

Kontrowersje wokół badań nad leczeniem COPD – potrzebna synteza medycyny opartej na wiarygodnych danych

Lek.
Marek Kokot
Nycomed
kierownik ds. nauki

STRONA EKSPERTA – GŁOS W DYSKUSJI

Controversies in COPD clinical trials – the need for evidence based medicine and common sense.

S U M M A R Y

Current world challenges and constant flow of a new technologies result in doctor's incapability to make rational decisions in his everyday practice. Evidence based medicine is an important tool to help the doctor to make rational assessment of a new technologies. On the base of critical appraisal of the two clinical trials in COPD different aspects and effects for population were presented.

„Ignorance is like cholera; it cannot be controlled by the individual alone it requires the organized efforts of society”

Prof. Sir Muir Gray

Wyzwania współczesnego świata sprawiają, że lekarz praktyk nie jest w stanie dokonać samodzielnej oceny wartości nowej technologii medycznej w jego codziennej praktyce. Medycyna oparta o wiarygodne dane (EBM) jest istotnym narzędziem pozwalającym na oszacowanie przydatności technologii w praktyce. Na dwóch przykładach badań klinicznych leków w COPD przedstawiono różne aspekty analizy jakościowej badań w kontekście wpływu ich prawidłowej interpretacji na populację chorych.

Kokot M.: Astma, Kontrowersje wokół badań nad leczeniem COPD. Alergia, 2008, 3: 27-31

Thomas Hylland Eriksen, znany antropolog społeczny i intelektualista norweski, w swojej znakomitej książce p.t. „Tyrania chwili”, wymienia i opisuje główne cechy czasów, w których przyszło nam żyć. Za główne cechy „epoki postindustrialnej” lub „informatycznej” autor uznaje nadmiarowość informacji (redundancję) i właśnie tytułową tyranię chwili. Rzeczywiście, jeśli się zastanowimy, na przykład nad współczesną medycyną, trudno oprzeć się wrażeniu, że lekarz jest coraz bardziej zagubiony w oceanie informacji i ma coraz mniej czasu na podejmowanie decyzji terapeutycznych. Pośpiech, fragmentacja czasu (czas utracił swoją liniowość na rzecz serii oddzielnych chwil) nie sprzyja jakości. Lekarz – praktyk działa w sytuacji, kiedy nie jest w stanie śledzić pojawiających się corocznie kilkudziesięciu tysięcy publikacji z interesującej go dziedziny medycznej, a w swoim gabinecie ma często mniej niż 5 minut, aby podjąć decyzję o zastosowaniu najbardziej optymalnej, często bardzo skomplikowanej, technologii terapeutycznej. Tymczasem wielcy lekarze-naukowcy, jak immunolog Prof. Andrzej Górski, zwracają

uwagę na jeszcze inne zagrożenie: „Prywatyzacja i komercjalizacja stanowi zagrożenie dla obiektywizmu badań klinicznych oraz dostępu do opieki zdrowotnej, gdyż skoncentrowane na zyskach niekontrolowane mechanizmy rynkowe, nieuchronnie prowadzą do konfliktu interesów, a te z kolei są źródłem tendencyjności badań i braku zaufania do ich wyników oraz do medycyny wogóle”.

Medycyna oparta o wiarygodne dane (evidence based medicine - EBM).

W sytuacji „epoki postindustrialnej” musiał nastąpić również przełom w medycynie i próba wyjścia z tego kryzysu. Paradygmat medycyny empirycznej musiał skończyć się w odniesieniu do oceny skutków terapii. Zastępuje go od ponad 15 lat paradygmat medycyny opartej na wiarygodnych danych. Cóż to takiego? Jest to próba zastosowania jednolitej metodologii dla oceny dorobku naukowego w kontekście jego zastosowań praktycznych. Próba syntetycznego ujęcia badań klinicznych tak, aby lekarzowi – praktykowi odpowiedzieć na zupełnie podstawowe pytania o technologię medyczną – czy to działa, u jakiego chorego i jaka jest siła spodziewanego efektu? A w ujęciu bardziej metodologicznym na pytanie o interwencję, populację i punkt końcowy. Przyłożenie narzędzia EBM do dorobku naukowego niejednokrotnie weryfikuje ugruntowane sądy na temat praktycznych zastosowań technologii medycznych (rozumianych jako metoda diagnostyczna, procedura, lek lub np. interwencja chirurgiczna), co wywołuje zrozumiałą frustrację środowiska medycznego. Nie łatwo jest przyznać, że opinia ekspertów – klinicystów musi ustąpić miejsca „twardym” wytycznym EBM, przygotowanym przez inny, często „para-medyczny” krąg ekspertów. Ciężar odpowiedzi na pytanie – „jak leczyć chorego”, przesuwa się z rąk powołującego się na tzw. „doświadczenie kliniczne” lekarza, w kierunku specjalisty z zupełnie innej (może lepiej powiedzieć „szerszej”) dziedziny. Zwłaszcza w Polsce zaznacza się pewna nieufność wobec EBM, wynikająca głównie z nadal małej wiedzy środowiska medycznego, czym tak naprawdę, jest EBM? Sytuacji nie ułatwia fakt, że (o ile mi wiadomo) żadna szkoła medyczna w Polsce nie podjęła trudu nauczania EBM w ramach normalnego programu dla studentów medycyny, co jest standardem w przypadku większości uniwersytetów medycznych w krajach naszego kręgu cywilizacyjnego. Faktu natomiast, że takie zajęcia nie istnieją na większości lekarskich studiów doktoranckich, nie podejmuje się nawet komentować!

Czy można problem rozwiązać pomijając lub wręcz występując przeciwko EBM? Czy wreszcie społeczeństwo może sobie na to pozwolić?

Wygląda na to, że nie można dłużej ignorować i nie da się „uciec” od EBM. Miarą odciskania piętna przez EBM na współczesnej medycynie są zmiany semantyczne pewnych określeń. Łatwo zauważyć, że np. w medycynie anglosaskiej wyrażenia consensus i guideline odnoszące się do ustaleń ekspertów w sprawie postępowania lekarskiego (niegdyś zamiennie używane) zmieniają swój odcień znaczeniowy. Coraz częściej mówimy o uzgodnieniach ekspertów (consensus), w odróżnieniu od wytycznych EBM (guideline).

Kluczowa rola przeglądu systematycznego

EBM nie jest metodologią martwą i zmienia się. Obecnie w wyniku zebranych doświadczeń należy uznać, że dowodem o najwyższym stopniu wiarygodności jest meta-analiza homogenych, wysokiej jakości, randomizowanych badań klinicznych uzyskanych drogą przeglądu systematycznego literatury. Przegląd systematyczny pozwala

minimalizować błąd publikacyjny i daje gwarancje pełnej powtarzalności uzyskanego wtórnego badania naukowego. Mówiąc językiem bardziej praktycznym dobrze przeprowadzony przegląd systematyczny, (co ważne – to też daje się zweryfikować, poprzez ocenę tzw. „kompletności”) jest warunkiem sine qua non jakichkolwiek dalszych dociekań. Eliminuje selektywność w podejściu do dorobku naukowego i w ten sposób uniemożliwia wszelkie manipulacje dokonywane na materiale badawczym. Ma to ogromne znaczenie przy obecnym stopniu komercjalizacji medycyny!

Wspominając o komercjalizacji medycyny, warto podkreślić, że dane na temat wartości technologii medycznych (w tym leków), uzyskane w wyniku syntezy publikacji wyszukanych drogą przeglądu systematycznego i zweryfikowanych pod względem jakościowym, są rzetelną bazą dla analiz farmakoekonomicznych.

Z punktu widzenia podstaw logiki można wnioskować, że skoro przegląd systematyczny jest warunkiem koniecznym ukazania rzeczywistej wartości interwencji terapeutycznej na danym etapie rozwoju wiedzy, to jest on również warunkiem uzyskania rzetelnych, czyli zbliżonych do rzeczywistości, dociekań na temat skutków ekonomicznych tej interwencji. Jak w każdej bowiem analizie, wiarygodność danych „na wejściu” procesu analitycznego ma podstawowe znaczenie dla jakości wyniku całej analizy. Nawet najbardziej wielokierunkowa analiza czułości (sensitivity analysis) nie zastąpi wiarygodnych danych źródłowych.

Dlatego w wielu krajach działają i powstają, w interesie społeczeństwa, publiczne agencje oceny technologii medycznych, które przejmują z rąk praktykujących lekarzy wydawanie opinii na temat efektywności i opłacalności tych technologii (w Polsce nowopowstała Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM). Nigdzie istnienie tych organizacji nie jest traktowane w kategoriach konkurencji wobec wiedzy klinicznej, a raczej jako nieocenione i obiektywne narzędzie tę wiedzę rozszerzające.

EBM to raczej ciągły proces znajdujący swe źródło w wyzwaniach czasów, w których przyszło nam żyć, proces o charakterze historycznie obiektywnym i nieuchronnym!

Efekt statystyczny, siła interwencji oraz ryzyko wyjściowe.

Od czasów Archie Cochran’a przywykliśmy do placebo i statystyki w ocenie badań klinicznych. Nadal jednak z jednej strony często traktujemy ją nieufnie, a z drugiej strony osiągniętą statystycznie istotną różnicę ocenianych interwencji terapeutycznych, wyrażoną jako prawdopodobieństwo wystąpienia błędu typu I (p), traktujemy niemal z nabożną czcią. I jedna i druga postawa niestety rodzi nieporozumienia. Należy, bowiem uświadomić sobie, że osiągnięty efekt końcowy w grupie rozważanych chorych zależy w ogromnym stopniu od tego, jaki punkt końcowy wybierzemy i jakie było wyjściowe ryzyko jego pojawienia się w poddanej interwencji populacji.

To, co po pierwsze bardzo zdecydowanie wprowadza EBM do naszego myślenia o sensowności naszej interwencji, to jest odejście od surogatu jako punktu końcowego. Przyczyniła się do tego słynna „afery” z prokainamidem, który poprawiał ekg i „zabijał” chorych z zaburzeniami komorowymi rytmu. Po drugie EBM uświadomiło nam, że ta sama interwencja (np. lek) u chorych z niskim ryzykiem wyjściowym jakiegoś ocenianego punktu końcowego (np. niekorzystnego efektu choroby) może prowadzić do niepożądanych następstw netto, podczas gdy zastosowanie tego samego leku, w tej samej dawce, w grupie wysokiego ryzyka do ogromnych korzyści.

Niestety nadal na tej drodze dochodzi do zupełnie mylnych interpretacji, znajdujących swoje (niestety!) odbicie w decyzjach rozmaitych gremiów medycznych, jak i polityków odpowiedzialnych za sferę zdrowia publicznego. Na przykład stosowanie aspiryny w pierwotnej profilaktyce wieńcowej u chorych z niskim ryzykiem kardiologicznym stwarza istotne zagrożenie dla poddanych interwencji, poprzez wzrost liczby krwawień z przewodu pokarmowego, nie kompensowanych, co najmniej, proporcjonalnym spadkiem ostrych incydentów wieńcowych. Sytuacja odwraca się w prewencji wtórnej, a więc w populacji

o wysokim ryzyku wyjściowym incydentu wieńcowego (13,14).

Problem w tym, że, jeśli myli się lekarz w wyborze interwencji najbardziej optymalnej dla pacjenta, to następstwa mogą mieć charakter jednostkowy, ale jeśli myli się „ekspert” zaangażowany w tworzenie międzynarodowych wytycznych (consensus), albo polityk, to skutki mogą przybrać katastrofalny wymiar! Dlatego EBM zaleca, aby oceniać nie tylko interwencje pod względem tradycyjnie rozumianej skuteczności, ale również pod względem siły interwencji dla konkretnej populacji i ryzyka samej interwencji, które zawsze w większym lub mniejszym stopniu każda rozważana technologia rodzi!

A co z COPD?

W COPD, na przykład, surogatem jest FEV1! To, że istnieje korelacja (związek asocjacyjny, a nie silny związek przyczynowo-skutkowy, czyli regresja liniowa) pomiędzy FEV1 i śmiertelnością, to wbrew pozorom wcale nie oznacza, że działania zmierzające do poprawy za wszelką cenę FEV1 doprowadzą w końcowym efekcie do wydłużenia życia chorych na COPD. Prawdopodobnie zresztą jest wręcz przeciwnie! W meta-analizach (6,10) i to zarówno w odniesieniu do LABA jak i nowoczesnych leków cholinolitycznych, ponad wszelką wątpliwość poprawiających przecież FEV1, wykazano wzrost śmiertelności wśród chorych na COPD, zwłaszcza z przyczyn kardiologicznych. Z drugiej strony w innych dobrze zaplanowanych i metodologicznie prawidłowo przeprowadzanych badaniach (3,7), udowodniono istotny pozytywny wpływ leków obu grup na chorobowość mierzoną np. zaostrzeniami choroby podstawowej (COPD). Jak tak sprzeczne dane interpretować? Czy możemy je wybiórczo ignorować lub kontestować w inny sposób? Prawidłowa interpretacja będzie po prostu niemożliwa bez kilku wcześniej poczynionych założeń fundamentalnych dla EBM. Jeśli dodatkowo weźmiemy pod uwagę fakt, że COPD to raczej manifestacja płucna ogólnoustrojowej choroby o charakterze zapalnym (ATS 2008, ERS 2008) i gross zgonów wśród chorych wynika z uszkodzenia innych narządów poza płucami, to ta pozorna sprzeczność zaczyna nam się jawić jako bardzo logiczny wynik.

Postępując konsekwentnie, powinniśmy w ocenie, czy np. zalecać choremu LABA, zadać pytanie – jakiemu choremu z COPD? Wszystkim, czy w jakiś sposób bliżej zdefiniowanym? Odpowiedź w świetle rzetelnej analizy badań jest dosyć wyraźna: należałoby kierować się oceną poprawy duszności i spadkiem czynnościowej pojemności zalegającej FRC, zamiast FEV1 i indywidualnym ryzykiem kardiologicznym chorego. Bez żalu rezygnować z leków tej grupy, gdy nie są w stanie zmniejszać duszności i hiperinflacji dynamicznej, a przede wszystkim wtedy, gdy chory ma istotne ryzyko zgonu z powodu uszkodzenia serca.

Można spytać, dlaczego nie FEV1, a raczej wskaźnik pochodny objętości zalegającej? Dlatego, że z punktu widzenia chorego lepiej koreluje z dusznością. FEV1 jest najgorszym czynnościowym surogatem COPD! (4).

Po tej dygresji powróćmy do problemu statystycznej istotności, siły interwencji i wpływu ryzyka wyjściowego na efektywność postępowania. Jak już wcześniej wspomniałem odrzucamy surogaty, a nasze wnioskowanie staramy się opierać o tzw. „twarde” punkty końcowe. W przypadku COPD byłyby to śmiertelność ogólna, chorobowość (hospitalizacje, zaostrzenia), lub jakość życia. Dlaczego tak proponuje EBM? Bo są to punkty końcowe ważne zarówno z punktu widzenia chorego jak i społeczeństwa, a w procesie leczniczym ostatecznie choremu zależy na poprawie zdrowia i wydłużeniu życia. W badaniach klinicznych leków najczęściej interesuje nas spadek prawdopodobieństwa niekorzystnych twardych punktów końcowych pod wpływem zastosowanej interwencji terapeutycznej. Zwróćmy uwagę, że zahamowanie tępa spadku FEV1 z punktu widzenia EBM nie jest zbyt przekonującym punktem końcowym badania klinicznego, choć akceptowanym, jednym z pięciu, pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach nad COPD, przez tak ważne gremium jak FDA!

Redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego w badaniach klinicznych COPD przywykliśmy przedstawiać jako RR (ryzyko względne - relative risk) i RRR (redukcja ryzyka względnego – relative risk reduction). Wskaźniki te jakkolwiek wygodne, pozwalające ocenić statystyczną istotność, niestety nic nie mówią na temat siły naszej interwencji terapeutycznej. Są ponadto zupełnie niezależne od wyjściowego ryzyka, a to będzie miało zasadniczy wpływ na ocenę sensowności interwencji. Na przykład, ryzyko względne 0.5 może równie dobrze oznaczać, że lek X zredukował śmiertelność w danej populacji badanej z 30 do 15 % jak i, że ten sam lek, w innej populacji z 2% do 1%, z tym, że siła interwencji w pierwszym przykładzie jest 15 razy większa. Pochodną RR jest oczywiście RRR wyrażana w procentach. RR 0.7, oznacza 30% RRR.

Z przyczyn, o których nie wypada mi tu pisać, większość wyników dużych badań klinicznych leków chętniej przedstawianych jest jako RRR, bez rozwinięcia, o jaki wskaźnik chodzi, za to „jak ognia” unika się przedstawienia wyniku w formie wskaźników bezwzględnych wyrażających różnicę pomiędzy ryzykiem w grupie interwencji i w grupie kontrolnej – ARD (absolute risk difference).

Od wielkich populacji badanych ku indywidualnemu choremu.

Często zarzuca się EBM, że „odhumanizowuje” medycynę, gdyż patrzy na skuteczność interwencji przez pryzmat populacji, a nie indywidualnego chorego. To prawda, EBM patrzy na problem interwencji z bardzo szerokiej perspektywy, znacznie szerszej niż indywidualny lekarz w gabinecie. Ale jednocześnie jest najlepszym narzędziem wspomagającym decyzje w codziennej praktyce. EBM preferuje ocenę siły interwencji poprzez wskaźnik NNT (number needed to treat). Matematycznie jest to po prostu bezwzględna różnica ryzyk pomiędzy grupą poddaną interwencji i kontrolną, podniesiona do potęgi minus 1 (ARD-1). Każdy może sam orientacyjnie wyliczyć NNT, o ile autorzy doniesienia z badania klinicznego zamieszczą bezwzględne wartości ryzyka w grupie badanej i kontrolnej, (co jest zresztą powszechnie zalecane, lecz rzadko realizowane!). Piękno wskaźnika NNT polega na tym, że sprowadza on wynik badania klinicznego do niezwykle zrozumiałej formy dla lekarza, a nawet chorego. Odpowiada on na pytanie, ilu chorych muszę poddać leczeniu przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy (najlepiej twardy) punkt końcowy (np. uniknięcie jednego dodatkowego zgonu, zaostrzenia, hospitalizacji)? NNT powyżej 40 oznacza zazwyczaj interwencję na tyle słabą, że bez istotnego znaczenia!

Prześledźmy działanie wskaźnika NNT na przykładzie dwóch wielkich prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących interwencji farmakologicznych w COPD: TORCH (2) i ostatnio opublikowanego badania UPLIFT (11). Są to największe, długookresowe i chyba najdroższe RCT (randomised controlled trials) badania nad lekami w COPD, tzw. landmark studies.

Obydwa akronimy badań obiecywały głęboki przełom w leczeniu COPD. TORCH przyrzekał zabrać nas „w kierunku rewolucji w zdrowiu chorych na COPD”, a UPLIFT obiecywał „zrozumienie odległego wpływu tiotropium na czynność płuc u chorych na COPD” (tłum. własne).

Pomijając fakt, że oba badania zakończyły się porażką w tym sensie, że nie potwierdziły hipotez autorów (pierwszorzędowe punkty końcowe okazały się niewrażliwe na zastosowane interwencje), pomijając również metodologiczne trudności interpretacyjne (podobne w obu przypadkach) wynikające ze znacznego odsetka wypadnięć chorych z obserwacji, co uniemożliwia w praktyce analizę ITT (intend to treat) i błędy w analizie statystycznej (nieuwzględnianie, lub tylko wybiórcze uwzględnianie rzeczywistego czasu ekspozycji na lek), spróbujmy spojrzeć krytycznie na wyniki pod kątem siły interwencji wyrażanej jako NNT. Przyjmijmy pozytywne pod względem

statystycznym wyniki przy wszelkich zastrzeżeniach metodologicznych i zobaczmy, co one oznaczają (tab. 1)?

Tabela 1 Wybrane wyniki badania TORCH i UPLIFT przedstawione w formie ryzyka względnego i bezwzględnych parametrów redukcji ryzyka (2,11).

Badanie/ interwencja	TORCH Salmeterol/flutikazon vs. placebo				UPLIFT Tiotropium vs. placebo			
	RR	p	ARD	NNT	RR	p	ARD	NNT
Zaostrzenia (wszystkie)	0.75	<0.001	28.0	4*	0,86	<0.001	12.0	9*
Hospitalizacje	0.83	0.03	3.0	34*	0.94	0.34	1.0	100*
Śmiertelność ogólna	0.82	0.052	2.6	39***	0.89	0.09	1.60	63**

*przez rok, **przez 4 lata, ***przez 3 lata.

Na przykład w badaniu TORCH (2), wykazano na granicy istotności statystycznej, ponad 17% redukcję względnego ryzyka zgonu w grupie poddanej interwencji lekiem kombinacyjnym, ale tylko ponad 2% redukcję bezwzględną tego ryzyka. Dla niektórych, choć podkreślam - wynik nie jest statystycznie istotny, 17% „zmniejszenie śmiertelności” brzmi wystarczająco dobrze, aby zaakceptować tego typu postępowanie. Tutaj należałoby dokonać dodatkowych zastrzeżeń.

Po pierwsze skuteczność uzyskana w ściśle kontrolowanym badaniu klinicznym zawsze jest wyższa, niż w praktyce klinicznej, a zwłaszcza wówczas, gdy nie można praktycznie przeprowadzić analizy ITT! Po drugie, niestety, jeśli chodzi o działania niepożądane jest wręcz przeciwnie.

Podawanie leku kombinowanego oprócz wymienionych w tab.1 efektów pozytywnych, niestety bardzo istotnie w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko poważnego działania niepożądanego – zapalenia płuc. NNH (number needed to harm) wynosi 13 w ciągu 3 lat. Czyli mamy następującą sytuację: nawet przyjmując (wbrew statystyce), że lek kombinowany nieprzypadkowo wpływa pozytywnie na śmiertelność, to musielibyśmy poddać terapii, co najmniej 39 osób przez 3 lata, w wyniku czego, teoretycznie, uniknęlibyśmy jednego zgonu, ale przy okazji „wyprodukowalibyśmy” dodatkowo zapalenie płuc u trzech chorych. A zapalenie płuc u pacjentów z COPD obarczone jest przecież określoną śmiertelnością! Jeżeli tak spojrzymy na problem, nasz nieuzasadniony optymizm, jestem o tym przekonany, musi ustąpić rzeczowej refleksji, że nie ma sensu chorym podawać leku kombinowanego w nadziei istotnego wpływu na śmiertelność! W badaniu TORCH jest jeszcze do rozstrzygnięcia dodatkowy, istotny problem. Mamy do czynienia z lekiem złożonym. Warto byłoby spróbować odpowiedzieć na pytanie, w jakim stopniu poszczególne składowe preparatu złożonego wpływają na uzyskane wyniki. Takiej pogłębionej analizy dokonali autorzy komentarzy do badania TORCH (1). Analiza czynnikowa tzw. 2x2 pozwoliła oddzielić efekty obu składowych preparatu kombinowanego. Ponad wszelką wątpliwość należy wykluczyć efekt addycyjny, czy też synergistyczny.

Przeważającym źródłem pozytywnego efektu jest tu salmeterol, składowa rozszerzająca oskrzela! Steroid nie dodaje tu nic, lub prawie nic, za to wyraźnie widać, że jest czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie zapaleń płuc! Tym bardziej niepokojący, że tego typu niekorzystny efekt steroidów wziewnych w COPD, potwierdzono również w badaniach epidemiologicznych (5)

Na koniec przyjrzyjmy się zaostrzeniom. Jak wynika z zamieszczonej powyżej tabelki, leki w obu badaniach mają istotny statystycznie i klinicznie pozytywny efekt w postaci redukcji ryzyka zaostrzenia COPD. Nawet odnosimy wrażenie, że siła interwencji preparatu

złożonego jest wyraźniejsza niż cholinolityku. Jak już wspomniano w randomizowanych badaniach kontrolowanych dotyczących chorych na COPD, istotnym problemem metodologicznym jest wypadanie chorych w trakcie długookresowej obserwacji. Dlatego wyniki, co do prawdopodobieństwa zaostrzeń uzyskane w porównywanych równolegle grupach, powinny być odniesione do czasu ekspozycji na lek w danym ramieniu badania, a zignorowanie tego słusznego postulatu zawyża istotność statystyczną ewentualnych różnic ryzyka (8,9). Niestety w badaniu TORCH nie zastosowano się do tego zalecenia. Co ciekawe wątpliwości wokół tego problemu potwierdza fakt, że jeśli spojrzymy na raportowane w publikacji badania zaostrzenia COPD, ale nie jako punkt końcowy skuteczności, lecz jako działanie niepożądane kolekcjonowane tylko w trakcie ekspozycji na badane leki lub placebo, nie widzimy różnic statystycznie istotnych pomiędzy poszczególnymi interwencjami. W badaniu UPLIFT prawdopodobieństwo zaostrzenia było zgodnie z zaleceniami metodologicznymi, ważne ekspozycją na lek i dlatego w tym przypadku wynik wydaje się być znacznie bardziej wiarygodny (9,11).

Od kliniki do ekonomii – a ile nas to będzie kosztować?

Powróćmy w naszych rozważaniach na moment do NNT. Wskaźnik ten ma jeszcze jedną niezwykle przydatną właściwość. Pozwala niemal automatycznie, orientacyjnie oszacować koszt krańcowy (marginalny) związany z interwencją terapeutyczną. Koszt marginalny jest jedną z podstawowych kategorii w ekonomii i mówi nam, jakie nakłady musimy ponieść, aby otrzymać dodatkową jednostkę produktu. W przypadku ekonomiki zdrowia będzie to na przykład odpowiedź na pytanie, o ile więcej muszę wydać, aby np. uniknąć jednej dodatkowej hospitalizacji. Uprośćmy jeszcze nasze rozważania i ograniczmy je jedynie do kosztów samego leku, choć wywoła to protest ekonomisty (i słusznie!). Przeanalizujmy z powyżej zamieszczonej tabelki dane o wpływie terapii kombinowanej FP/SAL na ryzyko hospitalizacji. Widzimy, że interwencja powoduje statystycznie istotny spadek ryzyka względnego. Jednocześnie widzimy, że NNT wynosi 34 na rok, czyli siła interwencji nie jest zbyt duża. A ile musielibyśmy wydać na leki, jako społeczeństwo, aby uniknąć jednej dodatkowej hospitalizacji u chorego na COPD, leczonego preparatem kombinowanym? Odpowiedź bardzo prosta – NNT x koszt leku na rok, czyli $34 \times 12 \times \text{cena urzędowa (288 PLN) opakowania 60 dawek 250/50 leku składającego się z FP i SAL}$. Wynik - aby uniknąć jednej hospitalizacji, w wyidealizowanych warunkach próby klinicznej, musimy na sam tylko lek wydać 117 504 PLN. Podczas, gdy koszt samej hospitalizacji wynosi ok. 5-6 tys. PLN (Jahz-Różyk, 2008).

Gdybyśmy jednak zrezygnowali ze składowej przeciwzapalnej leku, przy założeniu podobnej skuteczności (wszak steroid prawdopodobnie ma mały wpływ na skuteczność), redukujemy koszt uniknięcia dodatkowej hospitalizacji o mniej więcej połowę, do poziomu właśnie 5-6 tys. PLN, a więc technologia zaczyna oszczędzać pieniądze, staje się efektywna kosztowo (value for money)! Niech czytelnicy sami rozsądzą, czy nie moglibyśmy inaczej spożytkować takiej sumy na chorych, biorąc pod uwagę, że np. koncentrator tlenu kosztuje 2400 PLN (www.aparatytlenowe.bluel.pl). Za zaoszczędzoną sumę teoretycznie moglibyśmy zakupić koncentratory tlenu dla 2 chorych, wydłużając im życie i jego komfort. Tak, więc przy tych samych nakładach optymalizując nasze decyzje, uniknęlibyśmy 2 zapaleń płuc i wydłużylibyśmy życie dalszym 2 chorym, gdyż tlenoterapia domowa wydłuża życie chorym o średnio 5 lat (Zieliński i wsp.).

A co ze śmiertelnością? Jeśli uwzględnimy koszty zapaleń płuc, wówczas okaże się, że koszt uniknięcia jednego zgonu zarówno w przypadku FP/SAL, jak i tiotropium są bardzo porównywalne i zawierają się pomiędzy 450-500 tys. PLN, wydatkowanych w ciągu trzech lub odpowiednio czterech lat. Dużo to czy mało? W większości krajów cywilizowanych przyjęto zasadę, że życie ludzkie ratujemy ze środków publicznych, jeśli roczny koszt tego działania w danym kraju nie przekracza kosztów 1 QUALY (rok życia ze skorygowaną jakością) u chorego dializowanego z powodu niewydolności nerek.

Widać wyraźnie, że próba farmakologicznego wpływania na śmiertelność w COPD jest wątpliwa również ekonomicznie. Ostatecznie można z lepszym efektem skoncentrować się na rzuceniu przez chorego palenia, rehabilitacji i tlenoterapii domowej!

Podsumowanie

Starłem się przedstawić czytelnikom na przykładach dwóch największych i najważniejszych badań dotyczących farmakologicznego leczenia COPD pewien sposób podejścia do wyników od strony pogłębionej analizy jakościowej tych badań (critical appraisal). Ostateczne wnioski zgodne z postulatami EBM musiałyby uwzględniać wyniki wszystkich badań RCT na ten temat i wszystkich badań o niższym stopniu wiarygodności (badania kohortowe, case control study), odnalezionych w drodze przeglądu systematycznego. Jednak zakres czasowy i wielkość próbki badanej w rozważanych badaniach są takie, że najprawdopodobniej zmieniają one poprzez decydujący wpływ na wyniki meta- analiz nasze myślenie o farmakoterapii COPD. Potwierdziły, że istotna rola leków rozszerzających oskrzela w objawowym leczeniu COPD, sprowadza się do zmniejszenia duszności i poprawy jakości życia chorych, prawdopodobnie na skutek obniżania oporu oskrzelowego, redukcji objętości zalegającej i hiperinflacji dynamicznej. Nie ma podstaw by lekomy tym, jakkolwiek niezastąpionym, przypisywać inne właściwości. Nie mają one znaczenia dla naturalnego, niekorzystnego przebiegu choroby, nie wpływają na twarde punkty końcowe, poza być może częstością zaostrzeń i oczywiście jakością życia. Który z tych leków powinien być stosowany jako terapia pierwszorzętowa powinny zdecydować wyniki analiz porównawczych typu "head to head". Obecnie wydaje się, że stopniowane leczenie należy raczej rozpoczynać od leków cholinolitycznych (6). Dodanie steroidu wziewnego do LABA jest niecelowe, jeśli nie istnieją ku temu inne przyczyny (np. towarzysząca astma), gdyż nie wpływa on istotnie na poprawę w zakresie twardej punktów końcowych, a zwiększa ryzyko zapaleń płuc i innych działań niepożądanych. Szczególnie, że nie ma podstaw teoretycznych do takiego postępowania (12)! Już tak pobieżna analiza badań wskazuje, że nie powinniśmy pozostawić indywidualnego lekarza w jego pracy bez pomocy, jeśli chodzi o implementację wyników badań klinicznych do codziennej praktyki „przy łóżku chorego”. Konieczny jest wysiłek społeczny w tej dziedzinie, a przede wszystkim postrzeganie EBM jako wielkiej szansy na efektywniejsze leczenie. Ostatecznie tu chodzi o nasze zdrowie i nasze pieniądze, a EBM pomaga nam optymalnie alokować nasze wysiłki, co jest o tyle istotne, że wszystkie zasoby, którymi dysponujemy w medycynie są niestety mocno ograniczone. □

Piśmiennictwo:

1. Barnes PJ, La Vecchia C. Prevention of Death in COPD. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2122. Correspondence.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli Bet al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775–789.
3. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361:449–456.
4. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416–468.
5. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P and Suissa S Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176: 162–166.
6. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE et al. Meta-analysis: Anticholinergics, but not β -agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD. *J Gen Intern Med*, 2006; 21: 1011–1019.
7. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21: 74–81.
8. Suissa S et al. Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2007; 4: 535–542.
9. Suissa S, Ernst P et al Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*, 2008; 31: 927–933.
10. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(12):1439-1450.
11. Tashkin DP et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1543-54.
12. Van Overveld FJ et al. Differences in Responses upon Corticosteroid Therapy between Smoking and Non-smoking Patients with COPD. *J Physiol & Pharmacol* 2006; 57, Supp 4: 273-282.
13. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. *Arch Intern Med*. 2002;162:2197-2202.
14. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM et al. An Update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2006-2010
12. Fitzgerald B. "Non-compliance in adolescents with chronic lung disease: causative factors and practical approach." *Paediatr. Respir. Rev.* 2001; 3: 260-267

Zamknij

Drukuj