

Ultimul protocol oficial de tratament al infecției cu SARS-CoV2 în România (Ordinul MS 487/2020, Anexa), este caracterizat prin următoarele:

### 1. Ignoranță.

Recomandările de tratament provin din studii, numai că nu toate studiile au aceeași valoare, și acest lucru fundamental, pe care eu încerc să îi învăț pe studenții de anul IV la Metodologia Cercetării Științifice, nu este cunoscut de autorii protocolului. De cele mai multe ori, când dau ca argument un studiu, îi spun doar “studiu”, rar ne spun și despre ce fel de studiu este vorba (serie de cazuri, caz-martor, cohortă, studiu clinic randomizat etc), punându-le pe toate de-a valma. Din acest motiv vorbesc încă despre “contradicții” referindu-se la hidroxiclorochină, când este clar că aceasta nu are efect, pentru că studiile favorabile sunt toate observaționale (cele mai multe și retrospective), în timp ce nici un studiu clinic randomizat, care este cel mai valid tip de studiu, și nici vreo sinteză sistematică de studii clinice randomizate nu a arătat că aceasta este eficientă. Această ignoranță în ceea ce privește validitatea studiilor și ierarhia dovezii este condamabilă la orice medic, cu atât mai mult la unii care se apucă să scrie protocele/ghiduri. Bănuiesc că autorii au citit în viața lor un ghid, și au văzut că orice recomandare este urmată de ierarhia dovezii (adică tipul de studiu), din care decurge puterea de recomandare.

Toate acestea culminează cu concluzia scrisă cu litere boldite la tocilizumab: “În experiența clinică a autorilor, rezultatele obținute cu tocilizumab asociat cu corticoizi au fost favorabile, în urma administrării unor doze de 8 mg/kgc, repetat la 8-12 ore, până la maximum 3 administrări”.

Recunosc, în UpToDate, la capitolele dedicate bolilor rare în care erau descrise serii de cazuri cu rezultate contradictorii, eram ușurat când la sfârșit autorii ne spuneau cum fac ei, însă într-un protocol, și atunci când ai la dispoziție cel puțin cinci studii clinice randomizate, nu ne interesează experiența autorilor. Unde mai pui că nu știm nici cine sunt autorii, nici câți sunt – sunt doi? Zece? Și dacă sunt zece, câți au avut această experiență fericită cu tocilizumabul?

### 2. Contradicții.

Protocolul este plin de contradicții. Nu știu dacă sunt aceiași autori ca la variantele anterioare, dar din document transpare faptul că aceștia au sufletul sfâșiat între dovezile de ineficiență care tot apar, și credințele lor (experiența lor). Astfel, la lopinavir/ritonavir, căruia i-am criticat lipsa de eficiență încă de la prima variantă a protocolului, autorii recomandă: “În prezent, considerăm că lopinavir/ritonavir, prin profilul de siguranță redus, nu mai poate fi recomandat în tratamentul COVID-19”, boldit. În primul rând, el nu trebuie recomandat pentru că nu a fost dovedită nici o eficiență. Abia după aceea, dacă ceva e eficient, te uiți la raportul eficiență/efecte adverse, și hotărăști (tu, autor sau medic, împreună cu pacientul, că doar suntem în epoca deciziei împărtășite!) dacă merită. După aceea, însă, urmează afirmația: “În mod excepțional, acest medicament mai poate fi luat în discuție pentru categorii restrânse de pacienți la care administrarea oricărui alt antiviral nu este posibilă...”. Ce înseamnă “în mod excepțional”? De ce să dai, în mod excepțional sau nu, ceva care nu are efect, dar are, cum autorii recunosc, profil de siguranță redus? Nu cumva se îndeamnă la administrarea acestui medicament de câte ori nu există remdesivir, de exemplu, și, dacă în spitalele mari universitare există sincope în aprovizionarea cu remdesivir, în spitalele COVID din orașele mai mici probabil că nu există mai deloc?

Altă contradicție (pe care însă o găsim și în ghidurile din țările civilizate): “Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în decursul bolii, de preferat în primele 7-10 zile; de aceea antiviralele sunt recomandate în primul rând în formele ușoare și medii ale bolii!”. Păi

dacă sunt eficiente în primele zile, cum să te duci până în zilele 7-10, când pacientul sau e intubat, sau e vindecat, și nu mai este în faza virală a bolii? Dacă forma a fost ușoară, e vindecat, dacă nu, e intubat, sau măcar sub oxigenoterapie. În mod normal, remdesivirul (pentru că despre el e vorba, singurul cu studii care până acum arată o minimă eficiență, pentru celelalte neavând argumente serioase, dacă nu cumva studiile arată clar ineficiența, ca la ritonavir/lopinavir sau hidroxiclorochină), ar trebui administrat încă de la debutul bolii. Problema este că nu poți administra un medicament care costă cca 2000 euro/doză la toți pacienții care fac COVID-19, când numai circa 10% dintre ei vor face o formă serioasă, și mai puțin de 1% vor muri. Nu poți, pentru că pur și simplu nici o țară din lumea aceasta nu-și permite. Din acest motiv, și National Institutes of Health din SUA, de exemplu, recomandă remdesivir la pacienții spitalizați care necesită oxigen, fără să facă nici o referință la moment, deși e adevărat că efectul există, dacă există, la debut.

### 3. Lipsă de profesionalism.

Un protocol trebuie să furnizeze indicații, eventual cu argumente, sau seci (nivelul dovezii, gradul de recomandare cu referința respectivă), sau ceva mai descriptiv, însă în nici un caz să nu spună povești, care își au locul în editoriale. Să luăm exemplul cel mai flagrant, din nou al hidroxiclorochinei, de care autorii încă mai sunt legați sufletește:

“Un impact important asupra percepției hidroxiclorochinei au avut trei decizii:

- Întreruperea înrolării de pacienți în studiul RECOVERY derulat în Marea Britanie, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (4 iunie 2020)
- Suspendarea la 15 iunie a autorizației provizorii acordate de FDA pentru utilizarea hidroxiclorochinei în tratamentul COVID-19
- Întreruperea înrolării de pacienți în cadrul studiului SOLODARITY organizat de OMS, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (17 iunie 2020)”

Este vorba, bineînțeles, despre impactul psihologic, care în viziunea autorilor a făcut rău, scoțând un medicament util din armamentariu. Iar aceste evenimente cu impact au fost întreruperea a două studii mari din cauza lipsei de eficiență constatate, pentru că nu este etic să continui un studiu când vezi că nu există efect, iar FDA a retras o autorizație provizorie pe care o dăduse la presiunea președintelui Trump, care a recunoscut că el însuși lua hidroxiclorochină în scop profilactic, însă până și el NU a mai luat hidroxiclorochină când s-a îmbolnăvit, pentru că între timp apăruseră dovezi în privința ineficienței.

Astfel încât protocolul, în privința hidroxiclorochinei, recomandă: “Având în vedere datele contradictorii – în mintea lor, pentru că, după cum spuneam la început, contrapun lipsa de eficiență din studiile clinice randomizate, eficienței observate în studii cu validitate scăzută – acest medicament rămâne o alternativă doar pentru formele ușoare și medii, și doar în absența unor antivirale mai eficiente...”.

Menționăm aici și recomandările privind corticoterapia. Ele se bazează pe studiul RECOVERY, în care s-a administrat dexametazonă 6mg/zi, și care a arătat scăderea absolută de aprox. 10% a mortalității la pacienții intubați, de sub 3% la pacienții ce necesitau oxigenoterapie, și deloc la ceilalți (spre deosebire de scăderea mortalității de 16% menționată în protocol, și luată dintr-un studiu observațional chinezesc, care nici măcar nu a avut ca obiectiv principal evaluarea efectului corticoterapiei). Din motive neexplicate și fără argumentație bibliografică, protocolul recomandă corticosteroizi la pacienții cu inflamație importantă sau în creștere, “și eventual la cei cu pneumonie în evoluție (polipnee, scăderea SaO<sub>2</sub> sub 93% și a presiunii arteriale de oxigen”, deși dovezile sunt doar pentru aceștia din urmă, și câteva rânduri mai sus spune clar că „beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienți hipoxici,

dar nu și pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar”, neexistând studiu care să aibă criteriu de corticoterapie sindromul inflamator biologic. Mai mult, la cei cu inflamație mai mare (fără a se specifica vreun prag), se recomandă doze de 16-24 mg/zi dexametazonă, din nou fără vreo justificare.

Precizări:

Asociația dintre un tratament și efectul pozitiv dintr-un studiu, semnificativă statistic, poate fi cauzală (adică efectul pozitiv, de ex scăderea mortalității, a apărut DATORITĂ aceluși tratament), sau nu tratamentul este cauza, ci relația a fost observată din cauza unor erori sistematice sau factori de confuzie.

Studiul clinic randomizat este superior unui studiu de cohortă (și cu atât mai mult unui studiu caz-martor, sau transversal, sau unei serii de cazuri care nici măcar nu are grup martor) pentru că prin randomizare ajungi la grupuri egale în privința tuturor factorilor de confuzie, atât a celor cunoscute, cât MAI ALES a celor necunoscute, pentru care nu poți ajusta statistic.

Nici un studiu nu este perfect. Există studii de cohortă excepționale, după cum există studii randomizate proaste. Însă un studiu observațional, oricât de bun, nu-și poate depăși condiția și rivaliza cu un studiu randomizat bine făcut. Din acest motiv, recomandarea născută în urma studiilor randomizate este întotdeauna mai puternică decât cea născută din studii observaționale (din păcate, în ghiduri studiile observaționale sunt puse la grămadă, când este evident că un studiu caz-martor este mult mai puțin valid decât un studiu de cohortă, de exemplu). Rareori, însă, este posibil ca din studii de cohortă să ajungem la recomandări la fel de puternice ca cele rezultate în urma studiilor randomizate, la fel cum unele erori în designul studiilor randomizate pot duce la retrogradarea recomandării rezultate în urma acestora (pentru detalii, vezi [www.baicus.ro/MCS/GRADE.pdf](http://www.baicus.ro/MCS/GRADE.pdf) ).

Un alt lucru care trebuie menționat este acela că rezultatele unui studiu randomizat sunt valabile (și au, așadar, validitate maximă) pentru obiectivul principal al studiului respectiv, pentru pacienții care respectă criteriile de includere în acel studiu, și pentru schema terapeutică utilizată. Orice extrapolare privind pacienții, dozele, medicamente din aceeași clasă, sau analiză de subgrup, obiective secundare nu au aceeași validitate, și constituie ipoteze care trebuie confirmate în alte studii.