

Μελέτες Επεμβατικής Καρδιολογίας το 2021: Χαμένοι και Κερδισμένοι

Κωνσταντίνος Τούτουζας
Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

Το 2021 ήταν ακόμα μια ακόμα δύσκολη χρονιά λόγω της πανδημίας COVID-19. Οι μελέτες δεν είχαν τον ίδιο ρυθμό εισροής ασθενών, οι προγραμματισμένες επαναληπτικές επισκέψεις (follow-up) για παρακολούθηση αναβάλλονται και μέσα στα συμβάματα πλέον έχουν εισέλθει αρκετοί θάνατοι από COVID-19 επηρεάζοντας τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων. Παρά το μεγάλο πρόβλημα της ολοκλήρωσης με επιτυχία αξιόπιστων μελετών εν καιρώ πανδημίας COVID-19 το 2021 δημοσιεύθηκαν αρκετές μελέτες για την Επεμβατική Καρδιολογία. Σταχυολογώντας τις σημαντικότερες μελέτες για την Επεμβατική Καρδιολογία, όπως καταγράφονται στο European Heart Journal, τον τελευταίο χρόνο μπορούμε να αναφερθούμε στις κάτωθι :

Στο **οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI)** παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενο θέμα η διάνοιξη των μη υπεύθυνων βλαβών. Η υποανάλυση της μελέτης COMPLETE-ACUTE σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έδειξε ότι η πλήρης επαναγγείωση υπερέχει της διάνοιξης μόνο της υπεύθυνης βλάβης. Τα κριτήρια που έθεσαν ήταν αγγειογραφικά (βλάβες με > 70% στένωση) ή λειτουργικά (FFR<0,80). Όμως η μελέτη FLOWER-MI, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 1163 ασθενείς σε διάνοιξη μη υπεύθυνων βλαβών με βάση την αγγειογραφία ή με τη χρήση του FFR, έδειξε ότι το FFR δεν μείωσε το σύμπλοκο τελικό σημείο του θανάτου, του εμφράγματος και της ανάγκης για επαναγγείωση στο 1 έτος. Πάντως, οι κατευθυντήριες οδηγίες ακόμα συστήνουν αγγειοπλαστική (PCI) αγγείων με διάμετρο > 2 mm και σημαντικές στενώσεις σε STEMI, άσχετα με τα ευρήματα του FFR.

Ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη COMBINE-OCT-FFR, η οποία έδειξε ότι στο 25% των ασθενών με αρνητικό FFR (<0,80) στις μη υπεύθυνες βλάβες, παρατηρείται ευάλωτη αθηρωματική πλάκα (TCFA). Αυτοί οι ασθενείς σε διάστημα 16 μηνών είχαν 4,65 περισσότερες φορές κίνδυνο για κάποιο καρδιακό συμβάν συγκριτικά με τους ασθενείς με αρνητικό FFR και χωρίς TCFA. Πρακτικά επιβεβαιώνεται η παλαιότερη μελέτη CLIMA.

Η διαμάχη **μεταξύ PCI και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)** σε πολυαγγειακή νόσο καλά κρατεί. Η SYNTAX-II μελέτη, στην οποία θυμίζουμε ότι χρησιμοποιήθηκαν εξελιγμένα stent αλλά και ενδαγγειακή απεικόνιση κυρίως με IVUS, είχε σαφώς καλύτερα 5ετή αποτελέσματα από τη SYNTAX-I. Έτσι, ο καρδιακός θάνατος ήταν μικρότερος (2,8 vs 8,4%, p<0,001), το ποσοστό επαναγγείωσης ήταν μικρότερο (13,8 vs 23,8%, p<0,001) καθώς και το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2,7 vs 10,4%, p<0,001). Παρά όμως τα βελτιωμένα αποτελέσματα με τη PCI, ήρθε η μελέτη FAME III, στην οποία πρακτικά το FFR απέτυχε να μας οδηγήσει σε καλύτερη επιλογή ασθενών με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα, οι οποίοι θα ωφελούνταν από την PCI. Έτσι, στο πρώτο έτος τα κλινικά συμβάματα ήταν 10,6% στην PCI, έναντι 6,9% στο CABG.

Αν δούμε όμως την ομάδα της PCI στην FAME III έναντι της αντίστοιχης ομάδας στην SYNTAX-II υπήρχε διαφορά μεγάλη στη χρήση ενδαγγειακής απεικόνισης υπέρ της SYNTAX-II (12 έναντι 87%) που δικαιολογεί τα πολύ καλά αποτελέσματά της. Προβλέπεται συνεχή μάχη μεταξύ των

δύο μεθόδων με νέες μελέτες. Παραμένει όμως σε πολυαγγειακή νόσο στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα πρώτη επιλογή η χειρουργική αντιμετώπιση σε ορισμένες ομάδες, όπως σε νόσο στελέχους και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η χρονιά για την αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν έκλεισε καλά, διότι το CABG υποβαθμίστηκε το σε ένδειξη IIa από I στη χρόνια στεφανιαία νόσο από τις κατευθυντήριες Αμερικάνικες οδηγίες, ελέω της μελέτης ISCHEMIA, και οι χειρουργικές εταιρίες απέσυραν την υποστήριξή τους στις οδηγίες, αν και ο πρώτος συγγραφέας ήταν καρδιοχειρουργός. Αναμένονται νέες μεταanalύσεις και εξελίξεις στο θέμα.

Στο θέμα της **τεχνολογικής εξέλιξης των μπαλονιών και των stent** είχαμε επίσης σημαντικές μελέτες. Πρώτον, μια μεγάλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι στα 2,5 έτη η χρήση των πολύ λεπτών πλεγμάτων στα stent (ultra-thin) μειώνει τους θανάτους που σχετίζονται με το αγγείο-στόχο, συγκριτικά με τα δεύτερης γενιάς drug eluting stent, χωρίς όμως να μειώνεται η συνολική θνητότητα και τα εμφράγματα. Δεύτερον, τα νεότερα stent που απελευθερώνουν sirolimus έχουν καλύτερα αποτελέσματα στο ένα έτος συγκριτικά με το Resolute Onyx stent (target vessel failure 7,2 έναντι 10,9%, $p < 0,001$) (μελέτη SUGAR RCT). Τρίτον, σε μικρής διαμέτρου αγγεία < 3 mm η μελέτη BASKET-SMALL-2 έδειξε ότι η χρήση των μπαλονιών που εκλύουν φάρμακο (DEB: Drug Eluting Balloon) είχαν το ίδιο ποσοστό καρδιακών συμβαμάτων στα 3 έτη (15%) σε σχέση με τα stents. Η μετα-ανάλυση όμως DEDALUS έδειξε ότι στα 3 έτη η επαναστένωση είναι μεγαλύτερη στα DEB κατά 58%.

Η χρήση της **περιστροφικής αθηρεκτομής** τριπλασιάστηκε στις ΗΠΑ από 1,1% το 2009 σε 3% το 2016 μειώνοντας κατά 2% τη θνησιμότητα, αλλά και αυξάνοντας κατά 18% τον κίνδυνο για ρήξη του αγγείου. Όσον αφορά τη χρήση της ενδαγγειακής λιθοτριψίας (IVL) η μελέτη DISRUOT CAD III σε 432 τυχαιοποιημένους ασθενείς έδειξε ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ασβεστωμένες στεφανιαίες αρτηρίες. Προφανώς βέβαια χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για την εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

Μια ακόμα αρνητική μελέτη για το FFR TO 2021 ήταν η χρήση του για την αξιολόγηση του τελικού αποτελέσματος της PCI. Έτσι, στο 32% των ασθενών το FFR μετά από την PCI ήταν $< 0,90$ και χρειάστηκε να γίνει επιπλέον παρέμβαση. Όμως δεν μεταφράστηκε η βελτίωση του FFR μετά από PCI σε καλύτερα αγγειογραφικά και κλινικά αποτελέσματα (μελέτη TARGET FFR RCT). Αντίθετα, η IVUS-XPL RCT επιβεβαίωσε ότι η απεικόνιση με IVUS βελτιώνει σημαντικά, κατά 50%, τα κλινικά συμβάματα σε μακρές βλάβες > 28 mm στην 5ετία.

Σημαντικές μελέτες είχαμε το 2021 για την **φαρμακοθεραπεία** στην Επεμβατική Καρδιολογία. Η MASTERDAPT έδειξε ότι η διακοπή της ασπιρίνης 30-45 ημέρες μετά από PCI σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς δεν επηρέασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επέμβασης στο έτος, αντίθετα, μείωσε κατά 2,82% τον κίνδυνο για αιμορραγίες. Αντίθετα η μελέτη STOPDAPT-2 έδειξε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα είχε χειρότερα αποτελέσματα συγκριτικά με την 12μηνια χορήγηση της ασπιρίνης με την κλοπιδογρέλη. Το θέμα έγινε ακόμα πιο σύμπλοκο με τη δημοσίευση μεγάλης μετα-ανάλυσης 32145 ασθενών από 5 τυχαιοποιημένες μελέτες, στην οποία φάνηκε ότι η διακοπή της ασπιρίνης 3 μήνες μετά από τη PCI δεν αυξάνει τα ισχαιμικά επεισόδια, ενώ μειώνει κατά 37% τον σχετικό κίνδυνο για αιμορραγίες. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη TWILIGHT-HBR με μονοθεραπεία με

τικαγκρελόρη για 3 μήνες μετά από τη PCI. Φαίνεται λοιπόν ότι η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν υστερεί σε κάποιες ομάδες από τη 12μηνη.

Σημαντικές μελέτες παρουσιάσθηκαν και για την αποκλιμάκωση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από PCI. Έτσι η μελέτη TALOS-AMI ήταν η πρώτη που έδειξε ότι μπορούμε να αλλάξουμε την τικαγκρελόρη σε κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με σχεδόν υποδιπλασιασμό των συμβαμάτων από 8,2 σε 4,6%, κυρίως μέσω της μείωσης των αιμορραγικών επεισοδίων. Ακόμη η μελέτη HOST-EXAM έδειξε ότι η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη 6-18 μήνες μετά από PCI έναντι της ασπιρίνης είχε καλύτερα αποτελέσματα στο σύμπλοκο τελικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, εγκεφαλικό, επανεισαγωγές και αιμορραγίες).

Στο πεδίο των **δομικών καρδιοπαθειών** και ειδικά με τη διακαθητηριακή αντιμετώπιση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) δημοσιεύθηκαν οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες των Αμερικανικών και Ευρωπαϊκών Εταιρειών, στις οποίες χαλάρωσαν τα όρια της χρήσης TAVI. Έτσι συστήνουν σε ηλικίες πάνω από 75 την TAVI, ενώ τη χειρουργική αντικατάσταση μόνο σε ασθενείς με χαμηλό διεγχειρητικό κίνδυνο (STS score ή EUROSCORE II < 4%). Η δε μελέτη SOLVE-TAVI έδειξε ότι οι εξελεγμένες βαλβίδες της σειράς SAPIEN και της CoreValve-Evolute δεν έχουν διαφορά ως προς τη θνησιμότητα, τα εγκεφαλικά επεισόδια, τη παραβαλβιδική διαφυγή και την ανάγκη για μόνιμο βηματοδότη. Η δε μελέτη SCOPE-2 έδειξε ότι η νεότερη βαλβίδα Accurate – neo δεν είναι εφάμιλλη της CoreValve-Evolute, διότι έχει 1,8% απόλυτη διαφορά ως προς τον κίνδυνο θανάτου ή εγκεφαλικού στο ένα έτος. Προφανώς, η μεγάλη αύξηση της παραβαλβιδικής διαφυγής (από 3 σε 10%, $p < 0,001$) μπορεί να εξηγεί αυτά τα ευρήματα. Πιθανώς, η χρήση της Accurate neo 2, η οποία έχει ποσοστό μέτριας ή σοβαρής παραβαλβιδικής διαφυγής μόλις 2,5% να λύσει τα παραπάνω προβλήματα.

Δύο μελέτες αρνητικές για τη χρήση συσκευών προστασίας για αγγειακά εγκεφαλικά κατά τη διάρκεια της TAVI δημοσιεύθηκαν το τελευταίο έτος (REFLECTI I και II) με τη χρήση της συσκευής Triguard. Η μελέτη DIRECTAVI από τη Γαλλία απέδειξε ότι η χρήση της προδιάτασης με μπαλόνι στη βαλβίδα Sapien δεν χρειάζεται να γίνεται προγραμματισμένα ως ρουτίνα, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτη (DIRECT) η οποία απέδειξε παρόμοια αποτελέσματα για τη βαλβίδα CoreValve

Όσον αφορά τα μακροχρόνια αποτελέσματα της TAVI δημοσιεύθηκε η μελέτη NOTION σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς (STS score < 3%) και έδειξε στην 8ετία παρόμοια αποτελέσματα με τη χειρουργική αντικατάσταση ως προς το θάνατο (51,8 έναντι 52,6%), το εγκεφαλικό επεισόδιο (8,3 έναντι 9,1%) και έμφραγμα (6,2 έναντι 3,8%). Η δε εκφύλιση της βαλβίδας ήταν μικρότερη στην ομάδα της TAVI (13,9 έναντι 28,3%).

Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν και από τη δική μας ομάδα σε ακόμα υψηλότερου κινδύνου ασθενείς στα 7 έτη, δείχνοντας ότι η εμπειρία των Ελλήνων χειριστών είναι σε αντίστοιχο επίπεδο με τα καλύτερα κέντρα του εξωτερικού. Το ίδιο αποτυπώνεται και από τη στατιστική υπηρεσία του ΚΕΣΥ που αναλύει τα στοιχεία από όλα τα κέντρα TAVI. Στα σημαντικά νέα του 2021 οι πρώτες εμφυτεύσεις Μγναλ σε βιοπροσθετικές βαλβίδες μιτροειδούς, σε δακτύλιο τριγώνωνας από τη Μονάδα Δομικών Καρδιοπαθειών Παθήσεων – Βαλβιδοπαθειών του Ιπποκρατείου ΓΝΑ, αλλά και ακολουθώντας από ιδιωτικές κλινικές, που ανοίγουν νέες οδούς

στην αντιμετώπιση εκφυλισμένων βιοπροσθετικών βαλβίδων και προσθετικών δακτυλίων, ιδιαίτερα στην τριγλώχινα που δεν υπάρχει κάποια άλλη αξιόπιστη εναλλακτική λύση. Τέλος, σημαντικότερη και η πρώτη διακορυφαία εμφύτευση στην Ελλάδα βαλβίδας Tendyne στη μιτροειδή στο Ωνάσειο ΚΚ. Το πρόγραμμα αυτό μπορεί να δώσει λύση σε ασθενείς με μιτροειδοπάθεια που δεν έχουν άλλο τρόπο αντιμετώπισης.

Συμπερασματικά, είχαμε σημαντικές εξελίξεις το 2021 στην Επεμβατική Καρδιολογία. Η ζυγαριά κλείνει υπέρ των νέων stent, του CABG στη σύμπλοκη στεφανιαία νόσο, της TAVI στις δομικές καρδιοπάθειες. Αντίθετα, μεγάλος χαμένος φαίνεται το FFR, ενώ η ενδοαγγειακή απεικόνιση κρατά σταθερά το ρόλο της, ενώ και η αποκλιμάκωση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής φαίνεται ότι βρίσκει έδαφος. Ας ελπίσουμε ότι μετά την πανδημία θα έχουμε την ευκαιρία να εισέλθουμε σε κανονικούς ρυθμούς αναμένοντας σημαντικές εξελίξεις στην Επεμβατική Καρδιολογία.