

A titulação rápida da VNS Therapy™ reduz o tempo de resposta na epilepsia

Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). A titulação rápida da VNS Therapy reduz o tempo de resposta na epilepsia. Epilepsy and Behavior.

Ideia chave a reter 1

A velocidade de titulação influencia o início da resposta à VNS Therapy™. Nesta análise retrospetiva, os pacientes que foram titulados a 1,625 mA a uma velocidade de acordo com o Protocolo Padrão na rotulagem do fabricante alcançaram uma resposta à VNS Therapy mais rápida do que os titulados a velocidades mais lentas.

Taxa de Risco de Todos os Indivíduos

Estimativa Intervalo de confiança Rápido vs. Lento 1,845 1,121; 3,035 Rápido vs. Médio 2,225 1,246; 3,971 Médio vs. Lento 0,829 0,518; 1,327

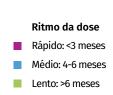
Taxa de Risco Apenas dos Respondedores

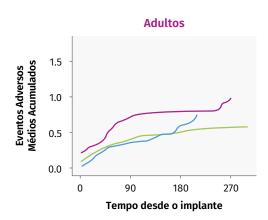
	Estimativa	Intervalo de confiança
Rápido vs. Lento	4,536	2,769; 7,430
Rápido vs. Médio	1,955	1,158; 3,299
Médio vs. Lento	2,320	1,514; 3,555

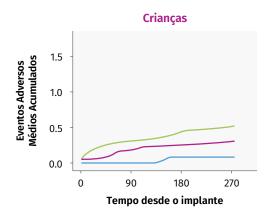
A titulação rápida (<3 meses até à dose alvo) foi associada a um tempo-de-resposta mais curto do que "Médio" (3-6 meses) e "Lento" (>6 meses). Este efeito foi reforçado ao avaliar a população de pacientes que eventualmente responderam à VNS Therapy, por oposição a todos os indivíduos.

Ideia chave a reter 2

Embora a titulação seja muitas vezes abrandada por queixas de efeitos secundários, a taxa cumulativa de efeitos secundários reportados durante uma titulação mais rápida foi agravada apenas em adultos e não agravada em crianças.







Contagens de pacientes em cada acompanhamento

Excluindo a experiência précomercialização da VNS Therapy, a velocidade de titulação em adultos e crianças não se correlacionava com diferentes taxas de eventos adversos.

Ritmo da dose	T=0	T=90	T=180
Lento	299	292	260
Médio	40	39	29
Rápido	40	44	19

Contagens de pacientes em cada acompanhamento

Ritmo da dose	T=0	T=90	T=180
Lento	143	141	140
Médio	36	36	36
Rápido	18	18	14





Resumo do estudo

Objetivo

Estratégias comuns de titulação para a estimulação do nervo vago (VNS) dão prioridade à monitorização da tolerabilidade durante pequenos aumentos da intensidade de estimulação ao longo de vários meses. A priorização da tolerabilidade baseia-se parcialmente na rapidez com que os efeitos secundários podem ser percecionados e reportados pelos pacientes, e no início tardio dos benefícios clínicos da VNS Therapy. O cuidado excessivo durante a fase de titulação pode atrasar significativamente a dose alvo ou impedir um paciente de atingir totalmente uma dose terapêutica. Este estudo pretendia caracterizar a relação entre a velocidade de titulação e o início da resposta clínica à VNS Therapy.

Método

Foi avaliado um total de 1178 indivíduos de estudos clínicos patrocinados pela LivaNova para este trabalho. Embora o modelo preferido para este tipo de análise seja o Modelo de Riscos Proporcionais de Cox, a população do estudo falhou o pressuposto fundamental de "Riscos Proporcionais". Os riscos não proporcionais foram corrigidos com uma função de ponderação e a regressão de Cox ponderada foi, então, utilizada para avaliar as diferenças entre estratégias de titulação mais agressivas e as mais conservadoras. A dose-alvo foi empiricamente definida como corrente de saída de 1,625 mA – de acordo com os resultados de Fahoum et al 2022. Os resultados dos níveis dos pacientes e os dados de dosagem foram separados em coortes rápidos (<3 meses), médios (3-6 meses) e lentos (>6 meses) com base na sua velocidade de titulação.

Resultados

O modelo estatístico revelou uma relação significativa entre a velocidade de titulação e o início da resposta clínica, definido como uma redução de 50% em relação à linha de base na frequência das crises. Uma titulação rápida resultou num início de resposta significativamente mais rápido do que as velocidades de titulação médias (IC 1,16-3,30) ou lentas (IC 1,12-3,04). Este efeito foi mais forte quando analisado apenas em indivíduos com resposta à VNS Therapy. A frequência dos eventos adversos relatados entre cada coorte revelou uma tendência para taxas mais elevadas de eventos adversos em adultos que foram titulados rapidamente; no entanto, a população pediátrica pareceu ser mais tolerante a titulação a qualquer velocidade.

Conclusão

Esta análise indica que uma titulação mais rápida produz um início mais rápido do benefício clínico e é especialmente prática na população pediátrica, embora possam ainda justificar-se as tentativas de acelerar a titulação de adultos. O grupo de titulação rápida nesta análise é consistente com o "Protocolo Padrão" da VNS Therapy, pelo que devem ser feitas tentativas para seguir a rotulagem da VNS Therapy se essa titulação for tolerada.

Limitações

A principal limitação desta análise retrospetiva é o facto de utilizar dados recolhidos de uma variedade de estudos clínicos da VNS Therapy. Os estudos incluíram designs de intervenção e observação, diferentes durações de acompanhamento, pacientes-alvo com perfis demográficos ligeiramente diferentes e os métodos para a recolha de dados não foram uniformes para todos os estudos. Nenhum destes estudos foi concebido prospetivamente com o objetivo de avaliar a relação entre os parâmetros da VNS Therapy e a resposta clínica.



Clique aqui ou leia o código QR para ler o documento na íntegra





Resumo sucinto¹ das informações sobre segurança relativas ao sistema VNS Therapy™

[Indicação de epilepsia] (fevereiro de 2021)

1. UTILIZAÇÃO PREVISTA/INDICAÇÕES

Epilepsia (não EUA) – O sistema VNS Therapy encontra-se indicado para utilização como terapia adjuvante para a redução da frequência de crises em pacientes cuja doença epiléptica seja dominada por crises parciais (com ou sem generalização secundária) ou crises generalizadas refratárias a medicamentos antiepilépticos. Os modelos AspireSR^{IM}, SenTíva DUOTM têm um Modo de Estimulação Automática, que se destina a pacientes com crises associadas a aumentos da frequência cardíaca, conhecidos como taquicardia ictal.

Vagotomia – O sistema VNS Therapy não pode ser utilizado em pacientes após uma vagotomia cervical bilateral ou esquerda.

Diatermia – Não utilizar diatermia por ondas curtas, diatermia por micro-ondas ou diatermia terapêutica por ultrassons em pacientes com um sistema VNS Therapy implantado. Os exames de diagnóstico por ultrassons não se encontram incluídos nesta contraindicação.

3. AVISOS – GERAIS

Os médicos devem informar os pacientes sobre todos os riscos potenciais e eventos adversos discutidos nos manuais do médico. Este documento não se destina a servir como substituição dos manuais de médico completos.

A seguranca e a eficácia do sistema VNS Therapy não foram estabelecidas para utilizações fora do capítulo

A segurança e a encacia do sistema VNS inerapy nao foram estabelecidas para utilizações fora do capítulo "Útilização prevista/Indicações" dos manuais do médico. A segurança e a eficácia do Sistema de VNS Therapy em pacientes com predisposição de disfunção de sistemas de condução cardíaca (via de reentrada) não foram estabelecidas. São recomendados eletrocardiogramas pós-implante e monitorização holter se clinicamente indicados. Períodos de bradicardia pós-operatório podem ocorrer em pacientes com um determinado tipo de arritmias

cardiacas. É importante seguir os procedimentos de implantação recomendados e o teste de produto intraoperatório descrito no capítulo do Procedimento de Implantação do manual do médico. Durante o diagnóstico do sistema intraoperatório (teste de elétrodos) ocorreram incidentes pouco frequentes de braquicardia e/ou assistolia. Se a assistolia, braquicardia esvera (frequência cardiaca <40 bpm) ou uma alteração clinicamente significativa na frequência cardiaca for detetada durante um diagnóstico (teste de elétrodos) ou durante a iniciação da estimulação, os médicos devem estar preparados para seguir orientações consistentes com Suporte de Vida Cardiaco Avançado (ACLS).

Dificuldade em engolir (disfagia) pode ocorrer com a estimulação ativa e aspiração pode resultar do aumento das dificuldades em engolir. Pacientes com dificuldades em engolir preexistentes têm maior risco de aspiração.

Dispneia (falta de ar) pode ocorrer com a VNS Therapy ativa. Qualquer paciente com doença ou insuficiência pulmonar subjacente, tal como doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, pode ter risco maior

de disprieta.

Os pacientes com apneia do sono obstrutiva (ASO) podem ter um aumento de eventos de apneia durante a estimulação. Baixar a frequência do estímulo ou prolongar o tempo "DESLIGADO" pode prevenir a exacerbação da ASO. A estimulação do nervo vago também pode causar nova apneia do sono em pacientes que não tenham sido previamente diagnosticados com esta perturbação.

O mau funcionamento do dispositivo pode causar estimulação dolorosa ou estimulação por corrente direta. Qualquer destes eventos pode causar danos nos nervos. Os pacientes deverão ser instruídos para utilizar

o magneto para interromper a estimulação se suspeitarem de uma anomalia e contactar de imediato o seu médico para uma melhor avaliação. Os pacientes com o Sistema de VNS Therapy ou qualquer parte do Sistema de VNS Therapy implantado

devem realizar procedimentos de RM apenas como descrito no RM com as instruções de utilização do Sistema de VNS Therapy. Em alguns casos, será necessária cirurgia para remover o Sistema de VNS Therapy, se for necessário um exame com uma bobina do corpo de transmissão RF.

Estimulação excessiva num ciclo de trabalho excessivo (isto é, um que ocorra quando o tempo "LIGADO" é maior do que o tempo "DESLIGADO") e estimulação de frequência elevada (isto é, estimulação a ≥50Hz) resultaram em danos degenerativos dos nervos em animais de laboratórios.

Os pacientes que manipulem o gerador e o elétrodo através da pele (Síndrome de Twiddler) podem danificar ou desligar o elétrodo do gerador e/ou possivelmente causar dano ao nervo vago.

O Wand, o Programmer e o magneto do paciente são dispositivos não seguros em ambiente de RM.

Estes dispositivos constituem perigo de projétil e não devem ser levados para a sala onde se encontra

Apenas geradores com AutoStim – A funcionalidade do Modo AutoStim não deve ser utilizada em pacientes com arritmias clinicamente significativas ou sujeitos a tratamentos que interfiram com responstas de ritmo cardíaco intrínsecas normais (por exemplo, dependência de pacemaker, desfibrilhador implantável, betabloqueadores adrenérgicos). Os pacientes também não devem ter um historial de incompetência cronotrópica [comummente observada em pacientes com braquicardia sustentada (frequência cardíaca <50 bpm)].

4. AVISOS – EPILEPSIA

O Sistema de VNS Therapy só deve ser prescrito e monitorizado por médicos que tenham formação específica e conhecimentos especializados na gestão de crises e na utilização deste dispositivo. Só deve ser implantado por médicos que tenham formação em cirurgia da bainha carótida e tenham recebido formação específica sobre a implantação deste dispositivo.

O Sistema de VNS Therapy não é curativo. Os médicos devem avisar os pacientes de que o Sistema de VNS Therapy não é uma cura para a epilepsia e que, como as crises podem ocorrer inesperadamente, os pacientes devem consultar o médico antes de iniciar atividades não supervisionadas, como conduzir, nadar e tomar banho, ou desportos extenuantes que possam ser prejudiciais para si ou para terceiros. nadar e tomar banho, ou desportos extenuantes que possam ser prejudiciais para si ou para terceiros. Morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP): Em agosto de 1996, 10 mortes súbitas e inesperadas (definitivas, prováveis e possíveis) foram registadas entre 1000 pacientes com implantação e tratados com o dispositivo de VNS Therapy. Durante este período, estes pacientes tinham acumulado 2017 pacientes-ano de exposição. Algumas destas mortes podem representar mortes relacionadas com crises em que a crise não foi observada, à noite, por exemplo. Este número representa uma incidência definitiva, provável e possível de 5,0 de mortes por SUDEP por cada 1000 pacientes-ano. Apesar de esta taxa exceder a esperada numa população saudável (não epiléptica) correspondente à idade e ao sexo, está dentro da gama de estimativas para pacientes com epileptica por procesor de complexes que porque que propuede de 13 de para paciente por complexes que porque por para para paciente por complexes que para que para paciente por complexes que porque que porque para paciente por complexes que para paciente para para paciente p papara pacientes com epilepsia que não recebem estimulação do nervo vago, variando de 13 mortes por SUDEP para a população geral de pacientes com epilepsia, até 3,5 (para definitiva e provável) numa população submetida a o ensaio clínico de um medicamento antiepiléptico (AED), estudada recentemente, similar à coorte clínica do Sistema de VNS Therapy e até 9,3 para pacientes com epilepsia medicamente intratável que eram candidatos a cirurgia de epilepsia.

5. PRECAUÇÕES – GERAIS

Os médicos devem informar os pacientes sobre todos os riscos potenciais e eventos adversos abordados nos manuais do médico da VNS Therapy.

Os médicos prescritores devem ter experiência no diagnóstico e tratamento de depressão ou epilepsia

e devem estar familiarizados com a programação e uso do Sistema de VNS Therapy.

Os médicos que implantem o Sistema de VNS Therapy devem ter experiência na realização de cirurgias na bainha carótida e devem ter formação na técnica cirúrgica relacionada com a implantação do Sistema de VNS Therapy.

A segurança e a eficácia do Sistema de VNS Therapy não foram estabelecidas para utilizações durante a gravidez. O VNS deve ser usado na gravidez apenas se claramente necessário.

O Sistema de VNS Therapy é indicado para utilização apenas na estimulação do nervo vago esquerdo na ârea do pescoço dentro da bainha carótida. O Sistema de VNS Therapy é indicado para utilização apenas na estimulação do nervo vago abaixo do local onde as ramificações cardíacas cervicais superior e inferior se separam do nervo vago.

se separam do nervo vago.

È importante seguir procedimentos de controlo de infeções. As infeções relacionadas com qualquer dispositivo implantado são difíceis de tratar e podem exigir que o dispositivo seja explantado. Devem ser dados antibióticos ao paciente antes da operação. O cirurgião deve garantir que todos os instrumentos são esterilizados antes do procedimento. As crianças (<12 anos de idade) podem correr maior risco de infeção do que pacientes adolescentes e adultos (<12 anos). Deve-se enfatizar a monitorização cuidadosa de eventuais pontos de infeção, assim como evitar a manipulação do local cirúrgico após a implantação em crianças.

O Sistema de VNS Therapy pode afetar o funcionamento de outros dispositivos implantados, como pacemakers cardíacos e desfibrilhadores implantados. Os possíveis efeitos incluem problemas de deteção e respostas do dispositivo inadequadas. Se o paciente necessitar de dispositivos implantáveis concorrentes, terapia desfibrilatória ou outros tipos do e estimuladores, poderá ser necessária a programação cuidada de cada sistema, de modo a otimizar os benefícios de cada dispositivo para o paciente. de cada sistema, de modo a otimizar os benefícios de cada dispositivo para o paciente

A reversão da polaridade do elétrodo tem sido associada a um aumento da probabilidade de bradicardia, em estudos animais. É importante que todos os elétrodos estejam ligados ao nervo vago esquerdo na orientação correta. Também é importante assegurar que elétrodos com pinos de conetor duplos estão inseridos corretamente (banda de marcação branca com a conexão +) nos recetáculos de elétrodos do gerador. O paciente pode usar um suporte de pescoço durante a primeira semana para ajudar a garantir uma estabilização apropriada do elétrodo.

Não programe o Sistema de VNS Therapy para "LIGADO" ou para tratamento de estimulação periódica durante, pelo menos, 14 dias após a implantação inicial ou de substituição.

Nos Modelos 100, 101, 102 e 102R, não utilize frequências de 5 Hz ou inferiores para estimulação a longo prazo. Redefinir o gerador de impulsos DESLIGA o dispositivo (corrente de saída = 0 mA). Para os modelos 100, 101, 102 e 102R redefinir o gerador de impulsos resulta em perda do historial do dispositivo.

los el tox retermin o geradon de mipulsos resolta em peta do mistoria do dispositivo.

Os pacientes fumadores podem apresentar um risco acrescido de irritação ladringea.

Geradores com AutoStim apenas – Para dispositivos que detetam alterações na frequência cardíaca, a deteção de falsos positivos pode causar estimulação não intencionada. Alguns exemplos de situações em que a frequência cardíaca pode aumentar incluem exercício, atividade fisica e alterações autonómicas normais na frequência cardíaca, quando o paciente está acordado e a dormir, etc.

normais na rrequencia cardiaca, quando o paciente esta acordado e a dormir, etc.

Geradores apenas com AutoStim - Para a funcionalidade AutoStim, a localização física do dispositivo
afeta de forma crítica a sua capacidade para detetar adequadamente os batimentos cardíacos. Assim, deve
ter-se cuidado em seguir o processo de seleção de localização do implante delineado no Procedimento
de Implantação. Note-se que este procedimento de seleção de localização do implante pode ser realizado
antes da operação, como parte da preparação cirúrgica do paciente.

Apenas M1000/1000-D - Dado que a funcionalidade de Programação Agendada permite ao gerador aplicar
aumentos de terapia em intervalos agendados, pode não ser apropriado para uso en pacientes que não
possam falar que que não possam usar o magneto do paciente para pagra e a estimulação não desejada

possam falar ou que não possam usar o magneto do paciente para parar a estimulação não desejada. Deve, igualmente, ter-se cuidado no uso desta funcionalidade em pacientes com um historial de apneia de sono obstrutiva, falta de ar, tosse, dificuldade em engolir ou aspiração.

G. RISCOS MÉDICOS E AMBIENTAIS DA TERAPIA

Os pacientes devem ter um cuidado razoável em evitar dispositivos que gerem um campo magnético ou elétrico forte. Se um gerador cessar a operação enquanto em presença de uma interferência eletromagnética (IEM), afastar-se da fonte pode permitir retornar ao seu modo de operação normal.

A operação do sistema VNS Therapy deve ser sempre verificada pela realização de diagnóstico ao dispositivo após qualquer um dos procedimentos mencionados nos manuais do médico.

Para exames nítidos em procedimentos de mamografia, pode ser necessário posicionar os pacientes de forma especial, devido à localização do gerador no peito.

A radiação terapêutica pode danificar os circuitos do gerador. Fontes dessa radiação incluem radiação terapêutica, equipamento de cobalto e aceleradores lineares. O efeito de radiação é cumulativo, sendo que a dosagem total determina a extensão do dano. Os efeitos da exposição a essa radiação podem variar, de uma perturbação temporária a um dano permanente e podem não ser detetados imediatamente. A desfibrilação externa pode danificar o gerador. O uso de eletrocirurgia [dispositivos de eletrocauterização ou de ablação de radio-frequência (RF)] podem

danificar o gerador.

danificar o gerador.

As imagens de ressonância magnética (IRM) não devem ser realizadas usando uma bobina do corpo de transmissão RF para certas configurações do dispositivo de VNS Therapy ou sob certas condições específicas. Em alguns casos, o aquecimento do elétrodo causado pela bobina do corpo de transmissão RF durante a IRM pode resultar em danos sérios. Campos eletromagnéticos estáticos, de gradiente e de radiofrequência (RF) associados a IRM podem alterar as definições do gerador (isto é, redefinir parâmetros) ou ativar o dispositivo VNS, se a saída do Modo Magneto permanecer "LIGADA". Note-se que certas bobinas de cabeça do sistema de ressonância magnética (MR) operam apenas em modo de receção e requerem o uso da bobine do corpo de transmissão RF. Outros sistemas RF usam uma bobina de cabeça de transmissão/receção. Bobinas locais ou de superfície também podem ser bobinas apenas de receção RF que requerem a bobina de corpo de transmissão RF. A exposição do sistema VNS Therapy a qualquer bobina de transmissão RF. A exposição do sistema VNS Therapy a qualquer bobina de transmissão RF deve ser evitada.

transmissão RF. A exposição do sistema VNS Therapy a qualquer bobina de transmissão RF deve ser evitar Não realize exames IRM usando qualquer bobina de transmissão RF nas zonas de exclusão definidas. Veja a IRM com as instruções de utilização do Sistema de VNS Therapy para detalhes ou mais instricões para casos especiais, tais como quebra de elétrodo ou Sistemas de VNS Therapy parcialmente explantados. A litotripsia de onda de choque extracorporal pode danificar o gerador. Se for requerida terapia de ultrassons terapêutica, evite posicionar a área do corpo em que o gerador está implantado no banho de água ou em qualquer outra posição que o exponha a terapia de ultrassons. Se esse posicionamento não puder ser evitado, programe a saída do gerador para 0 mA, para o tratamento e, depois da terapia, reprograme o gerador para os parâmetros originais.

Se o paciente receber tratamento médico para o qual é passada corrente elétrica através do corpo (tal como

de uma unidade TENS), ou o gerador deve ser definido para 0 mA ou o funcionamento do gerador deve ser monitorizado durante as fases iniciais do tratamento. Os ultrassons terapêuticos de rotina podem danificar o gerador e podem, inadvertidamente,

ser concentrados pelo dispositivo, causando dano ao paciente

Para informação completa relacionada com ambientes de lares ocupacionais, telefones celulares, outros riscos ambientais, outros dispositivos e monitores ECG, consulte os manuais do médico.

outros riscos ambientais, outros dispositivos e monitores eco, consulte os manuais do medico.

7. EVENTOS ADVERSOS – EPILEPSIA

Eventos adversos reportados durante estudos clínicos como estatisticamente significativos são listados abaixo por ordem alfabética: ataxia (perda da capacidade de coordenar o movimento muscular); dispepsia (indigestão), dispensia (dificuldade em respirar, falta de ar), hipestesia (falta de sentido do tato), aumento da tosse; infeção; insônia (incapacidade de dormir); laringismo (espasmos da garganta e laringe), nausea; dor, parestesia (picadas na pele); faringite (inflamação da faringe, garganta); alteração da voz (rouquidão); vômitos. Os eventos adversos comunicados na investigação clínica da função AutoStim foram comparáveis.

LIVANOVA USA, INC. 100 Cyberonics Boulevard

Houston Texas 77058 FUA +1 (281) 228-7200 /

+1 (800) 332-1375

www.livanova.com

LIVANOVA BELGIUM NV

Ikaroslaan 83 B-1930 Zaventem, BÉLGICA

Tel: +3227209593 Fax: +3227206053 www.VNSTherapy.co.uk

¹ A informação contida neste Breve Resumo para Médicos representa excertos parciais de informações de prescrição importantes retiradas dos manuais do médico. (Cópias dos manuais do médico e do paciente da VNS Therapy são publicados em www.livanova.com). A informação não pretende substituir o conhecimento completo e minucioso do material apresentado em todos os manuais do médico do Sistema VNS Therapy e dos respetivos componentes, nem representa a divulgação integral de toda a informação pertinente relacionada com o uso deste produto, com potenciais complicações de segurança ou resultados de eficácia.

Todas as marcas comerciais e nomes comerciais são propriedade da LivaNova ou propriedade das subsidiárias consolidadas da LivaNova e estão protegidos pelas leis de propriedade intelectual aplicáveis. Apenas por conveniência, as marcas comerciais e os nomes comerciais da LivaNova podem aparecer sem os símbolos ® ou TM, mas tais referências não se destinam a indicar de forma alguma que a LivaNova não declara, na medida do que for permitido pela lei aplicável, os direitos da LivaNova a estas marcas comerciais e nomes comerciais. É necessária a permissão prévia da Livanova para a utilização ou reprodução de tais direitos de propriedade intelectual. IM-7601275-EPI_C-PT



