

KOMENTÁŘ K PRÁCI J. P. MULHALLA „VYHODNOCENÍ PREFERENČNÍCH STUDIÍ PERORÁLNÍCH INHIBITORŮ FOSFODIESTERÁZY 5. TYPU U EREKILNÍCH DYSFUNKCÍ“

MUDr. Ondřej Trojan

Ordinace psychiatrie a sexuologie, Praha

Urolog. pro Praxi, 2006; 4: 188–189

Autoři v úvodu konstatují, že randomizované kontrolované studie jsou zlatým standardem pro hodnocení bezpečnosti a účinnosti nových léků. Upozorňují, že o **sildenafilcitratu (Viagra) jako prvním z řady PDE₅ inhibitorů je shromážděna velká databáze potvrzující jak bezpečnost, tak účinnost preparátu. Klinických studií o této látce je asi 4x více než těch, jenž se týkají mladších léků tadalafilu a vardenafilu.**

Výzkumní pracovníci stejně jako pacienti se pochopitelně zajímají o přímé srovnání klinických efektů a bezpečnosti těchto 3 dostupných léků.

Americká urologická společnost stanoví, že nelze srovnávat léčebnou odpověď a toleranci, jestliže jsou stavěny na výsledcích z nevhodně navržených či provedených komparativních studií. Návrh studie, kritéria pro zahrnutí do studie, demografická charakteristika, měřítka výsledku a statisticko-analytické techniky se mohou lišit. Dobře navržené překřížené studie by měly obsahovat náhodné rozdělení pacientů do rozdílných pořadí administrace zkoumané látky.

Doba, po kterou studie probíhá, hraje jistě velkou roli, a to zejména u PDE₅ inhibitorů. Při uvědomění si, že randomizované klinické studie sildenafilu trvaly 8–12 týdnů, je, jak autoři upozorňují, problém se Strobergovou studií. V rámci ní byl sildenafil a tadalafil podáván každý pouze po dobu 3 týdnů.

Převedení z předchozího období (carryover efekt) pochází z předešlé léčby a je závislé na pořadí podávání účinné látky. Pacienti mohou být ovlivněni a předjímat léčebné vlastnosti tadalafilu. Tento efekt hrozí především tam, kde nejde o zaslepené studie a pacient i výzkumník vědí, která látka se kdy podává.

Další významný parametr ovlivnění je jistě dávka látky (resp. to, zda jsou srovnávány dávky odpovídající si klinickým účinkem) a instrukce, které pacienti dostanou. Autoři zde citují jinou Strobergovu studii, kdy instrukce velela vzít zprvu 4 dávky sildenafilu, pak 4 dávky vardenafilu a nakonec 8 dávek tadalafilu. Zde pak byla preference tadalafilu zřejmě výzkumníky předeterminována.

Další 2 studie z let 2003 a 2004 mají jinou metodologickou vadu a sice porovnávání neadekvátních dávek léků. Studie srovnávají preference maximální dávky tadalafilu s dávkou odpovídající polovině či čtvrtině maximální dávky u sildenafilu. Je třeba si uvědomit, jak autoři správně konstatují, že také u studie zaměřené na dávkovou preferenci sildenafilu samotného výsledky svědčily ve prospěch vyšších dávek. Naopak, pokud pacienti užívají srovnatelné dávky léků jako v McMasonově studii z r. 2004, preference pacientů vyzní ve prospěch sildenafilu (pacienti užívali maximální dávky sildenafilu a tadalafilu).

Zkrátka tendence pacientů je zapamatovat si (a následně preferovat) látku, které dostávají více nebo ji berou déle. Jen správně navržený a provedený pokus pak může dramaticky redukovat možnost ovlivnění a přinést validní výsledky.

Zhodnocení preference pak rovněž není tak jednoduché, jak by se mohlo zdát. Jednoduchá otázka typu „Které léčbě dáváte přednost?“ nebo „Zlepšila léčba vaši erekci?“ neumí vzít v potaz rozličné rozdíly mezi pacienty. V té souvislosti autoři citují opět Strobergovu studii z r. 2004 a studii Claesovu z r. 2005 a upozorňují na rozličné výsledky, pakliže se celek pacientů ve studii rozdělí dle různých kritérií. V těchto dvou pracích muži starší a ti se závažnější poruchou erekce preferují sildenafil, zatímco mladší a muži s více psychogenní poruchou tadalafil.

Pravděpodobné ovlivnění výsledku je jistě způsobeno i vylučovacími kritérii pro přijetí do studie, proto je třeba tato kritéria náležitě popsat, jen tak se dají vzájemně studie porovnat. Když například některé studie vyloučily ze studií efektivity novějších PDE₅ inhibitorů nonrespondéry na sildenafil a ty, kteří měli výrazné vedlejší příznaky, výsledkem byly samozřejmě údaje zkreslené ve prospěch novějších látek. V preferenčních studiích pak vyloučení nonrespondérů odstraní možnou podskupinu se závažnou poruchou erekce.

Statistická analýza dat může pak být dalším zdrojem nepřesností. Autoři proto doporučují uží-

tí předem daných kritérií, jenž minimalizují možnost ovlivnění a ztrátu statistické síly a které by mohly být následkem oslabení díky neprovedené randomizaci. Například, jak autoři uvádějí, je třeba věnovat pozornost tomu, zda pacienti nedokončivší studii se nějak liší od ostatních apod.

V závěru autoři konstatují, že randomizované kontrolované překřížené studie jsou jednoznačně nejpřínosnější metodou ke zhodnocení účinnosti i preferencí léků k terapii ED. Nicméně každý projekt by měl být velmi zevrubně prozkoumán z hlediska interní validity a externí výpovědní síly. Jako hlavní atributy dobře navržené studie minimalizující ovlivnění výsledků autoři formulují doporučení:

- překříženost studie
- randomizace pacientů
- dvojité slepé uspořádání
- nevylučování předešlých nonrespondérů (event. omezení se jen na pacienty bez zkušeností – treatment naïve)
- randomizace pořadí užívání léků
- použití ekvivalentních dávek léků
- dostatečné vymývací („washout“) období mezi jednotlivými léky
- hodnocení účinnosti na počátku i v konci léčby stejným způsobem
- vyhodnocení preferencí po každém úseku studie
- stejně dlouhá doba pro užívání každého léku
- neutrální, nezavádějící hodnocení preference
- neutrální poučení pacienta
- přesné údaje analýz všech pacientů.

S uvedeným nelze než souhlasit s jedinou možnou výjimkou – pokud totiž srovnáváme dvě látky s různě dlouhou dobou účinku, které by měly jiné instrukce k užívání, je jejich zaslepení poněkud obtížné (pacienti lék poznají podle instrukcí). Tam je pak nutno hledat náhradní řešení např. ve formě falešného placeba.

Jakkoliv se zdá být u mnohých uveřejněných prací závěr jednoznačný, při bližším zkoumání mů-

že být shledán z toho či onoho hlediska problematický. Je dobře, že tento článek stanovuje vysoké požadavky na podobné studie, neboť to může přispět k lepší validitě a tím i snazší orientaci pro lékaře i pacienty.

Renomovaní autoři ve svém článku velmi dobře poukázali na mnohá úskalí preferenčních studií. Na okraj je možno zmínit, že koncem loňského roku byla publikována další studie na toto téma (1).

Nelze pominout, že obsáhlý seznam odkazů v závěru článku pomůže vyhledat literaturu těm, kdo se o problematiku zajímají.

MUDr. Ondřej Trojan

Ordinace psychiatrie a sexuologie
Stroupežnického 6, 150 00 Praha 5
e-mail: sexuologie@centrum.cz

Literatura

1. Eardley, Mirone, Montorsi et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. BJU INTERNATIONAL 2005; 96: 1323–1332.