ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

Διπλωματική Εργασία

με τίτλο

«Κριτική επισκόπηση, συγκριτική ανάλυση και αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών διερεύνησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των νέων αντιπηκτικών στην οξεία φλεβική θρομβοεμβολή ή στην πνευμονική εμβολή με βάση το CONSORT statement»

"Critical review, comparative analysis and quality assessment of randomized-controlled trials exploring the efficacy and safety of new anticoagulants in acute venous thromboembolism or pulmonary embolism, based on the CONSORT statement"

Του φοιτητή Δημητρίου Πολύζου

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας (επιβλέπων)
2. Ηλίας Ζιντζαράς, Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών
3. Δρ. Χρυσούλα Δοξάνη MD

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2017

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

Περίληψη

Εισαγωγή

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE) συγκαταλέγεται στις κύριες αιτίες θανάτου από καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες κατηγορίες αντιπηκτικών, τα οποίοι άλλαξαν σημαντικά το θεραπευτικό οπλοστάσιο κατά της VTE. Ορισμένες κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των νέων αντιπηκτικών σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία. Το CONSORT statement αποτελεί ένα εργαλείο εκτίμησης της ποιότητας των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Στόχοι

Οι στόχοι της εργασίας αυτής είναι η αξιολόγηση του ρόλου των νέων αντιπηκτικών μέσω μιας κριτικής επισκόπησης των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, καθώς και η εκτίμηση της ποιότητας των αναφορών αυτών των κλινικών μελετών, με βάση το εργαλείο CONSORT statement.

Μέθοδοι

Μέσω μιας διαδικασίας αποκλεισμού και διαλογής, επιλέχθηκαν οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αναλύθηκαν τα αποτελέσματά τους και αξιολογήθηκε η ποιότητα των αναφορών τους με βάση τον κατάλογο του CONSORT statement.

Αποτελέσματα

Η ποιότητα των αναφορών των κλινικών μελετών κρίνεται ικανοποιητική με βάση τη δήλωση CONSORT. Οι μελετώμενες κλινικές δοκιμές διερεύνησης της δράσης των νέων αντιπηκτικών, ανέδειξαν ισάξια αποτελεσματικότητα και μικρότερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας αυτών σε σχέση με την κλασική θεραπεία.

Συμπεράσματα

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ένας μεγαλύτερος αριθμός μελετών απαιτούνται, ώστε να σχηματιστεί μία περισσότερο τεκμηριωμένη θέση.

Abstract

Introduction

Worldwide, venous thromboembolic disease (VTE) is one of the leading causes of death from cardiovascular disease. In recent years, new types of anticoagulants have been developed, which have significantly changed the therapeutic weapons against VTE. Some clinical studies have been conducted to investigate the efficacy and safety of new anticoagulants compared to conventional therapy. The CONSORT statement is a tool for assessing the reporting quality of randomized clinical trials.

Objectives

The objectives of this study are the evaluation of the role of new anticoagulants through a critical review of the clinical studies that have been carried out and the assessment of the reporting quality of these clinical studies based on the CONSORT statement.

Methods

Through an exclusion and screening process, randomized clinical trials were selected, analyzed their results and evaluated their reporting quality on the basis of the CONSORT statement list.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

Results

The reporting quality of clinical trials is considered to be adequate on the basis of the CONSORT statement. The studied clinical trials investigating the action of the new anticoagulants showed equivalent efficacy and lower incidence of bleeding than classical therapy.

Conclusions

Despite the encouraging results, a larger number of studies are required to form a more solid aspect.

1. Εισαγωγή

Γενικά

Το 1856 ο Virchow πρότεινε μια τριάδα αιτιών υπεύθυνων για τη φλεβική θρόμβωση, υποθέτοντας ότι η στάση/επιβράδυνση της ροής του αίματος, ο τραυματισμός του αγγειακού ενδοθηλίου και οι αλλαγές της πηκτικότητας του αίματος θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε θρόμβωση (Esmon, 2009). Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει μια μηχανιστική αντίληψη για ορισμένες από τις διαδικασίες πρόκλησης της θρόμβωσης που επιφέρει κάθε μία από αυτές τις μεταβολές. Τα αποτελέσματα πειραμάτων που έγιναν σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια σε συνδυασμό με τα συμπεράσματα παρατηρήσεων της επιδημιολογίας του ανθρώπου έχουν αποκαλύψει ότι μια ποικιλία γενετικών παραγόντων κινδύνου μπορεί να συμβάλει στη φλεβική θρόμβωση, αλλά η θέση του θρομβωτικού κινδύνου ποικίλει ανάλογα με τη γενετική παρέκκλιση. Η ηλικία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για πρόκληση θρόμβωσης. Μεταξύ των πιθανών ερμηνειών αναφορικά με την επίδραση του εν λόγω παράγοντα στην πρόκληση θρόμβωσης είναι η ευθραυστότητα των αγγείων, η οποία συμβάλλει ενδεχομένως στη στάση του αίματος, τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα πήξης, η εξασθένηση της λειτουργίας των βαλβίδων των φλεβών, η μείωση της αποτελεσματικότητας των φυσικών αντιπηκτικών που σχετίζονται με το τοίχωμα του αγγείου, ο αυξημένος κίνδυνος ακινητοποίησης και ο αυξημένος κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης (Esmon, 2009).

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep vein thrombosis, DVT) και η πνευμονική εμβολή (pulmonary embolism, PE) θεωρούνται κλινικές εκφράσεις της ίδιας παθολογικής κατάστασης από την άποψη της αιτιολογίας και την προσέγγιση της θεραπευτικής διαχείρισης και μαζί αναφέρονται κοινώς ως φλεβική θρομβοεμβολή (venous thromboembolism, VTE) (Kasthuri and Moll, 2017).

Η VTE είναι μια αρκετά κοινή ασθένεια, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα, η οποία συνδέεται με μειωμένη επιβίωση, σημαντικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης και υψηλό ποσοστό υποτροπής. Αποτελεί μια πολυπαραγοντική παθολογική κατάσταση, που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ επίκτητων χαρακτηριστικών, κληρονομικής προδιάθεσης για θρόμβωση και διάφορους παράγοντες κινδύνου. Παρά τον εντοπισμό ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για συμβάντα VTE, προγνωστικών δεικτών για την υποτροπή της VTE και την εφαρμογή αποτελεσματικής πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας προφύλαξης, η επίπτωση της VTE εμφανίζεται να είναι σταθερή και σε ορισμένες περιπτώσεις να αυξάνεται (Heit, 2015).

Επιδημιολογία

Η φλεβική θρομβοεμβολή που περιλαμβάνει τη DVT και την PE αποτελεί την τρίτη συχνότερη καρδιοαγγειακή πάθηση μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 1 ανά 1000 άτομα ετησίως σε ενήλικους πληθυσμούς (Cushman, 2007). Οι ρυθμοί εμφάνισης είναι ελαφρώς αυξημένοι στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Περίπου τα 2/3 των επεισοδίων

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

εμφανίζονται ως DVT και το 1/3 ως PE με ή χωρίς DVT. Θάνατος μέσα σε διάστημα ενός μηνός από την εμφάνιση ενός επεισοδίου επέρχεται στο 6% περίπου των ατόμων με DVT και στο 10% αυτών με PE. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι χαμηλότερα στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεβική θρόμβωση και υψηλότερα μεταξύ εκείνων στους οποίους η θρόμβωση συμβαίνει στις περιπτώσεις ασθενών του καρκίνου (Cushman, 2007).

Παράγοντες κινδύνου

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβάνουν νοσηλεία για χειρουργική επέμβαση ή οξεία ασθένεια, ενεργό καρκίνο, νευρολογική ασθένεια με πάρεση κάτω άκρων, τραύμα ή κάταγμα, επιπολής φλεβική θρόμβωση και στις γυναίκες, εγκυμοσύνη και λοχεία, per os αντισύλληψη και ορμονική θεραπεία (Heit, 2015).

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αντιπηκτική θεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της φλεβικής θρομβοεμβολής και σύμφωνα με το American College of Chest Physicians (ACCP) χωρίζεται σε 3 περιόδους: μια αρχική περίοδο (από τη διάγνωση έως την 7^{η} μέρα), μια μακροχρόνια περίοδο και μια παρατεταμένη περίοδο. Στην αρχική περίοδο, συνήθως χρησιμοποιείται ένα ενδοφλέβιο αντιπηκτικό (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) ή ένα υποδόριο αντιπηκτικό (ενοξαπαρίνη, ναδροπαρίνη, δαλτεπαρίνη, τινζαπαρίνη ή φονταπαρινόξη), για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επέκτασης του θρόμβου και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής (Dos Santos Fernandes et al, 2016; Kasthuri and Moll, 2017; Nakamura et al, 2017).

Λόγω των μοριακών χημικών χαρακτηριστικών τους, οι ηπαρίνες δεν απορροφώνται εύκολα στον γαστρεντερικό σωλήνα και τα παρεντερικά φάρμακα δεν είναι ιδιαίτερα κατάλληλα για μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία. Ακολούθως, στη μακροχρόνια περίοδο η αντιπηκτική θεραπεία λαμβάνεται εκ του στόματος, πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 3 μήνες και αποσκοπεί στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE, περιορίζοντας έτσι τον κίνδυνο του μεταθρομβωτικού συνδρόμου (Kasthuri and Moll, 2017; Nakamura et al, 2017).

Τα εκτενέστερα μελετώμενα φάρμακα σε αυτή την περίοδο είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, εκ των οποίων η βαρφαρίνη είναι ο εξέχων εκπρόσωπος. Παρά την αποτελεσματικότητα της, η χρήση της βαρφαρίνης είναι περιορισμένη για πολλούς λόγους και συνεπάγεται μεγάλη επιβάρυνση του ασθενούς. Ειδικότερα, απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση και συχνές προσαρμογές της δόσης λόγω κινδύνου αιμορραγίας, έχει στενό εύρος ασφάλειας και απαιτεί τροποποίηση της δόσης για κάθε ασθενή σύμφωνα με τη δραστηριότητα του CYP2C9. Ακόμα, έχει πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα, προκαλεί επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών, απαιτεί την εκπαίδευση του ασθενή και δημιουργεί δυσκολία διαχείρισής της από τους ιατρούς, κάτι που τελικά υπονομεύει τη θεραπεία, δεδομένου και του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών. Μετά από 3 μήνες, στο τέλος της μακροχρόνιας περιόδου πρέπει να αξιολογηθεί η ανάγκη για συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας και εφόσον αυτό κριθεί αναγκαίο η παρατεταμένη περίοδος θα πρέπει να διαρκέσει τόσο όσο τα οφέλη της αντιπηκτικής αγωγής (πρόληψη υποτροπής VTE) να υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους αυτής (κίνδυνος αιμορραγίας) (Dos Santos Fernandes et al, 2016; Kasthuri and Moll, 2017; Nakamura et al, 2017).

Αρκετά νέα αντιπηκτικά φάρμακα εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της VTE τα τελευταία χρόνια. Πρόκειται για από του στόματος παράγοντες, οι οποίοι στοχεύουν ειδικά στους παράγοντες πήξης IIa ή Xa και αναφέρονται ως άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) ή ειδικού στόχου από του στόματος αντιπηκτικά (TSOACs) (Kasthuri and Moll 2017).

Φαρμακοδυναμικά και φαρμακινητικά χαρακτηριστικά των νέων αντιπηκτικών

Το dabigatran etexilate (Pradaxa) είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης (παράγοντας πήξης IIa) (Gross et al, 2008; Dos Santos et al, 2016). Η θρομβίνη είναι μια

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

πρωτεάση της σερίνης που είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και συνεπώς, παίζει κομβικό ρόλο στο σχηματισμό του θρόμβου. Επειδή η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων διεγείρεται από τη θρομβίνη η αναστολή της, είναι ένας ιδανικός τρόπος δράσης για έναν αντιπηκτικό παράγοντα. Το dabigatran είναι φάρμακο που προσλαμβάνεται από το στόμα σε πρόδρομη μορφή και μετατρέπεται από εστεράσες του ήπατος και του πλάσματος στην ενεργό του μορφή όταν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Χορηγείται σε σταθερή δόση δυο φορές τη μέρα, η έναρξη της δράσης του συμβαίνει εντός 2 ωρών από τη χορήγησή του και η ημίσεια ζωή του είναι 12-17 ώρες.

Λόγω της προβλέψιμης αντιπηκτικής του απάντησης το dabigatran δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση των τιμών των παραγόντων πήξης και προσαρμογή της δόσης με βάση τις τιμές αυτών, που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της βαρφαρίνης. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 3-7% της χορηγούμενης δόσης, ενώ δε φαίνεται να προκαλεί ηπατοξικότητα στους ασθενείς που χορηγείται. Το dabigatran προκαλεί δυσπεψία σε 5-10% των ασθενών και η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου κατά 20-30%. Επειδή το 80% του φαρμάκου εκκρίνεται από τους νεφρούς η χρήση του αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (Gross et al, 2008; Dos Santos et al, 2016).

Το apixaban (Eliquis) είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του παράγοντα πήξης Xa, ο οποίος δεν απαιτεί την αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική του δράση και είναι διαθέσιμος για χρήση στη θεραπεία και τη δευτερογενή πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (Greig and Garnock-Jones, 2016). Μέσω του απευθείας αποκλεισμού του παράγοντα πήξης Xa, το apaxiban μειώνει την παραγωγή θρομβίνης, προλαμβάνοντας τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, μειώνοντας έτσι την ανάπτυξη θρόμβου. Είναι ένα από του στόματος προσλαμβανόμενο φάρμακο, το οποίο χορηγείται στην ενεργή του μορφή σε σταθερές δόσεις, και όπως και άλλα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχει γενικά προβλέψιμες φαρμακολογικές ιδιότητες και δεν απαιτεί τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Η κορύφωση της φαρμακολογικής του δράσης συμβαίνει εντός 3-4 ωρών από τη χορήγησή του, ενώ οι αντιπηκτικές επιδράσεις του αναμένεται να συνεχίζονται για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (Greig and Garnock-Jones, 2016; Liu et al, 2015).

Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 50% και δεν εξαρτάται από τη λήψη τροφής, ενώ δεν παρατηρούνται σημαντικά δυσπεπτικά ενοχλήματα ή μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου σε σύγχρονη χορήγησή του με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Σχεδόν το 27% του apixaban απεκκρίνεται από τους νεφρούς και η ημίσεια ζωή του είναι 12 ώρες. Μπορεί να προκληθεί μέτριου βαθμού αντίδραση από συγχορήγηση με φάρμακα που μεταβολίζονται από το (ηπατικό) κυτόχρωμα CYP3A4. Η αιμοδιάλυση δε φαίνεται να είναι κλινικά αποτελεσματική στη μείωση της έκθεσης στο apaxiban (Greig and Garnock-Jones, 2016; Liu et al, 2015; Kasthuri and Moll 2017).

Το rivaroxaban (Xarelto) είναι ένας ανταγωνιστής του παράγοντα πήξης Xa. Είναι ένα από του στόματος προσλαμβανόμενο φάρμακο, το οποίο χορηγείται στην ενεργή του μορφή (Gross et al, 2008; Τσουμάνη κ.α., 2014). Χορηγείται μία φορά τη μέρα και η έναρξη της δράσης του πραγματοποιείται 2-3 ώρες μετά τη χορήγησή του. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αυξάνεται όταν χορηγείται ταυτοχρόνως με φαγητό, ενώ δεν παρατηρούνται σημαντικά δυσπεπτικά ενοχλήματα ή μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου σε σύγχρονη χορήγησή του με αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Το rivaroxaban μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω των CYP3A4, του CYP2J2 και από CYP-ανεξάρτητους μηχανισμούς, η ημίσεια ζωή του είναι 5-9 ώρες σε νέα άτομα και 11-13 ώρες σε ηλικιωμένους. Παρουσιάζει ένα διπλό μηχανισμό απέκκρισης, περίπου το 66% απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα κόπρανα. Η εντερική απέκκριση του rivaroxaban φαίνεται να διαμεσολαβείται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη P-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

γλυκοπρωτεΐνη. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του rivaroxaban με φάρμακα που μεταβολίζονται από το (ηπατικό) κυτόχρωμα CYP3A4 ή που αναστέλλουν το CYP3A4 ή τη P-γλυκοπρωτεΐνη, όπως η κετοκοναζολη, η ριτοναβίρη, η κλαριθρομυκίνη, η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη και η ερυθρομυκίνη. Το rivaroxaban δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min) ενώ, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Όπως και άλλοι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, το rivaroxaban παρατείνει το χρόνο προθρομβίνης (PT) και το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Ωστόσο, η επίδραση του φαρμάκου σε αυτές τις δοκιμασίες είναι βραχεία και η παράταση παρατηρείται μόνο στα επίπεδα αιχμής του φαρμάκου (Dos Santos et al, 2016; Gross et al, 2008; Τσουμάνη κ.α., 2014).

Το edoxaban (Lixiana) είναι ένας ανταγωνιστής του παράγοντα πήξης Xa (Dos Santos et al, 2016). Είναι ένα από του στόματος προσλαμβανόμενο φάρμακο, το οποίο χορηγείται στην ενεργή του μορφή μία φορά τη μέρα, έχει ταχεία έναρξη και τα υψηλότερα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα εμφανίζονται 1–2 ώρες μετά τη λήψη του. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 62% και η απορρόφησή του αυξάνεται κατά 6-22% όταν χορηγείται με φαγητό, χωρίς ωστόσο να υπάρχει κάποια σύσταση για παράλληλη χορήγηση του edoxaban με φαγητό. Δεν παρατηρούνται σημαντικά δυσπεπτικά ενοχλήματα ή μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου σε σύγχρονη χορήγησή του με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Σχεδόν το 50% απεκκρίνεται από τους νεφρούς και η ημίσεια ζωή του είναι 9-11 ώρες. Παρατηρείται ελάχιστη αντίδραση με φάρμακα που μεταβολίζονται από το (ηπατικό) κυτόχρωμα CYP3A4 και λιγότερο από το 4% του φαρμάκου αποβάλλεται από το ήπαρ (Dos Santos et al, 2016).

Το Andexanet alfa αποτελεί ένα εξειδικευμένου στόχου αντίδοτο με αποτελεσματικότητα έναντι όλων των αντιπηκτικών που στοχεύουν τον παράγοντα Xa. Σε ασθενείς που βιώνουν απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες κατά τη διάρκεια θεραπείας με ανταγωνιστές του παράγοντα πήξης Xa, αντίστροφοι προπηκτικοί παράγοντες μπορεί να εξετασθούν. Ωστόσο, η χρήση όλων αυτών των παραγόντων για την αντιμετώπιση αιμορραγιών σχετιζόμενες με τη χρήση ανταγωνιστών του παράγοντα Xa βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο και δεν έχει αξιολογηθεί ακόμα σε μεγάλου εύρους κλινικές μελέτες (Greig and Garnock-Jones, 2016; Liu et al, 2015; Kasthuri and Moll 2017).

Αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών

Η ποιότητα είναι μια πολυδιάστατη έννοια, η οποία μπορεί να σχετίζεται με το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την ανάλυση της δοκιμής, την κλινική της σημασία ή την ποιότητα αναφοράς. Η εγκυρότητα των ευρημάτων που προκύπτουν από μια μελέτη είναι σαφώς μια σημαντική διάσταση της ποιότητας (Jüni et al, 2001). Στη δεκαετία του 1950 ο κοινωνικός επιστήμονας Campbell πρότεινε μια χρήσιμη διάκριση μεταξύ εσωτερικής και εξωτερικής εγκυρότητας. Η εσωτερική εγκυρότητα υποδηλώνει ότι οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των ομάδων ασθενών που κατανέμονται σε διαφορετικές παρεμβάσεις μπορούν, εκτός από τυχαίο σφάλμα, να αποδοθούν στην υπό μελέτη θεραπεία. Αντίθετα, η εξωτερική εγκυρότητα ή γενικευσιμότητα είναι ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρέχουν σωστή βάση για γενικεύσεις σε άλλες περιστάσεις (Jüni et al, 2001).

Η εκτίμηση και αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων μπορεί να είναι παραπλανητική και αναξιόπιστη, εκτός εάν οι ερευνητές διασφαλίζουν αμερόληπτες συγκριτικές μεθόδους και αντικειμενικές μεθόδους αξιολόγησης. Η τυχαία κατανομή των ασθενών σε ομάδες μελέτης παραμένει η μόνη μέθοδος η οποία ελαχιστοποιεί τα σφάλματα λόγω συγχυτικών παραγόντων και τα συστηματικά σφάλματα επιλογής. Μη τυχαιοποιημένες δοκιμές τείνουν να καταλήγουν σε υπερεκτίμηση των επιδράσεων της θεραπείας σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες δοκιμές (Cushman 2007; Heit, 2015).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomized controlled trials, RCTs) θεωρούνται ο βέλτιστος σχεδιασμός μελέτης για την εξέταση των θεραπευτικών επιδράσεων και της αποτελεσματικότητας ιατρικών και φαρμακολογικών παρεμβάσεων σε ερευνητικό επίπεδο (You et al, 2017). Ωστόσο, ακόμη και με σχεδιασμό RCT, η ακατάλληλη μεθοδολογία μελέτης μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων και, συνεπώς, την ποιότητα των ευρημάτων της και να οδηγήσει σε εσφαλμένα ερμηνευτικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί η ποιότητα των RCTs με βάση συστηματικά πρότυπα ελέγχου ποιότητας και αξιολόγησης του σχεδιασμού, της εφαρμογής και της ανάλυσης αυτών (You et al, 2017).

Μια ομάδα επιστημόνων και ερευνητών ανέπτυξε το CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement για τη βελτίωση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (ΤΚΔ) (Moher et al, 2012). Δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1996 και στη συνέχεια επικαιροποιήθηκε το 2001 και αναθεωρήθηκε το 2010. Αποτελείται από ένα κατάλογο βασικών στοιχείων που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στις αναφορές των ΤΚΔ και από ένα διάγραμμα ροής (flow chart) για την τεκμηρίωση της «ροής» των ασθενών στη μελέτη. Ο στόχος του CONSORT είναι η παροχή σημαντικής καθοδήγησης στους ερευνητές σχετικά με τον τρόπο βελτίωσης και εξέλιξης της αναφοράς των κλινικών μελετών τους. Οι εκθέσεις των κλινικών μελετών πρέπει να είναι σαφείς, πλήρεις και διαφανείς. Πολλά κορυφαία ιατρικά περιοδικά και σημαντικές διεθνείς συντακτικές ομάδες ενέκριναν τη δήλωση CONSORT. Αναγνώστες, αξιολογητές και συντάκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν το CONSORT για να αξιολογήσουν και να ερμηνεύσουν με κριτική διάθεση τις εκθέσεις των ΤΚΔ (Moher et al, 2012).

Μετά τη γενική περιγραφή, την επιδημιολογία της φλεβικής θρομβοεμβολής, καθώς και των παραγόντων κινδύνου, της θεραπευτικής αντιμετώπισης, και της αξιολόγησης της ποιότητας των κλινικών μελετών, θα ακολουθήσει στην επόμενη ενότητα η εκτίμηση της ποιότητας των αναφορών αυτών των κλινικών μελετών, με βάση το εργαλείο CONSORT statement, καθώς και η ανασκόπηση των μεθόδων και των αποτελεσμάτων αυτών.

2. Μέθοδοι

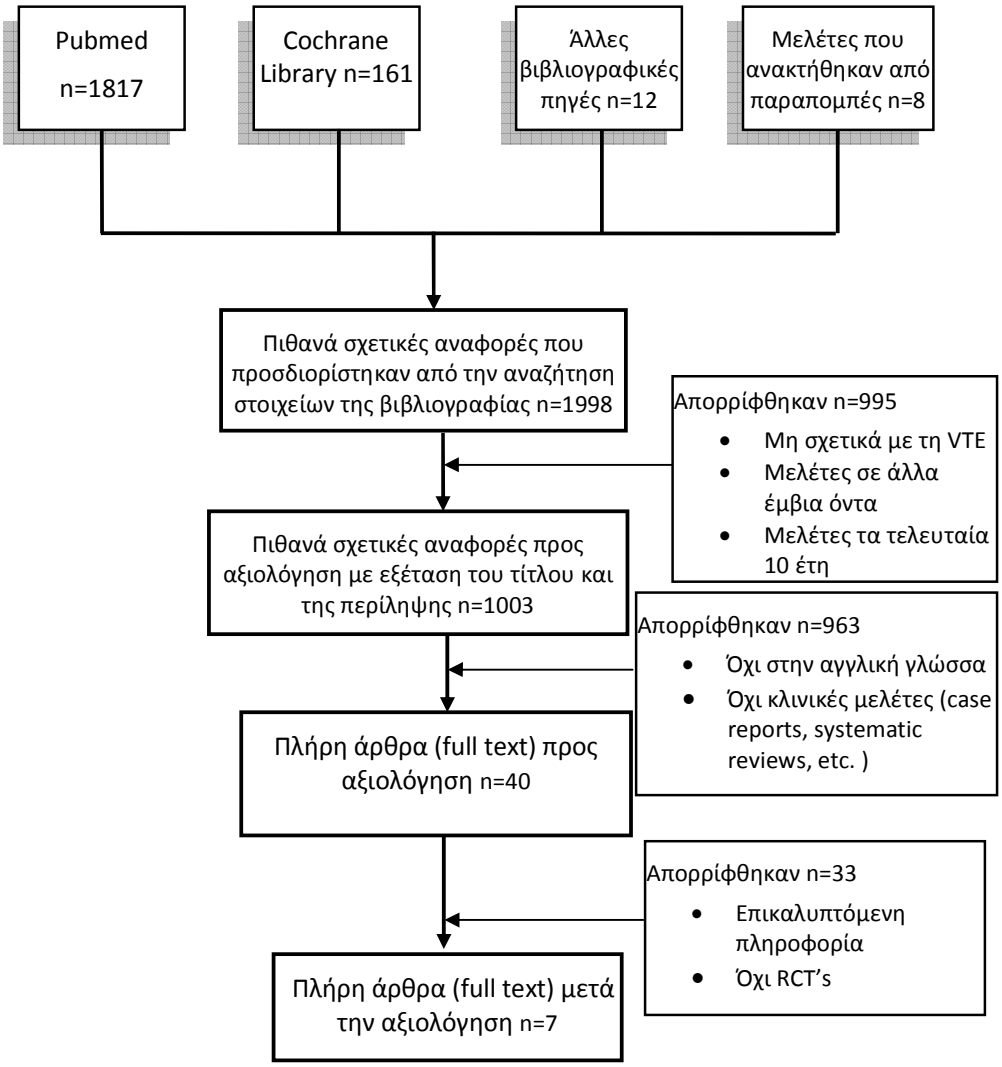
Μέθοδοι αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Αναζήτηση για την ανεύρεση σχετικών άρθρων κλινικών μελετών δημοσιευμένων σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά έγινε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library καθώς και σε άλλες βιβλιογραφικές πηγές. Οι όροι κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν τις φράσεις “new anticoagulants”, “venous thromboembolism”, “dabigatran”, “rivaroxaban”, “apixaban”, “edoxaban”. Με βάση τα αποτελέσματα που πρόεκυψαν από την αναζήτηση, οι αναφορές επιλέχθηκαν σύμφωνα με τη συνάφεια τους στο θέμα της μελέτης. Κατασκευάσαμε στο Σχήμα 1 ένα διάγραμμα ροής (flowchart), το οποίο παρουσιάζει τη διαδικασία που ακολουθήθηκε για τον αποκλεισμό των μελετών μαζί με τα κριτήρια απόρριψης, καθώς και την επιλογή των κλινικών μελετών με τη μεγαλύτερη συνάφεια στο μελετώμενο θέμα.

Οι 7 κλινικές μελέτες που προέκυψαν μέσα από τη διαδικασία αποκλεισμού και διαλογής, αναλύθηκαν και αξιολογήθηκαν με τη βοήθεια του καταλόγου του εργαλείου CONSORT, το οποίο περιλαμβάνει 37 στοιχεία. Σε καθεμία κλινική μελέτη, κάθε στοιχείο του καταλόγου απαντήθηκε με ένα "ναι" ή "όχι" με κριτήριο αν περιλαμβάνεται ή όχι στην αναφορά της κλινικής μελέτης. Ο βαθμός 1 δόθηκε στις περιπτώσεις κατά τις οποίες οι πληροφορίες για κάθε στοιχείο του καταλόγου τεκμηριώνονταν στην αναφορά της μελέτης και ο βαθμός 0 δόθηκε στις περιπτώσεις που οι πληροφορίες δεν είχαν δηλωθεί ή ήταν ασαφείς στο κείμενο της αναφοράς. Στη συνέχεια, συγκεντρώθηκαν και υπολογίστηκαν οι βαθμοί που έλαβε κάθε κλινική μελέτη με βάση τη συνάφειά της με τα στοιχεία του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

καταλόγου CONSORT. Κατά αυτόν τον τρόπο έγινε η σύγκριση και η εκτίμηση της ποιότητας των κλινικών μελετών.



Σχήμα 1: *Διάγραμμα ροής (cash flow) της διαδικασίας επιλογής των άρθρων*

Σχεδιασμός των κλινικών μελετών

(α) Dabigatran: ανταγωνιστής του παράγοντα πήξης IIa (θρομβίνη).

Το dabigatran ήταν το πρώτο νέο αντιπηκτικό που αξιολογήθηκε συστηματικά για τη θεραπεία της VTE. Διεξήχθησαν μία κλινική μελέτη διερεύνησης της χρήσης του φαρμάκου στην οξεία φάση της θεραπείας και δύο μελέτες που ανέλυσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου στην παρατεταμένη περίοδο θεραπείας.

(i) Η μελέτη RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism), που δημοσιεύτηκε την 6^{η} Δεκεμβρίου 2009 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 2539 ασθενείς με οξεία συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων ή πνευμονική εμβολή (Schulman et al, 2009). Διενεργήθηκε με στόχο τη σύγκριση του από του στόματος χορηγούμενου dabigatran έναντι της βαρφαρίνης σε θεραπεία διάρκειας 6 μηνών. Οι ασθενείς

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

κατανεμήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν μια σταθερή δόση dabigatran (150mg per os δυο φορές τη μέρα) ή βαρφαρίνης.

Συγκεκριμένα, 1274 ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα του dabigatran, 1265 ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα της βαρφαρίνης και εντάχθηκαν στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν συνήθως λάβει αρχική θεραπεία με ένα εγκεκριμένο παρεντερικό αντιπηκτικό (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη χορηγούμενη υποδορίως) για μια μέση περίοδο 9 ημερών.

Η εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών (follow up) έγινε μετά τις πρώτες 7 ημέρες θεραπείας και έπειτα λάμβανε χώρα κάθε μήνα μέχρι τον έκτο μήνα όποτε και ολοκληρώθηκε η θεραπεία. Επίσης, ένα ακόμα follow up διεξήχθη 30 μέρες μετά το πέρας της θεραπείας. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένων, συμπτωματικών υποτροπών φλεβικής θρομβοεμβολής και των θανάτων που σχετίζονταν με αυτές εντός του χρονικού διαστήματος των 6 μηνών που διήρκησε η θεραπεία. Οι παράμετροι ασφάλειας που αξιολογήθηκαν περιλάμβαναν αιμορραγικά συμβάντα, οξέα στεφανιαία σύνδρομα, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και αποτελέσματα ηπατολογικών δοκιμασιών (Schulman et al, 2009).

(ii) Δυο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές, που δημοσιεύτηκαν την 21^{η} Φεβρουαρίου 2013 (Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism), διεξήχθησαν με στόχο τη σύγκριση του dabigatran με τη βαρφαρίνη ή με εικονικό φάρμακο (placebo) σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή που είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 3 αρχικούς μήνες αντιπηκτικής θεραπείας (Schulman et al, 2013). Ο σκοπός των δοκιμών αυτών ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του dabigatran κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αντιπηκτικής προφύλαξης μετά από φλεβική θρομβοεμβολή.

Η κλινική μελέτη φαρμάκου-control χαρακτηρίστηκε ως RE-MEDY, συμπεριέλαβε 2866 ασθενείς από 265 κέντρα σε 33 χώρες και σχεδιάστηκε για να αναδείξει ότι το dabigatran δεν είναι υποδεέστερο από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής. Η κλινική μελέτη εικονικού φαρμάκου-control χαρακτηρίστηκε ως RE-SONATE, συμπεριέλαβε 1353 ασθενείς από 147 κέντρα σε 21 χώρες και σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει εάν το dabigatran είναι ανώτερο από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής. Στη μελέτη φαρμάκου-control οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν dabigatran (σε μια σταθερή δόση των 150 mg δύο φορές τη μέρα) και placebo πανομοιότυπο με τη βαρφαρίνη ή βαρφαρίνη και placebo πανομοιότυπο με το dabigatran. Η δόση της βαρφαρίνης προσαρμόστηκε ώστε να διατηρείται σταθερή η τιμή του INR μεταξύ 2.0-3.0. Στη μελέτη placebo-control οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν dabigatran (σε μια σταθερή δόση των 150 mg δύο φορές τη μέρα) ή ένα αντίστοιχο εικονικό φάρμακο.

Η παρακολούθηση και η αξιολόγηση των ασθενών (follow up) έγινε στις 15 και στις 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση τους, και έκτοτε κάθε μήνα μέχρι τον έκτο μήνα θεραπείας. Στη συνέχεια, οι ασθενείς στη μελέτη φαρμάκου-control αξιολογήθηκαν κάθε 90 ημέρες μέχρι το πέρας της θεραπείας. Μία επιπλέον αξιολόγηση έλαβε χώρα 30 ημέρες μετά το πέρας της θεραπείας και για τις δύο μελέτες. Και στις δύο μελέτες το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπιάζουσα, συμπτωματική φλεβική θρομβοεμβολή ή ο θάνατος οφειλόμενος σε φλεβική θρομβοεμβολή (ή ανεξήγητος θάνατος για τη μελέτη εικονικού φαρμάκου-control).

Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας περιλάμβαναν μείζονα αιμορραγία και μη σημαντική, κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία (Schulman et al, 2013).

(β) Rivaroxaban: ανταγωνιστής του παράγοντα πήξης Χα.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

Το πρόγραμμα EINSTEIN περιλάμβανε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες με σκοπό διερεύνηση της δυνατότητας αντικατάστασης της ενδοφλέβιας ή υποδόριας ηπαρίνης με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντιπηκτικό σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

(i) Η μελέτη EINSTEIN-DVT (Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism) που δημοσιεύτηκε στις 4 Δεκεμβρίου 2010 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 3449 ασθενείς με οξεία, συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Bauersachs et al, 2010). Ο σκοπός της ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του rivaroxaban με την τυπική θεραπεία, που αποτελείται από enoxaparin και έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ, στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Στους ασθενείς που ανατέθηκε να λάβουν από του στόματος rivaroxaban δόθηκε δόση των 15mg δυο φορές τη μέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από δόση των 20mg μια φορά τη μέρα για τους προβλεπόμενους 3, 6 ή 12 μήνες της θεραπείας. Στους ασθενείς που επιλέχθηκαν να λάβουν την καθιερωμένη θεραπεία δόθηκε υποδορίως enoxaparin, 1.0 mg / kg σωματικού βάρους δύο φορές τη μέρα και βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη, η χορήγηση της οποίας ξεκίνησε μέσα σε 48 ώρες από την τυχαιοποίηση. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν (follow-up) σε σταθερά χρονικά διαστήματα, πανομοιότυπα για τις δύο ομάδες, σε όλη την προβλεπόμενη διάρκεια της θεραπείας.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή, η οποία ορίστηκε ως ο συνδυασμός εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή θανατηφόρας ή μη πνευμονικής εμβολής.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία, η οποία ορίστηκε ως ο συνδυασμός μεγάλης αιμορραγίας ή μη σοβαρής κλινικά σχετιζόμενης αιμορραγίας. Προκαθορισμένα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιλάμβαναν θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, αγγειακά συμβάντα (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) και καθαρό κλινικό όφελος (που ορίστηκε ως η σύνθεση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ή μεγάλης αιμορραγίας) (Bauersachs et al, 2010).

(ii) Η μελέτη EINSTEIN-PE (Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism) που δημοσιεύτηκε την 26^{η} Μαρτίου 2012 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή κλινική μελέτη μη κατωτερότητας, διερεύνησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του rivaroxaban σε ασθενείς πάσχοντες από οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή με ή χωρίς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Büller et al, 2012). Συγκεκριμένα, σε 4832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή έγινε η σύγκριση του rivaroxaban με τη συμβατική θεραπεία αποτελούμενη από enoxaparin ακολουθούμενο από έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ για 3, 6, ή 12 μήνες.

Στους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην ομάδα του rivaroxaban χορηγήθηκε δόση των 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από δόση των 20 mg μία φορά την ημέρα. Στους ασθενείς που επιλέχθηκαν να λάβουν την καθιερωμένη θεραπεία χορηγήθηκε enoxaparin 1.0 mg / kg σωματικού βάρους δύο φορές τη μέρα και βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη, η χορήγηση της οποίας ξεκίνησε μέσα σε 48 ώρες από την τυχαιοποίηση. Η παρακολούθηση και αξιολόγηση των ασθενών (follow up) έγινε σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα πανομοιότυπα για τις δυο ομάδες μέσα στην προβλεπόμενη περίοδο της θεραπείας.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή, η οποία ορίστηκε ως ο συνδυασμός θανατηφόρας ή μη πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση κλινικά σχετιζόμενης αιμορραγίας, η οποία οριζόταν ως σημαντική αιμορραγία ή μη σημαντική κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία (Büller et al, 2012).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

(γ) Apixaban: ανταγωνιστής του παράγοντα πήξης Χα.

Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του apixaban στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής.

(i) Η κλινική μελέτη AMPLIFY (Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) που δημοσιεύτηκε την 1η Ιουλίου 2013 αποτελεί μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, η όποια διενεργήθηκε με σκοπό τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του apixaban με την κλασσική θεραπεία (enoxaparin, βαρφαρίνη) σε ασθενείς με οξεία φλεβική θρομβοεμβολή (Agnelli et al, 2013a). Συμμετείχαν 5395 ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή αμφότερες τις καταστάσεις και κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες ώστε να λάβουν είτε apixaban είτε τη συμβατική θεραπεία.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην ομάδα του apixaban έλαβαν 10 mg του φαρμάκου δυο φορές τη μέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενο από 5mg δύο φορές τη μέρα για 6 μήνες. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας έλαβαν enoxaparin σε δόση του 1 mg / kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες για τουλάχιστον 5 ημέρες και η βαρφαρίνη ξεκίνησε συγχρόνως και συνεχίστηκε για 6 μήνες. Η παρακολούθηση και αξιολόγηση των ασθενών (follow up) έλαβε χώρα σε 2, 4, 8, 12, 16, 20, και 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση τους και ένα μήνα μετά το πέρας της προβλεπόμενης περιόδου θεραπείας.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής ή θανάτου σχετιζόμενου με τη φλεβική θρομβοεμβολή. Η υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή περιλάμβανε την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και τη θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα πνευμονική εμβολή. Τα προκαθορισμένα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν κάθε στοιχείο του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, καθώς και θάνατο από καρδιοαγγειακές αιτίες, αλλά και θανάτους από κάθε αιτία.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μαζικής αιμορραγίας. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ο συνδυασμός μείζονος αιμορραγίας και μη σημαντικής, κλινικά συναφούς αιμορραγίας. Η αιμορραγία οριζόταν ως μείζονα εάν ήταν εμφανής και σχετιζόταν με μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης κατά 2 g/dl ή περισσότερο, απαιτούσε μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων αίματος, συνέβαινε σε σοβαρή θέση, ή συνέβαλλε στο θάνατο. Μη σημαντική, κλινικά συναφής αιμορραγία οριζόταν ως εμφανής αιμορραγία που δεν πληρούσε τα κριτήρια της μείζονος αιμορραγίας, αλλά σχετιζόταν με ιατρική παρέμβαση, επικοινωνία με τον ιατρό, διακοπή του φαρμάκου ή μείωση των καθημερινών δραστηριοτήτων (Agnelli et al, 2013a).

(ii) Η κλινική μελέτη AMPLIFY-Extension (Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism), που δημοσιεύτηκε την 21η Φεβρουαρίου 2013 αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη. Ο σκοπός της ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του apixaban με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή που είχαν συμπληρώσει 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας και για τους οποίους οι θεράποντες ιατροί ήταν αβέβαιοι για τη συνέχιση της θεραπείας. Οι 2486 ασθενείς που συμμετείχαν κατανεμήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν 2.5 mg apixaban, 5 mg apixaban, ή εικονικό φάρμακο, όλα χορηγούμενα δύο φορές τη μέρα για προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 12 μηνών. Η παρακολούθηση και αξιολόγηση των ασθενών (follow-up) λάμβανε χώρα μηνιαίως κατά τη διάρκεια της προβλεπόμενης θεραπευτικής περιόδου και 30 μέρες μετά το πέρας της περιόδου μελέτης.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση συμπτωματικής υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής ή ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. Η υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή περιλάμβανε θανατηφόρα και μη θανατηφόρα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Ο θάνατος ταξινομήθηκε ως σχετιζόμενος με φλεβική θρομβοεμβολή, σχετιζόμενος με καρδιαγγειακές παθήσεις, εξαιτίας αιμορραγίας ή λόγω άλλων αιτιών.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μαζικής αιμορραγίας. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ο συνδυασμός μείζονος αιμορραγίας και μη σημαντικής, κλινικά συναφούς αιμορραγίας.

(δ) Edoxaban: ανταγωνιστής του παράγοντα πήξης Χα.

Μία μεγάλου εύρους κλινική μελέτη διεξήχθη για να αναλύσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του edoxaban στη θεραπεία της συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής. Παρά τις τάσεις της βιβλιογραφίας για τους ανταγωνιστές του παράγοντα πήξης Xa οι συγγραφείς επέλεξαν να εξετάσουν το φάρμακο μόνο στην παρατεταμένη περίοδο θεραπείας της φλεβικής νόσου και όχι στη αρχική φάση.

Η κλινική μελέτη Hokusai-VTE (Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Tromboembolism) αποτελεί μία μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, η οποία δημοσιεύτηκε την 1^{η} Σεπτεμβρίου 2013 και στην οποία αξιολογήθηκε η χρήση του edoxaban, ενός εκ του στόματος προσλαμβανόμενου αναστολέα του παράγοντα πήξης Xa στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (Büller et al, 2013). Συγκεκριμένα, έγινε σύγκριση της ηπαρίνης (enoxaparin ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) ακολουθούμενη από edoxaban με ηπαρίνη ακολουθούμενη από βαρφαρίνη, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των θεραπειών σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή αμφότερες τις καταστάσεις. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με enoxaparin (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους) ή με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Μετά τη διακοπή της ηπαρίνης ξεκίνησε η χορήγηση edoxaban σε δόση των 60mg μια φορά τη μέρα ή σε δόση των 30mg (σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό ή με σωματικό βάρος 60kg ή λιγότερο και σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονη αγωγή με αναστολείς P-γλυκοπρωτεΐνης). Η χορήγηση βαρφαρίνης (ή placebo) ξεκίνησε με ταυτόχρονα με το δοσολογικό σχήμα της ηπαρίνης. Η θεραπεία με edoxaban ή βαρφαρίνη συνεχίστηκε για τουλάχιστον 3 μήνες και για μέγιστο διάστημα έως 12 μήνες, το οποίο καθορίστηκε από το θεράπων ιατρό με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Παρακολούθηση και αξιολόγηση των ασθενών (follow up) έγινε στις 5, 12, 30 και 60 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση τους και στη συνέχεια μηνιαίως ενώ λάμβαναν το μελετώμενο φάρμακο ή κάθε 3 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου μελέτης.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής συνιστώμενη ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα πνευμονική εμβολή. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε συνδυασμό με είτε θάνατο από καρδιοαγγειακές αιτίες είτε θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση σημαντικής αιμορραγίας ή μη σημαντικής κλινικά σχετικής αιμορραγίας (Büller et al, 2013).

3. Αποτελέσματα

Εκτίμηση της ποιότητας των κλινικών μελετών

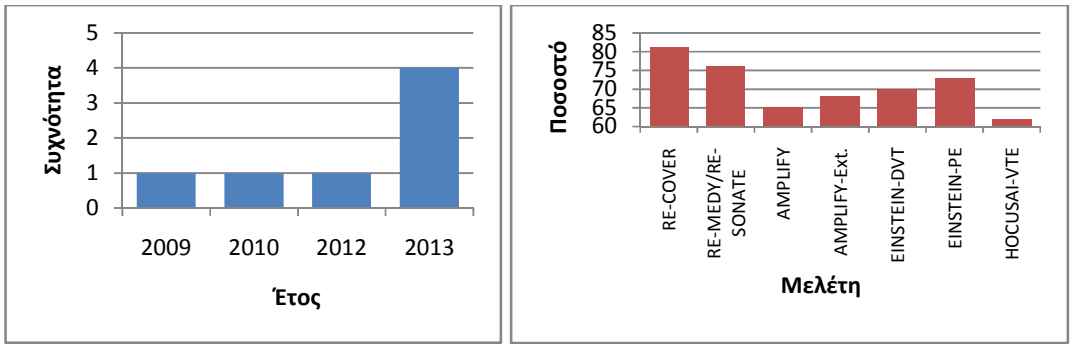
Η εκτίμηση της ποιότητας των κλινικών μελετών θα γίνει με βάση τη συνάφειά τους με τα κριτήρια CONSORT. Όλες οι μελέτες που εξετάσθηκαν εμφάνισαν σύμφωνα με τις οδηγίες του καταλόγου CONSORT ποσοστό συμφωνίας >60%. Η μελέτη RE-COVER εμφάνισε το μεγαλύτερο ποσοστό σύμπτωσης (81%), ενώ η μελέτη HOCUSAI-VTE το μικρότερο ποσοστό (62%). Το εύρος (range) των παρατηρήσεων ήταν 19%, η μέση τιμή 70.7%, η διάμεσος 70%, η τυπική απόκλιση 6.5% και το τυπικό σφάλμα 2.5%.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

Πίνακας 1: Στοιχεία μελετών που αξιολογήθηκαν κατά CONSORT statement

Μελέτη	Έτος δημοσίευσης	Τίτλος /περίληψη, εισαγωγή	Μέθοδοι	Αποτελέσματα	Συνολικό ποσοστό σύμπτωσης με CONSORT (%)
RE-COVER	Δεκέμβριος 2009	3/4	13/17	9/10	81 (30/37)
RE-MEDY RE-SONATE	Φεβρουάριος 2013	3/4	11/17	9/10	76 (28/37)
AMPLIFY	Ιούλιος 2013	3/4	10/17	7/10	65 (24/37)
AMPLIFY-Extension	Φεβρουάριος 2013	3/4	11/17	7/10	68 (25/37)
EINSTEIN - DVT	Δεκέμβριος 2010	3/4	10/17	8/10	70 (26/37)
EINSTEIN - PE	Μάρτιος 2012	3/4	12/17	8/10	73 (27/37)
HOCUSAI-VTE	Σεπτέμβριος 2013	3/4	9/17	7/10	62 (23/37)

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα στοιχεία μελετών που έχουν αναζητηθεί και ανευρεθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς και τα αποτελέσματα της αξιολόγησής τους με εφαρμογή του CONSORT statement. Για καλύτερη εποπτεία, κατασκευάζονται τα διαγράμματα του Σχήματος 2, όπου εμφανίζονται ο αριθμός των μελετών ανά έτος και το ποσοστό σύμπτωσης των αναφορών των κλινικών μελετών με την CONSORT statement.



Σχήμα 2: (α) Ο αριθμός των μελετών ανά έτος (β) Το ποσοστό σύμπτωσης των αναφορών των κλινικών μελετών με τη δήλωση CONSORT.

Παρατηρούμε πως εμφανίζεται μια σχετικά υψηλού βαθμού σύμπτωση των επιλεγμένων κλινικών μελετών σύμφωνα με τις οδηγίες της δήλωσης CONSORT, η οποία μπορεί να οφείλεται σε ορισμένους παράγοντες. Όλες οι κλινικές μελέτες που επιλέξαμε είναι πρόσφατα δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά (περίοδος 2009-2013). Πρόκειται για μεγάλες κλινικές μελέτες, με μεγάλο αριθμό ασθενών, μεγάλη χρονική διάρκεια, που διεξήχθησαν σε μεγάλο αριθμό διακεκριμένων ερευνητικών κέντρων. Επίσης, όλες οι αναφορές των κλινικών μελετών που επιλέξαμε είναι δημοσιευμένες σε διεθνή περιοδικά, τα οποία έχουν εγκρίνει και αφομοιώσει τη δήλωση CONSORT ως εργαλείο βελτίωσης και εξέλιξης της αναφοράς των κλινικών μελετών.

Περιγραφή των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών

Μελέτη RE-COVER

Στη μελέτη RE-COVER το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιβεβαιώθηκε σε 30 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε το dabigatran (2.4%) και σε 27 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε βαρφαρίνη (2.1%). Η διαφορά στο κίνδυνο ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν 0.4 ποσοστιαίες μονάδες (95% confidence interval [CI], −0.8-1.5; P<0.001). Το hazard ratio για το dabigatran ήταν 1.10 (95% CI, 0.65-1.84). Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, το dabigatran δεν ήταν κατώτερο όσον αφορά την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ή θανατηφόρας φλεβικής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

θρομβοεμβολής. Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, σε 20 ασθενείς της ομάδας που έλαβε dabigatran (1.6%) έναντι 24 ασθενών της ομάδας που έλαβε βαρφαρίνη (1.9%) εμφανίστηκαν συμβάντα μεγάλης αιμορραγίας (hazard ratio για την ομάδα του dabigatran, 0.82; 95% CI, 0.45-1.48). Σημαντικό ή, μη σημαντικό κλινικά σχετιζόμενο αιμορραγικό συμβάν εμφανίστηκε σε 71 ασθενείς της ομάδας που έλαβε dabigatran (5.6%) έναντι 111 ασθενών της ομάδας που έλαβε βαρφαρίνη (8.8%) (hazard ratio, 0.63; 95% CI, 0.47-0.84; P = 0.002). Παρατηρούμε δηλαδή παρόμοιο ή μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας με τη χρήση του dabigatran σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας (P=0.51), εκτός από τη συχνότητα εκδήλωσης δυσπεψίας (2.9% στην ομάδα που έλαβε dabigatran έναντι 0.6% στην ομάδα που έλαβε βαρφαρίνη, P<0.001).

Μελέτη RE-MEDY

Στη μελέτη RE-MEDY περιστατικά υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής εμφανίστηκαν σε 26 από τους 1430 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε dabigatran (1.8%) και σε 18 από τους 1426 ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης (1.3%) (hazard ratio για την ομάδα του dabigatran, 1.44, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0.78-2.64; P=0.01). Παρατηρούμε ότι P<0.05, δηλαδή είναι στατιστικά σημαντικό, που σημαίνει ότι το dabigatran δεν είναι κατώτερης κλινικής σημασίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Σχετικά με τα σημεία ασφάλειας, μεγάλη αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 13 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε dabigatran (0.9%) και σε 25 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε βαρφαρίνη (1.8%) (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.27-1.02; P=0.06). Σημαντική ή κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν dabigatran 80 ασθενείς (5.6%) στην ομάδα που έλαβε dabigatran και σε 145 ασθενείς (10.2%) στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard ratio, 0.54; 95% CI, 0.41-0.71; P<0.001). Παρατηρούμε δηλαδή μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας του dabigatran σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Οξέα στεφανιαία σύνδρομα εμφανίστηκαν σε 13 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε dabigatran (0.9%) και σε 3 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε βαρφαρίνη (0.2%) (P=0.02).

Μελέτη RE-SONATE

Στη μελέτη RE-SONATE το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή) παρατηρήθηκε σε 3 από τους 681 ασθενείς της ομάδας που έλαβε dabigatran (0.4%) και σε 37 από τους 662 ασθενείς της ομάδας που έλαβε το εικονικό φάρμακο (5.6%) (hazard ratio, 0.08; 95% CI, 0.02-0.25; P<0,001). Προκύπτει δηλαδή ότι P < 0.05, άρα το dabigatran είναι πιο αποτελεσματικό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας, σημαντική αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε dabigatran (0.3%) και σε κανένα ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σημαντική ή κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 36 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε dabigatran (5.3%) και σε 12 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο (1.8%) (hazard ratio, 2.92; 95% CI, 1.52-5.60; P=0.001). Συμπεραίνουμε ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας από τη χρήση του dabigatran σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οξέα στεφανιαία σύνδρομα εμφανίστηκαν σε 1 ασθενή σε καθεμία από τις δύο εξεταζόμενες ομάδες.

Μελέτη EINSTEIN-DVT

Το rivaroxaban δεν είχε χαμηλότερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο - υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή σε σχέση με τη συγκρινόμενη θεραπεία (36 περιστατικά στους ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban [2.1%], έναντι 51 περιστατικών στους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη-ανταγωνιστή της βιταμίνης K [3.0%]; hazard ratio, 0,68; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0.44-1.04; P<0.001). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας - σημαντική ή μη σημαντική κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία, ήταν το ίδιο και για τις δύο ομάδες και παρατηρήθηκε στο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

8.1% των ασθενών κάθε ομάδας (hazard ratio για το rivaroxaban, 0.97; 95% CI, 0.76-1.22; P=0.77).

Μελέτη EINSTEIN-PE

Το rivaroxaban δεν εμφάνισε κατώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την πρότυπη θεραπεία αφού παρατηρήθηκαν 50 συμβάντα υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής στην ομάδα του rivaroxaban (2.1%) έναντι 44 συμβάντων στην ομάδα της πρότυπης θεραπείας (1.8%) (hazard ratio, 1.12; 95% CI, 0.75-1.68; P=0.003). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας παρατηρήθηκε στο 10.3% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε το rivaroxaban και στο 11.4% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε την πρότυπη θεραπεία (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.76-1.07; P=0.23). Μεγάλη αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 26 ασθενείς (1.1%) στην ομάδα που έλαβε rivaroxaban και σε 52 ασθενείς (2.2%) στην ομάδα που έλαβε πρότυπη θεραπεία (hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.31-0.79; P=0.003). Οι αναλογίες των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες. Όπως παρατηρούμε από τα παραπάνω στοιχεία δεν εντοπίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ασφάλεια του rivaroxaban και της πρότυπης θεραπείας.

Μελέτη AMPLIFY

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συνέβη σε 59 από τους 2609 ασθενείς (2.3%) στην ομάδα που έλαβε apixaban και σε 71 από τους 2635 ασθενείς (2.7%) στη ομάδα που έλαβε τη συμβατική θεραπεία (σχετικός κίνδυνος, 0.84; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0.60-1.18; P<0.001; διαφορά στον κίνδυνο -0.4 ποσοστιαίες μονάδες, 95% CI, -1.3-0.4). Το apixaban δεν ήταν κατώτερης κλινικής αξίας σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία (P<0,001). Μεγάλη αιμορραγία παρατηρήθηκε στο 0.6% των ασθενών που έλαβαν apixaban και στο 1.8% αυτών που έλαβαν συμβατική θεραπεία (σχετικός κίνδυνος 0.31; 95% CI, 0.17-0.55; P<0.001). Το σύνθετο αποτέλεσμα μεγάλης αιμορραγίας και μη σημαντικής κλινικά σχετιζόμενης αιμορραγίας παρατηρήθηκε στο 4.3% των ασθενών στην ομάδα του apixaban, σε σύγκριση με το 9.7% αυτών στην ομάδα συμβατικής θεραπείας (σχετικός κίνδυνος 0.44; 95% CI, 0.36-0.55, P<0.001). Από τα παραπάνω στοιχεία παρατηρούμε ότι το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό και συμπεραίνουμε ότι το apixaban συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία.

Μελέτη AMPLIFY-Extension

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε τη συμπτωματική υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή ή το θάνατο σχετιζόμενο με τη φλεβική θρομβοεμβολή εμφανίστηκε σε 73 από τους 829 ασθενείς (8.8%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με 14 από τους 840 ασθενείς (1.7%) που έλαβαν 2.5 mg apixaban (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 5.0-9.3) και σε 14 από τους 813 ασθενείς (1.7%) που έλαβαν 5 mg apixaban (95% CI, 4.9-9.1) (P<0.001 και για τις δύο συγκρίσεις). Τα ποσοστά εμφάνισης μεγάλης αιμορραγίας ήταν 0.5% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0.2% για την ομάδα που έλαβε apixaban των 2.5 mg και 0.1% για την ομάδα που έλαβε apixaban των 5 mg. Τα ποσοστά της μη σημαντικής κλινικά σχετιζόμενης αιμορραγίας ήταν 2.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3.0% στην ομάδα που έλαβε apixaban των 2.5 mg και 4.2% στην ομάδα που έλαβε apixaban των 5 mg. Συμπεραίνουμε ότι το apixaban έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση των υποτροπών φλεβικής θρομβοεμβολής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς να αυξάνει τη συχνότητα μεγάλης αιμορραγίας.

Μελέτη HOCUSAI-VTE

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε σε 130 ασθενείς στην ομάδα του edoxaban (3.2%) και σε 146 ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης (3.5%) (hazard ratio, 0.89; 95% διάστημα εμπιστοσύνης; [95% CI], 0.70-1.13; P<0.001). Παρατηρούμε δηλαδή ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, και συνεπώς το edoxaban δεν παρουσιάζει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

κατώτερο κλινικό όφελος σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας παρατηρήθηκε σε 349 ασθενείς (8.5%) στην ομάδα του edoxaban και σε 423 ασθενείς (10.3%) στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard ratio, 0.81; 95% CI, 0.71-0.94; P=0.004), δηλαδή το edoxaban εμφανίζει λιγότερα συμβάντα μεγάλης αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 2: Στοιχεία κλινικών μελετών που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων

Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης	Μελέτη	Διάρκεια (μήνες)	Αποτελεσματικότητα	Ασφάλεια
Dabigatran (Pradaxa)	Αναστολέας θρομβίνης	RE-COVER	6	Dabigatran (2.4%) vs βαρφαρίνη (2.1%) - μη κατωτερότητα	Dabigatran (5.6%) vs βαρφαρίνη (8.8%) - ανωτερότητα
Dabigatran (Pradaxa)	Αναστολέας θρομβίνης	RE-MEDY	6	Dabigatran (1.8%) vs βαρφαρίνη (1.3%) - μη κατωτερότητα	Dabigatran (0.9%) vs βαρφαρίνη (1.8%) - μη κατωτερότητα
Rivaroxaban (Xarelto)	Αποκλειστής παράγοντα Xa	EINSTEIN-DVT	3, 6, ή 12	Rivaroxaban (2.1%) vs βαρφαρίνη (3%) - μη κατωτερότητα	Rivaroxaban (8.1%) vs βαρφαρίνη (8.1%) - μη κατωτερότητα
Rivaroxaban (Xarelto)	Αποκλειστής παράγοντα Xa	EINSTEIN-PE	3, 6, ή 12	Rivaroxaban (2.1%) vs βαρφαρίνη (1.8%) - μη κατωτερότητα	Rivaroxaban (10.3%) vs βαρφαρίνη (11.4%) – μη κατωτερότητα
Apixaban (Eliquis)	Αποκλειστής παράγοντα Xa	AMPLIFY	6	Apixaban (2.3%) vs βαρφαρίνη (2.7%) - μη κατωτερότητα	Apixaban (0.6%) vs βαρφαρίνη (1.8%) - ανωτερότητα
Edoxaban (Lixiana)	Αποκλειστής παράγοντα Xa	HOCUSAI-VTE	3-12	Edoxaban (3.2%) vs βαρφαρίνη (3.5%) - μη κατωτερότητα	Edoxaban (8.5%) vs βαρφαρίνη (10.3%) - ανωτερότητα

4. Συμπεράσματα

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί μια συχνή πολυπαραγοντική παθολογική κατάσταση, η οποία συνδέεται με υψηλό ποσοστό υποτροπής και με μειωμένη επιβίωση. Η αντιπηκτική θεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής και στην πρόληψη των υποτροπών της νόσου. Ορισμένα νέα αντιπηκτικά φάρμακα προσλαμβανόμενα από το στόμα όπως το dabigatran, το apixaban, το rivaroxaban και το edoxaban έχουν αρχίσει και χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια ως μέρος της αντιπηκτικής θεραπείας, αντικαθιστώντας τη βαρφαρίνη στην αντιμετώπιση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης τους, όπως οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και ο χαμηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας, τα καθιστούν ελκυστική εναλλακτική επιλογή σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες διεξήχθησαν με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των νέων αντιπηκτικών στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι μελέτες RE-COVER, EINSTEIN, AMPLIFY και HOCUSAI-VTE, καθώς και επεκτάσεις αυτών κατέληξαν στο συμπέρασμα πως τα νέα αντιπηκτικά αποτελούν εξίσου αποτελεσματικούς παράγοντες στη μείωση των υποτροπών της νόσου, σε σχέση με τη μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενη αγωγή (βαρφαρίνη, κουμαρινικά). Σχετικά με την ασφάλειά τους, οι μελέτες αυτές απέδειξαν πως τα νέα αντιπηκτικά ενέχουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγικού συμβάντος στους ασθενείς. Ωστόσο, περαιτέρω κλινικές μελέτες και κλινικά δεδομένα απαιτούνται για την ανάπτυξη των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων σε ασφαλέστερα και ευκολότερα στη χρήση.

Η εκτίμηση της ποιότητας της αναφοράς μια κλινικής μελέτης μπορεί να γίνει με πολλά εργαλεία, ένα από τα οποία είναι το CONSORT statement. Αποτελείται από ένα κατάλογο και ένα διάγραμμα ροής και στόχος του είναι η παροχή σημαντικής καθοδήγησης στους ερευνητές και στους συγγραφείς σχετικά με τον τρόπο βελτίωσης και εξέλιξης των αναφορών των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Με τη βοήθεια αυτού του εργαλείου αξιολογήσαμε την ποιότητα 7 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες επιλέχθηκαν ύστερα από διαδικασία διαλογής και αποκλεισμού και αφορούσαν τη χρήση των νέων αντιπηκτικών στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Όλες οι μελέτες που αξιολογήθηκαν εμφάνισαν ποσοστό συμφωνίας >60% με τον κατάλογο του CONSORT statement (συγκεκριμένα ποσοστά από 62% έως 81%), η μέση τιμή ήταν 70.7% και η διάμεση τιμή 70%. Κρίνουμε την ποιότητα των συγκεκριμένων κλινικών μελετών ως αρκετά ικανοποιητική, κάτι το οποίο θεωρείται αναμενόμενο λόγω των χαρακτηριστικών των εν λόγω μελετών που τις καθιστούν αξιόπιστες. Παρόλα αυτά, εκτιμούμε ότι ένας μεγαλύτερος αριθμός κλινικών μελετών κρίνεται αναγκαίος για τη διαμόρφωση μιας περισσότερο ολοκληρωμένης και εμπεριστατωμένης άποψης σχετικά με την ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων αντιπηκτικών στην αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής.

5. Βιβλιογραφία

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. (2013a), “Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism”, *N Engl J Med*., vol. 369(9), pp. 799-808.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. (2013b), “Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism”, *N Engl J Med*., vol. 368(8), pp. 699-708.
3. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. (2012), “Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism”, *N Engl J Med.,* vol. 366(14), pp. 1287-97.
4. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. (2013), “Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism”. *N Engl J Med*., vol. 369(15), pp. 1406-15.
5. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. (2015), “Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism”, *N Engl J Med.,* vol. 363(26), pp. 2499-510.
6. Cushman M. (2007), “Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis”, Semin Hematol., vol. 44(2), pp. 62-69.
7. Dos Santos Fernandes C. J. , Alves Júnior J. L. , Gavilanes F., Prada L. P. , Morinaga L. K., Souza R. (2016) “New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism” , J Bras Pneumol., vol. 42(2), pp. 146-154.
8. Esmon C. (2009), “Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis”, Blood Reviews, Vol. 23(5), pp. 225–229.
9. Greig S. L., Garnock-Jones K. P. (2016), “Apixaban: A Review in Venous Thromboembolism”, *Drugs*, vol. 76(15), pp. 1493-1504.
10. Gross P. L, Weitz J. I. (2008), “New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*., vol. 28(3), pp. 380-6.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224

11. Heit J. (2015), “Epidemiology of venous thromboembolism”, *Nat Rev Cardiol*., vol. 12(8), pp. 464–474.
12. Jüni P., Altman D., Egger M. (2001), “Assessing the quality of controlled clinical trials”, *BMJ*, vol. 323(7303), pp. 42–46.
13. Kasthuri R. S., Moll S. (2017), “Initiating and Managing Patients with Venous Thromboembolism on Anticoagulant Drugs, A Practical Overview”, *Semin Intervent Radiol*., vol. 34(1), pp. 3-10.
14. Liu X., Johnson M., Mardekian J., Phatak H., Thompson J., Cohen A. T., (2015), “Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial”, *J Am Heart Assoc*., vol. 4(12), doi: 10.1161 / JAHA.115.002340.
15. Moher D., Hopewell S., Schulz K., Montori V., Gøtzsche P., Devereaux P., Elbourne D., Egger M., Altman D. (2012), “CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials”, *International Journal of Surgery,* Vol. 10(1), pp. 28-55.
16. Nakamura M., Yamada N., Ito M. (2017), “Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism in Japan”, *J Atheroscler Thromb*., Vol. 24(6), pp. 560-565.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. (2009), “Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism”, *N Engl J Med*., vol. 361(24), pp. 2342-52.
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. (2013), “Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism”, *N Engl J Med*., vol. 368(8), pp. 709-18.
19. Τσουμάνη Μ. Ε. , Γουδέβενος Ι. Α. Τσελέπης Α. Δ. (2014), “Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα και ο ρόλος τους στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα”, *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*, τομ. 5(2), σελ. 92–105.
20. You Y-N., Cho M-R., Kim J-H., Park J-H., Park G-C., Song M-Y., Choi J-B., Han J-H. (2017), “Assessing the quality of reports about randomized controlled trials of scalp acupuncture combined with another treatment for stroke”, *BMC Complement Altern Med*., vol. 17, p. 452.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/05/2024 12:24:10 EEST - 3.142.124.224