



Θεραπευτικά μέσα

[Θεραπεία]

- είναι κάθε προσπάθεια αντιμετώπισης ενός ήδη διαγνωσμένου νοσήματος με σκοπό την ωφέλεια του ασθενούς.

Μέτρα θεραπευτικού αποτελέσματος

- Πολλαπλασιαστικά
 - Σχετικός κίνδυνος (λόγος αθροιστικής επίπτωσης ή επίπτωσης [relative risk])
 - Σχετική μείωση κινδύνου (relative risk reduction)
 - Λόγος αναλογιών (odds ratio)
- Απόλυτα
 - Διαφορά κινδύνου (διαφορά αθροιστικής επίπτωσης ή επίπτωσης [risk difference])
 - Αναγκαίος αριθμός (αρρώστων) για θεραπεία (number needed to treat, NNT)
 - Απόλυτη συλλογική αποτελεσματικότητα

Μέτρα σχετικής και απόλυτης αποτελεσματικότητας

Πίνακας 1. Μέτρα κλινικής αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Κατάσταση αρρώστων κατά την ένταξη στη μελέτη	Συχνότητα ανεπιθύμητων εκβάσεων				
	Ομάδα ΕΦ	Ομάδα Θ	ΣΜΚ	ΑΜΚ	NNT
Με βλάβη του οργάνου-στόχου	0,222	0,085	62%	0,137	7
Χωρίς βλάβη του οργάνου-στόχου	0,098	0,040	59%	0,058	17

ΕΦ=Εικονικό φάρμακο, Θ=Θεραπεία, ΣΜΚ=Σχετική μείωση του κινδύνου, ΑΜΚ=Απόλυτη μείωση του κινδύνου, NNT=Number needed to be treated (αριθμός αρρώστων που πρέπει να θεραπευθούν)

[Σχετική μείωση κινδύνου]

- Η απόλυτη διαφορά της συχνότητας της έκβασης μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων, διαιρούμενη με τη συχνότητα στη συγκριτική ομάδα (ομάδα ελέγχου).
- $(CI_{E\Phi} - CI_{\Theta}) / CI_{E\Phi} = (0,222 - 0,085) / 0,222 = 0,617$

Αναγκαίος αριθμός (αρρώστων) για θεραπεία (number need to treat)

- Ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να θεραπευτούν για κάθε θεραπευτική επιτυχία
- Αντίστροφο απόλυτης διαφοράς κινδύνου
- $1 \leq \text{NNT} < \infty$
- Θρομβόλυση και OEM:
θνησιμότητα 8% -> 6%
διαφορά κινδύνου= -2%
 - $\text{NNT} = 1/0.02 = 50$
 - 50 εμφραγματίες πρέπει να πάρουν θρομβόλυση για να σωθεί μια ζωή

Απόλυτη συλλογική αποτελεσματικότητα

- Διαφορά κινδύνου επί τη συχνότητα του νοσήματος στον πληθυσμό.
- Συνολικό κοινωνικό όφελος μιας θεραπείας πέρα από την επιτυχία της σε ατομικό επίπεδο.
- Πολύ αποτελεσματικές θεραπείες για σπάνια νοσήματα έχουν μικρό αντίκτυπο στην υγεία του πληθυσμού.

Κριτική των μέτρων σχετικής αποτελεσματικότητας

- Δεν αντανακλούν το μέγεθος του κινδύνου των αρρώστων που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία.
- Υπερεκτιμούν ή υποεκτιμούν την απόλυτη επίδραση της θεραπείας, όταν η έκβαση στους μη θεραπευόμενους είναι πολύ σπάνια ή πολύ συχνή, αντίστοιχα.

Κριτική των μέτρων απόλυτης αποτελεσματικότητας

- Συνυπολογίζουν το μέγεθος του κινδύνου των αρρώστων που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία.
- Μειονέκτημα αποτελεί η διατύπωση κάποιων μέτρων με δεκαδικούς αριθμούς.
- Ο NNT δεν υποδεικνύει την τύχη των αρρώστων που δεν θα ωφεληθούν από τη θεραπεία ή τη βαρύτητα της νόσου.

Ιδιαιτερότητες των μέτρων θεραπευτικού αποτελέσματος

- Ενεργές παρεμβάσεις
- Παρενέργειες
- Κόστος
- Μικρά σφάλματα → τεράστια διαφορά
- Σύγκριση μεταξύ πολλών υπάρχοντων θεραπευτικών μέτρων
- Γι' αυτό οι προτεινόμενες θεραπείες πρέπει να υπόκεινται σε επιλογή μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Πότε **πιθανόν** δεν χρειάζονται
τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές;

- Τεράστιο μέγεθος αποτελέσματος
- Εξάλειψη της σύγχυσης από την ένδειξη (confounding by indication)

Αποτελεσματικότητα - Αποδοτικότητα

- Αποδοτικότητα (effectiveness)
 - Ικανότητα ωφέλειας κάτω από ρεαλιστικές συνθήκες
- Αποτελεσματικότητα (efficacy)
 - Ικανότητα ωφέλειας κάτω από ιδανικές συνθήκες

[Συμμόρφωση]

- Ποσοστό ασθενών που παίρνουν τη θεραπεία όπως πρέπει και εξαρτάται από:
 - Δυσκολία στη λήψη
 - Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
 - Παρενέργειες
 - Άλλες πιο ανεκτές θεραπείες
 - Ψυχολογία
 - Ενημέρωση
 - Σχέση γιατρού – ασθενή
 - Προσωπική εκτίμηση
 - Συνθήκες ζωής ασθενούς

Ανάπτυξη Θεραπευτικών μέσων

- Ανακάλυψη και προκλινικό στάδιο
- Μελέτες φάσης I
- Μελέτες φάσης II
- Μελέτες φάσης III
- Μελέτες φάσης IV

Ανακάλυψη και προκλινικό στάδιο

- Μοριακός σχεδιασμός φαρμάκων
- Θεραπευτικές ουσίες από το φυσικό περιβάλλον
- Μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες
- Μελέτες σε πειραματόζωα

[Μελέτες φάσης I]

- Μικρός αριθμός συμμετεχόντων (ασθενών ή υγιών) (5-50)
- Συχνά όχι τυχαιοποιημένες
- Άμεση βιολογική αποτελεσματικότητα
- Άμεση τοξικότητα
- **Δοσο-ανιχνευτικές**
 - Δοσολογία
 - Τρόπος χορήγησης

[Μελέτες φάσης II]

- Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών (20-200)
- **Δοκιμές ασφάλειας-αποτελεσματικότητας**
- Σχετική τοξικότητα
- Σχετική αποτελεσματικότητα
- Όχι πάντα τυχαιοποιημένες

[Μελέτες φάσης III]

- Μεγάλος αριθμός ασθενών (100-100.000)
- **Συγκριτική αποτελεσματικότητα**
- Σχεδόν πάντα τυχαιοποιημένες

[Μελέτες φάσης IV]

- Μετά την έγκριση του φαρμάκου
- Αποδοτικότητα
- Ασφάλεια
- Σπάνια τυχαιοποιημένες

[Ανεπιθύμητες ενέργειες]

- Κάθε δυσμενής δράση ενός θεραπευτικού ή προληπτικού μέτρου πέρα από την κύρια θεραπευτική ή προληπτική του δράση.
- Δοσοεξαρτώμενες
- Ιδιοσυγκρασιακές

[Ιατρογενείς νόσοι]

- Νοσολογικές εκδηλώσεις που οφείλονται στην επέμβαση των ιατρών και της ιατρικής τεχνολογίας.
- Βαθμιαία αντικατάσταση της νοσολογίας της φυσικής πορείας της νόσου από μια νοσολογία ιατρογενών νόσων.
- Κύριος λόγος παράτασης ενδονοσοκομειακής νοσηλείας

Η λήψη αποφάσεων στην κλινική φροντίδα απαιτεί καλή γνώση τόσο της αποτελεσματικότητας όσο και της ασφάλειας κάθε ιατρικής παρέμβασης.

- Η αποδοτικότητα πρέπει να ζυγιστεί κάθε φορά απέναντι στην πιθανότητα πρόκλησης βλάβης.
- Δυστυχώς υπάρχουν ισχυρά τεκμήρια, ότι η ασφάλεια αγνοείται συνήθως στην ιατρική βιβλιογραφία, ακόμα και όταν πρόκειται για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.
- Το σύστημα αναγνώρισης και καταγραφής παρενεργειών είναι ατελές.

Biologics Control Act of 1902 (USA)



- Παραγωγή αντιτοξίνης της διφθέριας σε άλογα και εξαγωγή της με μη αποστειρωμένη διαδικασία.
- Το 1901, 13 παιδιά στο St. Louis πέθαναν από τέτανο.
- Το Αμερικανικό Κογκρέσο θέσει σε ισχύ αντίστοιχο νόμο.

1906 Pure Food and Drugs Act



- Το ηρεμιστικό σιρόπι της κας Winslow «Για την ανησυχία της οδοντοφυΐας. Ευνοεί τη διαδικασία της οδοντοφυΐας. Κατευνάζει κάθε πόνο και κολικούς. Εμπιστευθείτε το, μητέρες! Θα ξεκουράσει εσάς και θα εξασφαλίσει ησυχία και υγεία στα παιδιά σας. Σε όλα τα φαρμακεία!»
Περιεχόμενα: Μορφίνη και αλκοόλ → κώμα, εξάρτηση, θάνατος.

1938 Food, Drug and Cosmetic Act



- 1937: Sulfanilamide
- Έκδοχο: diethylene glycol (χημικά όμοιο με αντιψυκτικό)
- 107 θάνατοι (πολλά παιδιά)
- Food, Drug and Cosmetic Act (1938) → αποδεδειγμένη ασφάλεια πριν την κυκλοφορία ενός φαρμάκου

1962 Kefauver-Harris Amendment

- 1960: Kevadon (Thalidomide) → αίτηση για νέα ένδειξη → απόρριψη από FDA λόγω ασφάλειας
- 1961: απόσυρση από την αγορά στη Γερμανία λόγω συγγενών ανωμαλιών
- 20,000 Αμερικάνοι είχαν ήδη λάβει το φάρμακο στα πλαίσια ερευνητικών δραστηριοτήτων
- 1962 Kefauver-Harris Amendment = η βιομηχανία πρέπει να αποδείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια



Γνωρίζουμε λίγα για την ασφάλεια. Γιατί;

- Καθορισμός δόσης → μελέτες φάσης I/II → μικρό μέγεθος δείγματος
- Μελέτες φάσης III → περισσότερη πληροφορία για τη ασφάλεια → όχι αρκετή για να αποκλείσει μέτριες πιθανότητες πολύ σοβαρών συμβαμάτων
- 95% όριο εμπιστοσύνης για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που δεν έχουν παρατηρηθεί σε n άτομα: $p=3/n$

[Παραδείγματα]

- 100 άτομα συμμετέχουν σε μια μελέτη για το Α αντιφλεγμονώδες → 0 παρενέργειες → ίσως και μέχρι 3%
- 30 χειρουργεία → 0 θάνατοι → ίσως και μέχρι 10%
- Αποκλεισμός κατά 95% μιας σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας συχνότητας 0,0001% → πληθυσμός 30.000 ανθρώπων.

Μελέτες φάσης IV (post-marketing)

- Σπάνια είναι τυχαιοποιημένες
- Συνήθως μελέτες κοορτών
- Συνήθως δεν ολοκληρώνονται

[Φαρμακοεπαγρύπνηση]

- Επιβάλλονται από κεντρικούς οργανισμούς (ΕΟΦ, ΕΜΕΑ, FDA, ...)
- Η δήλωση περιστατικών είναι συχνά μη συστηματική
- Απουσία κινήτρου ή ποινής

[Κίτρινη κάρτα]

- «Οι επαγγελματίες υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές κλπ) έχουν καθήκον να συμπληρώνουν την Κίτρινη Κάρτα κάθε φορά που υποψιάζονται ότι ένα φάρμακο μπορεί να έχει προκαλέσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια.»
- «Μη διστάζετε να αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σας είναι άγνωστες ή για τις οποίες έχετε αμφιβολίες για την συσχέτισή τους με το ύποπτο φάρμακο.»
- Κριτήρια Σοβαρότητας Ανεπιθύμητης Ενέργειας
 - Θάνατος
 - Άμεσα απειλητική για τη ζωή ΑΕ
 - Πρόκληση ή παράταση νοσηλείας
 - Πρόκληση σοβαρής βλάβης ή εμμένουσα ΑΕ
 - Συγγενής Ανωμαλία / βλάβη κατά τον τοκετό
 - Σημαντικό ιατρικό συμβάν

Συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης

- <http://www.eof.gr>
- <http://eudravigilance.emea.europa.eu>
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- <http://www.who-umc.org/>