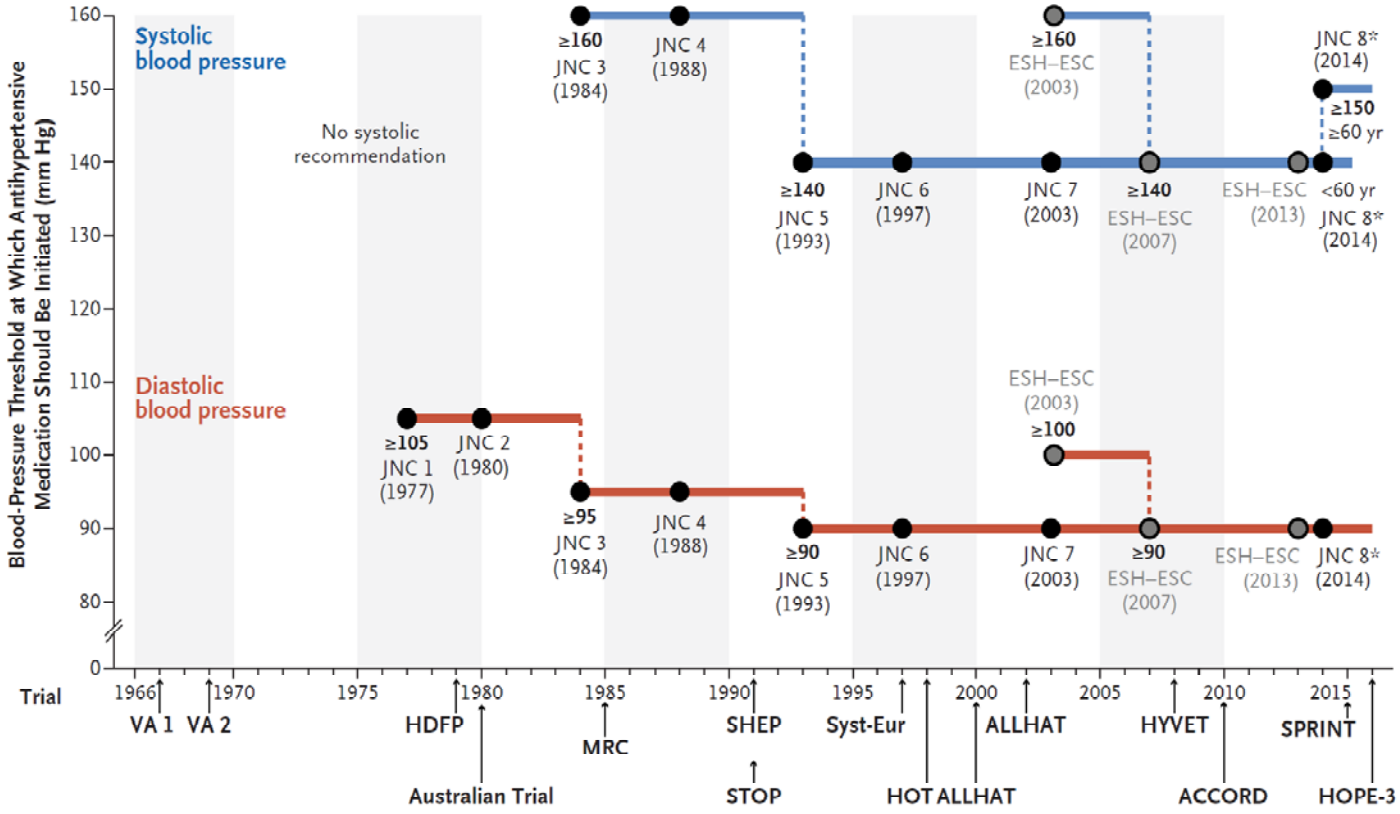
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

ΤΣΩΝΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Κλινικές Μελέτες

- Πείραμα σε ανθρώπους ώστε να μετρηθούν η αποτελεσματικότητα και οι κίνδυνοι νέων θεραπευτικών ή διαγνωστικών προσεγγίσεων
- Πολλαπλά στάδια εξέλιξης ώστε να αναδειχθούν τόσο η σημασία των παρεμβάσεων όσο και το ηθικό πλαίσιο διεξαγωγής τους

Εξέλιξη των κλινικών μελετών: Το παράδειγμα της υπέρτασης



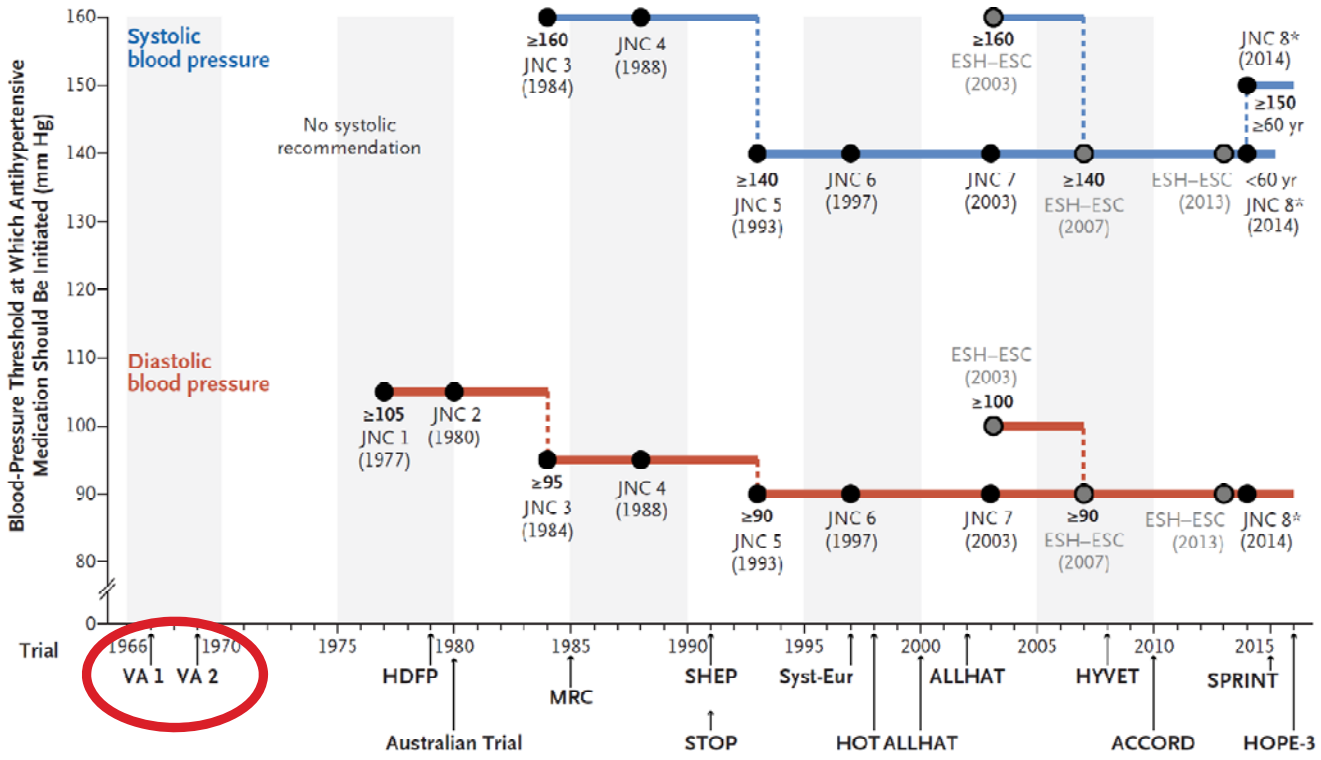
N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών:

VETERAN ADMINISTRATION COOERATIVE STUDY GROUP 1963-1969

143 άνδρες με διαστολική ΑΠ 115-129 mmHg:

Λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στο σκέλος της θεραπείας (σε σχέση με εικονικό φάρμακο)



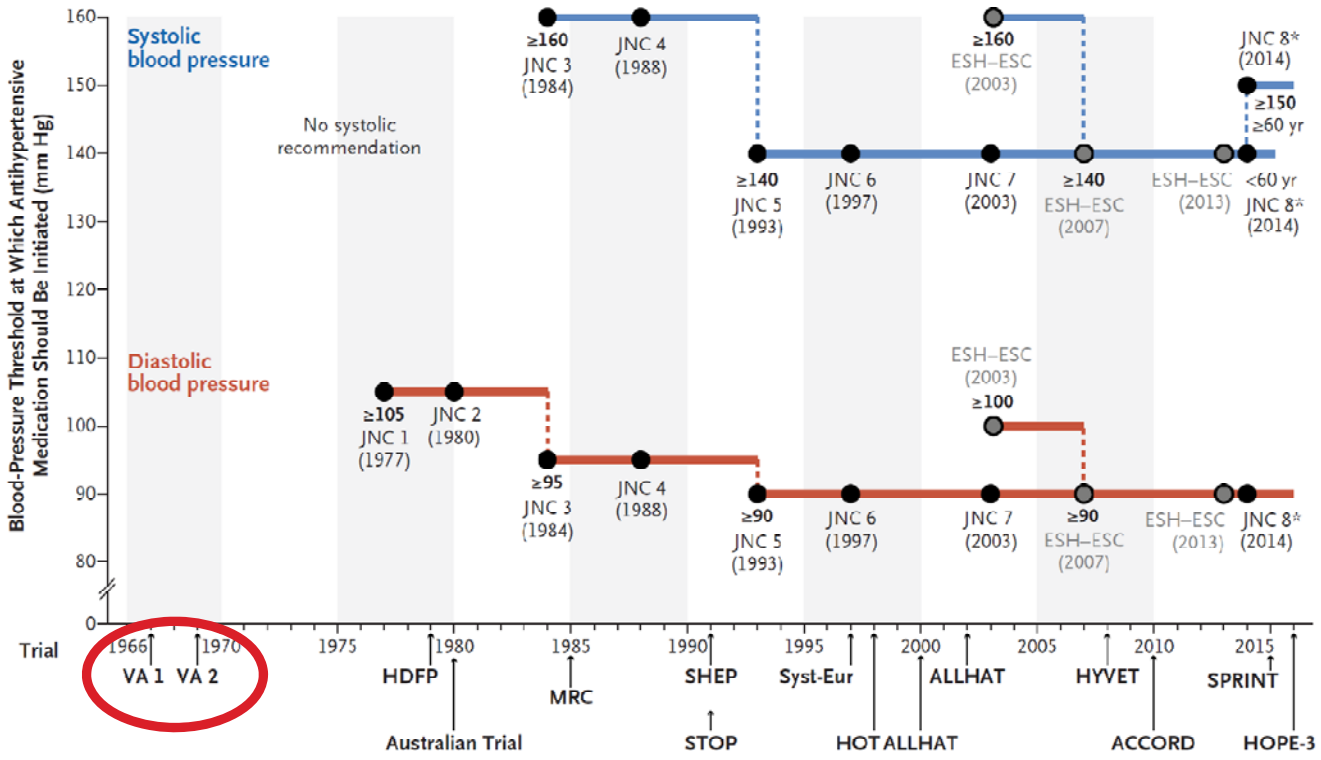
N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών:

VETERAN ADMINISTRATION COOERATIVE STUDY GROUP 1963-1969

380 άνδρες με διαστολική ΑΠ 90-114 mmHg:

Λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στο σκέλος της θεραπείας (σε σχέση με εικονικό φάρμακο)



N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών:
VETERAN ADMINISTRATION COOERATIVE STUDY GROUP 1963-1969

- Τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολόγησης θεραπευτικής παρέμβασης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο
- Αν και ήταν μελέτες μικρού μεγέθους, το αποτέλεσμα ήταν ιδιαίτερα ισχυρό
- Η ανάδειξη των κινδύνων της υπέρτασης προκάλεσε κινήσεις ενημέρωσης των πολιτών και της ιατρικής κοινότητας

N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών:

VETERAN ADMINISTRATION COOERATIVE STUDY GROUP 1963-1969

- Ωστόσο, την εποχή εκείνη η ιδέα χορήγησης θεραπείας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς θεωρήθηκε ιδιαιτέρως προωθημένη
- Σχεδιασμός της HDFP 1974-1979 (NIH)
  - Μη δόκιμη η χορήγηση εικονικού φαρμάκου
  - Τυχαιοποίηση:
    - SC: κλιμακούμενη χορήγηση θεραπείας με σαφή στόχο ΑΠ
    - RC: θεραπεία με βάση τη συνήθη πρακτική της εποχής

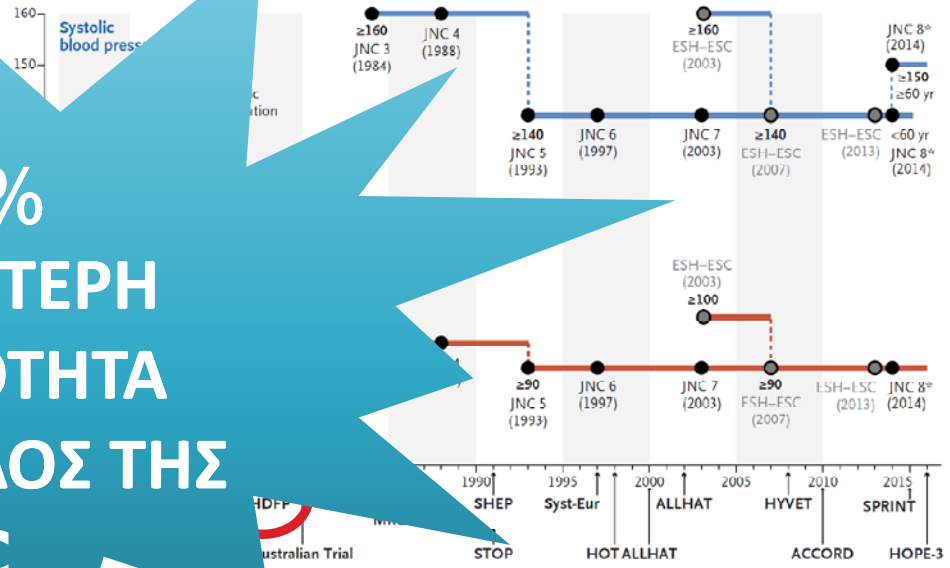
N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών:

HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM (NIH) 1974-1979

	RC	SC
Χωρίς θεραπεία	41,7%	
Στόχος ≤90	33,7%	

17% ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΗΣ SC

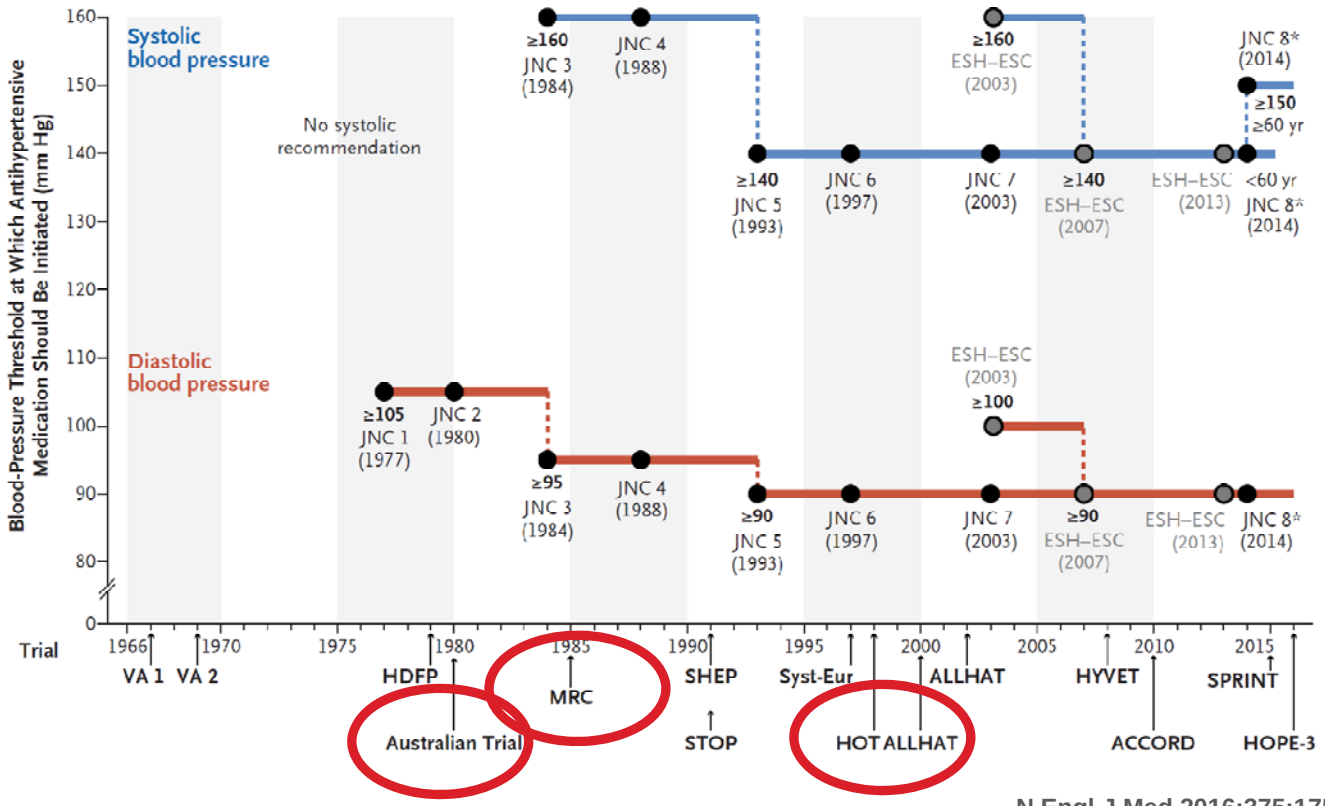


N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών: Το παράδειγμα της υπέρτασης

HOT Trial 1992-97:

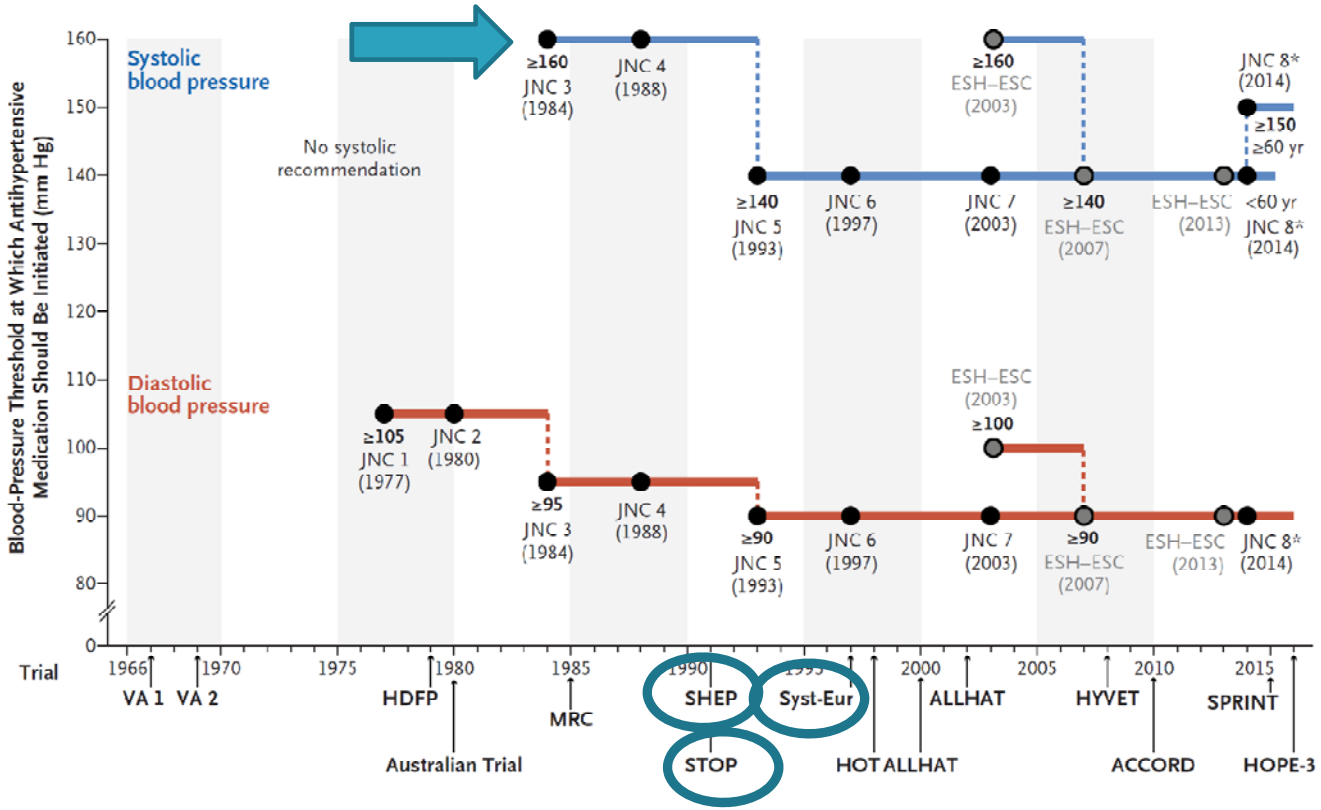
Εδραίωση στόχου διαστολικής ΑΠ ≤90 mmHg



N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Εξέλιξη των κλινικών μελετών: Στροφή στη συστολική ΑΠ

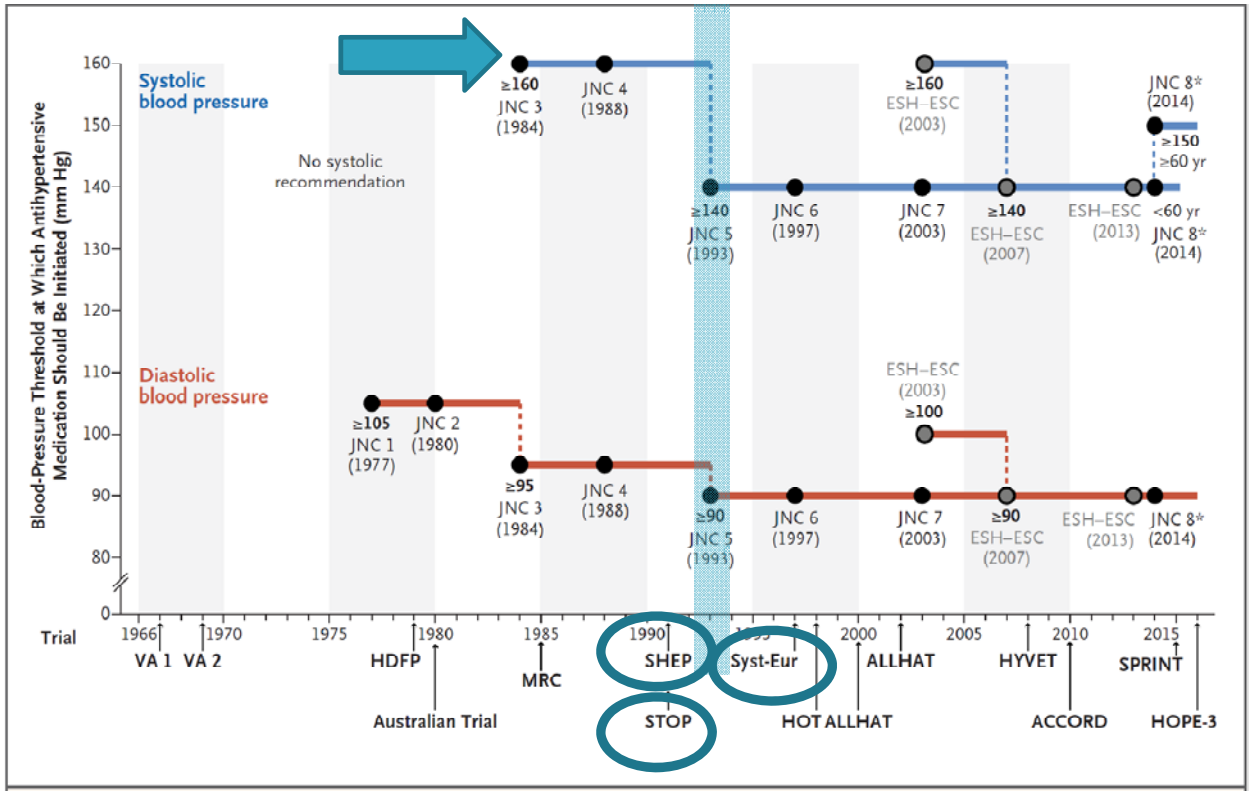
Καθιερώνεται η αυξημένη συστολική ΑΠ ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα – Ορίζεται το όριο συστολικής ΑΠ≤140 mmHg



N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

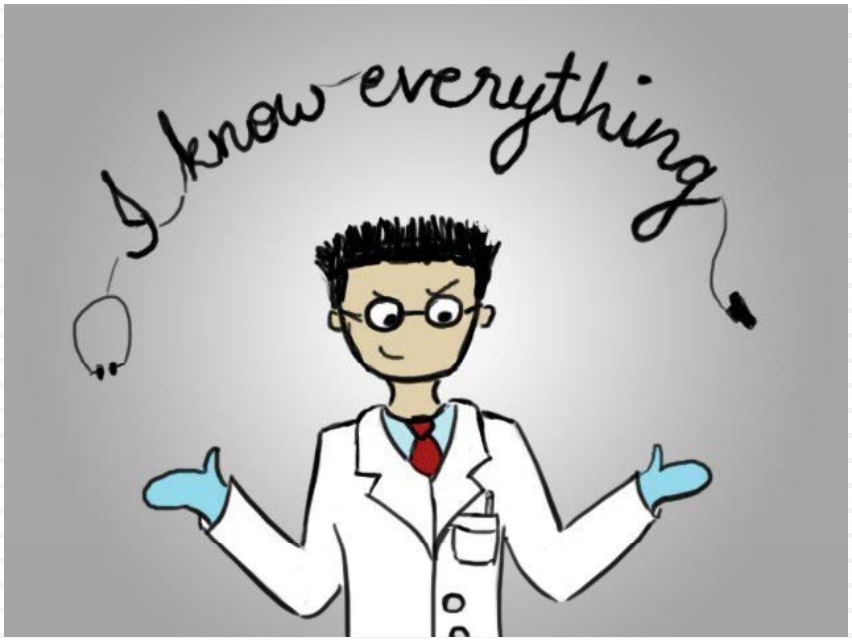
Εξέλιξη των κλινικών μελετών: Το παράδειγμα της υπέρτασης

1993: Εκδίδεται η πρώτη οδηγία για έναρξη αντιϋπερτασικής αγωγής σε διαστολική ΑΠ≥90 mmHg ή/και συστολική συστολική ΑΠ≥140 mmHg



N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

1994-2009: Η εποχή των δογματισμών



N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

1994-2009: Η εποχή των δογματισμών

Δόγμα 1: Ο στόχος είναι η πτώση της ΑΠ ανεξαρτήτως του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί

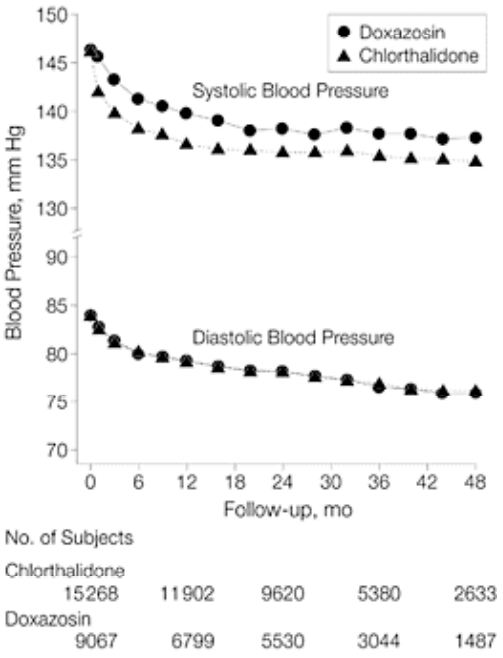
Δόγμα 1: Μελέτη ALLHAT

- Η χορήγηση φαρμάκων σε δόσεις που επιτυγχάνουν ρύθμιση της ΑΠ θα έχουν το ίδιο αποτέλεσμα ως προς την έκβαση
- Μελέτη ALLHAT: σύγκριση δοξαζοσίνης με την υδροχλωροθαλιδόνη στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων

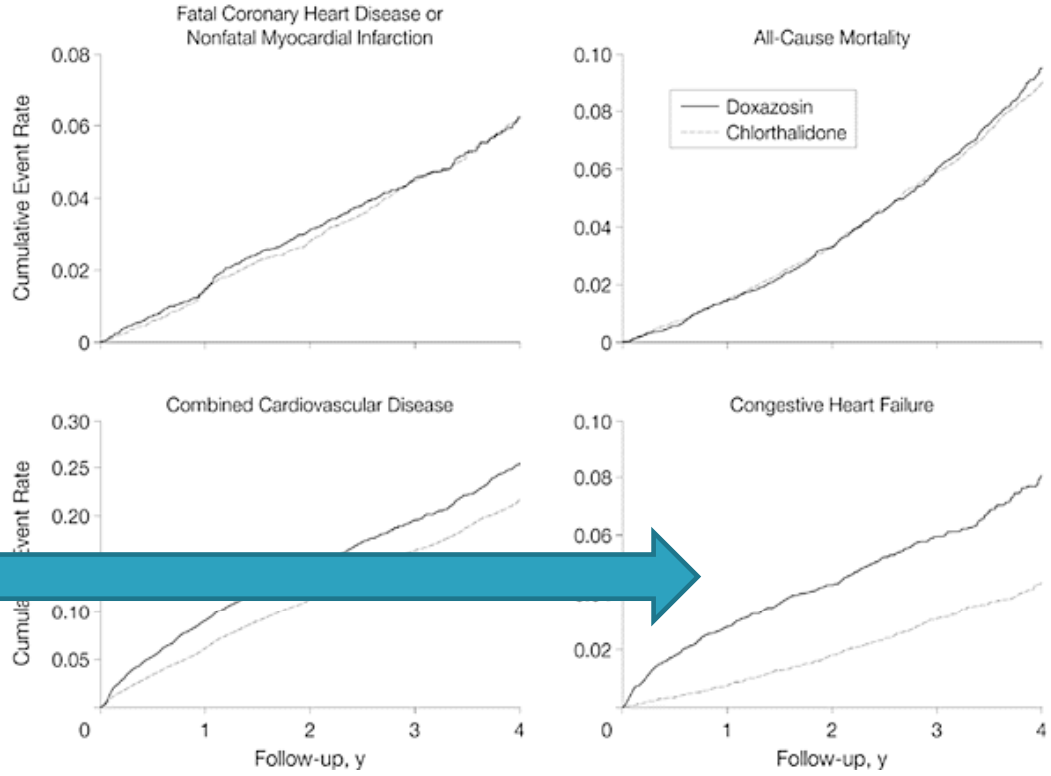
N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Δόγμα 1: Μελέτη ALLHAT

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ



ΕΚΒΑΣΗ



JAMA. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.

1994-2009: Η εποχή των δογματισμών

Δόγμα 2: Περισσότερο είναι και καλύτερο…

Δόγμα 2: Μελέτη ACCORD

- Με βάση τις επιδημιολογικές μελέτες της εποχής δεν ήταν δυνατό να ανιχνευθεί το κατώτατο όριο ΑΠ πέραν του οποίου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος εξαλείφεται
- Παράλληλα, στην ανάλυση υπο-ομάδων της μελέτης HOT φαινόταν ότι ασθενείς με διαβήτη τύπου ΙΙ ωφελούνταν από χαμηλότερη διαστολική πίεση

N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

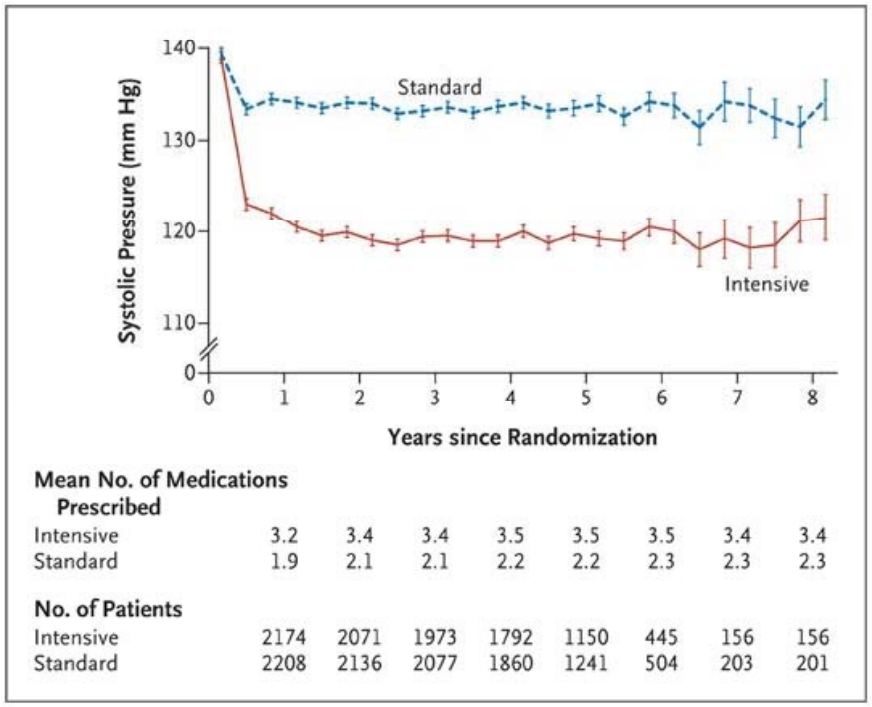
Δόγμα 2: Μελέτη ACCORD

- Αυτή η διαπίστωση οδήγησε στη σύσταση – έστω και με επιφύλαξη – το 2003 να επιδιώκονται χαμηλότερα επίπεδα πίεσης από τα συνήθη όρια
- Παράλληλα σχεδιάστηκε η μελέτη ACCORD:
  - Τυχαιοποίηση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ:
    - Εντατικοποιημένη αντι-υπερτασική αγωγή με στόχο ΣΑΠ<120
    - Συνήθης αντιυπερτασική αγωγή με στόχο ΣΑΠ<140

N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Δόγμα 2: Μελέτη ACCORD

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ



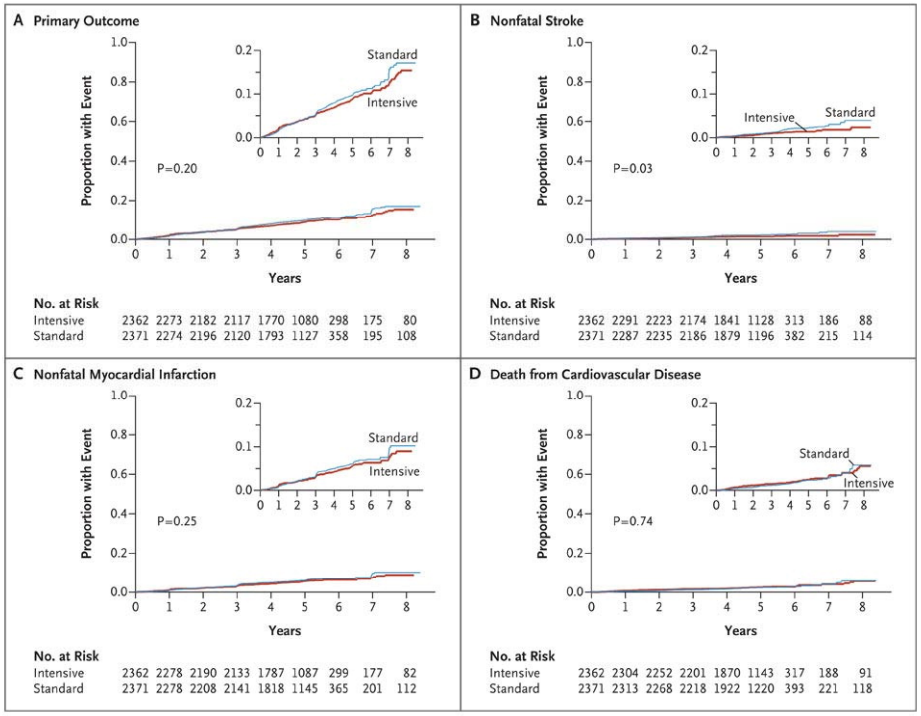
Mean No. of Medications Prescribed

Intensive	3.2	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.4
Standard	1.9	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3

No. of Patients

Intensive	2174	2071	1973	1792	1150	445	156	156
Standard	2208	2136	2077	1860	1241	504	203	201

ΕΚΒΑΣΗ



N Engl J Med 2010; 362:1575-1585

Δόγμα 2: Περισσότερο είναι και καλύτερο…

- Δεν αναδείχθηκε όφελος από την εντατικοποιημένη θεραπεία της ΑΥ στους ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ
- Αντίθετα εμφανίστηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την επιθετική μείωση της ΑΠ
- Η μελέτη SPRINT που δημοσιεύθηκε το 2015 έδειξε ότι η επιθετική μείωση της ΑΠ σε μη διαβητικούς ασθενείς μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με αντίτιμο περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Συνοψίζοντας

- Η γνώση εξελίχθηκε με γνώμονα τις μελέτες:
  - Αναγνώριση της ΑΥ ως πρόβλημα υγείας
  - Σύγκριση φαρμάκων στις μελέτες – κατάργηση του placebo
  - Απάντηση ερωτημάτων λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών
  - Ηθικό πλαίσιο διεξαγωγής τους

N Engl J Med 2016;375:1756-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1510067

Από την κλινική μελέτη στην κλινική πράξη

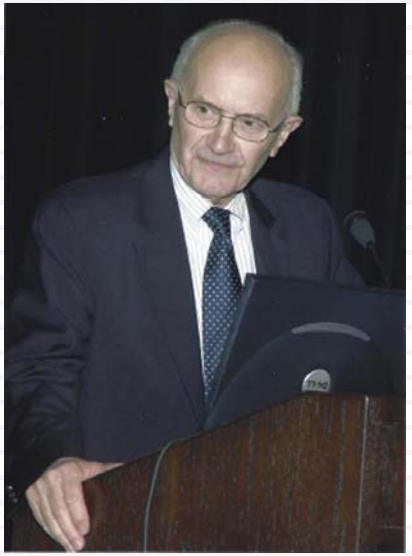
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

SHATTUCK LECTURE

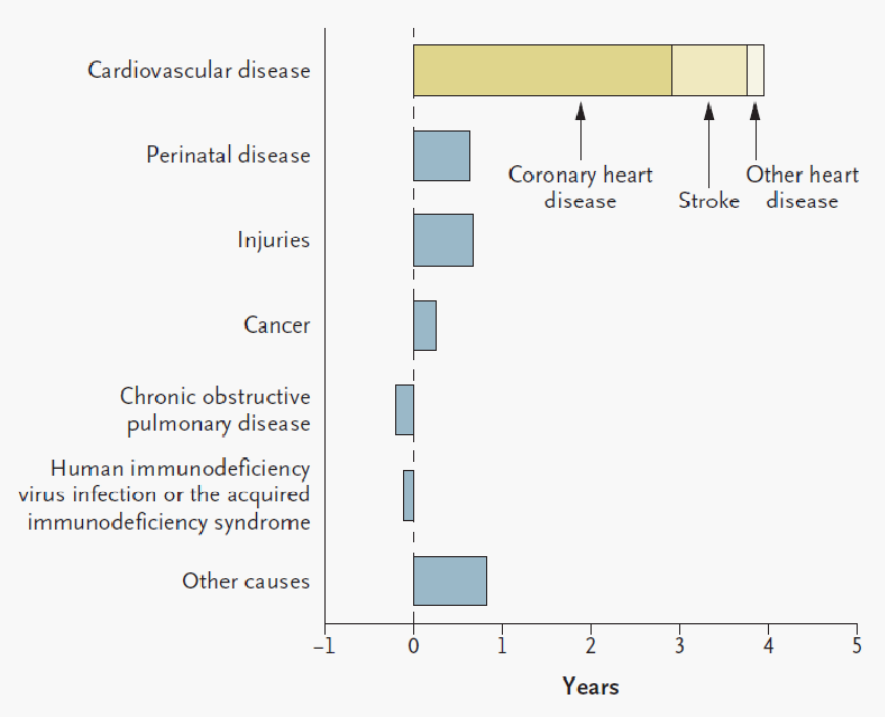
Clinical Research to Clinical Practice — Lost in Translation?

Claude Lenfant, M.D.



Βελτίωση του προσδόκιμου ζωής

- Αύξηση του προσδόκιμου ζωής κατά 6 έτη μεταξύ 1970-2000
- Τα 4 έτη τα συνεισέφεραν οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων



Εφαρμογή των ευρημάτων των μελετών

- 1996: 1/3 των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν λάμβαναν β-αναστολέα
- 2000: 1/5 των ασθενών διαγνωσμένων με στεφανιαία νόσο δε λάμβαναν ασπιρίνη
- 2002: ~1/3 των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν υποβλήθηκαν ούτε σε αγγειοπλαστική ούτε σε θρομβόλυση
- 2003: 14% των ασθενών υποβλήθηκαν σε μη ενδεδειγμένη αγγειοπλαστική, ενώ το 10-14% σε μη ενδεδειγμένη επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης

Αίτια

- Ιατροί
  - Επίπεδο ενημέρωσης - κατανόησης
  - Προσωπικές αντιλήψεις
  - Διαθεσιμότητα νέων θεραπειών
  - Σχέση με τον ασθενή
- Ασθενείς
  - Αντίληψη για ζητήματα που αφορούν την υγεία και τη ζωή τους
  - Καθημερινότητα
  - Πρόσβαση
  - Σχέση με τον ιατρό

Ιατρική βασιζόμενη σε δεδομένα

Evidence-based medicine

Ιατρική βασιζόμενη σε δεδομένα

- Ο όρος εμφανίζεται τη δεκαετία του ΄80 και εξελίσσεται τη δεκαετία του ΄90
- Αναφέρεται στη χρήση της επιστημονικής μεθοδολογίας στη λήψη ιατρικών αποφάσεων
- Βασίζεται στη χρήση δεδομένων από προσεκτικά σχεδιασμένες και ορθά διεξαγμένες ερευνητικές μελέτες

Ιατρική βασιζόμενη σε δεδομένα

- Από το 2000 και μετέπειτα ο όρος διευρύνεται για να περιλάβει τη μεθοδολογία για λήψη αποφάσεων:
  - Σε επίπεδο ατόμου
  - Σε επίπεδο πληθυσμού
  - Σε επίπεδο νοσηλευτικών ιδρυμάτων ή μονάδων (βελτίωση υπηρεσιών)
- Αποτελεί τη βάση έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών

Ιατρική βασιζόμενη σε δεδομένα

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες αποσκοπούν στη βελτίωση και την εξομοίωση των κλινικών αποφάσεων
- Για την έκδοση τους αξιολογείται η επιστημονική βαρύτητα των δεδομένων σχετικά με τη θεραπευτική παρέμβαση
- Τα πιο ισχυρά δεδομένα προκύπτουν από τυχαιοποιημένες μελέτες που περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου

Ιατρική βασιζόμενη σε δεδομένα

- Κατευθυντήριες οδηγίες – προβλήματα:
  - Δεν ανανεώνονται με τον ίδιο ρυθμό που προκύπτει νέα γνώση
  - Συχνά οι συστάσεις είναι ισχυρότερες από τα υπάρχοντα δεδομένα
  - Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν μεθοδολογικά σφάλματα

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

- Η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων μοριακών στόχων και στη δημιουργία πληθώρας φαρμάκων
- Το ενδιαφέρον της φαρμακοβιομηχανίας γι’ αυτές τις εξελίξεις έχει στρέψει το ενδιαφέρον τους στην οργάνωση, το συντονισμό και τη διεξαγωγή κλινικών μελετών

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

- Πληθώρα μελετών δημοσιεύονται καθημερινά και πλέον αποτελεί ευθύνη της ιατρικής κοινότητας να τις μελετάει και να τις κατανοεί, ώστε:
  - Εξασφαλίζει την πρόσβαση των ασθενών στις νέες θεραπείες
  - Κριτικά να δέχεται ή να απορρίπτει τις μελέτες ανάλογα με τα υπάρχοντα δεδομένα

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

- Από τη μελέτη στην κλινική πράξη
  - Καλή κατανόηση του ερωτήματος και του υπό μελέτη πληθυσμού
  - Αξιολόγηση της μεθοδολογίας
    - Τυχαιοποίηση
    - Τυφλή
    - Ολοκληρώθηκε η παρακολούθηση
    - Στατιστική ανάλυση – intention to treat analysis

doi:10.1111/j.1440-1797.2009.01275.x

Παραδείγματα

- Το φάρμακο Α είναι πιο δραστικό στη βάση κάποιου μοριακού δείκτη από το καθιερωμένο φάρμακο Β χωρίς όμως να έχει δείξει όφελος σε επίπεδο συνολικής επιβίωσης
- Τα δεδομένα δεν δικαιολογούν την αντικατάσταση του φαρμάκου Β από το Α – ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ!!!

Παραδείγματα

- Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ένα πολύ συγκεκριμένο πληθυσμό (π.χ. ασθενείς με κάταγμα ισχίου)
- Μεταφορά αυτών των δεδομένων σε άλλους πληθυσμούς
- Χαρακτηριστικό παράδειγμα τα νεότερα αντιπηκτικά

Παραδείγματα

Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer

F. E. Vera-Badillo, R. Shapiro, A. Ocana, E. Amir & I. F. Tannock*

Division of Medical Oncology & Hematology, Princess Margaret Hospital and University of Toronto, Toronto, Canada

164 μελέτες 1995-2010:

- 33% συστηματικό σφάλμα στην ανάλυση της έκβασης
- 56% συστηματικό σφάλμα στην ανάλυση της τοξικότητας
- 32% δεν ανέφεραν της τοξικότητες βαθμού 3 ή 4

Ann Oncol 2013 DOI: 10.1093/annonc/mds636.

Παραδείγματα

- Μια τυχαιοποιημένη μελέτη δεν είναι απαραίτητα τυχαιοποιημένη
  - 112 μελέτες αναλύθηκαν ως προς τη μεθοδολογία
  - 29,5% ήταν ξεκάθαρα τυχαιοποιημένες
  - 24,1% ήταν ξεκάθαρα μη τυχαιοποιημένες

Am J Dentofacial Orthop 2012:141:679-685.

Συνοψίζοντας

- Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι το πιο χρήσιμο εργαλείο απόκτησης νέας γνώσης και βελτίωσης των παρεχόμενων υπηρεσιών
- Αποτελεί ευθύνη της ιατρικής κοινότητας να μελετάει και να κατανοεί σε βάθος τις μελέτες πριν εφαρμόσει την προτεινόμενη πρακτική