



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Μεθοδολογία Βιοιατρικής Έρευνας , Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»

ΘΕΜΑ :

Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς τυχαιοποιημένων
κλινικών μελετών που αφορούν την αποτελεσματικότητα
και ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων στην
θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της
πνευμονικής εμβολής

Assess the reporting quality of randomized-controlled trials exploring the efficacy and
safety of new anticoagulants in acute venous thromboembolism or pulmonary
embolism, based on CONSORT statement

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Καθηγητής Ι. Στεφανίδης

Καθηγητής Ηλ. Ζιντζαράς

Χρ. Δοξάνη

ΓΑΛΑΝΗ ΜΑΡΙΑ

ΛΑΡΙΣΑ 2017-18

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Περίληψη-Summary
2. Εισαγωγή
 - 2.1. Γενικά στοιχεία
 - 2.2. Σκοπός
3. Μέθοδοι
 - 3.1. Επιλογή εργασιών –Συλλογή δεδομένων
 - 3.2. Αξιολόγηση των εργασιών
 - 3.3. Στατιστική Ανάλυση
4. Αποτελέσματα
 - 4.1. Πρωτογενής ανάλυση
 - 4.2. Δευτερογενής ανάλυση
5. Συμπεράσματα
6. Αναφορές- Βιβλιογραφικές πηγές

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Πρόσφατες μεθοδολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι η ανεπαρκής καταγραφή και ο μη επαρκής σχεδιασμός των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT) συνδέονται με τις εσφαλμένες εκτιμήσεις των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

ΣΤΟΧΟΣ: Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποσκοπεί στην αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των RCTs με θέμα την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών στην θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής βασισμένη στο σύστημα αξιολόγησης CONSORT 2010.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Από τις 95 RCTs που ανευρέθηκαν στο PubMed, οι 11 πληρούσαν τα κριτήρια για να συμμετέχουν στην μελέτη. Ακολούθησαν η αξιολόγηση αυτών βάση CONSORT, μία πρωτογενής ανάλυση ως προς το σύνολο τους και μία δευτερογενής ως προς το impact factor του περιοδικού δημοσίευσης ($if < 10$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Καμία από τις προκείμενες μελέτες δεν αναφέρει ότι είναι τυχαιοποιημένη στον τίτλο. Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής, στοιχεία που αφορούν αλλαγές στις εκβάσεις της μελέτης και αιτία διακοπής της αναφέρονται σε λιγότερο από 20% των μελετών, ενώ ο τρόπος υπολογισμού του δείγματος αποσαφηνίζεται σε μόλις 27%. Χωρίς στατιστική σημαντικότητα οι συγκρίσεις στην επικουρική μας ανάλυση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Διαπιστώθηκε ελλιπής καταγραφή ορισμένων πληροφοριών με βάση το CONSORT. Η υιοθέτηση αυτού θα οδηγήσει στην βελτίωση της ποιότητας και στην αναβάθμιση της εγκυρότητας της έρευνας με αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων.

SUMMARY

INTRODUCTION: Recent studies show that inadequate reporting and planning of randomized controlled trials (RCTs) are connected with biased estimates of treatment effects.

OBJECTIVE: Assessment of the reporting quality of RCTs examining the efficacy and safety of new anticoagulants in deep vein thrombosis or pulmonary embolism, based on CONSORT statement.

METHODS: An extended search was performed on PubMed database. 95 studies were found, from which only 11 meet the eligibility criteria. All studies were assessed according to the CONSORT statement 2010. A subanalysis was performed based on the impact factor(1st -if<10, 2nd-if>10) of the journal.

RESULTS: None of the studies present the term "randomized" in the title. Additionally, less than 20% of the studies reported changes in methods while conducting the trial, changes regarding the objectives and the termination cause, while only 27% mentioned the sample estimation process. Secondary analysis did not show significant difference between the two groups.

DISCUSSION: Inadequate reporting quality of the RCTs is evident. Endorsement of the CONSORT statement may optimize the reporting quality and enhance the validity of research.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1 Γενικά στοιχεία.

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή αποτελούν τις δύο όψεις της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) αναφέρεται στον σχηματισμό ενός θρόμβου στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα. Συνήθως εμφανίζεται στα αγγεία των κάτω άκρων, όπως οι μηριαίες ή ιγνυακές φλέβες, καθώς και σε εν τω βάθει φλέβες της πύελου. Σε περίπτωση αποκόλλησης του φλεβικού θρόμβου (έμβολο), δύναται να προκληθεί έμφρακτο στην πνευμονική κυκλοφορία, κατάσταση που ονομάζεται πνευμονική εμβολή. Συνεπώς, πνευμονική εμβολή καλείται η απόφραξη κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας από θρόμβο που σχηματίζεται πρωτογενώς σε άλλη θέση του κυκλοφορικού συστήματος.

Στην καθημερινή κλινική πράξη και για περισσότερα από 60 έτη, για την πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου χρησιμοποιούνται τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, που περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη, τη φενινδιόνη και η ασενοκουμαρόλη. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δρουν μέσω της μείωσης της παραγωγής μιας σειράς παραγόντων πήξεως, των οποίων η σύνθεση εξαρτάται από τη βιταμίνη K. Ανάγκη για λήψη αντιπηκτικών έχουν ασθενείς που έχουν υποστεί θρόμβωση, όπως DVT ή πνευμονική εμβολή, καθώς και ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και με τεχνητές βαλβίδες, που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο. Ειδικότερα στην κολπική μαρμαρυγή, τα αντιπηκτικά έχουν απόλυτη ένδειξη ως προς τη μείωση του κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια και η ανάγκη χορήγησης στηρίζεται στη βαθμονόμηση του CHA₂DS₂-VASc score.

Παρά τη θεαματική βελτίωση της επιβίωσης στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν ορισμένους περιορισμούς και δυσκολίες στη μακροχρόνια χορήγηση τους. Εμφανίζουν πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τρόφιμα, έχουν στενό θεραπευτικό εύρος με ανάγκη για συχνές αιμοληψίες και ρύθμιση της δοσολογίας τους, ενώ η αντιπηκτική δραστηριότητα επιτυγχάνεται καθυστερημένα και μη προβλέψιμα.

Υπήρξε συνεπώς η ανάγκη για νέα αντιπηκτικά φάρμακα, τα ονομαζόμενα νεότερα αντιπηκτικά. Τα νεότερα αντιπηκτικά χωρίζονται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους: τους αναστολείς της θρομβίνης, με εκπρόσωπο την νταμπιγκατράνη (*Pradaxa*) και τους αναστολείς του παράγοντα πήξεως Xa (ενεργοποιημένου παράγοντα 10), που περιλαμβάνουν τη ριβαροξαμπάνη (*Xarelto*), την απιξαμπάνη (*Eliquis*) και την εντοξαμπάνη (*Lixiana, Savaysa*).

Ενδείξεις για τη χορήγησή τους αποτελούν η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, η θεραπεία της DVT και της πνευμονικής εμβολής, αλλά και η προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Τα πλεονεκτήματα των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι τα ακόλουθα:

- έχουν σταθερή και προβλέψιμη αντιπηκτική δράση
- δεν χρειάζεται συνεχής προσαρμογή της δοσολογίας
- δεν εμφανίζουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- δεν έχουν αλληλεπιδράσεις με τροφές

2.2 Σκοπός.

Πρόσφατες μεθοδολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι η ανεπαρκής καταγραφή και ο μη επαρκής σχεδιασμός των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCTs) συνδέονται με εσφαλμένες εκτιμήσεις των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Χωρίς επαρκή καταγραφή των δεδομένων μιας μελέτης, οι αναγνώστες της δεν μπορούν να κρίνουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα της, ούτε να εξάγουν τις απαραίτητες πληροφορίες για την υλοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιευμένων RCTs που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής με την χρήση του συστήματος αξιολόγησης CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (Moher et al, 2012).

3. ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 Επιλογή εργασιών – Συλλογή δεδομένων

Η βιβλιογραφία της εν λόγω μεταπτυχιακής εργασίας προέκυψε με την αναζήτηση RCTs με θέμα την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών και διεκπεραιώθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων του PubMed.

Οι λέξεις - κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση στο PubMed: anticoagulants, deep vein thrombosis, pulmonary embolism. Στα φίλτρα αναζήτησης επιλέχθηκαν trials, human species, english language, free full-text. Για να συμπεριληφθεί μια μελέτη στην εργασία, έπρεπε να πληρεί τα παρακάτω κριτήρια:

- να είναι τυχαιοποιημένη (randomized)
- το θέμα της μελέτης να είναι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων στην θεραπεία της DVT και της πνευμονικής εμβολής
- οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη να έχουν υποστεί τουλάχιστον ένα επεισόδιο DVT ή πνευμονικής εμβολής ή και τα δύο
- όλοι οι συμμετέχοντες – ασθενείς στην μελέτη να είναι πάνω από 18 χρονών.

3.2 Αξιολόγηση των εργασιών.

Η αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιευμένων κλινικών μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής έλαβε χώρα με βάση την αναθεωρημένη έκδοση του CONSORT 2010. Το ερωτηματολόγιο του CONSORT περιλαμβάνει 37 διττά ερωτήματα, 25 βασικές ερωτήσεις με 12 από αυτές να έχουν υποερωτήματα. Σε περιπτώσεις ασάφειας ή απόκρυψης των αντίστοιχων πληροφοριών, το ερώτημα απαντάται αρνητικά.

Παρακάτω επισυνάπτεται το υπό συζήτηση ερωτηματολόγιο, προς πληρέστερη κατανόηση των αποτελεσμάτων.

Κατάλογος στοιχείων που θα πρέπει να περιληφθούν στην αναφορά μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010		
Τίτλος και περίληψη		
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής
Εισαγωγή		
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής

	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις
Μέθοδοι		
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν
	6β	Αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος
Τυχαιοποίηση:		
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης/λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)
Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις
Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις

Αποτελέσματα		
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακριβεία του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα
Συζήτηση		
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις
Άλλες πληροφορίες		
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών
Πρωτόκολλο	24	Πού είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο

Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών
---------------	----	--

3.3 Στατιστική ανάλυση.

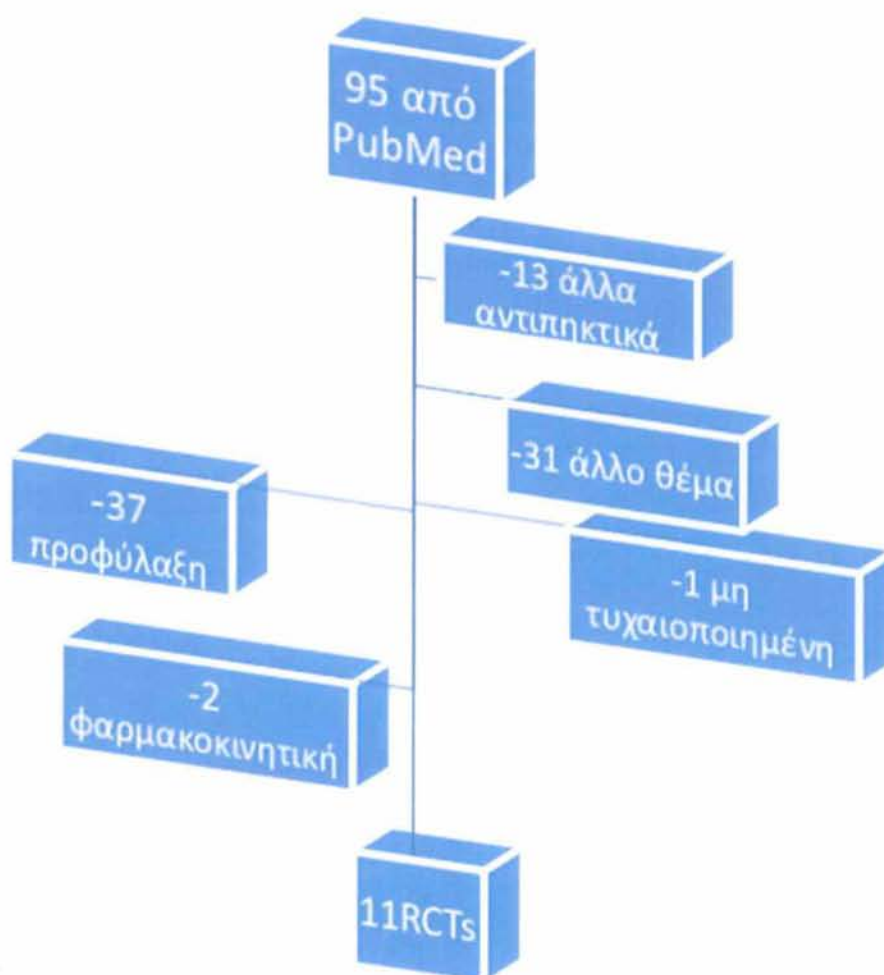
Για να αξιολογηθεί η ποιότητα της αναφοράς των μελετών με βάση το CONSORT, η στατιστική ανάλυση χωρίστηκε σε δύο σκέλη:

- Η πρωτογενής ανάλυση έγινε στο σύνολο των δημοσιευμένων εργασιών, όπου υπολογίστηκε ο απόλυτος αριθμός των θετικών απαντήσεων και η εκατοστιαία αναλογία τους (%ποσοστό).
- Η δευτερογενής ανάλυση έγινε με βάση το impact factor του περιοδικού για το έτος της δημοσίευσης της εκάστοτε εργασίας. Η μία ομάδα αφορά σε περιοδικά με impact factor >10 και η άλλη ομάδα σε εκείνα με <10. Υπολογίστηκε συνεπώς η αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio – OR) μεταξύ των δύο ομάδων, το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P – value). Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% (P-value < 0,05) και χρησιμοποιήθηκε το Fisher' exact test.

4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Επιλογή εργασιών.

Η αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed, έδωσε ως αποτελέσματα 95 κλινικές μελέτες. Από αυτές μόνο οι 11 πληρούσαν τα κριτήρια που εισαγωγής ώστε να συμπεριληφθούν στην τελική ανάλυση. Οι 13 απορρίφθηκαν γιατί η αντιπηκτική θεραπεία υπό μελέτη δεν ανήκε στα νεότερα αντιπηκτικά (με βάση τον ορισμό που τέθηκε ανωτέρω), η συντριπτική πλειοψηφία των απορριφθέντων μελετών(37) αφορούσαν τα υπό διερεύνηση αντιπηκτικά ως προς την προφύλαξη και όχι τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Επιπλέον, 2 μελέτες αφορούσαν την φαρμακοκινητική των αυτών φαρμάκων, ενώ 31 μελέτες απορρίφθηκαν καθώς δεν αναφέρονταν στο αντικείμενο της μελέτης (π.χ. συγχορήγηση σε διπλή αντιπηκτική αγωγή). Μόλις 1 μελέτη απορρίφθηκε γιατί δεν ήταν τυχαιοποιημένη.



Σχ1. Σχηματική απεικόνιση αλγορίθμου αναζήτησης και επιλογής RCTs.

4.2 Πρωτογενής ανάλυση.

Η ανάλυση αυτή αφορά το σύνολο των RCTs που αξιολογήθηκαν και στοχεύει στο να εκτιμήσει συγκεντρωτικά ελλείψεις στην αναφορά των βασικών ερωτημάτων του CONSORT. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στους ακόλουθους πίνακες και ραβδόγραμμα (βλ. Πιν1, Πιν2 και Σχ2).

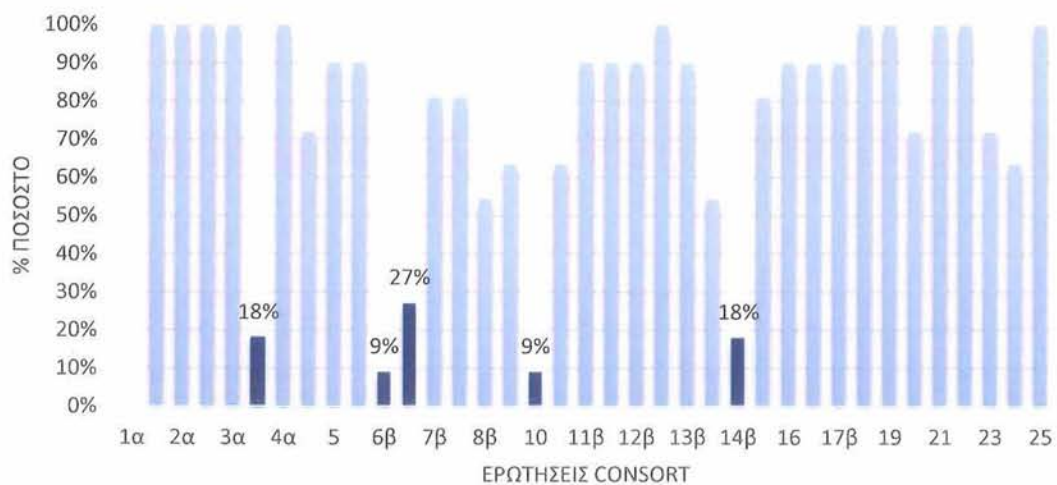
Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι καμία από τις προκείμενες μελέτες δεν αναφέρει ότι είναι τυχαιοποιημένη στον τίτλο [1α]. Επιπλέον δεν περικλείουν, στη πλειοψηφία τους, αναφορά σε σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής [3β 18%], καθώς και στοιχεία που αφορούν αλλαγές στις εκβάσεις της μελέτης [6β 9%], το πώς καθορίστηκε ο υπολογισμός του δείγματος [7α 27%], ποιος δημιούργησε την τυχαία ακολουθία, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και τους χώρισε στις παρεμβάσεις [10 9%] και φυσικά την αιτία διακοπής ή τερματισμού της [14β 18%]. Στις άνωθεν ερωτήσεις δυστυχώς το ποσοστό των εργασιών που παρέχει ρητή απάντηση είναι λιγότερο από 30%.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ	ΘΕΤΙΚΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
Niberg et al. 2016	20	54%
Liu et al. 2015	28	75.6%
Nakamura et al. 2015i	30	81%
Nakamura et al. 2015ii	28	75.6%
Wells et al. 2016	26	70.2%
Agnelli et al. 2013	30	81%
Hokusai et al. 2013	30	81%
EINSTEIN-PE Investigators, 2012	30	81%
EINSTEIN Investigators, 2010	32	86.4%
Agnelli et al, 2007	19	51.3%
Agnelli et al, 2013	31	83,7%

Πιν1. Ποσοστό συμφωνίας με το CONSORT κάθε μελέτης.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ CONSORT	ΣΥΝΟΛΟ	% αναλογία
1α	0	0%
1β	11	100%
2α	11	100%
2β	11	100%
3α	11	100%
3β	2	18%
4α	11	100%
4β	8	72%
5	10	90%
6α	10	90%
6β	1	9%
7α	3	27%
7β	9	81%
8α	9	81%
8β	6	54,5%
9	7	63,6%
10	1	9%
11α	7	63,6%
11β	10	90%
12α	10	90%
12β	10	90%
13α	11	100%
13β	10	90%
14α	6	54,5%
14β	2	18%
15	9	81%
16	10	90%
17α	10	90%
17β	10	90%
18	11	100%
19	11	100%
20	8	72%
21	11	100%
22	11	100%
23	8	72%
24	7	63,6%
25	11	100%

Πιν2. Πίνακας αποτελεσμάτων πρωτογενούς ανάλυσης.



Σχ2. Σχηματική αναπαράσταση εκατοστιαίας αναλογίας ανά απάντηση στο σύνολο των δοκιμών.

4.3 Δευτερογενής ανάλυση.

Η επιμέρους σύγκριση των μελετών ακολούθησε τον διαχωρισμό τους σε δύο ομάδες με βάση το impact factor του περιοδικού δημοσίευσης το έτος της δημοσίευσης. Συγκεκριμένα το όριο που τέθηκε ήταν το impact factor μεγαλύτερο ή μικρότερο του 10 (1^η IF<10 και 2^η IF>10). Οι δύο ομάδες περιλαμβάνουν από: 6 μελέτες η πρώτη και 5 μελέτες η δεύτερη (βλ. Πιν3).

ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	Impact factor	Μελέτες
The New England Journal of Medicine	>10	n=4
The BMJ(British Medical Journal)	>10	n=1
Journal of Thrombosis and Haemostasis	<10	n=1
Circulation journal	<10	n=2
Άλλα	<10	n=3

Πιν3. Impact factor των περιοδικών δημοσίευσης.

Σε κανένα από τα 25 ερωτήματα δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετών που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με impact factor >10 από εκείνες που ανήκαν στην κατηγορία των περιοδικών με impact factor <10 (βλ. Πιν4).

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ	ΣΥΝΟΛΟ	Με IF<10	Με IF>10	OR(95%)	P-value
1α	0	0	0		
1β	11	6	5		
2α	11	6	5		
2β	11	6	5		
3α	11	6	5		
3β	2	1	1	0,8(0,03- 17,1)	1
4α	11	6	5		
4β	8	4	4	0,5(0,03-7,9)	1
5	10	5	5		
6α	10	5	5		
6β	1	1	0		
7α	3	2	1	2(0,12-31)	1
7β	9	4	5		
8α	9	4	5		
8β	6	1	5		
9	7	3	4	0,25(0,01-3,7)	0,54
10	1	1	0		
11α	7	5	2	7,5(0,45-122,70)	0,24
11β	10	5	5		
12α	10	5	5		
12β	10	5	5		
13α	11	6	5		
13β	10	5	5		
14α	6	1	5		
14β	2	1	1	0,8(0,03-17)	1
15	9	4	5		
16	10	5	5		
17α	10	5	5		
17β	10	5	5		
18	11	6	5		
19	11	6	5		
20	8	4	4	0,5(0,03- 7,99)	1
21	11	6	5		
22	11	6	5		
23	8	3	5		
24	7	2	5		
25	11	6	5		

Πιν4. Πίνακας αποτελεσμάτων δευτερογενούς ανάλυσης.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποσκοπεί στην συνοπτική αξιολόγηση των RCTs με θέμα την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών στην θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Περιορισμοί της εργασίας αποτελούν ο περιορισμός της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed, καθώς και τα αυστηρά κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των RCTs. Τα παραπάνω σε συνδυασμό με την δυνατότητα αξιολόγησης αποκλειστικά των ανοιχτών προς το κοινό άρθρων (free full text), οδήγησαν σε μικρό αριθμό δείγματος, περιορίζοντας τη δυνατότητα για στατιστική ανάλυση.

Η πλειοψηφία των ερωτημάτων του CONSORT απαντώνται ρητά στις δημοσιευμένες μελέτες που αξιολογήθηκαν (83,7%). Ωστόσο παρατηρήθηκαν συγκεκριμένες ελλείψεις στο σύνολο των εργασιών όσον αφορά την παροχή ορισμένων πληροφοριών. Αναλυτικότερα, καμία από τις προκειμένες RCTs δεν δηλώνει ότι είναι τυχαιοποιημένη στον τίτλο. Η δυνατότητα αναγνώρισης μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τρόπο με τον οποίο καταχωρήθηκε. Οι συγγραφείς προκειμένου να διασφαλίσουν την κατάλληλη καταχώρηση της μελέτης και την εύκολη αναζήτηση, οφείλουν να εντάξουν τον όρο «τυχαιοποιημένη» στον τίτλο, καθώς σε αντίθετη περίπτωση οι αναζητητές μπορεί να μην ταξινομήσουν μια δημοσίευση ορθά.

Επιπρόσθετα, μόλις δυο μελέτες αναφέρουν σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της δοκιμής (κριτήρια καταλληλότητας) (Liu et al, 2015; Hokusai-VTE Investigators, 2013). Λίγες μελέτες μπορούν να ολοκληρωθούν με αμετάβλητο σχεδιασμό. Τέτοιες μεταβολές μπορούν να επηρεάσουν τις μεθόδους της μελέτης (αλλαγές στα θεραπευτικά σχήματα, στα κριτήρια καταλληλότητας, στην αναλογία τυχαιοποίησης ή στη διάρκεια της παρακολούθησης) ή ακόμα τη διενέργεια της δοκιμής (όπως η απόρριψη ενός κέντρου με κακή ποιότητα δεδομένων).

Ακόμα, σε μία μελέτη καταγράφεται αλλαγή στην έκβαση της δοκιμής μετά την έναρξη αυτής (Liu et al, 2013). Υπάρχουν πολλοί λόγοι για απόκλιση από το αρχικό πρωτόκολλο της μελέτης. Οι περισσότερες δοκιμές καταγράφουν πολλαπλές εκβάσεις με τον κίνδυνο να καταγραφούν τα δεδομένα εσφαλμένα. Ο προκαθορισμός των κύριων και δευτερευουσών εκβάσεων στοχεύει στην εξάλειψη αυτού του κινδύνου. Ωστόσο σε πολλές δοκιμές, απαιτείται αλλαγή τουλάχιστον σε μία από τις εκβάσεις. Οι συγγραφείς πρέπει να αναγνωρίσουν και να εξηγήσουν οποιοσδήποτε τέτοιες αλλαγές. Οποιοσδήποτε μεταβολές μετά από την έναρξη της δοκιμής στο σχεδιασμό των εκβάσεων θα πρέπει να αναφερθούν και να επεξηγηθούν.

Όσο αφορά τον καθορισμό του μεγέθους του δείγματος μόνο 3 δοκιμές παρέχουν τις αντίστοιχες πληροφορίες. Το μέγεθος του δείγματος μιας δοκιμής πρέπει να σχεδιαστεί προσεκτικά, με ισορροπία μεταξύ των ιατρικών και των στατιστικών εκτιμήσεων (Liu et al, 2013; Nakamura M, 2015ii; EINSTEIN Investigators, 2010). Οι συγγραφείς πρέπει να αναδείξουν πώς καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος και να αποκαλύπτουν διαφανώς την ισχύ της δοκιμής στους αναγνώστες. Μελέτες που στηρίζονται σε μικρά δείγματα ή μη ορθά υπολογισμένα μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Η διαδικασία τυχαιοποίησης των ασθενών-συμμετεχόντων σε μια δοκιμή έχει τρία στάδια: παραγωγή ακολουθίας, απόκρυψη διανομής και εφαρμογή. Οι ερευνητές

πρέπει να προσπαθούν για τον πλήρη διαχωρισμό των ανθρώπων που εμπλέκονται με την παραγωγή και την απόκρυψη διανομής από τους ανθρώπους που ασχολούνται με την εφαρμογή της παρέμβασης. Στο συγκεκριμένο δείγμα μελετών, μόλις μία εργασία αναφέρει ρητά τον διαχωρισμό του προσωπικού (Nakamura M, 2015i).

Τέλος μόνο 2 εργασίες περιγράφουν τους λόγους που οδήγησαν στον τερματισμό τους (Nakamura M, 2015i; EINSTEIN Investigators, 2010). Οι συγγραφείς θα πρέπει να αναφέρουν τους λόγους που οδήγησαν σε διακοπή την μελέτη, να αποκαλύπτουν ακόμη και παράγοντες εξωγενείς της δοκιμής, οι οποίοι επηρέασαν την απόφαση για τον τερματισμό της. Παράλληλα θα έπρεπε να αναφέρεται το πρόσωπο που αποφάσισε τη διακοπή, όπως και ο ρόλος του φορέα χρηματοδότησης στις διαβουλεύσεις και την απόφαση για τη διακοπή της δοκιμής. Ο λόγος τερματισμού μιας μελέτης και ο τρόπος παρουσιάσής του μπορεί να επηρεάσει την εμπιστοσύνη του αναγνώστη στα συμπεράσματά της.

Η συμφωνία μιας δημοσιευμένης εργασίας με το πρωτόκολλο CONSORT έχει καίρια σημασία στην αξιολόγηση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων δοκιμών, οι οποίες παραμένουν το gold standard στην θεραπευτική. Με βάση τα παραπάνω προκύπτει πως μεγάλο ποσοστό των δημοσιευμένων RCTs ως προς τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου βρίσκεται σε συμφωνία με το CONSORT, όχι ωστόσο πλήρως. Η ορθή αναφορά των δεδομένων μιας RCT είναι απαραίτητη και ανεκτίμητης αξίας για την ορθή έρευνα και αφορά τόσο τους ερευνητές όσο και τους κλινικούς ιατρούς, οι οποίοι εφαρμόζουν τα αποτελέσματα αυτών στην καθημέρα πράξη.

6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007;116(2):180-7.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
- EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
- EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
- Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
- Liu X, Johnson M, Mardekian J, et al. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015 Dec 1;4(12).
- Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1606-14.
- Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J.* 2015;79(6):1230-6.
- Nyberg J, Karlsson KE, Jönsson S, et al. Edoxaban Exposure-Response Analysis and Clinical Utility Index Assessment in Patients With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5(4):222-32.
- Wells PS, Prins MH, Levitan B^{et al.} **Long-term Anticoagulation With Rivaroxaban for Preventing Recurrent VTE: A Benefit-Risk Analysis of EINSTEIN-Extension.** *Chest.* 2016;150(5):1059-1068.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55.