

Ορθολογικές κλινικές αποφάσεις Η έννοια του θεραπευτικού ουδού[#]

Π. Γαλάνης,^{##}
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Rational clinical decisions.
The concept of treatment
threshold

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Αποφάσεις υπό κίνδυνο
3. Πραγματοποίηση μιας διαγνωστικής δοκιμασίας
4. Θεραπευτικός ουδός
5. Εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού
 - 5.1. Διαισθητική ή ενορατική εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού
 - 5.2. Διαισθητική εκτίμηση του λόγου «κόστους/οφέλους» μιας θεραπευτικής απόφασης
 - 5.3. Εκτίμηση με τη χρησιμοποίηση του προσδόκιμου ζωής
 - 5.4. Εκτίμηση με βάση τις χρησιμότητες των διαφόρων συνδυασμών «νοσήματος και θεραπείας»
6. Παράρτημα
 - 6.1. Υποκειμενική πιθανότητα του νοσήματος
 - 6.2. Εκτίμηση του προσδόκιμου ζωής με τη μέθοδο της εκθετικής προσέγγισης

Λέξεις ευρετηρίου

Θεραπευτικός ουδός
Κόστος
Όφελος
Προσδοκώμενη χρησιμότητα
Χρησιμότητα

Υποβλήθηκε 13.9.2005
Εγκρίθηκε 28.11.2005

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ορθολογικές αποφάσεις,ⁱ γενικά, διαιρούνται σε αποφάσεις με βεβαιότητα, σε αποφάσεις υπό κίνδυνο και σε αποφάσεις υπό αβεβαιότητα. Στην πρώτη περί-

i Πυρήνας, αλλά όχι και αφηρητικό σημείο κάθε πράξης, είναι η απόφαση (ηθική ενέργεια), δηλαδή η εκλογή μεταξύ δύο τουλάχιστον εναλλακτικών ενεργειών (της αποχής από μια ενέργεια θεωρούμενης ως πράξης).¹ Η πράξη είναι μια μορφή ανθρώπινης συμπεριφοράς, που έχει ορισμένα χαρακτηριστικά. Με την «πράξη», η δραστηριότητά μου αυτή έχει στόχο της τους άλλους ανθρώπους και αποτέλεσμα ότι, κατά κάποιον τρόπο, μεταβάλλω τις σχέσεις μαζί τους. Η πράξη δεν αποχωρίζεται από τον πράξαντα. Στοιχεία μιας ορθολογικής πράξης είναι τα εξής: (α) η επιδίωξη ορισμένου σκοπού (ή σκοπών) (εσωτερικό χαρακτηριστικό της πράξης), (β) η διαδικασία επιλογής των μέσων για επίτευξη των επιδιωκόμενων σκοπών, (γ) η επιδίωξη των σκοπών και η επιλογή των μέσων γίνονται στα πλαίσια καταστάσεων που επηρεάζουν την πορεία της πράξης, (δ) η πράξη επηρεάζεται όχι μόνο από την κατάσταση, αλλά και τη γνώση που έχει αυτός που λαμβάνει την απόφαση, (ε) ο πράττων έχει κανόνες και αξίες, που ιεραρχούν τους επιδιωκόμενους σκοπούς.^{1,2} Οι αποφάσεις προέρχονται από τις επιθυμίες μας και λαμβάνονται γιατί πιστεύουμε ότι οι πράξεις μας θα επηρεάσουν τον κόσμο κατά τέτοιο τρόπο, που οι επιθυμίες μας είναι περισσότερο πιθανό να ικανοποιηθούν. Το κρίσιμο ερώτημα που εγείρεται είναι αν γνωρίζουμε ότι οι αποφάσεις μας είναι ορθολογικές. Η θεωρία της λήψης αποφάσεων αναφέρεται στον τρόπο λήψης ορθών αποφάσεων.

πτωση (κλινικές αποφάσεις με βεβαιότητα), η επιλογή γίνεται μεταξύ ενεργειών (πράξεων) που οδηγούν με βεβαιότητα σε ορισμένες συνέπειες (αποτελέσματα ή εκβάσεις). Επιλέγεται η πράξη που μεγιστοποιεί μια συνάρτηση χρησιμότητας, η οποία απεικονίζει τη δομή προτιμήσεων του πράττοντος.¹ Στις κλινικές αποφάσεις, η προτίμηση αναφέρεται στον ασθενή και όχι στο λειτουργό υγείας. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ο λειτουργός υγείας οφείλει να αριστοποιεί τα μέσα μόνο και όχι να καθορίζει το σκοπό της πράξης, που θεωρείται δεδομένος και προσδιορίζεται από τον ασθενή. Ακόμη και στην ακραία περίπτωση που ο ασθενής επιθυμεί να πεθάνει, ο λειτουργός υγείας αριστοποιεί τα μέσα απέχοντας.^{3,4}

Στη δεύτερη περίπτωση (τις αποφάσεις υπό κίνδυνο), κάθε πράξη οδηγεί σε διαφορετικές δυνατές εκβάσεις, που καθεμιά τους έχει μια ορισμένη υποκειμενική πιθανότητα να συμβεί. Κριτήριο των αποφάσεων αυτών είναι το λεγόμενο κριτήριο του Bayes.ⁱⁱ Η ορθολογικότητα, δηλαδή, της πράξης που επιλέχθηκε θεμελιώνεται στο

ii Η ανασκόπηση αυτή βασίζεται στις έννοιες και τις αρχές της μπαγιεσιανής θεωρίας των αποφάσεων, η οποία είναι η μόνη που έχει εφαρμοστεί στις επιστήμες υγείας.

[#] Μερική χρηματοδότηση: Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών

^{##} Ο Π. Γαλάνης είναι υπότροφος του Ιδρύματος Α.Σ. ΩΝΑΣΗ

γεγονός ότι η προσδοκώμενη χρησιμότητά της δεν ξεπερνιέται από καμιά άλλη εναλλακτική δυνατότητα. Κριτήριο, επομένως, της ορθολογικότητας είναι η μεγιστοποίηση της προσδοκώμενης χρησιμότητας.

Στην τρίτη κατηγορία αποφάσεων (αποφάσεων που λαμβάνονται υπό αβεβαιότητα), δεν είναι δυνατόν να προσδοθούν υποκειμενικές πιθανότητες στα αποτελέσματα (εκβάσεις) των δυνατών επιλογών. Στην περίπτωση αυτή έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια: (α) Το *maximin* κριτήριο. Το κριτήριο αυτό οδηγεί στην επιλογή της ενέργειας που μεγιστοποιεί τη χρησιμότητα στη λιγότερο ευνοϊκή περίπτωση. (β) Το *minimax* κριτήριο (ή αρχή της *minimax* απώλειας), σύμφωνα με το οποίο επιλέγεται η πράξη που ελαχιστοποιεί το μέγιστο του κινδύνου απωλειών του ασθενούς. (γ) Το κριτήριο *maximax*. Σύμφωνα με το κριτήριο αυτό, επιλέγεται η πράξη που μεγιστοποιεί τη χρησιμότητα στην περισσότερη ευνοϊκή περίπτωση.^{1,5,6}

2. ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Στην εργασία αυτή, το ενδιαφέρον θα εστιαστεί στη λήψη αποφάσεων υπό κίνδυνο.ⁱ Πρόκειται για κλινικές αποφάσειςⁱⁱ που λαμβάνονται χωρίς να υπάρχει βεβαιότητα για την παρουσία ή την απουσία ενός συγκεκριμένου νοσήματος και οι δυνατές εκβάσεις (συνέπειες), όπως προαναφέρθηκε, έχουν ορισμένη υποκειμενική πιθανότητα να συμβούν. Στις περιπτώσεις αυτές, επιλέγεται η θεραπεία ή μη ενός συγκεκριμένου ασθενούς, ο οποίος μπορεί να πάσχει ή όχι από ένα συγκεκριμένο νόσημα.¹ Π.χ., ένας ασθενής με κυνάγχη προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία και το ερώτημα που τίθεται είναι αν η κυνάγχη οφείλεται σε β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α, οπότε πρέπει να χορηγηθεί πενικιλίνη, ή σε *ιό*.^{5,7} Η βέβαιη διάγνωσηⁱⁱⁱ της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας απαιτεί καλλιέργεια του επιχρίσματος^{iv} από

το φάρυγγα, το αποτέλεσμα της οποίας λαμβάνεται έπειτα από μερικές ημέρες. Για το λόγο αυτόν, ο γιατρός καλείται να επιλέξει αν θα χορηγήσει ή όχι πενικιλίνη, χωρίς να είναι βέβαιος για την παρουσία της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης. Η απόφασή του εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από την πιθανότητα του νοσήματος, αλλά και από τις συνέπειες της θεραπευτικής παρέμβασης στα πάσχοντα και μη πάσχοντα άτομα από στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, αναζητείται η πιθανότητα του νοσήματος πέραν της οποίας θα πρέπει και κάτω από την οποία δεν θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία. Η πιθανότητα αυτή καλείται *θεραπευτικός ουδός*.^{1,8} Στο παραπάνω παράδειγμα, ένας λειτουργός υγείας εκτιμά ότι η υποκειμενική πιθανότητα (διαγνωστική πιθανότητα) ύπαρξης της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας είναι 0,30 και χορηγεί πενικιλίνη στον ασθενή. Έτσι, η πιθανότητα ο ασθενής να λάβει εσφαλμένα πενικιλίνη, χωρίς δηλαδή να πάσχει από στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα, είναι 0,70, δηλαδή είναι αρκετά υψηλή. Η απόφαση για τη χορήγηση πενικιλίνης, όταν η διαγνωστική πιθανότητα είναι χαμηλή (0,30), στηρίζεται πιθανόν στη θέση ότι οι αρνητικές συνέπειες, δηλαδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησής της σ' ένα άτομο που δεν έχει προσβληθεί από στρεπτόκοκκο, δεν είναι σοβαρές. Η εύρεση του θεραπευτικού ουδού είναι μεγάλης σημασίας, καθώς είναι αυτός που θα καθορίσει αν χορηγηθεί ή όχι θεραπεία. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, ακριβώς επειδή οι αρνητικές συνέπειες της χορήγησης πενικιλίνης σ' ένα άτομο που δεν έχει προσβληθεί από στρεπτόκοκκο δεν είναι σημαντικές, εκτός εάν ο ασθενής είναι αλλεργικός στην πενικιλίνη, δεν υπάρχει ιδιαίτερο πρόβλημα και συνήθως χορηγείται πενικιλίνη. Υπάρχουν, όμως, και περιπτώσεις στις οποίες η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να είναι επικίνδυνη ή, απλά, επώδυνη για τον ασθενή. Π.χ., σε υποψία (χαμηλή πρότερη πιθανότητα) όγκου του εγκεφάλου θα πρέπει να πραγματοποιηθεί, πριν ληφθεί απόφαση για χειρουργική παρέμβαση, αρτηριογράφημα του εγκεφάλου, το οποίο μπορεί να αυξήσει ή να ελαττώσει την αρχική πιθανότητα της διάγνωσης του όγκου του εγκεφάλου.⁸ Η εκτέλεση, δηλαδή, του αρτηριογραφήματος μπορεί να αποκλείσει την παρουσία εγκεφαλικού όγκου και να αποφευχθεί μια «άχρηστη» χειρουργική επέμβαση. Το αρτηριογράφημα,

i Πρέπει να τονιστεί ότι το περιεχόμενο της έκφρασης «αποφάσεις υπό κίνδυνο» ή και «λήψη αποφάσεων με κίνδυνο» δεν είναι πάντοτε το ίδιο στους διάφορους συγγραφείς. Οι Gärdenfors και Sahlin (1985)⁷ θεωρούν ότι οι «αποφάσεις υπό κίνδυνο» αναφέρονται σ' εκείνη την «πραξιακή κατάσταση» (decision situation) όπου η πιθανότητα του νοσήματος (ή, γενικότερα, των καταστάσεων της πραγματικότητας) και όχι της έκβασης είναι γνωστή, δηλαδή ο αποφασίζων έχει πλήρη πληροφορία (πεποίθηση) για την πραγματικότητα.

ii Εκτός της θεραπευτικής απόφασης (εφαρμογής ή όχι θεραπείας σ' ένα συγκεκριμένο ασθενή), που αποτελεί και την κυρίως απόφαση, στην κλινική, αλλά και την κοινοτική Ιατρική, λαμβάνεται και μια άλλη απόφαση. Πρόκειται για την απόφαση παραγγελίας ή μη μιας εργαστηριακής δοκιμασίας. Απόφαση, τέλος, αποτελεί και η μετατροπή π.χ. της διαγνωστικής πιθανότητας σε οιοσδήποτε βεβαιότητα. Όλες οι ορθολογικές αποφάσεις είναι συναρτήσεις μιας ορισμένης πιθανότητας του νοσήματος, που φέρεται ως θεραπευτικός ουδός.

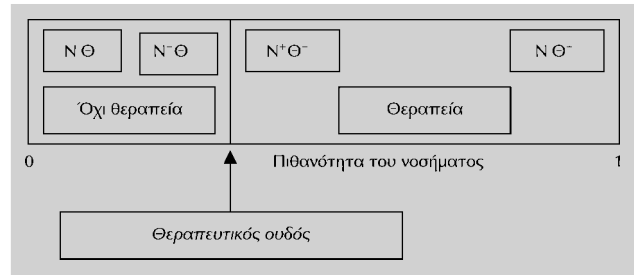
iii Η ακριβής διάγνωση και η θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας δικαιολογείται λόγω του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών (ρευματικού πυρετού και ρευματικής καρδιοπάθειας).

iv Η καλλιέργεια του φαρυγγικού επιχρίσματος (throat culture) αποτελούσε για πολλά χρόνια το χρυσό κανόνα (gold standard) για τη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας. Σήμερα, χρυσός κανόνας θεωρείται η αύξηση του τίτλου της αντιστρεπτολυσίνης, η διαπίστωση της οποίας απαιτεί 4-5 εβδομάδες.

ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αναπηρία ή ακόμη και το θάνατο και, επιπλέον, έχει υψηλό κόστος. Γίνεται αντιληπτό πόσο δύσκολη είναι η απόφαση σε μια τέτοια περίπτωση. Ιδιαίτερη σημασία, όπως και στο παράδειγμα με τη φαρυγγίτιδα, έχει η πιθανότητα του νοσήματος. Οι νευροχειρουργοί, συνήθως, προτιμούν την εκτέλεση αρτηριογραφήματος, πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ακόμη και όταν η πρότερη πιθανότητα ύπαρξης όγκου του εγκεφάλου είναι 0,9, δηλαδή υψηλή.

Τα παραπάνω παραδείγματα καθιστούν σαφές ότι η απόφαση για θεραπευτική παρέμβαση σχετίζεται άμεσα με την πιθανότητα του νοσήματος και, πιο συγκεκριμένα, με την πιθανότητα του νοσήματος πέραν της οποίας θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία και κάτω της οποίας δεν θα πρέπει να χορηγηθεί. Η πιθανότητα αυτή του νοσήματος καλείται *θεραπευτικός ουδός*ⁱⁱ ή *ουδός θεραπείας* (therapeutic threshold).^{1,8-17} Ο θεραπευτικός ουδός συμβολίζεται, συνήθως, με P^* και είναι, ουσιαστικά, η πιθανότητα του νοσήματος στην οποία ένας λειτουργός υγείας είναι «αδιάφορος» με το αν θα χορηγήσει ή όχι θεραπεία. Ο θεραπευτικός ουδός «χωρίζει» τους ασθενείς σ' εκείνους που πρέπει να υποβληθούν και σ' εκείνους που δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία (εικ. 1).⁸ Στην εικόνα 1, ένας ασθενής, η πραγματική κατάσταση του οποίου (αν δηλαδή είναι όντως ασθενής από ένα συγκεκριμένο νόσημα ή όχι) είναι άγνωστη, μπορεί να ταξινομηθεί σε μια από τις παρακάτω τέσσερις κατηγορίες (ή καταστάσεις) συνδυασμού «νόσημα-θεραπεία» (disease-treatment category ή state):

- *Ασθενής που λαμβάνει θεραπεία*: Αφορά στην κατηγορία ασθενών που πάσχουν, π.χ., από στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα και υποβάλλονται σε θεραπεία με πενικιλίνη. Πρόκειται για αποδεκτή κατάσταση, που εξαρτάται από τη σοβαρότητα του νοσήματος και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η κατηγορία συμβολίζεται με $(N^+\Theta^-)$.
- *Ασθενής που δεν λαμβάνει θεραπεία*.^{8,18,19} Πρόκειται, συνήθως, από άποψη πρόγνωσης, για τη χειρότερη κατηγορία, εκτός εάν το νόσημα δεν προκαλεί ιδιαίτερα προβλήματα στην υγεία του ασθενούς, όπως



Εικόνα 1. Ο θεραπευτικός ουδός «χωρίζει» τους ασθενείς σε τέσσερις ομάδες. Η ύπαρξη του νοσήματος συμβολίζεται με N^+ , ενώ η θεραπευτική παρέμβαση συμβολίζεται με Θ^- .²

- συμβαίνει στις περιπτώσεις ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Συμβολίζεται με $(N^+\Theta^-)$.
- *Μη ασθενής που λαμβάνει θεραπεία*.^{8,18,19} Πρόκειται, συνήθως, για αποδεκτή κατάσταση, εκτός εάν η θεραπευτική παρέμβαση επιφέρει δυσάρεστες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αλλεργική αντίδραση σε περίπτωση χορήγησης πενικιλίνης). Συμβολίζεται με $(N^-\Theta^+)$.
- *Μη ασθενής που δεν λαμβάνει θεραπεία*: Πρόκειται για την καλύτερη δυνατή κατηγορία. Συμβολίζεται με $(N^-\Theta^-)$.

Όπως είναι σαφές, από την *επιθυμητότητα* (desirability) των τεσσάρων αυτών κατηγοριών θα εξαρτηθεί η απόφαση, σύμφωνα με την μπαγιασιανή θεωρία, να χορηγηθεί ή όχι θεραπεία. Η αξιολόγηση της απόφασης εξαρτάται από τη *χρησιμότητα*ⁱⁱⁱ (utility) ή επιθυμητότητα^{iv} ή βαθμό προτίμησης των καταστάσεων αυτών.

i Οι πρότερες (εκ των προτέρων, a priori, αρχικές) πιθανότητες του νοσήματος, αλλά και των συνεπειών της εφαρμογής ή μη θεραπείας, ανήκουν στις υποκειμενικές πιθανότητες.

ii Στην αγγλοσαξονική βιβλιογραφία, ο θεραπευτικός ουδός φέρεται με τη λεκτική φράση “therapeutic ή treatment threshold probability ή threshold probability of disease”. Η λέξη, όμως, πιθανότητα στη φράση είναι περιττή, αφού ο ουδός θεραπείας είναι πιθανότητα. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγεται ως λαθεμένη η έκφραση τιμή πιθανότητας, εφόσον η πιθανότητα δεν είναι μεταβλητή.

iii Κάθε πράξη για ένα σκοπό, προς κάτι δηλαδή που έχει χρησιμότητα (utility), συνοδεύεται αναγκαστικά με μια εναλλακτική πράξη που επίσης έχει χρησιμότητα και η οποία δεν θα πραγματοποιηθεί. Με άλλη διατύπωση, κάθε πράξη περικλείει και δυσaréσκεια ή απaréσκεια (disutility) των μέσων προς το σκοπό, δηλαδή κόστος. Το κόστος περιλαμβάνει οτιδήποτε συνοδεύει την υποβολή ενός ασθενούς σε θεραπεία που δεν χρειάζεται (παρενέργειες, απώλεια χρόνου και χρημάτων κ.ά.). Για το λόγο αυτόν, η επιλογή μιας εκ των δυνατών πράξεων (ή απόφαση) δεν βασίζεται στην ιεράρχηση, απλά, των χρησιμότητων που συνοδεύουν τις επιμέρους πράξεις, αλλά στην ιεράρχηση των διαφορών χρησιμότητων και κόστους. Η χρησιμότητα (το όφελος), όπως και η απaréσκεια (το κόστος), ανήκουν στις συγκριτικές ή τοπολογικές έννοιες, οι οποίες –σε αντίθεση προς τις ταξινομικές (ποιοτικές) έννοιες– προϋποθέτουν μια κλίμακα μέτρησης (balance scale) και ορισμένους κανόνες. Η διάταξη των χρησιμότητων σε ένα είδος διαστρωματικής δομής φέρεται ως «διάταξη οιοσειράς» (quasi serial arrangement), ενώ η κλίμακα είναι η γνωστή τακτική (ordinal) κλίμακα με την οποία συγκρίνονται οι εντάσεις των ανέμων ή η ισχύς των σεισμών.

iv Τονίζεται ότι κοινός πυρήνας όλων των θεωριών που αφορούν στη λήψη ορθολογικών αποφάσεων (μπαγιασιανών ή μη) είναι ότι δύο τύποι παραγόντων προσδιορίζουν τις αποφάσεις μας: οι επιθυμίες (desires ή wants) και οι πληροφορίες (informations) ή πεποιθήσεις (beliefs). Και οι μεν επιθυμίες προσδιορίζουν τις χρησιμότητες ή τις αξίες, οι δε πληροφορίες τις πιθανότητες των πιθανών εκβάσεων.

3. ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εξέτασης ενός ασθενούς, θα πρέπει να επιλεγεί μία από τις παρακάτω πράξεις:^{8,20}

- Να μη γίνει τίποτα.
- Να παραγγελθεί μια διαγνωστική δοκιμασία, με σκοπό την αύξηση των πληροφοριών όσον αφορά στην «κατάσταση της υγείας» του ασθενούς, την αύξηση δηλαδή της διαγνωστικής πιθανότητας.
- Να εφαρμοστεί η θεραπευτική παρέμβαση χωρίς αναμονή για επιπλέον πληροφορίες.

Ουσιαστικά, το ερώτημα που τίθεται είναι εάν ο λειτουργός υγείας θα πρέπει να παραγγείλει ή όχι μια διαγνωστική δοκιμασία, η οποία ενδεχομένως να είναι δυσάρεστη, επώδυνη ή και δαπανηρή, αλλά και επιπλέον να μην προσφέρει ουσιώδη πληροφορία για την κατάσταση της υγείας του ασθενούς.^{17,21-23} Η λήψη απόφασης στην προκειμένη περίπτωση είναι δύσκολη και στηρίζεται σε τρία βήματα:⁸

1ο βήμα: Προσδιορισμός του θεραπευτικού ουδού

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες για τον υπολογισμό του θεραπευτικού ουδού. Στην πράξη, δυστυχώς, ο θεραπευτικός ουδός υπολογίζεται, κατά κανόνα, ενορατικά.

2ο βήμα: Προσδιορισμός της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος

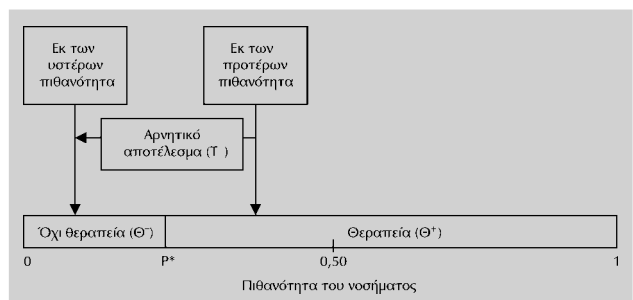
Πρόκειται για την πιθανότητα ενός ασθενούς να πάσχει από ένα συγκεκριμένο νόσημα πριν από την εκτέλεση μιας διαγνωστικής δοκιμασίας (εκ των προτέρων ή πρότερη ή a priori πιθανότητα). Εάν η πρότερη πιθανότητα και ο θεραπευτικός ουδός είναι γνωστά, τότε ο λειτουργός υγείας είναι σε θέση να επιλέξει αν θα προβεί ή όχι σε θεραπευτική παρέμβαση, στηριζόμενος σε επιστημονικά κριτήρια. Έτσι, εάν η πρότερη πιθανότητα του νοσήματος είναι μικρότερη από το θεραπευτικό ουδό, τότε δεν εφαρμόζεται θεραπεία, ενώ εάν η πρότερη πιθανότητα είναι μεγαλύτερη από το θεραπευτικό ουδό, τότε εφαρμόζεται θεραπευτική παρέμβαση.

3ο βήμα: Απόφαση σχετικά με το αν το αποτέλεσμα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας μπορεί να επηρεάσει την εφαρμογή ή όχι μιας θεραπευτικής παρέμβασης

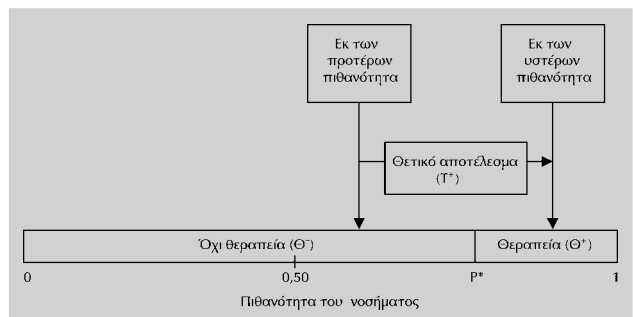
Βασική αρχή της θεωρίας της λήψης των κλινικών αποφάσεων είναι ότι μια διαγνωστική δοκιμασία πρέπει να εκτελείται μόνο εφόσον μπορεί να μεταβάλλει την απόφαση για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς. Η εφαρμογή της αρχής αυτής, στη συγκεκριμένη περίπτωση, συνίσταται στα εξής:^{8,21-23}

- Η διαγνωστική δοκιμασία πρέπει να εκτελείται στην περίπτωση που η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι μεγαλύτερη από το θεραπευτικό ουδό αλλά η εκ των υστέρων πιθανότητα, όταν το αποτέλεσμα της διαγνωστικής δοκιμασίας είναι αρνητικό $P(N^+/T^-)$, αναμένεται να είναι μικρότερη από το θεραπευτικό ουδό (εικ. 2).
- Η διαγνωστική δοκιμασία πρέπει να εκτελείται όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι μικρότερη από το θεραπευτικό ουδό αλλά η εκ των υστέρων πιθανότητα, όταν το αποτέλεσμα της διαγνωστικής δοκιμασίας είναι θετικό $P(N^+/T^+)$, αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από το θεραπευτικό ουδό (εικ. 3).

Η γνώση σχετικά με το αν το αποτέλεσμα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας μεταβάλλει ή όχι την απόφαση για την αντιμετώπιση του ασθενούς στηρίζεται στο θεώρημα του Bayes.⁷ Εάν η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι μεγαλύτερη από το θεραπευτικό ουδό, τότε υπολογίζεται η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος, εφόσον το αποτέλεσμα της διαγνωστικής δοκιμασίας είναι αρνητικό. Εάν, όμως, η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι μικρότερη από την πιθανότητα του θεραπευτικού



Εικόνα 2. Το αρνητικό αποτέλεσμα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας μειώνει την πιθανότητα του νοσήματος, έτσι ώστε να γίνει μικρότερη από το θεραπευτικό ουδό.²



Εικόνα 3. Το θετικό αποτέλεσμα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας αυξάνει την πιθανότητα του νοσήματος, έτσι ώστε να γίνει μεγαλύτερη από το θεραπευτικό ουδό.²

κού ουδού, τότε υπολογίζεται η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος, εφόσον το αποτέλεσμα της διαγνωστικής δοκιμασίας είναι θετικό.

Για παράδειγμα, ένας νεαρός ασθενής με κυνάγχη προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία. Ο γιατρός καλείται να επιλέξει μεταξύ των παρακάτω πράξεων (αποφάσεων):

- Να μη χορηγήσει πενικιλίνη, επειδή πιστεύει ότι η κυνάγχη οφείλεται σε ιό και όχι σε β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο
- Να παραγγείλει καλλιέργεια του επιχρίσματος του φάρυγγα και να χορηγήσει πενικιλίνη, μόνο εάν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι θετικό
- Να χορηγήσει πενικιλίνη χωρίς να παραγγείλει την καλλιέργεια του επιχρίσματος.

Ουσιαστικά, η απόφαση αφορά στην παραγγελία ή μη της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος. Η απόφαση στηρίζεται στα τρία βήματα που προαναφέρθηκαν:⁸

1ο βήμα: Προσδιορισμός του θεραπευτικού ουδού

Ο γιατρός θα αποφασίσει να χορηγήσει πενικιλίνη, εάν η πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας είναι τουλάχιστον 0,20, όταν εκτιμά δηλαδή ότι ο θεραπευτικός ουδός είναι 0,20. Με άλλη διατύπωση, ο γιατρός αποφασίζει να χορηγήσει πενικιλίνη εάν η πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας είναι >0,20 και να μη χορηγήσει πενικιλίνη εάν η πιθανότητά της είναι <0,20. Εφόσον ο θεραπευτικός ουδός εκτιμήθηκε, στη συγκεκριμένη περίπτωση, 0,20, αυτό σημαίνει ότι, εφόσον χορηγηθεί πενικιλίνη χωρίς την πραγματοποίηση της καλλιέργειας, χωρίς, δηλαδή, να είναι γνωστή η πραγματική κατάσταση υγείας του ασθενούς, τότε θα χορηγηθεί εσφαλμένα θεραπεία σε τέσσερις ασθενείς που δεν πάσχουν από στρεπτοκοκκική κυνάγχη, για κάθε ασθενή που πάσχει και του χορηγηθεί ορθά πενικιλίνη. Αν ο θεραπευτικός ουδός εκτιμηθεί ως 0,50, τότε θα χορηγείται εσφαλμένα πενικιλίνη σ' έναν ασθενή που δεν πάσχει, για κάθε ασθενή που πάσχει από στρεπτοκοκκική κυνάγχη και του χορηγείται ορθά πενικιλίνη.

2ο βήμα: Προσδιορισμός της εκ των προτέρων πιθανότητας της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης

Με βάση την κλινική εικόνα του συγκεκριμένου ασθενούς, εκτιμάται ότι η εκ των προτέρων διαγνωστική πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας είναι 0,50. Εφόσον η εκ των προτέρων πιθανότητα (0,50) είναι μεγαλύτερηⁱ από το θεραπευτικό ουδό ($P^*=0,20$), θα πρέπει να χορηγηθεί πενικιλίνη, εκτός και αν το αρνητικό αποτέλεσμα της καλλιέργειας μειώσει την πιθανό-

τητα της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας [$P(N^+/T^-)$] <0,20.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, όπου η εκ των προτέρων πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης είναι μεγαλύτερη από το θεραπευτικό ουδό (εικ. 2), θα πρέπει να βρεθεί η πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης εφόσον το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι αρνητικό [$P(N^+/T^-)$] και να συγκριθεί με το θεραπευτικό ουδό, που είναι 0,20.

Εάν το ποσοστό των αληθώς θετικών (ΠΑΘ)ⁱⁱ αποτελεσμάτων της καλλιέργειας είναι 0,90, το ποσοστό των ψευδώς θετικών (ΠΨΘ) αποτελεσμάτων είναι 0,01 και η εκ των προτέρων πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης [$P(N^+)$] είναι 0,50, τότε, εφαρμόζοντας το θεώρημα του Bayes:

$$P(N^+/T^-) = \frac{P(N^+)P(T^-/N^+)}{P(N^+)P(T^-/N^+) + [1-P(N^+)]P(T^-/N^-)}$$

$$P(N^+/T^-) = \frac{0,50 \times 0,10}{0,50 \times 0,10 + 0,50 \times 0,99}$$

$$P(N^+/T^-) = 0,098$$

προκύπτει ότι η εκ των υστέρων πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης είναι 0,09 και επομένως μικρότερη από το θεραπευτικό ουδό ($P^*=0,20$). Στην περίπτωση αυτή, δεν θα πρέπει να χορηγείται πενικιλίνη. Το αποτέλεσμα, δηλαδή, της καλλιέργειας μετέβαλε την αρχική απόφαση για χορήγηση πενικιλίνης.

Το ερώτημα που τίθεται είναι αν ο γιατρός έπρεπε ή όχι να παραγγείλει την καλλιέργεια του επιχρίσματος. Με βάση τη «θεωρία της προσδοκώμενης χρησιμότητας» (μπαγιεσιανή θεωρία), που θα αναλυθεί στη συνέχεια, ο γιατρός θα έπρεπε να παραγγείλει την καλλιέργεια, εφόσον η πράξη του αυτή θα μεγιστοποιούσε την προσδοκώμενη χρησιμότητα.

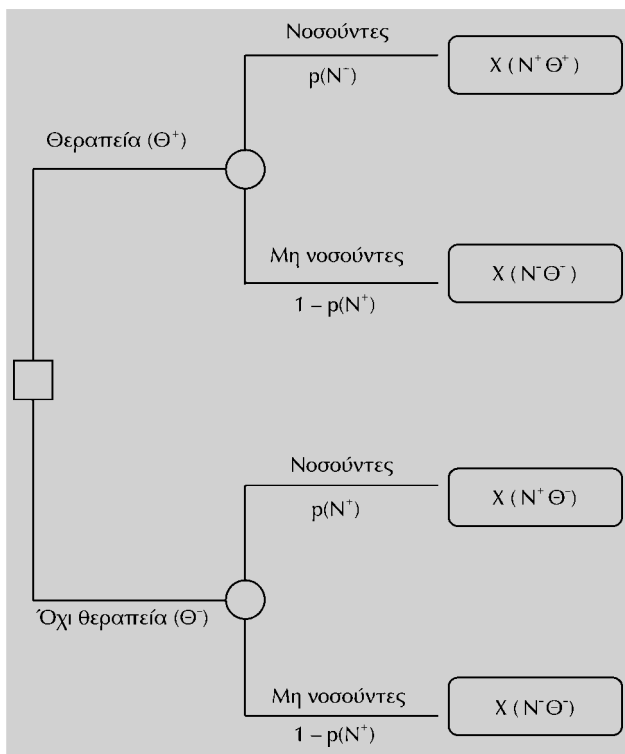
4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΟΥΔΟΣ

Ο θεραπευτικός ουδός, ουσιαστικά, αντανακλά το «όφελος» (benefit) από τη χορήγηση θεραπείας σ' έναν

i Πρέπει να σημειωθεί ότι εάν η εκ των προτέρων πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης ήταν μικρότερη από την πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού, τότε θα έπρεπε να βρεθεί η πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης εφόσον το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ήταν θετικό [$P(N^+/T^+)$] και να συγκριθεί με το θεραπευτικό ουδό.
 ii Τα ποσοστά των «αληθώς» και των «ψευδώς» θετικών αποτελεσμάτων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας φέρονται σήμερα ως θετικές και αρνητικές πιθανοφάνειες (likelihoods).

ασθενή που πάσχει από ένα συγκεκριμένο νόσημα και το «κόστος» (cost) από τη χορήγηση θεραπείας σ' έναν ασθενή που δεν πάσχει από το συγκεκριμένο νόσημα. Στη συνέχεια, θα αναλυθεί η σχέση που συνδέει το θεραπευτικό ουδό με το «καθαρό όφελος» (net benefit ή net gain)¹ και το «καθαρό κόστος» (net cost ή net risk) της χορήγησης ή μη θεραπείας.

Ένας λειτουργός υγείας, αφού λάβει το ιστορικό ενός ασθενούς, πραγματοποιήσει την κλινική εξέταση και συλλέξει όλες τις συναφείς διαγνωστικές δοκιμασίες, καλείται να αποφασίσει ορθολογικά αν θα χορηγήσει ή όχι θεραπεία, χωρίς να είναι βέβαιος αν ο ασθενής πάσχει ή όχι από ένα συγκεκριμένο νόσημα. Η κατάσταση αυτή φαίνεται στο δένδρο απόφασης της εικόνας 4.²



Εικόνα 4. Δένδρο απόφασης σχετικά με τη χορήγηση ή όχι θεραπείας. Η χρησιμότητα των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία συμβολίζεται με $X(N^+Θ^+)$.²

i Ο κίνδυνος της θεραπείας (risk of treatment) εκφράζει τη ζημιά στην υγεία (loss in health), όταν οι μη θεραπευόμενοι μη πάσχοντες από ένα συγκεκριμένο νόσημα ($N^-Θ^-$) συγκρίνονται με τους θεραπευόμενους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα ($N^+Θ^-$). Τονίζεται ότι η χρησιμότητα (ή η αξία) πρέπει να είναι θετική, δηλαδή είναι επιθυμητό να έχουμε $X(N^+Θ^-) > X(N^-Θ^-)$. Το όφελος της θεραπείας εκφράζει το κέρδος στην υγεία όταν οι θεραπευόμενοι πάσχοντες συγκρίνονται με τους μη θεραπευόμενους πάσχοντες. Το κέρδος είναι καθαρό, γιατί πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας.

Με βάση τη θεωρία της προσδοκώμενης χρησιμότητας, επιλέγεται η πράξη που μεγιστοποιεί τη συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα,ⁱⁱ που αποτελεί θεμελιώδη αρχή (κανόνα) της κανονικής (δεοντολογικής) μπαγιεσιανής θεωρίας των αποφάσεων.^{1,7,8}

Η χρησιμότητα ή ο βαθμός προτίμησης ή η υποκειμενική αξία του ασθενούς που πάσχει από ένα ορισμένο νόσημα και υποβάλλεται στην κατάλληλη θεραπεία συμβολίζεται με $X(N^+Θ^+)$, ενώ η χρησιμότητα του συνδυασμού «απουσία νοσήματος-λήψη θεραπείας» συμβολίζεται με $X(N^-Θ^+)$. Οι δύο αυτές καταστάσεις, δηλαδή ($N^+Θ^+$) και ($N^-Θ^+$), είναι οι εκβάσεις στις οποίες προσδίδεται χρησιμότητα. Η προσδοκώμενη χρησιμότητα του συνδυασμού «παρουσία νοσήματος-λήψη θεραπείας» ισούται με $P(N^+) \times X(N^+Θ^+)$, ενώ η προσδοκώμενη χρησιμότητα του συνδυασμού «απουσία νοσήματος-λήψη θεραπείας» ισούται με $[1-P(N^+)] \times X(N^-Θ^+)$. Η συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα της απόφασης να χορηγηθεί θεραπεία ισούται με το άθροισμα των δύο παραπάνω επιμέρους προσδοκώμενων χρησιμοτήτων:

$$X(Θ^+) = P(N^+) \times X(N^+Θ^+) + [1 - P(N^+)] \times X(N^-Θ^+) \quad (1)$$

Η χρησιμότητα που προσδίδει ο ασθενής στο συνδυασμό «παρουσία νοσήματος-μη λήψη θεραπείας» συμβολίζεται με $X(N^+Θ^-)$, ενώ η χρησιμότητα του συνδυασμού «απουσία νοσήματος-μη λήψη θεραπείας» συμβολίζεται με $X(N^-Θ^-)$. Η προσδοκώμενη χρησιμότητα του συνδυασμού «παρουσία νοσήματος-μη χορήγηση θεραπείας» ισούται με $P(N^+) \times X(N^+Θ^-)$, ενώ η προσδοκώμενη χρησιμότητα του συνδυασμού «απουσία νοσήματος-μη λήψη θεραπείας» ισούται με $[1 - P(N^+)] \times X(N^-Θ^-)$. Η συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα της απόφασης να μη χορηγηθεί θεραπεία ισούται με το άθροισμα των δύο παραπάνω επιμέρους προσδοκώμενων χρησιμοτήτων:

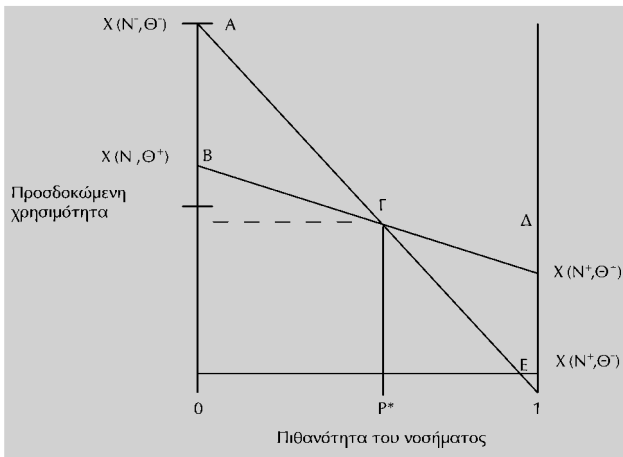
$$X(Θ^-) = P(N^+) \times X(N^+Θ^-) + [1 - P(N^+)] \times X(N^-Θ^-) \quad (2)$$

Από τις ισότητες 1 και 2 προκύπτει ότι η συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα της χορήγησης ή μη θεραπείας εξαρτάται από την πιθανότητα του νοσήματος.

ii Η «υποκειμενική αξία» (subjective value) ή «βαθμός προτίμησης» (degree of preference) του ασθενούς στις διάφορες εκβάσεις φέρεται με τον όρο *χρησιμότητα* (utility). Το γινόμενο της πιθανότητας μιας έκβασης επί τη χρησιμότητά της φέρεται ως προσδοκώμενη χρησιμότητα. Η αρχή της μεγιστοποίησης της προσδοκώμενης χρησιμότητας (principles of maximizing expected utility, MEU) βασίζεται σε ορισμένες παραδοχές, που δεν θα αναπτυχθούν στην ανασκόπηση αυτή. Ο τρόπος υπολογισμού της προσδοκώμενης χρησιμότητας, όχι της έκβασης, αλλά της πράξης που οδηγεί στις διάφορες εκβάσεις, γίνεται είτε με τα δένδρα απόφασης, συνηθέστερα, είτε με τους πίνακες ή μήτρες αποφάσεων (decision matrix).^{8,10} Η γενικότερη ηθική θεωρία φέρεται ως χρησιμοθηρία ή ωφελισμός (utilitarianism).

Οι ισότητες 1 και 2 σε συνάρτηση με την πιθανότητα του νοσήματος $[P(N^+)]$ παρίστανται γραφικά στην εικόνα 5.⁸

Η «μεγιστοποίηση του οφέλους» απαιτεί ο λειτουργός υγείας να επιλέξει την πράξη με τη μεγαλύτερη συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα. Από την εικόνα 5 φαίνεται ότι η επιλογή εξαρτάται από την πιθανότητα του νοσήματος. Όταν η πιθανότητα του νοσήματος είναι μικρή, τότε η μη χορήγηση θεραπείας εμφανίζει την υψηλότερη προσδοκώμενη χρησιμότητα και πρέπει να προτιμάται. Αντιθέτως, όταν η πιθανότητα του νοσήματος είναι μεγάλη, προτιμάται η χορήγηση θεραπείας. Υπάρχει μια πιθανότητα του νοσήματος στην οποία η συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα της χορήγησης θεραπείας ισούται με τη συνολική προσδοκώμενη χρησιμότητα της μη χορήγησης θεραπείας. Στην εικόνα 5, η πιθανότητα αυτή του νοσήματος αντιστοιχεί στο σημείο τομής των ευθειών ΑΕ και ΒΔ. Πρόκειται για το σημείο (Γ), στο οποίο ο αποφασίζων είναι «αδιάφορος»¹ για το αν θα χορηγήσει ή όχι θεραπεία. Πρόκειται, δηλαδή, για την πιθανότητα που φέρεται ως *θεραπευτικός ουδός*.



Εικόνα 5. Προσδοκώμενη χρησιμότητα της απόφασης χορήγησης ή όχι θεραπείας.²

1 Η «αδιαφορία» (indifference) επιλογής μιας εκ των δύο (ή περισσότερων) εναλλακτικών πράξεων αντιστοιχεί στον κανόνα ισότητας (value of equality) ή σχέση σύμπτωσης, που χαρακτηρίζει τις συγκριτικές έννοιες και την εμπειρική τακτική (ordinal) κλίμακα. Η προτίμηση μιας εκ των δυνατών πράξεων αντιστοιχεί στον κανόνα προήγησης. Ο πρώτος κανόνας είναι γνωστός και ως κανόνας E (equality) και ο δεύτερος κανόνας ως κανόνας L (less than), σύμφωνα με την ορολογία του λογικού Carnap.²⁴ Εναλλακτική έννοια της αδιαφορίας είναι η προτίμηση (preference). Η σχέση αδιαφορίας εκφράζει την αδυναμία επιλογής (προτίμησης) μιας εκ των δύο ή περισσότερων πράξεων (ή ενεργειών). Ο όρος «αδιαφορία» χρησιμοποιείται όχι με την κυριολεκτική του σημασία (έλλειψη ενδιαφέροντος), αλλά ως αδυναμία επιλογής.

Είναι προφανές ότι η απόφαση για τη χορήγηση ή μη θεραπείας απαιτεί (α) την εκτίμηση της πιθανότητας του νοσήματος και (β) τη σύγκρισή της με το θεραπευτικό ουδό. Αυτή η μέθοδος λήψης απόφασης είναι σχετικά απλή, καθώς απαιτείται μόνο η γνώση της διαδικασίας εκτίμησης του θεραπευτικού ουδού.

Ο θεραπευτικός ουδός υπολογίζεται από την εξίσωση των ισοτήτων 1 και 2, οπότε:

$$P^* \times X(N^+\Theta^+) + (1 - P^*) \times X(N^-\Theta^+) = P^* \times X(N^+\Theta^-) + (1 - P^*) \times X(N^-\Theta^-) \quad (3)$$

$$P^* \times [X(N^+\Theta^-) - X(N^-\Theta^-)] = (1 - P^*) \times [X(N^-\Theta^+) - X(N^+\Theta^+)] \quad (4)$$

Από τις ισότητες 3 και 4 προκύπτει η παρακάτω ισότητα:

$$\frac{P^*}{1 - P^*} = \frac{X(N^-\Theta^-) - X(N^-\Theta^+)}{X(N^+\Theta^+) - X(N^+\Theta^-)} \quad (5)$$

Η διαφορά χρησιμότητων μεταξύ θεραπείας και μη θεραπείας των μη πασχόντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα (N^-) ονομάζεται «καθαρό κόστος» (net cost) της θεραπείας ή κίνδυνος της θεραπείας (risk of treatment) και συμβολίζεται με C, οπότε:¹⁻⁴

$$C = X(N^-\Theta^-) - X(N^-\Theta^+) \quad (6)$$

Η διαφορά χρησιμότητων μεταξύ θεραπείας και μη θεραπείας των πασχόντων από ένα συγκεκριμένο νόσημα ονομάζεται «καθαρό όφελος» (net benefit) της θεραπείας και συμβολίζεται με B, οπότε:¹⁻⁴

$$B = X(N^+\Theta^+) - X(N^+\Theta^-) \quad (7)$$

Έτσι, η ισότητα 3, με βάση τις ισότητες 6 και 7, μετατρέπεται ως εξής:

$$\frac{P^*}{1 - P^*} = \frac{C}{B}$$

$$P^* = \frac{C}{C + B} \quad (8)$$

Η ισότητα 8 είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα, καθώς δείχνει ότι ο θεραπευτικός ουδός επηρεάζεται από το «καθαρό κόστος» και το «καθαρό όφελος» μιας θεραπείας. Ο θεραπευτικός ουδός είναι χαμηλός, όταν το όφελος για τους πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα (π.χ. στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα) είναι μεγάλο και το κόστος για τους ασθενείς που δεν πάσχουν από το συγκεκριμένο νόσημα (π.χ. ιογενής φαρυγγίτιδα) είναι μικρό. Αντιθέτως, ο θεραπευτικός ουδός είναι υψηλός, όταν το κόστος για τους «μη ασθενείς» είναι μεγάλο και το όφελος για τους πραγματικούς ασθενείς είναι μικρό.

Ο θεραπευτικός ουδός επιτρέπει τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που στηρίζονται σε ορθολογικά κριτή-

ρια. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 5, η γνώση του θεραπευτικού ουδού και της πιθανότητας του νοσήματος παρέχει τη δυνατότητα να επιλεγεί η πράξη που μεγιστοποιεί την προσδοκώμενη χρησιμότητα.

5. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΟΥΔΟΥ

Τονίζεται και πάλι ότι θεραπευτικός ουδός είναι η πιθανότητα του νοσήματος πέραν της οποίας η προσδοκώμενη χρησιμότητα της θεραπείας υπερβαίνει την προσδοκώμενη χρησιμότητα της μη θεραπείας. Η εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού μπορεί να γίνει με τέσσερις τρόπους:⁸

5.1. Διαισθητική ή ενορατικήⁱ εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού

Καταρχήν, εκτιμώνται οι κίνδυνοιⁱⁱ που θα προκύψουν αν εφαρμοστεί η θεραπευτική παρέμβαση στους μη πάσχοντες από ένα συγκεκριμένο νόσημα ή αν δεν εφαρμοστεί θεραπευτική παρέμβαση στους πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα. Στη συνέχεια, προσδιορίζεται η πιθανότητα εκείνη του νοσήματος, όπου ο λειτουργός υγείας δεν μπορεί να αποφασίσει (παραμένει δηλαδή «αδιάφορος») αν θα εφαρμόσει ή όχι τη θεραπευτική παρέμβαση. Ο διαισθητικός καθορισμός της τιμής του θεραπευτικού ουδού επιβάλλει τον έλεγχο της ισχύος της παραδοχής αυτής. Η ερώτηση που τίθεται σ' έναν επιστήμονα υγείας είναι «εάν δεν θα πραγματοποιούσε όντως τη θεραπευτική παρέμβαση εφόσον η πιθανότητα του νοσήματος ήταν μικρότερη από την πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού, ή εάν θα πραγματοποιούσε όντως τη θεραπευτική παρέμβαση εάν η πιθανότητα του νοσήματος ήταν μεγαλύτερη από την πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού».

5.2. Διαισθητική εκτίμηση του λόγου «κόστους/οφέλους» (C/B) μιας θεραπευτικής απόφασης

Με τον τρόπο αυτό συγκρίνεται διαισθητικά το «καθαρό κόστος» της χορήγησης θεραπείας στους μη πάσχοντες με το «καθαρό όφελος» της χορήγησης θερα-

πείας στους πάσχοντες. Από τη σύγκριση αυτή προκύπτει ο λόγος «κόστους-οφέλους». Γνωρίζοντας το λόγο «κόστους-οφέλους» και χρησιμοποιώντας την ισότητα 8 είναι δυνατόν να εκτιμηθεί ο θεραπευτικός ουδός:

$$P^* = \frac{C}{C+B}$$

$$P^* = \frac{\frac{C}{B}}{\frac{C}{B} + \frac{B}{B}}$$

$$P^* = \frac{\frac{C}{B}}{1 + \frac{C}{B}} \quad (9)$$

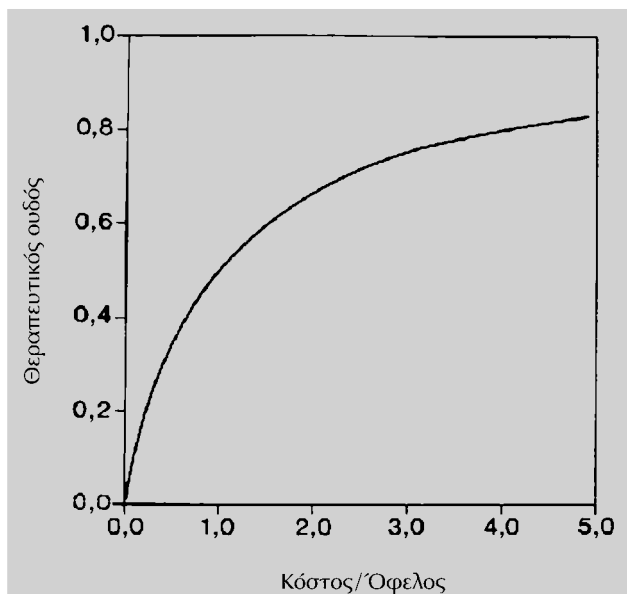
Για παράδειγμα, ένας ασθενής υποφέρει από κεφαλαλγία και εμφανίζει προοδευτική ημιπληγία. Εγείρεται η υπόνοια της ύπαρξης όγκου του εγκεφάλου και το ενδεχόμενο χειρουργικής παρέμβασης. Το *όφελος της θεραπευτικής παρέμβασης* αφορά στον ασθενή που πραγματικά πάσχει από όγκο του εγκεφάλου. Εάν ο ασθενής έχει όντως όγκο του εγκεφάλου και δεν χειρουργηθεί, τότε η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα δυσμενής. Αλλά και η εφαρμογή της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να μην επιφέρει ίαση ή ακόμη μπορεί να θεραπεύσει τον ασθενή αφήνοντάς του μόνιμη αναπηρία. Το *κόστος της θεραπευτικής παρέμβασης* αφορά στους μη ασθενείς, δηλαδή αρρώστους που δεν πάσχουν από όγκο του εγκεφάλου, αλλά υποφέρουν από κεφαλαλγία και εμφανίζουν προοδευτική ημιπληγία. Η εκτέλεση της χειρουργικής επέμβασης στην περίπτωση αυτή μπορεί να επιφέρει μόνιμη αναπηρία και πόνο, ενώ συγχρόνως είναι και εξαιρετικά δαπανηρή.

Εάν ο λόγος «κόστους-οφέλους» εκτιμηθεί ίσος προς 1:4, τότε, με βάση την ισότητα 9, ο θεραπευτικός ουδός ισούται με 0,20. Επομένως, στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροχειρουργός θα πρέπει να προτείνει την πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης, αφού η πιθανότητα ύπαρξης όγκου του εγκεφάλου είναι >0,20.

Η σχέση που συνδέει το θεραπευτικό ουδό με το λόγο κόστους-οφέλους φαίνεται στην εικόνα 6. Όσο αυξάνεται ο λόγος κόστους-οφέλους, τόσο μικρότερη μεταβολή παρουσιάζει ο θεραπευτικός ουδός. Η αύξηση, μάλιστα, του λόγου πέραν του 5 προκαλεί ελάχιστη αύξηση του θεραπευτικού ουδού. Επιπλέον, όταν ο λόγος κόστους-οφέλους ισούται με τη μονάδα, τότε ο θεραπευτικός ουδός ισούται με 0,50. Επομένως, όταν το «καθαρό όφελος» μιας θεραπευτικής παρέμβασης είναι μεγαλύτερο από το «καθαρό κόστος», τότε ο θεραπευτικός

i Ενόραση ή διαίσθηση (intuition): Οτιδήποτε μπορεί να συλληφθεί κατά τρόπο άμεσο. Η ενορατική γνώση αντιδιαστέλλεται προς τη γνώση που αποτελεί διασκεπτική ενέργεια του νου.

ii Κίνδυνος (risk):²⁵⁻²⁷ Είναι πιθανότητα, δηλαδή θεωρητική έννοια, και αναφέρεται στη μελλοντική εμφάνιση δυσάρεστων συμβάντων (ανεπιθύμητων ενεργειών ή επιπλοκών). Η εκτίμηση του θεωρητικού αυτού μέτρου συχνότητας γίνεται από εμπειρικά μέτρα (επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός) και εκφράζεται πάντοτε στον εννεωτό. Ο κίνδυνος είναι και όχι ήταν.



Εικόνα 6. Διαγραμματική απεικόνιση της σχέσης μεταξύ του θεραπευτικού ουδού και του λόγου του καθαρού κόστους προς το καθαρό όφελος μιας θεραπευτικής παρέμβασης.²

ουδός είναι <0,50, ενώ όταν το «καθαρό κόστος» είναι μεγαλύτερο από το «καθαρό όφελος», τότε ο θεραπευτικός ουδός είναι >0,50.

5.3. Εκτίμηση με τη χρησιμοποίηση του προσδόκιμου ζωής

Ο θεραπευτικός ουδός συνδέεται με το «καθαρό κόστος» και το «καθαρό όφελος» μιας θεραπείας με την ισότητα $P^* = \frac{C}{C+B}$, όπου $C=X(N^+\Theta^-)-X(N^+\Theta^+)$ και $B=X(N^+\Theta^+)-X(N^+\Theta^-)$. Με βάση το κριτήριο της «προσδοκώμενης χρησιμότητας», επιλέγεται η πράξη που μεγιστοποιεί την προσδοκώμενη χρησιμότητα του ασθενούς. Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιείται η χρησιμότητα ή, αλλιώς, ο βαθμός προτίμησης που προσδίδει ο ασθενής στις διάφορες καταστάσεις, για να καθοριστεί το κόστος και το όφελος μιας θεραπείας. Το πλεονέκτημα αυτό χάνεται όταν χρησιμοποιείται το *προσδόκιμο ζωής* (life expectancy) για τον υπολογισμό του κόστους και του οφέλους μιας θεραπείας. Το προσδόκιμο ζωήςⁱ δεν αποτελεί μέτρο της προτίμησης του ασθενούς, εκτός εάν υποθεθεί ότι η διάρκεια ζωής είναι ισοδύναμα προτιμυτέα σε κάθε κατάσταση. Η χρήση του προσδόκιμου ζωής για την

εκτίμηση του κόστους και του οφέλους μιας θεραπείας εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να προσδώσουν χρησιμότητες στις διάφορες καταστάσεις (όπως π.χ. μικρά παιδιά ή ασθενείς σε κώμα ή ασθενείς με ψυχικές διαταραχές).

Ένας νευροχειρουργός, π.χ., είναι υποχρεωμένος να χρησιμοποιήσει το προσδόκιμο ζωής για την εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού στην περίπτωση που η διανοητική κατάσταση του ασθενούς δεν επιτρέπει στον ίδιο να προσδώσει χρησιμότητες στις διάφορες καταστάσεις. Ο νευροχειρουργός, δηλαδή, θα πρέπει να εκτιμήσει (α) την περιεχειρτητική θνητότητα (π.χ. 0,03), (β) το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης των ασθενών με όγκο του εγκεφάλου στους οποίους δεν εφαρμόζεται θεραπεία (π.χ. 0,10) και (γ) το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης των ασθενών στους οποίους εφαρμόζεται θεραπεία (π.χ. 0,63). Το προσδόκιμο ζωής εκείνων που δεν έχουν όγκο του εγκεφάλου και δεν εφαρμόζεται θεραπεία εκτιμάται ότι είναι 21 έτη. Χρησιμοποιώντας την εκθετική προσέγγιση του προσδόκιμου ζωής (βλ. παράρτημα), ο νευροχειρουργός εκτιμά ότι το προσδόκιμο ζωής για τους διάφορους συνδυασμούς «νοσήματος-θεραπείας» είναι εκείνο που φαίνεται στον πίνακα 1.

Η εφαρμογή χειρουργικής επέμβασης αφαίρεσης του όγκου συμβολίζεται με Θ^+ , ενώ η παρουσία όγκου του εγκεφάλου συμβολίζεται με N^+ .

Έτσι, χρησιμοποιώντας το προσδόκιμο ζωής (ΠΖ), το «καθαρό κόστος» της θεραπείας ισούται με:

$$C = \text{ΠΖ}(N^+\Theta^-) - \text{ΠΖ}(N^+\Theta^+) = 21 - 20 = 1$$

ενώ το «καθαρό όφελος» της θεραπείας ισούται με:

$$B = \text{ΠΖ}(N^+\Theta^+) - \text{ΠΖ}(N^+\Theta^-) = 11 - 2,2 = 8,8$$

Επομένως, ο θεραπευτικός ουδός ισούται με:

$$P^* = \frac{C}{C+B} = \frac{1}{1+8,8} = 0,099$$

Η χρήση του προσδόκιμου ζωής για την εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού προϋποθέτει ότι όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί «νοσήματος-θεραπείας» θα ήταν ισοδύνα-

Πίνακας 1. Προσδόκιμο ζωής σε έτη για κάθε συνδυασμό «νοσήματος-θεραπείας» που υπολογίστηκε με την εκθετική εξίσωση.

Συνδυασμοί «νοσήματος-θεραπείας»	Προσδόκιμο ζωής (έτη)
$N^+\Theta^+$	11
$N^+\Theta^-$	2,2
$N^-\Theta^-$	21
$N^-\Theta^+$	20

ⁱ Το προσδόκιμο ζωής (life expectancy) είναι ο μέσος χρόνος ζωής (συνήθως σε έτη) ενός ατόμου σε μια συγκεκριμένη ηλικία και δεν πρέπει να συγχέεται με την επιβίωση (survival), που είναι ποσοστό (καθαρός αριθμός).⁸

μα προτιμητέοι από τον ασθενή, καθώς και ότι κάθε έτος ζωής σε καθέναν από τέσσερις δυνατούς συνδυασμούς είναι ισοδύναμα προτιμητέο. Προφανώς, καμιά από τις δύο αυτές προϋποθέσεις δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Για το λόγο αυτόν, απαιτείται να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια για τον υπολογισμό του «καθαρού οφέλους» και του «καθαρού κόστους» μιας θεραπείας στηριζόμενοι στο βαθμό προτίμησης που προσδίδει ο ασθενής στις διάφορες καταστάσεις, στηριζόμενοι δηλαδή στη χρησιμότητα. Εάν ο ασθενής, εξαιτίας της κατάστασης της υγείας του, δεν μπορεί να προσδώσει χρησιμότητες στις διάφορες καταστάσεις, τότε αυτό θα πρέπει να γίνει από κάποιο συγγενή ή φίλο του ή ακόμη και από το θεράποντα γιατρό.

5.4. Εκτίμηση με βάση τις χρησιμότητες των διαφόρων συνδυασμών «νοσήματος και θεραπείας»

Η καλύτερη εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού επιτυγχάνεται εάν ληφθούν υπόψη οι χρησιμότητες που προσδίδει ο ασθενής στους διάφορους συνδυασμούς «νοσήματος-θεραπείας». Ο θεραπευτικός ουδός συνδέεται με το «καθαρό κόστος» και το «καθαρό όφελος» μιας θεραπείας, που αποτελούν διαφορές σταθμισμένων χρησιμοτήτων, έτσι ώστε δεν υπάρχει ανάγκη να διατυπωθούν υποθέσεις για τις προτιμήσεις του ασθενούς σχετικά με τη διάρκεια (ή προσδόκιμο) ζωής.

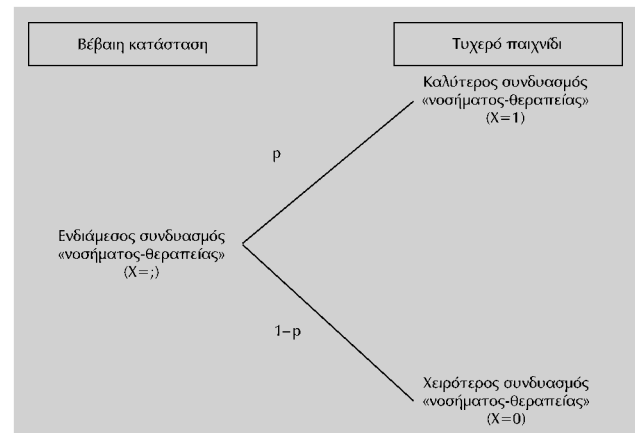
Για παράδειγμα, άνδρας ηλικίας 55 ετών προσέρχεται με υποψία όγκου του εγκεφάλου. Οι πιθανοί συνδυασμοί «νοσήματος-θεραπείας» είναι οι εξής:

- N⁺Θ⁻: Ο ασθενής δεν έχει όγκο του εγκεφάλου και δεν πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση. Το προσδόκιμο ζωής του είναι 21 έτη.
- N⁺Θ⁺: Ο ασθενής δεν έχει όγκο του εγκεφάλου, αλλά πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση. Εάν ο ασθενής δεν πεθάνει κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τότε το προσδόκιμο ζωής του είναι 21 έτη.
- N⁻Θ⁻: Ο ασθενής έχει όγκο του εγκεφάλου, αλλά δεν πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση. Το προσδόκιμο ζωής του είναι 2 έτη.
- N⁻Θ⁺: Ο ασθενής έχει όγκο του εγκεφάλου και πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση. Εάν ο ασθενής δεν πεθάνει κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τότε η πιθανότητα ίασης είναι 0,48, οπότε και στην περίπτωση αυτή το προσδόκιμο ζωής είναι 21 έτη. Αν δεν υπάρξει ίαση, τότε το προσδόκιμο ζωής είναι 2 έτη.

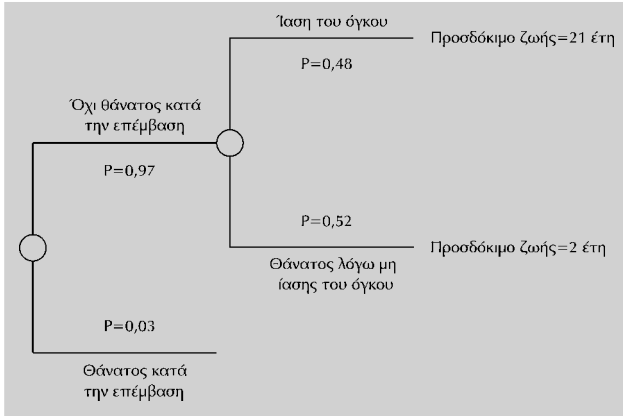
Στους συνδυασμούς (N⁺Θ⁺ και N⁻Θ⁺) το τελικό αποτέλεσμα είναι αβέβαιο, καθώς ο ασθενής είναι δυνατόν είτε να πεθάνει κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμ-

βασης είτε να μην πεθάνει (οπότε το προσδόκιμο ζωής είναι 21 έτη) είτε, τέλος, να μην πεθάνει αλλά και να μην ιαθεί ο όγκος του εγκεφάλου (οπότε το προσδόκιμο ζωής είναι 2 έτη). Υπάρχουν δύο τρόποι εκτίμησης της χρησιμότητας που προσδίδει ο ασθενής στους συνδυασμούς αυτούς.

- *Πρώτος τρόπος εκτίμησης της χρησιμότητας:* Καταγράφεται η αναμενόμενη πορεία κάθε συνδυασμού «νοσήματος-θεραπείας» και διαπιστώνεται η «πιθανότητα αδιαφορίας» (indifference probability) του ασθενούς με βάση το «πρότυπο τυχερό παιχνίδι αναφοράς» (standard reference gamble) (εικ. 7). Το πρόβλημα σε μια τέτοια περίπτωση είναι ότι ορισμένοι συνδυασμοί «νοσήματος-θεραπείας» είναι εξαιρετικά σύνθετοι. Στο προαναφερθέν παράδειγμα, στο συνδυασμό N⁺Θ⁺ υπάρχει αβεβαιότητα για το αν θα πεθάνει ή όχι ο ασθενής κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και για το αν η επέμβαση θα οδηγήσει σε ίαση ή όχι. Είναι προφανές ότι είναι εξαιρετικά δύσκολο για έναν ασθενή να λάβει υπόψη του όλες αυτές τις παραμέτρους.
- *Δεύτερος τρόπος εκτίμησης της χρησιμότητας:* Χρησιμοποιούνται τα δένδρα αποφάσεων, όπου οι κόμβοι τύχης απεικονίζουν την αβεβαιότητα (πιθανότητα) των διαφόρων συνδυασμών «νοσήματος-θεραπείας». Οι πιθανότητες στους κόμβους τύχης προσδίδονται είτε με βάση την κλινική εμπειρία του λειτουργού υγείας είτε από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Στην εικόνα 8 απεικονίζονται οι πιθανές εκβάσεις του συνδυασμού N⁺Θ⁺ για τον ασθενή με όγκο του εγκεφάλου. Οι πιθανές εκβάσεις για το συνδυασμό αυτόν είναι: θάνατος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ίαση του όγκου του εγκεφάλου (προσδόκιμο ζωής=21



Εικόνα 7. «Πρότυπο τυχερό παιχνίδι αναφοράς» για την εκτίμηση της χρησιμότητας ενός συνδυασμού «νοσήματος-θεραπείας».²

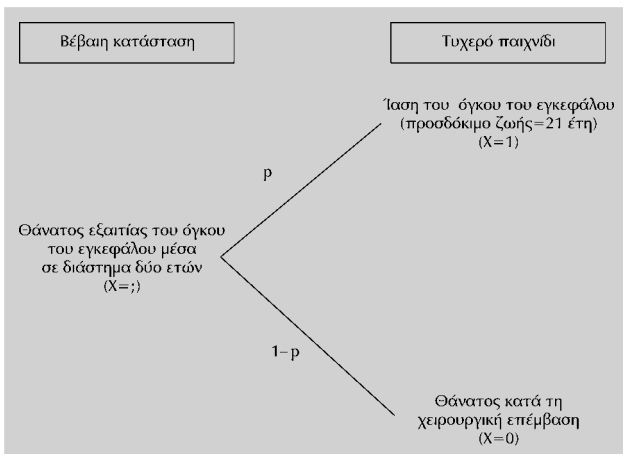


Εικόνα 8. Πιθανές εκβάσεις της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενή με όγκο του εγκεφάλου.²

έτη), μη ίαση του όγκου του εγκεφάλου και επακόλουθος θάνατος (προσδόκιμο ζωής=2 έτη).

Η εκτίμηση της χρησιμότητας των τριών αυτών πιθανών εκβάσεων απλοποιείται ιδιαίτερα με τη χρήση του «πρότυπου τυχερού παιχνιδιού» (εικ. 9). Στο «πρότυπο τυχερό παιχνίδι αναφοράς» δεν υπάρχουν αβεβαιότητες ή τυχαία γεγονότα.

Αφού εκτιμηθεί η χρησιμότητα για κάθε πιθανή έκβαση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα δένδρα αποφάσεων που απεικονίζουν τους συνδυασμούς «νοσήματος-θεραπείας». Για τον υπολογισμό της προσδοκώμενης χρησιμότητας κάθε συνδυασμού «νοσήματος-θεραπείας» απαιτείται ο υπολογισμός της προσδοκώμενης χρησιμότητας σε κάθε κόμβο τύχης, εργαζόμενοι στο δένδρο απόφασης από δεξιά προς τα αριστερά.



Εικόνα 9. «Πρότυπο τυχερό παιχνίδι αναφοράς» για την εκτίμηση της χρησιμότητας μιας πιθανής έκβασης (μη ίαση και επακόλουθος θάνατος) σε περίπτωση πραγματοποίησης χειρουργικής επέμβασης σε ασθενή με όγκο του εγκεφάλου.²

Το πλεονέκτημα του δεύτερου τρόπου εκτίμησης της χρησιμότητας είναι ότι οι τρόποι εκτίμησης της χρησιμότητας είναι εύκολα κατανοητοί από τον ασθενή. Βέβαια, ο τρόπος αυτός δεν είναι ιδιαίτερα εύχρηστος, όταν οι πιθανές εκβάσεις είναι πολλές και απαιτείται η εκτίμηση πολλών χρησιμοτήτων. Πάντως, ο δεύτερος αυτός τρόπος προτιμάται, συχνά, για την επίλυση των περισσότερων κλινικών προβλημάτων.

Η εκτίμηση του θεραπευτικού ουδού με τη χρήση του δεύτερου τρόπου πραγματοποιείται με τα παρακάτω πέντε βήματα:

1ο βήμα: Καταγραφή των πιθανών εκβάσεων κάθε συνδυασμού «νοσήματος-θεραπείας»

Εάν ένας συνδυασμός «νοσήματος-θεραπείας» έχει περισσότερες της μίας εκβάσεις, τότε απαιτείται η κατασκευή του κατάλληλου δένδρου απόφασης και η απόδοση χρησιμοτήτων σε κάθε κόμβο τύχης.

2ο βήμα: Εκτίμηση της χρησιμότητας κάθε πιθανής έκβασης, που επιτυγχάνεται ως εξής:

- Καταγραφή κάθε πιθανής έκβασης
- Ιεραρχική κατάταξη των εκβάσεων με βάση το βαθμό προτίμησης
- Στην προτιμότερη έκβαση προσδίδεται χρησιμότητα ίση με τη μονάδα, ενώ στη λιγότερο προτιμητέα έκβαση προσδίδεται χρησιμότητα ίση με το μηδέν
- Δημιουργία του «πρότυπου τυχερού παιχνιδιού αναφοράς» για κάθε ενδιάμεση έκβαση
- Δημιουργία του κατάλληλου σεναρίου για κάθε «πρότυπο τυχερό παιχνίδι αναφοράς»
- Για κάθε «πρότυπο τυχερό παιχνίδι αναφοράς», καθορισμός των συνθηκών της αδιαφορίας μεταξύ του τυχερού παιχνιδιού και της βέβαιης κατάστασης
- Επίλυση ως προς την άγνωστη χρησιμότητα των ενδιάμεσων εκβάσεων.

*3ο βήμα: Υπολογισμός της προσδοκώμενης χρησιμότητας για κάθε συνδυασμό «νοσήματος-θεραπείας»: $X(N^*Θ^*)$, $X(N^*Θ^-)$, $X(N^-Θ^*)$ και $X(N^-Θ^-)$*

Εάν ένας συνδυασμός «νοσήματος-θεραπείας» έχει μόνο μία έκβαση, τότε χρησιμοποιείται η χρησιμότητα αυτής της έκβασης, όπως μετρήθηκε στο δεύτερο βήμα. Εάν, όμως, υπάρχουν διάφορες εκβάσεις για ένα συνδυασμό «νοσήματος-θεραπείας», τότε αντικαθίστανται οι χρησιμότητές τους (όπως μετρήθηκαν στο δεύτερο βήμα) στο δένδρο αποφάσεων (που κατασκευάστηκε στο πρώτο βήμα) που απεικονίζει το συγκεκριμένο συνδυασμό «νοσήματος-θεραπείας». Για τον υπολογισμό της προσδοκώμενης χρησιμότητας του συγκεκριμένου συνδυασμού «νοσήματος-θεραπείας» υπολογίζεται η προσδο-

κόμενη χρησιμότητα σε κάθε κόμβο τύχης, εργαζόμενοι στο δένδρο απόφασης από δεξιά προς τα αριστερά.

4ο βήμα: Υπολογισμός του «καθαρού κόστους» και του «καθαρού οφέλους» μιας θεραπείας

$$B = X(N^+\Theta^+) - X(N^+\Theta^-)$$

$$C = X(N^-\Theta^-) - X(N^-\Theta^+)$$

5ο βήμα: Υπολογισμός του θεραπευτικού ουδού

$$P^* = \frac{C}{C+B}$$

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Όπως προαναφέρθηκε, η πιθανότητα του νοσήματος και οι πιθανότητες των εκβάσεων είναι συνάρτηση τόσο της φύσης του νοσήματος όσο και του είδους της θεραπευτικής απόφασης που θα ληφθεί. Η παρουσία ή όχι ενός συγκεκριμένου νοσήματος σε έναν άρρωστο αντιστοιχεί στην «κατάσταση της πραγματικότητας» (state of world) της γενικής θεωρίας των αποφάσεων. Η κατάσταση αυτή δεν είναι γνωστή αλλά μπορεί να πιθανολογηθεί. Κρίθηκε σκόπιμο να συμπεριληφθούν σε παράρτημα λίγα στοιχεία της υποκειμενικής θεωρίας της πιθανότητας όπως και παραδείγματα υπολογισμού του προσδόκιμου ζωής, ως υποκατάστατου της χρησιμότητας, όταν είναι γνωστό ένα ορισμένο ποσοστό επιβίωσης.

6.1. Υποκειμενική πιθανότητα του νοσήματος

Η θεωρία των πιθανοτήτων έχει, ως γνωστόν, μια μαθηματική πλευρά και μια φιλοσοφική (ή πλευρά θεμελίωσης). Η πρώτη σημαντική ανάπτυξη της μαθηματικής πλευράς της πιθανότητας έλαβε χώρα το δεύτερο ήμισυ του 17ου αιώνα και στη συνέχεια αναπτύχθηκε αλματώδως, ώστε σήμερα να χρησιμοποιείται σε όλους σχεδόν τους επιστημονικούς κλάδους. Η αξιωματική της διατύπωση έγινε από τον Κολμογορον το 1933.

Ενώ στη μαθηματική προσέγγιση της έννοιας της πιθανότητας οι αποκλίσεις είναι περιορισμένες και όχι σημαντικές, αντίθετα η ερμηνευτική προσέγγιση παρουσιάζει τέτοιες διαφορές, ώστε να υποστηρίζεται ότι δεν πρόκειται για μία αλλά για περισσότερες, τουλάχιστον δύο, τελείως διαφορετικές έννοιες, για τις οποίες απαιτούνται διαφορετικοί όροι για να αποφεύγεται η σύγχυση.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι διάφορες θεωρίες (ερμηνείες) των πιθανοτήτων και οι κυριότεροι εκπρόσωποί τους. Λεπτομερής ανάπτυξη των θεωριών υπάρχει σε διάφορα βιβλία μαθηματικής στατιστικής, αλλά και ιδιαίτερα σαφής ανάπτυξη περιέχεται στο βιβλίο “Philosophical theories of probability” του D. Gillies (2000).

Η εκτίμηση της πρότερης πιθανότητας ενός νοσήματος, αλλά και του θεραπευτικού οδού, όταν γίνεται ενορατικά αναφέρεται στην υποκειμενική ερμηνεία της πιθανότητας, της οποίας τα κύρια σημεία συνοψίζονται ως εξής: Η υποκειμενική θεωρία (subjective theory) της πιθανότητας προτάθηκε ανεξάρτητα, αλλά το ίδιο χρονικό διάστημα, από τον Frank Ramsey (1903–1930) στο Cambridge και τον Bruno de Finetti (1906–1985) στην Ιταλία. Η βασική της διαφορά από τη λογική θεωρία, με την οποία συχνά συγχέεται, είναι ότι η λογική θεωρία βασίζεται στον ορθολογικό βαθμό πεποίθησης (rational degree of belief), που με βάση την ένδειξη (evidence) προσδίδει κάποιος σε μια υπόθεση (hypothesis) και επομένως είναι ο ίδιος στα ορθολογικά σκεπτόμενα άτομα, ενώ, αντίθετα, η υποκειμενική θεωρία εγκαταλείπει την παραδοχή της ορθολογικότητας και καταφεύγει στη συναίνεση. Σύμφωνα δηλαδή με την υποκειμενική θεωρία, διαφορετικά άτομα, παρόλο ότι δρουν ορθολογικά και διαθέτουν τις ίδιες ενδείξεις, προσδίδουν διαφορετικούς βαθμούς πεποίθησης σε μια υπόθεση. Η πιθανότητα ορίζεται ως ο βαθμός πεποίθησης ενός συγκεκριμένου ατόμου και όχι γενικά ως η πιθανότητα της υπόθεσης.

Η μαθηματική θεωρία των πιθανοτήτων θεωρεί τις πιθανότητες αριθμούς στο διάστημα 0–1. Επομένως, η υποκειμενική θεωρία, για να αποτελεί ικανοποιητική ερμηνεία του μαθηματικού λογισμού, θα πρέπει να βρει τρόπο μέτρησης του βαθμού πεποίθησης ενός ατόμου ότι κάποιο συμβάν θα λάβει χώρα ή ήδη υφίσταται. Ο τρόπος αυτός μέτρησης για τους εισηγητές της θεωρίας είναι η μέθοδος του στοιχήματος (betting). Ο τρόπος αυτός ορθολογικής μέτρησης της ισχύος της πεποίθησης ισχύει στις περισσότερες, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις. Σε μια περίπτωση, π.χ., στοιχήματος (betting situation) όπου ο κ. Χ είναι διατεθειμένος να στοιχηματίσει με ένα ορισμένο πηλίκο στοιχήματος για ένα συμβάν E (betting quotient on E), το πηλίκο αυτό θεωρείται

Πίνακας 2. Θεωρίες (ερμηνείες) των πιθανοτήτων και οι κυριότεροι εκπρόσωποί τους.

1. Κλασική θεωρία (The classical theory), Laplace PS
2. Λογική θεωρία (The logical theory), Keynes JM, Jeffreys H, Carnap R
3. Υποκειμενική θεωρία (The subjective theory), Ramsey F, de Finetti BR
4. Θεωρία της σχετικής συχνότητας (The frequency theory), von Mises R, Reichenbach H
5. Θεωρία της τάσης (The propensity theory), Miller HD, Popper K, Fetzer JH
6. Διυποκειμενική (πλουραλιστική) θεωρία (Intersubjective), Gillies D

μέτρο του βαθμού πεποίθησης στο E. Το σύνολο των πηλίκων στοιχημάτων είναι συνεκτικό (coherent), εάν και μόνο εάν τα πηλικά ικανοποιούν τα αξιώματα των πιθανοτήτων.

6.2. Εκτίμηση του προσδόκιμου ζωής με τη μέθοδο της εκθετικής προσέγγισης

Ο υπολογισμός του προσδόκιμου ζωής με βάση τη φερόμενη ως «φθίνουσα εκθετική προσέγγιση του προσδόκιμου ζωής» (decreasing exponential approximation of life expectancy ή με το ακρωνύμιο DEALE) ή απλώς «εκθετική προσέγγιση» στηρίζεται στην παρακάτω εξίσωση:

$$CI = 1 - e^{-(ID \times T)} \tag{10}$$

όπου CI=Θνητότητα ή αθροιστική επίπτωση του θανάτου ή επίπτωση-ποσοστό του θανάτουⁱ
 ID=Επίπτωση-πυκνότητα του θανάτουⁱⁱ
 T=Διάρκεια παρακολούθησης

Κρίσιμης σημασίας για την κατανόηση της σχέσης προσδόκιμου ζωής (life expectancy, LE) και θνητότητας (CI ή IP) είναι ότι η επίπτωση-πυκνότητα (ID) ισούται με:

$$ID = \frac{d}{PT} = \frac{\text{θάνατοι}}{\text{πληθυσμο-χρόνος}}$$

όπου πληθυσμο-χρόνος (PT) είναι το άθροισμα της διάρκειας ζωής των ατόμων που παρακολούθηθηκαν.

Εάν η επίπτωση-πυκνότητα (ID) του θανάτου ισούται π.χ. με 0,0476 (έτος)⁻¹, τότε το προσδόκιμο ζωής είναι 21 έτη, δηλαδή το αντίστροφο της επίπτωσης-πυκνότητας $\left(\frac{10000}{476} = 21 \text{ έτη} \right)$.

Το πρόβλημα είναι ο υπολογισμός της επίπτωσης-πυκνότητας του θανάτου, όταν είναι γνωστή η πενταετής επιβίωση, όπως στο παράδειγμα των πασχόντων από όγκο του εγκεφάλου που δεν υποβάλλονται σε θερα-

πεία. Εάν η πενταετής επιβίωση είναι π.χ. 0,10, τότε η πενταετής θνητότητα είναι 0,90. Η θνητότητα (case fatality rate) είναι ποσοστό και, επειδή ο θάνατος είναι συμβάν, πρόκειται για επίπτωση-ποσοστό.

Άρα, η επίπτωση-ποσοστό του θανάτουⁱⁱⁱ (0,90) ισούται με:

$$0,90 = 1 - e^{-(ID \times T)}$$

$$0,10 = e^{-(ID \times T)}$$

$$\ln 0,10 = -(ID \times T)$$

Επειδή T=5 έτη, προκύπτει ότι:

$$-2,3025 = -(ID \times 5)$$

Άρα, η επίπτωση-πυκνότητα του θανάτου ισούται με $\frac{2,3025}{5} = 0,4605$ (έτος)⁻¹ και το προσδόκιμο ζωής του αρρώστου που δεν υποβάλλεται σε θεραπεία ισούται με το αντίστροφο της επίπτωσης-πυκνότητας του θανάτου, δηλαδή με $\frac{1}{0,4605} = 2,17$ έτη.

Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζεται ότι το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με όγκο του εγκεφάλου που υποβάλλονται σε θεραπεία, εφόσον είναι γνωστή η πενταετής θνητότητα (στο παράδειγμα: 1-0,63=0,37).

Με βάση την ισότητα 10:

$$0,37 = 1 - e^{-(ID \times T)}$$

$$0,63 = e^{-(ID \times T)}$$

$$\ln 0,63 = -(ID \times T)$$

$$-0,462 = -(ID \times T)$$

Επειδή T=5 έτη, προκύπτει ότι:

$$ID = \frac{0,462}{5} = 0,09$$

Επομένως, το προσδόκιμο ζωής του αρρώστου με όγκο του εγκεφάλου που υποβάλλεται σε θεραπεία ισούται με το αντίστροφο της επίπτωσης-πυκνότητας του θανάτου, δηλαδή με $\frac{1}{0,09} = 11,1$ έτη.

Βασική παραδοχή για την εφαρμογή της ισότητας 10 είναι ότι θα πρέπει η επίπτωση-πυκνότητα του θανάτου να είναι σταθερή κατά τη διάρκεια της πενταετίας. Αυτό όμως δεν ισχύει, εκτός εάν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (T) είναι μικρό, οπότε οι αριθμητικές τιμές της επίπτωσης-πυκνότητας και της επίπτωσης-ποσοστό (αθροιστικής επίπτωσης) είναι ίσες.

i Η αθροιστική επίπτωση (cumulative incidence, CI) είναι συνώνυμη έκφραση της επίπτωσης-ποσοστού (incidence proportion, IP) ή της επίπτωσης-κοόρτης (cohort incidence, CI) και εκφράζει το ποσοστό ενός κλειστού πληθυσμού (κοόρτης) υποψηφίων, που εμφάνισε το συμβάν που μελετάται κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Η τάξη αναφοράς είναι σειρά προσωπο-στιγμών (person-moments). Στη θνητότητα, οι προσωπο-στιγμές είναι άτομα που σε ορισμένη χρονική στιγμή και ορισμένο τόπο εμφάνισαν ένα συγκεκριμένο νόσημα.

ii Επίπτωση-πυκνότητα (incidence density) είναι η συχνότητα εμφάνισης ενός συμβάντος με τάξη αναφοράς τον πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης. Είναι διαστατό μέγεθος με μονάδα μέτρησης το αντίστροφο του χρόνου, π.χ. (1 έτος)⁻¹ ή (1 ημέρα)⁻¹ κ.ά.

iii Η επίπτωση-ποσοστό (ή αθροιστική επίπτωση) του θανάτου αποτελεί την εμπειρική συχνότητα με την οποία εκτιμάται ο κίνδυνος (πιθανότητα) θανάτου, που είναι θεωρητική (μη παρατηρήσιμη) έννοια.

Επιπλέον, εάν η απόλυτη τιμή του γινομένου $ID \times T$ είναι $< 0,10$, η ισότητα 10 απλουστεύεται: $CI = ID \times T$.

Σχηματοποιώντας την όλη διαδικασία υπολογισμού του προσδόκιμου ζωής από τη n-ετή επιβίωση διακρίνονται τα εξής διαδοχικά στάδια (ή βήματα).

1. Η πενταετής επιβίωση ενός νοσήματος είναι γνωστή και ίση με 0,30.
2. Η συμπληρωματική πιθανότητα της επιβίωσης (1-0,30) είναι η θνητότητα και ισούται με 0,70.
3. Λογαριθμείται η θνητότητα, οπότε $\ln 0,30 = -0,357$.
4. Η τιμή αυτή (-0,357) ισούται κατ' απόλυτη τιμή με το γινόμενο της επίπτωσης-πυκνότητας (ID) του θανάτου επί τη διάρκεια παρακολούθησης ($T=5$ έτη).
5. Διαιρώντας την τιμή 1,204 με τη διάρκεια παρακολούθησης (5 έτη) υπολογίζεται η επίπτωση-πυκνότητα του θανάτου, που ισούται με $0,071$ (έτος)⁻¹.
6. Το αντίστροφο της τιμής αυτής, δηλαδή $\frac{1}{0,071}$, είναι το προσδόκιμο ζωής, που ισούται με 14,08 έτη. Δηλαδή, το προσδόκιμο ζωής ισούται με $\frac{T}{\ln IP} = \frac{5}{0,356} = 14,08$ έτη.

ABSTRACT

Rational clinical decisions. The concept of treatment threshold

P. GALANIS, L. SPAROS

Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(5):521-535

Rational clinical decisions are divided into decisions with certainty, decisions under risk and decisions under uncertainty. In decisions with certainty the choice has to be made between acts that lead with certainty to defined outcomes. In decisions under risk, each action may lead to different possible outcomes, each of which has a subjective probability to happen. The criterion of these decisions is the criterion of Bayes. In decisions under uncertainty, outcomes of possible choices have not been given subjective probabilities. In decisions under risk, in order to decide which action to take, the clinician need only estimate the disease probability and compare it with the treatment threshold. Treatment threshold is the disease probability at which there should be no difference between giving treatment and withholding treatment. Treatment threshold is the disease treatment below which treatment is not given and above which treatment is given. Treatment threshold divides patients into those who are treated and those who are not treated. Treatment threshold is equal to $\frac{C}{C+B}$, where

B is the net benefit of treating diseased patients and is therefore the difference in utility between treating and not treating a diseased person [$B=U(D^+T^+)-U(D^+T^-)$], U: utility, D: disease, T: treatment). C is the net cost of treating well persons and is therefore the difference in utility between treating and not treating a well person [$C=U(D^-T^-)-U(D^-T^+)$].

Key words: Benefit, Cost, Expected utility, Treatment threshold, Utility

Βιβλιογραφία

1. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. *Θεωρία της λήψης των κλινικών αποφάσεων*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1999
2. ΓΕΜΤΟΣ ΠΑ. *Μεθοδολογία των κοινωνικών επιστημών*. 3η έκδοση. Τόμος 1ος. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 1987
3. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Quality of life from the epidemiologic perspective. *J Chron Dis* 1987, 40:641-643
4. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. *Medical decision making*. Erasmus Summer Programme, Rotterdam, 1993
5. ΚΙΕΒΙΤ J, ΛΟΥΒΣΕΝ J. *Clinical decision analysis*. Erasmus Summer Programme, Rotterdam, 1999
6. HILL PH, BEDOU HA, CHECHILE RA, CROCHETIERE WJ, KELLERMAN BL, OUNJIAN D ET AL. *Making decisions. A multidisciplinary introduction*. University Press of America, New York, 1986
7. GÄRDENFORS P, SAHLIN NE. *Decision, probability and utility. Selected readings*. Cambridge University Press, New York, 1985
8. SOX HC, BLATT MA, HIGGINS MC, MARTON KI. *Medical decision making*. Butterworth-Heinemann, London, 1988
9. ΚΑΛΛΙΑΚΜΑΝΗΣ ΑΓ. Η πιθανότητα του θεραπευτικού ουδού μετά την κλινική εξέταση στη θεωρία λήψης των κλινικών αποφάσεων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:289-306

10. SACKETT DL, HAYNES RB, GUYSTT GH, TUGWELL P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Little Brown & Co, London, 1991
11. PAUKER SG, KASSIRER MD. The threshold approach to clinical decision medicine. *N Engl J Med* 1980, 302:1109–1117
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. PAUKER SG, KASSIRER JP. Therapeutic decision making: A cost-benefit analysis. *N Engl J Med* 1975, 293:229–234
17. PAUKER SG, KASSIRER JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med* 1980, 302:1109–1117
18. BERGUS GR, CANTOR SB. Medical decision making. *Prim Care* 1995, 22:295–306
19. 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, 21:478–489
20. EISENBERG JM, HERSHEY JC. Derived thresholds. Determining the diagnostic probabilities at which clinicians initiate testing and treatment. *Med Decis Making* 1983, 3:155–168
21. GREENES RA, CAIN KC, BEGG CB. Patient-oriented performance measures of diagnostic tests. 1. Tools for prospective evaluation of test order decisions. *Med Decis Making* 1984, 4:7–15
22. GREENES RA, BEGG CB, CAIN KC, SWETS JA, FEEHRER CE, McNEIL BJ. Patient-oriented performance measures of diagnostic tests. 2. Assignment potential and assignment strength. *Med Decis Making* 1984, 4:17–31
23. CAIN KC, GREENES RA, BEGG CB. Patient-oriented performance measures of diagnostic tests. 3. U-factor. *Med Decis Making* 1984, 4:33–46
24. CARNAP R. *Introduction to the philosophy of science*. Dover Publ, New York, 1995
25. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μεταεπιδημιολογία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001
26. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Μέτρα συχνότητας των νοσημάτων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:178–191
27. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία Ι*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004

Corresponding author:

P. Galanis, 14 Dikis street, GR-157 73 Athens, Greece
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr

.....