



Autor: Conf. Dr. Cosmina-Ioana Bondor

Curs 7 – Trial clinic

Rezumat

- Studii observatioale:
 - Studiu caz-martor (p, OR)
 - Studiu de cohorta (p, RR, RA)
 - Studiu transversal (p, OR, RR, RA, prevalenta bolii, frecventa expunerii)

Objective

- trial clinic
 - studiu de eficacitatea terapiei
 - la câți dintre pacienți terapia are efect?
 - studiu de siguranța terapiei
 - la câți dintre pacienți apar efecte adverse?
- (abordare terapeutică)

Trial clinic

Studii experimentale

Eficiența tratamentului

- Eficiența (eficacitatea) tratamentului
 - produce efectul benefic urmărit
 - efect:
 - ameliorare
 - însănătoșire
- potențialul unui protocol de tratament de a efectua o schimbare benefică într-o anumită populație clinică (NHS)

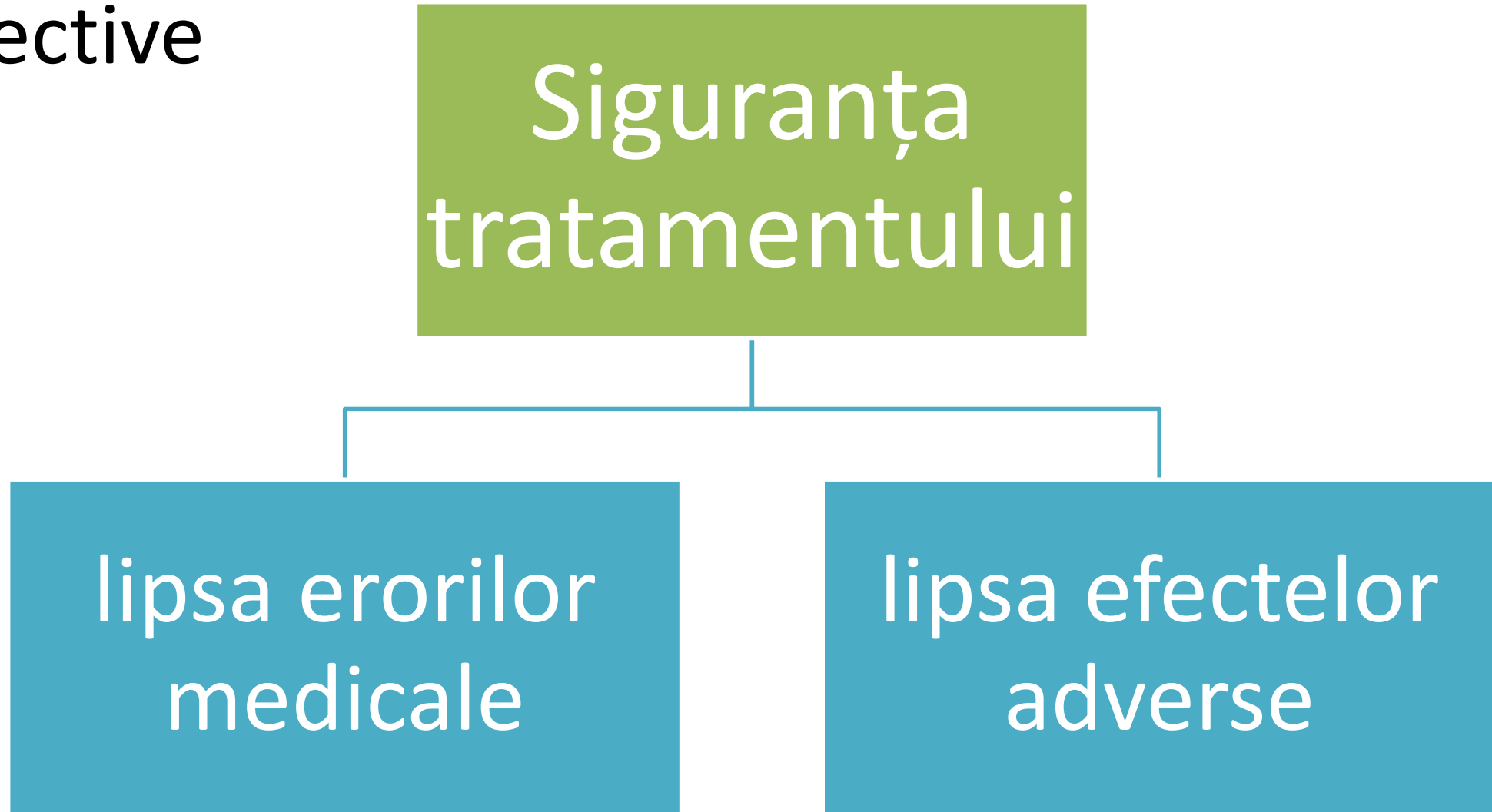
Siguranța tratamentului

- Efect advers
 - problemă medicală neașteptată
 - apărută în timpul tratamentului cu
 - un medicament
 - terapie
- Efectele adverse
 - ușoare,
 - moderate
 - severe
- Efecte adverse
 - frecvente (ex. 1 din 10 pacienți, 1 din 100 pacienți)
 - rare (1 din 100.000, 1 din 1.000.000 pacienți)

Siguranța tratamentului

- Eroare medicală (Reason, 1990; Grober, 2005)
 - factorul uman în administrarea tratamentului
 - eroare de execuție a terapiei
 - eșecul unei acțiuni planificate de a fi finalizată conform intenției
 - eroare de planificare
 - utilizarea unei terapii greșite pentru a atinge scopul propus
 - omisiune - act neintenționat
 - comisiune - act intenționat

Obiective



Abordare terapeutică

- evaluarea unui tratament

Obiectivele

eficacitate,
eficiență

- definiția însănătoșirii
- rata (%) însănătoșirii

siguranța

- efect advers
- rata (%) efectului advers

Exemplu

- compararea a două medicamente
 - **Ex.** tratamentul hipertensiunii arteriale
 - obiectiv: scăderea TAS (tensiunea arterială sistolică) cu 20
 - Valsartan
 - la 80% dintre pacienți a scăzut TAS cu 20
 - Amlodipină
 - la 95% dintre pacienți a scăzut TAS cu 20

Trial versus Trial clinic

- trial = încercare
- Trial clinic – studiu experimental
 - aplicare de tratament experimental
 - pe un grup de pacienți
 - pentru a evalua
 - eficiența
 - siguranța

Evaluarea unei abordări terapeutice

- trial clinic = studiu intervențional /experimental
 - experiment pentru a evalua efectul intervenției
- Intervenția
 - medicament
 - intervenție chirurgicale
 - procedură medicală

Exemple

- compararea a două intervenții chirurgicale
 - **Ex.** tratamentul anginei pectorale
 - Angioplastia coronariană
 - Operația de bypass a arterei coronariene
 - eficiența?
- compararea dozelor diferite de medicament
 - **Ex.** pacienții diabetici cu anemie feriprivă
 - eritropoetina în diverse doze
 - placebo
 - siguranța?
 - doza?

- trial fara grup de control

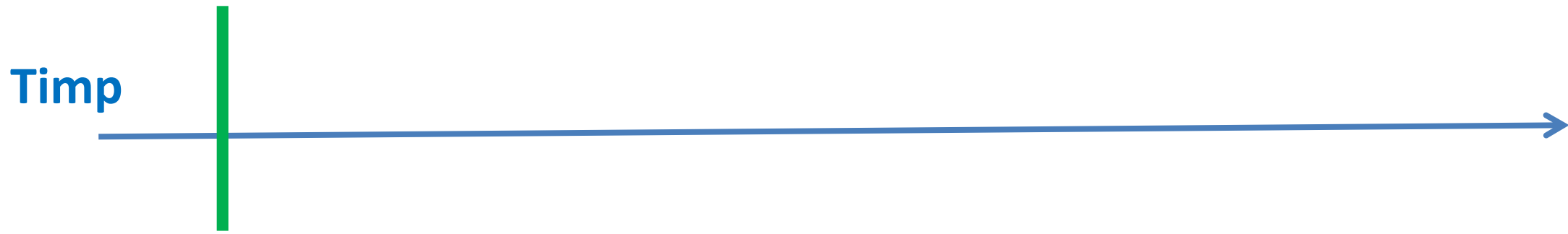
- **Ex.** prevenția episoadelor hipo- și hiperglicemice la pacienții cu diabet
 - înființarea unui grup de discuții de tip forum pe internet
 - eficiența?

Studii experimentale

- Trialuri clinice
 - **Trialuri cu design paralel**
 - **Randomizat**
 - Nerandomizat
 - Trialuri cu design secvential
 - Trialuri cu autocontrol
 - Trialuri cu design incrucisat
 - Trialuri cu grup control extern (inclusiv istorice)
 - Trialuri deschise
 - Trialuri cu design factorial
 - Trialul de superioritate, echivalență sau non-inferioritate
 - Trialuri necontrolate
 - Trialuri cu design adaptiv

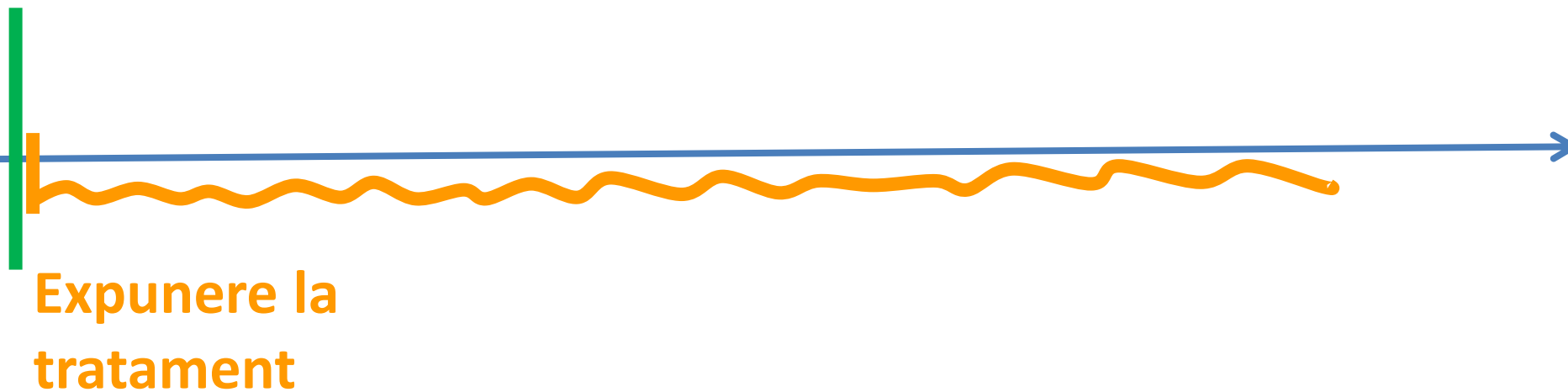
Trial clinic necontrolat (cu un singur grup)

începem studiul – recrutarea aleatoare a pacienților



Începem studiul – recrutarea pacienților

Timp



Începem studiul –
recrutarea pacienților

Aparitia efectului benefic
sau a efectului advers



Începem studiul –
recrutarea pacienților



Legiferare

- Trialurile clinice au fost **reglementate**:
 - Codul Nuremberg,
 - Declarația de la Helsinki,
 - Raportul Belmont,
 - Conferința internațională de armonizare a ghidurilor de practică clinică
 - Conferința de armonizare a cerințelor tehnice pentru înregistrarea farmaceuticelor pentru uz uman
- În Uniunea Europeană trialurile sunt legiferate prin Regulation EU No 536/2014 privind trialurile clinice.
- Agenție Europeană pentru Medicină (EMA), se ocupă de directivele și ghidurile de realizare a trialurilor (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Legiferare

- Protocolul experimentului se aprobă de către o comisie de etică (fie a țării respective, fie a instituției de cercetare respective).
- Fiecare trial clinic este înscris într-o bază de date (EU Clinical Trial Portal), atunci când este în stadiul de protocol.

Trialuri cu design paralel (clasice)

Evaluarea unei abordări / metode terapeutice

- Se extrage un eșantion aleator din populație
 - se împarte în doua brațe:
 - grupul Experimental – expuși la tratament
 - grupul Control – neexpuși la tratament
- Se urmărește în timp (prospectiv):
 - Siguranța subiecților
 - efectele secundare adverse
 - Eficiența terapiei



Grupuri

- grupul Experimental
 - grup tratat cu tratamentul studiat
- grupul de Control
 - grup tratat cu:
 - placebo (pilula de zahar, siringa cu ser)
 - tratament cunoscut

Trial “controlat”

- a “controla” studiul
 - Compararea cu
 - placebo
 - un alt tratament cunoscut până la data studiului.

Placebo

- tratament placebo
 - aceelași aspect,
 - aceelași gust etc.
 - nu are substanță activă,
 - nu intervine în cursul bolii respective

Efect placebo / nocebo

- efectul benefic care apare, numai pentru că subiectul crede că acest efect trebuie să apară datorită unor cauze presupuse existente de către subiect, dar care nu există defapt.
- Exemplu: Pacientul în secolul al XIX-lea
 - Lipragus - sugar pills
 - Obecalp - placebo

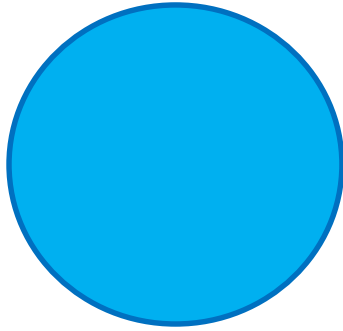
Efect placebo / nocebo

- Efectul nocebo
 - opus efectului placebo,
 - un efect advers, dar care nu se datorează intervenției

- Este **etic** sa tratam cu placebo?
 - numai dacă nu există nici un alt tratament pentru afecțiunea respectivă

Trial clinic controlat

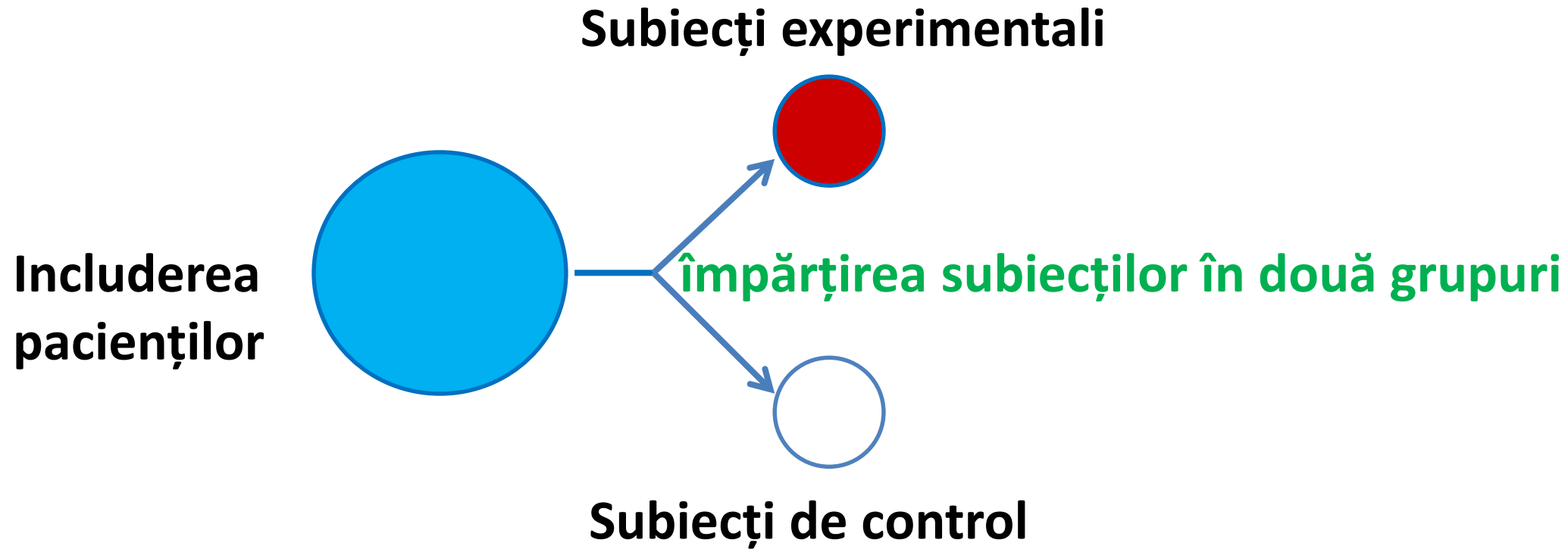
Includerea
aleatoare a
pacienților

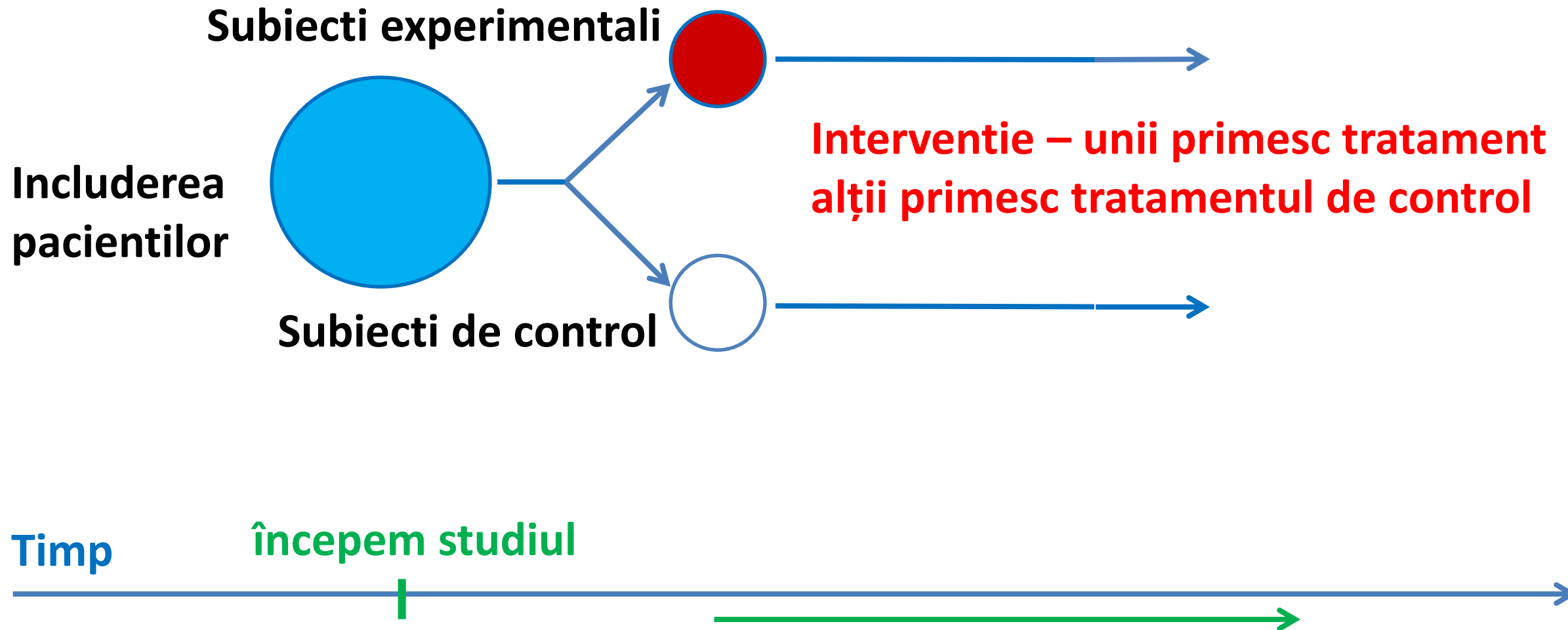


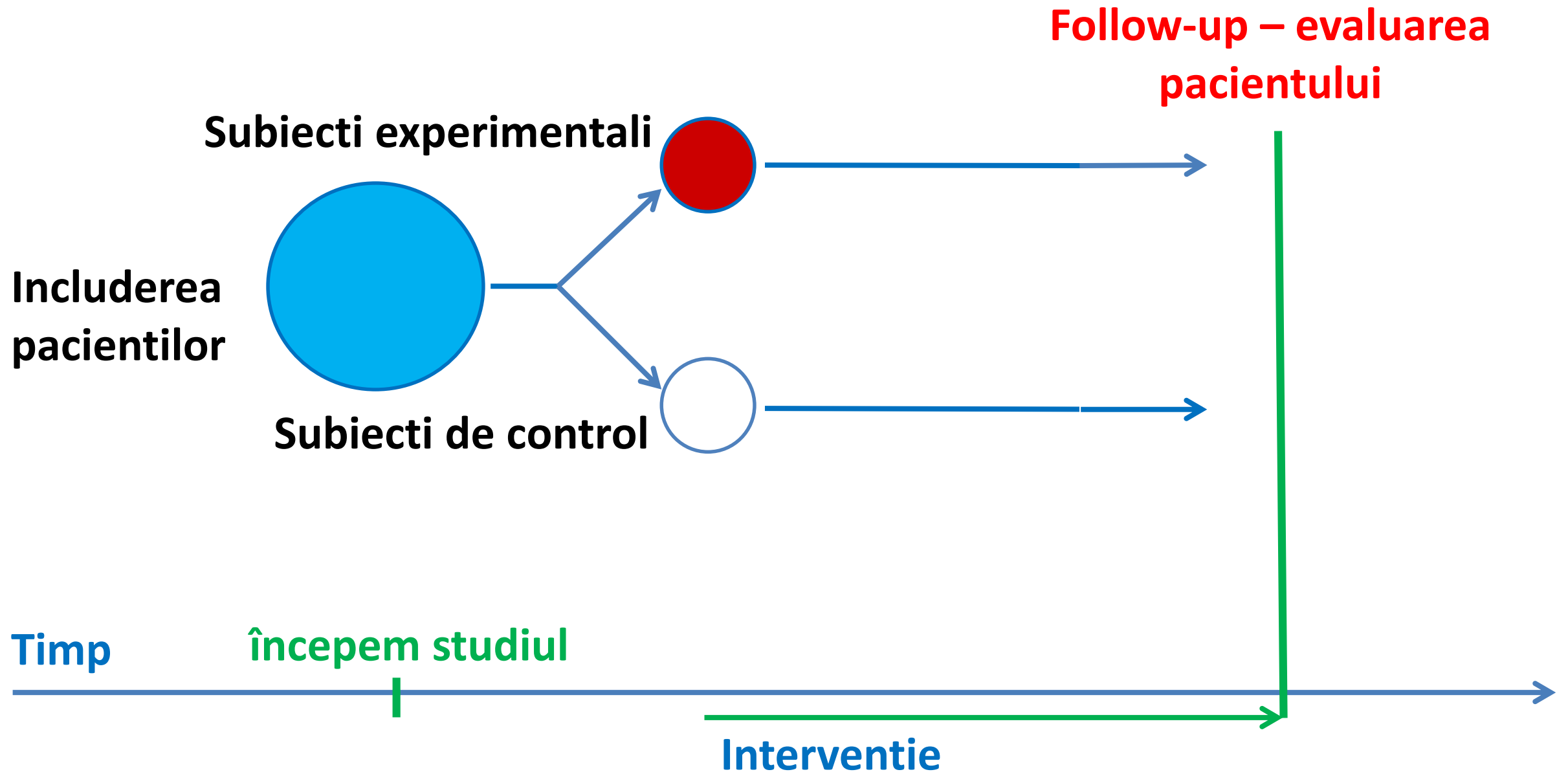
Timp

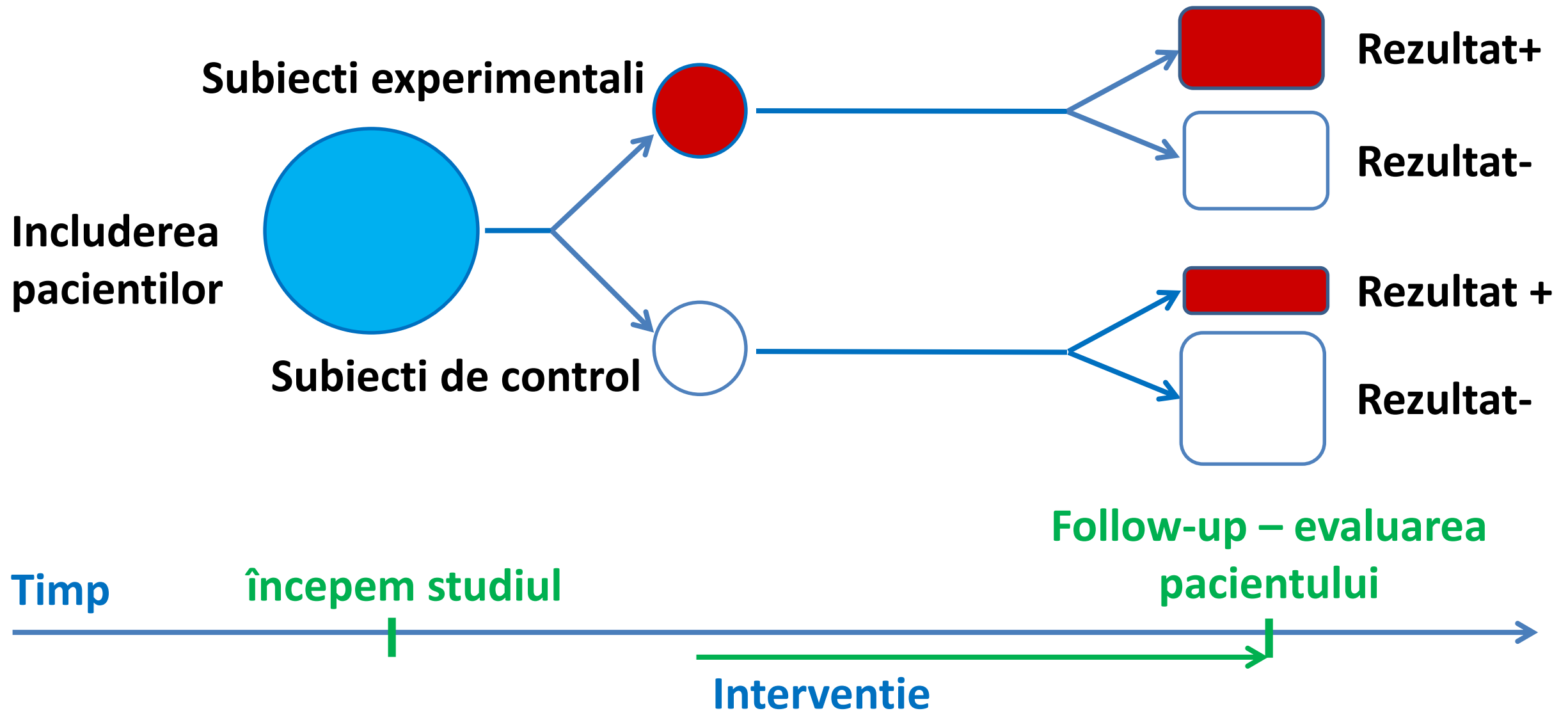
începem studiul



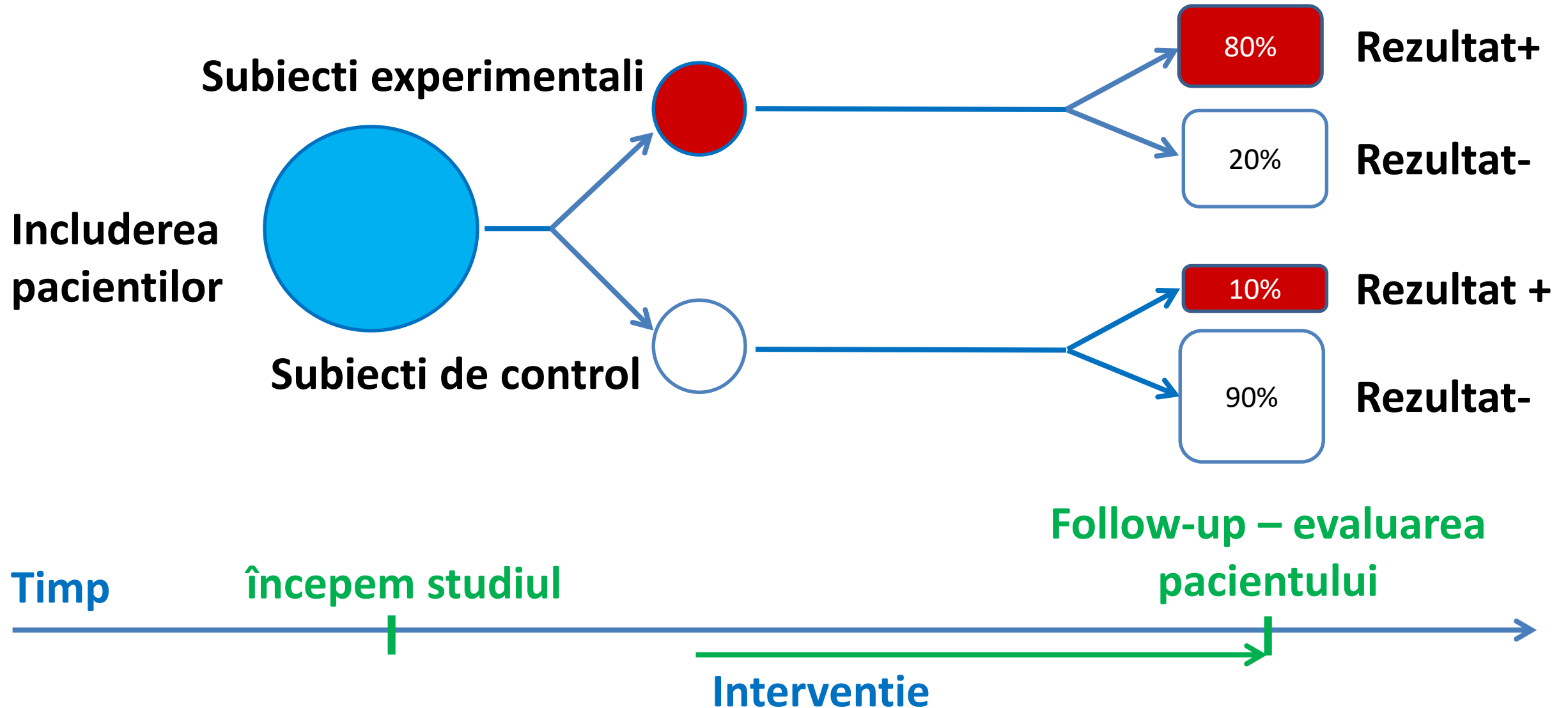






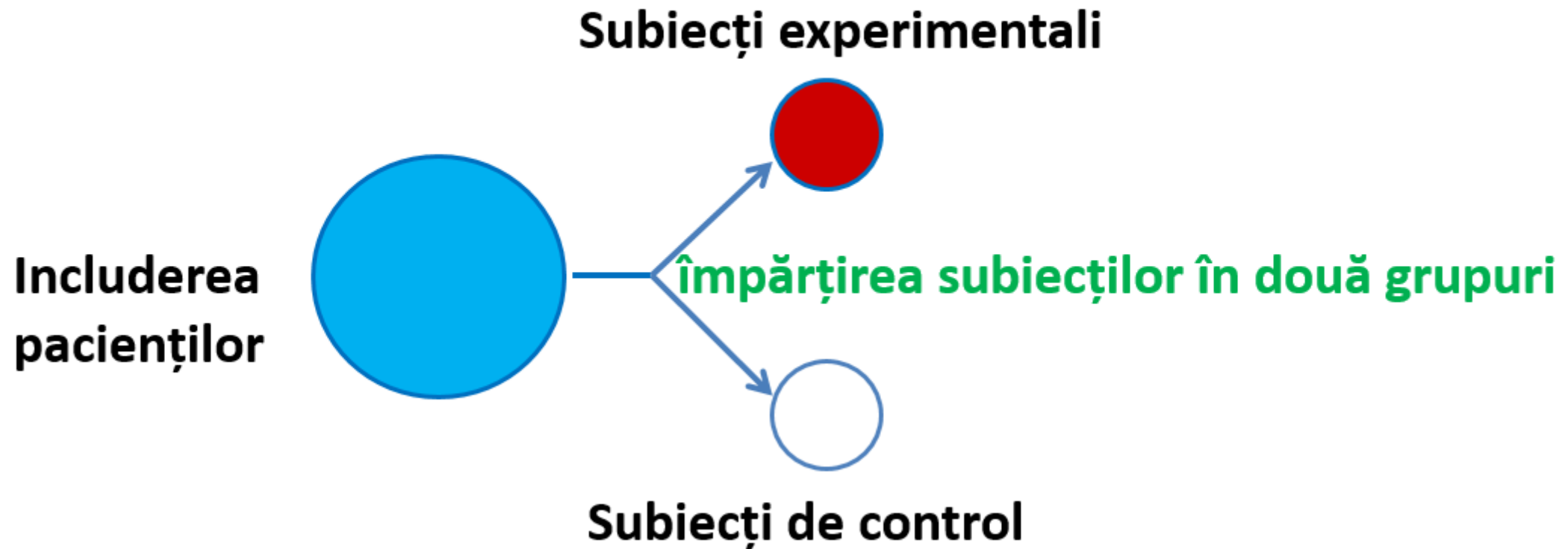


Exemplu de diferență între cei tratați și cei netratați



Randomizarea tratamentului primit

- Randomizare = împărțire întâmplătoare în grupurile cu terapii



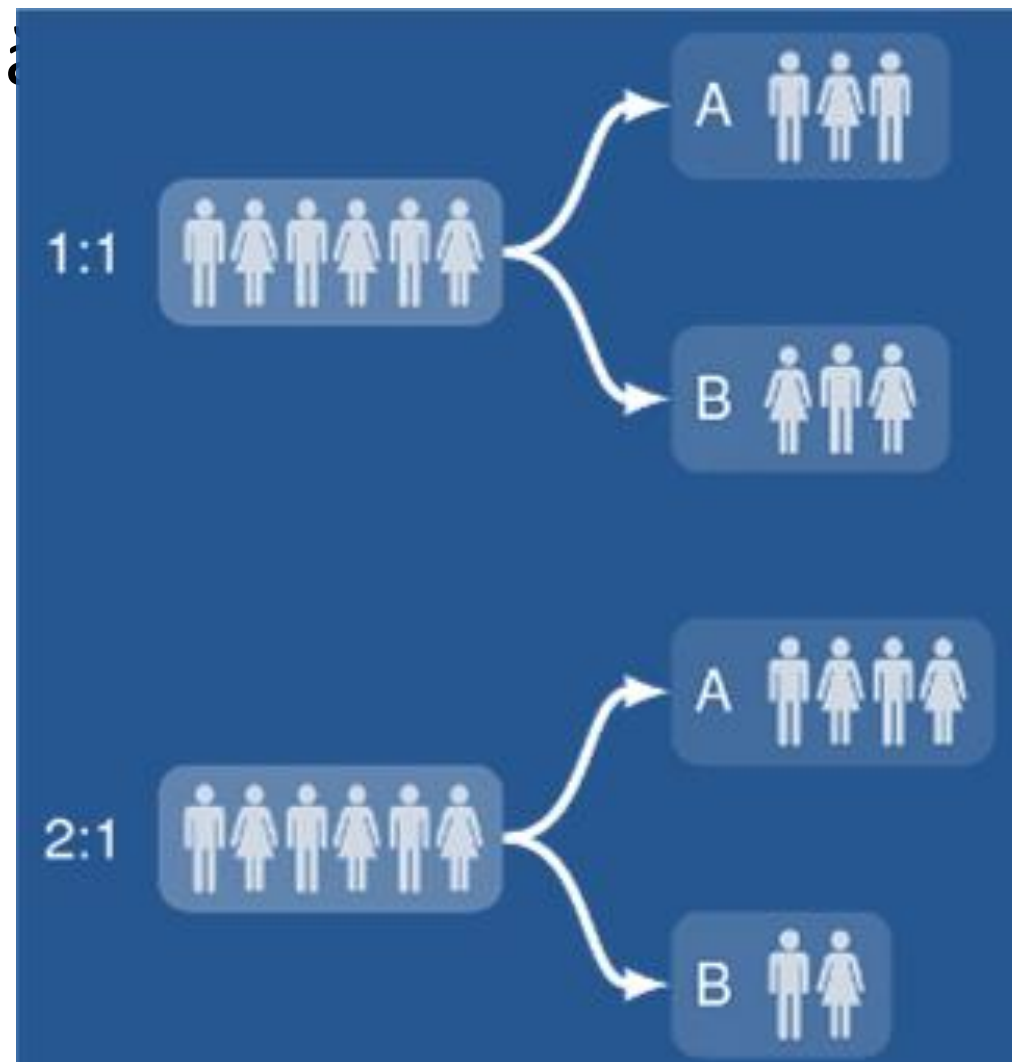
Randomizarea tratamentului primit

- Randomizare = împărțire întâmplătoare în grupurile cu terapii
- Cum?
 - folosind o aplicație pe computer,
 - prin tragere la sorți, etc.



Randomizarea tratamentului primit

- Randomizare = împărțire întâmplătoare
- în raport de
 - 1:1 (grupuri egale)
 - 2:1 (un grup are dublu atâția subiecți față de celălalt), etc.



Cauzalitatea

- “cauzalitatea” - o legătură de tip **cauză - efect**
- metoda **experimentală - trial clinic randomizat controlat**
 - singurul capabil să demonstreze “cauzalitatea”

Condiții similare

- spunem “s-a efectuat în **condiții similare**”:
 - dacă diferența dintre grupuri o constituie numai tratamentul
 - Infuența altor factori eliminată

Comparabilitate

- **“comparabilitatea”** grupurilor
 - la momentul inițial (înainte de administrare, după randomizare)
 - grupurile nu au caracteristici diferite
 - Infuenta altor factori eliminata
- **nu exista comparabilitate:**
 - diferențele constatate la sfârșitul studiului
 - sunt din cauza tratamentului sau din cauza diferențelor inițiale?
 - se pot datora diferențelor inițiale
 - nu am reușit să demonstrăm ceea ce ne-am propus

Comparabilitatea grupurilor la momentul selecției

- Diferențele dintre loturi la momentul inițial
 - pot influența rezultatul:
 - vârsta medie
 - procentul de femei
 - procentul de comorbidități (boli prezente în același timp cu boala de interes)
 - procentul factorilor de risc cunoscuți (de exemplu, fumatul, consumul de sare etc.)
- diferențele obținute între grupuri
 - sunt din cauza tratamentului sau din cauza diferențelor inițiale?

Alocare ascunsă

Alocarea ascunsă (oarbă) a tratamentului/placebo

- subiecții nu știu dacă primesc tratamentul sau tratamentul de control

Simplu sau dublu orb

Nu știu dacă e tratament sau placebo

} trial deschis

Nu știu dacă e tratament sau placebo

- Pacienții

} simplu orb

Nu știu dacă primesc tratament sau placebo

- Pacienții
- Medicul care administrează/evaluează tratamentul

} dublu orb

Intenție de a trata

- Pacientul intră în analiză în lotul în care a fost alocat inițial
 - agravare bruscă a stării de sănătate
 - experimentul este întrerupt
 - în cazul tratamentelor administrate de către pacient acasă
 - nu poate fi verificată complianța la tratament
 - = nu toți pacienții iau (aplică) tratamentele prescrise
 - » uitare
 - » neștiință
 - » etc.
- pacientul este “pierdut” din studiu

Caracteristicile studiului

- După obiectiv:
 - studiu analitic
- După populația cuprinsă în studiu:
 - eșantionare
- După durată:
 - Longitudinal
 - Prospectiv
- După domeniul de cercetare
 - Cercetarea unor factori terapeutici
- După modul de culegere:
 - expus-neexpus după randomizare

Eficiența tratamentului

- Se consideră că un tratament are efect
 - dacă efectul său este statistic semnificativ mai mare decât efectul constatat la grupul control
- Efectul=obiectivul studiului (engleză endpoint)

Tipuri de analiză a datelor

```
graph TD; A[Tipuri de analiză a datelor] --> B[intenție de a trata]; A --> C[pe protocol]; A --> D[analiza efectelor secundare]; B --> B1[analizați toți pacienții în grupurile în care au fost randomizați]; C --> C1[analizați doar pacienții care au fost tratați în conformitate cu protocolul de studiu]; D --> D1[analizați toți subiecții care au primit cel puțin o doză];
```

intenție de a trata

analizați toți pacienții
în grupurile în care au
fost randomizați

pe protocol

analizați doar pacienții
care au fost tratați în
conformitate cu
protocolul de studiu

analiza efectelor secundare

analizați toți subiecții
care au primit cel puțin o
doză

Pe protocol

- studii cu un protocol ce se apropie de condițiile ideale
 - Medicul administrează tratamentul pacientului
 - Pacientul este sub monitorizare continuă
 - dacă pacienții sunt pierduți din studiu se știe exact motivul

Intenție de a trata

- Pacientul intră în analiză în lotul în care a fost alocat inițial
 - agravare bruscă a stării de sănătate
 - experimentul este întrerupt
 - în cazul tratamentelor administrate de către pacient acasă
 - nu poate fi verificată complianța la tratament
 - = nu toți pacienții iau (aplică) tratamentele prescrise
 - » uitare
 - » neștiință
 - » etc.
- pacientul este “pierdut” din studiu

Trialuri controlate randomizate

- in acest studiu avem conditii sa demonstram asocierea dintre cauza (tratamentul) si efect (insanatosirea/ ameliorarea bolii)
- este cel mai bun tip de studiu – din acest punct de vedere al demonstrarii cauzalitatii

Follow-up

- Follow-up = monitorizarea pacienților în timp
- Monitorizarea subiecților
 - Continuă
 - Discontinuuă
- Tratatamentul poate fi întrerupt din diverse cauze:
 - siguranța pacientului,
 - o apariție a efectului căutat mai rapidă decât cea preconizată în protocol
- Monitorizarea subiecților
 - două măsurători repetate
 - multiple măsurători repetate.

Pe protocol

- studii cu un protocol ce se apropie de condițiile ideale
 - Medicul administrează tratamentul pacientului
 - Pacientul este sub monitorizare continuă
 - dacă pacienții sunt pierduți din studiu se știe exact motivul

Metoda de alocare a tratamentului

Metoda orb (mascată / ascuns) - pentru a elimina tendința de observare a cercetătorului, pentru a elimina efectul placebo sau nocebo al pacientului,

- un studiu deschis (open label) pacientul și medicul care evaluează rezultatul intervenției cunosc intervenția)
- simplu orb (pacientul nu știe ce intervenție a primit), dar medicul știe
- dublu-orb (nici pacienții, nici medicii nu știu ce preparat a fost primit)
- Obs. Nu întotdeauna se poate realiza studiul dublu orb sau simplu orb, dar acestea sunt de preferat unui studiu deschis.

Cazul variabilei cantitative

Analiza statistica

tratamentul este eficient daca

glicemia scade mai mult decât la cei tratați cu placebo

Glicemia - parametru cantitativ

- Efectul tratamentului = δ (delta, Δ)
 - diferența dintre momentul inițial și final pe fiecare pacient în parte
 - calculăm mediile diferențelor
 - media delta 1 - cei tratați cu medicament
 - media delta 2 - cei tratați cu placebo
 - comparăm media delta 1 cu 2
 - Testul t pentru eșantioane independente (sau un test neparametric analog)
 - $p < 0,05$ - între cele două medii comparate există diferență semnificativă statistic, în sensul ameliorării, atunci tratamentul este considerat eficient/eficace.

Scenariu

Un medic cardiolog dorește să testeze eficiența unui nou tratament în scăderea tensiunii arteriale, comparativ cu un tratament de referință.

efect așteptat: scăderea tensiunii arteriale sistolice

trial clinic randomizat dublu orb

200 de pacienți hipertensivi

100 primesc noul tratament Valsartan, 100 primesc Indapamid

Eficiența tratamentului – cazul variabilei cantitative

	A	B	C	D	E	F
1	Id_pacient	Tratament	TAS intial	TAS final	Delta TAS	
2	1	Valsartan	169	133	36	
3	2	Valsartan	169	158	11	
4	3	Valsartan	173	130	43	
5	4	Valsartan	173	150	23	
6	5	Valsartan	155	145	10	
7	6	Valsartan	177	133	44	
8	7	Valsartan	181	122	59	
9	8	Valsartan	184	110	74	
10	9	Valsartan	188	155	33	
11	10	Valsartan	196	145	51	
12	11	Indapamid	199	170	29	
13	12	Indapamid	207	162	45	
14	13	Indapamid	207	162	45	
15	14	Indapamid	215	133	82	
16	15	Indapamid	170	133	37	
17	16	Indapamid	155	115	40	
18	17	Indapamid	219	133	86	
19	18	Indapamid	145	137	8	
20	19	Indapamid	151	137	14	
21	20	Indapamid	221	140	81	

- Media Delta Valsartan = 45 mmHg
- Media Delta Indapamid = 30 mmHg
- aplicăm testul t pentru eșantioane independente
- ipoteza nulă: nu există diferență statistic semnificativă între media delta celor tratați cu Indapamid și a celor tratați cu Valsartan
- ipoteza alternativă: există diferență statistic semnificativă între media delta celor tratați cu Indapamid și a celor tratați cu Valsartan

Eficiența tratamentului – cazul variabilei cantitative

- $p = 0,04 \leq 0,05$
 - respingem ipoteza nulă acceptăm ipoteza alternativă:
 - există diferență statistic semnificativă între media delta celor tratați cu Indapamid și a celor tratați cu Valsartan
- Diferența dintre media Delta Valsartan și Media Delta Indapamid = 15 mmHg, 95% IC 10; 20
- Interpretare 95% IC 10; 20
 - Dacă am trata întreaga populație cu Valsartan, media TAS ar scădea între 10 și 20 mmHg mai mult față de dacă am trata cu Indapamid cu o eroare de 5%

Interpretarea clinica

- Diferența dintre media Delta Valsartan și Media Delta Indapamid = 15 mmHg
 - ne indica o diferenta intre Valsartan si Indapamid puțin importantă clinic
- 95% IC 10; 20
 - Intervalul de incredere este îngust – studiu precis
 - Având în vedere că unul dintre capete ale intervalului indică o posibilă scădere de 10 mmHg dacă am trata întreaga populație cu Valsartan față de Indapamid, aceasta nu este de importanță clinică.
 - Deci nu putem afirma că Valsartan produce efecte semnificative din punct de vedere clinic

Cazul variabilei calitative

Analiza statistica

tratamentul este eficient dacă

glicemia scade sub 120mg/dl (pragul pentru normalitate) la mai mulți pacienți tratați cu medicament decât la cei tratați cu placebo

Glicemia normală - parametru **calitativ**

- Efectul tratamentului = frecvența glicemiei normale
 - % pacienți cu glicemie normală după tratament
 - calculăm frecvențele
 - frecvența 1 - cei tratați cu medicament
 - frecvența 2 - cei tratați cu placebo
 - comparăm frecvențele 1 cu 2
 - Testul Hi-pătrat (sau Fisher exact pentru eșantioane mici)
 - $p < 0,05$ - între cele două frecvențe comparate există diferență semnificativă statistic, în sensul ameliorării, atunci tratamentul este considerat eficient

Eficiența tratamentului – cazul variabilei calitative

	Efect ⁺	Efect ⁻	
Tratament ⁺	a	b	n cu Tratament
Tratament ⁻	c	d	n fără Tratament
	n cu Efect	n fără Efect	n

- Se poate calcula
 - Rata evenimentului experimental (REE)
 - Rata evenimentului de control (REC)
 - Riscul relativ (RR)
 - Reducerea absolută a riscului (RAR)
 - Numărul necesar pentru a trata (NNT)

Calculăm

- Rata evenimentului experimental (REE)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul experimental pentru care tratamentul a fost eficient:

$$REE = \frac{a}{a + b}$$

- Rata evenimentului de control (REC)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul control pentru care tratamentul a fost eficient :

$$REC = \frac{c}{c + d}$$

- Riscul relativ (RR)
 - raportul între rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control:

$$RR = \frac{REE}{REC}$$

- Reducerea absolută a riscului (RAR)
 - diferența absolută dintre rata evenimentului experimental și rata evenimentului de control:
- Numărul necesar pentru a trata (NNT)
 - numărul de pacienți care trebuie să fie tratați cu tratamentul studiat pentru ca la 1 pacient să avem efect:

$$NNT = \frac{1}{RAR}$$

Scenariu

Un medic cardiolog dorește să testeze eficiența unui nou tratament în scăderea tensiunii arteriale, comparativ cu un tratament de referință.

efect așteptat: atingerea normalității tensiunii arteriale sistolice

trial clinic randomizat dublu orb

200 de pacienți hipertensivi

100 primesc noul tratament Valsartan, 100 primesc Indapamid

1	Id_pacient	Tratament	TAS intial	TAS final	Delta TAS	Eficient
2	1	Valsartan	169	133	36	Da
3	2	Valsartan	169	158	11	Nu
4	3	Valsartan	173	130	43	Da
5	4	Valsartan	173	150	23	Nu
6	5	Valsartan	155	145	10	Da
7	6	Valsartan	177	133	44	Da
8	7	Valsartan	181	122	59	Da
9	8	Valsartan	184	110	74	Da
10	9	Valsartan	188	155	33	Nu
11	10	Valsartan	196	145	51	Da
12	11	Indapamid	199	170	29	Nu
13	12	Indapamid	207	162	45	Nu
14	13	Indapamid	207	162	45	Nu
15	14	Indapamid	215	133	82	Da
16	15	Indapamid	170	133	37	Da
17	16	Indapamid	155	115	40	Da
18	17	Indapamid	219	133	86	Da
19	18	Indapamid	145	137	8	Da
20	19	Indapamid	151	137	14	Da
21	20	Indapamid	221	140	81	Da



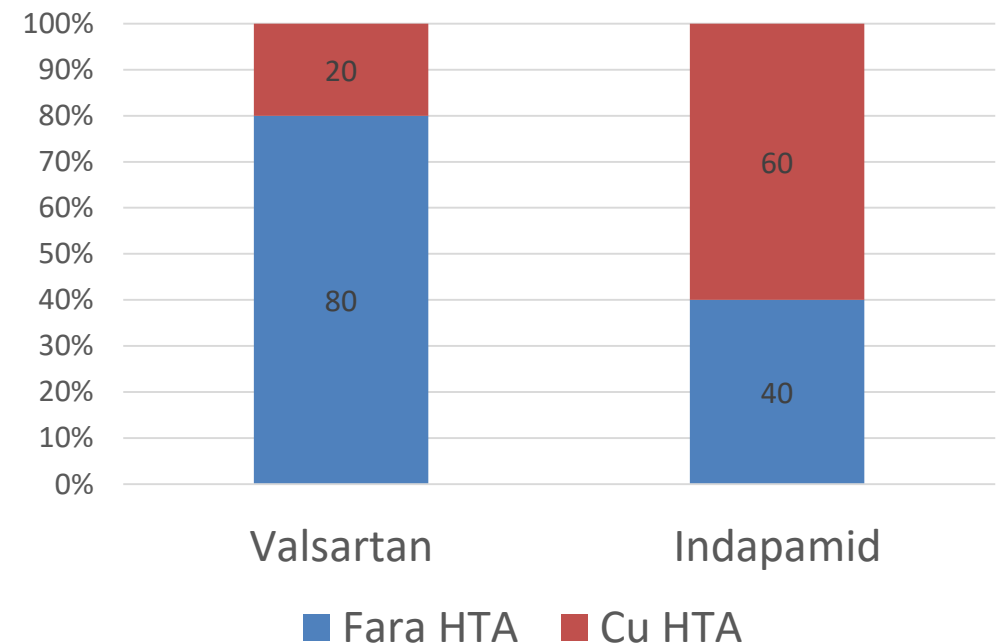
Rezultate:

- Din cei 200 de subiecti,
 - 100 au folosit Valsartan
 - Dintre acestia 80 au avut tensiune normală la follow-up
 - 100 au folosit Indapamid
 - Dintre acestia 40 au avut tensiune normală la follow-up

Tabelul de contingenta observat

	Fara HTA după tratament	Cu HTA după tratament	
Valsartan	80	20	100
Indapamid	40	60	100
	120	80	200

- Rata evenimentului experimental (REE) = $80/100 = 0,80$
- Rata evenimentului de control (REC) = $40/100 = 0,40$
- 80% dintre pacienti tratati cu Valsartan au avut HTA normală la follow-up
- 40% dintre pacienti tratati cu Indapamid au avut HTA normală la follow-up



Testul Hi-patrat

- Ipoteza nulă (H_0): Valsartan si Indapamid **nu difera semnificativ** in ceea ce priveste scăderea HTA
- Ipoteza alternativă (H_1): Valsartan si Indapamid **difera semnificativ** in ceea ce priveste scăderea HTA
- $p=0,00000001$
- $p<0,05$ respingem H_0 , acceptam H_1 : Valsartan si Indapamid **difera semnificativ** in ceea ce priveste scăderea HTA

RR – riscul relativ

- $RR = \frac{REE}{REC} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{0,80}{0,40} = 2$
- $RR > 1$ ne indică un factor de risc (aici protecție, deoarece “boala” este un eveniment pozitiv: lipsa HTA).
- Interpretare:
 - De două ori mai mulți subiecți care au fost tratați cu Valsartan nu au avut HTA față de cei tratați cu Indapamid

Intervalul de încredere (IC) de 95% pentru RR

- $RR=2$, 95%IC 1,30-2,80
- Intervalul de încredere de 95% **indica prezenta unui factor prognostic** (valoarea 1 nu este in interval, RR in populatie nu poate lua valoarea 1)
- interpretare:
 - RR al populației se gaseste in intervalul 1,30-2,80 cu o eroare de 5%

Reducerea absolută a riscului (RAR)

- $RAR = |RIE - RIN| = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} = 0,80 - 0,40 = 0,40$
- Adica $RAR = 40\%$
- Interpretare:
 - cu 40% mai mulți pacienți nu au avut HTA ca urmare a tratamentului cu Valsartan în comparație cu cel cu Indapamid
 - tratamentul cu Valsartan este cu 40% mai eficient decât cel cu Indapamid

Numărul necesar pentru a trata (NNT)

- $NNT = 1/RAR = 1/0,40 = 2,5$
- Trebuie tratați cu Valsartan 2,5 pacienți ca unuia 1 sa îi scadă în plus tensiunea arterială în comparație cu Indapamid

Interpretarea clinica

- $NNT=2,5$ și $RR = 2$ – ne indica o diferenta importanta intre Valsartan si Indapamid
- 95%IC 1,30-2,80
 - Intervalul de incredere este ingust – studiu precis
 - Nu ambele capete ale intervalului de incredere indica un factor important (1,30-nu este foarte departe de 1), deci diferenta intre cele doua tratamente este neclara

!

- în acest tip de studiu este important ca mediile TAS de **la momentul inițial să nu difere semnificativ** între lotul celor tratați cu Valsartan și Indapamid
- **dacă diferă**
- Ex.
 - Media TAS Valsartan = 160 mmHg
 - Media TAS Indapamid = 200 mmHg
- atunci se explică de ce cu 40% mai mulți pacienți au avut la finalul studiului TAS normală la cei tratați cu Valsartan față de cei tratați cu Indapamid,
 - nu este din cauza eficienței tratamentului cu Valsartan,
 - ci este din cauză că la momentul inițial cei tratați cu Valsartan aveau TAS mai mică

Trial pentru evaluarea efectelor adverse

Scenariu

Tratamentul hiperglicemiei cu insulină poate să producă ca efect advers hipoglicemia

Hipoglicemie

glicemia sub 50mg/dl (pragul pentru normalitate)

parametru calitativ

calculăm frecvențe

- Există diferență semnificativă între frecvența hipoglicemiei la cei tratați cu insulină față de cei tratați cu placebo?

Analiza statistica

- frecvența hipoglicemiei
 - frecvența 1 a hipoglicemiei la cei tratați cu medicament
 - frecvența 2 a hipoglicemiei la cei tratați cu placebo
 - comparăm frecvențele
 - Testul Hi-pătrat (sau Fisher exact pentru eșantioane mici)
 - $p < 0,05$ - între cele două frecvențe comparate există diferență semnificativă statistic, în sensul apariției hipoglicemiei, atunci se consideră că tratamentul are efect advers

Efecte adverse

	Efect advers ⁺	Efect advers ⁻	
Tratament ⁺	a	b	n Tratament ⁺
Tratament ⁻	c	d	n Tratament ⁻
	n Efect advers ⁺	n Efect advers ⁻	n

Trial – efecte adverse

- Se poate calcula
 - Riscul individual al celor expuși (RIE)
 - Riscul individual al celor neexpuși (RIN)
 - Riscul relativ (RR)
 - Reducerea absolută a riscului (RAR)
 - Numărul necesar pentru a produce vătămare fizică (NNH)

Calculăm

- Riscul individual al celor expuși (RIE)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul experimental pentru care au existat efecte adverse:

$$RIE = \frac{a}{a + b}$$

- Riscul individual al celor neexpuși (RIN)
 - frecvența relativă a subiecților din grupul control care au avut efecte adverse:

$$RIN = \frac{c}{c + d}$$

- Riscul relativ (RR)
 - raportul între RIE și RIN:

$$RR = \frac{RIE}{RIN}$$

- Diferența de risc (RA)

- diferența absolută dintre RIE și RIN:

$$RA = |RIE - RIN|$$

- Numărul necesar pentru a produce vătămare (NNH) –

- numărul de pacienți care trebuie să fie tratați cu tratamentul studiat pentru ca la 1 pacient să apară efecte adverse:

$$NNH = \frac{1}{RAR}$$

Scenariu

Un medic cardiolog dorește să testeze efectele adverse ale unui nou tratament în scăderea tensiunii arteriale, comparativ cu un tratament de referință.

efect așteptat: alergie la tratament

trial clinic randomizat dublu orb

200 de pacienți hipertensivi

100 primesc noul tratament Valsartan, 100 primesc Indapamid

	A	B	C	D	E	F	G
1	Id_pacient	Tratament	TAS intial	TAS final	Delta TAS	Eficient	Alergie
2	1	Valsartan	169	133	36	Da	Nu
3	2	Valsartan	169	158	11	Nu	Nu
4	3	Valsartan	173	130	43	Da	Nu
5	4	Valsartan	173	150	23	Nu	Da
6	5	Valsartan	155	145	10	Da	Nu
7	6	Valsartan	177	133	44	Da	Nu
8	7	Valsartan	181	122	59	Da	Nu
9	8	Valsartan	184	110	74	Da	Nu
10	9	Valsartan	188	155	33	Nu	Nu
11	10	Valsartan	196	145	51	Da	Nu
12	11	Indapamid	199	170	29	Nu	Nu
13	12	Indapamid	207	162	45	Nu	Nu
14	13	Indapamid	207	162	45	Nu	Da
15	14	Indapamid	215	133	82	Da	Nu
16	15	Indapamid	170	133	37	Da	Nu
17	16	Indapamid	155	115	40	Da	Nu
18	17	Indapamid	219	133	86	Da	Nu
19	18	Indapamid	145	137	8	Da	Nu
20	19	Indapamid	151	137	14	Da	Nu
21	20	Indapamid	221	140	81	Da	Nu



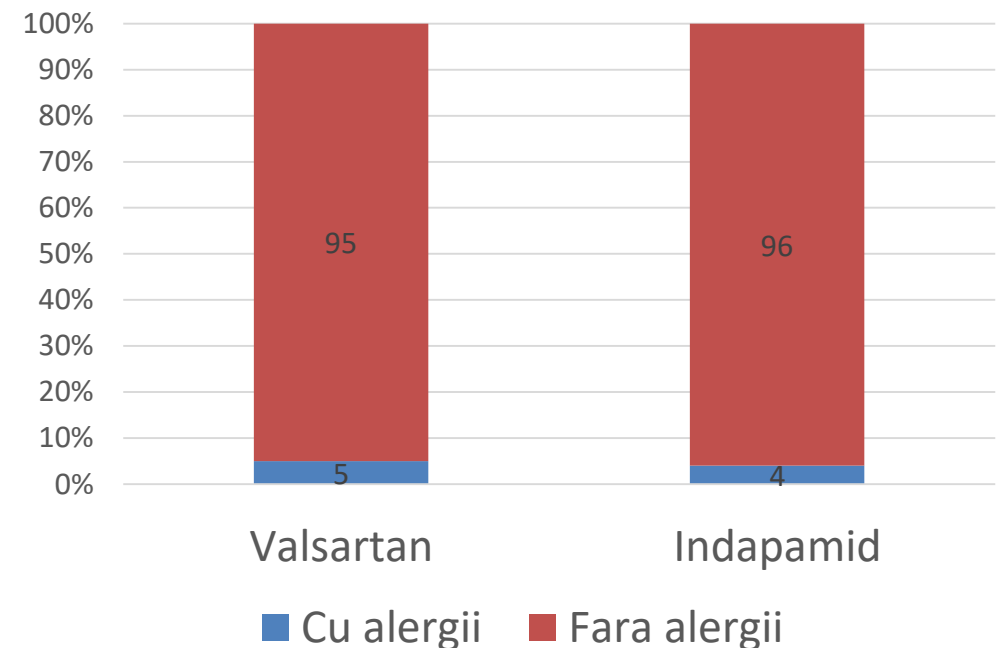
Rezultate:

- Din cei 200 de subiecti,
 - 100 au folosit Valsartan
 - Dintre acestia 5 au avut alergii datorate tratamentului
 - 100 au folosit Indapamid
 - Dintre acestia 4 au avut alergii datorate tratamentului

Tabelul de contingenta observat

	Alergie ⁺	Alergie ⁻	
Valsartan	5	95	100
Indapamid	4	96	100
	9	191	200

- Riscul individual al celor expuși (RIE) = $5/100 = 0,05$
- Riscul individual al celor ne-expuși (RIN) = $4/100 = 0,04$
- 5% dintre pacienții tratați cu Valsartan au avut alergii
- 4% dintre pacienții tratați cu Indapamid au avut alergii



Testul Hi-patrat

- Ipoteza nula (H_0): Valsartan si Indapamid nu difera semnificativ in ceea ce priveste provocarea alergiei
- Ipoteza alternativa (H_1): Valsartan si Indapamid si cea control difera semnificativ in ceea ce priveste provocarea alergiei
- $p=0,733$
- $p>0,05$ nu am reusit sa respingem H_0 : Valsartan si Indapamid nu difera semnificativ in ceea ce priveste provocarea alergiei

RR – riscul relativ

- $RR = \frac{RIE}{RIN} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{0,05}{0,04} = 1,25$
- $RR > 1$ ne indica un factor de risc, dar...

Intervalul de incredere de 95% pentru RR

- $RR=1,25$, 95%IC 0,95-1,95
- Intervalul de incredere de 95% **nu indica prezenta unui factor prognostic** (valoarea 1 este in interval, RR in populatie poate lua valoarea 1)
- Interpretare:
 - RR se gaseste in populatie in intervalul 0,95-1,95 cu o eroare de 5%
- Concluzie: atunci când $p>0,05$ nu are sens calcularea RR

RA – riscul atribuabil

- $RA = |RIE - RIN| = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} = 0,05 - 0,04 = 0,01$
- Adica $RA = 1\%$
- Cu 1% mai mulți pacienți tratați cu Valsartan fac alergie decât cei tratați cu Indapamid, dar
 - deoarece $p > 0,05$ șansele ca în populație să avem un rezultat egal sau mai mic sunt mari

Numarul necesar să producă vătămare

- $NNH = 1/RA = 1/0,01 = 100$
- Trebuie tratați 100 pacienți cu Valsartan ca 1 să facă alergie (în comparație cu Indapamid), dar
 - deoarece $p > 0,05$ șansele ca în populație să avem un rezultat egal sau mai mic sunt mari

Interpretarea clinica

- RA – ne indica o diferenta de 1% intre Valsartan si Indapamid
- Pentru a putea testa o diferenta atat de mica avem nevoie de un esantion mult mai mare
- Nu putem afirma nimic despre ce se întâmplă dacă tratăm întreaga populatie vizavi de diferenta dintre tratamente în a provoca alergii, aceasta diferenta ar putea sa fie chiar inversa, in favoarea Indapamidului

Multumesc !!!