



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δημοσίευση ολοκληρωμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στην
Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας
Εμπειρική αξιολόγηση των δημοσιευμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων

Publication of completed RCTs in primary health care

Empirical evaluation of published RCT protocols

ΣΤΑΪΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Τριμελής Επιτροπή

ΤΑΤΣΙΩΝΗ ΑΘΗΝΑ - ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ - ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

Σεπτέμβριος 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. Περίληψη.....	3
B. Εισαγωγή	5
Γ. Μέθοδος	8
Δ. Αποτελέσματα	13
Ε. Συμπεράσματα	18
ΣΤ. Αναφορές	20

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η ανάγκη για πλήρη διαφάνεια των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών είναι μεγάλη κι επιτυγχάνεται μέσω της δημοσίευσης των ερευνητικών πρωτοκόλλων και των αποτελεσμάτων των μελετών.

Σκοπός

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνηθεί πόσα δημοσιευμένα ερευνητικά πρωτόκολλα στο χώρο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας καταλήγουν σε δημοσίευση των αποτελεσμάτων τους σε peer-review περιοδικά.

Μέθοδος

Αναζητήσαμε τα αποτελέσματα 627 δημοσιευμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων από το 1988 ως το 2015. Η αναζήτηση έγινε στα διεθνή μητρώα εγγραφής ερευνητικών πρωτοκόλλων (ClinicalTrials.gov, ISRCTNregistry, ANZCTR, DRKS, NTR, PACTR), στο Google, στο Web of Science και στο Pubmed.

Αποτελέσματα

Από τα 627 ερευνητικά πρωτόκολλα βρέθηκαν δημοσιευμένα αποτελέσματα για τα 474 (75.6%), 17 (2,7%) ήταν σε εξέλιξη, ενώ δεν βρέθηκαν δημοσιευμένα αποτελέσματα για 136 (21,7%).

Συμπεράσματα

Το ποσοστό της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων των ερευνητικών πρωτοκόλλων είναι ικανοποιητικό, ειδικά αν λάβουμε υπόψη τις ιδιαιτερότητες του χώρου της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

ABSTRACT

Background

The need for transparency of Randomized Clinical Trials is great and is achieved through the publication of the research protocols and the results of the studies.

Purpose

The purpose of this study is to investigate how many published research protocols in the field of Primary Health Care end up publishing results in peer-review journals.

Method

We searched for the results of 627 published research protocols for the period of time 1988 - 2015. The search was conducted in Clinical Trials registries (ClinicalTrials.gov, ISRCTNregistry, ANZCTR, DRKS, NTR, PACTR), Google, Web of Science and Pubmed.

Results

Published results were found for 474 of the 627 protocols (75,6%), 17 (2,7%) were found still ongoing and 136 (21,7%) had no results

Conclusion

The rate of publication of results of RCTs was satisfactory, especially after taking into consideration the particularities of the Primary Health Care field.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύγχρονη ιατρική και η λήψη ιατρικών αποφάσεων στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην τεκμηρίωση, στην κορυφή της οποίας βρίσκονται οι μετα-αναλύσεις, οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι δημοσιευμένες οδηγίες. Η αφετηρία και βάση όλων των παραπάνω, ωστόσο, είναι οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Clinical Trials – RCTs), που μπορούν έμμεσα ή άμεσα να επηρεάσουν την καθημερινή ιατρική πράξη. Η αναγκαιότητα για πλήρη διαφάνεια των τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών, τόσο σε επίπεδο οργάνωσης και διενέργειας, όσο και σε επίπεδο δημοσίευσης αποτελεσμάτων, είναι πολύ μεγάλη και επιτυγχάνεται μέσω της δημοσιοποίησης των ερευνητικών πρωτοκόλλων των κλινικών δοκιμών¹. Το 2000 δημιουργήθηκε η πρώτη βάση δεδομένων πρωτοκόλλων κλινικών μελετών, το ClinicalTrials.gov κι όλοι οι ενδιαφερόμενοι (ασθενείς, επαγγελματίες υγείας, ερευνητές) απέκτησαν πρόσβαση σε αυτά τα πρωτόκολλα, γεγονός που αύξησε το επίπεδο ασφάλειας κι αξιοπιστίας των μελετών, ενώ ταυτόχρονα δημιουργήθηκαν ιδανικές συνθήκες για την ειλικρινή, ολοκληρωμένη και μη εκλεκτική δημοσίευση των αποτελεσμάτων, ώστε τελικά οι κλινικές αποφάσεις να οδηγούν σε όφελος του τελικού αποδέκτη, του ασθενούς². Ωστόσο η δημοσιοποίηση των πρωτοκόλλων παρέμεινε ισχνή ως το 2004, οπότε και η ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) εξέδωσε ανακοίνωση σύμφωνα με την οποία, για να γίνει δεκτή προς δημοσίευση μια μελέτη, έπρεπε απαραίτητα να έχει προηγουμένως καταγραφεί και δημοσιοποιηθεί το πρωτόκολλο της σε κάποιο από τα μητρώα πρωτοκόλλων κλινικών ερευνών. Το 2005 ο WHO κάλεσε σύσσωμη την επιστημονική κοινότητα στην καταγραφή και δημοσιοποίηση των ερευνητικών πρωτοκόλλων και στη συνέχεια ανακοίνωσε τη δημιουργία της διεθνούς πλατφόρμας ICTRP (International Clinical Trial Registry Platform), όπου θα μπορούσε οποιοσδήποτε να αναζητήσει και να ανασύρει οποιαδήποτε πληροφορία για κλινικές μελέτες που έχουν οργανωθεί και θα πραγματοποιηθούν, πραγματοποιούνται τη παρούσα χρονική στιγμή ή έχουν ήδη ολοκληρωθεί. Η προσπάθεια για πλήρη διαφάνεια όλων των φάσεων των κλινικών μελετών και ποιοτική αναβάθμισή τους συνεχίστηκε με ενέργειες κατά την μετέπειτα αναθεώρηση της συνθήκης του Ελσίνκι του WHO και με

τη δήλωση CONSORT, όπου εισήχθησαν σαφώς ορισμένες οδηγίες και περιορισμοί. Παρόλα αυτά η ποσότητα, η ποιότητα και ο χρόνος των καταγεγραμμένων πρωτοκόλλων δεν έφτασαν στο επιθυμητό επίπεδο^{3,4}. Σήμερα η ICTRP, σαν μηχανή αναζήτησης, περιλαμβάνει 17 μητρώα εγγραφής κλινικών μελετών. Επιπλέον, γίνεται όλο και πιο σαφές στον επιστημονικό χώρο πως το κύριο όπλο εναντίον της επιστημονικής απάτης, της υποβάθμισης της αναφοράς των αποτελεσμάτων και της εκλεκτικής δημοσίευσής τους είναι η έγκαιρη εγγραφή των ερευνητικών πρωτοκόλλων στα μητρώα καταγραφής μελετών πριν την εισαγωγή του πρώτου ασθενούς και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων μετά την ολοκλήρωσή τους². Κινήσεις, όπως στη Αγγλία του 2013, όπου η UK Health Research Authority ουσιαστικά απαίτησε την εγγραφή των κλινικών μελετών σε κάποιο μητρώο, ώστε να μπορεί να πάρει την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής, είναι μεγάλα βήματα προς αυτήν την κατεύθυνση και θα πρέπει να υιοθετηθούν κι από άλλες χώρες⁵.

Οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες δε θα μπορούσαν να απουσιάζουν από το χώρο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Η ΠΦΥ εξ ορισμού επικεντρώνεται στη διαχείριση κυρίως χρόνιων κλινικών καταστάσεων, την πρόληψη, την ανακούφιση συμπτωμάτων και τη φροντίδα ευπαθών ομάδων. Οι παρεμβάσεις που επιτελούνται συχνά είναι μη φαρμακευτικές κι αποσκοπούν στην επιμόρφωση των γιατρών και των ασθενών, τη χρήση τηλεπικοινωνιακών κι ηλεκτρονικών μέσων, τις υποστηρικτικές δραστηριότητες και την αλλαγή τρόπου ζωής. Μια ακόμα ιδιαιτερότητα της ΠΦΥ είναι η άμεση επαφή των επαγγελματιών υγείας με την κοινωνική πραγματικότητα, με τα καθημερινά προβλήματα που μπορεί να δυσχεραίνουν το έργο τους και την ζωή των ασθενών τους μέσω διαφόρων φραγμών που παρουσιάζονται, όπως οι προκαταλήψεις ή οι κοινωνικοί αποκλεισμοί. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η σύγχρονη οικονομική πραγματικότητα και πως το οικονομικό κέρδος, που προβάλλει η επιτυχία των παραπάνω παρεμβάσεων, πολλές φορές δεν είναι άμεσο, αλλά βασίζεται σε μακροχρόνιες δράσεις κι αλλαγές. Ταυτόχρονα, η δράση των επαγγελματιών υγείας συνεχίζει να διέπεται από τις αρχές της τεκμηριωμένης ιατρικής, ώστε να προσφέρεται η καλύτερη δυνατή παροχή υπηρεσιών υγείας στο

μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού. Από όλα τα παραπάνω διαφαίνεται η ιδιαιτερότητα της οργάνωσης, διεξαγωγής και δημοσίευσης των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στο συγκεκριμένο χώρο. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες συνήθως εξετάζουν αποκλειστικά την επίδραση της παρέμβασης στους ασθενείς. Στη ΠΦΥ, όμως, το αποτέλεσμα εξαρτάται από πλήθος παραγόντων και ουσιαστικά εξετάζεται η επίδραση της παρέμβασης σε ένα σύστημα, στο κέντρο του οποίου βρίσκονται οι ασθενείς.

Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, παρά την εγγραφή του πρωτοκόλλου σε κάποιο από τα μητρώα κλινικών μελετών, δε θα φτάσουν στην τελική δημοσίευση των αποτελεσμάτων, με το ποσοστό τους να αγγίζει το 60%⁶. Αναλογιζόμενοι τις ιδιαιτερότητες και τις δυσκολίες της ΠΦΥ, εύλογα προκύπτει ένα πολύ σημαντικό ερώτημα: πόσα από τα ερευνητικά πρωτόκολλα της ΠΦΥ ολοκληρώνονται κι οδηγούνται σε δημοσίευση σε peer - review περιοδικά; Το ερώτημα αυτό μέχρι σήμερα δεν έχει ερευνηθεί. Η απάντηση, ωστόσο, θα δώσει χρήσιμες πληροφορίες τόσο για την ΠΦΥ όσο και για άλλα πεδία της ιατρικής πράξης. Μπορεί να αναδείξει προβλήματα και να προσφέρει μια νέα οπτική στην ανάγνωση μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής του χώρου της ΠΦΥ. Εξάλλου, η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί το πρώτο βήμα ενός μεγαλύτερου project που έχει σαν σκοπό να εντοπίσει στον συγκεκριμένο τομέα την επιλεκτική αναφορά των εκβάσεων (selective outcome reporting), ένα από τα φλέγοντα ζητήματα που απασχολούν σήμερα την επιστημονική κοινότητα

ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τη συγκεκριμένη έρευνα χρησιμοποιήθηκε ένας κατάλογος δημοσιευμένων πρωτοκόλλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας⁷ που περιλαμβάνει 627 πρωτόκολλα καταναμεμημένα ανά έτος δημοσίευσης.

Για να θεωρούμε πως η δημοσίευση των αποτελεσμάτων κάποιας μελέτης αντιστοιχούσε στο αρχικό πρωτόκολλο, έπρεπε να εμφανίζεται αντιστοιχία σε κάποιους προκαθορισμένους τομείς, ώστε να υπάρχει η βεβαιότητα πως η εν λόγω δημοσίευση είναι η ολοκληρωμένη μελέτη κι όχι απλώς μια σχετική δημοσίευση. Τα ζητούμενα στοιχεία αναζητούνταν στις περιλήψεις των επιστημονικών άρθρων κι, αν αυτό ήταν ανεπαρκές ή αμφίβολο, προχωρούσαμε σε αναζήτησή τους στο πλήρες άρθρο της δημοσίευσης. Το πρώτο στοιχείο που συνέδεε πρωτόκολλο και δημοσιευμένο αποτέλεσμα ήταν η συγγραφική ομάδα. Έτσι, τουλάχιστον ένας από την ομάδα των συγγραφέων της τελικής μελέτης έπρεπε να συμπεριλαμβάνεται και στους συγγραφείς του αρχικού πρωτοκόλλου. Επίσης, τόσο η παρέμβαση όσο και η πρωτεύουσα έκβαση (primary outcome) έπρεπε να ταυτίζονται με αυτά του πρωτοκόλλου. Σε αντίθετη περίπτωση η δημοσίευση δεν λαμβανόταν υπόψιν. Ένα ακόμη στοιχείο που συνηγορούσε πως μια δημοσιευμένη μελέτη ήταν το αποκύημα ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου ήταν η αντιστοιχία του πληθυσμού, ποσοτικά και ποιοτικά. Προκειμένου να αποκλειστούν πιλοτικές ή ενδιάμεσες (interim) αναλύσεις, πραγματοποιούνταν έλεγχος του μεγέθους του πληθυσμού στον οποίο γινόταν η παρέμβαση στην τελική μελέτη και του μεγέθους που αναφερόταν στο αρχικό πρωτόκολλο της μελέτης. Σε περίπτωση μεγάλης αναντιστοιχίας του αρχικού και του τελικού πληθυσμού, αναζητούνταν αναφορές που να ερμηνεύουν την συγκεκριμένη διαφορά, αρχικά στην περίληψη και στην συνέχεια στο πλήρες άρθρο. Επιπλέον, ο πληθυσμός έπρεπε να ομοιάζει ποιοτικά, δηλαδή η παρέμβαση να πραγματοποιείται ανά περίπτωση σε συγκεκριμένες ηλικιακές ή κοινωνικές ομάδες, σε συγκεκριμένο φύλο ή ασθενείς πάσχοντες από συγκεκριμένη νόσο. Τέλος, έπρεπε να υπάρχει ταύτιση σε χώρο και σε χρόνο, δηλαδή η μελέτη να είχε λάβει χώρα στην ίδια ευρύτερη γεωγραφική περιοχή και την ίδια χρονική περίοδο που περιγραφόταν στο πρωτόκολλο.

Το πρώτο βήμα της έρευνας μας ήταν η αναζήτηση της δημοσίευσης του κάθε πρωτοκόλλου της μελέτης στο Pubmed, μέσω του PMID. Αν στην περίληψη του δημοσιευμένου πρωτοκόλλου αναφερόταν ο αριθμός ηλεκτρονικής εγγραφής σε κάποιο από τα μητρώα κλινικών μελετών, επισκεπτόμασταν την ιστοσελίδα της συγκεκριμένης μελέτης στο αντίστοιχο μητρώο (ClinicalTrials.gov, ISRCTNregistry, ANZCTR, DRKS, NTR, PACTR), όπου και γινόταν έλεγχος της κατάστασης της μελέτης, δηλαδή αν είχε ολοκληρωθεί ή αν βρισκόταν ακόμη σε εξέλιξη. Στην ίδια σελίδα ελέγχαμε αν είχαν αναρτηθεί τα αποτελέσματα της μελέτης είτε στην ενότητα "Results" είτε στην ενότητα των σχετικών δημοσιεύσεων (Related Publications). Αν όντως υπήρχαν δημοσιεύσεις, η κάθε μια ελεγχόταν με τα ονόματα των συγγραφέων, τη χρονολογία δημοσίευσης, την παρέμβαση, το πρωτεύον αποτέλεσμα (primary outcome) και τον πληθυσμό στον οποίο απευθυνόταν. Αν δεν ήταν καταχωρημένη οποιαδήποτε δημοσίευση, ελέγχαμε για ενδεχόμενη ύπαρξη ιστοσελίδας της ίδιας της μελέτης στο διαδίκτυο, την οποία και επισκεπτόμασταν για αναζήτηση τυχόν αποτελεσμάτων ή περισσότερων πληροφοριών, όπως για παράδειγμα αν ολοκληρώθηκε, αν παρατάθηκε η χρονική της διάρκεια, αν ματαιώθηκε ή αν βρίσκεται σε διαδικασία δημοσίευσης.

Το δεύτερο βήμα ήταν η αναζήτηση δημοσιευμένων αποτελεσμάτων στο Google. Η ευρέως φάσματος μηχανή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε κυρίως επειδή υπήρχε πιθανότητα δημοσίευσης σε περιοδικό που δεν περιλαμβάνεται στο Pubmed. Εδώ, αρχικά αναζητήσαμε τον αριθμό εγγραφής του δημοσιευμένου πρωτοκόλλου, όπως ήταν καταχωρημένο στο αντίστοιχο μητρώο ερευνητικών πρωτοκόλλων. Τα αποτελέσματα που προέκυπταν ελεγχόταν για το αν ήταν όντως η τελική δημοσίευση του αρχικού πρωτοκόλλου, με τον τρόπο που αναλύθηκε στην προηγούμενη παράγραφο. Αν δεν υπήρχε το id του πρωτοκόλλου ή αν τα ευρήματα δεν ικανοποιούσαν τις συνθήκες που είχαμε θέσει, εκτελούσαμε αναζήτηση με λέξεις - κλειδιά του τίτλου του πρωτοκόλλου. Τέτοιες λέξεις - κλειδιά αποτέλεσαν το ακρωνύμιο της μελέτης (εφόσον υπήρχε), η κατάσταση ή η νόσος που αφορούσε τη μελέτη, η παρέμβαση που πραγματοποιούνταν και η γεωγραφική τοποθεσία. Λόγω της πληθώρας των αποτελεσμάτων της αναζήτησης, που μπορεί να

προέκυπταν, διερευνούνταν διεξοδικά τα πρώτα είκοσι, τα οποία αξιολογούνταν αρχικά με βάση τον τίτλο και την περίληψη, ενώ, αν υπήρχαν αμφιβολίες, αναζητούσαμε τις απαραίτητες πληροφορίες στο πλήρες άρθρο.

Αν μέχρι στιγμής το επιθυμητό άρθρο δεν είχε βρεθεί, στη συνέχεια χρησιμοποιούσαμε τη βάση δεδομένων Web of Science. Συγκεκριμένα, κάναμε αναζήτηση με το PMID του πρωτοκόλλου, θεωρώντας αναμενόμενο πως, αν οι συγγραφείς έχουν όντως δημοσιεύσει τελικά την ολοκληρωμένη μελέτη, θα υπήρχε και το αρχικό πρωτόκολλο σαν βιβλιογραφική αναφορά, είτε στο κομμάτι της Μεθόδου είτε σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του άρθρου. Έτσι, αφού βρήκαμε το αρχικό πρωτόκολλο, ελέγχαμε όλες τις βιβλιογραφικές αναφορές. Αν σε αυτές τις αναφορές υπήρχε κάποια δημοσιευμένη από μέλος ή μέλη της συγγραφικής ομάδας του πρωτοκόλλου, ελέγχαμε τον τίτλο και την περίληψη του άρθρου, για να διευκρινιστεί αν ήταν η τελική κλινική δοκιμή κι αυτό θεωρούσαμε, εφόσον υπήρχε συμφωνία με το αρχικό πρωτόκολλο στην παρέμβαση, το primary outcome και τον πληθυσμό. Επίσης, ελέγχθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις άρθρων άλλων συγγραφικών ομάδων κι, αν υπήρχε συμφωνία ολική ή μερική στα παραπάνω, ελεγχόταν το πλήρες κείμενο. Επίσης, όταν μια βιβλιογραφική αναφορά προερχόταν από συστηματική ανασκόπηση, αυτή ελεγχόταν λεπτομερώς για τυχόν δημοσίευση των αποτελεσμάτων του αρχικού μας πρωτοκόλλου, όπως και για οποιαδήποτε πληροφορία που μπορούσε να φανεί χρήσιμη κι αφορούσε την τύχη της κλινικής δοκιμής, όπως για παράδειγμα την δημοσίευση μόνο αποτελεσμάτων κι όχι πλήρους άρθρου για τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή.

Τέλος, αν όλες οι παραπάνω μέθοδοι είχαν φανεί ατελέσφοροι, αναζητούσαμε στο Pubmed την ολοκληρωμένη κλινική δοκιμή χρησιμοποιώντας τα ονόματα των συγγραφέων. Συγκεκριμένα, ανοίχθηκαν οι υπερσύνδεσμοι των τριών πρώτων ονομάτων του δημοσιευμένου πρωτοκόλλου, κι ο υπερσύνδεσμος του τελευταίου ονόματος. Σε περίπτωση που το όνομα κάποιου συγγραφέως απέδιδε, πιθανόν λόγω συνωνυμίας (πχ Smith J), πάνω από 1000 αποτελέσματα, λόγω πρακτικών δυσκολιών στην έρευνα και της μεγάλης πιθανότητας λάθους εξαιτίας του τεραστίου όγκου των μελετών που προέκυπτε, η συγκεκριμένη αναζήτηση παρακαμπτόταν και γινόταν

αναζήτηση του επόμενου συγγραφέα. Τα αποτελέσματα ταξινομούνται κατά χρονολογική σειρά και η αναζήτηση ολοκληρωνόταν με την ανεύρεση του δημοσιευμένου πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής. Από τα αποτελέσματα που, από τον τίτλο και τους υπόλοιπους συγγραφείς, φαινόταν πως θα μπορούσαν να αναγνωρισθούν ως τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, εξετάστηκαν οι περιλήψεις για την διερευνούμενη κλινική κατάσταση, την παρέμβαση, το μετρούμενο αποτέλεσμα, το χώρο και το χρόνο και στη συνέχεια, αν υπήρχαν αμφιβολίες, ολόκληρα τα άρθρα. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση με το όνομα - ακρωνύμιο των μελετών, σε όσες φυσικά αυτό αναφερόταν.

Αν με όλες τις παραπάνω ενέργειες δεν ανευρισκόταν άρθρο που να ικανοποιεί τις συνθήκες που εξαρχής είχαμε θέσει, θεωρούσαμε πως το υπό μελέτη ερευνητικό πρωτόκολλο δε συνοδεύεται από δημοσίευση των αποτελεσμάτων της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Τα αποτελέσματα καταγράφηκαν σε φύλλο Excel, όπου αναφερόταν η έκβαση της έρευνας και, για όσες αυτή ήταν θετική, καταγράφηκε το PMID της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων και το έτος δημοσίευσης.

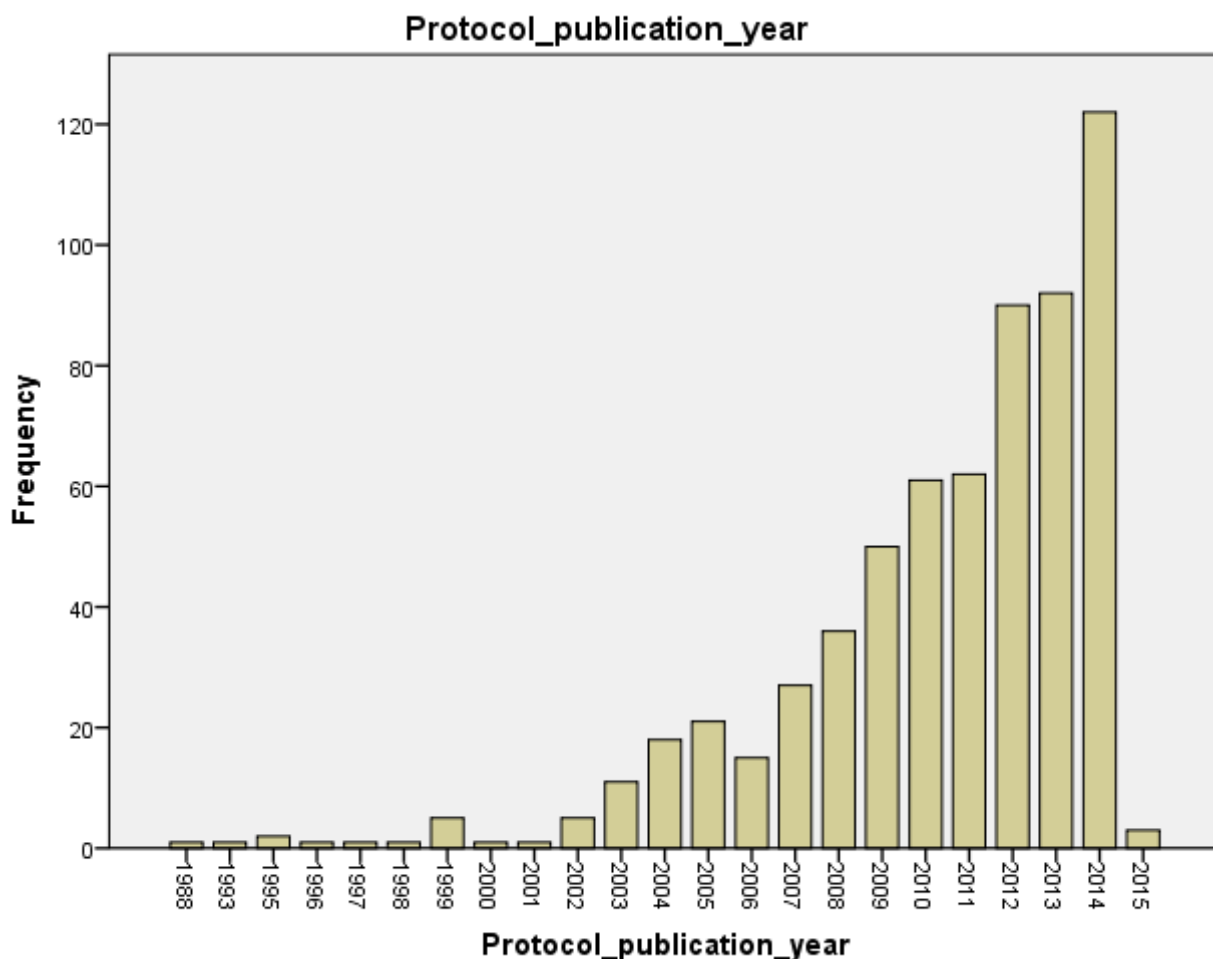
Για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics 24. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων έγινε με απόλυτους αριθμούς και ποσοστά για τις διακριτές και κατηγορικές μεταβλητές, ενώ χρησιμοποιήσαμε τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για τις συνεχείς μεταβλητές. Ο χρόνος, από το έτος δημοσίευσης του πρωτοκόλλου μέχρι το έτος δημοσίευσης της ολοκληρωμένης μελέτης, υπολογίστηκε, τόσο για κάθε μελέτη ξεχωριστά όσο και για το σύνολο των μελετών, σε τέσσερις χρονικές περιόδους, όπως αυτές καθορίστηκαν από το 1^ο, το 2^ο, το 3^ο και το 4^ο τεταρτημόριο της κατανομής του έτους δημοσίευσης του πρωτοκόλλου. Σε περίπτωση, που ένα δημοσιευμένο πρωτόκολλο είχε περισσότερες της μίας ολοκληρωμένες δημοσιευμένες μελέτες σε διαφορετικά έτη, κρατήσαμε για τον υπολογισμό του χρόνου μέχρι τη δημοσίευση το έτος της πρώτης δημοσίευσης. Η σύγκριση του ποσοστού των δημοσιευμένων μελετών μεταξύ των 4 χρονικών περιόδων έγινε με τη δοκιμασία Kruskal – Wallis. Για όλες της τιμές το

επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε μικρότερο του 0.05 (P-value <0.05).

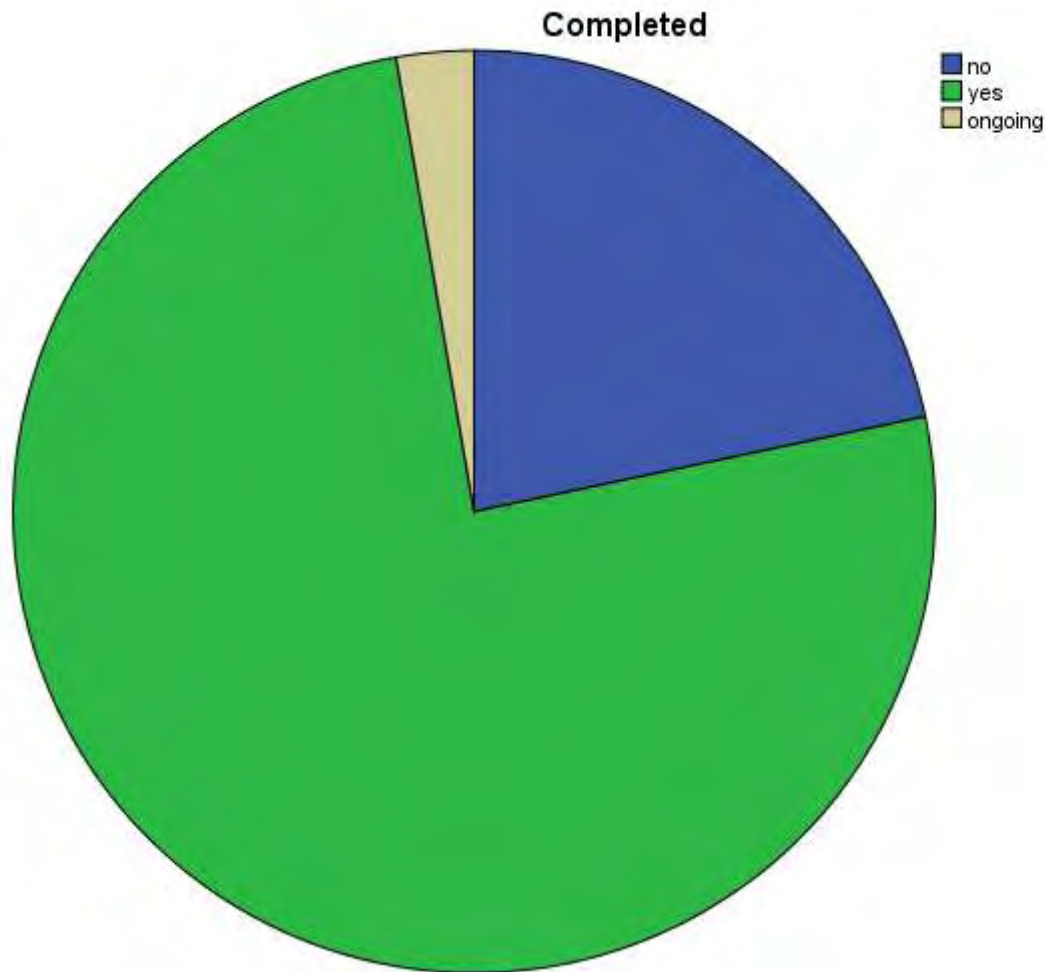
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την πρώτη ματιά είναι σαφές πως ο αριθμός των πρωτοκόλλων αυξάνεται με την πάροδο χρόνου, κυρίως μετά το 2006 (Σχήμα 1).

Σχήμα 1



Συνολικά, από τα 627 ερευνητικά πρωτόκολλα, που περιελάμβανε ο κατάλογος, για 474 (75,6%) βρέθηκαν δημοσιευμένα αποτελέσματα, 17 (2,7%) μελέτες ήταν ακόμη σε εξέλιξη, ενώ για 136 (21,7%) δεν βρέθηκαν αποτελέσματα.



Αφαιρώντας από το σύνολο τις 17 μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, μένουν 610 πρωτόκολλα, με δημοσιευμένα αποτελέσματα, όπως προειπώθηκε, στα 474 (77,7%), ενώ τα 136 (22,3%) δεν οδήγησαν σε δημοσίευση. Αξίζει να σημειωθεί πως τρία πρωτόκολλα είχαν από δυο ολοκληρωμένες δημοσιεύσεις που αφορούσαν την πρωτεύουσα έκβαση. Εξετάζοντας τις τεταρτημοριακές χρονικές περιόδους ξεχωριστά (Πίνακας 2), βλέπουμε πως την περίοδο 1988 - 2008 από τα 147 πρωτόκολλα προέκυψαν 137 δημοσιεύσεις (93,2%), ενώ την περίοδο 2009-2011 από τα 173 πρωτόκολλα δημοσιεύτηκαν 147 (85%). Το ποσοστό δημοσίευσης φθίνει τα έτη 2012-2013, καθώς από τα 175 δημοσιεύτηκαν τα 131 (74,9%), όπως και τα έτη 2013-2015, όπου από τα 125 πρωτόκολλα προέκυψαν 59 άρθρα (51,8%). Ο χρόνος που χρειαζόταν από τη δημοσίευση του πρωτοκόλλου ως τη δημοσίευση του τελικού άρθρου παρέμεινε σχεδόν σταθερός, με τη διάμεση τιμή του στα 3 έτη, εκτός από την περίοδο 2013 - 2015 που κατέρχεται στα 2 έτη. Συνοπτικά, η χρονική διάρκεια

που μεσολάβησε από τη δημοσίευση των πρωτοκόλλων μέχρι τη δημοσίευσή των αποτελεσμάτων φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χρόνος προς δημοσίευση

		Πρωτόκολλα	Ποσοστό %
Έτη	0	18	3,0
	1	52	8,5
	2	134	22,0
	3	119	19,5
	4	71	11,6
	5	50	8,2
	6	18	3,0
	7	7	1,1
	8	3	0,5
	9	1	0,2
	11	1	0,2

Πίνακας 2

	Time period			
	1988 – 2008 N=147	2009 – 2011 N=173	2012 - 2013 N=175	2013 – 2015 N=125
Complete published RCTs, n (%) [95% CI]	137 (93.2; 89.1 - 97.3)	147 (85.0; 79.7 - 90.3)	131 (74.9; 68.5 – 81.3)	59 (51.8; 43.0 – 60.6)
Time from protocol publication to complete RCT publication, median (IQR)*	3 years (2 - 5)	3 years (2 - 4)	3 years (2 - 4)	2 years (2 - 2)

Εκτελώντας την μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis για τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει πως η διαφορά που φαίνεται, όσον αφορά στην έκβαση των μελετών, είναι στατιστικά σημαντική. ($p = 0,000 < 0,05$)

Στον πίνακα 3 φαίνεται το ποσοστό των πρωτοκόλλων που κατέληξαν σε δημοσίευση των αποτελεσμάτων για κάθε έτος χωριστά. Εδώ βλέπουμε πως ουσιαστικά όλα τα πρωτόκολλα από τα έτη 1988 ως και το 2002 πήραν το δρόμο της δημοσίευσης. Στη συνέχεια υπάρχει μια μείωση του ποσοστού, που παραμένει, ωστόσο, σε πολύ υψηλά επίπεδα και χρειάζεται να φτάσουμε στο 2011 μέχρι το ποσοστό να πέσει κάτω από 80%. Το 2014 το ποσοστό δημοσιευμένων πρωτοκόλλων είναι περίπου 50%.

Πίνακας 3. Ποσοστό δημοσιευμένων μελετών

		Άριθμός Πρωτοκόλ	Ποσοστό Δημοσίευσ
Έτος δημοσίευσης πρωτοκόλλου	1988	1	100,0%
	1993	1	100,0%
	1995	2	100,0%
	1996	1	100,0%
	1997	1	100,0%
	1998	1	100,0%
	1999	5	100,0%
	2000	1	100,0%
	2001	1	100,0%
	2002	5	100,0%
	2003	11	90,9%
	2004	18	88,9%
	2005	21	85,7%
	2006	15	93,3%
	2007	27	96,3%
	2008	36	94,4%
	2009	50	88,0%
	2010	61	88,5%
	2011	62	79,0%
	2012	90	78,8%
2013	92	71,1%	
2014	122	52,7%	
2015	3		
Total		22,3%	77,7%

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ποσοστό των ερευνητικών πρωτοκόλλων που οδήγησε σε μια ολοκληρωμένη δημοσίευση είναι αρκετά υψηλό, γεγονός πολύ ενθαρρυντικό, καθώς η μάχη κατά του selective reporting και του publication bias κερδίζεται όχι μόνο με τη δημοσίευση των πρωτοκόλλων των μελετών αλλά και με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων⁸. Εξετάζοντας χωριστά τις χρονικές περιόδους βλέπουμε πως μέχρι το 2008 το ποσοστό δημοσίευσης ξεπερνά το 90%. Βέβαια ο απόλυτος αριθμός των πρωτοκόλλων για κάθε έτος είναι περιορισμένος, γεγονός που μπορεί να υποδεικνύει πως στην εποχή πριν τις παροτρύνσεις της ICMJE και του WHO για δημοσίευση των ερευνητικών πρωτοκόλλων, κυρίως οι μεγάλες και προσεκτικά οργανωμένες μελέτες έδειχναν ενδιαφέρον για τη δημοσίευση του πρωτοκόλλου και, συνήθως, τέτοιες μελέτες οδηγούνται και σε δημοσίευση. Τα ποσοστά δημοσιεύσεων των επόμενων ετών, 2009-2011 και 2012-2013, αν και μικρότερα συγκριτικά με αυτό του 1988-2008, παραμένουν υψηλά. Ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός δημοσιευμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων, καθώς πλέον είναι σαφές πως η επιστημονική κοινότητα έχει κατανοήσει τη σπουδαία σημασία της έκθεσης των ερευνητικών πλάνων στο ευρύ κοινό. Ένα ακόμα γεγονός που μπορεί κάποιος να παρατηρήσει είναι το χαμηλό ποσοστό δημοσίευσης για τα έτη 2013-2015, το οποίο, ωστόσο, εξηγείται εν μέρει από το ότι πολλές μελέτες, παρόλο που έχουν ολοκληρωθεί, πιθανόν να βρίσκονται σε διαδικασία δημοσίευσης και να έχουμε τα αποτελέσματά τους στα επόμενα έτη. Αυτός είναι κι ο σημαντικότερος περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης.

Αξίζει να σημειωθεί πως η διεθνής βιβλιογραφία υποδεικνύει πως μεγαλύτερες πιθανότητες δημοσίευσης έχουν μελέτες με φαρμακευτικού τύπου παρεμβάσεις⁹, καθώς κι αυτές που χρηματοδοτούνται από τις φαρμακευτικές εταιρίες¹⁰. Στην ΠΦΥ, παρόλο που αυτού του είδους μελέτες σπανίζουν, το ποσοστό δημοσίευσης κυμάνθηκε σε πολύ ικανοποιητικά επίπεδα.

Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι λόγοι που οδηγούν ένα ερευνητικό πρωτόκολλο σε δημοσίευση, κι ακόμα περισσότερο οι λόγοι που

συντελούν στο αντίθετο αποτέλεσμα, αφού μπορεί να αποκαλυφθούν πολλά ζητήματα που αφορούν την τεχνοτροπία της οργάνωσης και της διεξαγωγής των μελετών, τη χρηματοδότησή τους καθώς κι άλλων φραγμών, κυρίως στα πλαίσια της ΠΦΥ. Η παρούσα έρευνα αφήνει ανοιχτό το δρόμο για ενδελεχή αναζήτηση των παραπάνω. Τέλος, αποτελεί το πρώτο βήμα διερεύνησης του φαινομένου του selective reporting και του publication bias στον ιδιαίτερο αυτό χώρο.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Gotzsche PC (2011) Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials* 12:249
2. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P (2009). Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 302:977–984
3. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR (2012) Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ* 344:d7373
4. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM (2012). Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ* 344:d7292
5. Chalmers I (2013) Health research authority's great leap forward on UK trial registration. *BMJ* 347:f5776
6. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, et al. OPEN consortium. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS One* 2014;9:e114023. doi:10.1371/journal.pone.0114023.
7. Papagiannopoulou E, Antoniadou C, Ntalaouti E, Ntzani EE, Siamopoulos K, Tatsioni A. Searching for published protocols of randomized controlled trials in primary health care: an empirical systematic approach. 2017 (submitted)
8. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials*. 2009;10:116. doi:10.1186/1745-6215-10-116.

9. Chan A, Pello A, Kitchen J, Axentiev A, Virtanen JI, Liu A, Hemminki E. Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications. *JAMA*. Published online September 11, 2017. doi:10.1001/jama.2017.13001