

EVIDENCE BASED OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
– AN UNEXPECTED JOURNEY
HABILITATION THESIS

LUCIAN PUSCASIU, MD, PhD

2013

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Am absolvit Facultatea de Medicina Generală a Institutului de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș în anul 1989 iar repartiția de după absolvire a avut loc în 16 Decembrie 1989. Chiar dacă uneori chestionăm încă acest lucru, totul s-a schimbat în societatea românească după Decembrie 1989. Inclusiv în practica medicinei. “Lectura critică a unui articol medical” este o fraza pe care nici eu, nici colegii mei de generație nu au auzit-o pe perioada studiilor iar termenul de “Medicină Bazată pe Dovezi” încă nu se lansase.

Acest termen a fost utilizat prima dată în literatura medicală în 1992 de Gordon Guyatt ⁽¹⁾ și a devenit apoi unul dintre cele mai controversate concepte ale medicinei ultimelor decenii.

Medicina Bazată pe Dovezi (MBD) a fost definită ca „ utilizarea conștiincioasă, exactă și judicioasă a celor mai bune dovezi din literatură pentru luarea deciziilor privind îngrijirea individuală a fiecărui pacient și prevede integrarea experienței clinice individuale cu cea mai bună dovadă clinică disponibilă și cu prioritățile pacientului ” ⁽²⁾

Experiența clinică a practicianului și cele mai de valoare dovezi din literatură sunt instrumente complementare. În lipsa experienței clinice și cea mai valoroasă dovadă medicală nu va putea fi corect aplicată pacientului ca individ. În același timp, lipsa informării face ca practica să fie inerent învechită sau chiar periculoasă. ⁽³⁻⁶⁾

Prima dată când am fost “expus” la MBD a fost undeva la mijlocul anilor ‘ 90 și s-a datorat unei cărți pe care și azi o consider crucială pentru traiectoria vieții mele profesionale, ca practician, cadru didactic și cercetător. Este vorba de ediția din 1989 a lucrării “*Effective Care in Pregnancy and Childbirth* .” ⁽⁷⁾

Această carte însă vorbea de dovezi, dovezi care veneau să clatine serios practici pe care le învățasem să le aplic ...zilnic: administrarea de pilule contraceptive în caz de chiste ovariene funcționale, administrarea de rutină a vitaminelor la femeia gravida și multe altele. Această lucrare le analiza pe fiecare în parte, arătând nu doar că sunt inutile dar uneori chiar dăunătoare.

În ce mă privește, odată întâmplată “contaminarea” cu MBD, s-a modificat radical modul în care cred că trebuie practică medicina. Acesta a fost și motivul aderării mele la câteva colective de cercetare care chiar asta făceau: produceau dovezi medicale de cea mai bună calitate, favorizau adică practicarea de MBD.

În felul acesta am ajuns în colectivul de cercetare care a arătat eficacitatea și avantajele utilizării mifepristonului și misoprostolului în avortul medical de prim trimestru, cercetare care s-a finalizat cu publicarea a 2 articole despre avortul medicamentos. ^(8,9)

Ca urmare a validării muncii în aceste trialuri, în 2007 OMS a decis să mă numească investigator principal într-un alt studiu multicentric randomizat, privitor la avortul medicamentos. Rezultatele au fost publicate în 2010 în *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. ⁽¹⁰⁾

Endometrioza pelvină a fost un alt subiect de cercetare care a debutat în timpul studiilor doctorale și care a continuat după inițierea unei colaborări cu Universitatea de Medicină din

Rouen.

Rezultatul a fost apariția mai multor articole privitoare la endometrioza profundă în reviste medicale de impact. ^(11, 36, 50, 83, 110, 129,136,137)

Tratamentul medicamentos pre-operator al fibromului uterin reprezintă până în prezent cel mai vizibil și de impact studiu la care am fost investigator principal. Rezultatele trialului au fost publicate în *New England Journal of Medicine* și este cel mai citat articol la care sunt autor. ⁽¹³⁸⁾. În acest studiu ulipristal acetatul a fost evaluat față de *placebo* în cadrul unui trial randomizat, controlat, dublu-orb. Concluziile au fost că ulipristal acetatul administrat pre-operator contribuie substanțial la controlul sîngerării datorate fibromului uterin și conduce la diminuarea volumului fibroamelor.

Acestea sunt proiectele finalizate prin publicațiile pe care le-am considerat cele mai importante pîna acum. Ele vor fi detaliat descrise în paginile ce urmează, spre a arata pe larg obiectivele cercetării și care a fost contribuția mea la aceste proiecte. Este evident că toate s-au desfășurat “ la umbra ” MBD, a aderării mele definitive la acest concept.

În continuare însă va fi vorba despre proiectele în curs de desfășurare și de cele viitoare. Ele deasemenea se află în siajul MBD și vor marca traiectoria mea academic viitoare.

Astfel, proiectul de cea mai mare anvergură este proiectul *AudObEm - Effectiveness of facility-based audits to improve the responsiveness of West African district hospitals to obstetric emergencies: a three-country cluster randomised controlled trial*.

Rezultatele acestui studiu sunt prevazute să fie publicate în toamna anului 2013 scopul proiectului fiind realizarea un trial controlat randomizat care să se desfășoare în 36 de spitale districtuale din Africa de Vest în care să se evalueze eficacitatea a 2 tipuri de audit : Auditul clinic bazat pe criterii (ACBC) respectiv Revizuirea cazurilor centrată pe pacient (RCCP)

Continuarea studiului endometriozei va continua prin finalizarea in studiului ENDORE: Randomized Trial Comparing Digestive and Urinary Dysfunction Secondary to 2 Surgical Techniques Used in the Management of Deep Endometriosis Infiltrating the Rectum: Colorectal Resection and Rectal Nodules Excision. Acesta va fi un studiu randomizat ce analizează cele 2 tehnici chirurgicale care continuă să genereze controverse în privinta managementului optim al endometriozei profunde dureroase, iar rezultatele finale să fie publicate în 2015.

Un alt proiect international este *Development and Implementation of Clinical Guidelines for Sexual and Reproductive Health And Evidence Based Medicine Course for Eastern Europe and Central Asia*. Obiectivele acestui proiect sunt acelea de a sprijini clinicieni, manageri și politicieni implicați în sănătatea publică din zona Europei de Est să producă propriile ghiduri clinice în sănătatea reproducerii.

Cel mai recent apărut și poate de aceea cel mai important in viitorul imediat al carierei mele universitare este un proiect didactic, dar totalmente construit în jurul conceptului de MBD și anume **Masterul științific de cercetare medico- farmaceutic** pe care urmează să-l coordonez

la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș și pe care îl propunem tuturor celor interesați de cercetarea medicală, începînd din anul universitar 2013-2014.

Dacă la mijlocul anilor '90 termenul de MBD era o dovadă de cosmopolitism medical astăzi asistăm la o definitivă schimbare de paradigmă: medicina de azi este o medicină bazată pe dovezi și probabil la fel va fi și medicina de mâine. Iar obstetrica și ginecologia nu vor mai fi excepții.

ABSTRACT

I graduated Medicine at the Institute of Medicine and Pharmacy in Târgu Mureș in 1989, and following graduation, I was allocated as a G.P. on the 16th of December 1989. Even though we sometimes still question it, the truth is that everything changed in Romanian society after December 1989. Including the practice of medicine.

Quality medical literature, from developed countries that invested even then in medical research, was quasi-inaccessible. The “critical appraisal” of an article is a phrase that neither me, not any of my colleagues have ever heard during our studies, and “evidence based medicine” was a term that had not yet been coined.

The term “evidence based medicine” first appeared in 1992 by Gordon Guyatt and his collaborators at the McMaster University of Toronto ⁽¹⁾ and then became one of the most controversial concepts of medicine of the last decades.

Evidence-based medicine (EBM) is defines as “the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of EBM means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research and the patient’s priorities.” ^(2,3)

Individual clinical expertise and the best available external research evidence are – or should be – complementary tools and neither of them alone is enough. Unless there is adequate expertise, even the best of the external evidence may become inapplicable or inappropriate for an individual patient. At the same time, the lack of current best evidence may make the practice out of date and run the risk of causing harm to the patients. EBM continually seeks to assess the strength of evidence of the risks and benefits of treatments (or lack of treatment) and diagnostic tests. ⁽³⁻⁶⁾

The very first time I was “exposed” to EBM, was sometime in the mid ‘90s and was due to a book that I still consider crucial for the trajectory of my professional life, as a practitioner, a teacher, and as a researcher.

This was the 1989 edition of *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. ⁽⁷⁾

I must repeat myself in saying the medical education of my generation relied on past practice and consensus. This book on the other hand was talking about proof, proofs that came in to seriously shudder the practices that I was taught to apply ... daily: the administration of contraceptives in the case of functioning ovarian cysts, “prophylactic” episiotomy, the routine administration of nutritive supplements for the pregnant woman and many others. This work analyzed each one of them in particular, showing that not only they are useless, but sometimes even harmful.

As far as I am concerned, once “contaminated” by EBM, radically changed the way I believe medicine should be practiced. This was one of the reasons I joined a few research teams that were doing just that: producing medical evidence of the very best quality, thus favoring the practice of EBM.

This is the way I managed to get into the research team that proved the efficiency of the mifepristone and misoprostol in the first trimester medical abortion, research that was finalized by publishing two referential articles concerning the first trimester medical abortion.
(8,9)

As a validation of my work in 2007 the WHO has decided to name me the principal investigator of another randomized multicenter study regarding medical abortion. The results were published in British Journal of Obstetrics and Gynaecology.⁽¹⁰⁾

Pelvic endometriosis was another research topic. This research debuted during my PhD studies and continued after starting a collaboration with the Rouen University of Medicine. This resulted in the publication of a number of articles on endometriosis in important medical journals.^(11, 36, 50, 83, 110, 129,136,137)

The pre-operative medical treatment of uterine fibroids is probably until now, the most visible and important study I have been a principal investigator on. The results were published in The New England Journal of Medicine, and is the most cited article that I am an author off.⁽¹³⁸⁾ The conclusions were that treatment with ulipristal acetate for 13 weeks effectively controlled excessive bleeding due to uterine fibroids and reduced the size of the fibroids.

These are the finalized projects through the publications that I considered the most important so far. They will be described in further details through the following pages, towards showing the objectives of the research and what precisely was my contribution to these projects.

It is obvious that all of them were developed under the wing of EBM, and my definitive following of this concept.

From this point on, I will sweep over the projects that are still under development, and the ones that are to follow. All of them are still under the wake of EBM and will put a mark in my academic career development.

Thus the largest scaled project is the *AudObEm - Effectiveness of facility-based audits to improve the responsiveness of West African district hospitals to obstetric emergencies: a three-country cluster randomised controlled trial*.

We performed a cluster-randomised controlled trial in West African district hospitals to assess the effectiveness of two types of facility-based audits, criterion-based clinical audits (CBCA) and patient-centred case reviews (PCCR). The results of this randomized trial are foreseen to be published in the autumn of 2013 in *The Lancet* and it is expected to bring essential data concerning the effect of clinical audit in developing countries.

The study on endometriosis will continue through the finalization of the ENDORE study: Randomized Trial Comparing Digestive and Urinary Dysfunction Secondary to 2 Surgical Techniques Used in the Management of Deep Endometriosis Infiltrating the Rectum: Colorectal Resection and Rectal Nodules Excision. This will be the first randomized study that analyzes two surgical techniques that continue to generate controversy concerning the best management of deep endometriosis and a full report is planned for 2015 and it is expected that this article will have high importance in deciding these controversies.

Another international project is *Development and Implementation of Clinical Guidelines for Sexual and Reproductive Health And Evidence Based Medicine Course for Eastern Europe and Central Asia*. The aim of this course is to train clinicians, managers and policy makers in guideline development and adaptation in order to further develop health care structures and improve health care provision in the region.

The most recent and thus the most important for the immediate future, is a didactic project built totally around the concept of EBM – the Master Programme in Evidence Based Medicine at University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mureş – that will be offered to anyone interested in medical research starting with the year 2013.

If during the mid '90s the phrase EBM was a show of medical cosmopolitanism, today we are witnesses to a definite shift in paradigm: today's medicine is one based on evidence, and so is the one of tomorrow more likely to be. Obstetrics and gynecology will be no longer an exception.