

7. Evidence Based Medicine

6MMEH1

Metody ekonomického hodnocení zdravotnických programů

doc. Ing. Peter Pažitný, MSc. PhD.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Obsah

1. čo je to evidence based medicine (EBM)
2. úrovne dôkazov
3. kvalita dôkazov
4. syntéza dôkazov



Krátká história EBM

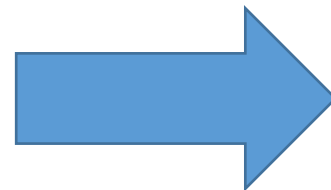
- snahy o to, aby bola medicína vedecká, existovali už veľmi dávno (ale medicína sa spoliehala najmä na „authority“)
- v rokoch 1950-70
 - **rozvoj klinickej epidemiológie** a randomizovaných klinických štúdií (Hill, Fisher, Pearson, Cochrane (UK), Feinstein (US), Sackett (Canada))
- v 1980-tych rokoch
 - **kritické hodnotenie medicínskych publikácií** (critical appraisal of the medical literature, McMaster)
- v 1990-tych rokoch
 - vznik **Evidence-based Medicine** (McMaster)



Východiská EBM

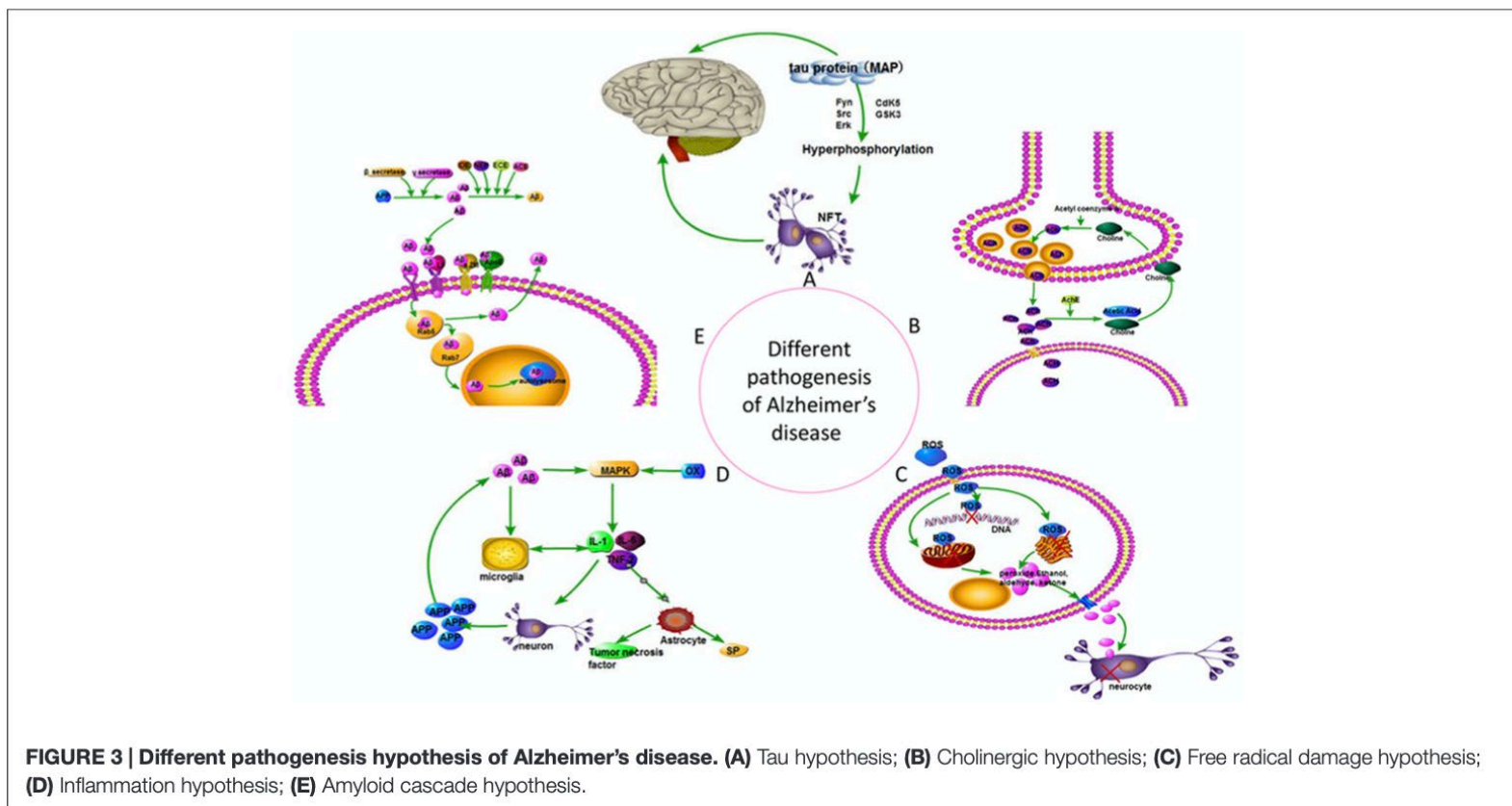
- pre mnohé (pravdepodobne väčšinu) ochorení základné patomechanizmy nie sú stále známe
- aj keď si myslíme, že ich poznáme, majú krátku životnosť, kým sú nahradené novými lepšími informáciami
- v mnohých situáciách sa aplikovaný výskum ukázal ako užitočný, aj keď vôbec netušíme, prečo je to tak

klinická skúsenosť a základné
patomechanizmy ochorenia



najlepší vedecký dôkaz z
klinického výskumu

Rôzne patogénne hypotézy pri Alzheimerovej chorobe





Evidence based medicine je

- „explicitné, uvážené a vedomé používanie **najlepších existujúcich dôkazov** z vedeckého výskumu **pri rozhodovaní sa o zdravotnej starostlivosti** pre jednotlivého pacienta“
- neznamená „slepé“ nasledovanie výsledkov štúdií, ale ich kombináciu s klinickou skúsenosťou a pacientovými hodnotami a preferenciami



Základný princíp aplikácie EBM

- liečbu použijeme len vtedy, ak máme dôkaz, že pomáha
- a nepoužijeme, ak takýto dôkaz nemáme alebo ak máme dôkaz, že škodí



Čo je to nejlepší dôkaz

- základné pravidlá EBM najlepších dôkazov / štúdií
 1. čím najnižší bias
(systematické chyby)
 2. vychádzajú z reálnych podmienok klinickej praxe
(pacienti, poskytovanie ZS, ...)
 3. merajú klinické výstupy, ktoré sú dôležité pre pacientov
(napr. úmrtie, kvalita života)



Úrovně důkazů

úroveň	
úroveň I	důkaz získaný z aspoň jedné randomizované klinické studie , z systematického přehledu nebo metaanalýzy s vysokou kvalitou
úroveň II-1	důkaz získaný z kontrolovaných studií bez randomizace s dobrým designem
úroveň II-2	důkaz získaný z kohortní studie nebo studie případů a kontrol s dobrým designem, nejlepší z vícečetných center nebo od vícečetných skupin
úroveň II-3	důkaz získaný z vícečetných časových sérií s nebo bez intervencí; nebo výrazné výsledky v nekontrolovaných studiích
úroveň III	názory respektovaných autorit založené na klinické zkušenosti, deskriptivních studiích nebo správách expertních skupin



Charakteristiky dobrej klinickej štúdie

- odpovedá na správnu otázku
 - posudzuje správne intervencie
 - zahŕňa správnu populáciu pacientov
 - sleduje správne výsledky (relevantné pre pacienta)
- má dostatočnú kvalitu
 - správny dizajn (randomizácia, zaslepenie,...)
 - správne prevedenie štúdie
- má relevantné výsledky
 - štatisticky významné
 - klinicky významné (veľkosť efektu)



Prečo hodnotiť kvalitu štúdií

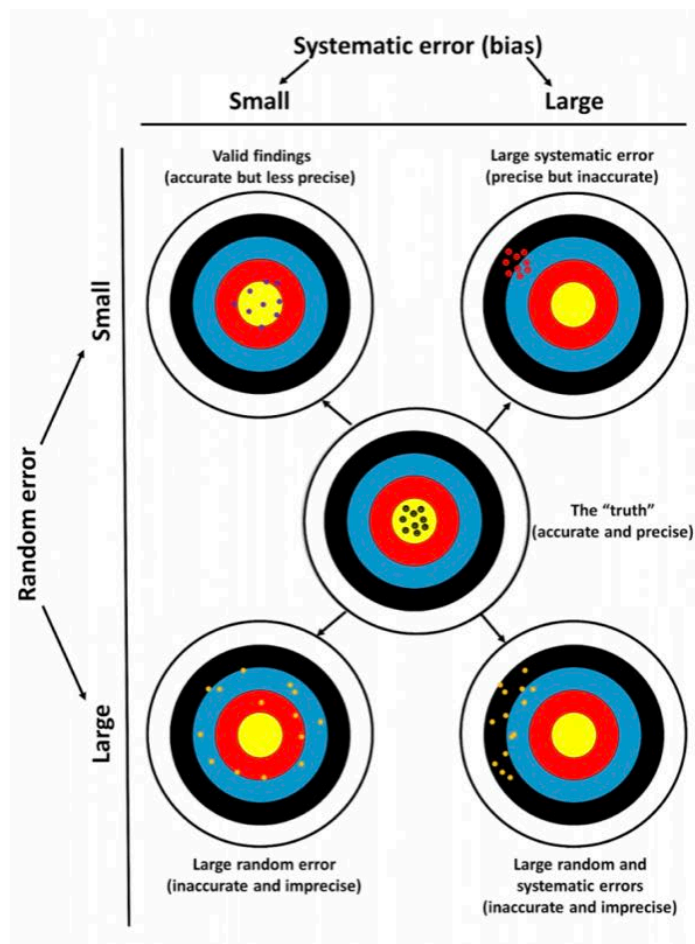
- Zhodnotiť mieru, do akej dizajn a metódy použité v štúdii predchádzajú vzniku systematických chýb
- **Systematická chyba** – daná presnosťou meracieho prístroja alebo meracej metódy. Chybu je možné korigovať, alebo odstrániť. Pri opakovaní merania za rovnakých podmienok má stále (rovnakú) hodnotu.
- **Náhodná chyba** - vzniká náhodnými rušivými vplyvmi a nedokonalosťou našich zmyslov. Náhodnú chybu nie je možné úplne odstrániť. Je možné ju odhadnúť opakovaným meraním a štatistickým spracovaním nameraných výsledkov.
- **Hrubá chyba** – nepozornosť, prehliadnutie, porucha prístroja. Korigovanie chyby nie je možné alebo ekonomické, potreba opakovať meranie.



Vplyv veľkosti a dizajnu štúdie na výsledky

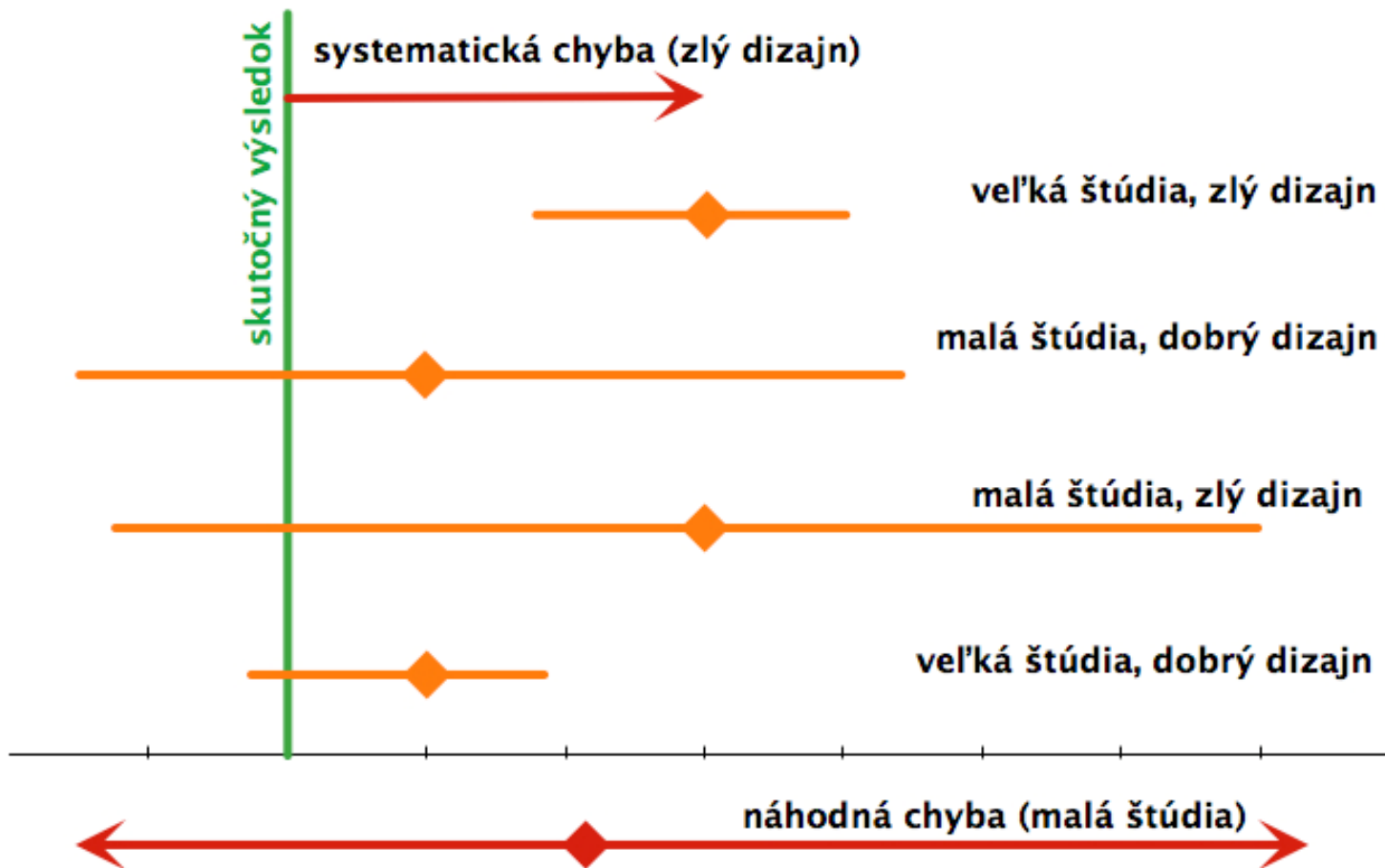
veľkosť štúdie	dizajn	
	dobrý	zlý
veľká	malé náhodné chyby a malé systematické chyby	malé náhodné chyby a veľké systematické chyby
malá	veľké náhodné chyby a malé systematické chyby	veľké náhodné chyby a veľké systematické chyby

Výsledky štúdie vzhľadom na systematickú a náhodnú chybu



- Top left: a well-designed study should yield results that are precise although they will probably be less accurate than the "truth"; this is commonly called good internal validity
- Top right: bias, due to large systematic error, gives results that are accurate but imprecise
- Bottom left: large random error gives results that are neither accurate nor precise
- Bottom right: a combination of large systematic and random errors

Vplyv veľkosti a dizajnu štúdie na výsledky





Pýtame sa: Sú výsledky štúdie validné?

1. Bolo priradenie pacientov do skupín randomizované?
2. Boli si skupiny dostatočne podobné na začiatku štúdie?
3. Boli pacienti a lekári po celý čas „zaslepení“?
4. Boli skupiny liečené rovnako s výnimkou experimentálnej liečby?
5. Bolo sledovanie pacientov dostatočne dlhé a kompletne?
6. Boli všetci pacienti analyzovaní v skupine, do ktorej boli zaradení?



Pýtame sa: Sú výsledky štúdie dôležité?

- Aká je veľkosť rozdielu účinku?
- Ako presné sú výsledky? (štatistická analýza)



EBM je součástí každodenných klinických situací a rozhodování

situácia	otázka
abnormalita	Je pacient chorý? Aké príznaky sú spojené s touto chorobou?
diagnóza	Ako vieme stanoviť diagnózu? Aké presné sú diagnostické testy?
rizikové faktory	Aké faktory sú spojené s rizikom ochorenia?
prognóza	Aké je pravdepodobný výsledok ochorenia? Aké faktory sú spojené s negatívnym výsledkom?
liečba	Ako liečba zmení priebeh ochorenia?
prevencia	Ako zlepšuje skoré zistenie choroby prognózu? Vieme predísť tomuto ochoreniu?
príčina	Aké faktory spôsobujú toto ochorenie?



Prečo používať EBM?

- medicínske poznatky sa neustále menia a ich komplexnosť sa zvyšuje
- učebnice a čo sa lekár naučil na medicíne sú rýchlo zastaralé
- množstvo štúdií a článkov spôsobuje, že nie je možné sledovať všetky informácie
- dostupnosť informačných technológií
- dopyt pacientov
- popularita alternatív
- rozdiely v spôsobe liečby
- vždy existuje viac ako jeden názor odborníka :)



Ako používať EBM v praxi

- 1. definovanie otázky
 - jasná klinickú otázku na základe pacientovho problému
- 2. hľadanie dôkazov
 - relevantné publikované štúdie
- 3. zhodnotenie dôkazov
 - z pohľadu validity a užitočnosti
- 4. použitie dôkazov
 - použitie užitočných zistení v klinickej praxi



1. Definovanie otázky

Bud'te čím najkonkrétnejší (PICO model)

- **problém a populácia**, ktorá nás zaujíma (P = problem, patient, population)
- **intervencia**, ktorá nás zaujíma (I = intervention)
- **alternatíva**, s ktorou ju porovnávame (C = comparator)
- **výsledok**, ktorý nás zaujíma (O - outcome)



1. Definovanie otázky (PICO model)

EBM Question: In smokers with cough, does chest x-ray or chest CT have a better positive or negative predictive value for lung cancer?

P - Adult smokers with cough

I - Chest x-ray

C - Chest CT

O - Positive and negative predictive value for lung cancer



1. Definovanie otázky

- Otázka zvyčajne spadá do jednej zo 4 kategórií: diagnóza, liečba, etiológia alebo prognóza

kategória	klinická otázka
diagnóza	ako vybrať a interpretovať diagnostické testy a vyšetrenia?
liečba/prevencia	ako vybrať liečebný postup, ktorý pomôže viac než ublíži a ktorý stojí za námahu a náklady na použitie?
riziko/etiológia	ako identifikovať príčiny ochorenia (vrátane iatrogénnych vplyvov)?
prognóza	ako odhadnúť pravdepodobný vývoj ochorenia u pacienta a predvídať komplikácie?



2. Hľadanie dôkazov

- **Primárne dôkazy (napr. Pubmed)**
 - originálny výskum
 - randomizované kontrolované štúdie, observačné štúdie
- **Sekundárne dôkazy (napr. Cochrane Library)**
 - kompilácie a interpretácie originálneho výskumu
 - syntéza kvantitatívnych údajov (metaanalýzy), systematické prehľady, sumarizačné prehľady, názory rešpektovaných autorít
- **Terciálne dôkazy (napr. SUMSearch)**
 - klinické odporúčania o klinickej aplikácii sekundárnych dôkazov



Terciálne dôkazy: klinické odporúčania

	odporúčenie	sila dôkazov
A	silné odporúčenie, aby sa postup rutinne používal u všetkých definovaných pacientov	existujú silné dôkazy, že postup zlepšuje dôležité zdravotné parametre a benefity významne prevyšujú riziká
B	odporúčenie, aby sa postup používal u všetkých definovaných pacientov	existujú aspoň nejaké dôkazy, že postup zlepšuje dôležité zdravotné parametre a benefity prevyšujú riziká
C	bez odporúčenia za alebo proti rutinnému vykonávaniu postupu	existuje aspoň nejaký dôkaz, že postup dokáže zlepšiť zdravotné parametre, ale benefity sú porovnateľné s rizikami, preto nie je možné postup všeobecne odporúčať
D	odporúčenie proti rutinnému používaniu postupu	existuje aspoň nejaký dôkaz, že postup je neefektívny alebo riziká prevyšujú benefity
I	dôkazy sú nedostatočné na odporúčenie na používanie alebo proti používaniu postupu	dôkaz, že postup je účinný chýba, je nízkej kvality a porovnanie benefitov a rizík nie je možné urobiť



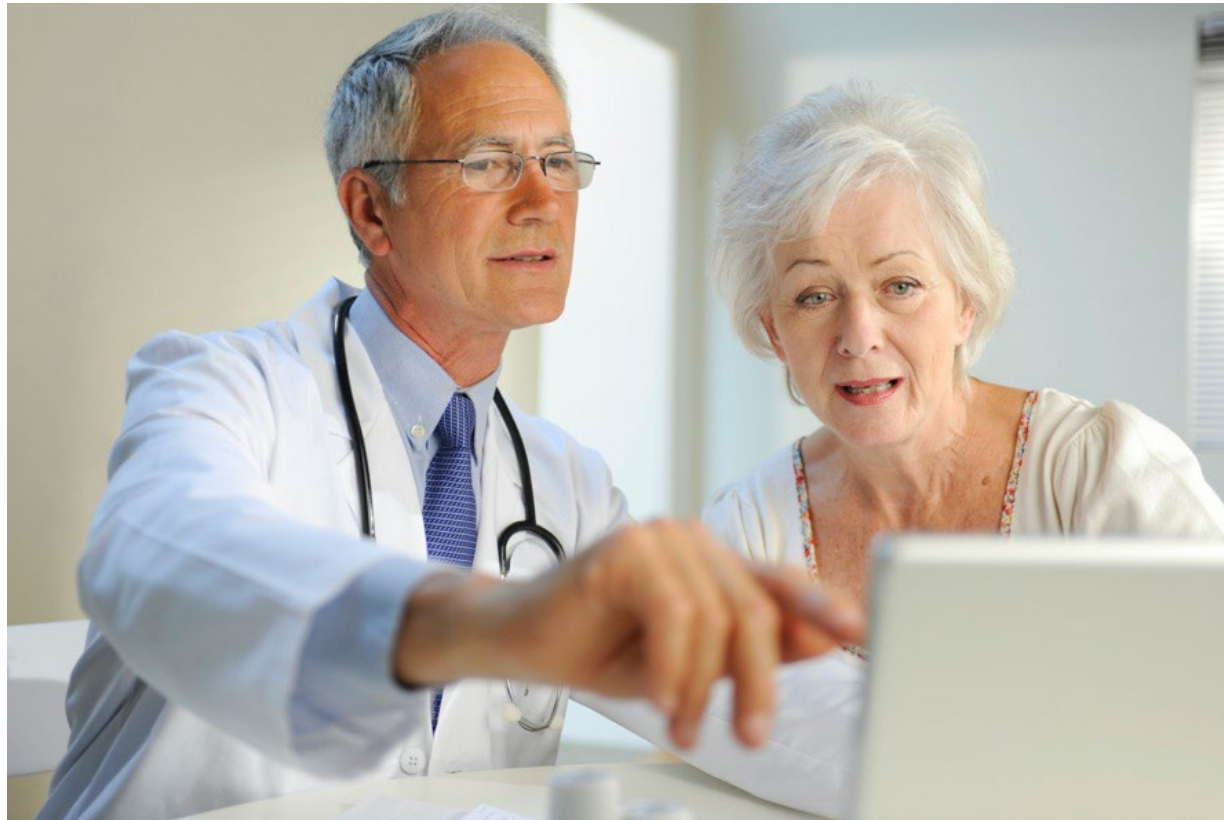
3. Zhodnotenie dôkazov

- aké typy štúdií boli vykonané?
 - RCT, nekontrolované štúdie, observačné a deskriptívne štúdie,...
- ako bola štúdia prevedená (interná validita)?
 - bias (systematické chyby)
 - confounding (ovplyvnenie)
 - sila dôkazu
- dajú sa výsledky aplikovať na môjho pacienta (externá validita)?
 - populácia v štúdii
 - aké výsledky boli hodnotené



4. Použitie dôkazov

- klinický úsudok vs. klinický výskum





Systematické prehľady

Primárny výskum:

- zlatý štandard: **randomizované klinické štúdie**

Sekundárny výskum:

- **systematické prehľady** (systematic reviews, SR)
- rozsiahla identifikácia a syntéza všetkých relevantných štúdií na danú tému (aj nepublikovaných, aj publikovaných „v divných jazykoch“)
- musia obsahovať informácie, ako bolo vykonané hľadanie a syntéza výsledkov
- možno RCT, možno iné štúdie
- **metaanalýza** – štatistická technika na kombináciu výsledkov viacerých podobných
- štúdií do jedného výsledku
- nie sú to tradičné prehľadové články!



Systematické prehľady: metodológia

- dobre formulovaná otázka
 - presná definícia skúmaného problému
- rozsiahle prehľadávanie informácií
- nebiasovaný výber a abstrakcia
 - stanovenie objektívnych kritérií na zaradenie nájdených štúdií do prehľadu
- kritické zhodnotenie údajov
 - výsledky zaradených primárnych štúdií musia byť prehľadne uvedené, opísaná technika ich kombinácie a prediskutované príčiny prípadné heterogenosti
- syntéza údajov
 - závery musia zodpovedať uvedeným dôkazom

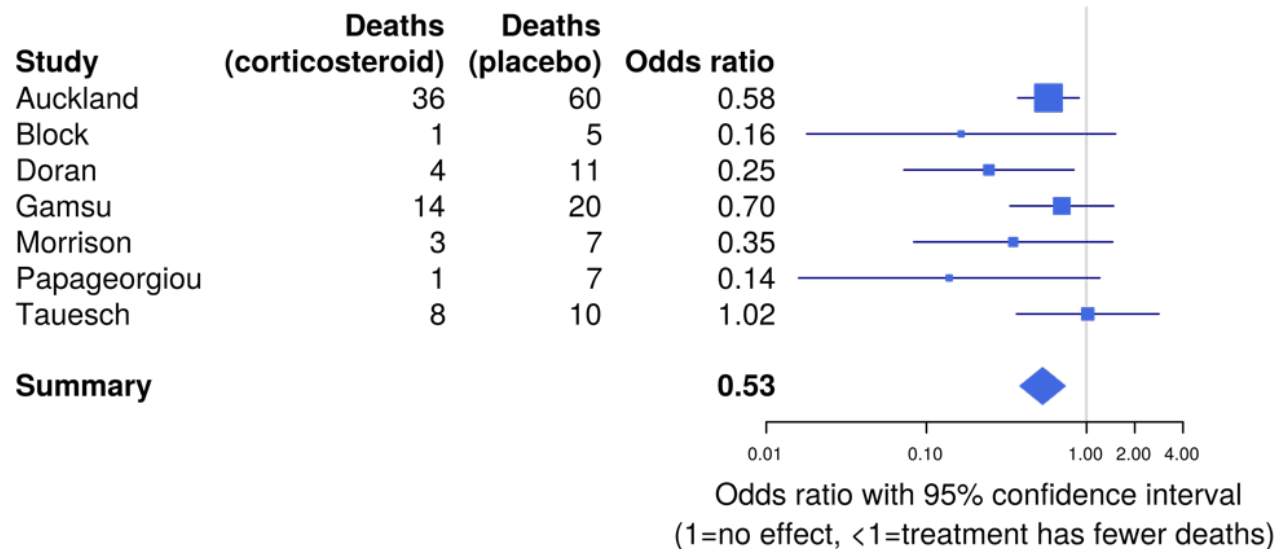


Prečo sú systematické prehľady „cool“?

- poskytujú skôr vedecký ako subjektívny prehľad literatúry
- môžu odhaliť „nový“ dôkaz
- pomáhajú orientovať sa v záplave literatúry
- prinášajú spoľahlivejšie dôkazy

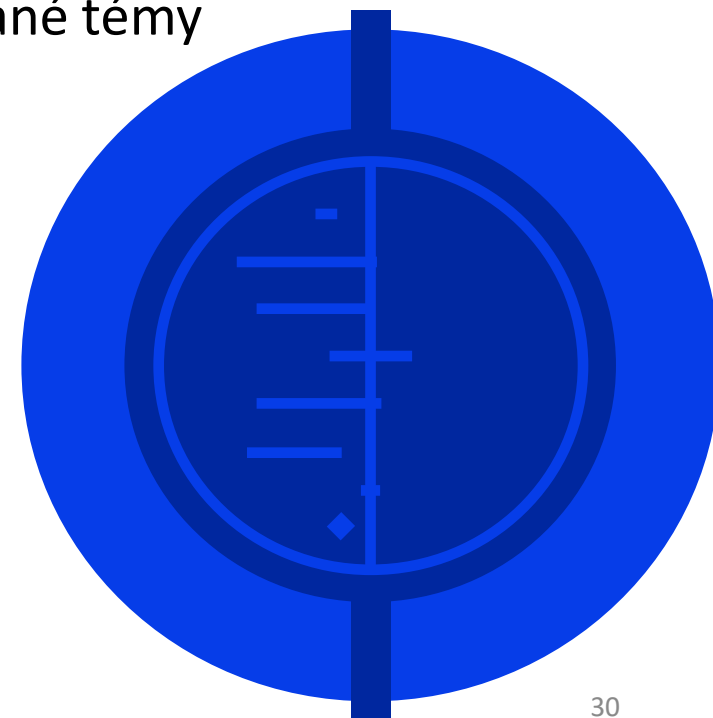
Systematické prehľady

Prvá metaanalýza: Kombinácia výsledkov štúdií, ktoré samotné nepriniesli dostatočné dôkazy o pozitívnom efekte profylaktického podávania kortikosteroidov predčasne narodeným deťom pri znižovaní neonatálnej úmrtnosti



THE COCHRANE COLLABORATION

medzinárodné združenie vytvárajúce databázu všetkých existujúcich randomizovaných pokusov a na jej základe systematickej prehľady na vybrané témy





Systematické prehľady: interpretácia výsledkov

Textové:

- výsledky, závery, odporúčenia do praxe a pre ďalší výskum

Grafické:

- blobbogramy



Blobbogramy

- prezentují komplikované výsledky v přehlednej grafickej forme
- nepotrebujete rozumieť detailom
- sú ľahko interpretovateľné
- všetko, čo je potrebné urobiť, je stanoviť 2 veci:
 - či je hodnotená liečba prínosom alebo škodí a
 - či je dostatok dôkazov, aby boli výsledky spoľahlivé

Efficacy and toxicity of single daily dose vs. multi-dose aminoglycoside: a meta-analysis. Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. BMJ 1996;312:338-45

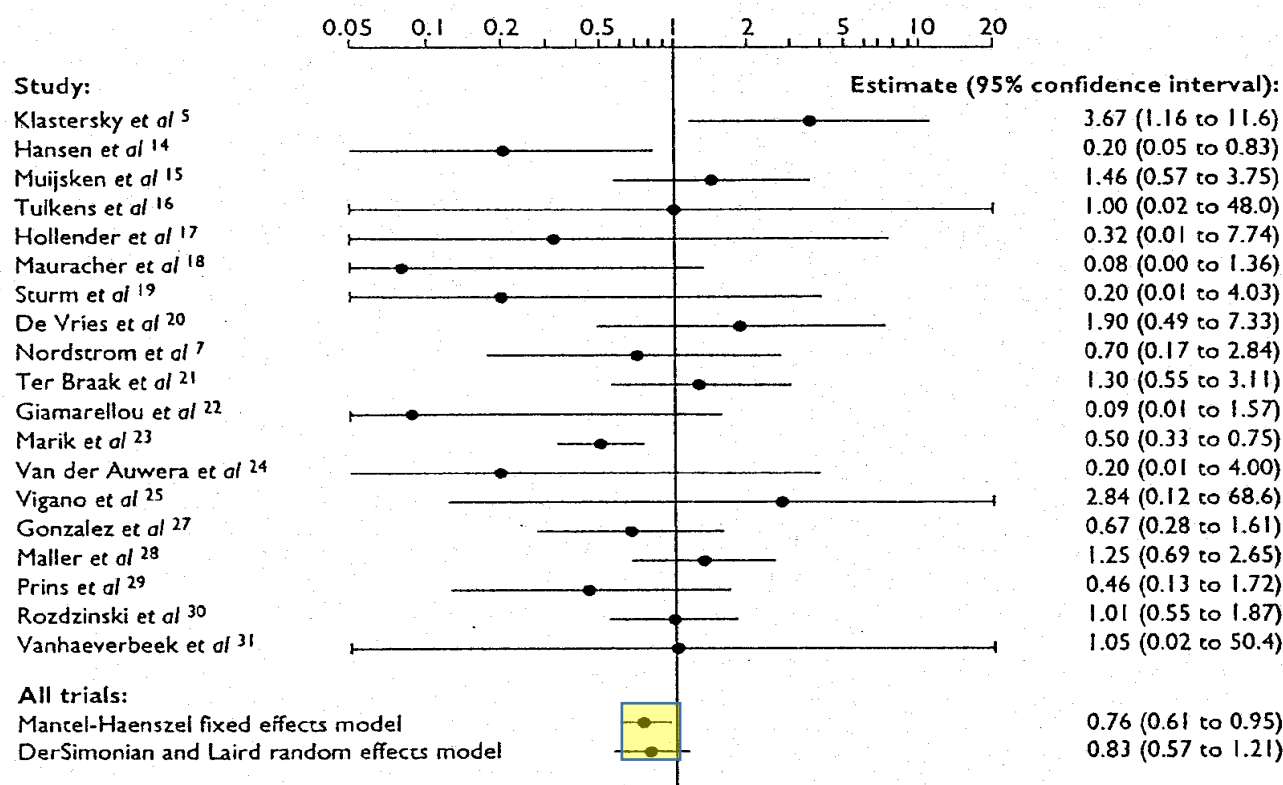


Fig 1—Relative risk of clinical failure of treatment with single daily doses of aminoglycosides compared with multiple daily doses



Systematické prehľady (Trombolýza)

- Príklad:
 - trombolýza pri akútnom infarkte myokardu
 - účinnosť tejto metódy mohla byť na hladine štatistickej významnosti ($p < 0,05$) preukázaná už v roku 1973
 - prvý skutočne vykonaný systematický prehľad preukazujúce účinnosť tejto metódy bol publikovaný v roku 1985



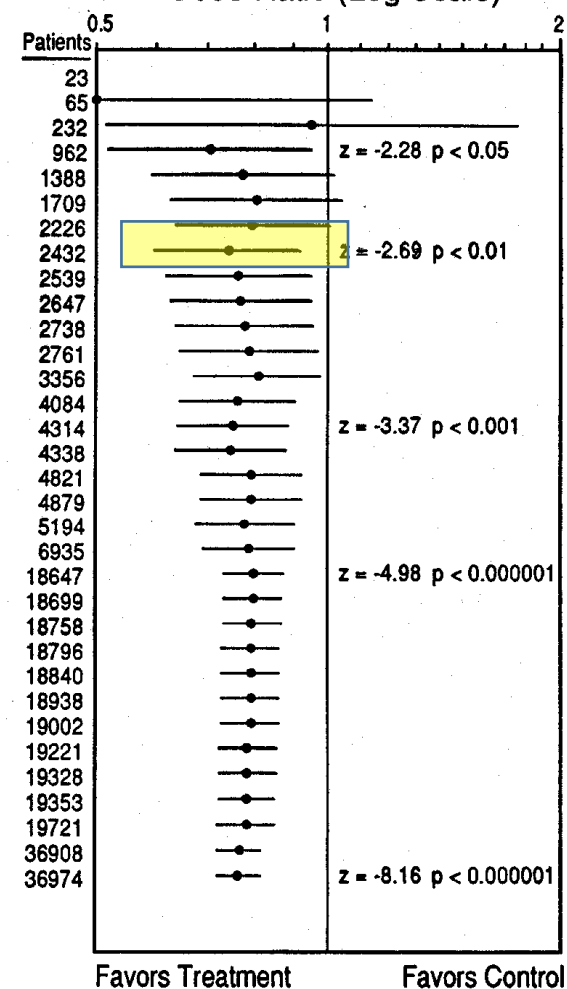
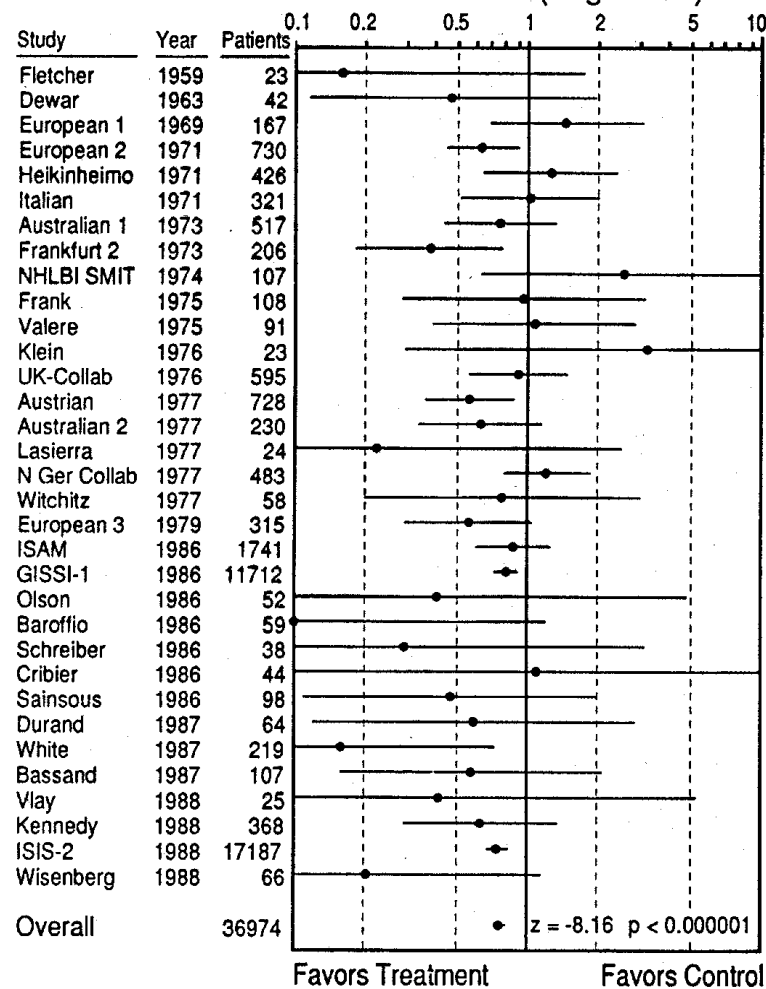
Intravenous Streptokinase Therapy in Acute Myocardial Infarction

Individual RCT and Overall Meta-Analysis Results

Cumulative Mantel-Haenszel method

Odds Ratio (Log Scale)

Odds Ratio (Log Scale)





Evidence based medicine

- Poznatky v medicíne sú založené na pravdepodobnostiach a neistote, žiadna „absolútna pravda“ neexistuje
- Ale štatistické hodnotenie na veľkých skupinách pacientov zvyšuje pravdepodobnosť správneho výsledku
- Klinické rozhodnutia musíme často robiť bez toho, že by sme poznali skutočný dopad pre individuálnych pacientov

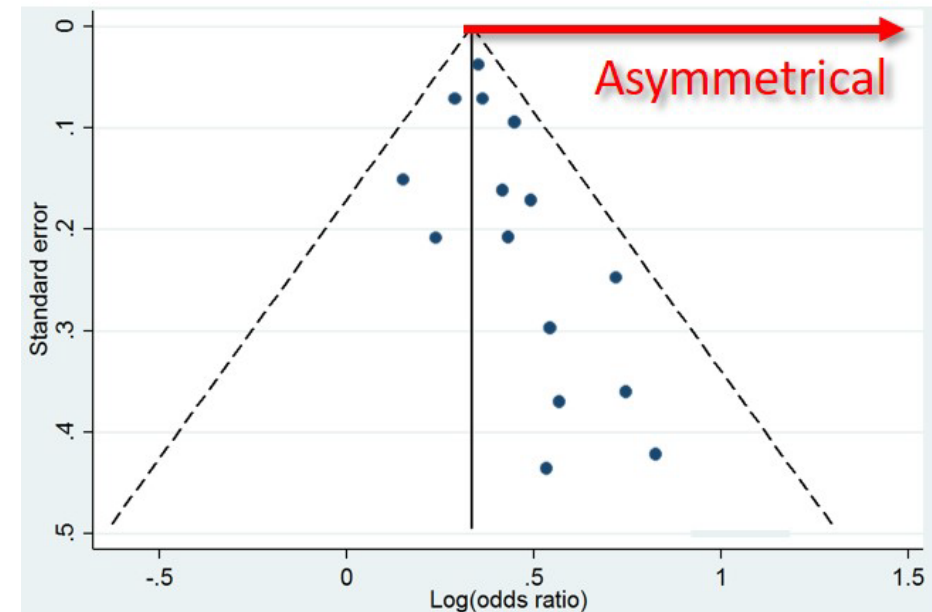
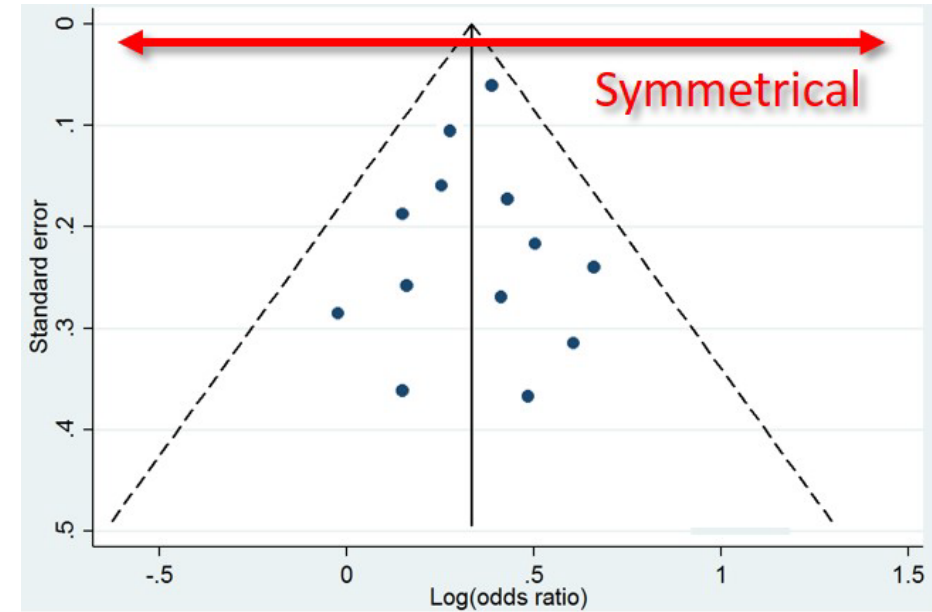


Publikačný bias

- oproti iným výsledkom štúdií sú štatisticky významné pozitívne výsledky
 - častejšie publikované
 - rýchlejšie publikované
 - častejšie publikované v angličtine
 - častejšie publikované viackrát
 - častejšie citované
 - častejšie uvádzané, než iné sledované parametre, ktoré vyšli negatívne
- aj nezatajené negatívne výsledky predkladané regulačným agentúram sú často nepublikované a neprístupné verejnosti („citlivé údaje“ a obchodné tajomstvo“)
- koho je to vina?
 - často sponzorov, ale aj editorov a recenzentov odborných časopisov a samotných autorov (publikovanie štúdie bez pozitívneho výsledku nie je také „sexy“)

Ako odhaliť publikačný bias

- pomocou lievikového grafu (funnel plot)
 - zobrazuje výsledky dostupných štúdií (každá bodka ako výsledok jednej štúdie) podľa výsledku (os x, napr. OR alebo RR) a štandardnej chyby (os y)
 - bez prítomného publikačného biasu má lievikový graf tvar symetrický tvar (hore)
 - pri prítomnom publikačnom biase časť lievika chýba (dole)





Zhrnutie

- Evidence based medicine (EBM) je:
 - „explicitné, uvážené a vedomé používanie **najlepších existujúcich dôkazov** z vedeckého výskumu **pri rozhodovaní sa o zdravotnej starostlivosti** pre jednotlivého pacienta“
 - Liečbu použijeme len vtedy, ak máme dôkaz, že pomáha a nepoužijeme, ak takýto dôkaz nemáme alebo ak máme dôkaz, že škodí
- Výsledky štúdie sú ovplyvnené
 - veľkostí a dizajnom štúdie
 - 3 typy chýb (systematická chyba, náhodná chyba, hrubá chyba)
- Ako používať EBM v praxi:
 - 1. definovanie otázky
 - 2. hľadanie dôkazov
 - 3. zhodnotenie dôkazov
 - 4. použitie dôkazov



Zdroje

- DRUMMOND, M
F. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 2015. ISBN 978-0-19-966587-7.
- Caimei G., Xianying Y., Linfang H., 2016. *Cistanches Herba: A Neuropharmacology Review.* Frontiers in Pharmacology, v. 7.
- The Cochrane Collaboration
- **Efficacy and toxicity of single daily dose vs. multi-dose aminoglycoside: a meta-analysis.** Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. **BMJ 1996;312:338-45**
- Lau, J., Antman, E.M., Jimenez-Silva, J., Kupelnick, B., Mosteller, F., and Chalmers, T. C. (1992). *The New England Journal of Medicine*, 327(4), 248 – 254.

Ďakujem veľmi pekne za pozornosť