



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ 2018



ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΟΡΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

ΚΙΜΩΝ ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

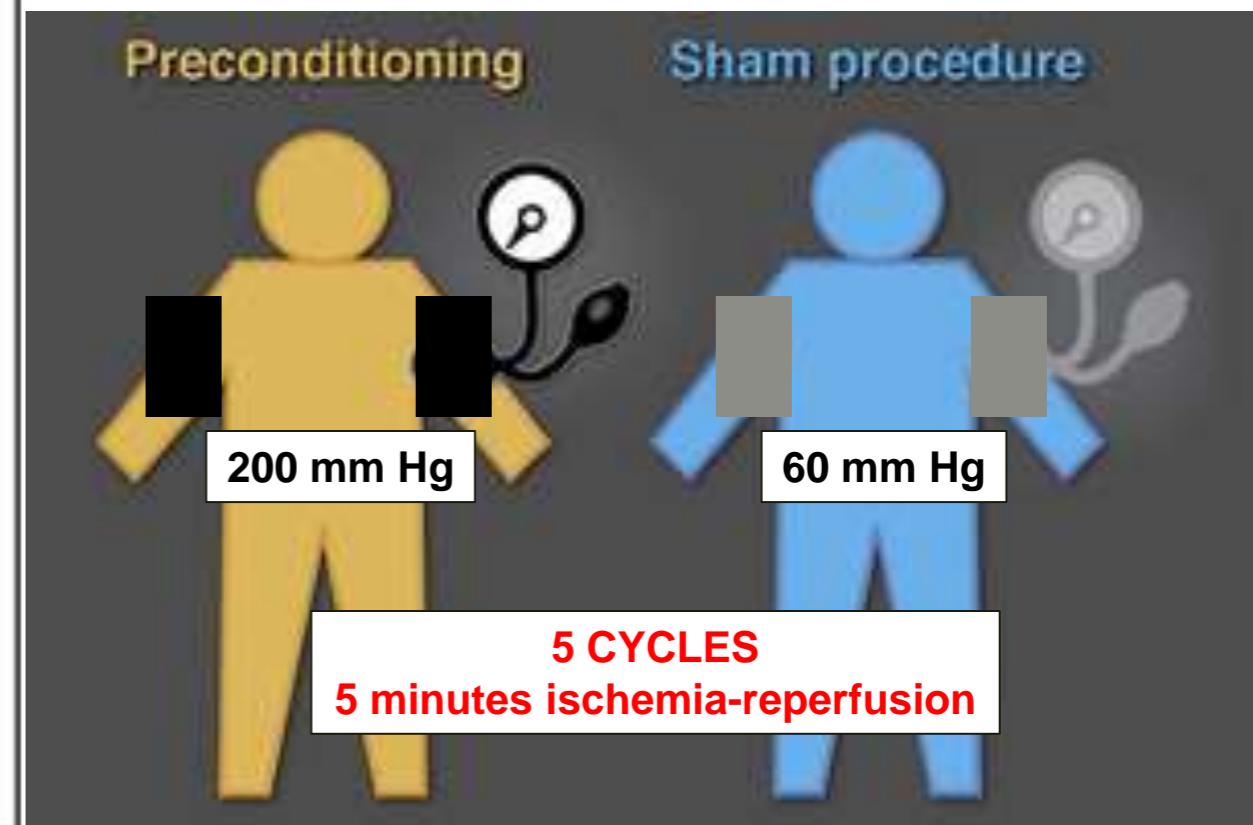
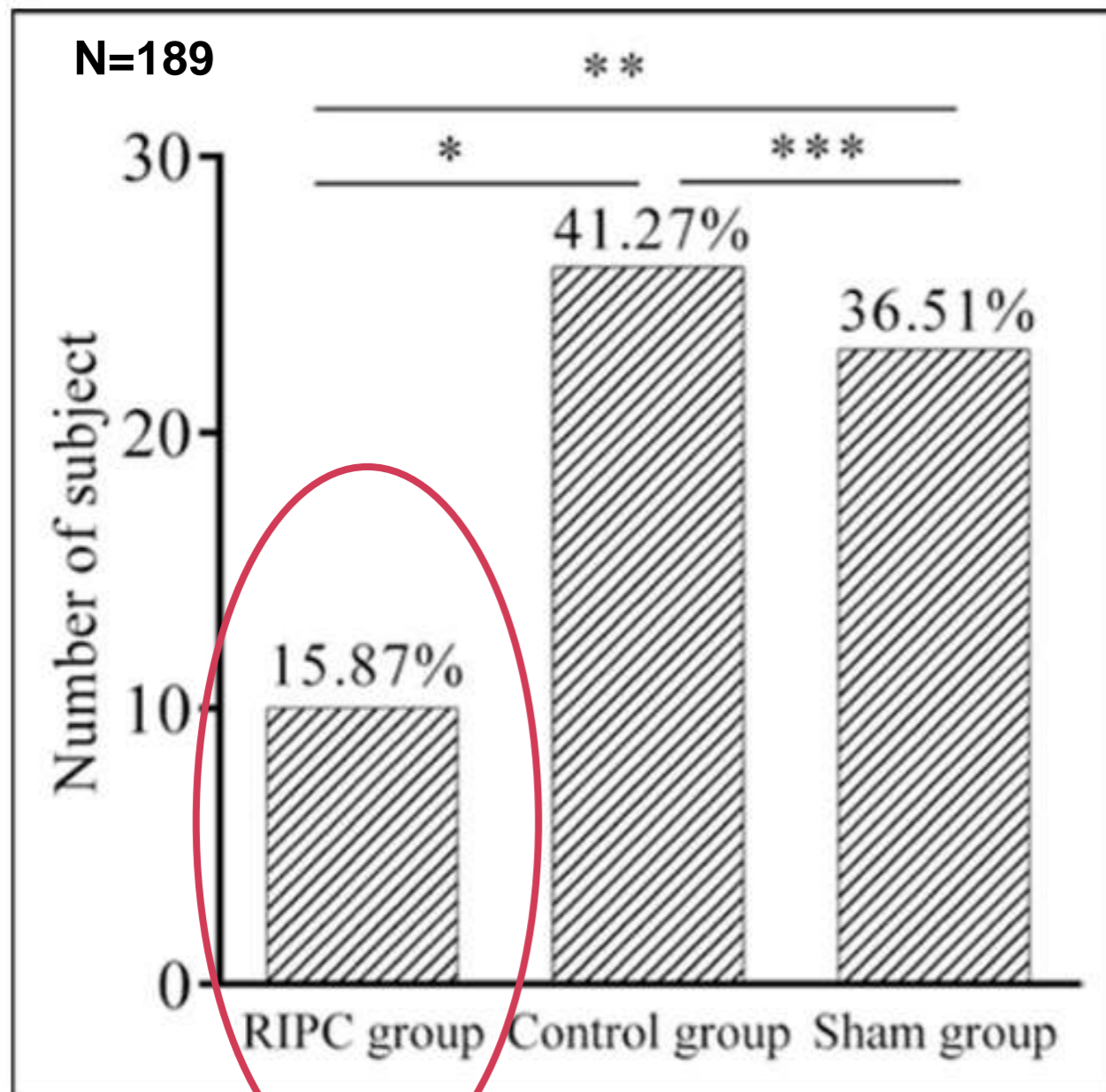
Νοσήματα καρωτίδων

Η απομακρυσμένη ισχαιμική προετοιμασία μειώνει την έκταση ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης σε ασθενείς με **σοβαρή στένωση καρωτίδας** μετά από διαδερμική διάνοιξη με τοποθέτηση stent

New brain MRI lesions on post-treatment scans

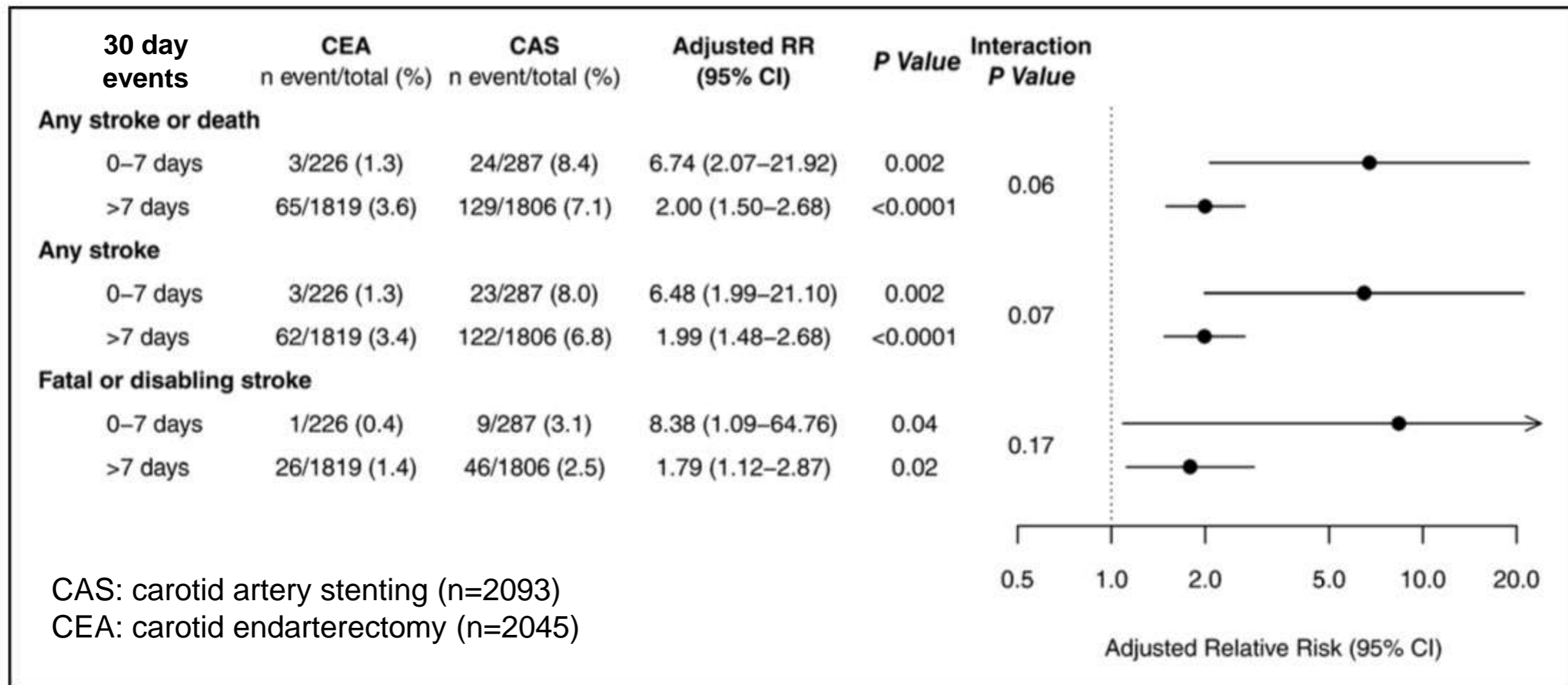
RIPC: Remote Ischemic Preconditioning

- Phase 2 RCT
- N=189 (1:1:1): Control group, Sham group (60 mm Hg), RIPC group (200mm Hg)



Η πρώιμη επαναιμάτωση υπεύθυνης στένωσης καρωτίδας σε ασθενείς με ΑΕΕ με CAS σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο νέου ΑΕΕ ή θανάτου συγκριτικά με την CEA

Δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
4754 ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδων



Νοσήματα φλεβών

Ο κανόνας **HER DOO2** διαστρωματώνει σωστά τον κίνδυνο υποτροπής **VTE** χωρίς εκλυτικό παράγοντα μόνο στις γυναίκες

HERDOO2 predictors

- Post thrombotic signs: **H**yperpigmentation, **E**dema, **R**edness of either leg
- **D**-dimers ≥ 250 $\mu\text{g/L}$
- **O**besity, BMI ≥ 30 kgr/m^2
- **O**lder age ≥ 65

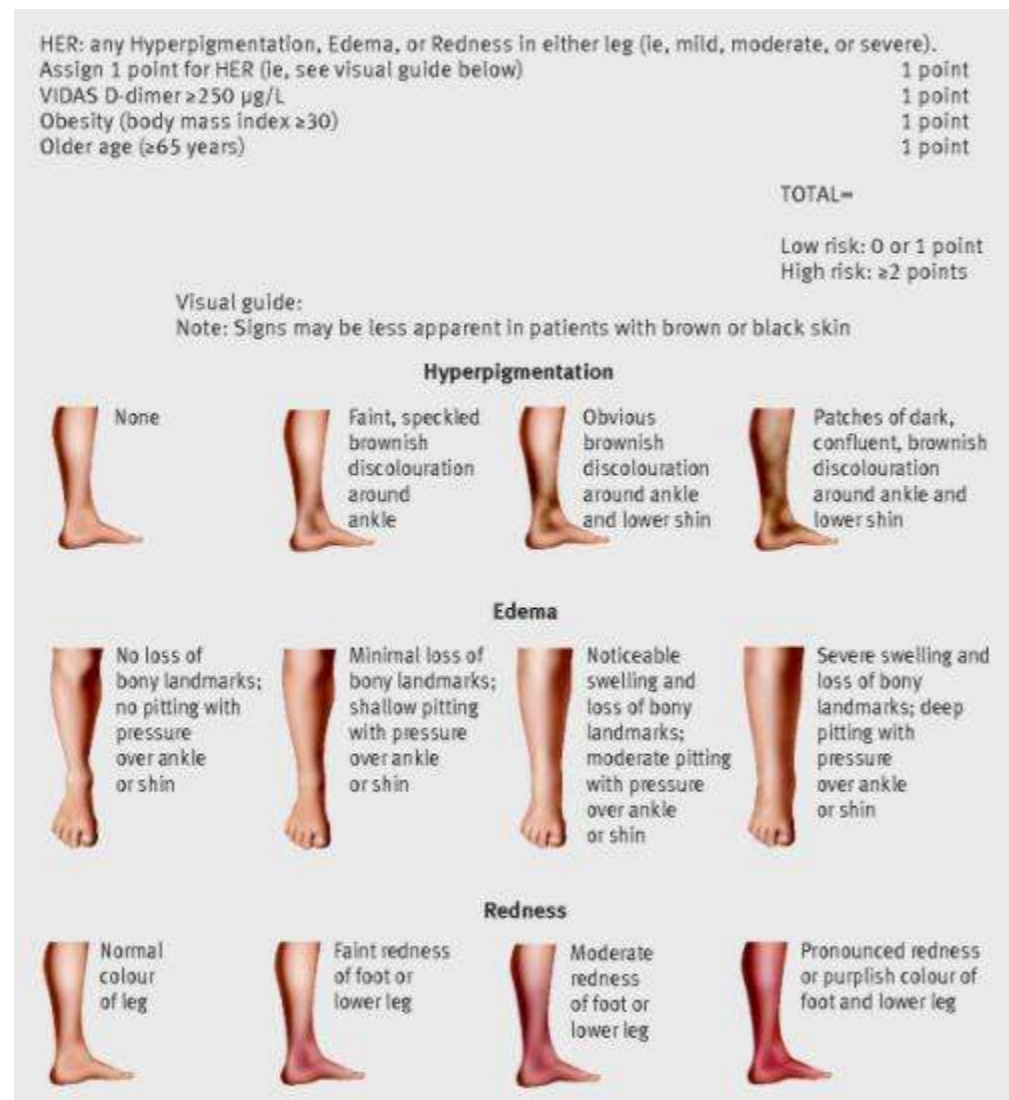
REVERSE II STUDY (N= 2875)

Μετά από διακοπή αντιπηκτικής θεραπείας (5-12 μήνες)

Στις χαμηλού κινδύνου γυναίκες ο κίνδυνος υποτροπής VTE ήταν 3.0% σε 1 έτος

VS

Στις γυναίκες υψηλού κινδύνου και στους άνδρες ο κίνδυνος ήταν 8.1% σε 1 έτος (vs. 1.6% μετά από παραμονή σε αγωγή)

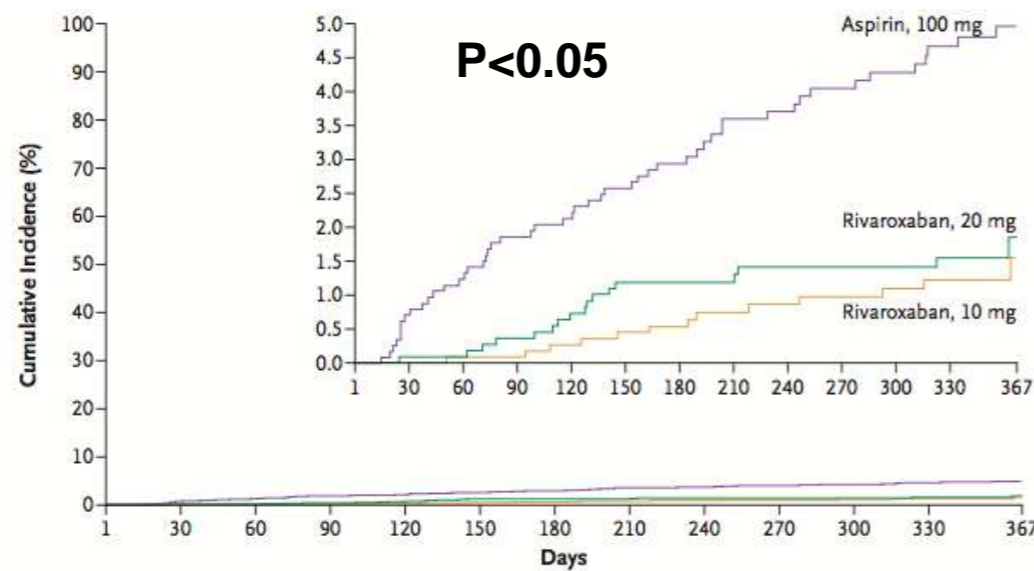


RODGER MA, et al. BMJ 2017

Η ριβαροξαμπάνη μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης φλεβοθρόμβωσης χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων συγκριτικά με την ασπιρίνη

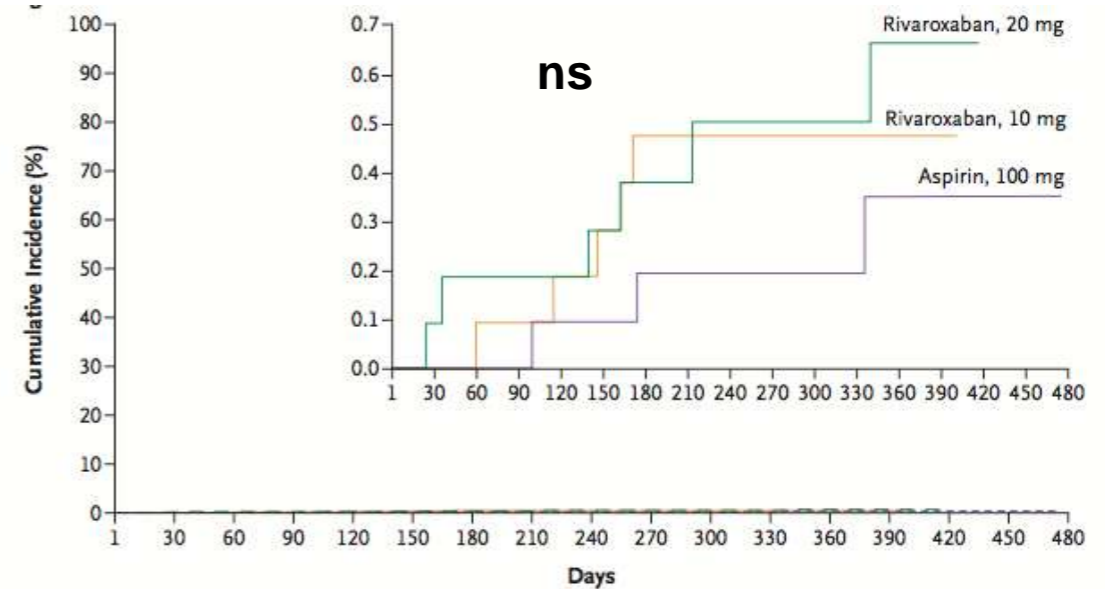
EINSTEIN-choice STUDY (N=3396)

Φλεβοθρόμβωση



| No. at Risk | 1 | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | 270 | 300 | 330 | 367 |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rivaroxaban, 20 mg | 1107 | 1102 | 1095 | 1090 | 1084 | 1079 | 997 | 876 | 872 | 860 | 794 | 718 | 0 |
| Rivaroxaban, 10 mg | 1126 | 1124 | 1119 | 1118 | 1111 | 1109 | 1029 | 890 | 886 | 867 | 812 | 723 | 0 |
| Aspirin, 100 mg | 1131 | 1121 | 1111 | 1103 | 1094 | 1088 | 1010 | 859 | 857 | 839 | 776 | 707 | 0 |

Μείζων αιμορραγία



| No. at Risk | 1 | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | 270 | 300 | 330 | 360 | 390 | 420 | 450 | 480 |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rivaroxaban, 20 mg | 1107 | 1081 | 1063 | 1048 | 1036 | 1024 | 963 | 818 | 801 | 780 | 712 | 642 | 449 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| Rivaroxaban, 10 mg | 1126 | 1103 | 1080 | 1070 | 1058 | 1046 | 988 | 823 | 812 | 790 | 733 | 653 | 469 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| Aspirin, 100 mg | 1131 | 1096 | 1075 | 1058 | 1040 | 1023 | 970 | 800 | 791 | 768 | 709 | 645 | 445 | 5 | 2 | 2 | 0 |

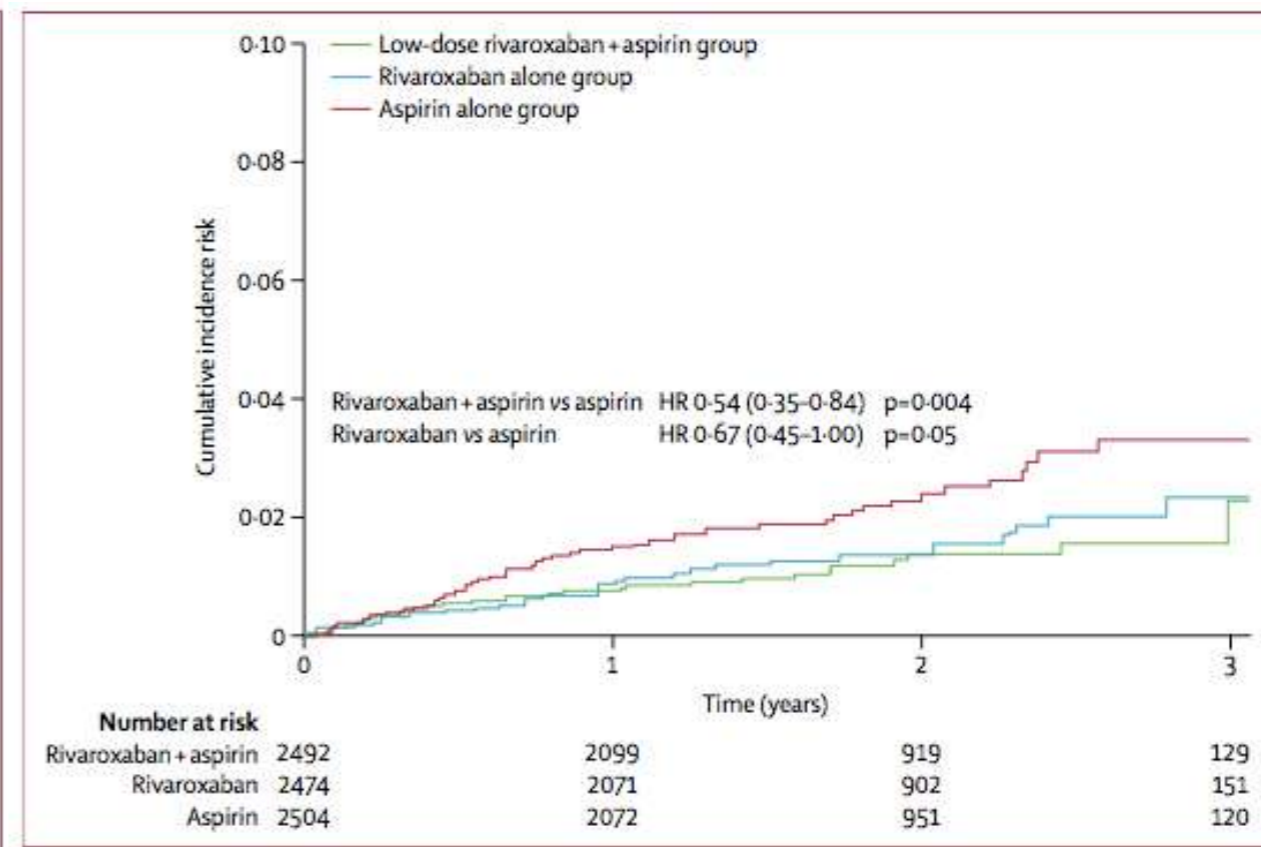
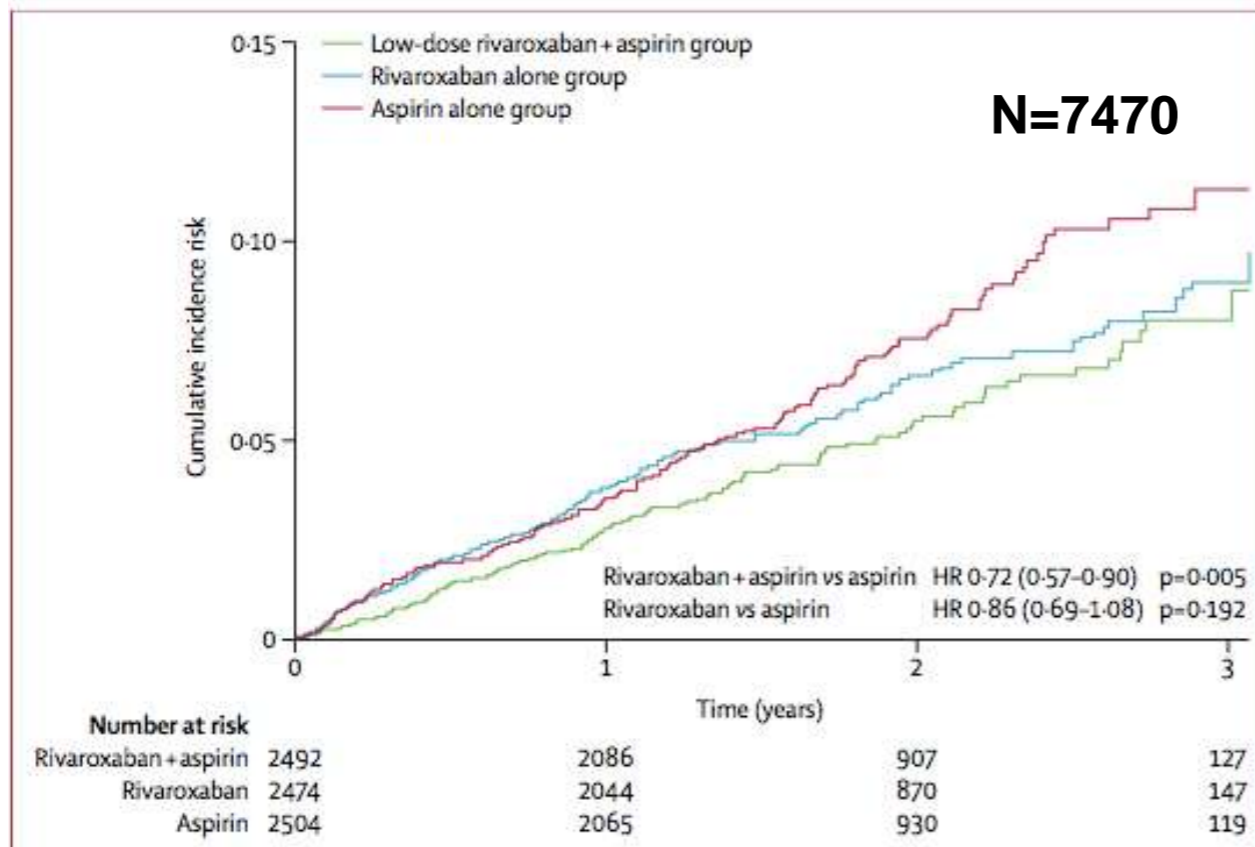
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος

Η συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης με ασπιρίνη μειώνει τη θνητότητα και τον κίνδυνο ακρωτηριασμού σε ασθενείς με PAD σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ασπιρίνη

COMPASS-PAD STUDY

-28% καρδιαγγειακή θνητότητα

-46% μείζονα συμβάματα των κάτω άκρων



Τα αιμορραγικά επεισόδια, με εξαίρεση τα θανατηφόρα, ήταν περισσότερα στην ομάδα με τη συνδυασμένη θεραπεία

ASA alone 100mg *1
Rivaroxaban alone 5mg*2
Low dose rivaroxaban 2.5mg *2 and ASA 100mg

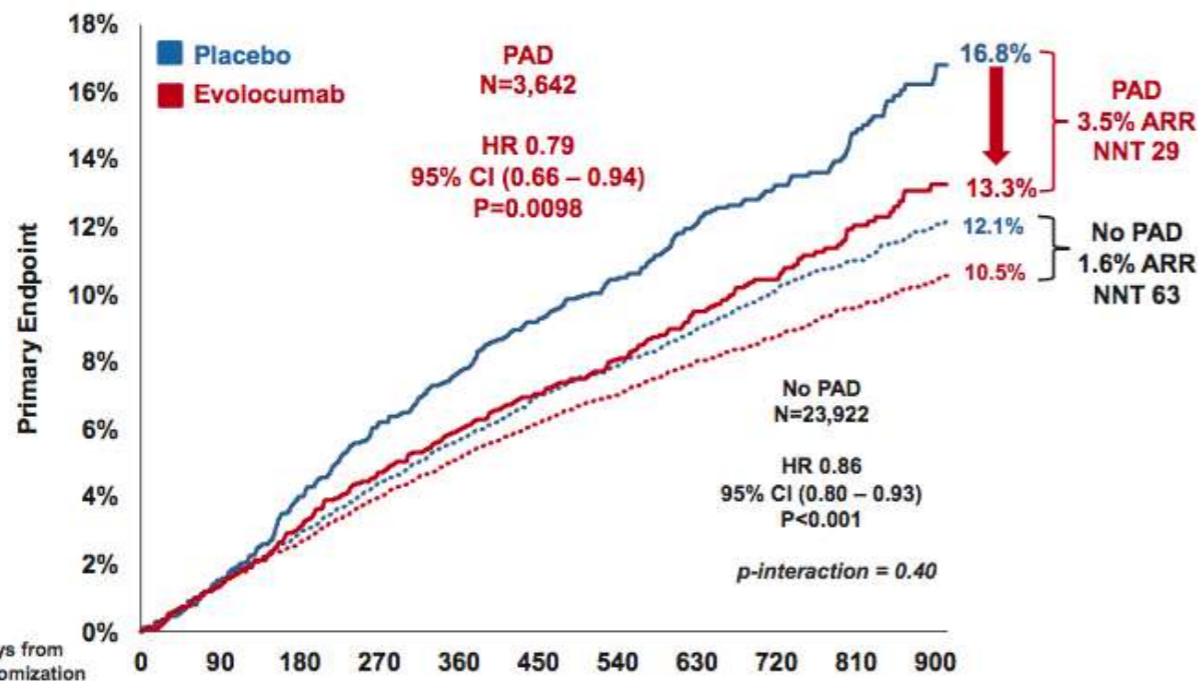
ANAND SS, et al. Lancet 2017

Η αγωγή με Evolocumab μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο υπό αγωγή με στατίνη

FOURIER Trial

N= 3642

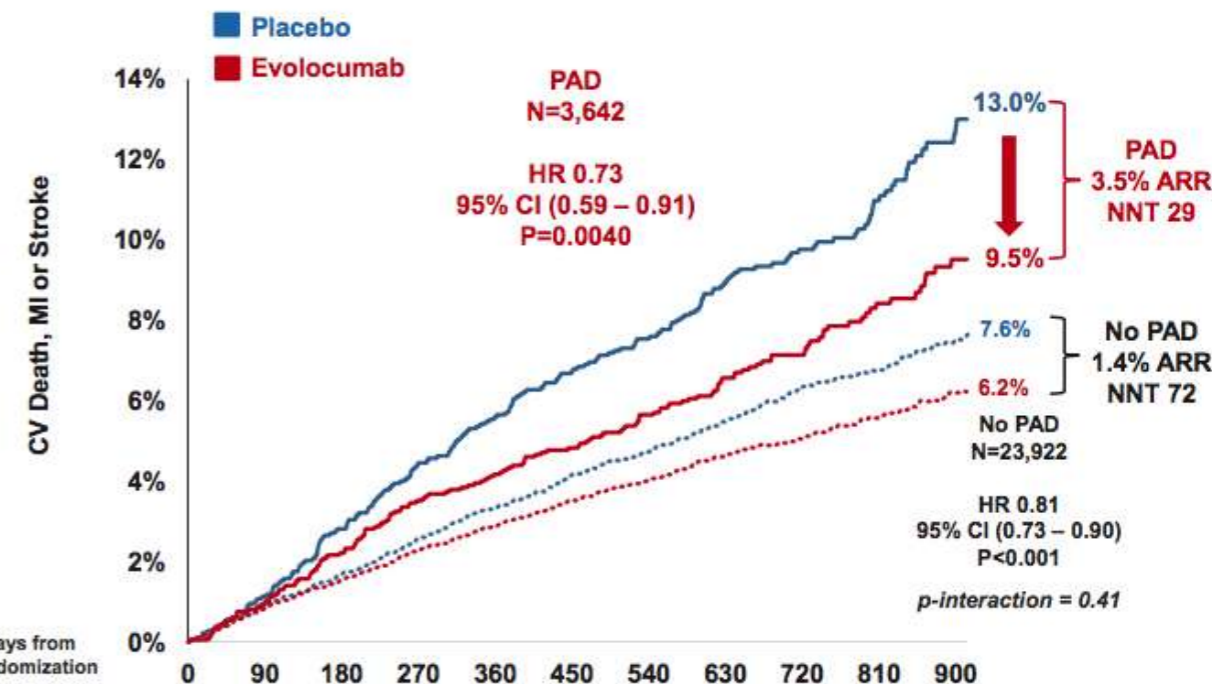
A Primary Endpoint in Patients with and without PAD



Number at risk

| | 0 | 90 | 180 | 270 | 360 | 450 | 540 | 630 | 720 | 810 | 900 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| Placebo PAD | 1784 | 1749 | 1700 | 1654 | 1617 | 1588 | 1536 | 1281 | 973 | 695 | 432 |
| Evolocumab PAD | 1858 | 1827 | 1790 | 1753 | 1726 | 1701 | 1651 | 1378 | 1050 | 749 | 460 |
| Placebo no PAD | 11996 | 11793 | 11582 | 11390 | 11217 | 11039 | 10400 | 8759 | 6864 | 5173 | 3443 |
| Evolocumab no PAD | 11926 | 11736 | 11568 | 11384 | 11224 | 11081 | 10486 | 8807 | 6972 | 5242 | 3476 |

B CV Death, MI or Stroke in Patients with and without PAD



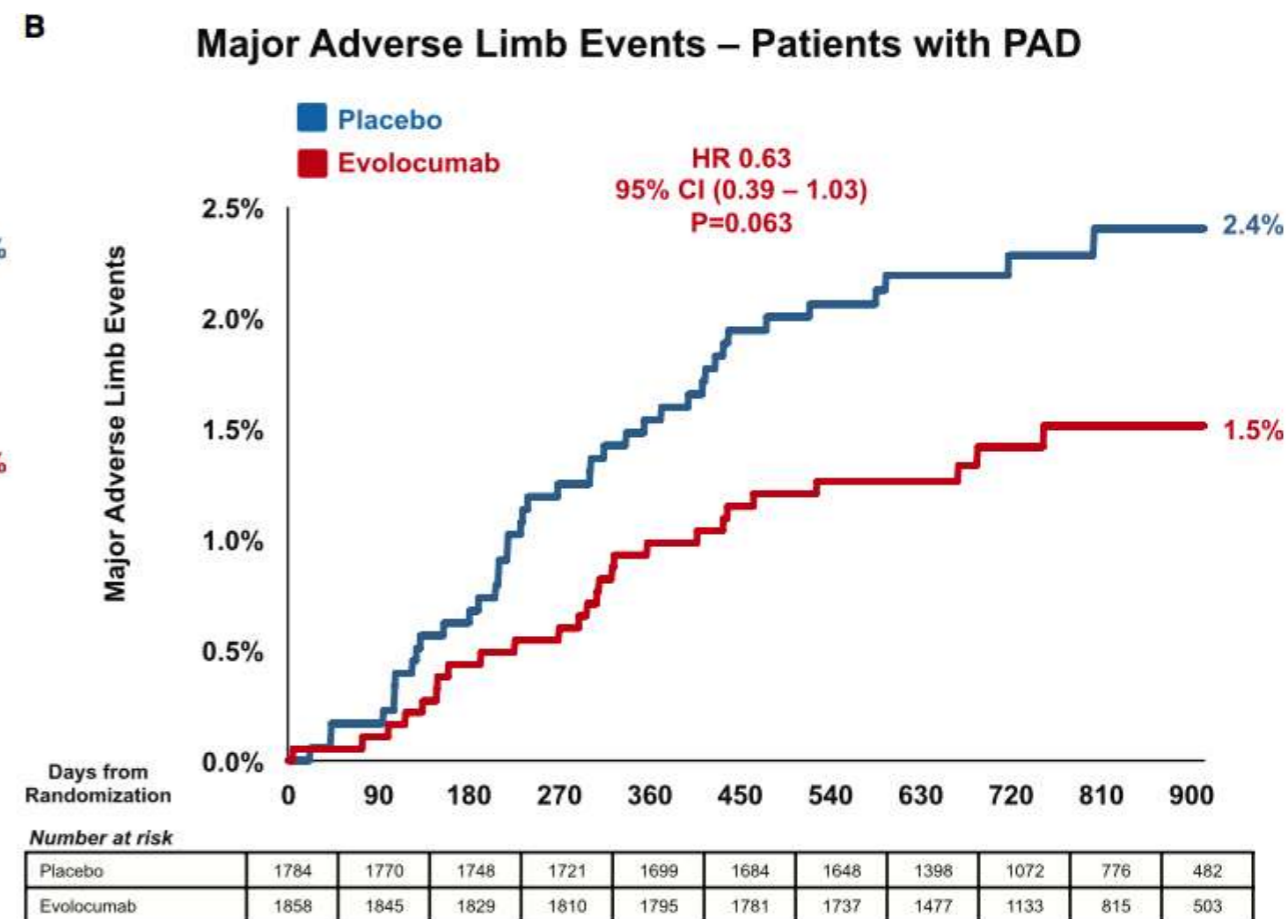
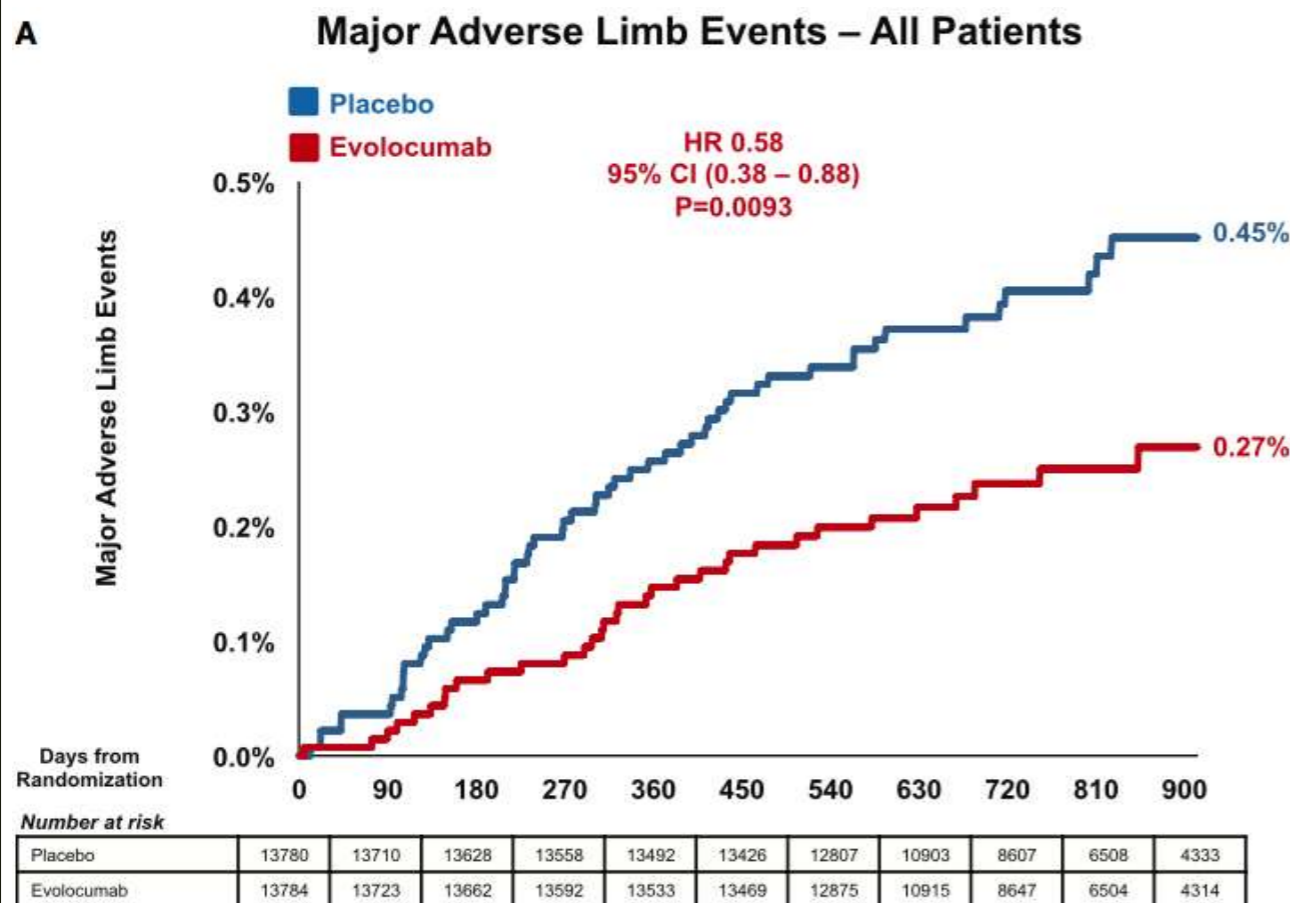
Number at risk

| | 0 | 90 | 180 | 270 | 360 | 450 | 540 | 630 | 720 | 810 | 900 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| Placebo PAD | 1784 | 1756 | 1721 | 1685 | 1654 | 1632 | 1587 | 1332 | 1014 | 729 | 452 |
| Evolocumab PAD | 1858 | 1834 | 1806 | 1774 | 1758 | 1740 | 1692 | 1427 | 1091 | 779 | 480 |
| Placebo no PAD | 11996 | 11861 | 11732 | 11606 | 11494 | 11375 | 10767 | 9099 | 7167 | 5429 | 3636 |
| Evolocumab no PAD | 11926 | 11802 | 11699 | 11583 | 11490 | 11397 | 10828 | 9138 | 7258 | 5474 | 3649 |

Η αγωγή με Evolocumab μειώνει τα μείζονα συμβάματα των κάτω άκρων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο υπό αγωγή με στατίνη

FOURIER Trial

N= 3642



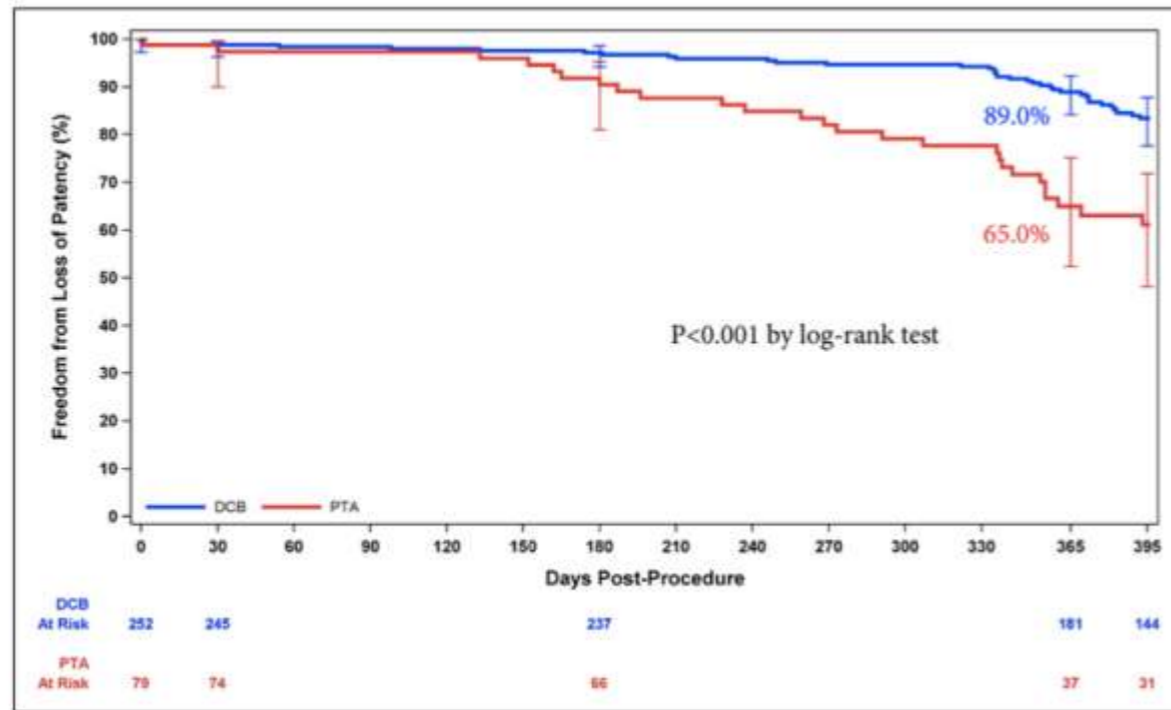
acute limb ischemia, major amputation, urgent peripheral revascularization for ischemia

Η χρήση αεροθαλάμου επικαλυμμένου με πακλιταξέλη υπερέχει έναντι της διαδερμικής διαυλικής αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με συμπτωματική PAD

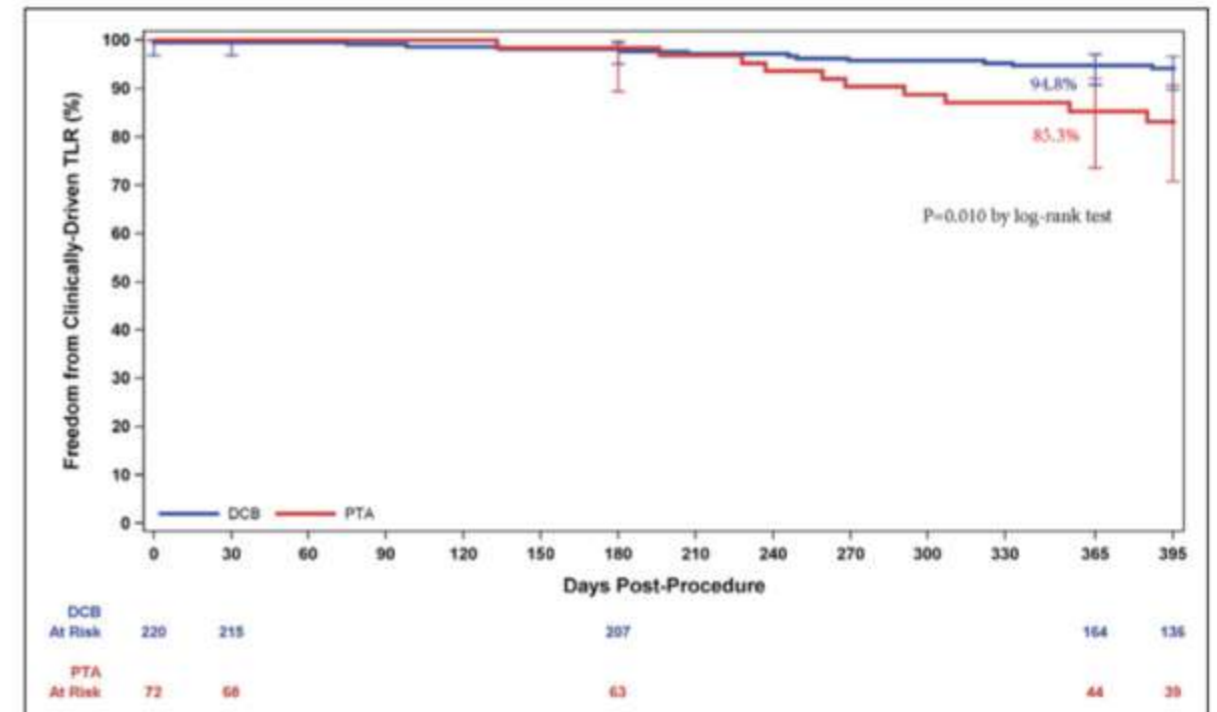


ILLUMENATE Study

Primary patency



Target lesion revascularization



Primary efficacy end-point

76.3-94.1% for DCB versus 57.6-83.3% for PTA

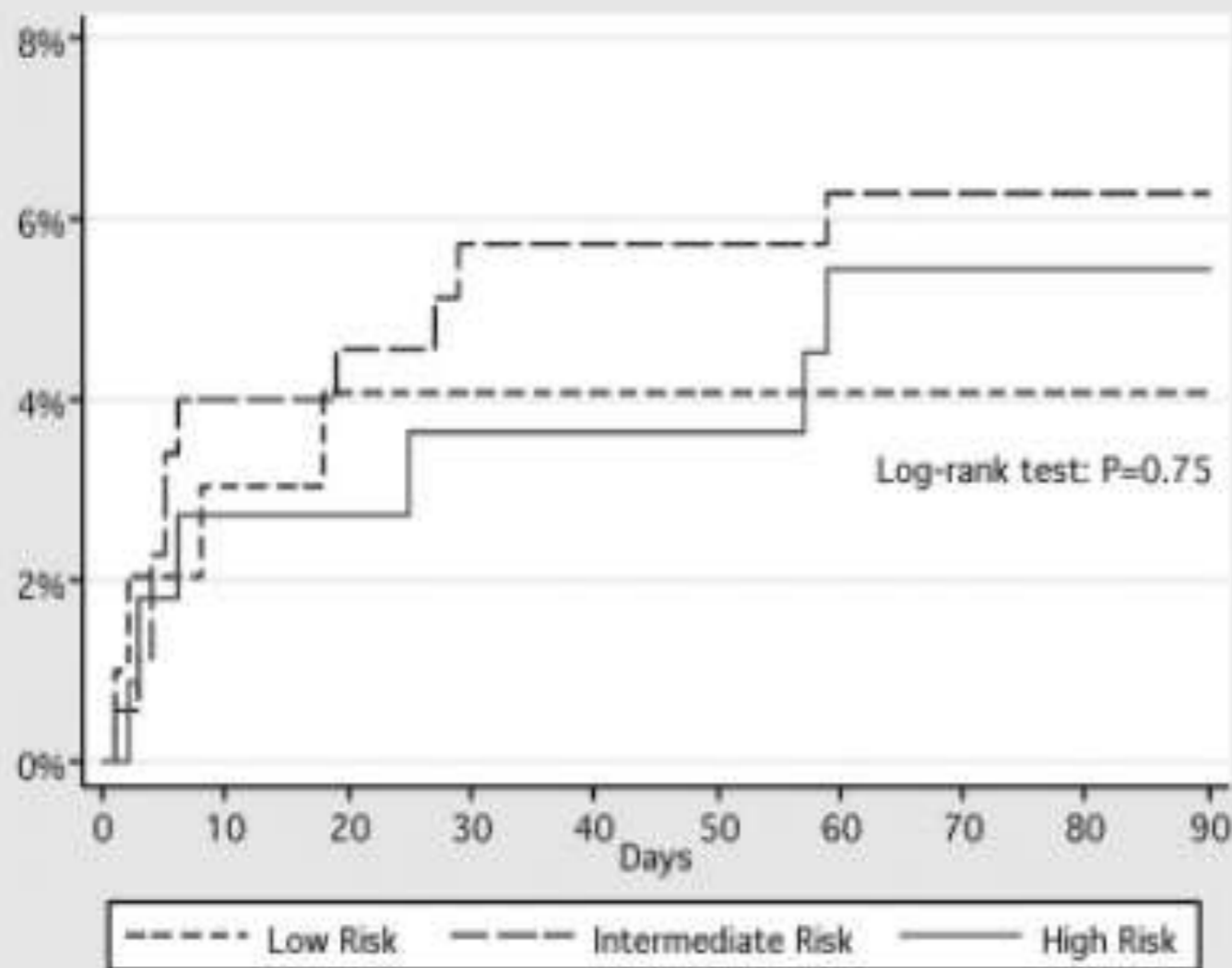
Primary safety end-point

83.9-92.1% for DCB versus 60.6-83.2% for PTA



Το τροποποιημένο **Ottawa score** δεν διαστρωματώνει με ακρίβεια τον κίνδυνο επανεμφάνισης VTE σε ασθενείς με καρκίνο

383 νοσηλευόμενοι ασθενείς με καρκίνο και ιστορικό VTE- Επανεμφάνιση VTE



SWIVTER STUDY

ALATRI A, et al. *Semin Thromb Hemost* 2017

Ottawa score

- Woman: +1 point
- Lung cancer: +1 point
- Prior VTE: +1 point
- Breast cancer: -1 point
- Localized cancer without metastasis: -1 point

Low risk ≤ -1

Intermediate risk = 0

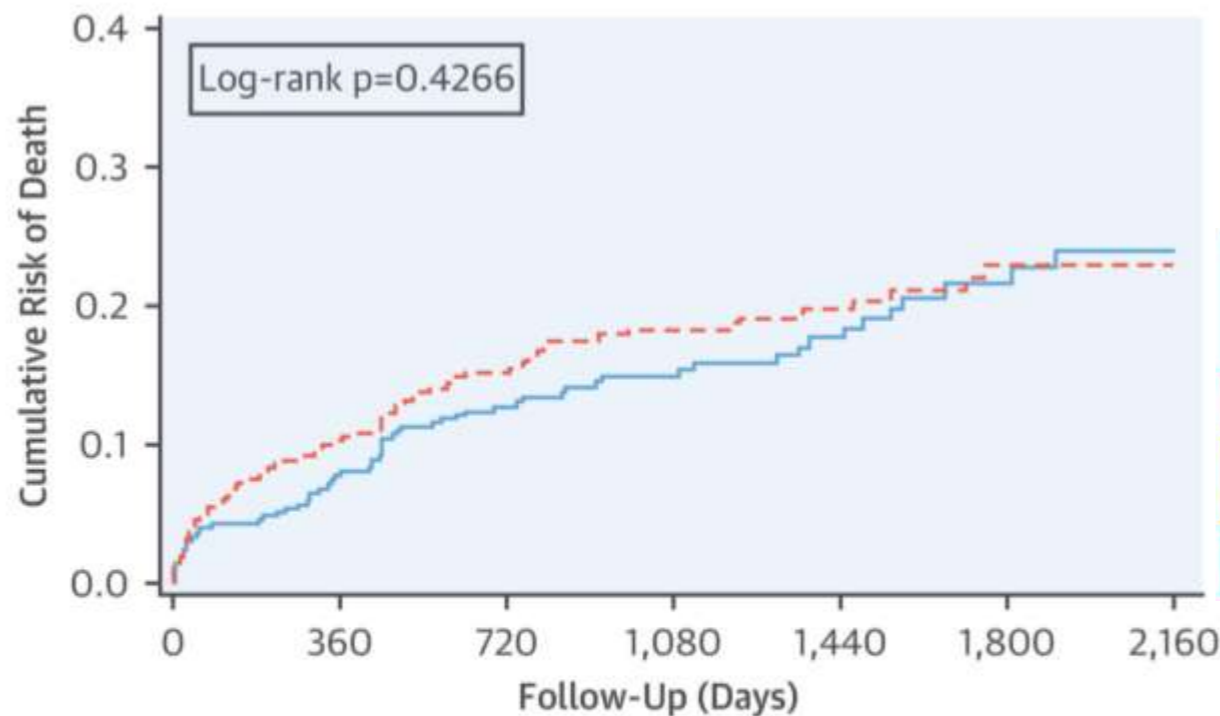
High risk $> \geq 1$

11,123 patients from the RIETE registry

ALATRI A, et al. *Thromb Haemost* 2017

Η θρομβόλυση σε ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου ΠΕ δε μειώνει τη θνητότητα ούτε την εκδήλωση σημείων υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας μακροπρόθεσμα

PEITHO STUDY N=709



Intermediate-risk pulmonary embolism

- Right ventricular dysfunction (echo/CT)
- Positive test for cardiac troponin I/T

| Early mortality risk | Risk parameters and scores | | | |
|----------------------|----------------------------|---|--|--|
| | Shock or hypotension | PESI class III-V or sPESI ≥ 1 ^a | Signs of RV dysfunction on an imaging test ^b | Cardiac laboratory biomarkers ^c |
| High | + | (+) ^d | + | (+) ^d |
| Intermediate | Intermediate-high | - | + | Both positive |
| | Intermediate-low | - | + | Either one (or none) positive ^e |
| Low | - | - | Assessment optional; if assessed, both negative ^e | |

*Authors/Task Force Members, et al.,
European heart journal 2008*

| N at risk | | 0 | 360 | 720 | 1,080 | 1,440 | 1,800 | 2,160 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| Placebo | 350 | 316 | 299 | 188 | 120 | 71 | 38 | |
| Tenecteplase | 359 | 317 | 299 | 198 | 129 | 69 | 35 | |

— Placebo - - - Tenecteplase

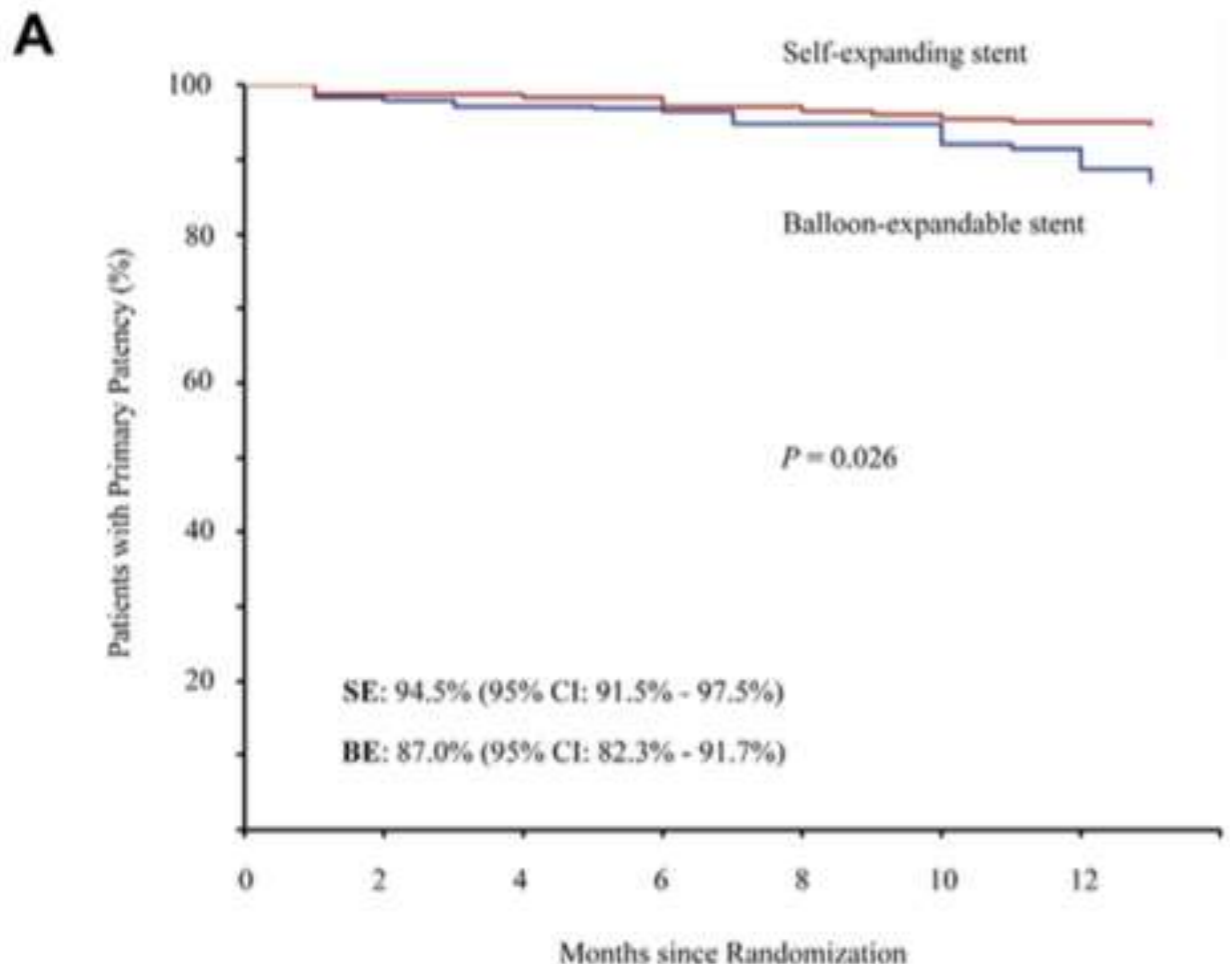


Η αυτόματα εκπτυσσόμενη ενδοπρόθεση υπερέχει της εκπτυσσόμενης με αεροθάλαμο σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή στένωση λαγονίου ως προς τον κίνδυνο επαναστένωσης

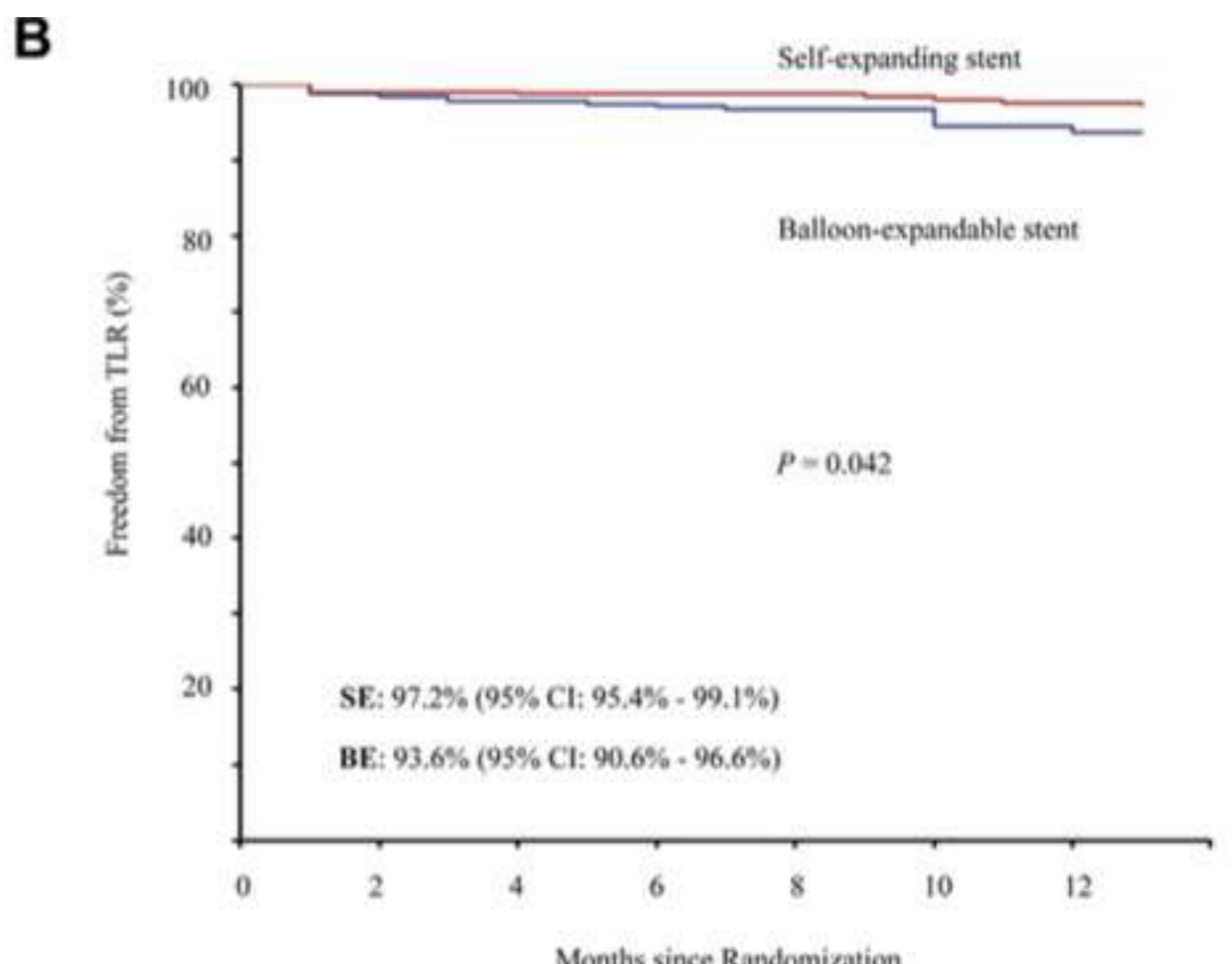
N= 660

(A) primary patency

Freedom from target lesion revascularization



| | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Months since Randomization | | | | | | |
| Patients at risk | | | | | | | |
| SE | 340 | 233 | 229 | 228 | 196 | 194 | 192 |
| BE | 320 | 244 | 243 | 238 | 175 | 172 | 166 |

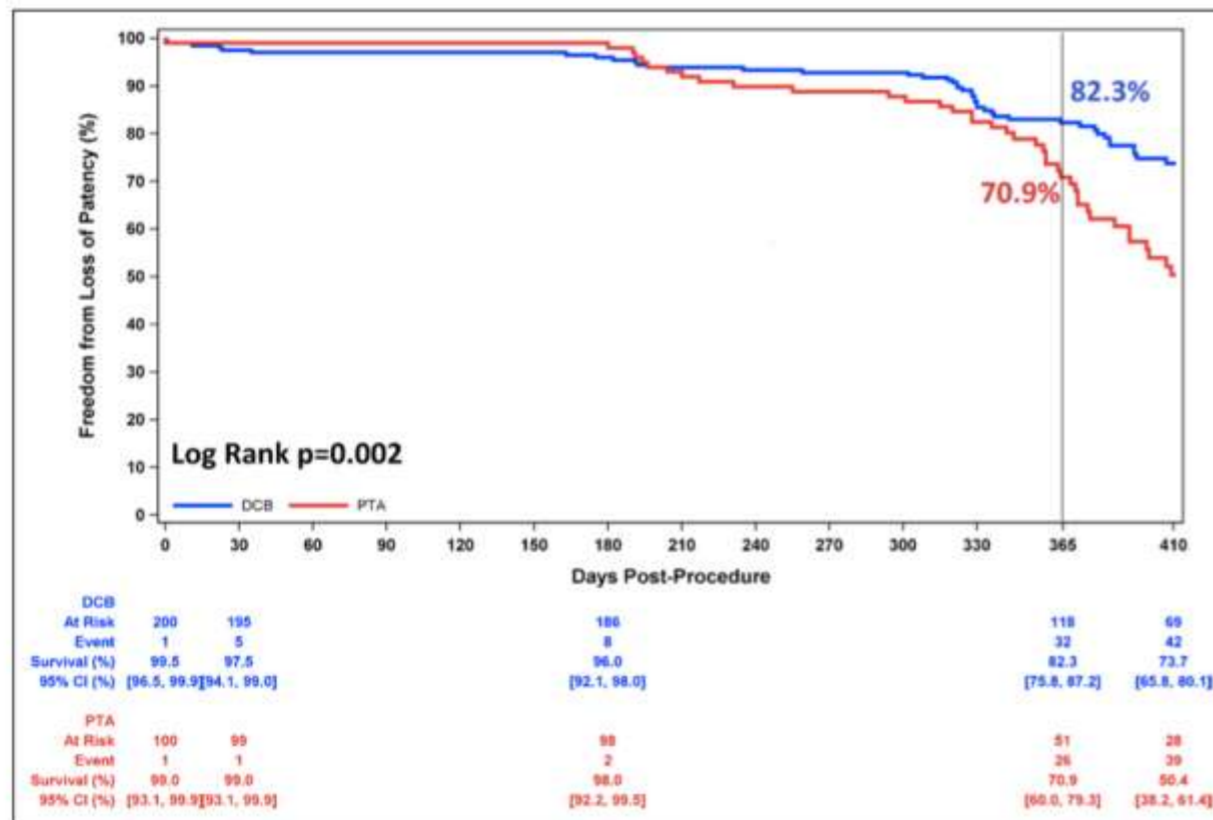


| | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Months since Randomization | | | | | | |
| Patients at risk | | | | | | | |
| SE | 340 | 318 | 314 | 313 | 313 | 263 | 261 |
| BE | 320 | 304 | 303 | 298 | 126 | 223 | 218 |

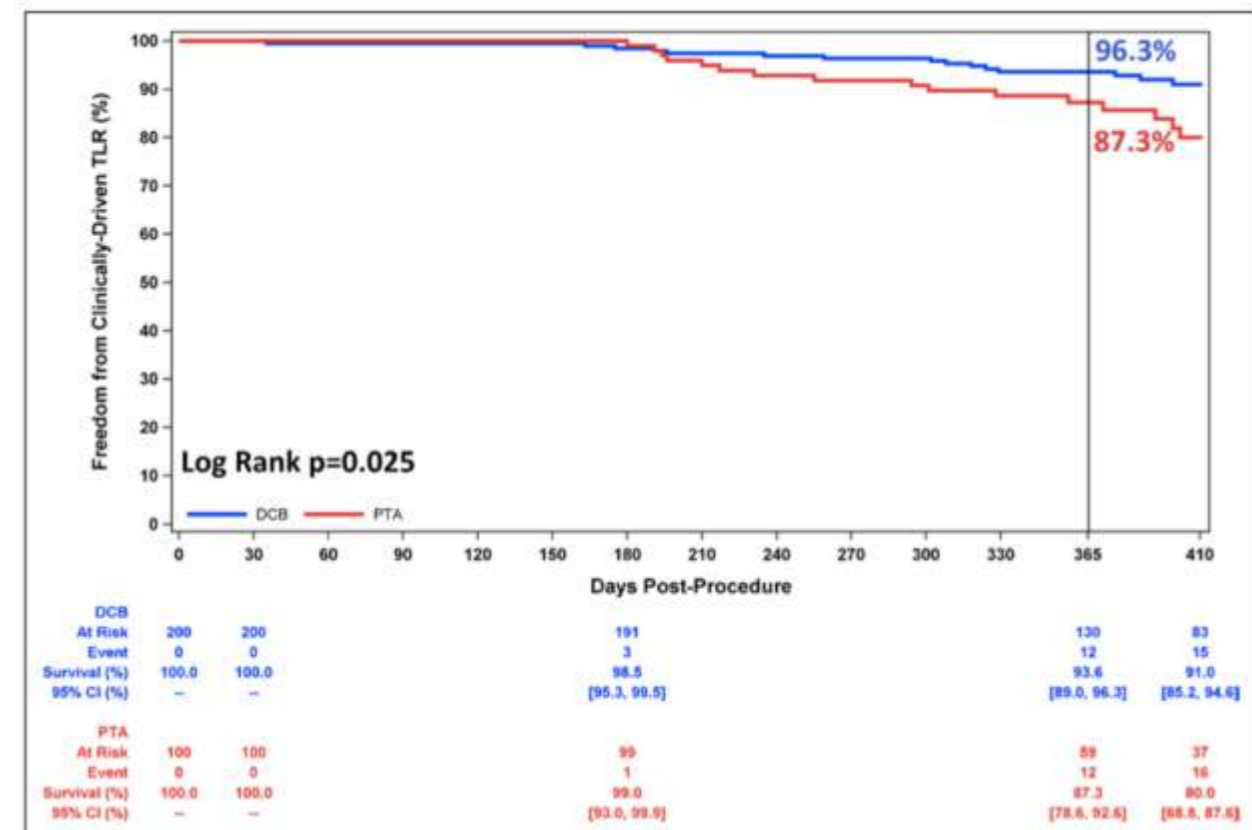
Η χρήση αεροθαλάμου επικαλυμμένου με πακλιταξέλη **υπερέχει** έναντι της διαδερμικής διαυλικής αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με συμπτωματική PAD ως προς τη **θνητότητα, τον κίνδυνο ακρωτηριασμού και ανάγκη επαναγγείωσης**

ILLUMENATE Pivotal Study

Primary patency



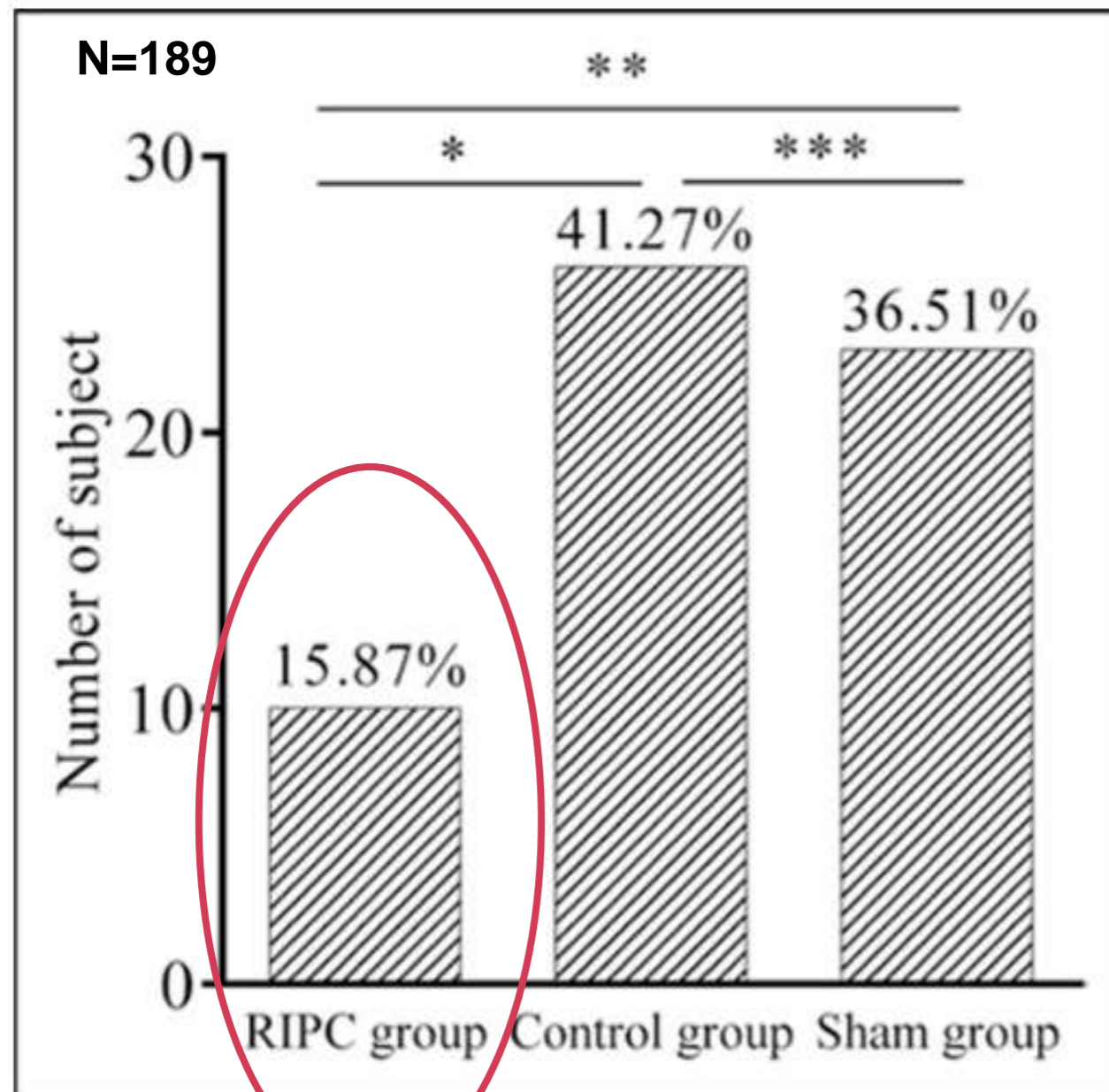
Target lesion revascularization



KRISHNAN P, et al. Circulation 2017

Η απομακρυσμένη ισχαιμική προετοιμασία μειώνει την έκταση ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης σε ασθενείς με **σοβαρή στένωση καρωτίδας** μετά από διαδερμική διάνοιξη με τοποθέτηση stent

New brain lesions on post-treatment scans



RIPC: Remote Ischemic Preconditioning

- Phase 2 RCT
- N=189 (1:1:1): Control group, Sham group (60 mm Hg), RIPC group (200mm Hg)
- RIPC: 5 cycles of simultaneous bilateral upper arm ischemia for 5 minutes followed by reperfusion for another 5 minutes
- MRI 48 hours after stenting and clinical events within 6 months after stenting

| | Low-dose rivaroxaban plus aspirin group (n=2492) | Rivaroxaban alone group (n=2474) | Aspirin alone group (n=2504) | Low-dose rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone | | Rivaroxaban alone versus aspirin alone | |
|---|--|----------------------------------|------------------------------|--|---------|--|---------|
| | | | | HR (95% CI) | p value | HR (95% CI) | p value |
| Major bleeding* | 77 (3%) | 79 (3%) | 48 (2%) | 1.61 (1.12-2.31) | 0.0089 | 1.68 (1.17-2.40) | 0.0043 |
| Fatal bleeding | 4 (<1%) | 5 (<1%) | 3 (<1%) | .. | .. | .. | .. |
| Non-fatal symptomatic intracranial haemorrhage | 4 (<1%) | 3 (<1%) | 8 (<1%) | .. | .. | .. | .. |
| Non-fatal, non-intracranial haemorrhage symptomatic bleeding into a critical organ | 13 (1%) | 18 (1%) | 8 (<1%) | 1.55 (0.64-3.74) | 0.33 | 2.15 (0.94-4.96) | 0.065 |
| Other major bleeding (surgical site bleeding requiring reoperation or bleeding leading to hospitalisation) | 56 (2%) | 53 (2%) | 29 (1%) | 1.94 (1.24-3.04) | 0.0031 | 1.86 (1.18-2.92) | 0.0064 |
| Fatal or symptomatic bleeding into a critical organ | 21 (1%) | 26 (1%) | 19 (1%) | 1.10 (0.59-2.05) | .. | 1.39 (0.89-3.09) | .. |
| Fatal or symptomatic bleeding into a critical organ or surgical site bleeding leading to re-operation | 25 (1%) | 29 (1%) | 22 (1%) | 1.13 (0.64-2.01) | .. | 1.34 (0.77-2.52) | .. |
| ISTH major bleeding | 64 (3%) | 53 (2%) | 40 (2%) | 1.61 (1.08-2.39) | .. | 1.34 (0.89-2.02) | .. |
| Sites of bleeding | | | | | | | |
| Gastrointestinal | 41 (2%) | 26 (1%) | 18 (1%) | 2.28 (1.31-3.96) | 0.0027 | 1.46 (0.80-2.66) | 0.22 |
| Intracranial | 5 (<1%) | 6 (<1%) | 9 (<1%) | 0.56 (0.19-1.66) | .. | 0.68 (0.24-1.91) | .. |
| Genitourinary | 3 (<1%) | 14 (1%) | 2 (<1%) | .. | .. | .. | .. |
| Ocular | 7 (<1%) | 8 (<1%) | 3 (<1%) | .. | .. | .. | .. |
| Skin | 5 (<1%) | 6 (<1%) | 8 (<1%) | .. | .. | .. | .. |
| Respiratory | 4 (<1%) | 4 (<1%) | 0 | .. | .. | .. | .. |
| Other | 15 (1%) | 15 (1%) | 10 (<1%) | .. | .. | .. | .. |
| Minor bleeding | 198 (8%) | 170 (7%) | 141 (6%) | 1.43 (1.15-1.77) | 0.0011 | 1.23 (0.98-1.54) | 0.069 |
| Net benefit | | | | | | | |
| Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, and critical organ or fatal bleeding† | 140 (6%) | 168 (7%) | 185 (7%) | 0.75 (0.60-0.94) | 0.011 | 0.92 (0.75-1.13) | 0.43 |
| Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke or major adverse limb events, major amputation, or fatal or critical organ bleeding | 169 (7%) | 207 (8%) | 234 (9%) | 0.72 (0.59-0.87) | 0.0008 | 0.89 (0.74-1.07) | 0.23 |

Data are n (%) unless otherwise indicated. HR=hazard ratio. ISTH=International Society of Thrombosis and Hemostasis. *Includes four components of prespecified major bleeding definition summarised hierarchically. †Prespecified net clinical benefit outcome.

Table 3: Safety outcomes and net benefit for patients with peripheral artery disease