

# Πραγματοποίηση Κλινικής Δοκιμής και Ανάλυση Δεδομένων

Ε. Σαμόλη, Λέκτορας

Εργ. Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής  
Στατιστικής,



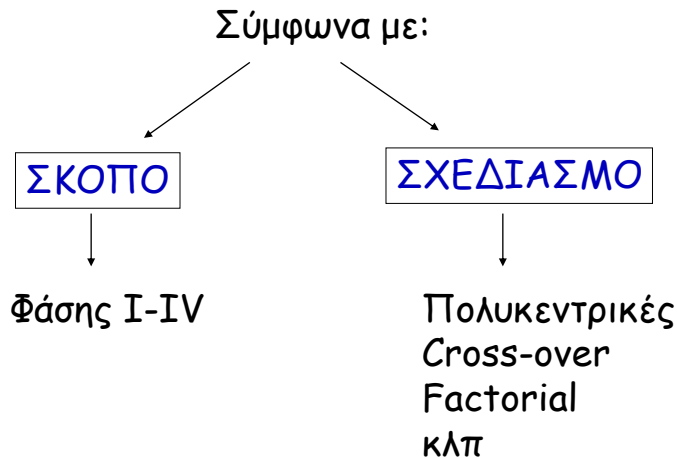
Ιατρική Σχολή Παν/μιου Αθηνών

## Η ανάγκη για κλινικές δοκιμές στη Χειρουργική

- ❑ Στη χειρουργική συχνά η θεωρία μετουσιώνεται σε πρακτική χωρίς να έχει προηγηθεί ενδελεχής αξιολόγηση για τα πιθανά οφέλη (οικονομικά ή σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την υγεία του ασθενή).
- ❑ Διάφορες επεμβάσεις εφαρμόζονταν εκτενώς πριν τελικά φανεί η αναποτελεσματικότητά τους
  - Halsted radical mastectomy, Kidney decapsulation (for hypertension), Uterine suspension, Legation of internal mammary arteries (for coronary insufficiency)



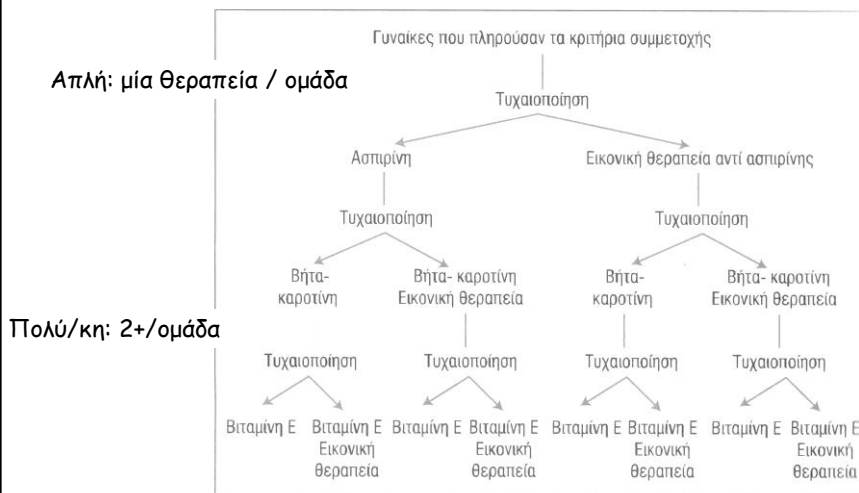
## Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών



## Ταξινόμηση Κλινικών Δοκιμών

- Έρευνες φάσης I (Phase I Studies)  
(Μεταβολισμός, Φαρμακολογικές Ιδιότητες: Δοσολογία - ασφάλεια, 20-80 άτομα).
- Έρευνες φάσης II (Phase II Studies)  
(Δραστηκότητα - ασφάλεια, 100-200 άτομα).
- Έρευνες φάσης III (Phase III Studies)  
(Αποτελεσματικότητα - σύγκριση).
- Έρευνες φάσης IV (Phase IV Studies)  
(Φαρμακοεπαγρύπνιση: Μακροχρόνιες μελέτες μεγάλης κλίμακας νοσηρότητας και παρενεργειών)

## Ταξινόμηση βάση αριθμού μέτρων: Απλή έναντι πολυπαραγοντική έρευνα



Πηγή: Επιδημιολογία, Aschengrau & Seage III (Επιμέλεια Χατζάκης)

## Ταξινόμηση βάση μεθόδου εφαρμογής: Έρευνες Παράλληλες ή Εναλλαγής

### Παράλληλες έρευνες

**Ομάδα 1:** Θεραπεία Α → Παρακολούθηση και αξιολόγηση

**Ομάδα 2:** Θεραπεία Β → Παρακολούθηση και αξιολόγηση

### Έρευνες Εναλλαγής

**Ομάδα 1:** Θεραπεία Α → Περίοδος απομάκρυνσης επιδράσεων  
Θεραπείας Α → Θεραπεία Β → Παρακολούθηση και  
αξιολόγηση

**Ομάδα 2:** Θεραπεία Β → Περίοδος απομάκρυνσης επιδράσεων  
Θεραπείας Β → Θεραπεία Α → Παρακολούθηση και  
αξιολόγηση

# Σχεδιασμός Κλινικής Δοκιμής

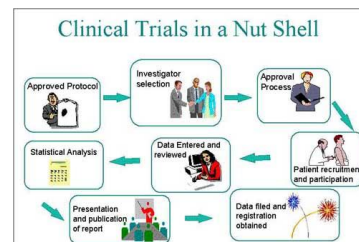
Πρωτόκολλο έρευνας με σαφή ορισμό των:

1. Ασθενών:

- ✓ Κριτήρια εγγραφής / αποκλεισμού
- ✓ Μέγεθος δείγματος
- ✓ Ενημερωμένη Συγκατάθεση

2. Συγκρινόμενων αγωγών

3. Δεικτών υγείας



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 19, 2012

VOL. 367 NO. 3

### Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

## Wilt et al. for the Prostate cancer Intervention Vs Observation Trial (PIVOT) study Group

#### BACKGROUND

The effectiveness of surgery versus observation for men with localized prostate cancer detected by means of prostate-specific antigen (PSA) testing is not known.

#### METHODS

From November 1994 through January 2002, we randomly assigned 731 men with localized prostate cancer (mean age, 67 years; median PSA value, 7.8 ng per milliliter) to radical prostatectomy or observation and followed them through January 2010. The primary outcome was all-cause mortality; the secondary outcome was prostate-cancer mortality.

Patients had to be medically fit for radical prostatectomy and to have histologically confirmed, clinically localized prostate cancer (stage T1-T2NxM0 in the tumor-node-metastasis classification system according to the American Joint Committee on Cancer<sup>19</sup>) of any grade diagnosed within the previous 12 months. Patients also had to have a PSA value of less than 50 ng per milliliter, an age of 75 years or less, negative results on a bone scan for metastatic disease, and a life expectancy of at least 10 years from the time of randomization. The study sites assessed eligibility on the basis of locally obtained PSA values and biopsy readings. After randomization, a central pathologist reviewed the biopsy and radical-prostatectomy specimens, and a central laboratory measured PSA.

## Ενημερωμένη Συγκατάθεση

↙  
Πιθανά οφέλη

↘  
Πιθανοί κίνδυνοι



## Δείκτες Υγείας

Οι βασικοί στόχοι μιας κλινικής δοκιμής πρέπει πάντα να καταλήγουν σε μετρήσιμα αποτελέσματα και σε «ποσοτικοποιημένες» υποθέσεις.

Μέθοδοι μετρήσεων **ακριβείς** και χωρίς σφάλματα.

- Σαφής διατύπωση στόχων και δεικτών υγείας υπό μελέτη
- Επιλογή αριθμού των βασικών δεικτών. Συνήθως 1-2.
- Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.
- Δείκτες ποιότητας ζωής (Quality of life endpoints)
- Surrogate endpoints. («ενδιάμεσος» δείκτης)

## «Ενδιάμεσοι» Δείκτες (Surrogates)

Αντί κλινικής έκβασης, ενδιάμεσος δείκτης άμεσα σχετιζόμενος με κλινική έκβαση

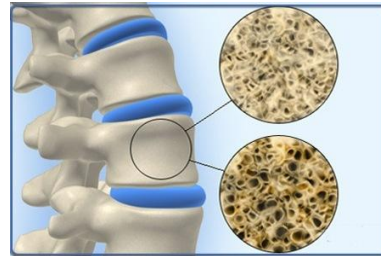
Μέτρηση στη θέση ενός βιολογικού ή κλινικού αποτελέσματος.

Πρέπει να βρίσκεται μέσα στη αιτιολογία της νόσου.

Πχ Οστεοπόρωση: οστική πυκνότητα

### □ Κέρδος

- ✓ Χρήματα
- ✓ μέγεθος δείγματος
- ✓ χρόνο
- ✓ ευκολία μέτρησης.



## Μέγεθος δείγματος

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \sigma^2}{p^2}$$

- Χρήση μελέτης παρατήρησης σε ομοιογενή πληθυσμό για καθορισμό των διαφορών που αναμένουμε στο δείκτη ανάμεσα τις ομάδες
- Εκτίμηση επίσης της μεταβλητότητας του δείκτη
- Η κλινική ερμηνεία δεν εξαρτάται της στατιστικής σημαντικότητας
- Συνεργασία με στατιστικό από την αρχή της μελέτης

## Πραγματοποίηση Κλινικής Δοκιμής

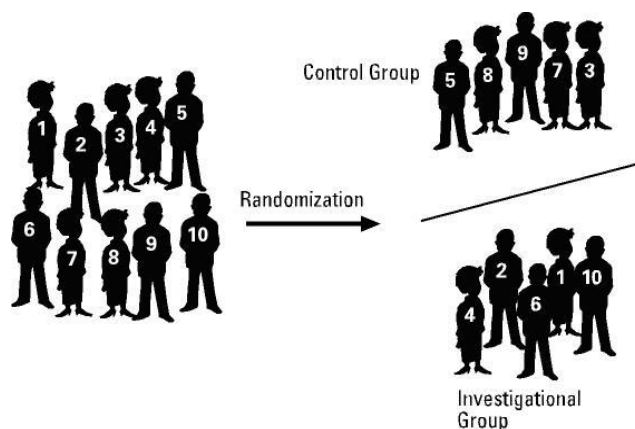
- ✓ Οργάνωση έρευνας, διαχείριση δεδομένων
- ✓ Παραβιάσεις πρωτοκόλλου
- ✓ Συστηματική παρακολούθηση κλινικής δοκιμής. Παρακολούθηση κάθε ασθενή και συμπλήρωση προγραμματισμένων επισκέψεων και εξετάσεων (follow-up).

## Πώς επιτυγχάνονται οι στόχοι:

- ✓ Σαφής ορισμός των υπό διερεύνηση **υποθέσεων** με ξεκάθαρα κριτήρια
- ✓ **Τυποποίηση** όλων των μεθόδων (διαγνωστικών, δειγματοληπτικών, παρακολούθησης, αξιολόγησης)
- ✓ Περιγραφή του **πρωτοκόλλου παρέμβασης**
- ✓ Εφαρμογή στατιστικών μεθόδων για την **ελαχιστοποίηση του σφάλματος και της μεταβλητότητας** (τυχαιοποίηση, στρωματοποίηση, απόκρυψη)
- ✓ Επιλογή ενός **μεγέθους του δείγματος** ικανού να πετύχει τους ερευνητικούς στόχους.

# Σχεδιασμός Κλινικής Δοκιμής

**Τυχαιοποίηση** των ασθενών στις θεραπείες υπό μελέτη = «Κατανομή -τοποθέτηση ασθενών που είναι αποτέλεσμα τυχαίας διαδικασίας»



## Γιατί είναι σημαντική η τυχαιοποίηση;

Χαρακτηριστικό	Ομάδα Κλοπιδογρέλης (n=9599)	Ομάδα Ασπιρίνης (n=9586)	Χαρακτηριστικό	Ομάδα Ζιδοβουδίνης (n=239)	Ομάδα Εικονικής Θεραπείας (n=238)
Άνδρες (%)	72	72	Διάρκεια ηλικία στην έναρξη (σε έτη)	25	25
Λευκοί (%)	95	95	Λευκές (%)	48	38
Καπνιστές/ες (%)	29	30	Εβδομάδα Κήσης στην έναρξη		
Κατοικό			Διάρκεια τιμή (εβδομάδα)	26η	27η
Υπέρτασης (%)	52	51	14 <sup>η</sup> - 26 <sup>η</sup> εβδομάδα (%)	52	50
Σταθερής Σιτηθάλκης (%)	22	22	>26 <sup>η</sup> εβδομάδας (%)	48	50
Υπερχοληστερολαιμία (%)	41	41	Μέση τιμή CD4 T λεμφοκυττάρων στην έναρξη	560	538

Πηγή: Τα δεδομένα προέρχονται από το δημοσιευμένο επιστημονικό άρθρο της CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.

Πηγή: Τα δεδομένα προέρχονται από το δημοσιευμένο επιστημονικό άρθρο των Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.

Ίδια πιθανότητα να πάρει την μία είτε την άλλη θεραπεία

Οι ομάδες διαφέρουν μόνον όσον αφορά την θεραπεία

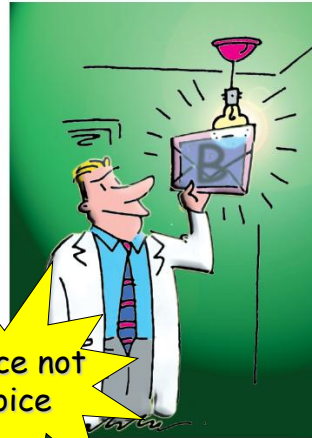
Αποφυγή συστηματικής διαφοράς στις ομάδες θεραπείας γνωστών και άγνωστων παραγόντων που επηρεάζουν την νόσο





# ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

- The correct sequence of events is crucial (Pocock, 1983)
  - Patient eligible & ready
  - Clinician willing to randomize
  - Patient consent obtained
  - Patient entry noted
  - Treatment from randomization list
  - On study forms completed
  - Treatment started



Μεγάλη σημασία έχει η διαδικασία απόκρυψης (Allocation concealment)

Chance not choice

Πηγή: *Lancet* 2002; 359: 614-18

# Απλή Τυχαιοποίηση

- Αποφασίζουμε ποια ψηφία ανά  
Θεραπεία (ίδιος αριθμός / Θεραπεία  
αγνοούμε ότι «περισσεύει»)
- Π.χ. 2 Θεραπείες, Α & Β: 0-4: Α, 5-9: Β
- Ξεκινάμε από οποιοδήποτε σημείο
- Π.χ. 0 5 2 7 8 4 3 7 4 1 6 ...
- Δημιουργούμε την λίστα τυχαιοποίησης:
- Π.χ. 0 5 2 7 8 4 3 7 4 1 6 → Α Β Α Β Β
- Για 3 Θεραπείες - Α: 1-3, Β: 4-6 Γ: 7-9  
και αγνοούμε το 0

1	8	5	2	3	4	0	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2	3	1	2	4	0	0	0	1	2	4	2	8	3	0	4	9	9
3	3	3	0	0	0	0	5	7	8	0	0	8	9	5	3	4	0
4	3	9	5	4	1	1	7	1	6	2	3	2	1	2	0	6	6
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	1	2	9	0	6	6	2
6	0	9	1	3	0	0	3	3	5	0	4	7	6	7	7	5	0
7	0	9	1	3	0	0	9	5	3	7	6	5	4	0	1	7	0
8	2	3	0	3	0	0	8	2	5	6	6	3	6	2	8	6	7
9	3	0	5	5	1	4	8	4	4	7	9	1	8	7	0	0	0
10	3	8	4	0	0	0	6	3	1	0	0	1	3	3	0	2	0
11	3	7	2	9	1	1	7	7	1	3	0	1	1	8	9	6	8
12	5	1	4	3	0	0	6	6	6	0	3	3	0	7	6	7	3
13	0	2	3	1	7	4	5	8	1	6	7	1	7	7	1	6	0
14	0	2	3	1	7	4	5	8	1	6	7	1	7	7	1	6	0
15	0	2	3	1	7	4	5	8	1	6	7	1	7	7	1	6	0
16	8	1	1	5	5	7	7	2	5	0	6	1	1	0	6	9	1
17	8	1	1	5	5	7	7	2	5	0	6	1	1	0	6	9	1
18	3	3	6	2	3	0	2	2	5	5	1	6	3	8	1	8	9
19	3	3	6	2	3	0	2	2	5	5	1	6	3	8	1	8	9
20	2	9	2	7	2	3	1	8	7	6	1	5	1	8	6	1	3
21	2	9	2	7	2	3	1	8	7	6	1	5	0	7	2	5	4
22	3	3	6	2	3	0	2	2	5	5	1	6	3	8	1	8	9
23	3	3	6	2	3	0	2	2	5	5	1	6	3	8	1	8	9
24	3	3	6	2	3	0	2	2	5	5	1	6	3	8	1	8	9
25	0	9	1	3	0	0	3	3	5	0	4	7	6	7	7	5	0
26	3	1	0	7	0	5	3	2	3	9	6	5	3	3	7	2	3
27	4	3	9	2	0	3	0	5	3	2	3	9	6	5	3	3	7
28	7	7	7	7	4	0	4	7	7	7	8	5	3	8	2	3	3
29	7	7	7	7	4	0	4	7	7	7	8	5	3	8	2	3	3
30	7	7	7	7	4	0	4	7	7	7	8	5	3	8	2	3	3
31	6	6	8	9	4	8	6	0	2	3	6	9	2	7	5	3	0
32	8	9	8	9	4	6	4	5	2	2	6	9	2	7	5	3	0
33	7	2	3	1	1	7	8	7	4	8	9	7	4	1	3	0	5
34	7	2	3	1	1	7	8	7	4	8	9	7	4	1	3	0	5
35	6	6	8	9	4	8	6	0	2	3	6	9	2	7	5	3	0
36	4	8	9	8	9	4	6	4	5	2	6	9	2	7	5	3	0
37	4	0	9	4	0	8	8	0	2	1	2	8	5	3	7	3	8
38	3	6	6	9	4	9	5	0	1	1	2	0	7	6	5	7	4
39	3	6	6	9	4	9	5	0	1	1	2	0	7	6	5	7	4
40	2	9	5	2	7	3	1	1	1	2	1	0	0	4	3	2	3

Μπορεί να καταλήξει σε άνισες ομάδες σε δοκιμές κάτω των 200 ατόμων

## Restricted Randomization

Διασφαλίζει ίσο μέγεθος ομάδων

- ❑ Replacement randomization -επαναλαμβάνεται η τυχαιοποίηση μέχρι να πετύχουμε προαποφασισμένο μέγεθος της διαφοράς δείγματος μεταξύ ομάδων
- ❑ Blocking (κατά ομάδες): ίδιο μέγεθος διαχρονικά, χρήσιμο σε ενδιάμεση ανάλυση
  - Π.χ. 2 Θεραπείες με block 2 Ασθενών, A & B: 0-4= AB, 5-9= BA
  - 0 5 2 7 8 4 3 7 4 1 6 → AB BA AB BA BA AB AB BA AB AB BA ...
- ❑ Random allocation rule -το πιο απλό, ισότητα μόνο στο τέλος

## Στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση (stratified randomization)

- Αποφεύγουμε διαφορετικές κατανομές προγνωστικών για το δείκτη παραγόντων στις συγκρινόμενες ομάδες
- Για κάθε κατηγορία του προγνωστικού παράγοντα δημιουργούμε μία ξεχωριστή λίστα τυχαιοποίησης
- Μικρή σημασία σε μεγάλες δοκιμές
- Σε πολυκεντρικές ως διάστρωση το συμμετέχον κέντρο



## Χρήση Εικονικής Θεραπείας (Placebo)

- ✓ **Εικονική Θεραπεία (Placebo)** : φαρμακολογικά ανενεργή ουσία (ή σύνολο μη αποτελεσματικών ενεργειών) που χορηγείται ώστε να παραπέμπει στο μέτρο
- ✓ Placebo/Halo/Hawthorne effect λόγω πιθανής αλλαγής συνηθειών που επιδρά στα αποτελέσματα
- ✓ Όχι πάντα εφικτό πχ ογκολογία χρήση μόνο όταν δεν υπάρχει αγωγή



## Απόκρυψη

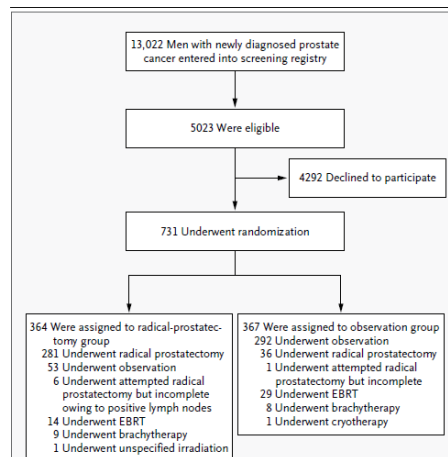


- ✓ **Απόκρυψη / τυφλότητα (blinding/masking)**
  - ✓ Μογή, διπλή, τριπλή
  - ✓ Συμμετέχοντες, ερευνητές, Αξιολογητές-Επιτροπή παρακολούθησης
- ✓ Δύσκολη έως αδύνατη στην περίπτωση χειρουργικών επεμβάσεων: Δεν υπάρχει «εικονική» επέμβαση ανάλογη με εικονικό σκεύασμα, και εγείρονται ζητήματα «ηθικής»
- ✓ Συμμετοχή ατόμου (εκτός χειρουργού) που δεν γνωρίζει

# Αξιολόγηση

- ✓ Στατιστική ανάλυση
  - ✓ Ανάλυση όλων των (τυχαιοποιημένων) ασθενών.
  - ✓ Χρήση προ-καθορισμένης ανάλυσης για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε σχέση με τον υπό μελέτη πληθυσμό.
- ✓ Δημοσίευση αποτελεσμάτων (πχ CONSORT)
- ✓ Γενίκευση αποτελεσμάτων (αλήθεια και σημασία)

## Διάγραμμα για την παρουσίαση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σύμφωνα με CONSORT



**Figure 1. Study Enrollment and Treatment.**

Of a total of 13,022 men who were screened for participation, 5023 were eligible for enrollment; of these, 731 were randomly assigned to radical prostatectomy or observation. Of the 364 men in the radical-prostatectomy group, 281 underwent attempted surgery, as did 37 of the 367 men in the observation group. EBRT denotes external-beam radiotherapy.

*Πηγή: Wilt et al. 2012*

## Ανάλυση δεδομένων: intention-to-treat vs. as treated

Τι συμβαίνει αν π.χ. μερικοί από τους ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν την παρακολούθησή τους στην κλινική δοκιμή ή μεταπηδάνε μεταξύ αγωγών (Crossover);



- ✓ **As-treated analysis:** η ανάλυση περιορίζεται μόνο στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία
- ✓ **Intention to treat analysis:** όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ένα θεραπευτικό σχήμα αναλύονται, ανεξάρτητα από το αν το ακολούθησαν μέχρι τέλους

## Intention-to-treat vs. as treated

- **As-treated analysis (efficacy analysis)**
  - Εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας σε ιδανικές συνθήκες
- **Intention to treat analysis**
  - Εκτιμά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στις καθημερινές και όχι σε ιδανικές συνθήκες
  - Διατηρεί τη συγκρισιμότητα των υπό μελέτη ομάδων (τυχαιοποίηση)
  - Διατηρεί την ισχύ της μελέτης
  - Αποτρέπει την εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων που σχετίζονται με τη διακοπή ή τη συνέχιση της μελέτης (poor compliers - good compliers: μπορεί να διαφέρουν σε σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες)

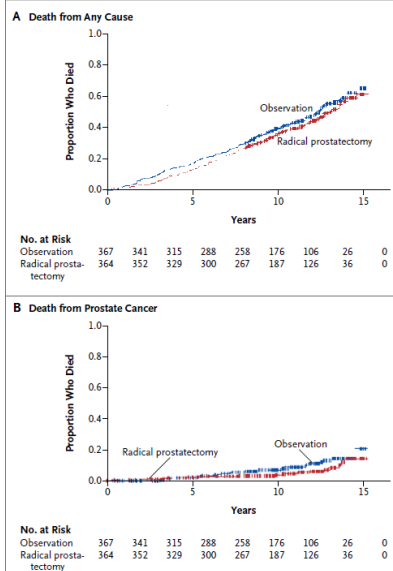
## Intention-to-treat vs. as treated

- Η εγκυρότητα της μελέτης είναι αμφισβητήσιμη αν υπάρχει μεγάλο ποσοστό «μεταπήδησης» σύνηθες στις χειρουργικές δοκιμές, ειδικά αν συγκρίνουν επεμβάσεις με φαρμακευτικά σκευάσματα: Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group (1972-74) σύγκριση bypass-φάρμακα σε ασθενείς με κυνάγχη κ στεφανιαία νόσο. Μετά από 14 χρ 55% πέρασαν από αγωγή σε επέμβαση έναντι 6%.
- Προχωράμε με Intention-To-Treat Analysis για να διατηρείται η τυχαιοποίηση και συμπληρωματικές αναλύσεις
- Μελέτη του μη-τυχαίου παράγοντα που οδήγησε στην μεταπήδηση και εισάγει σφάλμα

### Surgery versus Physiotherapy for Stress Urinary Incontinence (Julien Labrie, et al. N Engl J Med 2013)

« ...We randomly assigned 230 women to the surgery group and 230 women to the physiotherapy group. A total of **49.0% of women in the physiotherapy group and 11.2% of women** in the surgery group crossed over to the alternative treatment. In **an intention-to-treat analysis**, subjective improvement was reported by 90.8% of women in the surgery group and 64.4% of women in the physiotherapy group... A post hoc **per-protocol** analysis showed that women who crossed over to the surgery group had outcomes similar to those of women initially assigned to surgery and that both these groups had outcomes superior to those of women who did not cross over to surgery. »

Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούν μεθόδους ανάλυσης επιβίωσης για την αξιολόγηση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση ενός συμβάντος μετά την παρέμβαση.



#### ALL-CAUSE MORTALITY

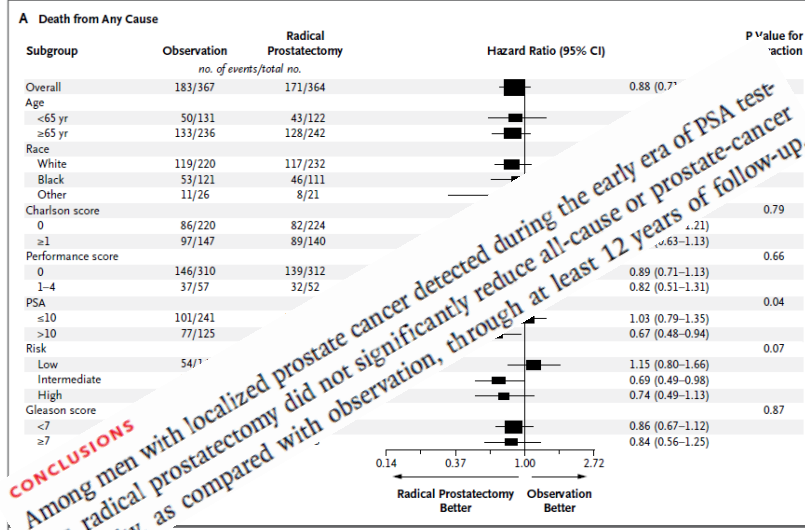
By the end of the study, 354 men (48.4%) had died (Table 3 in the Supplementary Appendix). Among men in the radical-prostatectomy group, 171 (47.0%) died, as compared with 183 (49.9%) in the observation group (hazard ratio, 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.71 to 1.08;  $P=0.22$ ; absolute risk reduction, 2.9 percentage points; 95% CI, -4.1 to 10.3) (Fig. 2A, and Table 4 in the Supplementary Appendix).

Death attributed to prostate cancer or treatment occurred in 52 men (7.1%) (Table 3 in the Supplementary Appendix). In the radical-prostatectomy group, 21 of 364 men (5.8%) died from prostate cancer or treatment, as compared with 31 of 367 (8.4%) in the observation group (hazard ratio, 0.63; 95% CI, 0.36 to 1.09;  $P=0.09$ ; absolute risk reduction, 2.6 percentage points; 95% CI, -1.1 to 6.5)

Πηγή: Wilt et al. 2012

Figure 2. Kaplan-Meier Plots of Mortality.

Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούν μεθόδους ανάλυσης επιβίωσης για την αξιολόγηση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση ενός συμβάντος μετά την παρέμβαση.



Πηγή: Wilt et al. 2012

## Οι κλινικές δοκιμές δεν περιλαμβάνουν απαραίτητα την τυχαιοποίηση

- ✓ Κλινικές δοκιμές χωρίς τυχαιοποίηση (Unrandomized)
- ✓ Η έλλειψη τυχαιοποίησης δεν ξεκαθαρίζει αν το αποτέλεσμα οφείλεται στην αγωγή ή στην επιλογή.
- ✓ Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
- ✓ Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Randomized )
  - Κάθε σχεδιασμός έχει το δικό του ρόλο στην κλινική έρευνα. Ο παραπάνω τρόπος παρουσίασης δείχνει και την ιεραρχία με όρους βαθμού ελέγχου.

## Επιλογή Σχεδιασμού

- ❑ Μερικές πειστικές μελέτες δεν είχαν μάρτυρες
  - Φυσική Ιστορία της νόσου
  - Επιλογή ασθενών με καλύτερη κλινική κατάσταση, που οδηγεί σε «υπερ-αισιόδοξα» συμπεράσματα για τη αποτελεσματικότητα
  - Θεραπείες με δραματικά αποτελέσματα (αλλά αυτό το γνωρίζουμε μετά τη δοκιμή)
  - Δοκιμές Φάσης II
- ❑ Μελέτες που χρησιμοποιούν ιστορικούς μάρτυρες (historically controlled) έχουν κάποια σημασία και πιθανή χρήση στην χειρουργική
- ❑ Πιθανό σφάλμα σε διάφορα επίπεδα της μελέτης.



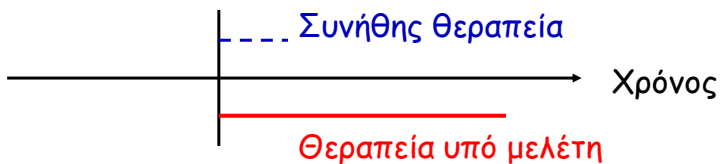
Διαφορές στην επιλογή ασθενών αλλά και στις πειραματικές μεθόδους. Προτείνεται η χρήση μαρτύρων από προηγούμενες κλινικές δοκιμές στο ίδιο ίδρυμα

- Historical controls

Συνήθης Θεραπεία



- Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή



## Τυχαιοποιημένες Κλινικές δοκιμές

- Απαλλαγή από συστηματικά σφάλματα στην επιλογή ασθενών και πειραματικό περιβάλλον.
- Πότε κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής πρέπει να πραγματοποιηθούν;
  - ☐ Η έννοια της αντιστάθμισης: να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τα οφέλη / κινδύνους
  - ☐ Προηγούμενες μελέτες μπορεί
    - ☐ να μην παρείχαν επαρκείς πληροφορίες
    - ☐ πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς - εφαρμογή προηγούμενων αποτελεσμάτων σε ένα νέο πληθυσμό να είναι ασαφής.

## Αδυναμίες τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών

1. **Γενίκευση αποτελεσμάτων:** οι εθελοντές μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν το γενικό πληθυσμό, ειδικά στη χειρουργική λόγω αυστηρών κριτηρίων επιλογής ή απόριψης
2. **Εγγραφή:** Διπλάσιοι «νέοι» ασθενείς
3. **Πρόσβαση στη Διαδικασία Τυχαιοποίησης:** Κλινικοί ή ασθενείς θα αρνηθούν
4. **Πολυπλοκότητα διοικητικών διαδικασιών**
5. **Μπορεί να μην είναι πάντα πραγματοποιήσιμες:**  
Πιθανή χρήση μη τυχαιοποιημένων ομάδων ελέγχου ή πριν/μετά συγκρίσεων



## Οι ιδιαιτερότητες των κλινικών δοκιμών στη χειρουργική

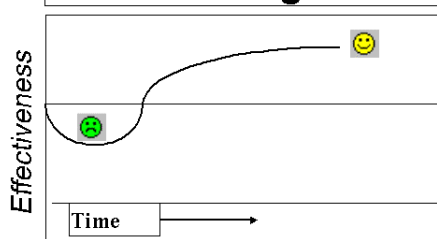
- Σχεδόν αδύνατη η εφαρμογή μεθόδων **απόκρυψης**
- **Placebo-controlled** διαδικασίες ιδιαίτερα συζητήσιμες λόγω ηθικής ιδίως αν είναι παρεμβατικές. Σφάλμα λόγω placebo effect.
- Δυσκολία **τυποποίησης** μεθόδων μεταξύ τους
- Εισάγεται σφάλμα μέσω **επιλογής ασθενών, αλλά και χειρουργικής ικανότητας.**



## Οι ιδιαιτερότητες των κλινικών δοκιμών στη χειρουργική

- Στη σύγκριση παλιάς με νέα τεχνική, η ικανότητα και εμπειρία στην πρώτη δημιουργούν σφάλμα (χρήση προβολών και εκτενών αναφορών)

### The Learning Curve



**Valley of Despair** – Who's dumb idea was this? I hate this. I could do it better the old way, and I can't get my work done.

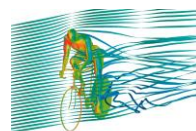


**Success** – How did I get along without it?

ΠΧ έρευνα στη Ν. Υόρκη έδειξε ότι αν το ορθοπεδικό χειρουργείο (γόνατο) ήταν ανάμεσα στα 10 πρώτα του γιατρού, υπήρχε 5πλάσιος κίνδυνος επανάληψης μέσα σε 1 χρόνο έναντι ενός ασθενή που ο γιατρός είχε εκτελέσει 150 τέτοια χειρουργεία (ή διπλάσιος σε σχέση λιγότερο έμπειρους.)

## Άλλες δυσκολίες..

- Το μέγεθος των πιθανών οφελών μπορεί να μην αντισταθμίζει την ανάγκη αναμονής για την ολοκλήρωση δοκιμών
- Υψηλή επικινδυνότητα και η νοσηρότητα που συνοδεύει τις επεμβάσεις καθυστερεί την εγγραφή ασθενών
- Υψηλό κόστος
- Γενικευσιμότητα αποτελεσμάτων





## Παρόλα αυτά:

- Υπάρχει απαίτηση για evidence-based medicine και ανάγκη για πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών στη χειρουργική
- Η κρίση του χειρουργού σε συνδυασμού με τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών θα βοηθήσει στην εξέλιξη της κλινικής πρακτικής και της ιατρικής
- Προσοχή στο σχεδιασμό: επιλογή ασθενών, δείκτη υγείας, τυχαιοποίηση, ελαχιστοποίηση σφαλμάτων.
- Κριτική αξιολόγηση αποτελεσμάτων βάσει σχεδιασμού και πιθανών βιολογικών μηχανισμών

## ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

