

Μελέτες του Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Καρδιολογίας 2018

Κωνσταντίνος Π. Τούτουζας

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Πολλές μελέτες παρουσιάστηκαν στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο σε πολλές ύποκει-δικότητες της Καρδιολογίας. Έντύπωση έκανε στο πολυπληθές κοινό, ότι στην πλειοψηφία τους οι μελέτες ήταν αρνητικές.

Περιληπτικά, οι μεγαλύτερες μελέτες ήταν οι εξής:

Η μελέτη CULPRIT-SHOCK αποτελεί μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 706 ασθενείς με όξινο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πολυαγγειακή νόσο (τουλάχιστον δύο μείζονα αγγεία διαμέτρου ≥ 2 mm με $>70\%$ στένωση), καρδιογενή καταπληξία και αναγνωρίσιμη ένοχη βλάβη/ες, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν είτε σε αγγειοπλαστική της ένοχης βλάβης μόνο με την επίλυση της σταδιακής επαναγγείωσης των μη ένοχων βλαβών, είτε σε άμεση αγγειοπλαστική όλων των αγγείων, στον ίδιο χρόνο. Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν στο NEJM το 2017 και έδειξαν ότι ο κίνδυνος θανάτου ή σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας με ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης, τις πρώτες 30 ημέρες, ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική σε όλα τα αγγεία, στον ίδιο χρόνο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική μόνο του ένοχου αγγείου (55.4% vs 45.9%, RR 0.83; 95% CI 0.71 - 0.96; P = 0.01). Πριν λίγες ημέρες πραγματοποιήθηκε η δημοσίευση των ένδους έτους αποτελεσμάτων της μελέτης, στο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας στο

Μόναχο, από τα οποία δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ετήσια θνητότητα στις δύο ομάδες ασθενών (50.0% vs 56.9%; RR 0.88; 95% CI 0.76-1.01). Παρατηρήθηκε όμως αύξηση της συχνότητας επανανοσηλειών, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (5.2% vs 1.2%; RR 4.46; 95% CI 1.53-13.04) και της συχνότητας επαναγγείωσης (32.3% vs 9.4%; RR 3.44; 95% CI 2.39-4.95), στους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική μόνο του ένοχου αγγείου.

Η μελέτη MANAGE αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση της δαμπιγκατράνης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη μετά από ένα μη καρδιολογικό χειρουργείο. Στη μελέτη συμμετείχαν 1.754 ασθενείς, από τους οποίους 877 έλαβαν δαμπιγκατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως και 877 εικονικό φάρμακο (placebo) για 16 μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης του πρωτογενούς σύνθετου καταληκτικού σημείου (αγγειακός θάνατος, όξινο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη αιμορραγικό αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή θρόμβωση, ακρωτηριασμό, συμπτωματική φλεβική θρομβοεμβολή) στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν δαμπιγκατράνη (11% vs 15% HR 0.72, 95% CI 0.55-0.93, p=0.0115), ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην εμφάνιση μείζονων ή επικίνδυνων για τη ζωή αιμορραγιών στην ομάδα της δαμπιγκατράνης (HR 0.92, 95% CI 0.55-1.53, p=0.78).

Η μελέτη FUTURE αποτελεί μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία εξέτασε την κλινική αποτελεσματικότητα της κλασματικής έφεδρείας ροής (FFR) στην καθοδήγηση αποφάσεων για την αντιμετώπιση ασθενών με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο. Στη μελέτη 938 ασθενείς τελικά, αντί των προγραμματισμένων 1.728, με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο που έπασχαν είτε από όξινο στεφανιαίο σύνδρομο, είτε από σταθερή στεφανιαία νόσο, τυχαιοποιήθηκαν σε αντιμετώπιση καθοδηγούμενη από το FFR ή σε παραδοσιακή αντιμετώπιση. Τα αποτελέσματα του ενός έτους, όσον αφορά στην ασφάλεια της πρωτεϊνόμενης μεθόδου, έδειξαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στην ομάδα όπου έγινε FFR καθοδήγηση από ό,τι στην ομάδα έλέγχου (HR 2,39, 95% CI 1,05-5,43, $p = 0,038$). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ένα σύνθετο θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, επαναλαμβανόμενης επαναγγείωσης και έγχεφαλικού επεισοδίου στο 1 έτος, δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (HR 0,97, 95% CI 0,69-1,36, $p = 0,85$). Η έλλειψη σημαντικής διαφοράς συνεχίστηκε με την παρακολούθηση 2 ετών (HR 0,99, 95% CI 0,75-1,30, $p = 0,93$). Η απόφαση θεραπείας ήταν λιγότερο πιθανό να είναι διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) στην ομάδα FFR, σε σύγκριση με την ομάδα έλέγχου (71% FFR έναντι 79% έλέγχου, $p = 0,002$). Ωστόσο, αυτή η απόφαση δεν κατέδειξε βελτίωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου σε 1 χρόνο, κατέληξαν οι έρευνητές της μελέτης.

Η μελέτη MARINER εξέτασε το κατά πόσον, η χορήγηση rivaroxaban, για έξι και μισή εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, για ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για κάποια όξεία πάθηση, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) ή θανάτου από VTE. Η μελέτη, που διεξάχθηκε σε 671 κέντρα από 36 χώρες, συμπεριέλαβε 12.024 ασθενείς ηλικίας ≥ 40 ετών, που νοσηλεύτηκαν για όξεία πάθηση από 3 έως 10 ημέρες και είχαν αυξημένο κίνδυνο για VTE, όπως αυτός ορίζεται από τροποποιημένο IMPROVE score από 4 και πάνω ή τροποποιημένο IMPROVE score 2-3 και επίπεδα δ-διμερών μεγαλύτερα από το διπλάσιο της ανώτατης φυσιολογικής τιμής. Οι όξείες παθήσεις συμπεριελάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης $< 45\%$ σε περίπου 40%, όξεία αναπνευ-

στική ανεπάρκεια ή παρόξυνση ΧΑΠ σε περίπου 26%, ισχαιμικό ΑΕΕ σε περίπου 14%, λοίμωξη σε περίπου 17% και άλλη φλεγμονώδη νόσο σε περίπου 1% των ασθενών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μετά την έξοδο σε rivaroxaban 10 mg μία φορά την ημέρα (με μείωση της δόσης σε 7,5 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) ή placebo για 45 ημέρες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της εμφάνισης συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ή θανάτου σχετιζόμενου παρατηρήθηκε στο 0,83% των ασθενών που έλαβαν rivaroxaban και στο 1,10% των ασθενών που έλαβαν placebo (HR 0,76· 95% CI 0,52-1,09). Στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ή χρήση του rivaroxaban οδήγησε σε μείωση της συχνότητας της συμπτωματικής VTE (0,18% έναντι 0,42%· HR 0,44· 95% CI 0,22-0,89), καθώς και του σύνθετου καταληκτικού σημείου συμπτωματικής VTE ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (1,30% έναντι 1,78%· HR 0,73· 95% CI 0,54-0,97), ωστόσο επειδή η μελέτη απέτυχε να δείξει όφελος από τη χρήση του φαρμάκου, όσον αφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, οι αναλύσεις για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία δεν έχουν στατιστική ισχύ. Η συχνότητα του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ασφάλειας, της μειζονος αίμορραγίας κατά ISTH, δεν αυξήθηκε με τη χορήγηση rivaroxaban (0,28% έναντι 0,15%· HR 1,88· 95% CI 0,84-4,23), αν και αυξήθηκε η επίπτωση μη μειζονος, κλινικά σημαντικής αίμορραγίας (1,42% έναντι 0,85%· HR 1,66· 95% CI 1,17-2,35) και των άλλων αίμορραγιών (0,90% έναντι 0,57%· HR 1,59· 95% CI 1,03-2,44). Τα εύρηματα ήταν σταθερά ανάμεσα στις υποομάδες, με την εξαίρεση, ίσως, της υποομάδας ασθενών που έλαβαν 10 mg και είχαν τάση για μεγαλύτερο όφελος (0,65% έναντι 0,98%; $P = 0,075$), σε σχέση με τους ασθενείς με ήπια ΧΝΑ που έλαβαν τη δόση των 7,5 mg.

Η μελέτη ARRIVE μελέτησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ημερήσιας χορήγησης 100 mg ασπιρίνης, σε σχέση με placebo, σε 12.546 ασθενείς με μέτριο 10ετή κίνδυνο για πρώτο καρδιαγγειακό συμβάν (10-20%), ενώ οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για αίμορραγία γαστροεντερικού ή με διαβήτη δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Η μελέτη διεξάχθηκε μεταξύ Ιουλίου 2007 και Νοεμβρίου 2016, σε 500 κέντρα από 7 χώρες. Σε σχέση με το πρωτογενές καταληκτικό

σημείο, στο πρώτο συμβάν καρδιαγγειακής αιτιολογίας θανάτου, OEM, άσταθοῦς στηθάγχης, ΑΕΕ και παροδικού ΑΕΕ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της άσπιρίνης και τοῦ placebo (4,29% ἔναντι 4,48%· HR 0,96· 95% CI 0,81-1,13). Παρομοίως, δεν υπήρχαν διαφορές στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, πού αποτελούνταν ἀπὸ καρδιαγγειακής αιτιολογίας θάνατο, OEM, άσταθῆ στηθάγχη, ΑΕΕ, και παροδικὸ ΑΕΕ, μόνον ἢ σὲ συνδυασμό. Ἡ συχνότητα τῶν αἰμορραγιῶν γαστρεντερικοῦ ἦταν χαμηλὴ (<1%), ἀλλὰ ἦσαν σημαντικὰ αὐξημένες στην ομάδα τῆς άσπιρίνης. Σὲ μία προκαθορισμένη ἀνάλυση, ἀνάλογα μετὴν ἀγωγή πού ἔλαβαν οἱ άσθενεῖς, δεν υπήρχε διαφορά στο πρωτογενὲς καταληκτικὸ σημείο, ὡστόσο οἱ άσθενεῖς, πού ὄντως πήραν άσπιρίνη σὲ σχέση με αὐτοῦς πού δεν πήραν, εἶχαν μία σχετικὴ μείωση κατὰ 47% στον κίνδυνο γιὰ τὸ πρώτο OEM (HR 0,53· 95% CI 0,36-0,79).

Ἡ μελέτη ASCEND ἦταν μία μελέτη 2x2 σὲ άσθενεῖς ≥40 ἐτῶν, με σακχαρώδη διαβήτη και χωρὶς γνωστὴ καρδιαγγειακὴ νόσο, ἢ ὁποία μελέ-

τησε τὴν ἐπίδραση τῆς χορήγησης 100 mg άσπιρίνης ἢ και Ω3 λιπαρῶν ὀξέων στην καρδιαγγειακὴ νοσηρότητα. Στο σκέλος τῆς άσπιρίνης, 15.480 άσθενεῖς τυχαιοποιήθηκαν στὴ χορήγηση 100 mg άσπιρίνης ἔναντι placebo. Σὲ μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 7,4 ἐτῶν, μείζονα άγγειακά συμβάματα (OEM, ΑΕΕ παροδικὸ ΑΕΕ και άγγειακὸς θάνατος, μετὴν ἐξαίρεση τῆς ἔνδοκράνιας αἰμορραγίας) παρατηρήθηκαν στο 8,5% τῶν άσθενῶν πού ἔπαιρναν άσπιρίνη, ἔναντι 9,6% τῶν άσθενῶν πού λάμβαναν placebo (RR 0,88· 95% CI 0,79-0,97). Ὡστόσο, ἡ λήψη άσπιρίνης συσχετίστηκε με αὐξημένο κίνδυνο μείζονος αἰμορραγίας (ἐνδοκράνια αἰμορραγία, ἐνδοφθάλμια αἰμορραγία πού ἀπειλεῖ τὴν ὄραση, αἰμορραγία γαστρεντερικοῦ και ἄλλες σοβαρὲς αἰμορραγίες· 4,1% ἔναντι 3,2%· RR 1,29· 95% CI 1,09-1,52). Με βάση τὰ ἀνωτέρω, 91 άσθενεῖς θὰ ἔπρεπε νὰ λάβουν άσπιρίνη γιὰ νὰ προληφθεῖ ἓνα σοβαρὸ άγγειακὸ συμβάν και 112 γιὰ νὰ ὑπάρξει μία μείζονα αἰμορραγία, ἀναδεικνύοντας τὴ λεπτὴ ἰσορροπία θρομβωτικοῦ και αἰμορραγικοῦ κινδύνου σὲ αὐτὸν τὸν πληθυσμό.

