεφαλοσπορινών με αντισταφυλοκοκκική δράση⁴.

Σε ασθενείς με βακτηριαμία από *Staphylococcus aureus* και παρουσία ξένων σωματιών, η συνδυασμένη θεραπεία με **ριφαμπικίνη** ή **φωσφομυκίνη**, συνοδεύονταν από μειωμένη θνητότητα και μειωμένες απώτερες επιπλοκές στις 180 ημέρες⁵.

Σε 11 περιπτώσεις (6 με ενδοκαρδίτιδα) εμμένουσας βακτηριαμίας με ευαίσθητο στη με-

θικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MSSA) χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς, ως θεραπεία διάσωσης, ο συνδυασμός **κεφαζολίνης - ερταπενέμης**⁶.

Ο συνδυασμός **ιμιπενέμης** και **φωσφομυκίνης** χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς στη αντιμετώπιση επεισοδίου οστεομυελίτιδος από MRSA με MIC 2μg/ml στα γλυκοπεπτιδία και ανθεκτικό στη δαπτομυκίνη⁷.

Η εμπειρική έναντι του MRSA αγωγή, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία, δεν μειώνει τη θνητότητα. Αυτή η μελέτη προστίθεται σε μια αυξανόμενη βιβλιογραφία που αμφισβητεί την εμπειρική χρήση της εν λόγω αγωγής, με βάση την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου⁸.

Σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου βακτηριαμία με *staph aureus* (95% MSSA) - νοσοκομειακής προέλευσης, με απουσία ενδείξεων εν τω βάθει λοίμωξης ή συμμετοχής στη λοίμωξη προσθετικής συσκευής και αρνητικοποίησης των καλλιιεργειών προ της παρέλευσης 72 ωρών από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής - η μετάπτωση από την IV αγωγή (διάρκειας 4-6 ημερών) σε PO (διάρκειας 9-14 ημερών) με β-λακτάμες (71% έλαβαν φθοριοκλωξακιλλίνη), είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα (υποτροπή βακτηριαμίας μόνο στο 1%)⁹.

Η συνεχής έγχυση βανκομυκίνης είναι λιγότερο νεφροτοξική της διαλείπουσας χορήγησης και θα μπορούσε να είναι ένας εναλλακτικός τρόπος χορήγησης, ιδία σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν είτε δόσεις >4 g/ημέρα, είτε παρατεταμένη θεραπεία¹⁰.

Σε στρεπτοκοκκικές βακτηριαμίες, στη μετάπτωση από IV σε πο αγωγή, προτιμώνται οι κινολόνες έναντι των β λακταμών, λόγω της καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας στην πο χορήγηση. Σε μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη στρεπτοκοκκική βακτηριαμία, συγκρίθηκε η πο χορήγηση κινολόνης με την πο χορήγηση β-λακτάμης, στη φάση της αποκλιμάκωσης. Δεν υπήρξε διαφορά στις 90 ημέρες στη θνητότητα, τις υποτροπές, τις επανεισαγωγές ή την επίπτωσης διάρροιας από *Clostridioides difficile*. Επομένως η αποκλιμάκωση, στις μη επιπλεγμένες στρεπτοκοκκικές βακτηριαμίες, σε από του στόματος β-λακτάμες, δεν υπολείπεται της των κινολονών¹¹.

Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου. Ως εκ τούτου ο εμβολιασμός τους με το 13δύναμο στην αρχή **πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο**, που ακολουθείται μετά 2μηνο από το 23δύναμο, θα ήταν η προτεινόμενη τακτική. Οι λαμβάνοντες όμως αντιφλεγμονώδη αγωγή και δη διπλή, έχουν μειωμένη ανοσολογική απάντηση. Ως εκ τούτου πρέπει να προτιμάται ο εμβολιασμός τους προ της έναρξης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής¹².

Από μια μετα-ανάλυση πέντε μελετών προέκυψε ότι η **κεφταζιδίμη - αβιβακτάμη** είναι ένα ικανοποιητικό αντιμικροβιακό φάρμακο για την αντιμετώπιση μετρίως βαρύτητας ουρολοιμώξεων και ενδοκοιλιακών λοιμώξεων από μικρόβια με παραγωγή ESBL, αλλά τα στοιχεία για τα παράγοντα AmpC είναι προς το παρόν περιορισμένα. Επίσης τα υπάρχοντα στοιχεία για σοβαρές λοιμώξεις δεν είναι αρκετά. Με βάση τα ανωτέρω μπορεί κανείς να υποκαταστήσει τις καρβαπενέμες με κεφταζιδίμη - αβιβακτάμη στην θεραπεία λοιμώξεων από τα εν λόγω εντεροβακτηριακά¹³.

Ο συνδυασμός **κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης + αζθρεονάμης** χρησιμοποιήθηκε, σε Ελληνικά και Ιταλικά νοσοκομεία, στην αντιμετώπιση βακτηριαιμιών εξ εντεροβακτηριδιακών που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες (NDM και VIM), με αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας στις 30 ημέρες, τη χαμηλότερη κλινική αποτυχία στις 14 ημέρες και τη βράχυνση της νοσηλείας, έναντι άλλων δραστικών αντιβιοτικών¹⁴.

Σε διασωληνωμένους ασθενείς σε Ελληνικές ΜΕΘ, χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός **κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης**, στην αντιμετώπιση λοιμώξεων εξ εντεροβακτηριδιακών που παράγουν καρβαπενεμάσες, και συγκρίθηκε με άλλα διαθέσιμα αντιμικροβιακά. Υπήρξε υπεροχή του συνδυασμού στην μικροβιολογική και κλινική ανταπόκριση, τις υποτροπές και την επιβίωση στις 28 ημέρες¹⁵.

Η **κεφτολοζάνη - ταζοβακτάμη** αξιολογήθηκε σε λοιμώξεις με πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά και δη MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Κλινική αποτυχία υπήρξε στο 37,6% των ασθενών και η θνητότητα στις 30 ημέρες ανήλθε στο 17,3%. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια από *Clostridioi-*

des difficile (13/259) και η οξεία νεφρική βλάβη (9/259)¹⁶. Μεταξύ της κολιμικίνης, της αμινογλυκοσίδης και της **κεφτολοζάνης-ταζοβακτάμης**, η τελευταία υπερέχει στη αντιμετώπιση των λοιμώξεων από πολυανθεκτική *P. aeruginosa* και ως προς την κλινική έκβαση και ως προς τη νεφροπροστασία¹⁷.

Τα επίπεδα της **κεφτολοζάνης - ταζοβακτάμης** στο ENY που ανευρίσκονται με τη μέγιστη σήμερα χρησιμοποιούμενη δόση (3.0 g/8 h), δεν είναι αρκετά για την αντιμετώπιση της μηνιγγίτιδος από Gram αρνητικά¹⁸.

Συγκρίθηκε ένας νέος συνδυασμός, η **ιμιπενέμη-ραλεβακτάμη** (imipenem/ relebactam) έναντι του συνδυασμού κολιμικίνης + ιμιπενέμης στην αντιμετώπιση νοσοκομειακών πνευμονιών, επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων και ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, από ανθεκτικούς στην ιμιπενέμη, αλλά ευαίσθητους στην ιμιπενέμη-ραλεβακτάμη και κολιμικίνη αρνητικούς κατά Gram μικροοργανισμούς. Ο νέος συνδυασμός απεδείχθη πλέον αποτελεσματικός και ασφαλής του συνδυασμού κολιμικίνης + ιμιπενέμης¹⁹.

20 ασθενείς με λοιμώξεις από εντεροβακτηριδιακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, αντιμετωπίστηκαν με **μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη** (Meropenem-Vaborbactam). Η κλινική επιτυχία του φαρμάκου στις 30 ημέρες ήταν 65% και η επιβίωση 90%. Η μικροβιολογική αποτυχία στις 90 ημέρες ήταν 35%. Ένας ασθενής ανέπτυξε υποτροπιάζουσα λοίμωξη με *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτική στη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη, λόγω παρουσίας της πορίνης *ompK36*²⁰. Σε άλλη μελέτη συγκρίθηκε η αντιμετώπιση ασθενών με λοιμώξεις από εντεροβακτηριδιακά, ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, με **κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη** έναντι της **μεροπενέμης - βαμπορβακτάμης**. Τα δύο σχήματα δεν είχαν διαφορά στη κλινική επιτυχία, τη θνητότητα στις 30 και 90 ημέρες ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς που έλαβαν κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη χρειάστηκαν συχνότερα ένα δεύτερο αντιβιοτικό (συνδυασμός) και λίγοι(3/105) με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ανέπτυξαν αντοχή²¹.

Σε μια πολυεθνική μελέτη, συγκρίθηκαν η **κεφταζιδίμη**, η **πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη** και οι **καρβαπενέμες**, ως μονοθεραπεία στη βακτηριαιμία από ευαίσθητη *P. aeruginosa*. Δεν υπήρχαν διαφορές στη θνητότητα στις

30 ημέρες, αλλά ούτε και στην κλινική ή μικροβιολογική αποτυχία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες²².

Ο συνδυασμός **πολυμυξίνης-ριφαμικίνης-αμικασίνης** φαίνεται να είναι ο πλέον αποτελεσματικός σε εργαστηριακό και πειραματικό επίπεδο στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικές *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάσες²³.

Η **πλαζομικίνη** είναι μια νέα αμινογλυκοσίδη, δραστική έναντι πολυανθεκτικών εντεροβακτηριδιακών, που πρόσφατα έλαβε έγκριση από τον FDA. Ενδείκνυται στις επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις και την πυελονεφρίτιδα από ευαίσθητους στο φάρμακο μικροοργανισμούς. Είναι ισοδύναμη της μεροπενέμης και έχει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, με την προσθήκη της αύξησης της κρεατινίνης του ορού στο σκέλος της πλαζομικίνης²⁴.

Σε βακτηριαμιά από ουρολοίμωξη εξ εντεροβακτηριδιακών που παράγουν ESB, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα, στον ένα μήνα, των αμινογλυκοσίδων έναντι της πιπερακιλλίνης-ταζοβακτάμης και της καρβαπενέμης και βρέθηκαν ισοδύναμα, με την επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης να είναι παρόμοια στα τρία φάρμακα²⁵.

Σε ένα ενδοοσοκομειακό πρόγραμμα χρησιμοποιήθηκαν οι αμινογλυκοσίδες ως αρχική εμπειρική αγωγή στην πυελονεφρίτιδα. Υπήρξε μεγαλύτερη *in vitro* δραστηριότητα και μικρότερη θνητότητα στις 30 ημέρες, έναντι των σχημάτων χωρίς αμινογλυκοσίδη, χωρίς αύξηση της νεφροτοξικότητας²⁶.

Την εποχή της αυξημένης μικροβιακής αντοχής, η εφάπαξ χορήγηση αμινογλυκοσίδης φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή σε μη σηπτικούς ασθενείς με λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού²⁷.

Στην αντιμετώπιση της οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας:

1. Με τις 3^{ης} και 4^{ης} γενεάς κινολόνες, το τριήμερο σχήμα είχε παρόμοιο αποτέλεσμα με την εφάπαξ δόση
2. Με τη **πιβμεκιλλινάμη**, τα 5μερα και 7μερα σχήματα είχαν παρόμοιο αποτέλεσμα με το 3μερο 3. για τις 2^{ης} γενιάς κινολόνες και την κο-τριμοξαζόλη η εφάπαξ δόση ήταν λιγότερο αποτελεσματική του 3μερου σχήματος. Τέλος για τις 3^{ης} γενεάς

κεφαλοσπορίνες και την αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό δεν υπήρχε διαφορά στην εφάπαξ δόση και το 3μερο σχήμα, όμως η ποιότητα των δεδομένων ήταν χαμηλή²⁸.

Η από του στόματος **φωσφομικίνη** χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της στην πυελονεφρίτιδα. Σε μια αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ρο φωσφομικίνη για επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδος ανταποκρίθηκαν. Αποτυχία της θεραπείας ήταν συχνότερη στους άνδρες, παρουσία ουρολογικών ανωμαλιών, όταν το *E. coli* δεν ήταν το υποκείμενο αίτιο και εάν οι ασθενείς είχαν λάβει <25% IV αγωγή προ της έκπτωσης σε ρο αγωγή με φωσφομικίνη. Χρειάζονται προοπτικές μελέτες για να διερευνηθεί καλύτερα ο ρόλος της ρο φωσφομικίνης στις επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις²⁹.

Ο έλεγχος προ των επεμβάσεων του παχέος εντέρου για την παρουσία εντεροβακτηριδιακών που παράγουν ESB και η χορήγηση **ερταπενέμης** ως προεγχειρητικής προφύλαξης σε εκείνους που φέρουν τα ανωτέρω εντεροβακτηριδιακά, μειώνει σημαντικά τις περιεγχειρητικές λοιμώξεις του τραύματος³⁰.

Η εφαρμογή της εναλλαγής ανά μήνα (κυκλική χορήγηση), σε ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό, μεταξύ **κεφιπίμης** και **πιπερακιλλίνης-ταζοβακτάμης**, οδήγησε σε μειωμένη χρήση καρβαπενεμών, μείωση της εμφάνισης αποικισμού ή λοίμωξης με VRE και μειωμένη χρήση δαπτομικίνης³¹.

Ο συνδυασμός IV **μετρονιδαζόλης** με την από του στόματος **βανκομικίνη**, ενώ είναι συνήθης στη βαριά αλλά και σε ελαφρύτερες περιπτώσεις λοιμώξεων από *C. difficile*, δεν φαίνεται να οδηγεί σε καλύτερη έκβαση, έναντι της βανκομικίνης μόνης³².

Μεταξύ 69 ασθενών με λοίμωξη από *C. difficile* που έλαβαν αγωγή με **βεζλοτοξουμάβη** (bezlotoxumab), κανείς τους δεν εμφάνισε υποτροπή (rCDI) μετά από 9 μήνες, κάτι που υποδηλώνει ότι το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα προλαμβάνει, παρά καθυστερεί την υποτροπή της rCDI³³.

Η χορήγηση από του στόματος **βανκομικίνης**, 125 mg άπαξ ημερησίως, σε νοσηλεύο-

μενους ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια και επί 5μερο μετά τη διακοπή τους, προστάτηψε το σύνολο των ασθενών από την εμφάνιση λοίμωξης με *Clostridioides difficile* (HCFO-CDI), έναντι εμφάνισης HCFO-CDI στο 12% αυτών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Κανένας εκ των ασθενών δεν ανέπτυξε αποικισμό με VRE³⁴. Επίσης σε μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με λοίμωξη από *Clostridioides difficile*, η χρήση από του στόματος **βανκομυκίνης** δεν φάνηκε να αυξάνει, έναντι της μετρονιδαζόλης, τον κίνδυνο της εμφάνισης εντεροκόκκων ανθεκτικών στην βανκομυκίνη³⁵.

Η αντιμετώπιση της οξείας σκωληκοειδίτιδος με 10μερη αντιμικροβιακή αγωγή είχε τα ίδια αποτελέσματα, στο επίπεδο υγείας στον ένα μήνα (European Quality of Life-5 Dimensions) με την σκωληκοειδεκτομή. Οι ασθενείς με λίθο στη σκωληκοειδή ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σκωληκοειδεκτομή και επιπλοκές³⁶.

Η συνεχής έγχυση των β-λακταμών πλεονεκτεί της διαλείπουσας χορήγησης σε βαρέως πάσχοντες, όπως φάνηκε σε μια μελέτη με την **κεφοταξίμη**. Για την παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική κάθαρση και έχουν ανάγκη παρατεταμένης αγωγής, αρκεί ο προσδιορισμός της ολικής συγκέντρωσης της κεφοταξίμης³⁷.

Η χορήγηση της **κεφτριαξόνης**, στην ημερήσια δόση των 2 g, σε ασθενείς της ΜΕΘ χωρίς λοίμωξη του ΚΝΣ, υπερείχε της δόσεως του 1 g σε θεραπευτική επιτυχία (17.0% και 5.7%), και αυτή είναι που πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτούς τους ασθενείς³⁸.

Σε ασθενείς με Gram-αρνητική βακτηριαμία από αγγειακούς καθετήρες, η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας για λιγότερες από 7 ημέρες, είναι εξ ίσου αποτελεσματική και ασφαλής, όσο και η μεγαλύτερης διάρκειας αγωγή, εφ' όσον έχει αφαιρεθεί ο καθετήρας³⁹.

Στις ΜΕΘ υπάρχουν υψηλά ποσοστά αντοχής και η αποκλιμάκωση των αντιμικροβιακών είναι δυσχερής, όταν όμως αυτή επιτυγχάνεται, μειώνεται η θνητότητα (13,3% vs 36,7%, στις 28 ημέρες)⁴⁰.

Οι σύγχρονες οδηγίες του CDC συνιστούν για τη γονόρροια του φάρυγγος τη χο-

ρήγηση 240mg γενταμικίνης και 2g αζιθρομυκίνης σε άτομα αλλεργικά στις κεφαλοσπορίνες. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η **γενταμικίνη** ως μονοθεραπεία απέτυχε να εκριζώσει την *Neisseria gonorrhoeae* από τον φάρυγγα. Επειδή και η αντοχή στην **αζιθρομυκίνη** αυξάνει πρέπει κανείς να είναι επιφυλακτικός ως προς την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού στη γονόρροια του φάρυγγος⁴¹. Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση IM 240 mg **γενταμικίνης** μαζί με po 2g **αζιθρομυκίνης**, είχε τα ίδια ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη IM χορήγηση 500 mg κεφτριαξόνης μαζί με po 2g αζιθρομυκίνης - που στην Ευρώπη θεωρείται θεραπεία αναφοράς - στην μη επιπλεγμένη γονοκοκκική λοίμωξη του φάρυγγα ή του πρωκτού⁴².

Η **ολανεξιδίνη** (Olanexidine), ένα τοπικό αντισηπτικό του δέρματος, μείωσε σημαντικά τις επιπολής μετεγχειρητικές λοιμώξεις, συγκριτικά με την ιωδιούχο ποβιδόνη⁴³.

Σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες το μπάνιο με **χλωρεξιδίνη** αποδεικνύεται αποτελεσματικό στην πρόληψη των λοιμώξεων από gram θετικά της χλωρίδος του δέρματος και τις βακτηριαμιές από κεντρικούς καθετήρες⁴⁴.

Η **πριτομανίδη** (Pretomanid) με τη **βιδακιλίνη** και την **λινεζολίδη** χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπεία στην πολυανθεκτική φυματίωση και επί μη ανοχής των άλλων αντιφυματικών. Η δόση των 200 mg φαίνεται να είναι η κατάλληλη από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας⁴⁵. Έτσι η χρήση του εν λόγω συνδυασμού επί 6μηνο οδήγησε σε ικανοποιητικά αποτελέσματα στο 90% των ασθενών. Ανεπιθύμητες ενέργειες εκ της λινεζολίδης ήταν η περιφερική νευροπάθεια (στο 81% των ασθενών) και η μυελοκαταστολή (48%), που οδήγησαν μερικές φορές σε μείωση της δόσεως και άλλες φορές στη πλήρη διακοπή της⁴⁶.

Έναντι των θεραπευτικών σχημάτων που έχουν ως βάση τη **δελαμανίδη**, τα σχήματα που στηρίζονται στη **βιδακιλίνη** εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά αρνητικοποίησης των πτυέλων, καλύτερη έκβαση και μικρότερη επίπτωση εμφάνισης αντοχής⁴⁷.

Η αντικατάσταση της αιθαμβουτόλης, στο κλασικό αντιφυματικό σχήμα με **μοξιφλοξασίνη**, δεν βελτιώνει σημαντικά ούτε την αρνητι-

κοποίηση της καλλιέργειας στο τέλος της 8^{ης} εβδομάδος, ούτε την επιτυχία της θεραπείας και συνοδεύεται από περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες⁴⁸.

Η χορήγηση φθοριοκινολόνης, ως θεραπείας λανθάνουσας ΤΒ, σε στενές επαφές ασθενών με ανθεκτική φυματίωση, επί 6μηνο, είναι αποτελεσματική και καλώς ανεκτή⁴⁹.

Σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση, η χρήση της **ριφαμπικίνης** εμφάνιζε τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, έναντι της **ισονιαζίδης**, που επιπλέον δεν αυξάνονταν με την ηλικία. Ως εκ τούτου, αλλά και λόγω του βραχυτέρου της διάρκειας της αγωγής, η ριφαμπικίνη πρέπει να γίνει πρώτης επιλογής αγωγή⁵⁰.

Ιογενείς λοιμώξεις

Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με γρίπη στην κοινότητα, η εφ'άπαξ χορήγηση **βαλοξαβίρης**-αναστολέως των ενδονουκλεασών- είχε παρόμοια της οσελταμιβίρης αποτελεσματικότητα στη βελτίωση των συμπτωμάτων της γρίπης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες του εικονικού φαρμάκου⁵¹. Σε άλλη μελέτη ασθενείς με γρίπη τύπου Α, που εισήχθησαν στο νοσοκομείο και έλαβαν **βαλοξαβίρη**, βελτίωσαν ταχύτερα την υποξαιμία, συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν οσελταμιβίρη, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας ή την ολική θνησιμότητα⁵².

Η εφάπαξ λήψη ενός δισκίου **βαλοξαβίρης** σε οικείους ασθενών με γρίπη, μείωσε την προσβολή τους έναντι του εικονικού φαρμάκου (1,9% vs. 13,6%)⁵³.

Σε ασθενείς μέσης ηλικίας 65,5 έτη, με νοσηλεία για πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια, ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης με υψηλής δόσεως 3δύναμο εμβόλιο, δεν μείωσε την ολική θνητότητα ή τις εισαγωγές στο νοσοκομείο για καρδιοπνευμονικά νοσήματα, συγκριτικά με το κανονικών δόσεων τετραδύναμο εμβόλιο⁵⁴.

Σε ασθενείς με καρκίνο, εκείνοι που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία (checkpoint inhibitors) εμφανίζουν καλύτερη ανοσολογική απάντηση στον αντιγριπικό εμβολιασμό με το τετραδύναμο εμβόλιο, έναντι εκείνων που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.⁵⁵ Εξ άλλου η χορήγηση του

αδραντοποιημένου **αντιγριπικού εμβολίου** σε καρκινοπαθείς υπό αγωγή με immune checkpoint inhibitors (ICIs) δεν συνεπάγονταν την εμφάνιση σοβαρών ανοσολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (8%). Γρίπη εμφάνισαν 2/370 ασθενών. Ως εκ τούτου ενθαρρύνεται ο εμβολιασμός των εν λόγω ασθενών με το αντιγριπικό εμβόλιο⁵⁶.

Στο Ισραήλ, σε δύο συνεχόμενα χρόνια με υψηλή δραστηριότητα της γρίπης Β, η χρήση του τετραπλού **αντιγριπικού εμβολίου** (που περιέχει δύο αντιγόνα της γρίπης Β), παρέσχε υψηλότερη προστασία έναντι του τριπλού (που περιέχει ένα αντιγόνο της γρίπης Β)⁵⁷.

Σε δυο μελέτες 3^{ης} φάσεως ελέγχτηκε η αποτελεσματικότητα ενός τετραπλού αντιγριπικού εμβολίου, φυτικής προέλευσης. Το εν λόγω εμβόλιο φάνηκε να προσφέρει ικανοποιητική προστασία έναντι των λοιμώξεων εκ των ιών της γρίπης σε άτομα 18-65 και άνω των 65 ετών, χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ασφαλείας⁵⁸.

Σε έγκυες γυναίκες με πρωτολοίμωξη από CMV στους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης, η έγκαιρη χορήγηση **βαλακυκλοβίρης** σε υψηλή δόση (8 g), είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των θετικών αμινοκεντήσεων (11% έναντι 48% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου)⁵⁹.

Σε οροαρνητικούς στον CMV, με μεταμόσχευση ήπατος, η χορήγηση **βαλκανκυκλοβίρης** 900 mg δις ημερησίως, μετά τη διαπίστωση, από τον έλεγχο επιτήρησης αιμιάς (preemptive therapy), οδήγησε στη μείωση της νόσου εκ CMV (9% vs 19%), έναντι της χορήγησης βαλκανκυκλοβίρης 900 mg ημερησίως ως προφύλαξης (προφυλακτική αγωγή), όπως και σε μείωση της ολικής θνητότητας (15% vs 19%)⁶⁰.

Η χρήση προφυλακτικά **λετερμονβίρης** (letermovir) σε CMV οροθετικούς ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, μειώνει την ολική θνητότητα στην ομάδα αυτή των ασθενών, προλαμβάνοντας ή καθυστερώντας την εμφάνιση κλινικά σημαντικών CMV λοιμώξεων⁶¹.

Διαπιστώθηκε μετρίου βαθμού προστασία έναντι του διαγνωσμένου με PCR κοκκύτου, σε ενήλικες ηλικίας 46-81 ετών, εντός της πενταετίας, από τη λήψη του ακκυταρικού **εμβολίου του κοκκύτου**⁶².

Το ανασυνδυασμένο **εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα** δοκιμάστηκε σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και αποδείχθηκε αποτελεσματικό και ασφαλές. Η ανοσία διατηρούνταν και 12 μήνες μετά τη δεύτερη δόση⁶³.

Σε κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 10-30 ετών, η χορήγηση του τετραπλού **εμβολίου έναντι του HPV**, συνοδευτήκε από μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη διάρκεια 10ετούς παρακολούθησης. Η μείωση ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των γυναικών που εμβολιάστηκαν πριν το 17^ο έτος της ηλικίας, έναντι εκείνων που εμβολιάστηκαν μετά (incidence rate ratio 0,12 έναντι 0,47)⁶⁴. Σε άλλη μελέτη σε νεαρές κοπέλες, κάτω των 16 ετών, λήψη και μιας μόνο δόσεως του τετραπλού εμβολίου, έναντι του HPV, φαίνεται να προσφέρει προστασία έναντι των υψηλού βαθμού τραχηλικών προκαρκινικών βλαβών, ίση με αυτήν των 3 δόσεων⁶⁵.

Η **φοστεμσαβίρη** (Fostemsavir), προφάρμακο της τεμσαβίρης (temsavir), είναι το πρώτο μέλος μιας νέας ομάδος αντιρετροϊκών φαρμάκων, των αναστολέων της προσκόλλησης. Σε ασθενείς με πολυανθεκτική HIV-1 λοίμωξη, η χορήγηση φοστεμσαβίρης οδήγησε σε πολύ μεγαλύτερη μείωση του ιικού φορτίου, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο, στις οκτώ ημέρες. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε και στις 48 εβδομάδες⁶⁶.

Η **δοραβιρίνη** (Doravirine), ένας νέος μη νουκλεοσιδικός αναστολέας (NNRTI), σε δόση 100 mg, συγκρινόμενη με έναν παλαιότερο NNRTI, την εφαβιρένζη και ένα αναστολέα πρωτεασών τη δαρουναβίρη, έδειξε να είναι καλώς ανεκτή και ασφαλής, με λιγότερες νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έναντι της εφαβιρένζης και λιγότερες διάρροιες έναντι της δαρουναβίρης⁶⁷.

Η διπλή αντιρετροϊκή αγωγή αποτελεί πλέον μέρος των τρεχουσών κατευθυντηρίων οδηγιών, ενώ συγκεντρώνονται νέα στοιχεία για περισσότερους διπλούς συνδυασμούς.

Έτσι σε ασθενείς με ιική καταστολή υπό τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή, η απλοποίηση της αγωγής σε διπλό σταθερό συνδυασμό **δολουτεγραβίρης - 3TC** είχε το ίδιο αποτέλεσμα με την τριπλή αγωγή με βάση την τενοφοβίρη αλεφεναμίδη (TAF)- μελέτη TANGO-⁶⁸

Ασθενείς με HIV λοίμωξη και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, έλαβαν με ενδομυϊκή ένεση **καμποτεγραβίρη** (έναν υπό μελέτη μακράς δράσεως αναστολέα ιντεγκράσης) και **ριλιπιβιρίνη** (έναν NNRTI) ανά μήνα και εμφάνισαν παρόμοια αποτελέσματα με τη συνέχιση της καθημερινής λήψης της αντιρετροϊκής αγωγής. Αυτό απλοποιεί πολύ την αντιρετροϊκή αγωγή και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής πολλών ασθενών με HIV λοίμωξη. Μελετάται η ανά δίμηνο χορήγηση των ιδίων φαρμάκων⁶⁹. Σε άλλη μελέτη η θεραπεία με τα μακράς δράσεως **καμποτεγραβίρη** και **ριλιπιβιρίνη** ήταν ισοδύναμη με την από του στόματος δολουτεγραβίρη-αβακαβίρη-λαμβουδίνη, στη διατήρηση της ιικής καταστολής, στις 48 εβδομάδες. Οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενέσεως ήταν συχνές⁷⁰. Σε μια τρίτη μελέτη σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και ιική καταστολή επί τουλάχιστον ένα έτος, η μηνιαία IM χορήγηση **καμποτεγραβίρης** και **ριλιπιβιρίνης** ήταν επίσης ισοδύναμη με τη συνέχιση της από του στόματος αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εκ των ενέσεων ήταν συχνές, αλλά σπανίως αποτελούσαν αιτία διακοπής των φαρμάκων⁷¹. Τέλος η χορήγηση IM **καμποτεγραβίρης** και **ριλιπιβιρίνης** ανά 8 εβδομάδες, έχει τα ίδια αποτελέσματα με τη χορήγηση τους ανά 4 εβδομάδες, όταν αυτά αξιολογηθούν στις 48 εβδομάδες - μελέτη ATLAS-2M - Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χορήγηση καμποτεγραβίρης και ριλιπιβιρίνης ανά 2μηνο ως μια θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη⁷².

Η άπαξ της ημέρας χορήγηση **ριλιπιβιρίνης** και **δαρουναβίρης/κομπισιστάτης** είναι ένας αποτελεσματικός διπλός συνδυασμός, με τον οποίο μπορεί να αποφύγει ο ασθενής την τοξικότητα των NRTIs⁷³. Σε άλλη μελέτη ο ίδιος συνδυασμός χορηγούμενος άπαξ ημερησίως, έδειξε καλή αποτελεσματικότητα και ανοχή, σε μια ομάδα ασθενών με προθεραπευμένους επί μακρόν ασθενείς με πολλαπλά αντιρετροϊκά σχήματα και προϋπάρχουσα ανοχή⁷⁴.

Η διπλή αντιρετροϊκή αγωγή με **ραλτεγραβίρη** (1200 mg μία φορά την ημέρα) ή **δολουτεγραβίρη** και **λαμβουδίνη** σε ασθενείς με ιολογική καταστολή, έδειξε εξ ίσου καλή αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή. Περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν δολουτεγραβί-

ρη εμφάνιζαν κεφαλαλγία και διαταραχές του ύπνου⁷⁵.

Η διπλή αγωγή με **δολουτεγραβίρη + λαμβουδίνη** έχει την ίδια επίδραση με τα τριπλά σχήματα στα επίπεδα του HIV DNA, στις 48 εβδομάδες, βοηθώντας έτσι στον έλεγχο της κυτταρικής δεξαμενής⁷⁶.

Ο διπλός συνδυασμός **ετραβιρίνης/ραλτεγραβίρης** ως θεραπεία συντήρησης, ήταν αποτελεσματικός και η εμφάνιση μεταλλάξεων ήταν παρόμοια των άλλων διπλών σχημάτων. Δεν υπήρξαν μεταβολές του HIV-DNA την 96^η εβδομάδα⁷⁷.

Σε επιλεγμένους ασθενείς με μακροχρόνια ιική καταστολή (3,2–10,3 έτη) και χαμηλή HIV δεξαμενή [CD4+ 687 (461–848) cells/mm³] η μονοθεραπεία με **δολουτεγραβίρη**, ενέχει μικρό κίνδυνο ιικής αποτυχίας στις 48 και στις 96 εβδομάδες⁷⁸.

Η **δολουτεγραβίρη** χρησιμοποιήθηκε στην Ινδία σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με HIV-2 λοίμωξη και συνοδεύτηκε με ανοσολογική, ιολογική και κλινική αποτελεσματικότητα. Ως εκ τούτου η αντιρετροϊκή αγωγή που βασίζεται στη δολουτεγραβίρη αποτελεί μια εξαιρετική επιλογή για ασθενείς με HIV-2 λοίμωξη⁷⁹.

Σε HIV ασθενείς που ελάμβαναν αντιφυματική αγωγή που περιελάμβανε **ριφαμπικίνη**, χρειάζεται διπλή ημερήσια δόση **δολουτεγραβίρης**, ενώ είναι επαρκής η συνήθης δόση της **εφαβιρένζης**⁸⁰.

Δοκιμάστηκε και βρέθηκε αποτελεσματικός και ασφαλής ο έτοιμος συνδυασμός **ελβιτεγραβίρης - κομπισιστάτης - εμτρισιταβίνης - τενοφοβίρης αλεφεναμίδης** (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide) ως προφύλαξη έναντι του HIV, μετά την έκθεση σε αυτόν (post exposure prophylaxis)⁸¹.

Συγκρίθηκε η δράση της ημερήσιας χορήγησης **εμτρισιταβίνης - τενοφοβίρης αλεφεναμίδης** (emtricitabine + tenofovir alafenamide) έναντι εμτρισιταβίνης-φουμαρικής τενοφοβίρης (emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate) για την προφύλαξη έναντι της λοίμωξης (pre-exposure prophylaxis) και βρέθηκαν ισοδύναμα με καλύτερα αποτελέσματα στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και της νεφρικής λειτουργίας με το πρώτο⁸².

Μυκητιασικές λοιμώξεις

Μια καινούργια εχινοκανδίνη, η **ρεζαφουγκίνη** (rezafungin), δοκιμάζεται στην αντιμετώπιση των διηθητικών μυκητιάσεων, κατ' αρχήν σε εργαστηριακό επίπεδο⁸³.

Ακόμα και μια μειωμένη ημερήσια δόση, των 100 mg **ισαβουκοναζόλης**, είναι αρκετή σε ένα ικανό αριθμό ασθενών με χρόνια ασπεργίλλωση-επιτυχανόμενα επίπεδα αίματος > 1 mg/liter⁸⁴. Παρότι η **ισαβουκοναζόλη** έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης και της μοικρομυκητοειδούς, όταν χρησιμοποιήθηκε ως προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ή μεταμόσχευση μυελού των οστών, σε μια άλλη εργασία, συγκριτικά με την ποσακοναζόλη και τη βορικοναζόλη, παρατηρήθηκαν αυξημένες περιπτώσεις διηθητικών μυκητιάσεων εκ διαφυγής (6,8% vs 1,3% vs 0% αντίστοιχα)⁸⁵.

Η από του στόματος **βορικοναζόλη** έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα σαν αρχική θεραπεία συντήρησης, έναντι της ιτρακοναζόλης, στην αντιμετώπιση της χρόνιας πνευμονικής ασπεργίλλωσης. Δεν υπήρξε διαφορά στην ολική θνητότητα μεταξύ των δύο φαρμάκων ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους⁸⁶.

Από μια μετα-ανάλυση 69 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, φάνηκε ότι η **βορικοναζόλη** μπορεί να είναι η καλύτερη προφυλακτική αγωγή, έναντι διηθητικών μυκητιάσεων, στη μεταμόσχευση μυελού των οστών και η **ποσακοναζόλη** στους ασθενείς με ΟΜΛ ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο⁸⁷.

Παρασιτικές λοιμώξεις

Οι συνδυασμοί **διυδροαρτεμισινίνης-πιπερακίνης + μεφλοκίνης** και **αρτιμεθέρης-λουμφαντρίνης + αμοδιακίνης** είναι αποτελεσματικοί, καλώς ανεκτοί και ασφαλείς, στην αντιμετώπιση της ελονοσίας από *P falciparum*, ακόμα και σε περιοχές με αντοχή στην αρτεμισινίνη και τους συνδυασμούς της⁸⁸.

Σε περιοχές του Βιετνάμ, σε ελονοσία με πολυανθεκτικό *Plasmodium falciparum*, ελέγχ-

θηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού **πυροναριδίνης-αρτεσουνάτης** (Pyronaridine-artesunate), άπαξ ημερησίως, επί 3 διαδοχικές ημέρες, με ικανοποιητική κλινική και παρασιτολογική ίαση την 42η ημέρα. Παρατηρήθηκε μια παροδική αύξηση των τρανσαμινασών την 7η ημέρα⁸⁹.

Αντοχή

Το 2017, το 22% των απομονωμένων στελεχών MRSA από 7 νοσοκομεία στο Brooklyn της Νέας Υόρκης, ήταν ήδη ανθεκτικά στη **δelaφλοξασίνη**, μια νεώτερη κινολόνη με δράση έναντι των σταφυλοκόκκων⁹⁰.

Στις ΗΠΑ περιγράφηκαν το 2020 στελέχη μηνιγγιτιδοκόκκου, οροτύπου Y, ανθεκτικά στην **κιπροφλοξασίνη** και/ή την **πενικιλίνη**. Τα ανωτέρω στελέχη παραμένουν ευαίσθητα στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες, τη ριφαμπικίνη και την αζιθρομυκίνη. Χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα πριν προταθεί η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών προφυλακτικής αγωγής⁹¹.

Σε μια μελέτη 214 ατόμων φάνηκε ότι ο συνδυασμός καρβαπενέμης - κολιμικίνης, όταν χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από ανθεκτικούς στις **καρβαπενέμες** μικροοργανισμούς, δεν μειώνει, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με **κολιμικίνη**, την εμφάνιση αντοχής στην κολιμικίνη⁹².

Από μια ελληνική ομάδα περιγράφηκαν πανανθεκτικά στις αζόλες στελέχη *A. fumigatus* στο περιβάλλον, στην Ελλάδα [1/500 (0.2%) των *Aspergillus* και 1/101 (1%) των *A. fumigatus* species complex]. Επειδή κλινικά δεδομένα στην Ελλάδα ελλείπουν, συνιστάται επαγρύπνηση και συστηματική επιτήρηση⁹³.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μελετήθηκαν αναδρομικά 82 ασθενείς που έλαβαν επί μακρόν **τεντιζολίδη** (14 έως 59 ημέρες). Η ανοχή του φαρμάκου ήταν καλή, με την αιματολογική και γαστρεντερολογική τοξικότητα να είναι χαμηλότερη αυτής που έχει αναφερθεί με τη λινεζολίδη, ιδιαίτερα σε

αυτούς με νεφρική ανεπάρκεια ή με ιστορικό τοξικότητας από λήψη λινεζολίδης⁹⁴.

Σε 3 εκ των 28 ασθενών που έλαβαν για πάνω από 5 ημέρες **κεφταρολίνη** και είχαν κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min αναπτύχθηκε εγκεφαλοπάθεια⁹⁵.

Η **κεφιπίμη** σε επίπεδα στον ορό (προ της χορήγησης της επομένης δόσεως- trough) άνω των 7.5 mg/L εμφανίζει νευροτοξικότητα, γι αυτό και επιβάλλεται παρακολούθηση, ιδία σε καταστάσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια, όπου τα επίπεδά της μπορεί να αυξηθούν, οδηγώντας έτσι σε ψηλότερη νοσοκομειακή θνητότητα⁹⁶.

Σε μια μελέτη 28948 ατόμων δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αορτικού ανευρύσματος ή διαχωρισμού της αορτής και χρησιμοποίησης, επί λοιμώξεως, **κινολονών** έναντι άλλων αντιβιοτικών, το δίμηνο προ της εκδηλώσεως του αγγειακού συμβάματος⁹⁷. Επίσης, χρήση **κινολονών** υπό μορφή ωτικών σταγόνων, για τη θεραπεία της οξείας εξωτερικής ωτίτιδος, συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση διάτρησης του τυμπανικού υμένα⁹⁸.

Σε ασθενείς, με προχωρημένη ηλικία, που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με DOAC, η σύγχρονη λήψη **κλαριθρομυκίνης**, συνοδεύεται με αυξημένη επίπτωση εισαγωγών στο νοσοκομείο για μεγάλες αιμορραγίες (πεπτικού ή ενδοκράνιες), στις 30 ημέρες, έναντι της αζιθρομυκίνης⁹⁹.

Άτομα άνω των 65 ετών εμβολιάστηκαν με αντιγριπικό εμβόλιο τριδύναμο, ενισχυμένο τριδύναμο και τετραδύναμο. Εκείνοι που έλαβαν το ενισχυμένο τριδύναμο είχαν σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (πυρετός, τοπικό άλγος, οίδημα και θερμότητα)¹⁰⁰.

Δεν διαπιστώθηκε αύξηση του βάρους σε ασθενείς με HIV που έλαβαν **καμποτεγραβίρη** στη μελέτη Prevention Trials Network Study 077¹⁰¹

Στα άτομα που είχαν αρχίσει αντιρετροϊκή αγωγή με **δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ρατεγραβίρη** ή **δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + φουμαρική τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη**, η διακοπή της αγωγής για ιολογική αποτυχία ή ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν διέφερε μετά την πάροδο 5.6 ετών¹⁰².

Οροαρνητικοί HIV άνδρες, 15-22 ετών, που έλαβαν **τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη** (τενο-

fovir disoproxil fumarate/emtricitabine), ως προφυλακτική αγωγή (PrEP) και εμφάνισαν μείωση της οστικής μάζας, αυτή αποκαταστάθηκε 48 εβδομάδες μετά την διακοπή της PrEP. Στις ηλικίες 15-19 ετών τα z-scores της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ και του σώματος (whole body BMD) παρέμειναν κάτω της βάσεως και στις 48 εβδομάδες¹⁰³.

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV λοίμωξη, που αρχίζουν αγωγή με θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τη **δολουτεγρβίρη**, παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση του βάρους τους στο 18μηνο, έναντι εκείνων που αρχίζουν αγωγή που βασίζεται σε μη νουκλεοσιδικά ανάλογα ή ελβιτεγρβίρη¹⁰⁴.

Η **ποσακοναζόλη** προκαλεί ενίοτε ψευδοπεραλδοστερινισμό που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Για την αντιμετώπισή του χρησιμοποιήθηκε μια σταδιακή προσέγγιση, με μείωση αρχικά της χορηγούμενης δόσεως. Αν αυτό δεν απέδιδε χρησιμοποιούνταν μια εναλλακτική τριαζόλη ή προσετίθετο ανταγωνιστής της αλδοστερόνης. Παρ όλα αυτά μπορεί να επιμένει και χρειάζεται έγκαιρη διάγνωση και συνεχής παρακολούθηση^{105,106}.

Στους ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονος η **βορικοναζόλη**, μετά από παρατεταμένη χρήση, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασμάτων δέρματος¹⁰⁷.

Η τοπική ή συστηματική χρήση της **τερβιναφίνης** σε εγκύους, δεν συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση αυτομάτων αποβολών ή σημαντικών συγγενών ανωμαλιών¹⁰⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- JORGENSEN S. C. J., ZASOWSKI E. J., TRINH T. D., ET AL Daptomycin Plus β -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71: 1-10.
- GERIAK M., HADDAD F., RIZVI K., ET AL Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Antimicrob Agents Chemother 2020; 63:e02483-18.
- TONG S. Y. C., LYE D. C., YAHAV D., ET AL for the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia A Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2020;323:527-37.
- WANG C., YE C., LIAO L., ET AL Adjuvant β -Lactam Therapy Combined with Vancomycin or Daptomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: a Systematic Review and Meta-analysis Antimicrob Agents Chemother 2020; 64:e01377-20.
- RIEG S., ERNST A., PEYERL-HOFFMANN G., ET AL Combination therapy with rifampicin or fosfomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection at high risk for complications or relapse: results of a large prospective observational cohort *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75; 2282-90.
- ULLOA E. R., SINGH K. V., GERIAK M., ET AL and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia *Clinical Infectious Diseases* 2020;71: 1413-8.
- NAKAMURA I., YAMAGUCHI T., AOKI K., ET AL Imipenem plus Fosfomycin as Salvage Therapy for Vertebral Osteomyelitis Antimicrob Agents Chemother 2020; 65:e01746-20.
- JONES B. E., YING J., STEVENS V., ET AL Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia *JAMA Intern Med*. 2020;180:552-60.
- BUPHA-INTR O., BLACKMORE T., BLOOMFIELD M. Efficacy of Early Oral Switch with β -Lactams for Low-Risk *Staphylococcus aureus* Bacteremia Antimicrob Agents Chemother 2020; 64:e02345-19.
- MA N. H., WALKER S. A. N., ELLIGSEN M., ET AL Retrospective multicentre matched cohort study comparing safety and efficacy outcomes of intermittent-infusion versus continuous-infusion vancomycin *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 1038-46.
- ARENSMAN K., SHIELDS M., BEGANOVIC M., ET AL Fluoroquinolone versus Beta-Lactam Oral Step-Down Therapy for Uncomplicated Streptococcal Bloodstream Infections Antimicrob Agents Chemother 2020; 64:e01515-20.

12. VAN AALST M., GARRIDO H. M. G., VAN DER LEUN J., ET AL Immunogenicity of the Currently Recommended Pneumococcal Vaccination Schedule in Patients With Inflammatory Bowel Disease *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 595–604.
13. ISLER B, EZURE Y, GARCÍA-FOGEDA ROMERO J L, ET AL Is Ceftazidime/Avibactam an Option for Serious Infections Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase- and AmpC-Producing *Enterobacteriales*? a Systematic Review and Meta-analysis *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65:e01052-20.
14. FALCONE M., DAIKOS G. L., TISEO G., ET AL Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacterales *Clinical Infectious Diseases*, 2020; ciaa586.
15. TSOLAKI V., MANTZARLIS K., MPAKALIS A., ET AL Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e02320-19.
16. JORGENSEN S. C. J., TRINH T. D., ZASOWSKI E. J., ET AL Real-World Experience with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections *Antimicrob Agents Chemother* 64:e02291-19.
17. POGUE J. M., KAYE K. S., VEVE M. P., ET AL Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71:304–10.
18. SIME F. B., LASSIG-SMITH M., STARR T., ET AL Cerebrospinal Fluid Penetration of Ceftolozane-Tazobactam in Critically Ill Patients with an Indwelling External Ventricular Drain *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65:e01698-20.
19. MOTSCH J., DE OLIVEIRA C. M., STUS V., ET AL RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections *Clinical Infectious Diseases* 2020; 70; 1799–808.
20. SHIELDS R. K., MCCREARY E. K., MARINI R. V., ET AL Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections *Clinical Infectious Diseases*, 2020;71:667–71.
21. ACKLEY R., ROSHDY D., MEREDITH J., ET AL Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* Infections *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64:e02313-19.
22. BABICH T., NAUCLER P., VALIK J. K., ET AL Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70; 2270–80.
23. AYE S. M., GALANI I., YU H., ET AL Polymyxin Triple Combinations against Polymyxin-Resistant, Multidrug-Resistant, KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64:e00246-20.
24. Plazomicin: A New Aminoglycoside *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 704–9.
25. ZOHAR I., SCHWARTZ O., YOSSEPOWITCH O., ET AL Aminoglycoside versus carbapenem or piperacillin/tazobactam treatment for bloodstream infections of urinary source caused by Gram-negative ESBL-producing Enterobacteriaceae *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 458–65.
26. ELBAZ M., ZADKA H., WEISS-MEILIK A., BEN-AMI R. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 2307–13.
27. GOODLET K. J., BENHALIMA F. Z., NAILOR M. D. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 63:e02165-18.
28. KIM D. K., KIM J. H., LEE J. Y. ET AL Reappraisal of the treatment duration of antibiotic regimens for acute uncomplicated cystitis in adult women: a systematic review and network meta-analysis of 61 randomised clinical trials *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20:1080-8.
29. HATLEN T. J., FLOR R., NGUYEN M. H., ET AL Oral fosfomicin use for pyelonephritis and complicated urinary tract infections: a 1 year review of outcomes and prescribing habits in a large municipal healthcare system *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75:1993–7.
30. NUTMAN A., TEMKIN E., HARBARTH S., ET al Personalized Ertapenem Prophylaxis for Carriers of Extended-spectrum β-Lactamase-producing Enterobacteriaceae Undergoing Col-

- orectal Surgery *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 1891-7.
31. WEBB B. J., MAJERS J., HEALY R., ET AL Antimicrobial Stewardship in a Hematological Malignancy Unit: Carbapenem Reduction and Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71: 960-7.
 32. WANG Y., SCHLUGER A., LI J., ET AL Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71: 2414-20.
 33. GOLDSTEIN E. J. C., CITRON D. M., GERDING D. N., ET AL Bezlotoxumab for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: 12-Month Observational Data From the Randomized Phase III Trial, MODIFY II *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71:1102-5.
 34. JOHNSON S. W., BROWN S. V., PRIEST D. H. Effectiveness of Oral Vancomycin for Prevention of Healthcare Facility-Onset *Clostridioides difficile* Infection in Targeted Patients During Systemic Antibiotic Exposure *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71: 1133-9.
 35. STEVENS V. W., KHADER K., ECHEVARRIA K., ET AL Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci *Clinical Infectious Diseases* 2020;71; 645 - 51.
 36. FLUM DR, DAVIDSON GH, MONSELL SE, ET AL The CODA Collaborative A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis *N Engl J Med*. 2020 ; 383: 1907-19.
 37. AARDEMA H., BULT W., VAN HATEREN K., ET AL Continuous versus intermittent infusion of cefotaxime in critically ill patients: a randomized controlled trial comparing plasma concentrations *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 441-8.
 38. ACKERMAN A., ZOOK N. R., SIEGRIST J. F., ET AL Comparison of Clinical Outcomes among Intensive Care Unit Patients Receiving One or Two Grams of Ceftriaxone Daily Antimicrob Agents *Chemother* 2020; 64:e00066-20.
 39. RUIZ-RUIGÓMEZ M., FERNÁNDEZ-RUIZ M., SAN-JUAN R., ET AL Impact of duration of antibiotic therapy in central venous catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative bacilli *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020;75:3049-55.
 40. ROUTSI C., GKOUFA A., ARVANITI K., ET AL De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 3665-74.
 41. BARBEE L. A., SOGE O. O., MORGAN J., ET AL Gentamicin Alone Is Inadequate to Eradicate *Neisseria Gonorrhoeae* From the Pharynx *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71:1877-82.
 42. ROB F, KLUBALOVÁ B., NYČOVÁ E. ET AL Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs. ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of rectal and pharyngeal gonorrhoea: a randomized controlled trial *CMI* 2020;26: 2207-12.
 43. OBARA H., TAKEUCHI M., KAWAKUBO H. ET AL Aqueous olanexidine versus aqueous povidone-iodine for surgical skin antisepsis on the incidence of surgical site infections after clean-contaminated surgery: a multicentre, prospective, blinded-endpoint, randomised controlled trial *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20: 1281-9.
 44. TIEN K-L, SHENG W-H, SHIEH S-C, ET AL Chlorhexidine Bathing to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Hematology Units: A Prospective, Controlled Cohort Study *Clinical Infectious Diseases*, 2020;71:556-63.
 45. NEDELMAN J. R., SALINGER D. H., SUBRAMONEY V., ET AL An Exposure-Response Perspective on the Clinical Dose of Pretomanid Antimicrob Agents *Chemother* 2021; 65:e01121-20.
 46. CONRADIE F., DIACON A. H., NGUBANE N., ET AL., for the Nix-TB Trial Team Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis *N Engl J Med*. 2020; 382:893-902.
 47. KEMPKER R. R., MIKIASHVILI L., ZHAO Y., ET AL Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens *Clinical Infectious Diseases*, 2020;71: 2336-44.
 48. PERUMAL R., PADAYATCHI N., YENDE-ZUMA N., ET AL A Moxifloxacin-based Regimen for the Treatment of Recurrent, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis: An Open-label, Randomized, Controlled Trial *Clinical Infectious Diseases*, 2020;70: 90-8.
 49. MALIK A. A., FUAD J., SIDDIQUI S., ET AL Tuberculosis Preventive Therapy for Individuals

- Exposed to Drug-resistant Tuberculosis: Feasibility and Safety of a Community-based Delivery of Fluoroquinolone-containing Preventive Regimen *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70:1958–65.
50. CAMPBELL J. R., TRAJMAN A., COOK V. J., ET AL Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20: 318-29.
 51. ISON M. G., PORTSMOUTH S., YOSHIDA Y. ET AL Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet inf dis* 2020;20:1204-14.
 52. SHAH S., MCMANUS D., BEJOU N., ET AL Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in patients hospitalized with influenza *A Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 3015–22.
 53. IKEMATSU H., HAYDEN F. G., KAWAGUCHI K., ET AL Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts *N Engl J Med*. 2020;23:309-20.
 54. VARDENY O., KIM K., UDELL J. A., ET AL for the INVESTED Committees and Investigators Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2020. *JAMA*. 2021;325:39-49.
 55. KEAM B. , KANG C. K., JUN K. IL, ET AL Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients with Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71: 422–5.
 56. CHONG C. R., PARK V. J., COHEN B., ET AL Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors *Clinical Infectious Diseases*, 2020;70: 193–9.
 57. SHASHA D., VALINSKY L., HERSHKOWITZ SIKRON F. ET AL Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: clinical outcomes in two influenza seasons, historical cohort study *CMI* 2020; 26: 101-6.
 58. WARD B. J., MAKARKOV A., SÉGUIN A., ET AL Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults (≥65 years): two multicentre, randomised phase 3 trials *Lancet* 2020 Nov 7;396:1491-503.
 59. SHAHAR-NISSAN K., PARDO J., PELED O., ET AL Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2020; 396:779-85.
 60. SINGH N., WINSTON D.J., RAZONABLE R.R., ET AL Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive Donors A Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2020;323:1378-87.
 61. LJUNGMAN P., SCHMITT M., MARTY F. M., ET AL A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70:1525–33.
 62. LIU B.C., HE W-Q, NEWALL A. T., ET AL Effectiveness of Acellular Pertussis Vaccine in Older Adults: Nested Matched Case-control Study *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71: 340–50.
 63. VINK P., TORRELL J. M. R., FRUCTUOSO A. S., ET AL Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial *Clinical Infectious Diseases*, 2020;70:181–90.
 64. LEI J., PLONER A., ELFSTRÖM M., ET AL HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer *N Engl J Med*. 2020;383:517-25.
 65. VERDOODT F., DEHLENDORFF C., SUSANNE K KJAER Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study *Clinical Infectious Diseases* 2020; 70: 608–14.
 66. KOZAL M., ABERG J., PIALOUX G., ET AL., for the BRIGHT E Trial Team Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection *N Engl J Med*. 2020; 26;382:1232-43.
 67. THOMPSON M., ORKIN C., MOLINA J-M, ET AL Once-daily Doravirine for Initial Treatment of Adults Living With Human Immunodeficiency Virus-1: An Integrated Safety Analysis *Clinical Infectious Diseases* 2020; 70: 1336–43.
 68. VAN WYK J., AJANA F., BISSHOP F., ET AL Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs

- Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71:1920–29.
69. CURRIER J. S. Monthly Injectable Antiretroviral Therapy — Version 1.0 of a New Treatment Approach *N Engl J Med* 2020; 382:1164–65.
 70. ORKIN C., ARASTEH K., HERNÁNDEZ-MORA M. G., ET AL Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection *N Engl J Med*. 2020;382:1124–35.
 71. SWINDELLS S., ANDRADE-VILLANUEVA J-F, RICHMOND G. J., ET AL. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression *N Engl J Med*. 2020; 382:1112–23.
 72. OVERTON E. T., RICHMOND G., RIZZARDINI G. ET AL Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study *Lancet*. 2021;396:1994–2005.
 73. MAGGIOLO F., GIANOTTI N., COMI L., ET AL Rilpivirine plus cobicistat-boosted darunavir as a two-drug switch regimen in HIV-infected, virologically suppressed subjects on steady standard three-drug therapy: a randomized, controlled, non-inferiority trial (PROBE 2) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75:1332–7.
 74. NAVARRO J., GONZÁLEZ-CORDÓN A., CASADO J. L., ET AL Effectiveness of boosted darunavir plus rilpivirine in patients with long-lasting HIV-1 infection: DARIL study *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75:1955–60.
 75. CALZA L., COLANGELI V., BORDERI M., ET AL Simplification to dual therapy containing lamivudine and raltegravir or dolutegravir in HIV-infected patients on virologically suppressive antiretroviral therapy *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020 ; 75: 3327–33.
 76. LOMBARDI F., BELMONTI S., BORGHETTI A., ET AL Evolution of cellular HIV DNA levels in virologically suppressed patients switching to dolutegravir/lamivudine versus maintaining a triple regimen: a prospective, longitudinal, matched, controlled study *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 1599–603.
 77. SOULIE C., ASSOUMOU L., ABDI B., ET AL Characterization of viral rebounds on dual etravirine/raltegravir maintenance therapy (ANRS-163 ETRAL trial) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 1943–49.
 78. BLANC C., AGHER R., SEANG S., ET AL G Tebano, C Soulié, L Schneider, et al Long-term follow-up of HIV-infected patients on dolutegravir monotherapy *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 675–80.
 79. PUJARI S., PATEL A., GAIKWAD S., ET AL Effectiveness of dolutegravir-based antiretroviral treatment for HIV-2 infection: retrospective observational study from Western India *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020;75:1950–54.
 80. DOOLEY K. E., KAPLAN R., MWELASE N., ET AL Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70:549–56.
 81. GANTNER P., HESSAMFAR M., SOUALA M. F., ET AL Elvitegravir–Cobicistat–Emtricitabine–Tenofovir Alafenamide Single-tablet Regimen for Human Immunodeficiency Virus Postexposure Prophylaxis *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 943–6.
 82. MAYER K. H., MOLINA J-M., THOMPSON M. A., ET AL Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial *Lancet*. 2020 Jul 25;396:239 - 4.
 83. PFALLER M. A., CARVALHAES C., MESSER S. A., ET AL Activity of a Long-Acting Echinocandin, Rezafungin, and Comparator Antifungal Agents Tested against Contemporary Invasive Fungal Isolates (SENTRY Program, 2016 to 2018) *Antimicrob Agents Chemother* 2020 64:e00099-20.
 84. KOSMIDIS C., OTU A., MOORE C. B., ET AL Isavuconazole Therapeutic Drug Monitoring during Long-Term Treatment for Chronic Pulmonary Aspergillosis *Antimicrob Agents Chemother* 2020 65:e01511-20.
 85. FONTANA L., PERLIN D. S., ZHAO Y., ET AL Isavuconazole Prophylaxis in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 723–30.
 86. TASHIRO M., TAKAZONO T., SAIJO T., ET AL Selection of Oral Antifungals for Initial Maintenance

- nance Therapy in Chronic Pulmonary Aspergillosis: A Longitudinal Analysis *Clinical Infectious Diseases* 2020; 70: 835–42.
87. WANG J., ZHOU M., XU J-Y ET AL Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Systematic Review and Network Meta-analysis *JAMA NetOpen*. 2020;3:e2017652.
 88. VAN DER PLUIJM R. W., TRIPURA R., HOGLUND R. M. ET AL Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial *Lancet*. 2020; 395:1345–60.
 89. BUI P. Q., HUYNH Q. H., TRAN D. T., ET AL Pyronaridine-artesunate Efficacy and Safety in Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Areas of Artemisinin-resistant *Falciparum* in Viet Nam (2017–2018) *Clinical Infectious Diseases*, 2020;70:2187–95.
 90. IREGUI A., KHAN Z., MALIK S., ET AL Emergence of Delafloxacin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Brooklyn, New York *Clinical Infectious Diseases* 2020;70: 1758–60.
 91. MCNAMARA L.A., POTTS C., BLAIN A. E., ET AL Emerging Drug-Resistant Meningitis Detected in the US CDC MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 ; 69:735-9.
 92. DICKSTEIN Y., LELLOUCHE J., SCHWARTZ D., ET AL Colistin-Resistance Development Following Colistin-Meropenem Combination Therapy Versus Colistin Monotherapy in Patients With Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71:2599–607.
 93. SIOPI M., RIVERO-MENENDEZ O., KOTSIS G. G., ET AL Nationwide surveillance of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* environmental isolates in Greece: detection of pan-azole resistance associated with the TR₄₆/Y121F/T289A *cyp51A* mutation *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 3181–8.
 94. VENDRELL M. M., PITARCH M. T., LLETÍ M. S., ET AL Safety and Tolerability of More than Six Days of Tedizolid Treatment Antimicrob Agents Chemother 2020; 64:e00356-20.
 95. MARTIN T. C. S., CHOW S., JOHNS S. T., MEHTA S. R. Ceftaroline-associated Encephalopathy in Patients With Severe Renal Impairment *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 2002–4.
 96. BOSCHUNG-PASQUIER L., ATKINSON A., KASTNER L.K. ET AL Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study *CMI*, 2020; 26: 333-9.
 97. DONG Y-H, CHANG C-H, WANG J-L, ET AL Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection *JAMA Intern Med*. 2020; 180:1587-95.
 98. WANG X., WINTERSTEIN A. G., ALRWISAN A., ANTONELLI P. J. Risk for Tympanic Membrane Perforation After Quinolone Ear Drops for Acute Otitis Externa *Clinical Infectious Diseases* 2020;70; 1103–9.
 99. HILL K., SUCHA E., RHODES E., ET AL Risk of Hospitalization With Hemorrhage Among Older Adults Taking Clarithromycin vs Azithromycin and Direct Oral Anticoagulants *JAMA Intern Med*. 2020;180:1052-60.
 100. PILLSBURY A. J., FATHIMA P., QUINN H. E., ET AL Comparative Postmarket Safety Profile of Adjuvanted and High-Dose Influenza Vaccines in Individuals 65 Years or Older *JAMA Netw Open*. 2020;3:e204079.
 101. LANDOVITZ R. J., ZANGENEH S. Z., CHAU G., ET AL Cabotegravir Is Not Associated With Weight Gain in Human Immunodeficiency Virus-uninfected Individuals in HPTN 077 *Clinical Infectious Diseases*, 2020;70: 319–22.
 102. RAFFI F., GAULTIER A., POZNIAK A., ET AL Five-year follow-up of patients enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 randomized clinical trial: NEAT 001/ANRS 143 LONG TERM study *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020;75:1618–22.
 103. HAVENS P. L., PERUMEAN-CHANEY S. E., PATKI A., ET AL Changes in Bone Mass After Discontinuation of Preexposure Prophylaxis With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine in Young Men Who Have Sex With Men: Extension Phase Results of Adolescent Trials Network Protocols 110 and 113 *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70: 687–91.
 104. BOURGI K., REBEIRO P. F., TURNER M., ET AL Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy *Clinical Infectious Diseases* 2020;70: 1267–74.
 105. DAVIS M. R., NGUYEN M-V. H., GINTJEE T. J. ET AL Management of posaconazole-induced pseudohyperaldosteronism *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3688-93.

106. NGUYEN M-V H., DAVIS M. R., WITTENBERG R., ET AL Posaconazole Serum Drug Levels Associated With Pseudohyperaldosteronism *Clinical Infectious Diseases*, 2020;70: 2593-8.
107. D'ARCY M. E., PFEIFFER R. M., RIVERA D. R., ET AL Voriconazole and the Risk of Keratinocyte Carcinomas Among Lung Transplant Recipients in the United States *JAMA Dermatol.* 2020;156:772-9.
108. THOMSEN S. F., ANDERSEN J. T., Evaluation of Association Between Oral and Topical Terbinafine Use in Pregnancy and Risk of Major Malformations and Spontaneous Abortion *JAMA Dermatol.* 2020;156:375-83.

COVID-19 λοίμωξη

Ε. Κορομπόκη, Ε. Κωστής

- Υδροξυχλωροκίνη, με ή χωρίς αζιθρομυκίνη – λοπιναβίρη/ριτοναβίρη-Ρεμτεσιβίρη ενδείξεις, δοσολογία - Βαρικιτινίδη – κασιριβιμάβη, ιμδεβιμάβη – Μπαμλανιβιμάβη – Τοσιλιζουμάβη – Δεξαμεθαζόνη ενδείξεις – Πλάσμα αναρρωνόντων – Θρομβοπροφύλαξη
- Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
- Εμβόλια (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη από COVID-19 μονοπώλησε την ιατρική βιβλιογραφία καθ' όλο το 2020.

Στη διάρκεια του έτους χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της λοίμωξης COVID-19 διάφορα φάρμακα, πολλά των οποίων εκ των υστέρων διαπιστώθηκε ότι δεν είχαν κάποιο όφελος. Έτσι χρησιμοποιήθηκε η υδροξυχλωροκίνη, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, η ρεμντεσιβίρη, τα κορτικοστεροειδή.

Η **υδροξυχλωροκίνη** σε υψηλές δόσεις δεν φάνηκε να βοηθάει στην αντιμετώπιση, αλλά ούτε και στην πρόληψη της λοίμωξης από COVID-19, ενώ εμφάνιζε και πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από το κυκλοφορικό σύστημα¹⁻⁴. Σε μια βραζιλιανή μελέτη επίσης, η υδροξυχλωροκίνη μόνη ή σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη δεν βελτίωσε, έναντι της συνήθους αγωγής, στις 15 ημέρες, την κλινική κατάσταση ασθενών με ήπιας και μέτριας βαρύτητας λοίμωξη⁵. Αλλά και σε ασθενείς με βαριά COVID-19, η προσθήκη **αζιθρομυκίνης** στη συνήθη αγωγή (η οποία περιελάμβανε και υδροξυχλωροκίνη) δεν βελτιώνει την κλινική έκβαση. Από μια πολυκεντρική ανοικτή μελέτη με 447 ασθενείς, η προσθήκη αζιθρομυκίνης σε συνδυασμό με τη υδροξυχλωροκίνη δεν φάνηκε να χρησιμεύει⁵.

Η **λοπιναβίρη/ριτοναβίρη**, ένα παλιό αντιρετροϊκό φάρμακο, δεν έδειξε επίσης να βοηθάει στην αντιμετώπιση ασθενών με βαριά COVID-19 (με κορεσμό οξυγόνου $\leq 94\%$ στον αέρα ή PaO₂/FiO₂ κάτω των 300 mm Hg)⁶, ούτε να μειώνει στις 28 ημέρες τη θνητότητα, τη διάρκεια νοσηλείας ή τον κίνδυνο διασωλήνωσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς⁷.

Η **ρεμντεσιβίρη** (Remdesivir) είναι προφάρμακο, ενός αναλόγου της αδενοσίνης, το οποίο αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό πολλών RNA ιών, περιλαμβανομένων και των κοροναϊών. Σε μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη (Study NIAID-ACTT-1), η ρεμντεσιβίρη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από COVID-19, μείωσε τον χρόνο ανάκαμψης από 15 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 10 ημέρες. Επί πλέον μείωσε τη θνητότητα τη 15η ημέρα από 11,9% σε 6,7% και από 15,2% σε 11,4% την 29η ημέρα. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ηπατοτοξικότητα με αύξηση των

τρανσαμινασών⁸. Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 που δεν χρειάζονταν διασωλήνωση, χορηγήθηκε ρεμντεσιβίρη για 5 ή 10 ημέρες. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δοσολογικών σχημάτων στην κλινική τους κατάσταση τη 14η ημέρα⁹. Τα αποτελέσματα αυτά αποδόθηκαν από μερικούς στην ανοικτού τύπου φύση της μελέτης¹⁰. Ρεμντεσιβίρη χορηγήθηκε επίσης σε ασθενείς με μέσης βαρύτητας COVID-19 επί 5 ή 10 ημέρες. Οι ασθενείς που έλαβαν 10ήμερη αγωγή δεν εμφάνισαν σημαντική διαφορά στις 11 ημέρες, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όσοι έλαβαν 5ήμερη αγωγή είχαν μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην κλινική τους κατάσταση που όμως ήταν αβέβαιης κλινικής σημασίας¹¹. Τέλος σε μια μικρή ιταλική μελέτη σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, η χρήση ρεμντεσιβίρης μείωσε τη θνητότητα στις 52 ημέρες από 92% σε 56%¹². Σε αντίθεση με τα παραπάνω, μια μελέτη του WHO (Solidarity trial) έδειξε ότι η ρεμντεσιβίρη αλλά και η υδροξυχλωροκίνη, η λοπιναβίρη-ριτοναβίρη και η ιντερφερόνη, έχουν ελαχίστη ή και καμία δράση σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, όσον αφορά την ολική θνητότητα, την έναρξη του μηχανικού αερισμού και τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο¹³. Το 2020 το FDA έδωσε άδεια κυκλοφορίας στη ρεμντεσιβίρη, αρχικά για ασθενείς άνω των 12 ετών με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 και στη συνέχεια σε ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία¹⁴. Ακολούθησε ο EMA¹⁵. Η ένδειξη αφορά ασθενείς άνω των 12 ετών με πνευμονία που απαιτεί τη χορήγηση οξυγόνου. Η συνολική διάρκεια θεραπείας ορίζεται μεταξύ 5 και 10 ημερών.

Τέλος χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός **βαρικιτινίδης** (αναστολέως των JAK1, JAK2) και **ρεμντεσιβίρης** και βρέθηκε καλύτερος της μονοθεραπείας με ρεμντεσιβίρη, στη μείωση του χρόνου ανάνηψης και τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης, σε ασθενείς με Covid-19, ιδιαίτερα τους λαμβάνοντες οξυγόνο υψηλής ροής (high nasal flow oxygen) ή μη επεμβατικό αερισμό¹⁶. Ο FDA έδωσε άδεια επείγουσας χρήσεως στον εν λόγω συνδυασμό για την αντιμετώπιση αναμενόμενης ή διαγνωσμένης λοίμωξης από COVID-19 σε νοσηλευόμενους ασθενείς ηλικίας άνω των 2

ετών που χρειάζονται οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό¹⁷.

Η **φαβιπιραβίρη** (Favipiravir), ένας αναστολέας της RNA πολυμεράσης, χρησιμοποιείται ως αντιγριπικό φάρμακο στην Ιαπωνία. Το εν λόγω φάρμακο χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς ασυμπτωματικούς ή ελαφρά πάσχοντες στα πλαίσια μιας ανοιχτής τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης. Υπήρξε μια μείωση στο χρόνο που επήλθε απυρεξία, περισσότερο όταν το φάρμακο ε χορηγείτο νωρίς μετά τη λοίμωξη. Κατά τη διάρκεια της αγωγής 84,1% των ασθενών ανέπτυξαν παροδική υπερουριχαιμία¹⁸.

Δύο θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα έλαβαν στο τέλος του 2020 από το FDA άδεια επείγουσας χρήσης. Σε μια μελέτη φάσης 2, μία δόση 2800 mg **μπαμλανιβιμάβης** (Bamlanivimab - LY-CoV555-) - εξουδερωτικού μονοκλωνικού αντισώματος - χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας λοίμωξη, σε 1-3 ημέρες από τη θετικοποίηση του τεστ για ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2, μείωσε το ικό φορτίο και οι ασθενείς που το έλαβαν είχαν τη 2^η-6^η ημέρα ηπιότερα συμπτώματα, έναντι εκείνων που πήραν εικονικό φάρμακο. Έτσι από ασθενείς υψηλού κινδύνου (άνω των 65 ετών ή με BMI ≥35) που έλαβαν το φάρμακο ένα ποσοστό 4% χρειάστηκε να επισκεφθεί τα εξωτερικά ιατρεία ή να εισαχθεί στο νοσοκομείο, έναντι 15% εκείνων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο¹⁹. Με βάση τα παραπάνω το φάρμακο έλαβε από το FDA άδεια επείγουσας χρήσης για εξωνοσοκομειακούς ασθενείς εντός του πρώτου δεκαήμερου της νόσου, σε εφάπαξ δόση 700 mg ενώ η χρήση του αντενδείκνυται σε νοσηλευόμενους ασθενείς και ασθενείς με υποξαιμία. Το εν λόγω αντίσωμα εμποδίζει τη σύνδεση της πρωτεΐνης ακίδας του ιού στους ανθρώπινους ACE-2 υποδοχείς. Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ήταν σπάνιες^{20,21}.

Σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19 χορηγήθηκε ενδοφλέβιο κοκτέιλ 2 μονοκλωνικών αντισωμάτων (**κασιριβιμάβη** - casirivimab- και **ιμδεβιμάβη** - imdevimab - REGN-COV2), έναντι της πρωτεΐνης ακίδας. Παρατηρήθηκε μείωση του ικού φορτίου, με ένα πιο έντονο αποτέλεσμα σε εκείνους που

είχαν ένα υψηλό αρχικά ικό φορτίο και όσους δεν είχαν ακόμα αναπτύξει αντισώματα. Δεν υπήρξε διαφορά στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και τις αντιδράσεις τις σχετιζόμενες με την έγχυση έναντι του εικονικού φαρμάκου²². Αυτοί που έλαβαν το κοκτέιλ εμφάνισαν μείωση των επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία και των νοσηλειών τις επόμενες 28 ημέρες από τη χορήγηση (3% έναντι 9% που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Τον Νοέμβριο του 2020 ο FDA έδωσε άδεια επείγουσας χρήσης στο εν λόγω σκεύασμα για ήπιες και μετριας βαρύτητας λοιμώξεις²¹.

Η **τοσιλιζουμάβη** (Tocilizumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, αναστολέας της IL-6, της οποίας τα επίπεδα έχουν σχέση με τη βαρύτητα και την πρόγνωση της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2. Η εν λόγω ουσία χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία ασθενών με COVID-19, με μη σαφή αποτελέσματα. Έτσι σε νοσηλευόμενους ασθενείς με πνευμονία από COVID-19 και PaO₂/FiO₂ 200-300 mm Hg, η χορήγηση τοσιλιζουμάβης δεν έδειξε κανένα όφελος στην πρόοδο της νόσου έναντι της συνήθους αγωγής²³. Σε άλλη μελέτη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 πνευμονία, μη διασωληνωμένους, η τοσιλιζουμάβη μείωσε την πιθανότητα της προόδου της νόσου προς τη διασωλήνωση ή το θάνατο, αλλά δεν βελτίωσε τη θνητότητα στις 28 ημέρες²⁴. Αλλά και σε μέσης βαρύτητας COVID-19 (τουλάχιστον δυο από τα παρακάτω: θερμοκρασία πάνω από 38°C, παρουσία πνευμονικών διηθημάτων ή ανάγκη για λήψη οξυγόνου προκειμένου να διατηρηθεί ο κορεσμός στον ασθενή πάνω από το 92%), η τοσιλιζουμάβη δεν μείωσε τις διασωληνώσεις ή τους θανάτους έναντι του εικονικού φαρμάκου²⁵.

Στη λοίμωξη από COVID-19 τα κορτικοειδή σε υψηλές δόσεις βοηθούν τους ασθενείς που έχουν ανάγκη οξυγόνου ή είναι διασωληνωμένοι, ενώ δεν βοηθούν όσους δεν έχουν ανάγκη σε οξυγόνο. Έτσι σε μια μελέτη φάνηκε ότι η χορήγηση 6 mg **δεξαμεθαζόνης** ενδοφλεβίως ή από του στόματος, μείωσε τη θνητότητα στις 28 ημέρες από 26,2% σε 23,3% στους ασθενείς που είχαν ανάγκη οξυγόνου και από 41,4% σε 29,3% στους ασθενείς που διασωληνώθηκαν, ενώ δεν την επηρέασε σε ασθενείς που δεν χρειαζόταν οξυγόνο²⁶. Σε άλλη μελέτη ασθενών με μέτριο ή

βαρύ ARDS η ενδοφλέβια χορήγηση 20 mg δεξαμεθαζόνης επί 5 ημέρες και στη συνέχεια 10 mg τις επόμενες 5 ημέρες, ή μέχρι την έξοδο από την ΜΕΘ, επιπλέον της συνήθους φροντίδας, είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση κατά 6,6 ημέρες της παραμονής στον αναπνευστήρα, έναντι της ομάδος που έλαβε τη συνήθη φροντίδα, κατά τη διάρκεια 28 ημερών. Οι λαβόντες κορτικοειδή εμφάνισαν σε υψηλότερο βαθμό υπεργλυκαιμία²⁷. Δύο μελέτες με χαμηλή δόση **υδροκορτιζόνης**, διεκόπησαν πρόωρα^{28,29}.

Πλάσμα από αναρρώσαντες

Σε μια από τις πρώτες μελέτες από την πόλη Wuhan της Κίνας, η χορήγηση πλάσματος επιπλέον της συνήθους θεραπείας, σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από COVID-19, δεν βελτίωσε έναντι της συνήθους θεραπείας, την κλινική κατάσταση των ασθενών, στις 28 ημέρες. Η μελέτη δεν ολοκληρώθηκε λόγω τερματισμού της επιδημίας στην περιοχή³⁰. Φαίνεται πάντως ότι η ηλικία των ασθενών, η βαρύτητα της νόσου τους, αλλά και ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων παίζουν το ρόλο τους³¹. Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με πνευμονία από COVID-19, χορηγήθηκε πλάσμα από αναρρώσαντες 5-10 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, με μέσο τίτλο 1:3200 ολικών SARS-CoV-2 αντισωμάτων. Την 30^η εβδομάδα δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου³². Αντίθετα σε μια πολυκεντρική μελέτη σε 115 ασθενείς με COVID-19 που χορηγήθηκε πλάσμα από αναρρώσαντες παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας (1,8% vs 21,3%), της ανάγκης για διασωλήνωση (7% vs 20%) και του χρόνου νοσηλείας (9,54 ημέρες vs 12,88) έναντι του εικονικού φαρμάκου³³.

Θρομβοπροφύλαξη

Η σοβαρή COVID-19 έχει συσχετισθεί με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Θρομβοεμβολικά συμβάματα έχουν

παρατηρηθεί σε περίπου 20% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 και σε 30% των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Για το λόγο αυτό σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 συστήνεται θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH)³⁴. Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 που έχουν έστω και ένα παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση (ηλικία, ακινητοποίηση, αναπνευστική δυσχέρεια κ.λπ.) θα πρέπει να προφυλάσσονται με XMBH (ή επί αντένδειξης με fondaparinux) στις συνιστώμενες δόσεις σύμφωνα με το ΣΒ και την νεφρική λειτουργία. Τυχαιοποιημένες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη εξετάζουν κατά πόσο η θεραπευτική δόση ή μια ενδιάμεση δόση XMBH είναι ασφαλής και αποτελεσματική έναντι της προφυλακτικής δόσης (NCT04345848, Hep-COVID, and PROTECT COVID 19). Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή ενεργό αιμορραγία συστήνεται μηχανική θρομβοπροφύλαξη³⁵.

Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

Στους ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια έχει φανεί αποτελεσματική η χορήγηση μεγάλης συγκέντρωσης οξυγόνου με υψηλή ροή με ρινικό καθετήρα μέσω ειδικής συσκευής (high nasal flow). Φαίνεται ότι η τεχνική αυτή μπορεί να μειώσει σημαντικά την ανάγκη για διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής³⁶. Στους διασωληνωμένους ασθενείς η επιλογή των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα με βάση τους κανόνες του προστατευτικού αερισμού και η τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση έχει φανεί ότι βελτιώνει την επιβίωση^{36,37}.

Σε ασθενείς με βαρύ COVID-19, υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η χρήση εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO) βοήθησε στην αντιμετώπιση της βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας, επιτρέποντας την αποσωλήνωση των ασθενών και την έξοδο του 73% εξ αυτών από το νοσοκομείο³⁸.

Εμβόλια

Τα εμβόλια αποτελούν τον αποτελεσματικότερο τρόπο ελέγχου της πανδημίας από τον SARS-CoV-2. Στη διάρκεια του έτους, με ταχύτερες πράγματι διαδικασίες, παρασκευάστηκαν και δοκιμάστηκαν πολλά εμβόλια διαφορετικής τεχνολογίας. Δύο mRNA εμβόλια συμπλήρωσαν μελέτες φάσης 3 και έλαβαν άδειες κυκλοφορίας, το πρώτο τον περασμένο Δεκέμβριο και το δεύτερο τον Ιανουάριο εφέτος. Τα εν λόγω εμβόλια μεταφέρουν την πληροφορία (mRNA), βάσει της οποίας παράγεται στα ριβοσώματα του ανθρωπίνου κυττάρου η πρωτεΐνη «ακίδα» του ιού, έναντι της οποίας ο οργανισμός του εμβολιαζομένου παράγει στη συνέχεια αντισώματα. Το πρώτο (**BNT162b2**) χορηγήθηκε σε δύο δόσεις σε απόσταση 21 ημερών και έδειξε αποτελεσματικότητα 95% (90,3- 97,6) μια εβδομάδα μετά τη δεύτερη δόση, σε άτομα μεγαλύτερα των 16 ετών, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο την εθνικότητα, τη μάζα σώματος, τις συνυπάρχουσες παθήσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τοπικές (πόνος, οίδημα, ερυθρότητα) ή συστηματικές (κακουχία, κεφαλαλγία, πυρετός) και παροδικές³⁹. Το δεύτερο (**mRNA-1273**) χορηγήθηκε σε δύο δόσεις σε απόσταση 28 ημερών. Η αποτελεσματικότητά του στην πρόληψη της νόσου ήταν 94,1% (89,3-96,8%), περιλαμβανομένων και των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών, όπως και ατόμων με ιολογικά και/ή ορολογικά δεδομένα λοίμωξης με SARS-CoV-2. Υπήρξαν παροδικές τοπικές και συστηματικές αντιδράσεις⁴⁰.

Το εμβόλιο **ChAdOx1 nCoV-19** είναι ένα εμβόλιο που χρησιμοποιεί ως φορέα αδενοϊό χιμπατζή και στοχεύει την πρωτεΐνη «ακίδα» του ιού. Έχει χορηγηθεί σε δυο δόσεις, ανά 28 ημέρες, σε άτομα άνω των 18 έως και άνω των 70 ετών, σε τρία δοσολογικά σχήματα [χαμηλή δόση (ΧΔ) -2,2x10¹⁰ virus particles, κανονική δόση(ΚΔ)-3,5-6,5x10¹⁰ virus particles-], ΧΔ/ΧΔ, ΚΔ/ΚΔ, ΧΔ/ΚΔ. Το σχήμα ΚΔ/ΚΔ παρείχε προστασία στο 62,1%, ενώ το σχήμα ΧΔ/ΚΔ στο 90%. Πέραν των πολύ συχνών τοπικών αντιδράσεων, η καταβολή, ο πυρετός και οι μυαλγίες ήταν οι συνηθέστερες συστηματικές αντιδράσεις. Η ανοχή του ήταν καλύτερη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Το εμβόλιο

αυτό έλαβε έγκριση από τον EMA στο τέλος Ιανουαρίου, εφέτος⁴¹⁻⁴³.

Υπάρχουν ακόμα άλλα 6 εμβόλια που έχουν επιτύχει κανονιστική άδεια ή έγκριση σε διάφορες χώρες. Πολλά ερωτήματα που αφορούν τα εμβόλια περιμένουν λύση το προσεχές μέλλον, όπως ποιά είναι η διάρκεια της παρεχόμενης ανοσίας, ποιός είναι ο ρόλος τους στα παιδιά, την εγκυμοσύνη ή τους ανοσοκατεσταλμένους, εάν προλαμβάνεται η ασυμπτωματική νόσος ή η μετάδοση της νόσου, αν θα υπάρξουν μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BOULWARE DR, PULLEN MF, BANGDIWALA AS, ET AL. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 517-25.
2. GELERIS J, SUN Y, PLATT J, ET AL. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2411-8.
3. HORBY P, MAFHAM M, LINSELL L, ET AL. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2030-40.
4. MITJÀ O, CORBACHO-MONNÉ M, UBALS M, ET AL. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 417-27.
5. CAVALCANTI AB, ZAMPIERI FG, ROSA RG, ET AL. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2041-52.
6. CAO B, WANG Y, WEN D, ET AL. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 2020; 382: 1787-99.
7. HORBY PW, MAFHAM M, BELL JL, ET AL. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2020; 396: 1345-52.
8. BEIGEL JH, TOMASHEK KM, DODD LE, ET AL. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 2020; 383: 1813-26.
9. GOLDMAN JD, LYE DC, HUI DS, ET AL. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 20202020; 383: 1827-37.

10. RUBIN EJ, LONGO DL. SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. *N Engl J Med* 2020; 383: 2677-8.
11. SPINNER CD, GOTTLIEB RL, CRINER GJ, ET AL. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1048-57.
12. PASQUINI Z, MONTALTI R, TEMPERONI C, ET AL. Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020; 75: 3359-65.
13. PAN H, PETO R, HENAO-RESTREPO AM, ET AL. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2020.
14. RUBIN D, CHAN-TACK K, FARLEY J, SHERWAT A. FDA approval of remdesivir—a step in the right direction. *N Engl J Med* 2020; 383: 2598-600.
15. COVID F. treatment recommended for EU authorisation”(Press release). *European Medicines Agency (EMA)* 2020; 25.
16. KALIL AC, PATTERSON TF, MEHTA AK, ET AL. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Dec 11.
17. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>. FDA NEWS RELEASE Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19 November 19, 2020.
18. DOI Y, HIBINO M, HASE R, ET AL. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2020; 64:e01897-20.
19. CHEN P, NIRULA A, HELLER B, ET AL. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 229-37.
20. An EUA for bamlanivimab - a monoclonal antibody for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther* 2020; 62: 185-6.
21. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoconal-antibodies-treatment-covid-19>. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19.
22. WEINREICH DM, SIVAPALASINGAM S, NOR-TON T, ET AL. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 21;384:238-51 (*N Engl J Med* Epub 2020 Dec 17).
23. SALVARANI C, DOLCI G, MASSARI M, ET AL. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine* 2021; 181: 24-31.
24. SALAMA C, HAN J, YAU L, ET AL. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 20-30.
25. STONE JH, FRIGAULT MJ, SERLING-BOYD NJ, ET AL. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2333-44.
26. GROUP RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
27. TOMAZINI BM, MAIA IS, CAVALCANTI AB, ET AL. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *Jama* 2020; 324: 1307-16.
28. ANGUS DC, DERDE L, AL-BEIDH F, ET AL. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020; 324: 1317-29.
29. DEQUIN P-F, HEMING N, MEZIANI F, ET AL. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama* 2020; 324: 1298-306.
30. LI L, ZHANG W, HU Y, ET AL. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 460-70.
31. CASADEVALL A, JOYNER MJ, PIROFSKI LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. *Jama* 2020; 324: 455-7.
32. SIMONOVICH VA, BURGOS PRATX LD, SCIBONA P, ET AL. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
33. ABOLGHASEMI H, ESHGHI P, CHERAGHALI AM, ET AL. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections:

- Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci* 2020; 59: 102875.
34. THACHIL J, TANG N, GANDO S, ET AL. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023-6.
 35. <https://www-hematology-org.iclibezp1.cc.ic.ac.uk/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Accessed on April 27).
 36. ALHAZZANI W, MØLLER MH, ARABI YM, ET AL. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine* 2020; 46: 854-87.
 37. BERLIN DA, GULICK RM, MARTINEZ FJ. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 2451-60.
 38. MUSTAFA AK, ALEXANDER PJ, JOSHI DJ, ET AL. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With COVID-19 in Severe Respiratory Failure. *JAMA Surg* 2020; 155: 990-2.
 39. POLACK FP, THOMAS SJ, KITCHIN N, ET AL. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
 40. BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B, ET AL. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416. Epub 2020 Dec 30 2020.
 41. VOYSEY M, CLEMENS SAC, MADHI SA, ET AL. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 2021; 397: 99-111.
 42. RAMASAMY MN, MINASSIAN AM, EWER KJ, ET AL. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2020; 396: 1979-93.
 43. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu>. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU.

Νοσήματα νεφρών

Νοσήματα νεφρών

Ε. Ψημένου, Π. Τσεκέ

- Οι SGLT2 αναστολείς έχουν εννοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία
- Η πρόωμη έναρξη αιμοκάθαρσης στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια δεν πλεονεκτεί έναντι της έναρξης αργότερα και επί κλινικών ενδείξεων
- Η IgA σπειραματονεφρίτιδα έχει τα ίδια ποσοστά εξέλιξης σε ΧΝΝ με ή χωρίς ανοσοκαταστολή
- Η νεφρίτιδα του λύκου μπορεί να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά με το αντίσωμα *belimumab*
- Η μεταμόσχευση χρειάζεται περισσότερο και πιο αποτελεσματικά φάρμακα για τους πολύ-εναισθητοποιημένους λήπτες, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα *imlifidase*

Χρόνια νεφρική νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος εξελίσσεται σε τελικό στάδιο με άλλοτε άλλο ρυθμό και συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου. Το φάρμακο dapagliflozin έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στον έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η επίδραση του dapagliflozin στην εξέλιξη της ΧΝΝ με ή χωρίς διαβήτη τύπου 2 είναι το αντικείμενο τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης σε 4304 ασθενείς με eGFR 25-75ml/min και λόγω αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων 200-5000. Οι ασθενείς έλαβαν 10mg dapagliflozin ή placebo και ο στόχος της μελέτης ήταν το σύνθετο καταληκτικό σημείο της επιδείνωσης του eGFR τουλάχιστον κατά 50% ή θάνατος από καρδιαγγειακά ή νεφρικά αίτια. Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα λόγω αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Σε διάμεσο χρόνο 2,4 χρόνια το σύνθετο καταληκτικό σημείο συνέβη σε 197/2152 ασθενείς υπό dapagliflozin (9,2%) έναντι 312/2152 υπό placebo (14,5%), $P < 0,001$. Το ευνοϊκό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε είτε είχαν διαβήτη οι ασθενείς είτε όχι. Η ασφάλεια του φαρμάκου ήταν ίδια όπως σε προηγούμενες μελέτες. Σε αντίθεση με πολλές μελέτες που αποφεύγουν να συμπεριλάβουν ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ η μελέτη DAPA-CKD είχε σημαντικό αριθμό ασθενών σε στάδιο 4 (624-14%) με eGFR 25-29ml/min ενώ μέχρι τώρα τα φάρμακα της κατηγορίας αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης (SGLT2) οποία ανήκει το dapagliflozin είχαν χορηγηθεί σε ασθενείς με eGFR μέχρι 30ml/min. Είναι επίσης πολύ ενθαρρυντική η θετική δράση ενός φαρμάκου που η ένδειξή του είναι διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς που δεν έχουν διαβήτη αλλά μόνο χρόνια νεφρική νόσο. Όλοι σχεδόν οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας ήταν ήδη στη μέγιστη ανεκτή δόση φαρμάκων που καταστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα μόνα με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΝ, και η θετική δράση του Dapagliflozin ήταν επιπλέον της καταστολής του άξονα¹.

Η μελέτη CRENDENCE αφορούσε ασθενείς με eGFR >30ml/min όμως μερικοί ασθενείς που είχαν επιλεγεί για να συμμετέχουν επιδεί-

νωσαν τη νεφρική τους λειτουργία μέχρι να τυχαιοποιηθούν και ο πραγματικός eGFR την ημέρα τυχαιοποίησης ήταν <30ml/min. Οι ασθενείς αυτοί συνέχισαν στη μελέτη και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν ξεχωριστά. Ο συνολικός αριθμός ασθενών στη μελέτη CRENDENCE ήταν 4401 από τους οποίους οι 174 είχαν μέσο όρο eGFR <26ml/min την ημέρα που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 100mg canagliflozin ή placebo. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε αγωγή με ACEi ή ARB. Το καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και η εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι από την 3^η εβδομάδα έως την 130 υπήρξε διαφορά 66% στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ανάμεσα στις 2 ομάδες υπέρ του canagliflozin για όλη τη μελέτη που διατηρήθηκε για τους ασθενείς με πολύ μειωμένη νεφρική λειτουργία στην ένταξη. Η ανεπιθύμητη ενέργεια ONA εμφανίστηκε με την ίδια, χαμηλή συχνότητα για τους ασθενείς με eGFR <30 ή >30ml/min. Το φάρμακο μπορεί επομένως να χορηγηθεί και σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια με ασφάλεια².

Στη μελέτη EMPEROR η empagliflozin που επίσης ανήκει στην κατηγορία αναστολέων SGLT2 χορηγήθηκε σε 3.730 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με κύριο στόχο το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακός θάνατος ή νοσηλεία για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Καταγράφηκε όμως και η νεφρική λειτουργία των ασθενών αυτών με τον ετήσιο ρυθμό επιδείνωσης eGFR να είναι πιο αργός για την ομάδα που έλαβε empagliflozin έναντι placebo: -0,55 vs -2,28ml/min/1,73m ετησίως³.

Η μελέτη FIDELIO εξέτασε την επίδραση της finerenone στη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφρική ανεπάρκεια. Οι 5.734 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε finerenone ή placebo. Όλοι οι ασθενείς είχαν λόγο αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη 30-300, eGFR 25-60ml.min/1,73m και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή λόγο αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη 300-5000 και eGFR 25-75ml.min/1,73m. Όλοι οι ασθενείς ήταν επίσης σε αγωγή με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη μέγιστη ανεκτή δόση. Ο στόχος της μελέτης ήταν το σύνθετο καταληκτικό σημείο νεφρική

ανεπάρκεια, μείωση νεφρικής λειτουργίας κατά 40% ή θάνατος από ουραιμία. Σε διάστημα παρακολούθησης 2,6 χρόνια το καταληκτικό σημείο συνέβη σε 504 από τους 2833 ασθενείς που έλαβαν finerenone (17,8%) και σε 600 από τους 2.841 ασθενείς που έλαβαν placebo (21,1%) $P < 0,001$. Η διακοπή του φαρμάκου λόγω υπερκαλιαιμίας ήταν συχνότερη στην ομάδα finerenone: 2,3% έναντι placebo: 0,9%. Το φάρμακο finerenone βοηθάει στην καθυστέρηση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας⁴.

Η υπερκαλιαιμία είναι συνηθισμένη επιπλοκή στη ΧΝΝ. Αντιμετωπίζεται με διακοπή καλιοσυντηρητικών φαρμάκων, δίαιτα και χορήγηση ρητινών που δεσμεύουν το κάλιο. Το sodium polystyrene sulphonate (SPS) χορηγείται για το σκοπό αυτό από τη δεκαετία του 1950. Τα προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν από τη χρόνια χρήση του SPS ήταν το αντικείμενο μελέτης παρατήρησης από τη Σουηδία. Μέσα σε διάστημα 10 χρόνων παρακολούθησης από τους 19.530 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει οι 3.690 ξεκίνησαν αγωγή ενώ το 59% συνέχισε να το λαμβάνει χρονίως. Οι περισσότεροι λάμβαναν χαμηλότερη δόση από την προβλεπόμενη. Παρά τη λήψη χαμηλής δόσης όμως καταγράφηκαν 202 σοβαρά επεισόδια ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα και 1.149 ελάσσονα επεισόδια. Τα σοβαρά επεισόδια ήταν κυρίως έλκη και διατρήσεις⁵.

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον εξάλλου παρουσιάζουν ευρήματα από τη μελέτη Augustus. Η μελέτη αυτή αναλύθηκε σε επιμέρους κατηγορίες σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία, όπως αυτή υπολογίσθηκε με την εξίσωση CKD EPI, προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η δράση του arixaban έναντι ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (βαρφαρίνης) και ασπιρίνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή PCI. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ (στάδιο IV και V) και μόνο 19% των ασθενών είχαν eGFR 30-50 ml/min. Φάνηκε λοιπόν ότι τόσο η αποδοτικότητα όσο και η ασφάλεια του arixaban ήταν υψηλότερη έναντι της ασπιρίνης και της βαρφαρίνης σε όλες τις κατηγορίες των ασθενών. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη⁶.

Η ίνωση του διάμεσου ιστού των νεφρών αποτελεί ένα από τα σημεία-κλειδιά στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και σημαντικό ρόλο σε αυτή παίζει ο EGFR (επιδερμικός αυξητικός παράγοντας). Σε πειραματικό επίπεδο μελετήθηκε η επίδραση της συγχορήγησης losartάνης και ερλοτινίμπης σε νεφρεκτομηθέντες επίμυες με ανεπάρκεια βιταμίνης D με στόχο την αναστολή της νεφρικής ίνωσης, μέσω της αναστολής της οδού του EGFR και TGF-β. Φάνηκε ότι η συγχορήγηση αυτών των δύο φαρμάκων οδήγησε στη μείωση της φλεγμονώδους διήθησης του νεφρικού ιστού, καθώς και της έκφρασης πρωτεϊνών εξωκυττάριας ουσίας⁷.

Σε ό,τι αφορά τις επιπλοκές της ΧΝΝ και συγκεκριμένα την αναιμία, μετά από αρκετές κλινικές μελέτες η από του στόματος χορηγούμενη εναρουστάτη εγκρίθηκε στην Ιαπωνία για την αντιμετώπιση της αναιμίας της ΧΝΝ και αναμένεται η έγκρισή της από τις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες⁸.

Σε πειραματικό επίπεδο εξάλλου (σε επίμυες) υπάρχουν ενδείξεις ότι το παραπάνω φάρμακο συμβάλλει στη μεταβολή των διαταραχών του νεφρικού μεταβολισμού που παρατηρείται κατά τα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας⁹.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA)

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συνηθισμένη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αλλά δεν είναι γνωστό πότε είναι η καλύτερη στιγμή για να αρχίσει κανείς θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Στην τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη STAART-AKI που διήρκεσε 4 χρόνια συμμετείχαν 3019 ασθενείς και αναλύθηκαν δεδομένα από 2927:1465 τυχαίοποιηθήκαν σε πρώιμη παρέμβαση και 1.462 σε παρέμβαση με βάση συμβατικά κριτήρια που είναι υπερκαλιαιμία, οξέωση ουραιμία ή υπερφόρτωση με υγρά. Η πρώιμη παρέμβαση θα είχε το όφελος να προλάβει την εκδήλωση των επιπλοκών της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας αλλά θα είχε το μειονέκτημα να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση και ασθενείς που

θα είχαν ανακτήσει νεφρική λειτουργία χωρίς αυτή τη παρέμβαση. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν σοβαρή, στάδιο 2 ή 3 σύμφωνα με τα κριτήρια KDIGO οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε 1.418 ασθενείς η υποκατάσταση ξεκίνησε νωρίς ενώ σε 903 ξεκίνησε αργότερα. Ο θάνατος από όλες τις αιτίες στις 90 μέρες που ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης συνέβη σε 643 ασθενείς (43,9%) στην ομάδα γρήγορης παρέμβασης και σε 639 ασθενείς (43,7%) στην ομάδα καθυστερημένης παρέμβασης. Επιπλέον από τους ασθενείς που επιβίωσαν 90 ημέρες παρέμειναν σε αιμοκάθαρση το 10,4% έναντι 6,0% αντίστοιχα ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες συνέβησαν στο 23% και 16,5% αντίστοιχα. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι η πρόωμη έναρξη αιμοκάθαρσης όχι μόνο δεν οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών αλλά μπορεί και να καθυστερήσει την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας¹⁰.

Η συμμετοχή των νεφρών στη νόσο COVID επιβαρύνει την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Σύμφωνα με τα κριτήρια KDIGO το 7% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε ένα νοσοκομείο στην πόλη Wuhan της Κίνας παρουσίασαν ONA κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Το 40% από τα επεισόδια αυτά συνέβη την 1η εβδομάδα της εισαγωγής. Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ONA ήταν βαριά νόσος COVID, προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, λεμφοπενία και αυξημένα D-Dimer. Η θνητότητα για τους ασθενείς με ONA ήταν πολύ μεγάλη: 62% για στάδιο 1 ONA, 77% για στάδιο 2 και 80% για στάδιο 3. Παρά το γεγονός ότι η οξεία νεφρική βλάβη δεν είναι συχνή στη νόσο COVID είναι σοβαρός κακός προγνωστικός παράγοντας¹¹.

Σπειραματονεφρίτιδες

Η προσβολή των νεφρών στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο συμβαίνει στο 25-60% των ασθενών με το 10-30% εξ αυτών να εξελίσσεται σε στάδιο 5 ΧΝΝ. Το belimumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τον παράγοντα ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων και έχει δείξει την αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς με λύκο. Στις μελέτες

που οδήγησαν στην έγκριση του φαρμάκου δεν είχαν πάρει μέρος ασθενείς με βαριά νεφρίτιδα του λύκου αλλά αποτέλεσαν αντικείμενο ξεχωριστής μελέτης που διήρκεσε 104 εβδομάδες και συμπεριέλαβε 448 ασθενείς από 107 κέντρα σε 21 χώρες. Το belimumab χορηγήθηκε σε δόση 10mg/kg ενδοφλέβια ανά μήνα στους 224 ασθενείς ενώ η ομάδα σύγκρισης έλαβε placebo. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα belimumab είχαν νεφρική ύφεση (κύριος στόχος της μελέτης) που ορίστηκε ως λόγος αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη $\leq 0,7$ και eGFR που δεν ήταν χειρότερο από το 20% της τιμής πριν τη νεφρική προσβολή ή eGFR ≥ 60 ml/min (43%vs 32%; OR 1,6; 95% CI 1,0-2,3; P 0,03) Ο σημαντικότερος δευτερεύον στόχος της μελέτης που ήταν η πλήρης νεφρική ύφεση (Upr/cr $< 0,5$, eGFR > 90 ml/min) επίσης επιτεύχθηκε σε περισσότερους ασθενείς στην ομάδα belimumab. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο νεφρικό σύμβαμα ή θάνατος συνέβη σε λιγότερα άτομα στην ομάδα belimumab. Η ασφάλεια του φαρμάκου ήταν και αυτή μελέτη ικανοποιητική με 26% ΑΕ στην ομάδα belimumab έναντι 30% για το placebo. Και οι 2 ομάδες είχαν λάβει αγωγή με φάρμακα που αποτελούν τη συνήθη μέχρι τώρα αγωγή στη νεφρίτιδα του λύκου: κυκλοφωσφαμίδη αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολικό¹².

Το όφελος από την προσθήκη belimumab παρατηρήθηκε στους ασθενείς που είχαν λάβει μυκοφαινολικό και όχι στους ασθενείς που ήταν σε αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη ή αζαθειοπρίνη. Οι ασθενείς δεν είχαν τυχαίοποιήσει για καμία από τις παραπάνω θεραπείες αλλά μόνο για το belimumab και αυτή η διαφορά ίσως αντιπροσωπεύει όφελος μόνο για ασθενείς με λιγότερο βαριά νόσο αφού οι γιατροί προτιμούν να θεραπεύουν ασθενείς με βαριά νόσο με κυκλοφωσφαμίδη και χορηγούν το μυκοφαινολικό σε λιγότερο βαριές περιπτώσεις¹³.

Οι ερευνητές της μελέτης STOP-IgA είχαν δεχτεί κριτική για τη μικρή χρονική διάρκεια της μελέτης τους (3 χρόνια) και το 2020 δημοσίευσαν τα αποτελέσματα πιο μακρόχρονης-μέχρι 10 χρόνια- παρατήρησης των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ενώ άλλαξαν και τον στόχο στο σύνθετο καταληκτικό σημείο θνητότητα από όλες τις αιτίες, στάδιο

5 ΧΝΝ και μείωση νεφρικής λειτουργίας >40% από την αρχική τιμή. Αναλύθηκαν δεδομένα από 149 ασθενείς που είναι το 92% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στην αρχική μελέτη να λάβουν συντηρητική αγωγή μόνο ή συντηρητική αγωγή και ανοσοκαταστολή. Τα αποτελέσματα της μακρόχρονης παρακολούθησης δείχνουν ότι δεν υπάρχει όφελος από την προσθήκη ανοσοκαταστολής στη συντηρητική θεραπεία¹⁴.

Η νεφρική συμμετοχή είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες (AAV). Χωρίς αντιμετώπιση η καταστροφή των νεφρών είναι ταχεία και μη αναστρέψιμη. Σε μία αναδρομική μελέτη από τη Mayo Clinic συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του rituximab με την κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με βαριά νεφρική νόσο με την προσθήκη ή όχι πλασμαφαίρεσης. Μελετήθηκαν ασθενείς που παρουσίασαν αγγειίτιδα το διάστημα Ιαν 1996 μέχρι Δεκ 2015 και από τους 467 που είχαν νεφρική συμμετοχή οι 251 πληρούσαν τα κριτήρια βαρύτητας της μελέτης (eGFR <30ml/min). Οι περισσότεροι (161) έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη και οι υπόλοιποι 64 rituximab ενώ συνολικά 51 ασθενείς υποβλήθηκαν και σε πλασμαφαίρεση. Το rituximab ήταν ισάξιο της κυκλοφωσφαμίδης στην επίτευξη ύφεσης στους 6 μήνες. Η προσθήκη πλασμαφαίρεσης δεν έδειξε επιπλέον όφελος στα ποσοστά ύφεσης στους 6 μήνες ούτε στην εξέλιξη σε ΧΝΝ στάδιο 5 ή θάνατο στους 18 μήνες ή στους 24 μήνες. Παρά τον μεγάλο αριθμό ασθενών όμως η μελέτη αυτή δεν παύει να είναι αναδρομική και χρειάζεται επιβεβαίωση με τυχαιοποιημένη-προοπτική μελέτη πριν σταματήσουμε να εφαρμόζουμε πλασμαφαίρεση σε αγγειίτιδες με βαριά νεφρική συμμετοχή¹⁵.

Η μελέτη PEXIVAS διεξήχθη για να διευκρινιστεί ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης αλλά και 2 διαφορετικών τρόπων χορήγησης στεροειδών σε ασθενείς με βαριά αγγειίτιδα που είχαν eGFR <50ml/min ή πνευμονική αιμορραγία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πλασμαφαίρεση ή όχι και σε χορήγηση συνήθους ή μειωμένης δόσης κορτιζόνης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν και κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab και η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 7 χρόνια με κύριο καταληκτικό σημείο το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία ή τελικό στάδιο ΧΝΝ.

Θάνατος ή τελικό στάδιο ΧΝΝ συνέβη σε 100 από 352 ασθενείς (28,4%) που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση και σε 109 από 352 ασθενείς (31%) της ομάδας ελέγχου ενώ για την κορτιζόνη το αποτέλεσμα ήταν 92 από 330 ασθενείς(27,9%) για τη μειωμένη δόση και σε 83 από 325 ασθενείς στη συνήθη δόση (25,5%). Οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν λιγότερες στην ομάδα που έλαβε μειωμένη δόση κορτιζόνης¹⁶.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη PEXIVAS δεν ήταν απαραίτητο να έχουν βιοψία νεφρού. Αυτό είναι μειονέκτημα της μελέτης επειδή οι αγγειίτιδες έχουν πορεία με εξάρσεις και υφέσεις και χωρίς βιοψία δεν μπορεί αν εκτιμηθεί τι ποσοστό της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας οφείλεται σε ενεργό νόσο που θα περίμενε κανείς να βελτιωθεί με πλασμαφαίρεση σε αντίθεση με χρόνιες βλάβες που δεν επιδέχονται βελτίωσης. Η κορτιζόνη σε μεγάλη δόση φαίνεται να χρειάζεται περισσότερο σε ασθενείς που λαμβάνουν rituximab και λιγότερο σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη. Όσον αφορά τη πνευμονική αιμορραγία που είναι στις ενδείξεις για πλασμαφαίρεση ενώ δεν φαίνεται διαφορά ανάμεσα στις ομάδες εντούτοις η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί με στόχο να δείξει διαφορά σε αυτή την κλινική εκδήλωση της νόσου. Η μελέτη δεν επαρκεί επομένως για να εγκαταλείψουμε εντελώς την πλασμαφαίρεση στις AAV με νεφρική συμμετοχή¹⁷.

Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων είναι η πιο συνηθισμένη αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά οπότε και οι περισσότερες μελέτες που αφορούν την αντιμετώπισή του έχουν προέλθει από τον παιδιατρικό πληθυσμό. Σε μία πολυκεντρική μελέτη από την Κορέα που αφορά μόνο ενήλικες με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων χορηγήθηκε τακρόλιμους και χαμηλή δόση κορτιζόνης σε 67 ασθενείς ενώ 69 ασθενείς έλαβαν μόνο κορτιζόνη σε μεγάλη δόση. Οι ασθενείς και των 2 ομάδων έλαβαν την αγωγή για 8 εβδομάδες ή μέχρι να επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Δύο εβδομάδες μετά την πλήρη ύφεση η δόση κορτιζόνης μειώθηκε σταδιακά και στις 2 ομάδες μέχρι τα 5-7,5mg ημερησίως και διατηρήθηκε σε αυτά τα επίπεδα για συνολικό χρόνο 24 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης. Τα ποσο-

στά πλήρους ύφεσης ήταν παρόμοια και για τις 2 ομάδες 79,1% και 76,8% για το τακρόλιμους/κορτιζόνη και την κορτιζόνη αντίστοιχα. Ενώ παρόμοιος ήταν και ο χρόνος μέχρι την ύφεση και για τις ομάδες. Το πλεονέκτημα του τακρόλιμους φάνηκε στο χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής με διατήρηση δόσης συντήρησης (επίπεδα 3-8ng/ml) έναντι κορτιζόνης μόνο σε δόση συντήρησης: 5,7% έναντι 22,6% αντίστοιχα $P < 0,01$. Όσον αφορά την ασφάλεια δεν υπήρχαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις 2 ομάδες. Το τακρόλιμους θα βοηθήσει στην αντιμετώπιση του νεφρωσικού συνδρόμου αλλά χρειάζεται περισσότερη μελέτη για την ασφάλεια της μακρόχρονης χορήγησής του¹⁸.

Αιμοκάθαρση- Περιτοναϊκή κάθαρση

Η διαδερμική αγγειοπλαστική είναι η καθιερωμένη μέθοδος αντιμετώπισης στενώσεων της αγγειακής προσπέλασης των ασθενών σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης αλλά δεν έχει ικανοποιητικά μακροχρόνια αποτελέσματα. Η μελέτη IN.PACT AV Access εξέτασε την αποτελεσματικότητα διαστολέα επενδυμένο με raclitaxel σε σύγκριση με απλό διαστολέα. Η μελέτη ήταν πολυκεντρική και τυχαιοποιημένη με στόχο την αξιολόγηση των επαναστενώσεων στους 6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική. Συμμετείχαν 330 ασθενείς εκ των οποίων οι 170 σε raclitaxel και οι υπόλοιποι σε απλό διαστολέα. Η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία διατηρήθηκε βατή στο 82,2% των ασθενών στην ομάδα raclitaxel έναντι 59,9% για τον απλό διαστολέα $P < 0,001$. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην άμεση μετεπεμβατική περίοδο ήταν ίδιες και για τις 2 ομάδες. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι οι καθετήρες που χρησιμοποιούνται στην αγγειοπλαστική της fistula είναι πιο αποτελεσματικοί και εξ ίσου ασφαλείς όταν είναι επενδυμένοι με raclitaxel από τους απλούς καθετήρες¹⁹. Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση φάνηκε ότι το Zil-tivekimab (αντίσωμα ιντερλευκίνης 6 anti-IL antibody) μείωσε σημαντικά τους δείκτες

φλεγμονής, συνέβαλλε στην αύξηση της αλβουμίνης ορού και τελικά συνείσφερε στη μείωση των αναγκών για ερυθροποιητίνη στους ασθενείς αυτούς²⁰.

Μια ακόμη μελέτη φάσης 3 στο ερευνητικό πεδίο της αναιμίας, αυτή τη φορά σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό περιτοναϊκή κάθαρση στην Ιαπωνία, έδειξε ότι η από του στόματος χορηγούμενη βανταδουστάτη (vadadustat), η οποία είναι αναστολέας της προπυλ-υδροξυλάσης του παράγοντα υποξίας HIF (hypoxia-inducible factor) είναι ασφαλής και αποδοτική για τη διόρθωση της αναιμίας σε αυτούς τους ασθενείς²¹.

Επιπρόσθετα δεδομένα που αφορούν σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση δίνουν ελπίδες στην αντιμετώπιση και την πρόληψη μιας από τις σημαντικότερες επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης, που οδηγεί σε τεχνική απώλεια της μεθόδου, της σκληρυντικής περιτονίτιδας. Στην δημιουργία της σκληρυντικής περιτονίτιδας σημαντικό ρόλο παίζει η χρόνια φλεγμονή, απότοκος της επαφής της περιτοναϊκής μεμβράνης με μη-βιοσυμβατά διαλύματα, αλλά και τα επεισόδια περιτονίτιδας. Η μεταλλοπρωτεϊνάση 2 (matrix metalloproteinase 2- MMP-2) παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη νεο-αγγειογένεσης και ίνωσης στη διαδικασία της δημιουργίας της σκληρυντικής περιτονίτιδας. Σε πειραματικό επίπεδο σε επίμυες μελετήθηκε η επίδραση της συγχορήγησης του bevacizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι VEGF) και του εβερόλιμους (mTOR inhibitor) στη θεραπεία της σκληρυντικής περιτονίτιδας. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά τη μείωση της φλεγμονής, της ανάπτυξης ίνωσης, αλλά και της πάχυνσης της περιτοναϊκής μεμβράνης²².

Επιπρόσθετα, νέα πειραματικά δεδομένα σε καλλιέργειες ανθρώπινων μεσοθηλιακών κυττάρων έδειξαν ότι η χρήση περιτοναϊκών διαλυμάτων που είχαν ως ωσμωτικούς παράγοντες ξυλιτόλη και Ι-καρνιτίνη υπερτερούν έναντι των διαλυμάτων γλυκόζης σε ό,τι αφορά τη βιοσυμβατότητα, όπως αυτή εκφράζεται με τη μείωση της έκφρασης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά και με τη διατήρηση της συνοχής της μεσοθηλιακής στιβάδας του περιτοναίου²³.

Σχετικά με ασθενείς σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση ενδιαφέρον παρουσιάζει ανάλυ-

ση υπο-ομάδας της μελέτης CALIPSO, μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης σχετικά με την επίδραση του SNF472 (αναστολέας κρυσταλλοποίησης υδροξυαπατίτη) στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων. Φάνηκε λοιπόν ότι σε 183 ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση που έλαβαν SNF472 (91 ασθενείς σε δόση 300 mg και 92 σε δόση 600 mg) σε διάστημα 52 μηνών μειώθηκε ο ρυθμός εξέλιξης της αθηρωματικής στεφανιαίας νόσου, όπως αυτή εκτιμήθηκε από το CAC score²⁴.

Μια ακόμη σημαντική επιπλοκή ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση είναι ο β-παθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Η μελέτη DUET, μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για την επίδραση της ετεκαλσιδης (ενδοφλέβια χορηγούμενο καλσιμμητικό) σε 124 ασθενείς σε αιμοκάθαρση με β-παθή υπερπαραθυρεοειδισμό έδειξε ότι το ανώτερο φάρμακο είναι ικανοποιητικά ανεκτό από τους ασθενείς και συμβάλλει ουσιαστικά στον έλεγχο των επιπέδων της παραθορμόνης χωρίς σημαντικές επιπλοκές²⁵.

Σχετικά με την λοίμωξη από τον ιό covid-19 σε ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη σε 60 ασθενείς έδειξε ότι η χρήση μεμβρανών medium cut-off με εφαρμογή τύπου κάθαρσης HDx έναντι κλασσικής αιμοκάθαρσης στους μισούς από αυτούς σχετίστηκε με μείωση των δεικτών φλεγμονής και της φερριπίνης. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η χρήση των μεμβρανών αυτών έγινε σε μεγαλύτερο ποσοστό στους ασθενείς που παρουσίαζαν σοβαρότερη νόσηση. Τελικά, φάνηκε πως και οι δύο ομάδες ασθενών δεν είχαν διαφορές στην επιβίωση, ούτε και στην ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ²⁶.

Επιπρόσθετα, δεδομένα για τη χρήση του remdesivir σε 48 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, το οποίο χορηγήθηκε σε δόση 100 mg 4 ώρες πριν από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, έδειξαν ότι η χορήγηση του φαρμάκου ήταν ασφαλής στους ασθενείς αυτούς και σχετίστηκε με μείωση της crp, αλλά και των αναγκών χορήγησης οξυγόνου. Επίσης φάνηκε ότι η έγκαιρη χορήγηση του (μέσα σε 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο) σχετίστηκε με μείωση κατά 5,5 των ημερών νοσηλείας²⁷.

Μεταμόσχευση νεφρού

Πολλοί υποψήφιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν μπορούν να μεταμοσχευτούν επειδή έχουν υψηλό τίτλο κυτταροτοξικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν μεγάλο αριθμό υποψήφιων δότην. Η imlifidase είναι μία πρωτεάση που διασπά την IgG με αποτέλεσμα την ταχεία μείωση των αντισωμάτων και αναστολή της βλάβης που προκαλούν. Η μελέτη Highdes είναι μελέτη φάσης 2 που εξετάζει πόσο ασφαλής και αποτελεσματική είναι η imlifidase στη μετατροπή της ειδικής δοκιμασίας διασταύρωσης (cross-match) σε αρνητική επιτρέποντας έτσι τη μεταμόσχευση του πολυευαισθητοποιημένου λήπτη με μόσχευμα από ζώντα ή αποβίωσαντα δότη. Από τους 21 ασθενείς που επιλέχθηκαν για να συμμετέχουν στη μελέτη έλαβαν το φάρμακο και μεταμοσχεύτηκαν 13 με μόσχευμα από αποβίωσαντα δότη και 5 με μόσχευμα από συγγενή. Από τους 19 που έλαβαν το φάρμακο οι 17 είχαν αρνητικό cross-match και ένας ασθενώς θετικό. Τα αντισώματα επανήλθαν μετά τη μεταμόσχευση 3-14 μέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η επιβίωση των ασθενών στους 6 μήνες ήταν 100% και η επιβίωση των μοσχευμάτων 88,9%. Οξεία απόρριψη συνέβη σε 9 από τους 18 ασθενείς εκ των οποίων οι 7 είχαν αντισωματικού τύπου απόρριψη που αντιμετωπίστηκε ανάλογα με το πρωτόκολλο του κάθε κέντρου. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόνταν με την έγχυση του φαρμάκου και δεν ήταν σοβαρές. Το πλεονέκτημα της νέας αυτής μεθόδου απευαισθητοποίησης είναι η ταχεία μείωση των αντισωμάτων με αρνητικοποίηση του cross-match που επιτρέπει τη μεταμόσχευση ακόμα και με μόσχευμα από αποβίωσαντα δότη που δεν μπορεί να προγραμματισθεί όπως απαιτείται με όλες τις άλλες μεθόδους απευαισθητοποίησης που είναι χρονοβόρες (και όχι ιδιαίτερα αποτελεσματικές) Περιμένουμε τα αποτελέσματα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών²⁸.

Η αντισωματικού τύπου απόρριψη (ABMR) του νεφρικού μοσχεύματος που εμφανίζεται το απώτερο διάστημα μετά τη μεταμόσχευση είναι συνήθως χρονία και δύσκολα αντιμετωπίζεται. Η ιντερλευκίνη 6 που εμπλέκεται στη φλεγμονή και διαφοροποίηση των

κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελεί θεραπευτικό στόχο σε αυτοάνοσα νοσήματα κυρίως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το αντίσωμα clazakizumab εξουδετερώνει την IL-6 έχει μακρό χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγείται υποδόρια. Η μελέτη φάσης 2 στη μεταμόσχευση νεφρού συμπεριέλαβε 20 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ABMR >365 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Οι 10 έλαβαν το clazakizumab ενώ οι υπόλοιποι placebo σε εβδομαδιαία χορήγηση για 12 εβδομάδες και εν συνεχεία όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για 40 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο μείωσαν τα αντισώματα με ειδικότητα έναντι του δότη (DSA) Οι βιοψίες πρωτοκόλλου που έγιναν 51 εβδομάδες μετά την έναρξη της μελέτης έδειξαν αρνητικό μοριακό ABMR score σε 7 ασθενείς (38,9%), εξαφάνιση των εναποθέσεων C4d στα τριχοειδή σε 5 ασθενείς (2,8%) και λύση των μορφολογικών βλαβών ABMR σε 4 ασθενείς (22,2%). Η λευκωματουρία έμεινε σταθερή αλλά ο eGFR είχε βραδύτερο ρυθμό επιδείνωσης στην πρώτη φάση της μελέτης στους ασθενείς υπό clazakizumab σε σχέση με placebo: -0,96 vs -2,43ml/min/1,73m αντίστοιχα P 0,04. Στο 2^ο μέρος της μελέτης και οι ασθενείς που άλλαξαν στο ενεργό φάρμακο έδειξαν βελτίωση του ρυθμού επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας. Υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες που επέβαλλαν διακοπή της θεραπείας σε 7 ασθενείς: 5 ασθενείς είχαν σοβαρή λοίμωξη και 2 είχαν εκκολπωματίτιδα. Το clazakizumab σε αυτή την πρώιμη μελέτη δείχνει αποτελεσματικό αλλά χρειάζεται προσεκτική επιλογή και πολύ στενή παρακολούθηση των ασθενών²⁹.

Τα φάρμακα mycophenolate mofetil (MMF) και enteric coated mycophenolic sodium (EC-MPS) χορηγούνται στη μεταμόσχευση νεφρού μαζί με αναστολέα καλσινευρίνης και συνήθως και μαζί με κορτιζόνη για τη διατήρηση της λειτουργίας του μεταμοσχευμένου νεφρού. Παρά το γεγονός ότι και τα 2 φάρμακα έχουν εγκριθεί για χορήγηση σε σταθερή δόση υπάρχει ενδιαφέρον για εξατομίκευση της δόσης με σκοπό τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και την βελτίωση της αποτελεσματικότητας. Επιπλέον δεν είναι γνωστή η επίδραση άλλων φαρμάκων που συχνά συγχωρηγούνται μακροχρονίως

μετά τη μεταμόσχευση στα επίπεδα του MMF και EC-MPS. Στη μελέτη που διεξήχθη σε 2 κέντρα στην Αυστραλία μελετήθηκε η επίδραση της παντοπραζόλης στα επίπεδα MMF και EC-MPS σε 40 ασθενείς. Στους ασθενείς υπό MMF η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη του μυκοφαινολικού οξέως (MPA) που είναι ο ενεργός μεταβολίτης μειώθηκε σημαντικά: MPA-AUC 12h από 53,9mg/h/L σε 43,8 mg/h/L P 0,004. Αντίθετα στους ασθενείς υπό EC-MPS η παντοπραζόλη αύξησε την έκθεση στο MPA: MPA-AUC12h από 36,1mg/h/L σε 45,9mg/h/L/ P 0,023. Η μελέτη αυτή δείχνει πόσο μπορεί να επηρεάσει η χορήγηση ενός συνηθισμένου φαρμάκου τη βασική ανοσοκαταστολή ενός ασθενούς χωρίς όμως να δείχνει αν αυτή η μεταβολή είχε κλινικές επιπτώσεις. Η κλινική σημασία των επιπέδων MPA ίσως αποτελέσει αντικείμενο άλλης μελέτης³⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HEERSPINK HJL, STEFANSSON BV, CORREA-ROTTER R et al for the DAPA-CKD trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
2. BAKRIS G, OSHIMA M, MAHAFFEY KW et al. Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR<30ml/min/1.73m. Subgroup analysis of the randomised CREDENCE trial. *CJASN* 2020. doi.org/10.2215/CJN.10140620.
3. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J et al for the EMPEROR reduced trial investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424.
4. BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD et al for the FIDELIO-DKD investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(23): 2219-2229.
5. LAUREATI P, XU Y, TREVISAN M et al. Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1518-1526.
6. HIJAZI Z, ALEXANDER JH, LI Z et al., *Apixaban or Vitamin K Antagonists and Aspirin or Placebo According to Kidney Function in Patients*

- with Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndrome or PCI: Insights from The AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2021; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120051020.
7. GONCALVES JG, CANALE D, de BRAGANCA AC et al., *The Blockade of TACE-Dependent EGF Receptor Activation by Losartan-Erlotinib Combination Attenuates Renal Fibrosis Formation in 5/6-Nephrectomized Rats Under Vitamin D Deficiency*. *Front Med (Lausanne)* 2020; **7**: 609158.
 8. MARKHAM A. *Enarodustat: First Approval*. *Drugs* 2021; **81**(1): 169-174.
 9. HASEGAWA S., TANAKA T, SAITO T et al., *The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease*. *Kidney Int* 2020; **97** (5): 934-950.
 10. BAGSHAW SM, WALD R, ADHIKARI NKJ et al for the STAART-AKI Investigators. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med* 2020; **383**(3): 240-251.
 11. CHENG Y, LUO R, WANG X et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *CJASN ePress*.doi: 10.2215/CJN. 04650420.
 12. FURIE R,ROVIN BH, HOUSSIAU F et al. Two-year, randomised controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020; **383**(12):1117-1128.
 13. WARD M and TEKTONIDOU MG. Belimumab as add-on therapy in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;**383**(12):1184-1185.
 14. RAUEN T, WIED S, FITZNER C et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2020;**98**(4): 1049-1052.
 15. CASAL-MOURA M, IRAZABAL MV, EIRIN A et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2020; **31**(11): 2688-2704.
 16. WALSH M, MERKEL PA, PEH CA et al for the PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucorticoids in severe ANCA-Associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; **382**(7): 622-631.
 17. DEREBAIL VK, FALK RJ. ANCA-associated vasculitis-refining therapy with plasma exchange and glucocorticoids. *N Engl J Med* 2020; **382** (7): 671-672.
 18. CHIN HJ, CHAE DW, KIM YC et al. Comparison of the efficacy and safety of tacrolimus and low dose corticosteroid with high dose corticosteroid for minimal change nephrotic syndrome in adults. *JASN* 2020; doi.org/10.1681/ASN.2019050546.
 19. LOOKSTEIN RA, HARUGUCHI H, OURIEL K et al for the IN.PACT AV Access investigators. Drug coated balloons for dysfunctional dialysis arteriovenous fistulas. *N Engl J Med* 2020; **383**: 733-742.
 20. PERGOLA PE, DEVALARAJA M, FISHBANE S et al. *Ziltivekimab for Treatment of Anemia of Inflammation in Patients on Hemodialysis: Results from a Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**(1): 211-222.
 21. NANGAKU M, KONDO K, TAKABE S et al., *Vadadustat for anemia in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis: A phase 3 open-label study in Japan*. *Ther Apher Dial* 2020;**10.1111/1744-9987.13611**.
 22. ACIKGOZ-MERT G.S, CERİ M, CALLI DEMIRKAN M et al., *Effect of bevacizumab and everolimus combination treatment on peritoneal sclerosis in an experimental rat model*. *Ther Apher Dial* 2020;doi: 10.1111/1744-9987.13565.
 23. PICCAPANE F, BONOMINI M CASTELLANO G et al, *A Novel Formulation of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis Solutions with L-Carnitine Improves Biocompatibility on Human Mesothelial Cells*. *Int J Mol Sci* 2020; **22**(1):123.
 24. RAGGI P, BELLASI A, SINHA S et al, *Effects of S-NF472, a Novel Inhibitor of Hydroxyapatite Crystallization in Patients Receiving Hemodialysis - Subgroup Analyses of the CALIPSO Trial*. *Kidney Int Rep* 2020; **5**(12):2178-2182.
 25. ITANO Y, KATO S, TSUBOI M et al, *A Prospective, Randomized Clinical Trial of Etelcalcetide in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism (the DUET Trial)*. *Kidney Int Rep* 2020; **5**(12):2168-2177.
 26. YALIN SF, ALTIPARMAK MR, DINCER MT et al. *Medium Cut-Off Dialysis Membranes: Can They Have Impact on Outcome of COVID-19 Hemodialysis Patients?* *Blood Purif* 2021; 1-4.doi: 10.1159/000513621
 27. AISWARYA D, ARUMUGAM V DINESHKUMAR T et al., *Use of Remdesivir in Patients with Covid-19 on Hemodialysis- a Study of Safety and Tolerance*. *Kidney Int Rep* 2020; doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.003.
 28. JORDAN SC, LEGENDRE C, DESAI NJ et al Imli-

- fidase desensitization in cross-match positive, highly sensitized kidney transplant recipients: Results of an international phase 2 trial. *Transplantation* 2020; doi: 10.1097/TP/0000000000003496
29. DOBERER K, DUERR M, HALLORAN PF et al. A randomised clinical trial of anti-IL-6 antibody clazakizumab in late antibody mediated kidney transplant rejection. *JASN* 2021; doi.org/10.1681/ASN.2020071106.
30. SUNDERLAND A, RUSS G, SALLUSTIO B et al. Effect of the proton pump inhibitor pantoprazole on mycophenolic acid exposure in kidney and liver transplant recipients. (IMPACT study) a randomised trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1060-1070.

Συντμήσεις

- ONA : οξεία νεφρική ανεπάρκεια
ΧΝΝ : χρόνια νεφρική νόσος
eGFR : υπολογισμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ACEi : αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
ARB : αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 2
AAV : σχετιζόμενες με ANCA αγγειίτιδες

Συμβάματα από φάρμακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων 2020

Χ. Δελαβίνια, Ι. Τατούλη, Σ. Κοντογιάννης

Η ραγδαία πρόοδος στον τομέα της φαρμακολογίας κατέστησε αποτελεσματική την θεραπεία πολλών ασθενειών. Συνεχώς νέα φαρμακευτικά σκευάσματα προστίθενται στην φαρέτρα μας με στόχο το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα και την ελάχιστη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ακολουθώντας πάντα το λόγο του Ιπποκράτη «ωφελείν,μη βλάπτειν». Παρ' όλα αυτά σύμφωνα και με το L.Witts (1964) ο πιο σημαντικός έλεγχος για την ασφάλεια ενός νέου φαρμάκου γίνεται μόνο μετά την είσοδο του στην κλινική πράξη και τη χρήση του από διαρκώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες λοιπόν των φαρμάκων εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση επηρεάζοντας την κλινική αξιολόγηση και την εφαρμογή ενός φαρμάκου καθώς και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επομένως η επαγρύπνηση του ιατρού με στόχο την παρακολούθηση και την καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό του μέλημα.

Αναλυτικότερα στις επόμενες σελίδες καταγράφονται οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικών σκευασμάτων έτσι όπως καταγράφηκαν στην βιβλιογραφία κατά το έτος 2020.

5- Φθοριουρακίλη: Οπτική νευρίτιδα¹

5- Φθοριουρακίλη: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο²

FOLFIRINOX: Στεατοηπατίτιδα³

PD-1/PDL1 αναστολείς: Λοιμώξεις από Μυκοβακτηρίδιο⁴

SGLT-2 αναστολείς: Γάγγραινα Fournier⁵

SGLT-2 αναστολείς: Διαβητική κετοξέωση⁵

Αζακυτιδίνη: Πνευμονίτιδα⁶

Αξιπνίμμη: Αμφοτερόπλευρη οπίσθια ραγοειδίτιδα, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς⁷

Ανοσοθεραπεία: Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα⁸

Ανταλιμουμάμμη: Μυασθένεια Gravis⁹

Ατεζολιζουμάμμη: Κολλαγονώδης κολίτιδα¹⁰

Ατεζολιζουμάμμη: Μηνιγγίτιδα¹¹

Ατορβαστατίνη: Δυσφαγία (αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια)¹²

Βανκομυκίνη: Γραμμική IgA φυσαλιδώδης δερματίτιδα¹³

Δαπτομυκίνη: Υπερκαλιαιμία, Ραβδομύωση¹⁴

Δικλοξακιλίνη (+ παρακεταμόλη): Επικήτητη πυρογλουταμική οξέωση¹⁵

Δονεπεξίλη: Εξωπυραμιδική συνδρομή¹⁶

Δοξουκυκλίνη: Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα φωτοευαισθησίας¹⁷

Ενοξαπαρίνη: Αιμάτωμα θήκης ορθού κοιλιακού¹⁸

Εφαβιρένζη: Νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁹

Ιπιλιμουμάμμη: Ακμοειδές εξάνθημα²⁰

Κουετιαπίνη: Πνευμονικές επιπλοκές σε βρέως πάσχοντες²¹

Λανσοπραζόλη: Θρομβοπενία²²

Λινεζολίδη: Περιφερική νευροπάθεια, οπτική νευροπάθεια²³

Λιραγλουτίδη: Αιμορραγική παγκρεατίτιδα²⁴

Μεθοτρεξάτη: Κίρρωση ήπατος²⁵

Μιλτεφοσίνη: Οξεία ραγοειδίτιδα²⁶

N- ακετυλοκυστεΐνη: Καθυστερημένη αναφυλακτική αντίδραση²⁷

Νιβολουμάμμη: Υποπαραθυροειδισμός²⁸

Νιβολουμάμμη: Ηωσινοφιλική θυλακίτιδα του τριχωτού της κεφαλής²⁹

Νιβολουμάμμη: Μυοσίτιδα, μυασθένεια³⁰

Νιβολουμάμμη: Επινεφριδιακή ανεπάρκεια³¹

Νιβολουμάμμη: Θρομβοπενία³²

Νταμπραφενίμμη, τρανενίμμη: Παγκρεατίτιδα³³

Νυστατίνη: Οξύ γενικευμένο φλυκταινώδες εξάνθημα³⁴

Ολμεσαρτάνη: Ατροφία λαχνών δωδεκαδακτύλου³⁵

Ομπεπραζόλη: Σύνδρομο DRESS³⁶

Ομπεπραζόλη: Νεφρική σωληναριακή οξέωση μέσω υπομαγνησιαιμίας³⁷

Παροξετίνη: Μουσικές ψευδαισθήσεις³⁸

Πεμπρολιζουμάμμη: T- κυτταρικό λέμφωμα³⁹

Πεμπρολιζουμάμμη: Μυξοιδηματικό κώμα⁴⁰

Πεμπρολιζουμάμμη: Μεμονωμένη ανεπάρκεια φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης⁴¹

Πεμπρολιζουμάμμη: Διαβητική κετοξέωση⁴²

Πεμπρολιζουμάμμη: Ψωρίαση⁴³

Πρεγκαμπαλίνη: Άρση σεξουαλικής αναστολής⁴⁴

Πρεγκαμπαλίνη: Οπτικές ψευδαισθήσεις⁴⁵

Ραμπεπραζόλη: Διάχυτο κηλιδώδες εξάνθημα⁴⁶

Ριβαροξαμπάνη: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια⁴⁷

Σεκουικνουμάμμη: Πομφολυγώδες εξάνθημα⁴⁸

Σεκουικνουμάμμη: IgA αγγειίτιδα⁴⁹

Σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων: Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵⁰

Σερτραλίνη: Σεροτονινεργικό σύνδρομο⁵¹

Τεμοζολομίδη: Απλαστική αναμιά⁵²

Τιμολόλη: Ψωρίαση⁵³

Τρεμελιμουμάμμη: Ακμοειδές εξάνθημα²⁰

Υδροξουρία: Επιμόλυνση ελκών⁵⁴

Υδροξυχλωροκίνη: Ηπατοτοξικότητα⁵⁵

Φλουτικαζόνη (+ ριτοναβίρη): Πολυεστιακή οστεονέκρωση⁵⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. RAINA AJ, GILBAR PJ, GREWAL GD, HOLCOMBE DJ. Optic neuritis induced by 5-fluorouracil chemotherapy: case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Mar; 26(2):511-516.
2. KARTHIKEYAN K, BABU CM, SHAJI S, ASHOK AM, MADHU CS. Case report on 5-fluorouracil induced cerebrovascular accident. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Sep 9:1078155220954900.
3. BOZKURT DUMAN B, CIL T. Steatohepatitis due

- to FOLFIRINOX regimen in adjuvant pancreas cancer treatment mimicking liver metastasis. *J Oncol Pharm Pract* 2020. Oct;26(7):1738-1742.
4. ANAND K, SAHU G, BURNS E, EMSOR A, ENSOR J, PINGALI SR, SUBBIAH V, IYER SP. Mycobacterial infections due to PD-1 and PD-L1 checkpoint inhibitors. *ESMO open* 2020 Aug;5(4):e000866.
 5. KASBAWALA K, STAMATIADIS GA, MAJUMDAR SK. Fournier's gangrene and diabetic ketoacidosis associated with sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Life-threatening complications. *Am J Case Rep.* 2020 Jun 2;21:e921536.
 6. PAUL NGUYEN, JAWARYA SAFDAR, ABDELAZIZ MOHAMED, AYMAN SOUBANI. Azacitidine-induced pneumonitis and literature review. *BMJ Case report.* 2020 Oct 29;13(10):e236349.
 7. PENG L, MAO QQ, JIANG B, ZHANG J,ZHAO YL, TENG XD, YANG JS, XIA Y, CHEN SQ, STEBBING J, JIANG H. Bilateral posterior uveitis and retinal detachment during immunotherapy: a case report and literature review. *Front Oncol.* 2020 Nov 9;10:549168.
 8. LAFRANCHI A,SPRINGE D,RUPP A,EBNOTHER L,ZSCHIEDRICH S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated to dual checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *CEN Case Rep.* 2020 Aug;9(3):289-290.
 9. PELECHAS E, MEMI T, MARKATSELI TE, VOULGARI PV, DROSOS AA. Adalimumab-induced myasthenia gravis: case-based review. *Rheumatol Int* 2020 Nov;40(11):1891-1894.
 10. GALLO A,TALERICO R,NOVELLO L,GIUSTINIANI MC,D'ARGENTO E,BRIA E,MONTALTO M. Collagenous colitis and atezolizumab therapy:an atypical case. *Clin J Gastroenterol.*2020 Nov 5.
 11. OGAWA K, KANEDA H, KAWAMOTO T, TANI Y, MATSUMOTO Y, SAWA K, SUZUMURA T,WATANABE T,MITSUOKA S, ASAI K, KAWAGUCHI T. Early-onset meningitis associated with atezolizumab treatment for non-small cell lung cancer: case report and literature review. *Invest New Drugs.* 2020 Dec;38(6):1901-1905.
 12. QASIM AGHA O,KAUR S,VIJAYAVEL N. Statin-induced necrotising autoimmune myopathy and autoimmune hepatitis presenting with dysphagia. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 5;13(2): e232391.
 13. J RAYMOND GO,OMAR M ABU SALEH. Vancomycin – induced linear IgA bullous dermatosis. *N Eng J Med* 2020 Oct 15;383(16):1577.
 14. GABRIEL IBARRA,AHMED ELMAAZ,DANIELLE HENNEL,ENRIQUE PACHECO. Daptomycin-induced hyperkalemia as an early sign of rhabdomyolysis in a diabetic patient. *Cureus.*2020 Nov 24;12(11):e11674.
 15. ZAND IRANI A,ALMUWAIS S,GIBBONS H. Acquired pyroglutamic acidosis due to long-term dicloxacillin and paracetamol use. *BMJ Case Rep.* 2020 Apr 8;13(4):e233306.
 16. LI HC,LUO KX,WANG JS,WANG QX. Extrapyramidal side effect of donepezil hydrochloride in an elderly patient:a case report. *Medicine(Baltimore).*2020 Mar;99(11):e19443.
 17. JOANNE S JACOB,PHILIP R COHEN. Doxycycline-associated dual cutaneous adverse reaction to the drug (CARD): case report of concurrent photosensitivity and morbilliform exanthem to doxycycline. *Cureus.* 2020 Nov18;12(11):e11546.
 18. DIOGO MENDES, ANA PENEDONES, MICHELE MARTINS, SUSANA CAVADAS, CARLOS LAVES, FRANCISCO BATEL-MARQUES. Rectus sheath hematoma in patients receiving subcutaneous enoxaparin: a case series of five patients. *Clin Case Rep.* 2020 Oct 27;8(12):3432-3439.
 19. NOELIA FERNANDEZ-BARGIELA, SANDRA ROTEA-SALVO, LUIS MARGUSINO-FRAMINAN, VANESA BALBOA-BARREIRO, ISABEL MARTIN-HERRANZ, ANGELES CASTRO-IGLESIAS,ALVARO MENA-DE-CEA,SOLEDAD LOPEZ-CALVO,PILAR VAZQUEZ-RODRIGUEZ, ENRIQUE MIGUEZ-REY,PURIFICACION CID-SILVA. Discontinuation due to neuropsychiatric adverse events with efavirenz- and dolutegravir-based antiretroviral therapy: a comparative real-life study. *Eur J Hosp Pharm.* 2020 Oct13;ejhpharm-2020-002374.
 20. WELBORN M,KUBICKI SL,GARG N, PATEL AB. Twelve cases of acneiform eruptions while on anti-CTLA4 therapy. *Support Care Cancer.* 2020 Jun;28(6):2499-2502.
 21. WESSELS LE,WALLACE JD,CALVO RY,LEVKO T,BOWIE JM,BUTLER WJ,BANSAL V, SISE CB,MARTIN MJ,SISE MJ.Quetiapine therapy in critically injured trauma patients is associated with an increased risk of pulmonary complications. *Am J Surg.* 2020 May;219(5):804-809.
 22. SAAD M,MILWALLY H. Lansoprazole- induced thrombocytopenia in a critically ill patient:a case report. *J Pharm Pract.* 2020 Oct;33(5):700-704.
 23. JASPARD M,BUTEL N,EL HELALI N, MARIGOT-OUTTANDY D,GUILLOT H,PEYTAVIN G,VEZIRIS

- N, BODAGHI B, FLANDRE P, PETITJEAN G, CAUMES E, POURCHER V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France. *Emerg Infect Dis.* 2020 Aug;26(8):1792-1800.
24. DOLAN RD,BAZARBASHI AN,LO A,SMITH BN. Liraglutide-induced hemorrhagic pancreatitis in a nondiabetic patient. *ACG Case Rep J.* 2020 May 6;7(5):e00380.
 25. HILAL G,AKASBI N,BOUDOUAYA H,SLAMA K,HARZY T. Liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Curr Rheumatol Rev.* 2020;16(4):293-297.
 26. KRISHNA PANDEY,BIPLAB PAL,ROSHAN KAMAL TOPNO,CHANDRA SHEKHAR LAL,VIDYA NAND RABI DAS, PRADEEP DAS. Acute uveitis: a rare adverse effect of miltefosine in the treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Rev soc Bras Med Trop.* 2020 Dec 21;54:e20200208.
 27. EPPERSON LC,WEISS ST,CAO DJ. A case report of a severe,unusually delayed anaphylactoid reaction to intravenous N-acetylcysteine during treatment of acute acetaminophen toxicity in an adolescent. *J Med Toxicol.* 2020 Aug 21.
 28. EL KAWKGI OM,LI D,KOTWAL A,WERMERS RA. Hypoparathyroidism: an uncommon complication associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020 Nov 3;4(6):821-825.
 29. ROSSI A,MARGI F,CARO G,FEDERICO A,FORTUNA MC,SODA G,DE VINCENZI L,CARLESIMO M. Eosinophilic folliculitis of the scalp associated with PD-1/PDL1 inhibitors. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Dec;19(12):3367-3370.
 30. VECCIA A,KINSSPERGHER S,GREGO E,PETERLANA D,BERTI A,TRANQUILLINI E,CAFFO O. Myositis and myasthenia during nivolumab administration for advanced lung cancer: a case report and review of the literature. *Anti-cancer Drugs.* 2020 Jun;31(5):540-544.
 31. RAI M,GO M. Nivolumab induced adrenal insufficiency: rare side-effect of a new anti-cancer therapy – immune checkpoint inhibitors. *Cureus.* 2020 Apr 10;12(4):e7625.
 32. HATA S,ABE S. Severe immune thrombocytopenia induced by nivolumab in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Case Rep.* 2020 Jan 28;32:101128.
 33. OGLIARI FR,RODOLFO MASERA GL,GUELI R,CHINI C. Dabrafenib and trametinid induced pancreatitis: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2020 Oct 7.
 34. CARMEN M MONTAGNON, ALINA G BRIDGES. Acute generalized exanthematous pustulosis secondary to oral nystatin. *Mayo Clin Proc.* 2020 Oct;95(10):2150-2151.
 35. SHUKLA N,MOORE K,GABB GM. Olmesartan-associated duodenal villous atrophy, an emerging clinical issue. *Intern Med J.* 2020 May;50(5):624-626.
 36. HE Q,YING G,FEI X,ZHA C, CHEN Z, BAO Y, LONG J, WANG Z, HE X, XIA M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and severe renal injury induced by proton pump inhibitor: a case report. *Medicine(Baltimore).* 2020 Oct 16;99(42):e22509.
 37. ISSE N,HASHIMOTO M. Omeprazole-induced hypomagnesaemia,causing renal tubular acidosis with hypokalaemia,hypocalcaemia,hyperlactacidaemia and hyperammonaemia. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul 8;13(7)235385.
 38. MURAOSA H,SUZUKI A,NOTO K,OTANI K. Musical hallucinations induced by conventional doses of paroxetine. *Am J Case Rep.* 2020 Dec 25;21:e926735.
 39. ANAND K,ENSOR J,PINGALI SR,HWU P,DUVIC M,CHIANG S,MIRANDA R,ZU Y,IYER S. T-cell lymphoma secondary to checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer.* 2020 Feb;8(1):e000104.
 40. GUMMALLA S,MANJUNATH M,PHILLIPS B. Myxedema coma: a life-threatening condition in patients using pembrolizumab. *Case Rep Endocrinol.* 2020 Oct 22;2020:8855943.
 41. BEKKI T,TAKAKURA Y,KOCHI M,KONEMORI Y,OKI K,YONEDA M,EGI H,ODHAN H. A case of isolated adrenocorticotropic hormone deficiency caused by pembrolizumab. *Case Rep Oncol.* 2020 Mar 5;13(1):200-206.
 42. KICHLOO A, ALBOSTA MS,MCMAHON S,MOVSENIAN K,WANI F,JAMAL SM,ALI-JADAHH M,SINGH J. Pembrolizumab-induced diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic colonic adenocarcinoma. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620951339.
 43. SICILIANO MA,DASTOLI S, D'APOLITO M, S-TAROPOLI N, TASSONE P, TAGLIAFFERI P, BARBIERI V. Pembrolizumab-induced psoriasis in metastatic melanoma: activity and safety of apremilast, a case report. *Front Oncol.* 2020 Oct 14;10:579445.
 44. MURPHY R,MCGUINNESS D,HALLAHAN B. Pregabalin-induced sexual disinhibition. *Ir J Psychol Med.* 2020 Mar;37(1):55-58.

45. MOUSAILIDIS G,PAPANNA B,SALMON A,SEIN A,AL-HILLAWI Q. Pregabalin induced visual hallucinations – a rare adverse reaction. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020 Feb 28;21(1):16.
46. GUPTA S,GUPTA S,MAHENDRA A,YADAV A. Multiple widespread fixed drug eruption caused by rabeprazole. *J Postgrad Med.* 2020 Apr-Jun;66(2):105-107.
47. MARCELINO G,HEMETT OM,DESCOMBES E. Acute renal failure in a patient with rivaroxaban-induced hypersensitivity syndrome: a case report with a review of the literature and of the pharmacovigilance registries. *Case Rep Nephrol.* 2020 Jun 30;2020:6940183.
48. BOSE R,BEECKER J. Dyshidrotic eczema in two patients on secukinumab for plaque psoriasis: a case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020 Feb 10;8:2050313X20904561.
49. PERKOVIC D,SIMAC P,KATIC J. IgA vasculitis during secukinumab therapy. *Clin Rheumatol.* 2020 Aug 29.
50. CARSON L,PRICE JE 2ND. Ischemic stroke symptoms after warfarin reversal with 4-factor prothrombin complex concentrate case report. *Hosp Pharm.* 2020 Feb;55(1):69-71.
51. DUIGNAN KM,QUINN AM,MATSON AM. Serotonin syndrome from sertraline monotherapy. *Am J Emerg Med.* 2020 Aug;38(8):1965.e5-1965.e6.
52. PETER J GILBAR,KHAGESHWOR POKHAREL, HILDA M MANGOS. Temozolomide – induced aplastic anaemia: case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Oct 22;1078155220967087.
53. MIR-BONAFE JF,ROZAS-MUNOZ E,PEDEMONTE-SARRIAS E,MIR-BONAFE M,MIR-BONAFE JM,PIQUERO-CASALS J,PUIG L. Psoriasis precipitated by timolol eye drops. A series of eight cases. *Australas J Dermatol.* 2020 Feb;61(1)e91-e93.
54. GABRIELA MARIANA LANCU, ANCA OCNEANU,MARIA ROTARU. Hydroxyurea-induced superinfected ulcerations: two case reports and review of the literature. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):191.
55. FALCAO MB,PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI L,FILGUEIRAS FILHO NM,ANTUNES DE BRITO CA. Case report: Hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jun;102(6):1214-1216.
56. FIGUEIREDO J,SERRADO M,KHMELINSKII N,DO VALE S. Iatrogenic cushing syndrome and multifocal osteonecrosis caused by the interaction between inhaled fluticasone and ritonavir. *BMJ Case Rep.* 2020 May 27;13(5):e233712.

