

Recept, který neselže? Metaanalýzy v nefrologii

Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R. An infallible recipe? A story of cinnamon, soufflé and metaanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 2729–2732.

Van Biesen a spol. se v článku s poněkud tajemným názvem „Recept, který neselže? Příběh o skořici, nákypu a metaanalýze“ zamýšlejí nad metaanalýzami v nefrologii a přirovnávají jejich užití k užití koření (skořice) při pečení nákypu.

Recept od Escoffiera (pozn. Auguste Escoffier byl nekorunovaný král francouzských kuchařů a gurmětů) – V proudu medicíny založené na důkazech hrozí, že se technika metaanalýzy stane „kamenem mudrců“, jak proměnit nejistá fakta v solidní a důvěryhodné důkazy. Pomocí rituálu pečlivě provedených metodologických a matematických úkonů se mohou výsledky jevit velké části čtenářů jako nezpochybnitelná pravda. Díky tomuto kouzlu došlo v medicíně k explozi metaanalýz na nejrůznější témata a jejich růst má exponenciální charakter. Metaanalýzy mají samozřejmě své místo ve vědě a výzkumu. Podobně jako koření, které pokud je užito u správného pokrmu a v přiměřeném množství, může dodat chuť a způsobit proměnu „jídla“ v „delikátní pokrm“. Dobře provedené metaanalýzy mohou být značným přínosem pro stanovení obecných doporučení či k zodpovězení dobře definovaných otázek. Mohou rovněž poskytnout stručný vizuální přehled v specifické oblasti výzkumu. U randomizovaných kontrolovaných studií, ve kterých je často počet uskutečněných událostí nižší než událostí očekávaných (např. z důvodu vyřazení komorbidních pacientů) dochází ke snížení statistické váhy studie a interpretace negativního výsledku zůstává nejednoznačná (absence rozdílu dvou typů léčby, či statisticky poddimezovaná studie?). Díky metaanalýze lze v těchto případech zvýšit sílu studie: pokud kompilace různých rozsáhlých studií nenaznačuje rozdíl ve výsledcích dvou typů léčby, lze předpokládat, že pokud rozdíly existují, jsou patrně klinicky zanedbatelné. Avšak podobně jako v případě skořice, která je-li užita nadměrně, může zkazit celkovou chuť, je třeba použití metaanalýz omezit na rozumnou míru. V této souvislosti je třeba zmínit rozdíl mezi metaanalýzou a systematickým přehledem. U systematického přehledu jsou uvedeny dostupné důkazy s uvedením kritérií, podle kterých byly informace získány. Závěr přehledu bývá do značné míry subjektivně zabarvený, avšak s tou výhodou, že čtenář je seznámen s podmínkami a kritérii vedoucími k zařazení (či vyřazení) vybraných informací. To, že není uveden „digitální“ závěr (např. číslo či grafické znázornění), může být určitým tlakem na čtenáře, aby aktivně vyhodnotil konečný závěr a zaujal vyváženější postoj. Na druhé straně metaanalýza je formalizovaná matematická procedura, založená na přísných předpokladech, která umožňuje předložit údaje v objektivizované podobě. Závěrečným výstupem je číslo či grafická prezentace, svádějící čtenáře k přeskočení různých úvah a k přijetí závěru bez dalších úprav. Samotná metodologie metaanalýz není chybná, nesprávným však může být konkrétní způsob jejich užití. Samotný recept (od Escoffiera) také ještě nezaručuje zhotovení chutného pokrmu.

Výběr přísad – Kvalitní metaanalýza může být realizována pouze na podkladě vysoce kvalitních studií, nejlépe randomizovaných kontrolovaných. Pokud jsou takovéto studie statisticky poddimezované, může být jejich kompilace ve formě metaanalýzy přínosem. Nedostatek kvalitních studií nelze nahradit metaanalýzou, tak jako pro zhotovení kvalitního pokrmu jsou nezbytné kvalitní suroviny. Při velmi malém počtu kvalitních studií hrozí vznik malých meta-

analýz, jejichž závěry mohou být přeceňovány. Pokud dochází ke změně závěrů metaanalýzy při přičlenění či vypuštění jedné studie, nabízí se otázka, jaká je skutečná cena výsledků. Je možno předpokládat, že situaci dále ovlivňuje určité zkreslení/zaujatost (bias) vůči publikaci studií s negativním výsledkem; studie s tímto typem výsledku pak nejsou do metaanalýzy zahrnuty. Bohužel lze jen obtížně odhadnout, jak významně se tento druh zkreslení uplatňuje.

Okrojení přísady – Jednou z možných cest, jak se vyrovnat s nedostatkem kvalitních studií, je včlenit do metaanalýzy všechny studie, avšak přisoudit jim určitou váhu s ohledem na konečný výsledek. Ačkoli může tato praxe na první pohled budit dojem vědecké objektivnosti, lze si těžko představit, že zahrnutí špatných studií může vyústit v kvalitní výsledky. Zde se nabízí kulinářská paralela, kdy přidáním zkažených vajec nelze v žádném případě vytvořit chutný pokrm. Kvalitu studií skutečně nelze nahradit kvantitou (nekvalitních) studií. Např. Tonelli a spolupracovníci (Tonelli et al., 2002) v metaanalýze věnované kontinuálním versus intermitentním metodám náhrady funkce ledvin sice vyhodnotili 116 studií, ze kterých však pouze šest mělo charakter randomizovaných kontrolovaných studií a z nich pouze tři byly publikovány *in extenso*.

Není sýr jako sýr – Metaanalýza by měla kompilovat studie (randomizované kontrolované), které jsou zaměřeny na řešení stejné, dobře definované a vymezené otázky. Ačkoli se tento předpoklad zdá být samozřejmý, dochází často k situaci, kdy jsou sice do metaanalýzy zahrnuty studie porovnávající např. léčbu A s léčbou B, avšak v různých kombinacích s léčbou X, Y a Z. Kompilace různých protokolů tak může vést ke zcela mylným interpretacím.

Špetka harishy – Pokud je k průkazu určité hypotézy zapotřebí velkého počtu pacientů, znamená to, že celkový dopad/účinek je slabý. Výsledky metaanalýz by měly zahrnovat jako doplňkovou informaci údaj o nezbytném počtu léčených či nezbytném rozsahu léčebného účinku. Pokud je udávána hodnota *p*, je třeba si uvědomit, že tento údaj poskytuje informaci statistickou, nikoli však klinickou. Závěrem je možno uvést, že metaanalýzy mohou mít značnou cenu, pokud jsou použity korektním způsobem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Odlehčeně pojatá úvaha Van Biesena o metaanalýzách, prošípokovaná kulinářskými příklady, poukazuje na roli metaanalýz ve vědecké a výzkumné argumentaci a dává příklady možných úskalí. Ačkoli je úvaha zaměřena obecněji, je její platnost pro nefrologii zvláště zřetelná. Důvodem je především skutečnost, že ve srovnání s jinými obory klinické medicíny je zde počet kvalitních klinických studií (typu randomizovaných kontrolovaných) relativně nízký. Zatímco soubory pacientů testovaných v rámci intervenčních studií v kardiologii dosahují běžně několika tisíc pacientů, jsou soubory v nefrologických studiích obvykle podstatně menší. Tento „handicap“ je zvláště patrný v některých dílčích oblastech, jako je např. léčba glomerulopatií, peritoneální dialýza apod., ve kterých jsou počty pacientů a priori poměrně nízké (např. ve srovnání s počty hemodialyzovaných pacientů). Správná příprava a metodologie při tvorbě metaanalýz či jejich správná interpretace jsou o to více naléhavé. Značně kritický postoj ke kvalitě metaanalýz a systematických přehledů v nefrologii zaujímají i další autoři. Mrkobrada a spol. se v nedávno publikovaném článku zabýval metodologií systematických přehledů v nefrologii a zjistil, že z 90 systematických přehledů publikovaných v roce 2005 (z toho 60 věnovaných léčbě) měla více než polovina (54 %) zásadní metodologické nedostatky (Mrkobrada, 2008). Nejčastějším problémem byla neschopnost řádně zhodnotit metodolo-

gickou kvalitu zahrnutých primárních studií a neschopnost minimalizovat „bias“ při zahrnutí studie či studií do přehledu. Pouze 2 % přehledů (zahrnujících randomizované kontrolované studie) plně vyhovovala doporučením pro tvorbu přehledů. Rovněž jen menšina odborných časopisů (4/48) uplatňuje společně přijaté směrnice (consensus guidelines) pro tvorbu a publikaci přehledů a přináší přehledy vyšší kvality.

Z toho, jak se autor komentovaného článku poměrně kriticky vyjadřuje o různých nedostacích spojených s tvorbou či interpretací metaanalýz na druhou stranu nikterak nevyplývá, že by metaanalýzy neměly svůj význam. Stručně lze podmínky pro správné uplatnění metaanalýz shrnout následovně: řešená otázka by měla být dobře definovaná a relevantní; zahrnuté studie by měly být kvalitní (nejlépe randomizované kontrolované) a homogenní; výsledky by měly být interpretovány spíše ve smyslu nezbytného počtu léčených či rozsahu účinku než na podkladě hodnoty *p* samotné; autoři by měli diskutovat spíše klinické než statistické výsledky. Je zřejmé, že čtenář si musí vytvořit názor na danou problematiku z různých informačních zdrojů, které by neměly zůstat omezeny na metaanalýzy.

Je nepochybné, že interpretace výsledků klinických studií je poměrně složitou záležitostí a v tomto směru jsou metaanalýzy studií pouze „špičkou ledovce“. Singh recentně navrhl model originální konceptní platformy pro posuzování klinických studií (Singh, 2008). Tato platforma zdůrazňuje význam statistického hodnocení studie, stejně tak jako klinické relevance možného (léčebného) účinku. Lze očekávat, že diskuse na toto téma bude živá a lze doufat, že přispěje k vyšší kvalitě klinických studií i jejich přehledů.

Literatura

- Mrkobrada M, Thiessen-Philbrook H, Haynes RB, et al. Need for quality improvement in renal systematic reviews. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1102–1114.
- Singh AK, Kelley K, Agarwal R. Interpreting results of clinical trials: a conceptual framework. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1246–1252.
- Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. Am J Kidney Dis 2002;40:875–885.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu

Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, Rangel LJ, Aspinwall R, Niaudet WP, Ozen S, David A, Velinov M, Bergstralh EJ, Bae KT, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Sampson JR, Dawson BD, Harris PC; CRISP Consortium. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. Kidney Int 2008;74:1468–1479.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je častou příčinou chronického selhání ledvin (CHSL) vyvolaného postupnou tvorbou cyst a zvětšením ledvin. PCHLAD je geneticky heterogenní onemocnění s genem PKD1 (46 exonů; 16p13.3) odpovídajícím přibližně za 85 % případů a PKD2 genem (15 exonů; 4q21) odpovídajícím asi za 15 % případů. V bezprostřední blízkosti genu PKD1 leží gen TSC2, nejčastější gen pro tuberózní sklerózu (TS), dědičné onemocnění autosomálně dominantního typu vyznačující se tvorbou benigních hamartomů v různých orgánech a pestrými symptomatologií odrážející multiorganový charakter postižení (příznaky neurologické, kožní, renální aj.). Převážná část genu PKD1 (~kb, exony 1–33) leží v oblasti, která je intrachromosomálně, segmentálně duplikovaná se šesti PKD1-like pseudogeny (PKD1P1–P6) lokalizovanými v 16p13.1. Tyto pseudogeny mají 99% sekvenční totož-