

## ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Δημήτριος Ζ. Ρίχτερ, MD, FESC, FAHA

Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών

# Νεώτερα από τὸ American Heart Association, New Orleans - Νοέμβριος 2016

### 1. Euclid. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients with Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. W. Jones, et al. *CIRCULATION AHA*.116.025880

Οἱ ὀπαδοὶ τῆς τικαγκρελόρης θὰ περιμέναν μία ἀνάκαμψη τοῦ ἀγαπημένου τους φαρμάκου, μετὰ τὴ μεγάλη ἐπιτυχία τῆς PLATO, τὴν ὀριακὴ ἐπιτυχία τῆς PEGASUS καὶ τὴν ὀριακὴ ἀποτυχία τῆς SOCRATES σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἱστορικὸ AEE ( $p=0.07$ ). Ὅμως τὰ περιφερικὰ ἀγγεῖα ἀποδεικνύονται σταθερὰ διαφορετικὰ ἀπ' τὰ στεφανιαῖα, καὶ ἡ μεγάλη αὐτὴ σὲ ἀσθενεῖς μὲ περιφερικὴ ἀρτηριοπάθεια μελέτη δὲν εἶχε αἴσια ἔκβαση.

Ἡ EUCLID ἦταν μία διπλῆ-τυφλὴ μελέτη 13.855 ἀσθενῶν μὲ συμπτωματικὴ περιφερικὴ ἀρτηριακὴ νόσο κάτω ἄκρων, οἱ ὅποιοι εἶτε εἶχαν ὑποστῆ διαδερμικὴ παρέμβαση γι' αὐτὴν τουλάχιστον πρὸ 30 ἡμερῶν εἶτε εἶχαν ABI  $\leq 80$ . Οἱ ἀσθενεῖς τυχαιοποιήθηκαν εἶτε σὲ κλοπιδογρέλη 75 mg εἶτε σὲ τικαγκρελόρη 90mgx2 σὲ 850 κέντρα καὶ 28 χῶρες γιὰ περίπου 2,5 ἔτη.

Τὸ κύριο τελικὸ σημεῖο τῆς μελέτης ἦταν ἓνας συνδυασμὸς καρδιαγγειακοῦ θανάτου, ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου, ἰσχαμικοῦ AEE καὶ ὡς τελικὸ σημεῖο ἀσφάλειας οἱ μείζονες αἰμορραγίες.

Ἀσθενεῖς ὁμόζυγοι γιὰ τὸ κυτόχρωμα P450C219 ἀποκλείστηκαν ἀπ' τὴ μελέτη.

Οἱ ἀσθενεῖς εἶχαν μέσο ὄρο ἡλικίας τὰ 66 ἔτη, 72% ἄντρες, 30% νῦν καπνιστὲς καὶ 38% διαβη-

τικοί. Κατὰ τὴ διάρκεια τῶν 30 μηνῶν παρακολούθησης, τὸ κύριο τελικὸ σημεῖο ἐμφανίστηκε στὸ 10,8% τῶν ἀσθενῶν ποὺ ἐλάμβαναν τικαγκρελόρη καὶ στὸ 10,6% αὐτῶν ποὺ ἐλάμβαναν κλοπιδογρέλη μὲ καμμία στατιστικὰ σημαντικὴ διαφοροποίηση μεταξὺ τῶν δύο ομάδων. Ἡ μόνη ὑποομάδα μὲ διαφορὰ ἦταν σὲ αὐτοὺς μὲ ἰσχαμικὸ AEE, ὅπου ὅσοι πῆραν τικαγκρελόρη εἶχαν στατικὰ λιγότερα συμβάντα ( $p=0.03$ ).

Δὲν ὑπῆρξαν στατιστικὰ σημαντικὲς διαφορὲς, ὅσον ἀφορᾷ στὶς αἰμορραγίες, μεταξὺ τῶν δύο ομάδων.

### 2. Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). Nissen S. et al. *JAMA* 2016

Στὴν πρώτη μελέτη ἀπεικόνισης γιὰ τὴν ἐβολουκουμάμπη, ἓνα ἀπὸ τὰ δύο φάρμακα τῆς οἰκογένειας τῶν PCSK9, ποὺ ἀναμένουμε σύντομα κοντὰ μας, ἡ προσθήκη ἐβολουκουμάμπης σὲ 968 ἀσθενεῖς, ποὺ ἐλάμβαναν ἤδη στατίνη, προκάλεσε σημαντικὰ ὑψηλότερο ποσοστὸ ὑποστροφῆς τῆς ἀθηρωματικῆς πλάκας μέσω ἐνδοστεφανιαίου ὑπερήχου ἀπὸ τὴ χρῆση στατίνης μόνο. Τὸ ὄφελος αὐτὸ ἦταν συνεχιζόμενο μὲ τὴν πτώση τῆς LDL μέχρι τὰ ἐπίπεδα τῶν 20 mg/dl ποὺ ἔφτασαν κάποιοι ἀσθενεῖς.

Μετὰ ἀπὸ 18 μῆνες θεραπείας ὁ ὄγκος τοῦ ἀθηρώματος ὑποχώρησε κατὰ περίπου 1%, μὲ τὰ

δύο τρίτα των ασθενών να εμφανίζουν υποστροφική της άθηρωμάτωσης.

Αυτά είναι τα χαμηλότερα ποσοστά LDL που έχουμε δει ποτέ σε μελέτη (μέσος όρος όσων έλαβαν έβολοκουμάμπη τα 36 mg/dl συγκριτικά με τα 92 mg/dl όσων έλάμβαναν μόνο στατίνη), λαμβάνοντας υπ' όψιν πώς η ASTEROID, που μελέτησε και αυτή υποστροφή με IVUS, έφτασε την LDL στα 63 mg/dl, και η JUPITER, που μελέτησε συμβάντα, στα 55 mg/dl (αμφότερες με ροσουβαστατίνη).

Ενώ το γεγονός πώς το 65% του πληθυσμού που έλαβε έβολοκουμάμπη εμφάνισε υποστροφή, μάς επιβεβαιώνει τον κεντρικό ρόλο της LDL, το 35%, που εμφάνισε αύξηση του άθηρώματος ακόμα και σε τόσο χαμηλά ποσοστά LDL, μάς υπενθυμίζει πώς υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες των έρευνητών μία μείωση του άθηρώματος της τάξης του 0,5% σχετίζεται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, άρα το 1%, που βλέπουμε εδώ, πρέπει να έχει κλινική σημασία. Μία απλή υπόθεση, που θα επιβεβαιωθεί ή απορριφθεί ανάλογα με τα αποτελέσματα της FOURIER, που θα ανακοινωθούν στο επόμενο ACC το Μάρτιο.

Μολονότι η μελέτη δεν είχε την ισχύ να δείξει αποτελεσματικότητα σε συμβάντα, ήταν στην κατεύθυνση που θα αναμέναμε (15,3% στη στατίνη και 12,2% σε στατίνη και έβολοκουμάμπη).

Όπως και σε προηγούμενες μελέτες με PCSK9 δεν είχαμε αύξηση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη σε όσους έλαβαν έβολοκουμάμπη.

### 3. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. (PIONEER-PCI) Gibson et al. *NEJM* 2016

Μία ακόμη μελέτη, που προσπαθεί να δώσει απάντηση σ' ένα κρίσιμο καθημερινό ερώτημα, και ανακοινώθηκε στο φετινό AHA, ήταν η PIONEER-PCI. Τι κάνουμε με ασθενείς που έχουν κολπική μαρμαρυγή και χρειάζεται να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική; Υπάρχει κάτι ασφαλές από την τριπλή αγωγή που έχει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας;

Η μελέτη αυτή συνέκρινε την κλασική τριπλή αγωγή (βαρφαρίνη και άσπιρίνη και P2Y12 αναστολέα) για 1, 6 ή 12 μήνες, ανάλογα με την κλινική ένδειξη, με 15 mg ριβαροξαμπάνης συν P2Y12 αναστολέα ή με 2,5 mgx2 ριβαροξαμπάνης -ή δόση της ATLAS- συν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και για τις τρεις ομάδες, μολονότι ο αριθμός των συμβάντων ήταν πολύ μικρός για να μάς οδηγήσει σε κάποιο συμπέρασμα. Στην ασφάλεια όμως και οι δύο στρατηγικές της ριβαροξαμπάνης πλεονεκτούσαν σημαντικά έναντι της κλασικής τριπλής αγωγής. Για κάθε 12 άτομα που αντιμετωπίζουμε με μία από τις δύο εναλλακτικές στρατηγικές, γλυτώνουμε μία αιμορραγία και για κάθε 15 μία νοσηλεία για αυτό.

Στη μελέτη συμμετείχαν 2.124 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις αυτές ομάδες. Η μία έλαβε τη στρατηγική από τη WOEST, που δοκίμασε βαρφαρίνη με κλοπιδογρέλη χωρίς άσπιρίνη και είχε καλά αποτελέσματα και η άλλη από την ATLAS, όπου σε ασθενείς με ΟΣΣ χρησιμοποιήθηκε πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η μείζονα ή ελάσσονα αιμορραγία κατά TIMI. Δευτερεύων ο καρδιαγγειακός θάνατος, το OEM, και το AEE.

Η πλειοψηφία των γιατρών προτίμησε να διατηρήσει τους ασθενείς για 12 μήνες στη θεραπεία αυτή, με το 95% να επιλέγουν κλοπιδογρέλη (μπορούσαν να βάλουν και τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη, αν επιθυμούσαν).

Μεγάλο θέμα συζήτησης είναι αν η μελέτη αυτή θα οδηγήσει σε αλλαγή της κλινικής πρακτικής. Ήταν μία εξαιρετικά δύσκολη από τεχνικής πλευράς μελέτη, η πρώτη στο είδος της χρησιμοποιώντας DOAC, χωρίς να είναι σχεδιασμένη για να δείξει μη κατωτερότητα ως προς την αποτελεσματικότητα και η δόση των 15 mg δεν είναι δοκιμασμένη σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία. Από την άλλη η σημερινή τριπλή αγωγή έχει τόσο υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, που κατά την προσωπική μου γνώμη ο συνδυασμός 15mg και P2Y12 αναστολέα θα βρει σύντομα τη θέση του στην καθημερινή κλινική πράξη.