

Για ποιόν χτυπάει ή CABANA; Μία ματιά στις πρόσφατες μελέτες για την επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής, αλλά και στις βασικές αρχές διεξαγωγής των κλινικών μελετών.

Γεώργιος Κ. Ανδρικόπουλος

*Διευθυντής Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής & Τμήματος Ηλεκτροφυσιολογίας & Βηματοδότησης,
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center*

Η επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής εφαρμόζεται για 19 χρόνια κι έχει συμβάλει σημαντικά στην αντιμετώπιση της συχνότερης άρρυθμίας, για την οποία αφενός δεν υπάρχει αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία και αφετέρου είναι πλέον σαφές ότι επηρεάζει σημαντικά όχι μόνο την ποιότητα της ζωής τους αλλά και την πρόγνωση τους.

Πριν λίγους μήνες δημοσιεύθηκε η μελέτη CASTLE-AF και πριν λίγες ημέρες ανακοινώθηκε η μελέτη CABANA. Είναι δύο από τις ελάχιστες τυχαιοποιημένες, προοπτικές κλινικές μελέτες για την επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής και, στην εποχή της αποδεικτικής ιατρικής, είναι τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες που πρέπει να κατευθύνουν τις θεραπευτικές μας επιλογές. Στο άρθρο αυτό θα σχολιάσουμε μερικές από τις βασικές αρχές διεξαγωγής αλλά και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και θα παρουσιάσουμε συνοπτικά τα αποτελέσματα της πρώτης εκ των δύο προαναφερθέντων σημαντικών μελετών που ανακοινώθηκαν πρόσφατα. Στο σημείο αυτό είναι καλό να εξηγήσουμε μερικά από τα προβλήματα που υπάρχουν στην διεξαγωγή των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατικές θεραπιές.

Το πρώτο πρόβλημα είναι, ότι, οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι (eligible) για μία τέτοια μελέτη, κατά κανόνα δεν δέχονται να τυχαιοποιηθούν. Έτσι έχουμε μία αρχική πολύ περιοριστική επιλογή, που επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα του πληθυσμού της μελέτης και, βέβαια, αυτό σημαίνει, ότι στις μελέτες αυτές δεν μπορούμε ποτέ να μιλήσουμε για «διαδοχικούς ανεπίλεκτους» ασθενείς. Για παράδειγμα στη μελέτη MADIT-1 (1996), που έθεσε τη βάση για την ευρύτερη χρήση των έμφυτευσιμων άπινιδωτών, κατάλληλοι για τυχαιοποίηση ήσαν 9.000 ασθενείς, αλλά τυχαιοποιήθηκαν μόνο 192. Βέβαια, οφείλουμε να σημειώσουμε, ότι αυτό δεν σημαίνει ότι αλλοιώνονται a priori τα αποτελέσματα των παρεμβατικών μελετών από αυτή τη μεθοδολογική αδυναμία. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα της μελέτης MADIT-1 επιβεβαιώθηκαν κι επεκτάθηκαν από τις μελέτες που ακολούθησαν, παρά το φαινόμενο της άρνησης πολλών ασθενών να ακολουθήσουν το πρωτόκολλο της μελέτης. Πάντως είναι αναντίρροπο γεγονός, ότι οι ασθενείς που δέχονται την τυχαιοποίηση σε τέτοιες μελέτες έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως μικρότερη ηλικία, καλύτερο μορφωτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Το δεύτερο και σημαντικότερο ίσως πρόβλημα αφορά κυρίως στην εύκολία με την οποία

οί ασθενείς, που τυχαιοποιούνται στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής, εγκαταλείπουν το πρωτόκολλο της μελέτης και αποφασίζουν να υποβληθούν σε επέμβαση κατάλυσης, αφού η φαρμακευτική αγωγή συχνά αποτυγχάνει να διατηρήσει το φλεβοκομβικό ρυθμό. Είναι αυτονόητο, ότι αυτό είναι ένα αναφαίρετο δικαίωμα των ασθενών, που πηγάζει από τη διακήρυξη του Έλσίνκι για την διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Να σημειωθεί, ότι στην περίπτωση της επέμβασης κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής το δικαίωμα αυτό έχει ασκηθεί από ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών στη μελέτη MANTRA-PAF (N Engl J Med 2012;25;367(17):1587-95). Στην μελέτη αυτή σχεδόν ένας στους έξι ασθενείς, που είχε τυχαιοποιηθεί στην ομάδα των φαρμάκων, παρά την τυχαιοποίηση, υποβλήθηκε σε επέμβαση κατάλυσης. Το αποτέλεσμα του φαινομένου αυτού ήταν η μη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, κατά τα 2 έτη παρακολούθησης, που έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα κατά τη μακροχρόνια, πενταετή παρακολούθηση. Αν τολμούσαμε να απλοποιήσουμε την επίδραση του φαινομένου αυτού στις παρεμβατικές μελέτες, θα λέγαμε ότι «μικραίνουν» τον πληθυσμό των ασθενών, αφού δεν υπολογίζονται στην τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων, «αδικούν» το σκέλος της παρέμβασης που προτιμούν οί ασθενείς, ενώ «κολακεύουν» αυτό που τείνουν οί ασθενείς να εγκαταλείψουν, λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Στην περίπτωσή μας, επειδή η επέμβαση κατάλυσης είναι ήδη μία εύρως διαθέσιμη και καταξιωμένη θεραπεία για την κολπική μαρμαρυγή, οί ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή τείνουν να την εγκαταλείψουν και να στραφούν στην επέμβαση κατάλυσης. Δηλαδή, από την ομάδα των φαρμάκων της μελέτης τείνουν να φεύγουν οί ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτά. Προφανώς, δηλαδή, κατά την ανάλυση με τη μέθοδο intention to treat, που είναι ο κύριος τρόπος με τον οποίο γίνονται οί αναλύσεις των μεγάλων κλινικών δοκιμών, το συγκριτικό όφελος από την επέμβαση κατάλυσης ελαχιστοποιείται, επειδή οί ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρακτικά βγαίνουν από τον πληθυσμό της μελέτης.

Τί μπορεί να γίνει για να μειωθεί η επίδραση

του φαινομένου αυτού, που χαρακτηρίζεται ως «crossover»; Αυτό που συνήθως συμβαίνει, είναι ότι μαζί με τα αποτελέσματα της intention to treat analysis παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα της per protocol ή on treatment analysis. Δηλαδή, τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή και έμειναν στην αγωγή αυτή, έναντι των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην επέμβαση κατάλυσης και υποβλήθηκαν τελικά σε κατάλυση. Βέβαια είναι αποδεκτό γεγονός, ότι η intention to treat ανάλυση έχει όρθως επικρατήσει, γιατί γενικά προστατεύει την τυχαιοποίηση, αλλά, από την άλλη πλευρά, αυτό δεν ισχύει για μία μελέτη, στην οποία το 27% των ασθενών, που έλαβε φάρμακα, υποβλήθηκε σε επέμβαση κατάλυσης, όπως είναι η μελέτη CABANA. Να σημειωθεί ακόμα ότι 9,2% των ασθενών, που είχαν τυχαιοποιηθεί να υποβληθούν σε επέμβαση κατάλυσης στη μελέτη CABANA, αρνήθηκαν να υποβληθούν στην επέμβαση. Είναι, λοιπόν, σαφές, ότι το επιστημονικά και δεοντολογικά όρθο είναι η σύγχρονη παρουσίαση τόσο των αποτελεσμάτων με τη μέθοδο intention to treat όσο και αυτών που πραγματικά έλαβαν την εξεταζόμενη θεραπεία (per protocol analysis).

Άς δούμε λοιπόν συνοπτικά τα αποτελέσματα αυτών των δύο σημαντικών μελετών, που έχουν την πιθανότητα να αλλάξουν την αντιμετώπιση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Και αυτή την πιθανότητα την έχουν, επειδή είναι οί πρώτες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που στόχευσαν στην επίδραση της επέμβασης στην πρόγνωση των ασθενών και όχι μόνο στην παρακολούθηση του φορτίου της άρρυθμίας όπως οί παλαιότερες μελέτες.

A. ΜΕΛΕΤΗ CASTLE-AF

Έξετασε 360 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που είχαν ήδη υποβληθεί σε εμφύτευση αμφικολπικών απινιδωτών, γεγονός που σημαίνει ότι είχαν απόλυτα αξιόπιστη συνεχή παρακολούθηση του ρυθμού και του συνολικού φορτίου της άρρυθμίας. Ήσαν ασθενείς με μέση ηλικία 64 έτη, που έλαμβαναν τη βέλτιστη αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας.

Αποτελέσματα: Η επέμβαση κατάλυσης μείωσε κατά 47% την όλική θνησιμότητα (13,4 έναντι

25%) και κατά 51% την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (11,2 έναντι 22,3%). Στους 60 μήνες παρακολούθησης, το 63% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κατάλυση και το 22% όσων έλαβαν φαρμακευτική αγωγή ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Υπήρχε μικρό ποσοστό επιπλοκών (8% συμπεριλαμβανομένων και των ήπιων επιπλοκών) και κανένας θάνατος σχετιζόμενος με την επέμβαση. Το μέγεθος του όφελους είναι μοναδικό για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ευρύτερα. Συγκριτικά, οι ανταγωνιστές νεπριλισίνης μείωσαν τη θνησιμότητα κατά 35%, οι απινιδωτές και οι β-αποκλειστές κατά 30%. Το γεγονός αυτό οφείλεται και στην πολύ μεγάλη δυσμενή επίδραση που έχει η κολπική μαρμαρυγή στην πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, όπως επισημαίνουν και οι συγγραφείς της μελέτης.

Όφείλουμε ακόμα να παρατηρήσουμε, ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι καινοφανή. Η μελέτη AATAC (Circulation. 2016;133:1637-1644) είχε ήδη δείξει την ανωτερότητα της επέμβασης κατάλυσης έναντι της φαρμακευτικής αγωγής και οι μελέτες CAMERA-MRI (J Am Coll Cardiol. 2017;70:1949-1961) και CAMTAF (Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:31-38) είχαν δείξει το κλινικό όφελος από την εφαρμογή της επέμβασης κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια. Πρέπει ακόμα να θυμόμαστε, ότι 10 χρόνια πριν ο Μιχάλης Έφραιμίδης, από τον Ευαγγελισμό, είχε δημοσιεύσει μία μικρή μελέτη για το ρόλο της επέμβασης κατάλυσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Hellenic J Cardiol 2008;49(1):19-25)

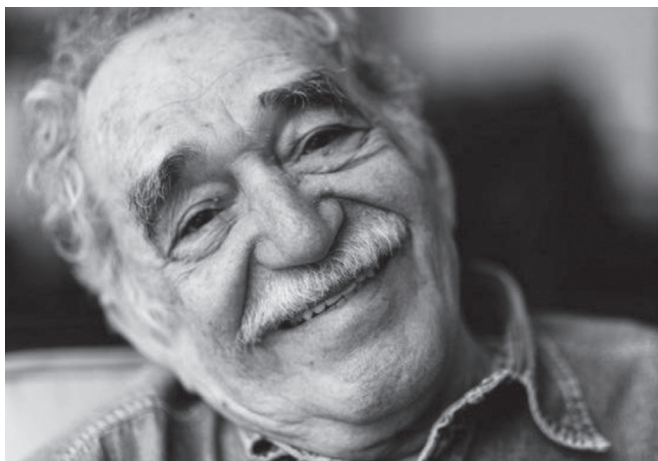
με παρόμοια αποτελέσματα.

Ποιό είναι το σκοτεινό σημείο της μεταφοράς των αποτελεσμάτων της μελέτης CASTLE-AF στην κλινική πράξη; Ότι τόσο οι κλινικοί ιατροί όσο και οι ηλεκτροφυσιολόγοι στη χώρα μας, για διαφορετικούς λόγους έκαστος, δεν προκρίνουν την επέμβαση κατάλυσης για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Συχνά και λανθασμένα τείνουμε να πιστεύουμε, ότι αργά ή γρήγορα η κολπική μαρμαρυγή, ούτως ή άλλως, θα επικρατήσει, και ο φόβος των επιπλοκών είναι μεγαλύτερος. Άκόμα, είναι γεγονός, ότι η ηλικία των ασθενών αυτών είναι μεγαλύτερη, είναι ασθενείς που συχνά έχουν υποβληθεί και σε άλλες επεμβάσεις (π.χ. εμφύτευση συσκευών διαχείρισης του ρυθμού) και, τέλος, κάποιες φορές γίνεται μία επίπονη, μακράς διάρκειας και κάποιες φορές ατελέσφορη προσπάθεια βελτιστοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής, που αναβάλλει οποιαδήποτε παρεμβατική προσπάθεια για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής. Όμως πρέπει να θυμόμαστε ότι, όπως έχουμε ξαναπεί από αυτό το άρθρο, τα θεραπευτικά μέσα που έχουμε, για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με οργανική καρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή, είναι πενιχρά.

Τα αποτελέσματα και ο σχολιασμός της μελέτης CABANA θα ακολουθήσουν στο προσεχές τεύχος του περιοδικού μας.

Έν τῷ μεταξύ, ἄς ἔχουμε στὸ νοῦ μας τὸν Γκαμπριέλ Γκαρσία Μάρκες, πὸν εἶπε ὅτι:

«Αὐτὸς πὸν περιμένει πολὺ, δὲν πρέπει νὰ περιμένει πολλὰ».



Gabriel Garcia Marquez (1927-2014)

Κολομβιανός συγγραφέας, ὁ συγγραφέας τοῦ «Ἐκατὸ χρόνια μοναξιάς», Νόμπελ 1982.