

## Evaluarea studiilor terapeutice

Dr. O. SGARBURĂ<sup>1</sup>, Asist. Univ. Dr. B.O. POPESCU<sup>2</sup>, Prof. Dr. O. BĂJENARU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Psihologie Medicală și Psihosomatică, UMF Carol Davila, București

<sup>2</sup>Catedra de Neurologie, S.U.U.B., Facultatea de Medicină, UMF Carol Davila, București

### REZUMAT

Studiile terapeutice reprezintă o preocupare majoră a lumii medicale: atât a medicilor, cât și a agențiilor farmaceutice, firmelor producătoare sau companiilor de studii clinice. Standardele metodologice ale unor astfel de studii au crescut în ultimul timp, iar societățile academice sunt preocupate de realizarea unor ghiduri terapeutice care să sintetizeze rezultatele lor. Totuși viteza cu care este revizuită literatura este mai mică decât viteza cu care ajung să fie utilizate în practică medicamente. De aceea este important pentru medici să cunoască tipurile de studii terapeutice și criteriile validității și utilității lor.

**Cuvinte cheie:** Medicină bazată pe dovezi; tratament; intention-to-treat; NNT; RCT

### ABSTRACT

Therapeutical studies are a main concern for the entire healthcare community: doctors, pharmaceutical agencies, producers and clinical research companies are all involved in the decision-making process concerning the most useful drugs on the market. The methodological standards of such studies have undergone a long process of improvement while the academic societies have produced reviews and therapeutic guides that synthesize the therapeutic knowledge. However the velocity of literature reviewing is lower than the velocity of drug use in practice. Therefore it is important for doctors to know the main therapy study types and the criteria for validity and usefulness.

**Key words:** Evidence-based medicine; therapy; intention-to-treat; NNT; RCT

**A**gențiile de publicitate știu: reclama se bazează pe 3 verbe esențiale așezate în orice ordine – *do, learn, like* (încearcă produsul, află despre produs, preferă produsul). Dacă pentru produsele obișnuite casnice, cosmetice sau comestibile, obiectul reclamei poate fi încercat înainte de a fi cunoscut și preferat, atitudinea medicilor față de medicamente poate adopta un singur scenariu – *learn, like, do*. Altfel spus, utilizarea unui medicament în practică nu se poate realiza, din punct de vedere etic, decât după ce medicul s-a informat despre medicamentul respectiv din studii corespunzătoare, realizate temeinic (*learn*), i-a plăcut ceea ce a aflat din studii considerând că este important de știut (*like*) și a hotărât să utilizeze produsul în clinică la pacienții adecvați (*do*).

Aceste 3 verbe din publicitate corespund în cazul studiilor terapeutice celor trei întrebări fundamentale:

1. Rezultatele acestui studiu terapeutic sunt valide?

2. Rezultatele valide ale acestui studiu sunt importante?

3. Dacă rezultatele sunt valide și importante, atunci ele pot fi aplicate pacientului meu?

Înainte de a începe să detaliez modul în care clinicianul poate răspunde celor trei întrebări, trebuie să clasificăm studiile terapeutice în funcție de tipul lor (tabelul 1):

- Studiile terapeutice individuale (de obicei trialuri randomizate și controlate RCT – orb sau dublu orb)
- Recenziile sistematice și metaanalizele (se bazează pe mai multe RCT individuale)
- Analizele de decizie clinică
- Analizele economice.

Parcursul literaturii dedicate terapiei ar trebui să înceapă de la recenziile sistematice care sunt plasate la un nivel ridicat al dovezilor și pot oferi un grad de recomandare demn de luat în considerare. □

**Tabelul 1 – Descrierea principalelor tipuri de studii terapeutice**

Tipul studiului	Caracteristici
Studii terapeutice individuale	Trialuri randomizate controlate (RCT), cu design orb sau dublu-orb
Recenzii sistematice	Analiza sistematică a tuturor studiilor privind un anumit tratament, poate aplica o serie de calcule statistice tuturor loturilor investigate în studii atunci când acestea sunt similare (meta-analiză). Oferă o recomandare de utilizare a tratamentului de tip A, B, C, D însoțită de nivelul de evidență.
Analize de decizie clinică (CDA- clinical decision analysis)	Comparația diferitelor strategii terapeutice într-o boală. Se finalizează cu un algoritm de decizie terapeutică
Analize economice	Analize de oportunitatea costului, cost-eficiență, cost-beneficiu, cost-utilitate. Un indicator frecvent utilizat este QALY (quality-adjusted life-years): ani de viață ajustați pentru calitatea vieții.

## STUDIILE INDIVIDUALE

### Validitatea rezultatelor

Pentru a putea să discernem dacă rezultatele unui studiu terapeutic individual sunt valide trebuie să răspundem la 5 întrebări majore și la 2 întrebări minore (Sackett et al., 2000; Straus et al, 2005). Prezentăm în continuare aceste întrebări cu mențiunea că, în timp, odată cu dezvoltarea metodologiei studiilor, aspectele minore au căpătat importanță și deci ne putem aștepta ca întrebările considerate astăzi de finețe să devină criterii majore.

Întrebări de bază:

1. Alocarea pacienților unui tratament s-a realizat randomizat?
2. Randomizarea a rămas necunoscută de către personalul care a inclus pacienții în studiu?
3. La începutul studiului, grupurile au fost similare?
4. Urmărirea pacienților a fost suficient de lungă și de completă?
5. Toți pacienții au fost analizați în grupul la care au fost repartizați randomizat?

Întrebări de finețe:

6. Pacienții, clinicienii și personalul din studiu au rămas orbi la tratament?
7. Grupurile au fost tratate la fel, cu excepția tratamentului experimental?

### 1. Randomizarea pacienților

Medicina bazată pe dovezi recomandă cu perseverență utilizarea studiilor randomizate în locul celor observaționale. Nivelul de evidență al celor două tipuri de studii este diferit, fiind categoric în favoarea trialurilor randomizate controlate. Este firesc să ne întrebăm care sunt argumentele științifice ale unei astfel de diferențieri.

În studiile observaționale repartizarea pacienților în grupul de tratament sau în cel de placebo se face în funcție de preferințele medicului sau pacientului. Chiar dacă medicul nu este conștient că repartizează în lotul de tratament un anumit tip de pacienți, el operează totuși o selecție. Adesea sunt incriminați în această selecție factori precum: simptomatologia, severitatea bolii, comorbidi-tățile, alte medicamente utilizate. Aceste elemente pot fi, de fapt, factori de prognostic ce influențează evoluția tratamentului. Dacă factorii de prognostic nu sunt egal distribuiți în cele două loturi atunci rezultatele studiului terapeutic sunt influențate de această inegalitate. În afară de factorii de prognostic cunoscuți sau pe care îi intuim, pot exista factori de prognostic la care nu ne-am gândi. De aceea singura cale prin care putem înlătura inegalitatea de distribuție a oricăruia dintre factorii de prognostic cunoscuți și necunoscuți este hazardul care presupune o repartizare randomizată a pacienților în cele două loturi (Altman et al, 1999).

Există exemple care confirmă aceste date teoretice. În urma studiilor observaționale, deschise, s-a considerat mult timp că în sindromul Guillain-Barré corticoterapia este utilă, iar asocierea corticoterapie-imunoglobuline este mai eficientă decât utilizarea intravenoasă doar a imunoglobulinelor (Goodall JA, 1974, The Dutch Guillain-Barré Study Group, 1994). Studiile randomizate și controlate, analizate în recenzia sistematică Cochrane (van Koningsveld R, 2004, Hughes RA, 2006), au arătat că metilprednisolonul folosit singur agravează prognosticul bolii, iar utilizarea corticoizilor în asociere cu imunoglobulinele nu modifică efectul asupra bolii obținut doar de imunoglobuline.

Metodele de randomizare în trialurile clinice sunt: randomizarea simplă, în bloc, stratificată și în bloc, minimizarea. Randomizarea simplă poate utiliza numere aleatorii. În general se utilizează o listă de numere aleatorii generată de computer. Aceasta se poate găsi pe Internet (reproducere parțială în figura 1). Dacă este nevoie de două grupuri de pacienți, se hotărăște ca numerele pare să reprezinte lotul a (ex. corticosteroizi + Ig i.v.), numerele impare lotul b (ex. numai Ig i.v.). Se

```
39634 62349 74088 65564 16379 19713 39153 69459 17986 24537
14595 35050 40469 27478 44526 67331 93365 54526 22356 93208
30734 71571 83722 79712 25775 65178 07763 82928 31131 30196
64628 89126 91254 24090 25752 03091 39411 73146 06089 15630
42831 95113 43511 42082 15140 34733 68076 18292 69486 80468
80583 70361 41047 26792 78466 03395 17635 09697 82447 31405
```

**Figura 1 – Exemplu de listă de numere alocate randomizat**

trage la sorți punctul de pornire, iar apoi se determină lungimea secvenței de numere. Spre exemplu, dacă trebuie să obținem două loturi diferite lungimea secvenței  $N = 2xm$ , unde  $m$  este numărul de pacienți doriți în fiecare grup. Pentru exemplul de mai sus, să presupunem că doresc 10 pacienți în fiecare grup, deci  $N = 20$ , iar cifra de pornire este trasă la sorți ca fiind situată în rândul 2, coloana 14 (numărul care apare în bold). Secvența de 20 de cifre și loturile corespunzătoare apar în figura 2. Se poate observa că în acest fel au fost alocați 11 pacienți lotului b și numai 9 lotului a, ceea ce constituie unul dintre dezavantajele metodei.

69 27478 44526 67331 933  
abababaaabaabbbbbb

**Figura 2**  
Alocarea pacienților în exemplul din articolul nostru

Alte modalități de randomizare au un design mai complicat și nu le vom explica în continuare deoarece cunoașterea noțiunilor de medicină bazată pe dovezi presupune înțelegerea critică a studiilor, nu realizarea lor. Totuși considerăm că este necesară înțelegerea randomizării simple și cunoașterea avantajelor și dezavantajelor fiecărei metode de randomizare deoarece calitatea randomizării poate diferenția RCT-urile între ele. Principalele avantaje și dezavantaje sunt figurate în tabelul 2 (după Machin și Campbell).

Atunci când pentru un anumit scenariu clinic nu există studii randomizate controlate care să răspundă întrebării noastre, putem urma piramida nivelurilor de evidență. Dacă un studiu nerandomizat a ajuns la concluzia că un tratament este ineficient sau dăunător, este foarte probabil ca rezultatele studiului să fie corecte. De cele mai multe ori, greșelile studiilor nerandomizate sunt rezultate fals pozitive (consideră eficient un tratament care în realitate nu este eficient), nu fals negative. De aceea ne putem bizui pe concluziile de tip negativ.

## 2. Repartizarea și personalul din studiu

Este necesar să știm dacă randomizarea a fost ascunsă și față de clinicienii și personalul care a inclus pacienții în studiul terapeutic respectiv. Dacă repartizarea a rămas necunoscută atunci nu au fost influențate nici loturile de pacienți. Dacă medicii știau cărui lot îi va reveni următor caz inclus este posibil ca selecția sau efectul descris să fie distorsionate.

Studiile nu specifică întotdeauna acest detaliu. Dacă randomizarea s-a făcut prin telefon, putem presupune că ea a rămas necunoscută de clinicieni.

## 3. Similaritatea loturilor

Este foarte important de urmărit într-un studiu dacă grupurile au fost similare la începutul studiului din toate punctele de vedere semnificative pentru prognostic, mai puțin tratamentul cercetat. În principiu randomizarea oferă o distribuție echilibrată a factorilor de prognostic. Totuși, așa cum am arătat la diferitele metode de randomizare, în unele cazuri poate apărea o distribuție inegală a factorilor de confuzie sau prognostic. Atunci când în urma randomizării a apărut o astfel de distribuție inegală a factorilor de prognostic, analiza statistică se poate face stratificat, eliminând confuzia.

## 4. Urmărirea pacienților

După ce am aflat dacă studiul a fost randomizat și dacă randomizarea a fost de calitate, ne interesează dacă toți pacienții care au intrat în studiu au fost luați în calcul la finalul studiului. Este important ca toți pacienții care au intrat în studiu să fie urmăriți până la ieșirea din studiu. Dacă o parte dintre pacienți au fost pierduți din urmărire numim acest lucru „drop out”, iar o rată mică de drop out ne garantează calitatea studiului. De ce nu este indicat să pierdem pacienți din urmărire? Există mai multe moduri în care pierderea pacienților din evidență afectează veridicitatea concluziilor:

Tabelul 2 – Avantajele și dezavantajele principalelor metode de randomizare

Tip	Avantaje	Dezavantaje
Simplă	Ușor de utilizat	Poate genera loturi inegale
	Nepredictibilă	Poate să nu echilibreze factorii de prognostic
În bloc	Asigură număr aproape egal de pacienți în fiecare grup	Poate să nu echilibreze factorii de prognostic
		Ușor predictibilă
Stratificată și în bloc	Asigură număr aproape egal de pacienți în fiecare lot și echilibrează factorii de prognostic	Poate echilibra doar câțiva factori de prognostic
		Ușor predictibilă
Prin minimizare	Poate echilibra câțiva factori de prognostic	Necesită ca toate caracteristicile pacienților anterior incluși să fie disponibile (dificilă)
		Potențial predictibilă și nu strict aleatorie

- a. Dacă pacienții din drop-out s-au pierdut din cauza efectelor adverse ale tratamentului, atunci absența lor din analiza statistică ar conduce la o supraestimare a beneficiului adus de tratament;
- b. Dacă pacienții din drop-out s-au pierdut din cauza decesului trebuie cunoscută această situație, deoarece decesul poate avea legătură cu tratamentul sau poate fi cauzat de un eveniment independent de tratament (ex. un accident de circulație, de muncă etc.).

Care este limita acceptabilității pierderii din urmărire?

Așa cum am arătat și în articolul privind studiile prognostice (Sgarbură et al, 2006), există câteva reguli. O pierdere mai mare de 20% dintre pacienți aduce prejudicii serioase calității studiului. Jurnalele de calitate nu publică studii cu follow-up mai mic de 80% (de ex., ACP Journal Club și Evidence Based Medicine, după Straus et al.)

Nu este de ajuns ca toți pacienții să fie urmăriți. Ei trebuie urmăriți un timp suficient de lung pentru a ne da seama de efectele tratamentului. Un studiu privind un medicament anti-epileptic care are urmărire 100% la o lună este categoric neconcludent.

Un studiu publicat în 2003 în *New England Journal of Medicine* (Krack et al.) prezintă evoluția pacienților cu stimulare cerebrală profundă la 5 ani de la intervenție. Dintre cei 49 de pacienți înrolați, 4 au fost pierduți la follow-up ceea ce înseamnă 8,16%. În studiu au decedat 3 pacienți (6,12%). În conformitate cu regula „dar dacă...” (Sgarbură et al., 2006), putem evalua cel mai prost scenariu („worst case scenario”) presupunând că pacienții pierduți din observație au decedat și ei. Atunci rata de deces este de 14,28%. Pentru eșantionul de 49 de pacienți din studiu între cele două procente nu există o diferență semnificativă ( $p$ -value = 0.18).

Un studiu publicat în 2006 în *New England Journal of Medicine* (SAINT1 trial investigators) cercetează eficacitatea NXY-059 în accidentul vascular acut ischemic într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo. Rezultatele sunt evaluate la 90 de zile cu ajutorul scalei Rankin modificate pentru dizabilitate și cu ajutorul indicelui Barthel și s-au realizat evaluări clinice intermediare la 24 și 72 ore, 7 și 30 de zile. Rezultatele arată că s-a înregistrat o diferență semnificativă în ceea ce privește reducerea dizabilității între pacienții tratați cu NXY-059 și cei tratați cu placebo, dar nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește alte criterii. Pentru urmărirea unui astfel de obiectiv prognostic („outcome”), un interval de urmărire de 90 de zile este suficient.

## 5. Analiza pacienților

Odată ce pacienții sunt repartizați într-un grup de studiu, este important să rămână așa până la finalul studiului. În caz contrar, este afectată calitatea randomizării. S-a observat însă că există diferențe semnificative între pacienții care își iau (complianți) și cei care nu își iau (necomplianți) medicația, chiar dacă aparțin lotului placebo. Pacienții care trec dintr-un grup de medicație în celălalt sau cei care părăsesc studiul au anumite caracteristici, de aceea analizarea lotului rămas, fără a lua în calcul și acești pacienți, ar modifica echilibrul loturilor. Pentru a păstra valoarea randomizării realizate la începutul studiului, trebuie să analizăm loturile așa cum au fost ele alocate inițial ceea ce se numește „intention-to-treat” analysis. Așadar atunci când citim un RCT trebuie să căutăm la design-ul studiului aceste cuvinte cheie care garantează corectitudinea analizei.

Spre exemplu, studiul privind eficacitatea rt-PA în accidentul vascular ischemic acut (Stroke rt-PA study group, *NEJM*, 1995) cu un design randomizat în bloc și stratificat a beneficiat de analiză statistică de tip „intention-to-treat”.

## 6. Dublu-orb vs. simplu-orb

Designul orb este motivat atât de atitudinea pacienților față de tratament cât și de modalitatea în care medicii raportează efectele tratamentului. Atunci când pacienții știu că aparțin grupului placebo nu mai sunt complianți la tratament. De aceea, designul simplu-orb presupune că pacienții nu știu cărui grup terapeutic au fost repartizați. Atunci când medicii știu faptul că un anumit pacient a fost repartizat grupului placebo, au tendința de a raporta efectele medicației ca fiind mai puțin benefice decât sunt, în timp ce, dacă știu că pacientul face parte din grupul cu medicamentul studiat, au tendința de a considera medicamentul mai eficient decât este.

De aceea un design dublu-orb care presupune că nici medicul nu știe din ce grup face parte pacientul consultat este mai demn de încredere decât un design simplu-orb. Studiul citat mai sus privind eficacitatea NXY-059 a avut un design dublu-orb la fel ca majoritatea covârșitoare a studiilor terapeutice de referință.

## 7. Alte tratamente

Tratamentul studiat reprezintă „intervenția” în timp ce alte tratamente administrate se numesc „co-intervenții”. Un design dublu-orb previne administrarea de co-intervenții pacienților din lotul placebo ceea ce ar putea modifica semnificativ rezultatele studiului.

## IMPORTANȚA STUDIULUI

Odată ce am apreciat că studiul pe care îl citim este valid, trebuie să aflăm dacă este un studiu important din punct de vedere clinic. Din acest punct de vedere, trebuie să răspundem la 2 întrebări (Sacket et al, 2000):

1. Care este magnitudinea efectului terapeutic?
2. Cât de precisă este estimarea efectului terapeutic?

Pentru a hotărî dacă utilizăm sau nu un anumit tratament, trebuie să parcurgem 2 pași (Straus et al, 2005): să găsim cea mai utilă expresie clinică a rezultatelor studiului și să comparăm aceste rezultate cu cele obținute prin altă medicație pentru aceeași boală.

### 1. Magnitudinea efectului terapeutic

Există mai multe modalități prin care poate fi estimată magnitudinea efectului terapeutic. În acest scop vom defini mai multe elemente:

- **CER** – „control event rate“: reprezintă rata evenimentului negativ în lotul de control/martor. Spre exemplu, într-un studiu privind eficacitatea medicației din scleroza multiplă, CER este definit ca rata recăderilor în lotul control în timpul de urmărire dat sau, într-un studiu privind prevenția accidentului vascular la cei care primesc statine, CER este rata recurenței AVC în lotul placebo în timpul de urmărire (ex. 5 ani).
- **EER** – „experimental event rate“ reprezintă rata evenimentului negativ în lotul experimental, căruia i se administrează medicația testată. Spre exemplu, EER este rata recăderilor în lotul căruia i se administrează medicația experimentală pentru scleroză multiplă.
- **ARR** – „absolute risk reduction“: reprezintă diferența între CER și EER, practic cu cât scade riscul de recădere/boală în lotul experimental față de lotul de control.
- **RRR** – „relative risk reduction“: reprezintă raportul din ARR și CER, adică practic beneficiul medicamentului studiat raportat procentual la control.
- **NNT** – „number needed to treat“: se calculează ca  $1/ARR$ , este un număr întreg, și reprezintă numărul de pacienți pe care trebuie să-i tratăm în lotul experimental pentru a preveni apariția a încă unui eveniment negativ.
- **ARI** – „absolute risk increase“: reprezintă diferența între efectele adverse apărute la lotul studiat și cel de control.
- **RRI** – „relative risk increase“: reprezintă diferența ratelor efectelor adverse raportată la rata din lotul control.

- **NNH** – „number needed to harm“: se calculează ca  $1/ARI$  și ne indică numărul de pacienți care trebuie incluși în lotul experimental pentru a cauza încă un efect advers.

Pentru NNT și NNH trebuie să precizăm întotdeauna durata urmăririi. În continuare, pentru a exemplifica, în tabelul 3 am calculat acești indici din rezultatele unui studiu RCT privind eficiența terapiei intramusculare cu interferon  $\beta$ -1a (IFN  $\beta$ -1a) la pacienții cu scleroză multiplă (Jacobs et al, NEJM, 2000). În acest caz, numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni apariția de noi leziuni este de 4. Cu cât NNT este mai mic, cu atât rezultatele studiului sunt mai impresionate. Interpretarea NNT este următoarea: este necesar să tratăm cel puțin 4 dintre pacienți cu IFN  $\beta$ -1a pentru a preveni apariția unei noi leziuni la 18 luni (evidențiate prin IRM cerebral), la unul dintre ei. Invers, cu cât NNH este mai mare, cu atât tratamentul este mai sigur, pentru că este nevoie să tratăm mulți pacienți înainte ca la unul dintre ei să apară efectul advers studiat.

Un alt exemplu dat de Straus et al. este NNT = 10 pentru endarterectomie carotidiană comparativ cu terapia medicamentoasă: este nevoie să realizăm endarterectomiile la 10 pacienți pentru ca la unul dintre ei să se evite un AVC major sau decesul la 2 ani (lotul control este protejat în acest caz cu terapie medicamentoasă).

### 2. Precizia estimării

Estimarea noastră este precisă dacă intervalul de încredere 95% are limite apropiate de NNT calculat. Intervalul de încredere 95% reprezintă intervalul în care se încadrează valorile obținute pentru 95% din eșantion. Cu cât eșantionul pe care s-a realizat studiul este mai mare, cu atât limitele intervalului de încredere sunt mai apropiate de NNT. Odată ce cunoaștem limitele acestui interval de încredere trebuie să hotărâm dacă ele sunt semnificative clinic. Dacă limita superioară este prea mare atunci s-ar putea să nu aibă rost să aplicăm un tratament deoarece trebuie să tratăm prea multe persoane pentru a preveni un eveniment negativ la un singur pacient.

O aplicație java de pe [www.cebm.utoronto.ca](http://www.cebm.utoronto.ca) realizează calculul NNT cu 95% interval de încredere în doar câteva secunde după introducerea datelor din articol. Aplicația este gratuită și disponibilă pentru palm sau pocket pc astfel încât poate fi utilizată cu ușurință în practică. □

## APLICABILITATEA REZULTATELOR

Dacă am constatat că studiul terapeutic pe care îl consultăm este valid din punct de vedere științific și important clinic, trebuie să mai

răspundem câtorva întrebări înainte de a decide să îl aplicăm pacienților noștri. Întrebările (Straus et al, 2005) sunt în mare parte ușor de intuit de către un clinician experimentat:

1. Este pacientul nostru într-atât de diferit de pacienții din studiu încât studiul să nu se poată aplica?
2. Tratamentul este realizabil în unitatea noastră sanitară?
3. Care este beneficiul și, respectiv, nocivitatea tratamentului în cazul pacientului nostru?
4. Care sunt așteptările pacientului nostru legate de tratament și rezultate?

Răspunsul la primele două întrebări ne este mai ușor accesibil, dar aplicarea principiilor medicinei bazate pe dovezi va facilita răspunsul și la a treia întrebare.

### 1. Caracteristicile pacientului

O modalitate de obiectivare a asemănării dintre pacientul nostru și pacienții incluși în studiu este aplicarea criteriilor de includere. Dacă pacientul nostru răspunde criteriilor de includere în studiu, atunci îi putem aplica tratamentul studiat. Uneori ne putem lovi de obstacole pe care le putem bănuși ca irelevante clinic (în unele cazuri vârstă). De aceea este mai important să aflăm dacă principalele caracteristici legate de pacient și boala sa corespund caracteristicilor pacienților din studiu. Există puține situații în care apar deosebiri majore, iar acestea sunt legate în special de calitatea răspunsului imun, comorbidități și alte idiopatii.

### 2. Disponibilitatea tratamentului

Disponibilitatea tratamentului nu se referă numai la prezența unui produs farmaceutic pe piața unei țări, ci și la posibilitățile pe care le are pacientul de a-și procura tratamentul. Aici se pune problema dacă spitalul poate să realizeze tratamentul/procedura respectivă, dacă sistemul de asigurări acoperă terapia sau dacă pacientul poate suporta singur costul.

Atunci când este vorba despre o intervenție, spre exemplu stimularea cerebrală profundă

(DBS), se pune problema dacă procedura s-a implementat la nivelul țării și, dacă da, care este amploarea ei – câți pacienți sunt supuși anual intervenției (Deuschl et al, NEJM, 2006).

### 3. Beneficiu vs. nocivitate

Pentru a estima beneficiile și dezavantajele administrării tratamentului la pacientul nostru putem aplica două metode. În oricare caz trebuie cunoscută o nouă mărime PEER – „patient's expected event rate care”, ca și CER și EER, se referă la evenimentul negativ ce poate rezulta în absența tratamentului.

#### a. Metoda pe baza PEER

Această metodă este mai dificilă, dar mai riguroasă; rareori o putem aplica însă în practica clinică. Există patru căi prin care putem estima valoarea PEER (Straus et al, 2005):

- Putem să considerăm că pacientul nostru are același risc de a trăi evenimentul negativ ca și pacienții din lotul control, deci presupunem  $PEER = CER$
- Dacă studiul are un subgrup de pacienți cu caracteristici foarte apropiate celor ale pacientului atunci putem presupune că  $PEER = CER_{\text{subgrup}}$ . Este însă mai puțin probabil să găsim un pacient atât de similar subgrupului din studiu.
- Dacă studiul include un ghid de predicție clinică, putem utiliza acest ghid pentru a estima PEER
- Putem căuta o altă lucrare care să descrie prognosticul pacienților netratați cu tratamentul care ne interesează și să considerăm că prognosticul lor este PEER pacientului nostru.

Toate cele patru situații ne furnizează o valoare PEER. Utilizăm această valoare pentru a calcula NNT-ul pacientului nostru. De ce are el un NNT diferit din cel din studiu? Deoarece, așa cum am arătat mai înainte, pacientul nostru este similar, dar nu identic pacienților din studiu așadar, dacă s-ar constitui un lot de pacienți ca cel pe care dorim să-l tratăm, analiza lor ar scoate la iveală mărimi diferite ale CER, EER și NNT. Valoarea NNT

Tabelul 3 – Calculele aplicate studiului Jacobs et al., NEJM, 2000

	CER	EER	ARR	RRR	NNT
Tratament cu IFN $\alpha$ -1a inițiat în timpul primului episod de SM	118 pacienți	132 pacienți	CER-EER	CER-EER /CER	1/ARR
• urmărire la 18 luni, eveniment negativ: leziuni noi IRM	82%	53%	29%	35%	4



poate fi apopiată, dar este totuși diferită, și o calculăm astfel:

$$NNT_{\text{pacient}} = 1 / (\text{PEER} \times \text{RRR})$$

Similar calculăm NNH pentru că și această mărime este diferită:

$$NNH_{\text{pacient}} = 1 / (\text{PEER} \times \text{RRI})$$

Calculule complicate sunt dificil de realizat fără un calculator, dar câțiva autori au realizat o nomogramă pentru estimarea NNT similară celei utilizate pentru estimare LR în studiile privind diagnosticul, prezentată în figura 3 (Chatellier et al, 1996).

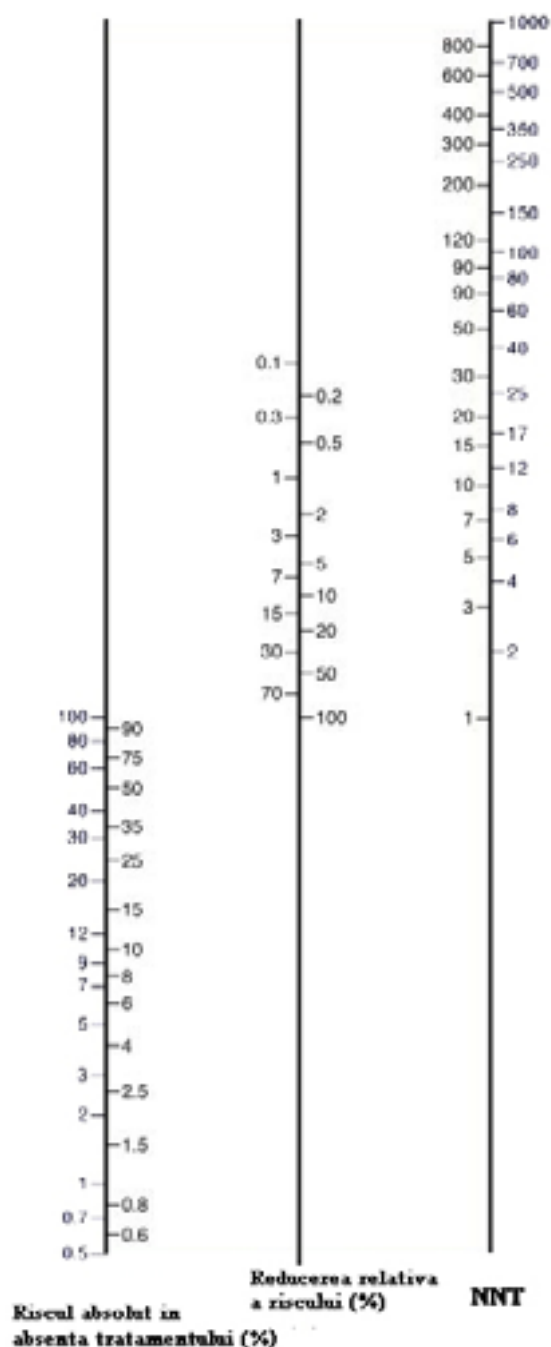


Figura 3 – Nomogramă pentru estimarea NNT (după Chatellier)

*b. Metoda pe baza NNT*

Această a doua metodă este mai rapidă, însă are un grad mai ridicat de aproximație. Folosim un parametru „f” care reprezintă fracția, raportul dintre riscul pacientului nostru dacă ar primi doar tratament „control” și riscul lotului de control. Pentru un pacient cu risc mai mare decât lotul control din experiment  $f > 1$ , pentru un pacient cu risc mai mic decât lotul din studiu  $f$  este subunitar. Pentru a afla NNT-ul pacientului nostru împărțim pur și simplu NNT-ul din studiu la valoarea  $f$ .

Spre exemplu, un pacient aflat într-o stare ceva mai gravă de deteriorare cognitivă în boala Alzheimer poate avea un  $f = 2$  (experiența noastră clinică sau alte studii cu astfel de pacienți ne spun că prognosticul său la 1 an este de 2 ori mai prost decât al pacienților tratați cu Donepezil). Într-un astfel de studiu de estimare a efectelor tratamentului cu Donepezil (după Straus et al.) s-a calculat  $NNT = 8$ . În acest caz, pentru pacientul nostru, împărțim NNT-ul din studiu la 2 și obținem  $NNT_{\text{pacient}} = 8/2 = 4$ . Așadar beneficiul este mai mare. Invers, dacă riscul pacientului nostru este mai mic decât al pacienților din studiu (estimăm  $f = 0,8$ ) atunci obținem  $NNT_{\text{pacient}} = 8/0,8 = 10$ . Beneficiul adus de tratament este ceva mai mic, dar în continuare semnificativ. Un „f” se definește pentru efectele adverse pe care le poate avea tratamentul asupra pacientului nostru și putem aplica acest  $f'$  în calcularea  $NNH_{\text{pacient}}$ .

**4. Așteptările pacientului**

Dincolo de graba de a aplica un tratament „salvator”, medicul trebuie să estimeze și dorințele pacientului, viziunea acestuia asupra bolii, așteptările sale de la tratament. Astăzi medicul și pacientul sunt considerați parteneri în alianța terapeutică, iar decizia terapeutică trebuie împărțită cu pacientul. Modalitățile prin care medicul sondează așteptările pacientului au fost descrise de variați autori pentru situații generale sau pentru anumite boli, spre exemplu neoplazii sau scleroză multiplă (Bates și Fredrikson, 2003, Baile et al, 2000, Back et al, 2005, Sgarbură și Popescu, 2006) și nu este rolul acestui articol să detalieze partea de comunicare.

Însă, din punctul de vedere al medicinei bazate pe dovezi, se poate da o valoare cantitativă potențialului beneficiu:

- **LHH** – likelihood of being helped and harmed: raportul dintre beneficiul adus de terapie și nocivitatea ei.

LHH se calculează astfel:  $LHH = (1/NNT):(1/NNH)$ . Aplicăm raționamentul la exemplul dat pentru calculul NNT: în loc să-i spunem pacientului

cu scleroză multiplă ca are o șansă din patru de a nu dezvolta noi leziuni într-un interval de 18 luni, putem să-i dăm o altă informație. Presupunem că NNT este cel calculat mai sus (4) și că ar avea un NNH = 2400. Atunci LHH =  $0,2/0,0004 = 500$  ceea ce se interpretează astfel: pacientul nostru are de 500 de ori mai multe șanse să beneficieze în urma tratamentului decât să-i facă rău. Putem utiliza NNT și NNH din studiu și-atunci numărul obținut este aproximativ sau putem utiliza  $NNT_{\text{pacient}}$  și  $NNH_{\text{pacient}}$ .

Studiile terapeutice sunt cheia un practici medicale încununată de succes. Analiza lor este destul de complicată și presupune un spirit critic ascuțit pentru detectarea inadvertențelor metodologice, dar și o capacitate de sinteză și cuantificare, bazată pe o serie de formule importante. Efortul depus de medic este însă recompensat de faptul că reușește să ia cele mai bune decizii clinice. □

## REFERENCES

1. <http://www.acgme.org>
2. <http://www.cebm.utoronto.ca>
3. <http://www.clinicalevidence.com>
4. <http://www.cochrane.org>
5. Altman DG, Bland JM – Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ*, 1999, 318, 1209.
6. Back AL, Arnold RM, Baile WF, Tulskey JA, Fryer-Edwards K – Approaching difficult communication tasks in oncology. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55, 164-177.
7. Badenoch D, Heneghan C – Evidence-based medicine toolkit. London, UK: *BMJ Books*, 2005.
8. Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al – SPIKES. A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncology*, 2000, 5, 302-311.
9. Bates D, Fredrikson S – Early Management of Multiple Sclerosis, MS Forum, San Francisco, 2003.
10. Băicuș C – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2004, 33-34, 25.
11. Băicuș C – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2005, 35, 35.
12. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D et al – The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*, 1996, 312, 426-429.
13. Dawson B, Trapp RG – Basic & Clinical Biostatistics. Appleton & Lange, New York, 2004.
14. Deuschl G et al – A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *NEJM*, 2006, 355, 896-908.
15. Djulbergovic B, Morris L, Lyman GH – Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*, 2000, 6 (2), 99-109.
16. Evidence-Based Medicine Working Group – Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268, 2420-2425.
17. Goodall JA, Kosmidis JC, Geddes AM – Effect of corticosteroids on course of Guillain Barre syndrome. *Lancet*, 1974, 1, 524-526.
18. Guyatt GH, Rennie DR, editors – Users' guide to medical literature: a manual for evidence-based practice. Chicago, IL: *AMA Press*, 2002.
19. Herxheimer A – Corticosteroids in Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 1071, 1, 1284.
20. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA – Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 19 (2).
21. Jacobs LD et al – Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis.
22. Krack P, Batir A, Van Blercom N et al – Five-year follow-up of bilateral stimulation of the Subthalamic Nucleus in advanced Parkinson's disease. *NEJM*, 2003, 349 (20), 1925-1934.
23. Machin D, Campbell MJ – Design of studies for medical research. England, Wiley, 2005.
24. Richardson WS – Teaching evidence-based practice on foot. *Evid Based Med*, 2005, 10, 98-101.
25. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al – Evidence-based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ*, 1996, 312, 71-72.
26. Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2000.
27. SAINT-1 trial investigators. NXY-059 for Acute Ischemic Stroke. *NEJM*, 2006, 354, 588-600.
28. Sgarbură O, Popescu BO, Băjenaru O – Neurologia bazată pe dovezi: evaluarea studiilor privind prognosticul. *Revista Română de Neurologie*, 5, 152-155, 2006.
29. Sgarbură O, Popescu B – Strategii practice privind comunicarea diagnosticului pacienților neoplazici. *Stetoscop*, 2006, 51, 38-40.
30. Straus SE, Scott Richardson W, Glasziou P, Haynes RB – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2005.
31. Sullivan RL, Reeves AG – Steroids and Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 1975, 1, 412.
32. The Dutch Guillain Barre Study Group – Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol*, 1994, 35 (6), 749-752.
33. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *NEJM*, 1995, 333, 1581-1587.
34. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG et al – Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet*, 2004, 363, 192-196.



Sistemul sanitar românesc –  
nevoia de dialog și consens pe termen lung\*DANIEL POPESCU, ELI LILLY  
Manager Corporate Affairs România și SEE

În cadrul dezbaterilor publice din acest an, purtate între Guvern, utilizatorii și furnizorii de servicii, s-au conturat subiectele care preocupă toate părțile într-o mare măsură. În țările ce și-au confirmat opțiunea europeană prin integrare, a devenit vizibil decalajul semnificativ dintre sistemele de asigurare a sănătății publice. Atât pacienții, cât și cadrele medicale sunt cetățeni cu libertate de mișcare, capabili de a compara, de a-și exprima direct nevoile și de a da verdicte. România beneficiază de o poziție de neînvidiat în clasamentul stării de sănătate și al speranței de viață. În patologie deținem locuri „frunțase” la prevalența anumitor boli grave (sănătate mintală, diabet, boli transmisibile, oncologie, cardio). Pentru sănătatea mintală am avut chiar steguleț roșu de la UE. În materie de sistem, suntem într-o continuă schimbare. Nu este o surpriză că sistemul **sanitar** românesc, în plin proces de reformă, are de făcut față numeroaselor provocări. Răspunsul la aceste probleme nu poate fi unilateral, necesitând timp de consultări și analiză la care să participe cei afectați de decizii. În plus, e nevoie de echilibru între măsurile pe termen

scurt/lung, „intervenții în urgență” balansate de strategii bine articulate, respectate de-a lungul unei decade. Premise există: economia crește și, prin urmare, și colecta la FNUASS. Nivelul scăzut al chetuielilor cu sănătatea și al consumului de medicamente „per capita” este cunoscut, dar trendul este pozitiv, observându-se o rată de creștere susținută în ultimii ani în vederea recuperării decalajelor față de UE. Recuperarea trebuie să aibă în vedere concomitent dezvoltarea a sistemului de stat pentru largile categorii de bolnavi cu dificultăți în acces la tratamente și servicii, dublată de expansiunea sistemului de asigurări private, inclusiv al segmentului de piață liberă la **produse**.

Pe lângă acest cadru general, industria din domeniu propune câteva teme care necesită o mai atentă abordare într-un viitor apropiat. O preocupare constantă a fost și va rămâne creșterea accesului populației la produse medicamentoase și dispozitive. Pe lângă listele actualizate anual cu produse noi, eficientizarea mecanismelor de monitorizare și control la nivel de prescripție și eliberare din farmacii și spitale nu

poate decât ajuta accesul la noi tehnologii, iar implementarea sistemului informatic integrat poate duce la eliminarea plafoanelor. Prețurile la servicii și produse medicale în sistemul public sunt în medie la un nivel scăzut conform Eurostat, astfel că la stabilirea unei metodologii noi de calcul ar trebui să se evite măsurile extreme. Pe aceeași linie, reglementarea unor adaosuri echitabile de distribuție și farmacie, concomitent cu posibila **reducere** a TVA și a termenelor de **plată** pot aduce **beneficii** pentru un acces mai bun și continuu. În fine, este necesară conlucrarea constantă între asociațiile din industrie, ANM, MSP, OSIM și MIRA în domeniul proprietății intelectuale și al protecției de patent, al combaterii produselor contrafăcute. Deschiderea arătată asupra acestor subiecte atât din partea autorităților de sănătate, cât și la nivel înalt – Președinție și Cabinetul primului-ministru – a dat tonul dezbaterilor din acest an, culminând cu conferința Forum Invest, și este dovada că sănătatea este într-adevăr o investiție ce are nevoie de dialog și consens pe termen lung.

\*Acest articol poate fi găsit și în numărul 250 al revistei „Banii Noștri”