

Rejestry są ważne

prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska

Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa



Wyniki rejestru XANTUS, pierwszego prospektywnego badania dotyczącego pacjentów leczonych riwaroksabanem w prewencji udaru mózgu, opublikowano 1 września 2015 r. i są one, moim zdaniem, bardzo interesujące i ważne. Z niezrozumiałych powodów, zarówno wyniki, jak i rola rejestrów do niedawna były niedoceniane. Oczekujemy na wyniki badań klinicznych, rzadko oceniamy je krytycznie, przyjmujemy wytyczne towarzystw naukowych, a rejestr wydaje się czymś prostym i mającym niewielkie znaczenie dla postępu medycyny. Przypomnę, że wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), które są jednocześnie wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, powstają na podstawie opublikowanych, poprawnych metodologicznie wyników badań naukowych (ryc. 1). Badania, na podstawie których opracowuje się wytyczne, to najczęściej wieloośrodkowe, prospektywne badania randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Badania naukowe, których celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego produktu medycznego lub nowej techniki medycznej, nazywają się badaniami klinicznymi i są prowadzone kilkuetapowo [1]. Warunkiem rozpoczęcia kolejnej fazy badań jest zakończenie fazy poprzedniej.

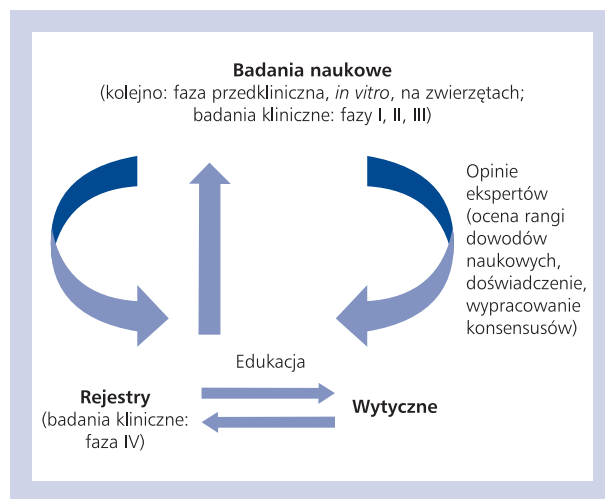
Badania fazy I polegają na ocenie bezpieczeństwa i są przeprowadzane wśród zdrowych ochotników. Dotyczą one niewielkiej grupy kilkudziesięciu osób, u których ocenia się metabolizm, toksyczność, interakcje, co pozwala na ustalenie dawkowania substancji. Badania te są poprzedzone oczywiście badaniami przedklinicznymi: laboratoryjnymi — *in vitro* i badaniami na zwierzętach [1].

Faza II to ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji, ale również jej metabolizmu w zależności od wieku i płci. Badanie przeprowadza się w grupie kilkuset ochotników — pacjentów chorujących na chorobę, w której lek ma być stosowany. Badania są wykonywane metodą podwójnie ślepej próby, a wyniki porównuje się z placebo lub lekiem referencyjnym stosowanym w konkretnym schorzeniu [1].

Faza III to również badania wykonywane metodą podwójnie ślepej próby, ale przeprowadzane w większej populacji pacjentów, na ogół kilkutyśycznej, i obejmujące odległą, co najmniej roczną obserwację. Kolejne fazy badań mogą być prowadzone po uzyskaniu pozytywnego wyniku wszystkich

poprzednich. Badania III fazy są niezbędne dla zarejestrowania i rozpowszechniania nowego leku. Tak przeprowadzone kolejne fazy badań pozwalają na zdefiniowanie grup pacjentów, które odniosą korzyści ze stosowanej terapii [1].

Ostatnia, IV faza badań dotyczy leków dostępnych w sprzedaży. Służy ona potwierdzeniu wszystkich wcześniejszych wyników, a dodatkowo badane mogą być nowe wskazania dla zarejestrowanych leków [1]. Rejestry odgrywają rolę szczególną. W odróżnieniu od zaplanowanych badań klinicznych, z określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, rejestry pokazują to, co dzieje się w codziennej praktyce klinicznej. Z jednej strony pozwalają ocenić, na ile są przestrzegane wytyczne towarzystw naukowych, a z drugiej, pokazują skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w niewyselekcjonowanej populacji, w długiej obserwacji nieprzebiegającej w rytmie badania klinicznego. Liczebność grupy i dobrze zaplanowane punkty końcowe zwiększają wartość rejestrów. Oczywiście ich znaczenie zależy również od tego, czy są rejestrami prospektywnymi, czy retrospektywnymi. Badania prospektywne, czyli takie, w których w zaplanowanym badaniu punkty końcowe pojawiają się w badanej populacji w przyszłości w stosunku do początku obserwacji, mają znacznie większą wartość naukową od retrospektywnych. W badaniach retrospektywnych przyczyn zdarzeń poszukuje się w przeszłości, co oznacza, że *post factum* ustala się początek badania i zakres



Rycina 1. Zasady tworzenia wytycznych towarzystw naukowych

zbierania danych. Dane pochodzą z informacji gromadzonych np. w bazach danych.

W ostatnich latach właśnie do prospektywnych badań rejestrowych przywiązuje się ogromną wagę, dlatego też opublikowanie wyników prospektywnego rejestru XANTUS jest tak ważnym wydarzeniem. Oczywiście rejestry też mają ograniczenia; krytycy zarzucają im preselekcję wynikającą z konieczności podpisania zgody na uczestniczenie w nich. Sugerują, że zgodę wyrażają osoby bardziej zagrożone. Ponadto lekarze mogą wpływać na preselekcję. Kolejną potencjalną wadą może być trudność w uzyskaniu kompletnych danych w obserwacji odległej, a także często brak możliwości korelacji zdarzeń z wyjściowymi danymi (np. czynnikami ryzyka).

Mimo to rejestry jako badania w „realnym świecie” dostarczają znacznie więcej informacji dotyczących rozmaitych sytuacji klinicznych niż badania kliniczne.

Doustne antykoagulanty, nie z grupy antagonistów witaminy K (DAnonVKA) są lekami stosowanymi stosunkowo krótko. W badaniach z każdym z zarejestrowanych DAnonVKA wykazano porównywalną do referencyjnej, czyli do warfaryny, skuteczność, ale większe bezpieczeństwo leczenia. Zarówno apiksaban, jak i dabigatran i rivaroksaban zmniejszały w porównaniu z warfaryną częstość występowania udarów krwotocznych [2–4]. Należy pamiętać, że wszystkie badania z DAnonVKA, które stały się podstawą rejestracji, a potem zmiany wytycznych ESC, były zaplanowane jako badania *non inferiority*, czyli mające wykazać porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Do każdego z badań włączono kilkanaście tysięcy chorych. Aby wykazać przewagę DAnonVKA, badana populacja musiałaby być wielokrotnie większa. Również w tym kontekście wyniki rejestrów dotyczących stosowania DAnonVKA są bardzo istotne. Z kolei liczba osób leczonych za pomocą DAnonVKA z powodu różnych wskazań rośnie w ogromnym tempie; np. z kalkulacji na podstawie IMS Health MIDAS z grudnia 2014 r. wynika, że na świecie rivaroksaban jest stosowany u ponad 13 mln pacjentów w siedmiu wskazaniach.

Dotychczas opublikowane wyniki rejestru drezdeńskiego [5] dotyczyły wszystkich leków z tej grupy stosowanych w różnych wskazaniach w populacji niemieckiej, natomiast rejestr duński był badaniem retrospektywnym i dotyczył leczenia dabigatranem [6]. Trwa obecnie największe badanie rejestrowe w populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF) — badanie GARFIELD [7]. Będzie do niego włączonych 57 000 chorych; dotychczas włączono 45 000 w 35 krajach, w tym jedynie 5000 to pacjenci włączeni retrospektywnie. Prospektywny rejestr obejmuje chorych z nowo rozpoznany AF. Metodyka rejestru sprawia,

że będzie on źródłem wielu unikalnych danych. Obecnie zakończono kohortę 4., do której dane zbierano w latach 2014–2015. Leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną stosuje obecnie 34,1% chorych z AF, a DAnonVKA z towarzyszącą terapią przeciwplatekową lub bez niej — 37% pacjentów, podczas gdy w kohorcie 1. w latach 2010–2011 było to odpowiednio 53,2% i 4,2% osób. Wskazuje to nie tylko na lepsze przestrzeganie wytycznych, ale również na obecnie powszechne wykorzystanie DAnonVKA.

W rejestrze XANTUS pacjenci charakteryzowali się małą liczbą zdarzeń: udaru mózgu, powikłań zakrzepowozatorowych, a także, co się z tym wiąże, dużych krwawień. Jednak nie można zapominać, że była to populacja relatywnie niskiego ryzyka udaru mózgu: średnia i mediana wg skali CHADS₂ wynosiła 2,0, a wg CHA₂DS₂-Vasc średnia 3,4, a mediana 3,0 punkty; 13% chorych z rejestru miało 0 lub 1 punkt, a tacy chorzy nie byli włączani do badania ROCKET-AF.

Podsumowując, rejestr XANTUS potwierdza stosunek korzyści do ryzyka leczenia rivaroksabanem wykazany w badaniu III fazy ROCKET-AF. Oczywiście badania nie mogą być ze sobą porównywane ze względu na kryteria włączenia/wyłączenia i sposób ich prowadzenia, ale wyniki z badania w „realnym świecie” stanowią znakomitą wskazówkę dla lekarzy podejmujących decyzje u konkretnego chorego.

Konflikt interesów: Członek grup doradczych, honoraria za wykłady, fundusze na badania naukowe: Bayer, Boehringer Ingelheim, honoraria za wykłady: BMS/Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1887–1892.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; for the RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
5. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC Registry. *Blood*, 2014; 124: 955–962.
6. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2264–2273.
7. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P et al.; for the GARFIELD Registry Investigators. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD). *Am Heart J*, 2012; 163: 13–19.