Journal club

Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis.

ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J.

ABSTRACT

Background

Percutaneous revascularization of the renal arteries improves patency in atherosclerotic renovascular disease, yet evidence of a clinical benefit is limited.

Methods

In a randomized, unblinded trial, we assigned 806 patients with atherosclerotic renovascular disease either to undergo revascularization in addition to receiving medical therapy or to receive medical therapy alone. The primary outcome was renal function, as measured by the reciprocal of the serum creatinine level (a measure that has a linear relationship with creatinine clearance). Secondary outcomes were blood pressure, the time to renal and major cardiovascular events, and mortality. The median follow-up was 34 months.

Results

During a 5-year period, the rate of progression of renal impairment (as shown by the slope of the reciprocal of the serum creatinine level) was −0.07x10(−3) liters per micromole per year in the revascularization group, as compared with −0.13x10(−3) liters per micromole per year in the medical-therapy group, a difference favoring revascularization of 0.06x10(−3) liters per micromole per year (95% confidence interval [CI], −0.002 to 0.13; P=0.06). Over the same time, the mean serum creatinine level was 1.6 micromol per liter (95% CI, −8.4 to 5.2 [0.02 mg per deciliter; 95% CI, −0.10 to 0.06]) lower in the revascularization group than in the medical-therapy group. There was no significant between-group difference in systolic blood pressure; the decrease in diastolic blood pressure was smaller in the revascularization group than in the medical-therapy group. The two study groups had similar rates of renal events (hazard ratio in the revascularization group, 0.97; 95% CI, 0.67 to 1.40; P=0.88), major cardiovascular events (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.75 to 1.19; P=0.61), and death (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.69 to 1.18; P=0.46). Serious complications associated with revascularization occurred in 23 patients, including 2 deaths and 3 amputations of toes or limbs.

Conclusions

We found substantial risks but no evidence of a worthwhile clinical benefit from revascularization in patients with atherosclerotic renovascular disease. (Current Controlled Trials number, ISRCTN59586944.) 2009 Massachusetts Medical Society

N Engl J Med. 2009;361:1953-62.

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาหลายศูนย์ (multicenter) แบบ randomized unblinded ในผู้ป่วย atherosclerotic renovascular disease จำนวน 806 ราย เปรียบเทียบการรักษาด้วยการทำ revascularization ร่วมกับการรักษาด้วยยา เทียบกับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว โดยวัดผลลัพธ์หลักเป็นเรื่องการทำงานของไต (renal function) ซึ่งวัดเป็น 1/ระดับ serum creatinine ซึ่งมีความสัมพันธ์แบบเส้นตรง (linear relationship) กับ creatinine clearance และผลลัพธ์รอง ได้แก่ ความดันโลหิต เวลาที่ทำให้เกิด renal event ครั้งแรก ได้แก่ new onset of acute kidney injury, initiation of dialysis, renal transplantation, nephrectomy หรือเสียชีวิตจากไตวาย หรือเวลาที่ทำให้เกิด cardiovascular events ครั้งแรก ได้แก่ myocardial infarction, stroke ตายจาก cardiovascular causes นอนโรงพยาบาลด้วยเรื่อง angina, fluid overload, cardiac failure, coronary artery revascularization หรือการทำ peripheral arterial procedure และอัตราตาย โดยระยะเวลาศึกษาเฉลี่ยเป็นค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 34 เดือน

สำหรับการคัดเลือกผู้ป่วย atherosclerotic renovascular disease ได้มาจากการคัดกรองผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ได้ (uncontrolled hypertension) หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory hypertension) หรือผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุ (unexplained renal dysfunction) โดยมีการตรวจ renal artery imaging ด้วยวิธี intraarterial computed tomogram (CT) angiogram หรือ magnetic resonance angiogram (MRA) และมีการตรวจ renal ultrasonogram ผู้ป่วยที่มี atherosclerotic stenosis ของ renal artery ชัดเจนอย่างน้อยหนึ่งข้าง***และแพทย์เจ้าของไข้ยังไม่แน่ใจว่าการทำ revascularization จะได้ประโยชน์กับผู้ป่วย*** สำหรับหลักเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยที่ต้องการทำ surgical revascularization หรือมีความเป็นไปได้สูงที่จะทำ revascularization ภายใน 6 เดือนข้างหน้า

สำหรับการสุ่มให้การรักษา โดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นตัวช่วยและมีการแบ่งเป็นชั้นๆ (stratified) ตามระดับ serum creatinine, glomerular filtration rate ซึ่งคำนวณโดยวิธี Cockcroft–Gault ความรุนแรงของ renal artery stenosis ความยาวของไตที่วัดจาก renal ultrasonogram และอัตราความก้าวหน้าของการทำงานของไตที่แย่ลง (rate of progression of renal impairment) ใน 1 ปีก่อน

สำหรับการรักษา ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้การรักษาด้วย revascularization จะถูกดำเนินการภายใน 4 สัปดาห์หลังสุ่ม สำหรับการทำ revascularization ***มี 2 วิธี ได้แก่ การทำ angioplasty อย่างเดียวหรือร่วมกับการใส่ stent ซึ่งขึ้นกับแพทย์ในแต่ละพื้นที่ สำหรับการให้การรักษาด้วยยาจะเป็นไปตามระเบียบของแต่ละพื้นที่เช่นกัน*** (local protocol) ยาที่ให้ ได้แก่ ยากลุ่ม statins, antiplatelets และยาควบคุมความดันโลหิต

สำหรับการวิเคราะห์ผลลัพธ์ซึ่งมีการวัดผลลัพธ์หลายๆ ครั้ง ณ เวลาต่างๆ กัน ใช้ repeated measure analysis และมีการทดสอบว่าเวลาที่วัดผลลัพธ์ ณ เวลาต่างๆ กันมีผลต่อผลลัพธ์หรือไม่ที่เรียกว่า treatment by time interaction

วิจารณ์

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการตามระเบียบวิธีที่เป็นมาตรฐาน ได้แก่ ผู้ป่วย

ทุกรายที่คาดว่าน่าจะได้ประโยชน์จากการศึกษา ดังนั้น ผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากการศึกษานี้ ได้แก่ ผู้ป่วยทุกรายที่มี atherosclerotic renovascular stenosis แต่การศึกษานี้ให้สิทธิแพทย์เจ้าของไข้เป็นผู้คัดเลือกผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการซึ่งอาจเกิดอคติได้ (selection bias) เพราะแพทย์แต่ละท่านอาจใช้วิธีการคัดเลือกที่แตกต่างกัน และถ้าผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการมีลักษณะแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมโครงการ ก็ไม่สามารถนำผลการศึกษานี้ไปใช้ได้กับผู้ป่วยทุกรายที่มี atherosclerotic renovascular stenosis

สำหรับการรักษา ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย revascularization มีการทำสองวิธี angioplasty อย่างเดียวหรือร่วมกับ stent การศึกษานี้ก็ไม่ได้บอกเกณฑ์ที่ใช้ในการเลือกวิธีการรักษาว่าผู้ป่วยประเภทใดจะใช้เพียง angioplasty อย่างเดียวหรือร่วมกับ stent แต่กลับให้แพทย์แต่ละพื้นที่เป็นผู้ตัดสิน ซึ่งคงจะมีความแตกต่างกัน ในส่วนของการวิเคราะห์ผลการรักษาก็ไม่ได้แจกแจงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้และผลลัพธ์ของทั้งสองวิธีว่ามีความเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่า ถ้าหลอดเลือดตีบโดยเฉพาะหลอดเลือดหัวใจ การใส่ stent จะให้ผลดีกว่าในแง่ของการกลับมาตีบใหม่ (restenosis) ซึ่งปัจจุบันจะแนะนำให้ใช้วิธี angioplasty ร่วมกับ stent

สำหรับการรักษาด้วยยา ก็ไม่มีเกณฑ์ในการประเมินผลการรักษาว่าเมื่อใดจะประเมินผลการรักษาว่าการรักษาที่ผ่านมาไม่ได้ผลและจะมีแนวทางอย่างใดในการปรับเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงการรักษา แต่ให้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษาแต่ละพื้นที่ ซึ่งคงจะแตกต่างกันมากมายเช่นกัน เช่น แพทย์บางรายมีลักษณะประนีประนอม อาจจะปรับเปลี่ยนยาช้า โดยอาจจะลองดูผลลัพธ์คราวหน้าอีกครั้งเพื่อให้แน่ใจว่ายาที่ให้ไม่มีประสิทธิภาพ ในขณะที่แพทย์บางรายอาจจะปรับเปลี่ยนยาในคราวนั้นเลย เป็นต้น โดยหลักมาตรฐานของการศึกษาแบบ clinical trial จะต้องมีคู่มือการปฏิบัติให้เป็นมาตรฐานเดียวกันไม่ว่าผู้ป่วยจะอยู่ในกลุ่มไหน จะมีความแตกต่างกันเพียงอย่างเดียวคือเรื่องของ intervention เท่านั้นซึ่งในกลุ่มควบคุมไม่มี

การประเมินผลลัพธ์แต่ละครั้งและครั้งสุดท้าย เนื่องจากการศึกษานี้ไม่สามารถ blind ผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาได้ แต่เพื่อให้การประเมินผลลัพธ์ปราศจากอคติ ควรจะมี independent evaluators และเจ้าหน้าที่ห้องทดลอง ที่จะต้อง blind โดยไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้รับการรักษาแบบใด แต่การศึกษานี้ไม่ได้กล่าวถึงเลย

สำหรับการวิเคราะห์ผล เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบหลายศูนย์ แต่ผู้ป่วยถูกสุ่มให้การรักษาเป็นแบบแต่ละคน (individual) ผู้ป่วยทั้งหมดในหนึ่งศูนย์อาจจะได้รับการรักษาแบบเดียวกันหมด ซึ่งผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่เดียวกันมักมีการแบ่งปัน (common) ปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ทำให้ไม่มีความเป็นอิสระซึ่งกันและกัน และผู้ป่วยที่อยู่คนละพื้นที่มักจะแตกต่างกันทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ซึ่งเรียกว่า cluster effect ทำให้การวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษาต้องใช้แบบ random effect model ไม่ใช่ fixed effect model ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้กล่าวถึง

ข้อเด่นสำหรับการวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษานี้ ได้แก่ การวิเคราะห์ที่ใช้ treatment by time interaction เนื่องจากผลลัพธ์ของการรักษาจะมีการเปลี่ยนแปลงไป เมื่อเวลาผ่านไป

โดยสรุป การศึกษานี้ไม่ถูกต้อง

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประเด็นควรให้รักษาผู้ป่วย renal artery stenosis ที่มีสาเหตุจาก atherosclerosis โดยการทำ percutaneous revascularization (PTRA) หรือไม่ เป็นประเด็นสำคัญและเป็นข้อถกเถียงอย่างต่อเนื่อง ก่อนหน้าการศึกษา "ASTRAL" มีข้อมูลการศึกษาทั้งสนับสนุนและไม่สนับสนุนการทำ PTRA ในผู้ป่วยดังกล่าว[1–6] ข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาที่มีข้อจำกัดในเชิงระเบียบวิธีวิจัยทำให้ยังไม่สามารถสรุปแนวทางการรักษาได้อย่างชัดเจน

การศึกษา "ASTRAL" เป็นการศึกษา randomized controlled ที่แสดงให้เห็นว่า PTRA ไม่ช่วยชะลอการเลวลงของ renal function เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการทำ PTRA โดยติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 5 ปี นอกจากนั้นความดันโลหิตทั้ง systolic และ diatolic เปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกัน อีกทั้งการเกิด acute kidney injury การเริ่ม dialysis การปลูกถ่ายไต nephrectomy หรือการตายจาก renal failure และ major cardiovascular events ได้แก่ myocardial infection, stroke การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากอาการ angina ภาวะน้ำเกิน หัวใจวาย และเสียชีวิตจาก cardiovascular events ไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นประเด็นสำคัญที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ในจำนวนผู้ป่วยที่รับการทำ PTRA 280 ราย มีผู้ป่วยเสียชีวิตโดยมีสาเหตุสัมพันธ์กับหัตถการเป็นจำนวน 2 ราย เกิด groin hematoma หรือมีเม็ดเลือดออกสัมพันธ์กับหัตถการจำนวน 4 ราย เกิด acute kidney injury จากหัตถการจำนวน 5 ราย และเกิด renal artery occlusion จำนวน 1 ราย ซึ่งภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้[7]

โดยภาพรวมผลจากการศึกษา "ASTRAL" เป็นข้อมูลทำให้ให้แพทย์ผู้รักษาต้องพิจารณาอย่างรอบคอบในการพิจารณารักษาผู้ป่วย renal artery stenosis ซึ่งมีสาเหตุจาก atherosclerosis โดย PTRA โดยต้องประเมินประโยชน์ที่ผู้ป่วยน่าจะได้รับและโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อน อย่างไรก็ตามแม้ข้อมูลโดยรวมเป็นไปในลักษณะข้างต้น มีข้อสังเกตบางประการที่ต้องคำนึงในการแปลผล ข้อสังเกตต่างๆ ดังกล่าว ได้แก่

1. ผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินของภาวะ atherosclerosis รุนแรง กล่าวคือเป็นผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 70–71 ปี สูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่มากกว่าร้อยละ 50 และมี late complications ของ atherosclerosis มาก

2. ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่า serum creatinine เฉลี่ย 2.02 มก./ดล. ซึ่งประมาณได้เท่ากับ chronic kidney disease (CKD) stage III–IV และมีผู้ป่วยจำนวนกว่าร้อยละ 22 เป็นผู้ป่วยที่มีค่า estimated gomerular filtration (eGFR) ใกล้ภาวะ prerenal replacement therapy แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในการศึกษานี้มีค่า eGFR ต่ำมาก

3. การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ ได้แก่ วิธีการวินิจฉัยภาวะ renal artery stenosis ตลอดจนการประเมินความรุนแรงของภาวะ stenosis (เปอร์เซ็นต์ของ stenosis) เพื่อ enroll ผู้ป่วยเข้าการศึกษาไม่เป็นมาตรฐานในแนวทางเดียว โดยสามารถให้การวินิจฉัยภาวะ renal artery stenosis ได้ทั้งจาก computed tomogram angiogram, magnetic resonance angiogram และ renal ultrasonogram

เป็นที่ทราบดีว่า imaging modalities ต่างๆ เหล่านี้เพื่อวินิจฉัยภาวะ renal artery stenosis มี positive predictive value และ negative predictive value ในการวินิจฉัยเมื่อเปรียบเทียบกับ gold stan-

dard ได้แก่ renal angiogram แตกต่างกัน เป็นผลทำให้การดำเนินการศึกษาตลอดจนการวิเคราะห์ข้อมูลในลักษณะ intention–to–treat อาจมี systemic bias เกิดขึ้นได้ อีกทั้งการดำเนินการวิจัยโดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนมากถึง 57 สถาบันโดยที่รายละเอียดมาตรฐานของการทำ PTRA มิได้ระบุอย่างละเอียดเพื่อยืนยันว่าเป็นไปโดยมาตรฐานเดียวกัน รายละเอียดต่างๆเหล่านี้ เช่น ชนิดของ contrast media จำนวน contrast media ที่ใช้ตลอดจน ชนิดของ stents ที่ใช้ ล้วนมีผลต่อ out–come ซึ่งเป็นคำถามที่สำคัญของการศึกษา

กล่าวโดยสรุป ข้อมูลจากการศึกษา ASTRAL เป็นข้อมูลที่สำคัญในการพิจารณาให้การรักษาโดยวิธี PTRA ในผู้ป่วย renal artery stenosis จากภาวะ atherosclerosis โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี ath–erosclerosis มาก และมี co–morbidity มาก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า PTRA ไม่ช่วยเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค นอกจากนั้นผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a random–ized trial. Hypertension 1998;31:823–9.
2. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. J Hum Hypertens 1998;12:329–35.
3. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. N Engl J Med 2000;342:1007–14.
4. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. Nephrol Dial Transplant 2003;18:298–304.
5. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. Mayo Clin Proc 1995;70:1041–52.
6. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. Kidney Int 1998;53:799–811.
7. Laird JR, Rundback J, Zierler RE, Becker GJ, O'Shaughnessy C, Shuck JW, Allie D, Olin JW, Cantwell–Gab K, Thomas J. Safety and efficacy of renal artery stenting following suboptimal renal angioplasty for de novo and restenotic ostial lesions: results from a nonrandomized, prospective multicenter registry.