

Η «ΗΘΙΚΗ» ΚΑΙ ΤΟ «ΜΑΡΤΥΡΙΟ» ΤΩΝ ΕΙΚΟΝΙΚΑ-ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Στην επιστήμη υπάρχει ανάγκη για γεγονότα και αποδείξεις που παρέχονται από συστηματικά οργανωμένες μελέτες, τις αποκαλούμενες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT). Οι επεμβατικές θεραπείες στις καρδιαγγειακές παθήσεις αυξάνονται συνεχώς και εξελίσσονται, τροφοδοτούμενες από το ενδιαφέρον των ερευνητών και των γιατρών και κυρίως έχοντας την υποστήριξη της βιομηχανίας.¹⁻³ Οι εξελίξεις είναι πρωτοποριακές και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής, ενώ μειώνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Θα λέγαμε ότι ο κατάλληλος συνδυασμός αλλαγών στον τρόπο ζωής, φαρμακευτικής αγωγής και αγωγής με τη χρήση συσκευών παρατείνει την επιβίωση και η μείωση κινδύνου που προκαλείται από οποιαδήποτε μέσο διαχείρισης των καρδιαγγειακών παθήσεων δεν είναι εύκολο να καθοριστεί με ακρίβεια.¹⁻³

Συγχρόνως, υπάρχουν παραδείγματα μελετών που παρέχουν παραπλανητικά στοιχεία στους επεμβατικούς καρδιολόγους και μόνο η βελτίωση του σχεδιασμού των μελετών στο ίδιο θεματικό πλαίσιο κατάφερε να φανερώσει την επιστημονική «αλήθεια».³ Θα μπορούσε κανείς να μνημονεύσει την επαναγγείωση μυοκαρδίου με καθετήρα λέιζερ, κατά την οποία παρόλο που φάνηκε να υπάρχει μείωση της ανθεκτικής στηθάγχης σε μια αρχική μελέτη⁴, μετά την ενσωμάτωση του εικονικά ελεγχόμενου σκέλους δεν προέκυψαν διαφορές μεταξύ της πραγματικής επέμβασης και της εικονικής επέμβασης.⁵ Τα τελευταία χρόνια, ήταν το πεδίο της υπέρτασης που παρείχε στοιχεία για τη σημασία της ενσωμάτωσης του εικονικά ελεγχόμενου σκέλους στις τυχαίοποιημένες μελέτες. Η μελέτη

SYMPPLICITY HTN-3 έδειξε σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ότι η θεραπεία με νεφρική απονεύρωση δεν ήταν ανώτερη από την ιατρική διαχείριση και μόνο, στη μείωση της ΑΠ ιατρείου και της 24-ωρης περιπατητικής ΑΠ.⁶ Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς υποβλήθηκαν είτε σε νεφρική απονεύρωση είτε σε διπλή τυφλή εικονική απονεύρωση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα επικρίθηκαν εξαιτίας πολλών συγχυτικών παραγόντων και η υποανάλυση των ευρημάτων αποτέλεσε τη βάση περαιτέρω βελτιώσεων τόσο στη μεθοδολογία της κατάλυσης, όσο και στο σχεδιασμό των μελλοντικών μελετών.⁶ Οι επεμβάσεις νεφρικής απονεύρωσης όχι μόνο πραγματοποιήθηκαν με μη ομοιογενή τρόπο στη SYMPPLICITY HTN-3 (δηλ. διαφορετικός αριθμός σημείων κατάλυσης, περιοχές κατάλυσης) αλλά και η διαχείριση μέσω φαρμακευτικής αγωγής και των δύο ομάδων χαρακτηρίστηκε από υψηλό ποσοστό αλλαγών στα φάρμακα και τις δοσολογίες τους αλλά και ποικίλα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη τις παγίδες αυτής της εργασίας, οι μελέτες επόμενης γενιάς για τη νεφρική απονεύρωση εξέτασαν επιτυχώς τις παραμέτρους που προκάλεσαν πολλές συζητήσεις σχετικά με τα αποτελέσματα της SYMPPLICITY HTN-3.⁶ Οι μελέτες που χρησιμοποιούν ραδιοσυχνότητες (Spyral HTN-OFF και ON MED) και τη μεθοδολογία κατάλυσης με υπερήχους (RADIANCE HTN SOLO), εστιάζοντας σε διαφορετικά υποσύνολα ασθενών και εξασφαλίζοντας την κατάλληλη επεμβατική θεραπεία χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των κέντρων της μελέτης, παρέχουν αποδείξεις υπέρ της απονεύρωσης έναντι της εικονικής επέμβασης όσον αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ ιατρείου και της 24-ωρης περιπατητικής ΑΠ.⁶ Το

γεγονός αυτό αποτελεί απόδειξη της σημασίας όχι μόνο του σχεδιασμού μελετών που συμπεριλαμβάνουν τη διπλή τυφλή εικονική διαδικασία αλλά και της σημασίας της ενσωμάτωσης μέτρων ποιότητας για την αποφυγή συγχύσεων και μείωση των περιορισμών.⁶

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους, η μελέτη που επιχείρησε να απαντήσει στο σημαντικό ζήτημα της κλινικής αξίας της διαδερμικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων αρτηριών στη σταθερή στεφανιαία νόσο ήταν η ORBITA. Σε αυτή τη μελέτη πραγματοποιήθηκαν τυφλές και εικονικές θεραπείες που δεν έδειξαν όφελος ως προς την ανοχή στην άσκηση (exercise tolerance) και την ανακούφιση μετά από την άσκηση για ανακούφιση άσκησης (exercise relief), στην επεμβατική προσέγγιση της συμπτωματικής νόσου ενός αγγείου με διάγνωση ισχαιμίας σε διάστημα παρακολούθησης 6 εβδομάδων.⁷ Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν σε μεγάλες αντιπαραθέσεις και εκτεταμένες συζητήσεις σχετικά με το ρόλο της διαδερμικής θεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι το επίπεδο της ισχαιμίας μειώθηκε μετά την επέμβαση σε σύγκριση με την εικονική διαδικασία⁷ και υπάρχουν σήμερα αποδείξεις ότι η ισχαιμία αποτελεί πρόβλεψη δυσμενών αποτελεσμάτων.⁸ Επομένως, πώς μπορούμε να διαμορφώσουμε τη στρατηγική μας βάσει αυτής της μελέτης; Εντείνοντας την ήδη υπάρχουσα αμφισβήτηση για τα προηγούμενα δεδομένα, η διασταύρωση (cross-over) που παρατηρήθηκε μεταξύ της πλειοψηφίας των ασθενών του ψευδοελεγχόμενου σκέλους και της ενεργούς ομάδας μετά το τέλος της περιόδου των 6 εβδομάδων στην ORBITA δείχνει την πολυπλοκότητα της διαχείρισης της σταθερής στεφανιαίας νόσου δεδομένου ότι υπάρχει χαμηλή ανοχή στα πολλαπλά θεραπευτικά πρωτόκολλα κατά της σπθάκης για μεγάλα χρονικά διαστήματα.^{1,7} Στη μελέτη αυτή, η σχεδίαση του εικονικού σκέλους έχει καλή απόδοση όσον αφορά το επιλεγμένο καταληκτικό σημείο, αλλά δεν μπορούμε να μην αναρωτηθούμε αν πραγματικά αντιπροσωπεύει την καθημερινή κλινική πρακτική. Με άλλα λόγια, υπάρχει ένα σημαντικό ζήτημα σχετικά με το σκεπτικό που αιτιολογεί την αναβολή της διαδερμικής αγγειοπλαστικής σε τέτοιες περιπτώσεις με βάση αυτή και μόνο τη μελέτη.⁷ Η απάντηση είναι δύσκολη και χρειάζεται

εξατομίκευση καθώς και μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες σε ένα παρόμοιο περιβάλλον όπως αυτό της αναμενόμενης μελέτης ISCHEMIA.⁹

Όλες αυτές οι ψευδο-ελεγχόμενες απόπειρες με επεμβατικές θεραπείες που αποσκοπούν στην εύρεση αποδεικτικών στοιχείων για τη βελτίωση της ιατρικής φροντίδας φυσικά έχουν περιορισμούς και πάντα υπάρχουν ηθικο-δεοντολογικοί προβληματισμοί.^{1,4-7} Τέτοιου είδους προβληματισμοί προκύπτουν εξαιτίας της έκθεσης του ασθενούς στους κινδύνους οποιασδήποτε επεμβατικής μεθόδου (αγγειακή προσπέλαση, χρήση σκιαγραφικού μέσου) ελλείψει οποιουδήποτε δυνητικού οφέλους.¹ Η επιστημονική αιτιολόγηση τέτοιου είδους μελετών πρέπει να εξετάζεται από αυστηρές επιτροπές δεοντολογίας και πολιτικές εξασφάλισης ασφάλειας και σε σχέση με τις προαναφερθείσες μελέτες είναι θετικό ότι οι εργασίες αυτές ολοκληρώθηκαν και βελτίωσαν την κλινική μας γνώση.¹ Θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι μετά την υπέρταση και τη σταθερή στεφανιαία νόσο μελέτες με εικονικές επεμβάσεις σε άλλα πεδία ενδιαφέροντος (σύγκριση της βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά από την κατάλυση των πνευμονικών φλεβών στην κοιλιακή μαρμαρυγή ή μετά την διακαθετηριακή εμφύτευση συσκευής mitral clip στην ανεπάρκεια μιτροειδούς) θα μπορούσαν να παρέχουν πολύτιμα στοιχεία αλλά η ηθική αιτιολόγησή τους θα ήταν τόσο δύσκολη όσο μεγαλύτερος θα ήταν και ο συνολικός κίνδυνος για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Είναι πολλά υποσχόμενο το γεγονός ότι η τρέχουσα τάση στην καρδιαγγειακή διαχείριση είναι η επιδίωξη σύγχρονων προσεγγίσεων και ότι τίθενται υπό αμφισβήτηση καθιερωμένες αντιλήψεις για θεραπείες με τη διεξαγωγή εικονικά ελεγχόμενων μελετών.^{1,4-7} Ωστόσο η διερεύνηση της «σκοτεινής πλευράς του φεγγαριού» τέτοιου είδους μελετών αποτελεί επιστημονική υποχρέωση, διότι η εστίαση μόνο στην ενσωμάτωση ενός εικονικά ελεγχόμενου σκέλους δεν σημαίνει ότι τα αποτελέσματα θα είναι ισχυρά και θα μπορούσαν να έχουν σημαντικό κλινικό αντίκτυπο. Δεδομένου ότι διασφαλίζεται η «ηθική», εξακολουθεί να υφίσταται το «μαρτύριο» του σχεδιασμού και της ολοκλήρωσης ιδανικών εικονικά -ελεγχόμενων μελετών που στοχεύουν στη βέλτιστη φροντίδα των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Βιβλιογραφία

1. Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B, Godlee F, Macdonald H, Jarvies D. Evidence based medicine manifesto for better healthcare. *BMJ*. 2017;357:j2973
2. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008;336:601-5.
3. Byrne RA, Capodanno D, Mahfoud F, Fajadet J, Windecker S, Jüni P, Baumbach A, Wijns W, Haude M. Evaluating the importance of sham-controlled trials in the investigation of medical devices in interventional cardiology. *EuroIntervention*. 2018 Aug 20;14(6):708-71
4. Kornowski R, Baim DS, Moses JW, Hong MK, Laham RJ, Fuchs S, Hendel RC, Wallace D, Cohen DJ, Bonow RO, Kuntz RE, Leon MB. Short- and intermediate-term clinical outcomes from direct myocardial laser revascularization guided by biosense left ventricular electromechanical mapping. *Circulation*. 2000;102: 1120-5.
5. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, Hendel RC, Cohen DJ, Gervino E, Laham R, Lembo NJ, Moses JW, Kuntz RE. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1812-9
6. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, Ott C, Scalise F, Mancia G, Tsioufis C; Members of the ESH Working Group on Interventional Treatment of Hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens*. 2018 Jul 13. doi: 10.1097/HJH.0000000000001858. [Epub ahead of print]
7. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.
8. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engström T, Käåb S, Dambink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):250-259.
9. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW, Bangalore S, Spertus JA, Mark DB, Alexander KP, Shaw L, Berger JS, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018 Jul;201:124-135.