

Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια

TANIA KAKOYDAKH¹, EMMANOYHL KAKOYDAKH², ANNA KYDD¹, LUIS MARTINEZ¹, SAI BHAGRA¹, CLIVE LEWIS¹, K JAYAN PARAMESHWAR¹, STEPHEN J PETTIT¹

¹ Transplant Unit, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AY, UK

² Καρδιολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου

Διαφορές φύλου, προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταμόσχευση καρδιάς, επιβίωση

Επικοινωνία

Τάνια Κακουδάκη, MD, MRCP

Transplant Unit, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK

E-mail: tania-kakoudaki@doctors.org.uk

Η επίδραση του φύλου στην αιτιολογία, πρόγνωση και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει γίνει αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Η κλινική έκβαση και η θεραπευτική ανταπόκριση επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τις βιολογικές διαφορές του φύλου, καθώς και από περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς και γενετικούς παράγοντες. Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) δεν αποτελεί εξαίρεση.¹ Δυστυχώς, οι γυναίκες αποτελούν μόνο το 20-25% των συμμετεχόντων σε πολλές μεγάλες και σημαντικές μελέτες ΚΑ.^{2,3} Αυτό περιορίζει τη δυνατότητα να κατανοήσουμε το πώς επηρεάζει το φύλο την κλινική εικόνα και αποτελεί τροχοπέδη στη διαστρωμάτωση κινδύνου και πρόβλεψη της επιβίωσης σε γυναίκες με ΚΑ.⁴

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία επισημαίνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων στην αιτιολογία, επιδημιολογία, παθοφυσιολογία και θεραπεία της ΚΑ.¹ Οι γυναίκες τείνουν να εκδηλώσουν ΚΑ σε μεγαλύτερη ηλικία από τους άνδρες και είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ενώ οι άνδρες είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.⁵ Κλασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η παχυσαρκία, σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΚΑ στις γυναίκες.¹ Η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή παρέχει συγκρίσιμα οφέλη τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, αλλά οι γυναίκες αποκομίζουν μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία καρδιακού επανασυστασιασμού (CRT).^{1,6} Επίσης, οι γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, CRT ή εμφυτεύσιμους καρδιακούς απινιδωτές.⁶⁻⁷ Παρόλα αυτά, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες με ΚΑ έχουν συνολικά καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους άνδρες.⁸⁻⁹

Στην περίπτωση της προχωρημένης ΚΑ, η στεφανιαία νόσος και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

είναι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες στις γυναίκες.¹⁰ Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την επιβίωση, με μελέτες να υποστηρίζουν ότι οι γυναίκες με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια έχουν έως και ένα τρίτο χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους άνδρες.¹⁰⁻¹² Υπάρχουν, επίσης, σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στη χειρουργική θεραπεία της ΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της διακαθετηριακής θεραπείας μιτροειδούς βαλβίδας (TMVR), των συσκευών μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (MCS) και της μεταμόσχευσης καρδιάς. Οι γυναίκες συχνά λαμβάνουν αυτές τις θεραπείες καθυστερημένα στην πορεία της νόσου, έχοντας προχωρημένη νόσο τη στιγμή της χειρουργικής παρέμβασης.^{1,13,14} Σε μεγάλες μελέτες TMVR, οι γυναίκες αποτελούσαν το 36% των συμμετεχόντων, αν και τα πληθυσμιακά δεδομένα δείχνουν ότι το 52% του πληθυσμού με σημαντική ανεπάρκεια αορτής είναι γυναίκες.¹⁵ Τέλος, οι γυναίκες αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 25% των ληπτών μοσχευμάτων καρδιάς και μόνο το 21% των ληπτών συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας.¹⁶⁻¹⁸

Σχετικές μελέτες στην προχωρημένη ΚΑ περιλαμβάνουν ασθενείς που έλαβαν τις παραπάνω χειρουργικές θεραπείες, αλλά αποκλείουν ασθενείς που δεν κρίθηκαν κατάλληλοι να προχωρήσουν σε αυτές. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα δε δύνανται να γενικευτούν στον ευρύτερο πληθυσμό με προχωρημένη ΚΑ. Για το λόγο αυτό, αξιολογήσαμε την επίδραση του φύλου στα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά και επιβίωση σε μια ομάδα ασθενών με προχωρημένη ΚΑ, που παραπέμφθηκαν στο κέντρο μας για αξιολόγηση.

Μέθοδος

Πληθυσμός μελέτης. Αναλύσαμε αναδρομικά τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν για μεταμόσχευση καρδιάς κατά τη χρονική περίοδο 2010-2024 στο νοσοκομείο Royal Papworth Hospital, ένα μεγάλο μεταμοσχευτικό κέντρο στο Cambridge του Ηνωμένου Βασιλείου. Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν από καρδιολογικά κέντρα όλης της χώρας και είχαν ΚΑ σταδίου C ή D σύμφωνα με την ταξινόμηση της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) παρά τη χορήγηση βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής. Υποβλήθηκαν σε

μία σειρά εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων αιματολογικών εξετάσεων, υπερήχου καρδιάς, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως, 6-λεπτης δοκιμασία βάδισης (6MWD) και δεξιού καρδιακού καθετηριασμού. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς, ανεξάρτητα αν τελικά έλαβαν καρδιακό μόσχευμα ή υποβλήθηκαν σε κάποια άλλη χειρουργική – επεμβατική θεραπεία.

Ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για τη λήψη καρδιακού μοσχεύματος εισήχθησαν στην εθνική λίστα αναμονής. Με βάση τη βαρύτητα της ΚΑ προκύπτουν οι εξής κατηγορίες που καθορίζουν και την προτεραιότητα μεταμόσχευσης καρδιάς: Α) Υπερεπείγουσα Λίστα - Περιλαμβάνει νοσηλευόμενους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ, οι οποίοι υποστηρίζονται με MCS, Β) Επείγουσα Λίστα - Περιλαμβάνει νοσηλευόμενους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ, οι οποίοι λαμβάνουν ινóτροπα φάρμακα και Γ) Μη επείγουσα Λίστα ή Λίστα Ρουτίνας - Περιλαμβάνει ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που δεν νοσηλεύονται, αλλά βρίσκονται στο σπίτι.

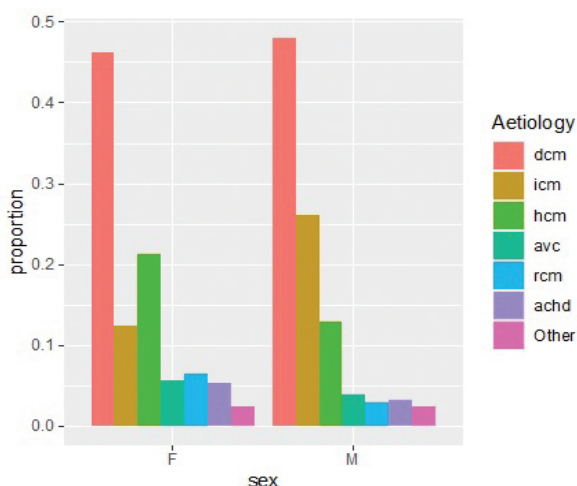
Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα ανακτήθηκαν από ηλεκτρονικά αρχεία. Η φαρμακευτική αγωγή και τυχόν ηλεκτρονικές καρδιακές συσκευές που διέθεταν οι ασθενείς καταγράφηκαν. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση, ελεύθερη από MCS ή από επείγουσα/υπερεπείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς, χωρίς να περιλαμβάνεται εδώ η μη επείγουσα μεταμόσχευση, καθώς οι ασθενείς αυτοί ήταν ουσιαστικά εκτός κινδύνου χωρίς εξάρτηση από ινóτροπα ή MCS. Η επιβίωση υπολογίστηκε από την ημερομηνία εξέτασης των ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία μέχρι την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (MCS, επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς ή θάνατος).

Στατιστική ανάλυση. Για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος (τυπική απόκλιση, SD) με κανονική κατανομή ή ο διάμεσος. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως αριθμοί (n) και ποσοστά (%). Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε τις μεθόδους Pearson chi-square και Fisher's exact test για κατηγορικές μεταβλητές και Wilcoxon rank sum test για μη

παραμετρικά δεδομένα. Οι διαφορές στην επιβίωση αξιολογήθηκαν με Kaplan-Meier analysis και log-rank test. Οι διαφορές στα ποσοστά ανταγωνιστικού γεγονότος μεταξύ των φύλων αξιολογήθηκαν με ανάλυση αθροιστικής επίπτωσης με το Grey test. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$. Η στατιστική ανάλυση, οι πίνακες και τα γραφήματα έγιναν με το R, Version 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing) και τα πακέτα tidyverse, gtsummary, και survival. Η μελέτη έγινε σύμφωνα με την πρόταση ενδυνάμωσης της αναφοράς μελετών παρατήρησης στην επιδημιολογία (STROBE).

Αποτελέσματα

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Συνολικά συμπεριλήφθησαν 1065 ασθενείς, εκ των οποίων 320 (30%) γυναίκες με μέση ηλικία τα 50 έτη και 745 (70%) άνδρες με μέση ηλικία τα 52 έτη. Οι γυναίκες ήταν νεότερες, είχαν πιο μικρό ανάστημα και χαμηλότερο βάρος. Επίσης, μικρότερο ποσοστό γυναικών είχε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, λάμβανε θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAASi) και β-αναστολείς ή είχε εμφυτεύσιμο απινιδωτή ή συσκευή CRT σε σχέση με τους άνδρες (Πίνακας 1).



Εικόνα 1. Αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας στους άνδρες και τις γυναίκες. dcm: dilated cardiomyopathy - διατατική μυοκαρδιοπάθεια, icm: ischaemic cardiomyopathy - ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, hcm: hypertrophic cardiomyopathy - υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, avc: arrhythmogenic cardiomyopathy - αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, rcm: restrictive cardiomyopathy - περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, achd: adult congenital heart disease - συγγενής καρδιοπάθεια ενηλίκων

Πίνακας 1.

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

Κλινικές παράμετροι	Γυναίκες n = 320 ¹	Άνδρες n = 745 ¹	p-value ²
Ηλικία, έτη	50 (39, 57)	52 (44, 58)	0,002
Ύψος, cm	162 (157, 166)	175 (170, 180)	<0,001
Βάρος, kg	70 (60, 79)	85 (74, 95)	0,074
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	26,9 (22,9, 30,5)	27,5 (24,4, 30,5)	0,8
Ομάδα αίματος			
A	129 (40%)	305 (41%)	
AB	8 (2,5%)	24 (3,2%)	
B	40 (13%)	81 (11%)	0,007
O	143 (45%)	334 (45%)	0,8
Σακχαρώδης διαβήτης	29 (9,1%)	113 (15%)	
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	17 (5,3%)	37 (5,0%)	0,2
Ταξινόμηση κατά NYHA			
I	3 (0,9%)	15 (2,0%)	
II	62 (19%)	181 (24%)	
III	244 (76%)	523 (70%)	
IV	11 (3,4%)	26 (3,5%)	
Φαρμακευτική αγωγή - Θεραπευτικές παρεμβάσεις			
ACEi/ARB/ARNI	261 (82%)	675 (91%)	<0,001
B αναστολείς	270 (84%)	664 (89%)	0,030
MRA	262 (82%)	617 (83%)	0,7
SGLT2 αναστολείς	66 (21%)	125 (17%)	0,13
Διουρητικά αγκύλης	278 (87%)	648 (87%)	>0,9
ICD	193 (60%)	497 (67%)	0,045
CRT	95 (30%)	305 (41%)	<0,001

¹ Median (Q1, Q3); n (%)

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor - αναστολέας του μετασπαστικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB: angiotensin 2 receptor blocker - αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II, ARNI: angiotensin 2 receptor neprilysin inhibitor - αναστολέας των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης, MRA: mineralocorticoid receptor antagonist - αναστολέας του υποδοχέα των μεταλλοπρωτεϊνών, ICD: implantable cardioverter-defibrillator - εμφυτεύσιμος καρδιακός απινιδωτής, CRT: cardiac resynchronisation therapy - θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Οι διάφορες αιτίες ΚΑ παρουσιάζονται στην **Εικόνα 1**. Η διατατική μυοκαρδιοπάθεια (DCM) ήταν η πιο συχνή αιτία και στα δύο φύλα. Επίσης, περισσότερες γυναίκες είχαν υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) (21% έναντι 13%) και περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (RCM) (6,2% έναντι 2,8%) σε σχέση με τους άνδρες και λιγότερες είχαν ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (ICM) (13% έναντι 26%, $p < 0,001$).

Κλινική αξιολόγηση. Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν κατά την αξιολόγηση των ασθενών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερες τιμές στις περισσότερες μετρήσεις

Πίνακας 2.

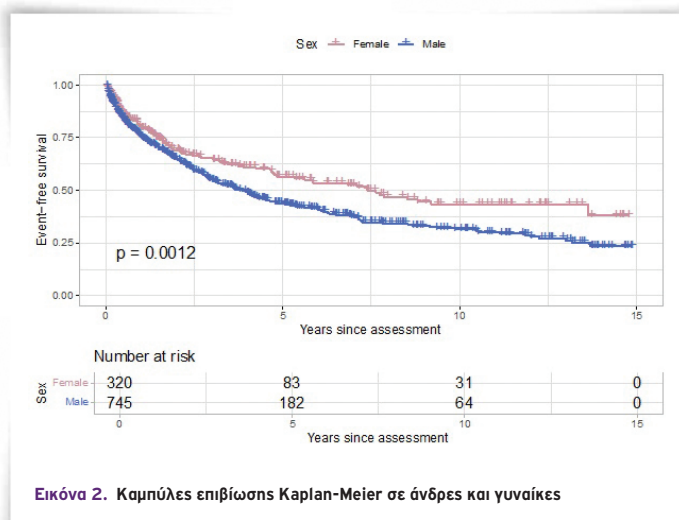
Κλινικές παράμετροι που εκτιμήθηκαν κατά την κλινική αξιολόγηση του πληθυσμού μελέτης

Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός	Γυναίκες n = 320 ¹	Άνδρες n = 745 ¹	p-value ²
Καρδιακή συχνότητα	70 (61, 80)	70 (60, 80)	0,7
Συστολική ΑΠ, mmHg	103 (94, 113)	103 (95, 112)	0,8
Διαστολική ΑΠ, mmHg	64 (58, 72)	67 (60, 72)	0,017
Μέση πίεση δεξιού κόλπου, mmHg	9 (5, 13)	10 (6, 15)	0,011
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, mmHg	28 (19, 36)	29 (20, 38)	0,022
Μέση πίεση ενσφύνωσης πνευμονικών τριχοειδών, mmHg	19 (12, 24)	21 (13, 28)	<0,001
Διαπνευμονική κλίση πίεσης, mmHg	8,0 (6,0, 12,0)	8,0 (6,0, 11,0)	0,4
Cardiac index, L/min/m ²	1,90 (1,53, 2,29)	1,87 (1,56, 2,20)	0,14
PVRI, Dynes	356 (233, 509)	349 (232, 533)	0,8
SVRI, Dynes	2.905 (2.364, 3.466)	2.933 (2.433, 3.498)	0,3
Υπέρηχος καρδιάς			
LVIDd, mm	56 (49, 63)	65 (57, 72)	<0,001
LVIDd indexed, mm	32 (28, 36)	33 (28, 37)	0,7
LVEF, %	25 (20, 40)	20 (17, 29)	<0,001
TAPSE, mm	17,0 (14,0, 20,0)	16,0 (13,0, 19,0)	<0,001
Εργαστηριακές εξετάσεις			
Αιμοσφαιρίνη, g/L	133 (122, 142)		
Κρεατινίνη αίματος, umol/L	86 (72, 108)		
NT-proBNP, pg/ml	2.449 (1.110, 4.536)		
Ανεπάρκεια σιδήρου ²	134 (45%)		
Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως			
Peak VO ₂ , ml/min/kg	12,3 (10,1, 14,9)	13,6 (11,0, 16,8)	<0,001
Peak VO ₂ , %predicted	0,52 (0,44, 0,61)	0,46 (0,36, 0,57)	<0,001
VE/VO ₂ slope	41 (35, 51)	42 (34, 51)	0,9
Peak RER	1,10 (1,00, 1,18)	1,13 (1,05, 1,21)	0,002
6 minute walk distance, m	307 (230, 372)	337 (261, 400)	<0,001

¹ Wilcoxon rank sum test, ² Defined as transferrin saturation <20%

PVRI: pulmonary vascular resistance index -δείκτης πνευμονικής αγγειακής αντίστασης, SVRI: systemic vascular resistance index -δείκτης περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, LVIDd: left ventricular internal dimension diastole -τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVEF: left ventricular ejection fraction -κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, VO₂: peak oxygen consumption -πρόσληψη οξυγόνου στη μέγιστη κόπωση, VE/VO₂: minute ventilation/carbon dioxide production -κλίση αναπνευστικού ισοδύναμου διοξειδίου του άνθρακα, RER: respiratory exchange ratio -πηλίκιο ανταλλαγής αερίων

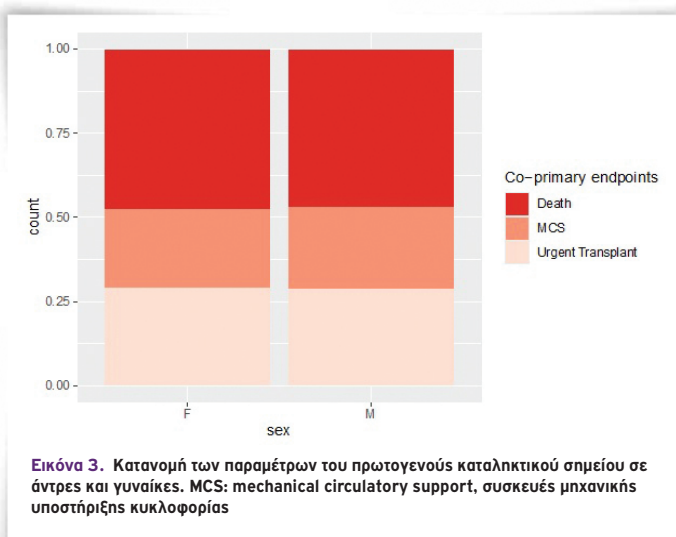
του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού, συμπεριλαμβανομένης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της μέσης πίεσης στον δεξιό κόλπο, της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και της πίεσης ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Επίσης, είχαν χαμηλότερη καρδιακή παροχή, πνευμονικές και συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε καμία από αυτές τις μετρήσεις όταν οι παράμετροι υπολογίστηκαν αναλογικά με την επιφάνεια σώματος.



Εικόνα 2. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης και κρεατινίνης, αλλά δεν καταγράφηκε διαφορά στα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου NTproBNP. Το ποσοστό των γυναικών με ανεπάρκεια σιδήρου, χρησιμοποιώντας τον νεότερο ορισμό του κορεσμού τρανσφερίνης κάτω από 20%, ήταν μεγαλύτερο από αυτό των ανδρών. Οι γυναίκες είχαν μικρότερες διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, αλλά δεν υπήρχε διαφορά όταν αυτή η μέτρηση έγινε αναλογικά με την επιφάνεια σώματος. Το μέσο LVEF ήταν 25% στις γυναίκες και 20% στους άνδρες (p<0,001). Το TAPSE ήταν 17 mm στις γυναίκες και 16 mm στους άνδρες (p<0,001).

Τέλος, παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην απόδοση κατά τη διάρκεια των δοκιμών άσκησης. Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερη πρόσληψη οξυγόνου στη μέγιστη κόπωση (peak VO₂), αν και η διαφορά αντιστράφηκε όταν το peak VO₂ εκφράστηκε ως προβλεπόμενο ποσοστό (χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις SHIP). Επίσης, είχαν ελαφρώς χαμηλότερο πηλίκιο ανταλλαγής αερίων (respiratory exchange ratio), αλλά δεν υπήρχε διαφορά στην κλίση αναπνευστικού ισοδύναμου διοξειδίου του άνθρακα (VE/VO₂). Τέλος, οι γυναίκες κάλυψαν σημαντικά μικρότερη απόσταση στην 6MWD.



Πρόγνωση. Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2**. Η επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, με ποσοστά 80 (76-85)% έναντι 76 (72-79)% στο 1 έτος, 65 (59-72)% έναντι 55 (51-59)% στα 3 έτη και 56 (50-63)% έναντι 44 (40-48)% στα 5 έτη (log rank $p < 0,001$). Οι επιμέρους παράμετροι του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (θάνατος, επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς, MCS) παρουσιάζονται στην **Εικόνα 3**, όπου φαίνεται ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

Προκειμένου να αξιολογηθεί το ανταγωνιστικό συμβάν της μη επείγουσας μεταμόσχευσης καρδιάς σε σχέση με τις παραμέτρους του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης Fine-Gray στην **Εικόνα 4**. Οι γυναίκες είχαν υψηλότερη αρθροιστική συχνότητα μη επείγουσας μεταμόσχευσης από τους άνδρες (13% έναντι 6,6% στο 1 έτος και 21% έναντι 12% στα 3 έτη, Gray's test $p < 0,001$). Αντίθετα, οι γυναίκες είχαν χαμηλότερη αρθροιστική επίπτωση θανάτου ή επιδείνωσης (επείγουσας μεταμόσχευσης ή MCS) (19% έναντι 24% στο 1 έτος και 30% έναντι 42% στα 3 έτη, Gray's test $p < 0,001$).

Τέλος, σε ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, το αρσενικό φύλο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των παραμέτρων του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (HR 1,40, 95% CI 1,14-1,72, $p < 0,001$).

Συζήτηση

Συνοπτικά, τα βασικά ευρήματα της μελέτης μας είναι: (1) οι γυναίκες αποτελούσαν το ένα τρίτο όλων των ασθενών που αξιολογήθηκαν για μεταμόσχευση καρδιάς, (2) οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να έχουν HCM ή RCM και λιγότερο πιθανό να έχουν ICM, (3) λιγότερες γυναίκες λάμβαναν αγωγή με RAASi ή β αναστολείς ή έφεραν εμφυτεύσιμους απινιδωτές ή είχαν υποβληθεί σε θεραπεία CRT, (4) οι γυναίκες είχαν παρόμοιους δείκτες πρόγνωσης ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων του peak VO_2 , του καρδιακού δείκτη και του NT-proBNP με τους άντρες και (5) οι γυναίκες είχαν καλύτερη επιβίωση χωρίς MCS ή επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς έως και 15 χρόνια και περισσότερες πιθανότητες να μεταμοσχευθούν από τη μη επείγουσα λίστα σε σχέση με τους άνδρες.

Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν υψηλότερο ποσοστό ανδρών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια²⁰ και μικρότερα ποσοστά CRT βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία στις γυναίκες.^{21,22}

Η υποεκπροσώπηση των γυναικών είναι ένα σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες και τα μητρώα ΚΑ.^{1,20} Τα ευρήματά μας συνάδουν επίσης με εθνικά δεδομένα του Ηνωμένου Βασιλείου και με μεγάλες βάσεις δεδομένων με HFpEF, που δείχνουν ότι οι γυναίκες αντιπροσωπεύουν το 30-40% του πληθυσμού με ΚΑ.^{23,24} Εθνικά στοιχεία του Ηνωμένου Βασιλείου αναφέρουν ότι οι γυναίκες αποτελούν το 32% των νοσηλεύομενων ασθενών με ΚΑ ηλικίας 55-64 ετών και το 30% των ασθενών ηλικίας 45-54 ετών.²⁵

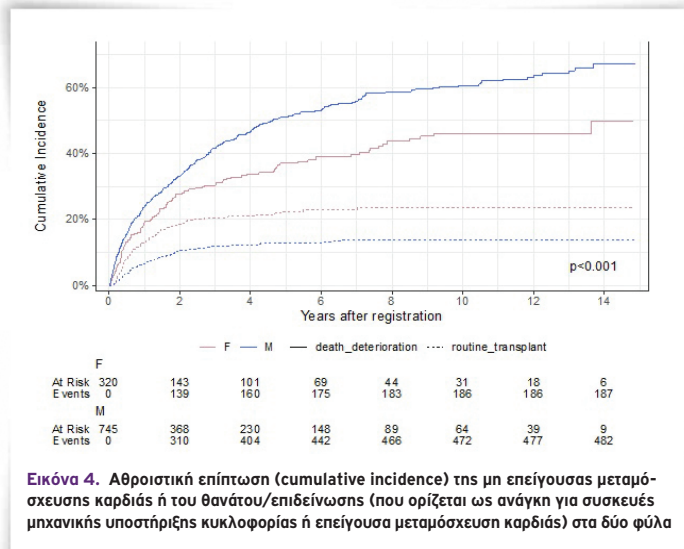
Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν ΚΑ σε μεγαλύτερη ηλικία από τους άνδρες και είναι πιο πιθανό να έχουν HFpEF.⁵ Αυτοί οι δύο παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για τις χαμηλότερες παραπομπές γυναικών σε κέντρα προχωρημένης ΚΑ. Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι γυναίκες μπορεί να είναι λιγότερο πρόθυμες να υποβληθούν σε χειρουργικές θεραπείες ΚΑ,²⁶ έχουν ελλιπή κοινωνική υποστήριξη από το οικογενειακό περιβάλλον και μη καλή συμμόρφωση στις οδηγίες μετά τη μεταμόσχευση, παράμετροι που αποτελούν σημαντικά κριτήρια για την εισαγωγή ή όχι στη λίστα αναμονής.²⁷⁻²⁸ Ωστόσο, πιο πρόσφατα στοιχεία υποδη-

λώνουν ότι αυτοί οι κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες δεν ευθύνονται για τις διαφορές φύλων στην παραπομπή ασθενών για θεραπείες προχωρημένης ΚΑ.²⁹

Ένα σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι η καλύτερη επιβίωση των γυναικών με προχωρημένη ΚΑ. Οι γυναίκες εμφάνισαν υψηλότερη επιβίωση με το χάσμα να διευρύνεται μετά τα 15 έτη. Μέχρι τα 10 έτη, το 44% των γυναικών παρέμεινε χωρίς συμβάματα σε σύγκριση με μόνο το 31% των ανδρών. Αν και το ποσοστό των παραμέτρων του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (θάνατος, MCS και επείγουσα μεταμόσχευση) ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο φύλων, οι άνδρες παρουσίασαν αυτές τις εκδηλώσεις νωρίτερα από τις γυναίκες και συχνότερα. Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι γυναίκες είχαν υψηλότερη αθροιστική επίπτωση μη επείγουσας μεταμόσχευσης (13% έναντι 8% στο 1 έτος, $p<0,001$) και αυτό πιθανόν να συμβάλλει στην καλύτερη επιβίωση τους.

Το γεγονός ότι περισσότερες γυναίκες μεταμοσχεύονται από τη μη επείγουσα λίστα ήταν αναμενόμενο. Ένα βασικό κριτήριο επιλογής του υποψηφίου παραλήπτη είναι η μάζα του μοσχεύματος. Μικρότερο από το απαιτούμενο για τον λήπτη μόσχευμα (undersizing) μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην μετεγχειρητική πορεία και πρόγνωση, γι' αυτό αποκλίσσεις άνω του 20% αποφεύγονται. Για οποιοδήποτε δεδομένο ύψος και βάρος, τα γυναικεία καρδιακά μοσχεύματα έχουν μικρότερο όγκο, με αποτέλεσμα πολλές φορές οι άντρες λήπτες να χρειάζονται κυρίως μοσχεύματα από άντρες δότες, ενώ οι γυναίκες λήπτριες συχνά να λαμβάνουν μοσχεύματα και από τα δύο φύλα, χωρίς κίνδυνο undersizing.³⁰

Οι περισσότερες παράμετροι που εκτιμήθηκαν κατά την κλινική αξιολόγηση των ασθενών υποδηλώνουν ότι τόσο οι άνδρες και όσο και οι γυναίκες στον πληθυσμό μελέτης είχαν εξίσου σοβαρή προχωρημένη νόσο. Ωστόσο, οι γυναίκες είχαν ορισμένα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, όπως υψηλότερο LVEF³¹ και χαμηλότερο επιπολασμό σακχαρώδους διαβήτη.³² Η συμβολή αυτών των παραγόντων στις διαφορές επιβίωσης θα χρειαστεί περαιτέρω διερεύνηση. Το παρατηρούμενο όφελος επιβίωσης στις γυναίκες συμβαδίζει με προηγούμενα ευρήματα στη βιβλιογραφία που



Εικόνα 4. Αθροιστική επίπτωση (cumulative incidence) της μη επείγουσας μεταμόσχευσης καρδιάς ή του θανάτου/επιδείνωσης (που ορίζεται ως ανάγκη για συσκευές μηχανικής υποστήριξης κυκλοφορίας ή επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς) στα δύο φύλα

υποστηρίζουν ότι η κλινική έκβαση της ΚΑ είναι καλύτερη στις γυναίκες, με ευνοϊκό reverse remodelling ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου και το LVEF.³³

Σε άλλες μελέτες έχει αναφερθεί υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς συμβάματα στο γυναικείο πληθυσμό. Σε μια μελέτη 356 ασθενών με προχωρημένη ΚΑ, από τους οποίους 73 (21%) ήταν γυναίκες, άνδρες και γυναίκες είχαν παρόμοιο κλινικό προφίλ, αλλά στους άνδρες ήταν πιο πιθανό να παρατηρηθεί θάνατος ή να χρειαστούν MCS ή μεταμόσχευση καρδιάς (27,1% έναντι 7,7%, $p=0,015$).³⁴ Στη μελέτη BEST, οι γυναίκες είχαν υψηλότερο επιπολασμό μη ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας και αυτό συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα.¹⁰ Ομοίως, η μελέτη FIRST συμπεριέλαβε 471 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ (112 γυναίκες, 24%) και ανέφερε καλύτερη επιβίωση στις γυναίκες, μεγαλύτερη στην υποομάδα με μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ.¹²

Άλλες μελέτες σε πληθυσμό ασθενών με ΚΑ αναφέρουν ποικίλα ευρήματα. Μια μελέτη με 569 ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων 176 γυναικών (31%), δεν βρήκε διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και ανέφερε παρόμοια επιβίωση μεταξύ ανδρών και γυναικών ανεξάρτητα από το αν έλαβαν κάποια χειρουργική θεραπεία (μεταμόσχευση καρδιάς ή LVAD).²⁹ Μία δεύτερη μελέτη με 422 ασθενείς, μεταξύ των οποίων 137 γυναίκες (32%), βρήκε ότι οι γυναίκες είχαν χαμηλότερες τιμές στη μέση

πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και στην πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, αλλά παρόμοια καρδιακή παροχή, με καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τους άνδρες.³⁵

Τα ευρήματα αυτά έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική αξιολόγηση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη θεραπεία της προχωρημένης ΚΑ. Τα χαμηλότερα ποσοστά βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής στο γυναικείο πληθυσμό εγείρουν ερωτήματα όσον αφορά τη θεραπεία τους. Οι διαφορετικές μορφές μυοκαρδιοπάθειας και η καλύτερη επιβίωση στις γυναίκες, παρά τους παρόμοιους δείκτες σοβαρότητας της νόσου, υποδηλώνουν ότι το φύλο πρέπει να συγκαταλέγεται στους προγνωστικούς δείκτες στην προχωρημένη ΚΑ. Τέλος, τα ευρήματά μας υπογραμμίζουν τη σημασία της χρήσης μετρήσεων και παραμέτρων αναλογικά με την επιφάνεια του σώματος στην αξιολόγηση όλων των ασθενών με προχωρημένη ΚΑ.

Περιορισμοί

Αυτή η μελέτη έχει περιορισμούς. Πρώτον, επρόκειτο για μελέτη ενός μόνο κέντρου και επομένως τα ευρήματα δεν μπορούν να γενικευτούν σε όλο τον πληθυσμό με προχωρημένη ΚΑ. Δεύτερον, η χρονική περίοδος της μελέτης κάλυψε σχεδόν μια δεκαετία, κατά την οποία οι θεραπείες της ΚΑ εξελίχθηκαν σημαντικά.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς την αιτιολογία, τη θεραπεία και την πρόγνωση της προχωρημένης ΚΑ. Οι γυναίκες είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, λιγότερες πιθανότητες να λαμβάνουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, αλλά είχαν καλύτερη επιβίωση. Αυτό μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από τη μεγαλύτερη πιθανότητα να μεταμοσχεύονται από τη μη επείγουσα λίστα και όχι από την επείγουσα ή υπερεπείγουσα λίστα. Τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με αντίστοιχα μελετών ΚΑ, υποδηλώνοντας το πλεονέκτημα της καλύτερης επιβίωσης στις γυναίκες με προχωρημένη ΚΑ και ότι το φύλο θα πρέπει να συμπε-

ριλαμβάνεται στη διαστρωμάτωση κινδύνου της προχωρημένης ΚΑ. Η βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής στις γυναίκες αποτελεί σημαντικό βήμα προς τη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό.

Βιβλιογραφία

1. Lala A, Tayal U, Hamo CE, Youmans Q, Al-Khatib SM, Bozkurt B, et al. Sex Differences in Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 Mar;28(3):477–98.
2. Ekpo E, Balla S, Ngo S, Witting C, Sarraju A, Furst A, et al. Underrepresentation of Women in Reduced Ejection Heart Failure Clinical Trials With Improved Mortality or Hospitalization. *JACC Adv.* 2024 Jan;3(1):100743.
3. Reza N, Gruen J, Bozkurt B. Representation of women in heart failure clinical trials: Barriers to enrollment and strategies to close the gap. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract.* 2022 Jan;13:100093.
4. Editorial. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov;30(6):1417–9.
5. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019 Dec 14;40(47):3859–3868c.
6. Hsich EM. Sex Differences in Advanced Heart Failure Therapies. *Circulation.* 2019 Feb 19;139(8):1080–93.
7. Sumarsono A, Xie L, Keshvani N, Zhang C, Patel L, Alonso WW, et al. Sex Disparities in Longitudinal Use and Intensification of Guideline-Directed Medical Therapy Among Patients With Newly Diagnosed Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2024 Feb 13;149(7):510–20.
8. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Jones NR, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Marshall T, et al. National trends in heart failure mortality in men and women, United Kingdom, 2000–2017. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jan;23(1):3–12.
9. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis†. *Eur J Heart Fail.* 2012 May;14(5):473–9.
10. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, Khan SS, Rosenberg YD, Yancy CW, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec;42(12):2128–34.

11. Mullens W, Abrahams Z, Sokos G, Francis GS, Starling RC, Young JB, et al. Gender Differences in Patients Admitted With Advanced Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2008 Aug;102(4):454–8.
12. Adams KF, Sueta CA, Gheorghiade M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG, et al. Gender Differences in Survival in Advanced Heart Failure: Insights From the FIRST Study. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1816–21.
13. Wehbe RM, Anderson AS. Sex Differences in Outcomes of LVAD Patients Bridged to Transplant. *JACC Heart Fail*. 2019 Aug;7(8):731.
14. Moayed Y, Fan CPS, Cherikh WS, Stehlik J, Teuteberg JJ, Ross HJ, et al. Survival Outcomes After Heart Transplantation: Does Recipient Sex Matter? *Circ Heart Fail*. 2019 Oct;12(10):e006218.
15. Burgess S, Cader FA, Shaw E, Banerjee S, Stehli J, Krishnamorthy R, et al. Under-representation of Women as Proceduralists and Patients in TAVR and TMVr Procedures: Data, Implications and Proposed Solutions. *Eur Cardiol Rev*. 2022 Dec 19;17:e27.
16. Colvin MM, Smith JM, Ahn YS, Handarova DK, Martinez AC, Lindblad KA, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant*. 2024 Feb;24(2):S305–93.
17. Herr JJ, Ravichandran A, Sheikh FH, Lala A, Chien CV, Hsiao S, et al. Practices of Referring Patients to Advanced Heart Failure Centers. *J Card Fail*. 2021 Nov;27(11):1251–9.
18. Meyer DM, Nayak A, Wood KL, Blumer V, Schettler S, Salerno C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2024 Annual Report: Focus on Outcomes in Younger Patients. *Ann Thorac Surg*. 2024 Oct;S0003497524008749.
19. Sven G, Koch B, Ittermann T, Christoph S, Marcus D, Felix SB, et al. Influence of age, sex, body size, smoking, and β blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Aug;17(4):469–76.
20. Lainščak M, Milinković I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, et al. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jan;22(1):92–102.
21. Klein L, Grau-Sepulveda MV, Bonow RO, Hernandez AF, Williams MV, Bhatt DL, et al. Quality of Care and Outcomes in Women Hospitalized for Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2011 Sep;4(5):589–98.
22. Tompkins CM, Kutyla V, Arshad A, Mcnitt S, Polonsky B, Wang PJ, et al. Sex Differences in Device Therapies for Ventricular Arrhythmias or Death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Aug;26(8):862–71.
23. Hess PL, Hernandez AF, Bhatt DL, Hellkamp AS, Yancy CW, Schwamm LH, et al. Sex and Race/Ethnicity Differences in Implantable Cardioverter-Defibrillator Counseling and Use Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings from the Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *Circulation*. 2016 Aug 16;134(7):517–26.
24. Randolph TC, Hellkamp AS, Zeitler EP, Fonarow GC, Hernandez AF, Thomas KL, et al. Utilization of cardiac resynchronization therapy in eligible patients hospitalized for heart failure and its association with patient outcomes. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:48–58.
25. National Heart Failure Audit (NHFA) [Internet]. Available from: <https://www.nicor.org.uk/~documents/route%3A/download/2765>
26. Aaronson KD, Schwartz JS, Goin JE, Mancini DM. Sex Differences in Patient Acceptance of Cardiac Transplant Candidacy. *Circulation*. 1995 Jun;91(11):2753–61.
27. McMurray RJ. Gender Disparities in Clinical Decision Making. *JAMA J Am Med Assoc*. 1991 Jul 24;266(4):559.
28. Breathett K, Yee E, Pool N, Hebdon M, Crist JD, Yee RH, et al. Association of Gender and Race With Allocation of Advanced Heart Failure Therapies. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 21;3(7):e2011044.
29. Steinberg RS, Nayak A, O'Connell C, Burford S, Pekarek A, Chesnut N, et al. Sex differences in eligibility for advanced heart failure therapies. *Clin Transplant*. 2020 May;34(5):e13839.
30. Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, Mitchell BD, Rajagopal K, Scharf S, et al. Cardiac Size and Sex-Matching in Heart Transplantation. *JACC Heart Fail*. 2014 Feb;2(1):73–83.
31. Liu D, Hu K, Schregelmann L, Hammel C, Lengenfelder BD, Ertl G, et al. Determinants of ejection fraction improvement in heart failure patients with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023 Apr;10(2):1358–71.
32. Dhingra R, Vasan RS. Diabetes and the Risk of Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2012 Jan;8(1):125–33.
33. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Barison A,

- Pasanisi E, Petersen C, et al. Effect of Sex on Reverse Remodeling in Chronic Systolic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017 Oct;5(10):735–42.
34. Fluschnik N, Strangl F, Kondziella C, Goßling A, Becher PM, Schrage B, et al. Gender differences in characteristics and outcomes in heart failure patients referred for end-stage treatment. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):5031–9.
35. MacGowan GA, McDiarmid A, Jansen K, Coats L, Crossland D, Woods A, et al. Gender differences in the assessment, decision-making and outcomes for ventricular assist devices and heart transplantation: An analysis from a UK transplant center. *Clin Transplant.* 2022 Jun;36(6):e14666.

Sex differences in advanced heart failure

Tania Kakoudaki¹, Emmanouil Kakoudakis², Anna Kydd¹, Luis Martinez¹, Sai Bhagra¹, Clive Lewis¹, K Jayan Parameshwar¹, Stephen J Pettit¹

¹ Transplant Unit, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AY, UK

² Cardiology Department, University Hospital of Alexandroupolis, Greece

Keywords: Sex differences, advanced heart failure, transplantation, event-free survival

Abstract

Introduction: Sex differences in heart failure (HF) are increasingly recognized, but less is known about these differences in advanced HF. This study aimed to assess the association between sex and baseline characteristics and clinical outcomes in patients referred for heart transplantation.

Methods: We retrospectively analyzed 1,065 consecutive ambulatory outpatients (320 women, 745 men) assessed for heart transplantation between 2010 and 2024 at Royal Papworth Hospital, UK. The primary endpoint was a composite of survival free from mechanical circulatory support or urgent heart transplantation.

Results: Women constituted 30% of referrals. They were more likely to have hypertrophic or restrictive cardiomyopathy and less likely to have ischemic cardiomyopathy ($p < 0.001$). Women had lower rates of RAAS-inhibitor (82% vs 91%, $p < 0.001$), beta-blocker (84% vs 89%, $p = 0.027$), and CRT use (30% vs 41%, $p < 0.001$). Markers of adverse prognosis including peak VO₂ values, NTproBNP levels and indexed hemodynamic parameters were similar between sexes. Despite this, women had significantly better event-free survival at all time points up to 10 years (44% vs 31%, $p < 0.001$).

Conclusions: In this cohort of patients with advanced HF, women were underrepresented but had better long-term outcomes despite lower rates of guideline-directed medical therapy. These findings highlight the need for sex-specific approaches in the management and risk stratification of advanced HF.