

## STUDIILE CLINICE RANDOMIZATE

Dr. Simona Caraiola, Dr. Cristian Baicus

Studiile terapeutice randomizate sunt studii de tip cohortă și fac parte dintre studiile analitice experimentale sau intervenționale, fiind întotdeauna studii prospective. Ele studiază efectul unei intervenții terapeutice asupra unei anumite boli.

În testarea unui medicament nou pe oameni există 4 faze, înainte de introducerea acestuia pe piață:

1. studii de fază I – evaluează acțiunea, metabolismul și efectele secundare ale medicației testate (testele se desfășoară pe voluntari sănătoși)
2. studii de fază II – precizează eficacitatea optimă și efectele secundare frecvente
3. studii de fază III – evaluează eficacitatea, siguranța și compară medicația placebo sau cu alte terapii (studii terapeutice randomizate)
4. studii de fază IV – după ce medicația a fost comercializată, stabilesc noi indicații și noi efecte adverse (rare). Deseori, studiile de fază IV sunt simple studii de marketing, fără caracter științific (pentru a obișnui medicii să prescrie un anumit medicament).

Primele studii terapeutice au fost studii fără grup martor, care se bazează pe serii de cazuri și pe evoluția bolii înainte și după administrarea medicației studiate (studii comparative înainte/după). Majoritatea medicamentelor utilizate înainte de apariția studiilor terapeutice randomizate, se bazează pe serii de cazuri. Este celebra "axiomă" a lui Galen (129-199): "Toti cei care beau acest medicament își vor reveni în scurt timp, cu excepția celor la care nu are efect, și care vor muri cu toții. Este evident, așadar, că tratamentul da greș numai în cazurile incurabile".

Studiile terapeutice randomizate sunt studii controlate, grupul martor fiind întotdeauna necesar datorită fenomenelor bine cunoscute (detaliat în cursul de study design): ameliorarea previzibilă, severitatea ondulatorie a bolii, regresia către medie, efectul placebo și efectul de voluntariat (efectul Hawthorne).

Ex 1: Un investigator dorește să efectueze un studiu clinic randomizat pentru a evalua un nou betablocant în tratamentul HTA. Subiecții trebuie să aibă o TA diastolică de repaus de cel puțin 90 mm Hg. Se face vizita de screening și sunt recrutați o sută de pacienți cu acest nivel al TA diastolice. La vizita de inițiere în studiu, după 2 săptămâni, doar 65% dintre ei au valori ale TA diastolice mai mari de 90 mmHg. Explicația în această situație este efectul de regresie către medie (deoarece pacienții nu s-au "vindecat spontan" de HTA).

Ex 2: exemplul este ușor de găsit în orice revistă în care sunt date reclame pentru diverse produse: "din 1000 de copii cu infecții de cai aeriene superioare tratați cu sirop de Amoxicilina cu gust de capsuni (produsul din reclama), 970 au devenit asimptomatici în 72 de ore. Aceste observații permit concluzia că siropul de Amoxicilina cu aroma de capsuni este tratamentul de elecție în infecțiile de cai aeriene superioare la copii". În cazul actual este evident că suntem în fața unei ameliorări previzibile, dat fiind faptul că infecțiile de cai aeriene superioare la copii sunt de etiologie virală și nu necesită tratament antibiotic.

Design-ul unui studiu terapeutic randomizat cuprinde câteva etape: constituirea coortei de studiu, realizarea unor măsurători de bază (vizita de screening = evaluarea base-line), randomizarea, administrarea medicației (factorul studiat), urmărirea pacienților, măsurarea rezultatelor (evaluarea și compararea evenimentelor în grupurile studiate) și analiza datelor.

**Etapă de constituire a coortei** constă în precizarea caracteristicilor populației și stabilirea modului de esantionare.

Astfel se stabilesc **criteriile de includere** în studiu: caracteristici demografice (vârsta, sex, rasă) și clinice (toti pacienții trebuie să aibă boala pe care ne așteptăm ca medicația de studiu să o amelioreze/vindece); mai mult, există criterii geografice și temporale care permit definirea

populației potențiale disponibile pentru studiu (este necesar ca populația să fie disponibilă; ex: dacă pacienții locuiesc într-o zonă greu accesibilă nu vor putea să vină la vizitele de studiu).

**Criteriile de excludere** sunt definite pentru eliminarea, dintre subiecții eligibili, a celor care risca să compromită calitatea datelor sau interpretarea rezultatelor (alcoolici, pacienți cu probleme psihiatrice, subiecți susceptibili de a pleca în alta regiune etc.), dar și eliminarea din motive etice (sarcina, minori). Pacienții incluși în studiu semnificativ obligatoriu, înainte de includerea în studiu, un consimțământ informat (și dau acordul de participare după ce au înțeles în ce constă studiul, vizitele de studiu și efectele adverse posibile).

**Populația** din care se face selecția pacienților provine fie din populația spitalizată (mai puțin cheltuieli, mai ușor de recrutat), fie din populația generală (selecție de la domiciliu, costisitoare, greu de efectuat).

**Vizita de base-line** (vizita de screening) constă în realizarea unor evaluări care permit caracterizarea subiecților incluși în studiu: nume, prenume, vârstă, sex, diagnostic (îndeplinirea criteriilor de diagnostic al bolii), număr de înregistrare; în plus se efectuează o evaluare clinică și paraclinică a pacienților incluși (atât evaluarea clinică, cât și paraclinică sunt stabilite de către grupul care a efectuat study design).

O etapă extrem de importantă este **randomizarea**, deoarece este necesară alocarea absolut întâmplătoare a pacienților; altfel efectele așteptate pot fi rezultatul a multiple cauze, medicația fiind doar una dintre ele. Randomizarea asigură distribuția egală în cele două grupuri (cel tratat cu medicația de studiu și cel tratat cu placebo) atât a determinantilor *cunoscuți* cât și a celor *neconșuți*. Cele 2 grupuri trebuie să fie identice din toate punctele de vedere, cu excepția tratamentului; în acest fel sunt înlăturate eroările sistematice de selecție. De exemplu, studiile care nu sunt randomizate arată mai degrabă că tratamentele sunt eficiente (se selectează pacienți cu boala mai ușoară în grupul terapeutic) decât studiile randomizate.

**Orbirea** se realizează prin utilizarea placebo-ului, care constă din pastile/injecții/tehnicile terapeutice identice ca aspect, gust etc. cu medicația, dar care nu conțin medicația activă, astfel încât nici pacienții (simplu orb), nici medicii care îi îngrijesc sau urmăresc apariția efectului de studiat (decesul, decesul cardiovascular, dispneea, durerea etc) să nu știe din ce grup face parte fiecare pacient (terapeutic, sau placebo), pentru a nu fi influențați de această informație în atitudinea față de pacient sau cuantificarea efectului. Orbirea este esențială mai ales când efectele pot fi judecate subiectiv. De exemplu, dacă efectul este mortalitatea generală, sau colesterolul, oricât de subiectivi ar fi pacienții sau medicii, nu pot avea nici o influență; dacă, însă, efectul este durerea, sau dispneea, acestea pot fi clar influențate de subiectivitate (în artroză, de exemplu, efectul antiinflamatoarelor nesteroidiene care se supraadauga efectului placebo este mult mai mic decât efectul placebo; iar în BPOC, calitatea vieții este crescută în grupul placebo cu 2 puncte pe o scală de calitatea vieții, iar tratamentul inhalator o îmbunătățește cu 4 puncte, deci diferența dintre tratament și placebo este tot de două puncte, pe o scală de 100 de puncte!); la fel, când este vorba despre o mortalitate specială (prin infarct miocardic, de exemplu), nu poți ști cu siguranță de ce a murit un pacient, mai ales când acesta nu a mai apucat să ajungă la spital, și atunci orbirea asigură că greșelile de diagnostic al decesului să se facă nediferențiat, în aceeași măsură la pacienții din grupul terapeutic, ca și la cei din grupul placebo.

Dacă noul tratament este comparat cu un altul, nu cu placebo, principiul este același.

**Administrarea medicației** se efectuează la intervale de timp bine stabilite (vizitele de studiu), ocazie cu care se efectuează și evaluarea clinică și paraclinică a pacienților și se verifică apariția unor evenimente adverse. Dubla orbire este importantă pentru a se elimina erorile sistematice care apar și la subiecții incluși în studiu și la investigatori (dacă investigatorul știe că pacientul se află în grupul tratat cu medicația de studiu, este tentat să efectueze o evaluare mai atentă la vizitele de studiu, decât la cei aflați în grupul placebo); în acest sens medicația de studiu/placebo are aceeași formă de prezentare (culoare, dimensiuni etc.).

Este necesar ca **urmărirea pacienților ("follow-up")** să fie ideal completă = toți pacienții incluși în studiu să participe la statistica finală; ideal este ca "pierdutii" ("lost to follow-up") să

reprezintă sub 5% din pacienții incluși pentru a nu fi afectate rezultatele finale ale studiului (pacienții “pierduți” au alt prognostic decât cei care ajung la sfârșitul studiului, indiferent de grupul în care au fost alocați). Atunci când sunt “pierduți” peste 20%, studiul nu mai poate fi considerat valid.

**Măsurarea rezultatelor (evenimentelor)** poate fi uneori dificilă. Frecvent nu sunt măsurate evenimentele adevărate, ci evenimente de substituție.

Ex: ideal ar fi ca atunci când evaluăm eficacitatea unei medicații trombolitice în infarctul de miocard să considerăm ca eveniment principal mortalitatea (end-point primar), dar frecvent se evaluează un end-point surogat (fracția de ejeție, permeabilitatea coronarelor).

În afara de măsurarea evenimentelor așteptate (stabilite exact la începutul studiului de către cei care au efectuat design-ul studiului), se urmărește apariția unor efecte adverse în cele 2 grupuri (pentru evaluarea siguranței medicației).

**Analiza datelor** este etapa finală într-un studiu terapeutic randomizat, deoarece stabilește dacă medicația a fost eficientă, cât de mare a fost efectul tratamentului administrat și cât de precisă a fost estimarea efectului tratamentului (intervalul de încredere).

Mărimea asocierii se măsoară ca la orice studiu de cohortă, prin intermediul riscului relativ; spre deosebire de studiile etiologice, riscul relativ este, de obicei, subunitar, deoarece tratamentul este un factor de protecție, și nu unul de risc.

Estimarea “mărimii” efectului terapiei se face prin calculul **reducerii relative a riscului (RRR), reducerii absolute a riscului (RAR) și a numărului de pacienți necesari a fi tratați** pentru a salva 1 pacient (**NNT=number needed to treat**).

Va este cunoscut calculul RR (risc relativ) în orice studiu de cohortă, cu ajutorul unui tabel de contingență 2x2.

	BOALA PREZENTA	BOALA ABSENTA	
PACIENTI TRATATI	A	B	A+B
PACIENTI NETRATATI	C	D	C+D
	A+C	B+D	

Riscul la tratați ( $R_{\text{tratați}}$ ) =  $A/A+B$

Riscul la netratați ( $R_{\text{netratați}}$ ) =  $C/C+D$

Riscul relativ este definit ca raportul între riscul la pacienții tratați și riscul la pacienții netratați (prin pacienții tratați se înțelege grupul de pacienți tratați cu medicația de studiu; iar prin pacienții netratați se înțelege grupul de pacienți tratați cu placebo).

$RR = R_{\text{tratați}} / R_{\text{netratați}} = A(C+D) / C(A+B)$ .

Reducerea relativă a riscului este definită astfel: **RRR=1-RR**. Se admite că, pentru ca eficiența unui medicament să fie importantă clinic, RRR trebuie să fie peste 25% ( $RRR > 25\%$ ).

Reducerea absolută a riscului (RAR) este definită ca diferența între riscul absolut la pacienții netratați și riscul absolut la pacienții tratați. Dacă valoarea ARR este 0 (zero), medicația de studiu este ineficientă (nu are niciun efect comparativ cu placebo).

**RAR=Rnetratați-Rtratați.**

NNT (number needed to treat) reprezintă numărul de pacienți necesari a fi tratați pentru a se preveni apariția unui singur eveniment (efect negativ); este definit ca:  $NNT=1/ARR$ . Dacă valoarea NNT se apropie de infinit, atunci medicația este ineficientă. În plus, dacă  $NNT < 0$ , atunci el devine NNH (number needed to harm= numărul de pacienți necesari a fi tratați pentru a determina apariția unui efect negativ).

**$NNT=1/ARR=1/R_{netratati}-R_{tratati}$ .**

Ex: sa consideram ca dorim sa demonstram eficacitatea unei statine in preventia secundara in infarctul miocardic. In acest scop avem 2 grupuri de cate 60 de subiecti: 60 tratati cu medicatia de studiu(statina) si 60 netratati cu medicatia de studiu(aflati in grupul placebo). Dintre subiectii care au primit tratament 10 avusesera boala(infarct miocardic), iar in grupul placebo 12 avusesera boala.

	BOALA PREZENTA	BOALA ABSENTA	
PACIENTI TRATATI	10	50	60
PACIENTI NETRATATI	12	48	60
	22	98	

Tabel de contingenta 2x2

$R_{tratati}=10/60=0.16$ .

$R_{netratati}=12/60=0.2$

$RR=R_{tratati}/R_{netratati}=10 \times 60 / 12 \times 60 = 10 / 12 = 0.83$

$RRR=1-RR=1-0.83=0.17$

$ARR=R_{netratati}-R_{tratati}=0.2-0.16=0.04$ (exprimat in procente 4%)

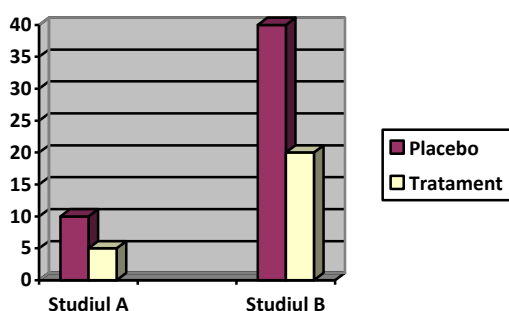
$NNT=1/ARR=1/0.04=25$ .

Cat de mare este efectul medicatiei in cazul dat ca exemplu: este necesar sa tratam 25 de pacienti cu statina pentru a preveni aparitia unui nou eveniment (unui nou infarct miocardic).

Conceptul de NNT a devenit cel mai important instrument de evaluare a marimii efectului unui tratament acceptat la nivel international, datorita unor vicii legate de estimarea marimii efectului in cazul RRR. Un simplu exemplu este reprezentat de evaluarea a 2 medicamente A si B pentru aceiasi boala in 2 studii diferite (medicatie versus placebo); sa presupunem ca in primul studiu grupul tratat va avea un bolnav tratat cu medicamentul A din 100 de subiecti, iar in grupul placebo se afla 2 bolnavi din 100 de subiecti; in cel de-al doilea studiu vom avea 40 de bolnavi tratati cu medicamentul B din 100 de subiecti, iar 80 de bolnavi vor fi inclusi in grupul placebo. Exprimarea in tabelul de contingenta a celor 2 studii este urmatoarea:

	Au suferit efectul (ex: deces)	Nu au suferit efectul (ex: deces)	
Tratati cu medicamentul A	5	95	100
Netratati cu medicamentul A	10	90	100
	15	185	

Tabelul de contingenta in studiul terapeutic cu medicamentul A



$R_{\text{tratati}}=5/100=5\%$   
 $R_{\text{netratati}}=10/100=10\%$   
 $RR=R_{\text{tratati}}/R_{\text{netratati}}=5/10=0.5$   
 $RRR=1-0.5=0.5$   
 $ARR=R_{\text{netratati}}-R_{\text{tratati}}=10/100-5/100=5/100=5\%$   
 $NNT=1/ARR=20.$

	Au suferit efectul (ex: deces)	Nu au suferit efectul (ex: deces)	
Tratati cu medicamentul B	20	80	100
Netratati cu medicamentul B	40	60	100
	60	140	

Tabelul de contingenta in studiul terapeutic cu medicamentul B

$R_{\text{tratati}}=20/100=20\%$   
 $R_{\text{netratati}}=40/100=40\%$   
 $RR=R_{\text{tratati}}/R_{\text{netratati}}=20/40=0.5$   
 $RRR=1-RR=0.5$   
 $ARR=R_{\text{netratati}}-R_{\text{tratati}}=40/100-20/100=20/100=20\%$   
 $NNT=100/ARR=10/20=5.$

Am exemplificat cele 2 studii cu medicamentul A si respectiv B in tratamentul aceleasi boli, pentru a demonstra superioritatea NNT in evaluarea marimii efectului medicatiei; este usor de remarcat ca in ambele situatii RRR este identic (0.5), dar ARR si NNT sunt net diferite. De fapt, NNT permite compararea eficacitatii medicamentelor A si B.

**Avantajele** studiilor terapeutice randomizate constau in principal in demonstrarea eficacitatii medicatiei studiate, dar si estimarea marimii eficacitatii.

Studiile clinice randomizate sunt cele mai valide dintre toate studiile clinice, asadar in rezultatele lor putem avea mai multa incredere decat in rezultatele studiilor inferioare ca validitate (cohorta, caz martor, nu mai vorbim de cele care nu au grup martor, precum seriile de cazuri). Prin designul acestor studii sunt inlaturate o multime de **erori sistematice**, de care nu putem scapa in celelalte tipuri de studii: erori sistematice de selectie, de executie, de uzura, migrare si pierdere din vedere, erori de detectie. Pentru evitarea **erorilor sistematice de selectie** (cele mai importante, pentru ca ele pot distorsiona cel mai mult rezultatul unui studiu) se utilizeaza **randomizarea** (astfel, putem fi mai siguri ca pacientii din grupul terapeutic au trait mai mult din cauza tratamentului, si nu pentru ca in acest grup s-au aflat pacienti mai tineri si mai sanatosi decat in grupul placebo); pentru **erorile sistematice de executie** (pacientii din grupul terapeutic au fost ingrijiti mai bine decat ceilalti, inafara medicatiei de studiu) a aparut **dubla orbire**; pentru prevenirea **erorilor sistematice de uzura, migrare si pierdere din vedere** (au iesit din studiu pacientii mai gravi, cu prognostic mai prost) se utilizeaza **analiza in intentie de tratament** (*intention to treat analysis*), in timp ce **erorile de detectie** (prin care suntem mai atenti sa gasim si sa diagnosticam infarctul miocardic la pacientii sub placebo, decat la cei sub statina, de exemplu) se pot preveni tot prin orbire.

**Dezavantajele** se refera in principal la costuri si timp.

Pentru a sumariza un studiu clinic randomizat, putem să punem datele în schema **PICO** (**P**articipanți/populație, **I**ntervenție, **C**omparator, **O**utcome):

1. Participanți: pacienții pe care s-a efectuat studiul (varstă, boala, stadiul bolii etc. – vezi criteriile de includere și excludere).

2. Intervenția de studiat – medicamentul, doza, durata; orice altă terapie (PTCA, operație etc.), care a fost aplicată grupului terapeutic.
3. Comparatorul: intervenția la care a fost supus grupul martor: placebo, sau o terapie cu care a fost comparată terapia de evaluat.
4. *Outcome* = efectul studiat: decesul, apariția infarctului miocardic, a fracturii, a hemoragiei digestive, scoruri de calitatea vieții, glicemia, tensiunea arterială etc (efecte hard sau intermediare). Există aproape întotdeauna un efect primar și mai multe secundare.

De exemplu, un RCT efectuat pe pacienți cu boală coronariană (P) în care s-a comparat tratamentul cu atorvastatin 80 mg/zi (I) cu rosuvastatin 20 mg/zi (C) pentru prevenirea infarctului miocardic acut (O).

Schema PICO ne ajută și stunci când vrem să căutăm studii pe o anumită temă în bazele de date (Medline, EMBASE, Librăria Cochrane), deoarece construim strategia de căutare pe baza cuvintelor cheie legate de fiecare element.

## SINTEZA SISTEMATICĂ (SYSTEMATIC REVIEW) ȘI METAANALIZA

**Sinteza sistematică (systematic review, SR)** este un rezumat al studiilor clinice, care folosește metode explicite pentru a realiza o **căutare** completă în literatură și o **evaluare critică** a studiilor și care utilizează metode statistice adecvate pentru a combina aceste studii când este cazul. Tehnica statistică prin care se pun laolaltă studiile se numește **metaanaliză (MA)**.

Acest tip de cercetare răspunde la întrebarea „este eficientă o anumită terapie în această boală”, iar răspunsul îl avem după ce găsim toate studiile care s-au făcut cu această terapie, în această boală, și facem o sinteză a lor (unele pot arăta că tratamentul are efect, altele că nu), pe un număr mult mai mare de pacienți (numărul însumat al pacienților din studiile respective) – așadar având și o putere statistică mai mare și astfel putând să evidențiem un efect care nu apare pe eșantioane mai mici.

Un studiu pe 1000 de pacienți este întotdeauna mai corect decât o metaanaliză a 10 studii a câte 100 de pacienți, pentru că întotdeauna există o heterogenitate (studii mai mari și altele mai mici, studii cu efect important al tratamentului și studii fără efect, studii bine făcute și studii poraste, plus variații privind criteriile de includere ale pacienților, dozele medicamentului, medicamente diferite ș.a.), însă un SR cu MA sunt întotdeauna mai ușor de făcut și mai ieftine decât un studiu mare, care uneori nu mai ajunge să fie făcut din aceste motive (dificultate, cost).