



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πρωτόκολλα πιλοτικών δοκιμών και δοκιμών εφικτότητας στην
πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας: συχνότητα δημοσίευσης των αποτελεσμάτων
τους σε περιοδικά με κριτές και παράγοντες που την επηρεάζουν.**

Μαρία Κοκκινοβράχου

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Αθηνά Τατσιώνη
Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων**

**Συνεπιβλέποντες: 1. Ηλίας Ζιντζαράς
Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών
Διευθυντής Εργαστηρίου Βιομαθηματικών
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**2. Ιωάννης Στεφανίδης
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

ΛΑΡΙΣΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2016



**UNIVERSITY OF THESSALY
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM (MSc)**

«Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and Clinical Bioinformatics»

MASTER THESIS

Publication of results of pilot and feasibility study protocols on primary health care interventions in peer review journals.

Maria Kokkinovrachou

**Supervisor: Athina Tatsioni
Assistant Professor in General Medicine
University of Ioannina, School of Medicine**

**Co-supervisors: 1. Elias Zintzaras
Professor in Biomathematics-Biometry
Head, Laboratory of Biomathematics,
University of Thessaly, School of Medicine**

**2. Ioannis Stefanidis
Professor in Internal Medicine-Nephrology
Head, Nephrology Department
University of Thessaly, School of Medicine**

LARISSA, OCTOBER 2016

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι πιλοτικές μελέτες και οι μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας αποτελούν ένα σημαντικό βήμα στην εκτέλεση των τελικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, ιδίως στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ), όπου οι παρεμβάσεις είναι κατά κύριο λόγο σύνθετες και περιλαμβάνουν πολλά αλληλεπιδρώντα στοιχεία. Επομένως, η δημοσίευση των ορθών αποτελεσμάτων αυτής της κατηγορίας των μελετών στον συγκεκριμένο τομέα είναι κρίσιμης σημασίας.

Στόχοι: 1) να δημιουργηθεί μια συλλογή πρωτοκόλλων πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας, που αφορούν την ΠΦΥ και να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά τους 2) να διερευνηθεί κατά πόσο οι μελέτες αυτές δημοσιεύουν τα αποτελέσματά τους σε περιοδικά με κριτές (peer-review journals) και ποια χαρακτηριστικά τους συνδέονται με μεγαλύτερες πιθανότητες δημοσίευσης.

Μέθοδοι: Αναζητήσαμε στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov πρωτόκολλα πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας που αφορούσαν την ΠΦΥ και στη συνέχεια ανακτήσαμε από την ηλεκτρονική βάση PubMed τα διαθέσιμα δημοσιευμένα αποτελέσματα. Για τις μελέτες καταγράφηκαν τα χαρακτηριστικά τους και η ύπαρξη ή όχι δημοσίευσης. Έγινε μονοπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για τα χαρακτηριστικά των μελετών σε σχέση με την ύπαρξη δημοσιευμένων αποτελεσμάτων και στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκαν 178 κατάλληλες μελέτες. Οι 91 από αυτές είχαν δημοσιευμένα αποτελέσματα σε περιοδικά με κριτές, αλλά μόνο οι 61 από τις τελευταίες περιείχαν τον αριθμό μητρώου στη δημοσίευσή τους. Η χρηματοδότηση των μελετών αυτών από τη βιομηχανία ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, 7.3% του συνόλου των μελετών και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση αυτής με τη δημοσίευση αποτελεσμάτων [OR= 1.581 (95% CI, 0.496 , 5.034), p= 0.438].

Αντίθετα, ο σχεδιασμός της μελέτης ως μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή συνδεόταν με μικρότερη πιθανότητα δημοσίευσης σε σχέση με τον σχεδιασμό ως τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή [OR= 0.308 (95% CI, 0.114-0.830), p= 0.020]. Ο χρόνος καταγραφής στο μητρώο μετά την έναρξη, αλλά πριν τη λήξη της μελέτης πολλαπλασίαζε τις πιθανότητες δημοσίευσης [OR= 2.470 (95% CI, 1.178 , 5.181), p= 0.017] όπως και η καταγραφή στο μητρώο μετά την ολοκλήρωση της μελέτης [OR= 5.230 (95% CI, 2.036 , 13.433), p= 0.001] (κατηγορία αναφοράς: καταγραφή πριν την έναρξη της μελέτης).

Επίσης, η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov αύξανε την πιθανότητα δημοσίευσης αποτελεσμάτων [OR= 5.484 (95% CI, 1.774 , 16.954), p= 0.003].

Συμπέρασμα: Σημαντικό ποσοστό των πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας στην ΠΦΥ παραμένει χωρίς δημοσίευση αποτελεσμάτων σε περιοδικά με κριτές. Μεταξύ των παραγόντων που επιδρούν θετικά στην πιθανότητα δημοσίευσης είναι ο σχεδιασμός της μελέτης ως τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, η καταγραφή του πρωτοκόλλου της μελέτης στο μητρώο μετά την έναρξή της και η καταγραφή των αποτελεσμάτων της μελέτης στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πίνακας Περιεχομένων.....	1
Εισαγωγή.....	2
Μέθοδοι.....	5
<i>Δημιουργία συλλογής πρωτοκόλλων πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.....</i>	<i>5</i>
<i>Εξαγωγή δεδομένων.....</i>	<i>6</i>
<i>Εντόπιση δημοσιευμένων αποτελεσμάτων.....</i>	<i>7</i>
<i>Ανάλυση.....</i>	<i>8</i>
Αποτελέσματα.....	8
Συμπέρασμα.....	14
Αναφορές.....	17

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής κατάλληλων μελετών και διαθέσιμων δημοσιεύσεων.....	11
Πίνακας 1. Περιγραφή των χαρακτηριστικών των μελετών.....	12
Πίνακας 2. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής ανάλυσης για τα χαρακτηριστικά των μελετών.....	13
Πίνακας 3. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής ανάλυσης για τα χαρακτηριστικά των μελετών.....	14

Εισαγωγή

Στο χώρο της έρευνας επικρατεί σύγχυση ως προς τον καθολικά αποδεκτό ορισμό και τη μεθοδολογία που πρέπει να ακολουθούν οι πιλοτικές μελέτες και οι μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας (αντίστοιχοι αγγλικοί όροι: pilot και feasibility studies). Πέραν αυτού, στη διεθνή βιβλιογραφία εκτός από τους όρους pilot ή feasibility, χρησιμοποιούνται επίσης με το ίδιο νόημα και οι όροι exploratory και vanguard.

Μόλις τον Μάρτιο του 2016, μια ομάδα ερευνητών δημοσίευσε το εννοιολογικό πλαίσιο για τις πιλοτικές μελέτες και τις μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας. Αυτό έγινε στα πλαίσια ενός συναινετικού έργου με σκοπό τη δημιουργία οδηγιών για τη σωστή αναφορά των πιλοτικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών ως επέκταση της αναφοράς CONSORT 2010 για τις τελικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές [1]. Σύμφωνα με τους ερευνητές, ο όρος μελέτη σκοπιμότητας /εφικτότητας είναι ένας κυρίαρχος, γενικός όρος. Μεταξύ των μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας μπορούν να διακριθούν τρία είδη: α) οι τυχαιοποιημένες πιλοτικές κλινικές μελέτες οι οποίες είναι μια εκδοχή της τελικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης σε μικρότερη κλίμακα, ώστε να εκτιμηθεί η εφικτότητά της. Αυτές μπορεί να είναι μελέτες που ακολουθούν τον ίδιο ή σχεδόν τον ίδιο σχεδιασμό με την τελική, όπως για παράδειγμα, όταν για λόγους αβεβαιότητας δοκιμάζονται διαφορετικές στρατηγικές συγκέντρωσης μεταβλητών μιας έκβασης π.χ. μέσω τηλεφώνου για κάποιους συμμετέχοντες και μέσω διαδικτύου για κάποιους άλλους β) οι μη τυχαιοποιημένες πιλοτικές κλινικές μελέτες οι οποίες είναι μια εκδοχή της τελικής μελέτης σε μικρότερη κλίμακα, αλλά στις οποίες δεν έχει γίνει τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων (αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι εφαρμόζεται πιλοτικά μόνο η παρέμβαση και δεν εκτελείται κάποια άλλη διαδικασία της μελέτης) και γ) οι μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας που δεν είναι πιλοτικές, είναι αυτές στις οποίες οι ερευνητές επιχειρούν να εκτιμήσουν κατά πόσο κάποιο στοιχείο της μελλοντικής μελέτης μπορεί να πραγματοποιηθεί, χωρίς όμως να εφαρμόζουν την παρέμβαση ή άλλες διαδικασίες της τελικής μελέτης (σύμφωνα με τους ερευνητές η τρίτη κατηγορία είναι σπάνια) [2].

Οι πιλοτικές μελέτες και μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας θεωρούνται σημαντικά βήματα για την προετοιμασία των τελικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών καθώς αν διεξαχθούν σωστά, με σαφείς στόχους και μεθοδολογία, μπορούν να εντοπίσουν νωρίς τυχόν αδυναμίες, ώστε να γίνουν οι κατάλληλες διορθώσεις στο πρωτόκολλο της τελικής μελέτης [3-4]. Υποστηρίζεται ότι αυξάνουν την ισχύ, την επιστημονική εγκυρότητα και τις πιθανότητες δημοσίευσης της τελικής μελέτης, ενώ ο σωστός σχεδιασμός και η αναφορά τους θα μπορούσε να εξοικονομήσει χρόνο, ερευνητική προσπάθεια και οικονομικούς πόρους, έτσι ώστε λιγότερες κλινικές μελέτες να αποτυγχάνουν λόγω σφαλμάτων στην μεθοδολογία τους [5]. Καθώς, η πλειοψηφία των πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας που εκτελούνται σήμερα προηγούνται της δημοσίευσης του εννοιολογικού πλαισίου τον Μάρτιο του 2016, το τοπίο ακόμα σε αυτόν τον τομέα είναι θολό. Έρευνες δείχνουν ότι οι μελέτες αυτές έχουν έως σήμερα ασαφείς στόχους και μεθοδολογία, ενώ η αναφορά τους είναι προβληματική [6-10]. Η αστοχία τους στα παραπάνω ζητήματα, σημαίνει ότι πολύτιμες πληροφορίες που θα μπορούσαν να δώσουν για την εκτέλεση της τελικής μελέτης, εν τέλει δεν παρέχονται.

Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι αυτού του είδους οι μελέτες φέρουν μεγάλο σφάλμα δημοσίευσης. Ο Arain et al. [3] στη μελέτη του επικοινωνήσε με τους συντάκτες επτά ιατρικών περιοδικών (BMJ, Lancet, NEJM, JAMA, BJS, BJC και BJOG) σχετικά με την πολιτική τους για τη δημοσίευση πιλοτικών μελετών. Οι τέσσερις από τους πέντε που απάντησαν, δήλωσαν ότι δεν είχαν συγκεκριμένη πολιτική για τις πιλοτικές μελέτες και ότι αυτές δεν μπορούν να

δημοσιευθούν αν το επίπεδο τους δεν ανταποκρίνεται σε αυτό μιας πλήρους κλινικής μελέτης. Μεθοδολογικά ζητήματα όπως η τυχαιοποίηση, ο έλεγχος της υπόθεσης, η στατιστική ανάλυση και η αναφορά των αποτελεσμάτων σύμφωνα με τις οδηγίες CONSORT τα θεωρούσαν εξίσου σημαντικά όπως και για τις τελικές κλινικές μελέτες. Ωστόσο, οι πιλοτικές μελέτες και οι μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και δεν εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης. Αυτό το κάνει η τελική μελέτη. Συνεπώς, η αναφορά τους οφείλει να διαφέρει από αυτήν των τελικών μελετών [6-10], [13]. Οι οδηγίες CONSORT μέχρι σήμερα δεν καλύπτουν την αναφορά αυτού του είδους των μελετών. Έτσι, πολλά περιοδικά πιθανόν να μην τις δημοσιεύουν, επειδή τις θεωρούν λιγότερο έγκυρες [7]. Ωστόσο, η πιθανή αποτυχία δημοσίευσής τους αποκρύπτει χρήσιμες πληροφορίες από άλλους ερευνητές που ίσως ασχολούνται στο ίδιο ερευνητικό πεδίο [11-12].

Ειδικά η έρευνα στην ΠΦΥ παρουσιάζει κάποιες ιδιαιτερότητες σε σχέση με άλλα επιστημονικά πεδία, που καθιστούν τη διενέργεια πιλοτικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας απαραίτητη. Έτσι, στον τομέα αυτό, πολλές από τις παρεμβάσεις που μελετώνται είναι σύνθετες και αυτό συνεπάγεται τον ιδιαίτερο σχεδιασμό, εφαρμογή, ανάλυση και αξιολόγησή τους [14-17]. Επεξηγηματικά, οι σύνθετες παρεμβάσεις αποτελούνται από στοιχεία που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με διάφορους τρόπους. Συγκεκριμένα, μια παρέμβαση θεωρείται σύνθετη εφόσον περιέχει: α) πλήθος αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στην παρέμβαση ελέγχου και την πειραματική β) πλήθος και δυσκολίες στις απαιτούμενες τακτικές, τόσο από τους παρέχοντες όσο και από τους αποδέκτες της παρέμβασης γ) παρεμβάσεις που στοχεύουν σε πολλαπλές ομάδες ή οργανωτικά πεδία δ) πλήθος και μεταβλητότητα εκβάσεων ε) ελαστικότητα και δυνατότητα προσαρμογής της παρέμβασης [16]. Η πιλοτική εφαρμογή των μελετών αυτού του είδους των παρεμβάσεων είναι ένα από τα πλέον σημαντικά και απαραίτητα στάδιά τους, όπως αυτά έχουν προσδιοριστεί το 2008 και τελευταία το 2013 στις αναθεωρημένες οδηγίες για το σχεδιασμό και την αξιολόγηση των σύνθετων παρεμβάσεων από το συμβούλιο ιατρικής έρευνας (Medical Research Council) στο Ηνωμένο Βασίλειο [16-17].

Έτσι, για παράδειγμα, στην πλειοψηφία τους οι μελέτες στην ΠΦΥ γίνονται με την συμμετοχή πολλαπλών κέντρων και η τυχαιοποίηση γίνεται συνήθως κατά συμπλέγματα αυτών [18], πράγμα που όμως αυξάνει τις πιθανότητες, τα σκέλη της μελέτης να είναι άνισα μεταξύ τους σε μέγεθος. Επίσης, μεταξύ των κέντρων αυτών πιθανόν να διαφέρει ο τρόπος καταγραφής αρχείων ή ακόμα οι θεραπευτικές στρατηγικές [19], ο τρόπος που γίνεται μια παρέμβαση ή και η εκτίμηση της έκβασής της. Ακόμα, κατά το σχεδιασμό μιας μελέτης, οι ερευνητές πρέπει να επιλέξουν μια έκβαση που είναι η πιο σημαντική και είναι πολύ σύνηθες στην ΠΦΥ, λόγω εύρους πεδίου, οι πρωταρχικές εκβάσεις να είναι πολλαπλές. Επιπλέον, η στρατολόγηση συμμετεχόντων στην ΠΦΥ συχνά είναι δυσχερής. Ο Ross et al [20] στην μελέτη του κατέγραψε τα πιθανά εμπόδια στην στρατολόγηση συμμετεχόντων σε μια έρευνα. Μεταξύ αυτών ήταν, από την πλευρά των ασθενών, οι επιφυλάξεις τους σχετικά με τις παρεχόμενες πληροφορίες και την συγκατάθεσή τους, η απροθυμία για πρόσθετες μετακινήσεις και εξετάσεις και η προτίμηση σε κάποια συγκεκριμένη θεραπεία. Από την πλευρά των ιατρών ήταν η ανησυχία για την επίπτωση στη σχέση τους με τους ασθενείς καθώς και η έλλειψη χρόνου και προσωπικού. Ιδιαίτερα στο επίπεδο της ΠΦΥ, όπου οι σχέσεις μεταξύ ασθενών και απασχολούμενων εμπεριέχουν ένα βαθμό οικειότητας και όπου υπάρχει σημαντικός φόρτος εργασίας σε συνδυασμό με την έλλειψη του αντίστοιχου προσωπικού, μπορεί να κατανοήσει κανείς γιατί η διαδικασία στρατολόγησης είναι προβληματική. Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την σημαντικότητα των πιλοτικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας στην ΠΦΥ και τη συμβολή τους στην έγκαιρη

εντόπιση μεθοδολογικών αστοχιών για τη διεξαγωγή μιας ορθής τελικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής.

Από το 2005 η διεθνής επιτροπή συντακτών ιατρικών περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors) εισήγαγε ως προαπαιτούμενο για την δημοσίευση των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, την κατάθεση πληροφοριών σχετικά με το σχεδιασμό της μελέτης σε ένα μητρώο κλινικών δοκιμών, πριν την έναρξη στρατολόγησης συμμετεχόντων [21]. Έκτοτε, η καταγραφή δοκιμών στο ClinicalTrials.gov αυξήθηκε εκθετικά [22]. Η πολιτική αυτή αποσκοπεί στη δημοσιοποίηση της ύπαρξης και του σχεδιασμού των μελετών, στη μεγαλύτερη διαφάνεια των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων και στην μείωση του σφάλματος της επιλεκτικής αναφοράς τους [23-26]. Όπως έχουν δείξει μελέτες σε διάφορα ερευνητικά πεδία, υπάρχει σημαντική ανομοιογένεια μεταξύ των εκβάσεων που δηλώνονται στο μητρώο των κλινικών δοκιμών και αυτών που τελικά δημοσιεύονται, υποδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων, πράγμα που δεν επηρεάζει μόνο την εκάστοτε μελέτη, αλλά και οποιαδήποτε ανασκόπηση περιλαμβάνει αυτήν [26-30].

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει εν γνώσει των συγγραφέων, μελέτη που να διερευνά την ύπαρξη σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων σε πιλοτικές μελέτες και μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας, που αφορούν είτε την ΠΦΥ είτε άλλους τομείς. Ωστόσο, το γεγονός ότι η μεθοδολογία και η αναφορά αυτών των μελετών έως σήμερα είναι προβληματική, πιθανώς να δίνει το περιθώριο στους ερευνητές για περισσότερες διαφοροποιήσεις της τελικής δημοσίευσης από το αρχικό πρωτόκολλο. Όπως επισημαίνει ο Arain et al [7] συχνά, μικρές κλινικές δοκιμές που δεν έχουν την απαραίτητη ισχύ για να διερευνήσουν ένα επιστημονικό ερώτημα, χαρακτηρίζονται λανθασμένα από τους ερευνητές τους ως πιλοτικές μελέτες ή μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας με την ελπίδα χρηματοδότησης. Πιθανώς, με το ίδιο σκεπτικό να «βαφτίζονται» οι δημοσιεύσεις αυτών ως πιλοτικές, προκειμένου να υπάρχει μεγαλύτερη επιείκεια από τους κριτές ιατρικών περιοδικών για τη δημοσίευσή τους. Επίσης, ο ίδιος συγγραφέας διαπιστώνει στην μελέτη του ότι στο 81% των δημοσιεύσεων των πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας γίνεται ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης, ενώ δε θα έπρεπε, γεγονός που δείχνει την ευθυγράμμιση των ερευνητών /συγγραφέων με την τάση των κριτών ιατρικών περιοδικών που θεωρούν τον έλεγχο της υπόθεσης σημαντικό κριτήριο για την δημοσίευση μιας μελέτης. Έχοντας υπόψη κανείς τα παραπάνω, είναι λογικό να υποθέσει ότι πιθανότατα και το σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων στις δημοσιεύσεις των πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας θα είναι σημαντικό. Με το δεδομένο όμως, που προαναφέρθηκε, ότι οι μελέτες αυτές είναι κρίσιμης σημασίας για την διεξαγωγή ορθής έρευνας στην ΠΦΥ, μπορεί να κατανοήσει κανείς το μέγεθος της αρνητικής επίπτωσης που μπορεί να έχει η επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων αυτού του είδους των μελετών στον συγκεκριμένο τομέα.

Όπως δηλώνεται στην διακήρυξη του Ελσίνκι, όλες οι κλινικές δοκιμές που γίνονται σε ανθρώπους πρέπει να καταγράφονται σε ένα, προσβάσιμο από το κοινό, μητρώο κλινικών δοκιμών πριν από την στρατολόγηση του πρώτου συμμετέχοντος [31]. Όπως προαναφέρθηκε, η καταγραφή μελετών είναι επίσης προϋπόθεση για τη δημοσίευση αποτελεσμάτων σύμφωνα με τη διεθνή επιτροπή συντακτών ιατρικών περιοδικών (ICMJE) [21]. Επίσης, σύμφωνα με ένα νέο κανονισμό της Αρχής Ιατρικής Έρευνας στο Η.Β (UK Health Research Authority), από το 2013 όλες οι κλινικές δοκιμές πρέπει να καταγράφονται σε μητρώο, προκειμένου να εγκριθούν από την αντίστοιχη επιτροπή ηθικής [32], κανονισμός που καλύπτει και τις πιλοτικές δοκιμές. Όπως αναφέρει η Lancaster στο άρθρο της [33], είναι ενθαρρυντικό το ότι σήμερα οι πιλοτικές

κλινικές δοκιμές καταγράφονται σε εθνικά μητρώα κλινικών δοκιμών, ώστε να αυξηθεί η διαφάνειά τους. Με το δεδομένο όμως ότι πολλές παρεμβάσεις στην ΠΦΥ είναι σύνθετες και όχι καθαρά φαρμακευτικές, υπάρχει μια ιδιαιτερότητα στην καταγραφή των πρωτοκόλλων αυτών των μελετών σε μητρώα. Έτσι, το ευρωπαϊκό μητρώο κλινικών δοκιμών (EU Clinical Trials Register) καταγράφει μόνο φαρμακευτικές παρεμβάσεις [34], ενώ σύμφωνα με το αμερικανικό μητρώο ClinicalTrials.gov [35] υποχρεωτική είναι η καταγραφή μόνο των φαρμακευτικών πρωτοκόλλων. Αντίθετα, στο Η.Β. αν και δεν είναι υποχρεωτική, συστήνεται από το μητρώο ISRCTN (International Standard Randomized Controlled Trial Number) η καταγραφή όλων των ιατρικών παρεμβάσεων [32], [36]. Επομένως, μπορεί να υποθέσει κανείς ότι η καταγραφή σε μητρώα των πρωτοκόλλων των πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας που αφορούν την ΠΦΥ και που δεν περιλαμβάνουν καθαρά φαρμακευτικές παρεμβάσεις, πιθανόν να είναι ανεπαρκής.

Από όλα τα παραπάνω, προκύπτουν κάποια εύλογα ερωτήματα όσον αφορά την καταγραφή στα μητρώα των πρωτοκόλλων των πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας που αφορούν την ΠΦΥ, τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων τους, την ύπαρξη σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς στις δημοσιευμένες μελέτες και τη συμβολή τους στην διενέργεια μιας ορθής τελικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής.

Για να γίνει εφικτή η διευκρίνιση στα παραπάνω χρησιμοποιήθηκε το μητρώο πρωτοκόλλων του ClinicalTrials.gov ώστε να πραγματοποιηθεί η παρούσα μελέτη, που έχει τους εξής στόχους: α) να δημιουργήσει και να περιγράψει μία συλλογή πρωτοκόλλων πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας, τα οποία αφορούν παρεμβάσεις στην ΠΦΥ και τα οποία έχουν ολοκληρωθεί, β) να διερευνήσει κατά πόσο τα καταγεγραμμένα στο μητρώο πρωτόκολλα πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας στην ΠΦΥ δημοσιεύουν τελικά τα αποτελέσματά τους σε περιοδικά με κριτές (peer-review journals) και ποιοι παράγοντες επηρεάζουν τη συχνότητα δημοσίευσης, γ) για τα πρωτόκολλα εκείνα που κατατέθηκαν στο ClinicalTrials.gov πριν την ημερομηνία έναρξης της μελέτης και στη συνέχεια έχουν δημοσιεύσει τα αποτελέσματά τους με τη μορφή άρθρων σε περιοδικά με κριτές, να διερευνήσει αν υπάρχει σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων στη δημοσίευση και δ) να διερευνήσει σε τι ποσοστό οι πιλοτικές κλινικές δοκιμές και δοκιμές σκοπιμότητας /εφικτότητας στην ΠΦΥ οδηγούν σε μία έγκυρη, μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στο πεδίο αυτό. Η παρούσα εργασία περιλαμβάνει την παρουσίαση και τις απαντήσεις στους δύο πρώτους στόχους του ερευνητικού πρωτοκόλλου ενώ βρίσκεται σε εξέλιξη η απάντηση του τρίτου και τέταρτου ερευνητικού ερωτήματος.

Μέθοδοι

Δημιουργία συλλογής πρωτοκόλλων πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας

Αρχικά πραγματοποιήθηκε αναζήτηση πρωτοκόλλων πιλοτικών κλινικών δοκιμών και δοκιμών σκοπιμότητας /εφικτότητας που αφορούσαν την ΠΦΥ τα οποία ήταν καταγεγραμμένα στο ηλεκτρονικό μητρώο κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov (ημερομηνία αναζήτησης: Ιούλιος 2016). Χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω αλγόριθμος αναζήτησης: (pilot OR feasibility OR exploratory OR vanguard) AND ("family medicine" OR "family practice" OR "general medicine" OR "general practice" OR "general internal medicine" OR "family physician" OR

"general practitioner" OR "primary care" OR "primary health care"). Ο παραπάνω αλγόριθμος περιορίστηκε για τις μελέτες που η εγγραφή των συμμετεχόντων είχε ολοκληρωθεί (Recruitment: Completed) και αποκλείστηκαν μελέτες, το επίπεδο διενέργειας των οποίων ήταν άγνωστο. Επιπλέον, ο αλγόριθμος περιορίστηκε σε μελέτες παρεμβατικού τύπου (Study Type: Interventional). Δεν επιλέχθηκαν επιπλέον κριτήρια. Στη συνέχεια δυο ερευνητές [Μαρία Κοκκινοβράχου (Μ.Κ.) και Μαρία Μπακόλα (Μ.Μ.)] εξέτασαν ανεξάρτητα τα πρωτόκολλα που απέδωσε αυτή η αναζήτηση, ώστε να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Για να θεωρηθεί κατάλληλη μία μελέτη θα έπρεπε να ικανοποιούνται και τα τρία παρακάτω κριτήρια.

Τα κριτήρια συμμετοχής ήταν:

1. Οι όροι pilot ή feasibility ή exploratory ή vanguard να χρησιμοποιούνται είτε στον τίτλο είτε στην περιγραφή είτε στις εκβάσεις του πρωτοκόλλου και στο πρωτόκολλο να διατυπώνεται ξεκάθαρα ότι πρόκειται για πιλοτική δοκιμή ή δοκιμή σκοπιμότητας /εφικτότητας.
2. Να διατυπώνεται ξεκάθαρα στο πρωτόκολλο ότι ο πληθυσμός της μελέτης είναι ασθενείς ΠΦΥ. Σε περίπτωση που ο πληθυσμός ήταν μικτός, δηλ. αφορούσε τόσο ασθενείς πρωτοβάθμιας όσο και δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας, τα πρωτόκολλα έγιναν αποδεκτά. Επίσης, έγιναν αποδεκτές μελέτες των οποίων ο πληθυσμός ήταν το προσωπικό ΠΦΥ.
3. Να διατυπώνεται ξεκάθαρα στο πρωτόκολλο ότι η παρέμβαση γίνεται στο πρωτοβάθμιο επίπεδο υγείας του εκάστοτε συστήματος. Παρεμβάσεις οι οποίες, αν και παραδοσιακά εφαρμόζονται σε δευτεροβάθμιο επίπεδο, από την περιγραφή του πρωτοκόλλου γινόταν εμφανές ότι είχαν προσαρμοστεί κατάλληλα για την ΠΦΥ και εξετάζονται σε αυτή η εφαρμογή και ενσωμάτωσή τους, έγιναν αποδεκτές (π.χ. συμπεριφορική θεραπεία σε επίπεδο ΠΦΥ). Τα πρωτόκολλα που αφορούσαν παρεμβάσεις σε δευτεροβάθμιο επίπεδο, απορρίφθηκαν. Όπου δεν ήταν σαφές σε τι επίπεδο γινόταν η παρέμβαση, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με ηλεκτρονικό μήνυμα με τον κύριο ερευνητή της μελέτης για αποσαφήνιση.

Στο στάδιο αυτό επίσης προσδιορίστηκε ο όρος (pilot ή feasibility ή exploratory ή vanguard ή συνδυασμός αυτών) που χρησιμοποιούσε κάθε μελέτη για να περιγράψει τον πιλοτικό της χαρακτήρα. Αυτό γινόταν με την ανεύρεση των αντίστοιχων όρων στον τίτλο ή στην περίληψη ή στις εκβάσεις του πρωτοκόλλου.

Μετά από μία διαδικασία συναίνεσης για πιθανές διαφωνίες, οι δύο ερευνητές κατέληξαν στα πρωτόκολλα που μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην μελέτη. Όπου οι διαφωνίες δεν ήταν δυνατό να επιλυθούν, ή στην περίπτωση των πρωτοκόλλων των οποίων οι κύριοι ερευνητές δεν απάντησαν στο ερώτημά μας, συνέβαλε προς αποσαφήνιση με τη γνώμη του ένας τρίτος ερευνητής [Αθηνά Τατσιώνη (Α.Τ.)]. Η συμφωνία μεταξύ των δύο ερευνητών αντικατοπτρίζεται παρακάτω στον συντελεστή κ του Cohen.

Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε πρωτόκολλο που θεωρήθηκε κατάλληλο, καταγράφηκαν τα παρακάτω χαρακτηριστικά, όπως αυτά διατυπωνόταν στο μητρώο ClinicalTrials.gov: ο αριθμός μητρώου στο ClinicalTrials.gov (NCT), ο τίτλος, ο χορηγός, ο αρμόδιος φορέας, η ημερομηνία αρχικής καταγραφής στο μητρώο, η ημερομηνία έναρξης της μελέτης, η ημερομηνία ολοκλήρωσης της

μελέτης και ο τύπος σχεδιασμού της μελέτης (τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή ή μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή ή μη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή). Επίσης, σημειώθηκε αν στο πρωτόκολλο η μελέτη χαρακτηριζόταν ως πιλοτική κλινική δοκιμή, δοκιμή σκοπιμότητας /εφικτότητας ή και τα δύο. Καταγράφηκε ακόμη μία σύντομη περιγραφή του πληθυσμού, η παρέμβαση καθώς και αν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Εφόσον υπήρχε ομάδα ελέγχου, σημειώθηκε αν έγινε σε αυτήν κάποια ενεργός παρέμβαση και ποια ήταν αυτή ή αν η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε καμία παρέμβαση ή αν έλαβε κάποια εικονική παρέμβαση ή τη συνήθη φροντίδα. Τέλος, καταγράφηκε η κύρια έκβαση καθώς και οι δευτερεύουσες εκβάσεις, που οι ερευνητές διατύπωσαν στο πρωτόκολλο ότι σκοπεύουν να αποτιμήσουν με τη δοκιμή καθώς και αν υπήρχαν διαθέσιμα αποτελέσματα στο ClinicalTrials.gov από τους ερευνητές.

Εντόπιση δημοσιευμένων αποτελεσμάτων

Για κάθε ένα από τα αποδεκτά πρωτόκολλα έγινε αναζήτηση πιθανών διαθέσιμων δημοσιεύσεων με αποτελέσματα στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (Μ.Κ. και Μ.Μ.). Έγινε προσπάθεια οι πιθανές διαφωνίες μεταξύ των δύο ερευνητών να επιλυθούν με συζήτηση μεταξύ τους και όπου αυτό δεν ήταν εφικτό, η διαφωνία λυνόταν με τη γνώμη ενός τρίτου ερευνητή (Α.Τ.). Η αναζήτηση έγινε με βάση τα ακόλουθα βήματα:

1. Αρχικά έγινε αναζήτηση της δημοσίευσης με τον αριθμό μητρώου του ClinicalTrials.gov (NCT) πρώτα στο PubMed και στη συνέχεια στο PubMed Central (PMC).
2. Σε περίπτωση που δεν υπήρχαν αποτελέσματα, χρησιμοποιήθηκε το όνομα του κύριου ερευνητή στο πεδίο *συγγραφέας* και ο τίτλος του πρωτοκόλλου στο πεδίο *τίτλος*. Η αναζήτηση έγινε και με τους δύο διαθέσιμους τίτλους στο μητρώο, τον σύντομο και τον επίσημο, όταν αυτοί ήταν διαφορετικοί.
3. Σε περίπτωση που και πάλι δεν υπήρχαν αποτελέσματα, χρησιμοποιήθηκε το όνομα του κύριου ερευνητή στο πεδίο *συγγραφέας* και λέξεις κλειδιά από τον τίτλο, την περίληψη ή από αυτά που παρέχονταν από τους ερευνητές του πρωτοκόλλου. Σε περίπτωση μεγάλου αριθμού αποτελεσμάτων κατά την αναζήτηση, χρησιμοποιήθηκε χρονικό όριο έναρξης αναζήτησης η ημερομηνία λήξης της μελέτης. Στη συνέχεια, με έλεγχο των τίτλων και όπου ήταν απαραίτητο και των περιλήψεων, αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις των αποτελεσμάτων της μελέτης, συγκρίνοντας, ανάμεσα στις δημοσιεύσεις και τα αντίστοιχα πρωτόκολλα, τον τόπο διεξαγωγής της μελέτης και τις μεθόδους. Όταν το αποτέλεσμα ήταν αμφίβολο κοιτώντας μόνο την περίληψη της δημοσίευσης, γινόταν ανάσυρση και μελέτη του πλήρους κειμένου, εφόσον αυτό ήταν προσβάσιμο.
4. Σε περίπτωση που σε κάποιο από τα παραπάνω βήματα κατέληγε η αναζήτηση σε δημοσίευση μόνο του πρωτοκόλλου (χωρίς αποτελέσματα), γινόταν διερεύνηση των άρθρων του PubMed που έκαναν αναφορά σε αυτό, για την πιθανή εντόπιση δημοσίευσης με τα αποτελέσματα, αναζητώντας τον κύριο ερευνητή του πρωτοκόλλου ανάμεσα στους συγγραφείς των άρθρων.

Για κάθε κατάλληλο πρωτόκολλο, καταγράφηκαν όλα τα άρθρα που με βάση τα προηγούμενα κριτήρια θεωρήθηκαν ότι αποτελούσαν δημοσιεύσεις των αποτελεσμάτων του. Αποκλείστηκαν άρθρα που δεν είχαν πρωτογενή δεδομένα, όπως ανασκοπήσεις που μπορεί να περιείχαν τις μελέτες αυτές.

Στις ανευρεθείσες δημοσιεύσεις προσδιορίστηκε επιπλέον αν περιείχαν τον αριθμό μητρώου (NCT) του πρωτοκόλλου. Σε αυτές που δεν τον περιείχαν καταγράφηκε αν οι δημοσιευμένες μελέτες ταυτίζονται με τα αντίστοιχα καταγεγραμμένα πρωτόκολλα ή αν παρουσίαζαν κάποιες διαφορές με αυτά και ποιές ήταν οι συγκεκριμένες διαφορές.

Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS version 23.0 (IBM Corp, 2015).

Η συμφωνία μεταξύ των δύο ερευνητών μετά τη διαδικασία συναίνεσης, για την καταλληλότητα των πρωτοκόλλων ως προς τη συμμετοχή τους στη μελέτη, υπολογίστηκε με τον συντελεστή κ του Cohen. Προσδιορίστηκαν οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά για τα εξής ποιοτικά χαρακτηριστικά των μελετών: κατηγορία χορηγού, τύπος σχεδιασμού μελέτης, χαρακτηρισμός μελέτης, κατηγορία ομάδας ελέγχου, χρόνος καταγραφής στο μητρώο, ύπαρξη διαθέσιμων αποτελεσμάτων στο ClinicalTrials.gov και τέλος ύπαρξη δημοσίευσης με αποτελέσματα σε περιοδικά με κριτές. Έγινε μονοπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για κάθε μια από τις ποιοτικές μεταβλητές των μελετών σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι δημοσίευσης και υπολογίστηκαν οι αντίστοιχοι λόγοι αναλογιών (OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% CI). Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση των στατιστικά σημαντικών, από την μονοπαραγοντική ανάλυση, ποιοτικών μεταβλητών και υπολογίστηκαν εκ νέου οι αντίστοιχοι λόγοι αναλογιών (OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% CI). Οι τιμές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν μικρότερο του 0.05 ($P < 0.05$).

Αποτελέσματα

Η αναζήτηση στο ηλεκτρονικό μητρώο κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov απέδωσε 275 πιθανά πρωτόκολλα.

Για 43 από τα 275 αρχικά πρωτόκολλα, χρειάστηκαν είτε περαιτέρω πληροφορίες από τον κύριο ερευνητή της εκάστοτε μελέτης είτε η συμβολή του τρίτου ερευνητή της παρούσας, σχετικά με την συμπερίληψή τους ή όχι στην μελέτη. Από τα 232 εναπομείναντα, για 158 πρωτόκολλα οι δύο ερευνητές συμφώνησαν για την συμμετοχή τους στην έρευνα και για 64 για τον αποκλεισμό τους. Διαφώνησαν σε 10 πρωτόκολλα, στα οποία συνέβαλε με τη γνώμη του ο τρίτος ερευνητής (Α.Τ.). Από αυτά, ο ερευνητής Μ.Κ. απέρριπτε 9 πρωτόκολλα, ενώ ο ερευνητής Μ.Μ. τα αποδεχόταν και για 1 πρωτόκολλο ο ερευνητής Μ.Κ. το αποδεχόταν, ενώ ο Μ.Μ. το απέρριπτε.

Μεταξύ των δύο ερευνητών υπήρχε πολύ καλή συμφωνία κατά την επιλογή των κατάλληλων μελετών για τη συμμετοχή τους στην μελέτη και συγκεκριμένα ο συντελεστής κ του Cohen ήταν $\kappa = 0.897$, (95% CI, 0.834 , 0.960), $p < 0.05$.

Μετά την διαδικασία ελέγχου καταλληλότητας των πρωτοκόλλων, τη συναίνεση μεταξύ των δύο ερευνητών και τη συμβολή του τρίτου ερευνητή, έγιναν αποδεκτά 178 πρωτόκολλα. Από τα 97 που απορρίφθηκαν, τα 68 (70%) δεν αφορούσαν την ΠΦΥ και τα 29 (30%) δεν αφορούσαν μελέτες πιλοτικές ή σκοπιμότητας /εφικτότητας.

Η αναζήτηση δημοσιεύσεων με αποτελέσματα στο PubMed και PubMed Central ήταν επιτυχής για 91 από τα 178 πρωτόκολλα (51.1%), ενώ για 87 πρωτόκολλα (48.9%) ήταν ανεπιτυχής. Από τα 91 πρωτόκολλα με δημοσιευμένα αποτελέσματα, τα 61 (67%) περιείχαν τον αριθμό μητρώου NCT στη δημοσίευση, ενώ τα 30 πρωτόκολλα (33%) όχι. Από τα τελευταία, τα 11 (36.67%) είχαν δημοσίευση που συμφωνούσε πλήρως με το καταγεγραμμένο πρωτόκολλο ως προς τον κύριο ερευνητή, το μέγεθος του δείγματος, τις μεθόδους, την ημερομηνία και τον τόπο διεξαγωγής της μελέτης, 5 από τα οποία (45.45%) είχαν καταγραφεί στο μητρώο μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα υπόλοιπα 19 (63.33%) πρωτόκολλα χωρίς τον αριθμό NCT στα δημοσιευμένα αποτελέσματα, παρουσίαζαν κάποιες μικρές διαφορές στις δημοσιεύσεις τους σε σχέση με το καταγεγραμμένο πρωτόκολλο, κυρίως ως προς το μέγεθος του δείγματος και το χρονικό διάστημα εφαρμογής της παρέμβασης. Στο **Σχήμα 1** φαίνεται το διάγραμμα ροής της επιλογής των κατάλληλων μελετών και των αντίστοιχων δημοσιεύσεων με ή χωρίς τον αριθμό NCT.

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη φαίνονται στον **Πίνακα 1**. Από τις συνολικά 178 μελέτες, οι 57 (32%) ήταν μικτές (πilotικές και σκοπιμότητας /εφικτότητας), οι 63 (35.4%) ήταν pilotικές και οι 58 (32.6%) ήταν σκοπιμότητας /εφικτότητας. Ως προς τις διαθέσιμες δημοσιεύσεις, από τις 91 μελέτες με δημοσιευμένα αποτελέσματα, οι 29 (31.9%) ήταν μικτές (πilotικές και σκοπιμότητας /εφικτότητας), οι 35 (38.5%) ήταν pilotικές και οι 27 (29.7%) ήταν σκοπιμότητας /εφικτότητας. Αντίστοιχα, από τις 87 μελέτες χωρίς δημοσιευμένα αποτελέσματα, οι 28 (32.2%) ήταν μικτές (πilotικές και σκοπιμότητας /εφικτότητας), οι 28 (32.2%) ήταν pilotικές και οι 31 (35.6%) ήταν σκοπιμότητας /εφικτότητας.

Στο σύνολο των 178 μελετών, η βιομηχανία ήταν χορηγός, αποκλειστικός ή σε συνδυασμό με άλλους οργανισμούς, μόνο σε 13 (7.3%) μελέτες, 8 (8.8%) από το σύνολο των 91 δημοσιευμένων μελετών και 5 (5.7%) από το σύνολο των 87 μη δημοσιευμένων.

Όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, οι 123 (69.1%) ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι 22 (12.4%) ήταν μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και οι 33 (18.5%) ήταν μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, στο σύνολο των 178 μελετών. Σε σχέση με τις δημοσιεύσεις, από τις 91 μελέτες με δημοσίευση αποτελεσμάτων, οι 71 (78%) ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι 8 (8.8%) ήταν μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και οι 12 (13.2%) ήταν μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Αντίστοιχα, από τις 87 μελέτες χωρίς δημοσίευση, οι 52 (59.8%) ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι 14 (16.1%) ήταν μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και οι 21 (24.1%) ήταν μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Οι μελέτες που είχαν ομάδα ελέγχου ήταν 145 στο σύνολο (τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Από αυτές, στις 79 (54.5%) μελέτες η ομάδα ελέγχου λάμβανε τη συνήθη θεραπεία, στις 43 (29.7%) λάμβανε κάποια ενεργό παρέμβαση, στις 15 (10.3%) λάμβανε εικονική παρέμβαση και τέλος στις 8 (5.5%) δε λάμβανε καμία παρέμβαση. Ως προς τα πρωτόκολλα αυτών των μελετών που είχαν δημοσιευμένα αποτελέσματα, η ομάδα ελέγχου στις 47 (59.5%) μελέτες λάμβανε τη συνήθη θεραπεία, στις 21 (26.6%) λάμβανε κάποια ενεργό παρέμβαση, στις 9 (11.4%) λάμβανε εικονική παρέμβαση και τέλος στις 2 (2.5%) δε λάμβανε καμία παρέμβαση. Στο σύνολο των 87 μελετών χωρίς δημοσίευση, η ομάδα ελέγχου στις 32 (48.5%) μελέτες λάμβανε τη συνήθη θεραπεία, στις 22 (33.3%) λάμβανε κάποια ενεργό παρέμβαση, στις 6 (9.1%) λάμβανε εικονική παρέμβαση και σε άλλες 6 (9.1%) δε λάμβανε καμία παρέμβαση.

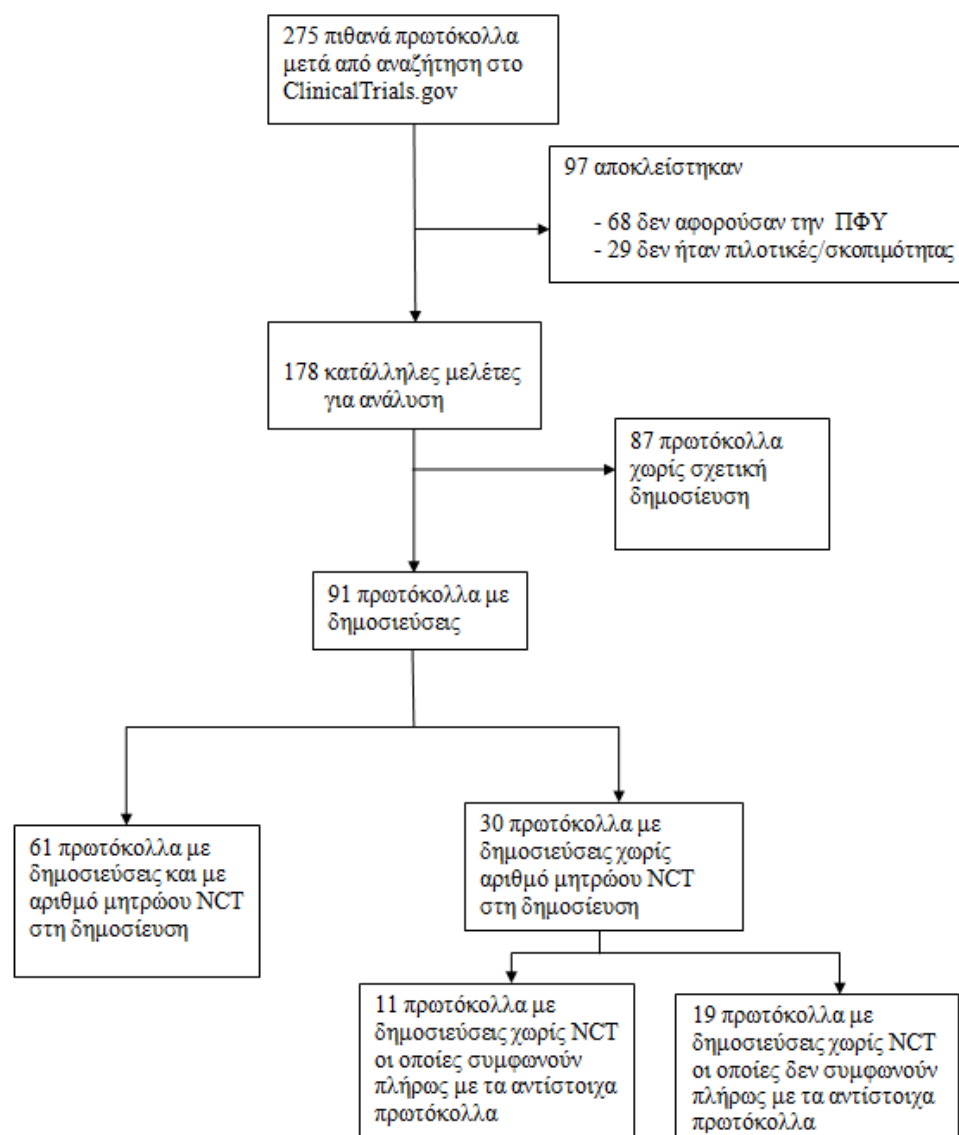
Στο σύνολο των 178 μελετών, οι 76 (42.7%) καταγράφηκαν πριν την έναρξή τους, ενώ οι 68 (38.2%) καταγράφηκαν μετά την έναρξη αλλά πριν το τέλος της μελέτης και οι 34 (19.1%) καταγράφηκαν μετά το τέλος της μελέτης. Από τις 91 μελέτες με διαθέσιμες δημοσιεύσεις, οι 30 (33%) είχαν καταγραφεί πριν την έναρξή τους, οι 37 (40.7%) μετά την έναρξη αλλά πριν τη λήξη τους και οι 24 (26.4%) μετά το πέρας της μελέτης. Αντίθετα, από τις 87 μελέτες χωρίς δημοσίευση, μόνο οι 10 (11,5%) είχαν καταγραφεί μετά τη λήξη της μελέτης. Οι 46 (52.9%) είχαν καταγραφεί πριν την έναρξη και οι 31 (35.6%) μετά την έναρξη αλλά πριν τη λήξη τους.

Αν και όλες οι 178 μελέτες είχαν ολοκληρωθεί, η συντριπτική πλειοψηφία των 155 (87.1%) από αυτές δεν είχαν αναρτημένα αποτελέσματα στο ClinicalTrials.gov και μόνο 23 (12.9%) μελέτες είχαν. Στο σύνολο των 91 μελετών με διαθέσιμα δημοσιευμένα αποτελέσματα σε περιοδικά με κριτές, οι 73 (80.2%) δεν παρείχαν τα αποτελέσματά τους και στο ηλεκτρονικό μητρώο, ενώ μόνο οι 18 (19.8%) τα παρείχαν. Αντίστοιχα, από τις μελέτες χωρίς δημοσιευμένα αποτελέσματα στα εν λόγω περιοδικά, οι 82 (94.3%) δεν παρουσίαζαν αποτελέσματα ούτε στο ClinicalTrials.gov και μόνο οι 5 (5.7%) από αυτές παρουσίαζαν.

Από τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης στον **Πίνακα 2**, φαίνεται ότι ο χαρακτηρισμός της μελέτης σε πιλοτική ή σκοπιμότητας /εφικτότητας δεν είχε στατιστικά σημαντική σχέση με τη δημοσίευση αποτελεσμάτων [OR=1.207 (95% CI, 0.588 , 2.476), $p=0.608$, για πιλοτική μελέτη] και [OR=0.841 (95% CI, 0.404 , 1.749), $p=0.643$, για μελέτη σκοπιμότητας /εφικτότητας] έχοντας ως σημείο αναφοράς τον μικτό χαρακτηρισμό της μελέτης (πιλοτική και σκοπιμότητας /εφικτότητας). Μη στατιστικά σημαντική ήταν και η σχέση της δημοσίευσης αποτελεσμάτων με τη χρηματοδότηση της μελέτης από κάποια βιομηχανία [OR= 1.581 (95% CI, 0.496 , 5.034), $p=0.438$]. Επίσης, μη στατιστικά σημαντική ήταν και η σχέση της κατηγορίας της ομάδας ελέγχου με την ύπαρξη δημοσιευμένων αποτελεσμάτων [OR= 0.650 (95% CI, 0.308 , 1.373), $p=0.259$, για ομάδα ελέγχου που λάμβανε ενεργό παρέμβαση], [OR= 1.021 (95% CI, 0.331 , 3.150), $p=0.971$, για ομάδα ελέγχου που λάμβανε εικονική παρέμβαση] και [OR= 0.227 (95% CI, 0.043 , 1.196), $p=0.080$, για ομάδα ελέγχου που δε λάμβανε καμία παρέμβαση] έχοντας ως σημείο αναφοράς την ομάδα ελέγχου που λάμβανε τη συνήθη θεραπεία. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, η σχέση της δημοσίευσης αποτελεσμάτων με την κατηγορία του χρόνου καταγραφής στο μητρώο μετά την έναρξη αλλά πριν τη λήξη της μελέτης, σε σχέση με την καταγραφή πριν την έναρξη, ήταν μη στατιστικά σημαντική [OR= 1.830 (95% CI, 0.943 , 3.551), $p=0.074$]. Αντίθετα, στατιστικά σημαντική σχέση με την ύπαρξη δημοσιευμένων αποτελεσμάτων είχε η κατηγορία του χρόνου καταγραφής στο μητρώο μετά το τέλος της μελέτης, σε σχέση με την καταγραφή πριν την έναρξη, [OR= 3.680 (95% CI, 1.543 , 8.778), $p=0.003$]. Στατιστικά σημαντική ήταν και η σχέση της δημοσίευσης αποτελεσμάτων σε περιοδικά με κριτές με την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov [OR= 4.044 (95% CI, 1.430 , 11.439), $p=0.008$]. Όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, στην μονοπαραγοντική ανάλυση η κατηγορία της μη τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής δεν είχε στατιστικά σημαντική σχέση με τη δημοσίευση αποτελεσμάτων [OR= 0.419 (95% CI, 0.164 , 1.071), $p=0.069$], ενώ η κατηγορία της μη ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής είχε στατιστικά σημαντική σχέση με τη δημοσίευση αποτελεσμάτων [OR= 0.419 (95% CI, 0.189 , 0.926), $p=0.032$] έχοντας ως σημείο αναφοράς την κατηγορία της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής.

Όπως φαίνεται στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που απεικονίζεται στο **Πίνακα 3**, οι μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές [OR= 0.308 (95% CI, 0.114 , 0.830), $p=0.020$]. Επίσης, ο χρόνος καταγραφής στο μητρώο μετά την έναρξη, αλλά πριν τη

λήξη της μελέτης πολλαπλασίαζε περίπου κατά 2.5 φορές τις πιθανότητες ύπαρξης δημοσιευμένων αποτελεσμάτων σε σχέση με την καταγραφή στο μητρώο πριν την έναρξη της μελέτης [OR= 2.470 (95% CI, 1.178 , 5.181), p= 0.017]. Ακόμα πιο εντυπωσιακή είναι η αύξηση κατά 5 περίπου φορές της πιθανότητας δημοσίευσης, όταν η καταγραφή στο μητρώο γινόταν μετά το πέρας της μελέτης, σε σχέση πάντα με την καταγραφή πριν την έναρξη της μελέτης [OR= 5.230 (95% CI, 2.036 , 13.433), p= 0.001]. Τέλος, η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov σχετιζόταν με αύξηση κατά 5.5 περίπου φορές της πιθανότητας δημοσίευσης αποτελεσμάτων σε περιοδικό με κριτές [OR= 5.484 (95% CI, 1.774 , 16.954), p= 0.003].



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής κατάλληλων μελετών και διαθέσιμων δημοσιεύσεων.

Ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετών		Δημοσιευμένα αποτελέσματα		Σύνολο Μελετών N=178
		Ναι N=91	Όχι N=87	
		n (%)	n (%)	n(%)
Χαρακτηρισμός	Πιλοτική & Σκοπιμότητας/εφικτότητας	29 (31.9%)	28 (32.2%)	57 (32%)
	Πιλοτική	35 (38.5%)	28 (32.2%)	63 (35.4%)
	Σκοπιμότητας/εφικτότητας	27 (29.7%)	31 (35.6%)	58 (32.6%)
Κατηγορία Χορηγού	Όχι Βιομηχανία	83 (91.2%)	82 (94.3%)	165 (92.7%)
	Βιομηχανία	8 (8.8%)	5 (5.7%)	13 (7.3%)
Σχεδιασμός μελέτης	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη	71 (78.0%)	52 (59.8%)	123 (69.1%)
	Μη Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη	8 (8.8%)	14 (16.1%)	22 (12.4%)
	Μη Ελεγχόμενη	12 (13.2%)	21 (24.1%)	33 (18.5%)
Χρόνος καταγραφής στο μητρώο	Πριν την έναρξη	30 (33.0%)	46 (52.9%)	76 (42.7%)
	Μετά την έναρξη & πριν το τέλος	37 (40.7%)	31 (35.6%)	68 (38.2%)
	Μετά το τέλος	24 (26.4%)	10 (11.5%)	34 (19.1%)
Αποτελέσματα στο ClinicalTrials.gov	Όχι	73 (80.2%)	82 (94.3%)	155 (87.1%)
	Ναι	18 (19.8%)	5 (5.7%)	23 (12.9%)
Ομάδα ελέγχου	Συνήθης θεραπεία	47 (59.5%)*	32 (48.5%)**	79 (44.4%)*
	Ενεργός παρέμβαση	21 (26.6%)*	22 (33.3%)**	43 (24.2%)*
	Εικονική παρέμβαση	9 (11.4%)*	6 (9.1%)**	15 (8.4%)*
	Καμία παρέμβαση	2 (2.5%)*	6 (9.1%)**	8 (4.5%)*

Πίνακας 1. Περιγραφή των χαρακτηριστικών των μελετών.

*Μελέτες με ομάδα ελέγχου και με δημοσίευση (N=79)

**Μελέτες με ομάδα ελέγχου και χωρίς δημοσίευση (N= 66)

***Σύνολο μελετών με ομάδα ελέγχου (N=145)

		Δημοσιευμένα αποτελέσματα		Λόγος αναλογιών OR (95% CI)	p-value
Χαρακτηριστικά μελετών		Ναι N=91	Όχι N=87		
Χαρακτηρισμός	Πιλοτική	35	28	1.207 (0.588-2.476)	0.608
	Σκοπιμότητας/ εφικτότητας	27	31	0.841 (0.404-1.749)	0.643
	Πιλοτική & Σκοπιμότητας/ εφικτότητας	29	28	Σημείο Αναφοράς	
Κατηγορία	Βιομηχανία	8	5	1.581 (0.496-5.034)	0.438
Χορηγού	Όχι Βιομηχανία	83	82	Σημείο Αναφοράς	
Σχεδιασμός μελέτης	Μη Τυχαιοποιημένη	8	14	0.419 (0.164-1.071)	0.069
	Ελεγχόμενη				
	Μη Ελεγχόμενη	12	21	0.419 (0.189-0.926)	0.032
	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη	71	52	Σημείο Αναφοράς	
Χρόνος καταγραφής στο μητρώο	Μετά την έναρξη & πριν το τέλος	37	31	1.830 (0.943-3.551)	0.074
	Μετά το τέλος	24	10	3.680 (1.543-8.778)	0.003
	Πριν την έναρξη	30	46	Σημείο Αναφοράς	
Αποτελέσματα στο ClinicalTrials.gov	Ναι	18	5	4.044 (1.430-11.439)	0.008
	Όχι	73	82	Σημείο Αναφοράς	
Ομάδα ελέγχου	Ενεργός παρέμβαση	21 *	22 **	0.650 (0.308-1.373)	0.259
	Εικονική παρέμβαση	9 *	6 **	1.021 (0.331-3.150)	0.971
	Καμία παρέμβαση	2 *	6 **	0.227 (0.043-1.196)	0.080
	Συνήθης θεραπεία	47 *	32 **	Σημείο Αναφοράς	

Πίνακας 2. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής ανάλυσης για τα χαρακτηριστικά των μελετών.

*Μελέτες με ομάδα ελέγχου και με δημοσίευση (N=79)

**Μελέτες με ομάδα ελέγχου και χωρίς δημοσίευση (N= 66)

		Δημοσιευμένα αποτελέσματα		Λόγος πιθανοτήτων OR (95% CI)	p-value
Χαρακτηριστικά μελετών		Ναι N=91	Όχι N=87		
Σχεδιασμός μελέτης	Μη Τυχαιοποιημένη	8	14	0.308 (0.114-0.830)	0.020
	Ελεγχόμενη				
	Μη Ελεγχόμενη	12	21	0.458 (0.192-1.089)	0.077
	Τυχαιοποιημένη	71	52	Σημείο Αναφοράς	
Χρόνος καταγραφής στο μητρώο	Ελεγχόμενη				
	Μετά την έναρξη & πριν το τέλος	37	31	2.470 (1.178-5.181)	0.017
	Μετά το τέλος	24	10	5.230 (2.036-13.433)	0.001
	Πριν την έναρξη	30	46	Σημείο Αναφοράς	
Αποτελέσματα στο ClinicalTrials.gov	Ναι	18	5	5.484 (1.774-16.954)	0.003
	Όχι	73	82	Σημείο Αναφοράς	

Πίνακας 3. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής ανάλυσης για τα χαρακτηριστικά των μελετών.

Συμπέρασμα

Δημιουργήσαμε μια βάση 178 πρωτοκόλλων πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας που αφορούσαν την ΠΦΥ. Παρατηρήσαμε ότι περίπου οι μισές από τις μελέτες δε διέθεταν δημοσιευμένα αποτελέσματα. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τα έως τώρα δεδομένα και μπορεί να οφείλεται και σε απροθυμία των κριτών ιατρικών περιοδικών να δημοσιεύουν πιλοτικές μελέτες και μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας [7]. Προς την κατεύθυνση της αντιμετώπισης των ιδιαιτεροτήτων σχετικά με τη δημοσίευση πιλοτικών μελετών και μελετών σκοπιμότητας /εφικτότητας δημιουργήθηκε το 2015 από τη βάση επιστημονικών περιοδικών BioMed Central, ένα καινούριο διαδικτυακό περιοδικό με τον τίτλο *Pilot and feasibility studies* σε συνεργασία με επιστήμονες που ασχολούνται επισταμένα με την κατηγορία αυτή των μελετών [37]. Μεταξύ των στόχων του περιοδικού αυτού είναι να δώσει την ευκαιρία πρόσβασης στις μελέτες αυτού του τύπου και στα αποτελέσματά τους, ώστε σημαντικά θέματα μεθοδολογίας να δημοσιοποιηθούν αλλά και να κριθούν, και έτσι εν τέλει να επωφεληθεί η επιστημονική κοινότητα [33]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι μελέτες αυτού του τύπου είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τις σύνθετες παρεμβάσεις, που γίνονται στην ΠΦΥ κατά

πλειοψηφία, μπορούμε να κατανοήσουμε τη σημαντικότητα της ύπαρξης μιας τέτοιας ηλεκτρονικής βάσης για αυτόν τον τομέα.

Από την μελέτη μας παρατηρήσαμε επίσης, ότι το ένα τρίτο περίπου από τις δημοσιευμένες μελέτες δεν κατέγραφαν στη δημοσίευσή τους τον αριθμό μητρώου του πρωτοκόλλου. Ωστόσο, η αναφορά του αναγνωριστικού αυτού οφείλει να γίνεται, καθώς η απουσία του εμποδίζει τους κριτές των ιατρικών περιοδικών να ιχνηλατήσουν τις μελέτες στα αρχικά τους πρωτόκολλα και να εντοπίσουν έτσι πιθανά σφάλματα επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων και άλλες μη επαρκώς δικαιολογημένες σημαντικές μεταβολές του αρχικού πρωτοκόλλου, που πιθανόν να έχουν γίνει για να παρουσιαστούν ευνοϊκά αποτελέσματα στη μελέτη [38]. Είναι γενικώς αναγνωρισμένο ότι το πρόβλημα της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων συμβαίνει σε μεγάλο βαθμό στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες [26-30], [39] και προκαλεί εύλογες ανησυχίες για την ακεραιότητα και αντικειμενικότητα των φερόμενων ως σημαντικών συμπερασμάτων. Όσον αφορά τις πιλοτικές μελέτες και τις μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας, έως σήμερα δεν έχει γίνει εν γνώσει μας αντίστοιχη εκτίμηση του σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων και στους άμεσους σκοπούς μας είναι η πραγματοποίηση αυτής, επικεντρώνοντας στην ΠΦΥ, όπου οι μελέτες αυτές και η ορθή αναφορά τους παίζουν σημαντικό ρόλο για την διεξαγωγή ορθών τελικών μελετών.

Επίσης, στην παρούσα μελέτη, η βιομηχανία συμμετείχε στη χρηματοδότηση των μελετών σε ποσοστό κάτω του 10% , ενώ φαίνεται ότι η χρηματοδότηση από αυτήν δεν παίζει στατιστικά σημαντικό ρόλο στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι η χρηματοδότηση μιας φαρμακευτικής κλινικής δοκιμής από βιομηχανία, σχετίζεται με μεγαλύτερη μεν πιθανότητα δημοσίευσης ευνοϊκών αποτελεσμάτων, με μικρότερη δε πιθανότητα δημοσίευσης οποιωνδήποτε αποτελεσμάτων εντός 24 μηνών από τη λήξη της μελέτης [40]. Η μελέτη μας, ωστόσο επικεντρώνεται στην ΠΦΥ και όχι αποκλειστικά στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, γεγονός που αφενός ερμηνεύει το χαμηλό ποσοστό συμμετοχής της βιομηχανίας που βρήκαμε και αφετέρου το μη στατιστικά σημαντικό συμπέρασμα ως προς τη σχέση της χρηματοδότησης μιας μελέτης από βιομηχανία, με τη δημοσίευση αποτελεσμάτων.

Το εύρημά μας ότι οι μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν μικρότερες πιθανότητες δημοσίευσης αποτελεσμάτων σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οφείλεται κατά ένα μέρος στο ότι ο μεγαλύτερος όγκος των μελετών στην έρευνά μας ανήκουν στην τελευταία κατηγορία, κάτι που ήταν αναμενόμενο, καθώς αυτές θεωρούνται γενικώς ότι είναι το «gold standard» στο σχεδιασμό μιας μελέτης και υπάρχει σαφής προτίμηση των ερευνητών για αυτές [41]. Από την άλλη, οι κριτές ιατρικών περιοδικών για τον ακριβώς προαναφερθέντα λόγο, πολύ πιθανόν να δέχονται πιο δύσκολα πιλοτικές μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για δημοσίευση.

Όπως προαναφέρθηκε, η καταγραφή των κλινικών δοκιμών σε μητρώα πρωτοκόλλων, πριν την έναρξη στρατολόγησης συμμετεχόντων, θεωρείται από τον Ιούλιο του 2005 απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση αποτελεσμάτων σύμφωνα με τη διεθνή επιτροπή συντακτών ιατρικών περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors) [21]. Ωστόσο, η πραγματικότητα διαφέρει από τη θεωρία. Έτσι, όπως έχει φανεί και σε προηγούμενες έρευνες η πλειοψηφία των μελετών καταγράφονται αναδρομικά και όχι πριν την έναρξή τους ως οφείλουν [42]. Με αυτόν τον τρόπο όμως δεν είναι δυνατό να γνωρίζουμε αν έχει γίνει επιλογή των ευνοϊκών εκβάσεων και επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων σε μια μελέτη. Σε συμφωνία με τις προηγούμενες μελέτες, καταλήξαμε ότι η καταγραφή στο μητρώο για την πλειοψηφία των μελετών με δημοσιευμένα αποτελέσματα, έγινε μετά την έναρξή τους. Επίσης, βρήκαμε ότι ο χρόνος καταγραφής του πρωτοκόλλου μιας μελέτης στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov

έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην δημοσίευση των αποτελεσμάτων της. Συγκεκριμένα, οι πιθανότητες δημοσίευσης αυξάνονται κατά 2,5 φορές όταν μια μελέτη καταγραφεί στο μητρώο μετά την έναρξή της αλλά πριν τη λήξη της και πενταπλασιάζονται όταν η καταγραφή γίνει μετά το τέλος της μελέτης. Επόμενο βήμα της έρευνάς μας είναι να διερευνήσουμε κατά πόσο υπάρχει σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων στις αναδρομικά καταγεγραμμένες μελέτες.

Από το 2008 το ηλεκτρονικό μητρώο πρωτοκόλλων ClinicalTrials.gov, προσφέρει τη δυνατότητα στους ερευνητές να καταγράψουν και έτσι να δημοσιοποιήσουν τα αποτελέσματα της μελέτης τους. Αυτό το χαρακτηριστικό μπορεί να συμβάλλει περαιτέρω στη διαφάνεια και την ορθή διεξαγωγή της επιστημονικής έρευνας [43]. Ωστόσο, όπως φάνηκε στην παρούσα έρευνα, οι υπό εξέταση μελέτες με καταγραφή αποτελεσμάτων στο μητρώο αποτελούσαν περίπου το 13% του συνόλου. Ωστόσο, η καταγραφή αυτή αύξανε τις πιθανότητες δημοσίευσης των αποτελεσμάτων σε περιοδικά με κριτές περίπου κατά 5,5 φορές. Ένα επιπλέον ενδιαφέρον χαρακτηριστικό είναι ότι το 60% των μελετών με αποτελέσματα στο ηλεκτρονικό μητρώο είχαν καταγραφεί πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, γεγονός που πιθανόν να ερμηνεύεται από τη γενικότερη συνέπεια των εν λόγω ερευνητών και τον έγκυρο σχεδιασμό των μελετών. Ενδιαφέρον, στο επόμενο βήμα της έρευνάς μας, θα έχει η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ του μητρώου και των δημοσιεύσεων.

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, καθώς ο αριθμός μητρώου του πρωτοκόλλου της μελέτης δεν περιέχεται σε πολλές δημοσιεύσεις, η αναζήτηση δημοσιευμένων αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση ενός συγκεκριμένου αλγόριθμου. Αν και ο τελευταίος ήταν αρκετά λεπτομερής και διεξοδικός, δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός κάποια πρωτόκολλα για τα οποία εμείς δεν βρήκαμε δημοσιευμένα αποτελέσματα, να έχουν στην πραγματικότητα δυσταξινομηθεί. Δεύτερον, πολλές φορές η καταγραφή των στοιχείων στο μητρώο δεν ήταν σαφής, γεγονός που δυσκόλευε και την επακόλουθη ταξινόμησή τους στις αντίστοιχες κατηγορίες. Τρίτον, είναι πιθανόν οι μελέτες που ολοκληρώθηκαν πρόσφατα να βρισκόταν ακόμα στη διαδικασία δημοσίευσης των αποτελεσμάτων τους. Ωστόσο, εντός του 2016 είχαν ολοκληρωθεί μόλις 7 μελέτες από αυτές που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα έρευνα και δεν είναι πιθανόν αυτές να επηρεάζουν σημαντικά τα αποτελέσματα στο σύνολο των 178 μελετών. Τέλος, περιοριστήκαμε στην αναζήτηση πρωτοκόλλων σε ένα μόνο αποθετήριο, το ClinicalTrials.gov. Αν και αναζήτηση σε άλλα μεγάλα αποθετήρια, όπως το ISRCTN.org μπορεί να μας έδινε έναν μεγαλύτερο αριθμό πρωτοκόλλων προς μελέτη, το ClinicalTrials.gov αποτελεί το πρώτο, μεγαλύτερο και ευρύτερα χρησιμοποιούμενο αποθετήριο, κάτι που πιθανόν συμβάλλει ουσιαστικά στη διασφάλιση της αντιπροσωπευτικότητας των αποτελεσμάτων μας. Παρ'όλα αυτά δεν μπορεί να αποκλειστεί η υποαντιπροσώπηση μελετών από την Ευρώπη ή άλλες περιοχές εκτός της Αμερικής.

Συμπερασματικά, στην μελέτη μας, χρησιμοποιώντας το ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov., δημιουργήσαμε μια βάση πρωτοκόλλων για πιλοτικές μελέτες και μελέτες σκοπιμότητας /εφικτότητας που αφορούν την ΠΦΥ και δείξαμε ότι για ένα σημαντικό ποσοστό αυτών η δημοσίευση των αποτελεσμάτων τους σε ιατρικά περιοδικά με κριτές είναι ανύπαρκτη. Μεταξύ των παραγόντων που πολλαπλασίαζαν τις πιθανότητες δημοσίευσης αποτελεσμάτων ήταν ο σχεδιασμός της μελέτης ως τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, η καταγραφή του πρωτοκόλλου στο μητρώο ClinicalTrials.gov μετά την έναρξη της μελέτης και η καταγραφή των αποτελεσμάτων της μελέτης στο ηλεκτρονικό μητρώο ClinicalTrials.gov.

Αναφορές

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine*. 2010; 152(11):726–32. Epub 2010/03/26. doi: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.
2. Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ, Thabane L, Hopewell S, Coleman CL, Bond CM. Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework. *PLoS One*. Mar;11(3):e0150205. doi: 10.1371/journal.pone.0150205. eCollection 2016.
3. O'Malley SS, Martin DJ, Hosking JD, Mason BJ. How pilot studies improve large-scale clinical trials: lessons learned from the COMBINE Study. *J Stud Alcohol Suppl*. 2005 Jul;(15):66-71; discussion 65.
4. Feeley N, Cossette S, Côté J, Héon M, Stremler R, Martorella G, Purden M. The importance of piloting an RCT intervention. *Can J Nurs Res*. 2009 Jun;41(2):85-99. Review.
5. *Nature Medicine* 19, 795–796 (2013). doi:10.1038/nm0713-795. Published online 08 July 2013.
6. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract*. 2004 May;10(2):307-12.
7. Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med Res Methodol*. 2010 Jul 16;10:67. doi: 10.1186/1471-2288-10-67.
8. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, Robson R, Thabane M, Giangregorio L, Goldsmith CH. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol*. 2010 Jan 6;10:1. doi: 10.1186/1471-2288-10-1.
9. Eldridge S, Bond C, Campbell M, Lancaster G, Thabane L, Hopwell S. Definition and reporting of pilot and feasibility studies. *Trials*. 2013;14(Suppl 1):O18. doi:10.1186/1745-6215-14-S1-O18.
10. Shanyinde M, Pickering RM, Weatherall M. Questions asked and answered in pilot and feasibility randomized controlled trials. *BMC medical research methodology*. 2011; 11:117. Epub 2011/08/19. doi:10.1186/1471-2288-11-117
11. Van Teijlingen ER, Hundley V: The Importance of Pilot Studies. *Social Research Update* 2001, 35<http://sru.soc.surrey.ac.uk/SRU35.html>.
12. Van Teijlingen ER, Rennie AM, Hundley V, Graham W. The importance of conducting and reporting pilot studies: the example of the Scottish Births Survey. *J Adv Nurs*. 2001 May;34(3):289-95.
13. Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The Role and Interpretation of Pilot Studies in Clinical Research. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(5):626-629. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.10.008.
14. Campbell NC, Murray E, Darbyshire J, et al. Designing and evaluating complex interventions to improve health care. *BMJ: British Medical Journal*. 2007;334(7591):455-459. doi:10.1136/bmj.39108.379965.BE.
15. Lancaster GA, Campbell MJ, Eldridge S, Farrin A, Marchant M, Muller S, Perera R, Peters TJ, Prevost AT, Rait G. Trials in primary care: statistical issues in

- the design, conduct and evaluation of complex interventions. *Stat Methods Med Res.* 2010 Aug;19(4):349-77. doi: 10.1177/0962280209359883.
16. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Mitchie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *British Medical Journal* 2008;337:a1655
(see also www.mrc.ac.uk/complexinterventionsguidance)
 17. Peter Craig, Paul Dieppe, Sally Macintyre, Susan Michie, Irwin Nazareth, Mark Petticrew. Developing and evaluating complex interventions: The new Medical Research Council guidance, *International Journal of Nursing Studies*, Volume 50, Issue 5, May 2013, Pages 587-592, ISSN 0020-7489, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2012.09.010>.
 18. Henderson M, Wight D, Raab GM *et al.* Impact of a theoretically based sex education programme (SHARE) delivered by teachers on NHS registered conceptions and terminations: final results of cluster randomised trial. *British Medical Journal* 2007; 334(7585):103–4
 19. Majeed A, Moser K, Maxwell R. Age, sex and practice variations in the use of statins in general practice in England and Wales. *J Public Health Med.* 2000 Sep;22(3):275-9.
 20. Sue Ross, Adrian Grant, Carl Counsell, William Gillespie, Ian Russell, Robin Prescott, Barriers to Participation in Randomised Controlled Trials: A Systematic Review, *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 52, Issue 12, December 1999, Pages 1143-1156, ISSN 0895-4356, [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(99\)00141-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00141-9)
 21. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 2004;292(11):1363-1364
 22. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA.* 2007;297(19):2112-2120
 23. Godlee F. Publishing study protocols: making them more visible will improve registration, reporting and recruitment. *BMC News Views.* 2001;2:4
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-8219-2-4.pdf> Accessed August 7, 2016.
 24. Silagy CA, Middleton P, Hopewell S. Publishing protocols of systematic reviews: comparing what was done to what was planned. *JAMA.* 2002;287(21):2831-2834.
 25. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol.* 1986;4(10):1529-1541
 26. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291(20):2457-2465.
 27. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA.* 2009 Sep 2;302(9):977-84. doi: 10.1001/jama.2009.1242. Erratum in: *JAMA.* 2009 Oct.
 28. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Medicine.* 2015;13:282. doi:10.1186/s12916-015-0520-3.
 29. Rongen JJ, Hannink G. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials of Orthopaedic Surgical Interventions. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Mar 2;98(5):403-9. doi:10.2106/JBJS.15.00400.

30. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and Published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann.Surg.* 2013 May;257(5):818. doi:10.1097/SLA.0b013e3182864fa3
31. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
32. Dyer C. UK clinical trials must be registered to win ethics committee approval. *BMJ.* 2013;347:f5614.
33. Lancaster GA. Pilot and feasibility studies come of age! *Pilot and Feasibility Studies.* 2015;1:1. doi: 10.1186/2055-5784-1-1.
34. About the EU clinical trials register. EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>. Accessed September 08, 2016.
35. FDAAA 801 Requirements. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>. . Accessed September 08, 2016.
36. FAQs. ISRCTN. <http://www.isrctn.com/page/faqs>. Accessed September 08, 2016.
37. Pilot and Feasibility Studies. Pilot and Feasibility Studies. <https://pilotfeasibilitystudies.biomedcentral.com/> Accessed September 08, 2016.
38. Mathieu S, Chan AW, Ravaud P. Use of Trial Register Information during the Peer Review Process. *PLoS ONE.* 2013; 8(4):e59910. doi:10.1371/journal.pone.0059910.
39. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, for the Reporting Bias Group JJ, the Reporting Bias Group. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. Boutron I, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e66844. doi:10.1371/journal.pone.0066844.
40. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome Reporting Among Drug Trials Registered in ClinicalTrials.gov. *Annals of Internal Medicine.* 2010;153(3):158-166. doi:10.1059/0003-4819-153-3-201008030-00006.
41. Marcia L. Meldrum, A BRIEF HISTORY OF THE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL: From Oranges and Lemons to the Gold Standard. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2000;14(4): 745-760. ISSN 0889-8588. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70309-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70309-9).
42. Viergever RF, Karam G, Reis A, Ghersi D. The Quality of Registration of Clinical Trials: Still a Problem. Scherer RW, ed. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84727. doi:10.1371/journal.pone.0084727.
43. Deborah A. Zarin, M.D., Tony Tse, Ph.D., Rebecca J. Williams, Pharm.D., M.P.H., Robert M. Califf, M.D., and Nicholas C. Ide, M.S. The ClinicalTrials.gov Results Database — Update and Key Issues. *New England Journal of Medicine* 2011;364:852-860. DOI: 10.1056/NEJMs1012065.