

XV. Care sunt cele mai bune dovezi pentru terapie și cum interpretăm marile studii terapeutice?

Atunci când căutăm dovezi pentru o anumită terapie, în funcție de aceasta, vom găsi mai multe sau mai puține articole descriind studii care o privesc și va trebui să selectăm pe cel(e) mai valid(e) dintre ele. Acest lucru se face relativ simplu, bizuindu-ne pe ierarhia dovezii și gradele de recomandare (vezi Capitolul VI). În plus, trebuie să mai ținem seama și de alte lucruri, unele dintre ele evidente la nivelul bunului simț.

Tablelul XV.I. Ierarhia dovezii (vezi, mai detaliat, în capitolul VI).

- I. Studii clinice randomizate
- II. Studii de cohortă
- III. Studii caz-martor
- IV. Studii transversale
- V. Studii de caz & serii de cazuri

Așadar, ne vom uita în primul rând la tipul studiului, având cu atât mai multă încredere în rezultate, cu cât acesta se află mai sus în piramida medicinei bazate pe dovezi; *gold standard*-ul este studiul clinic randomizat, tot ce nu este un astfel de studiu fiind de calitate inferioară.

Pentru fiecare nivel al dovezii, treapta cea mai înaltă este reprezentată de sinteza sistematică a studiilor respective (sinteza sistematică a studiilor clinice randomizate, sinteza sistematică a studiilor de cohortă, sinteza sistematică a studiilor caz-martor). Sinteza sistematică trebuie să “sintetizeze” studii de același fel, deși uneori pot fi întâlnite și amalgamuri heterogene (este adevărat, mai ales în domeniul etiologiei)^{1,2}.

Studiile de calitate cea mai joasă (cu excepția “părerii experților”) sunt **seriile de cazuri**, adică studiile înainte-după, fără grup martor (Capitolele III și VII). După cum am mai spus, orice testare a unui medicament trece prin această fază (faza II de cercetare) înainte de a se ajunge la studii cu grup martor și mai ales la studii clinice randomizate (RCT); dacă o terapie nu dă rezultate în această fază, este inutil să se meargă mai departe. Dimpotrivă, dacă dă rezultate, ele pot fi datorate altor elemente decât terapia (Capitolul VII – vindecarea spontană, severitatea ondulatorie, efectul placebo, efectul Hawthorne, regresia către medie). Mai există, încă, terapii care nu au alte dovezi mai bune decât acestea, cum ar fi cea cu hidroxiclorochină în sindromul antifosfolipidic din lupus^{3,4}, dar în bolile rare și grave este de înțeles. Mai puțin de înțeles este efectuarea, în zilele noastre (adică zilele RCT), a unui studiu multicentric internațional pe mii de pacienți, într-o boală ubicuitară cum este insuficiența venoasă profundă, fără a avea grup martor⁵!

În plus, în studiile tip înainte/după nu pot fi evaluate decât efecte surogat (TA, durerea, numărul de crize anginoase, dispneea, colesterolul, calitatea vieții etc. – cum se modifică după tratament), nu și efecte serioase (care sunt ireversibile) cum ar fi mortalitatea.

În **studiile caz-martor** se pornește de la efect și se evaluează, retrospectiv, expunerea. Acest tip de studii este folosit mai ales pentru evaluarea factorilor de risc în bolile cu frecvență mică, iar din acest punct de vedere ele sunt foarte utile în farmacoepidemiologie, în evaluarea efectelor adverse, care de obicei sunt prea rare pentru a putea fi evidențiate în studiile clinice randomizate (RCT).

Studiile de cohortă sunt tipul de studii observaționale cel mai utilizat (se numesc observaționale, fiindcă doar observăm indivizii care iau un tratament și îi comparăm cu cei care nu iau, fără să intervenim cu nimic, pe când în studiile experimentale cum sunt RCT-urile, noi hotărâm care dintre pacienți iau tratamentul și care nu, ideal prin tragere la sorți=randomizare).

După cum am arătat, problema cea mai mare a studiilor observaționale – și deci a lipsei de randomizare – o constituie erorile sistematice de selecție (tratamentul nefiind alocat aleator,

există diferențe sistematice între grupul tratament și cel netratat, altele decât tratamentul, care pot duce la diferențele constatate); am văzut că lipsa randomizării afectează cel mai mult rezultatele unui studiu, tendința de supraestimare a efectului tratamentului fiind cuantificată la circa 40% (Tabelul VIII.I). Rezultatele multor studii observaționale au fost contrazise de RCT-urile care au apărut la un moment dat⁶, iar cazul cel mai ilustrativ este cel al hormonoterapiei de substituție, despre care studiile observaționale și o metaanaliză a lor arătau că scade riscul de boală coronariană⁷, pentru ca RCT-ul apărut după zeci de ani de terapie de substituție să infirme această “axiomă”⁸. Ale două exemple sunt cu terapia antioxidantă pentru prevenirea bolii coronariene și a cancerului, care părea promițătoare după studiile observaționale, dar a fost invalidată de studiile terapeutice randomizate^{9,10}.

Asta nu înseamnă, bineînțeles, că niciodată rezultatele studiilor observaționale nu sunt reale – problema este că nu știm când sunt și când nu, iar în studiile randomizate putem avea mai multă încredere^{11,12}.

Pe de altă parte, un lucru interesant la studiile observaționale este așa numita “lege a rezultatelor inițiale”¹³, conform căreia primele rezultate sunt întotdeauna spectaculoase, după care în studiile următoare cu același obiectiv devin mediocre sau chiar contradictorii, ceea ce nu prea se întâmplă cu RCT-urile, ale căror rezultate nu sunt modificate decisiv în timp.

După cum am văzut, de obicei cunoștințe devenite clasice în urma studiilor observaționale pot fi date peste cap de RCT-uri. Se poate întâmpla și altfel, însă – practici clasice fără prea multe dovezi, sunt puse sub semnul întrebării de studii observaționale – de exemplu, de curând un studiu observațional a arătat că tratamentul diuretic în insuficiența cardiacă scurtează viața¹⁴. Neavând un RCT (sau până vom avea un RCT) – ce vom face și câtă crezare vom da acestui studiu?

În sfârșit, ajungem la cel mai bun *study design* – în nici un caz perfect, sau ideal pentru că nu există așa ceva – **studiul terapeutic randomizat**. Este cel mai bun, pentru că prin modul în care este conceput, cade mai greu pradă factorilor de confuzie și/sau erorilor sistematice.

Ce ne facem însă când avem mai multe studii randomizate efectuate pe prea puțini pacienți (deci fără suficientă putere statistică), sau unele dintre ele arată că tratamentul este bun, altul că nu? Atunci le punem pe toate la un loc ca și cum ar fi un singur studiu, și astfel căpătăm mai multă putere statistică (în loc de 10 studii pe câte 50 de pacienți, e ca și cum am avea un studiu pe 500 de pacienți). Problema este că studiile nu sunt identice – unele au inclus pacienți mai gravi, altele mai puțin gravi, unele au folosit medicamentul într-o doză mai mare, altele în una mai mică, unele au folosit un beta-blocant, altele altul, unele au urmărit pacienții o perioadă, altele altă perioadă etc., iar **metaanaliza** combină statistic datele tuturor acestor pacienți. Se vede, deci, că nici metaanalizele nu sunt lipsite de pericole, și din punct de vedere metodologic, un RCT cu destui pacienți este întotdeauna mai credibil decât o metaanaliză, iar cocoșarea acesteia deasupra RCT-ului simplu poate fi valabilă numai atunci când nu avem RCT-uri cu destulă putere statistică.

Ce ne facem, de exemplu, când apare o metaanaliză care desființează lucruri ce au devenit locuri comune? Știm cu toții – din articole, dar mai ales din nenumărate prezentări la congrese, simpozioane de firmă și mese la restaurant (tot de firmă), că statinele au, pe lângă efectul de scădere al colesterolului, și alte efecte, pleiotrope – antitrombotic, antiinflamator etc. Iată că apare o metaanaliză de RCT-uri care combate toată această teorie de care ne-am lovit aproape zilnic în ultimii ani (dacă cineva va citi acest capitol peste câțiva ani, poate că nu va avea habar despre ce este vorba?...)¹⁵. La fel, unanim acceptat este faptul că inhibitorii de enzimă de conversie (ca și blocantele receptorilor angiotensinei II) protejează rinichiul în diabet prin alte mecanisme decât scăderea tensiunii arteriale. Acum câteva luni am primit o metaanaliză* care infirma acest lucru – nu, aceste substanțe protejează rinichiul prin simpla scădere a tensiunii arteriale, nu și prin alte mecanisme (concluzii: “Beneficiile inhibitorilor de

* Pe BMJ.updates (www.bmjupdates.com).

angiotensinconvertază (ACE) sau blocantelor receptorilor angiotensinei (ARB) asupra rinichiului din studiile controlate cu placebo, provin probabil din efectul de scădere a tensiunii arteriale. La pacienții cu diabet, efectele adiționale ale acestor substanțe dincolo de scăderea tensiunii arteriale rămân nedovedite, și nu avem nici o siguranță asupra renoprotecției mai mari văzute la nefropatiile nediabetice”¹⁶.

Căutând mai târziu această metaanaliză, pentru un curs de Medicină Bazată pe Dovezi, am dat în InfoRetriever^{®*} de o alta, făcută de rețeaua Cochrane, la care concluzia sună pe dos: “O reducere semnificativă a riscului de a dezvolta microalbuminurie la pacienții diabetici a fost demonstrată numai la inhibitorii ACE. Se pare că efectul inhibitorilor ACE apare independent de tensiunea arterială bazală, funcția renală sau tipul diabetului...”¹⁷.

Iată, aparent, rezultatele celor două metaanalize se contrazic. Atunci când ne aflăm în astfel de situații, pasul următor este să citim în detaliu măcar abstractul, la care avem acces gratuit, urmărind ce au căutat și au măsurat studiile respective. Făcând asta, vedem că cele două metaanalize nu se contrazic, ele doar au urmărit obiective diferite, însă dacă ne referim la același obiectiv (“dublarea creatininei” a fost urmărit de amândouă), rezultatele sunt superpozabile: nici în metaanaliza Cochrane, care avea concluzii pozitive, inhibitorii de ACE și ARB nu au redus riscul de dublare a creatininei nici comparativ cu placebo, și cu atât mai puțin comparativ cu alte antihipertensive.

Acum, că am arătat cum metaanaliza cu concluzii pozitive¹⁷, nu era de fapt în favoarea medicamentelor care întrerup sistemul renină angiotensină, să vedem dacă metaanaliza “negativă”¹⁶ este într-adevăr așa. Citind din nou abstractul¹⁶ în întregime, vedem că riscul relativ (RR) de dublare a creatininei sub tratament de întrerupere a sistemului renină-angiotensină raportat la tratamentul cu alte antihipertensive este 0,71, cu CI95% (0,49-1,04). Dacă aplicăm acum cele învățate în Capitolul XII referitor la utilizarea intervalelor de încredere la aprecierea puterii statistice a unui studiu, vedem că metaanaliza noastră nu a avut destulă putere statistică (dacă astfel stau lucrurile cu metaanaliza făcută pe 11 studii înglobând 3.376 de pacienți, vă dați seama care a fost puterea statistică a fiecăruia dintre aceste 11 studii!).

În Figura XV.2 vedem cum intervalul de încredere 95% este aproape în totalitate în stânga RR=1 (deci tratamentul protejează), și probabil că dacă eșantionul ar fi fost mai mare, rezultatele ar fi căpătat semnificație statistică. Pentru analiza efectului “protecția împotriva apariției uremiei”, de exemplu, metaanaliza a putut sintetiza datele a 13 studii totalizând 37.000 de pacienți, și a reușit să obțină semnificație statistică (e adevărat, la limită): RR=0,87, CI95% (0,75-0,99).

Metaanaliza lui Strippoli¹⁷ are încă și mai puțină putere statistică – intervalul de încredere este foarte larg, întins de ambele părți ale pragului de semnificație RR=1 (Figura XV.1); rezultatul acestei metaanalize nu ne permite să tragem nici o concluzie, este ca și cum nu ar fi fost efectuată și bineînțeles că lucrurile stau și mai prost cu studiile individuale din care a luat ea naștere (3 studii, 2683 pacienți).

Un exemplu similar este și metaanaliza lui Saab¹⁸, una dintre concluziile acesteia fiind că între TIPS (șunt porto-sistemic intrahepatic transjugular) și paracenteză nu există o diferență semnificativă privind mortalitatea, ceea ce sugerează un studiu negativ. Dacă privim însă mai mult decât concluziile și citim și secțiunea “Rezultate” a abstractului, vedem că riscul relativ TIPS/paracenteză de deces la 30 de zile este 1, cu CI95% (0,10 – 10,06), iar pentru mortalitatea la 24 de luni este 1,29, cu CI95% (0,65-2,56), ceea ce arată că această metaanaliză făcută pe 5 RCT însumând 330 de pacienți nu a avut destulă putere statistică pentru a produce intervale de încredere mai înguste. Este foarte probabil ca TIPS să nu influențeze mortalitatea (sau poate să o crească puțin la 24 de luni), dar nu putem fi siguri, pentru că intervalele de încredere ne arată că la 30 de zile mortalitatea poate fi de la scăzută

* www.info poems.com

Figura XV.1. Efectul tratamentului de întrerupere a sistemului renină-angiotensină în raport cu alte tratamente antihipertensive la pacienții diabetici (riscul de dublare a creatininei) (metanaliza Strippoli)¹⁷.

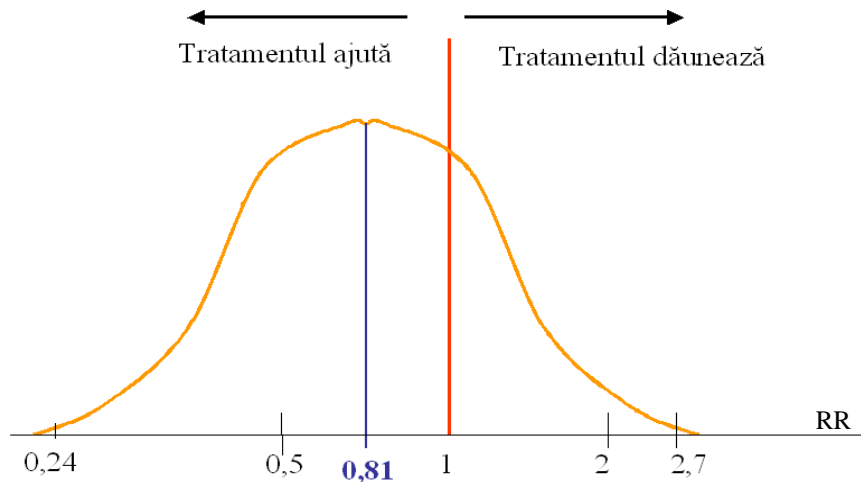
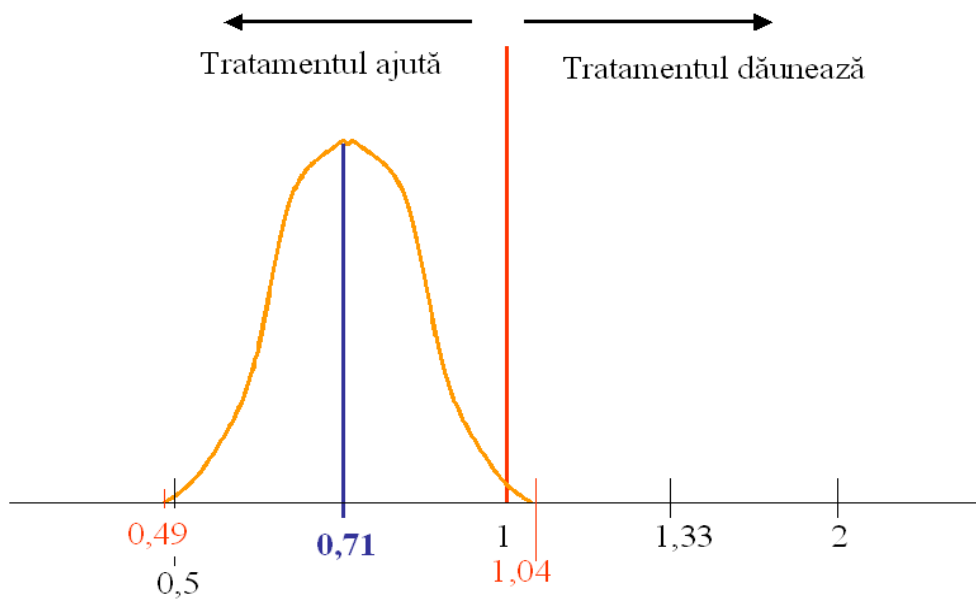


Figura XV.2. Efectul tratamentului de întrerupere a sistemului renină-angiotensină în raport cu alte tratamente antihipertensive la pacienții diabetici (riscul de dublare a creatininei) (metanaliza Casas et al.)¹⁶.



cu 90% de către TIPS în comparație cu paracenteza la scăzută cu 90% de către paracenteză în comparație cu TIPS, iar la 24 de luni mortalitatea poate fi de la scăzută la aproape jumătate de către TIPS în comparație cu paracenteza, la scăzută cu mai mult de jumătate de către paracenteză în comparație cu TIPS* (deci putem arunca la coș rezultatele metaanalizei împreună cu cele ale celor 5 RCT; cel puțin deocamdată, până vor mai apărea câteva studii care să ne permită să facem o metaanaliză cu mai multă putere statistică!).

Ce ne facem însă când rezultatele mai multor metaanalize pe aceeași temă sunt clar diferite? Dau aici numai un exemplu, de care m-am lovit de curând: căutând[†] să văd dacă hialuronatul este eficient în tratamentul gonartrozei, am dat de șase metaanalize apărute în ultimii trei ani,

* Pentru a transforma RR TIPS/paracenteză în RR paracenteză/TIPS, calculăm reciprocele: astfel, RR TIPS/paracenteză mortalitate la 24 de luni = 1,26 CI95% (0,65-2,56) devine RR paracenteză/TIPS = 1/1,26 CI95% (1/0,65-1/2,56), adică 0,79 CI95% (0,39-1,54).

† Căutare efectuată pe 30 ianuarie 2007 (MEDLINE –PubMed, prin Clinical Queries).

cu rezultate diferite: două negative^{19, 20} și patru pozitive^{21, 22, 23, 24}. Cum procedăm în această situație (ținând seama și de faptul că doza pentru o injecție intraarticulară costă câteva sute de RON)? Concluzia pe care o putem trage în urma acestor metaanalize este că dacă hialuronatul are vreun efect, atunci mărimea lui nu este importantă (ceea ce se confirmă, dacă le citim pe cele pozitive urmărind mărimea efectului – Capitolul X). Pe de altă parte, bazându-ne pe bunul simț, n-avem decât să încercăm câte o doză, la câte un pacient și să vedem cum îi merge. Eu i-am făcut unei paciente într-un singur genunchi – nu a avut bani pentru amândoi – și i-a mers bine.

Efecte “hard” și efecte “surogat”

Pentru că tratamentele sunt pentru pacient, ele trebuie să îndeplinească scopurile care îl interesează pe el. Și anume, să trăiască mai mult și/sau mai bine (ideal, amândouă în același timp, dacă nu, măcar mai bine; în caz că nu putem să-i oferim decât mai mult și mai prost, trebuie să-l întrebăm dacă vrea).

Așadar, de câte ori tratăm un pacient sau citim un articol, nu trebuie să pierdem din vedere scopurile tratamentului (unii le spun *patient oriented outcomes*, adică efecte care contează pentru pacient; sintezele din InfoRetriever/InfoPOEMS se numesc *Patient Oriented Evidence that Matters (POEMS)*, iar până de curând BMJ publica un POEM în fiecare număr).

Pe pacient nu îl interesează cât are creatinina, sau colesterolul, sau tensiunea arterială (decât dacă îl doare capul), sau densitatea osoasă, pentru că nu le simte în nici un fel. Am exagerat, desigur, pe mulți îi interesează de fapt, pentru că sunt sensibilizați de media și știu că dacă ai glicemia mare, faci complicațiile diabetului, dacă ai colesterolul sau tensiunea mari, faci infarct miocardic sau accident vascular cerebral etc. și atunci mulți vor să-și scadă colesterolul sau glicemia (pentru unii acest lucru chiar devine preocuparea vieții lor).

Pentru noi, ca medici, pare și logic ca atunci când vrem să prevenim o boală, să acționăm asupra factorilor de risc ai acelei boli, iar dacă am dovedit că un medicament scade un factor de risc ne închipuim poate că am dovedit și faptul că acel medicament protejează împotriva bolii respective. Ceea ce, din păcate, nu este întotdeauna adevărat.

De ce? În unele cazuri pentru că factorii de risc asupra cărora acționăm nu sunt și factori cauzali (ci sunt asociați numai statistic bolii respective), iar în alte cazuri medicamentele, deși scad factorul de risc, probabil au și alte efecte negative uneori mai importante decât factorul de risc însuși și astfel, în loc să-i facem bine pacientului, de fapt îi facem rău (de exemplu, este posibil ca scăzând colesterolul, să creștem mortalitatea – și acest lucru clofibratul chiar l-a făcut, zeci de ani²⁵ - sau să scăpăm de extrasitolele ventriculare, cu prețul provocării unor aritmii mortale – cum face flecainida după infarct²⁶ - ori crescând densitatea osoasă, să creștem de fapt riscul de fractură – cum face fluorura de sodiu²⁷).

Am asistat de curând la o prezentare despre ezetimib în care se arăta cum adăugând acest medicament la o statină scădem mai mult LDL-colesterolul, acest lucru făcând posibilă chiar reducerea dozei de statină, care știm că poate da reacții adverse. Problema este că ezetimibul, un hipocolesterolemiant dint-o clasă nouă, are deocamdată studii doar pe efecte surogat (colesterolul) și nu serioase (morbiditate/mortalitate cardiovasculară), și este prematur să scădem dozele de statine, singurele despre care știm cu siguranță că scad riscul de morbiditate/mortalitate cardiovasculară.

În concluzie, chiar dacă avem o sută de studii care arată că un medicament scade colesterolul, dacă vrem să scădem morbiditatea cardiovasculară ne trebuie măcar un studiu care să dovedească faptul că medicamentul respectiv scade morbiditatea cardiovasculară.

Dacă este vorba de un medicament dintr-o nouă clasă, putem temporar să ne mulțumim cu efecte surogat, așteptând însă cu nerăbdare STUDIUL care să dovedească ceea ce pe noi ne interesează de fapt, adică protecția împotriva unui efect serios (*hard*). Dacă acest studiu întârzie prea mult, putem pe bună dreptate să suspectăm că efectul în cauză nu există – fie firma farmaceutică a făcut deja un studiu care s-a dovedit negativ și din acest motiv nu l-a

publicat = *publication bias* (ceea ce era deseori cazul înainte, când nu era obligatorie înregistrarea RCT-urilor încă de la demararea lor), fie din datele pe care le are, firma farmaceutică nu crede că acest efect *hard* există într-adevăr, și atunci vinde și ea cât poate pe baza efectelor surogat, neavând nici un interes să porceadă la un RCT care înafară de faptul că ar costa-o bani, i-ar arunca și medicamentul de pe piață (fie, cum îmi explicau reprezentanții unei firme, au apărut deja generice pe piață și, dacă firma investește bani într-un astfel de RCT, nu și-i mai recuperează pentru că rezultatele eventual pozitive le împarte cu producătorii de generice...).

Așadar, trebuie să fim circumspecți ori de câte ori ni se servesc drept argumente studii cu efecte surogat în cazul unor medicamente care sunt de mult pe piață (de exemplu trimetazidina, fibrații ori antidiabeticele orale), sau medicamente noi din clase în care avem deja medicamente cu efecte *hard* dovedite (de exemplu, o reprezentantă îmi arăta cum crește densitatea osoasă un nou bisfosfonat; cum bisfosfonații mai vechi aveau deja studii cu obiectivul reducerea fracturilor, am întrebat-o dacă medicamentul reduce fracturile nonvertebrale; mi-a răspuns că nu există încă studii – am căutat și am găsit: exista un studiu, iar medicamentul nu reducea fracturile nonvertebrale²⁸).

Există multe broșuri de reclamă în care efectele moleculare sau biochimice ale medicamentelor sunt reprezentate colorat și tridimensional. Trebuie să rămânem însă conștienți că pacientului nu-i pasă ce receptor sau mediator îi blocăm, sau dacă se sintetizează sau nu vreo substanță chimică: el vrea să trăiască mai mult, să respire mai bine, sau să-l doară mai puțin. Este adevărat că cercetările oricărei molecule terapeutice pornesc de la un model fiziologic ori fiziopatologic, însă din păcate de aici și până la efectul clinic este un drum lung, pe care puține medicamente reușesc să-l parcurgă. Să nu uităm că argumentele fiziopatologice sunt situate cel mai jos în ierarhia medicinei bazate pe dovezi, și până nu avem un studiu asupra unor efecte *hard*, să luăm informațiile cu titlu de inventar.

De ce se fac studii cu efecte surogat? Foarte simplu – pentru că ele necesită eșantioane și durate mai mici, deci sunt mult mai ieftine. Este mult mai simplu să demonstrezi că un medicament scade colesterolul decât că el scade mortalitatea cardiovasculară, și orice tratament destinat scăderii acesteia prin intermediul scăderii colesterolului, va trece mai întâi prin faza unui studiu cu efecte surogat; important este ca cercetările să nu se oprească aici.

Obiective primare/secundare, efecte compozite, subgrupuri

Un principiu important în epidemiologia clinică este un obiectiv = un studiu (adică pentru fiecare ipoteză de cercetat avem nevoie de un studiu, iar rezultatele acestuia sunt valabile doar pentru ipoteza respectivă). După cum ați văzut, însă, studiile (și îndeosebi cele mai valide, prospective) sunt greu de făcut și costă mult. Din acest motiv, cam orice studiu are, la naștere – atunci când se scrie protocolul – un obiectiv (*end point*) principal și mai multe obiective secundare. La sfârșitul studiului, rezultatul privind obiectivul principal este cel mai valid, iar rezultatele privind obiectivele secundare sunt mai puțin valide, și trebuie luate mai mult sau mai puțin cu titlu de inventar. De exemplu, stabilim ca obiectiv primar al studiului asupra unui medicament modificarea riscului de infarct miocardic, iar ca obiective secundare modificarea riscurilor de accident vascular cerebral, moarte subită cardiacă, mortalitate cardiovasculară și mortalitate totală. Dacă demonstrăm că medicamentul nostru scade toate aceste riscuri, sau le scade pe majoritatea, ne putem încrede în rezultate, chiar și în cele privind obiectivele secundare, pentru că ele au sens; dacă, însă, medicamentul nu ajută decât la scăderea unuia dintre riscuri (să zicem moarte subită cardiacă), atunci nu putem fi siguri de acest rezultat și ne trebuie un alt studiu cu obiectiv primar moartea subită cardiacă, care să confirme rezultatul (ori este adevărat, și am descoperit o acțiune a medicamentului la care nu ne așteptam, ori rezultatul a fost pozitiv din întâmplare).

Progresele din medicina ultimelor decenii a scăzut frecvența cu care pacienții cu suferințe obișnuite cum ar fi infarctul de miocard suferă complicații severe. Deși din punctul lor de vedere acest lucru este binevenit, incidența scăzută a evenimentelor erodează la rândul ei puterea statistică și atunci, pentru a vedea dacă un medicament ameliorează riscul de mortalitate cardiovasculară, un RCT trebuie să includă mult mai mulți pacienți. Acest impediment a fost “rezolvat” de cercetători prin utilizarea **efectelor compozite** (de exemplu deces cardiovascular, infarct miocardic și oprire cardiacă resuscitată²⁹), care permit numărarea mai multor pacienți care suferă oricare dintre efectele componente ale *end point*-ului compozit. Utilizarea acestor efecte compozite este de obicei justificată de presupunerea că tratamentul respectiv acționează la fel pe fiecare dintre componente și că ele sunt la fel de importante pentru pacient, ceea ce nu este întotdeauna cazul³⁰. Așadar, pentru ca un *end point* compozit să fie valid, el trebuie să îndeplinească trei condiții: componentele să aibă o importanță similară pentru pacienți; dacă acest lucru nu se întâmplă, și există unele componente mai importante decât celelalte, atunci trebuie, pe de o parte, ca frecvențele cu care apar efectele componente să fie cât de cât egale sau mai mari în cazul celor mai importante, iar tratamentul să amelioreze riscul în mod egal pentru fiecare dintre componente sau mai mult pentru cele mai importante.

Principiile expuse mai sus sunt valabile și în privința **analizei pe subgrupuri**: dacă la nivelul unui subgrup apar rezultate discordante față de restul participanților la studiu, ne putem afla fie în prezența unei descoperiri, fie a unei întâmplări. Pentru confirmare, avem nevoie de un studiu separat, având ca obiectiv principal efectul la nivelul subgrupului respectiv. De exemplu, rezultatele studiului UKPDS³¹ au fost decepționante în ceea ce privește efectul controlului strict față de controlul mai lax al glicemiei în diabetul zaharat de tip II: a apărut doar o mică diferență la nivelul complicațiilor microvasculare, 80% din acest beneficiu fiind datorat scăderii necesității fotocoagulării (dar nu și a orbirii). Totuși, în subgrupul pacienților obezi, cei tratați de la început cu metformin au avut o incidență mai mică a complicațiilor cardiovasculare, indiferent de nivelul glicemiei³². Posibil ca metforminul chiar să aibă un astfel de efect la pacienții obezi, dar nu putem ști exact decât după ce vom face un studiu care să aibă ca obiectiv principal această ipoteză (care până atunci, nu rămâne decât o ipoteză, cu atât mai mult cu cât pacienții la care metforminul a fost adăugat la o sulfoniluree au avut, dimpotrivă, o creștere cu 96% a mortalității față de cei care au rămas numai sub tratament cu sulfonilureea).

După cum se vede, după fiecare studiu se fac multiple analize statistice: pentru obiectivul principal și restul obiectivelor secundare, pentru efectul compozit și efectele componente, pentru toți pacienții participanți și multiple subgrupuri. Problema este că dacă stabilim pragul de semnificație statistică $\alpha=0,05$, pentru fiecare 20 de comparații vom avea una care va ieși semnificativă statistic din întâmplare, așadar cu cât facem mai multe comparații, riscul de a obține false rezultate semnificative statistic crește și el. Din acest motiv, putem fi siguri numai de rezultatul obținut pe pacienții incluși în studiu, pentru obiectivul principal; restul rezultatelor privind obiectivele secundare și/sau subgrupurile nu pot decât să constituie ipoteze pentru viitoare studii.

Unde a fost publicat studiul, sponsorul, conflicte de interese

Este o chestiune de bun simț faptul că, atunci când ne întrebăm care este validitatea unui studiu, dăm o mai mare crezare celor publicate în marile reviste medicale, care le publică după ce acestea au fost supuse unei analize serioase din punctul de vedere al metodologiei și statisticii (*peer review*), decât studiilor apărute în reviste mici, necunoscute, care eventual nu au un astfel de comitet critic. Acest fapt rămâne valabil, cel puțin statistic – nu este imposibil să mai scape și “rebuturi” în marile reviste, fie din greșeală, fie sub presiunile oligarhiei farmaceutice care reușește uneori chiar să schimbe redactori șefi reputați.

De asemenea este recunoscut faptul că studiile sponsorizate de industria farmaceutică au mai mari șanse să demonstreze eficacitatea unei terapii decât studiile independente, finanțate prin granturi de cercetare (nici nu mai dau bibliografie aici, fiecare poate găsi pe MEDLINE sute de articole) – tematica este larg discutată, uneori îi sunt dedicate numere de revistă, deși există și sinteze sistematice care pun la îndoială existența acestei erori sistematice (*industry bias*)³³. În mod cert există eroarea sistematică de marketing (*marketing bias*) prin care firmele prezintă rezultatele studiilor într-o lumină favorabilă (prezentarea sub formă de RRR, omisiuni etc.).

Orice cercetător are o părere preformată despre un tratament când începe un studiu – este normal, suntem oameni și deci suntem subiectivi; când însă un articol este semnat de un prim autor care are acțiuni la o firmă farmaceutică, iar restul autorilor lucrează pentru acea firmă³⁴, credibilitatea rezultatelor scade vertiginos – închipuiți-vă că în funcție de ceea ce scrieți într-un articol economiile voastre pot crește într-o singură zi cu 10-15%, sau dimpotrivă să scadă cu același procent: ce ați scrie³⁵?

Înainte, atunci când un studiu nu era favorabil unei terapii, compania farmaceutică finanțatoare nici nu îl mai publica, dând naștere la ceea ce se cheamă eroare sistematică de publicare (*publication bias*), adică studiile pozitive aveau mult mai multe șanse de publicare. Metaanalizele încearcă să depisteze această eroare sistematică prin metode statistice și grafice (*funnel plot*), care însă nu sunt perfecte – normal că metaanaliza va arăta că tratamentul este eficient, dacă nu a inclus și studiile negative, din simplul motiv că ele nu au fost publicate. Din fericire, acum orice RCT trebuie să fie înregistrat înainte de debut, pentru a nu i se pierde cumva urma în caz de rezultate negative³⁶. Acest fapt mai duce și la alte consecințe pozitive: având acces la protocolul inițial, putem verifica obiectivele primare și secundare stabilite inițial, și să ne întrebăm de ce unele dintre ele lipsesc din articolul final³⁷. Bineînțeles că nu avem timpul și răbdarea să verificăm de fiecare dată protocoalele, dar uneori informații pot ieși la iveală din întâmplare – de exemplu, în 2000, la o prezentare de firmă privind efectul fluticazonului în BPOC³⁴, o colegă pneumolog a întrebat de ce nu apare și rezultatul distanței parcurse în 6 minute, prevăzută a fi efectuată în protocol. Răspunsul nostru este simplu: pentru că rezultatul nu era semnificativ statistic. De unde știa colega despre protocol? Uneori protocoalele sunt prezentate chiar de firmele în cauză, când lansează câte un studiu cu surle și trâmbițe. Iar când apar rezultatele studiului, trebuie să facem abstracție de aceleași surle și trâmbițe³⁸ – ceea ce ar trebui să reușiți, dacă ați citit ce este scris până aici.

Bibliografie

1. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101:1827-1832.
2. Janowsky EC, Kupper, LL, Hulka BS. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342:781-90.
3. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Mezger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993; 2:S12-S15.
4. Petri M. Hydroxychloroquine use in Baltimore lupus cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5:S16-S22.
5. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology*. 2002;53:245-56.

-
6. Lacchetti C, Guyatt G. Therapy and validity. Surprising results of randomized controlled trials. In: Guyatt G, Rennie D (Editors): User' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. AMA Press, Chicago, 2001, p.255-261.
 7. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med.* 1991; 20:47-63.
 8. Hulley S, Grady D, Bush T et al. randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 280:605:613.
 9. Lonn EM, Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease? An update on epidemiological and clinical trials data. *Can J Cardiol* 1997;13:957-965.
 10. Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhouser ML, Potter JD. Vitamin supplement and cancer risk: the epidemiological evidence. *Cancer Causes Control* 1997;8:786-802.
 11. 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.
 12. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-1886.
 13. Ioannidis J. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005; 294:218–28
 14. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J.* 2006; 27:1431-9.
 15. Robinson JG, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005.
 16. Casas JP, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:2026-33.
 17. Strippoli, GFM; Craig, M; Craig, JC; Strippoli, Giovanni. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease (Cochrane Review). The Cochrane Library 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
 18. Saab, S; Nieto, JM; Ly, D; Runyon, BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
 19. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290:3115-21.
 20. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172:1039-43.
 21. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:538-45.

-
22. Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician*. 2004;50:249-56.
 23. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2):CD005321.
 24. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. A Systematic Review of Viscosupplementation for Knee Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Dec 7; [Epub ahead of print].
 25. Sackett D, Haynes B, Guyatt G, Tugwell T. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. 2nd Edition. London: Little, Brown 1991. p. 164-166.
 26. Ech DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-88.
 27. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990; 322:802-9.
 28. Chesnut CH, III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-1249.
 29. *The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators*. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362: 782-88.
 30. Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330:594-6.
 31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
 32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
 33. Barden J et al. Bias from industry trial funding? A framework, a suggested approach, and a negative result. *Pain* 2006 121: 207-218.
 34. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK on behalf of the ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303
 35. Groza C. Actiunile Pfizer, în cădere liberă după suspendarea dezvoltării unui medicament. *Ziarul Financiar*, 5 dec. 2006, p.6
 36. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986 Oct;4(10):1529-41.
 37. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004; 291(20):2457-65.

38. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000;320:1720-1723.