



## Ανοικτό Ωοειδές Τρήμα (PFO) και Ιατρική Βασισμένη σε Αποδείξεις (Evidence Based Medicine)

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τονίζεται ιδιαίτερα στις μέρες μας ότι η εφαρμογή της Ιατρικής πρέπει να βασίζεται σε αποδείξεις (evidence based medicine). Αυτό απαιτεί και ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας, που σπάνια μνημονεύεται, παρότι αποτελεί νόμο του κράτους. Όμως, πάνω απ' όλα, η λογική και η συνείδησή μας δεν πρέπει να μας επιτρέπουν να χτυπάμε ένα μυρμήγκι με κανόνι, όχι τόσο για να σκοτώσουμε το μυρμήγκι, όσο για να χρησιμοποιήσουμε το κανόνι.

### ΚΕΙΜΕΝΟ

Είναι γνωστό πως το ωοειδές τρήμα παραμένει ανοικτό μετά τη γέννηση στα περισσότερα παιδιά, αλλά και στο 25-30% των ενηλίκων. Αποτελεί τη μικρότερη μεσοκολπική επικοινωνία, διαμέτρου λίγων χιλιοστών. Όπως και όλες οι μεγαλύτερες μεσοκολπικές επικοινωνίες, όταν δεν προκαλούν αιμοδυναμική επιβάρυνση (διάταση) της δεξιάς κοιλίας, είναι ένα αθώο αν όχι φυσιολογικό τυχαίο εύρημα στο υπερηχοκαρδιογράφημα ή σε καρδιακό καθετηριασμό. Ακόμα και οι μεγάλες δευτερογενείς μεσοκολπικές επικοινωνίες με σημαντική διάταση της δεξιάς κοιλίας δεν προκαλούν συνήθως συμπτώματα τις πρώτες δεκαετίες της ζωής ή και στη μέση ηλικία. Βέβαια, σ' αυτές τις επικοινωνίες επιβάλλεται η σύγκλειση του ελλείμματος στην παιδική ηλικία, αλλά και σε μεγαλύτερες ηλικίες στις περιπτώσεις που η διάγνωση γίνεται αργότερα. Παρά τα άριστα χειρουργικά αποτελέσματα η πρόοδος της επεμβατικής καρδιολογίας έδωσε μία νέα ελκυστική εναλλακτική θεραπεία, τη μη χειρουργική σύγκλειση των αιμοδυναμικά σημαντικών

μεσοκολπικών ελλειμμάτων με συσκευές (τύπου διπλής ομπρέλας). Όταν γίνεται σωστή επιλογή ασθενών, τα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά, ενώ δεν υπάρχουν ακόμα μακροπρόθεσμα δεδομένα.

Πολλές μικρές μη προοπτικές μελέτες συνδέουν το ανοικτό ωοειδές τρήμα (PFO) με την εμφάνιση «κρυψιγενών» εγκεφαλικών επεισοδίων, κυρίως σε άτομα μικρότερα των 55 ετών. Ο μηχανισμός που ενοχοποιήθηκε ήταν η «παράδοση εμβολή» θρόμβων διαμέσου του PFO. Σαν θεραπεία προτάθηκε η χορήγηση ασπιρίνης, κουμαρινικών αντιπηκτικών, αλλά και η επεμβατική αντιμετώπιση με συσκευές σύγκλεισης (ομπρέλες). Επίσης στους ίδιους ασθενείς με PFO, αλλά και γενικά σε μεσοκολπικές επικοινωνίες, βρέθηκε μεγαλύτερη επίπτωση «ημικρανίας» και σαν θεραπεία προτάθηκε και πάλι η επεμβατική σύγκλειση.

Γενικά όταν έχουμε να επιλέξουμε μια θεραπεία θα πρέπει πρώτα να απαντήσουμε σε τρία βασικά ερωτήματα:

1. Ποια είναι η έκβαση της νόσου χωρίς θεραπεία;
2. Ποια οφέλη αναμένουμε από τη συγκεκριμένη θεραπεία;
3. Ποιοι είναι οι κίνδυνοι από την ίδια τη θεραπευτική επιλογή;

Η βασισμένη σε αποδείξεις ιατρική για να απαντήσει στο πρώτο ερώτημα στηρίζεται σε προοπτικές μελέτες μεγάλων πληθυσμών (prospective population based studies). Στα δύο άλλα ερωτήματα απαντούν οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials). Οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) των καρδιολογικών εταιρειών στηρίζονται ακριβώς πάνω στ' αποτελέσματα των προοπτικών πληθυσμιακών και των ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες το FDA για την έγκριση φαρμάκων και συσκευών στηρίζεται επίσης στα ίδια δεδομένα.

Αν μέσα από το πλήθος των άρθρων και ανακοινώσεων στη διεθνή βιβλιογραφία αναζητήσει κανείς τις παραπάνω αξιόπιστες πηγές, θα δει ότι:

1. Οι δύο και μοναδικές προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες διαπίστωσαν ότι το PFO δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη εγκεφαλικών επεισοδίων στο γενικό πληθυσμό. Η συχνότητα του εμβολικού καθώς και του κρυψιγενούς εγκεφαλικού επεισοδίου δε διέφερε στους ασθενείς με και χωρίς PFO.<sup>1,2</sup>

2. Το PFO μπορεί να εμπλακεί στην ανάπτυξη εγκεφαλικού επεισοδίου από παράδοξη εμβολή μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις που συνυπάρχουν τα περισσότερα από τα παρακάτω: α) ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος (στο 4% των ατόμων με PFO), β) παραμένουσα ευσταχιακή βαλβίδα και δίκτυο Chiari (κατευθύνουν τη ροή του αίματος από την κάτω κοίλη φλέβα προς το μεσοκολπικό διάφραγμα), γ) φλεβική θρόμβωση, δ) υψηλές πιέσεις δεξιού κόλπου (συνήθως από προηγηθείσα πνευμονική εμβολή) και ε) σύνδρομο υπερπηκτικότητας.<sup>3</sup>

Η αναφερόμενη «επ` αυτοφώρω σύλληψη του θρόμβου» να περνάει δια μέσου του ωοειδούς τρήματος σε υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες αφορά σπάνιες περιπτώσεις μαζικής πνευμονικής εμβολής, με μεγάλη διάταση της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου και ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Το ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη PFO, φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων, κυρίως λόγω ηλεκτρικής αστάθειας στους κόλπους και ανάπτυξης παροξυσμών κολπικής μαρμαρυγής.

3. Ακόμα και στις παραπάνω περιπτώσεις, δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα να πλεονεκτεί η επεμβατική σύγκλειση της φαρμακευτικής αγωγής με ασπιρίνη ή κουμαρινικά αντιπηκτικά, σε από δετίας τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που ενισχύονται από εταιρείες παραγωγής συσκευών σύγκλεισης (Respect, Closure and PC trials).<sup>4</sup>

4. Οι ίδιες οι συσκευές σύγκλεισης είναι θρομβογόνες, τουλάχιστον για τους πρώτους μήνες από την τοποθέτησή τους.<sup>5</sup>

5. Οι πρώιμες επιπλοκές της επεμβατικής σύγκλεισης δεν είναι ασήμαντες, (1.5% μείζονες και 6-10% ελάσσονες), ενώ οι μακροχρόνιες είναι άγνωστες.<sup>6</sup>

5. Λόγω των παραπάνω, οι Κατευθυντήριες Οδηγίες (GUIDELINES 2006) της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας τονίζουν με έμφαση ότι σκέψη για σύγκλειση του PFO θα μπορούσε να γίνει μόνο μετά από επανειλημμένα κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια παρά την προηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή με ασπιρίνη ή κουμαρινικά (Class IIb, Level C)!<sup>7</sup>

6. Το FDA σε επανειλημμένες συσκέψεις και ανακοινώσεις τονίζει ότι είναι ιδιαίτερα

σημαντικό να ενημερωθούν οι ασθενείς και οι γιατροί ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ωφέλειας από τη σύγκλιση του PFO. Τονίζει επίσης ότι συγκλείσεις του PFO με συσκευές θα πρέπει να γίνονται μόνο στα πλαίσια μελετών (trials) και όχι «off-label»! Προτείνει μάλιστα σε ασυνήθιστα οξύ τόνο να ληφθούν αυστηρά μέτρα από τις ιατρικές εταιρείες και τους κρατικούς φορείς για τις περιπτώσεις χωρίς ενδείξη (off-label) τοποθέτησης συσκευών.<sup>8</sup>

Η συσχέτιση της ημικρανίας με τα μεσοκολπικά ελλείμματα είναι ακόμα περισσότερο ασαφής. Αναφέρεται σαν παρατήρηση σε εργασίες με μικρό αριθμό ασθενών ότι όσο μεγαλύτερο το έλλειμμα, τόσο μεγαλύτερη η επίπτωση ημικρανίας, που ξεπερνά το 30% σε δευτερογενή ελλείμματα, ενώ στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 10%. Όμως η επεμβατική σύγκλιση των ελλειμμάτων συνήθως δεν επηρέασε την ημικρανία, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η ίδια η συσκευή σύγκλισης ενοχοποιήθηκε για την εμφάνιση ημικρανίας!<sup>9</sup> Πρόσφατα η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη NOMAS έδειξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ημικρανίας και PFO. Οι ασθενείς με ημικρανία είχαν την ίδια επίπτωση PFO με την ομάδα χωρίς ημικρανία!

<sup>10</sup>

Η μελέτη MIST είναι η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη επεμβατικής σύγκλισης του PFO σε ασθενείς με ημικρανία που ολοκληρώθηκε. Τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στο κύριο (εξάλειψη των ημικρανιών) ή στα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

<sup>11</sup>

Αντίθετα, στην ομάδα ασθενών που τοποθετήθηκε συσκευή σύγκλισης παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές (6.8%), όπως αιμορραγίες, αρρυθμίες και περικαρδιακές συλογές. Με βάση τα παραπάνω, καμία εταιρεία Νευρολογίας δε συστήνει ως θεραπεία της ημικρανίας τη σύγκλιση του PFO. Αντίθετα, θεωρείται ότι δεν υπάρχει κανένας επιστημονικός λόγος ακόμα και της αναζήτησης της ύπαρξής του σε ασθενή με ημικρανία!

<sup>12</sup>

Σήμερα, η μεγάλη διάδοση των υπερηχοκαρδιογραφημάτων έχει οδηγήσει στη δημιουργία ενός ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού ψευδώς «παθολογικών» καρδιολογικών διαγνώσεων και ιατρογενών «νόσων» σε παιδιά, νέους και ενήλικες, με συνέπεια τη δημιουργία φόβου και ανασφάλειας σ' ένα πολύ μεγάλο αριθμό οικογενειών της χώρας. Επί χρόνια έχουμε τις ψευδο-προπτώσεις της μιτροειδούς και τις ψευδο-ανεπάρκειες των βαλβίδων. Τώρα δυστυχώς έχουμε και το ανοικτό ωοειδές. Εδώ όμως υπάρχει και ο κίνδυνος της αναίτιας επεμβατικής σύγκλισης, με ότι αυτό συνεπάγεται για τη σωματική και ψυχική υγεία του αρρώστου, που αισθάνεται καρδιοπαθής για το υπόλοιπο της ζωής του, αλλά και την οικονομική επιβάρυνση του ίδιου και των ασφαλιστικών ταμείων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Di Toullio MR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802
2. Meissner I, et al. Patent foramen ovale : Innocent or guilty ? Evidence from a Prospective Population – Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445
3. Meier B. Patent Foramen Ovale, guilty but only as a gang member and for a lesser crime. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:446-448
4. Valente A and Rhodes J. Current indications and contraindications for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Am Heart J* 2007;153:1581-1584
5. Bedard E et al. Enhanced thrombogenesis but not platelet activation is associated with transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2007;38:100-104
6. Khairy P et al. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-760
7. Sacco R. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2006;37:577-617
8. Pinto T. et al. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meeting on Patent Foramen Ovale Closure Devices. *Circulation* 2007;116:677-682
9. Mortelmans K et al. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *Eur Heart J* 2005;26:1533-1537
10. Rundek T. et al. Patent foramen ovale and migraine. A cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008;118:1419-1424
11. Dowson A et al. Migraine Intervention with Starflex Tecnology (MIST) trial. *Circulation* 2008; 117:1397-1404
12. Bousser MG. Patent foramen ovale and migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2007 Jan ;163(1) :17-25