

## STUDIILE TERAPEUTICE RANDOMIZATE

Dr. Simona Caraiola, Dr. Cristian Baicus

Studiile terapeutice randomizate sunt studii de cohorta si fac parte dintre studiile analitice experimentale, fiind intotdeauna studii prospective. Acest tip particular, care se mai numeste si studiu clinic sau studiu interventional, studiaza efectul unei interventii terapeutice asupra unei anumite boli.

In testarea unui medicament nou pe oameni exista 4 faze, inaintea introducerii acestuia pe piata:

1. studii de faza I – evalueaza actiunea, metabolismul si efectele secundare ale medicatiei testate (testele se desfasoara pe voluntari sanatosi)

2. studii de faza II – precizeaza eficacitatea optima si efectele secundare frecvente

3. studii de faza III – evalueaza eficacitatea, siguranta si compara medicatia placebo sau cu alte terapii (studii terapeutice randomizate)

4. studii de faza IV – dupa ce medicatia a fost comercializata, stabilesc noi indicatii si noi efecte adverse (rare). Deseori, studiile de faza IV sunt simple studii de marketing, fara caracter stiintific (pentru a obisnui medicii sa prescrie un anumit medicament).

Primele studii terapeutice au fost studii fara grup martor, care se bazau pe serii de cazuri si pe evolutia bolii inainte si dupa administrarea medicatiei studiate (studii comparative inainte/dupa). Majoritatea medicamentelor utilizate inaintea aparitiei studiilor terapeutice randomizate, se bazau pe serii de cazuri. Este celebra “axioma” lui Galen (129-199): “Toti cei care beau acest medicament isi vor reveni in scurt timp, cu exceptia celor la care nu are efect, si care vor muri cu totii. Este evident, asadar, ca tratamentul da gres numai in cazurile incurabile”.

Studiile terapeutice randomizate sunt studii controlate, grupul martor fiind intotdeauna necesar datorita fenomenelor bine cunoscute (detaliate in cursul de study design): ameliorarea previzibila, severitatea ondulatorie a bolii, regresia catre medie, efectul placebo si efectul de voluntariat (efectul Hawthorne).

Ex 1: Un investigator doreste sa efectueze un studiu clinic randomizat pentru a evalua un nou betablocant in tratamentul HTA. Subiectii trebuie sa aiba o TA diastolica de repaus de cel putin 90 mm Hg. Se face vizita de screening si sunt recrutati o suta de pacienti cu acest nivel al TA diastolice. La vizita de initiere in studiu, dupa 2 saptamani, doar 65% dintre ei au valori ale TA diastolice mai mare de 90 mmHg. Explicatia in aceasta situatie este efectul de regresie catre medie (deoarece pacientii nu s-au “vindecat spontan” de HTA).

Ex 2: exemplul este usor de gasit in orice revista in care sunt date reclame pentru diverse produse: ”din 1000 de copii cu infectii de cai aeriene superioare tratati cu sirop de Amoxicilina cu gust de capsuni (produsul din reclama), 970 au devenit asimptomatici in 72 de ore. Aceste observatii permit concluzia ca siropul de Amoxicilina cu aroma de capsuni este tratamentul de electie in infectiile de cai aeriene superioare la copii”. In cazul actual este evident ca suntem in fata unei ameliorari previzibile, dat fiind faptul ca infectiile de cai aeriene superioare la copil sunt de etiologie virala si nu necesita tratament antibiotic.

Design-ul unui studiu terapeutic randomizat cuprinde cateva etape: constituirea coortei de studiu, realizarea unor masuratori de baza (vizita de screening=evaluarea base-line), randomizarea, administrarea medicatiei (factorul studiat), urmarirea pacientilor, masurarea rezultatelor (evaluarea si compararea evenimentelor in grupurile studiate) si analiza datelor.

**Etapa de constituire a coortei** consta in precizarea caracteristicilor populatiei si stabilirea modului de esantionare.

Astfel se stabilesc **criteriile de includere** in studiu: caracteristici demografice (varsta, sex, rasa) si clinice (toti pacientii trebuie sa aiba boala pe care ne asteptam ca medicatia de studiu sa o amelioreze/vindece); mai mult, exista criterii geografice si 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 riscă 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. Din acest moment ne aflăm în fața unui studiu dublu orb (nici pacienții și nici investigatorii nu știu din ce grup face parte un anumit pacient: medicație de studiu/placebo).

**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 "pierduții" ("lost to follow-up") să reprezinte 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 eiecție, 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).

Marimea 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 “marimii” efectului terapiei se face prin calculul **reducerii relative a riscului (RRR)**, **reducerii absolute a riscului (RAR)** si **a numarului de pacienti necesar a fi tratat** pentru a salva 1 pacient (**NNT=number needed to treat**).

Va este cunoscut calculul RR (risc relativ) in orice studiu de cohorta, cu ajutorul unui tabel de contingenta 2x2.

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

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

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

Riscul relativ este definit ca raportul intre riscul la pacientii tratati si riscul la pacientii netratati(prin pacienti tratati se intelege grupul de pacienti tratati cu medicatia de studiu; iar prin pacientii netratati se intelege grupul de pacienti tratati cu placebo).

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

Reducerea relativa a riscului este definit astfel: **RRR=1-RR**. Se admite ca, pentru ca un medicament sa fie eficient, RRR trebuie sa fie peste 25% ( $RRR>25\%$ ).

Reducerea absoluta a riscului (RAR) este definita ca diferenta intre riscul absolut la pacientii netratati si riscul absolut la pacientii tratati. Daca valoarea ARR este 0 (zero), medicatia de studiu este ineficienta (nu are niciun efect comparativ cu placebo).

**$RAR=R_{\text{netratati}}-R_{\text{tratati}}$ .**

NNT (number needed to treat) reprezinta numarul de pacienti necesar a fi tratati pentru a se preveni aparitia unui singur eveniment (efect negativ); este definit ca:  $NNT=1/ARR$ . Daca valoarea NNT se apropie de infinit, atunci medicatia este ineficienta. In plus, daca  $NNT<0$ , atunci el devine NNH (number needed to harm=numarul de pacienti necesar a fi tratati pentru a determina aparitia unui efect negativ).

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

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

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

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

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

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

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

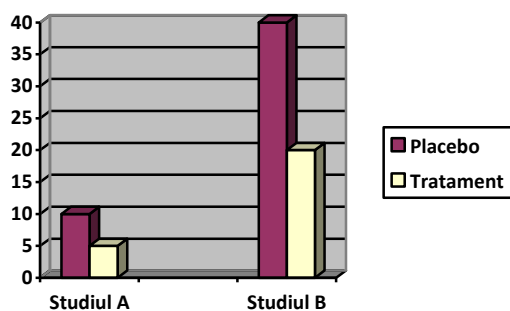
$$NNT = 1 / ARR = 1 / 0.04 = 25.$$

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 aceeasi 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

$$R_{\text{tratati}} = 20 / 100 = 20\%$$

$$R_{\text{netratati}} = 40 / 100 = 40\%$$

$$RR = R_{\text{tratati}} / R_{\text{netratati}} = 20 / 40 = 0.5$$

$$RRR=1-RR=0.5$$

$$ARR=R_{netratati}-R_{tratati}=40/100-20/100=20/100=20\%$$

$$NNT=1/ARR=5.$$

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 therapeutic 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 therapeutic 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.