

Geriatrya oparta na faktach - pytania i odpowiedzi. Podstawowe pojęcia - część I

Evidence based medicine – questions and answers. Basic notions – part I

Marcin Barylski¹, Małgorzata Górską-Ciebiada², Maciej Ciebiada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Szanowni Państwo,

Żyjemy w czasach medycyny opartej na faktach. W oparciu o dane z wiarygodnych badań powstają wytyczne, standardy i zalecenia. Również w dyskusjach naukowych i klinicznych bardzo często posługujemy się akronimami różnych badań. Ale czy zawsze potrafimy je prawidłowo interpretować? Czy potrafimy odnieść się krytycznie do przedstawionych wyników? Czy wiemy co oznaczają pojęcia powszechnie stosowane w badaniach?

W poniższym oraz kolejnych opracowaniach chcielibyśmy Państwu przybliżyć podstawowe zagadnienia związane z Evidence Based Medicine, tłumacząc je na podstawie przykładów zaczerpniętych z autentycznych prób klinicznych. Mamy głęboką nadzieję, że zaproponowana lektura pozwoli usystematyzować dotychczasową wiedzę na temat EBM, rozwiać istniejące wątpliwości oraz zachęci do samodzielnej interpretacji wyników badań.

Czym jest „piramida prawdy” według Evidence Based Medicine?

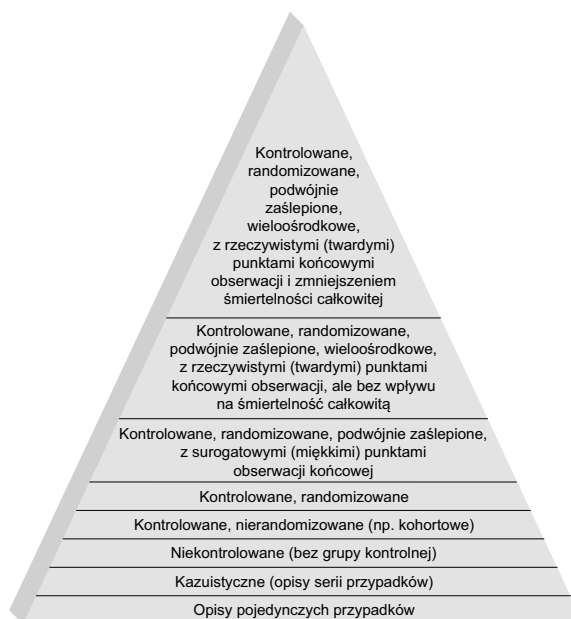
Stopień istotności i wpływu badań naukowych na końcowe praktyczne zalecenia można przedstawić w postaci piramidy hierarchii, na szczycie której znajdują się badania o najwyższej istotności klinicznej, zaś u podstawy o istotności najniższej (rycina 1).

Co to jest akronim badania klinicznego?

Badania kliniczne mają zazwyczaj długie nazwy opisujące rodzaj badania, zastosowaną strategię terapeutyczną oraz oceniane zdarzenia końcowe. W celu ułatwienia posługiwania się tymi nazwami, w większości przypadków opracowuje się skrót (akronim) dla danego badania. Zazwyczaj składa się on z pierwszych liter kilku wyrazów tworzących pełną nazwę i często jest sformułowaniem powszechnym i łatwym do skojarzenia i zapamiętania.

Przykłady niektórych akronimów przedstawiono poniżej:

- HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial)



Rycina 1. Piramida prawdy według Evidence Based Medicine

Figure 1. Pyramid of evidence according to Evidence Based Medicine

- **ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)
- **HPS** (Heart Protection Study)
- **JUPITER** (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)
- **ASTEROID** (A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden)
- **CHARM** (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)
- **FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)
- **ATHENA** (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter)
- **ANDROMEDA** (ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease)
- **SHARP** (Study of Heart And Renal Protection)
- **BEAUTIFUL** (MorBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction)
- **EVEREST** (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair STudy)

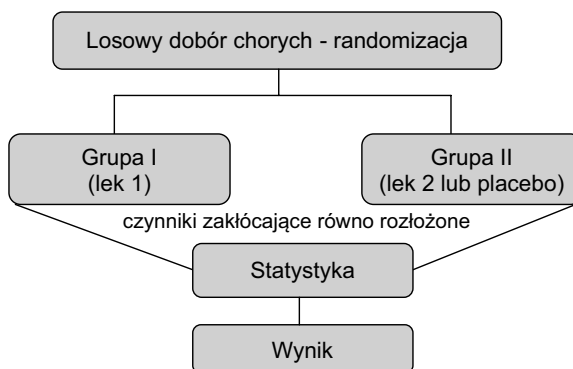
Czym jest randomizacja?

Randomizacja, inaczej dobór losowy czy przydział przypadkowy, to metoda losowego przydzielania pacjentów do różnych grup leczenia, analogiczna do losowania metodą „orzeł czy reszka”. Pacjent otrzymuje badane leczenie (kiedy wypadnie orzeł) lub placebo (kiedy wypadnie reszka). W bardziej rozbudowanych protokołach badań klinicznych pacjenci mogą być randomizowani do więcej niż dwóch strategii terapeutycznych. Dzięki losowemu doborowi strategii terapeutycznych istnieje duże prawdopodobieństwo, że poszczególne grupy badania nie będą różniły się między sobą pod względem występowania czynników ryzyka na początku badania. Randomizacja zapewnia kontrolę tzw. czynników zakłócających. Obecność tych czynników w badaniach pozbawionych randomizacji (np. obserwacyjnych) czyni badania mniej wartościo-

wymi. Najbardziej niebezpieczne są nieznanne czynniki zakłócające. Je również eliminuje randomizacja.

Losowanie jest zazwyczaj tajne - wynik przydziału do grupy nie jest znany zarówno lekarzowi, jak i pacjentowi. Wynik randomizacji zostaje rozkodowany przed zakończeniem badania jedynie w sytuacjach wyjątkowych, jak np. wystąpienie groźnych, nieprzewidzianych działań niepożądanych. Do losowania wykorzystywane są zazwyczaj specjalne programy komputerowe połączone z bazą danych dla danego badania klinicznego.

Badanie obserwacyjne jest badaniem, w którym ekspozycja na dany czynnik lub interwencję nie zależy od protokołu badania. Należą tu np. badania przekrojowe, opisy przypadków. Badania obserwacyjne w przeciwieństwie do badań eksperymentalnych nie mają grupy kontrolnej, więc nie pozwalają wyciągać wniosków o związkach przyczynowo-skutkowych. Schemat randomizacji przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Metodyka badań klinicznych
Figure 2. Methodology of clinical trials

Jaka jest różnica między badaniem otwartym a zaślepionym?

Badanie, w którym zarówno pacjenci, jak i lekarze wiedzą, do jakich grup terapeutycznych ci pierwsi zostali przydzieleni, jest **badaniem otwartym** (ang. *open trial*).

Badanie, w którym zarówno pacjenci, jak i lekarze nie wiedzą do jakich grup terapeutycznych ci pierwsi zostali przydzieleni, jest **badaniem podwójnie zaślepionym** (ang. *double-blind trial*).

Badanie, w którym tylko lekarz wie, do jakich grup terapeutycznych zostali przydzieleni pacjenci, jest **badaniem pojedynczo zaślepionym** (ang. *single-blind trial*).

W przypadku badań zaślepionych zazwyczaj konieczne jest stosowanie w grupie kontrolnej placebo lub alternatywnej terapii. W badaniach otwartych grupa kontrolna może po prostu nie otrzymywać żadnej terapii.

Zakodowanie (zaślepienie) grup terapeutycznych w badaniu klinicznym powoduje, że obserwacja skuteczności terapii jest obiektywna, pozbawiona interpretacji lekarza lub pacjenta.

Przykłady badań:

ACCORD Lipid (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial*) - badanie prospektywne, randomizowane, **otwarte**, wieloośrodkowe - ocena skuteczności połączonej terapii fibratem i statyną w porównaniu z leczeniem samą statyną, w zmniejszaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 [1].

ROOBY (*Outcomes Following Myocardial Revascularization: On and Off Cardiopulmonary Bypass*) - badanie prospektywne, randomizowane, **pojedynczo zaślepione**, wieloośrodkowe - porównanie wyników leczenia chorych, u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe z użyciem i bez użycia krążenia pozaustrojowego [2].

HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) - badanie prospektywne, randomizowane, **podwójnie zaślepione, z grupą placebo**, wieloośrodkowe - ocena korzyści wynikających z leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych w wieku 80 lat lub więcej [3].

Czym jest badanie w prewencji pierwotnej a czym w prewencji wtórnej?

Badanie w prewencji pierwotnej to badanie, które testuje czy dany lek jest skuteczny w zapobieganiu wystąpienia pierwszych w życiu incydentów u pacjentów (często) podwyższonego ryzyka, bez wcześniejszego wywiadu takich zdarzeń lub bez rozpoznanej i udokumentowanej choroby.

Badanie w prewencji wtórnej to badanie, które testuje, czy dany lek skutecznie zapobiega ponownym incydentom u pacjentów po przebytych incydencie chorobowym lub z rozpoznąną i udokumentowaną daną jednostką chorobową.

Przykłady badań:

JUPITER (*Justification for the Use of statins in Primary prevention: an International Trial Evaluating*

Rosuvastatin) - ocena wpływu rosuwastatyny na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u zdrowych osób z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego [4].

AVERT (*Atorvastatin Versus Revascularization Treatments*) - ocena skuteczności agresywnej terapii hipolipemizującej (atorwastatyna 80 mg/dobę) w porównaniu z przezskórnymi interwencjami na tętnicach wieńcowych w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej u chorych z > 50% zwężeniem w co najmniej jednym naczyniu wieńcowym, w obserwacji 18-miesięcznej, na podstawie częstości występowania incydentów niedokrwiennych [5].

Co to jest punkt końcowy badania?

Punkt końcowy badania jest zarejestrowaną zmianą stanu zdrowia osoby uczestniczącej w badaniu. Zmiana może polegać zarówno na pogorszeniu (np. wystąpienie zawału serca), jak i polepszeniu (poprawa funkcji nerek, lepsza jakość życia) stanu zdrowia. W zależności od różnic w występowaniu zmian stanu zdrowia pomiędzy badanymi grupami określa się skuteczność danej interwencji terapeutycznej.

Punkt końcowy może być **pojedynczy**: polega wtedy na odnotowywaniu zmiany tylko jednego czynnika stanu zdrowia (np. wystąpienie zawału serca). Ponieważ wiele jednostek chorobowych zdarza się dość rzadko i w badanych populacjach występowanie tych zdarzeń jest obarczone coraz mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia, w celu uzyskania istotności statystycznej coraz częściej stosuje się **złożony punkt końcowy**, będący sumą zmian kilku parametrów (np. zgon lub zawał serca albo hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej).

Badanie jest zazwyczaj ukierunkowane na zbadanie podstawowej hipotezy wpływu na dany punkt końcowy, tzw. **pierwszorzędowy punkt końcowy**. W wielu badaniach dokonuje się również analizy innych punktów końcowych, tzw. **drugorzędowych**, a czasami nawet **trzeciorzędowych** punktów końcowych.

Przykład badania:

FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [6]

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- pierwszy, niezakończony zgonem zawał lub śmierć z powodu choroby wieńcowej

Drugorzędowe punkty końcowe:

- *główne incydenty sercowo-naczyniowe: incydenty związane z chorobą wieńcową, udar mózgu i inny zgon sercowo-naczyniowy,*
- *wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe: główne incydenty sercowo-naczyniowe, rewaskularyzacja tętnic wieńcowych i szyjnych,*
- *śmiertelność z powodu choroby wieńcowej,*
- *całkowita śmiertelność sercowo-naczyniowa,*
- *udar mózgu,*
- *rewaskularyzacja wieńcowa i obwodowa,*
- *inna, niewieńcowa śmiertelność,*
- *śmiertelność całkowita.*

Trzeciorzędowe punkty końcowe:

- *amputacja z przyczyn naczyniowych lub neuropatii,*
- *nowotwory bez zgonów,*
- *progresja choroby nerek,*
- *laseroterapia retinopatii cukrzycowej,*
- *hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej,*
- *liczba i czas wszystkich hospitalizacji.*

Co to jest badanie z twardym lub miękkim punktem końcowym?

Badanie z **twardym punktem końcowym** to badanie kliniczne ukierunkowane na odnotowanie istotnych zdarzeń klinicznych, takich jak:

- zgon,
- zgon sercowo-naczyniowy,
- udar mózgu,
- zawał serca,
- ostry zespół wieńcowy,
- rewaskularyzacja naczyniowa,
- uniknięcie dializy nerek,
- uniknięcie ślepoty.

Przykłady:

INTERACT (*the INTEgrillin and Enoxaparin Randomized Assessment of acute Coronary syndrome Treatment trial*) - określenie bezpieczeństwa i skuteczności łącznego podawania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST inhibitora receptorów płytkowych - eptifibatidu z heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyną) w porównaniu z tradycyjną heparyną niefrakcjonowaną. Pierwszorzędnym punktem obserwacji była częstość istotnych powikłań krwotocznych w obu leczonych grupach, punktami drugorzędowymi - częstość niedokrwienia w ciągłym monitorowaniu elektrokardiograficznym oraz złożony **twardy** punkt końcowy - podliczane łącznie: zgony, zawały serca, nawroty niedokrwienia [7].

LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*) - badanie, które zaprojektowano, aby ostatecznie odpowiedzieć, czy rutynowe stosowanie statyn po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) niezależnie od stężenia cholesterolu jest uzasadnione klinicznie. W okresie obserwacji oceniano częstość występowania głównych **twardych** punktów końcowych w obu grupach, a więc: zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca, potrzeby wykonania rewaskularyzacji wieńcowej (ponowne PTCA lub chirurgiczne pomostowanie aortalno-wieńcowe) [8].

Badanie z **miękkim punktem końcowym** to badanie kliniczne ukierunkowane na odnotowanie pośrednich parametrów ryzyka, takich jak:

- progresja miażdżycy,
- obniżenie ciśnienia tętniczego,
- zmiany lipidogramu,
- zmiany funkcji śródbłonna naczyniowego,
- zwiększenie podatności naczyń,
- zmiany klasy wydolności serca,
- ocena częstości bólów wieńcowych.

Tabela 1. Przykładowe wyniki badań klinicznych w zależności od wpływu na twarde i miękkie punkty końcowe [11-14]

Table 1. Exemplary results of clinical trials depending on influence on hard and soft final points [11-14]

Lek (badanie)	Punkt końcowy	
	Twardy	Miękki
Enkainid (CAST)	Śmiertelność↑	Skurcze dodatkowe↓
Chinidyna (COPLEN)	Śmiertelność↑	Migotanie przedsionków↓
Milrinon (PROMISE)	Śmiertelność↑	Fracja wyrzutowa↑
Fluorek sodu (RIGGS)	Częstość złamań↑	Uwapnienie kości↑

Tabela 2. Klasy zaleceń i poziomy dowodów w standardach postępowania
 Table 2. Classification of recommendations and levels of evidence in standards of procedure

Klasy zaleceń	
Klasa I	Sytuacje, dla których istnieją dowody i/lub jest ogólna zgoda, że dana procedura/terapia jest korzystna, pożyteczna i efektywna
Klasa II	Sytuacje, dla których istnieją ścierające się dowody i/lub rozbieżność opinii co do użyteczności/skuteczności wykonywanej procedury/leczenia
Klasa IIa	Waga dowodu/opinii jest na korzyść użyteczności/skuteczności
Klasa IIb	Użyteczność/skuteczność jest słabiej ustalona przed dowód/opinię
Klasa III	Sytuacje, dla których istnieją dowody i/lub jest ogólna zgoda, że dana procedura/terapia jest niepożyteczna i nieefektywna i w niektórych przypadkach może być szkodliwa
Poziomy dowodów	
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

Przykłady:

STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) - ocena wpływu rosuwastatyny (dawka 10-80 mg/dobę), atorwastatyny (dawka 10-80 mg/dobę), simwastatyny (dawka 10-80 mg/dobę) i prawastatyny (dawka 10-40 mg/dobę) na stężenie poszczególnych frakcji lipidowych oraz apolipoproteiny B i A1 [9].

DAIS (*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*) - ocena wpływu mikronizowanego fenofibratu na postęp zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą hiperlipidemią [10].

Należy pamiętać, że większe znaczenie kliniczne ma udowodnienie wpływu terapii na twarde punkty końcowe. Optymalna sytuacja zachodzi, gdy terapii towarzyszy poprawa zarówno twardych, jak i miękkich punktów końcowych, aczkolwiek wyniki niektórych wcześniejszych badań wskazują, że obserwacje te nie muszą być wcale zbieżne (tabela 1).

Co to jest analiza intencji leczenia?

Analiza intencji leczenia (ITT, *intention-to-treat analysis*) polega na uwzględnieniu w końcowej analizie wyników statystycznych danych wszystkich chorych włączonych do badania, bez względu na to, czy chory zażywał lek, czy nie i bez względu na to, czy przerwał terapię, czy nie. Usunięcie takiej grupy pacjentów spowodowałoby wyselekcjonowanie grup według występowania jakiegoś czynnika, np. ryzyka wystąpienia działań niepożądanych terapii. Stosowanie zasady *intention-to-treat* daje pewność, że wynik będzie obiektywny.

Jak oceniamy poziom wiarygodności danych?

W standardach postępowania konkretne zalecenia opatrzone są na ogół oznaczeniem klasy zalecenia oraz poziomem dowodu dla danego zalecenia. Istnieją pewne różnice pomiędzy poszczególnymi dokumentami czy też towarzystwami naukowymi w stosowanej klasyfikacji poziomów wiarygodności. Najogólniej klasy zaleceń i poziomy dowodów można zdefiniować następująco (tabela 2).

Dla przykładu prezentujemy wybrane zalecenia najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków [15].

- W celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków (AF), poza chorymi obciążonymi niskim ryzykiem (izolowane AF, wiek < 65 lat lub obecność przeciwwskazań) - **klasa I, poziom wiarygodności A**
- U pacjentów z trzepotaniem przedsionków zaleca się takie samo leczenie przeciwzakrzepowe jak w przypadku AF - **klasa I, poziom wiarygodności C**
- U pacjentów, u których mogą występować powikłania związane z AF, można rozważyć monitorowanie EKG w celu udokumentowania bezobjawowego AF - **klasa IIa, poziom wiarygodności B**
- Kardiowersja elektryczna jest przeciwwskazana w przypadku przenarparstnicowania - **klasa III, poziom wiarygodności C**

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Rehabilitacji Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639-30-80

✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
2. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al.; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al.; the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
5. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(2):70-76.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
7. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al.; Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107:238-44.
8. Lee CH, de Feyter P, Serruys PW, et al. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS). *Heart* 2004;90:1156-61.
9. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
10. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
11. Epstein AE, Bigger JT Jr, Wyse DG, et al. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:14-9.
12. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-16.
13. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468-475.
14. Riggs BL, Seeman E, Hodgson BF, et al. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis: comparison with conventional therapy. *N Engl J Med* 1982;306:446-50.
15. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.