

Co nám říkají klinické studie s negativním a neutrálním závěrem?

Jindřich Špinar

Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Klinické studie a jejich závěry jsou nedílnou součástí lékařské praxe, o kterou se opíráme při výběru vhodného léku či léčebného postupu. Jsou také podkladem pro medicínu založenou na důkazech (evidence based medicine – EBM), která je charakterizována jako kombinace důkazů ze závěrů experimentálních údajů, klinických studií a praktických zkušeností.⁽¹⁾ Víme o omylné paměti a také to, že lékař nikdy nemůže léčit takový počet nemocných se stejnou nemocí, aby získal celkový a úplný přehled o terapeutickém problému.⁽²⁾ Proto je upřímné říci, že EBM je zcela závislá na výsledcích experimentálních a klinických studií. Nejsou-li relevantní studie je lépe přijmout skutečnost, že není důkazu – pokud ovšem léčba není tak účinná jako diuretika u plicního edému nebo penicilin u streptokokových infekcí.

V posledních doporučeních evropských, amerických i českých jsme si zvykli úroveň znalostí na základě klinických studií dělit do tří úrovní (*tabulka I*).

Tabulka I
Úroveň znalostí

A	Údaje jsou odvozeny buď od dvou velkých randomizovaných klinických studií, nebo z metaanalýzy
B	Údaje jsou odvozeny z jedné velké randomizované klinické studie a z dalších menších nebo nerandomizovaných studií
C	Je všeobecný souhlas odborníků založený na menších studiích, případně na retrospektivních studiích či registrech

Mnozí lékaři tuto úroveň znalostí zaměňují za úroveň doporučení, což je ale nesprávná interpretace, protože i úroveň znalostí C může být u guidelines stupeň I – vždy doporučena. Typickým příkladem je podání diuretik u plicního edému s hypertenzní krizí, kdy nepodání diuretika v této indikaci znamená hrubou chybu, ale randomizovaná mortalitní studie neexistuje a pravděpodobně nebude nikdy existovat, protože ji žádná etická komise nemůže schválit.

Především kardiologie spoléhá na studie prokazující snížení toho nejtvrďšího cíle – mortality. Mnohé

jiné obory ale takový tvrdý cíl nemohou mít a mají cíle jiné – v kardiologii odsuzované cíle náhradní. Typickým příkladem by mohl být třeba glaukom, kdy pravděpodobně léčba tohoto onemocnění mortalitu neovlivňuje, ale při kvalitní léčbě se výrazně zlepšila kvalita života – zrak.

V kardiologii jsme ale s náhradními cíli (surrogate endpoints) udělali i špatné zkušenosti. Musíme mít jistotu, že lék, který zlepšuje symptomy, je alespoň neutrální pokud jde o jeho vliv na úmrtnost. Lze namítnout, že u nemocných s těžkými symptomy, které výrazně zhoršují kvalitu života a nemoc má velmi špatnou prognózu, by zkrácené přežití byla cena, kterou by stálo za to zaplatit za zlepšení symptomatologie, a tím i kvality života. Kvalita života není o nic méně významnější cíl léčby nemocných, než statisticky vyjádřená nižší mortalita.⁽³⁾ Tento postoj, jakkoliv je lidský a v etické poloze stále diskutovatelný, je pro společnost značně problematický. Současná praxe farmaceutického průmyslu a příslušných vládních úřadů pro léky (např. FDA, SUKL) je taková, že lék, který snižuje přežití není právně a obchodně použitelný, ať už jsou jeho účinky na zlepšení kvality života jakkoliv příznivé. Ukazuje to stažení řady léků z klinické praxe. Zkušenost ukázala, že léky, které zlepšují jedno hledisko problému nemocného mohou zhoršovat jiný. Tak pozitivně inotropní látky milrinon – studie PROMISE, ibopamin – PRIME, vesnarinon – VEST a další zlepšily symptomy srdečního selhání, ale zároveň zvýšily úmrtnost; všechny byly staženy z léčby chronického srdečního selhání.^(3–5) Flecainid a encainid ve studii CAST snižovaly výskyt komorových extrasystol, ale u nemocných s ischemickou chorobou srdeční zvyšovaly výskyt náhlé smrti – proto dnes antiarytmika I. třídy u nemocných s porušenou funkcí levé komory dlouhodobě nepodáváme. Studie s d-sotalolem (SWORD), který má pouze vlastnosti III. třídy antiarytmik, ukázala negativní vliv tohoto léku u nemocných se sníženou funkcí levé komory a lék byl stažen z výroby. Přitom jiný lék III. třídy – amiodaron – se v léčbě arytmií u srdečního selhání používá (studie GESICA, EMIAT, CAMIAT a substudie CHF STAT). Mibefradil, farmakologicky velmi výhodný blokátor vápníkových kanálů typu T, na základě studie MACH-1 byl stažen z výroby a trhu jen proto, že protokol studie nerespektoval lékové interakce mibefradilu s antiarytmiky II. a III. třídy nebo s digoxinem, z toho důvodu se zvýšila úmrtnost

Adresa: prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní-kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

po mibefradilu ve srovnání s placebem. Dokonce i digoxin – základ léčby srdečního selhání po více než 200 let – vyžadoval studii DIG, aby se prokázalo, že účinek na přežití je neutrální, ale zlepšuje kvalitu života snížením počtu hospitalizací pro zhoršené symptomy u nemocných se sinusovým rytmem; může tak zaujmout své pravé místo v léčbě chronického srdečního selhání, jako lék třetí popř. čtvrté volby po ACE-inhibitorech, betablokátoch a případně diureticích.

Konec 20. století byl ve znamení velkých a úspěšných studií, které prokazují výrazné zlepšení prognózy, prodloužení života, tedy snížení úmrtnosti. Stačí si jen vzpomenout na první klinické studie s trombolitiky (GISSI 2, ISIS 3, GUSTO 1) u akutního infarktu myokardu, studie s ACE-inhibitory u srdečního selhání (CONSENSUS 1, AIRE, TRACE), statiny v sekundární prevenci (4S, CARE) či betablokátoch u srdečního selhání (MERIT HF, CIBIS II, US carvedilol).^(3–6) Všechny tyto studie významně ovlivnily léčbu kardiovaskulárních onemocnění, která je stále komplexnější, většinou nové léky testujeme tak, že je přidáváme k současné medikaci. Není tak vzácností, že pacient ve studii (ale i v běžné klinické praxi) užívá pět a více lékových skupin a je pochopitelné, že kromě pozitivního vlivu se mohou uplatnit nežádoucí a mnohdy významně škodlivé lékové interakce. Podle mého názoru právě lékové interakce „zlomily vaz“ například mibefradilu či ceruvastatinu.⁽⁷⁾

Jenže klinických studií s opačným výsledkem než očekávali její řešitelé se na posledních dvou amerických kongresech (AHA, Dallas, Texas, listopad 2005 a ACC, Atlanta, Georgia, březen 2006) objevilo až příliš mnoho (FIELD, IDEAL, ACTIVE W, REVIVE, SURVIVE, HOPE TWO, CHARISMA a další) a je třeba si položit otázku, proč se to stalo.

Vysvětlení se nabízí hned několik.

1. Epidemiologické údaje neodpovídají výsledkům farmakologické intervence

Typickým příkladem je vztah cholesterol – cévní mozková příhoda – hypolipidemická léčba.⁽⁸⁾ Metaanalýza 90 000 nemocných zařazených do studií se statiny ukázala významné 21% snížení cévní mozkové příhody homogenně ve všech statinových studiích.⁽⁹⁾ Jedná se o snížení ischemických cévních mozkových příhod (CMP) bez ovlivnění hemoragických. Přitom vztah mezi koncentrací cholesterolu a CMP v epidemiologických studiích nebyl nikdy potvrzen. Ještě zajímavější je, že mezi poklesem LDL-cholesterolu a výskytem CMP je velmi těsná závislost, tedy čím větší pokles LDL-cholesterolu, tím větší snížení počtu ischemických CMP.⁽⁹⁾

Jiným příkladem je snižování koncentrací homocysteinu pomocí kyseliny listové, vitamínu B₁₂ a B₆. Nálezy zvýšené koncentrace homocysteinu u osob postižených infarkty myokardu či cévními mozkovými příhodami vedly k hypotéze, že snížením těchto hodnot by bylo možné redukovat kardiovaskulární příhody. Ve studii HOPE TWO u 5 522 dobrovolníků ze 13 zemí starších 54 let, s vysokým kardiovaskulárním rizikem či diabetes mellitus, významné snížení homocysteinu nevedlo ke snížení kardiovaskulárních příhod.

2. Nežádoucí účinky mohou převýšit pozitivní účinek

Typickým příkladem je příliš intenzivní antiagregační či antikoagulační léčba u nemocných s relativně nízkým rizikem tepenných uzávěrů.

Ve studii CHARISMA v primární prevenci byl dokonce vyšší výskyt úmrtí na aktivní léčbě clopidogrel + kyselina acetylsalicylová než na samotné kyselině acetylsalicylové (viz níže).⁽¹⁰⁾ Obdobně metaanalýza 25 307 nemocných po infarktu myokardu léčených kyselinou acetylsalicylovou ukázala zvýšenou mortalitu, pokud byl do léčby přidán warfarin.⁽¹¹⁾

3. Primární a sekundární prevence se liší

Tento fakt je jen obtížně vysvětlitelný a může mít mnoho příčin.

Ve studii CHARISMA výskyt primárního cíle u nemocných v primární prevenci byl 6,6 % při léčbě duální inhibicí a 5,5 % při léčbě samotným aspirinem ($p = 0,20$). Výskyt úmrtí v primární prevenci byl 5,4 % vs. 3,8 % v neprospěch clopidogrelu ($p = 0,04$), výskyt kardiovaskulárních úmrtí u nemocných v primární prevenci byl 3,9 % při léčbě duální inhibicí a 2,2 % při léčbě samotným aspirinem ($p = 0,01$). Výskyt závažného krvácení (definice GUSTO) v této skupině byl 2,0 % vs. 1,2 % ($p = 0,07$). Výskyt primárního cíle u nemocných v sekundární prevenci byl 6,9 % při léčbě duální inhibicí a 7,9 % při léčbě samotným aspirinem ($p = 0,046$). Výskyt krvácení (definice GUSTO) v sekundární prevenci byl 1,6 % vs. 1,4 % ($p = 0,39$). Nejlogičtější se zdá vysvětlení, že nemocní v primární prevenci nemají protrombogenní stav, naopak nemocní v sekundární prevenci mají protrombogenní stav časně po kardiovaskulární příhodě (pacienti ve studii CURE), který postupně klesá (CHARISMA populace).⁽¹⁰⁾

Ve studii FIELD byl výskyt primárního cíle (kardiovaskulární příhody a úmrtí) asi 2,9 % u nemocných léčených fenofibrátem a 3,5 % u nemocných léčených placebem v primární prevenci ($p = 0,004$) u 15,2 % nemocných léčených fenofibrátem a u 14,9 % nemocných léčených placebem v sekundární prevenci ($p = 0,85$). Vysvětlení je možné větším přidáním statinů do sekundární prevence u nemocných léčených placebem než u nemocných léčených fibrátem.⁽¹²⁾

4. Doprovodná medikace se liší

Typickou ukázkou je doprovodná medikace u tří studií s ACE-inhibitory v sekundární prevenci – HOPE, EUROPA a PEACE, kdy doprovodnou medikaci ovlivnil především rozvoj poznatků o léčbě revaskularizací, statiny či betablokátoch (*tabulka II*).^(13–15)

Tabulka II
Srovnání doprovodné medikace studií HOPE, EUROPA a PEACE

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
CABG při randomizaci (%)	25,8	29,4	39
PTCA při randomizaci (%)	18,0	29,3	42
Antiagregancia (%)	76	92	91
Betablokátoch (%)	39	62	60
Hypolipidemika (%)	29	58	70
Sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4 mg

CABG – coronary artery bypass graft, PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty

5. Interpretace výsledků se liší

Přestože tento bod se zdá být v dnešní době téměř nemožný, je přesto často vidět, jak je manipulováno s výsledky statistiky, jak jsou prováděny subanalýzy, metaanalýzy apod. Dokonce i jasné výsledky mohou mít někdy částečně odlišnou interpretaci, ukázkou jsou opět výsledky studií HOPE, EUROPA a PEACE (tabulka III).^(13–15)

Tabulka III
Srovnání studie HOPE, EUROPA a PEACE

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
Mortalita na placebo (%)	12,2	6,9	8,1
Mortalita na aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
Doba trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
Roční mortalita na placebo (%)	2,7	1,6	1,7
Roční mortalita na aktivní léčbě (%)	2,3	1,5	1,5

Jedině studie HOPE dosáhla v otázce mortality statistické významnosti ($p = 0,0035$), což je výrazně způsobeno i tím, že celková i roční úmrtnost v této studii je asi 1,6krát vyšší než ve studiích EUROPA a PEACE (výběr nemocných?, doprovodná medikace?). Studie EUROPA je prezentována jako jasně pozitivní, studie PEACE jako částečně zklamání, přitom při pohledu na jednoletou mortalitu vidíme, že studie PEACE byla úspěšnější než studie EUROPA, resp., že v aktivní léčbě mají obě studie naprosto stejnou mortalitu a při podání placeba je o 0,1 % vyšší mortalita než ve studii PEACE.

6. Nemožnost opakování starých studií – celkové snížení rizika

S touto skutečností jsme se setkali již při uvádění losartanu do klinické praxe. V té době byly známy studie s ACE-inhibitory, kde placebová mortalita za tři měsíce byla kolem 5 % a mortalita při léčbě ACE-inhibitory asi 3 % (studie SOLVD). Ergometrické a hemodynamické studie provedené zhruba pět let po studii SOLVD ukázaly placebovou tříměsíční mortalitu 3,5 % a při losartanu 2%. Když se srovnal losartan (2 %) s ACE-inhibitory před pěti lety (3 %), byl losartan lepší ($p < 0,01$). Přímé srovnání captoprilu a losartanu na přelomu století ve studiích ELITE II a OPTIMAAL však již neukázalo žádný rozdíl a tříměsíční mortalita v těchto studiích byla těsně kolem 2 %.

Podobnou situaci zažil atorvastatin. Dobře jsou známy výsledky studie 4S, kdy u 4 444 nemocných simvastatin v dávce 40 mg snížil LDL-cholesterol ze 4,9 mmol/l na 3,4 mmol/l (36 %, $p < 0,01$), a to vedlo ke snížení úmrtnosti a nefatálních infarktů myokardu (IM) z 22,6 % na 15,9 % ($p < 0,01$). Studie IDEAL se pokusila výsledky zopakovat; u 8 888 pacientů se podávalo místo placeba 40 mg simvastatinu a místo simvastatinu 80 mg atorvastatinu. Jenže již vstupní hodnota LDL-cholesterolu byla poloviční – 2,5 mmol/l a byla snížena na 2,0 mmol/l; rozdíl mezi skupinami byl 20 %, což vedlo k výskytu primárního cíle – kar-

diovaskulární úmrtí a nefatální IM 10,4 % u nemocných léčených simvastatinem a 9,3 % u nemocných léčených atorvastatinem (NS). Jistě rozdíl mezi placebem ve studii 4S – 22,6 % a atorvastatinem ve studii IDEAL – 9,3 % je ohromný, ale bohužel tyto skupiny nemocných nelze srovnávat.

7. Srovnání studií se stejnou (podobnou) indikací

Vraťme se opět ke studiím s ACE-inhibitory v sekundární prevenci – HOPE, EUROPA, PEACE.^(13–15) Všechny tyto studie zahrnuly 10 000 nemocných a doba sledování trvala více než čtyři roky. Dokonce studie EUROPA po třech letech změnila primární cíl.

Podíváme-li se na výsledky studie CURE, pak rozdíl mezi 6. a 12. měsícem je asi 0,3–0,4 % a není tedy překvapující, že i ve studii CHARISMA po 28 měsících byl rozdíl 1,0 %. Studie CHARISMA plně podporuje výsledky studie CURE a pokud bychom chtěli potvrdit prospěch z léčby clopidogrelem v sekundární prevenci, pak by bylo třeba provést klinickou studii srovnatelnou s klinickými studiemi v sekundární prevenci s ACE-inhibitory či statiny, tedy trvající nejméně čtyři roky při zařazení asi 10 000 nemocných.

8. Měříme, co ovlivňujeme

Nejsnazší se v této oblasti jeví studie u hypertenze a dyslipidemie – měříme krevní tlak, hodnotu cholesterolu či LDL-cholesterolu. Víme, jak je snižujeme a můžeme tím pádem interpretovat výsledek, zda je dán čistým poklesem sledovaného parametru nebo výběrem léku. Tak jsme u studie LIFE zjistili, že nemocným s hypertrofií levé komory je výhodnější podávat AII antagonistu losartan než betablokátor atenolol i při stejném poklesu krevního tlaku; ve studii ASCOT je výhodnější při absenci kontraindikací hypertonikům podávat amlodipin s perindoprilem než atenolol s hydrochlorothiazidem.

Studie GUSTO IV ACS neprokázala účinek abcximabu u nemocných bez angioplastiky a autoři uzavírají, že abcximab (IIb/IIIa blokátor) má smysl jen s perkutánní koronární intervencí. Jenže všechny ostatní studie účinek abcximabu potvrzují (EPIC, EPILOC, EPISTENT, ERASER, ISAR 2, ADMIRAL, ISAR REACT) se stentem i bez něj. Ve studii ISAR REACT je to dokonce z 11,9 % na 8,9 % ($p < 0,01$) během 30 dnů. Bohužel studie GUSTO IV neměřila ovlivnění agregace a my tedy nemůžeme říct, proč zklamala.

9. Metaanalýzy

Obtíže s velkými a nákladnými studiemi vedly ke spojování studií s malým počtem nemocných, což bylo učiněno přijatelně pomocí metody metaanalýzy, která statisticky zhodnocuje výsledky získané z různých nezávislých studií. Bohužel klinická praxe nemůže být nikdy založena na výsledcích metaanalýz, je to částečně proto, že výsledky z metaanalýzy mohou být nepřesné; částečně je to proto, že nikdy není snadné převést závěry na jednotlivé nemocné. Nitráty i hořčík při metaanalýzách shodně ukázaly zlepšené přežití po podání těchto léků u nemocných s AIM, ale ve studii ISIS-4 oba léky byly neúčinné. Když byly metaanalýzy následovány definitivními studiemi bylo zjištěno, že užití metaanalýzy by vedlo k přijetí neúčinného léku v 1/3 případů a k nepřijetí užitečného léku rovněž u 1/3 nemocných.⁽³⁾ K odhadu

„správného výsledku“ pomocí metaanalýzy tedy došlo pouze u třetiny sledovaných nemocných. Dokonce i když se zvažuje, že metaanalýza několika studií, z nichž každá by byla svým způsobem neadekvátní – a metaanalýza dala „nejlepší“ možné důkazy – lze výsledky stěží použít jako důkaz pro EBM. Metaanalýzy kombinují studie různých typů, zahrnující nemocné v různých klinických situacích, používající léky, které mohou být spojeny s různými dávkovacími režimy. Léčba může být skutečně založena na důkazech, jen když bylo dodrženo, aby nemocný splňoval kritéria zařazení nebo vyřazení dané studie a dodržoval režim studie. Jinými slovy, lékařská praxe by se měla řídit dobrými jednotlivými studiemi, nikoli metaanalýzou.

Co říci závěrem?

Při poslední návštěvě Benátek jsem si koupil krásný obrázek. Když se na něj podívám, mám pocit, že se dívám na svět radostněji a že moje kvalita života je lepší. Když si najdu během víkendu čas a vyběhnu na běžkách mám pocit, že jsem udělal něco pro své zdraví a prodloužil si život. Obojí je jen můj pocit – úroveň znalostí C, žádná evidence based medicine. Přesto Vám doporučuji, běžte si zasportovat a kupte si něco pěkného.

LITERATURA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *Br Med J* 1996;312:71–2.
2. Pidrman V, Štejfá M. Přinášejí velké studie dostatečnou informaci pro správnou léčbu chronického srdečního selhání? Pro a proti. *Kardiolog rev* 1999;1:131–8.
3. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Praha: Grada, 2001:485.
4. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii – 100 nejvýznamnějších studií roku 2001. Praha: Grada, 2002:189.
5. Špinar J, Vítovec J, Pinková L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Přehled nejvýznamnějších studií let 2002–2003. Praha: Grada, 2004:275.
6. Widimský J. Trombolytická léčba akutního infarktu myokardu 1994 – situace ve světle studie GUSTO. *Remedia* 1994;4:392–5.
7. Doležal T. Mibefradil – lékové interakce. *Remedia* 1998; 8:402–3.
8. Amarenco P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox? *Eur Heart J* 2005;26:1818–9.
9. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2004;35:2902–9.
10. Bhat DL, Keith AA, Fox MB, et al. for the Charisma study investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. – *v tisku*.
11. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519–26.
12. The FIELD study investigators: Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
13. Fox KM. The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
14. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–68.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145–53.