

Parâmetros da VNS Therapy™ para resposta clínica na epilepsia

Fahoum, F., Boffini, M., Kann, L., Faini, S., Gordon, C., Tzadok, M., & El Tahry, R. (2022). Parâmetros da VNS para resposta clínica na epilepsia. Estimulação cerebral.

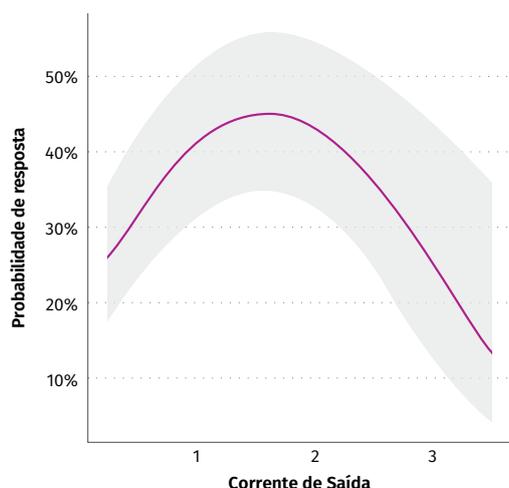
Ideia chave a reter 1

A análise retrospectiva dos parâmetros da VNS Therapy™ revelou uma dose de VNS para a epilepsia associada à redução da frequência de crises que se encontra dentro do intervalo alvo na rotulagem do produto. Os doentes que foram titulados perto desta dose experienciaram uma maior redução da frequência das crises do que aqueles com uma titulação superior ou inferior à mesma.

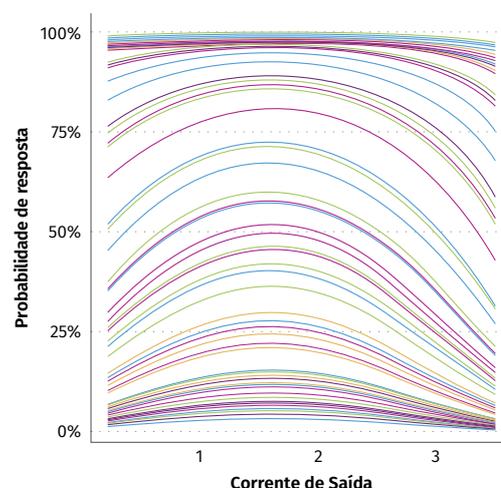
	N	Taxa de Respondedores a 12 meses	Mediana de redução das crises
Corrente de saída <1 mA	44	36%	34,46%
Corrente de saída 1,5–1,75 mA	392	47%	43,27%
Corrente de saída ≥ 2,5 mA	32	41%	32,76%

Resultados clínicos de pessoas com VNS tituladas com parâmetros perto da dose selecionada do modelo de 1,625 mA. Os pacientes em cada grupo foram selecionados para terem a corrente de saída descrita em qualquer largura de impulso aos 12 meses de acompanhamento. A taxa de resposta foi calculada aos 12 meses após o implante.

Média de Probabilidades de Resposta Previstas



Probabilidades de resposta previstas individualmente



Foi utilizado um Modelo de Mistura Linear Generalizado (GLMM) para identificar as relações entre os parâmetros VNS e as características demográficas para resposta clínica (≥50% de redução nas crises). Este é um resultado ao nível da população, indicando que alguns pacientes necessitarão de intensidades de VNS superiores ou inferiores a este valor. A figura da esquerda mostra a média do nível populacional e o desvio padrão dos resultados previstos pelo GLMM. A figura da direita apresenta o resultado previsto do modelo para vários pacientes hipotéticos com parâmetros demográficos específicos.

Ideia chave a reter 2

Os respondedores da VNS titulados para os parâmetros da VNS adequados aos, ou antes dos, 12 meses após o implante tiveram uma resposta duradoura à terapia no acompanhamento futuro. Aqueles que ficaram nas definições no intervalo de 1,5 mA – 1,75 mA tiveram a maior probabilidade de resposta prolongada à VNS.

	N (visitas únicas após 12 meses)	Taxa de respondedores	Mediana da redução da frequência de crises
Corrente de saída <1,5 mA	7	71%	100%
Corrente de saída 1,5–1,75 mA	209	87%	86,13%
Corrente de saída >1,75 mA	98	80%	75,72%

Resultados clínicos a longo prazo dos respondedores VNS titulados à intensidade alvo da VNS (1,5 mA – 1,75 mA) aos 12 meses após o implante (n = 184 indivíduos). Os pacientes inicialmente titulados a esta dose podem ter aumentado ou diminuído a sua dose de VNS em consultas de acompanhamento após 12 meses.

Resumo do estudo

Objetivo

Foi detetada uma variação significativa nas definições dos parâmetros da VNS Therapy™ na vigilância pós-comercialização da gestão da VNS Therapy. As mais recentes orientações da VNS da Academia Americana de Neurologia recomendaram que uma investigação mais aprofundada dos parâmetros da VNS pode melhorar a qualidade da gestão da VNS e os resultados do paciente¹. Esta análise foi realizada com o objetivo de fornecer uma justificação baseada em evidências de uma dose alvo da VNS Therapy para melhorar os resultados da epilepsia.

Método

Foi avaliado um total de 1178 indivíduos de estudos clínicos patrocinados pela LivaNova para este trabalho. Foi utilizado um modelo linear misto generalizado para avaliar a correlação entre definições de programação e características demográficas e resposta clínica (definida como uma redução de 50% na frequência das crises). Este modelo de regressão foi selecionado porque é conhecido por ser adequado quando existe não independência entre valores observados, tais como quando um único paciente contribui com vários dados para um resultado. O modelo incluía fatores quadráticos para a corrente de saída e ciclo de funcionamento, que foram modelados como variáveis contínuas, enquanto a largura do impulso e a frequência do sinal foram modeladas como variáveis categóricas devido a um número limitado de definições disponíveis.

Resultados

O modelo misto representou com sucesso 86% da variância na população da base de dados, indicando um modelo robusto ajustado com seleção de variáveis apropriadas. Foi identificada uma corrente de saída ao nível da população e um ciclo de funcionamento como estando correlacionado com um nível de pico de resposta da VNS Therapy. O modelo não descobriu que qualquer uma das larguras de impulso ou frequências de sinal avaliadas tinham um impacto significativo na resposta.

Embora o resultado desta análise seja ligeiramente diferente da rotulagem do fabricante, pode dizer-se que o intervalo da dose alvo recomendado no Manual do médico do sistema VNS Therapy para a epilepsia, e os pacientes que não respondem no ciclo de funcionamento introdutório de 10% devem ter o seu ciclo de funcionamento aumentado. Este resultado foi independente de um efeito do tempo, indicando que mesmo os pacientes com doses insuficientes durante algum tempo poderiam continuar a beneficiar com a obtenção da dose-alvo. A análise post-hoc indicou ainda que os pacientes que foram programados para a dose alvo e que foram mantidos nessa dose tendiam a manter-se em resposta (>85% de probabilidade).

Conclusão

Esta análise suporta uma adoção mais ampla das atuais recomendações de dosagem e, especificamente, a utilização de correntes de saída alvo dentro do intervalo definido no Manual do médico do sistema de VNS Therapy para a epilepsia. De momento, não existem dados robustos disponíveis para defender a utilização de frequências que não sejam 20, 25 ou 30 Hz na epilepsia, com o objetivo de maximizar a resposta clínica. Embora pareça existir um efeito de ciclo de funcionamento positivo para a redução das crises, o ciclo de funcionamento apenas deve ser aumentado se os pacientes não responderem a uma carga de 10% a favor da poupança de bateria.

Limitações

A principal limitação desta análise retrospectiva é o facto de utilizar dados recolhidos de uma variedade de estudos clínicos da VNS Therapy. Os estudos incluíram desenhos de intervenção e observação, durações de acompanhamento diferentes, pacientes alvo de perfis demográficos ligeiramente diferentes e os métodos para a recolha de dados não eram 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

¹Morris, G. L., Gloss, D., Buchhalter, J., Mack, K. J., Nickels, K., & Harden, C. (2013). Atualização da diretriz baseada em evidências: estimulação do nervo vago para o tratamento da epilepsia: relatório do Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 81(16), 1453-1459.



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 doentes cuja doença epiléptica seja dominada por crises parciais (com ou sem generalização secundária) ou crises generalizadas refratárias a medicamentos anti-epilépticos. Os modelos AspireSR™, SenTiva™ e SenTiva DUO™ têm um Modo de Estimulação Automática, que se destina a pacientes com crises associadas a aumentos da frequência cardíaca, conhecidos como taquicardia ictal.

2. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

3. AVISOS – GERAIS

Os médicos devem informar os doentes 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 segurança e a eficácia do sistema VNS Therapy não foram estabelecidas para utilizações fora do capítulo "Utilização Prevista/Indicações" dos manuais do médico.

A segurança e a eficácia do Sistema de VNS Therapy em doentes com predisposição de disfunção de sistemas de condução cardíaca (via de reentrada) não foram estabelecidas. São recomendados electrocardiogramas pós-implante e monitorização Holter se clinicamente indicados.

Períodos de bradicardia pós-operatório podem ocorrer em doentes com um determinado tipo de arritmias cardíacas.

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 eletrodos) ocorreram incidentes pouco frequentes de bradicardia e/ou assistolia. Se a assistolia, bradicardia severa (frequência cardíaca < 40 bpm) ou uma alteração clinicamente significativa na frequência cardíaca for detetada durante um diagnóstico (teste de eletrodos) ou durante a iniciação da estimulação, os médicos devem estar preparados para seguir orientações consistentes com Suporte de Vida Cardíaco Avançado (ACLS).

Dificuldade em engolir (disfagia) pode ocorrer com a estimulação ativa e aspiração pode resultar do aumento das dificuldades em engolir. Doentes com dificuldades em engolir preexistentes têm maior risco de aspiração. Dispneia (falta de ar) pode ocorrer com a VNS Therapy ativa. Qualquer doente com doença ou insuficiência pulmonar subjacente, tal como doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, pode ter risco maior de dispneia.

Os doentes 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 doentes 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 doentes 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 doentes com o Sistema de VNS Therapy qualquer parte do Sistema de VNS Therapy implantado devem realizar procedimentos de IRM apenas como descrito no IRM 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 ocorre quando o tempo "LIGADO" é maior do que o tempo "DESLIGADO") e estimulação de frequência elevada (isto é, estimulação a ≥50 Hz) resultaram em danos degenerativos dos nervos em animais de laboratório.

Os doentes que manipulem o gerador e o eletrodo através da pele (Síndrome de Twiddler) podem danificar ou desligar o eletrodo 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 o dispositivo de RM.

Apenas geradores com AutoStim – A funcionalidade do Modo AutoStim não deve ser utilizada em doentes com arritmias clinicamente significativas ou sujeitos a tratamentos que interfiram com respostas de ritmo cardíaco intrínsecas normais (por exemplo, dependência de pacemaker, desfibrilhador implantável, betabloqueadores adrenérgicos). Os doentes também não devem ter um historial de incompetência cronotrópica [comunemente observada em doentes com bradicardia 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 doentes de que o Sistema de VNS Therapy não é uma cura para a epilepsia e que, como as crises podem ocorrer inesperadamente, os doentes 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. Morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP): Em agosto de 1996, 10 mortes súbitas e inesperadas (definitivas, prováveis e possíveis) foram registadas entre 1000 doentes com implantação e tratados com o dispositivo de VNS Therapy. Durante este período, estes doentes tinham acumulado 2017 doentes-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 doentes-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 doentes com epilepsia que não recebem estimulação do nervo vago, variando de 1,3 mortes por SUDEP para a população geral de doentes com epilepsia, até 3,5 (para definitiva e provável) numa população submetida ao ensaio clínico de um medicamento anti-epiléptico (AED), estudada recentemente, similar à coorte clínica do Sistema de VNS Therapy até 9,3 para doentes com epilepsia medicamente intratável que eram candidatos a cirurgia de epilepsia.

5. PRECAUÇÕES – GERAIS

Os médicos devem informar os doentes 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.

LIVANOVA USA, INC.

100 Cyberonics Boulevard
Houston, Texas 77058, EUA
Tel: +1 (281) 228-7200 /
+1 (800) 332-1375
Fax: +1 (281) 218-9332
www.livanova.com

LIVANOVA BELGIUM NV

Ikaroslaan 83
B-1930 Zaventem,
BÉLGICA
Tel: +3227209593
Fax: +3227206053
www.VNSTherapy.co.uk

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-7601269-EPI_C-PT

O Sistema de VNS Therapy é indicado para utilização apenas na estimulação do nervo vago esquerdo na área 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.**

É 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 doente 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 doentes 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 doente necessitar de dispositivos implantáveis concorrentes, terapia desfibrilatória ou outros tipos de estimuladores, poderá ser necessária a programação cuidadosa de cada sistema, de modo a otimizar os benefícios de cada dispositivo para o doente.

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

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.

Os doentes fumadores podem apresentar um risco acrescido de irritação laringea.

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 física e alterações autonómicas normais na frequência cardíaca, quando o doente está 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 doente.

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

6. RISCOS MÉDICOS E AMBIENTAIS DA TERAPIA

Os doentes 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 (EM), 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 doentes 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 electrocirurgia [dispositivos de electrocauterização ou de ablação de radio-frequência (RF)] podem 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 sob certas condições específicas. Em alguns casos, o aquecimento do eletrodo 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 bobina 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 para a IRM. **O uso de uma bobina de receção RF não altera os riscos da bobina do corpo de transmissão RF.** A exposição do sistema VNS Therapy qualquer bobina de transmissão RF deve ser evitada. 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 instruções para casos especiais, tais como quebra de eletrodo ou Sistemas de VNS Therapy parcialmente explantados.

A litotripsia de onda de choque extracorpórea 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, re programe o gerador para os parâmetros originais.

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

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

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); dispneia (dificuldade em respirar, falta de ar); hipoestesia (falta de sentido do tato); aumento da tosse; infeção; insónia (incapacidade de dormir); laringismo (espasmos da garganta e laringe); náusea; 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.

26-0009-0100/6 (OUS) – 1

