



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Αξιολόγηση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων
ελεγχόμενων κλινικών μελετών για την ηπαρίνη χαμηλού
μοριακού βάρους σε γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία
που δημοσιεύθηκαν από το 1990 έως το 2015»**

**“Assessment of the reporting quality of RCTs for low-
molecular-weight heparin in women with inherited
thrombophilia published from 1990 to 2015”**

ΜΑΡΙΑΝΘΗ ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Χρυσούλα Δοξάνη

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : Χρυσούλα Δοξάνη , Ιωάννης Στεφανίδης, Ηλίας
Ζιντζαράς

ΛΑΡΙΣΑ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ, 2018

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχοι

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs) που αφορούν την χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία οι οποίες δημοσιεύθηκαν από το 1990 έως το 2015.

Μέθοδοι

Αναζητήθηκαν στο Pubmed όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) που δημοσιεύθηκαν στο χρονικό διάστημα 1990 μέχρι το 2015 και αφορούν την χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους από γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία. Για να αξιολογηθεί η ποιότητα των RCTs χρησιμοποιήθηκε ο κατάλογος ελέγχου Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) για RCTs που αναθεωρήθηκε το 2010.

Αποτελέσματα

Μέσω της αναζήτησης που διεξήχθη προέκυψαν 2279 μελέτες εκ των οποίων οι 5 πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια. Όλες οι μελέτες ανέφεραν στο τίτλο τους ότι πρόκειται για RCTs και στις περιλήψεις τους υπήρχε μία καλά δομημένη σύνοψη της κάθε μελέτης. Οι τέσσερις μελέτες ήταν open-label (80%) και μια ήταν τυφλή (20%). Στο σύνολο των μελετών προσδιορίστηκε ο τρόπος καθορισμού του μεγέθους του δείγματος και οι στατιστικές αναλύσεις. Σε μια μελέτη διεξήχθησαν αναλύσεις υποομάδων (20%) και μόνο μία μελέτη ανέφερε γιατί η δοκιμή σταμάτησε. Στο σύνολο των μελετών αναφέρθηκαν, απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση. Σε όλες τις μελέτες υπήρχε γενικευσιμότητα των πορισμάτων.

Συμπεράσματα

Η ποιότητα μίας ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης μελέτης εξαρτάται από μία σειρά προδιαγραφών. Η δήλωση CONSORT προσδιορίζει τις εν λόγω προδιαγραφές και ενισχύει την αξιοπιστία και την εγκυρότητα μίας μελέτης.

ABSTRACT

Purpose

The purpose of this study is to evaluate the quality of randomized controlled trials (RCTs) concerning the use of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia published from 1990 to 2015.

Methods

A search carried out in Pubmed to detect all randomized controlled clinical trials published in the period 1990 to 2015, which concerned the use of low molecular weight heparin by women with hereditary thrombophilia. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) for RCTs revised in 2010 was used to evaluate the quality of RCTs .

Results

Through the search that was conducted, 5 out of 2279 were found to meet the required criteria. All studies reported in their title that they were about RCTs and in their abstracts there was a well-structured summary of each study. Four were an open-label study (80%) and one was blind (20%). All of the studies identified how to determine sample size and included statistical methods. In one study a subgroup analysis (20%) was performed and in one study was reported why the test was stopped. All studies included, losses and exclusions after randomization. All of them reported the generalizability of the findings.

Conclusion

The quality of a controlled, randomized study depends on a set of specifications. The CONSORT statement identifies these specifications and enhances the credibility and validity of a study.

B. Εισαγωγή

Θρομβοφιλία: Ως θρομβοφιλία ορίζεται μια συγγενής ή επίκτητη κατάσταση υπερπηκτικότητας η οποία προδιαθέτει ένα άτομο στην εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου, δηλαδή φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή αρτηριακών θρομβώσεων.[2, 3]

Οι θρομβοφιλικές διαταραχές μπορεί να είναι κληρονομικές ή επίκτητες.[4,3]

1. Κληρονομική θρομβοφιλία, εμφανίζεται όταν υπάρχει διαταραχή των παραγόντων ή/και των φυσικών ανασταλτών της πήξης που σχετίζεται με γονιδιακές μεταλλάξεις ή πολυμορφισμούς.

2. Επίκτητη θρομβοφιλία, εμφανίζεται όταν υπάρχει επίκτητη διαταραχή που προκαλεί υπερπηκτικότητα του αίματος.

Κληρονομική Θρομβοφιλία: Ο όρος Κληρονομική Θρομβοφιλία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1965 από το Νορβηγό Egeberg [5] στη δημοσίευση που περιέγραψε για πρώτη φορά την κληρονομική έλλειψη της αντιθρομβίνης (ΑΘ) που τότε είχε ονομαστεί αντιθρομβίνη III. [6]

Βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί της κληρονομικής θρομβοφιλικής διάθεσης είναι η ελάττωση των φυσικών αντιπηκτικών αφενός και η αυξημένη δραστηριότητα παραγόντων της πήξης αφετέρου [7]. Η ανεπάρκεια των φυσικών αντιπηκτικών, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην αδρανοποίηση παραγόντων, αναστέλλοντας έτσι την πήξη, οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής θρομβίνης και σημαντική προδιάθεση για θρόμβωση.[3]

Με βάση τους μηχανισμούς της θρομβοφιλικής διάθεσης οι καταστάσεις αυτές μπορούν να διακριθούν σε δύο υποκατηγορίες [8]. Στην πρώτη, η θρομβοφιλία προκύπτει από ελαττωμένα επίπεδα φυσικών ανασταλτών της αιμόστασης και στη δεύτερη από αυξημένη δραστηριότητα παραγόντων της πήξης. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας, της έλλειψης δηλαδή φυσικών αντιπηκτικών όπως η αντιθρομβίνη, η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S [4], μπορεί να εμφανίσουν το πρώτο επεισόδιο πριν από την ηλικία των 60 [9,10]. Σε αντίθεση με τους αιμορροφιλικούς, που για να αποκτήσουν αιμορραγική διάθεση απαιτείται σημαντική ελάττωση των επιπέδων των παραγόντων της αιμόστασης, μικρές ή

μέτριες μειώσεις των αντιπηκτικών αυτών πρωτεϊνών, είναι αρκετές για να οδηγήσουν σε θρομβωτική διάθεση. [10]

Στη δεύτερη ομάδα, με την αύξηση των δραστικών πρωτεϊνών της πήξης (παράγοντας V Leiden, μετάλλαξη στη ρυθμιστική αλληλουχία της προθρομβίνης, αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης), η θρομβωτική διάθεση είναι ηπιότερη και τα περισσότερα άτομα δεν εμφανίζουν θρόμβωση πριν την ηλικία των 60.[3]

Τα θρομβοεμβολικά νοσήματα αποτελούν σήμερα ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας στον Δυτικό κόσμο, αφού προκαλούν περισσότερους θανάτους από ότι ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του προστάτη, το AIDS και τα τροχαία μαζί. Έχει βρεθεί ότι κατ' έτος συμβαίνει ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο (ΘΕΕ) ανά 1000 άτομα. Από αυτά τα δύο τρίτα εκδηλώνονται ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ΕΒΦΘ και το ένα τρίτο ως πνευμονική εμβολή ΠΕ. Υπολογίζεται δε ότι η θνητότητα των επεισοδίων αυτών εντός του πρώτου μήνα ανέρχεται στο 6% για τις ΕΒΦΘ και στο 12% για τις ΠΕ.1Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω καθίσταται σαφής η σημασία της έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας αλλά και πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου. [11]

Θεραπεία: Για την πρόληψη και θεραπεία των ΘΕΕ, εφαρμόζονται μηχανικά και φαρμακευτικά μέσα [12]. Στα μηχανικά συγκαταλέγονται οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των άκρων (Graduated Compression Stockings - GCS), οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων (Intermittent Pneumatic Compression - IPC) και τα φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας, ενώ στα φαρμακευτικά μέσα υπάγονται διάφορα αντιθρομβωτικά φάρμακα όπως η κλασική και οι μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (μΜΒΗ), το Fondaparinux (Arixtra®), οι αντιβιταμίνες Κ, καθώς και τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα όπως το Rivaroxaban (Xarelto®), το Dabigatran (Pradaxa®), το Apixaban (Eliquis®) και το Edoxaban (Lixiana®) [13,14]. Επιπλέον για τη θεραπεία των ΘΕΕ, σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμοστεί θρομβόλυση ή χειρουργική εκτομή του θρόμβου.

Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους: Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους είναι προϊόντα κλασματοποίησης της κλασικής ηπαρίνης που παρασκευάζονται με ενζυμικό, χημικό ή φυσικό αποπολυμερισμό [15].

Ο μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σχετίζεται με την ικανότητα σύνδεσης της με την αντιθρομβίνη III με αποτέλεσμα το συμπλεγμα αυτό

να αδρανοποιεί απευθείας τον παράγοντα Χα, παρουσιάζοντας μικρή μόνο δράση επί της θρομβίνης [15].

Γ. Μέθοδοι

Πηγές δεδομένων και αναζητήσεις

Διενεργήθηκε μια συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο Pubmed μέχρι την 28^η Ιουλίου. Εξαιρέθηκαν μελέτες οι οποίες επαναλαμβάνονταν. Αναζητήθηκαν κλινικές μελέτες οι οποίες αφορούσαν την θρομβοφιλία σε γυναίκες και τις αντιπηκτικές ουσίες ηπαρίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους : **((thrombophilia) AND heparin) OR Imwh** . Στην συνέχεια εξετάστηκαν μελέτες που αφορούσαν την θρομβοφιλία και αποκλειστικά την αντιπηκτική ουσία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους : **(thrombophilia) AND Imwh**. Τα ανακτηθέντα αρχεία εξετάστηκαν αναφορικά με την ημερομηνία δημοσίευσης η οποία ήταν μεταξύ 01/01/1990 και 31/12/2015 για να εξαλειφθούν τυχόν μελέτες που δεν δημοσιεύθηκαν την εν λόγω χρονική περίοδο. Τέλος αποδεκτές έγιναν μόνο οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) που διεξήχθησαν σε γυναίκες. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στη γλώσσα.

Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) είναι το καλύτερο εργαλείο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των κλινικών παρεμβάσεων. Η δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Trials Reporting) είναι μια προσέγγιση βασισμένη στην τεκμηρίωση και αποσκοπεί στη βελτίωση της ποιότητας των RCTs. Ως εκ τούτου για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκε η δήλωση CONSORT [1]. Το CONSORT 2010 είναι η τρέχουσα αναθεωρημένη έκδοση της κατευθυντήριας γραμμής και αντικαθιστά τις εκδόσεις του 2001 και του 1996 [16]. Περιέχει μια λίστα ελέγχου και ένα διάγραμμα ροής 25 θέσεων [17]. Από τη δημοσίευσή του το 1996, το CONSORT έχει υποστηριχθεί από περισσότερα από 400 περιοδικά και διάφορες εκδοτικές ομάδες, όπως η Διεθνής Επιτροπή Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors) [17].

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από τις δηλώσεις CONSRT περιλαμβάνουν τη χρήση του όρου "τυχαιοποιημένη δοκιμή" στον τίτλο, τον τόπο συλλογής και μελέτης των δεδομένων, την πρωτεύουσα έκβαση, την εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος, τον τρόπο δημιουργίας της ακολουθίας τυχαιοποίησης, τον μηχανισμό απόκρυψης και διανομής των φαρμάκων, το διάγραμμα ροής συμμετεχόντων, την περίοδο πρόσληψης, την περίοδο παρακολούθησης, καθώς και τους περιορισμούς της δοκιμής για αντιμετώπιση των πηγών μεροληψίας. Όλες οι μελέτες ερευνήθηκαν ως προς το κατά πόσο αναφέρουν τα προαναφερθέντα σημειώνοντας 1 εάν υπήρχε αναφορά στην αντίστοιχη μελέτη και εναλλακτικά 0 εάν όχι.

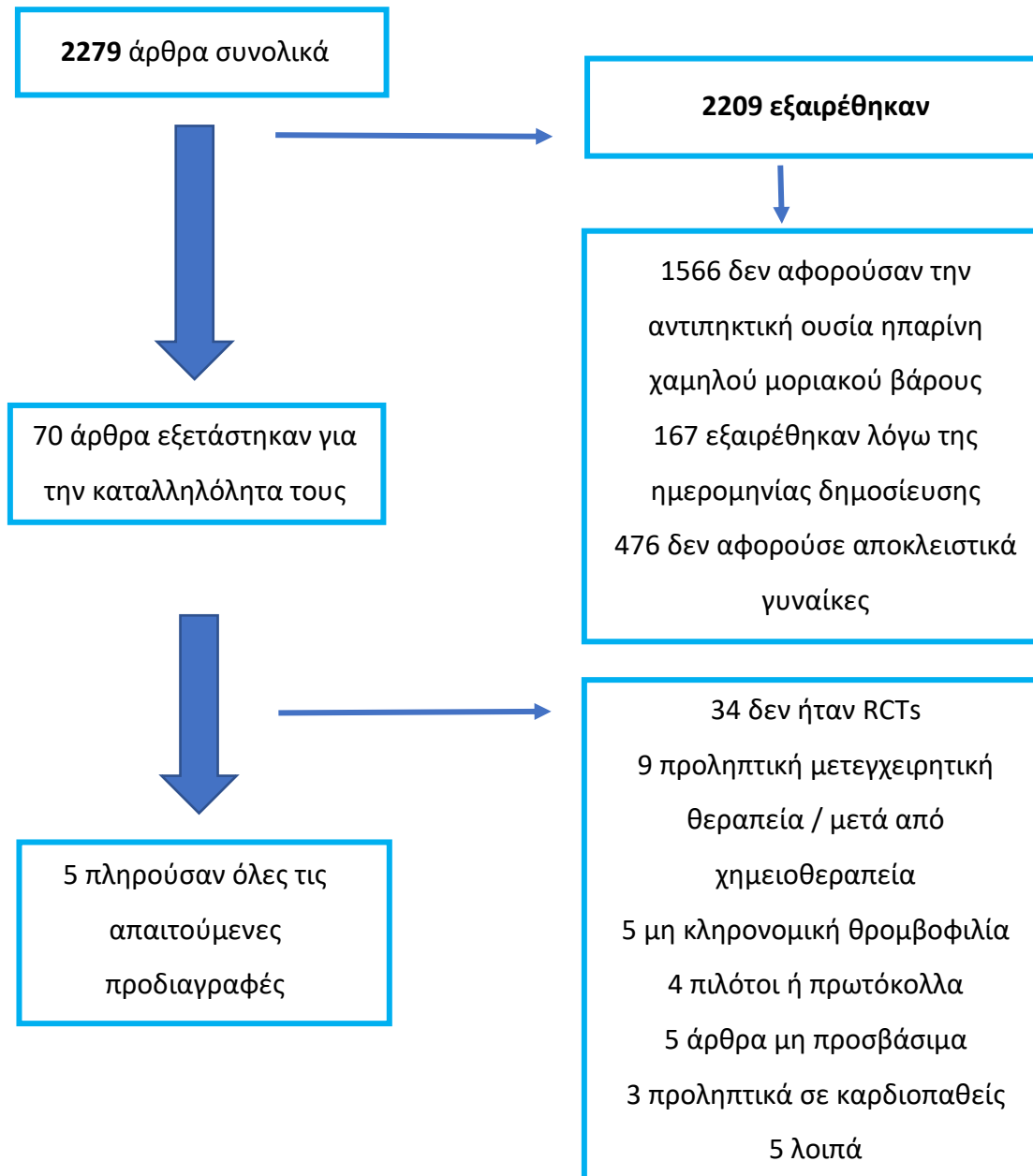
Επιλογή μελέτης

Τα τελικά άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν ως προς τα ακόλουθα κριτήρια : (1) ήταν όλα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι οποίες (2) περιελάμβαναν ασθενείς γυναίκες με θρομβοφιλία κληρονομική ή επίκτητη (3) και στις οποίες χορηγήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως αποκλειστική θεραπεία ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη και (4) γινόταν σαφής αναφορά των συμπερασμάτων πρωτογενών και δευτερογενών. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν (1) τα μεικτά δείγματα τα οποία αποτελούνταν από άντρες και γυναίκες (2) η προληπτική χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους μετεγχειρητικά ή (3) σε ασθενείς με καρκίνο.

Δ. Αποτελέσματα

Στην αναζήτηση που διενεργήθηκε στο PubMed προέκυψαν 2279 μελέτες. Οι περισσότερες εξ αυτών αποκλείστηκαν κατά την διάρκεια της εξέτασης, 2209 στον αριθμό. Αρχικά αποκλείστηκαν 1566 μελέτες καθώς δεν επρόκειτο για μελέτες που αφορούσαν την χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (Imwh) αλλά την ηπαρίνη. Οι υπόλοιπες 643 εξαιρέθηκαν είτε λόγω της ημερομηνίας δημοσίευσης είτε επειδή δεν αφορούσαν γυναίκες. Αφού εξετάστηκαν οι 70 εναπομείνουσες μελέτες προέκυψε ότι μόνο οι πέντε εξ αυτών ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι οποίες πληρούσαν όλες τις απαιτούμενες προδιαγραφές. Πιο συγκεκριμένα οι εν λόγω

μελέτες αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ως μέθοδο θρομβοπροφύλαξης σε γυναίκες με κληρονομική θρομβοφυλία.



Διάγραμμα 1 : Διάγραμμα Ροής της επιλογής των μελετών

Πίνακας 1 : Δήλωση CONSORT των 5 μελετών ν

Τίτλος και περίληψη			STUDIES					
			1	2	3	4	5	6
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	1	1	1	1	1	5/5
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	1	1	1	1	1	5/5
Εισαγωγή								
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	1	1	1	1	1	5/5
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	1	1	1	1	1	5/5
Μέθοδοι								
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	1	1	1	1	1	5/5
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	0	0	1	0	1	2/5
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	1	1	1	1	1	5/5
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	0	1	1	1	1	4/5
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	1	1	1	1	1	5/5
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	1	1	1	1	1	5/5
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	1	0	0	0	0	1/5
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	1	1	1	1	1	5/5
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	1	1	1	1	1	5/5

Τυχαιοποίηση:									
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	1	1	1	1	1	1	5/5
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης: λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	1	0	1	0	1	1	3/5
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	1	1	0	0	0	0	2/5
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	1	1	1	1	1	1	5/5
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	0	1	0	0	0	0	1/5
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	0	0	0	0	0	0	0/5
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	1	1	1	1	1	1	5/5
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	1	0	1	1	1	1	4/5
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	1	1	1	1	1	1	5/5
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	1	1	1	1	1	1	5/5
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	1	1	1	1	1	1	5/5
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	1	0	0	0	1	1	2/5
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	1	1	1	0	1	1	4/5

Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστικής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	1	1	1	1	1	5/5
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	1	1	1	1	1	5/5
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	1	1	1	1	1	5/5
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	1	0	0	1	1	3/5
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	1	1	1	1	1	5/5
Συζήτηση								
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	1	1	1	0	1	4/5
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	1	1	1	1	1	5/5
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	1	1	1	1	1	5/5
Άλλες πληροφορίες								
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	1	0	1	1	1	4/5
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	1	0	0	0	0	1/5
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	1	0	1	1	1	4/5

* “1” είναι ΝΑΙ και “0” είναι ΟΧΙ

Πίνακα 2 : Πίνακας Θετικών απαντήσεων ανά ερώτηση

Τίτλος και περίληψη			Αριθμός θετικών απαντήσεων	Ποσοστό θετικών απαντήσεων ανά ερώτηση %
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	5/5	100%
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	5/5	100%
Εισαγωγή				
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	5/5	100%
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	5/5	100%
Μέθοδοι				
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	5/5	100%
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	2/5	40%
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	5/5	100%
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	4/5	40%
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	5/5	100%
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	5/5	100%
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	1/5	20%

Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	5/5	100%
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	5/5	100%
Τυχαιοποίηση:				
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	5/5	100%
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	3/5	60%
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	2/5	40%
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	5/5	100%
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	1/5	20%
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	0/5	0
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	5/5	100%
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	4/5	80%
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	5/5	100%
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	5/5	100%

Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	5/5	100%
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	2/5	40%
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	4/5	80%
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.	5/5	100%
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	5/5	100%
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	5/5	100%
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	3/5	60%
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	5/5	100%
Συζήτηση				
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	4/5	80%
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	5/5	100%
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	5/5	100%
Άλλες πληροφορίες				

Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	4/5	80%
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	1/5	20%
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	4/5	80%

Πίνακας 3 : Ποσοστά θετικών απαντήσεων ανά μελέτη

STUDIES	Ποσοστά θετικών απαντήσεων ανά μελέτη
Study 1	89.189 %
Study 2	72.97 %
Study 3	81.01 %
Study 4	72.97%
Study 5	86.486 %

Σε όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξετάστηκαν χορηγήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με άλλες αντιπηκτικές θεραπείες ή placebo. Σκοπός ήταν να εξεταστεί το κατά πόσο η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ή πρόληψη επεισοδίων θρομβοεμβολισμού. Τα μεγέθη των δειγμάτων που επιλέχθηκαν και στην συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν κυμάνθηκαν μεταξύ 83 έως 449 ασθενών γυναικών. Στο σύνολο των περιπτώσεων εξετάστηκε εάν οι ασθενείς έπασχαν είτε από θρομβοφιλία και είχαν παρουσιάσει στο παρελθόν θρομβοεμβολικά επεισόδια είτε εάν είχαν υψηλές πιθανότητες εμφάνισης.

Προέκυψε το συμπέρασμα ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θρομβοπροφύλαξη για γυναίκες που έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολισμού. Επιπλέον δεν προσφέρει σημαντικό όφελος έναντι των συμβατικών αντιπηκτικών φαρμάκων. Μόνο μια μελέτη έδωσε αντίθετα από τα προαναφερθέντα αποτελέσματα υποδεικνύοντας την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως αποτελεσματική και ασφαλή αντιπηκτική θεραπεία .

Αποτελέσματα του CONSORT 2010

Στα πέντε (5) RCTs, τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση γίνεται αναφορά στον τίτλο ότι πρόκειται για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες η τυχαιοποίηση έγινε είτε μέσω υπολογιστή με τη χρήση κατάλληλων αλγορίθμων που παράγουν blocks είτε χρησιμοποιώντας αντίστοιχα διαδραστικά online εργαλεία. Οι τέσσερις από τις πέντε (80%) μελέτες δεν ήταν τυφλές .

Σε όλες αναφέρθηκε ο ακριβής τρόπος υπολογισμού του μεγέθους του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στην εκάστοτε μελέτη και ο τρόπος επιλογής των ασθενών. Επίσης όλες ανέφεραν τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν ενώ σε τρεις από αυτές περιγράφονται οι τρόποι διεξαγωγής συμπληρωματικών αναλύσεων. Όλες οι μελέτες περιλάμβαναν πίνακες δημογραφικών στοιχείων των ασθενών και διαγράμματα ροής συμμετεχόντων στα οποία παρουσιάζονταν οι αποκλεισμοί και οι αποχωρήσεις από τις κλινικές μελέτες που περιγράφονταν αναλυτικά στο σώμα της κάθε μελέτης.

Σε δύο RCTs (40%) αναφέρονται σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της δοκιμής, εξαιτίας συγκεκριμένων λόγων. Στο σύνολο των μελετών αναφερόταν η γενικευσιμότητα των συμπερασμάτων. Σε τέσσερις (80%) αναφερόταν ο αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών και ο τρόπος χρηματοδότησης ενώ μόνο μία (20%) παρείχε πρόσβαση στο πρωτόκολλο της δοκιμής.

Τα προαναφερθέντα συμπεράσματα προέκυψαν από τους πίνακες που παρουσιάστηκαν παραπάνω και στους οποίους αναφέρονται οι απαντήσεις στην δήλωση CONSORT (Πίνακας 1), τα ποσοστά θετικών απαντήσεων ανά ερώτηση (Πίνακας 2) και το συνολικό ποσοστό θετικών απαντήσεων σε κάθε μελέτη (Πίνακας 3) αντίστοιχα.

Ε. Συμπεράσματα

Στην εν λόγω μελέτη αξιολογήθηκε η ποιότητα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών (RCTs) που δημοσιεύθηκαν από το 1990 έως το 2015 και αφορούσαν την χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία.

Από την έρευνα που διεξήχθη στο PubMed προέκυψαν 2279 άρθρα εκ των οποίων επιλέχθηκαν τα πέντε. Αποκλείστηκαν αυτά που δεν ήταν RCTs, αυτά που αναφέρονταν στην χορήγηση Ινωη ως μετεγχειρητική θεραπεία ή μετά από χημειοθεραπεία σε καρκινοπαθείς για πρόληψη των θρομβώσεων. Επίσης εξαιρέθηκαν οι μελέτες που διεξήχθησαν σε μεικτά δείγματα ανδρών- γυναικών. Η αναζήτηση διεξήχθη τον μήνα Ιούλιο και αφορούσε άρθρα που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1/01/1990 και 31/12/2015.

Η ποιότητα αξιολογήθηκε μέσω της δήλωσης CONSORT 2010. Σύμφωνα με αυτήν μια καλά σχεδιασμένη RCT θα πρέπει να χρησιμοποιεί τυχαιοποίηση η οποία να διεξάγεται με αποδεκτές μεθόδους. Επιπλέον θα πρέπει να αναφέρονται οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση των δεδομένων για την εξαγωγή των πρωτευόντων και δευτερευόντων συμπερασμάτων. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες αλλά μόνο μία ήταν τυφλή. Στο σύνολο τους περιγράφονταν αναλυτικά ο τρόπος διεξαγωγής των στατιστικών αναλύσεων των δεδομένων που συλλέχθηκαν.

Συνοψίζοντας προκύπτει ότι οι μελέτες που αξιολογήθηκαν πληρούσαν τις περισσότερες εκ των 25 θέσεων του CONSORT (Πίνακας 3) που αφορούν τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά συνίσταται περαιτέρω βελτίωση των μελετών με παράλληλη παρακολούθηση της δήλωσης CONSORT κατά τον σχεδιασμό και την αναφορά μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης.

ΣΤ. Αναφορές

1. Ziogas – Zintzaras, (2009). “Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement”. Elsevier
2. MICHAEL J. KUPFERMINC, MD. , (2005) “Thrombophilia and Preeclampsia: The Evidence So Far”. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY Volume 48, Number 2, 406–415
3. Γαρυπίδου Β.-Βακαλοπούλου Σ. (2014). Κληρονομική Θρομβοφιλία Παράγοντες – Επιδημιολογία – Παθοφυσιολογία . Ηαεμα, Τόμος 5, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Μάρτιος 2014
4. Κρεατσάς Γ. – Παππάς Α. (2009) . Η Θρομβοφιλία ως αίτιο καθέξιν Αποβολών. Πύλη του Ασκληπείου.
5. Ashton Acton Q. , (2013). Venous Thromboembolism: New Insights for the Healthcare Professional. Έκδοση : Scholarly Editions , Atlanta , Georgia
6. Γεροτζιάφας Γ. – Λευκού Ε. (2014) . Έλεγχος θρομβοφιλίας: σε ποιούς, πότε και γιατί. Ηαεμα, Τόμος 5, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Μάρτιος 2014.
7. Κωνσταντινίδου Ε.,Λίγκα Μ., Μούγιου Α. (2014), Επίκτητη Θρομβοφιλία, Ηαεμα, Τόμος 5, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Μάρτιος 2014
8. Centers for Disease Control and Prevention. (2009) Venous thromboembolism in adult hospitalizations-United States, 2007- 2009 MMWR. Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61:401-404.

9. Kupferminc MJ. , (2003) Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology Endocrinology*. Έκδοση : BioMed Central
10. Crowther MA, Kelton JG. (2003) Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003; 138:128-134
11. Κοκόρη Σ.- Κυριάκου Η.- Βαλσάμη Σ. (2014) Σχέση θρομβοφιλίας και φλεβικής θρόμβωσης σε ασυμπτωτικές θέσεις. *Haema*, Τόμος 5, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Μάρτιος 2014.
12. Γκιρτοβίτης Φ. (2014). Πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου σε θρομβοφιλικούς ασθενείς. *Haema*, Τόμος 5, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Μάρτιος 2014.
13. Hirsh J, Bauer K, Donati M, et al. (2008). Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133:141-159.
14. Wanat A. (2013). Novel oral anticoagulants: a review of new agents. *Postgrad Med*. 2013; 125:103-114.
15. Θεοδωρίδης Θ. (2011) Αντιθρομβωτική Αγωγή, Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
16. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, August 2010 Volume 63, Issue 8, Pages 834–840
17. Κόκκαλη – Μπίρτσου – Χάιδικς, (2011). “CONSORT 2010, explanation and elaboration Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials”. Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.