

## ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

# Κιρσοί κάτω άκρων και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής Μετα-ανάλυση σύγκρισης επεμβατικών θεραπειών

Ο αυξημένος επιπολασμός των κιρσών των κάτω άκρων και οι σχετικές κοινωνικοοικονομικές συνέπειες οδήγησαν στην εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών με στόχο την αντιμετώπισή τους, την ελαχιστοποίηση των σχετιζόμενων με την κλασική σαφηνεκτομή επιπλοκών και τη βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των ασθενών. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής σε ασθενείς με κιρσούς κάτω άκρων που υποβλήθηκαν σε σαφηνεκτομή σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους οι φλεβικοί κιρσοί αντιμετωπίστηκαν με μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική. Γι' αυτό, διεξήχθη μετα-ανάλυση μελετών, που συνέκριναν την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με κιρσούς κάτω άκρων μετά από σαφηνεκτομή έναντι εκείνων στους οποίους εφαρμόστηκε κάποια ελάχιστα επεμβατική τεχνική. Από την εφαρμοζόμενη στρατηγική αναζήτησης πρωτογενών μελετών με χρήση προκαθορισμένων κριτηρίων αναδείχθηκαν οι κατάλληλες για μετα-ανάλυση μελέτες –οι οποίες συνέκριναν την ποιότητα ζωής ασθενών μετά από σαφηνεκτομή και ασθενών μετά από κατάλυση της σαφηνούς με laser– και διερευνήθηκε το σφάλμα δημοσίευσης με τρεις μεθόδους, από τις οποίες η μία κατέδειξε πιθανό σφάλμα. Από την ποσοτική σύνθεση των μελετών διαπιστώθηκε ότι ως προς τη διάσταση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν την υπεροχή της κατάλυσης της σαφηνούς με laser ή της σαφηνεκτομής για την αντιμετώπιση κιρσών στα κάτω άκρα.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιδιαίτερα αυξημένος επιπολασμός των κιρσών των κάτω άκρων, οι σοβαρές επιπτώσεις τους στους ασθενείς και η συνεπαγόμενη κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση<sup>1</sup> αποτέλεσαν το έναυσμα για την ανάπτυξη μεθόδων θεραπευτικής αντιμετώπισής τους και κατ' επέκταση επιβράδυνσης της περαιτέρω εξελικτικής πορείας της χρόνιας φλεβικής νόσου. Παραδοσιακά, η κλασική σαφηνεκτομή αποτέλεσε την προσηφιλή μέθοδο χειρουργικής αποκατάστασης του προβλήματος. Ωστόσο, ο μετεγχειρητικός πόνος, η ύπαρξη ουλών, η συχνότητα επανεμφάνισης κιρσών, ο κίνδυνος επιπλοκών και η ανάγκη βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών και ελαχιστοποίησης του κόστους οδήγησαν στην ανάπτυξη ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών για τη θεραπεία τους.<sup>2</sup>

## 2. ΣΚΟΠΟΣ – ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα εργασία συνιστά συστηματική ανασκόπηση

και μετα-ανάλυση μελετών, στις οποίες διερευνάται η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (ΣΥΠΖ) σε ασθενείς με κιρσούς κάτω άκρων που υποβλήθηκαν σε σαφηνεκτομή συγκριτικά με εκείνους στους οποίους εφαρμόστηκε μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική (ΕΕΤ). Η υπό διερεύνηση υπόθεση (H<sub>1</sub>) διατυπώνεται ως εξής: Σε ασθενείς με κιρσούς κάτω άκρων, η θεραπεία με ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους επιφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τη σαφηνεκτομή. Η μηδενική υπόθεση (H<sub>0</sub>) βασίζεται στην παραδοχή ότι τα δύο είδη θεραπείας επηρεάζουν το ίδιο τη ΣΥΠΖ.

## 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διεξήχθη με βάση προκαθορισμένο πρωτόκολλο όσον αφορά στην ακολουθούμενη μεθοδολογία και σύμφωνα με τα πρότυπα QUOROM (quality of reporting of meta-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(2):263–273  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(2):263–273

Χ. Μπελεσιώτη,<sup>1,2</sup>  
Α. Παπαδόπουλος,<sup>1,2</sup>  
Δ. Νιάκας<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
«Αττικόν», Αθήνα

<sup>2</sup>Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό  
Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

Varicose veins and health related  
quality of life: Meta-analysis  
of studies comparing invasive  
treatments

Abstract at the end of the article

## Λέξεις ευρετηρίου

Κιρσοί κάτω άκρων  
Σχετιζόμενη με την υγεία  
ποιότητα ζωής

Υποβλήθηκε 20.4.2015  
Εγκρίθηκε 9.6.2015

analyses) για την παρουσίαση συστηματικής ανασκόπησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και τη μετα-ανάλυσή τους και με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA statement και Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (έκδοση review manager 5.2) για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Η ποιότητα των εξεταζόμενων μελετών εκτιμήθηκε με βάση το Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias.

### 3.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus από έναν ερευνητή σε δύο διαφορετικούς χρόνους: τον Φεβρουάριο του 2014 και τον Μάιο του 2014, με στόχο την ελαχιστοποίηση των δυσμενών επιπτώσεων της υποκειμενικότητας του ενός ερευνητή και δεδομένης της αδυναμίας να εφαρμοστεί η ευρέως ενδεδειγμένη αναζήτηση από δύο ερευνητές. Για την PubMed οι όροι ευρετηριασμού που χρησιμοποιήθηκαν ήταν "varicose veins" και "health-related quality of life", ενώ επιπρόσθετα εφαρμόστηκαν περιορισμοί που αφορούσαν στη γλώσσα (αγγλική) και στον χρόνο (2000–2014) δημοσίευσης. Η αναζήτηση περιορίστηκε στην αναφερθείσα χρονική περίοδο, καθώς τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης των κισρών κάτω άκρων. Τέλος, ως φίλτρο τέθηκε και ο περιορισμός της αναζήτησης στο ανθρώπινο είδος. Στη μηχανή αναζήτησης Scopus χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις-κλειδιά οι όροι "varicose veins" AND "health-related quality of life", ενώ η αγγλική γλώσσα τέθηκε ως επί πλέον περιορισμός.

### 3.2. Κριτήρια επιλογής-εισαγωγής μελετών

Τα κριτήρια που έπρεπε να πληρούνται για να κριθούν κατάλληλες για μετα-ανάλυση οι μελέτες που ανευρέθηκαν αφορούσαν στον σχεδιασμό της μελέτης, στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, στα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων και στη μετρούμενη έκβαση. Αναλυτικότερα:

**3.2.1. Σχεδιασμός της μελέτης:** Κατάλληλες κρίθηκαν οι προοπτικές μελέτες αξιολόγησης της ΣΥΠΖ πριν και μετά τις μελετώμενες παρεμβάσεις που συνέκριναν τις όποιες μεταβολές μεταξύ της κλασικής σαφηνεκτομής και μιας ελάχιστης επεμβατικής μεθόδου. Στην ουσία, επιλέχθηκαν όλες οι *συγκριτικές προοπτικές πειραματικές (κλινικές δοκιμές)* μελέτες και αποκλείστηκαν αναδρομικές μελέτες, μελέτες ανάπτυξης και ψυχομετρικής πιστοποίησης ερωτηματολογίων, μη συγκριτικές μελέτες –δηλαδή αξιολόγησης της επίδρασης στην ποιότητα ζωής ενός μόνο τύπου παρέμβασης–, περιγραφικές ή συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, καθώς και αναφορές περιπτώσεων.

**3.2.2. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων:** Ανασκοπήθηκαν και μετα-αναλύθηκαν μελέτες, οι οποίες αφορούσαν σε *ασθενείς με κισσούς κάτω άκρων* –χωρίς κάποια διάκριση αναφορικά με το πώς τέθηκε η διάγνωση, το αν οι κισσοί ήταν πρωτοπαθείς, είχαν ετερόπλευρη ή όχι εντόπιση κ.λπ.– που υποβλήθηκαν στις συγκρινόμενες παρεμβάσεις.

**3.2.3. Χαρακτηριστικά των θεραπευτικών παρεμβάσεων:** Οι εξεταζόμενες και αντιπαραβαλλόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις ήταν η *συμβατική χειρουργική θεραπεία* με σύγκλιση και εκτομή της σαφηνούς φλέβας (μείζονος, ελάσσονος ή και των δύο) και μία από τις ακόλουθες ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές: *σύγκλιση σαφηνούς με εφαρμογή laser ή με χρήση ραδιοσυχνοτήτων ή με χρήση σκληρυντικών ουσιών ή αφρού* με ενδεχόμενες συνοδές φλεβεκτομές, ανεξάρτητα από επί μέρους τεχνικά χαρακτηριστικά των εφαρμοζόμενων παρεμβάσεων, όπως η συχνότητα του laser ή το είδος της σκληρυντικής ουσίας που χρησιμοποιήθηκε. Αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες εξέταζαν κάποια άλλη από τις αναφερόμενες παρεμβάσεις ή εφαρμόζαν συνδυασμό θεραπειών σε κάποια από τις συγκρινόμενες κατηγορίες ασθενών, αλλά και μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν από το 2000, καθώς οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές για την αντιμετώπιση των κισρών αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια.<sup>3</sup>

**3.2.4. Μετρούμενη έκβαση:** Επιλέχθηκαν μελέτες, στις οποίες ένα από τα μετρούμενα αποτελέσματα ήταν η *ΣΥΠΖ των ασθενών μετά από την επέμβαση*· *εκφρασμένη με μέσο και τυπική απόκλιση* και εκτιμώμενη με κάποιο ειδικό αυτο-συμπληρούμενο όργανο μέτρησής της. Ελλείψει μελετών που να παρέχουν δεδομένα (μέσο και τυπική απόκλιση) για τη μεταβολή της ποιότητας ζωής εξ αιτίας της εφαρμοζόμενης θεραπείας αντιπαραβάλλεται το μετά την επέμβαση (στο follow-up) επίπεδο ποιότητας, ανεξάρτητα από την αρχική –πριν από τη θεραπεία– βαθμολογία ποιότητας ζωής, το ερωτηματολόγιο αξιολόγησής της και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (follow-up). Μελέτες οι οποίες βασίστηκαν σε γενικά όργανα για τη μέτρηση της ΣΥΠΖ αποκλείστηκαν, καθώς υπάρχουν ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι στην περίπτωση των κισρών τα γενικά εργαλεία μέτρησης της ΣΥΠΖ είναι ελάχιστα ευαίσθητα στην ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών.<sup>4</sup> Επίσης, μελέτες που παρουσίαζαν τα αποτελέσματά τους με τη μορφή διαμέσου και ενδοτεταρτημοριακού εύρους αποκλείστηκαν, επειδή τέτοιου τύπου δεδομένα υπαινίσσονται μη κανονικότητα και αδυναμία εφαρμογής της μεθόδου της μετα-ανάλυσης, καθώς εισάγουν σημαντική πηγή ετερογένειας.<sup>5</sup>

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κριτήρια εισόδου-επιλεξιμότητας των μελετών.

**Πίνακας 1.** Κριτήρια επιλεξιμότητας μελετών.

Συγκριτικές προοπτικές κλινικές δοκιμές

Σύγκριση σαφηνεκτομής με EVLA-RFA – σκληροθεραπεία – UGFS

Εκτιμώμενη έκβαση: ΣΥΠΖ εκφρασμένη με μέσο και τυπική απόκλιση

Μέτρηση της ΣΥΠΖ με CIVIQ, AVVQ, VEINES-QOL/Sym

Έτος δημοσίευσης: 2000–2014

Γλώσσα δημοσίευσης: Αγγλικά

Διαθέσιμο το πλήρες κείμενο

EVLA: Endovenous laser ablation (κατάλυση με laser), RFA: Radiofrequency ablation (κατάλυση με ραδιοσυχνότητες), UGFS: Ultra-sound guided foam sclerotherapy (καθοδηγούμενη με υπερήχους σκληροθεραπεία με αφρό), CIVIQ: Chronic venous insufficiency questionnaire, AVVQ: Aberdeen varicose vein questionnaire, VEINES-QOL/Sym: Venous insufficiency epidemiological and economic study QOL/Sym, ΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

**3.3. Επιλογή μελετών**

Οι αναφορές που προέκυψαν από την αναζήτηση, μετά την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεών τους σε δύο φάσεις από έναν ερευνητή, όπως ήδη έχει περιγραφεί, ανέδειξαν τις κατάλληλες για περαιτέρω εξέταση μελέτες, οι οποίες με εφαρμογή των τεθέντων κριτηρίων στο πλήρες κείμενό τους οδήγησαν στον καθορισμό των προς μετα-ανάλυση μελετών. Έτσι, μελέτες που παρείχαν δεδομένα σχετικά με τη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των υποβαλλόμενων στις ανωτέρω καθορισμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις ασθενών, δηλαδή σαφηνεκτομή (conventional surgery, CS) και ελάχιστα επεμβατική μέθοδο θεραπείας (minimally invasive technique, MIT), εκφρασμένα στα προαναφερθέντα μεγέθη της περιγραφικής στατιστικής για συνεχή δεδομένα, κρίθηκαν κατάλληλες για να μετα-αναλυθούν. Τέλος, μεταξύ πολλαπλών δημοσιεύσεων, δηλαδή μεταξύ μελετών που διεξήχθησαν στα ίδια ερευνητικά κέντρα από τους ίδιους ερευνητές και σε χρονικά συμπίπτουσες περιόδους, επιλέχθηκε η πλέον πρόσφατη ή η πληρέστερη από άποψη αποτελεσμάτων και παρεχόμενων δεδομένων ή αυτή με τη μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης.

**3.4. Συλλογή δεδομένων**

Από τις μελέτες που θεωρήθηκαν κατάλληλες για την εν λόγω συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σε δύο φάσεις, μετά την κάθε περίοδο αναζήτησης, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή και καταγραφή των πληροφοριών που ενδιέφεραν σε προσχεδιασμένη ηλεκτρονική φόρμα από τον ίδιο ερευνητή. Οι συγκεκριμένες πληροφορίες αφορούσαν σε λεπτομέρειες σχετικά με τον συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης, τον ερευνητικό σχεδιασμό, τον αριθμό των συμμετεχόντων και το είδος των παρεμβάσεων,

τον τύπο του οργάνου μέτρησης και τα αποτελέσματα των μετρήσεων αποτίμησης της ΣΥΠΖ με τη χρήση εξειδικευμένων για τη νόσο οργάνων στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης.

**3.5. Εκτίμηση συστηματικού σφάλματος και μεθοδολογικής ποιότητας μελετών**

Η αξιολόγηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ως προς τον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος διενεργήθηκε με βάση το εργαλείο αξιολόγησης της Cochrane collaboration για τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, όπως αυτό προσαρμόστηκε από τους Higgins et al.<sup>6</sup> Το συγκεκριμένο εργαλείο εξετάζει τον κίνδυνο για σφάλματα που πηγάζουν από (α) την επιλογή των υποκειμένων (selection bias) –η οποία αφορά στη μέθοδο τυχαίοποίησης (κριτήριο A<sub>1</sub>) και στη μέθοδο απόκρυψης της τυχαίοποίησης (κριτήριο A<sub>2</sub>)–, (β) την εφαρμογή των θεραπευτικών παρεμβάσεων –τυφλότητα συμμετεχόντων και ερευνητών– (performance bias – κριτήριο B), (γ) την αξιολόγηση των μετρούμενων παραμέτρων (detection bias – κριτήριο Γ), (δ) την έλλειψη δεδομένων για την εκτιμώμενη ΣΥΠΖ λόγω απώλειας υποκειμένων (attrition bias – κριτήριο Δ), (ε) την αναφορά των αποτελεσμάτων για τη μελετώμενη παράμετρο (reporting bias – κριτήριο E) και (στ) άλλες πηγές σφάλματος (κριτήριο ΣΤ).

Όλες οι φάσεις της επιλογής των μελετών, της εξαγωγής των δεδομένων και της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών εκτελέστηκαν εις διπλούν σε διαφορετικούς χρόνους, όπως έχει ήδη επισημανθεί, από τον ίδιο ερευνητή προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο να διαλαθούν της προσοχής του σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές και δεδομένα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η χρήση του συντελεστή Cohen's kappa ως μέτρου συμφωνίας των εκτιμήσεων δεν έχει νόημα, αφού αυτές δεν πραγματοποιήθηκαν από δύο αναλυτές.

**3.6. Ανάλυση και ποσοτική σύνθεση δεδομένων**

Με δεδομένο το γεγονός ότι η έκβαση δεν μετράται με τα ίδια όργανα μέτρησης, η ποσοτική σύνθεση πραγματοποιήθηκε υπολογίζοντας τη σταθμισμένη διαφορά των μέσων των συγκρινόμενων ομάδων –δηλαδή τη σταθμισμένη διαφορά της μέσης βαθμολογίας ποιότητας ζωής μετεγχειρητικά σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σαφηνεκτομή και σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδο– και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Αρχικά, προγραμματίστηκε να χρησιμοποιηθεί η μεθοδολογία των τυχαίων επιδρά-

σεων, λόγω πιθανής ετερογένειας των μελετών ως προς το δείγμα, την κλίμακα εκτίμησης της ποιότητας ζωής, το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης, τη διάρκεια της παρακολούθησης και γενικότερα λόγω της μεταβλητότητας στον σχεδιασμό και στην εκτέλεση των πρωτογενών μελετών, και επί διαπίστωσης ήπιας ετερογένειας να ακολουθηθεί το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων. Από τις υποδεικνυόμενες από το Cochrane handbook for systematic reviews of intervention (ενότητα 16.1) στρατηγικές διαχείρισης των ελλিপών δεδομένων, λόγω απώλειας ασθενών κατά την παρακολούθηση, επιλέχθηκε η πρακτική της ανάλυσης των ασθενών που συμμετείχαν στο follow-up και η εξαίρεση των απωλειών από το πλήθος των συμμετεχόντων (ενότητα 16.1.2).<sup>7</sup> Όλες οι τιμές της p-value αντιστοιχούν σε δίπλευρο έλεγχο και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05, εκτός από τη δοκιμασία για την ετερογένεια, για την οποία τέθηκε στο 0,10.

### 3.7. Αξιολόγηση ετερογένειας

Η εκτίμηση της ύπαρξης ετερογένειας μεταξύ των κατάλληλων για μετα-ανάλυση μελετών πραγματοποιήθηκε με (α) αξιολόγηση της αλληλοεπικάλυψης των διαστημάτων εμπιστοσύνης στο διάγραμμα «δάσος» (forest plot) και (β) εφαρμογή των στατιστικών δοκιμασιών Q και I.<sup>2</sup>

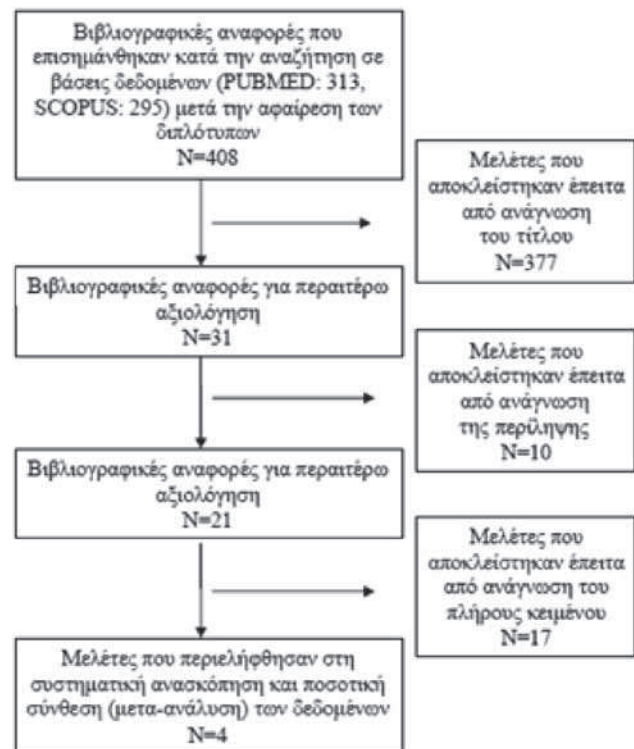
### 3.8. Αξιολόγηση σφάλματος δημοσίευσης

Για την εκτίμηση ενδεχόμενου σφάλματος δημοσίευσης προγραμματίστηκαν ο σχεδιασμός ενός διαγράμματος «χωνί» (funnel plot), δηλαδή ενός διαγράμματος σκέδασης στο οποίο η ασύμμετρη κατανομή των μελετών δηλώνει την ύπαρξη σφάλματος, και περαιτέρω στατιστικές δοκιμασίες με τη χρήση του λογισμικού Comprehensive meta-analysis.

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1. Επιλογή των σχετικών μελετών

Από την ακολουθούμενη στρατηγική αναζήτησης και μετά από αφαίρεση των διπλοτύπων προέκυψαν 408 αναφορές. Κατόπιν ανάγνωσης των τίτλων, των περιλήψεων και του πλήρους κειμένου κρίθηκαν κατάλληλες για μετα-ανάλυση 4 μελέτες. Η περιγραφείσα διαδικασία εφαρμόστηκε από έναν ερευνητή σε δύο φάσεις. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται το σχετικό διάγραμμα ροής, ενώ στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι αναφορές που αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση των περιλήψεων και του κειμένου, καθώς και οι λόγοι του αποκλεισμού τους.<sup>8-22</sup>



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των μελετών.

### 4.2. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Όπως φαίνεται, οι 4 επιλεγμένες μελέτες είναι όλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, που συγκρίνουν τις ίδιες παρεμβάσεις (σαφηνεκτομή και κατάλυση σαφηνούς με laser), διαφέρουν ως προς τον μετεγχειρητικό χρόνο παρακολούθησης (follow-up), οι 3 χρησιμοποιούν το ίδιο εξειδικευμένο εργαλείο εκτίμησης της ΣΥΠΖ και τα αποτελέσματα-βαθμολογίες των απαντήσεων στα συγκεκριμένα ερωτηματολόγια στη λήξη της περιόδου παρακολούθησης περιγράφονται με τον ίδιο συγκριτικά στατιστικό τρόπο (μέσος και τυπική απόκλιση).

### 4.3. Αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος

Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση των μελετών ως προς τον κίνδυνο διενέργειας συστηματικού σφάλματος παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 4. Επισημαίνεται ότι από τις εξεταζόμενες μελέτες αξιολογούνται οι παράμετροι εκείνες που αφορούν στη ΣΥΠΖ, και ειδικότερα η πληροφόρηση η οποία αντλείται από τα ειδικά για τον συγκεκριμένο σκοπό εργαλεία μέτρησης, καθώς αυτή είναι

**Πίνακας 2.** Βιβλιογραφικές αναφορές που αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση.

Μη διαθέσιμο πλήρες κείμενο	Αποτελέσματα με μορφή διαμέσου	Δεν είναι κλινική δοκιμή
<i>Park H et al.</i> Prospective non-randomized comparison of quality of life and recurrence between high ligation and stripping and radiofrequency ablation for varicose veins (2013)	Kalodiki E et al <sup>8</sup> Carradice D et al <sup>9</sup> Carradice D et al <sup>10</sup> Kalteis M et al <sup>11</sup>	<i>Kelleher D et al.</i> Treatment options, clinical outcome (quality of life) and cost benefit (quality-adjusted life year) in varicose vein treatment (2012)
<i>Carradice D et al.</i> Comparing the treatment response of great saphenous and small saphenous vein incompetence following surgery and endovenous laser ablation: A retrospective cohort study (2012)	Darwood R et al <sup>12</sup> Bountouroglou D et al <sup>13</sup> Rautio T et al <sup>14</sup>	<i>Eklof B et al.</i> Randomized controlled trials in the treatments of varicose veins (2011) <i>Nesbitt et al.</i> Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices (2011)
<i>Liu X et al.</i> Ultrasound-guided foam sclerotherapy of the great saphenous vein with sapheno-femoral ligation compared to standard stripping: A prospective clinical study (2011)	<b>Ελλιπή δεδομένα</b> Lurie F et al <sup>15</sup> Rasmussen L et al <sup>16</sup>	<i>Nesbitt et al.</i> Regarding "prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up" (2011)
<i>Mekako A et al.</i> A non-randomized controlled trial of endovenous laser therapy and surgery in the treatment of varicose veins (2006)	Pronk P et al <sup>17</sup> Rasmussen L et al <sup>18</sup> Rasmussen L et al <sup>19</sup> Lurie F et al <sup>20</sup> Lurie F et al <sup>21</sup>	
	<b>Γενικό όργανο μέτρησης της ΣΥΠΖ</b> Shadid N et al <sup>22</sup>	

ΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

**Πίνακας 3.** Χαρακτηριστικά κατάλληλων για μετα-ανάλυση μελετών.

Μελέτη	Είδος μελέτης	Τόπος και χρόνος διεξαγωγής	Συμμετέχοντες ανά είδος παρέμβασης	FU	Όργανο μέτρησης ΣΥΠΖ	MD±SD (range)
Rasmussen et al <sup>23</sup>	TKΔ	Naestved, χρόνος: ΔΑ	60 <sub>EVLA</sub> /58 <sub>CS</sub>	5 έτη	AVVQ (SF-36)	3,0±5,3 EVLA 3,6±4,1 CS
Samuel et al <sup>24</sup>	TKΔ	Hull, Οκτώβριος 2005 – Ιανουάριος 2010	48 <sub>EVLA</sub> /51 <sub>CS</sub>	1, 6, 12, 52 εβδομάδες	AVVQ (SF-36, EQ-5D)	4,22±5,95 EVLA 5,30±5,74 CS
Rass et al <sup>25</sup>	TKΔ	Homburg και Bad Bertrich, χρόνος: ΔΑ	41 <sub>EVLA</sub> /33 <sub>CS</sub>	1, 12, 52, 104 εβδομάδες	CIVIQ	10,8±13,0 EVLA 9,5±11,0 CS P-value=0,55
Christenson et al <sup>26</sup>	TKΔ	Γενεύη, χρόνος: ΔΑ	100 <sub>EVLA</sub> /99 <sub>CS</sub> *άκρα	1 και 2 έτη	AVVQ, (SF-36)	3,82±1,35 (1–10) EVLA 3,54±2,30 (2–20) CS

TKΔ: Τυχασιοποιημένη κλινική δοκιμή, ΔΑ: Δεν αναφέρεται, MD: Διαφορά μέσων, SD: Τυπική απόκλιση, range: Εύρος, ΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

**Πίνακας 4.** Αξιολόγηση των μελετών για κίνδυνο συστηματικού σφάλματος.

Μελέτη	Κριτήριο						
	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B	Γ	Δ	E	ΣΤ
Rasmussen et al <sup>23</sup>	A	X	Y	Y	Y	X	X
Samuel et al <sup>24</sup>	A	A	Y	X	X	X	A
Rass et al <sup>25</sup>	X	A	A	A	X	X	A
Christenson et al <sup>26</sup>	A	A	Y	Y	X	X	Y

που θα αξιοποιηθεί στη φάση της ποσοτικής σύνθεσης των αποτελεσμάτων. Στον πίνακα 4 προσδιορίζεται ανά μελέτη ο κίνδυνος σφάλματος για κάθε ένα από τα έξι κριτήρια (A, B, Γ, Δ, E, ΣΤ), τα οποία αναπτύχθηκαν στην αντίστοιχη ενότητα της μεθοδολογίας. Οι χαρακτηρισμοί Y, X και A που εμφανίζονται δίπλα σε κάθε κριτήριο αντιστοιχούν σε υψηλό, χαμηλό και αδιευκρίνιστο κίνδυνο, αντίστοιχα. Διαπιστώνεται ότι όλες οι μελέτες παρουσιάζουν σε κάποια από τα κριτήρια αξιολόγησης υψηλό κίνδυνο για μεροληψία.

#### 4.4. Ποσοτική σύνθεση δεδομένων και ετερογένεια μελετών

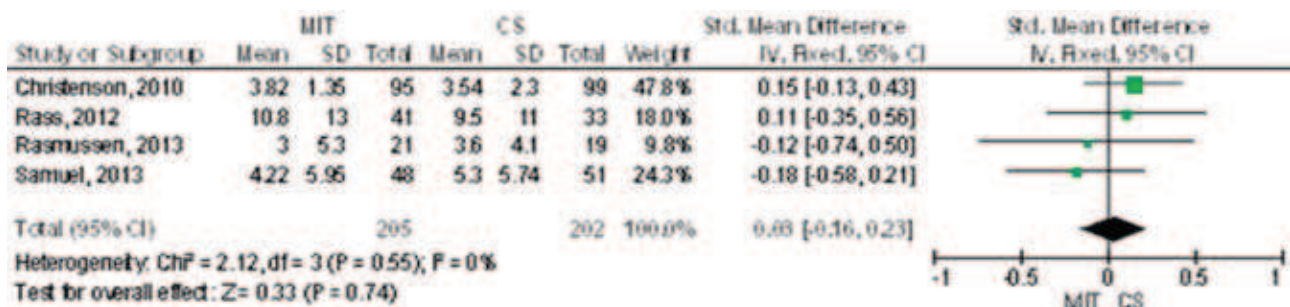
Μετά την εξαγωγή των δεδομένων στη φόρμα που παρουσιάζεται στον πίνακα 5, ακολούθησε η επεξεργασία τους με το ειδικό για μετα-αναλύσεις λογισμικό RevMan 5.2, ορίζοντας ως συνεχή μεταβλητή τη μετρούμενη έκβαση (ΣΥΠΖ), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των αντίστροφων διακυμάνσεων (inverse variance), εφαρμόζοντας το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (κατάλληλο μοντέλο, όπως διαπιστώθηκε με τη χρήση του μοντέλου των τυχαίων επιδράσεων που ανέδειξε την ομοιογένεια των μελετών) και χρησιμοποιώντας ως μέτρο του αποτελέσματος την τυποποιημένη διαφορά των μέσων βαθμολογιών της ΣΥΠΖ των συγκρινόμενων ομάδων, λόγω της χρήσης δύο ειδών ερωτηματολογίων: AVVQ και CIVIQ. Ακολουθεί η αριθμητική –με τη μορφή πίνακα– και η διαγραμματική –με τη μορφή forest plot– παρουσίαση των αποτελεσμάτων.

Συνοπτικά, η διαδικασία που ακολούθηθηκε περιελάμβανε τα εξής βασικά βήματα: (α) Καταχώρηση εξεταζόμενων μελετών, (β) καταχώρηση μελετώμενης σύγκρισης (ελάχιστη επεμβατικής τεχνικής έναντι συμβατικής χειρουργικής μεθόδου, δηλαδή MIT έναντι CS), (γ) καταχώρηση εκτιμώ-

μενης έκβασης, (δ) εισαγωγή των δεδομένων των στηλών (1) έως (6) του πίνακα 5 και υπολογισμό με τη βοήθεια ενσωματωμένου στο πρόγραμμα υπολογιστικού εργαλείου (calculator) των βαρών με τα οποία σταθμίστηκαν οι 4 κλινικές δοκιμές –εφαρμόζοντας τη μέθοδο της αντίστροφης διασποράς– και της τυποποιημένης διαφοράς των μέσων βαθμολογιών ΣΥΠΖ στις στήλες (7) και (8), αντίστοιχα και (ε) ενεργοποίηση των εντολών για την κατασκευή των διαγραμμάτων “forest plot” και “funnel plot”.

Από το διάγραμμα «δάσος» (εικ. 2) και το γεγονός ότι το διαμάντι στη βάση του διαγράμματος τέμνει τη γραμμή της μη επίδρασης (όπου η standard mean difference ισούται με 0) φαίνεται ότι στο αποτελούμενο από 407 άτομα δείγμα των 4 μελετών δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση των συγκρινόμενων θεραπειών (EVLA και CS) στη ΣΥΠΖ.

Εναλλακτικά, η όλη διεργασία πραγματοποιήθηκε και στο πρόσθετο λογισμικό MetaEasy του Excel και προέκυψαν ο πίνακας αποτελεσμάτων 6 και δύο διαγράμματα «δάσος», με το πρώτο να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα από την εφαρμογή όλων των μοντέλων στα δεδομένα (εικ. 3) και το δεύτερο τα αποτελέσματα από την εφαρ-



Εικόνα 2. Διάγραμμα «δάσος» της μετα-ανάλυσης των 4 μελετών.

Πίνακας 5. Πίνακας δεδομένων και αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης 4 μελετών.

Μελέτη	(1) Mean HRQL MIT	(2) SD HRQL MIT	(3) N MIT	(4) Mean HRQL CS	(5) SD HRQL CS	(6) N CS	(7) Weight %	(8) Std mean difference IV, fixed, 95% CI
Christenson et al <sup>26</sup>	3,82	1,35	95	3,54	2,3	99	47,8	0,15 (-0,13, 0,43)
Rass et al <sup>25</sup>	10,8	13,0	41	9,5	11,0	33	18,0	0,11 (-0,35, 0,56)
Samuel et al <sup>24</sup>	4,22	5,95	48	5,3	5,74	51	24,3	-0,18 (-0,58, 0,21)
Rasmussen et al <sup>23</sup>	3,0	5,3	21	3,6	4,1	19	9,8	-0,12 (-0,74, 0,50)
Total (95% CI)			205			202	100,0	0,03 (-0,16, 0,23)

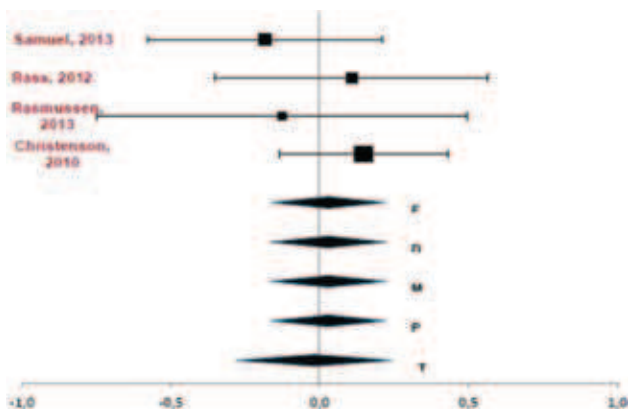
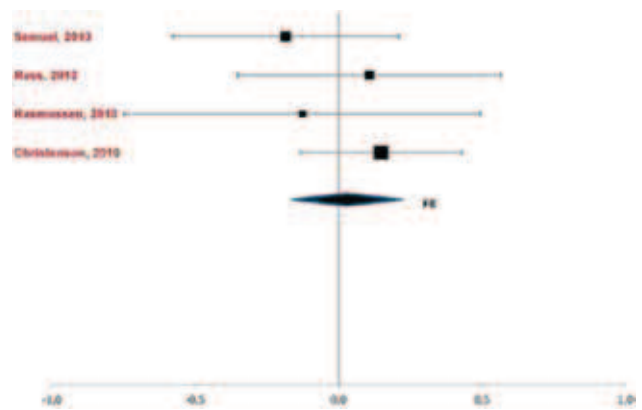
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>=2,12, df=3 (p=0,55), I<sup>2</sup>=0%  
Test for overall effect: Z=0,33 (p=0,74)

N: Το πλήθος των ασθενών που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης, HRQL: Health related quality of life (σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, ΣΥΠΖ), MIT: Minimally invasive technique (ελάχιστη επεμβατική τεχνική), CS: Conventional surgery (σαφηνεκτομή), 95% CI: 95% coefficient interval (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

**Πίνακας 6.** Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης στο excel.

Study	Design	Variables	SE effect	SD	Effect	Effect I95	Effect u95	Value for Error bars
Christenson et al <sup>26</sup>	TKΔ	ΣΥΠΖ	0,1436	1,8954	0,1477	-0,1338	0,4292	0,2815
Rasmussen et al <sup>23</sup>	TKΔ	ΣΥΠΖ	0,3166	4,7694	-0,1258	-0,7464	0,4948	0,6206
Rass et al <sup>25</sup>	TKΔ	ΣΥΠΖ	0,2339	12,1518	0,1070	-0,3514	0,5654	0,4584
Samuel et al <sup>24</sup>	TKΔ	ΣΥΠΖ	0,2011	5,8427	-0,1848	-0,5790	0,2093	0,3942
		Effect	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Error bars			
Christenson et al <sup>26</sup>		0,1477	-0,1338	0,4292	0,2815			
Rasmussen et al <sup>23</sup>		-0,1258	-0,7464	0,4948	0,6206			
Rass et al <sup>25</sup>		0,1070	-0,3514	0,5654	0,4584			
Samuel et al <sup>24</sup>		-0,1848	-0,5790	0,2093	0,3942			
		Mean eff	Var eff	95% CI				
FE model		0,0324	0,0099	-0,1621				
DL model		0,0324	0,0099	-0,1621				
Q model		0,0324	0,0099	-0,1621				
ML model		0,0324	0,0099	-0,1621				
PL model		0,0324	0,0099	-0,2160				
T-test		-0,0140	0,0069	-0,2778				
Heterogeneity measures								
		Value	df	p-value				
Cochrane Q		2,16	3	0,5392				
Tau <sup>2</sup> estimate (DL)		0,0000						
Tau <sup>2</sup> estimate (ML)		0,0000						
Tau <sup>2</sup> estimate (PL)		0,0000						
I <sup>2</sup>		% 0,00						
H <sup>2</sup> <sub>M</sub>		-0,2789						

TKΔ: Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, ΣΥΠΖ: Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

**Εικόνα 3.** Διάγραμμα «δάσος» με εφαρμογή όλων των μοντέλων.**Εικόνα 4.** Διάγραμμα «δάσος» με εφαρμογή του μοντέλου των σταθερών επιδράσεων.

μογή του μοντέλου των σταθερών επιδράσεων (εικ. 4). Από την p-value του Q test (0,5392) και συνεπώς τον μη στατιστικά σημαντικό έλεγχο ετερογένειας προκύπτει ότι

θα εφαρμοστεί το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων. Εξ άλλου, τα αποτελέσματα των μοντέλων των τυχαίων και των σταθερών επιδράσεων ταυτίζονται στην περίπτωση

των ομοιογενών δεδομένων. Ομοίως, και από την τιμή του  $I^2$  ( $=0\%$ ) προκύπτει ότι οι μελέτες είναι ομοιογενείς, στοιχείο που αποκαλύπτει και η διαγραμματική αλληλοεπικάλυψη των διαστημάτων εμπιστοσύνης των επί μέρους μελετών. Η έλλειψη ετερογένειας έχει ως αποτέλεσμα το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων να παράγει τις ίδιες εκτιμήσεις για το συγκεντρωτικό διάστημα εμπιστοσύνης της ΣΥΠΖ με το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων.

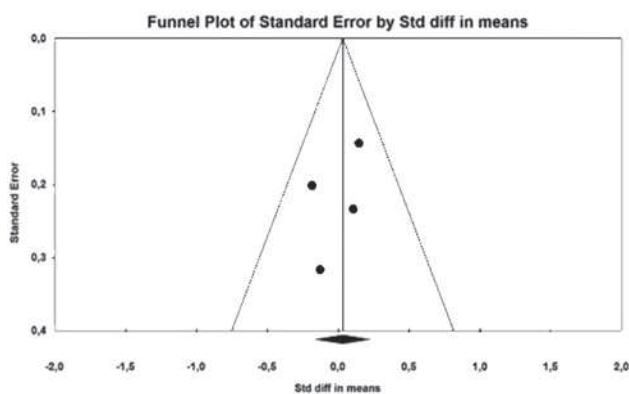
#### 4.5. Σφάλμα δημοσίευσης

Χρησιμοποιώντας τη δωρεάν δοκιμαστική έκδοση του λογισμικού Comprehensive meta-analysis εφαρμόστηκε η ίδια διαδικασία και προέκυψε το διάγραμμα «χωνί» για τη διερεύνηση τυχόν σφάλματος δημοσίευσης (εικ. 5).

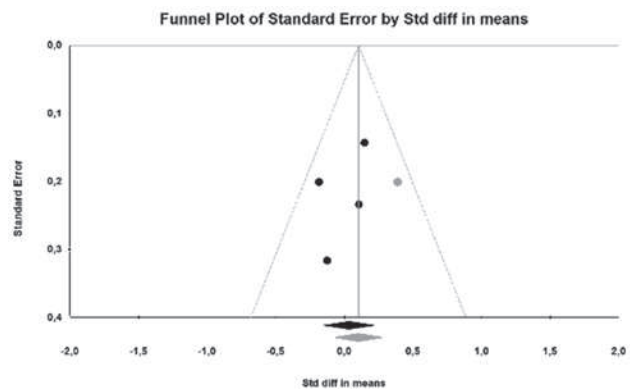
Το διάγραμμα «χωνί» δεν φαίνεται συμμετρικό και δηλώνει την παρουσία σφάλματος δημοσίευσης. Όμως, ο μικρός αριθμός μελετών απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση με στατιστικές μεθόδους που δεν διατίθενται στο RevMan και γι' αυτό χρησιμοποιήθηκε το Comprehensive meta-analysis.

Αναλυτικότερα, εφαρμόζοντας τη μέθοδο trim-and-fill και επιλέγοντας να διερευνηθεί η απουσία μελετών δεξιά του εκτιμώμενου μέσου, που αποτελεί ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης, δηλαδή για τάση «υποαντιπροσώπευσης» των «αρνητικών» (δηλαδή των μικρών, μη στατιστικά σημαντικών) μελετών στο δείγμα των μετα-αναλυόμενων μελετών,<sup>27</sup> προκύπτει ότι απαιτείται μία επί πλέον μελέτη (σημειωμένη με μπλε κύκλο) προκειμένου το διάγραμμα να καταστεί συμμετρικό και να διαμορφωθεί, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 6.

Η επίδραση του σφάλματος δημοσίευσης στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα αναδεικνύεται μέσα από τον εκ νέου προσδιορισμό με τη μέθοδο trim-and-fill του εκτιμώμενου μεγέθους επίδρασης και του αντίστοιχου διαστήματος εμπιστοσύνης. Έτσι, εφαρμόζοντας το μοντέλο των στα-



Εικόνα 5. Διάγραμμα «χωνί».



Εικόνα 6. Διάγραμμα «χωνί» για τη διόρθωση του σφάλματος δημοσίευσης με τη μέθοδο trim-and-fill.

θερών επιδράσεων η διαφορά των σταθμισμένων μέσων από 0,03253 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (-0,16232, 0,22738) διαμορφώνεται σε 0,10244 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (-0,07230, 0,27719), ενώ με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων διαμορφώνεται σε 0,09832 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (-0,09481, 0,29145). Επίσης, με το ίδιο λογισμικό στο πλαίσιο της διερεύνησης της ασυμμετρίας διεξήχθησαν οι έλεγχοι (α) Begg and Mazumdar rank correlation με p-value (2-tailed) ίση με 0,49691 και (β) Egger's regression intercept με p-value (2-tailed) ίση με 0,43101.

Το γεγονός ότι οι τιμές των p-value στις δύο δοκιμασίες είναι μεγαλύτερες από 0,05 ή 0,1 (ανάλογα με το θεωρούμενο επίπεδο σημαντικότητας, το οποίο στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν διαφοροποιεί το αποτέλεσμα) υποδεικνύει την έλλειψη σφάλματος δημοσίευσης. Από τις τρεις παραπάνω μεθόδους στατιστικής διερεύνησης του σφάλματος δημοσίευσης, η trim-and-fill είναι η μόνη που διαπιστώνει ασυμμετρία στην κατανομή των μελετών και πιθανό σφάλμα δημοσίευσης.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μετα-ανάλυση που εξετάζει την έκβαση της ΣΥΠΖ συγκρίνοντας ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σαφηνεκτομή και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΕΕΤ. Το αποτέλεσμα δεν επιβεβαιώνει την υπεροχή καμιάς από τις συγκρινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Συνεπώς, ως προς τη διάσταση της ΣΥΠΖ δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν την υπεροχή της κατάλυσης της σαφηνούς με laser ή της σαφηνεκτομής για την αντιμετώπιση κισρών στα κάτω άκρα.

Η ΣΥΠΖ έχει αποτελέσει αντικείμενο διερεύνησης άλλων τριών συγκριτικών συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Στη μετα-ανάλυση των Luebke et al,<sup>28</sup>



η ΣΥΠΖ μελετάται με τη μέθοδο του “vote counting”,<sup>29</sup> η οποία εξετάζει την κατεύθυνση του αποτελέσματος και όχι το μέγεθος της επίδρασης της μελετώμενης παρέμβασης. Συγκρίνονται η σαφηνεκτομή με την κατάλυση με ραδιοσυχνότητες και το αποτέλεσμα παρέχει ενδείξεις υπέρ της μεθόδου των ραδιοσυχνοτήτων ως προς τη βελτίωση της ΣΥΠΖ. Ωστόσο, και εδώ το αποτέλεσμα αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό, καθώς ο μικρός αριθμός των μελετών, η ετερογένεια και τα σφάλματα που πηγάζουν από τη χρήση διαφορετικών ερωτηματολογίων στις επί μέρους μελέτες, τη μεταβλητότητα στη διάρκεια του follow-up, την απώλεια υποκειμένων στη διάρκεια της παρακολούθησης, τη μη εφαρμογή τεχνικών απόκρυψης τυχαιοποίησης και τυφλότητας, καθώς και την έλλειψη αριθμητικών δεδομένων που θα επέτρεπαν ουσιαστική ποσοτική σύνθεση των δεδομένων, περιορίζουν τη δυνατότητα γενίκευσης και εφαρμογής του αποτελέσματος.

Στη μετα-ανάλυση των Murad et al,<sup>30</sup> τα δεδομένα οδήγησαν σε χαμηλής ποιότητας μελέτη, όπου, αναφορικά με τη ΣΥΠΖ, τα αποτελέσματα ήταν ασαφή. Οι μικρές σε μέγεθος δείγματος πρωτογενείς μελέτες, η έλλειψη τυφλότητας και η ανομοιογένεια συμμετεχόντων-παρεμβάσεων-εκβάσεων μεταξύ των μελετών υποβάθμισαν κατά πολύ την εγκυρότητα και τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων. Πάντως, τα ευρήματα της μετα-ανάλυσής μας συμφωνούν με τη μη ανίχνευση διαφοράς στη βελτίωση της βαθμολογίας ΣΥΠΖ μεταξύ σαφηνεκτομής και θεραπείας με χρήση laser από τους Murad et al.<sup>30</sup>

Τέλος, οι Siribumrungwong et al<sup>31</sup> δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά της σαφηνεκτομής και της θεραπευτικής με laser προσέγγισης ως προς την επίδρασή τους στη ΣΥΠΖ και θεωρούν ότι παρ’ όλους τους υφιστάμενους περιορισμούς –περιέλαβαν μελέτες οι οποίες εξέταζαν αριθμό άκρων και όχι ασθενών, με αδυναμίες στο μεθοδολογικό σχεδιασμό και μεταβλητότητα στη διάρκεια παρακολούθησης– τα συμπεράσματά τους θα συμβάλουν στη λήψη κλινικών αποφάσεων.

### 5.1. Δυνατά σημεία και περιορισμοί

Το γεγονός ότι στην εν λόγω μετα-ανάλυση αξιοποιούνται μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συνιστά βασικό προσδιοριστή της μεθοδολογικής της ποιότητας και διασφαλίζει ότι η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση παρέχει την καλύτερη δυνατή ένδειξη (evidence),<sup>32</sup> ενώ τα αυστηρά κριτήρια εισόδου των μελετών συμβάλλουν ουσιαστικά στη διασφάλιση της ομοιογένειας των δεδομένων και κατ’ επέκταση στην ακρίβεια και στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.<sup>32</sup> Επίσης, η ενδεδειγμένη αξιολόγηση (α) του κινδύνου για μεροληψία των επί μέρους μελετών και (β)

του ενδεχόμενου σφάλματος δημοσίευσης συνιστά ουσιαστικό πλεονέκτημα έναντι άλλων μετα-αναλύσεων που συνέκριναν τις ΕΕΤ με τη σαφηνεκτομή. Τέλος, η στατιστική επεξεργασία σε πολλαπλά λογισμικά προγράμματα μετα-ανάλυσης παρέχει το πλεονέκτημα της αξιοποίησης των αλληλοσυμπληρούμενων δυνατοτήτων τους.

Στους περιορισμούς της παρούσας εργασίας συγκαταλέγονται τα εξής:<sup>33</sup> (α) Η αδυναμία αναζήτησης και επιλογής μελετών, καθώς και εξαγωγής δεδομένων από δύο ερευνητές. (β) Η έλλειψη επικοινωνίας με τους ερευνητές πρωτογενών μελετών με ελλιπή δεδομένα στέρησε τη δυνατότητα αξιοποίησης επί πλέον μελετών στην ποσοτική σύνθεση των δεδομένων και συνεπώς αύξησης της στατιστικής ισχύος του αποτελέσματος. Πάντως, οι χαμηλοί ρυθμοί απόκρισης των ερευνητών<sup>31</sup> σε τέτοια αιτήματα καθιστούν ουσιαστικά μη ελέγξιμο το συγκεκριμένο σφάλμα. (γ) Ο μικρός αριθμός των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. (δ) Η θέσπιση περιορισμών σχετικών με τη γλώσσα δημοσίευσης κατά την αναζήτηση. (ε) Η μελέτη της βαθμολογίας της ΣΥΠΖ μετά τη θεραπεία, ανεξάρτητα από την αρχική της τιμή και τη διάρκεια της παρακολούθησης. (στ) Η αδυναμία γενίκευσης των αποτελεσμάτων στο σύνολο των τριών ΕΕΤ, που αποτέλεσαν τον αρχικό στόχο της μελέτης. (ζ) Η παρατηρούμενη με τη μέθοδο trim-and-fill μεροληψία, η οποία, ωστόσο, δεν επαληθεύεται και από τις εφαρμοσθείσες στατιστικές δοκιμασίες και δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με ακρίβεια λόγω του μικρού αριθμού μελετών. Ωστόσο, θα μπορούσε να εκληφθεί ως αμελητέα, καθώς ακόμη και αν ληφθεί υπ’ όψη η αντίστοιχη διόρθωση των αποτελεσμάτων δεν επιφέρει δραματική αλλαγή (ενότητα 4.4, εικ. 6) στα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης. Το συγκεκριμένο σφάλμα θα μπορούσε να αποδοθεί στον μικρό αριθμό των μελετών που ανασκοπήθηκαν και μετα-αναλύθηκαν. (η) Κατά την αξιολόγηση των πρωτογενών μελετών διαπιστώθηκε υψηλός κίνδυνος μεροληψίας σε μερικά από τα εξεταζόμενα κριτήρια.

Όλες οι παραπάνω παράμετροι δυνητικά αποτελούν πηγή συστηματικού σφάλματος που δεν προσδιορίστηκε και ενδέχεται να επιδρά στην ακρίβεια και στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η ποσοτική σύνθεση των δεδομένων στην παρούσα μετα-ανάλυση δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση των συγκρινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων (κατάλυση με laser και σαφηνεκτομή) επί της αντίληψης των συμμετεχόντων για τη ΣΥΠΖ. Επί πλέον, η αξιολόγηση του κινδύνου των πρωτογενών μελετών για

συστηματικό σφάλμα οδήγησε στο εύρημα ότι για μερικά από τα κριτήρια αξιολόγησης υπάρχει υψηλός κίνδυνος εισαγωγής μεροληψίας.

Στην κλινική πράξη, τα παραπάνω συμπεράσματα συμβάλλουν ουσιαστικά στη λήψη κλινικών αποφάσεων, καθώς αναδεικνύουν την κλινική αποτελεσματικότητα και τη σχέση κόστους-οφέλους σε βασικούς προσδιοριστές της όποιας θεραπευτικής επιλογής.

Στο μέλλον και με αφετηρία τη διαρκώς αυξανόμενη τάση εφαρμογής ελάχιστα επεμβατικών πρακτικών, θα πρέπει να διερευνηθεί η επίδραση τέτοιων θεραπευτικών προσεγγίσεων στη ΣΥΠΖ σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών με την εφαρμογή ενιαίων προτύπων και κατευθύνσεων,

προκειμένου να αριστοποιηθεί στο μέτρο του δυνατού ο ερευνητικός σχεδιασμός και να μεγιστοποιηθούν η εγκυρότητα, η αξιοπιστία, η εφαρμοσιμότητα και η ποιότητα των αποτελεσμάτων των μελετών. Ακόμη, η εξειδίκευση των αποτελεσμάτων ανά διάσταση της ΣΥΠΖ θα συμβάλλει στον καθορισμό προτεραιοτήτων και στη βελτίωση των διαθέσιμων εργαλείων μέτρησής της ή ακόμη και στην ανάπτυξη οργάνων για τη διερεύνηση πιο εξειδικευμένων πτυχών της ΣΥΠΖ. Σε πρώτη φάση, απαιτείται η διενέργεια καλοσχεδιασμένων κλινικών δοκιμών ευρείας κλίμακας, δηλαδή σε μεγάλα δείγματα αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού, και στη συνέχεια η διενέργεια συγκεντρωτικών μετα-αναλύσεων για την επικαιροποίηση της ήδη υπάρχουσας γνώσης.

## ABSTRACT

### Varicose veins and health related quality of life: Meta-analysis of studies comparing invasive treatments

C. BELETSIOTI,<sup>1,2</sup> A. PAPADOPOULOS,<sup>1,2</sup> D. NIAKAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"Attikon" University General Hospital, Athens, <sup>2</sup>Faculty of Social Sciences, Hellenic Open University, Patras, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(2):263–273*

Varicose veins are a highly prevalent medical condition worldwide, which has a considerable socio-economic impact on patients, carers and health care systems. In order to increase operative efficacy, to improve the health related quality of life of patients and to reduce the risk of postoperative complications and costs, minimally invasive techniques have been introduced. This is a review and meta-analysis of studies comparing minimally invasive techniques and conventional surgery for varicose veins with respect to postoperative health related quality of life. The search strategy yielded four homogeneous studies comparing endovenous laser therapy with conventional surgery that met the inclusion criteria and were included in the meta-analysis. Publication bias assessed by three methods indicated possible bias in one. Statistical synthesis of the results of the studies showed no significant differences between the groups under comparison. No evidence was found favouring either endovenous laser therapy or conventional surgery with respect to the impact of the technique on the health related quality of life of patients undergoing treatment for varicose veins.

**Key words:** Health-related quality of life, Varicose veins

## Βιβλιογραφία

1. SUBRAMONIA S, LEEST T. Radiofrequency ablation vs conventional surgery for varicose veins – a comparison of treatment costs in a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010, 39:104–111
2. VAN DEN BOS R, ARENDS L, KOCKAERT M, NEUMANN M, NIJSTEN T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009, 49:230–239
3. NIJSTEN T, VAN DEN BOS RR, GOLDMAN MP, KOCKAERT MA, PROEBSTLE TM, RABE E ET AL. Minimally invasive techniques in the treatment of saphenous varicose veins. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60:110–119
4. BERGAN J, BUNKE-PAQUETTE N. *The vein book*. Oxford University Press, New York, 2014:247
5. HIGGINS JP, DEEKS J. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JP, Green S (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.1 (updated September 2008). Wiley, Oxford, 2008:151–186
6. HIGGINS JP, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, JUNI P, MOHER D, OXMAN AD ET AL. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J* 2011, 343:d5928
7. HIGGINS JP, DEEKS J, ALTMAN D. Special topics in statistics. In: Higgins JP, Green S (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.1 (updated September 2008). Wiley, Oxford, 2008:481–530
8. KALODIKI E, LATTIMER CR, AZZAM M, SHAWISH E, BOUNTOUROGLOU D, GEROUKAKOS G. Long-term results of a randomized controlled trial on ultrasound-guided foam sclerotherapy com-

- bined with saphenofemoral ligation vs standard surgery for varicose veins. *J Vasc Surg* 2012, 55:451–457
9. CARRADICE D, MEKAKO AI, MAZARI FA, SAMUEL N, HATFIELD J, CHETTER IC. Clinical and technical outcomes from a randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011, 98:1117–1123
  10. CARRADICE D, MEKAKO AI, MAZARI FA, SAMUEL N, HATFIELD J, CHETTER IC. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011, 98:501–510
  11. KALTEIS M, BERGER I, MESSIE-WERNDL S, PISTRICH R, SCHIMETTA W, PÖLZ W ET AL. High ligation combined with stripping and endovenous laser ablation of the great saphenous vein: Early results of a randomized controlled study. *J Vasc Surg* 2008, 47:822–829
  12. DARWOOD RJ, THEIVACUMAR N, DELLAGRAMMATICAS D, MAVOR AI, GOUGH MJ. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2008, 95:294–301
  13. BOUNTOUROGLOU D, AZZAM M, KAKKOS SK, PATHMARAJAH M, YOUNG P, GEROLAKOS G. Ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with sapheno-femoral ligation compared to surgical treatment of varicose veins: Early results of a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006, 31:93–100
  14. RAUTIO T, OHINMAA A, PERÄLÄ J, OHTONEN P, HEIKKINEN T, WIIK H ET AL. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: A randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg* 2002, 35:958–965
  15. LURIE F, CRETON D, EKLOF B, KABNICK LS, KISTNER RL, PICHOT O ET AL. Reprinted article “Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): Two-year follow up”. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011, 42(Suppl 1):S107–S113
  16. RASMUSSEN LH, LAWAETZ M, BJOERN L, VENNITS B, BLEMING S A, EKLOF B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011, 98:1079–1087
  17. PRONK P, GAUW SA, MOOIJ MC, GAASTRA MT, LAWSON JA, VAN GOETHEN AR ET AL. Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: One year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010, 40:649–656
  18. RASMUSSEN LH, BJOERN L, LAWAETZ M, LAWAETZ B, BLEMING S A, EKLOF B. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: Clinical outcome and recurrence after 2 years. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010, 39:630–635
  19. RASMUSSEN LH, BJOERN L, LAWAETZ M, BLEMING S A, LAWAETZ B, EKLOF B. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. *J Vasc Surg* 2007, 46:308–315
  20. LURIE F, CRETON D, EKLOF B, KABNICK LS, KISTNER RL, PICHOT O ET AL. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): Two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, 29:67–73
  21. LURIE F, CRETON D, EKLOF B, KABNICK LS, KISTNER RL, PICHOT O ET AL. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs study). *J Vasc Surg* 2003, 38:207–214
  22. SHADIDN, CEULEN R, NELEMANS P, DIRKSEN C, VERAART J, SCHURINK GW ET AL. Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy versus surgery for the incompetent great saphenous vein. *Br J Surg* 2012, 99:1062–1070
  23. RASMUSSEN L, LAWAETZ M, BJOERN L, BLEMING S A, EKLOF B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years. *J Vasc Surg* 2013, 58:421–426
  24. SAMUEL N, CARRADICE D, WALLACE T, MEKAKO A, HATFIELD J, CHETTER I. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus conventional surgery for small saphenous varicose veins. *Ann Surg* 2013, 257:419–426
  25. RASS K, FRINGS N, GLOWACKI P, HAMSCH C, GRÄBER S, VOGT T ET AL. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: Two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study). *Arch Dermatol* 2012, 148:49–58
  26. CHRISTENSON JT, GUEDDI S, GEMAYEL G, BOUNAMEAUX H. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up. *J Vasc Surg* 2010, 52:1234–1241
  27. ΑΡΧΑΓΓΕΛΙΔΗ Ο. Το φαινόμενο της μεροληψίας δημοσίευσης στις επιστήμες υγείας: Παρουσίαση στατιστικών μεθόδων για την αντιμετώπισή του. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2013, 30:340–354
  28. LUEBKE T, GAWENDA M, HECKENKAMP J, BRUNKWALL J. Meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration of the great saphenous vein in primary varicosis. *J Endovasc Ther* 2008, 15:213–223
  29. ΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗ Α. Μετα-ανάλυση: στατιστική μεθοδολογία και θεμελίωση. Μεταπτυχιακή εργασία, Πανεπιστήμιο Πειραιώς, 2004
  30. MURAD MH, COTO-YGLESIAS F, ZUMAETA-GARCIA M, ELAMIN MB, DUGGIRALA MK, ERWIN PJ ET AL. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg* 2011, 53(Suppl 5):49S–65S
  31. SIRIBUMRUNGWONG B, NOORIT P, WILASRUSMEE N, ATTIA J, THAKKINSTIAN A. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012, 44:214–223
  32. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:826–841
  33. LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, MULROW C, GÖTZSCHE PC, IOANNIDIS JP ET AL. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009, 6:e1000100
- Corresponding author:*  
C. Beletsioti, 37 Ierolochiton street, GR-122 44 Egaleo, Greece  
e-mail: chrysa510@gmail.com