

Klinička praksa utemeljena na znanstvenom dokazu: hrvatski pogled

Dokaz i praksa, populacijsko i individualno

Vladimir Trkulja

Zavod za farmakologiju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Dokaz

- ❖ **Dokaz** (neke tvrdnje) - **sve što povećava vjerojatnost točnosti tvrdnje**
(sukladnosti sa stanjem stvari)

U prirodnim znanostima (“znanstveni dokaz”):

- ❖ **Dokazom neke tvrdnje o stanju stvari u materijalnom (realnom) svijetu smatra se **empirijsko opažanje** za koje se relevantne strane slažu**
 - ✓ Da je kompatibilno s tvrdnjom
 - ✓ Da nije kompatibilno s drugim tvrdnjama

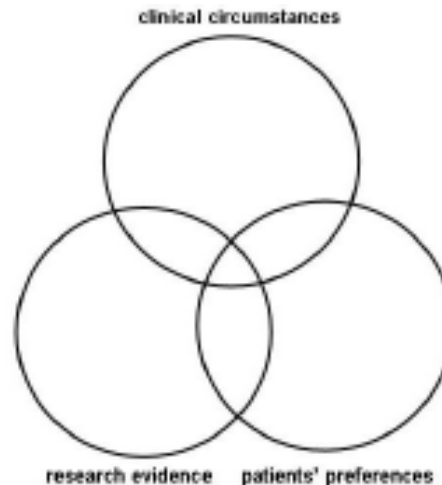
Praksa (medicinska)

- ❖ Za razumijevanje suštine znanstvene medicine, za početak valja prihvatiti da je medicina, sama po sebi, **vještina** (engl. *art*, umjetnost) a ne znanost. No, medicina je **znanstvena (znanstveno utemeljena) vještina** ako je obilježavaju dvije specifične osobitosti: prvo, kao i znanost, znanstvena medicina podliježe **imperativu logike**, tj. njen **teorijski okvir je racionalan**. I drugo, **znanje na kojem se temelji proistječe iz znanosti**.

O.S. Miettinen

EBM (*Evidence Based Medicine*)

- ❖ MEDICINSKA PRAKSA TEMELJENA NA ZNANSTVENOM DOKAZU
- ❖ Suština EBM je postizanje **optimalne** dobrobiti **svakog pojedinog bolesnika**. Odluka o “uvažavanju” faktora rizika, primjeni terapijske ili dijagnostičke intervencije MORA biti vođena **najkvalitetnijim raspoloživim dokazom**, no **nema** EBM bez uvažavanja individualnog iskustva, razumijevanja patofiziološke podloge, bolesnikovih preferencija i okolnosti sustava



D.L. Sackett i sur.

Sve je jasno i (samo)razumljivo... otkud onda

❖ Toliko “priče” o EBM; Zar to nije jasna stvar?

- Razumijevanje načela NE ZNAČI automatski da se ona implementiraju
- Vrlo je često NERAZUMIJEVANJE koncepta EBM (suštine i načina implementacije)
- Vrlo je često NERAZUMIJEVANJE pojma DOKAZ (što se može smatrati “dokazom” i koju “težinu” ima) i načina njegove IMPLEMENTACIJE u odluci o svakom pojedinom bolesniku

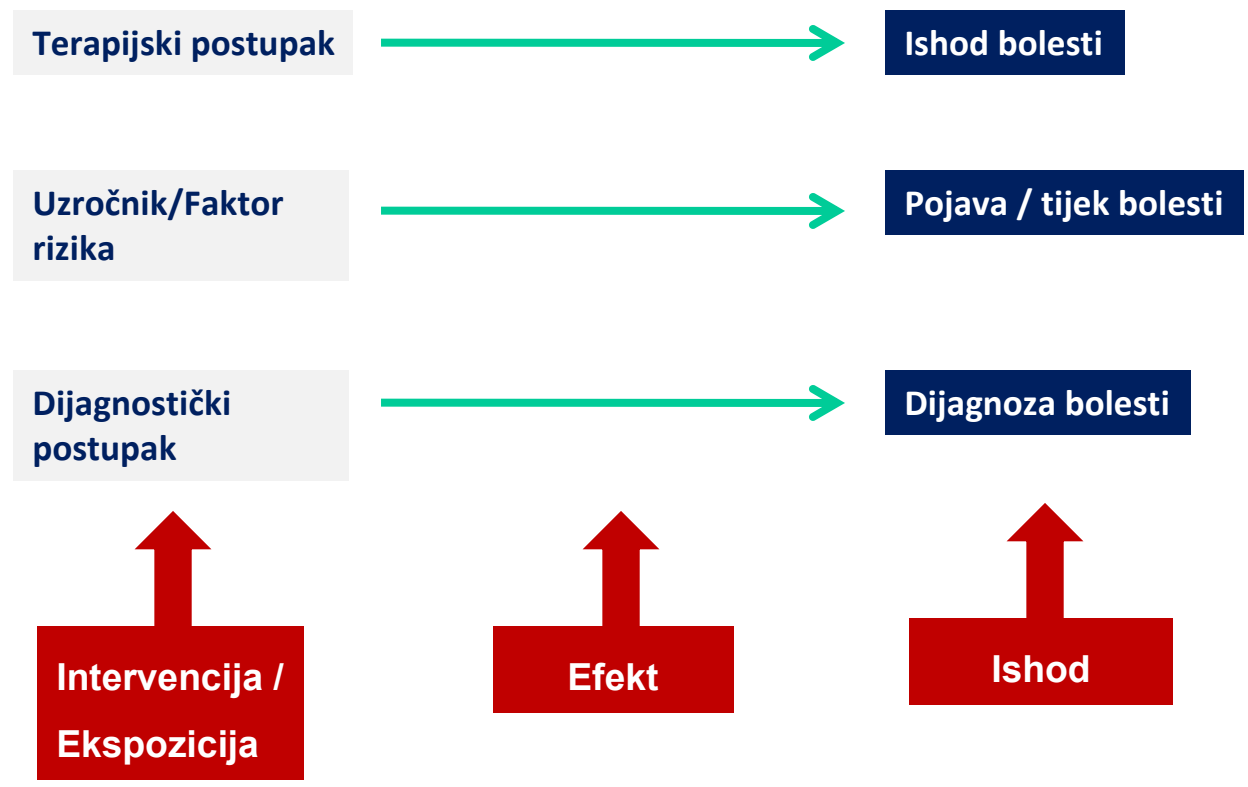
Archie Cochrane 1940.

*What I decided I could not continue doing **was making decisions about intervening (for example pneumothorax and thoracoplasty) when I had no idea whether I was doing more harm than good.** I remember reading a pamphlet (I think from the BMA) extolling the advantages of the freedom of British doctors to do whatever they thought best for their patients. **I found it ridiculous. I would willingly have sacrificed all my medical freedom for some hard evidence telling me when to do a pneumothorax***

Stoga...

1. Što je dokaz u “EBM smislu”
2. Kako sve to “pretočiti” u svakodnevnu praksu

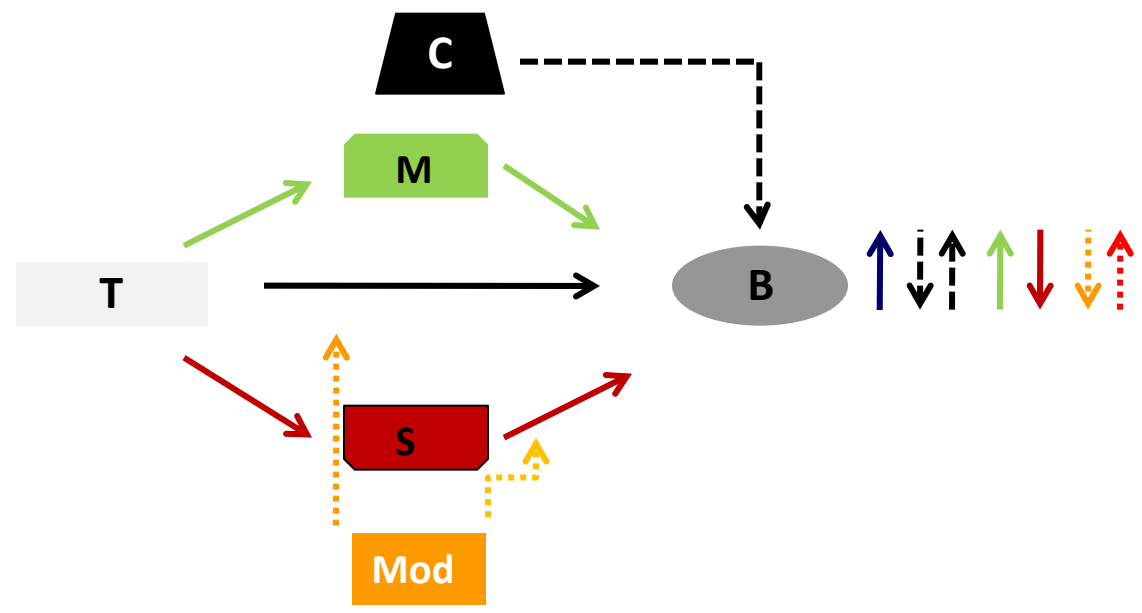
Tri glavna tipa odnosa u medicini...



?

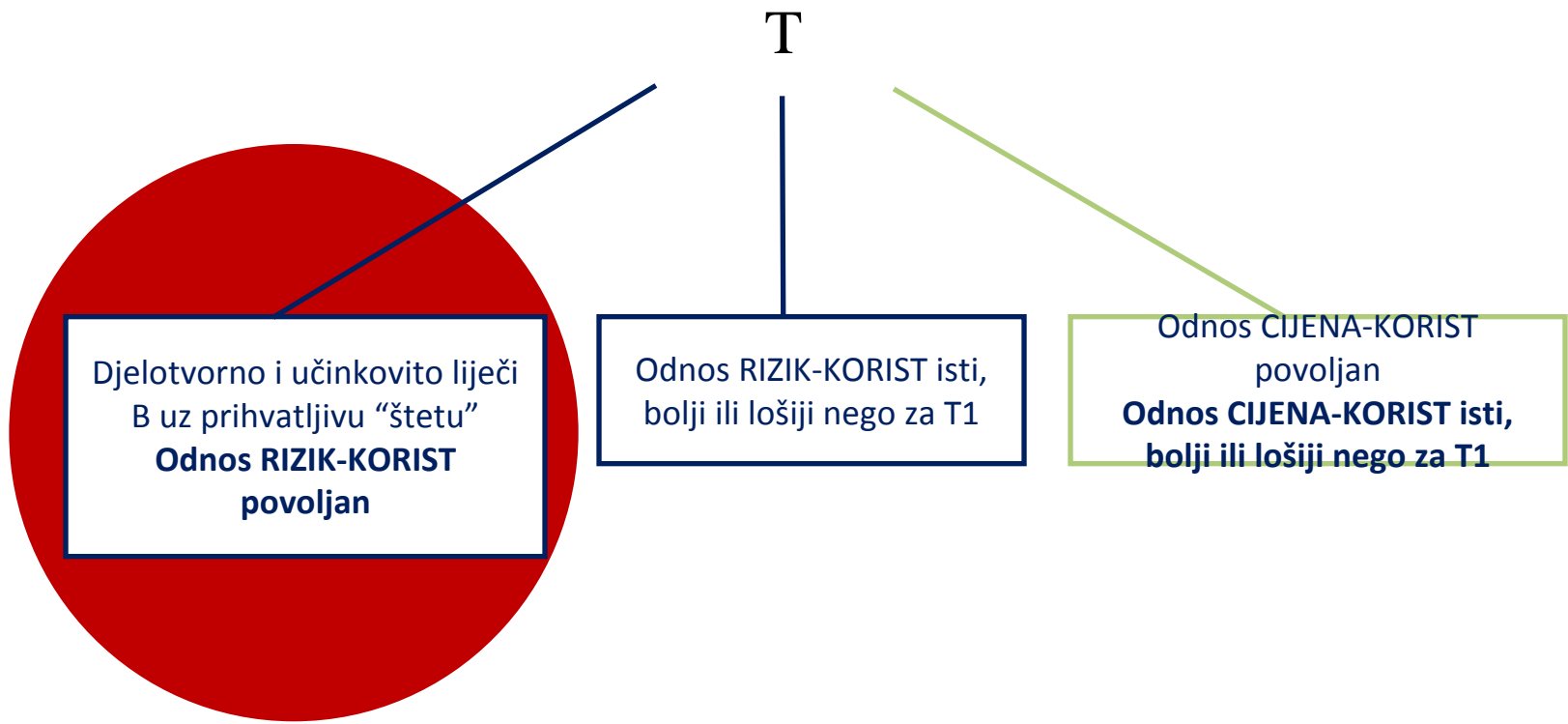
Kakvo mora biti OPAŽANJE da bi se smatralo DOKAZOM
EFEKTA INTERVENCIJE na ISHOD

Primjer: terapijska intervencija – ishod bolesti



1. "Razdvoji" efekt T od efekta C ("nezavisni efekt")
2. Uzmi u obzir "modificirajuće" efekte
3. Ukupni nezavisni efekt= izravni + neizravni

Aspekti T – B odnosa...tvrdnje za koje treba DOKAZ



T-B: ...tvrdnja se odnosi na populaciju...

Tretman T je učinkovit način liječenja bolesti B (opća, populacijska tvrdnja)

- ❖ Opažati valja NA POPULACIJI – no, populacija NIJE MJERLJIVA!
- ❖ Stoga se opaža NA UZORKU – no, opažanje se PROJECIRA na POPULACIJU!

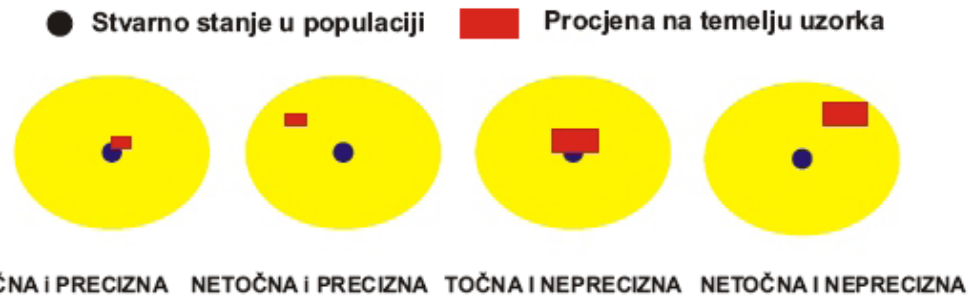


T-B: ...tvrdnja se odnosi na populaciju...

Za suvislu projekciju s UZORKA na POPULACIJU

❖ Opažanje mora biti

- **TOČNO** – vjerodostojno odražavati stvarno populacijsko stanje
- **PRECIZNO** – procjena populacijskog stanja je razumno “uska”
- **POOPĆLJIVO**



❖ Da bi se to postiglo, opažanje mora biti

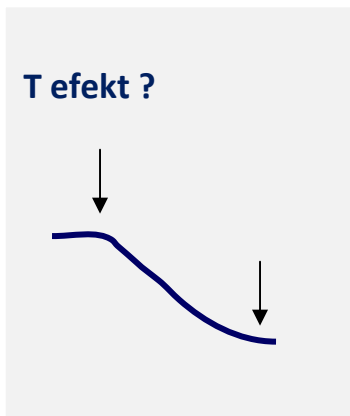
- **NEPRISTRANO (unbiased)** – zaštićeno od sistemske greške (“pristranost”, BIAS)
- Zaštićeno od **SLUČAJNE GREŠKE**

T-B: zaštita opažanja od **systemske** i slučajne greške...

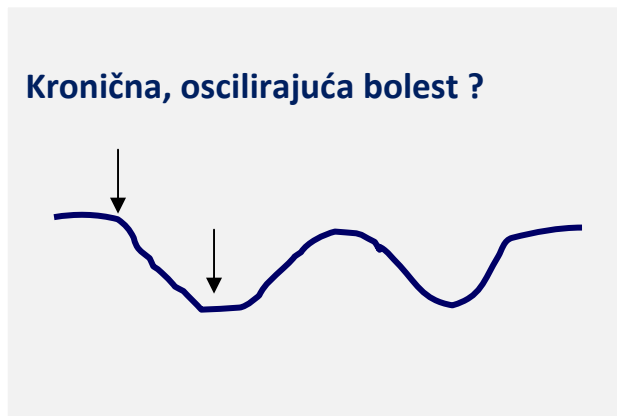
- ❖ **UZORAK mora valjano REPRESENTIRATI populaciju**
 - Ciljna populacija mora biti jasno definirana
 - Svojstva uzorka (sukladna populaciji) moraju biti jasno definirana
 - Jedinice (opažanja) u uzorku moraju biti **nasumični** predstavnici populacije

- ❖ **Svaka promjena bolesti B mora biti jasno pripisiva tretmanu T**
 - Mora biti jasno da se opaža “nezavisni efekt” T
 - Osim “nezavisnosti”, valja omogućiti opažanje o VELIČINI efekta i (mogućim) utjecajima M

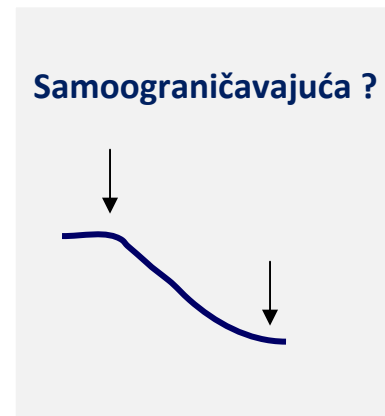
T-B: promjena B je posljedica T?



ILI



ILI



Kontrola → Eksperiment !!! Eksperimentalno opažanje!!!



❖ Eksperimentalna priroda opažanja NIJE DOVOLJNA

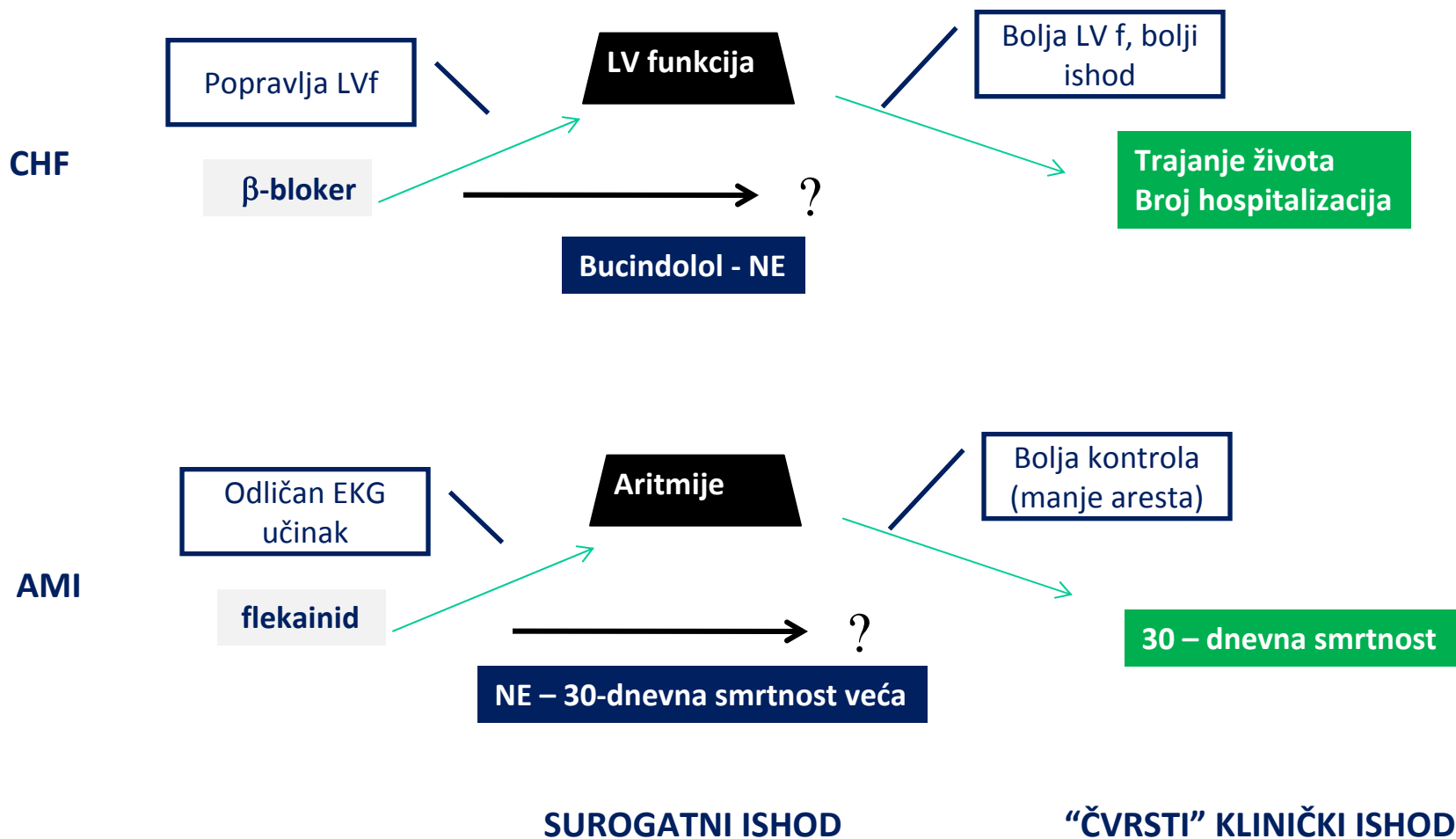
T-B: zaštita opažanja od **systemske** i slučajne greške...

- ❖ **Jedinice opažanja (T ili K)** moraju biti **usporedivo “osjetljive”** na “efekt” s **uravnoteženom prisutnošću C i M** - stoga
 - (Nasumično izabrane) JEDINKE moraju biti *nasumično raspoređene u T ili K* (u “razdvajanju” T, C i M efekata može pomoći i stratifikacija)

- ❖ **Ne smije biti pristranosti** pri:
 - Provođenju drugih mjera u eksperimentu
 - Ocjeni “promjene”

- ❖ **Opažena “promjena” mora biti relevantna i za bolest i za populaciju:**
 - Veličinom
 - Prirodom – pitanje SUROGATA

T-B: ...pitanje surogata...



Učinak T na **surogat** često nije predikativan za učinak na **klinički relevantan ishod**

T-B: zaštita opažanja od **systemske** i slučajne greške...

Mjerenja

- ❖ Sve što se rabi za mjerenja (npr. tlakomjer, RTG, EKG, laboratorijski test, ocjenska ljestvica težine bolesti, Hr-QoL instrument) mora biti **KALIBRIRANO** i **VALIDIRANO**
- Teško je govoriti o učinku na progresiju maligne bolesti – ako se stvar bazira na običnom RTG-u

Svi drugi postupci:

- ❖ Standardizirani
- **INTERNA VALIDNOST** – Eksperiment uključuje sve mjere koje opažanje štite od greške

T-B: mjere koje povećavaju **poopćljivost** opažanja

- ❖ **Interna validnost**
- ❖ **Veliki eksperiment(i) (po broju jedinki)**
 - Pojedinačan, mali eskperiment **pukim slučajem** može dati “krivu sliku”
- ❖ **Svojstva JEDINICA opažanja i uvjeta eksperimenta \approx dnevna praksa**
 - Npr. Intervencija namijenjena za primjenu u općoj praksi – eksperiment u općoj praksi
 - Npr. Bolest se u praksi prati CT-om – eksperiment s CT-om (a ne s npr. PET-MRI)
- **Poopćljivost pojedinačnog opažanja = EKSTERNA VALIDNOST eksperimenta**

T-B: ...klinički eksperiment...

Randomizirani Kontrolirani Eksperiment (RCT)

❖ Temeljni oblik opažanja koje može služiti kao dokaz tvrdnje o efektu T na B

NISKA interna/eksterna validnost

- Mali, monocentrični RCT
- Loše druge mjere “zaštite od greške”
- Odstupa od dnevne prakse

Sve prelazne
varijante



Visoka interna/eksterna validnost

- Multicentrični, multinacionalni RCT
- Odlične mjere “zaštite od greške”
- Sukladno dnevnoj praksi itd.

T-B: ...klinički eksperiment...

- ❖ **RCT temeljen na SUROGATU** – može imati odličnu internu/eksternu validnost – ali za učinak na **SUROGAT...ne može se smatrati dokazom efekta na “čvrsti klinički ishod”** – obično se rabi u “proof-of-the-concept” svrhu
- ❖ **RCT (s “pravim” ishodom)** – može imati odličnu internu ali umjerenu eksternu validnost – npr. RCT za potvrdu efekta (tipično: predregistracijski multicentrični RCT faze III za lijekove) – formalno dokazuje efekt T-B, ali u razmjerno “strogim uvjetima”...
- ❖ **RCT odlične interne i eksterne validnosti**

T-B: suvisao dokaz - više od jednog eksperimenta

- ❖ Što je veći broj RCT-a (više interne/eksterne validnosti) koji svi usuglašeno pokazuju isto – RASTE JAČINA DOKAZA O UČINKU T - B
- ❖ **Meta-analiza** – metoda skupne analize individualnih opažanja (eksperimenata)
- Validnost temeljno ovisi o validnosti pojedinačnih eksperimenata

T-B: ...drugi oblici kliničkih opažanja...

NISU DOKAZ...Ako dokaz već postoji, “upotpunjuju” sliku od T-B odnosu

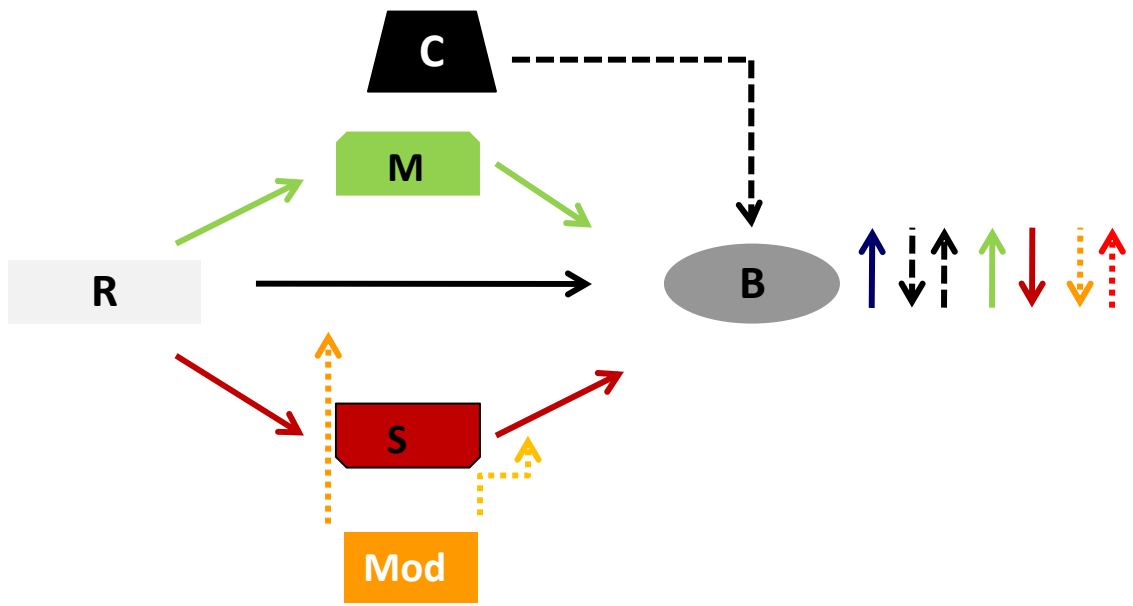
Pseudo-eksperimentalna opažanja

- ❖ Nerandomizirana kontrolirana opažanja
- ❖ Stratificirana opažanja

Ne-eksperimentalna opažanja

- ❖ Nekontrolirana, nestratificirana opažanja

Primjer: čimbenik rizika (uzrok ?) - pojava/tijek bolesti



Uzrok ? – bolest: Bradford Hill...zduženost vs. uzročnost

1: Strength of Association. The stronger the relationship between the independent variable and the dependent variable, the less likely it is that the relationship is due to an extraneous variable.

2: Temporality. It is logically necessary for a cause to precede an effect in time.

3: Consistency. Multiple observations, of an association, with different people under different circumstances and with different measurement instruments increase the credibility of a finding.

4: Theoretical Plausibility. It is easier to accept an association as causal when there is a rational and theoretical basis for such a conclusion.

5: Coherence. A cause-and-effect interpretation for an association is clearest when it does not conflict with what is known about the variables under study and when there are no plausible competing theories or rival hypotheses. In other words, the association must be coherent with other knowledge.

6: Specificity in the causes. In the ideal situation, the effect has only one cause. In other words, showing that an outcome is best predicted by one primary factor adds credibility to a causal claim.

7: Dose Response Relationship. There should be a direct relationship between the risk factor (i.e., the independent variable) and people's status on the disease variable (i.e., the dependent variable).

8: Experimental Evidence. Any related research that is based on experiments will make a causal inference more plausible.

9: Analogy. Sometimes a commonly accepted phenomenon in one area can be applied to another area.

Austin Bradford Hill

The environment and disease: association of causation?
Proceedings of the Royal Society of Medicine 1965; 58:295-300.

Uzrok ? – bolest: ...vrste opažanja u ljudi...

Prevalencijska
Cross-sectional

- ❖ Nije moguće utvrditi “vremenski slijed” – samo združenost

Incidencijska

Prospektivna - pseudoeksperimentalna
 (“matched”, “caliper matched”,
stratificirana)

- ❖ **Moguće pouzdano utvrditi “vremenski slijed”,
pouzdana utvrđena incidencija**

“Case-control”
 (“prospektivna-retrospektivna”)

- ❖ Incidencija prospektivno (i pouzdano),
“vremenski slijed” (ekspozicija – događaj)
retrospektivno (nepouzdana)

Retrospektivna

- ❖ I incidencija i “vremenski slijed” retrospektivno
(nepouzdana)

1. Što je dokaz u “EBM smislu”

2. Kako sve to “pretočiti” u svakodnevnu praksu

“Practiciranje” EBM ...(Sackett i sur.)

U situacijama koje zahtijevaju odluku (npr. vrijednost nekog dg ili Th postupka):

1. Definirati pitanje(a) ključna za odluku
2. Prikupiti informacije (opažanja)
3. Procijenit “težinu” dokaza
4. Na temelju dokaza odlučiti i postupak provesti
5. Vrednovati postupak...

“Practiciranje” EBM ... Problemi i kritike...

- ❖ **Za dobro definiranje pitanja, prikupljanje i vrednovanje informacija treba znanja/vještine i puno vremena...**

Kritika: zbog složenosti, količine i dinamike informacija, EBM nije i nikada neće u potpunosti zaživjeti...

Nikada neće biti moguće odlučivati isključivo na temelju “EBM principa”

- ❖ **Za mnoge situacije NEMA “EBM-valjanih” dokaza --- temelj za racionalnu odluku ?**

Kritika: EBM previše usmjerena na “znanstveni dokaz”...zanemaruje individualno-iskustveno (i liječnika i bolesnika) i intuitivno...

- ❖ **Kako “EBM dokaz” “prevesti” u odluku o svakom pojedinom bolesniku ?**

Kritika: Što mi znači ocjena “populacijskog stanja” za pojedinca...Procjena populacijskog stanja opisana je “prosječnim vrijednostima”...kakav je to “prosječni bolesnik”takav ne postoji!

Odluči !

Bolesnik (hipertenzija, hiperlipidemija): *“Doktore, čitao sam u novinama da vitamin E pomaže u mojoj bolesti...Puno ljudi ovdje u čekaonici ga uzima, kažu – osjećaju se bolje, bolje spavaju, puno su zadovoljniji...Bih li i ja trebao uzimati?”*

❖ **Osobno iskustvo**

Mnogi mi bolesnici to govore

❖ **Ne-eksperimentalno iskustvo drugih**

Ima “case-control” i kohortnih opservacija o preventivnoj vrijednosti vitamina E...

❖ **Patofiziološki rationale**

Ima čvrstih dokaza (puno RCT) (i) da je vit. E antioksidans
(ii) Da je oksidativni stres bitan u patofiziologija kardio- i cerebrovaskularnog pobola

❖ **Bolesnikova “preferencija”**

Očito je “zreo” za to

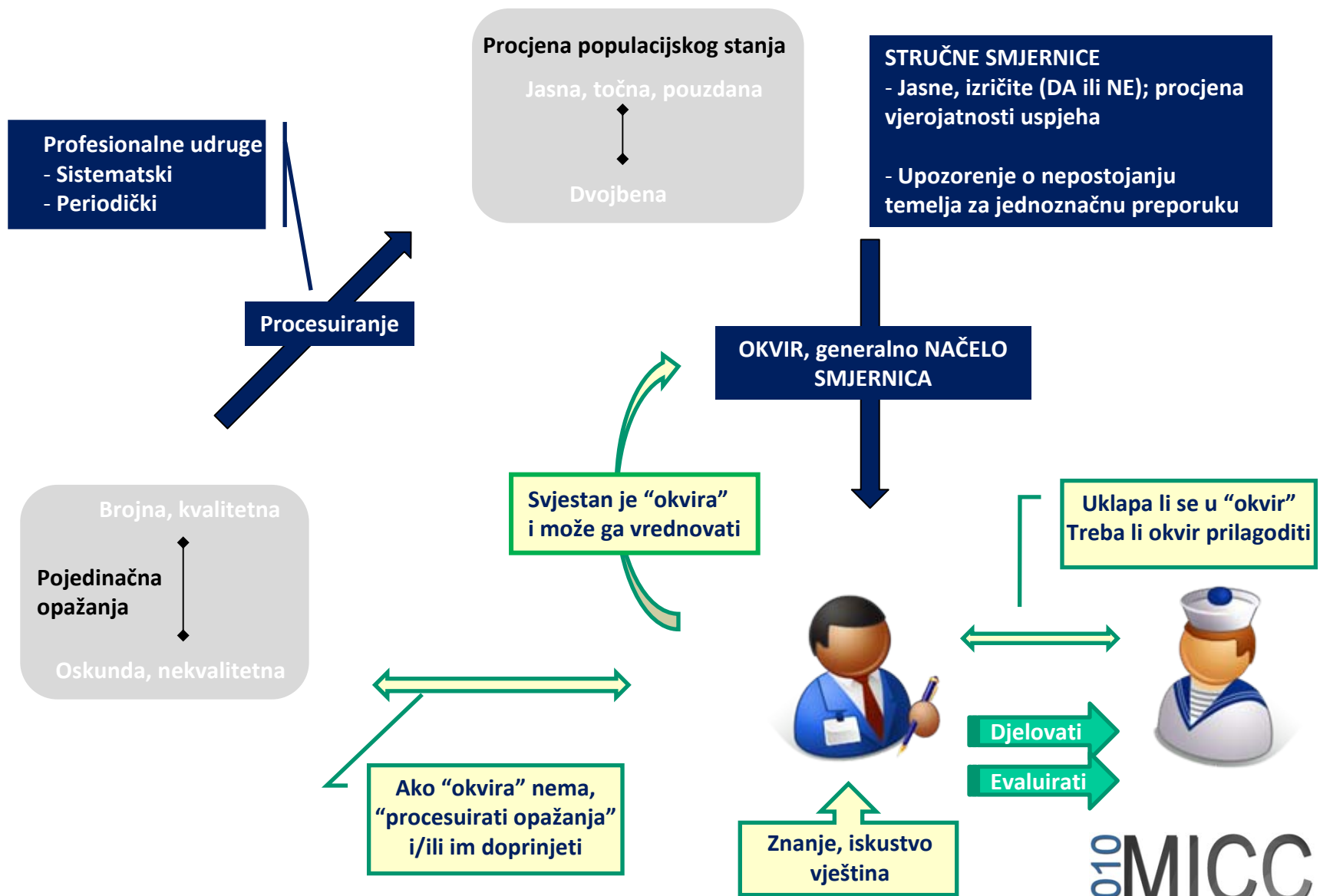
❖ **Čvrsti “EBM dokaz” – eksperimentalno kliničko iskustvo**

U 5 meta-analiza RCT-a s više stotina tisuća ispitanika NIJE nađeno da vitamin E koristi bilo u primarnoj bilo u sekundarnoj prevenciji kardio- ili cerebrovaskularnih događaja ili raka. U 4/5 meta-analiza, uz vitamin E bila je povećana smrtnost bilo kojeg uzroka – malo (RR oko 1.04) ali NESLUČAJNO

Treba li odgovoriti DA ili NE ?

(i pod kojim uvjetima)

...dakle...



...dakle, vitamin E i moj bolesnik...

ČVRST I JASAN DOKAZ "STVARNOG STANJA STVARI"

1. Vit. E ne koristi u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji
2. Vit. E povećava rizik smrti (bilo kojeg uzroka)

NEĆU rutinski propisivati vit. E...
No, za OVOG BOLESNIKA odluka
bi mogla biti i DA

AR je mali, 0.4%, studije 1.4-8.2 godine

Svi objektivni pokazatelji su uredni
Subjektivno se ipak ne osjeća "bajno"
Dojam – saznanje da čini za sebe "još
nešto više" vrlo vjerojatno bi moglo
popraviti "subjektivni doživljaj"



OBJASNITI

1. Ne može se isključiti da bi se mogao osjećati bolje
2. Vit. E nosi mali ali stvaran dugoročni rizik
3. Preporučiti nerizične aktivnosti – s izvjesnijom koristi

AKO USTRAJE

1. Preporučiti niže doze (rizik je ovisan o dozi) do iduće redovne kontrole
2. Zatim UKINUTI – (a) jer je postignut cilj ili (b) jer nema očekivane koristi

EBM načela odlučivanja...

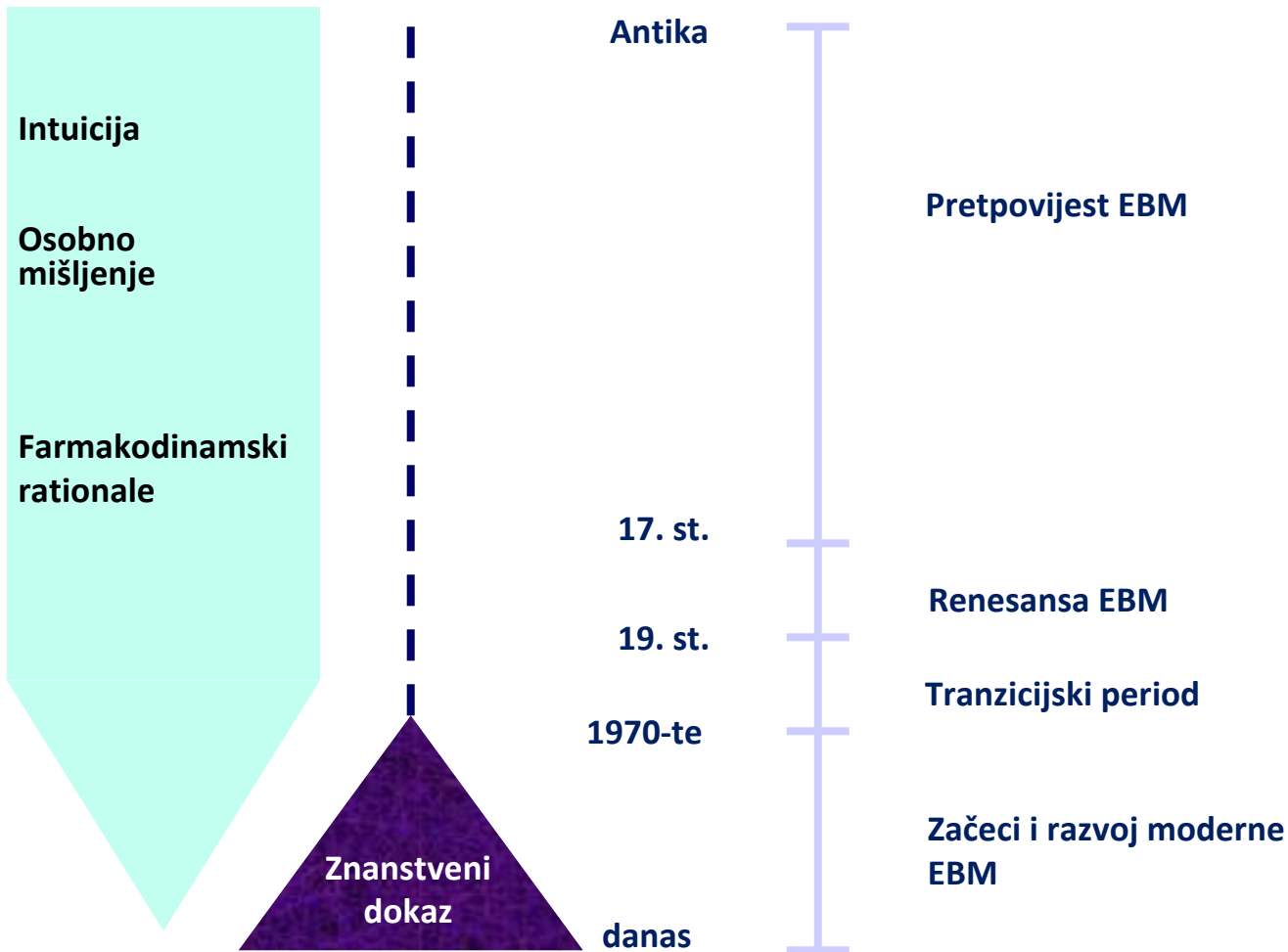
- ❖ Nisu u koliziji ni sa jednim drugim načelom – osim NEZNANJA I LIJENOSTI
- ❖ Promiču princip RACIONALNOSTI i EGZAKNOSTI kao OKVIR – no praktična je medicina *vještina* – subjektivno iskustvo, intuicija – neizostavni su “začini” odlučivanja za svaku pojedinačnu osobu
- ❖ Praksa sustavnog VALJANOG OPAŽANJA i VREDNOVANJA jako je uznapredovala i prakticirajućim liječnicima na raspolaganju su SMJERNICE za većinu stanja...
- ❖ Činjenica da ima puno “nepokrivenih područja” (a da se nova kontinuirano pojavljuju) NE ZNAČI DA NAČELO NIJE DOBRO...već da na njemu treba USTRAJATI

EBM načela odlučivanja...

- ❖ Razumijevanje/practiciranje EBM vještina je kao i svaka druga...
- ❖ Hrvatska je specifičnost da NEMA sustavnog programa metodološke edukacije niti u dodiplomskom niti u kasnijem liječničkom treningu
- ❖ Svega oko 4.6% liječnika opće prakse i samo oko 17.0% liječnika u sveučilišnim kliničkim bolnicama povremeno čitaju sistematske evaluacije koje izdaje Cochrane Library (CMJ 2010; 51:157).

1. Što je dokaz u “EBM smislu”
2. **Zašto EBM i zašto baš sad – valja razumjeti povijesni kontekst**
3. Kako sve to “pretočiti” u svakodnevnu praksu

Empirijska opažanja – tek odnedavno počinju biti temelj odlučivanja



James Lind 1753. "A treatise of the scurvy"

Two of these were ordered each **a quart of cyder a day**. Two others took **twenty-five gutts of elixir vitriol three times a day** ...Two others took **two spoonfuls of vinegar three times**... Two of the worst...were put **under a course of sea-water**. **Of this they drank half a pint every day**... Two others had **each two oranges and one lemon given them every day**. The two remaining patients took the bigness of a nutmeg three times a day, of an electuray recommended by an hospital surgeon made of garlic, mustard seed, rad. raphan, balsam of Peru and gum myrrh, using for common drink barley-water well acidulated with tamarinds,.. **I shall here only observe that the result of all my experiments was that oranges and lemons were the most effectual remedies for this distemper at sea.**

Lind J. A Treatise of the Scurvy in Three Parts: containing an inquiry into the Nature, Causes and Cure of that Disease, Together with a Critical and Chronological View of What Has Been published on the Subject. London, 1753.

Alexandar Lesassier Hamilton 1816. – puštanje krvi

It had been so arranged, that this number was admitted, alternately, in such a manner that each of us had one third of the whole. The sick were indiscriminately received, and were attended as nearly as possible with the same care and accommodated with the same comforts. One third of the whole were soldiers of the 61st Regiment, the remainder of my own (the 42nd) Regiment. Neither Mr Anderson nor I ever once employed the lancet. He lost two, I four cases; whilst out of the other third [treated with bloodletting by the third surgeon] thirty five patients died.

Milne I, Chalmers I. Hamiltons report of a controlled trial of blood letting, 1816.
The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).



- ❖ **Ernest Amory Codman** – američki kirurg – “end result” koncept 1930-tih
- ❖ Prvi spomeni randomizacije (bacanjem novčića) u studijama nutritivnih suplementata u trudnoći (Liga Naroda), streptomycin vs. placebo (1920-te do 1940-te)
- ❖ **Austin Bradford Hill** – Temelji EB-epidemologije i Evidence Based Public Health, (1950-te i 1960-te)
- ❖ Chalmers TC et al. JAMA 1992; 268:240-248 (usporedba RCT i meta-analiza vs. udžbenici: sekundarna prevencija nakon AMI)

Velik broj aktualnih udžbenika iznosi “expert opinions” koja su u izravnoj suprotnosti s rezultatima RCT i kumulativnih meta-analiza.