

Από την IMPROVE-IT στη SPRINT: Στο Ίδιο Έργο Θεατές;

ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΤΕΛΛΟΣ

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος,
Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Λέξεις Ευρητηρίου:

IMROVE-IT trial, SPRINT-trial,
the lower the better, ezetimibe,
PCSK9 inhibitors

Χρήστος Ντέλλος

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος,
Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά,
Αφεντούλη και Ζαννή, 185 36 Πειραιάς
Τηλ: +30 2104592965
Κιν: +30 6932427790
Email: ntellos2000@hotmail.gr

Οι δυο μεγάλες μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2015 για την υπερχοληστερολαιμία και την υπέρταση, η IMPROVE-IT και η SPRINT αντίστοιχα, εμφανίζουν εντυπωσιακά κοινά σημεία. Και οι δυο αφορούν πολλά εκατομμύρια «ασθενείς» υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια σε όλο τον κόσμο. Και οι δυο είχαν ως στόχο να επαναφέρουν στο προσκήνιο τη θεωρία του «the lower the better», δηλαδή του όσο πιο χαμηλά τόσο πιο καλά, για τις τιμές της χοληστερόλης και της αρτηριακής πίεσης και να αλλάξουν τις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines), κατεβάζοντας τα όρια στις τιμές «στόχους» της θεραπείας. Και οι δυο επίσης είχαν σοβαρή και αδικαιολόγητη, όπως φάνηκε, απόκλιση από την προγραμματισμένη τους διάρκεια προς όφελος του «θετικού αποτελέσματος». Τα άρθρα σύνταξης του NEJM, του περιοδικού που τις δημοσίευσε, ήταν και για τις δυο σε πρωτοφανή βαθμό μεροληπτικά και ευνοϊκά για τα αποτελέσματά τους. Η παρουσίασή τους σε γιατρούς και κοινό πριν και μετά τη δημοσίευσή τους ήταν επίσης εξαιρετικά διογκωμένη και παραπλανητική ως προς την πραγματική τους αξία.

Τελικά η IMPROVE-IT, με την ανάδειξη κάποιου στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος της εξετιμίμης, κατάφερε να πετύχει την έγκριση των νέων πανάκριβων φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης (PCSK9 inhibitors) από το FDA πριν την ολοκλήρωση των κλινικών τους δοκιμών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, όχι όμως και τη δική της δικαίωση! Πολύ γρήγορα, το FDA αρνήθηκε την έγκριση της εξετιμίμης στη δευτερογενή πρόληψη λόγω «μη σημαντικού κλινικού αποτελέσματος της IMPROVE-IT»! Να σημειωθεί ότι η εξετιμίμη έτσι και αλλιώς χάνει πλέον την πατέντα της και την υψηλή της τιμή, άρα και το εμπορικό της ενδιαφέρον.

Η SPRINT φαίνεται πως επίσης θα καταφέρει να μειώσει την τιμή «στόχο» της αντιυπερτασικής αγωγής και να αυξήσει τον αριθμό των αντιυπερτασικών φαρμάκων ανά ασθενή, παρότι η ανάλυση των αποτελεσμάτων της οδηγεί σε συμπέρασμα ανάλογο με εκείνο της IMPROVE-IT: το στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης δε συνοδεύεται με σημαντική κλινική ωφέλεια.

Το σίγουρο και με τις δυο μελέτες είναι πως το κόστος θεραπείας τόσο της υπερχοληστερολαιμίας όσο και της υπέρτασης θα εκτοξευθεί! Ίσως το «improve-it» και το «sprint» κυριολεκτικά να αφορούν μόνο το στόχο του «marketing»: την επικράτηση του «the lower the better» στις τιμές της χοληστερόλης και της αρτηριακής πίεσης. Εκεί όμως που το «the lower the better» έχει ήδη θριαμβεύσει είναι στο επίπεδο της ποιότητας των μελετών και του τρόπου ενημέρωσης γιατρών και κοινού για τα αποτελέσματα και τη σημασία τους. Ποιος όμως θα προστατεύσει φτωχές χώρες όπως είναι πλέον και η δική μας από τέτοιες μεθοδεύσεις;

IMPROVE-IT: Ο δούρειος ίππος των PCSK9 inhibitors

Όπως φαίνεται πλέον καθαρά, η παράταση κατά πολύ της διάρκειας της μελέτης IMPROVE-IT δεν αποσκοπούσε στη δικαίωση της μεγάλης εμπορικής επιτυχίας της εξετιμίμπης επί τόσα χρόνια στην παγκόσμια αγορά, παρά τις δυο μεγάλες αρνητικές μελέτες κλινικού οφέλους της στο παρελθόν (ENHANCE και ARBITER-6). Άλλωστε η πατέντα του φαρμάκου λήγει και η τιμή του πέφτει. Στον κανονικό χρόνο διάρκειας της μελέτης δεν φάνηκε κανένα κλινικό όφελος, με αποτέλεσμα τα αμερικανικά guidelines, όχι μόνο να απορρίψουν τη χρήση της, αλλά με βάση και τις άλλες ανάλογες μελέτες, να απορρίψουν και τη θεωρία του «the lower the better».¹ Η παράταση της μελέτης και η αγωνιώδης προσπάθεια των ερευνητών να βρεθεί κάποιο θετικό στατιστικό αποτέλεσμα θεωρήθηκε απαραίτητη μετά την εμφάνιση των PCSK9 inhibitors. Έπρεπε να βρεθεί μια ένδειξη ότι μπορεί να ισχύει το «the lower the better» για τις τιμές της χοληστερόλης, ώστε να δοθεί μια δικαιολογία για την έγκριση κυκλοφορίας τους πριν την ολοκλήρωση των δικών τους κλινικών δοκιμών ωφέλειας και ασφάλειας χορήγησης.²

Πράγματι, μετά από 2 χρόνια παράτασης της μελέτης, ανακοινώθηκαν κάποια φτωχά θετικά αποτελέσματα της IMPROVE-IT, μόνο στη νοσηρότητα, όχι στη θνητότητα, σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.³ Αυτό το γεγονός, έγινε δεκτό με πανηγυρισμούς και θριαμβολογίες από τους υποστηρικτές της χωρίς όρια μείωσης της χοληστερόλης και άναψε το πράσινο φως για την έγκριση από το FDA και αμέσως μετά από τον αντίστοιχο ευρωπαϊκό οργανισμό, των δυο φαρμάκων που ανήκουν στην κατηγορία των PCSK9 inhibitors, evolocumab (Repatha) και alirocumab (Praluent).⁴ Λίγους μήνες όμως μετά, το FDA απέρριψε την έγκριση της εξετιμίμπης για την δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, λόγω «μη σημαντικού κλινικού οφέλους στη μελέτη IMPROVE-IT», αλλά και λόγω σημαντικών ατελειών και απώλειας δεδομένων της ίδιας μελέτης!⁵ Φαίνεται πως σε όλες τις εποχές τούς δούρειους ίππους τους καίνε μετά τη χρήση τους, ιδιαίτερα όταν πλέον αποτελούν εμπόδια για την επέλαση νέων πανάκριβων φαρμάκων (14.000 δολάρια επίσης κόστος ανά ασθενή στην Αμερική).

Μελέτη SPRINT: όπου ακούς πολλά κεράσια...

Η μελέτη SPRINT παραβίασε τη χρονική της διάρκεια προς την αντίθετη κατεύθυνση. Τερμάτισε σε χρόνο sprint για μελέτη, σχεδόν 2 χρόνια νωρίτερα, με τη δικαιολογία πως τα αποτελέσματά της ήταν σωτήρια (life-saving)! Πανηγυρικά ανακοινώθηκε από όλα τα μέσα μαζικής επικοινωνίας και σε όλο τον κόσμο, πως αν ο στόχος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ήταν κάτω από 120 mmHg αντί για κάτω από 140 ή και 150 mmHg, που προτείνουν τα ισχύοντα guidelines, θα είχαμε μείωση κατά 30% των καρδιαγγειακών θανάτων, των εγκεφαλικών και καρδιακών επεισοδίων και της καρδιακής ανεπάρκειας. Λόγοι ηθικής επομένως επέβαλαν τη διακοπή της μελέτης για να σωθούν όσο πιο γρήγορα γίνεται ζωές και αναπηρίες! Αυτός ο στόχος βέβαια απαιτεί κατά μέσο όρο χρήση 3 φαρμάκων, αντί 2 για το συνήθη στόχο των 140 mmHg και συνεπάγεται περισσότερες παρενέργειες.^{6,7}

Η διεθνής ακαδημαϊκή κοινότητα και οι ιατρικές εταιρείες είναι πιο πρόθυμες από τη βιομηχανία για την άμεση καθιέρωση κάθε αμφίβολης και αναπόδεικτης «καινοτομίας», επιβαρύνοντας αφόρητα τους κρατικούς προϋπολογισμούς, αλλά και άμεσα τους ασθενείς, τους οποίους ταυτόχρονα εκθέτουν σε πιθανούς κινδύνους από μη τεκμηριωμένες θεραπείες.

Το πόσο σωτήρια ήταν τελικά τα «life-saving» αποτελέσματα της μελέτης αποκαλύφθηκε όταν δημοσιεύθηκε η μελέτη δυο μήνες μετά.⁸ Τα στατιστικά παιχνίδια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διακοπή και την προβολή της δεν μπορούσαν να κρύψουν τα φτωχά και ασαφή πραγματικά στοιχεία, που κάθε άλλο παρά δικαιολογούσαν τη διακοπή της για «ηθικούς λόγους» και μάλιστα χωρίς η ίδια η μελέτη να πετυχαίνει το στόχο που προτείνει, δηλαδή συστολική πίεση κάτω από 120 mmHg! Η όποια στατιστική διαφορά οφειλόταν στους μη καρδιαγγειακούς θα-

νάτους (τυχαίο εύρημα) και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι καρδιαγγειακοί θάνατοι δεν μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά (έναν λιγότερος θάνατος σε 176 υπό εντατική θεραπεία) και δεν μειώθηκαν επίσης τα εγκεφαλικά επεισόδια (το πρώτο που θα περιμένε κανείς), ούτε τα καρδιακά επεισόδια! Αντίθετα, οι παρενέργειες ήταν σημαντικά περισσότερες (υπόταση, συγκοπή, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξεία βλάβη των νεφρών και νεφρική ανεπάρκεια). Με αυτά τα αποτελέσματα μπορεί κανείς να υποθέσει πως ο πραγματικός λόγος της τόσο πρώιμης διακοπής της μελέτης SPRINT ήταν ο φόβος ότι η μελέτη μπορεί να βαλτώσει όπως η IMPROVE-IT, με τη μη ανεύρεση σε βάθος χρόνου κάποιας ωφέλειας, ενώ οι παρενέργειες θα αύξάνονταν.⁹

NEJM: New England Journal of Medicine...or Marketing?

Το NEJM είναι εδώ και δεκαετίες ένα από τα πιο έγκυρα και αξιόπιστα διεθνή ιατρικά περιοδικά του κόσμου, όπου δημοσιεύονται ιδιαίτερα σημαντικές μελέτες. Το τελευταίο όμως διάστημα φαίνεται να βρίσκεται σε μια φάση μετάλλαξης, δίνοντας λαβή για επικριτικά σχόλια για τις υπέρμετρα στενές σχέσεις του με την βιομηχανία και τις χαλαρές απόψεις του για την υποχρέωση δήλωσης οικονομικών συμφερόντων από τους συγγραφείς των άρθρων.

Το άρθρο σύνταξης του NEJM για την IMPROVE-IT με τον τίτλο, « Proof that lower is better», ήταν απίστευτα ευνοϊκό για μια μελέτη με τόσα όπως φάνηκε προβλήματα, τα οποία ανάγκασαν το ίδιο περιοδικό να καθυστερήσει κατά πολύ την δημοσίευσή της και το FDA να απορρίψει τελικά την κλινική της αξία.¹⁰ Η λέξη «απόδειξη» είναι μάλιστα τελείως απαράδεκτη στην εποχή της ιατρικής που βασίζεται σε «ενδείξεις» και όταν για το συγκεκριμένο θέμα όλες οι άλλες ενδείξεις είναι αρνητικές.¹¹

Το ίδιο συνέβη και με τα άρθρα σύνταξης του NEJM για τη μελέτη SPRINT. Οι τίτλοι, τα σχόλια και οι εκφράσεις που χρησιμοποιούνται σε τίποτα δε θυμίζουν άρθρα σύνταξης σοβαρού περιοδικού για μια κλινική μελέτη. Η βεβαιότητά τους ότι «αυτή η μελέτη θα αλλάξει την κλινική πρακτική» και η δήλωση πως «είμαστε υπερήφανοι που τη δημοσιεύουμε και υπερασπιζόμαστε τη σπουδαιότητά της», όπως και όλα τα άλλα σχόλια, αφήνουν έντονη υποψία μεροληψίας και προκατάληψης των συγγραφέων.^{12,13}

Evidence...or money based medicine?

Μήπως τελικά βρισκόμαστε στο τέλος της προσπάθειας για την καθιέρωση της «ιατρικής βασισμένης σε ενδείξεις» και το θρίαμβο της «ιατρικής βασισμένης στο χρήμα»; Έτσι και αλλιώς στις περισσότερες περιπτώσεις οι οδηγίες των «guidelines» δε στηρίζονται σε «ενδείξεις», αλλά στη γνώμη των «ειδικών», με τους γνωστούς οικονομικούς δεσμούς με τη βιομηχανία. Ήδη οδηγούμαστε σε ένα κατευθυντήριο σχήμα οδηγιών, που ονομάστηκε Big Data και παραπέμπει στο Big Brother. Φταίει μόνο η βιομηχανία γι' αυτό; Κατά τη γνώμη μου η πρώτη ευθύνη βρίσκεται στη διεθνή ιατρική ελίτ και αμέσως μετά στις κυβερνήσεις. Η διεθνής ακαδημαϊκή κοινότητα και οι ιατρικές εταιρείες είναι πιο πρόθυμες από τη βιομηχανία για την άμεση καθιέρωση κάθε αμφίβολης και αναπόδεικτης «καινοτομίας», επιβαρύνοντας αφόρητα τους κρατικούς προϋπολογισμούς, αλλά και άμεσα τους ασθενείς, τους οποίους ταυτόχρονα εκθέτουν σε πιθανούς κινδύνους από μη τεκμηριωμένες θεραπείες.

Λίγες εξαιρέσεις σε αυτό το ρεύμα αποτελούν μεμονωμένοι ακαδημαϊκοί και γιατροί με κύρος, που αντιστέκονται ενεργά στην άκριτη αποδοχή κάθε νέου φαρμάκου, συσκευής ή θεραπευτικής οδηγίας. Ένας από τους καρδιολόγους βασικούς αναλυτές του Medscape Cardiology, ο John Mandrola, πριν λίγες μέρες σχολίαζε: «Πόσα χρήματα θα είχαμε γλυτώσει όλα αυτά τα χρόνια που κυκλοφορεί η εξετιμίμμη χωρίς ενδείξεις; Γιατί δεν περιμέναμε τα δεδομένα;». Αντίσταση επίσης προβάλλουν κάποια διεθνή περιοδικά με κύρος, όπως το British Medical Journal (BMJ) και κάποιοι κρατικοί οργανισμοί όπως το βρετανικό NICE. Το τελευταίο απέρριψε πρόσφατα την έγκριση των νέων φαρμάκων της υπερχοληστερολαιμίας (PCSK9 inhibitors), λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων ασφάλειας και κόστους – αποτελεσματικότητας.¹⁴

Ποιος όμως θα προστατεύσει τη δική μας, σε δεινή οικονομική κρίση χώρα και το ελληνικό σύστημα υγείας; Έχουν οι δικοί μας ασχολούμενοι με την υπερχοληστερολαιμία και την υπέρταση, ακαδημαϊκοί και μη, τη διάθεση να ενημερώσουν την πολιτεία, τον ΕΟΦ, τον ΕΟΠΠΥ, τους γιατρούς και τους ασθενείς για τα πραγματικά φτωχά αποτελέσματα των αντίστοιχων μελετών και την αβεβαιότητα για τη χρησιμότητα και ασφάλεια νέων πανάκριβων θεραπειών; Μέχρι τώρα δυστυχώς έχουμε πολλά δείγ-

ματα προσπάθειας προς την αντίθετη κατεύθυνση, εκτός εξαιρέσεων. Ας ελπίσουμε τουλάχιστον πως αυτές οι εξαιρέσεις θα γίνουν περισσότερες. Έτσι και αλλιώς, η ελπίδα πεθαίνει τελευταία!

Βιβλιογραφία

1. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, published online November 12, 2013
2. Χρήστος Ντέλλος. Η μελέτη IMPROVE-IT για το Inegy: Ώδιενεν όρος και έτεκεν μυν; Καρδιολογική Άποψη, www.ntellos.gr 22 Δεκεμβρίου 2014
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J of Med* 2015. Published online on June 3, 2015
4. FDA Green –lights Evolocumab (Repatha) for LDL-Cholesterol lowering. *Medscape Cardiology*. August 27, 2015
5. FDA advisors: reject secondary-prevention ezetimibe indication. *Medscape Cardiology*. December 14, 2015
6. Gina Makola. Lower blood pressure guidelines could be «lifesaving», Federal study says. *New York Times*. September 1, 2015
7. Topol EJ, Krumholz HM. Don't delay news of medical breakthroughs. *New York Times*. September 18, 2015
8. Wright GT, Williamsons PK, Snyder JK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015
9. Χρήστος Ντέλλος. Θεραπεία Υπέρτασης: SPRINT σε Μαραθώνιο; Καρδιολογική Άποψη, www.ntellos.gr 16 Δεκεμβρίου 2015
10. Jarcho JA, Keaney JF. Proof that lower is better-LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Eng J Med* 2015. Published online on June 3, 2015
11. Χρήστος Ντέλλος. Χοληστερόλη: Όσο πιο χαμηλά τόσο πιο καλά; Ενδείξεις και «αποδείξεις». *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2015
12. Drazen JM, Morrissey S, Campion E, Jarcho J. Editorial: A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med* 2015
13. Percovic V and Rodgers A. Editorial: Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015
14. NICE proposal would keep evolocumab out of UK national health. *Medscape*. November 18, 2015

Δήλωση οικονομικών συμφερόντων: καμία