

IV. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Υπεύθυνος: Τζιρογιάννης Κωνσταντίνος, Παθολόγος

1. Ασήμαντες οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών δεύτερης γενιάς.

Οι κλινικοί γιατροί που αντιμετωπίζουν ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη έχουν σήμερα να επιλέξουν από μεγάλη ποικιλία αντικαταθλιπτικών δεύτερης γενιάς. Ποικίλες μεταanalύσεις έχουν καταδείξει ότι δεν παρατηρούνται διαφορές στην αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών δεύτερης γενιάς και μία πρόσφατη μεταανάλυση επιβεβαιώνει το παραπάνω. Σύμφωνα με την παραπάνω μεταανάλυση που συμπεριέλαβε 234 συνολικά μελέτες παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές στην αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών δεύτερης γενιάς (σύγκριση κατά ζεύγη) που δεν ήταν όμως αρκετά ισχυρές ώστε να είναι κλινικώς σημαντικές. Από την παραπάνω μεταανάλυση προέκυψε επίσης ότι τα 2/3 περίπου των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, φλουοξαμίνη, φλουβοξατίνη, παροξετίνη, σεντραλίνη, δεσβενλαφαξίνη, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη, βουπρόπιο, μιρταζαπίνη, νεφαζοδόνη και τραζοδόνη ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία ενώ λιγότερο από το 50% των ασθενών παρουσίασε πλήρη ύφεση. Σύμφωνα με την παραπάνω μεταανάλυση δεν υπάρχει «άριστη θεραπεία» για την αντιμετώπιση της οξείας φάσης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ή για την φάση συντήρησης καταλήγουν οι ερευνητές. Συμπεραίνουν επίσης ότι δεν υπάρχει φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται σε αρχική θεραπεία ή για τους

ασθενείς με λοιπές συνοσηρές καταστάσεις όπως το άγχος. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων αν και η βενλαφαξίνη συνδεόταν με υψηλότερα ποσοστά ναυτίας και εμέτων σε σχέση με τις λοιπές ουσίες και η σεντραλίνη με υψηλότερα ποσοστά διαρροιών. Η στυτική δυσλειτουργία αποτελούσε συχνή κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια για όλα τα μελετηθέντα φάρμακα. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βουπρόπιο ανέφεραν λιγότερο συχνά προβλήματα από τη λήψη του φαρμάκου σε σχέση με τους λοιπούς παράγοντες. Η μιρταζαπίνη απεδείχθη ταχύτερης δράσης σε σχέση με τους λοιπούς παράγοντες σε επτά συνολικά μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν όμως όλες από την παρασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία.

Οι ερευνητές καταλήγουν ότι θα πρέπει να υπάρξει εξοικείωση των κλινικών με την μεγάλη ποικιλία των διαθέσιμων σήμερα αντικαταθλιπτικών δεύτερης γενιάς ενώ τονίζουν ότι η τελική επιλογή φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται πάντα με βάση το ιστορικό του ασθενούς, ειδικά σε σχέση με λήψη άλλων παραγόντων στο παρελθόν, την απαιτούμενη δοσολογία και μετά ενημέρωση του ασθενούς για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ann Intern Med, 2011, 1;155:772-785

2. Η παχυσαρκία και η γήρανση δεν αιτιολογούν πλήρως την σαρωτική αύξηση της γοναλγίας

Ο επιπολασμός του πόνου στην κατά γόνυ άρθρωση παρουσιάζει απότομη αύξηση μεταξύ των ενηλίκων στις ΗΠΑ από την δεκαετία του 80 δηλώνει μεγάλος αριθμός ανεξάρτητων ερευνητών. Η αυξητική αυτή τάση ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά από σειρά κλινικών μελετών και επιβεβαιώθηκε από δεδομένα ασθενών από την μελέτη Framingham. Η σταδιακή γήρανση του πληθυσμού και η αύξηση της παχυσαρκίας δεν φαίνεται να ευθύνονται πλήρως για αυτή την σαρωτική αύξηση του ποσοστού των ενηλίκων αμερικανών που αναφέρουν πόνο στο γόνατο σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες. Ακόμα και μετά τροποποίηση για το BMI και την ηλικία ο επιπολασμός της

γοναλγίας τριπλασιάστηκε στον ανδρικό πληθυσμό της μελέτης Οστεοαρθρίτιδας Framingham (αναλογία επιπολασμού 3.18, 95% CI 2.14-4.93) και διπλασιάστηκε στο γυναικείο πληθυσμό (2.09, 1.60-2.75) της ίδιας μελέτης μεταξύ των ετών 1983 και 2005.

Ο επιπολασμός της οστεοαρθρίτιδας γόνατος παραμένει σταθερός, με βάση ακτινολογικά ευρήματα, κατά το παραπάνω χρονικό διάστημα γεγονός που αποτελεί απροσδόκητο εύρημα που δεν μπορεί εύκολα να εξηγηθεί από τους ερευνητές. Μία πιθανή εξήγηση αποτελεί η μεγαλύτερη προθυμία των ασθενών να αναφέρουν ενοχλήσεις από το γόνατο κατά τους ερευνητές. Πιθανή

αύξηση της υποκλινικής, με βάση ακτινολογικά ευρήματα, οστεοαρθρίτιδας είναι επίσης πιθανόν να ευθύνεται.

Οι ερευνητές μελέτησαν αρχικά την επίπτωση της γοναλγίας προκειμένου να εξηγήσουν την δραματική αύξηση στις επεμβάσεις αρθροπλαστικής γόνατος που είχε καταγραφεί στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο όπως και αλλού. Η αύξηση στον επιπολασμό της γοναλγίας μπορεί να συνδέεται αιτιολογικά με την αύξηση της

συχνότητας των επεμβάσεων ολικής αρθροπλαστικής δηλώνουν οι ερευνητές αν και περισσότερη έρευνα απαιτείται προς αυτή την κατεύθυνση. Η συχνότητα των επεμβάσεων ολικής αρθροπλαστικής γόνατος σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών αυξήθηκε περισσότερο από 800% μεταξύ των ετών 1979 (10/10000 ενηλίκων) και 2006 (87/10000 ενηλίκων) στις ΗΠΑ.

Ann Intern Med, 2011; 155:725-732

3. Ο συνδυασμός δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι περισσότερο αποτελεσματικός από την χορήγηση ενός μονοκλωνικού αντισώματος σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

20-30% των κακοήθων όγκων του μαστού παρουσιάζουν αυξημένη γονιδιακή έκφραση των υποδοχέων για τον ανθρώπινο Epidermal Growth Factor 2 (HER 2) και οι παραπάνω όγκοι ανταποκρίνονται σε θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα. Η trastuzumab απέτελεσε το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα ενώ ποικίλα αντισώματα βρίσκονται σήμερα στην φάση παραγωγής συμπεριλαμβανομένου και ενός αδελφού μονοκλωνικού αντισώματος της pertuzumab που προσδένεται σε διαφορετική περιοχή της HER2 πρωτεΐνης.

Ο συνδυασμός των δύο παραπάνω μονοκλωνικών αντισωμάτων απεδείχθη περισσότερο αποτελεσματικός από την μεμονωμένη χορήγηση trastuzumab σε 808 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με βάση τα αποτελέσματα φάσης III κλινικής μελέτης. Ο συνδυασμός των δύο αντισωμάτων εξασφάλισε στασιμότητα της νόσου και αύξηση της επιβίωσης κατά έξι μήνες (μέση επιβίωση 18.5 μήνες vs 12.4 μήνες, αναλογία κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο 0.62, 95% CI, 0.51-0.75) ενώ οι ενδιάμεσες μελέτες επιβίωσης απέδωσαν επίσης ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τα τελικά αποτελέσματα επιβίωσης αναμένονται σε δύο χρόνια. Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν επίσης θεραπεία με docetaxel η οποία όπως και τα μονοκλωνικά αντισώματα χορηγήτο ανά 3 εβδομάδες. Η μελέτη

χρηματοδοτήθηκε από την F Hoffmann-La Roche/Genentech.

Η ομάδα των ασθενών που έλαβε τον συνδυασμό των μονοκλωνικών αντισωμάτων παρουσίασε συχνότερα επεισόδια διάρροιας, επεισόδια πυρετού επι εδάφους λευκοπενίας και ελκωτικές βλάβες δέρματος και βλεννογόνων σε σχέση με την ομάδα control. Ο συνδυασμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν απεδείχθη περισσότερο καρδιοτοξικός σε σχέση με την μεμονωμένη χορήγηση trastuzumab.

Το νέο μονοκλωνικό αντίσωμα αποτελεί μία από τις πολλά υποσχόμενες θεραπείες για γυναίκες με HER θετικούς όγκους δηλώνει επίσης σχετική ανασκόπηση (doi:10.1056/NEJMe1113641). Οι παραπάνω νέες θεραπείες προσφέρουν ελπιδοφόρα νέα σε γυναίκες με επιθετικούς HER θετικούς όγκους. Η ανεύρεση της περισσότερο αποτελεσματικής συνδυαστικής θεραπείας όπως και η χρονική αλληλουχία χορήγησης της αποτελεί πραγματική πρόκληση για τους ερευνητές και τους κλινικούς γιατρούς που θα πρέπει να εξασφαλίσουν την καλύτερη δυνατή θεραπεία για τους ασθενείς τους σε ένα ταχέως μεταβαλλόμενο θεραπευτικό περιβάλλον καταλήγουν οι ερευνητές

*N Engl J Med 2011, doi:
10.1056/NEJMoa1113216*

4. Η πρώιμη φλεγμονή της φαιάς ουσίας σε ασθενείς με απομυελινωτική νόσο

Πρόσφατα ερευνητές κατέδειξαν την ύπαρξη φλεγμονής της φαιάς ουσίας σε πολύ πρώιμα στάδια της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η παρουσία φλεγμονωδών ιστολογικών αλλοιώσεων όπως η διήθηση με λεμφοκύτταρα συνδεόταν με ενεργό απομυελίνωση της φλοιώδους φαιάς ουσίας σε μία μικρή σειρά ασθενών που υπεβλήθησαν σε διαγνωστική βιοψία εγκεφάλου σε νοσοκομείο των ΗΠΑ.

Οι ερευνητές εξασφάλισαν επαρκείς ποσότητες εγκεφαλικού ιστού προς μελέτη από σύνολο 138 ασθενών ενώ οι χαρακτηριστικές πλάκες της νόσου ανευρέθηκαν σε 53 ασθενείς. 27 από τους παραπάνω ασθενείς παρουσίασαν ενεργό απομυελινωτική νόσο που ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την τοπική διήθηση με μακροφάγα που πέπτουν το μυελινικό έλυτρο. Οι ερευνητές κατέγραψαν επίσης διήθηση με κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, συνήθως T λεμφοκύτταρα, σε ποσοστό υψηλότερο του 75% των μελετηθείσων πλακών (συνολικά 71 πλάκες από 38 ασθενείς). Η διήθηση των περιαγγειακών χώρων από CD3 και CD8 θετικά λεμφοκύτταρα ανευρέθη επίσης συχνά (58/71 πλάκες και 54/71 πλάκες αντίστοιχα). Ιστολογικά η φλοιϊκή απομυελίνωση συνδέθηκε επίσης με φλεγμονή των μηνίγγων.

Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη ήταν ασθενείς σε πρώιμα στάδια απομυελινωτικής νόσου και η πλειοψηφία τους υποβλήθηκε σε βιοψία εγκεφάλου λίγες ημέρες ή εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Από τους 77 ασθενείς

που ολοκλήρωσαν την περίοδο παρακολούθησης 58 έπασχαν τελικά από σκλήρυνση κατά πλάκας και οι υπόλοιποι από λοιπά συγγενή σύνδρομα.

Τα δεδομένα από τα παραπάνω παρασκευάσματα παρέχουν για πρώτη φορά αδιάσειστες αποδείξεις ότι η φλεγμονώδης απομυελίνωση της φλοιώδους φαιάς ουσίας αποτελεί πρώιμη εκδήλωση σε υψηλό ποσοστό ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας δηλώνεται σε σχετικό σχόλιο από τους ερευνητές. Οι πλάκες στην φαιά ουσία απεικονίζονται εξαιρετικά δύσκολα ακόμα και στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και διέφευγαν της διαγνώσεως κατά το παρελθόν ενώ εκτιμάται ότι ακόμα και τα πλέον σύγχρονα απεικονιστικά προγράμματα δεν είναι επαρκώς αξιόπιστα. Το μικρό δείγμα του εξετασθέντος πληθυσμού δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την ακριβή συχνότητα των παρατηρηθεισών ιστολογικών αλλοιώσεων ούτε σχετικά με την θέση τους στην παθογένεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας καταλήγουν οι ερευνητές. Σε κάθε όμως περίπτωση το καίριο ερώτημα από θεραπευτικής άποψης είναι αν η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα μπορούσε να αποδειχθεί αποτελεσματική στην προστασία των φλοιϊκών νευρώνων και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και της απορρέουσας από αυτή αναπηρίας.

N Engl J Med, 2011, 365:2188-2197

5. Ποίοι ασθενείς χρειάζονται χημειοθεραπεία μετά την απόξεση μύλης κύησης.

Η πλήρης απόξεση αποτελεί την κύρια θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με μύλη κύηση. Μικρό ποσοστό ασθενών απαιτούν επακόλουθη χημειοθεραπεία στις περιπτώσεις υπολειπόμενης νόσου που έχει κακοήθως εξαλλαγεί και η ταυτοποίηση των παραπάνω ασθενών αποτελεί πραγματική πρόκληση που συχνά καθοδηγείται από τα επίπεδα της χοριακής γοναδοτροπίνης στον ορό και στα ούρα. Οι κατευθυντήριες σήμερα οδηγίες συνιστούν χημειοθεραπεία σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες δεν παρατηρείται πτώση ή παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της χοριακής γοναδοτροπίνης μετά θεραπευτική απόξεση. Περισσότερο αμφιλεγόμενη σύσταση αποτελεί η έναρξη χημειοθεραπείας στις περιπτώσεις ασθενών με βραδεία μείωση στα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης. Η παραπάνω τελευταία σύσταση

αμφισβητείται σήμερα από τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο επί συνόλου 76 γυναικών.

Στην παραπάνω ομάδα ασθενών που εξετάστηκαν η μόνη ένδειξη για χημειοθεραπεία ήταν τα παθολογικώς υψηλά επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης στον ορό τα οποία δεν επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα σε χρονικό διάστημα έξι μηνών μετά την θεραπευτική απόξεση. 66 από τις γυναίκες στην παραπάνω μελέτη επέλεξαν να μην λάβουν χημειοθεραπεία και σε 65 από αυτές τις γυναίκες τα επίπεδα της ορμόνης επανήλθαν στο φυσιολογικό σε χρονικό διάστημα ενός έτους. Οι συγκεντρώσεις της χοριακής γοναδοτροπίνης παρέμειναν λίγο πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε μία μόνο ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε

συνεδρίες αιμοκάθαρσης και η οποία δεν ανέπτυξε τελικά τροφοβλαστική νεοπλασία.

Οι δέκα ασθενείς γυναίκες που επέλεξαν να ακολουθήσουν χημειοθεραπευτικό σχήμα με μεθοτρεξάτη και λευκοβορίνη (φολινικό οξύ) παρουσίασαν επίσης ίαση με δύο όμως από αυτές να παρουσιάζουν συγκεντρώσεις χοριακής γοναδοτροπίνης σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα του φυσιολογικού για αρκετά χρόνια. Δεν καταγράφηκαν τέλος θάνατοι σε καμία ομάδα ασθενών.

Ο μελετηθείς πληθυσμός ασθενών ήταν πολύ μικρός συγκρινόμενος με το συνολικό πληθυσμό 13960 γυναικών που διαγνώστηκαν και

αντιμετωπίστηκαν για τροφοβλαστική νόσο κατά τον χρόνο διεξαγωγής της μελέτης παρ όλα αυτά όμως τα αποτελέσματα της μελέτης είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καταλήγουν οι ερευνητές στον σχολιασμό τους (doi:10.1016/S0140-61518-3). Η ανάγκη ταυτοποίησης των ασθενών γυναικών που χρήζουν αντιμετώπισης με χημειοθεραπεία παραμένει επιτακτική καταλήγουν οι ερευνητές και για τον λόγο αυτό απαιτούνται μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας προς αυτή την κατεύθυνση

Lancet 2011;
doi:10.1016/S0140-6736(11)61265-8

6. Η αυτοπαρακολούθηση των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή αποδεικνύεται ασφαλής και αποτελεσματική

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μεταανάλυσης μεγάλο ποσοστό ενηλίκων ασθενών μπορεί να παρακολουθήσει αφ εαυτού την αποτελεσματικότητα της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής και να τροποποιήσει την δοσολογία της με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Η αυτοπαρακολούθηση των ασθενών σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παραπάνω μεταανάλυσης μείωσε τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά περίπου 50% (αναλογία κινδύνου 0.51, 95%CI 0.31-0.85) σε σχέση με ασθενείς υπό ιατρική παρακολούθηση σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Οι ασθενείς που παρακολουθούσαν μόνοι τους την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής τους αγωγής δεν παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά αιμορραγιών σε σχέση με την ομάδα κοντρόλ (0.88, 0.74-1.06) ενώ η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (0.82, 0.62-1.09).

Σε μικρότερες αλλά περισσότερο λεπτομερείς αναλύσεις η αυτοπαρακολούθηση των ασθενών αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματική για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 55 ετών (0.33, 0.17-0.66) όπως και σε ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες. Σχετικό σχόλιο των ερευνητών δηλώνει ότι σε αυτές τις ομάδες ασθενών θα πρέπει να δίνεται αρχικά η δυνατότητα αυτοπαρακολούθησης (αξιολόγησης των

εργαστηριακών μετρήσεων και τροποποίηση της δόσης των αντιπηκτικών). Στις παραπάνω μελέτες η καταγραφή μόνο των εργαστηριακών μετρήσεων χωρίς τροποποίηση της δόσης των αντιπηκτικών από τον ίδιο τον ασθενή ήταν λιγότερο αποτελεσματική

(doi:10.1016/S0140-6736(11)61748-0).

Τα θετικά αποτελέσματα της αυτοπαρακολούθησης ήταν λιγότερο εμφανή στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά για κοιλιακή μαρμαρυγή αλλά ακόμα και σε αυτή την ομάδα ασθενών η αυτοπαρακολούθηση (και αυτοθεραπεία) δεν συνοδευόταν από υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών.

Η πρόσφατη μεταανάλυση συμπεριέλαβε ασθενείς από 11 συνολικά μελέτες και οι συμμετέχοντες επιλέγηκαν με αυστηρά κριτήρια. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν η έκπτωση νοητικής λειτουργίας και η έλλειψη δεξιοτήτων των ασθενών ώστε να διεξάγουν μετρήσεις INR με σκαριφισμό.

Lancet 2011 doi:10.106/S0140-6736(11)61294-4.