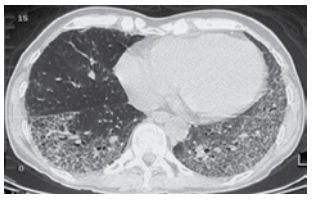
Νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)

Ο Dr. Paul F. Simonelli, σε ένα πρόσφατο συνέδριο πνευμονολογίας και εντατικής θεραπείας που πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο Columbia, υποστήριξε πως είναι πιθανό οι γιατροί να αποκτήσουν περισσότερες θεραπευτικές επιλογές για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, καθώς όλο και περισσότερες θεραπείες περνούν από τη διαδικασία της έρευνας.



Ανάμεσα στις θεραπείες που βρίσκονται υπό αξιολόγηση σε πρόσφατα ολοκληρωμένες ή σε εξέλιξη κλινικές μελέτες είναι η ιντερφερόνη-γ-1b, η N-ακετυλοκυστεϊνη και τα bosentan, etanercept, imatinib. Επιπρόσθετα, υπάρχουν κάποια μόρια, όπως η πιρφενιδόνη, που δοκιμάζονται και τα οποία στην παρούσα φάση δεν έχουν άλλες εγκεκριμένες χρήσεις. Η ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι σημαντική καθώς δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες για την IPF και οι πρότυπες θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν προσφέρουν σημαντικά αποτελέσματα. Όπως υποστήριξε ο Dr. Simonelli, «η IPF είναι μία σοβαρή νόσος που εξελίσσεται και μέχρι σήμερα δε διαθέτουμε αποτελεσματική θεραπεία». Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 83.000 περιπτώσεις στις ΗΠΑ με περίπου 31.000 νέες περιπτώσεις το χρόνο. Η νόσος έχει μέσο όρο θνητότητας μεγαλύτερο από κάθε άλλη μείζονα πάθηση, εκτός του πνευμονικού καρκίνου. Οι ασθενείς με IPF έχουν 5ετή επιβίωση σε ποσοστό λιγότερο από 50%.

Η πλειοψηφία των διαθέσιμων δεδομένων σχετίζεται με τη χρήση της ιντερφερόνης-γ-1b. Μία προηγούμενη κλινική μελέτη φάσης III με 330 ασθενείς δεν έδειξε κάποια διαφορά ανάμεσα στο φάρμακο και το placebo, σε ό,τι αφορά την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (N Engl J Med 2004; 350:125-33). Παρ' όλα αυτά, μία ανάλυση υποομάδων υπέδειξε πιθανά οφέλη στην επιβίωση με το φάρμακο. Μία δεύτερη μελέτη φάσης III, η οποία ασχολείται με την επιβίωση, είναι σε εξέλιξη.

Μία Ευρωπαϊκή μελέτη έδειξε δυνητικά θετικά αποτελέσματα για την προσθήκη της N-ακετυλοκυστεϊνης στην πρεδνιζόνη και την αζαθειοπρίνη. Το φάρμακο έδειξε βελτίωση στη ζωτική χωρητικότητα και στη διαχυτική ικανότητα συγκρινόμενο με τη θεραπεία με πρεδνιζόνη και αζαθειοπρίνη (N Engl J Med 2005; 353:2229-42). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν καθώς το πρότυπο θεραπείας στην Ευρώπη είναι η χρήση πρεδνιζόνης και αζαθειοπρίνης, αντί για ένα αληθινό placebo. Μία ακόμη πολύ συζητημένη θεραπεία είναι η πιρφενιδόνη. Τρεις μελέτες έχουν διεξαχθεί για το φάρμακο: μία ανοικτή φάσης III μελέτη στη Βόρεια Αμερική, μια Ιαπωνική μελέτη που έληξε νωρίς, καθώς οι ασθενείς που λάμβαναν placebo αντιμετώπισαν σοβαρές παροξύνσεις, και μία τρίτη μελέτη που συνεχίζεται στην Ευρώπη. Επιπρόσθετες μελέτες για το φάρμακο αναμένονται να ξεκινήσουν στις ΗΠΑ σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Αντιβιοτικά σχήματα μικρότερης διάρκειας στη θεραπεία της πνευμονίας

Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να εξετάζουν τη χορήγηση βραχύτερων σε διάρκεια και λιγότερο επιβαρυντικών σχημάτων, ως μέρος μίας στρατηγικής για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στα αντιβιοτικά, όπως ανέφερε ο Dr Thomas File Jr, FCCP, Καθηγητής Παθολογίας στο Πανεπιστήμιο του Northeastern Ohio, στο 16° Ευρωπαϊκό Συνέδριο της Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων.

Είναι δυνατή η επίτευξη μεγάλων ποσοστών ίασης με θεραπεία υψηλών δόσεων και βραχείας διάρκειας, όταν χρησιμοποιείται ένας ισχυρός, ταχέως δρων αντιμικροβιακός παράγοντας και εφαρμόζονται οι φαρμακοδυναμικές αρχές του.

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, όπως η πνευμονία, αντιμετωπίζονται παραδοσιακά με 7ήμερο ή 14ήμερο δοσολογικό σχήμα αντιβιοτικών. Ευρήματα όμως, από in vitro και in vivo μελέτες, υποδηλώνουν ότι τα παθογόνα μπορούν να εκριζωθούν σε 24-48 ώρες με αποτελεσματικούς παράγοντες. «Συνεπώς γιατί χρειαζόμαστε 7 ή 14 ημέρες;», είπε ο Dr File.

Στην εκτίμηση των βραχέων δοσολογικών σχημάτων αντιβιοτικών περιλαμβάνεται μία μελέτη στην οποία η τελιθρομυκίνη σε δόση 800mg μία φορά ημερησίως ήταν ισοδύναμη με την κλαριθρομυκίνη 500mg δύο φορές ημερησίως σε σχήμα 10 ημέρων, για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας (Clin Ther 2004; 26:48-62). Παρομοίως, η λεβοφλοξασίνη 750mg για 5 ημέρες ήταν εξίσου αποτελεσματική με τις 10 ημέρες της λεβοφλοξασίνης 500mg σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή πνευμονία κοινότητας. (Clin Inf Dis 2003; 37:752-60). Προσφάτως τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III κατέδειξαν ότι μία εφάπαξ δόση αζιθρομυκίνης σε μικροσφαιρίδια από του στόματος (Zmax) ήταν συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας με 7ήμερο σχήμα λεβοφλοξασίνης 500mg/ημέρα σε ασθενείς με πνευμονία κοινότητας (Antimicrob

Agents Chemother 2005; 49:4035-41) και συγκρίσιμη με 10 ημέρες λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς με οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133:194-200).

Το Zmax, που εγκρίθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2005, έχει μία μοναδική μορφή μικροσφαιρίων που απελευθερώνει τη δραστική ουσία στο λεπτό έντερο και όχι στο στόμαχο, μειώνοντας τις παρενέργειες από το γαστρεντερικό. Ανέκδοτα στοιχεία φαρμακοκινητικής καταδεικνύουν ότι στο σημείο της λοίμωξης ανευρίσκεται πέντε έως οκτώ φορές περισσότερη ποσότητα φαρμάκου, πράγμα που μεγιστοποιεί την εκρίζωση των βακτηρίων και συνεπώς βοηθά στη μείωση της αντοχής

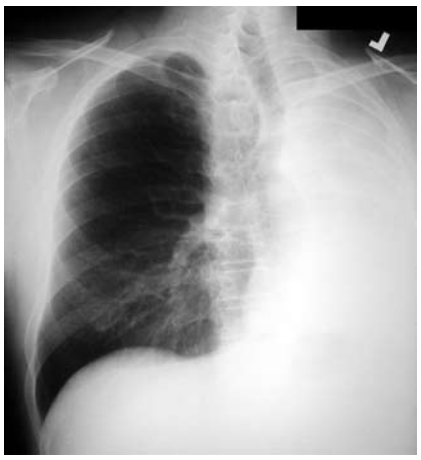
στο φάρμακο. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να έχουν γνώση της φαρμακοκινητικής και των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων ενός φαρμάκου, καθώς και της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσής του για τη μέγιστη εκρίζωση των βακτηρίων.

Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τα τοπικά στοιχεία σχετικά με την αντοχή των βακτηριδίων στην επιλογή ενός αντιμικροβιακού παράγοντα. Για παράδειγμα, η αντοχή στην πενικιλλίνη σε στελέχη Streptococcus pneumoniae την περίοδο 1998-2000 ήταν μόλις 4% στην Ολλανδία, αλλά 32% στην Ιρλανδία (J Antimicrob Chemother 2003; 52:229-46).

Τελικά θα πρέπει να εκπαιδευθούν οι ασθενείς σχετικά με τη σωστή χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων, όχι μόνο για να μειωθούν οι προσδοκίες τους από τα φάρμακα αυτά, αλλά και για τη μείωση της πίεσης στους ιατρούς για τη συνταγογράφηση μη απαραίτητων αντιβιοτικών, στοιχεία που έχουν συνεισφέρει στην υπερβολική τους χρήση. Όπως είπε και ο Dr File, «η εμπιστοσύνη του ασθενούς προς τον ιατρό δεν μειώνεται από τη μη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, αρκεί ο ασθενής να έχει κατανοήσει το λόγο».

Μελέτη διευκρινίζει τους αλγόριθμους προεγχειρητικής εκτίμησης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα

Οι ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν για καρκίνο του πνεύμονα πρέπει να εκτιμώνται για την ικανότητά τους να χειρουργηθούν με αλγόριθμους και όχι μόνο από την απόλυτη τιμή του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1). Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστήμιο του Texas. Οι προβλέψεις που προκύπτουν από αλγόριθμους που χρησιμοποιούν ως όρια το 80% του προβλεπόμενου FEV1 και το 40% στην μετεγχειρητική FEV1 είναι περισσότερο αξιόπιστοι από αυτούς που χρησιμοποιούν τις απόλυτες τιμές του FEV1 σε λίτρα.



Υπάρχουν στη βιβλιογραφία αρκετοί αλγόριθμοι που ελέγχουν την καταλληλότητα ενός ασθενή για εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος. Η Βρετανική Θωρακική Εταιρεία (British Thoracic Society, BTS) έχει συντάξει τις περισσότερο δημοφιλείς κατευθυντήριες οδηγίες (Thorax 2001; 56:89-108) στις οποίες αναφέρεται ότι τα 2 λίτρα αποτελούν ένα ασφαλές κατώτερο όριο για πνευμονεκτομή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Δεν απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις σε ασθενείς με FEV1 >2Lt, ενώ σε ασθενείς με FEV1 <2Lt γίνεται έλεγχος με σπινθηρογράφημα και αν η τιμή της μετεγχειρητικής FEV1 είναι >40% της προβλεπόμενης, τότε ο ασθενής μπορεί να χειρουργηθεί, ενώ αν είναι μικρότερη υποβάλλεται σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Σε άλλες μελέτες προτείνονται ως κατώτερα όρια καταλληλότητας για πνευμονεκτομή ποσοστά του προβλεπόμενου FEV1 που κυμαίνονται από >60% έως >80%. Όμως δημιουργούνται προβλήματα όταν προτείνονται ποσοστά, καθώς η διεθνής βιβλιογραφία έχει ως επί το πλείστον βασιστεί στη χρήση της απόλυτης τιμής του FEV1. Από τη άλλη πλευρά, η απόλυτη τιμή του FEV1 εμφανίζει ψευδώς δυσκολότερη την επέμβαση εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς που μπορεί να έχουν φυσιολογικά μικρότερο FEV1, όπως είναι οι ηλικιωμένοι και οι γυναίκες, και γενικά σε ασθενείς που λόγω σωματικής κατασκευής μπορούν να λειτουργήσουν ικανοποιητικά σε μικρότερα επίπεδα πνευμονικής λειτουργίας.

Οι Ersoy και συνεργάτες μελέτησαν όλους τους ασθενείς με ετερόπλευρο καρκίνο του πνεύμονα που προσήλθαν για προεγχειρητική εκτίμηση στο εργαστήριο πνευμονικής λειτουργίας από τον Ιανουάριο του 2002 έως και τον Μάιο του 2005. Συνολικά μελετήθηκαν 1334 ασθενείς. Εκτιμήθηκαν τα κλινικά δεδομένα του ασθενή, τα αποτελέσματα της μέτρησης της πνευμονικής λειτουργίας και του σπινθηρογραφικού ελέγχου του πνευμονικού παρεγχύματος. Στον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας συμπεριελήφθησαν σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής, μέτρηση πνευμονικών όγκων με πληθυσμογράφο και η διαχυτική ικανότητα με τη μέθοδο της μίας εισπνοής μονοξειδίου του άνθρακα. Την ίδια ημέρα πραγματοποιήθηκε και ποσοτικό σπινθηρογράφημα αερισμού και αιμάτωσης πνευμόνων σε καθιστή θέση.

Οι ερευνητές βρήκαν ότι το 47% των ασθενών είχαν FEV1 >2Lt, αλλά από αυτούς το 49% είχε FEV1 <80% του προβλεπομένου. Ήταν επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι το 30% όσων είχαν FEV1 >2Lt εμφάνιζαν τιμή προβλεπόμενου μετεγχειρητικού FEV1 <40% και το 13% είχε τιμή προβλεπόμενου μετεγχειρητικού FEV1 <35%. Όταν χρησιμοποιήθηκε σαν όριο το 80% του προβλεπόμενου FEV1, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 11% για προβλεπόμενο μετεγχειρητικό FEV1 <40% και 2% μόλις για προβλεπόμενο μετεγχειρητικό FEV1 <35%. Τα στοιχεία ήταν ακόμα χειρότερα για ασθενείς με FEV1 μεταξύ 60% και 80% του προβλεπομένου.

Σε αυτούς τους ασθενείς το 41% εμφάνιζε τιμή προβλεπόμενου μετεγχειρητικού FEV1 <40% και το 26% είχε τιμή προβλεπόμενου μετεγχειρητικού FEV1 <35%. Καταλήγουν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι το ένα τρίτο των ασθενών με FEV1 >2Lt θα είχε κριθεί ακατάλληλο για την επέμβαση γιατί εμφανίζει προβλεπόμενο μετεγχειρητικό FEV1 <40%. Αυτός είναι και ο λόγος που πρέπει η προεγχειρητική εκτίμηση για πνευμονεκτομές να απομακρυνθεί τόσο από τις απόλυτες τιμές του FEV1, όσο και από τα ποσοστά του και να εστιάσει στο ποσοστό του προβλεπόμενου μετεγχειρητικού FEV1.

Από τα ποσοστά θνησιμότητας φαίνεται πως οι ασθενείς με προβλεπόμενο μετεγχειρητικό FEV1 <40% δεν μπορούν να υποβληθούν σε ανοιχτή πνευμονεκτομή ή σε λοβεκτομή. Όμως, σε σειρές που πραγματοποιήθηκαν ανοιχτές τμηματεκτομές ή σφηνοειδείς εκτομές σε ασθενείς με πολύ περιορισμένη πνευμονική λειτουργία, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν σταθερά <5%. Έτσι, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή οι παραπάνω μετρήσεις όταν πρέπει να εκτιμηθεί αν κάποιος ασθενής θα μπορούσε να υποβληθεί σε τμηματεκτομή ή σε σφηνοειδή εκτομή. Πρέπει επίσης στο μέλλον να εκτιμηθεί πόσος είναι ο κίνδυνος σε τιμές μικρότερες από κάποιο επίπεδο πνευμονικής λειτουργίας, καθώς σε ασθενείς με δυνητικά θεραπεύσιμο χειρουργικά καρκίνο του πνεύμονα ένα ποσοστό διεγχειρητικής θνησιμότητας έως και 15% ίσως θεωρείται ικανοποιητικό. IR