

# Για ποιόν χτυπάει ή CABANA; Μία ματιά στη μελέτη που μᾶς ἀναγκάζει νὰ μάθουμε περισσότερα γιὰ τὶς βασικὲς ἀρχὲς διεξαγωγῆς τῶν κλινικῶν μελετῶν.

**Γεώργιος Κ. Ἀνδρικόπουλος**

*Διευθυντὴς Α΄ Καρδιολογικῆς Κλινικῆς & Τμήματος Ἡλεκτροφυσιολογίας & Βηματοδότησης,  
Ερρῆκος Ντυνάν Hospital Center*

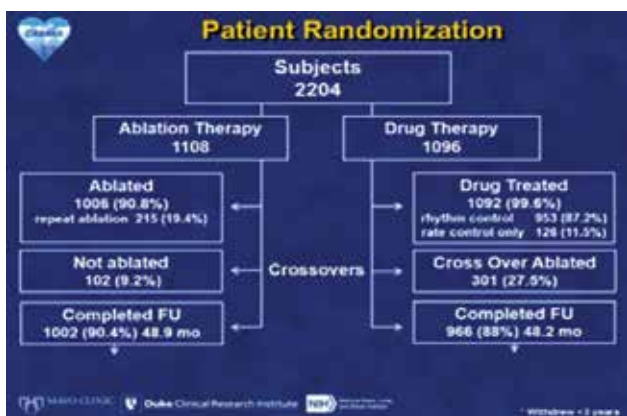
Ὅπως ἀναλύσαμε στὸ ἄρθρο τοῦ προηγούμενου τεύχους, ἡ ἐπέμβαση κατάλυσης τῆς κολπικῆς μαρμαρυγῆς εἶναι ἤδη μία εὐρέως διαθέσιμη καὶ καταξιωμένη θεραπεία γιὰ τὴν κολπικὴ μαρμαρυγή, καὶ γιὰ τὸ λόγο αὐτὸ οἱ ἄσθενεῖς ποὺ συμμετέχουν σὲ τυχαιοποιημένες κλινικὲς μελέτες καὶ δὲν ἀνταποκρίνονται στὴ φαρμακευτικὴ ἀγωγή τείνουν νὰ τὴν ἐγκαταλείψουν καὶ νὰ στραφῶν στὴν ἐπέμβαση κατάλυσης. Δηλαδή, ἀπὸ τὴν ὁμάδα τῶν φαρμάκων τείνουν νὰ φεύγουν οἱ ἄσθενεῖς ποὺ δὲν ἀνταποκρίνονται σὲ αὐτά. Κατὰ συνέπεια, τὸ συγκριτικὸ ὄφελος ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση κατάλυσης ἐλαχιστοποιεῖται, γιὰτὶ οἱ ἄσθενεῖς ποὺ δὲν ἀνταποκρίνονται στὴ φαρμακευτικὴ θεραπεία πρακτικὰ βγαίνουν ἀπὸ τὸν πληθυσμὸ τῆς μελέτης, ἀφοῦ ὁ γενικὸς κανόνας εἶναι, ὅτι τὰ ἀποτελέσματα τῶν μελετῶν ἀναλύονται μὲ βάση τὴν πρόθεση γιὰ θεραπεία (intention to treat analysis) κατὰ τὴν ἀρχικὴ τυχαιοποίηση καὶ ὄχι μὲ βάση τὴν θεραπεία ποὺ ὑλοποιήθηκε τελικὰ (per protocol analysis). Βέβαια, εἶναι ἀποδεκτὸ γεγονός, ὅτι ἡ intention to treat ἀνάλυση ἔχει ὀρθῶς ἐπικρατήσει, γιὰτὶ γενικὰ προστατεύει τὴν τυχαιοποίηση, ἀλλὰ ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρὰ αὐτὸ δὲν ἰσχύει γιὰ μία μελέτη, στὴν ὁποία τὸ 27% τῶν ἀσθενῶν, ποὺ ἔλαβε φάρμακα, ὑποβλήθηκε σὲ ἐπέμβαση κατάλυσης, ὅπως εἶναι ἡ μελέτη CABANA. Νὰ σημειωθεῖ ἀκόμα, ὅτι 9,2% τῶν ἀσθενῶν, ποὺ εἶχε τυχαιοποιηθεῖ νὰ ὑποβλη-

θεῖ σὲ ἐπέμβαση κατάλυσης στὴ μελέτη CABANA, ἀρνήθηκαν νὰ ὑποβληθοῦν στὴν ἐπέμβαση. Εἶναι, λοιπὸν σαφές, ὅτι τὸ ἐπιστημονικὰ καὶ δεοντολογικὰ ὀρθὸ εἶναι ἡ σύγχρονη παρουσίαση τόσο τῶν ἀποτελεσμάτων μὲ τὴ μέθοδο intention to treat ὅσο καὶ αὐτῶν ποὺ πραγματικὰ ἔλαβαν τὴν ἐξεταζόμενη θεραπεία (per protocol analysis).

### Ἡ μελέτη CABANA

Ἡ μελέτη CABANA συμπεριέλαβε 2.204 ἄσθενεῖς ποὺ κατὰ τὴν κρίση τῶν θεραπόντων, εἶχαν ἀνάγκη θεραπείας γιὰ τὴν κολπικὴ τους μαρμαρυγή. Οἱ ἄσθενεῖς αὐτοὶ τυχαιοποιήθηκαν σὲ ἐντατικὴ φαρμακευτικὴ ἀγωγή (1.096 ἄσθενεῖς) ἢ ἐπέμβαση κατάλυσης (1.108 ἄσθενεῖς). Μιᾶς καὶ ἡ μελέτη δὲν εἶχε δημοσιευτεῖ, μέχρι τὴ στιγμὴ ποὺ γραφόταν αὐτὸ τὸ ἄρθρο, σᾶς παραθέτω πιὸ κάτω μία ἀπὸ τὶς διαφάνειες ποὺ παρουσιάστηκαν στὸ πρόσφατο συνέδριο τῆς Heart Rhythm Society στὶς ΗΠΑ, ὅπου φαίνεται λεπτομερῶς, ποιά ἦταν τελικὰ ἡ θεραπεία ποὺ ἔλαβαν οἱ ἄσθενεῖς τῆς μελέτης.

Τὰ κυριότερα σημεῖα ποὺ πρέπει νὰ γνωρίζουμε εἶναι ὅτι 19,4% τῶν ἀσθενῶν στὴν ὁμάδα τῆς κατάλυσης χρειάστηκε νὰ ὑποβληθοῦν σὲ 2<sup>η</sup> ἐπέμβαση κατάλυσης, 11,5% τῶν ἀσθενῶν στὴν ὁμάδα τῶν φαρμάκων ὀδηγήθηκε σὲ στρατηγικὴ ἐλέγχου συχνότητας, 9,2% τῶν ἀσθενῶν στὴν ὁμάδα τῆς κατάλυσης δὲν ὑποβλήθηκε τελικὰ σὲ ἐπέμβαση καί,



**Εικόνα 1.** Τυχαιοποίηση και τελική θεραπεία των ασθενών στη μελέτη CABANA.

βέβαια, ότι 27,5% των ασθενών στην ομάδα των φαρμάκων έφυγε από την μελέτη, αφού αποφάσισαν να υποβληθούν σε επέμβαση κατάλυσης. Η μέση παρακολούθηση των ασθενών ήταν, και στις 2 ομάδες, 48 μήνες, ενώ η μέση ηλικία τους ήταν 68 έτη, με την πλειονότητα να βρίσκεται μεταξύ 65 και 74 ετών και 37% ήταν γυναίκες. Εντύπωση μου έκανε ακόμα το γεγονός, ότι επρόκειτο για παχύσαρκους ασθενείς (μέσο BMI 30 kg/m<sup>2</sup>) και το 23% του συνόλου των ασθενών είχε sleep apnea. Τέλος, κρατήστε στη μνήμη σας, ότι το 15,7% των ασθενών στην ομάδα της κατάλυσης και το 14,9% στην ομάδα των φαρμάκων έπασχε από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

**Αποτελέσματα**

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα με τη μέθοδο intention to treat, όπως τα παρουσίασε ο Douglas Packer στο Heart Rhythm society meeting, τον Μάιο που μας πέρασε.

Από τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, μόνο το μεικτό καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νοσηλείας παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της κατάλυσης, ενώ το μεικτό πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσίασε μία μη στατιστικά σημαντική διαφορά κατά 14% υπέρ της επέμβασης κατάλυσης. Να σημειωθεί, ότι ακόμα και με τη μέθοδο αυτή σημειώθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση της κολπικής μαρμαρυγής κατά 47% στην ομάδα της κατάλυσης, έναντι της ομάδας της φαρμακευτικής αγωγής, θέτοντας μαζί με τα αποτελέσματα της CASTLE-AF ένα οριστικό τέλος στη συζήτηση για την αποτελεσματικότητα της επέμβασης κατάλυσης στη μείωση του φορτίου

**Primary and Secondary Outcomes as Randomized (ITT)**

	Ablation N = 1108	Drug N = 1096	Hazard Ratio (95% CI)	P- Value
<b>Primary Outcome</b>				
Composite:	89 (8.0%)	101 (9.2%)	0.86 (0.65, 1.15)	0.30
Death	58 (5.2%)	67 (6.1%)	0.85 (0.60, 1.21)	0.38
Disabling stroke	3 (0.3%)	7 (0.6%)	0.42 (0.11, 1.62)	0.19
Serious bleeding	36 (3.2%)	36 (3.3%)	0.98 (0.62, 1.56)	0.93
Cardiac arrest	7 (0.6%)	11 (1.0%)	0.62 (0.24, 1.61)	0.33
<b>Secondary Outcomes</b>				
All-cause mortality	58 (5.2%)	67 (6.1%)	0.85 (0.60, 1.21)	0.38
Death or CV hospitalization	573 (51.7%)	637 (58.1%)	0.83 (0.74, 0.93)	0.001

**Εικόνα 2.** Αποτελέσματα με τη μέθοδο intention to treat.

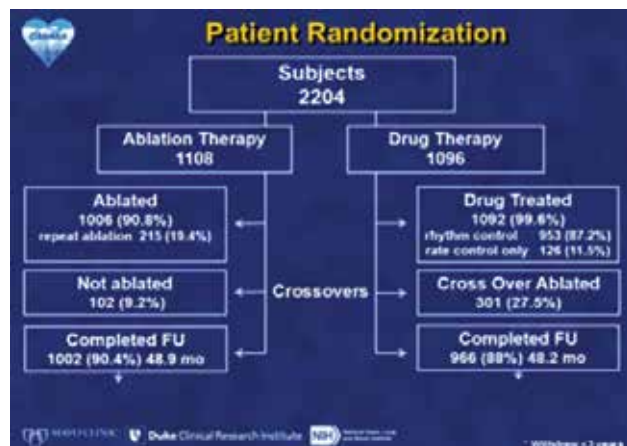
της κολπικής μαρμαρυγής, έναντι της φαρμακευτικής αγωγής.

Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα με την per protocol ανάλυση.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 3, τα αποτελέσματα των ασθενών, ανάλογα με τη θεραπεία που τελικά έλαβαν, είναι έμφατικά υπέρ της επέμβασης κατάλυσης. Πιο έντυπωσιακό όλων είναι το γεγονός, ότι σημειώθηκε μείωση 40% της θνησιμότητας μεταξύ αυτών που υποβλήθηκαν τελικά σε επέμβαση κατάλυσης, έναντι αυτών που τελικά έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή και δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάλυσης.

**Συμπέρασμα**

Στο άρθρο αυτό θα επιθυμούσα να παραβώ τον πειρασμό του σχολιασμού των αποτελεσμάτων. Προτίμησα την απλή παράθεση των δεδομένων και των μεθοδολογικών ζητημάτων, που επηρεάζουν τα αποτελέσματα αυτά τόσο σε αυτή όσο και σε άλλες συναφείς μελέτες, αφήνοντας σε εσάς την εξαγωγή συμπερασμάτων. Όσοι δεν έχουν πα-



**Εικόνα 3.** Αποτελέσματα με την per protocol ανάλυση.

ρακολουθήσει την εξέλιξη της επέμβασης κατάλυσης, καθώς και πολλοί διεθνείς «είδικοί», έσπευσαν να λαφυραγωγήσουν τα αποτελέσματα, μέσω του στείρου μηδενισμού που καλλιεργεί ή έλλειψη γνώσης κι εμπειρίας. Από την άλλη πλευρά, οι ιαχές ικανοποίησης από μερίδα βιαστικών ηλεκτροφυσιολόγων για τα αποτελέσματα των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάλυσης, υπέπεσαν, τουλάχιστον, στο αμάρτημα της βιασύνης.

Άς περιμένουμε τη δημοσίευση. Όλο και κάτι περισσότερο θα καταλάβουμε εκεί. Έν τώ μεταξύ υπάρχει ένα σαφές μήνυμα από όλες τις σχετικές μελέτες. Μην αφήνετε την κολπική μαρμαρυγή να πετύχει μία εύκολη νίκη απέναντι στην ποιότητα ζωής και στο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών σας. Σήμερα υπάρχει η γνώση για να καθυστερήσουμε κατά πολύ την έλευση της κολπικής μαρμαρυγής. Άς την εκμεταλλευτούμε.



Αίγαιοπελαγίτικη καμπάνα. Μοναδική, όπως και να τη δει κανείς.