

Καρδιολογικά θέματα που προκαλούν συζητήσεις & διχογνωμίες



Δωροθέα Τσεκούρα
Καρδιολόγος
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Edoxaban σαν το Τέταρτο από του Στόματος Αντιπηκτικό

Μέχρι σήμερα έχουν λάβει την επίσημη έγκριση του FDA τρία από του στόματος αντιπηκτικά (γνωστά ως NOAC διεθνώς ή ΝΑΣΑ στα ελληνικά όπως πρόσφατα προτάθηκε.)

Η Συμβουλευτική Επιτροπή του FDA ενέκρινε στις 30/11/2014 τη χρήση του edoxaban, ενός νέου αναστολέα του παράγοντα Χα, για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου στη μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η επιτροπή ψήφισε με 9-1 ψήφους υπέρ της έγκρισης για την ένδειξη αυτή, παρά τη διαφωνία για την ενδεικνυόμενη δόση και για τον πληθυσμό των ασθενών.

Ενώ το FDA συνήθως ακολουθεί τη σύσταση των συμβουλευτικών επιτροπών του, ίσως στην περίπτωση του edoxaban δεν το κάνει καθώς υπήρξαν σαφείς ρήξεις εντός του οργανισμού έναντι του φαρμάκου αν και κανένας κριτής του FDA δεν υποστήριξε τη μη έγκριση του φαρμάκου.

Η ΔΙΑΜΑΧΗ

Η φαρμακοβιομηχανία Daiichi Sankyo ζητά την έγκριση της δόσης των 60 mg, μία φορά την ημέρα, καθώς και της δόσης των 30 mg, μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 έως 50 ml/min), και σωματικό βάρος κάτω των 60 κιλών, ή τη χρήση αναστολέων της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης εκτός από την αμιωδαρόνη (Amgoron) όπως ορίστηκε από την πιλοτική μελέτη ENGAGE AF.

Κανείς από τους ομιλητές ή τα μέλη της επιτροπής δεν αμφισβήτησαν τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης, η οποία έδειξε μη κατωτερότητα και των δύο δόσεων του edoxaban έναντι της καλώς ρυθμισμένης χορήγησης βαρφαρίνης. Όμως, σε μια

post-hoc ανάλυση, οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα όταν οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία περιέπλεξαν την αξιολόγηση και αποτέλεσαν σημαντικό θέμα συζήτησης από τη διάρκεια της συνεδρίασης της επιτροπής. Και, αυτή τη φορά, ήταν η φυσιολογική νεφρική λειτουργία αντί της νεφρικής δυσλειτουργίας που συζητήθηκε ως πιθανή αντένδειξη.

Στην ENGAGE-AF, η συνολική αναλογία κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου με edoxaban στην υψηλότερη δόση των 60-mg έναντι της βαρφαρίνης ήταν 1,41 (95% CI 0,97 - 2,05) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά στον υποπληθυσμό με ήπια διαταραγμένη νεφρική λειτουργία ήταν 0,51 (95% CI 0,38 - 0,69).

Το ίδιο μοτίβο παρατηρήθηκε για το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο: η αναλογία κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν «εμφανώς ανώτερη» με τη δόση των 60 mg edoxaban έναντι της βαρφαρίνης στην ομάδα της ήπιας ανεπάρκειας της νεφρικής λειτουργίας (HR 0,62, 95% 0,43 έως 0,87), αλλά χειρότερη στην ομάδα της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας (HR 1,58, 95% 1,02 - 2,45).

Καθώς περίπου το ένα τρίτο του πληθυσμού της μελέτης είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, προβληματίζει ο αντίκτυπος στη δημόσια υγεία από την έγκριση δόσης που είναι αναποτελεσματική.

Ο εκτελεστικός αντιπρόεδρος και επικεφαλής της παγκόσμιας ανάπτυξης της Daiichi Sankyo, υποστήριξε την άποψη της εταιρείας ότι η διαφορά στην υποομάδα με νεφρική δυσλειτουργία δεν οφειλόταν σε ανεπαρκή έκθεση στο φάρμακο της ομάδας με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά οφειλόταν στη μεταβλητότητα της βαρφαρίνης. Αυτό,

κατά την άποψή του γίνεται σαφές από το γεγονός πως η συχνότητα των επεισοδίων ήταν σχεδόν ίδια για τη δόση των 60 mg edoxaban μεταξύ των υπομάδων με επαρκή και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (περίπου στο 1%) ενώ η βαρφαρίνη έδειξε ένα χαμηλότερο ποσοστό διακύμανσης εξαρτώμενο από τη νεφρική λειτουργία και μάλιστα ήταν χαμηλότερο από το μέσο όρο διακύμανσης σε άλλες δοκιμές ΝΑΣΑ.

ΟΙ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗ

Ο υπεύθυνος κριτής του FDA για τη στατιστική μελέτη υποστήριξε την έγκριση με δοσολογία βασιζόμενη στο σχήμα υψηλής έκθεσης που χρησιμοποιήθηκε στην πιλοτική μελέτη ENGAGE-AF μαζί με την έγκριση μίας δόσης 15 mg για τα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αν και αυτή η δόση δεν έχει μελετηθεί. Συνιστά μια ένδειξη μόνο για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία- 60 mg μία φορά την ημέρα για τα άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Κατά τη γνώμη του η εταιρεία θα πρέπει να καθο-

ρίσει τα οφέλη και τους κινδύνους της υψηλότερης δόσης για τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε μια νέα κλινική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Ο υπεύθυνος κριτής φαρμακοκινητικής του FDA πρότεινε επίσης την έγκριση της δόσης των 60 mg για τα άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά και την υψηλότερη δόση, προβλέπεται μεταξύ 75 και 90 mg με βάση την αντίστοιχη έκθεση, για εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η δόση των 30-mg φάνηκε σαν δόση έναρξης και ίσως να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της δόσης.

Οι κριτές του FDA επεσήμαναν ότι η χαμηλότερη δόση κινείται προς την κατωτερότητα, με αναλογία κινδύνου 1,13 για εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή έναντι της βαρφαρίνης (P = 0.10).

Η ΨΗΦΟΦΟΡΙΑ

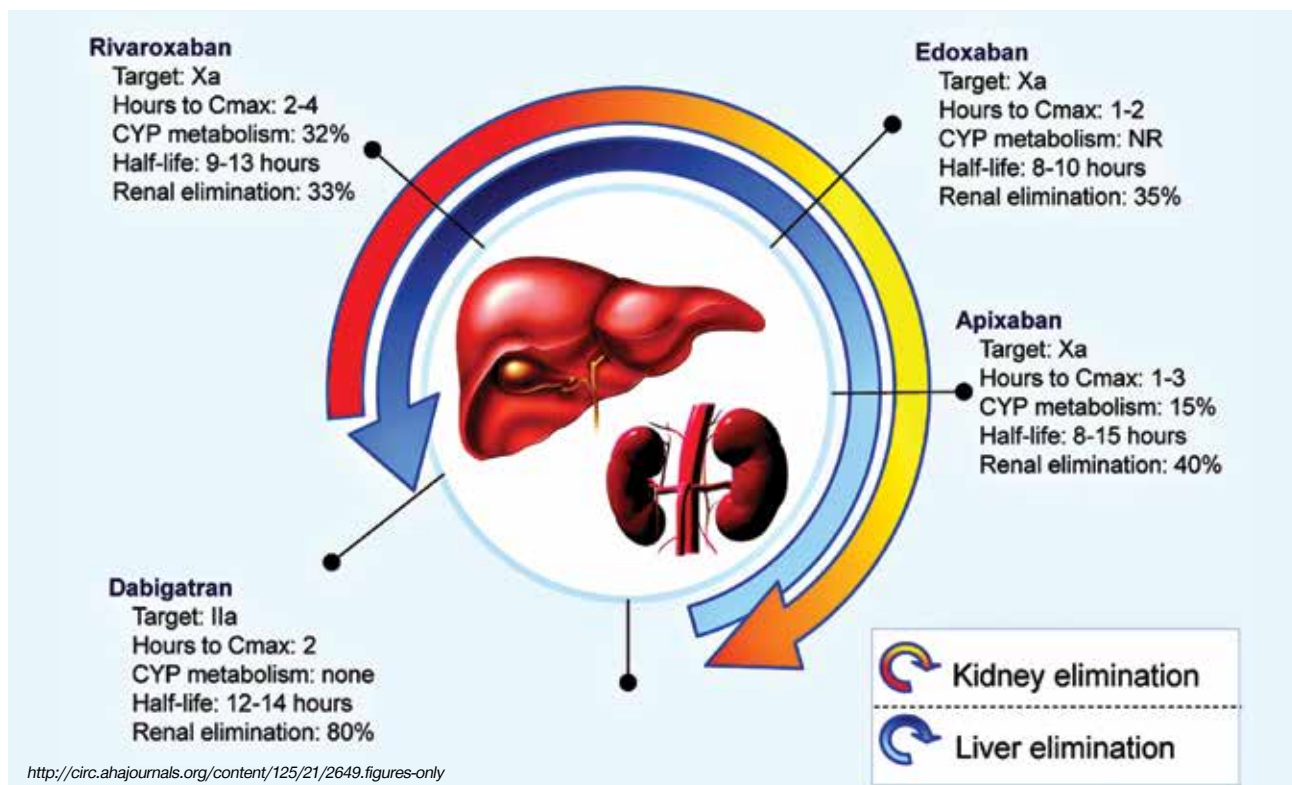
Η πλειοψηφία των μελών της συμβουλευτικής επιτροπής (πέντε από τις εννέα ψήφους) έδωσε έγκριση

για τη δόση των 60 mg τόσο για τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία όσο και σε αυτούς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Δύο μέλη ψήφισαν υπέρ της έγκρισης δόσης μεγαλύτερης από 60 mg για τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία – ο ένα κριτής μάλιστα δήλωσε ότι θα επιλέξει τη μη έγκριση, αν η μεγαλύτερη δόση δεν αποτελούσε επιλογή - ενώ δύο πρότειναν την έγκριση του edoxaban μόνο για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τα μισά από τα 10 μέλη με δικαίωμα ψήφου στην επιτροπή υποστήριξαν ότι το εύρημα της χαμηλότερης αποτελεσματικότητας στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ήταν πραγματικό, ενώ δύο είπαν ότι ήταν πιθανά ένα παιχνίδι της τύχης.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf>



Ηλεκτρονικά Τσιγάρα: Πολλές Ερωτήσεις, Περιορισμένη Έρευνα

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα παρουσιάζουν μια αλματώδη αύξηση στη δημοτικότητα, αλλά υπάρχουν ακόμη και σήμερα μόνο περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για την υγεία, ή τα διαφημιζόμενα οφέλη στη διακοπή του καπνίσματος.

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο (ecig), επίσης γνωστό ως «ηλεκτρονικό σύστημα χορήγησης νικοτίνης» αποτελείται από ένα θερμαντικό στοιχείο που μετατρέπει ένα υγρό διάλυμα σε ατμό, το οποίο εισπνέει ο χρήστης. Τα υγρά των ecig συνήθως αλλά όχι πάντα, περιέχουν νικοτίνη. Τα μοντέλα των ecig ποικίλλουν ευρέως στο σχεδιασμό και την εμφάνιση, μερικά μοιάζουν με τσιγάρα, αλλά υπάρχει ένα ευρύ φάσμα πολλών σχεδίων και διαθέσιμων διαμορφώσεων.

Επειδή τίποτα δεν καίγεται, ο ατμός του ecig δεν περιέχει πολλές από τις τοξίνες οι οποίες περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου. Μερικές δυνητικά τοξικές ουσίες βρίσκονται στον ατμό του ecig, αλλά είναι παρούσες σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα από ό, τι στον καπνό του τσιγάρου. Ανισυχίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με την περιεκτικότητα σε νικοτίνη των υγρών του ecig, η οποία κυμαίνεται από μηδενική ή ελάχιστη περιεκτικότητα έως και σε δυνητικά τοξικά επίπεδα.

Ορισμένες εργαστηριακές μελέτες προτείνουν ότι η χρήση του ecig έχει βραχυπρόθεσμες επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία παρόμοιες με αυτές που προκύπτουν από το κάπνισμα τσιγάρου, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει καμία οξεία δυσλειτουργία. Οι επιδράσεις της εισπνεόμενης νικοτίνης στον ατμό του ecig μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνη της νικοτίνης στον καπνό του τσιγάρου.

Υπάρχουν λίγα ή καθόλου στοιχεία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρήσης του ecig.

ΕΙΝΑΙ ΤΟ ECIG ΕΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟ ΟΠΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ;

Έρευνες δείχνουν αύξηση της συνειδητοποίησης και της χρήσης του ecig, με τους περισσότερους χρήστες να είναι καπνιστές τσιγάρων. Σε μια μελέτη του 2013, το 13% των φοιτητών δήλωσαν ότι είχαν προσπαθήσει να χρησιμοποιήσουν ecig.

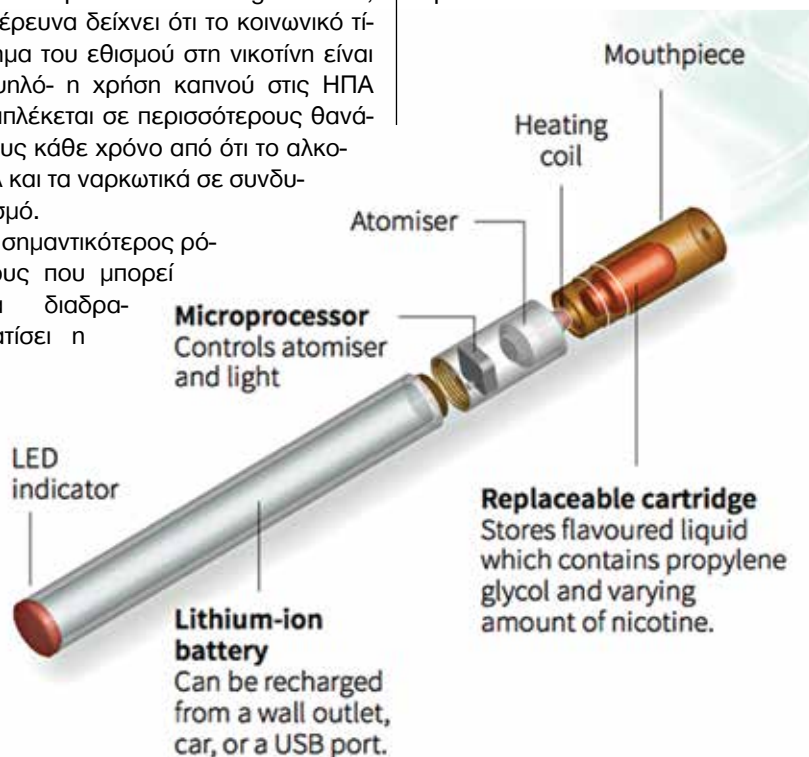
Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι το ecig μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα από την αποχή του καπνού στους καπνιστές, αλλά είναι ασαφές πόσο αυτό σχετίζεται με τη νικοτίνη ή με ψυχολογικές επιδράσεις. Μέχρι στιγμής, οι βέλτιστες διαθέσιμες μελέτες-δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες- δεν έχουν δείξει καμία σημαντική διαφορά σε ποσοστά διακοπής ανάμεσα σε χρήστες ecig.

Λόγω της απουσίας υψηλής ποιότητας ερευνητικών στοιχείων, δεν υπάρχει επί του παρόντος κανένας τρόπος ανάλυσης των επιχειρημάτων υπέρ ή κατά του ecig. Ωστόσο, η έρευνα δείχνει ότι το κοινωνικό τίμημα του εθισμού στη νικοτίνη είναι υψηλό- η χρήση καπνού στις ΗΠΑ εμπλέκεται σε περισσότερους θανάτους κάθε χρόνο από ότι το αλκοόλ και τα ναρκωτικά σε συνδυασμό.

Ο σημαντικότερος ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει η

επιστήμη στην τρέχουσα συζήτηση για το ecig είναι να εντοπίσει και στη συνέχεια να συμπληρώσει τα σημαντικά κενά γνώσης που υπάρχουν σήμερα. Δυστυχώς πολύ λίγα είναι γνωστά για τις οξείες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του ecig την δημόσια υγεία, ειδικά δεδομένης της δραματικής μεταβλητότητας στις συσκευές ecig, στα υγρά, και στη συμπεριφορά των χρηστών. Για παράδειγμα, οι λίγες δημοσιευμένες μελέτες που εξετάζουν την περιεχόμενη στο ecig τοξική ουσία, την απόδοση, την παράδοση, και τα αποτελέσματα για τους χρήστες δεν είναι ικανές να εξαγάγουν συμπεράσματα.

Όλοι μας αντιλαμβανόμαστε το τεράστιο όφελος για την υγεία από ένα προϊόν που θα μπορούσε να εξαλείψει ή τουλάχιστον να μειώσει σημαντικά τις βλάβες που προκαλεί το κάπνισμα. Κανείς όμως σήμερα δεν μπορεί να πει με επιστημονική βεβαιότητα εάν το ecig είναι αυτό το προϊόν.



Βιολογική ή Μεταλλική Αορτική Βαλβίδα για τους Μεσήλικες;

Μεταξύ των ασθενών 50-69 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με βιοπροσθετική ή μηχανική βαλβίδα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά 15-ετούς επιβίωσης ή στο εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι ασθενείς στην ομάδα της βιοπροσθετικής βαλβίδας είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα επανάληψης της χειρουργικής επέμβασης, αλλά μικρότερη πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας.

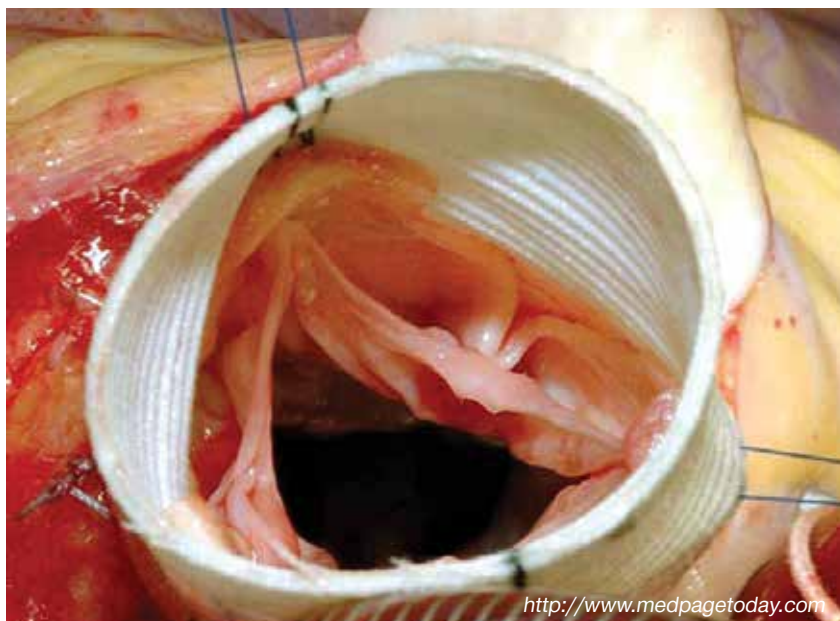
Σύμφωνα με πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη οι βιοπροσθετικές βαλβίδες στην αορτή δεν έχουν δυσμενή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στους ενήλικες μέσης ηλικίας σε σύγκριση με μηχανικές βαλβίδες, αν και υπήρχαν κάποια ζητήματα από τη χρήση τους.

Οι ερευνητές τονίζουν ότι τα ποσοστά επιβίωσης στα 15 χρόνια μετά την εμφύτευση σε άτομα ηλικίας 50 έως 69 ετών ήταν παρόμοια στο 60,6% των ασθενών με βιοπρόθεση και στο 62,1% των ασθενών με μηχανική βαλβίδα (αναλογία κινδύνου 0,97, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83-1,14). Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στην 15-ετή αθροιστική επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου (7,7% έναντι 8,6%, HR 1,04, 95% CI 0,75 - 1,43).

Έτσι οι βιοπροσθετικές βαλβίδες μπορεί να αποτελούν μια λογική επιλογή σε ασθενείς ηλικίας 50 έως 69 ετών.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τις βιοπροσθετικές βαλβίδες σαν λογική επιλογή σε ασθενείς ηλικίας 60 - 70, και τις μηχανικές βαλβίδες σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών χωρίς αντένδειξη στη βαρφαρίνη (Coumadin).

Σύμφωνα με την παραπάνω πρόσφατη μελέτη ίσως αυτή η σύσταση θα μπορούσε να επεκταθεί ώστε να συμπεριλάβει ασθενείς ηλικίας 50 έως 59 ετών καθώς δεν σημειώνεται



σημαντικό όφελος επιβίωσης που να συνδέεται με τον τύπο της βαλβίδας ενώ η ποιότητα ζωής είναι καλύτερη με τη βιοπροσθετική αφού δεν υπάρχει η επιβάρυνση της αντιπηκτικής αγωγής, και ο υψηλός σχετικά κίνδυνος νοσηρότητας - κυρίως εγκεφαλικό επεισόδιο, επανεγχείρηση, και μείζονες αιμορραγίες

Αλλά οι δύο τύποι βαλβίδων δεν ήταν ισοδύναμοι για όλες τις εκβάσεις.

Όπως ήταν αναμενόμενο, μεταξύ 4.253 ασθενών ηλικίας 50 έως 69 που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας από το 1997 έως το 2004, ο κίνδυνος επανεγχείρηση ήταν σημαντικά υψηλότερος με τις βιοπροσθετικές βαλβίδες.

Η 15-ετής αθροιστική επίπτωση επανεγχείρησης στη μέση ηλικία σχεδόν διπλασιάστηκε, με 12,1% σε σύγκριση με 6,9% των ασθενών που έλαβαν μηχανική αορτική βαλβίδα (P = 0,001).

Από την άλλη πλευρά, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας με βιοπροσθετικές βαλβίδες ήταν περίπου κατά το ήμισυ σε σύγκριση με τις μηχανικές

συσκευές (6,6% έναντι 13,0%, P = 0,001).

Η μελέτη, με διάμεση παρακολούθηση 10,8 χρόνια, είχε κάποιους περιορισμούς, όπως σημείωσαν οι ερευνητές. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η απουσία από τη βάση δεδομένων της αιτιολογίας της δυσλειτουργίας της αορτικής βαλβίδας, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, και η έκταση της στεφανιαίας νόσου.