

Η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση στη θεωρία λήψης των κλινικών αποφάσεων

Α.Γ. Καθηλιακμάνης

Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας,
3ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Αθηνών

The treatment threshold
probability after clinical
examination in the theory of
medical decision making

Abstract at the end of the article

Η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση είναι εξ ορισμού η πιθανότητα του νοσήματος κατά την οποία η προσδοκώμενη αξία της θεραπείας είναι ίση με την προσδοκώμενη αξία της μη θεραπείας-«προσεκτικής αναμονής». Οι εκβάσεις, ανάλογα με τον αριθμό και το περιεχόμενό τους, διακρίνονται σε διχοτόμους και πολυτόμους. Στις διχοτόμους εκβάσεις, από τις οποίες η μία έχει μηδενική αξία (π.χ. ο θάνατος), ο θεραπευτικός ουδός μετά την κλινική εξέταση (P^*) θα είναι: $P^* = 1/(B/C + 1)$, δηλαδή είναι αντιστρόφως ανάλογος του λόγου του καθαρού οφέλους (B) προς την καθαρή ζημιά (C) από τη θεραπεία, ενώ στις διχοτόμους από τις οποίες η μία δεν έχει μηδενική αξία ή στις πολυτόμους εκβάσεις ο θεραπευτικός ουδός μετά την κλινική εξέταση συνδέεται με το προσδοκώμενο όφελος (EB) και την προσδοκώμενη ζημιά (EC) ως εξής: $P^* = 1/(EB/EC + 1)$. Σε ένα κλινικό πρόβλημα με διαγνωστική αβεβαιότητα θα παρατηρηθούν τα εξής: (α) Εάν $P(D^+) > P^*$ και $EV(Rx^+) > EV(Rx^-)$, τότε η χορήγηση της θεραπείας θεωρείται βέβαιη. (β) Εάν $P(D^+) < P^*$ και $EV(Rx^+) < EV(Rx^-)$, τότε η μη χορήγηση της θεραπείας ή η «προσεκτική αναμονή» είναι η προτιμότερη λύση. (γ) Εάν $P(D^+) < P^*$ και $EV(Rx^+) > EV(Rx^-)$, τότε δεν χορηγείται θεραπεία, αλλά γίνεται προσπάθεια με διαγνωστική/έξ δοκιμασία/ες να αυξηθεί η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος (η θετική διαγνωστική αξία να προσεγγίζει το 1). (δ) Εάν $P(D^+) > P^*$ και $EV(Rx^+) < EV(Rx^-)$ δεν χορηγείται θεραπεία, αλλά αρχίζει η επαναδιερεύνηση της βιβλιογραφίας για την ύπαρξη τυχαίου σφάλματος στην «επικρατούσα» θεραπευτική επιλογή και (ε) εάν $P(D^+) = P^*$ και $EV(Rx^+) = EV(Rx^-)$, ισχύει η αρχή της αδιαφορίας. Εάν αποφασιστεί θεραπεία, για κάθε νοσούντα που ορθώς θεραπεύεται, $P(D^+)/P(D^-)$ μη νοσούντες θα θεραπευτούν εσφαλμένα.

Λέξεις ευρετηρίου

Απόφαση
Θεραπευτικός
Κλινική
Ουδός
Πιθανότητα

Υποβλήθηκε 17.6.2003
Εγκρίθηκε 24.6.2003

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη θεωρία λήψης των κλινικών αποφάσεων, εκτός από τις ήδη γνωστές πιθανότητες, όπως είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα ή επιπολασμός, οι πιθανότητες επέλευσης των συμβάντων και η εκ των υστέρων πιθανότητα μετά την εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς, συναντώνται και οι πιθανότητες των ουδών ή σημείων μετάπτωσης της θεραπευτικής απόφασης, που έχουν δύο χαρακτηριστικά: (α) αποτελούν το τεχνητό όριο διαχωρισμού των ατόμων της μελέτης σε νοσούντες και μη νοσούντες (ασθενείς και μη) και (β) δίνουν τη δυνατότητα στον κλινικό ιατρό να αποφασίσει για τη διεξαγωγή ή μη μιας εργαστηριακής (διαγνωστικής) εξέτασης και τη θεραπευτική ή μη αντιμετώπιση του νοσήματος.

Οι διαισθητικές αποφάσεις στην κλινική πρακτική ορισμένων ιατρών μπορεί εκ πρώτης όψεως να φαίνονται ότι λύνουν προβλήματα, αλλά δεν προάγουν την ιατρική σκέψη και την κλινική λογική. Στις περισσότερες όμως καταστάσεις και ιδιαίτερα σε αυτές με διαγνωστική αβεβαιότητα, η επιπόνηση των αναλυτικώς καθορισμένων ουδών έδωσε νέα ώθηση στη θεωρία λήψης των κλινικών αποφάσεων και φαίνεται τελικά ότι μάλλον αποβαίνει προς όφελος των ασθενών και, επιπλέον, ωριμάζει τον κλινικό διαλογισμό των ιατρών.

Τρεις ουδοί είναι χρήσιμοι στη λήψη μιας κλινικής απόφασης όσον αφορά στη θεραπεία ή όχι ενός νοσήματος: η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού ή ουδού θεραπείας-μη θεραπείας μετά την κλινική εξέταση (κλινικό ιστορικό + φυσική εξέταση) (P^*), η πιθανότητα του ουδού της μη θεραπείας με δεδομένο το αποτέλεσμα

της εργαστηριακής εξέτασης $[P(R_x|T)]$ και η πιθανότητα του ουδού του αποτελέσματος της εργαστηριακής εξέτασης με δεδομένη τη θεραπεία $[P(T|R_x^+)]$, όπου R_x^+ , R_x^- συμβολίζει τη χορήγηση ή μη της θεραπείας και T συμβολίζει το αποτέλεσμα της εργαστηριακής (διαγνωστικής) εξέτασης.¹⁻³ Ο στόχος αυτού του άρθρου είναι να αναλύσει μεθοδολογικά ορισμένες από τις καταστάσεις με διαγνωστική αβεβαιότητα, να καταλήξει σε συμπεράσματα που να αναδεικνύουν την κλινική σημασία της πιθανότητας του θεραπευτικού ουδού ενός νοσήματος-στόχου μετά την κλινική εξέταση και, τελικά, να εφοδιάσει τον κλινικό ιατρό με τη σύγχρονη γνώση, χρησιμοποιώντας αμέσως τη μεθοδολογία της κλινικής λογικής για την αναζωογόνηση του κλινικού διαλογισμού του, με απώτερους στόχους την όσο το δυνατό μεγαλύτερη προσέγγιση της ατομικής και κυρίως της συνολικής (δημοσιευμένης) εμπειρίας και την καλύτερη φροντίδα των ασθενών του.

2. Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΟΥΔΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Οι Pauker και Kassirer¹ περιέγραψαν πρώτοι την πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού ή σημείου μετάπτωσης² σε ένα άρθρο, όπου η ανάλυση των κλινικών αποφάσεων εφαρμόστηκε ως μέσο για την εκτίμηση της ζημιάς (κόστους)-οφέλους των ποικίλων υποθετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η συνήθης λογική ακολουθία για τη λύση ενός κλινικού προβλήματος που αφορά σε έναν ασθενή είναι η ανεύρεση ή μάλλον η προσέγγιση της ορθής διάγνωσης και στη συνέχεια η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας με βάση τη συγκεκριμένη διάγνωση. Πολλές φορές, όμως, δημιουργείται η ανάγκη να αποφασιστεί η χορήγηση μιας θεραπείας πριν από την προσέγγιση ακόμη και της παρατηρήσιμης (αντιλαμβανόμενης) πραγματικότητας[†] του κλινικού προβλήματος (μη καθαρή ή αβέβαιη διάγνωση). Επομένως, υπάρχει συχνά στην κλινική πράξη διαγνωστική αβεβαιότητα και καλείται ο κλινικός ιατρός ή, καλύτερα, ο «κατασκευαστής» της ανάλυσης των κλινικών αποφάσεων ιατρός να επιλέξει την καλύτερη δυνατή θεραπεία ανάμεσα σε όλες τις

† Είναι σαφές ότι υπάρχουν δύο κόσμοι προσέγγισης της επιστημονικής αλήθειας. Ο ένας είναι της παρατηρήσιμης (αντιλαμβανόμενης) πραγματικότητας και ο άλλος της υποκείμενης αλήθειας. Ο πρώτος αποτελεί πεδίο προσδιορισμού της αιτιογνωστικής, διαγνωστικής, προγνωστικής και θεραπευτικής αβεβαιότητας και ο δεύτερος απαιτεί την επίτευξη μιας δοκιμασίας αναφοράς (εάν υπάρχει μια τέτοια δοκιμασία για το υπό συζήτηση νόσημα), για να επιτευχθεί η «απόλυτη» βεβαιότητα της παρουσίας του νοσήματος.

αναφερόμενες (υποθετικές) εναλλακτικές θεραπείες (θεραπευτικές επιλογές), η οποία θα προσαρμοστεί στην αναφερόμενη αβεβαιότητα και θα είναι η προσφορότερη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς.

Η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση είναι εξ ορισμού η πιθανότητα του νοσήματος κατά την οποία η προσδοκώμενη αξία (expected value) [προσδοκώμενη χρησιμότητα (expected utility)]^{4,5} της χορήγησης θεραπείας (συμπεριφερόμενη ως το πάσχον άτομο να έχει το νόσημα) είναι ίση με την προσδοκώμενη αξία (χρησιμότητα) της «προσεκτικής αναμονής» για θεραπεία, δηλαδή της μη χορήγησης θεραπείας (συμπεριφερόμενη ως το πάσχον άτομο να μην έχει το νόσημα) ή $EV(R_x^+) = EV(R_x^-)$ ή $EU(R_x^+) = EU(R_x^-)$ (στις περιπτώσεις εκείνες που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των εκβάσεων των συμβάντων οι χρησιμότητες^{††}), όπου $EV(R_x^+)$, $EV(R_x^-)$ η προσδοκώμενη αξία και $EU(R_x^+)$, $EU(R_x^-)$ η προσδοκώμενη χρησιμότητα της θεραπείας ή μη, αντίστοιχα.

Ανάλογα με τον αριθμό (δύο ή περισσότερες) και το περιεχόμενο (περιλαμβάνουσες το θάνατο ή άλλη μηδενική έκβαση), οι εκβάσεις διακρίνονται σε διχοτόμες περιλαμβάνουσες μία μηδενική έκβαση (με μετρική αξία 1 και 0) ή μη και πολυτόμες.⁶

2.1. Διχοτόμες εκβάσεις περιλαμβάνουσες μία μηδενική έκβαση

2.1.1. Με κυρίαρχη έκβαση την επιβίωση. Με βάση τον ορισμό της πιθανότητας του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση ενός νοσήματος-στόχου^{2,3,7,8} σε ένα δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές-επιλογές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και δύο εκβάσεις (επιβίωση, μη επιβίωση-θάνατος) και χρησιμοποιώντας την επιβίωση (μη θάνατο) ως κυρίαρχη έκβαση (εικόνες 1 και 2), θα έχουμε:

$$EV(R_x^+) = EV(R_x^-) \text{ ή } P(D^+|R_x^+) \times EV(R_x^+|D^+) + P(D^-|R_x^+) \times EV(R_x^+|D^-) = P(D^+|R_x^-) \times EV(R_x^-|D^+) + P(D^-|R_x^-) \times EV(R_x^-|D^-) \quad (1)$$

$$EV(R_x^+|D^+) = p_{M^-}(D^+|R_x^+) \times V_{M^-} + p_{M^+}(D^+|R_x^+) \times V_{M^+}$$

Επειδή $p_{M^-}(D^+|R_x^+) = U_{M^-}(R_x^+|D^+)$ και $p_{M^+}(D^+|R_x^+) = U_{M^+}(R_x^+|D^+)$, τότε προκύπτει:

Η αξία μιας έκβασης είναι ευρεία έννοια και μπορεί να εκφράζεται ή να προσδιορίζεται ποικιλοτρόπως ως: έτη επιβίωσης, έτη επιβίωσης προσαρμοσμένα με βάση την ποιότητα ζωής (quality-adjusted life years, QALYs), περιπτώσεις ατόμων με το νόσημα ή προλαμβανόμενες επιπλοκές ή χρησιμότητα.

$$EV(R_x^+|D^+) = U_{M^-}(R_x^+|D^+) \times V_{M^-} + U_{M^+}(R_x^+|D^+) \times V_{M^+} = U_{M^-}(R_x^+|D^+) \times 1 + U_{M^+}(R_x^+|D^+) \times 0 \Rightarrow EV(R_x^+|D^+) = U_{M^-}(R_x^+|D^+) \text{ ή } EU(R_x^+|D^+) = U_{M^-}(R_x^+|D^+) \quad (2)$$

$$EV(R_x^+|D^-) = P_{M^-}(D^-|R_x^+) \times V_{M^-} + P_{M^+}(D^-|R_x^+) \times V_{M^+}$$

Επειδή $P_{M^-}(D^-|R_x^+) = U_{M^-}(R_x^+|D^-)$ και $P_{M^+}(D^-|R_x^+) = U_{M^+}(R_x^+|D^-)$, τότε προκύπτει:

$$EV(R_x^+|D^-) = U_{M^-}(R_x^+|D^-) \times U_{M^-} + U_{M^+}(R_x^+|D^-) \times U_{M^+} = U_{M^+}(R_x^+|D^-) \times 1 + U_{M^+}(R_x^+|D^-) \times 0 \Rightarrow EV(R_x^+|D^-) = U_{M^-}(R_x^+|D^-) \text{ ή } EU(R_x^+|D^-) = U_{M^-}(R_x^+|D^-) \quad (3)$$

$$EV(R_x^-|D^+) = P_{M^-}(D^+|R_x^-) \times U_{M^-} + P_{M^+}(D^+|R_x^-) \times U_{M^+}$$

Επειδή $P_{M^-}(D^+|R_x^-) = U_{M^-}(R_x^-|D^+)$ και $P_{M^+}(D^+|R_x^-) = U_{M^+}(R_x^-|D^+)$, τότε:

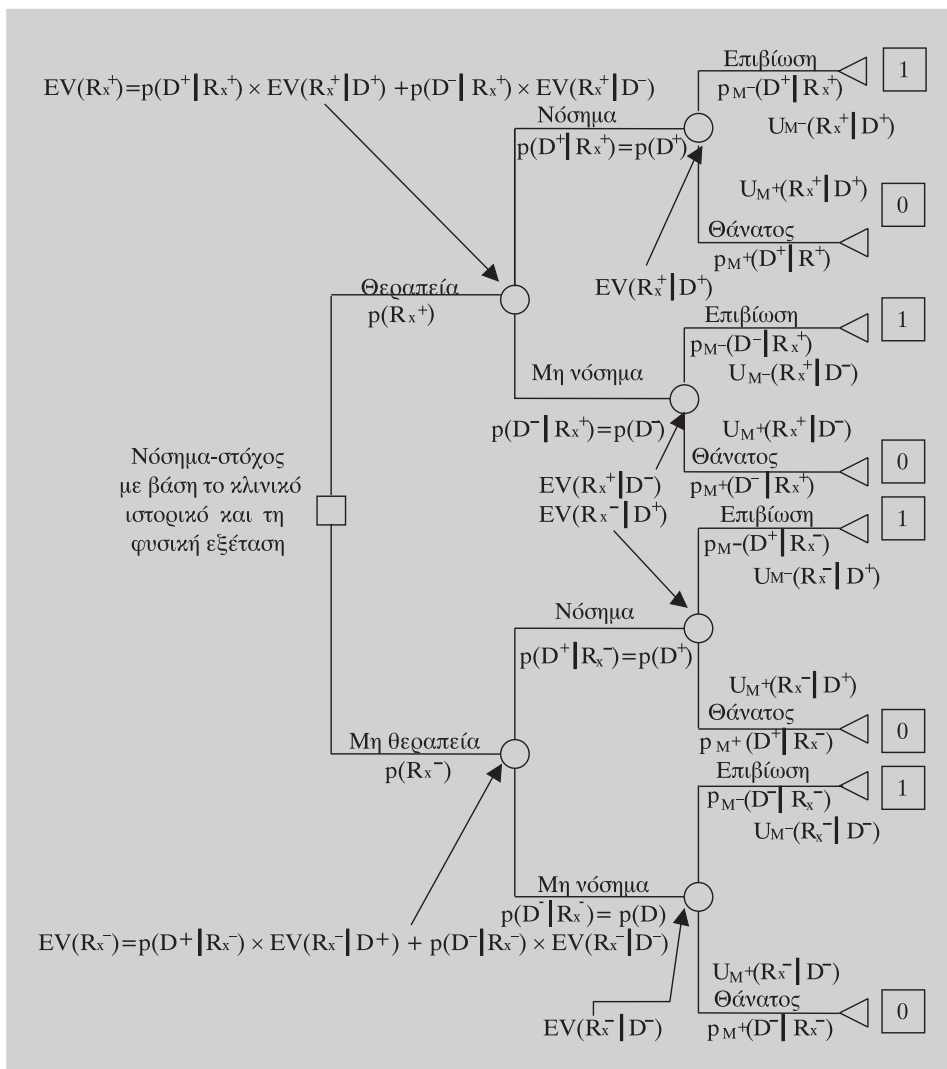
$$EV(R_x^-|D^+) = U_{M^-}(R_x^-|D^+) \times U_{M^-} + U_{M^+}(R_x^-|D^+) \times U_{M^+} = U_{M^-}(R_x^-|D^+) \times 1 + U_{M^+}(R_x^-|D^+) \times 0 \Rightarrow EV(R_x^-|D^+) = U_{M^-}(R_x^-|D^+) \text{ ή } EU(R_x^-|D^+) = U_{M^-}(R_x^-|D^+) \quad (4)$$

$$EV(R_x^-|D^-) = P_{M^-}(D^-|R_x^-) \times U_{M^-} + P_{M^+}(D^-|R_x^-) \times U_{M^+}$$

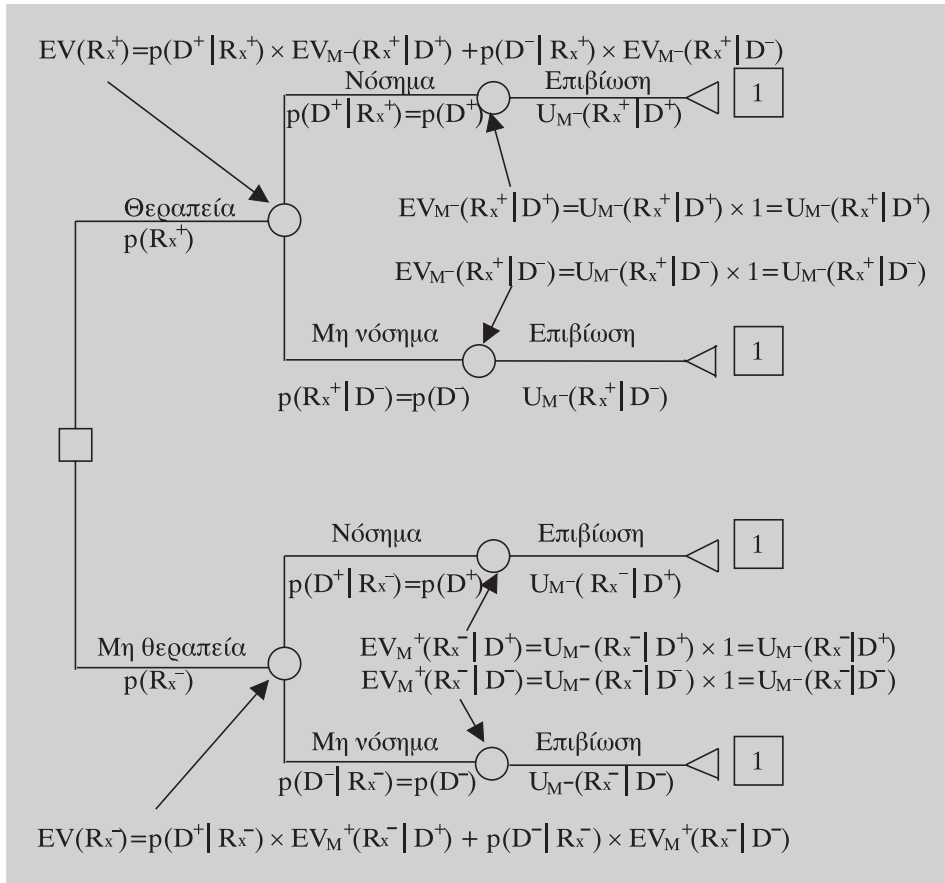
Επειδή $P_{M^-}(D^-|R_x^-) = U_{M^-}(R_x^-|D^-)$ και $P_{M^+}(D^-|R_x^-) = U_{M^+}(R_x^-|D^-)$, τότε:

$$EV(R_x^-|D^-) = U_{M^-}(R_x^-|D^-) \times U_{M^-} + U_{M^+}(R_x^-|D^-) \times U_{M^+} = U_{M^-}(R_x^-|D^-) \times 1 + U_{M^+}(R_x^-|D^-) \times 0 \Rightarrow EV(R_x^-|D^-) = U_{M^-}(R_x^-|D^-) \text{ ή } EU(R_x^-|D^-) = U_{M^-}(R_x^-|D^-) \quad (5)$$

Όπου R_x^+ , R_x^- είναι η χορήγηση θεραπείας ή μη και D^+ , D^- η παρουσία ή η απουσία του νοσήματος, M^+ , M^- η έκβαση του θανάτου ή της επιβίωσης, $EV(R_x^+)$, $EV(R_x^-)$ η προσδοκώμενη αξία της χορήγησης θεραπείας ή μη, $EV(R_x^+|D^+)$, $EV(R_x^+|D^-)$ η προσδοκώμενη αξία από τη χορήγηση της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή απουσία του νοσήματος, $EV(R_x^-|D^+)$, $EV(R_x^-|D^-)$ η προσδοκώμενη αξία της μη χορήγησης θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή απουσία του νοσήματος, $EU(R_x^+|D^+)$, $EU(R_x^+|D^-)$ η προσδοκώμενη χρησιμότητα από τη χορή-



Εικόνα 1. Δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και δύο εκβάσεις (επιβίωση, θάνατος) ενός νοσήματος-στόχου, με βάση το κλινικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς. $P(D^+|R_x^+) = P(D^+)$, $P(D^+|R_x^-) = P(D^+)$, $P(D^-|R_x^+) = P(D^-)$, $P(D^-|R_x^-) = P(D^-)$: Πιθανότητα παρουσίας ή απουσίας του νοσήματος με δεδομένη τη θεραπεία ή μη. $P(R_x^+)$, $P(R_x^-)$: Πιθανότητα των θεραπευμένων νοσοούντων ή μη. 0 ή 1 σε τετράγωνο πλαίσιο: Μετρική αξία της έκβασης του θανάτου ή της επιβίωσης, αντίστοιχα.



Εικόνα 2. Δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και μία κυρίαρχη έκβαση (επιβίωση) ενός νοσήματος-στόχου, με βάση το κλινικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς.

γηση της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος, $EU(R_x^- | D^+)$, $EU(R_x^- | D^-)$ η προσδοκώμενη χρησιμότητα από τη μη χορήγηση της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος, $P(D^+ | R_x^+) = P(D^+)$, $P(D^- | R_x^+) = P(D^-)$, $P(D^+ | R_x^-) = P(D^+)$, $P(D^- | R_x^-) = P(D^-)$ η πιθανότητα παρουσίας ή απουσίας του νοσήματος με δεδομένη τη θεραπεία ή μη, $P_{M^-}(D^+ | R_x^+)$, $P_{M^-}(D^- | R_x^+)$ η πιθανότητα επιβίωσης (προσδόκιμο ζωής) με παρουσία του νοσήματος και δεδομένη τη θεραπεία ή μη, $P_{M^-}(D^+ | R_x^-)$, $P_{M^-}(D^- | R_x^-)$ η πιθανότητα επιβίωσης (προσδόκιμο ζωής) με απουσία του νοσήματος και δεδομένη τη θεραπεία ή μη, $P_{M^+}(D^+ | R_x^+)$, $P_{M^+}(D^- | R_x^+)$ η πιθανότητα θανάτου (θνητότητα) με παρουσία ή απουσία του νοσήματος και δεδομένη τη χορήγηση θεραπείας, $U_{M^-}(R_x^+ | D^+)$, $U_{M^-}(R_x^+ | D^-)$ η χρησιμότητα ως προς την επιβίωση της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος, $U_{M^+}(R_x^- | D^+)$, $U_{M^+}(R_x^- | D^-)$ η χρησιμότητα ως προς το θάνατο [αναξιότητα ή λαθεμένη χρησιμότητα ή δυσαρέσκεια² ή δυσχρησιμότητα (disutility)] της χορήγησης της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή απουσία του νοσήματος, $U_{M^-}(R_x^- | D^+)$, $U_{M^-}(R_x^- | D^-)$ η χρησιμότητα ως προς την επιβίωση της μη

χορήγησης της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος, $U_{M^+}(R_x^- | D^+)$, $U_{M^+}(R_x^- | D^-)$ η χρησιμότητα ως προς το θάνατο [αναξιότητα ή λαθεμένη χρησιμότητα ή δυσαρέσκεια ή δυσχρησιμότητα (disutility)] της μη χορήγησης της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή απουσία του νοσήματος, V_{M^-} , V_{M^+} η μετρική (βαθμονομημένη ή μη) αξία της επιβίωσης ή του θανάτου, στην προκειμένη περίπτωση με τιμές 1, 0, αντίστοιχα.

Επομένως, οι προσδοκώμενες αξίες από τη χορήγηση ή μη της θεραπείας με δεδομένη την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος-στόχου είναι ίσες με τις αντίστοιχες χρησιμότητες μόνον όταν οι μετρικές αξίες των δύο εκβάσεων (επιβίωση, θάνατος) είναι 1 και 0, αντίστοιχα.

Η (1), μετά την αντικατάσταση των (2), (3), (4) και (5), γίνεται:

$$P(D^+) \times U_{M^-}(R_x^+ | D^+) + P(D^-) \times U_{M^-}(R_x^+ | D^-) = P(D^+) \times U_{M^-}(R_x^- | D^+) + P(D^-) \times U_{M^-}(R_x^- | D^-) \tag{6}$$

$$P(D^+) = P_{M^-}^* \tag{7}$$

$$P(D^-) = 1 - P_{M^-}^* \tag{8}$$

Όπου P_{M^*} είναι η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος-στόχου ως προς την επιβίωση.

Η (6), με βάση τις (7) και (8), γίνεται:

$$P_{M^*} \times U_{M^-}(R_x^+|D^+) + (1-P_{M^*}) \times U_{M^-}(R_x^+|D^-) = P_{M^*} \times U_{M^-}(R_x^-|D^+) + (1-P_{M^*}) \times U_{M^-}(R_x^-|D^-) \Rightarrow P_{M^*} = [U_{M^-}(R_x^-|D^-) - U_{M^-}(R_x^+|D^-)] / [U_{M^-}(R_x^+|D^+) - U_{M^-}(R_x^-|D^+) + [U_{M^-}(R_x^-|D^-) - U_{M^-}(R_x^+|D^-)]] \quad (9)$$

Ως καθαρό όφελος ως προς την έκβαση της επιβίωσης (όχι θανάτου) από τη χορήγηση θεραπείας ορίζεται η διαφορά της χρησιμότητας των θεραπευμένων νοσούντων και των μη θεραπευμένων νοσούντων ή:

Καθαρό όφελος ως προς την επιβίωση από τη χορήγηση θεραπείας = Χρησιμότητα (θεραπεία|νόσημα) - Χρησιμότητα (μη θεραπεία|νόσημα)

$$B_{M^-} = U_{M^-}(R_x^+|D^+) - U_{M^-}(R_x^-|D^+) \quad (10)$$

Όπου B_{M^-} είναι το καθαρό όφελος ως προς την επιβίωση από τη χορήγηση θεραπείας και $U_{M^-}(R_x^+|D^+)$, $U_{M^-}(R_x^-|D^+)$ είναι οι χρησιμότητες ως προς την επιβίωση από τη χορήγηση της θεραπείας ή μη με δεδομένη την παρουσία του νοσήματος, αντίστοιχως, δηλαδή ουσιαστικά είναι οι πιθανότητες επιβίωσης ή το προσδόκιμο επιβίωσης των νοσούντων με τη χορήγηση θεραπείας ή μη.

Ως καθαρή ζημιά ή κόστος ως προς την επιβίωση (όχι θανάτου) από τη χορήγηση θεραπείας ορίζεται η διαφορά της χρησιμότητας των μη θεραπευμένων ατόμων που δεν έχουν το νόσημα (μη νοσούντων) και των θεραπευμένων μη νοσούντων ή:

Καθαρή ζημιά ως προς την επιβίωση από τη χορήγηση θεραπείας = Χρησιμότητα (μη θεραπεία|μη νόσημα) - Χρησιμότητα (θεραπεία|μη νόσημα)

$$C_{M^-} = U_{M^-}(R_x^-|D^-) - U_{M^-}(R_x^+|D^-) \quad (11)$$

Όπου C_{M^-} είναι η καθαρή ζημιά (κόστος) από τη θεραπεία ως προς την επιβίωση και $U_{M^-}(R_x^-|D^-)$, $U_{M^-}(R_x^+|D^-)$ είναι οι χρησιμότητες ως προς την επιβίωση της μη χορήγησης θεραπείας ή της χορήγησης θεραπείας με δεδομένη την απουσία του νοσήματος, δηλαδή το προσδόκιμο επιβίωσης των μη νοσούντων με τη μη χορήγηση ή τη χορήγηση θεραπείας, αντίστοιχα.

Από τις (9), (10) και (11) προκύπτει:

$$P_{M^*} = C_{M^-} / (B_{M^-} + C_{M^-}) \quad (12)$$

Διαιρείται ο αριθμητής και ο παρονομαστής με C_{M^-} , οπότε προκύπτει:

$$P_{M^*} = 1 / (B_{M^-} / C_{M^-} + 1) \quad (13)$$

Επομένως, η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος-στόχου ως προς την επιβίωση (κυρίαρχη έκβαση) είναι ανάλογη της καθαρής ζημιάς και αντιστρόφως ανάλογη του αθροίσματος της ζημιάς και του οφέλους ως προς την επιβίωση από τη χορήγηση θεραπείας ή είναι αντιστρόφως ανάλογη του πηλίκου του οφέλους προς τη ζημιά ως προς την επιβίωση λόγω της χορήγησης της θεραπείας.

2.1.2. Με κυρίαρχη έκβαση το θάνατο. Με βάση τον ορισμό της πιθανότητας του θεραπευτικού ουδού ενός νοσήματος μετά την κλινική εξέταση σε ένα δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές-επιλογές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και με δύο εκβάσεις (επιβίωση, μη επιβίωση-θάνατος) και χρησιμοποιώντας το θάνατο (μη επιβίωση) ως κυρίαρχη έκβαση (εικόνες 3 και 4), προκύπτει:

$$EV(R_x^+) = EV(R_x^-) \text{ ή } P(D^+|R_x^+) \times EV(R_x^+|D^+) + P(D^-|R_x^+) \times EV(R_x^+|D^-) = P(D^+|R_x^-) \times EV(R_x^-|D^+) + P(D^-|R_x^-) \times EV(R_x^-|D^-) \quad (14)$$

$$EV(R_x^+|D^+) = U_{M^-}(R_x^+|D^+) \times 0 + U_{M^+}(R_x^+|D^+) \times 1 = 0 + U_{M^+}(R_x^+|D^+) = U_{M^+}(R_x^+|D^+) \quad (15)$$

$$EV(R_x^+|D^-) = U_{M^-}(R_x^+|D^-) \times 0 + U_{M^+}(R_x^+|D^-) \times 1 = 0 + U_{M^+}(R_x^+|D^-) = U_{M^+}(R_x^+|D^-) \quad (16)$$

$$EV(R_x^-|D^+) = U_{M^-}(R_x^-|D^+) \times 0 + U_{M^+}(R_x^-|D^+) \times 1 = 0 + U_{M^+}(R_x^-|D^+) = U_{M^+}(R_x^-|D^+) \quad (17)$$

$$EV(R_x^-|D^-) = U_{M^-}(R_x^-|D^-) \times 0 + U_{M^+}(R_x^-|D^-) \times 1 = 0 + U_{M^+}(R_x^-|D^-) = U_{M^+}(R_x^-|D^-) \quad (18)$$

Η (14), μετά την αντικατάσταση των (15), (16), (17) και (18), γίνεται:

$$P(D^+) \times U_{M^+}(R_x^+|D^+) + P(D^-) \times U_{M^+}(R_x^+|D^-) = P(D^+) \times U_{M^+}(R_x^-|D^+) + P(D^-) \times U_{M^+}(R_x^-|D^-) \quad (19)$$

$$P(D^+) = P_{M^*} \quad (20)$$

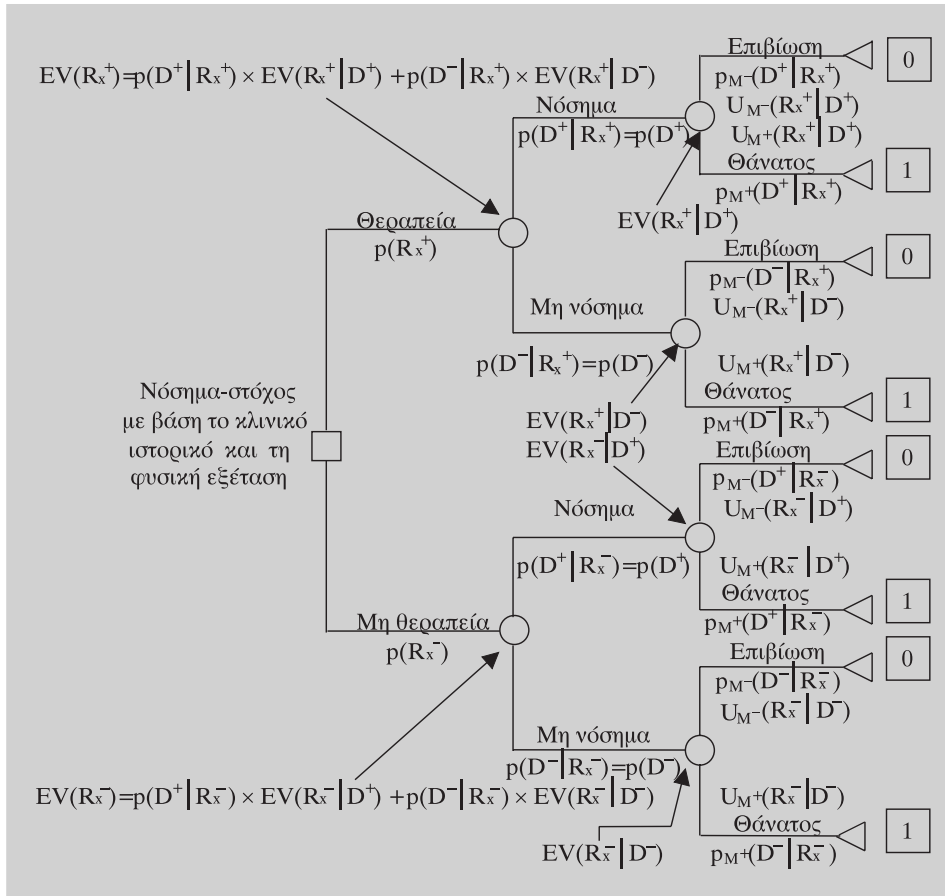
$$P(D^-) = 1 - P_{M^*} \quad (21)$$

Όπου P_{M^*} είναι η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος-στόχου ως προς την έκβαση του θανάτου.

Η (19), με βάση τις (20) και (21), γίνεται:

$$P_{M^*} \times U_{M^+}(R_x^+|D^+) + (1-P_{M^*}) \times U_{M^+}(R_x^+|D^-) = P_{M^*} \times U_{M^+}(R_x^-|D^+) + (1-P_{M^*}) \times U_{M^+}(R_x^-|D^-) \Rightarrow P_{M^*} = [U_{M^+}(R_x^-|D^-) - U_{M^+}(R_x^+|D^-)] / [U_{M^+}(R_x^+|D^+) - U_{M^+}(R_x^-|D^+) + [U_{M^+}(R_x^-|D^-) - U_{M^+}(R_x^+|D^-)]] \quad (22)$$

Ως καθαρό όφελος ως προς την έκβαση του θανάτου (θνητότητα) από τη χορήγηση θεραπείας ορίζεται η δια-



Εικόνα 3. Δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και δύο εκβάσεις (επιβίωση, θάνατος), από τις οποίες κυριαρχεί η επιβίωση ενός νοσήματος-στόχου, με βάση το κλινικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς.

φορά της χρησιμότητας των θεραπευμένων νοσούντων και των μη θεραπευμένων νοσούντων ή:

Καθαρό όφελος ως προς την έκβαση του θανάτου (θνητότητα) από τη θεραπεία = Χρησιμότητα (θεραπεία|νόσημα) - Χρησιμότητα (μη θεραπεία|νόσημα)

$$B_M^* = U_M^+(R_x^+|D^+) - U_M^+(R_x^-|D^+) \tag{23}$$

Όπου B_M^* είναι το καθαρό όφελος ως προς τη θνητότητα από τη θεραπεία και $U_M^+(R_x^+|D^+)$, $U_M^+(R_x^-|D^+)$ είναι οι χρησιμότητες ως προς την έκβαση του θανάτου, δηλαδή η θνητότητα της θεραπείας ή της μη θεραπείας, με δεδομένη την παρουσία του νοσήματος, αντίστοιχα.

Ως καθαρή ζημιά ή κόστος ως προς την έκβαση του θανάτου (θνητότητα) από τη θεραπεία ορίζεται η διαφορά της χρησιμότητας των μη θεραπευμένων ατόμων που δεν έχουν το νόσημα (μη νοσούντων) και των θεραπευμένων μη νοσούντων ή:

Καθαρή ζημιά ως προς την έκβαση του θανάτου (θνητότητα) από τη θεραπεία = Χρησιμότητα (μη θεραπεία|μη νόσημα) - Χρησιμότητα (θεραπεία|μη νόσημα)

$$C_M^* = U_M^+(R_x^-|D^-) - U_M^+(R_x^+|D^-) \tag{24}$$

Όπου C_M^* είναι η καθαρή ζημιά (κόστος) ως προς τη θνητότητα από τη θεραπεία και $U_M^+(R_x^-|D^-)$, $U_M^+(R_x^+|D^-)$ είναι οι χρησιμότητες της μη χορήγησης θεραπείας ή της χορήγησης θεραπείας με δεδομένη την απουσία του νοσήματος, αντίστοιχα.

Από τις (22), (23) και (24) προκύπτει:

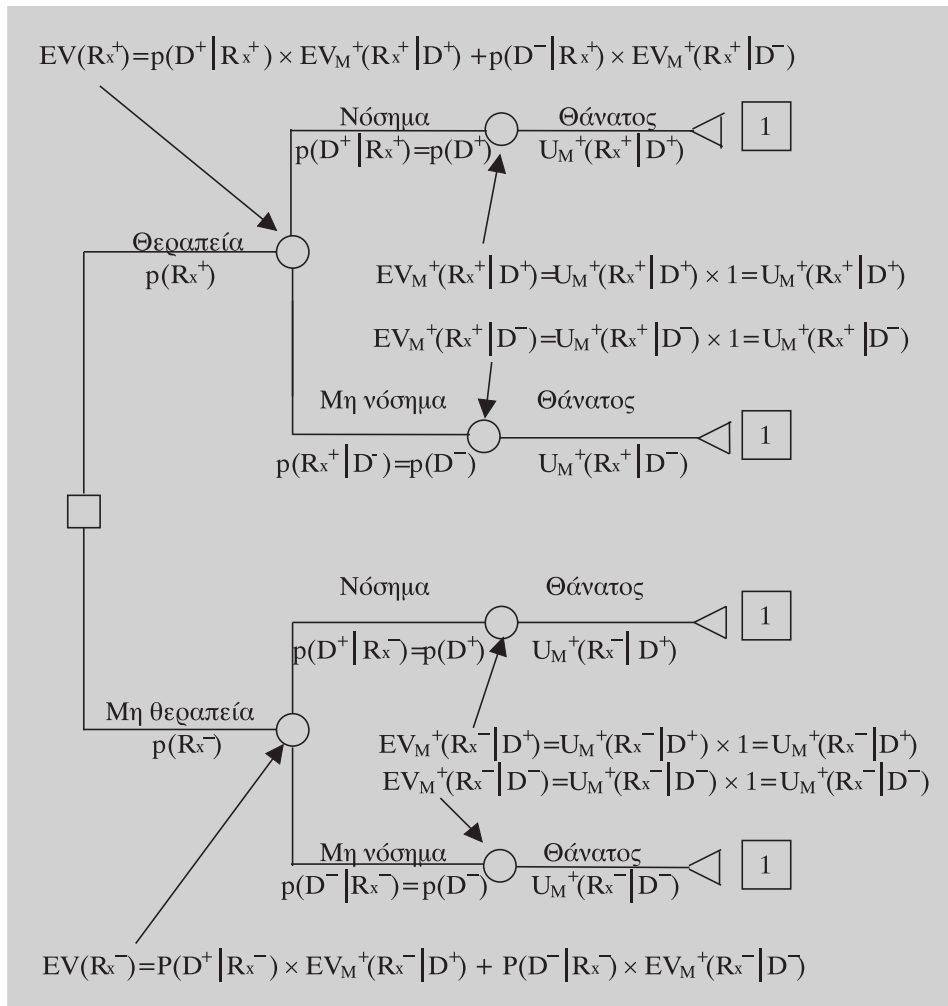
$$p_M^{*+} = C_M^* / (B_M^* + C_M^*) \tag{25}$$

Διαιρείται ο αριθμητής και ο παρονομαστής με C_M^* , οπότε προκύπτει:

$$p_M^{*+} = \frac{C_M^*}{C_M^*} \times \frac{1}{(B_M^*/C_M^* + 1)} \tag{26}$$

Επομένως, η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος-στόχου ως προς το θάνατο (κυρίαρχη έκβαση) είναι ανάλογη της καθαρής ζημιάς και αντιστρόφως ανάλογη του αθροίσματος της ζημιάς και του οφέλους ως προς το θάνατο από τη χορήγηση θεραπείας ή είναι αντιστρόφως ανάλογη του πηλίκου του οφέλους προς τη ζημιά ως προς το θάνατο από τη χορήγηση της θεραπείας.

Επειδή η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού ως προς οποιαδήποτε κυρίαρχη έκβαση είναι ίση με το πηλίκο της καθαρής ζημιάς προς το άθροισμα της καθαρής ζη-



Εικόνα 4. Δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και μία κυρίαρχη έκβαση (θάνατος) ενός νοσήματος-στόχου, με βάση το κλινικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς.

μιάς και του καθαρού οφέλους ως προς οποιαδήποτε κυρίαρχη έκβαση, τότε ισχύει:

$$P^* = C / (B + C) \tag{27}$$

Διαιρείται ο αριθμητής και ο παρονομαστής με C, οπότε προκύπτει:

$$P^* = 1 / (B / C + 1) \tag{28}$$

όπου B και C το καθαρό όφελος ή καθαρή ζημιά μιας διχοτόμου έκβασης (επιβίωση, θάνατος), με επικρατούσα έκβαση είτε την επιβίωση είτε το θάνατο.

Επομένως, η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού καθορίζεται (είναι αντιστρόφως ανάλογη) από το λόγο του καθαρού οφέλους του προερχομένου από τη θεραπεία του ασθενούς ως προς την οποιαδήποτε έκβαση (επιβίωση ή θάνατος) με την παρουσία του νοσήματος και της καθαρής ζημιάς ως προς την οποιαδήποτε έκβαση (επιβίωση ή θάνατος) που επισυμβαίνει κατά τη θεραπεία του υπό μελέτη ατόμου με την απουσία του νο-

σήματος. Είναι προφανές ότι, όσο ελαττώνεται ο λόγος του καθαρού οφέλους από τη θεραπεία του ασθενούς προς την καθαρή ζημιά που προέρχεται από τη θεραπεία του ατόμου χωρίς το νόσημα ή, αντιστρόφως, όσο αυξάνεται ο λόγος της καθαρής ζημιάς προς το καθαρό όφελος, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος. Και αντιθέτως, όσο ο λόγος του καθαρού οφέλους προς την καθαρή ζημιά αυξάνεται, τόσο η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος ελαττώνεται.

2.2. Διχοτόμες (μη περιλαμβάνουσες μηδενική έκβαση) ή πολυτόμες εκβάσεις

Εάν η έκβαση είναι διχοτόμος (μη περιλαμβάνουσα μηδενική έκβαση, όπως ο θάνατος) ή πολυτόμος (με περισσότερες των δύο εκβάσεων), με βάση τον ορισμό της πιθανότητας του θεραπευτικού ουδού ενός νοσήματος σε ένα δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρα-

τηγικές-επιλογές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και τρεις εκβάσεις $E_1, E_2,$ και E_3 (εικ. 5), προκύπτει:

$$EV(R_x^+) = EV(R_x^-) \text{ ή } P(D^+|R_x^+) \times EV(R_x^+|D^+) + P(D^-|R_x^+) \times EV(R_x^+|D^-) = P(D^+|R_x^-) \times EV(R_x^-|D^+) + P(D^-|R_x^-) \times EV(R_x^-|D^-) \Rightarrow P(D^+) \times EV(R_x^+|D^+) + P(D^-) \times EV(R_x^+|D^-) = P(D^+) \times EV(R_x^-|D^+) + P(D^-) \times EV(R_x^-|D^-) \quad (29)$$

$$P(D^+) = P^* \quad (30)$$

$$P(D^-) = 1 - P^* \quad (31)$$

Από τις (29), (30) και (31) προκύπτει:

$$P^* \times EV(R_x^+|D^+) + (1 - P^*) \times EV(R_x^+|D^-) = P^* \times EV(R_x^-|D^+) + (1 - P^*) \times EV(R_x^-|D^-) \Rightarrow P^* \times EV(R_x^+|D^+) + EV(R_x^+|D^-) - P^* \times EV(R_x^-|D^+) = P^* \times EV(R_x^-|D^+) + EV(R_x^-|D^-) - P^* \times EV(R_x^-|D^-) \Rightarrow P^* \times EV(R_x^+|D^+) - P^* \times EV(R_x^-|D^+) + P^* \times EV(R_x^-|D^-) - P^* \times EV(R_x^+|D^-) = EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-) \Rightarrow P^* \times \{ [EV(R_x^+|D^+) - EV(R_x^-|D^+)] + [EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-)] \} = [EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-)] \Rightarrow P^* = \frac{[EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-)]}{\{ [EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-)] + [EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-)] \}} \quad (32)$$

Ως προσδοκώμενο όφελος από τη θεραπεία ορίζεται η διαφορά της προσδοκώμενης αξίας των θεραπευμένων νοσούντων και των μη θεραπευμένων νοσούντων ή:

Προσδοκώμενο όφελος από τη θεραπεία = Προσδοκώμενη αξία (θεραπεία|νόσημα) - Προσδοκώμενη αξία (μη θεραπεία|νόσημα)

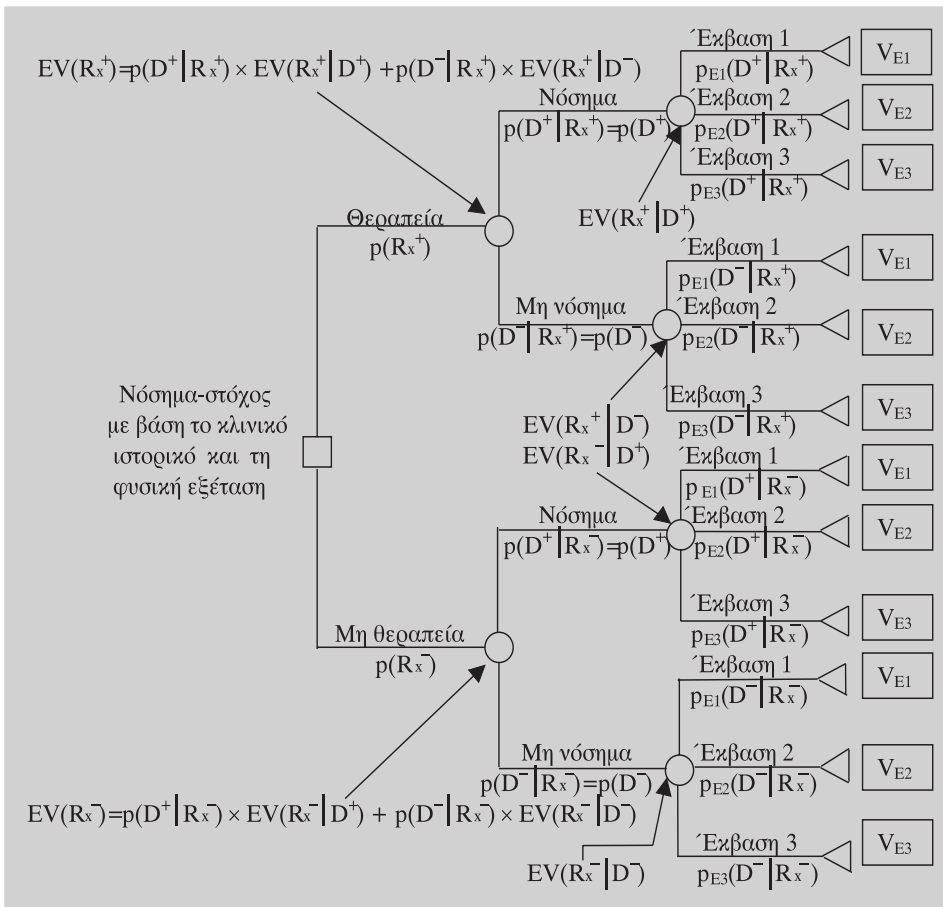
$$EB = [EV(R_x^+|D^+) - EV(R_x^-|D^+)] \quad (33)$$

Όπου EB είναι το προσδοκώμενο όφελος από τη θεραπεία και $EV(R_x^+|D^+), EV(R_x^-|D^+)$ είναι οι προσδοκώμενες αξίες της χορήγησης θεραπείας ή μη, με δεδομένη την παρουσία του νοσήματος, αντίστοιχα.

Ως προσδοκώμενη ζημιά ή κόστος από τη θεραπεία ορίζεται η διαφορά της προσδοκώμενης αξίας των μη θεραπευμένων ατόμων που δεν έχουν το νόσημα (μη νοσούντων) και των θεραπευμένων μη νοσούντων ή:

Προσδοκώμενη ζημιά από τη θεραπεία = Προσδοκώμενη αξία (μη θεραπεία|μη νόσημα) - Προσδοκώμενη αξία (θεραπεία|μη νόσημα)

$$EC = [EV(R_x^-|D^-) - EV(R_x^+|D^-)] \quad (34)$$



Εικόνα 5. Δένδρο κλινικών αποφάσεων με δύο στρατηγικές (θεραπεία, μη θεραπεία), δύο συμβάντα (νόσημα, μη νόσημα) και τρεις εκβάσεις (E_1, E_2 και E_3) ενός νοσήματος-στόχου, με βάση το κλινικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς. $P_{E1}(D^+|R_x^+), P_{E2}(D^+|R_x^+), P_{E3}(D^+|R_x^+)$: Πιθανότητα ως προς την έκβαση E_1, E_2 και E_3 της παρουσίας του νοσήματος με δεδομένη τη θεραπεία. $P_{E1}(D^-|R_x^+), P_{E2}(D^-|R_x^+), P_{E3}(D^-|R_x^+)$: Πιθανότητα ως προς την έκβαση E_1, E_2 και E_3 της απουσίας του νοσήματος με δεδομένη τη χορήγηση της θεραπείας. $P_{E1}(D^+|R_x^-), P_{E2}(D^+|R_x^-), P_{E3}(D^+|R_x^-)$: Πιθανότητα ως προς την έκβαση E_1, E_2 και E_3 της παρουσίας του νοσήματος με δεδομένη τη μη χορήγηση της θεραπείας. $P_{E1}(D^-|R_x^-), P_{E2}(D^-|R_x^-), P_{E3}(D^-|R_x^-)$: Πιθανότητα ως προς την έκβαση E_1, E_2 και E_3 της απουσίας του νοσήματος με δεδομένη τη μη χορήγηση της θεραπείας και V_{E1}, V_{E2}, V_{E3} , σε παραλληλόγραμμο πλαίσιο, η μετρική αξία της έκβασης E_1, E_2 και E_3 , αντίστοιχα.

Όπου EC είναι η προσδοκώμενη ζημιά ή κόστος από τη θεραπεία και $EV(R_x|D)$, $EV(R_x^*|D)$ είναι οι προσδοκώμενες αξίες της μη θεραπείας ή της θεραπείας, με δεδομένη την απουσία του νοσήματος, αντίστοιχα.

Από τις (33), (34) και (35) προκύπτει:

$$P^* = EC/(EB+EC) \tag{35}$$

Διαιρείται ο αριθμητής και ο παρονομαστής με EC , οπότε προκύπτει:

$$P^* = 1/(EB/EC+1) \tag{36}$$

όπου EB , EC το προσδοκώμενο όφελος, η προσδοκώμενη ζημιά μιας δικοτόμου (μη περιλαμβάνουσας μηδενική έκβαση) ή μιας πολυτόμου έκβασης, αντίστοιχα.

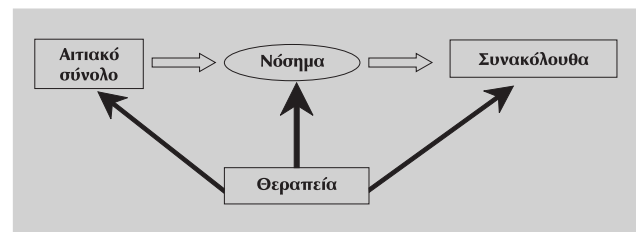
Επομένως, η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού σε ένα δένδρο κλινικών αποφάσεων με δικοτόμο (μη περιλαμβάνουσα μηδενική έκβαση) ή πολυτόμο έκβαση καθορίζεται (είναι αντιστρόφως ανάλογη) από το λόγο του προσδοκώμενου οφέλους του προερχομένου από τη θεραπεία του νοσούντος με την παρουσία του νοσήματος και της προσδοκώμενης ζημιάς που επισυμβαίνει κατά τη θεραπεία του υπό μελέτη ατόμου με την απουσία του νοσήματος. Είναι προφανές ότι, όσο ελαττώνεται ο λόγος του προσδοκώμενου οφέλους από τη θεραπεία του ατόμου με το νόσημα προς την προσδοκώμενη ζημιά που προέρχεται από τη θεραπεία του ατόμου χωρίς το νόσημα ή, αντιστρόφως, όσο αυξάνεται ο λόγος της προσδοκώμενης ζημιάς προς το προσδοκώμενο όφελος, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος μετά την κλινική εξέταση. Και αντίθετα, όσο ο λόγος του προσδοκώμενου οφέλους προς την προσδοκώμενη ζημιά αυξάνεται, τόσο η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού του νοσήματος μετά την κλινική εξέταση ελαττώνεται.

3. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΟΥΔΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Μερικές φορές είναι αναγκαίο η θεραπεία ενός κλινικού προβλήματος να αρχίζει πριν παραμείνει στον κατάλογο της διαφορικής διαγνωστικής μία και μόνο μία διάγνωση, με γνώμονα πάντοτε την προσέγγιση της υποκείμενης επιστημονικής αλήθειας, αν και η πλέον συνήθης σειρά είναι να προηγηθεί η διάγνωση και μετά να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπεία με βάση τη δεδομένη διάγνωση και τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς. Η διάγνωση, όπως φαίνεται στην εικόνα 6, εκτός του ότι αποτελεί μια κεντρική εννοιολογική οντότητα, είναι συγ-

χρόνως και ένας πόλος εστίασης και οργάνωσης της κλινικής λογικής, συνδεδεμένη αμέσως με το αιτιατό σύνολο, με τα συνακόλουθα του νοσήματος (συμπτώματα, σημεία, εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα, νοσηρότητα, εκβάσεις, όπως προσδόκιμο ζωής ή θνητότητα) και το ίδιο το νόσημα. Εάν χρησιμοποιηθεί ως παράδειγμα η σιδηροπενική αναιμία και θεωρηθεί ως αιτία της η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου με τις τροφές (θα μπορούσε να μην προκύψει τόσο εύκολα από το ιστορικό του ασθενούς και να είναι αντικείμενο αιτιογνωστικής διερεύνησης), έχει δε ως συνακόλουθά της ζάλη, ενδεχομένως ένα ή περισσότερα λιποθυμικά επεισόδια, μυϊκή αδυναμία και, γενικά, καταβολή δυνάμεων, ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων κ.λπ., τότε η ενδεικνυόμενη θεραπεία θα είναι η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου ή/και τροφών πλούσιων σε σίδηρο (*αιτιατή θεραπευτική αντιμετώπιση του νοσήματος*). Εάν παρουσιαστεί μια κλασική περίπτωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με κλινική εικόνα και εργαστηριακό έλεγχο παθολογικό, τότε η θεραπευτική αντιμετώπιση θα είναι μια παρεμβατική διαδικασία στο νόσημα, είτε υπό τη μορφή της θρομβόλυσης, εάν δεν υπάρχει αντένδειξη, είτε με ενδοστεφανιαία αγγειοπλαστική (*άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση του νοσήματος*). Και, τέλος, εάν το κλινικό πρόβλημα αφορά σε κεφαλαλγία μη προσδιορισμένης αιτιολογίας, τότε η θεραπευτική αντιμετώπιση αφορά κατά πρώτον και αποκλειστικά στην απαλλαγή του ασθενούς από την κεφαλαλγία (*θεραπευτική αντιμετώπιση των συνακόλουθων ή συνεπειών του νοσήματος*).⁹⁻¹¹

Οι επείγουσες καταστάσεις που προκαλούν άμεσο κίνδυνο για την υγεία του ασθενούς είναι κυρίως εκείνες που «τρέφουν» τη μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα, η οποία περισσότερο οφείλεται στην ατυπία των κλινικών ευρημάτων και την αναγκαιότητα της άμεσης (επείγουσας) παρέμβασης, η οποία θεωρείται αποφασιστική για τη ζωή του ασθενούς. Παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, η οξεία σκωληκοειδίτιδα υπό τη μορφή διε-

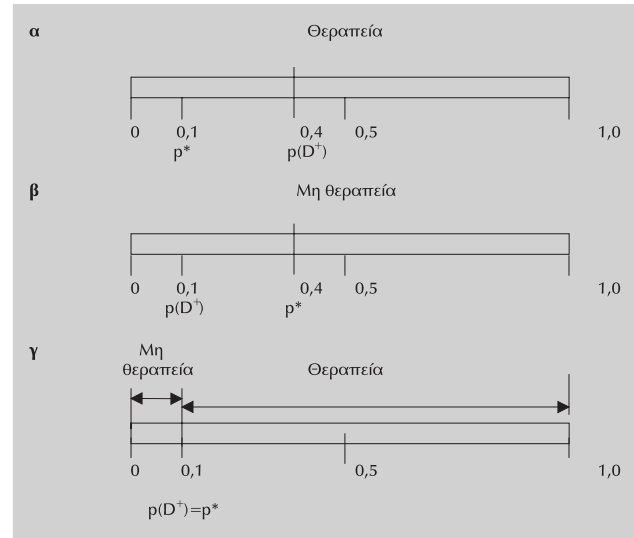


Εικόνα 6. Η σχέση του νοσήματος-στόχου με το αιτιακό σύνολο, τα συνακόλουθα ή τις συνέπειες του νοσήματος και την υπό κλινική αβεβαιότητα προσέγγιση της θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτού.

ρεύνησης οξέος κοιλιακού άλγους, η πνευμονική εμβολή, το έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.λπ. Εκτός από τις αμιγώς επείγουσες υπάρχουν και οι δυνητικά επείγουσες καταστάσεις, όπως η ρήξη ή μη ενός ανευρύσματος του κύκλου του Willis ή ενός ανευρύσματος της αορτής, με τη διαφορά ότι δεν ενυπάρχει από την αρχή διαγνωστική αβεβαιότητα, αλλά η αβεβαιότητα εμφανίζεται σε κάποιο μη δεδομένο σημείο του χρονικού οριζοντα του νοσήματος, που οφείλεται στη ρήξη του ανευρύσματος (επιπλοκή). Επίσης, σε κλινικές εκδηλώσεις όπως η μικροσκοπική αιματοουρία και ο χρόνιος βήχας, καθώς και καταστάσεις όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εμφανίζεται διαγνωστική υπολειμματική αβεβαιότητα και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι αναγκαία η εφαρμογή της θεωρίας λήψης των κλινικών αποφάσεων.^{7,8}

Σε ένα κλινικό πρόβλημα χωρίς διαγνωστική αβεβαιότητα (με βέβαιη διάγνωση) και με τη διάρθρωση της εικόνας 1, η θεμελιώδης αρχή της θεωρίας των κλινικών αποφάσεων εφαρμόζεται πλήρως, είτε όταν $EV(R_x^+) > EV(R_x^-)$, οπότε η θεραπεία προκρίνεται και χορηγείται, είτε όταν $EV(R_x^+) < EV(R_x^-)$, οπότε επικρατεί η μη χορήγηση της θεραπείας. Αντίθετα, σε ένα πρόβλημα με διαγνωστική αβεβαιότητα (χωρίς περαιτέρω διαγνωστικό εργαστηριακό έλεγχο επιβεβαίωσης ή μη της διάγνωσης), η βασική αρχή της θεωρίας των κλινικών αποφάσεων θα εφαρμοστεί και πάλι, αλλά θα προκριθεί η θεραπεία ή μη, εάν η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος $[P(D^+)]$ είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από την πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού (P^*), αντίστοιχα. Επομένως, εάν $P(D^+) > P^*$ και $EV(R_x^+) > EV(R_x^-)$, η χορήγηση της θεραπείας θεωρείται βέβαιη (εικ. 7α), ενώ εάν $P(D^+) < P^*$ και $EV(R_x^+) < EV(R_x^-)$ προκρίνεται η μη χορήγηση της θεραπείας, η «προσεκτική αναμονή» (εικ. 7β) και η περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση, με στόχο την ελάττωση της διαγνωστικής αβεβαιότητας, η οποία θεωρείται ότι αποτελεί την προτιμότερη λύση. Στις άλλες δύο περιπτώσεις, όταν $P(D^+) > P^*$ και $EV(R_x^+) > EV(R_x^-)$, δεν χορηγείται θεραπεία, αλλά επιχειρείται περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση (εργαστηριακή/έξ δοκιμασία/ες), με στόχο την αύξηση της μετά τη δοκιμασία πιθανότητας της παρουσίας του νοσήματος [δοκιμασία με υψηλή (προσεγγίζουσα το 1,0) αληθώς αρνητική πιθανοφάνεια ή ειδικότητα] και, επίσης, όταν $P(D^+) > P^*$ και $EV(R_x^+) < EV(R_x^-)$ –μια ασυνήθη θεωρητικά περίπτωση– δεν χορηγείται θεραπεία, αλλά διερευνάται και πάλι η βιβλιογραφία για την εντόπιση τυχαίου σφάλματος στην «επικρατούσα» θεραπευτική επιλογή.

Η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού ενός νοσήματος μετά την κλινική εξέταση μπορεί να απεικονιστεί με



Εικόνα 7. Οι τρεις δυνατοί συνδυασμοί μεταξύ της πιθανότητας παρουσίας του νοσήματος (επιπολασμού) και του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση: (α) Εάν ο επιπολασμός του νοσήματος είναι 0,4 και ο θεραπευτικός ουδός είναι 0,1 [$P(D^+) > P^*$], τότε εάν $EV(R_x^+) > EV(R_x^-)$ η χορήγηση της θεραπείας θεωρείται βέβαιη. (β) Εάν ο επιπολασμός του νοσήματος είναι 0,1 και ο θεραπευτικός ουδός είναι 0,4 [$P(D^+) < P^*$], τότε η μη χορήγηση της θεραπείας θεωρείται βέβαιη. (γ) Εάν ο επιπολασμός του νοσήματος είναι 0,1 και ο θεραπευτικός ουδός είναι 0,1, δηλαδή ίσοι [$P(D^+) = P^*$], τότε στο επιλεγμένο αυτό σημείο (σημείο αδιαφορίας) δεν θα επιλεγεί ούτε η θεραπεία ούτε η μη θεραπεία.

το παράδειγμα της εικόνας 7, στο οποίο οι πιθανότητες ενός υποθετικού νοσήματος κινούνται από 0 μέχρι 1, όπου το 0 παριστάνει την απόλυτη βεβαιότητα της απουσίας και το 1 την απόλυτη βεβαιότητα της παρουσίας του νοσήματος. Επομένως, όταν η πιθανότητα του νοσήματος είναι 0, δηλαδή όταν το νόσημα απουσιάζει [$P(D^-)$], δεν χορηγείται θεραπεία, ενώ όταν η πιθανότητα του νοσήματος είναι 1, δηλαδή όταν είναι βέβαιο ότι το νόσημα υπάρχει [$P(D^+)$], τότε χορηγείται θεραπεία για την οποία υπάρχει βεβαιότητα ότι θα είναι αποτελεσματική, εφόσον αποτελεί την πλέον κατάλληλη για το δεδομένο νόσημα. Κατά την ευθεία κίνηση των πιθανοτήτων του υποθετικού νοσήματος από το 0 στο 1 ($0 < P < 1$) υπάρχει ένα σημείο –η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού (P^*) του νοσήματος μετά την κλινική εξέταση– που υποδηλώνει πλήρη αδιαφορία (σημείο αδιαφορίας) για το αν ο ασθενής θα θεραπευτεί ή όχι, αν και ενδέχεται να είναι γνωστό εάν υπάρχει νόσημα ή όχι (εάν ο επιπολασμός του νοσήματος είναι μεγαλύτερος ή μικρότερος από την πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού, αντίστοιχα). Η P^* είναι η πιθανότητα του νοσήματος, πάνω από την οποία η θεραπεία ενδείκνυται και κάτω από την οποία η θεραπεία δεν ενδείκνυται, εφόσον η πιθανότη-

τα παρουσίας του νοσήματος (επιπολασμός ή πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος) είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από την P*, αντίστοιχα. Επειδή όμως τα άκρα 0 και 1 της υποθετικής ευθείας 0→1 είναι τα μόνα σημεία όπου η αληθινή κατάσταση του ατόμου («αντικειμενική» πραγματικότητα) είναι γνωστή, τα θεραπευτικά σφάλματα δυνητικά θα επισυμβούν σε όλες τις πιθανότητες του νοσήματος από 0 έως 1, εξαιρουμένων προφανώς των πιθανοτήτων 0 και 1.¹²⁻¹⁵

Υποτίθεται ότι η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος (επιπολασμός) είναι 0,10. Σε μια επιλεγμένη P*=0,10 (εικ. 7γ), για κάθε νοσούντα που ορθώς θεραπεύεται, 9 μη νοσούντες θα θεραπευτούν εσφαλμένα. Αυτό προκύπτει με την εφαρμογή του odds (ή του ενδεχόμενου νοσήματος ή της υπεροχής των νοσοούντων σε σχέση με τους μη νοσοούντες και των θεραπευμένων σε σχέση με τους μη θεραπευμένους):

$$\Omega_N = P(D^+)/[1-P(D^+)] \tag{37}$$

$$\Omega_\Theta = P^*/(1-P^*) \tag{38}$$

$$P(D^+) = P^* = 0,10 \tag{39}$$

Όπου Ω_N είναι ο odds[†] ή το ενδεχόμενο νοσήματος ή υπεροχή των νοσοούντων σε σχέση με τους μη νοσοούντες και Ω_Θ είναι ο odds ή το ενδεχόμενο θεραπείας ή η υπεροχή των θεραπευμένων σε σχέση με τους μη θεραπευμένους ή τους ευρισκομένους σε «προσεκτική αναμονή», αντίστοιχα.

Από τις (37), (38) και (39) προκύπτει:

$$\Omega_N = P^*/(1-P^*) = \Omega_\Theta \tag{40}$$

Με βάση τις (39) και (40) $\Rightarrow \Omega_N = \Omega_\Theta = 0,1/0,9 = 1/9$

Όσο πιο χαμηλή είναι η P*, τόσο το προσδοκώμενο όφελος από την αποτελεσματική θεραπεία θα είναι μεγάλο και η προσδοκώμενη ζημιά (κόστος) μικρή. Για παράδειγμα, εάν αποφασιστεί να θεραπευθούν όλοι οι ερχόμενοι σε σεξουαλική επαφή με ασθενείς με ενεργό σύφιλη, όταν η πιθανότητα μετάδοσης του νοσήματος είναι 0,10, τότε το προσδοκώμενο όφελος των ερχόμενων σε επαφή με τους ασθενείς με ενεργό σύφιλη είναι θεωρητικά μεγιστοποιημένο, παρέχοντας ίασιμη θεραπεία σε όλους αυτούς. Η προσδοκώμενη ζημιά από τη χορήγηση της θεραπείας (παρόλο που εμφανίζεται 9 φορές περισσότερο στους μη νοσοούντες απ' ό,τι στους νοσοούντες) είναι ελαχιστοποιημένη λόγω της αποφυ-

† Ο odds είναι κλάσμα με αριθμητή, π.χ., τον απόλυτο αριθμό των πασχόντων από ένα νόσημα και παρονομαστή τον απόλυτο αριθμό των μη πασχόντων από το συγκεκριμένο νόσημα και εκφράζει το ενδεχόμενο νοσήματος ή την υπεροχή των πασχόντων ως προς τους μη πάσχοντες.

γής της προσδοκώμενης ζημιάς των διαγνωστικών εξετάσεων προσδιορισμού της σύφιλης στους ερχόμενους σε επαφή και της πολύ χαμηλής επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των σύγχρονων θεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση της σύφιλης.

Επομένως, από τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι, σε μια κλινική απόφαση για τη θεραπεία ή μη ενός νοσήματος-στόχου, εκείνο που πρέπει ιδιαίτερα να προσεχθεί είναι να θεραπευθούν τα άτομα που έχουν το νόσημα και να αποφευχθεί η θεραπεία ατόμων που δεν εμφανίζουν το νόσημα. Δύο σφάλματα είναι εμφανή, η αποτυχία της χορήγησης της θεραπείας στους πάσχοντες από το νόσημα και η μη απαραίτητη χορήγηση της θεραπείας στους μη πάσχοντες.^{16,17}

4. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

4.1. Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας, ηλικίας 45 ετών, προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία εφημερεύοντος νοσοκομείου με ισχυρό οπισθοστερνικό άλγος πριν από 3 ώρες και είναι κάθιδρος με ψυχρά άκρα. Δεν υπάρχει η δυνατότητα εργαστηριακής (διαγνωστικής) διερεύνησης ή δεν διενεργούνται εργαστηριακές (διαγνωστικές) δοκιμασίες για να «δοκιμαστεί» η κλινική λογική και αποτελεσματικότητα. Ποια θεραπευτική απόφαση θα ληφθεί;

4.2. Ανάλυση των κλινικών αποφάσεων

Η ανάλυση των αποφάσεων του κλινικού αυτού προβλήματος με διαγνωστική αβεβαιότητα διανύει 8 βήματα:

1ο βήμα: Αναγνώριση του κλινικού προβλήματος

a. *Καθορισμός του προβλήματος.* Ο ασθενής με αυτό το ιστορικό μπορεί να έχει μία από τις πολλές καταστάσεις που απαιτούν διαφορετική θεραπεία η καθεμιά, αλλά η περισσότερο κοινή βαριά κατάσταση είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ). Το ΟΕΜ προκαλείται από ένα θρόμβο σε μια από τις στεφανιαίες αρτηρίες, οι οποίες προμηθεύουν με αίμα τον καρδιακό μυ. Διάλυση του θρόμβου με θρομβολυτικούς φαρμακευτικούς παράγοντες (στρεπτοκινάση ή ανασυνδυσασμένο ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) έχει καταδείξει ελάττωση της θνητότητας, που προάγεται όσο νωρίτερα αρχίσει η διαδικασία αυτή. Εάν ο ασθενής έχει ένα άλλο νόσημα, μη κλινικά διακριτό, τότε η θρομβολυτική θεραπεία δεν θα είναι η κατάλληλη αγωγή και μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αιμορραγία. Επειδή υπάρχει διαγνωστική αβεβαιότη-

τα –εάν ο ασθενής έχει OEM ή όχι– αρχικά μπορεί ο ασθενής να θεραπευτεί, οπότε υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας, ή απαιτούνται πολλές ώρες αναμονής μέχρις ότου μια σειρά ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και εργαστηριακών δοκιμασιών δώσουν την τελική διάγνωση. Επομένως, η χρονική στιγμή έναρξης της συγκεκριμένης θρομβόλυσης εξαρτάται από το κατά πόσο υπάρχει προσέγγιση της διάγνωσης του OEM του μυοκαρδίου ή όχι.

Διαφαίνονται, συνεπώς, δύο στρατηγικές επιλογές: είτε άμεση χορήγηση του θρομβολυτικού παράγοντα, είτε αναμονή για να «καθαρίσει το τοπίο», με την εφαρμογή επιπλέον εργαστηριακού ελέγχου (εικ. 8).

β. Εστίαση στο αντικείμενο του κλινικού προβλήματος.
Το κύριο αντικείμενο είναι η κατά το δυνατό μικρότερη θνητότητα, που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση θρομβολυτικού παράγοντα όσο το δυνατό ασφαλέστερα.

2ο βήμα: Δόμηση του κλινικού προβλήματος

Η δόμηση του κλινικού προβλήματος γίνεται ως εξής:

α. Περιγραφή των διαθέσιμων συναφών εναλλακτικών στρατηγικών-επιλογών και της ακολουθίας των πιθανών συμβάντων

- Οι εναλλακτικές στρατηγικές-επιλογές θα συμβολιστούν με κόμβους αποφάσεων (□)
 - Άμεση θρομβολυτική θεραπεία
 - Αναμονή και μη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας
- Πιθανά συμβάντα θα συμβολιστούν με κόμβους τύχης (○)
 - OEM
 - Απουσία OEM.

β. Συγκεκριμενοποίηση των συναφών κλινικών εκβάσεων

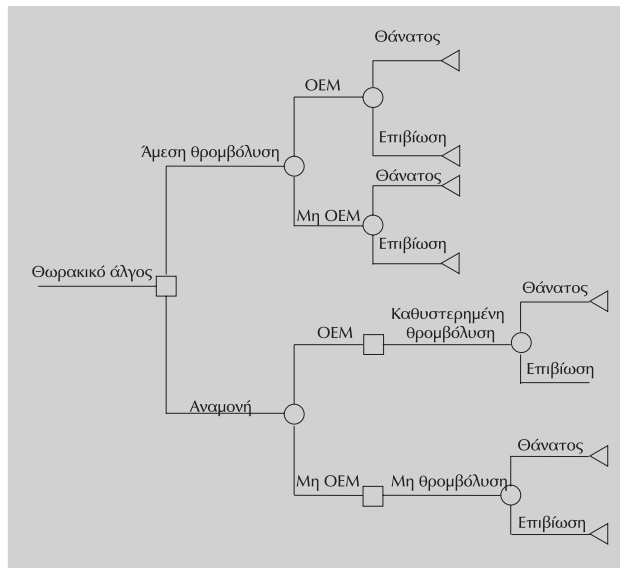
Οι συναφείς κλινικές εκβάσεις συμβολίζονται με ◁ και είναι: επιβίωση και θάνατος.

γ. Σχεδιασμός του δένδρου των αποφάσεων

3ο βήμα: Ποσοτικά δεδομένα

α. Πιθανότητες όλων των πιθανών συμβάντων και εκβάσεων και αριθμητικά μέτρα (αξίες) των εκβάσεων

Μια συνδυασμένη ανάλυση από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές¹⁸ έδειξε ότι με τη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων μεταξύ 0 και 6 ωρών από την έναρξη του θωρακικού άλγους προλαμβάνονται 30 θάνατοι ανά 1000 ασθενείς, ενώ μεταξύ 7 και 12 ωρών



προλαμβάνονται μόνο 20 θάνατοι ανά 1000 θεραπευμένους ασθενείς. Εάν ο ασθενής έχει OEM και δεν γίνει θρομβόλυση, η θνητότητα είναι 11%. Επομένως, με καθυστερημένη θρομβόλυση η θνητότητα ελαττώνεται στο 9% και με άμεση θρομβόλυση στο 8%. Οι προαναφερθείσες θνητότητες περιλαμβάνουν τις επιμέρους θνητότητες των επιπλοκών της θρομβολυτικής θεραπείας (αιμορραγία γαστρεντερικού και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία).

Με βάση τη μέχρι τώρα υπάρχουσα βιβλιογραφία, ανευρίσκεται η πιθανότητα του κάθε συμβάντος-τύχης και του νοσήματος ή μη, καθώς και η αξία (χρησιμότητα) του κάθε συμβάντος-τύχης ξεχωριστά και σχηματίζεται ο πίνακας 1.

β. Προσθήκη των δεδομένων στο δένδρο των κλινικών αποφάσεων

4ο βήμα: Υπολογισμοί των προσδοκώμενων αξιών (χρησιμοτήτων) στους κόμβους τύχης και κόμβους απόφασης

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για το βήμα αυτό ονομάζεται *οπισθοκύλιση* (rolling back) και περιλαμβάνει δύο επιμέρους κλάδους ή διαδικασίες ανάπτυξης: τον επί τα εκτός υπολογισμό του μέσου όρου (averaging out) και την οπισθοτύκωση (folding back).^{8,9,11-15}

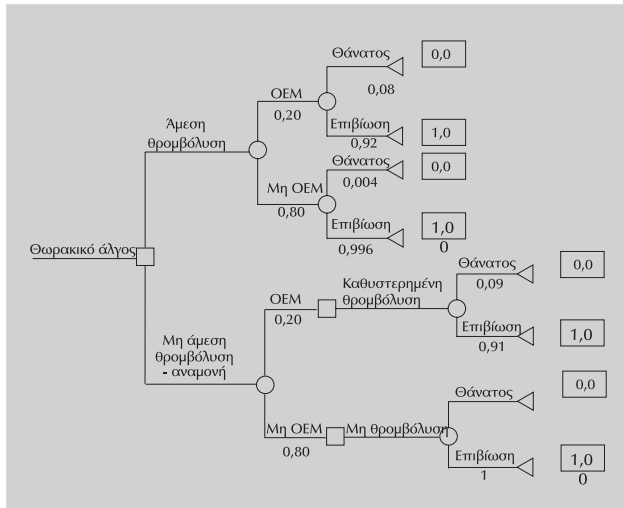
Στο βήμα αυτό θα υπολογιστούν:

α. Η προσδοκώμενη αξία σε κάθε κόμβο τύχης

Αυτή επιτυγχάνεται με τη διαδικασία ή τον κλάδο ανάπτυξης της οπισθοκύλισης:

Πίνακας 1. Εκβάσεις συνεπακόλουθες του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) ή μη, μετά από χορήγηση θεραπείας ή μη.

Εκβάσεις	OEM με άμεση θρομβόλυση		Μη OEM με άμεση θρομβόλυση		OEM με καθυστερημένη θρομβόλυση	
	Πιθανότητα	Μετρική αξία	Πιθανότητα	Μετρική αξία	Πιθανότητα	Μετρική αξία
Επιβίωση	0,92	1	0,996	1	0,91	1
Θάνατος	0,08	0	0,004	0	0,09	0



- Επί τα εκτός υπολογισμός του μέσου όρου (averaging out).

Είναι η διαδικασία υπολογισμού της προσδοκώμενης αξίας (χρησιμότητας) της κάθε εναλλακτικής επιλογής (συμβάντος) στον κόμβο τύχης, η οποία αποτελεί τον επιβαρυμένο μέσο όρο (weighted average) των προσδοκώμενων αξιών των κλάδων του κόμβου τύχης, όπου τα βάρη είναι οι πιθανότητες του συμβάντος των κλάδων. Η προσδοκώμενη αξία στον κάθε κόμβο τύχης είναι ένα παράγωγο του αθροίσματος της πιθανότητας παρουσίας του συμβάντος και της μετρικής αξίας της έκβασής του. Η προσδοκώμενη αξία του κάθε κλάδου προκύπτει από το γινόμενο της πιθανότητας παρουσίας του συμβάντος επί τη μετρική αξία της έκβασής του. Πάντοτε, η αρχή γίνεται από το δεξιό άκρο του δένδρου και η κίνηση επιτελείται από δεξιά προς αριστερά.

β. Οι προσδοκώμενες αξίες των εναλλακτικών αποφάσεων στους κόμβους απόφασης του δένδρου των αποφάσεων

Αυτοί οι υπολογισμοί επιτυγχάνονται με τη διαδικασία ανάπτυξης:

- Οπισθοπτώχωση (folding back)

Το δένδρο των αποφάσεων περιέχει συνήθως δύο κόμβους απόφασης ή δύο στρατηγικές, αλλά μπορεί να

περιλαμβάνει και περισσότερους από δύο. Η αρχή γίνεται πάντοτε από το δεξιό άκρο των μεγάλων κλάδων του κάθε κόμβου απόφασης με τη χαμηλότερη προσδοκώμενη αξία (χρησιμότητα).

Πάντοτε επιλέγεται η στρατηγική-επιλογή ή η εναλλακτική απόφαση με την υψηλότερη προσδοκώμενη αξία (χρησιμότητα) (εικόνες 8, 9).

5ο βήμα: Υπολογισμός της πιθανότητας του θεραπευτικού ουδού του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με τη χρήση της αλγεβρικής και αριθμητικής ανάλυσης ευαισθησίας

Εφαρμόζεται η αρχή της αδιαφορίας με κυρίαρχη έκβαση την επιβίωση, κατά την οποία:¹⁵

$$EV_{M-(Rx^+)} = EV_{M-(Rx^-)} \Rightarrow P^* \times 0,92 + (1-P^*) \times 0,996 = P^* \times 0,91 + (1-P^*) \times 1,0 \Rightarrow 0,92 \times P^* + 0,996 - 0,996 \times P^* = 0,91 \times P^* + 1 - P^* \Rightarrow 0,92 \times P^* - 0,996 \times P^* - 0,91 \times P^* + P^* = 1 - 0,996 \Rightarrow (1,92 - 1,906) \times P^* = 0,004 \text{ ή } 0,014 \times P^* = 0,004 \text{ ή } P^* = 0,286 \text{ ή } 28,6\%$$

Άρα, η ακριβής πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος [P(D⁺)] όταν EV_{M-(Rx⁺)} = EV_{M-(Rx⁻)}, σύμφωνα με την αλγεβρική και αριθμητική προσέγγιση της ανάλυσης ευαισθησίας, δηλαδή ο θεραπευτικός ουδός του OEM (P*), είναι 28,6% (πίνακες 2, 3, 4).

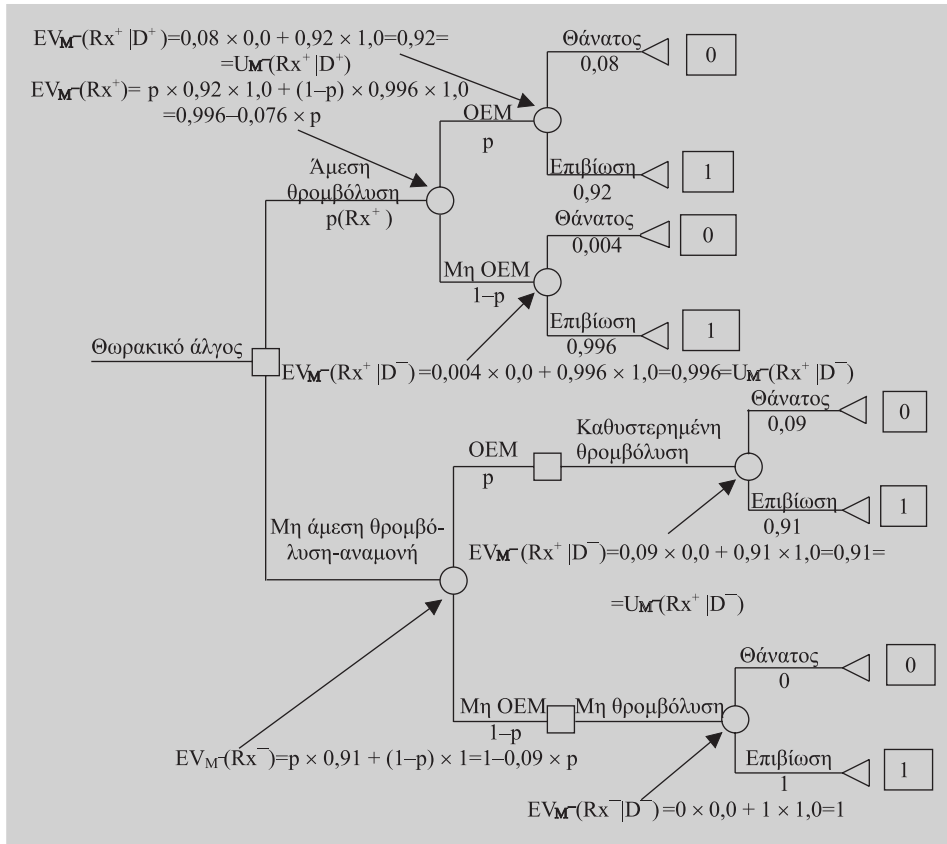
6ο βήμα: Επικύρωση της πιθανότητας του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση με την εφαρμογή της γραφικής ανάλυσης ευαισθησίας

α. Υπολογισμός των προσδοκώμενων αξιών, του καθαρού οφέλους και της καθαρής ζημιάς ως προς την επιβίωση από την άμεση ή τη μη άμεση θρομβόλυση

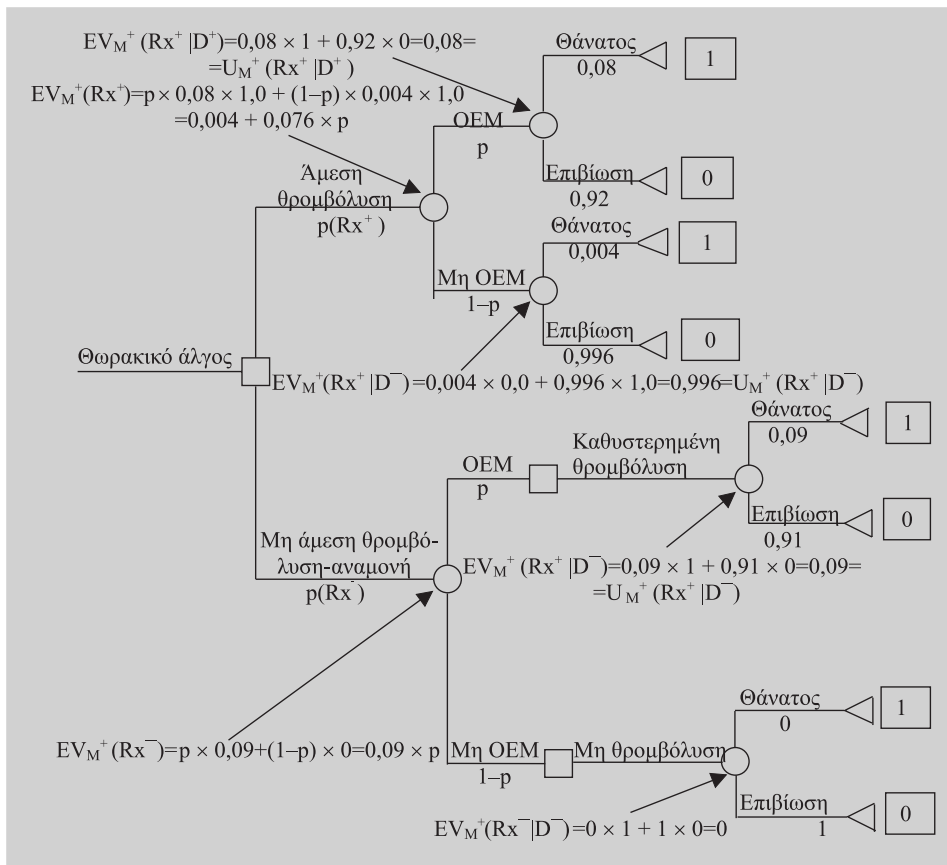
Με βάση την εικόνα 8, μπορεί να υπολογιστεί η προσδοκώμενη αξία, το καθαρό όφελος και η καθαρή ζημιά ως προς την επιβίωση μετά από άμεση θρομβόλυση ή μη άμεση θρομβόλυση-αναμονή για επιβεβαίωση ή ισχυροποίηση της διάγνωσης του OEM:¹⁵

$$EV \text{ της άμεσης θρομβόλυσης ως προς την έκβαση της επιβίωσης} = EV_{M-(Rx^+)} = P \times 0,92 \times 1,0 + (1-P) \times 0,996 \times 1,0 = 0,996 - 0,076 \times P$$

$$EV \text{ της μη άμεσης θρομβόλυσης-αναμονής ως προς την έκβαση της επιβίωσης} = EV_{M-(Rx^-)} = P \times 0,91 + (1-P) \times 1 = 1 - 0,09 \times P$$



Εικόνα 8. Το δένδρο των κλινικών αποφάσεων του θωρακικού άλγους με δύο στρατηγικές-επιλογές (άμεση θρομβόλυση, μη άμεση θρομβόλυση-αναμονή), με επιπλέον στρατηγική-επιλογή την καθυστερημένη θρομβόλυση στην περίπτωση κλινικής παρουσίας οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) κατά την αναμονή, με δύο συμβάντα (OEM, μη OEM), με δύο εκβάσεις (θάνατος, επιβίωση), με κυρίαρχη έκβαση την επιβίωση και με σημειωμένες τις πιθανότητες και τις προσδοκώμενες αξίες των συμβάντων, καθώς και τις μετρικές αξίες των εκβάσεων.



Εικόνα 9. Το δένδρο των κλινικών αποφάσεων του θωρακικού άλγους με δύο στρατηγικές-επιλογές (άμεση θρομβόλυση, μη άμεση θρομβόλυση-αναμονή), με επιπλέον στρατηγική-επιλογή την καθυστερημένη θρομβόλυση στην περίπτωση κλινικής παρουσίας οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) κατά την αναμονή, με δύο συμβάντα (OEM, μη OEM), με δύο εκβάσεις (θάνατος, επιβίωση), με κυρίαρχη έκβαση το θάνατο και με σημειωμένες τις πιθανότητες και τις προσδοκώμενες αξίες των συμβάντων, καθώς και τις μετρικές αξίες των εκβάσεων.

Πίνακας 2. Αριθμητική ανάλυση ευαισθησίας εφαρμοζόμενη με δύο σταθερές μεταβλητές, $EV_{M^+}(Rx^+)$ και $EV_{M^-}(Rx^-)$, και μία μεταβαλλόμενη μεταβλητή, την πιθανότητα παρουσίας του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM), από 0 μέχρι 0,30.

$P(D^+)=P$	$EV_{M^+}(Rx^+)=0,996-0,076 \times P$	$EV_{M^-}(Rx^-)=1-0,09 \times P$	Καλύτερη απόφαση
0	0,9960	1,000	Αναμονή
0,01	0,9952	0,999	Αναμονή
0,02	0,9945	0,998	Αναμονή
0,03	0,9937	0,997	Αναμονή
0,04	0,9930	0,996	Αναμονή
0,05	0,9922	0,995	Αναμονή
0,10	0,9884	0,991	Αναμονή
0,20	0,9808	0,982	Αναμονή
0,30	0,9732	0,973	Άμεση θρομβόλυση

Πίνακας 3. Αριθμητική ανάλυση ευαισθησίας εφαρμοζόμενη με δύο σταθερές μεταβλητές, $EV_{M^+}(Rx^+)$ και $EV_{M^-}(Rx^-)$, και μία μεταβαλλόμενη μεταβλητή, την πιθανότητα παρουσίας οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM), από 0,21 μέχρι 0,29.

$P(D^+)=P$	$EV_{M^+}(Rx^+)=0,996-0,076 \times P$	$EV_{M^-}(Rx^-)=1-0,09 \times P$	Καλύτερη απόφαση
0,21	0,9800	0,9811	Αναμονή
0,22	0,9793	0,9802	Αναμονή
0,23	0,9785	0,9793	Αναμονή
0,24	0,9778	0,9784	Αναμονή
0,25	0,9770	0,9775	Αναμονή
0,26	0,9762	0,9766	Αναμονή
0,27	0,9755	0,9757	Αναμονή
0,28	0,9747	0,9748	Αναμονή
0,29	0,9740	0,9739	Άμεση θρομβόλυση

Πίνακας 4. Αριθμητική ανάλυση ευαισθησίας εφαρμοζόμενη με δύο σταθερές μεταβλητές, $EV_{M^+}(Rx^+)$ και $EV_{M^-}(Rx^-)$, και μία μεταβαλλόμενη μεταβλητή, την πιθανότητα παρουσίας οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM), από 0,281 μέχρι 0,286.

$P(D^+)=P$	$EV_{M^+}(Rx^+)=0,996-0,076 \times P$	$EV_{M^-}(Rx^-)=1-0,09 \times P$	Καλύτερη απόφαση
0,281	0,9746	0,9747	Αναμονή
0,282	0,9745	0,9746	Αναμονή
0,283	0,97449	0,97453	Αναμονή
0,284	0,97442	0,97444	Αναμονή
0,285	0,97434	0,97435	Αναμονή
0,286	0,97426	0,97426	Άμεση θρομβόλυση

$$B_{M^-} = 0,01 \times P$$

$$C_{M^-} = 0,004(1-P)$$

β. Υπολογισμός των προσδοκώμενων αξιών, του καθαρού οφέλους και της καθαρής ζημιάς ως προς το θάνατο από την άμεση ή τη μη άμεση θρομβόλυση

Υπολογίζεται η προσδοκώμενη αξία, το καθαρό όφελος και η καθαρή ζημιά της άμεσης θρομβόλυσης ή της

μη άμεσης θρομβόλυσης-αναμονής ως προς το θάνατο (εικ. 9, πίν. 5) με:

EV της άμεσης θρομβόλυσης ως προς την έκβαση του θανάτου (θνητότητα) = $EV_{M^+}(Rx^+) = P \times 0,08 \times 1,0 + (1-P) \times 0,004 \times 1,0 = 0,004 + 0,076 \times P$.

EV της μη άμεσης θρομβόλυσης-αναμονής ως προς την έκβαση του θανάτου (θνητότητα) = $EV_{M^-}(Rx^-) = P \times 0,09 + (1-P) \times 0 = 0,09 \times P$

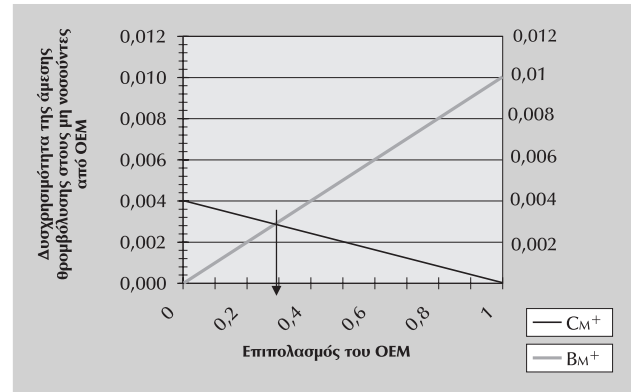
Πίνακας 5. Υπολογισμός του καθαρού οφέλους και της καθαρής ζημιάς ως προς την έκβαση του θανάτου, μεταβαλλόμενου του επιπολασμού του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου.

$P(D^+)=P$	$B_{M^+}=0,01 \times P$	$C_{M^+}=0,004 \times (1-P)$
0,0	0,000	0,0040
0,1	0,001	0,0036
0,2	0,002	0,0032
0,3	0,003	0,0028
0,4	0,004	0,0024
0,5	0,005	0,0020
0,6	0,006	0,0016
0,7	0,007	0,0012
0,8	0,008	0,0008
0,9	0,009	0,0004
1,0	0,010	0,0000

$$B_{M^+} = -0,01 \times P$$

$$C_{M^+} = -0,004 \times (1-P)$$

Η αρνητική τιμή του καθαρού οφέλους και της καθαρής ζημιάς υποδηλώνει ελάττωση της θνητότητας κατά $0,01 \times P$ μετά την εφαρμογή της άμεσης σε σχέση με την καθυστερημένη θρομβόλυση στους νοσούντες (δηλαδή, η θνητότητα με την εφαρμογή καθυστερημένης θρομβόλυσης είναι κατά $0,01 \times P$ μεγαλύτερη σε σχέση με την εφαρμογή της άμεσης θρομβόλυσης) και ελάττωση κατά $0,004 \times (1-P)$ μετά από την εφαρμογή της μη άμεσης θρομβόλυσης σε σχέση με την άμεση θρομβόλυση στους μη νοσούντες και χαρακτηρίζεται ως δυσχρησιμότητα[†] ή δυσαρέσκεια ή λαθεμένη χρησιμότητα (ως προς την επιλογή της χρονικής στιγμής της θερα-



Εικόνα 10. Γράφημα της δυσχρησιμότητας της άμεσης θρομβόλυσης στους μη νοσούντες (C_{M^+}) ή της καθυστερημένης θρομβόλυσης στους νοσούντες από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM) (B_{M^+}) και της συχνότητας παρουσίας (επιπολασμός) του OEM (το κάθετο βέλος, διερχόμενο από το σημείο συνάντησης των δύο καμπυλών, δείχνει στον άξονα των X το θεραπευτικό ουδό).

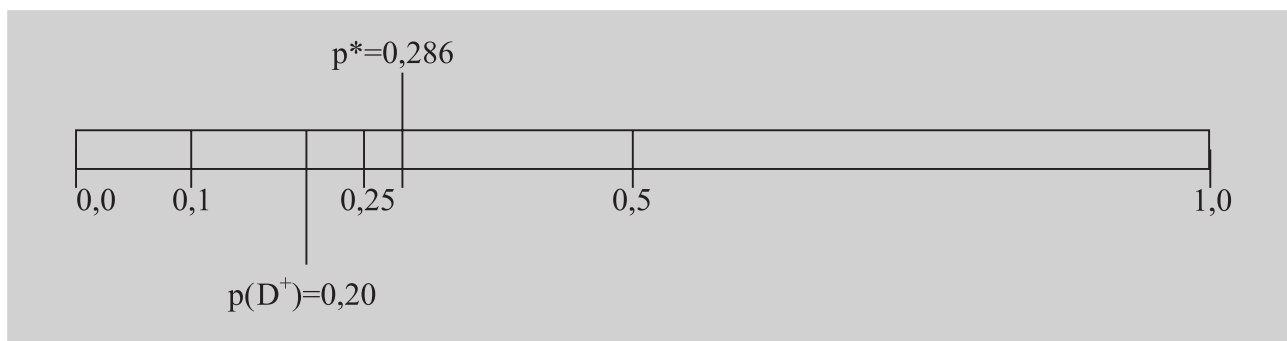
πειτικής παρέμβασης) ή αναξιότητα της καθυστερημένης θρομβόλυσης στους νοσούντες και της άμεσης θρομβόλυσης στους μη νοσούντες, αντίστοιχα (εικ. 10).

7ο βήμα: Ανεύρεση από προηγούμενες μελέτες του επιπολασμού του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στον ηλικιακό πληθυσμό όπου ανήκει ο ασθενής και σχηματική παράσταση όλων των πιθανοτήτων αυτού

Για ενήλικες ηλικίας 40–50 ετών με κλινικά απροσδιόριστο OEM, η πιθανότητα παρουσίας OEM είναι 20%.

8ο βήμα: Παρουσίαση της απόφασης

Αυτή περιλαμβάνει (α) την ερμηνεία του αποτελέσματος, (β) τη συναγωγή συμπερασμάτων και (γ) την περαιτέρω προώθηση της λύσης του κλινικού προβλήματος.



Εικόνα 11. Η πιθανότητα της παρουσίας του οξέος θωρακικού άλγους παρίσταται με συνεχή ευθεία γραμμή, με αρχή 0 και τέλος 1,0. Ο επιπολασμός του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) είναι 0,20 και ο θεραπευτικός ουδός του OEM είναι 0,286 [$P(D^+) < P^*$].

[†] Νεολογισμός, που προέκυψε από τη μετάφραση της αγγλικής λέξης disutility.

α. Ερμηνεία του αποτελέσματος

Επειδή η πιθανότητα παρουσίας του OEM μόνο από την κλινική εξέταση (ιστορικό και φυσική εξέταση) είναι μικρότερη από το θεραπευτικό ουδό αυτού [$P(D^+) = 0,20$, $P^* = 0,286$, άρα $P(D^+) < P^*$], ο κλινικός ιατρός δεν θα πρέπει να προχωρήσει σε χορήγηση θεραπείας, αλλά να περιμένει «προσεκτικά» (εικ. 11).

β. Συμπεράσματα και γ. περαιτέρω προώθηση της λύσης του κλινικού προβλήματος

Το προκύπτον κύριο συμπέρασμα είναι ότι ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να περιμένει «προσεκτικά» μέχρι την επίλυση, μετά από νοτική επεξεργασία, του κλινικού προβλήματος και την παραγγελία μίας ή περισσοτέρων

εργαστηριακών (διαγνωστικών) εξετάσεων με ειδικότητα –αν είναι δυνατό– προσεγγίζουσα το 1,0, για την εκτίμηση του θετικού αποτελέσματος, και με ευαισθησία επίσης προσεγγίζουσα το 1,0, για την εκτίμηση του αρνητικού αποτελέσματος. Εδώ, αποκλειστικά και μόνο μας ενδιαφέρει το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας, επειδή επιζητείται η αύξηση της μετά από τη δοκιμασία πιθανότητας της παρουσίας του OEM [$P(D^+|T^+) > P^*$], για να χορηγηθεί θεραπεία.

Είναι σήμερα γνωστό ότι η περαιτέρω εργαστηριακή (διαγνωστική) διερεύνηση του ασθενούς αυτού θα λάβει δύο κυρίως δοκιμασίες: την τροπονίνη T και I και το ισοένζυμο MB της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK-MB) στον ορό.

ABSTRACT

The treatment threshold probability after clinical examination in the theory of medical decision making

A.G. KALLIAKMANIS

High Dependency Care Unit, 3rd Hospital, ISS of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(3):289–306

The treatment threshold probability after clinical examination is by definition the disease probability when the expected value of treatment is equal to the expected value of no treatment-“attentive waiting”. The outcomes are distinguished proportionately by the number and the content into dichotomous and polytomous. In dichotomous outcomes with zero value (i.e. death) the treatment threshold after clinical examination (P^*) will be: $P^* = 1/(B/C+1)$, while in dichotomous outcomes with a value other than or in polytomous outcomes, the treatment threshold after clinical examination is connected with the expected benefit (EB) and expected harm (EC) as follows: $P^* = 1/(EB/EC+1)$. In a clinical problem with diagnostic uncertainty the following formulae apply: (a) If $P(D^+) > P^*$ and $EV(Rx^+) > EV(Rx^-)$, then the treatment is certain. (b) If $P(D^+) < P^*$ and $EV(Rx^+) < EV(Rx^-)$, then no treatment or “attentive waiting” is the preferable solution. (c) If $P(D^+) < P^*$ and $EV(Rx^+) > EV(Rx^-)$, then treatment is not given, but an attempt is made with diagnostic test or tests to increase the probability of disease presence (the positive predictive value of test to approach a). (d) If $P(D^+) > P^*$ and $EV(Rx^+) < EV(Rx^-)$, then treatment is not given, but reinvestigation of literature is indicated for the existence of random error in the “predominance” treatment choice, and (e) if $P(D^+) = P^*$ and $EV(Rx^+) \neq EV(Rx^-)$, then the principle of indifference applies. If treatment is applied, for each patient who is correctly treated, $P(D^+)/P(D^-)$ non-patients will be treated mistakenly.

Key words: Clinical, Decision, Probability, Threshold, Treatment

Βιβλιογραφία

1. PAUKER SG, KASSIRER MD. The threshold approach to clinical decision medicine. *N Engl J Med* 1980, 302:1109–1117
2. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. *Θεωρία της λήψης των κλινικών αποφάσεων*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1999
3. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ ΕΣ. *Κλινική λογική. Μεθοδολογία λήψης κλινικών αποφάσεων και λύσης κλινικών προβλημάτων*. Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1993
4. ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ Γ, ΚΑΤΟΣΤΑΡΑΣ Θ. *Βιοστατιστική και μεθοδολογία έρευνας*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1995
5. ΚΑΤΟΣΤΑΡΑΣ Θ. *Εισαγωγή στη στατιστική*. Εκδόσεις Θ. Κατοστάρας, Αθήνα, 1997
6. ΠΑΠΑΝΟΥΤΣΟΣ ΕΠ. *Λογική*. Εκδόσεις Δωδώνη, Αθήνα, Γιάννα, 1985

7. SOX HC, BLATT MA, HIGGINS MC, MARTON KI. *Medical decision making*. Butterworth-Heinemann, London, 1988
8. HUNINK MG, GLASZIOU PP, SIEGEL JE, WEEKS JC, PLISKIN JS, ELSTEIN AS ET AL. *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001
9. SACKETT DL, HAYNES RB, GUYATT GH, TUGWELL P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Little Brown and Co, London, 1991
10. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. *Clinical epidemiology. The essentials*. 2nd ed. Williams and Wilkins, London, 1988
11. GRENIER. *Ivaluation de la dicsion mdicale. Introduction α l'analyse midico-icomique*. 3e id. Masson, Paris, 1999
12. DETSKY AS, NAGLIE G, KRAHN MD, NAIMARK D, REDELMEIER DA. Primer on medical decision analysis: Part 1—Getting started. *Med Decis Making* 1997, 17:123–125
13. DETSKY AS, NAGLIE G, KRAHN MD, REDELMEIER DA, NAIMARK D. Primer on medical decision analysis: Part 2—Building a tree. *Med Decis Making* 1997, 17:126–135
14. NAGLIE G, KRAHN MD, NAIMARK D, REDELMEIER DA, DETSKY AS. Primer on medical decision analysis: Part 3—Estimating probabilities and utilities. *Med Decis Making* 1997, 17:136–141
15. KRAHN MD, NAGLIE G, NAIMARK D, REDELMEIER DA, DETSKY AS. Primer on medical decision analysis: Part 4—Analysing the model and interpreting the results. *Med Decis Making* 1997, 17:142–151
16. BERGUS GR, CANTOR SB. Medical decision making. *Prim Care* 1995, 22:295–306
17. KOHN MA, NEWMAN TB. What white blood count should prompt antibiotic treatment in a febrile child? Tutorial on the importance of disease likelihood to the interpretation of diagnostic tests. *Med Decis Making* 2001, 21:479–489
18. FIBRINOLYTIC THERAPY TRIALISTS' (FTT) COLLABORATIVE GROUP. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994, 343:311–322

Corresponding author:

A.G. Kalliakmanis, 10 Dion. Areopagitou street, GR-151 25 Maroussi, Greece