



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΟΙΝΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΟΥ ΜΙΛΑΝΟΥ-ΒΙΣΟΚΚΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ
ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ
ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ ΕΝΔΟΘΑΛΑΜΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΣΥΜΒΑΤΙΚΟΥΣ
ΣΤΗΝ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ
ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

ΤΣΟΤΣΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΑΘΗΝΑ

2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΟΙΝΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ»

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Τσότσιου Μιχάλη

Εξεταστική Επιτροπή

- Καθηγητής Γεώργιος Γερουλάκος, Επιβλέπων
- Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης
- Καθηγητής Αχιλλέας Χατζηϊωάννου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ.
....., συνεδρίασε σήμερα/...../2021.

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του με τίτλο
..... είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η
βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπόψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη
συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον
παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
(Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ»
ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για
τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός
«.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Καθηγητής Γεώργιος Γερούλακος, Επιβλέπων _____
- Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης _____
- Καθηγητής Αχιλλέας Χατζηϊωάννου _____

Περιεχόμενα

➤ Εισαγωγή

1. Γενικά
2. Διάγνωση στένωσης
3. Αντιμετώπιση στενώσεων
4. Ενδαγγειακή αντιμετώπιση
5. Επιπλοκές
6. Σκοπός μελέτης

➤ Βιβλιογραφική ανασκόπηση

1. Σκοπός και υποθέσεις
2. Υλικό και μέθοδος
3. Στατιστική ανάλυση

➤ Στατιστικά και περιγραφικά αποτελέσματα

1. Χαρακτηριστικά πληθυσμών
2. Αποτελέσματα
3. Πίνακες

➤ Συζήτηση

➤ Συμπεράσματα

➤ Περίληψη

➤ Abstract

➤ Βιβλιογραφία

Εισαγωγή

Γενικά

Η νεφρική νόσος αποτελεί μία σημαίνουσα νόσο παγκοσμίως, έχοντας επίπτωση τόσο στην παγκόσμια θνησιμότητα όσο και θνητότητα. Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) άγγιζε το 2017 το 9.1% με θετική μεταβολή της τάξης του 29,3% από το 1990 και αφορούσε 697.5 εκατομμύρια ανθρώπους.¹ Αν και η ανάγκη αντιμετώπισης της χρόνιας νεφρικής νόσου με αιμοκάθαρση ή/και μεταμόσχευση νεφρού αφορά μόνο το 1% των ασθενών με ΧΝΝ, παραμένει η πιο ακριβή από τις χρόνιες παθήσεις και μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης σημαντικά. Η σημασία της πρόσβασης στην αιμοκάθαρση φαίνεται από τις στατιστικές μελέτες θνητότητας στις χώρες που το κόστος της την καθιστά δυσπρόσιτη σε μεγάλο τμήμα των ασθενών.² Όλα τα ανωτέρω υποδεικνύουν την ανάγκη καλής ποιότητας αιμοκάθαρσης, η οποία εξαρτάται από την αξιοπιστία και ακεραιότητα της αγγειακής πρόσβασης.

Για τους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι πρόκειται να ξεκινήσουν αιμοκάθαρση υπάρχουν τρεις επιλογές για αγγειακή πρόσβαση, ο Κεντρικός Καθετήρας Αιμοκάθαρσης, η Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία (arteriovenous fistulae, AVF) και η Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία με τη χρήση μοσχεύματος (arteriovenous graft, AVG). Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της KDOQI η επιλογή εξαρτάται από το «Σχέδιο Ζωής» του ασθενούς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Ανάλογα με το προσδόκιμο ζωής και την κατάσταση του ασθενούς, και πάντα με τη σκέψη στην πιθανή μελλοντική ανάγκη για άλλη μορφή αγγειακής πρόσβασης επιλέγεται μια από τις τρεις επιλογές. Η πιο συχνή μορφή αγγειακής πρόσβασης λόγω της καλύτερης ανοχής της από τους ασθενείς και των μικρότερων ποσοστών λοιμώξεων είναι η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία.

Διάγνωση στένωσης

Η λειτουργικότητα της πρόσβασης ελέγχεται από έμπειρους ιατρούς ή νοσηλευτές, οι οποίοι μπορούν να διακρίνουν κλινικά σημεία δυσλειτουργίας λόγω στένωσης της, με πολύ καλά ποσοστά ευαισθησίας . Ετερόπλευρο οίδημα του άκρου, μεταβολές του καρδιακού σφυγμού (αδύναμος σφυγμός ή δύσκολος να πιεστεί στην περιοχή της στένωσης), παθολογικός ροίζος (αδύναμος ή διακοπτόμενος) μόνο συστολικός στην περιοχή της στένωσης, παθολογικό φύσημα (υψίσυχο συνήθως), εκσεσημασμένο collapse του φλεβικού στελέχους κατά την ανύψωση του άκρου είναι τα κύρια σημεία που ελέγχονται κλινικά. Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης μπορούν να αναγνωριστούν και άλλα σημεία και συμπτώματα στένωσης της αγγειακής πρόσβασης. Πρώτη δυσκολία στην παρακέντηση, αναρρόφηση θρόμβων, αδυναμία επίτευξης του επιθυμητού ρυθμού αιμοδιάλυσης, παρατεταμένη αιμορραγία από το σημείο παρακέντησης για περισσότερες από τρεις συνεχόμενες συνεδρίες συσχετίζονται με στένωση της AVF. Ακόμη, επικουρικά δρουν στον έλεγχο της λειτουργίας δείκτες όπως ο λόγος μείωσης ουρίας ή Kt/V και η μέτρηση της αιματικής ροής με σκοπό να διαγνωσθεί πρόβλημα οποιαδήποτε ανωμαλία.

Η στένωση είναι η πιο συχνή επιπλοκή μετά τη δημιουργία της επικοινωνίας και είναι συνήθως αποτέλεσμα νεοενδοθηλιακής υπερπλασίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ταχύ πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων. Τυπικές θέσεις εμφάνισης στενώσεων είναι παρά την αναστόμωση, στο τόξο της κεφαλικής φλέβας στην βραχιονοκεφαλική και στο μετατοπισμένο φλεβικό τμήμα στην βραχιονοβασιλική επικοινωνία.³

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την ενδαγγειακή αντιμετώπιση μόνο των κλινικά και αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων (δηλαδή στενώσεων που προκαλούν μείωση του αυλού του αγγείου κατά 50% ή περισσότερο). Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό που ανησυχεί του κλινικούς ιατρούς είναι η μείωση της αιματικής ροής Qa, που θα οδηγήσει σε ανεπαρκή αιμοκάθαρση και θρόμβωση

της AVF.^{12.13} Ο σκοπός της πρώιμης διάγνωσης είναι η καλύτερη λειτουργία και η μείωση του κινδύνου θρόμβωσης και απώλειας της αγγειακής πρόσβασης.

Αντιμετώπιση στενώσεων

Παρότι οι ενδαγγειακές τεχνικές είναι γρήγορες και με μικρή μετεγχειρητική νοσηλεία, η πρωτογενής βατότητα τους με το συμβατικό μπαλόνι παραμένει σχετικά χαμηλή και κυμαίνεται μεταξύ 26 – 58% στον πρώτο χρόνο. Η διαδερμική επέμβαση για τη θεραπεία στενώσεων μια αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας είναι μια επέμβαση χωρίς την ανάγκη νοσηλείας, ενώ δίνεται η ευκαιρία άμεσης αιμοκάθαρσης με τη χρήση της AVF. Η απώλεια αίματος είναι ελάχιστη, ενώ η μετεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς είναι άριστη. Παρόλα αυτά, περίπου 15% των στενώσεων μπορεί να είναι ανθεκτικά στην διάταση του μπαλονιού, λόγω της ελαστικής επαναφοράς τους, και να επανεμφανιστούν άμεσα ακόμη και αν αρχικά φαινόταν επιτυχής η διάταση.

Η τοπική αναισθησία είναι επαρκής αναλγησία για την παρακέντηση της AVF, όμως η διάταση της βλάβης με τη χρήση μπαλονιού πιθανά εκλύει αρκετό πόνο για το ασθενή και τότε επαρκής νάρκωση θα είναι αναγκαία. Μιδαζολάμη με μικρή ποσότητα φαιντανύλης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτή την περίπτωση.

Η επέμβαση ξεκινά με την παρακέντηση της AVF με φορά προς τη βλάβη και με τη χρήση βελόνας 18 ή 21 Fr. Μετά την παρακέντηση, ένα οδηγό σύρμα 0,035 inch εισέρχεται στη φλέβα και με οδηγό αυτό ένα θηκάρι είτε 6 είτε 7 Fr χρησιμοποιείται. Απαραίτητος είναι ο αγγειογραφικός έλεγχος ολόκληρου του δικτύου έως την άνω κοίλη φλέβα και του αρτηριακού στελέχους της AVF. Αξιολογούνται τότε η τοποθεσία, το μέγεθος και ο αριθμός των στενωτικών βλαβών.

Ενδαγγειακή αντιμετώπιση

Διάφοροι τύποι μπαλονιών έχουν χρησιμοποιηθεί για την ενδαγγειακή αντιμετώπιση των στενώσεων αυτών και έχουν πλήρως αντικαταστήσει την ανοικτή αντιμετώπιση. Έχουν χρησιμοποιηθεί συμβατικά μπαλόνια (Common balloons, CB), μπαλόνια υψηλών πιέσεων (high pressure balloons, HPB), cutting balloons και μπαλόνια επικαλυμμένα με φάρμακα (drug-coated balloons, DCB), και κατά κύριο λόγο πακλιταξέλη. Τα απλά μπαλόνια έχουν ένα εύρος πίεσης που μπορούν να εφαρμόσουν στο αγγείο μεταξύ 16 και 20 atm. Τα cutting balloons έχουν στην επιφάνεια τους, 3 ή 4 μικρά μαχαίρια που ονομάζονται αθηροτόμοι. Τα μπαλόνια αυτά χρησιμοποιούνται είτε ως πρώτη γραμμή θεραπεία σε στενωτικές βλάβες για να μειωθεί το αγγειακό τραύμα είτε ως δευτερογενής σε ανθεκτικές στενώσεις. Υπάρχουν λίγες έρευνες, κυρίως μελέτες παρατήρησης, οι οποίες όμως επιδεικνύουν αρκετά καλά αποτελέσματα, με πρωτογενή βατότητα να κυμαίνεται μεταξύ 76 και 92%.^{14,15} Τα επικαλυμμένα αυτά μπαλόνια απελευθερώνουν κατά τη χρήση τους στοχευόμενα φαρμακευτική ουσία που δρα εναντίον του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, προκαλώντας κυτταρική απόπτωση και αναστέλλοντας την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και βοηθά με αυτό το τρόπο στην πρόληψη της νεοενδοθηλιακής υπερπλασίας⁴. Ερωτήματα υπάρχουν ακόμη στην διάρκεια της διαστολής του μπαλονιού, καθώς και στην πίεση που πρέπει να φτάσει. Μετά το τέλος της επέμβασης και το αγγειογραφικό έλεγχο, τα υλικά αφαιρούνται και η αιμόσταση συνήθως επιτυγχάνεται με εφαρμογή πίεσης στο σημείο της παρακέντησης.

Επιπλοκές

Όπως όλες οι επεμβάσεις, έτσι και η διαδερμική αγγειοπλαστική των AVFs έχει επιπλοκές. Οι συσχετιζόμενες με την επέμβαση επιπλοκές ταξινομούνται σύμφωνα με τις οδηγίες της Εταιρίας Επεμβατικής Ακτινολογίας. Έτσι, όλες οι επιπλοκές εντός 30 ημερών από την επέμβαση θεωρούνται συσχετιζόμενες με αυτή. Αυτές μπορεί να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με αν σχετίζονται με σπασμό

της φλέβας, με κάκωση των τοιχωμάτων της φλέβας ή τεχνικές επιπλοκές. Η πιο σημαντική από αυτές είναι η αγγειακή ρήξη με εξαγγείωση, η οποία ευτυχώς είναι αρκετά σπάνια. Μόλις η εξαγγείωση εξακριβωθεί πρέπει να αναζητηθεί αν είναι σταθερή ή αν αυξάνεται σε μέγεθος και αν επηρεάζει τη ροή του αίματος στο αγγείο. Αν είναι σταθερή και δεν επηρεάζει τη ροή στο αγγείο η συντηρητική αντιμετώπιση με αναλγησία είναι αρκετή και η επέμβαση θεωρείται επιτυχημένη. Αν η εξαγγείωση παρότι σταθερή επηρεάζει τη ροη στο αγγείο, τότε γίνεται ενδαγγειακά επιπωματισμός με μπαλόνι στο σημείο της εξαγγείωσης για μερικά λεπτά και επαναλαμβάνεται όσο χρειαστεί. Η επιπλοκή αυτή θεωρείται σημαντική. Όταν η εξαγγείωση δεν είναι σταθερή σημαίνει ενεργός αιμορραγία. Η πρώτη αντιμετώπιση είναι η ενδαγγειακή τοποθέτηση ενός καλυμμένου stent αποκλείοντας τη βλάβη. Αν αυτό αποτύχει χρησιμοποιείται κεντρικά ένα μπαλόνι με σκοπό τη θρόμβωση της AVF και κατάργηση της.¹⁶

Σκοπός μελέτης

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) που δημοσιεύτηκαν το 2019 και μετα-αναλύσεις που δημοσιεύτηκαν μέχρι και το 2020 δεν προτείνουν τη χρήση των επικαλυμμένων μπαλονιών καθώς δεν τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά στατιστικά σημαντική υπεροχή τους. Ακόμη υπήρξαν μελέτες, με κύρια τη μελέτη των Katsanos et al⁵ που κατεδείκνυαν τη αυξημένη θνητότητα που συσχετιζονταν με τη χρήση των μπαλονιών αυτών.

Η μελέτη που παρουσιάζεται αφορά μετα-ανάλυση όλων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών από το 2015 έως σήμερα και έχει ως σκοπό να δείξει τη στατιστική σημαντική υπεροχή των επικαλυμμένων μπαλονιών στην αντιμετώπιση στενώσεων αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Στις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν το 2019 από την KDOQI αναφέρεται ότι ως πρωτογενής θεραπεία στενωτικών βλαβών σε AVFs και AVGs, που είναι κλινικά και αγγειογραφικά σημαντικές, προτείνεται η ενδαγγειακή αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Οι συγγραφείς προτείνουν τη επιβεβαίωση των κλινικών ενδείξεων στένωσης της AVF με απεικόνιση του αγγειακού δικτύου. Κλινικά σημεία σημαντικής στένωσης είναι το ετερόπλευρο οίδημα του σκέλους, μεταβολές του σφυγμού πριν και μετά τη στένωση, παθολογικό φύσημα, αδυναμία επίτευξης της επιθυμητής ροής διάλυσης, δυσκολία παρακέντησης, αναρρόφηση θρόμβων και παρατεταμένη αιμορραγία από το σημείο παρακέντησης. Συνεχίζοντας, παρατηρούν ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να προκριθεί κάποιο μπαλόνι είτε cutting είτε DCB έναντι του συμβατικού μπαλονιού.³

Από το 2015 έχουν γίνει 16 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συγκρίνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης των DCB σε στενωτικές βλάβες αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών. Η κλινική σημασία και η μελέτη γύρω από το αντικείμενο οδήγησε στη συγγραφή αρκετών μετα αναλύσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων τα τελευταία χρόνια. Η τελευταία συστηματική ανασκόπηση που περιλαμβάνει 12 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και 4 μελέτες κοόρτης δημοσιεύτηκε το Δεκέμβριο του 2020 και είναι η πρώτη που επιδεικνύει ότι η αγγειοπλαστική με DCB σχετίζεται με αυξημένη πρωτογενή βατότητα σε AVFs σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική με συμβατικό μπαλόνι, χωρίς να διαφέρει η θνητότητα μεταξύ των ομάδων μεσοπρόθεσμα, αναμένοντας τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.⁶

Τρεις ακόμα μετα-αναλύσεις έγιναν το 2020, μόνο μια περιλαμβάνει αποκλειστικά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και αναλύοντας 976 ασθενείς δεν καταλήγει σε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρωτογενή βατότητα στους 6 μήνες με [RR, 0.75; 95% CI, 0.56, 1.01; p=0.06] και στους 12 μήνες με [RR 1.00; 95% CI 0.98, 1.02;p=0.95] Ακόμα και στην υποομάδα που εξαιρεί την κεντρική φλεβική στένωση δεν καταδεικνύεται κάποια ανωτερότητα των DCBs και οι επιπλοκές

σχετιζόμενες με την επέμβαση δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Καταληκτικά, αναφέρουν οι συγγραφείς ότι αν και δεν αναγνωρίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά, νέες μελέτες αναμένονται για να καταδείξουν την χρησιμότητα των DCBs.^{7.8.9}

Ακόμη, υπήρξαν μελέτες με πιο σημαντική αυτή του Katsanos et al στο Journal of the American Heart Association (JAHA) το 2018, που μελετώντας τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συνέκριναν τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών από οποιαδήποτε αιτία χωρίζοντας τους σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε DCB και σε ασθενείς με (percutaneous transluminal angioplasty) PTA. Στο έτος τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, όμως στα δυο έτη παρακολούθησης ο κίνδυνος ήταν σαφώς μεγαλύτερος στην υποομάδα των DCBs (7.2% vs 3.8%). Αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Dinj et al στο Journal of Endovascular Therapy 2019 δείχνοντας μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο υποομάδες όσο αφορά την θνητότητα.^{10.11}

Σκοπός και Υποθέσεις

Η παρούσα μετα-ανάλυση θα πραγματευτεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DCB σε σχέση με την αγγειοπλαστική με το συμβατικό μπαλόνι, μελετώντας 17 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές από το 2015 έως και σήμερα. Θα αναλυθούν η πρωτογενής βατότητα στους 6 και στους 12 μήνες μετά από αγγειοπλαστική για κλινικά και απεικονιστικά σημαντικές στενώσεις AVF σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και η υπόθεση της αυξημένης βατότητας με τη χρήση των DCBs, καθώς και η θνητότητα των ασθενών στις ομάδες αυτές.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήσαμε εκτενής βιβλιογραφική έρευνα στις PubMed, EMBASE και Cochrane Controlled Register of Trials από το 2015 έως και 01/05/2021. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν έρευνες που πληρούσαν τα εξής κριτήρια: 1) τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές 2) αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με στενωτικές βλάβες σε αγγειακή πρόσβαση 3) υπολογισμένη πρωτογενής βατότητα στους 6 και/ ή στους 12 μήνες 4) άμεση σύγκριση μεταξύ αγγειοπλαστικής με DCB και με συμβατικό ή HPB μπαλόνι.

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν ήταν ο τύπος του μπαλονιού που χρησιμοποιήθηκε, το έτος δημοσίευσης της εργασίας, ο τύπος της στένωσης, οι μήνες παρακολούθησης, το προϋπάρχον ατομικό αναμνηστικό των ασθενών. Τα κλινικά αποτελέσματα που αναζητήθηκαν ήταν η πρωτογενής βατότητα της αντιμετωπισθείσας στένωσης στους 6 και στους 12 μήνες. Ακόμη, αναλύθηκε η βατότητα στην υποομάδα των AVF καθώς και η θνητότητα στο 1 έτος παρακολούθησης.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων υπολογίστηκε ο λόγος πιθανοτήτων OR για τη πρωτογενή βατότητα, καθώς και ο σταθμισμένος μέσος όρος των ποσοστών της βατότητας σε κάθε ομάδα. Ακόμη, υπολογίστηκε η μεταβολή του αποτελέσματος με την αφαίρεση οποιασδήποτε μελέτης από την έρευνα και ο λόγος κινδύνου RR για τη θνητότητα των ασθενών με τη χρήση DCBs. Όλα τα στατιστικά υπολογίσθηκαν με το DerSimonian-Laird model για random-effects.

Περιγραφικά και Στατιστικά Αποτελέσματα

Συνολικά 1653 έρευνες βρέθηκαν στις ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες. Μετά από αποκλεισμό όλων των εργασιών που δεν πληρούσαν τα κριτήρια που είχαμε θέσει, 17 εργασίες συμμετείχαν στην μετα-ανάλυση.

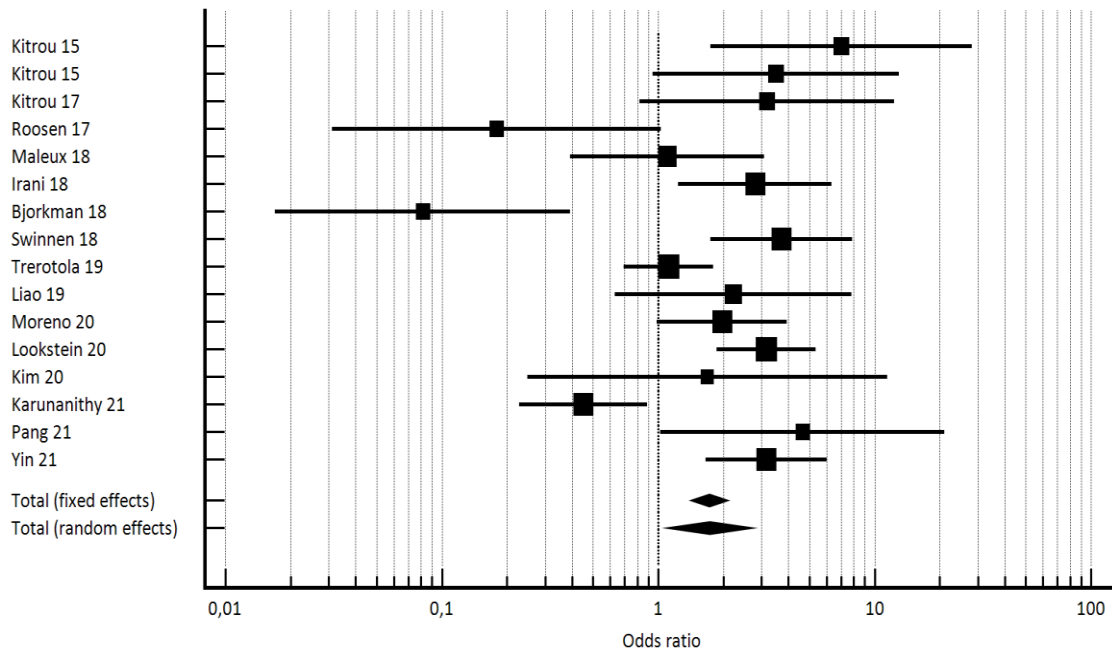
Χαρακτηριστικά πληθυσμών

Τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών των μελετών που επιλέχθηκαν συνοψίζονται στον πίνακα 1. Τέσσερις εργασίες χρηματοδοτήθηκαν από εταιρίες κατασκευαστές των υλικών και οι υπόλοιπες ήταν ανεξάρτητες. Από 17, οι εννέα ήταν πολυκεντρικές, ενώ 14 ήταν τυφλές για τους ασθενείς. Έξι εκ των εργασιών χρησιμοποίησαν μπαλόνια υψηλής πίεσης ως βάση σύγκρισης για τα DCB. Εννιά από αυτές συμπεριέλαβαν μόνο AVF, επτά είτε AVF είτε AVG και μία μόνο AVG. Η παρακολούθηση έγινε κυρίως με κλινική εξέταση από εξειδικευμένο προσωπικό, όπως προτείνουν και οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDOQI, αλλά και με υπερηχογραφικό ή αγγειογραφικό έλεγχο. Στις περισσότερες των μελετών το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν η πρωτογενής βατότητα της υπό εξέτασης βλάβης, ενώ στις υπόλοιπες υπολογίστηκε ως δευτερογενές αποτέλεσμα. Όλα τα ανωτέρω χαρακτηριστικά αναγράφονται στον πίνακα 2. Συνολικά 1879 ασθενείς συμμετείχαν στις 17 μελέτες, τυχαίοι 941 και 938 για αντιμετώπιση με DCB και CB αντιστοίχως.

Αποτελέσματα

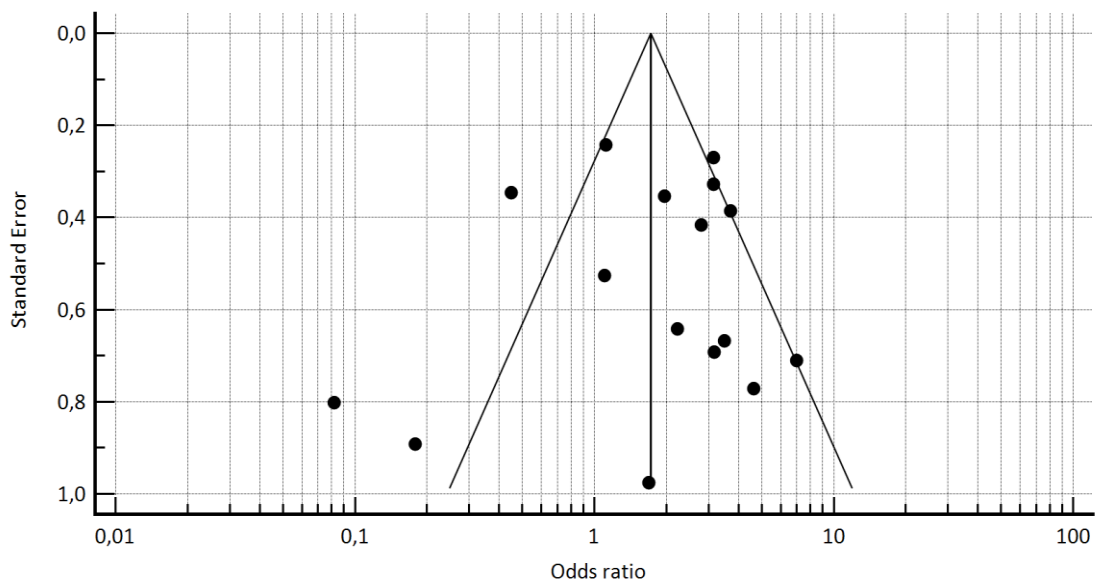
Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των 16 μελετών, οι οποίες υπολογίζουν πρωτογενή βατότητα στους 6 μήνες, όπως φαίνεται στον πίνακα 3, έδειξε σταθμισμένη μέση πρωτογενή βατότητα στους 6 μήνες 67,4% [95% CI (59.49 , 74.95)] και 53.72% [95% CI (45.01 , 62.32)] στις ομάδες των DCB και CB αντιστοίχως. Η αύξηση της βατότητας με τη χρήση DCB είναι στατιστικά σημαντική με Odds ratio

1.74; 95% CI (1.098 , 2.752); $p = 0.018$ σε σχέση με το CB. Παρατηρείται ετερογένεια ιδιαίτερα σημαντική με $I^2=74.65\%$ και για αυτό το λόγω αναλύθηκαν δυο υποομάδες μόνο για τη σύγκριση DCB και CB σε AVF αποκλειστικά.

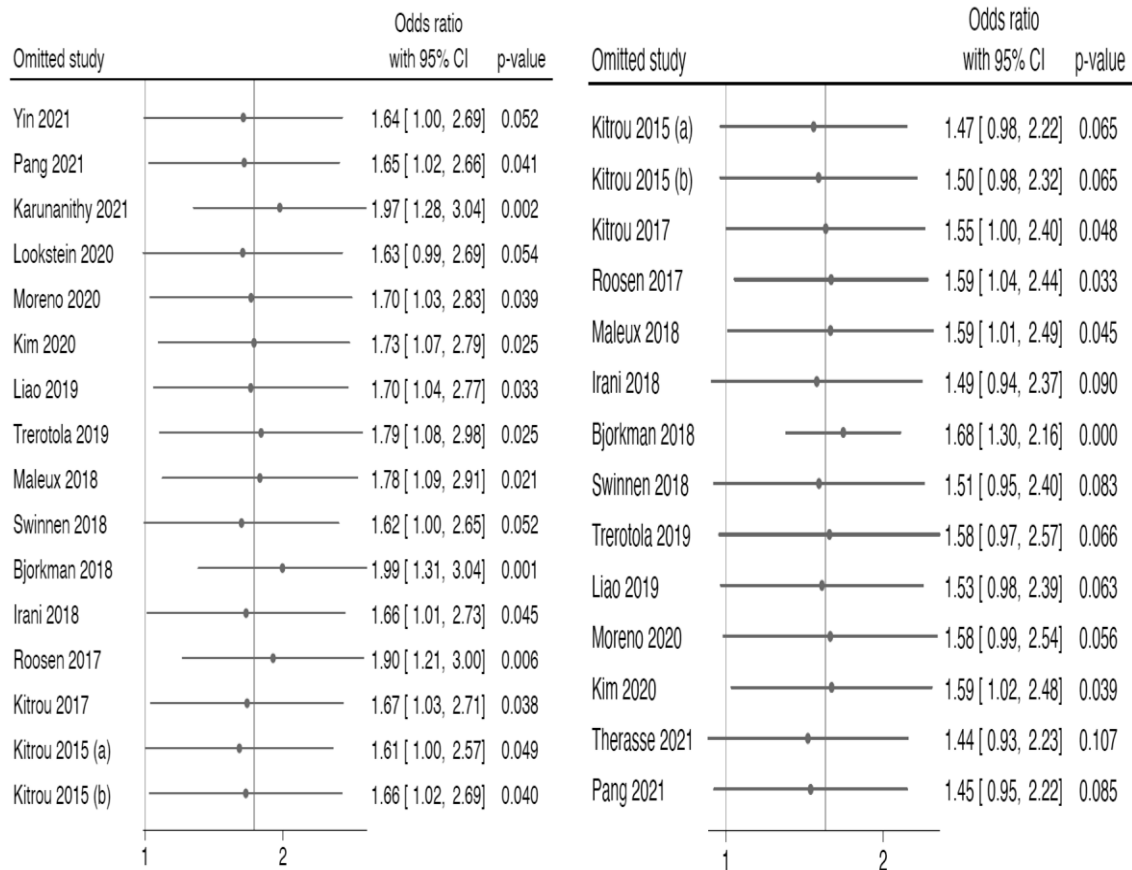


Εικόνα 1. Forest plot Odds ratio για πρωτογενή βατότητα στους 6 μήνες

[OR 1.74;(95% CI 1.098,2.752); $p = 0.018$, $I^2=74.65\%$], οι αντίστοιχες τιμές αναζητούνται στον Πίνακα 4



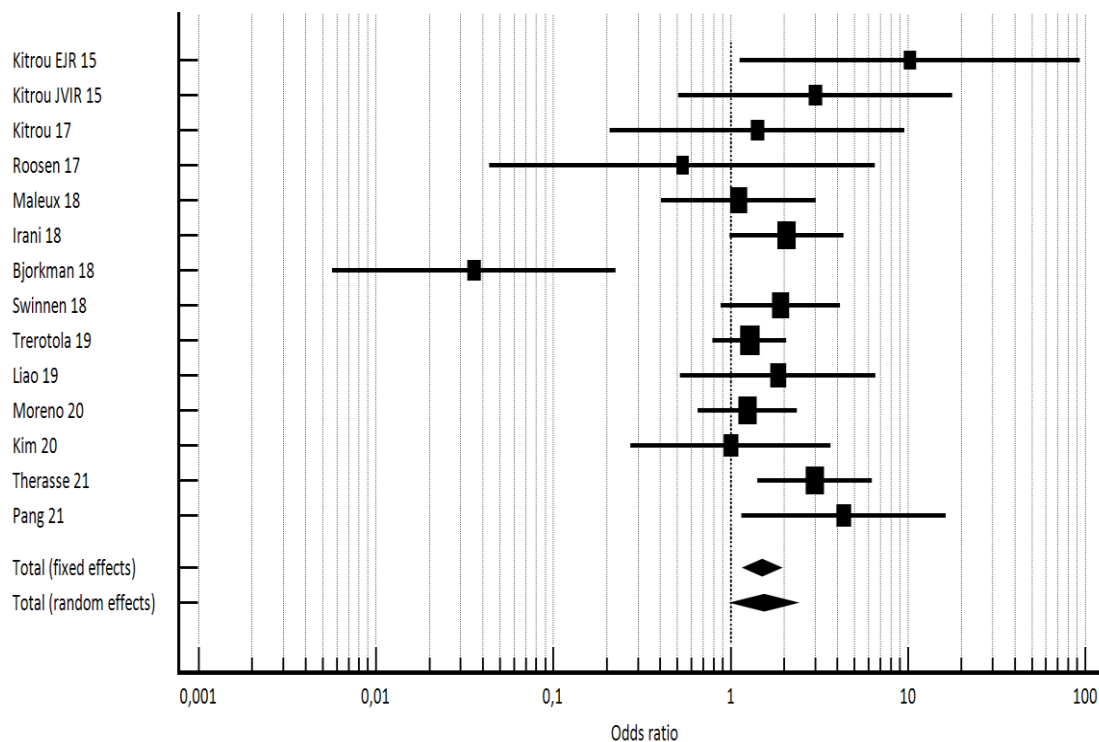
Εικόνα 2. Funnel plot OR για βατότητα στους 6 μήνες



Εικόνα 3. Forest plots των odds ratio αν αφαιρεθεί οποιαδήποτε μελέτη από την ανάλυση στους 6 και στους 12 μήνες αντίστοιχως

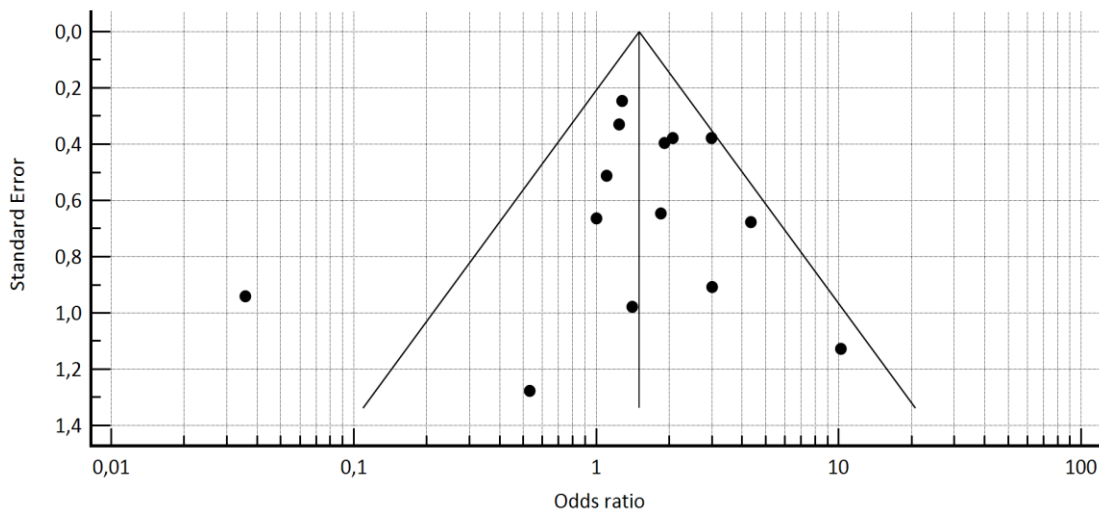
Από τη σύγκριση της βαρύτητας μεταξύ των μελετών μόνο ο αποκλεισμός τριών εξ αυτών (Yin et al, Lookstein et al, Swinnen et al) δύναται να επηρεάσει τη στατιστική σημασία του αποτελέσματος για τους 6 μήνες, ενώ ο αποκλεισμός μια εκ των μελετών των Bjorkman et al, Karunanithy et al ή Roosen et al σχεδόν μηδενίζει την τιμή του p. Αντίθετα, το αποτέλεσμα για τους 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική επηρεάζεται με την αφαίρεση αρκετών εκ των μελετών.

Για τη πρωτογενή βατότητα στους 12 μήνες αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 14 μελετών καταδεικνύοντας αναλόγως σταθμισμένη μέση πρωτογενή βατότητα 39,72% [95% CI (31.05 , 48.69)] και 31.30% [95% CI (22.93 , 40.29)] αντίστοιχα. Όταν η αγγειοπλαστική πραγματοποιείται με τη χρήση DCB η πιθανότητα βατότητας είναι αυξημένη με OR 1.55; 95% CI (1.021 , 2.354); $p = 0.039$, $I^2 = 53.8\%$ σε σχέση με την αγγειοπλαστική με συμβατικό μπαλόνι.



Εικόνα 4. Forest plot Odds ratio πρωτογενούς βατότητας στους 12 μήνες

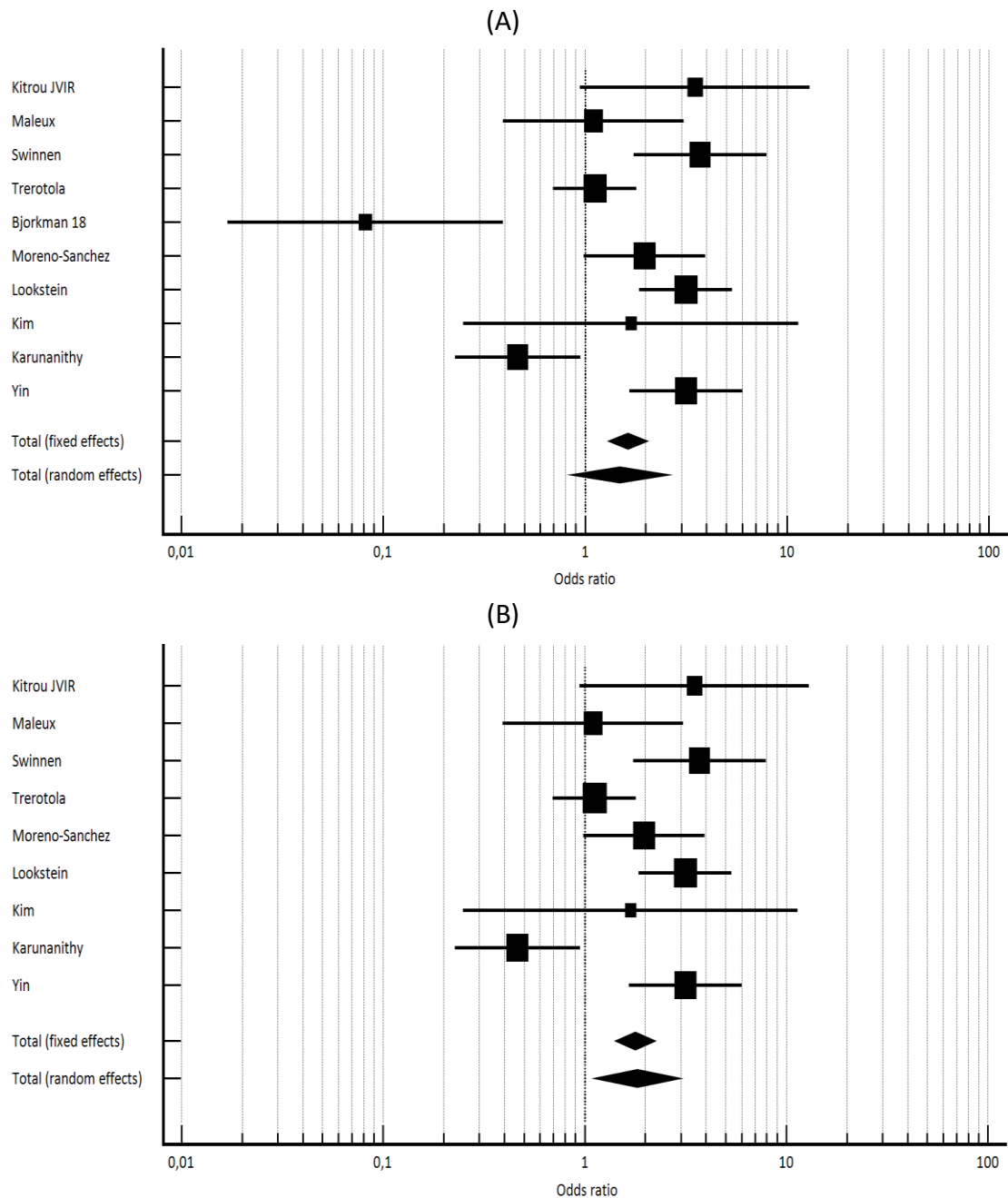
[OR 1.55; (95% CI 1.021,2.354); p = 0.039], I²=53.8%], οι αντίστοιχες τιμές αναζητούνται στον Πίνακα 5



Εικόνα 5. Funnel plot των OR στους 12 μήνες

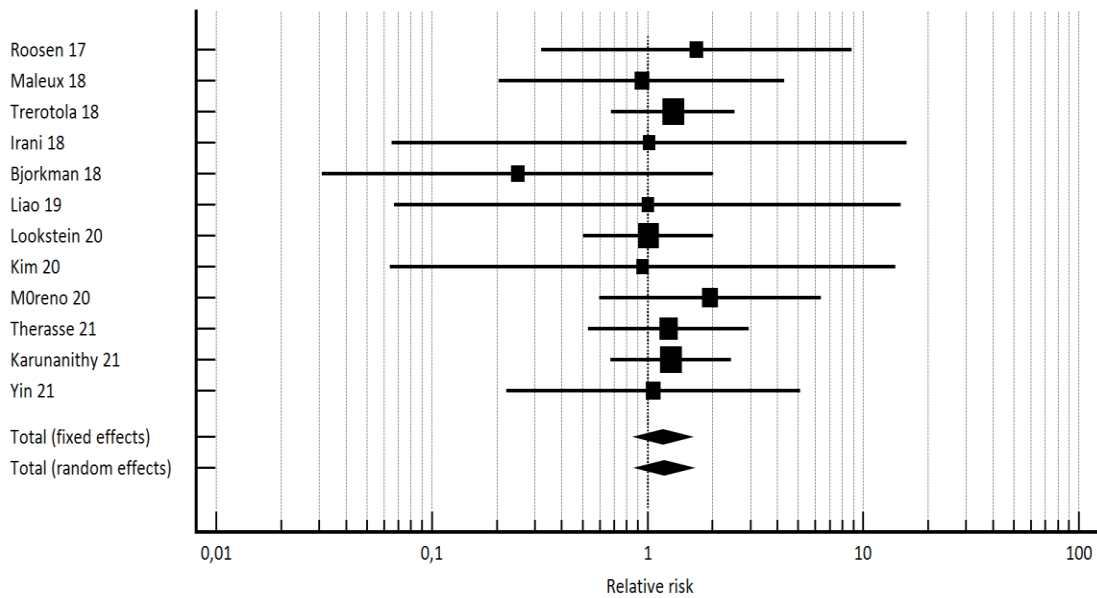
Αναλύοντας τις δέκα μελέτες που συμπεριέλαβαν μόνο AVFs ο λόγος πιθανοτήτων της πρωτογενούς βατότητας μεταξύ των δύο ομάδων ήταν OR 1.49; 95% CI (0.85 , 2.61); p = 0.169 με I²= 80% δείχνοντας μη στατιστική υπεροχή των DCBs, με σημαντικό βαθμού ετερογένεια δείγματος. Επαναλαμβάνοντας την ανάλυση εξαιρώντας την μελέτη του Bjorkman, που έχει ακραίες παρατηρήσεις και

αυξάνει σημαντικά την ετερογένεια του δείγματος, ο λόγος OR της σύγκρισης της πρωτογενούς βατότητας μεταξύ των δύο τεχνικών είναι 1.825; (1.113 , 2.99); $p = 0.017$ με $I^2=73,7\%$. Έτσι καταδεικνύεται στατιστικά τόσο το σημαντικό όφελος από τη χρήση των DCBs σε AVF για την αντιμετώπιση στενωτικών βλαβών, όσο και την ανάγκη νέων μελετών που θα στηρίζουν αυτό το αποτέλεσμα.



Εικόνα 6. Forest plots σχετικού κινδύνου πρωτογενούς βατότητας στους 6 μήνες σε (A) AVF και (B) σε AVF εξαιρώντας τη μελέτη του Bjorkman

Ακόμη, συγκρίναμε τη θνητότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων. Ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας στο έτος από την επέμβαση υπολογίστηκε ίσος με 1.194; 95% CI (0.879 , 1.622); $p = 0.256$, δηλαδή ο κίνδυνος αν και παρατηρείται αυξημένος στην ομάδα των DCB, ελέγχεται μη στατιστικά σημαντικός.



Εικόνα 7. Forest plot σχετικού κινδύνου θανάτου στους 12 μήνες μετά από αγγειοπλαστική με DCB ή CB

Πίνακες

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού

	Ηλικία (έτη)		Σακχαρώδης Διαβήτης (%)		Υπέρταση (%)		De novo βλάβη (%)		AVF (%)	
	DCB	CB	DCB	CB	DCB	CB	DCB	CB	DCB	CB
Kitrou EJR (2015)¹⁷	66	63	20	20	15	10	-	-	35	35
Kitrou JVIR (2015)¹⁸	64	57	20	35	15	15	-	-	100	100
Kitrou (2017)¹⁹	57	57	55	65	-	-	25	40	50	45
Roosen (2017)²⁰	80	83	37.5	22.2	43.8	38.9	0	0	83.5	83.3
Maleux (2018)²¹	69	67	-	-	-	-	38.7	45.5	100	100
Irani (2018)²²	59	59	62.7	56.7	93.2	91.7	-	-	88.1	76.7
Bjorkman (2018)²³	67	67	61.1	61.1	77.8	88.9	-	-	100	100
Swinnen (2018)²⁴	65	65	41.2	18.3	17.6	10	0	0	100	100
Trerotola (2019)²⁵	64	61	58.2	65.3	94.3	98.6	15,2	13,4	100	100
Liao (2019)²⁶	70	66	77.3	54.5	81.8	50	-	-	0	0
Moreno-Sanchez (2020)²⁷	69	71	28.5	23	65.7	70.5	58.6	63.4	100	100
Lookstein (2020)²⁸	65	65	62.9	68.8	91.2	94.4	74.1	75	100	100
Kim (2020)²⁹	61	64	80	78.9	-	-	75	84.2	100	100
Therasse (2021)³⁰	64	67	61.7	71.7	86.7	81.7	64.4	65	90	91.7
Karunanithy (2021)³¹	70	64	54.7	43.4	-	-	47.1	41.8	100	100
Pang (2021)³²	58	57	30	20	100	90	20	30	65	75
Yin (2021)³³	56	54	35	35	85	84	90	89	100	100

Συντομογραφίες: CB, common balloon, DCB, drug-coated balloon, AVF, arteriovenous fistulae

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των υπό εξέταση μελετών

	Σχεδίαση	Τύπος Μπαλονιού		Παρακολούθηση	Αποτέλεσμα
		DCB	Control		
Kitrou EJR (2015)¹⁷	Single center, Single blinded	IN.PACT; Medtronic	HPB	Κλινική εξέταση Αγγειογραφία ανά 2 μήνες	Πρωτογενής βατότητα στένωσης στο έτος
Kitrou JVIR (2015)¹⁸	Single center, Non blinded	IN.PACT Medtronic	HPB	Κλινική εξέταση	Ελευθερία επανεπέμβασης στο έτος
Kitrou (2017)¹⁹	Single center, single blinded	Lutonix; Bard	HPB	Κλινική εξέταση	6 μήνες ελεύθερος επανεπέμβασης
Roosen (2017)²⁰	Multi center, Single blinded	IN.PACT; Medtronic	CB	U/S σε 3, 6, 9 και 12 μήνες	Ελευθερία επανεπέμβασης
Maleux (2018)²¹	Multi center, single blinded	IN.PACT Medtronic	CB	Κλινική εξέταση	Πρωτογενής βατότητα στους 3, 6, 12 μήνες
Irani (2018)²²	Single center, Unblinded	IN.PACT; Medtronic	HPB	Αγγειογραφία στους 6 μήνες	Πρωτογενής βατότητα στένωσης στους 6 μήνες
Bjorkman (2018)²³	Single center, Single blinded	IN.PACT; Medtronic	CB	U/S σε 1, 6, 12 μήνες	Πρωτογενής βατότητα και απώλεια AVF στο έτος
Swinnen (2018)²⁴	Multi center, Single blinded	IN.PACT; Medtronic	CB	U/S άμεσα μετεγχειρητικά, σε 24 ώρες, 1 και 6 εβδομάδες, 3, 6, 12 μήνες	Απώλεια αυλού στις 6 εβδομάδες, στους 3, 6, 12 μήνες
Trerotola (2019)²⁵	Multi center, Single blinded, Sponsored	Lutonix; Bard	CB	Κλινική εξέταση	Ελευθερία επανεπέμβασης στους 6 μήνες
Liao (2019)	Single center, Single	IN.PACT; Medtronic	CB	Κλινική εξέταση και αγγειογραφία κάθε 2 μήνες	Πρωτογενής βατότητα στους 6 μήνες

	blinded				
Moreno-Sanchez (2020)²⁶	Multi center, single blinded, Sponsored	Passeo-18; Biotronik	HPB	Κλινική εξέταση	Πρωτογενής βατότητα στένωσης στους 6, 12 μήνες
Lookstein (2020)²⁷	Multi center, single blinded, Sponsored	IN.PACT; Medtronic	CB	Κλινική εξέταση U/S στις 30 ημέρες και 6 μήνες	Πρωτογενής βατότητα στένωσης στους 6 μήνες
Kim (2020)²⁸	Single center, Single blinded	IN.PACT; Medtronic	CB	Κλινική εξέταση	Πρωτογενής βατότητα στένωσης στους 6, 12, 24, 36 μήνες
Therasse (2021)²⁹	Multi center, Single blinded	Passeo-18; Biotronik	CB	Κλινική εξέταση Αγγειογραφία στους 6 μήνες	Απώλεια αυλού στους 6 μήνες
Karunanihy (2021)³⁰	Multi center, Non blinded	Lutonix; Bard	CB	Κλινική εξέταση	Πρωτογενής βατότητα στους 6 μήνες
Pang (2021)³¹	Single center, Single blinded	IN. PACT; Medtronic	CB	U/S 1 wk, 1,3,6,9,12 μήνες	Πρωτογενής βατότητα στους 12 μήνες
Yin (2021)³²	Multi center, single blinded Sponsored	APERTO DCB Paclitaxel	HPB	U/S στους 6 και στους 12 μήνες	Πρωτογενής βατότητα στους 6 και 12 μήνες

Συντομογραφίες: HPB, high pressure balloon, U/S, ultrasound

Πίνακας 3. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

	Αριθμός Ασθενών		Πρωτογενής βατότητα, DCB vs. CB		Θάνατος (μήνες)		Περίοδος παρακολούθησης (μήνες)
	DCB	CB	6 μήνες	12 μήνες	6	12	
Kitrou EJR (2015)	20	20	70% vs. 25%	35% vs. 5%	-	-	12
Kitrou JVIR (2015)	20	20	60% vs. 30%	25% vs. 10%	-	-	12
Kitrou (2017)	20	18	55% vs. 28%	15% vs. 11%	-	-	6
Roosen (2017)	16	18	13% vs. 44%	6% vs. 11%	-	19% vs. 11%	24
Maleux (2018)	33	31	67% vs. 65%	42% vs. 39%	9% vs. 10%	9% vs. 10%	12
Irani (2018)	59	60	81% vs. 61%	51% vs. 34%	-	2% vs. 2%	12
Bjorkman (2018)	18	18	28% vs. 78%	11% vs. 78%	0% vs. 22%	6% vs. 22%	12
Swinnen (2018)	68	60	76% vs. 47%	37% vs. 23%	-	-	12
Trerotola (2019)	141	144	70% vs. 62%	40% vs. 34%	6% vs. 4%	13% vs. 10%	24
Liao (2019)	22	22	41% vs. 9%	23% vs. 9%	0% vs. 4.5%	4.5% vs. 4.5%	12
Moreno-Sanchez (2020)	70	78	73% vs. 58%	53% vs. 47%	-	10% vs. 5%	12
Lookstein (2020)	170	160	82% vs. 59%	-	4% vs. 1%	9% vs. 9%	6
Kim (2020)	20	20	90% vs. 84%	65% vs. 68%	-	5% vs. 5%	36
Therasse (2021)	60	60	-	64% vs. 36%	8% vs. 3%	16% vs. 13%	12
Karunanithy (2021)	106	106	72% vs. 85%	-	13% vs. 10%	17% vs. 13%	6
Pang (2021)	20	20	85% vs. 55%	65% vs. 30%	-	-	12
Yin (2021)	78	83	65% vs. 37%	-	-	4% vs. 4%	12

Πίνακας 4. Odds ratio primary patency 6-month period

	Odds ratio	95% CI	Weight (%) Random
Kitrou EJR (2015)	7	1,739 , 28,175	5,1
Kitrou JVIR (2015)	3,5	0,945 , 12,966	5,39
Kitrou (2017)	3,178	0,819 , 12,337	5,23
Roosen (2017)	0,179	0,0311 , 1,027	4,04
Maleux (2018)	1,1	0,392 , 3,088	6,43
Irani (2018)	2,798	1,238 , 6,324	7,29
Bjorkman (2018)	0,0816	0,0170 , 0,393	4,54
Swinnen (2018)	3,714	1,744 , 7,909	7,53
Trerotola (2019)	1,118	0,695 , 1,798	8,56
Liao (2019)	2,222	0,631 t , 7,825	5,57
Moreno-Sanchez (2020)	1,968	0,985 , 3,934	7,78
Lookstein (2020)	3,157	1,858 , 5,362	8,38
Kim (2020)	1,687	0,249 , 11,416	3,63
Karunanithy (2021)	0,464	0,228 , 0,948	7,74
Pang (2021)	4,636	1,023 , 21,005	4,72
Yin (2021)	3,155	1,657 , 6,006	7,97
Total (random effects)	1,729	1,086 , 2,753	100

Πίνακας 5. Odds ratio primary patency 12-month period

	Odds ratio	95% CI	Weight (%) Random
Kitrou EJR (2015)	10,231	1,121 , 93,345	2,93
Kitrou JVIR (2015)	3	0,507 , 17,741	4,11
Kitrou (2017)	1,412	0,208 , 9,582	3,68
Roosen (2017)	0,533	0,0437 , 6,509	2,38
Maleux (2018)	1,105	0,405 , 3,020	8,27
Irani (2018)	2,069	0,986 , 4,339	10,57
Bjorkman (2018)	0,0357	0,00566 , 0,225	3,9
Swinnen (2018)	1,91	0,880 , 4,147	10,24
Trerotola (2019)	1,277	0,789 , 2,069	13,04
Liao (2019)	1,846	0,521 , 6,548	6,47
Moreno-Sanchez (2020)	1,242	0,651 , 2,371	11,47
Kim (2020)	1	0,273 , 3,667	6,27
Therasse (2021)	2,983	1,420 , 6,269	10,55
Pang (2021)	4,333	1,150 , 16,323	6,12
Total (random effects)	1,543	1,015 , 2,348	100

Πίνακας 6. Σύγκριση των τεσσάρων εργασιών με το μεγαλύτερο βάρος στη μελέτη

	AVF Αντιβραχίου	Διαφορά πρωτογενούς βατότητας στους 6 μήνες	DCB διάρκεια	Δόση Paclitaxel μg/mm ²	Υποτροπιάζουσα στένωση
Trerotola (2019)	100%	11,5%	115±35	2,0	71%
Lookstein (2020)	50%	22.8%	180	3,5	69,7%
Yin (2021)	78%	15%	120-180	3,0	11%
Karunanithy (2021)	-	-13%	60-120	2.0	55%

Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση καταδεικνύει την στατιστικά σημαντική υπεροχή της χρήσης DCB για αντιμετώπιση στενώσεων αγγειακής προσπέλασης νεφροπαθών ασθενών. Η πρωτογενής βατότητα των στενώσεων αυτών είναι μεγαλύτερη τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες από την επέμβαση. Ακόμη, αναλύοντας την αποτελεσματικότητα μόνο στις AVF και εξαιρώντας μια έρευνα με ακραίες τιμές καταδεικνύεται η υπεροχή των DCB και σε αυτή την υποομάδα συγκεκριμένα.

Η μόνη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν έδειξε τη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των BCD και του CB στους 6 μήνες, με λόγο 0,75; 95% CI 0.56,1.01; $p = 0.06$.⁸ Τα τελευταία δυο χρόνια υπήρξαν ανασκοπήσεις μελετών και μετα-αναλύσεις που έδειχναν τα ίδια αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη, αλλά συμπεριελάμβαναν μελέτες κοόρτης ή προοπτικές, με που οδηγούσε μεγαλύτερο bias.^{6,7,11}

Στην παρούσα εργασία κυρίαρχο ρόλο στο αποτέλεσμα έχουν τέσσερις μελέτες, οι τρεις εκ των οποίων δημοσιεύτηκαν τους τελευταίους 6 μήνες³⁴. Η σύγκριση των επιμέρους χαρακτηριστικών των εργασιών αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική, και φαίνεται στον πίνακα 4.

Η νεότερη μελέτη αυτή του Yin έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή των DCB, αλλά τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο εντυπωσιακά σε σχέση με τη μελέτη του Lookstein. Ο Yin χρησιμοποίησε ένα νέο μέσο ελέγχου και προσδιορισμού της βατότητας, τη μέγιστη συστολική ταχύτητα, ελεγχόμενη υπερηχογραφικά. Ακόμη, αν και η δόση του αντιθrombotικού φαρμάκου πακλιταξέλη που χρησιμοποιήθηκε από τους Lookstein και Yin ήταν παρόμοια, τα αποτελέσματα της μελέτης του Yin συγκλίνουν περισσότερο με αυτά του Tretotola. Έτσι φαίνεται ότι το επιχείρημα ότι η δοσολογία του φαρμάκου αυξάνει την αποτελεσματικότητα των μπαλονιών μάλλον καταρρίπτεται. Προηγούμενες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η πρώτη αγγειοπλαστική σε μια βλάβη έχει καλύτερα αποτελέσματα από τις επόμενες.³⁵ Ο περιορισμένος αριθμός υποτροπιαζόντων βλαβών στην μελέτη του Yin προκαλεί ένα περιορισμό γενίκευσης των αποτελεσμάτων, αυξάνοντας τα ποσοστά βατότητας και στις δυο ομάδες που συγκρίνονται. Επίσης, σημαντικό ρόλο έχει η τοποθεσία της βλάβης, με τις βλάβες που βρίσκονται σε AVF αντιβραχίου να έχουν καλύτερα αποτελέσματα μετά από αγγειοπλαστική.³⁶

Η μελέτη PAVE των Karunanithy et al. Ξεκίνησε το 2015, όταν οι οδηγίες από την κατασκευαστική εταιρία του μπαλονιού που χρησιμοποιήθηκε ήταν η διάρκεια εμφύσησης του μπαλονιού ήταν 60 δευτερόλεπτα. Το 2018 όταν είχε ήδη συμπεριληφθεί το 75 % των ασθενών στην έρευνα οι οδηγίες άλλαξαν και η διάρκεια εμφύσησης προτείνεται πλέον σε περισσότερο 120 δευτερόλεπτα. Αυτός είναι ένας περιορισμός της μελέτης και σύμφωνα με τους συγγραφείς μπορεί ακόμα και να δικαιολογεί τα μειωμένα αποτελέσματα πρωτογενούς βατότητας.

Από το 2018 και τη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε από τους Katsanos et al και ανέδειξε αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκαν PCB ή paclitaxel eluting stents σε σχέση με αυτούς που χρησιμοποιήθηκε το συμβατικό μπαλόνι σε παθήσεις του μηρογνυακού άξονα, η συζήτηση συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Στην έρευνα που παρουσιάστηκε τότε ανεδείχθη σημαντικά αυξημένη θνητότητα στα 2 και μέχρι και τα 5 έτη παρακολούθησης μετά από επέμβαση με συσκευή πακλιταξέλης. Το 2019 οι Schneider et al δημοσίευσαν μια ανεξάρτητη μελέτη που δεν συσχέτισε τα επίπεδα της έκθεσης με πακλιταξέλη με αυξημένα ποσοστά θνητότητας.³⁷ Στην παρούσα μελέτη συγκρίναμε τη θνητότητα στις δυο

ομάδες στο ένα έτος από την επέμβαση καταλήγοντας σε μη στατιστικά σημαντικό αλλά αυξημένο κίνδυνο για την ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με DCB.

Η πακλιταξέλη είναι ένας λιπόφιλος κυτταροτοξικός παράγοντας που προλαμβάνει την νεοεπιθηλιακή υπερπλασία, προκαλώντας κυτταρική απόπτωση και αναστολή της μετανάστευσης των λείων μυϊκών κυττάρων στο ενδοθήλιο. Προκλινικές μελέτες αναγνώρισαν πακλιταξέλη ακόμα και 180 ημέρες μετά την επέμβαση, και ακόμα σε θεραπευτικά επίπεδα. Η πακλιταξέλη μεταβολίζεται και επικρίνεται κυρίως από το ήπαρ και η νεφρική κάθαρση δεν επηρεάζει τα επίπεδα της, ώστε να χρειαστεί μετατροπή της δόσης στους νεφροπαθείς ασθενείς. Παρόλα αυτά οι μελέτες είναι σχετικά περιορισμένου πληθυσμού και θα χρειαστούν περισσότερες για να κρίνουμε την ασφάλεια της πακλιταξέλης ή του sirolimus στα μπαλόνια ενδαγγειακών τεχνικών.

Η υψηλή ετερογένεια που παρατηρείται στην μεγάλη πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων μας ωθεί να αναζητήσουμε τα αίτια. Η τεχνολογία των DCB συνεχώς προοδεύει και πρέπει όλες οι καινούργιες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές να εναρμονιστούν με νέες ενιαίες οδηγίες, ώστε να μην εγείρονται ερωτήματα για τα αποτελέσματά τους. Ο χρόνος, η πίεση του μπαλονιού, καθώς και ο δόση της πακλιταξέλης είναι διαφορετικά μεταξύ των ήδη υπαρχόντων μελετών. Οι βλάβες που αντιμετωπίζονται, επίσης, αυξάνουν την ετερογένεια με υποτροπιάζουσες βλάβες ή de novo, μια ή περισσότερες να ποικίλουν μεταξύ των εργασιών. Μελέτες έχουν δείξει τη μεγαλύτερη υπεροχή των DCB υποτροπιάζουσες βλάβες, στις οποίες η νεοενδοθηλιακή υπερπλασία έχει σημαντικότερο ρόλο στην επαναστένωση.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μετα-ανάλυση καταδεικνύει την στατιστικά σημαντική υπεροχή των DCBs σε σχέση με τα συμβατικά μπαλόνια για αντιμετώπιση στενώσεων αγγειακής προσπέλασης ασθενών υπό αιμοκάθαρση τόσο στους 6, όσο και στους 12 μήνες. Απομένει να φανεί η υπεροχή τους στην υποομάδα των AVF. Οι επιφυλάξεις που δημιούργησε η εργασία των Katsanos et al., για τη χρήση της πακλιταξέλης, φαίνεται ότι με νεότερες αναλύσεις μετριάζονται και μένει να τεκμηριωθεί με πιο μακροχρόνιες μελέτες η ασφάλεια της χρήσης τους. Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τις ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και απομένει η επικαιροποίησή τους για να ενταχθούν αυτά τα νεότερα δεδομένα στην κλινική πράξη.

Περίληψη

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η αιμοκάθαρση παραμένει ακόμη και σήμερα η μοναδική αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης ασθενών με χρόνια τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και η ποιότητά της εξαρτάται άμεσα από την αξιοπιστία και την ακεραιότητα της αγγειακής πρόσβασης. Οι στενώσεις είναι ο πιο συχνός λόγος βλάβης της αγγειακής πρόσβασης και η επαναστένωση το κυριότερο μειονέκτημα της ενδαγγειακής αντιμετώπισης των βλαβών αυτών. Η χρήση μπαλονιών επικαλυμμένων με πακλιταξέλη (DCB) για την αγγειοπλαστική παρόμοιων βλαβών σε περιφερικά και στεφανιαία αγγεία δείχνει να μειώνει τον κίνδυνο επαναστένωσης.

Μέθοδος

Ο σκοπός της μετα-ανάλυσης είναι να εκτιμήσει την πρωτογενή βατότητα μετά από αγγειοπλαστική με DCB σε σχέση με CB στις αγγειακές προσπελάσεις ασθενών υπό αιμοκάθαρση. 17 μελέτες επιλέχτηκαν μετά από αναζήτηση σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όλα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και το πρωταρχικό τελικό αποτέλεσμα της ανάλυσης ήταν η πρωτογενής βατότητα της βλάβης που αντιμετωπίστηκε στους 6 και στους 12 μήνες, καθώς και η εκτίμηση της θνητότητας μεταξύ των δύο ομάδων.

Αποτελέσματα

1879 ασθενείς συμμετείχαν στις μελέτες της μετα-ανάλυσης, χωρισμένοι σε ομάδες των 941 και 938 ατόμων που αντιμετωπίστηκαν με DCB ή συμβατικό μπαλόνι αντιστοίχως. Τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες η πρωτογενής βατότητα της υπό εξέταση βλάβης ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκαν DCBs, με Odds ratio [1.74; 95% CI (1.098 , 2.752); $p = 0.018$] και [1.55; 95% CI (1.021 , 2.354); $p = 0.039$] στους 6 και 12 μήνες αντίστοιχα . Αυτό το όφελος δεν αναπαράγεται στην υποομάδα των AVFs, πιθανά λόγω αυξημένης ετερογένειας και μικρού δείγματος μεταξύ των μελετών. Η θνητότητα στους 12 μήνες αν και αυξημένη στην ομάδα των DCBs δεν ελέγχεται στατιστικά σημαντική.

Συμπεράσματα

Παρόλο που τα αποτελέσματα πρωτογενούς βατότητας μεταξύ των μελετών διέφεραν αρκετά, σε αυτή τη μετα-ανάλυση καταδεικνύεται η στατιστικά σημαντική υπεροχή των DCBs για την αντιμετώπιση στενώσεων αγγειακής προσπέλασης στους 6 και στους 12 μήνες. Περισσότερες μελέτες με παρόμοια κριτήρια τόσο επιλογής ασθενών όσο και τεχνικών χρήσης των ενδοθαλάμων είναι αναγκαίες για να εδραιώσουν το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης και να δείξουν το ρόλο των DCBs στις επιμέρους υποομάδες και την μακροχρόνια ασφάλεια τους.

Abstract

Background

Hemodialysis remains the only life saving intervention for patients with chronic kidney failure and for this to be efficient and continuous a good working vascular access is necessary. Stenosis, de novo or recurrent is the most common factor of impairment of the vascular access and restenosis is a significant disadvantage of endovascular angioplasty for those lesions. Drug-coated balloon (DCB) angioplasty decreases restenosis in peripheral and coronary artery disease.

Methods

The aim of this meta-analysis is to assess the primary patency outcomes following DCB angioplasty compared to common balloon angioplasty for hemodialysis vascular access. 17 studies were identified as eligible for this meta-analysis, all of them randomized control trials (RCTs) and the primary endpoints were the 6-month and 12-months target lesion patency and secondary to assess the mortality in a 12 month period after the intervention.

Results

1879 patients were analyzed from 17 RCTs from 2015 to today, randomized to 941 and 938 groups for treating with DCB or CB respectively. At 6 months and 12 months target lesion primary patency rates were significantly better for the DCB treated group Odds ratio [1.74; 95% CI (1.098 , 2.752); $p = 0.018$] and [1.55; 95% CI (1.021 , 2.354); $p = 0.039$] respectively. This benefit could not be repeated for the AVF-only subgroup, most likely due to high heterogeneity between the studies. The risk of death following intervention did differ between the two groups in a 12-month period, but not significantly.

Conclusion

Although wide variation in patency outcomes across studies was noted, this meta-analysis demonstrates significant benefit in patency when using DCBs for

angioplasty of hemodialysis access stenosis at 6 and 12 months period. Further studies with common criteria of eligibility of patients and practice of using DCBs are warranted to clarify the values for different accesses and lesions and, furthermore, to assess the risk of death following the use of those balloons.

Βιβλιογραφία

1. Boris Bikbov et al, Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *The Lancet* 2020;395(10225):709-733
2. Garabed Eknoyan et al, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 2012;3(1)
3. Charmaine E. Lok et. al., KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update, *AJKD* 2020;75(4):1-164
4. Huiying Ang, Tobias R Koppa, Salvatore Cassese, Jaryl Ng, Michael Joner, Nicolas Foin, Drug-coated Balloons: Technologies and Clinical Applications, *Vascular Medicine*, 2020;25(6):577-587
5. Konstantinos Katsanos, Stavros Spiliopoulos, Panagiotis Kitrou, Miltiadis Krokidis, Dimitrios Kamabatidis, Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *J AM Heart Assoc.*, 2018;7(24):
6. Xiyang Chen, Yang Liu, Jiarong Wang, Jichun Zhao, Niten Singh, Wayne W Zhang, A systematic review and meta-analysis of the risk of death and patency after application of paclitaxel-coated balloons in the hemodialysis access, *J Vasc Surg*, 2020;72(6):2186-2196
7. Ian Jun Yan Wee, Hao Yun Yap, Luke Tay Hsien Ts'ung, Shaun Lee Qingwei, Chieh Suai Tan, Tjun Yip Tang, Tze Tec Chong, A systematic review and meta-analysis of drug-coated balloon versus conventional balloon angioplasty for dialysis access stenosis, *J Vasc Surg*, 2019;70(3):970-979
8. Min-Tsun Liao, Meng-Kan Chen, Mu-Yang Hsieh, Nai-Lun Yeh, Kuo-Liong Chien, Chin-Ching Lin, Chih-Cheng Wu, Wei-Chu Chie, Drug-coated balloon versus conventional balloon angioplasty of hemodialysis arteriovenous fistula

or graft: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, PLoS One, 2020;15(4)

9. Zhanjiang Cao et al, Comparative Effectiveness of Drug-Coated Balloon vs Balloon Angioplasty for the Treatment of Arteriovenous Fistula Stenosis: A Meta-analysis, J Endovasc Ther., 2020;27(2):266-275
10. Krystal Dinh, Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Dialysis Access: A Systematic Review and Meta-Analysis, J Endovasc Ther., 2019;26(5):600-612
11. Kennedy SA, Mafeld S., Baerlocher M. O, Jaber A., Rajan K D., Drug-coated balloon angioplasty in hemodialysis circuits: a systematic review and meta-analysis. J Vasc Interv Radiol, 2019;30(4):483-494
12. B C Astor, J A Eustace, M j Klag, J H Sadler, N E Fink, J Coresh, Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE Study., Am J Kidney Dis, 2001;38(3):494-501
13. Rebecca D Levit et. al., Asymptomatic central venous stenosis in hemodialysis patients., Radiology, 2006;238(3):1051-1056
14. Chih-Cheng Wu, Szu-Chi Wen, Cutting balloon angioplasty for resistant venous stenoses of dialysis access: immediate and patency results, Catheter Cardiovasc Interv, 2008;71(2):250-254
15. S Kariya, N Tanigawa, H Kojima, A Komemushi, Y Shomura, T Shiraishi, T Kawanaka, S Sawada, Percutaneous transluminal cutting-balloon angioplasty for hemodialysis access stenoses resistant to conventional balloon angioplasty., Acta Radiol, 2006;47(10): 1017-1021
16. Gerald A Beathard, Terry Litchfield et al, Effectiveness and safety of dialysis vascular access procedures performed by interventional nephrologists., Kidney Int, 2004;66(4):1622-1632
17. Panagiotis M Kitrou, Konstantinos Katsanos, Stavros Spiliopoulos, Dimitris Karnabatidis, Dimitris Siablis, Drug-eluting versus plain balloon angioplasty for the treatment of failing dialysis access: final results and cost-effectiveness analysis from a prospective randomized controlled trial, Eur J Radiol, 2015;84(3):418-423

- 18.** Panagiotis M Kitrou, Konstantinos Katsanos, Stavros Spiliopoulos, Evangelos Papachristou, Dimitris Karnabatidis, Dimitris Siablis, Paclitaxel-coated versus plain balloon angioplasty for dysfunctional arteriovenous fistulae: one-year results of a prospective randomized controlled trial, *J Vasc Interv Radiol*, 2015;26(3):348-354
- 19.** Panagiotis M Kitrou, Konstantinos Katsanos, Stavros Spiliopoulos, Panagiotis Papadimitos, Dimitris Karnabatidis, Elias Brountzos, Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Symptomatic Central Venous Stenosis in Dialysis Access: Results from a Randomized Controlled Trial., *J Vasc Interv Radiol.*,2017;28(6):811-817
- 20.** Lodewijk J. Roosen, Yusuf Karamermer, Jan A. Vos, Gijs M de Jong, Wllem J. Bos, Otto E. Elgersma, Paclitaxel-coated balloons do not prevent recurrent stenosis in hemodialysis access fistulae: Results of a randomized clinical trial., *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2017;24(2):35-40
- 21.** Geert Maleux et al, Multicenter, Randomized Trial of Conventional Balloon Angioplasty versus Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Dysfunctioning Autologous Dialysis Fistulae., *J Vasc Interv Radiol.*, 2017;29(4):470-475
- 22.** Farah Gillian Irani et al, Hemodialysis arteriovenous fistula and graft stenoses: Randomized trial comparing drug-eluting balloon angioplasty with conventional angioplasty, *Radiology*, 2018;289(1):238-247
- 23.** P Bjorkman, E-M Weselius, T Kokkonen, V Rauta, A Alback, M Venermo, Drug-Coated Versus Plain Balloon Angioplasty In Arteriovenous Fistulas: A Randomized, Controlled Study With 1-Year Follow-Up (The Drecorest li-Study)., *Scand. J Surg*, 2019;108(1):61-66
- 24.** Jan John Swinnen et al, Multicentre, randomised, blinded, control trial of drug-eluting balloon vs Sham in recurrent native dialysis fistula stenoses., *J Vasc Access*, 2019;20(3):260-269
- 25.** Scott O Trerotola, Theodore F Saad, Prabir Roy-Chaudhury et al, The Lutonix AV Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloons in Arteriovenous Fistula Stenosis: 2-Year Results and Subgroup Analysis., *J Vasc Interv Radiol.*, 2020;31(1)1-14

26. Min-Tsun Liao et al, A randomized controlled trial of drug-coated balloon angioplasty in venous anastomotic stenosis of dialysis arteriovenous grafts, *J Vasc Surg*, 2020;71(6):1994-2003
27. T Moreno-Sanchez, M Moreno-Ramirez, F H Machancoses, P Pardo-Moreno, P F Navarro-Vergara, J Garcia –Revilla, Efficacy of Paclitaxel Balloon for Hemodialysis Stenosis Fistulae After One Year Compared to High-Pressure Balloons: A Controlled, Multicenter, Randomized Trial., *Cardiovasc Intervent Radiol.*, 2020;43(3):382-390
28. Robert A. Lookstein et al, Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas, *N Engl J Med*, 2020;384(12):1173-1174
29. Jong Woo Kim, Jeong Ho Kim, Sung Su Byun, Jin Mo Kang, Ji Hoon Shin, Paclitaxel-Coated Balloon versus Plain Balloon Angioplasty for Dysfunctional Autogenous Radiocephalic Arteriovenous Fistulas: A Prospective Randomized Controlled Trial, *Korean J Radiol*, 2020;21(11):1239-1247
30. Therasse Eric et al, Safety and Efficacy of Paclitaxel-Eluting Balloon Angioplasty for Dysfunctional Hemodialysis Access: A randomized trial Comparing with Angioplasty alone, *J Vasc Interv Radiol.*, 2021;32(3):350-359
31. Narayan Karunanithy et al, A multicenter randomized controlled trial indicates that paclitaxel-coated balloons provide no benefit for arteriovenous fistulas, *Kidney Int.*, 2021;
32. Skyi Y C Pang et al, Randomized controlled trial for paclitaxel-coated balloon versus plain balloon angioplasty in dysfunctional hemodialysis vascular access: 12-month outcome from a nonsponsored trial, *Ann Vasc Surg.*, 2021;72:299-306
33. Yangi Yin et al, Efficacy and safety of paclitaxel-coated balloon angioplasty for dysfunctional arteriovenous fistulas: a multicenter randomized controlled trial, *Am J Kidney Dis*, 2021;
34. Scott O Trerotola, Prabir Roy-Chaudhury, Theodore F Saad, Drug-coated balloon angioplasty in failing arteriovenous fistulas: more data, less clarity, *Am J Kidn Dis*, 2021;
35. Martin LG, MacDonald MJ, Kikeri D, Cotsonis GA, Harker LA, Lumsden AB. Prophylactic angioplasty reduces thrombosis in virgin ePTFE arteriovenous

dialysis grafts with greater than 50% stenosis: subset analysis of a prospectively randomized study. *J Vasc Interv Radiol.* 1999;10(4):389-396

- 36.** Neuen BL, Gunnarsson R, Baer RA, et al. Factors associated with patency following angioplasty of hemodialysis fistulae. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9):1419-1426.
- 37.** Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon, *J AM Coll Cardiol.*, 2019;73(20):2550-2563