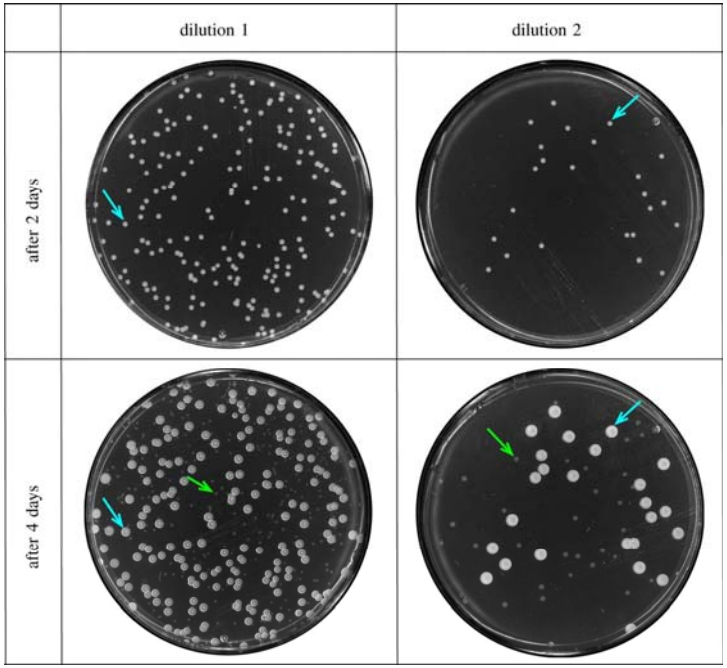
Τι πέραν των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών

Ζ. Μέλλιος

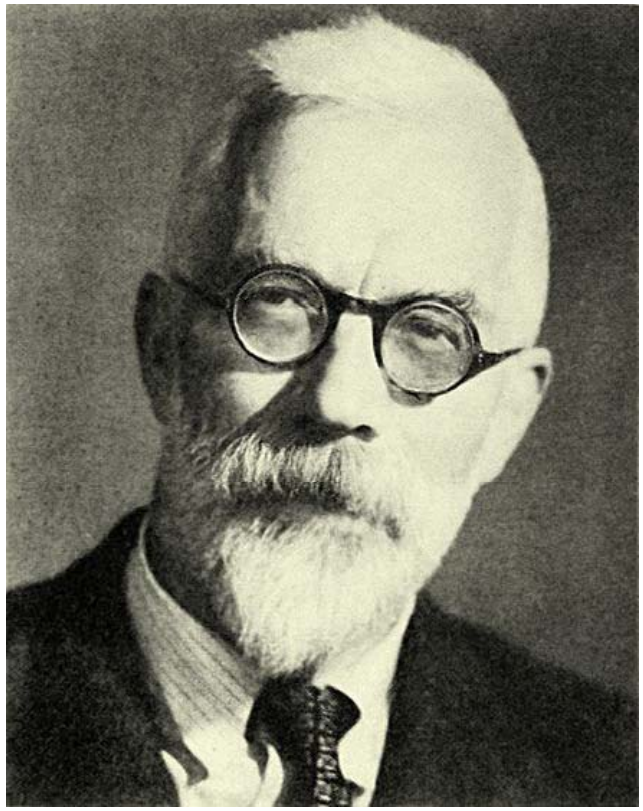
Κλινική Μελέτη

- Εργαλείο αξιολόγησης κάποιας παρέμβασης στην έκβαση μιας κλινικής κατάστασης

- Κάθε αλλαγή στην ποσότητα επιφέρει αλλαγές στην ποιότητα και το αντίστροφο



Στατιστική και έρευνα



Sir Ronald Aylmer Fisher
1890 - 1962

Sir Austin Bradford Hill
1897 - 1991

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες – Randomized Clinical Trials (RTC)

	ΣΚΟΠΟΣ	ΠΛΗΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ
Phase 0	Φαρμακοδυναμική / Φαρμακοκινητική	N = 10-15
Phase 1	Ασφάλεια	N = 20-80
Phase 2	Αποτελεσματικότητα	N = 100-300
Phase 3	Τελική εκτίμηση Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας	N = 1000-3000
Phase 4	Ασφάλεια στη γενική κλινική εφαρμογή	Απροσδιόριστος

Μειονεκτήματα RTCs

- **Μειωμένη εξωτερική εγκυρότητα (external validity)**
  - Σχεδιασμός ώστε να βελτιστοποιούνται τα αποτελέσματα
    - Μικρός αριθμός δείγματος
    - Εξαιρετικά επιλεγμένος πληθυσμός μελέτης
    - Έμπειροι ερευνητές και κέντρα μελέτης
    - Πλασματικά ερωτήματα
    - Οικονομικό συμφέρον από το αποτέλεσμα της μελέτης

Examples of interventions believed beneficial (or harmful) but subsequently shown to be harmful (or beneficial) in RCTs

Judged beneficial, shown to be harmful

- High-dose oxygen therapy in neonates
- Antiarrhythmic drugs after myocardial infarction
- Fluoride treatment for osteoporosis
- Bed rest in twin pregnancy
- Hormone replacement therapy in vascular prevention
- Extracranial to intracranial arterial bypass surgery in stroke prevention
- High-dose aspirin for carotid endarterectomy

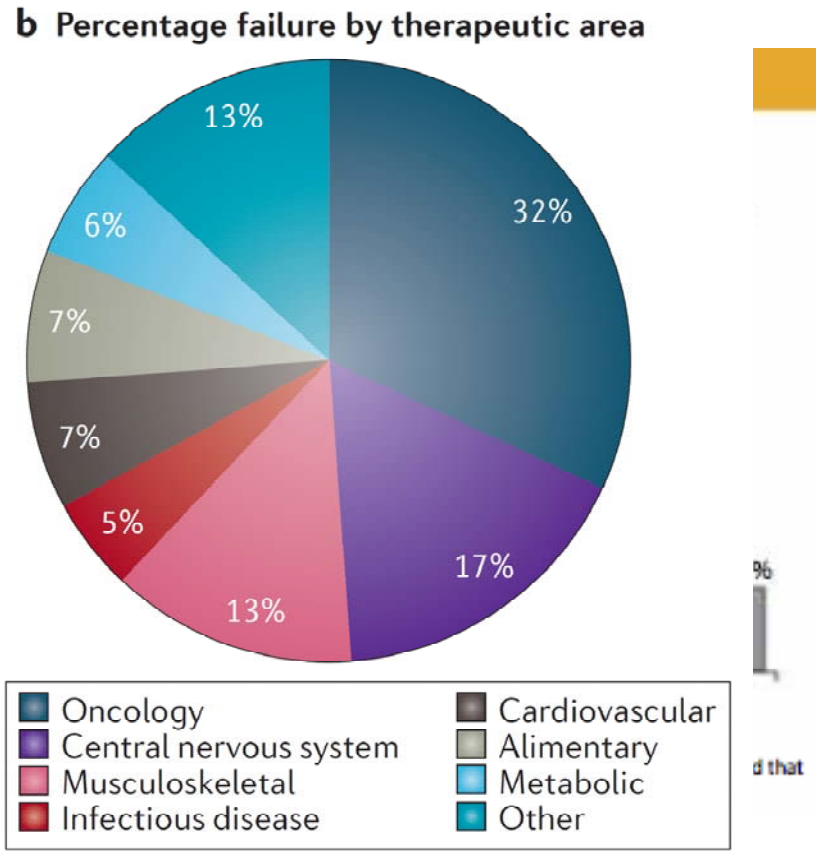
Judged harmful, shown to be beneficial

- β blockers in heart failure
- Digoxin after myocardial infarction

Rothwell P. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?"Lancet 2005

Μειονεκτήματα RTCs

- **Αυξημένα ποσοστά αποτυχημένων μελετών**
  - Αργή παραγωγή χρήσιμης γνώσης
  - Σε ένα μέσο όρο 17 ετών μόνο 14% των αποτελεσμάτων θα οδηγήσουν σε ευρείες αλλαγές τις κλινική πράξης
- **Τεράστιο οικονομικό κόστος**



Harrison R. Phase II and phase III failures: 2013–2015 Nature 2016

Πραγματιστικές Κλινικές Μελέτες
Pragmatic Clinical Trials (PCTs)

- Αντλούν δυναμικό από τα υπάρχοντα συστήματα υγείας
- Παρέχουν στοιχεία που μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα
- Επιταχύνουν την ενοποίηση έρευνας – πολιτικής – κλινικής πράξης

Διαφορές RCTs - PCTs

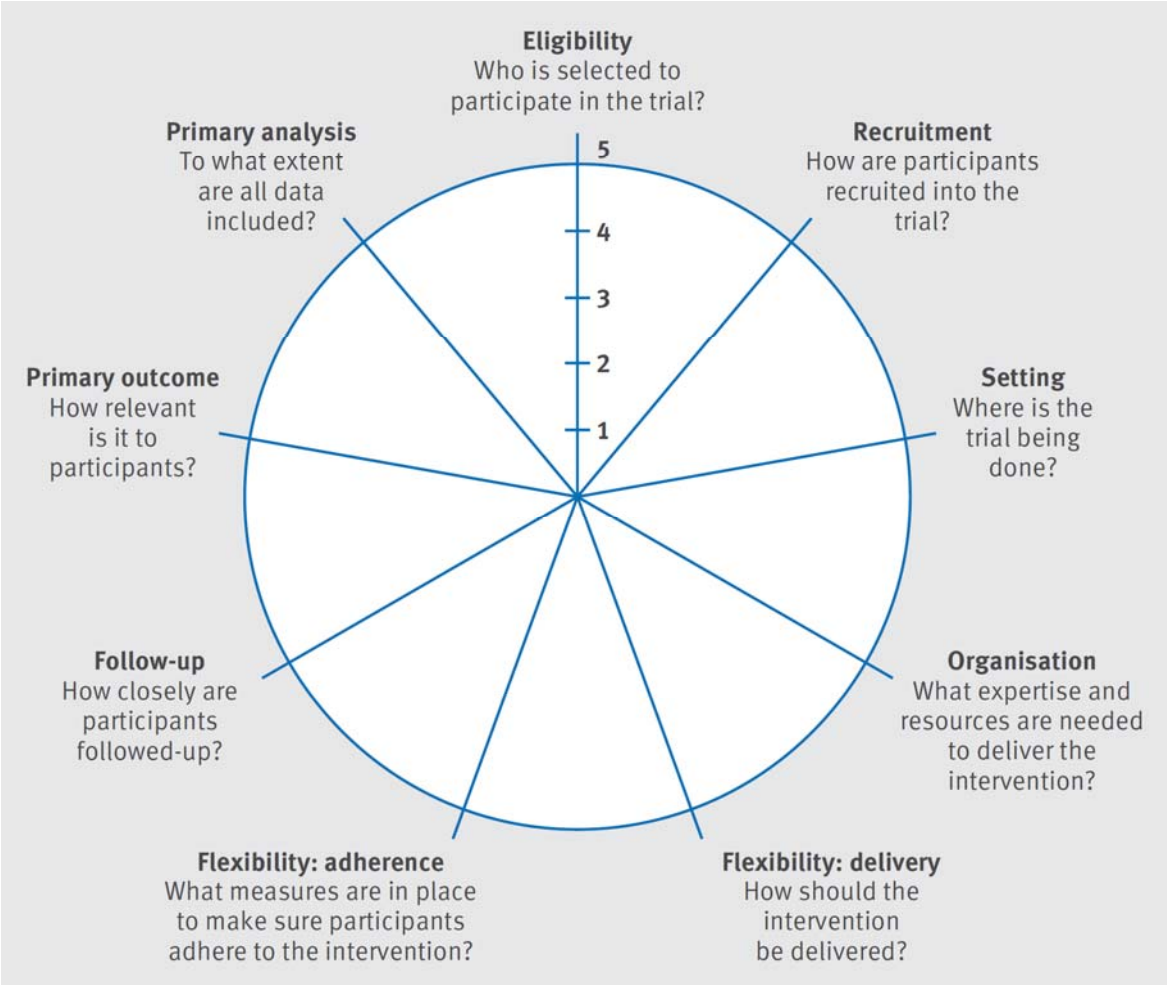
	RCT	PCT
ΣΤΟΧΟΣ	Διερεύνηση αιτίων και αποτελεσμάτων μιας θεραπείας σε ιδανικές συνθήκες	Βελτίωση κλινικής πράξης και ενημέρωση για κλινικές ή πολιτικές αποφάσεις
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	Σύγκριση μιας παρέμβασης συνήθως σε σχέση με placebo υπό ένα αυστηρό πρωτόκολλο μελέτης	Σύγκρισης δύο ή περισσότερων δόκιμων παρεμβάσεων υπό ένα ελαστικό πρωτόκολλο
ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ	Αυστηρά και προσεκτικά επιλεγμένοι	Όσοι στους οποίους απευθύνεται η παρέμβαση
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	Συλλογή δεδομένων πέραν της καθιερωμένης κλινικής πράξης	Καθιερωμένη παρακολούθηση
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	Συνήθως άσχετα με τους στόχους της καθημερινής πράξης	Σχετίζονται με τη λήψη αποφάσεων στην καθημερινή πράξη καθώς αφορούν ζωτικής σημασίας ζητήματα

Συνεχές RCT - PCT

Επεξηγηματική μελέτη
Είναι αποτελεσματική μια παρέμβαση υπό ιδανικές συνθήκες;

Πραγματιστική μελέτη
Είναι αποτελεσματική μια παρέμβαση υπό συνήθεις συνθήκες;

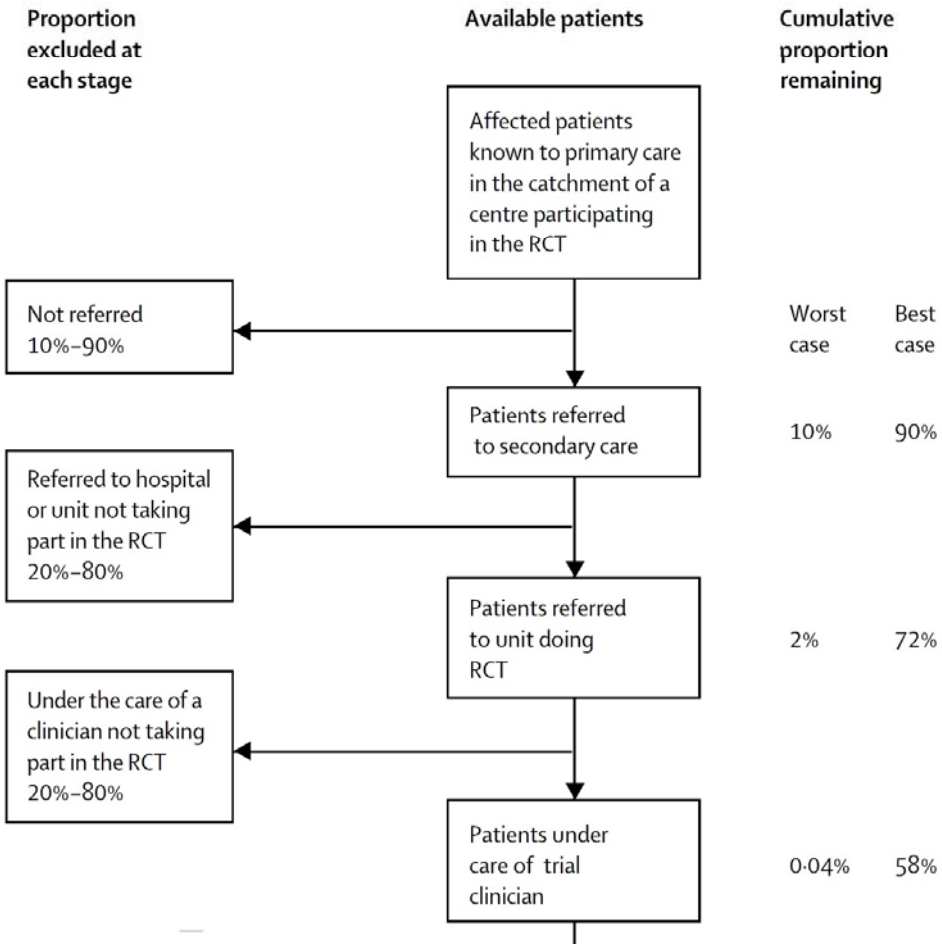
PRagmatic – Explanatory Continuum Indicator Summary 2 (PRECIS-2)



Loudon et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose – BMJ 2015

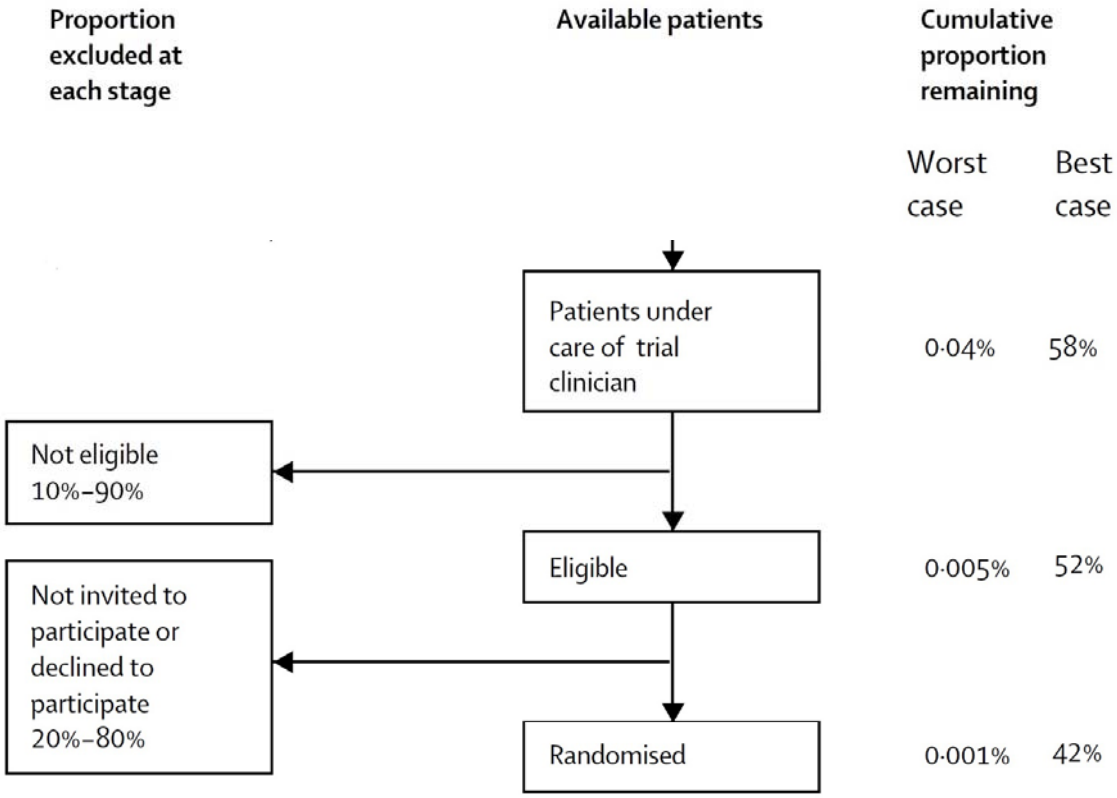
Επιλογή υπό μελέτη πληθυσμού

- *Πόσο όμοιος είναι ο πληθυσμός μιας μελέτης με αυτόν στον οποίο απευθύνεται;*
- Μικρό ποσοστό ασθενών καταλήγει σε ερευνητή για τη συγκεκριμένη πάθηση
- Συνήθως οι ασθενείς μιας μελέτης έχουν διαφορετικής βαρύτητας πάθηση



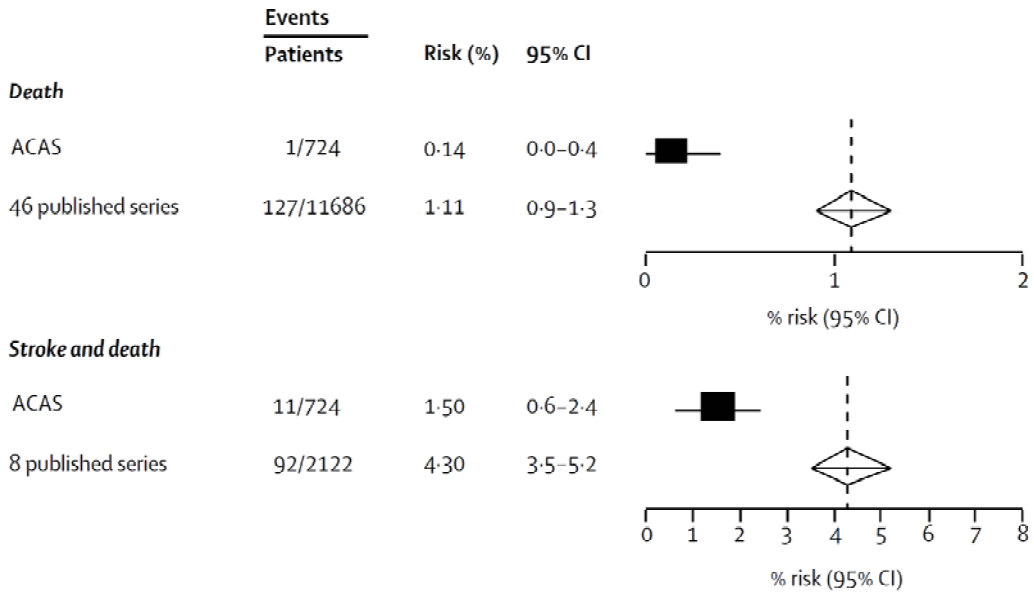
Επιλογή υπό μελέτη πληθυσμού

- **Κριτήρια αποκλεισμού**
  - Ηλικία
  - Συννοσηρότητες
  - Κατάσταση ικανότητας
- **Δυσκολίες συνεργασίας**
  - Τόπος διαμονής
  - Κοινωνική τάξη
  - Επίπεδο εκπαίδευσης
  - Ειδικές ομάδες (χρήστες ουσιών, μετανάστες, ψυχιατρικοί ασθενείς)
- **Αποκλεισμός ασθενών με αναμενόμενη χαμηλή ανταπόκριση**
- **Επιλογή ασθενών με αναμενόμενη υψηλή ανταπόκριση**



Τρόπος ένταξης ασθενών / ερευνητών σε μελέτη

- Αποστολή επιστολών συμμετοχής μετά από έρευνα σε ιατρικά αρχεία;
- Διαφήμιση μελέτης;
- Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση
- Healthy Volunteer Effect
- Προσφορά οικονομικών κινήτρων;
- Επιλογή εμπειρότερων ερευνητών;

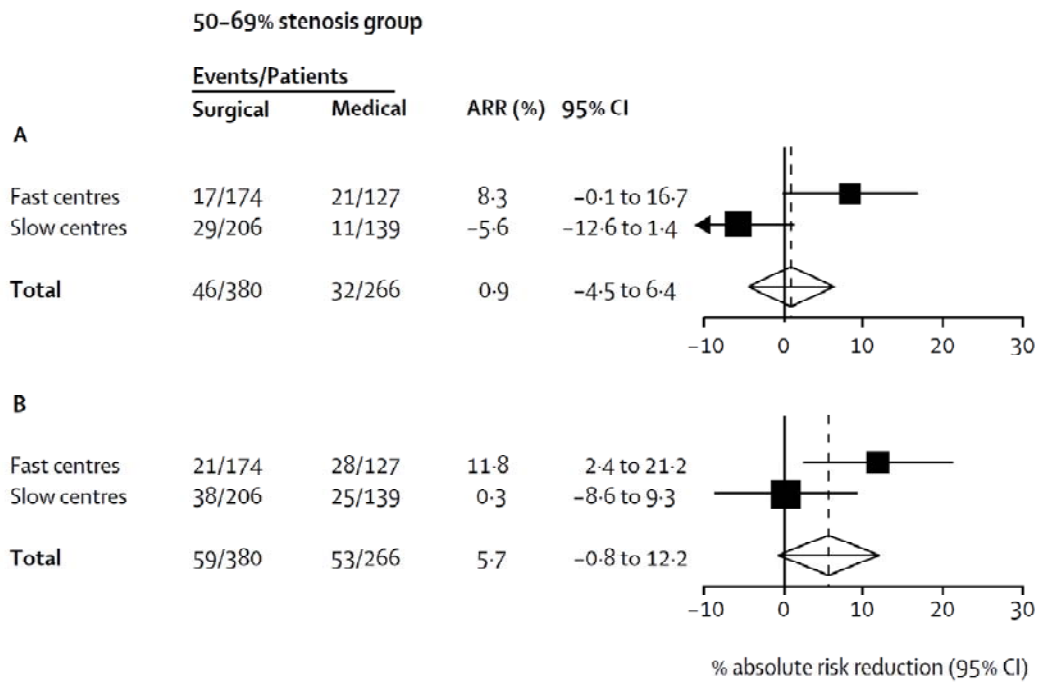


Κίνδυνος Θανάτου ή ΑΕΕ μετά από ενδοαρτηριοεκτομή για ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση

Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotidartery stenosis. JAMA 1995

Υπόβαθρο διεξαγωγής μελέτης

- Γεωγραφία
- Φυλετική σύνθεση πληθυσμού
- Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο πληθυσμού
- Σύστημα υγείας
- Βαθμίδα συστήματος υγείας
- Επιλογή εξειδικευμένων κεντρών
- Μονοκεντρικές μελέτες



5ετής μείωση κινδύνου ΑΕΕ (A) και Θανάτου (B) μετά από ενδοαρτεριοεκτομή για συμπτωματική καρωτιδική στένωση

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998

Οργάνωση

- *Χρειάζεται επιπλεόν προσωπικό ή πόροι ώστε να εφορμοστεί μία παρέμβαση;*
- Επιπλέον εκπαίδευση
- Επιπλέον προσωπικό
- Αντιμετώπιση σε διαφορετική βαθμίδα υπηρεσιών υγείας
- Επιπλέον ακριβές διαγνωστικές εξετάσεις, εγκαταστάσεις, εξοπλισμός, αναλώσιμα

Ευελιξία εφαρμογής / συμμόρφωσης

- *Πόση ελευθερία κινήσεων υπάρχει σε μία μελέτη;*
- Περιγραφικό πρωτόκολλο εφαρμογής στην κλινική πράξη
- Ανάγκη πρόσθετων παρεμβάσεων στην συνήθη κλινική πράξη
- Περιορισμός / καθορισμός τρίτων παρεμβάσεων
- Ειδικές οδηγίες αντιμετώπισης επιπλοκών ή ανεπιθύμητων ενεργειών
- Μέτρα ελέγχου συμμόρφωσης ασθενών / ερευνητών

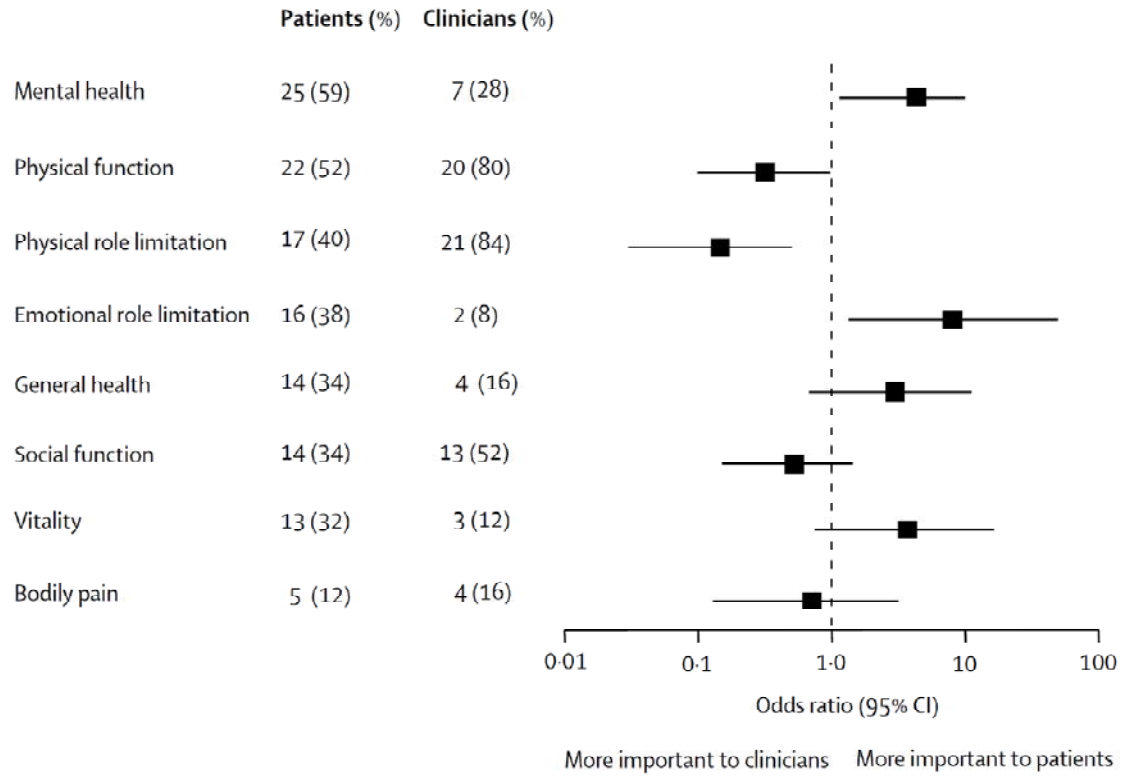
Παρακολούθηση

- *Πόσο απέχει η παρακολούθηση ασθενών σε μία μελέτη από αυτή στην καθημερινή πρακτική;*
- Συχνότερες – πολύωρες επισκέψεις
- Μέτρα συμμόρφωσης στην παρακολούθηση
- Συλλογή μεγαλύτερου όγκου δεδομένων
- Συνολική διάρκεια παρακολούθησης

Πρωτεύοντα συμπεράσματα

- *Πόσο χρήσιμα ή σημαντικά είναι τα αποτελέσματα μιας μελέτης για τους ασθενείς;*
- Ποιο είναι το μέτρο σύγκρισης σε μια μελέτη;

Treatment	Disorder	Surro
Fluoride	Osteoporosis	Increa
Antiarrhythmic drugs	Post–myocardial infarction	Redu
Interferon β	Multiple sclerosis	70% brain
Milrinone and Epoprostanol	Heart failure	Impro tolera
Ibopamine	Heart failure	Impro and heart rate variability



Σύγκριση σημαντικότητας παραμέτρων ποιότητας ζώης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση

Rothwell et al, Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 1997

Ανάλυση δεδομένων

- *Σε ποιο βαθμό συμπεριλαμβάνονται όλα τα δεδομένα;*
- Απόκλεισμός ασθενών / ερευνητών με χαμηλή συμμόρφωση
- Ανάλυση με βάση της εφαρμοσθείσα παρέμβαση και όχι με βάση την τυχαιοποιημένη παρέμβαση (as treated analysis)
- Αποκλεισμός δεδομένων από κέντρα με χαμηλότερη της αναμενόμενης συμμετοχή

- **Οι PCTs παρέχουν στοιχεία για το όφελος στο γενικό πληθυσμό και την εφαρμογή μιας παρέμβασης**
  - *Πότε πρέπει να γίνεται μια τέτοια μελέτη;*
  - *Ποιος πρέπει να διοργανώνει μια τέτοια μελέτη;*
  - *Ποιος πρέπει να χρηματοδοτεί μια τέτοια μελέτη;*
- **Πρέπει να υπάρχει εποπτεία για την ορθότητα στο σχεδιασμό και την εξαγωγή συμπερασμάτων στις κλασικές RCTs;**
- **Η αξία των μεγάλων προοπτικών επιδημιολογικών μελετών παραμένει αναντικατάστατη**
  - π.χ. Framingham Heart Study, British Doctors Study

Edward Jenner
1749-1823