

PL3-1

Medicina temeljena na dokazima - Koji ustroj istraživanja daje najbolji odgovor na moje pitanje?

Horvath AR

Zavod za laboratorijsku medicinu, Sveučilište u Szegedu, Medicinski fakultet, Klinički centar Albert Szent-Györgyi, Szeged, Mađarska

Pretraga je proces koji omogućuje korištenje neke metode u kontekstu određene bolesti, neke određene populacije, u neku određenu svrhu nakon koje će uslijediti određeni postupci. Laboratorijske pretrage imaju kliničku vrijednost jedino ukoliko pružaju korist bolesniku po prihvatljivom trošku. Prijenos bazičnih otkrića u kliničku primjenu (engl. *translational research*) ima za svoj cilj smanjiti rascjep između prepoznavanja bioloških biljega i dokazivanja njihove kliničke učinkovitosti te poboljšanja rezultata koji se odnose na bolesnika, organizaciju ili financijsku situaciju. Međutim, nove se laboratorijske pretrage puštaju na tržište s vrlo malo dokaza u prilog njihove valjanosti ili utjecaja u kliničkoj praksi. Budući da su resursi ograničeni, odluke temeljene na dokazima o primjeni dijagnostičkih intervencija trebaju ovisiti o dobro organiziranim i provedenim istraživanjima vrednovanja pretraga i procjene tehnologije. Vidjelo se da istraživanja iste pretrage mogu dati različite procjene dijagnostičke točnosti ovisno o izboru ustroja istraživanja i njegovom tijeku.

Nakon inicijalnog otkrivanja novih bioloških biljega treba pažljivo razmisliti o njihovoj svrsi, kontekstu i kliničkom putu njihove primjene, o populaciji i zdravstvenom sustavu gdje se ta pretraga namjerava provoditi te o potencijalnim posljedicama u kliničkoj praksi. Ne bi trebalo ispitivati niti jednu pretragu za koju je malo vjerojatno da će dati bolje kliničke rezultate ili mjerljivije ishode. Pretrage se trebaju procijeniti istraživanjem s pažljivo isplaniranim ustrojem koji odgovara postavljenom pitanju u svakom razvojnom stupnju. Strogost i širina procjene trebaju biti proporcionalne postavljenom pitanju i očekivanom odgovoru. Kod istraživanja valjanosti pretrage predlažu se sljedeći koraci:

Faza I: temeljno istraživanje o povezanosti bolesti s novim biološkim biljezima: odnosno, jesu li nalazi bolesnika s promatranim poremećajem različiti od nalaza kontrolne skupine? Ovo se pitanje najbolje obrađuje istraživanjem parova (engl. *case-control design*).

Faza II: kliničko istraživanje valjanosti pretrage: odnosno, hoće li se pretragom moći razlikovati bolesnici s promatranim poremećajem od onih bez tog poremećaja? To se pitanje treba obrađivati presječnim istraživanjem dijagnostičke točnosti (engl. *cross-sectional diagnostic accuracy*).

PL3-1

Evidence Based Laboratory Medicine - What study design answers my question best?

Horvath AR

Department of Laboratory Medicine, University of Szeged, Medical Faculty, Albert Szent-Györgyi Clinical Centre, Szeged, Hungary

A test is a procedure that makes use of an assay in the context of a particular disease, in a particular population, for a particular purpose, followed by specific action(s). Laboratory tests have clinical value only if they provide benefit to patients at acceptable costs. Translational research aims to decrease the gap between the identification of new biomarkers and proving that these are clinically effective and improve patient-centred, or organizational or economic outcomes. Nevertheless, new laboratory tests are often released to market with little evidence supporting their value or impact in clinical practice. Since resources are finite, evidence-based decisions about the use of diagnostic interventions should depend on well-designed and conducted test evaluation studies and technology appraisals. It has been shown, however, that studies of the same test can produce varying estimates of diagnostic accuracy depending on choices and conduct of study design.

After initial discovery of new biomarkers, careful consideration should be given to its purpose, the context and the clinical pathway for its application, the population and healthcare setting in which the test is intended to be used, and its potential consequences in clinical practice. No new test should be subjected to tedious evaluation if the test is unlikely to result in improved clinical actions or measurable outcomes. Test evaluation should be carried out with carefully planned study designs appropriate for the questions addressed at each stage of development. The rigour and depth of evaluation should be proportionate to the questions and expected outcomes being addressed. The below steps are proposed when investigating the value of testing:

Phase I: Basic research into the association of disease with the new biomarker: i.e., Do patients with the target disorder have different test results from normal individuals? This question is best addressed by case-control designs.

Phase II: Clinical research into the validity of tests: i.e., In patients suspected of having the target condition will the test distinguish those with and without the disorder? This question should be investigated in cross-sectional diagnostic accuracy studies in a representative spectrum of consecutively enrolled patients.

cy studies) u reprezentativnom nizu uzastupno uključenih bolesnika.

Faza III: klinička primjena/upotrebljivost testa: odnosno, prođu li bolje bolesnici (kada govorimo o zdravstvenim ishodima) kojima je napravljena ta pretraga ili oni kojima nije? Najprikladniji ustroj istraživanja za ovaj tip pitanja jest randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*, RTC) ili meta-analiza višestrukih RTC.

Faza IV: utjecaj korištenja pretrage u praksi: odnosno, koje su etičke, pravne, financijske ili društvene implikacije te pretrage? To se pitanje najbolje može istražiti procjenom učinkovitosti uporabe suvremenih tehnologija u zdravstvu i zdravstvenoj zaštiti (engl. *health technology assessment*, HTA).

Metodologija zasnovana na dokazima ovih koraka već je pregledana te su zamke i moguće sistemske pogreške potkrepljene praktičnim primjerima.

Da zaključimo, odlučivanje o kliničkoj uporabljivosti i isplativosti laboratorijskih pretraga trebala bi se kretati od pristupa temeljenog na izračunu troškova prema pristupu temeljenom na valjanosti i dokazima pretrage. Kako bi se osigurala sigurnost bolesnika, potrebno je provesti multidisciplinarni proces odobravanja pretrage s odgovarajućom i razmjernijom procjenom rizika, prije njene pojave na tržištu.

e-pošta: ahorvath@clab.szote.u-szeged.hu

Phase III: Clinical application/utility of tests: i.e., Do patients who undergo the test fare better (in terms of health outcomes) than those who do not? The most suitable study design for this type of question is an RCT or meta-analysis of multiple RCTs.

Phase IV: Impact of testing in practice: i.e., What are the ethical, legal, financial or social implications of testing? This is best explored by health technology assessment.

The evidence-based methodology of these steps is reviewed and the pitfalls and potential biases in test evaluation studies are highlighted with practical examples.

In conclusion, clinical utilization and reimbursement for laboratory tests should move from a cost-based towards a value- and evidence-based approach. A multidisciplinary, more responsive and proportionate risk assessment during pre-market approval of new tests is needed to ensure patient safety.

e-mail: ahorvath@clab.szote.u-szeged.hu