

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Σχολιασμός άρθρων: Γ. ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ¹, Γ. ΧΕΙΛΑΣ²
¹Πνευμονολόγος, Επιμελητής Νοσοκομείου «Metropolitan»,
²Ειδικ. Πνευμονολογίας, Συνεργάτης Κ.Α.Α., Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»

Η έγχυση μεθυλπρεδνιζολόνης στην αρχική φάση σοβαρού ARDS - Αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης

Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS - Results of a Randomized Controlled Trial

*Umberto Meduri G, Emmel Golden, Amado X. Freire, Edwin Taylor,
 Muhammad Zaman, Stephanie J. Carson, Mary Gibson, Reba Umberger
 Chest Apr 2007; 954-963.*

Εδώ και χρόνια γίνεται λόγος για τη θέση που έχουν τα κορτικοστεροειδή στη θεραπεία του ARDS. Μέχρι σήμερα παραμένουν χωρίς πειστική απάντηση ερωτήματα όπως: έχουν θέση τα κορτικοστεροειδή στη θεραπεία του ARDS και αν ναι σε ποια φάση του συνδρόμου, σε ποια δόση και για πόσο χρονικό διάστημα; Στην απάντηση αυτού του σύνθετου ερωτήματος προσπάθησε να συμβάλει η παρούσα τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, εξετάζοντας τα αποτελέσματα της παρατεταμένης χορήγησης χαμηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης στην αρχική φάση σοβαρού ARDS.

Στη μελέτη συμμετείχαν 91 ασθενείς με σοβαρό ARDS σε αρχική φάση (≤ 72 ώρες) από Μονάδες Εντατικής Θεραπείας 5 νοσοκομείων του Memphis. Το 66% των ασθενών βρισκόταν σε σήψη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (σε αναλογία 2:1) στη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης (1 mg/kg/ημέρα) και placebo. Η διάρκεια της θεραπείας έφτανε έως τις 28 ημέρες.

Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην παρακολούθηση των ασθενών για πιθανές παρενέργειες της χορήγησης κορτικοστεροειδών, όπως μυϊκή αδυναμία και συγκάλυψη λοιμώδους επιπλοκής. Ο προκαθορισμένος αρχικός στόχος της μελέτης ήταν η μείωση κατά ένα βαθμό στη βαθμολόγηση της πνευμονικής βλάβης (Lung Injury Score, LIS) ή η επιτυχής αποσωλήνωση έως την έβδομη ημέρα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης κατά την έβδομη ημέρα παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, σε ό,τι αφορά τον προκαθορισμένο αρχικό στόχο της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάστηκε μείωση κατά ένα

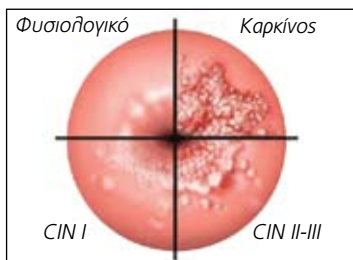
βαθμό του LIS, στο 69,8% που ελάμβανε μεθυλπρεδνιζολόνη έναντι του 35,7% των ασθενών που ελάμβανε placebo ($p=0,002$) και επιτυχή αποσωλήνωση στο 53,9% έναντι 25% ($p=0,01$) αντίστοιχα. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP και των κλιμάκων βαθμολόγησης LIS και MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome Score). Η θεραπεία συνδυάστηκε με μείωση της διάρκειας μηχανικού αερισμού ($p=0,002$), της παραμονής στη ΜΕΘ ($p=0,007$) και της θνητότητας στη ΜΕΘ (20,6% έναντι 42,9%, $p=0,03$). Τέλος, παρατηρήθηκε πολύ χαμηλότερος μέσος όρος ηοιμώξεων ($p=0,0002$). Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η μείωση της συστηματικής φλεγμονής που συνοδεύει το ARDS με τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης συσχετίζεται με σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας καθώς και της λειτουργίας των υπολοίπων οργάνων με αποτέλεσμα τη μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και της παραμονής στη ΜΕΘ.

Η παραπάνω μελέτη είναι σημαντική, καθώς πρόκειται για την πρώτη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που επιβεβαιώνει την ευεργετική επίδραση της παρατεταμένης χορήγησης χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών στην αρχική φάση σοβαρού ARDS. Επίσης, με δεδομένο ότι η θνητότητα που οφείλεται στο ARDS ξεπερνά το 50%, κάθε μελέτη που προτείνει αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι σημαντική.

Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με αυτά άλλων μελετών, δίνουν το δικαίωμα στον Editor του περιοδικού Chest να υποστηρίξει την παρακάτω άποψη: Κορτικοστεροειδή στο ARDS; Just do it!



Σχολιασμός άρθρου: ΞΑΝΘΗ Π. ΓΙΑΚΟΥΜΗ
Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών



Τετραδύναμο εμβόλιο έναντι του ανθρώπινου ιού κονδυλωμάτων (HPV) για την πρόληψη των δυσπλαστικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions

*The FUTURE II Study Group
N Engl J Med 2007; 356:1915-27*

Οίος των κονδυλωμάτων του ανθρώπου (HPV), που αποτελεί σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, έχει συνδεθεί με την παθογένεση πολλών νεοπλασιών, όπως του τραχήλου της μήτρας, του ορθού και του στοματοφάρυγγα. Ειδικά σε σχέση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το 2ο σε συχνότητα καρκίνο στο γυναικείο πληθυσμό, η λοίμωξη από HPV ανευρίσκεται στο σύνολο των ασθενών. Δύο στελέχη του ιού, ο HPV-16 και ο HPV-18 προκαλούν το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας μέσω πρόκλησης δυσπλαστικών αλλοιώσεων υψηλού βαθμού (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 και grade 3 -CIN 2 και 3- στο τεστ Παπανικολάου), ενώ δύο άλλα στελέχη, ο HPV-6 και ο HPV-11, που σπάνια ενοχοποιούνται για τραχηλικές δυσπλασίες, προκαλούν συνήθως κονδυλώματα στη γεννητική περιοχή.

Στο άρθρο αυτό καταγράφεται μία κλινική μελέτη φάσης 3 για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός τετραδύναμου εμβολίου έναντι των τεσσάρων προαναφερθέντων στελεχών του HPV για την πρόληψη της δυσπλασίας και συνεπώς του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το οποίο πρόσφατα κυκλοφόρησε και στη χώρα μας.

Πρόκειται για μία κλινική δοκιμή που ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2002 ως τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 13 χώρες μεταξύ των οποίων και αναπτυσσόμενες χώρες. Συνολικά 12.167 γυναίκες ηλικίας 15-26 ετών με 4 ή λιγότερους σεξουαλικούς συντρόφους στο ιστορικό τους, τυχαίοποιήθηκαν για τη λήψη του εμβολίου ή όμοιου placebo. Στην έναρξη της παρακολούθησης και σε τακτά χρονικά διαστήματα πραγμα-

τοποιούνταν γυναικολογική εξέταση, τεστ Παπανικολάου και έλεγχος για HPV DNA. Η χορήγηση του εμβολίου ή του placebo έγινε σε τρεις δόσεις με μεσοδιάστημα ενός και πέντε μηνών. Η εξέταση επαναλήφθηκε τον πρώτο μήνα μετά το τέλος του εμβολιασμού καθώς και τους μήνες 6, 24, 36, 48. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3 έτη μετά την έναρξη του εμβολιασμού.

Η αρχική εξέταση κατέδειξε ότι το 15,6% των γυναικών που έλαβαν το εμβόλιο και το 15,8% αυτών που έλαβαν το placebo ήταν ήδη φορείς του HPV-16 ενώ αντίστοιχα το 6,5% και 6,7% ήταν φορείς του HPV-18. Οι γυναίκες αυτές αποκλείστηκαν από την περαιτέρω στατιστική ανάλυση της προφυλακτικής δράσης του εμβολίου αλλά όχι από τη χορήγσή του. Το γεγονός αυτό, όπως και η παρουσία κυτταρολογικής βλάβης στο 11,8% και στο 11,1% της ομάδας εμβολίου και placebo αντίστοιχα κατά την αρχική εξέταση Παπανικολάου, καταδεικνύει τη σοβαρότητα της λοίμωξης αυτής στο γυναικείο πληθυσμό.

Στην κύρια ομάδα ανάλυσης βάσει πρωτοκόλλου (γυναίκες που έλαβαν όλες τις δόσεις του εμβολίου εντός ενός έτους και παρέμειναν αρνητικές στη λοίμωξη HPV 16 ή 18 μέχρι το τέλος του εμβολιασμού, συνολικά 5.305 στην ομάδα του εμβολίου και 5.260 στην ομάδα placebo), το εμβόλιο ανέστειλε το 97% των υψηλού βαθμού τραχηλικών δυσπλασιών από το αντίστοιχο στέλεχος. Μία γυναίκα στην ομάδα του εμβολίου και 42 γυναίκες στην ομάδα placebo ανέπτυξαν CIN 2 ή 3 ή αδενοκαρκίνωμα τραχήλου in situ σχετιζόμενο με HPV-16 ή -18. Στο σύνολο του ευπαθούς πληθυσμού (5.865 γυναίκες στην ομάδα του εμβολίου και 5.863 στην ομάδα placebo), 3 άτομα που έλαβαν το εμβόλιο και 62 άτομα που έλαβαν το placebo εμφάνισαν τις προανα-

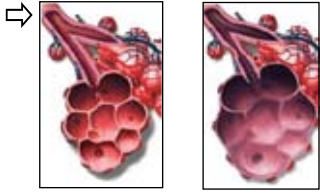
φερθείσες βλάβες.

Η φυσική πορεία της λοίμωξης από HPV ή της τραχηλικής δυσπλασίας που προϋπήρχαν του εμβολιασμού δε φαίνεται να τροποποιείται από τη χορήγηση του εμβολίου ενώ γυναίκες που ήδη είναι φορείς κάποιου στελέχους HPV από τα τέσσερα του εμβολίου φαίνεται να προφυλάσσονται από τη μόλυνση από τα υπόλοιπα στελέχη.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το εμβόλιο δεν παρουσίασε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από πόνο στην περιοχή της ένεσης και σπανιότητες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Στα μειονεκτήματα της πολύ προσεκτικά σχεδιασμένης και εκτελεσμένης αυτής μελέτης συγκαταλέγεται η μικρή διάρκεια παρακολούθησης που δεν επιτρέπει συμπεράσματα για την προληπτική δράση του εμβολίου μετά τα 3 έτη παρακολούθησης και δεν καταλήγει σε σαφή οδηγία σχετικά με τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης μετά από πολλά έτη. Επίσης, δεν αναφέρεται η συχνότητα λοίμωξης από τα σχετικά στελέχη HPV μετά τον εμβολιασμό, αλλά μόνο η επίπτωση CIN 2 ή 3 ή αδενοκαρκινώματος in situ και, συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να μην αποφεύγεται πλήρως η λοίμωξη από τα στελέχη αυτά, αλλά να επιβραδύνεται απλώς η ανάπτυξη δυσπλασίας, υπόθεση που επίσης χρειάζεται πολλά έτη παρακολούθησης για να αποκλεισθεί.

Παρόλο που το εμβόλιο απευθύνεται στην πρόληψη μόνο ορισμένων από τα στελέχη του HPV που προκαλούν δυσπλασία τραχήλου και τα μακροχρόνια αποτελέσματά του είναι άγνωστα, είναι σίγουρο ότι αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στην προφύλαξη των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας από τη μάστιγα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.



Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης infliximab στη μέτρια και σοβαρή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

The safety and efficacy of Infliximab in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Stephen I. Rennard, Charles Fogarty, Steven Kelsen, William Long, Joe Ramsdell, James Allison, Donald Mahler, Constantine Saadeh, Thomas Siler, Phillip Snell, Phillip Korenblat, William Smith, Mitchell Kaye, Michael Mandel, Charles Andrews, Rachakonda Prabhu, James F. Donohue, Rosemary Watt, Kim Hung Lo, Rozsa Schlenker-Herceg, Elliot S. Barnathan, John Murray on behalf of the COPD Investigators
Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:926-934

Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί αποτελεσματικές θεραπείες για τη ΧΑΠ σε ό,τι αφορά την εξέλιξη της νόσου και την πρόληψη των παροξύνσεών της. Υπάρχουν επαρκή δεδομένα που αποδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο που παίζει η υπερέκφραση του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) στην παθοφυσιολογία της χρόνιας φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη νόσο. Είναι, λοιπόν, πιθανό, ουσίες που ανταγωνίζονται τη δράση του TNF-α να προσφέρουν θεραπευτικά οφέλη. Το infliximab, ένα αντι-TNF-α αντίσωμα, έχει χρησιμοποιηθεί με θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Στόχος της παρούσας τυχαίοποιημένης, διπλά τυφλής, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενης με placebo μελέτης είναι ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του infliximab στη θεραπεία της μέτριας και σοβαρής ΧΑΠ.

Στη μελέτη συμμετείχαν 234 ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες:
Α) 78 ασθενείς έλαβαν infliximab σε δόση 3 mg/kg,
Β) 79 ασθενείς έλαβαν infliximab σε δόση 5 mg/kg και
Γ) 77 ασθενείς έλαβαν placebo.

Η χορήγηση του φαρμάκου έγινε τις εβδομάδες 0, 2, 6, 12, 24. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η γενική κατάσταση της υγείας των ασθενών εκτιμήθηκε έως και την 44η εβδομάδα. Το φάρμακο έγινε καλά ανεκτό από τους ασθενείς, όμως δεν κατάφερε να βελτιώσει το score στο ερωτηματολόγιο χρόνιας αναπνευστικής νόσου (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ), που αποτελούσε και τον πρωταρχικό στόχο της μελέτης. Επίσης, δεν παρουσιάστηκαν

σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορούσε την FEV1 προ βροχοδιαστολής, την απόσταση που διανύθηκε σε εξάληπτη δοκιμασία βάρδισης (6-MWD), το βαθμό της δύσπνοιας (Transition Dyspnea Index), την κλίμακα εκτίμησης της γενικής κατάστασης των ασθενών (SF-36 physical score) και τον αριθμό των μέτριων και σοβαρών παροξύνσεων της νόσου. Οι μικρότεροι σε ηλικία και περισσότερο καχεκτικοί ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στην 6-MWD. Οι ασθενείς που έλαβαν infliximab παρουσίασαν σε μεγαλύτερη συχνότητα κακοήθεια (9 στους 157), έναντι αυτών που έλαβαν placebo (1 στους 77). Δεν παρατηρήθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις, αλλά η συχνότητα της πνευμονίας ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες (Α) και (Β).

Δεν καταγράφηκε θνητότητα οφειλόμενη σε λοιμώξεις. Το ποσοστό των ασθενών από τις ομάδες (Α) και (Β) που δεν ολοκλήρωσε τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 20-27%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας (Γ) 9%.

Η παραπάνω μελέτη είναι σημαντική καθώς δείχνει πως οι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ που έλαβαν infliximab δεν είχαν θεραπευτικά οφέλη. Το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν αναμενόμενο, καθώς είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν σε αρκετές μελέτες αυξημένα επίπεδα TNF-α. Αυτό κυρίως παρατηρείται σε καχεκτικούς ασθενείς και δείχνει ότι η θεραπεία με infliximab ίσως ωφελεί περισσότερο κάποια συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ. Επιπρόσθετα, φαίνεται πως η επίπτωση του καρκίνου και της πνευμονίας αυξάνεται με τη χρήση του infliximab, χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική αύξηση. Είναι σαφές πως απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του infliximab στην ανάπτυξη κακοήθειας.