

Επιστημονικές Εξελίξεις στην Σύγχρονη Ιατρική



Δωροθέα Τσεκούρα
Καρδιολόγος
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Η Συμβουλευτική Επιτροπή του FDA Διχάζεται για τη Συσκευή Watchman

Η συμβουλευτική επιτροπή του FDA που ασχολείται με τη θέσπιση κανόνων εύρυθμης λειτουργίας των ιατρικών εφαρμογών, σε πρόσφατη ψηφοφορία έθεσε - για άλλη μια φορά - μαζί με μια λεπτή σύσταση, τη συσκευή Watchman για τη σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου, σε σοβαρή αμφιβολία.

Η συμβουλευτική ομάδα για τις συσκευές του κυκλοφορικού συστήματος συνεκλήθη για να συζητήσει το προφίλ κινδύνου-ασφαλείας της συσκευής Watchman, αφού ενημερώθηκε από τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών από τη μελέτη PREVAIL που έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με συσκευή Watchman που έλαβαν βραχυπρόθε-

σμα βαρφαρίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε μόνο βαρφαρίνη.

Τελικά, η επιτροπή ψήφισε ομόφωνα ότι η συσκευή Watchman είναι ασφαλής για την υποδεικνυόμενη ομάδα ασθενών.

Η δεύτερη ψηφοφορία, για το αν η συσκευή είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβου και εγκεφαλικού επεισοδίου, αρχικά διχάστηκε με 6-6 ψήφους. Ο Πρόεδρος της Επιτροπής ο Richard Page, καρδιολόγος του University of Wisconsin's School of Medicine and Public Health και πρόεδρος του Heart Rhythm Society, που ψηφίζει μόνο στην περίπτωση ισοψηφίας, έδωσε αρνητική ψήφο.

Μια τρίτη ψηφοφορία σχετικά με το προφίλ οφέλους-ασφαλείας και πάλι κατέληξε με έξι μέλη υπέρ θετικής ψήφου, πέντε κατά και μία αποχή.

Κανονικά το FDA αντιμετωπίζει τις μη ομόφωνες ψηφοφορίες ως δυσμενείς για το προϊόν, αν και δεν δεσμεύεται από τις συστάσεις της επιτροπής.

Μετά από πολλή σκέψη και σύγκριση πάνω από μια μετα-ανάλυση δύο κλινικών μελετών, της PREVAIL και της PROTECT-AF, η ομάδα φάνηκε να συμφωνεί υπό προϋποθέσεις:



συστήνει τη συσκευή ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, σε ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν πρέπει να λάβουν βαρφαρίνη

Η συσκευή Watchman, που δημιουργήθηκε από τη Boston Scientific, αποκλείει το ωτίο του αριστερού κόλπου, όπου όπως είναι γνωστό σχηματίζονται οι θρόμβοι, με στόχο την πρόληψη της δημιουργίας τέτοιων θρόμβων ειδικά σε μια αρτηρία που οδηγεί στον εγκέφαλο προκαλώντας εγκεφαλικό επεισόδιο. Η εταιρεία επιδιώκει την έγκρισή του για τους ασθενείς οι οποίοι, λόγω CHADS2 ή CHA2DS2-Vasc scor, συνιστάται να λάβουν θεραπεία με βαρφαρίνη για να μειώσουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής.

Αυτή ήταν η τρίτη φορά που η συσκευή ήρθε ενώπιον της επιτροπής. Το 2009, η επιτροπή δικάστηκε για το αν θα έπρεπε να την εγκρίνει, και στη συνέχεια, πριν από ένα χρόνο κατέληξε οριστικά προς την πλευρά της έγκρισης. Ωστόσο, το FDA συνέχισε να ζητά πρόσθετα δεδομένα πριν από τη χορήγηση της αποδοχής του, θέτοντας τις βάσεις για την πρόσφατη τελευταία συνεδρίαση της συμβουλευτικής του επιτροπής.

Η συζήτηση της επιτροπής επικεντρώθηκε στην εξισορρόπηση του οφέλους της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε σύγκριση με τον κίνδυνο αιμορραγίας και τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου που μπορεί να είναι αυξημένα στην ομάδα της συσκευής Watchman.

Ένα βασικό θέμα ήταν η πρόταση της "ανικανοποίητης ανάγκης" για μια εναλλακτική λύση έναντι της βαρφαρίνης για ορισμένους πληθυσμούς οι οποίοι είτε δεν μπορούν να λάβουν βαρφαρίνη, λόγω του υψηλού κινδύνου μείζονος αιμορραγίας ή είναι πολύ δυσαρεστημένοι με την ποιότητα ζωής που προσφέρει αυτή η φαρμακευτική αγωγή.

Η αποφυγή της μακροχρόνιας θεραπείας με βαρφαρίνη, καθώς υπάρ-

χει ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, φαίνεται να αποτελεί ένα σαφή στόχο της συσκευής, όπως προτείνεται από τους εκπροσώπους της Boston Scientific αρκετούς ασθενείς τρίτης ηλικίας και μερικούς γιατρούς που μίλησαν κατά τη διάρκεια της δημόσιας ακρόαση.

Η Boston Scientific υποστήριξε επίσης ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη για την ομάδα της συσκευής Watchman σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, 1% σε σύγκριση με 2,3%. Το FDA τόνισε ότι κανένας από τους θανάτους δεν είχε αιτιολογική σχέση με την συσκευή Watchman, εμφύτευση, ή αντιπηκτική θεραπεία.

Η συμβουλευτική επιτροπή του FDA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ημι-ευνοϊκά αποτελέσματα της ομάδας WATCHMAN που σημειώθηκαν στην PROTECT AF, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που πρότεινε τη μη κατωτερότητα της συσκευής υπό προϋποθέσεις, μπορεί να οφείλεται σε υψηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα της

βαρφαρίνης.

Τον Φεβρουάριο του 2014, το FDA έλαβε ενημερωμένα δεδομένα παρακολούθησης από τη μελέτη PREVAIL που έδειξε έξι επιπλέον ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα της συσκευής WATCHMAN και κανένα στην ομάδα ελέγχου. Τον Ιούνιο του 2014, υπήρχαν 24 επεισόδια στην ομάδα της συσκευής (συμπεριλαμβανομένων 13 ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων) και εννέα επεισόδια στην ομάδα ελέγχου.

Επιπλέον, η μελέτη PREVAIL απέτυχε να αποδείξει μη κατωτερότητα στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η Boston Scientific αποδίδει το υψηλότερο ποσοστό ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στο μικρό μέγεθος του δείγματος της μελέτης.

Η Boston Scientific είπε ότι έχει σχεδιαστεί μια "ισχυρή" μελέτη που θα ξεκινήσει μετά την έγκριση, εάν ο FDA ανταποκριθεί θετικά, η οποία θα περιλαμβάνει 1.000 νέους ασθενείς που θα παρακολουθηθούν για 5 χρόνια.



Η Διαδερμική Επισκευή της Μιτροειδούς ως Αντίπαλος της Χειρουργικής Θεραπείας

Τα ποσοστά επιβίωσης της διαδερμικής επισκευής της μιτροειδούς βαλβίδας είναι συγκρίσιμα με την κλασική χειρουργική και καλύτερα από τη συντηρητική αντιμετώπιση σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου με σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα. Τα αποτελέσματα από την πρώτη μελέτη που συνέκρινε τη διαδερμική επισκευή μιτροειδούς βαλβίδας με τη χειρουργική επέμβαση και τη συντηρητική αντιμετώπιση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, έδειξε παρόμοια ποσοστά επιβίωσης στον 1 χρόνο παρακολούθησης μεταξύ της επισκευής της μιτροειδούς βαλβίδας (MB) και της χειρουργικής επέμβασης (85,8% και 85,2%, αντίστοιχα) και φτωχότερη επιβίωση μεταξύ στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (67,6%).

Η ίδια τάση παρατηρήθηκε κατά το δεύτερο και τρίτο έτος της παρακολούθησης, με το 62,3% των ασθενών με επισκευή της MB να βρίσκονται εν ζωή μετά από 3 χρόνια, σε σύγκριση με το 54,2% των ασθενών που αντιμετωπίζονται συντηρητικά.

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (AM), είναι η παθολογική ροή του αίματος από την αριστερή κοιλία στον αριστερό κόλπο. Αποτελεί δε τη συχνότερη βαλβιδοπάθεια.

Χωρίς χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς με συμπτωματική AM έχουν φτωχή πρόγνωση, ακόμη και με τη βέλτιστη συντηρητική θεραπεία. Μια ανάλυση του 2008 δεν έδειξε όφελος με τη μη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου.

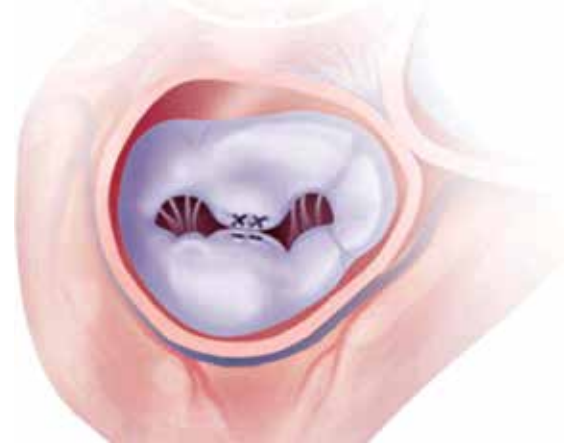
Παρά το γεγονός ότι οι κατευθυντήριες γραμμές που απαιτούν χειρουργική θεραπεία της AM, σε μια ευρωπαϊκή έρευνα που εστιάζεται στις βαλβιδοπάθειες, οι ερευνητές σημείωσαν ότι το 50% των ασθενών δεν παραπέμπονται σε χειρουργική επέμβαση επειδή θεωρούνται κακοί υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση λόγω της προχωρημένης ηλικίας, επηρεασμένης λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, ή άλλων συνοδών νοσημάτων. Πρόσφατα έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά απορρίψεων, όταν η AM συνοδεύεται από καρδιακή ανεπάρκεια. Η αναφερόμενη ενδοοσκοπική θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου εκτιμάται να είναι έως και 25%.

Η διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας είναι μια νέα προσέγγιση για τη θεραπεία της AM που είναι λιγότερο επεμβατική από τη χειρουργική επέμβαση. Η επισκευή της MB χρησιμοποιώντας το σύστημα MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, California) περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός διπλού στομίου MB μέσω ενός ράμματος στο μεσαίο τμήμα εμπρόσθια-οπίσθια των γλωχίνων.

Οι ερευνητές της Abbott, έδειξαν τη σκοπιμότητα και την αποτελεσματικότητα του συστήματος της συσκευής κλιπ σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου.

Η τελευταία τους μελέτη έγινε για να συγκρίνει την προσέγγιση με τις παραδοσιακές χειρουργικές θεραπείες και τη συντηρητική αντιμετώπιση σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου με σοβαρή AM.

Η μελέτη περιλάμβανε 139 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική επισκευή της MB και συγκρίθηκαν με 53 άτομα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία και 59 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Ο χειρουργικός κίνδυνος υπολογίσθηκε με βάση το European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (log EuroSCORE) ή την παρουσία των σχετικών παραγόντων κινδύνου, όπως κρίνεται από την επι-



στημονική ομάδα επιλογής ασθενών.

Στους συμμετέχοντες συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με πρωτογενή εκφυλιστική AM με επανορθώσιμη βαλβίδα, αλλά σοβαρές συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις καθώς και άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και δευτερογενή AM στους οποίους η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αυξάνει τον χειρουργικό κίνδυνο.

Το Euroscore ήταν υψηλότερο στην ομάδα της διαδερμικής επισκευής της MB (23,9 ± 16,1%) από αυτό της χειρουργικής αντιμετώπισης (14,2 ± 8,9%) και (18,7 ± 13,2%, P 0,0001 <) αλλά και της ομάδας που έλαβε συντηρητική θεραπεία.

Το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ήταν υψηλότερο στους χειρουργικούς ασθενείς (43,9, ± 14,4%, P = 0,003), με παρόμοιες τιμές για τη διακαθετήρια επισκευή της MB (36,8 ± 15,3%) αλλά και για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά (34,5 ± 16,5%).

Τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επισκευή της MB και αυτών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ήταν καλύτερη από ό, τι εκείνη των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά σε 1, 2 και 3 έτη παρακολούθησης.

Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η διακαθετήρια επισκευή της MB θα μπορούσε να είναι η προτιμώμενη θεραπεία σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου ή / και ασθενείς που αρνούνται τη χειρουργική επέμβαση.

Αντίδοτα για τα Νέα από του Στόματος Αντιπηκτικά

Το New England Journal of Medicine παρουσίασε πρόσφατα μια μελέτη φάσης I ενός νέου φαρμάκου (PER977, Aripazine) που μπορεί να είναι αποτελεσματικό ως αντίδοτο για αρκετά από τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (ΝΑΣΑ), καθώς και μερικά από τα καθιερωμένα αντιπηκτικά. Αλλά αυτό δεν είναι το μόνο φάρμακο με τέτοια δράση, η έρευνα στον τομέα αυτό εξελίσσεται συνεχώς δίνοντας υποσχέσεις για το μέλλον.

Aripazine (PER977, ciraparantag)

Το Aripazine είναι ένα συνθετικό μικρό μόριο που έχει ευρεία δράση έναντι διαφόρων παλαιών (κλασική ηπαρίνη, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη) και νέων αντιπηκτικών (dabigatran [Pradaxa], το rivaroxaban [Xarelto], apixaban [Eliquis], και edoxaban [Savaysa, που δεν έχει ακόμα πάρει την έγκριση του FDA για οποιαδήποτε χρήση]). Συνδέεται με τα αντιπηκτικά μέσω μη ομοιοπολικών δεσμών υδρογόνου και αλληλεπιδράσεις φορτίου-φορτίου. Αναπτύσσεται από την Perosphere.

Στο NEJM περιγράφεται μια μελέτη στην οποία 80 υγιείς εθελοντές έλαβαν μια δόση του νέου από του στόματος αντιπηκτικού edoxaban, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια χορήγηση PER977 σε διάφορες δόσεις. Οι χρόνοι πήξεως του ολικού αίματος όπως αναμενόταν ήταν παρατεταμένοι με το edoxaban και μειώθηκαν σημαντικά (περίπου 10% πάνω από τιμή βασικής μέτρησης πριν τη χορήγηση edoxaban) μέσα σε 10 λεπτά μετά τη χορήγηση του PER977. Μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές είναι σήμερα σε εξέλιξη.

Andexanet (PRT064445)

Πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο, τροποποιημένο μόριο του παράγοντα Xa που αναπτύσσεται ως άμεσος παράγοντας αναστροφής για ασθενείς που λαμβάνουν έναν αναστολέα του παράγοντα Xa και παρουσιάζουν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο ή που απαιτούν επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Αναπτύσσεται από την Portola.

Αναστρέφει τη δράση μόνο των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa arixaban, edoxaban, και rivaroxaban.

Σήμερα είναι σε εξέλιξη μελέτες και εργαστηριακές δοκιμές σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση της ικανότητας του andexanet να αναστρέψει την αντιπηκτική δράση αντιπηκτικών φαρμάκων.

Idarucizumab (BI 655075)

Είναι ένα αντίσωμα που στρέφεται κατά του dabigatran. Παράγεται από το μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού έναντι στο dabigatran. Αναπτύσσεται από την Boehringer Ingelheim.

Αναστρέφει τη δράση αποκλειστικά του dabigatran. Μια μελέτη φάσης III ασθενών σε dabigatran με μείζονα αιμορραγία ή σε άμεση ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης βρίσκεται σε εξέλιξη. Τρεις μελέτες φάσης I για να προσδιοριστεί η επίδραση της idarucizumab στη δοκιμασία πήξης υγιών εθελοντών που βρίσκονται σε αγωγή με dabigatran έχουν ολοκληρωθεί.

