

Πρόσφατες μελέτες στο χώρο της καρδιολογίας

ΘΩΜΑΣ ΜΠΑΜΠΑΛΗΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΝΙΚΑΣ²,
ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ³

¹ Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Χατζηκώστα,

² Α' Καρδιολογική Κλινική, ΠΠΓΝ Ιωαννίνων,

³ Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου

Κλινικές μελέτες, τυχαιοποιημένες μελέτες,
ACC.23/WCC

Επικοινωνία

Ιωάννης Γουδέβενος

Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής
Ιωαννίνων

E-mail: igoudev@gmail.com

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες

Κύριος στόχος των μελετών σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες είναι να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της διακαθετηριακής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης των καρδιακών βαλβίδων, καθώς και τη δυνατότητα εφαρμογής παρόμοιων τεχνικών στην τριγλώχινα βαλβίδα.

Evolut Low Risk trial

Η μελέτη Evolut Low Risk,¹ τα αποτελέσματα της οποίας ανακοινώθηκαν τέσσερα χρόνια νωρίτερα, έδειξε ότι η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVR) με την αυτοεκπτυσσόμενη βαλβίδα τύπου CoreValve/Evolut δεν ήταν κατώτερη της χειρουργικής αντικατάστασης (SAVR) όσον αφορά την θνητότητα και την επίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με υπολειπόμενη αναπηρία 24 μήνες μετά την επέμβαση σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας. Σκοπός της νέας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της TAVR έναντι της SAVR 36 μήνες μετά την επέμβαση χρησιμοποιώντας τον ίδιο πληθυσμό μελέτης με την Evolut Low Risk. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με υπολειπόμενη αναπηρία. Συνολικά συμμετείχαν 1.403 ασθενείς μέσης ηλικίας 74 ετών (35% γυναίκες), που τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε διακαθετηριακή και χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ανατομία κατάλληλη και για τις δύο επεμβάσεις και εκτιμώμενη θνητότητα τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση που δεν ξεπερνούσε το 3%, ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς με δίπτυχη βαλβίδα. Η με-

λέτη έδειξε ότι στα τρία έτη από την επέμβαση υπήρχε μια μόλις υποσημαινόμενη στατιστικώς σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο μεταξύ των δύο ομάδων (TAVR 7,4% έναντι SARV 10,4%, $p=0,051$) υπέρ της TAVR. Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τα επιμέρους σκέλη του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και δη τη θνητότητα (TAVR 6,3% έναντι SARV 8,3%, $p=0,16$) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με υπολειπόμενη αναπηρία (TAVR 2,3% έναντι SARV 3,4%, $p=0,19$). Επίσης, η μέση κλίση πίεσης/mean gradient (TAVR 9.1mmHg έναντι SARV 12.1mmHg, $p<0.001$), αλλά και το λειτουργικό στόμιο της βαλβίδας/effective orifice area (TAVR 2.2cm² έναντι SARV 2.0 cm², $p<0.001$) ήταν υπέρ της TAVR. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι παρόμοια με εκείνα της μελέτης PARTNER 3² και υποδηλώνουν ότι οι χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας έχουν εξίσου καλή πρόγνωση είτε υποβληθούν σε διακαθετηριακή είτε σε χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας τρία έτη μετά την επέμβαση.³

TRILUMINATE Pivotal trial

Η μελέτη TRILUMINATE Pivotal είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε την διακαθετηριακή επιδιόρθωση της τριγλώχινας βαλβίδας (transcatheter edge-to-edge repair, TEER) με τη συντηρητική αντιμετώπιση σε 350 ασθενείς με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της βαλβίδας. Η μέση ηλικία του πληθυσμού μελέτης ήταν τα 78 έτη, το 55% ήταν γυναίκες και το 60% ταξινομούνταν ως NYHA III ή IV, ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <20% ή σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σύμφωνα με τη μελέτη, η TEER φάνηκε ότι είναι μια μέθοδος ασφαλής και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής από τη συντηρητική αντιμετώπιση. Επίσης, η θνητότητα, η πιθανότητα νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και η ανάγκη για χειρουργική

αντικατάσταση της βαλβίδας σε δεύτερο χρόνο δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.⁴

COAPT trial

Πρόκειται για μία μελέτη σταθμό στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας. Στη μελέτη συμμετείχαν 614 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, οι οποίοι παρέμεναν συμπτωματικοί παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε διακαθετηριακή επιδιόρθωση της βαλβίδας με Mitraclip είτε σε συνέχιση της φαρμακευτικής τους θεραπείας. Η μέση τελοδιαστολική και τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας ήταν 6,2 cm και 5,3 cm αντίστοιχα, το μέσο κλάσμα εξώθησης 31,3% και η σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ήταν ισχυρικής (60%) ή μη (40%) αιτιολογίας με μέση επιφάνεια δραστικού στομίου παλινδρόμησης 0,41 cm². Επρόκειτο για ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου και χωρίς ιδιαίτερα διατεταμένη αριστερή κοιλία. Συνολικά 534 (86,9%) ασθενείς ολοκλήρωσαν την 5ετή παρακολούθηση, με τα αποτελέσματα να είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για εκείνους που υποβλήθηκαν σε επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας.⁵

Κλινικές μελέτες για την επαναγγείωση των στεφανιαίων αρτηριών

Κύριος στόχος αυτών των μελετών είναι να δείξουν την ανάγκη εφαρμογής της ενδοστεφανιαίας απεικόνισης πριν τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention, PCI), αλλά και να απαντήσουν στο ερώτημα κατά πόσο οι μη ένοχες βλάβες σε ασθενείς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) θα πρέπει να επιδιορθώνονται ταυτόχρονα με την ένοχη βλάβη ή σε δεύτερο χρόνο.

RENOVATE-COMPLEX-PCI trial

Στόχος της τυχαιοποιημένης μελέτης RENO-VATE-COMPLEX-PCI ήταν να συγκρίνει την καθοδηγούμενη από ενδοστεφανιαία απεικόνιση PCI με την αγγειογραφικά καθοδηγούμενη PCI. Η μέση ηλικία του πληθυσμού μελέτης ήταν τα 66 έτη, το 21% ήταν γυναίκες, το 49% είχε σταθερή στεφανιαία νόσο και το 38% είχε σακχαρώδη διαβήτη. Η επιλογή του είδους της ενδοστεφανιαίας απεικόνισης (intravascular ultrasound - IVUS ή optical coherence tomography - OCT) ήταν στην διακριτική ευχέρεια του επεμβατικού καρδιολόγου. Στην ομάδα της καθοδηγούμενης από ενδοστεφανιαία απεικόνιση PCI, το IVUS χρησιμοποιήθηκε στο 75% και το OCT στο 25% του πληθυσμού μελέτης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα από καρδιακά αίτια, καθώς και ένα νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ανάγκη επαναγγείωσης στο αγγείο-στόχο και καταγράφηκε στο 7,7% της ομάδα που υπεβλήθη σε καθοδηγούμενη από ενδοστεφανιαία απεικόνιση PCI και το 12,3% της ομάδας με αγγειογραφικά καθοδηγούμενη PCI ($p=0,008$) μετά από 2,1 έτη παρακολούθησης. Η υπεροχή της καθοδηγούμενης από ενδοστεφανιαία απεικόνιση PCI έναντι της αγγειογραφικά καθοδηγούμενης PCI παρατηρήθηκε και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης (θάνατος από καρδιακά αίτια 1,7% έναντι 3,8%, έμφραγμα στο ένοχο αγγείο 3,7% έναντι 5,6%, ανάγκη επαναγγείωσης στο αγγείο-στόχο 6,3% έναντι 7,1%). Η μελέτη RENO-VATE-COMPLEX-PCI έδειξε ότι σε ασθενείς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο η αγγειοπλαστική θα πρέπει να καθοδηγείται από ενδοστεφανιαία απεικόνιση.⁶

BioVasc trial

Εκτιμάται ότι το 50% περίπου των ασθενών που εκδηλώνουν ένα ΟΣΣ είναι πολυαγγειακοί και έχουν και άλλες μη ένοχες βλάβες (non culprit lesions) πέραν της ένοχης (culprit lesion). Το ερώτημα που προσπάθησε να απαντήσει η μελέτη BioVasc είναι κατά πόσο και οι μη ένοχες βλάβες πρέπει να διορθωθούν ταυτόχρονα με την ένοχη ή

σε δεύτερο χρόνο. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΟΣΣ και πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο (≥ 2 αγγεία με διάμετρο >2.5 mm και στένωση $>70\%$), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα της άμεσης πλήρους επαναγγείωσης (immediate complete revascularisation, PCI της ένοχης βλάβης και μη ένοχων βλαβών στον ίδιο χρόνο) είτε στην ομάδα της σταδιακής επαναγγείωσης (staged complete revascularisation, PCI της ένοχης βλάβης και εντός έξι εβδομάδων PCI των μη ένοχων βλαβών). Αποκλείστηκαν ασθενείς με καρδιογενές shock, ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και χρόνια ολική απόφραξη. Η μέση ηλικία του πληθυσμού μελέτης ήταν τα 66 έτη, το 22% ήταν γυναίκες, το 21% είχε σακχαρώδη διαβήτη, το 40% είχαν STEMI και το 53% NSTEMI. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (θνητότητα, νέο ΟΣΣ, μη προγραμματισμένη επαναγγείωση ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 12 μήνες μετά την επέμβαση) καταγράφηκε στο 7,6% της ομάδας που υποβλήθηκε σε άμεση πλήρη επαναγγείωση και στο 9,4% της ομάδας που υποβλήθηκε σε σταδιακή επαναγγείωσης (p for non-inferiority= 0,0011). Επίσης, το ΟΣΣ ήταν λιγότερο συχνό στην ομάδα της άμεσης πλήρους επαναγγείωσης (1,9% έναντι 4,5%, $p=0,0045$), όπως και η μη προγραμματισμένη επαναγγείωση (4,2% έναντι 6,7% $p=0,030$). Η μελέτη BioVasc έδειξε ότι η επιλογή της άμεσης πλήρους επαναγγείωσης δεν είναι κατώτερη της ευρέως χρησιμοποιούμενης σταδιακής επαναγγείωσης σε ασθενείς με ΟΣΣ και πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο.⁷ Τα οφέλη αυτής της τεχνικής αντανακλούν σε οικονομία κρεβατιών και προσωπικού, την ώρα που τα συστήματα υγείας λειτουργούν υπό πίεση.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η τήρηση των Κατευθυντήριων Οδηγιών (guidelines) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, υπάρχει η αίσθηση ότι η καρδιακή ανεπάρκεια υποθεραπεύεται. Αξίζει να αναφερθεί ότι στις ΗΠΑ, μόνο το 5% των ασθενών λαμβάνει τη βέλτιστη

φαρμακευτική αγωγή. Οι κύριοι λόγοι που δεν ακολουθούνται οι Κατευθυντήριες Οδηγίες είναι η άγνοια και η αδράνεια που χαρακτηρίζει τους ιατρούς πρώτης γραμμής. Φαίνεται όμως ότι η χρήση των ηλεκτρονικών φακέλων (electronic health record, EHR) και της εικονικής (virtual) παρακολούθησης στη σύγχρονη εποχή μπορούν να συμβάλουν στον περιορισμό του φαινομένου.

BETTER CARE HF trial

Εκτιμάται ότι περίπου 68.000 θάνατοι ετησίως ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στη μη συνταγογράφηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αλδοστερόνης (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs). Η μελέτη BETTER CARE HF είχε ως στόχο να ερευνηθεί κατά πόσο η χρήση κάποιων εργαλείων υπενθύμισης θα μπορούσε να ενισχύσει τη συνταγογράφηση των MRAs. Συνολικά συμμετείχαν 2.211 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι δε λάμβαναν MRAs. Αποκλείστηκαν ασθενείς με υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια ή αλλεργία στους MRAs. Οι ιατροί που τους παρακολουθούσαν είτε λάμβαναν μια ενημέρωση υπό μορφή υπενθύμισης ανοίγοντας τον ηλεκτρονικό φάκελο του ασθενούς τη στιγμή της εξέτασης (ομάδα alert) είτε λάμβαναν ένα μήνυμα με μια λίστα ασθενών που εξέτασαν το τελευταίο διάστημα (ομάδα message) είτε δεν λάμβαναν καμία υπενθύμιση και συνέχιζαν την παρακολούθηση των ασθενών τους ως είθισται (usual care). Φάνηκε ότι η πιθανότητα να προστεθεί ένας MRA στην αγωγή ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα alert. Πιο συγκεκριμένα, ένας MRA συνταγογραφήθηκε στο 29,6% των ασθενών της ομάδας alert, στο 15,6% της ομάδας message και στο 11,7% της ομάδας usual care.⁸

IMPLEMENT HF trial

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης μέσης ηλικίας τα 69 έτη, οι οποίοι τυχαίοι οποιήθηκαν είτε στην ομάδα της εικονικής

παρακολούθησης (virtual care team) είτε στην ομάδα της συνήθους παρακολούθησης (usual care team). Οι θεράποντες ιατροί στην ομάδα της εικονικής παρακολούθησης λάμβαναν μια φορά την ημέρα συστάσεις για την βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών τους από μια ομάδα έτερων ιατρών και φαρμακοποιών μέσω ηλεκτρονικής πλατφόρμας. Η μελέτη έδειξε ότι η πιθανότητα βελτιστοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της εικονικής παρακολούθησης σε σχέση με τη συνήθη παρακολούθηση. Επίσης, σε ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών της virtual care team συνταγογραφήθηκε ένα νέο φάρμακο (44% έναντι 23%, $p=0,001$) ή εντατικοποιήθηκε η φαρμακευτική αγωγή (50% έναντι 28%, $p=0,001$). Όσον αφορά στην ασφάλεια, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβλήματα, ενώ τα ποσοστά οξείας νεφρικής βλάβης, βραδυκαρδίας, υπότασης και υπερκαλιαιμίας ήταν παρόμοια.⁹ Η μελέτη IMPLEMENT HF υπογραμμίζει την δύναμη των ηλεκτρονικών μέσων στη βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της μελέτης PROMPT-HF.¹⁰

RAPID-HF trial

Συμμετείχαν 29 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, χρονότροπο ανεπάρκεια (αδυναμία να επιτύχουν τις αναμενόμενες καρδιακές συχνότητες) και καμία άλλη ένδειξη βηματοδότησης. Η μελέτη έδειξε ότι η εμφύτευση ενός βηματοδότη προσαρμοσμένου στην καρδιακή συχνότητα (Rate-Adaptive Pacing) δεν βελτίωσε την αντοχή στην άσκηση, αλλά αντίθετως συσχετίστηκε με μια μεγαλύτερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βιβλιογραφία

1. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-15.
2. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
3. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, et al. 3-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(17):1663-74.
4. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med.* 2023;388(20):1833-42.
5. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, et al. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2023.
6. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, et al. Intravascular Imaging-Guided or Angiography-Guided Complex PCI. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1668-79.
7. Diletti R, den Dekker WK, Bennett J, Schotborgh CE, van der Schaaf R, Sabate M, et al. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2023;401(10383):1172-82.
8. Mukhopadhyay A, Reynolds HR, Phillips LM, Nagler AR, King WC, Szerencsy A, et al. Cluster-Randomized Trial Comparing Ambulatory Decision Support Tools to Improve Heart Failure Care. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(14):1303-16.
9. Bhatt AS, Varshney AS, Moscone A, Claggett BL, Miao ZM, Chatur S, et al. Virtual Care Team Guided Management of Patients With Heart Failure During Hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(17):1680-93.
10. Ghazi L, Yamamoto Y, Riello RJ, Coronel-Moreno C, Martin M, O'Connor KD, et al. Electronic Alerts to Im-

prove Heart Failure Therapy in Outpatient Practice: A Cluster Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(22):2203-13.