

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

Κλινικές δοκιμές

1. Εισαγωγή
2. Πειραματικές μελέτες
3. Κλινικές δοκιμές
 - 3.1. Φάσεις των κλινικών δοκιμών
 - 3.2. Σύγχυση λόγω ένδειξης
 - 3.3. Τυχαιοποίηση
 - 3.4. «Τυφλή» μέθοδος
 - 3.5. Ηθικά ζητήματα
 - 3.6. Επιλογή των πασχόντων
 - 3.7. «Συμμόρφωση» των πασχόντων
 - 3.8. Ανάλυση των δεδομένων
4. Αναγκαίος αριθμός (πασχόντων) για θεραπεία
5. Σύνοψη

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κλασικότερο παράδειγμα της επιστημονικής διαδικασίας είναι η ελεγχόμενη παρατήρηση που επιτυγχάνεται μέσω ενός πειράματος. Με μια ευρύτερη έννοια, επιστημονικό πείραμα είναι ένα σύνολο παρατηρήσεων που πραγματοποιούνται κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες, τις οποίες ο ερευνητής μπορεί να χειρίζεται με σκοπό να εξακριβώσει το αποτέλεσμα του εν λόγω χειρισμού στη μελετώμενη έκβαση. Ορισμένοι επεκτείνουν τον ορισμό αυτό περιλαμβάνοντας ελεγχόμενες παρατηρήσεις χωρίς χειρισμό των συνθηκών. Έτσι, οι αστρονομικές παρατηρήσεις κατά τη διάρκεια της ηλιακής έκλειψης του 1919 που επιβεβαίωσαν τη γενική θεωρία της σχετικότητας του Einstein μπορούν να θεωρηθούν ως ένα πείραμα. Ωστόσο, η λέξη *πείραμα* (experiment) συνήθως σημαίνει χειρισμό των συνθηκών.

Ο σκοπός του πειραματισμού είναι η δημιουργία συνθηκών στις οποίες να μεταβάλλεται ένας μόνο παράγοντας που σχετίζεται με τη μελετώμενη έκβαση, έτσι ώστε να είναι δυνατή η παρατήρηση του αποτελέσματος όταν μεταβάλλεται ο συγκεκριμένος παράγοντας. Για να επιτευχθεί ο σκοπός αυτός απαιτείται ο έλεγχος όλων των συνθηκών που μπορούν να επηρεάσουν τη μελετώμενη έκβαση. Στα πειράματα που διεξάγονται στις φυσικές επιστήμες, αυτό επιτυγχάνεται μέσω του ελέγχου της θερμοκρασίας, της

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(4):489-507
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(4):489-507

Π. Γαλάνης

Εργαστήριο Οργάνωσης και
Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Clinical trials

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ανάλυση δεδομένων
Καμπύλες επιβίωσης
Κλινικές δοκιμές
Σύγχυση λόγω ένδειξης
Τυχαιοποίηση

Υποβλήθηκε 13.1.2012

Εγκρίθηκε 15.1.2012

πίεσης, του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου κ.ά. Στις επιστήμες υγείας, ωστόσο, οι συνθήκες που επηρεάζουν τη μελετώμενη έκβαση είναι εξαιρετικά πολύπλοκες. Για παράδειγμα, μελετώντας τις αιτίες εμφάνισης ενός καρκίνου είναι πρακτικά αδύνατον να δημιουργηθούν ομοιομορφες συνθήκες για το απαιτούμενο χρονικό διάστημα. Αναπόφευκτα, υπάρχει η καλούμενη «βιολογική μεταβλητότητα» (biologic variation), η οποία αναφέρεται στη μεταβλητότητα των συνθηκών που οδηγούν στο αποτέλεσμα.

Έτσι, στον πειραματισμό που αφορά στις επιστήμες υγείας είναι ανέφικτο να δημιουργηθούν συνθήκες στις οποίες να μεταβάλλεται ένας μόνο παράγοντας σχετικός με τη μελετώμενη έκβαση. Ορισμένοι θα μπορούσαν να επιχειρηματολογήσουν ότι κάτι αντίστοιχο ισχύει και στις φυσικές επιστήμες. Είναι εφικτό, ωστόσο, να δημιουργηθούν συνθήκες στις οποίες ο βαθμός της μεταβλητότητας των εξωγενών παραγόντων που επηρεάζουν τη μελετώμενη έκβαση να είναι μικρός σε σχέση με τη μεταβλητότητα του μελετώμενου παράγοντα. Όταν το αποτέλεσμα ακολουθεί την αιτία έπειτα από μια μακρά περίοδο επαγωγής, τότε οι πηγές της μεταβλητότητας που μπορούν να τροποποιήσουν το αποτέλεσμα είναι πιθανόν περισσότερες και δυσκολότερο να ελεγχθούν.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν τις ρίζες τους στην έννοια του επιστημονικού πειραματισμού. Όταν τα επιδη-

μιολογικά πειράματα είναι εφικτά, τότε ο σχεδιασμός τους υπαγορεύεται από αρχές που μειώνουν τη μεταβλητότητα από εξωγενή χαρακτηριστικά σε σχέση με τα μελετώμενα. Στην Επιδημιολογία, οι πειραματικές μελέτες ή, αλλιώς, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές διακρίνονται στις τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης ή, αλλιώς, κλινικές δοκιμές –στις οποίες τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντα– και στις τυχαιοποιημένες μελέτες προληπτικής παρέμβασης, που περιλαμβάνουν τις δοκιμές πεδίου (στις οποίες η παρέμβαση αφορά σε υγιή μελετώμενα άτομα) και τις δοκιμές παρέμβασης στην κοινότητα (στις οποίες η παρέμβαση αναφέρεται σε υγιείς ομάδες ατόμων και όχι ατομικά). Όταν τα πειράματα δεν είναι εφικτά, εκπονούνται μη πειραματικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν τις οιονεί πειραματικές μελέτες, τις μελέτες κοόρτης (στις οποίες τα μελετώμενα άτομα ταξινομούνται σε ομάδες ανάλογα με το αν ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή), τις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»* (στις οποίες τα μελετώμενα άτομα διακρίνονται σε ασθενείς και «μάρτυρες» ανάλογα με το αν πάσχουν ή όχι από τη μελετώμενη πάθηση), τις οικολογικές μελέτες, τις συγχρονικές μελέτες και τις μελέτες αναλογικής θνησιμότητας.

2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Στις πειραματικές μελέτες, οι ερευνητές είναι εκείνοι που καθορίζουν την κατηγορία του προσδιοριστή,** στην οποία θα ανήκουν οι συμμετέχοντες. Επί πλέον, η κατανομή στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή πρέπει να αποτελεί τμήμα του πρωτοκόλλου*** της μελέτης, που σημαίνει ότι πρέπει να έχει ως στόχο την επίτευξη του επιστημονικού αντικειμένου της μελέτης. Στις πειραματικές μελέτες, η κατανομή στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή στοχεύει κυρίως στη διευκόλυνση των αναγκών της μελέτης και δευτερευόντως των αναγκών των μελετώμενων ατόμων. Ακριβώς για το λόγο αυτόν είναι πρακτικά αδύνατη η διεξαγωγή αιτιογνωστικών πειραματικών μελετών όταν ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελείται από ανθρώπους. Οι πειραματικές μελέτες είναι εφικτές μόνο στην προγνωστική Επιδημιολογία και αφορούν σε πάσχοντες, αποβλέποντας

* Ο όρος μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (case-control studies) είναι εσφαλμένος όχι μόνον ως διατύπωση, αλλά κυρίως από άποψη περιεχομένου. Ο όρος “case-referent” studies εισήχθη από τον Olli Miettinen το 1976 και είναι ετυμολογικά ορθότερος από τον όρο “case-control” studies, λόγω της λανθασμένης χρήσης του όρου «μάρτυρες». Ο όρος μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» είναι εσφαλμένος, καθώς μια ομάδα ασθενών από μια συγκεκριμένη πάθηση –που μπορεί να ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή– συγκρίνεται με μια ομάδα υγιών ως προς τη μελετώμενη πάθηση (που και αυτοί ανήκουν σε μία από τις δύο κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή).¹

στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Ουσιαστικά, τα πειράματα είναι εφικτά μόνον όταν οι ανάγκες των συμμετεχόντων συμβαδίζουν με το ερευνητικό πρωτόκολλο. Πιο συγκεκριμένα, το πρωτόκολλο πρέπει να εγγυάται ότι η νέα μελετώμενη παρέμβαση είναι καλύτερη της ήδη υπάρχουσας. Ένας προφανής περιορισμός είναι ότι οι μελετώμενοι προσδιοριστές θα πρέπει να περιορίζονται σε μέτρα για την αποφυγή εμφάνισης μιας πάθησης (όταν οι συμμετέχοντες είναι υγιείς) ή των συνεπειών μιας πάθησης (όταν οι συμμετέχοντες είναι πάσχοντες). Ο περιορισμός αυτός έχει ως αποτέλεσμα όλες σχεδόν οι αιτιολογικές μελέτες να είναι μη πειραματικές. Ένας δεύτερος περιορισμός είναι οι διάφορες εναλλακτικές κατηγορίες (π.χ. δύο ή περισσότερα φάρμακα) του μελετώμενου προσδιοριστή να είναι ισότιμα αποδεκτές σύμφωνα με την υπάρχουσα γνώση. Ένας τρίτος περιορισμός είναι ότι τα μελετώμενα άτομα δεν πρέπει να στερούνται μιας κατάλληλης θεραπευτικής ή προληπτικής παρέμβασης που δεν περιλαμβάνεται στη μελέτη. Έτσι, δεν είναι ηθικά επιτρεπτό να χορηγείται ανενεργή ουσία (placebo)**** σε μια ομάδα πασχόντων όταν υπάρχει ήδη κάποιο καθιερωμένο φάρμακο με το οποίο μπορεί να γίνει η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμάκου. Επί πλέον, οι συμμετέχοντες σε μια μελέτη πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένοι σχετικά με τη συμμετοχή τους και τις πιθανές συνέπειες.

Παρά τους παραπάνω περιορισμούς, είναι δυνατόν να

** Παράγοντας κινδύνου (risk factor) ή έκθεση (exposure) ή προσδιοριστής (determinant), όπως τελικά επικράτησε να ονομάζεται σήμερα, είναι το χαρακτηριστικό (συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) των ατόμων από το οποίο εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται) η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης.²⁻³ Ο προσδιοριστής της συχνότητας εμφάνισης μιας έκβασης περιλαμβάνει δύο κατηγορίες, την ενδεικτική κατηγορία (index category) και την κατηγορία αναφοράς (reference category). Η επιλογή της κατηγορίας αναφοράς του προσδιοριστή είναι μείζονος σημασίας στο σχεδιασμό της μελέτης. Είναι κρίσιμης σημασίας να καταστεί αντιληπτό ότι η κατηγορία αναφοράς δεν είναι συμφύε χαρακτηριστικό του προσδιοριστή, αλλά αποτέλεσμα επιλογής του ερευνητή, άρα συνέπεια του σχεδιασμού της μελέτης. Από την επιλογή της κατηγορίας αναφοράς εξαρτάται η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μιας μελέτης· για παράδειγμα, προσδιοριστής της συχνότητας εμφάνισης της νεφρικής νόσου δεν είναι η αρτηριακή υπέρταση, αλλά η αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κατηγορία και συνήθως η ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή, στην οποία μελετάται η συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής νόσου σε σχέση πάντοτε με τη συχνότητα εμφάνισής της στην κατηγορία αναφοράς, στην προκειμένη περίπτωση στην κατηγορία των ατόμων που δεν έχουν αρτηριακή υπέρταση.

*** Πρωτόκολλο είναι το σύνολο των αρχών και των κανόνων στα οποία στηρίζεται η διεξαγωγή μιας μελέτης.

**** Πλασέμπο (placebo): (α) Φάρμακο, το οποίο χορηγείται σε πάσχοντα με σκοπό περισσότερο την ψυχολογική του στήριξη και την ανακούφιση παρά τη θεραπεία της ίδιας του της πάθησης και (β) αδρανής ουσία σε σύγκριση προς την οποία δοκιμάζεται η χρήση μιας άλλης (π.χ. φαρμάκου) σε ελεγχόμενες συνθήκες εργαστηρίου.¹¹

διεξαχθούν επιδημιολογικά πειράματα σε ορισμένες περιπτώσεις. Πρόκειται, κυρίως, για τις κλινικές δοκιμές (clinical trials),⁴⁻¹⁰ όπου εκτιμάται η αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων και στις οποίες συμμετέχουν ήδη πάσχοντες. Σημειώνεται ότι ο όρος δοκιμή χρησιμοποιείται, συχνά, ως συνώνυμο του όρου πείραμα. Τα επιδημιολογικά πειράματα που αφορούν σε προληπτικές παρεμβάσεις και έχουν ως στόχο την πρωτογενή πρόληψη* της εμφάνισης μιας πάθησης είναι λιγότερο συχνά και είναι γνωστά ως δοκιμές πεδίου (field trials) και ως δοκιμές παρέμβασης στην κοινότητα (community intervention trials).

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

3.1. Φάσεις των κλινικών δοκιμών

Σημειώνεται ότι οι κλινικές δοκιμές που αφορούν σε νέα φαρμακευτικά προϊόντα διακρίνονται σε τέσσερις φάσεις (φάση I, II, III και IV) και διαρκούν αρκετά χρόνια. Μάλιστα, πριν από την έναρξη των κλινικών δοκιμών φάσης I διεξάγονται προκλινικές μελέτες που αφορούν σε *in vivo* και σε *in vitro* πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα για την αρχική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της τοξικότητας και της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του νέου προϊόντος.

Οι κλινικές δοκιμές φάσης I διεξάγονται σε μικρό αριθμό ατόμων (συνήθως <100) και χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της τοξικότητας και της μέγιστης ανεκτής δόσης. Επί πλέον, διερευνάται η κατάλληλη δοσολογία και η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Σε αρκετές περιπτώσεις, στις κλινικές δοκιμές φάσης I συμμετέχουν υγιείς εθελοντές, οι οποίοι συχνά αμείβονται κιόλας. Υπάρχουν, ωστόσο, και περιπτώσεις κλινικών δοκιμών φάσης I στις οποίες συμμετέχουν πάσχοντες, όπως π.χ. σε περιπτώσεις καρκίνου σε προχωρημένο στάδιο, όπου έχουν αποτύχει όλες οι άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Στις κλινικές δοκιμές φάσης II συμμετέχουν 100–300 πάσχοντες και διερευνάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του νέου φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού προϊόντος, προτού εγκριθεί η κυκλοφορία του από τον αρμόδιο κρατικό οργανισμό. Σχεδόν πάντα, οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν τυχαίοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης, οι οποίες συχνά είναι πολυκεντρικές και στις οποίες συμμετέχουν 300 έως αρκετές χιλιάδες πάσχοντες. Επισημαίνεται ότι οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν ουσιαστικά τις κλινικές δοκιμές στις οποίες εστιάζεται το ενδιαφέρον των ερευνητών στην Επιδημιολογία και οι οποίες πρόκειται να αναλυθούν και στην παρούσα εργασία. Στις κλινικές δοκιμές φάσης III διερευνάται η αποτελεσματικότητα του νέου φαρμακευτικού προϊόντος έναντι του καθιερωμένου. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που ολοκληρώνουν επιτυχώς τις κλινικές δοκιμές φάσης III λαμβάνουν στη συνέχεια την απαραίτητη έγκριση κυκλοφορίας.

Οι κλινικές δοκιμές φάσης IV διεξάγονται σε μεγάλο αριθμό πασχόντων μετά από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, με σκοπό τη διερεύνηση τυχόν παρενεργειών ή ανεπιθύμητων ενεργειών, που δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθούν με τις κλινικές δοκιμές φάσης I, II και III. Με τις κλινικές δοκιμές φάσης IV αξιολογούνται τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των φαρμακευτικών προϊόντων και αποκαλύπτονται σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών φάσης IV είναι δυνατόν να οδηγήσουν ακόμη και στην άρση της κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

3.2. Σύγκριση λόγω ένδειξης

Μια κλινική δοκιμή ή, αλλιώς, μια τυχαίοποιημένη μελέτη θεραπευτικής παρέμβασης (randomized study of therapeutic intervention) είναι ένα πείραμα στο οποίο τα μελετώμενα άτομα πάσχουν ήδη από μια συγκεκριμένη πάθηση και η εν λόγω πάθηση δεν αποτελεί τη μελετώμενη έκβαση. Η μελετώμενη έκβαση είναι η ίαση, ο θάνατος, η εμφάνιση επιπλοκών (π.χ. μετάσταση ενός καρκίνου) κ.ά. Ο σκοπός είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μίας ή περισσότερων νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι μελετώμενες παρεμβάσεις σε μια κλινική δοκιμή δεν είναι πρωτογενή προληπτικά μέτρα, καθώς δεν χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εμφάνισης μιας πάθησης, αλλά για την πρόληψη των επιπλοκών μιας πάθησης. Μια τροποποιημένη διαίτα, π.χ. μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, μπορεί να λειτουργήσει προληπτικά για την εμφάνιση ενός δεύτερου εμφράγματος.

Η είσοδος των πασχόντων στη μελέτη πρέπει να γίνεται σε σημείο που να επιτρέπει την εφαρμογή της θεραπευτικής παρέμβασης για εύλογο χρονικό διάστημα. Πρέπει

* Η πρόληψη στις επιστήμες υγείας αντιδιαστέλλεται σε (α) πρωτογενή, που επικεντρώνεται στην αποφυγή έκθεσης σε συγκεκριμένους βλαπτικούς αιτιολογικούς παράγοντες (π.χ. αποφυγή καπνίσματος, χλωρίωση του νερού, παστερίωση του γάλακτος) ή στην ισχυροποίηση του οργανισμού με γενικά ή ειδικά μέτρα (π.χ. φυσική άσκηση, εμβολιασμοί) και (β) δευτερογενή, που βασίζεται στην προσυμπτωματική και στην κατά το δυνατόν πρωιμότερη διάγνωση της προκλινικής πάθησης, όταν δηλαδή είναι ακόμη εφικτή η αναστροφή ή η αναστολή των παθογενετικών διεργασιών (π.χ. προσυμπτωματικός έλεγχος για την ανίχνευση προκλινικού καρκίνου του μαστού ή του τραχήλου της μήτρας).⁸

να αποκλείονται από τη μελέτη οι πάσχοντες εκείνοι που βρίσκονται σε αρχικό ή σε τελικό στάδιο της πάθησης, οπότε δεν επιτρέπεται η εφαρμογή της μελετώμενης θεραπευτικής παρέμβασης. Η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να εκτελείται με τυχαίο τρόπο, έτσι ώστε να μειώνεται στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό η ενδεχομένη συγχυτική* επίδραση διαφόρων χαρακτηριστικών, όπως η ηλικία, το φύλο, η βαρύτητα της πάθησης κ.ά. Για παράδειγμα, εάν η νέα θεραπεία χορηγείται σε πάσχοντες που βρίσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο της πάθησης, τότε αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για μη έγκυρη εκτίμηση της νέας θεραπείας. Ο καλύτερος τρόπος για να επιτευχθεί η συγκρισιμότητα μεταξύ των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η τυχαία κατανομή των μελετώμενων ατόμων.^{5,6,12,13}

Πιο συγκεκριμένα, η Φαρμακοεπιδημιολογία είναι κλάδος της Επιδημιολογίας που μελετά την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, χρησιμοποιώντας συχνά μη πειραματικές μελέτες. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα, ωστόσο, δεν εξαρτάται μόνο από το θεραπευτικό μέτρο, αλλά και από τις θεραπευτικές ενδείξεις. Χωρίς τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής, αποτελεί πρόκληση ο σχεδιασμός μιας μελέτης που να επιτρέπει την έγκυρη σύγκριση εκείνων που λαμβάνουν ένα φάρμακο σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν κάποιο άλλο. Το πρόβλημα συνίσταται κυρίως στο φαινόμενο που αναφέρεται ως «σύγχυση λόγω ένδειξης» (confounding by indication),^{2,3,5,10} καθώς εκείνοι που λαμβάνουν ένα φάρμακο γενικά διαφέρουν από εκείνους που λαμβάνουν κάποιο άλλο σύμφωνα με την ιατρική ένδειξη για την οποία χορηγείται το φάρμακο. Ακόμη κι αν η συγκρινόμενη ομάδα περιλαμβάνει πάσχοντες με την ίδια πάθηση που λαμβάνουν μια διαφορετική θεραπευτική αγωγή, αναμένεται να υπάρχουν διαφορές στην κατανομή της σοβαρότητας της πάθησης μεταξύ των ομάδων οι οποίες λαμβάνουν διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές, εφ' όσον η κατανομή των πασχόντων δεν πραγματοποιηθεί με τυχαίο τρόπο. Οι διαφορές αυτές εισάγουν συστηματικό σφάλμα στη μελέτη, που καλείται σύγχυση λόγω ένδειξης.

Η εξουδετέρωση της «σύγχυσης λόγω ένδειξης» η οποία οφείλεται σε διαφορές στην κατανομή της βαρύτητας της πάθησης μεταξύ πασχόντων που λαμβάνουν διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές επιτυγχάνεται μόνο με τις κλινικές

δοκιμές. Για παράδειγμα, ένα νέο αντιβιοτικό θεωρείται ότι είναι αποτελεσματικότερο στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών που προκαλούν μηνιγγίτιδα, αλλά, επίσης, εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες και κοστίζει περισσότερο. Ακριβώς επειδή το νέο αντιβιοτικό θεωρείται αποτελεσματικότερο, εάν δεν εφαρμοστεί ο τυχαίος τρόπος κατανομής των πασχόντων στις δύο μελετώμενες ομάδες, τότε η νέα θεραπευτική αγωγή χορηγείται σε πάσχοντες που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μιας θανατηφόρας έκβασης. Ακόμη κι αν το νέο αντιβιοτικό είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό, αναμένεται η θνητότητα αυτών που το λαμβάνουν να είναι μεγαλύτερη από τη θνητότητα εκείνων που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή, επειδή εκείνοι που λαμβάνουν το νέο αντιβιοτικό αποτελούν τις σοβαρότερες περιπτώσεις πάθησης και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης του θανάτου. Η έγκυρη εκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του νέου αντιβιοτικού έναντι του καθιερωμένου μπορεί να επιτευχθεί μόνο εάν οι διαφορές αναφορικά με την πρόγνωση μπορούν να εξουδετερωθούν κατά την ανάλυση των δεδομένων.

Σχεδόν όλες οι παρεμβάσεις εφαρμόζονται λόγω κάποιων ένδειξης και η πιθανότητα εφαρμογής μιας συγκεκριμένης παρέμβασης στην παρουσία συγκεκριμένης ένδειξης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της ένδειξης. Έτσι, ένας πάσχων 30 ετών με καρκίνο του πνεύμονα έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία σε σχέση με έναν πάσχοντα 80 ετών. Η ένδειξη συνήθως θέτει τα άτομα σε χαμηλό ή σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας συγκεκριμένης έκβασης –π.χ. ο ασθενής 80 ετών που πάσχει από καρκίνο του πνεύμονα βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο να πεθάνει εξ αιτίας της χειρουργικής επέμβασης και έτσι να μην είναι δυνατή η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του πνεύμονα– και η επιλογή της παρέμβασης βασίζεται στο γεγονός ότι θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης της συγκεκριμένης έκβασης (π.χ. η μη χειρουργική θεραπεία μηδενίζει προφανώς την πιθανότητα θανάτου κατά την εγχείρηση). Για το λόγο αυτόν, σε μια μελέτη διερεύνησης της αποτελεσματικότητας, που διεξάγεται στο πλαίσιο μιας συγκεκριμένης ένδειξης, υπεισέρχονται πιθανές συγχυτικές επιδράσεις λόγω των διαφόρων χαρακτηριστικών της ένδειξης. Ο κίνδυνος εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης είναι διαφορετικός στα άτομα στα οποία εφαρμόζονται οι δύο συγκρινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η διαφορά αυτή όμως δεν οφείλεται στο είδος της παρέμβασης, αλλά στην ένδειξη που καθόρισε το είδος της παρέμβασης.

Στις μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, ακόμη και όταν η πληροφορία για τους συγχυτές είναι επαρκής, δεν είναι δυνατόν να εξουδετερωθεί πλήρως η «σύγχυση λόγω ένδειξης». Για το λόγο αυτόν απαιτείται η διεξαγωγή κλινικών

* Οι εξωγενείς προσδιοριστές (extraneous determinants) καλούνται δυνητικοί συγχυτές (potential confounders), καθώς σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης. Όταν οι συγκεκριμένοι εξωγενείς προσδιοριστές ανισοκατανέμονται στις κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή, τότε καλούνται πραγματικοί συγχυτές (actual confounders).¹ Οι συγχυτές^{1,3,5–7,10,14–18} είναι συστηματικά σφάλματα που μπορούν, εφ' όσον διαπιστωθούν, να εξουδετερωθούν (ή να ελεγχθούν) κατά την ανάλυση των δεδομένων, γεγονός που δεν μπορεί να επιτευχθεί στα συστηματικά σφάλματα επιλογής ή πληροφορίας.

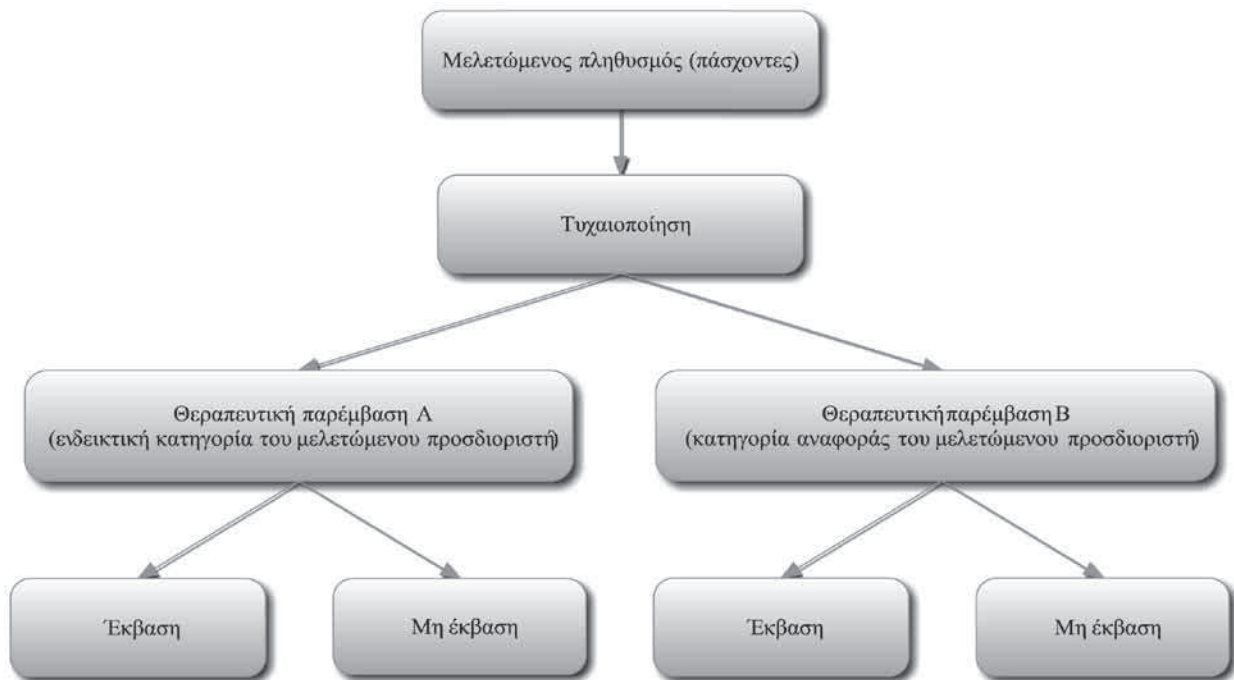
δοκιμών, στις οποίες η κατανομή των μελετώμενων ατόμων με τυχαίο τρόπο έχει ως αποτέλεσμα να εξισώνονται οι προγνωστικοί παράγοντες (συγχυτές) μεταξύ των ομάδων που λαμβάνουν διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές.

3.3. Τυχαιοποίηση

Στις κλινικές δοκιμές, οι μελετώμενοι πάσχοντες κατανέμονται με τυχαίο τρόπο στην ενδεικτική κατηγορία (θεραπευτική παρέμβαση Α) και στην κατηγορία αναφοράς (θεραπευτική παρέμβαση Β) του μελετώμενου προσδιοριστή και έπειτα παρακολουθούνται στο χρόνο, οπότε καταγράφεται η πληροφορία αναφορικά με τη μελετώμενη έκβαση (εικ. 1). Σημειώνεται ότι στις κλινικές δοκιμές –που χρησιμοποιούνται στην προγνωστική Επιδημιολογία– τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντα και επί πλέον είναι δυνατή η εφαρμογή της τυχαιοποίησης, ενώ στις μελέτες κοόρτης (που χρησιμοποιούνται στην αιτιογνωστική Επιδημιολογία) τα μελετώμενα άτομα είναι υγιή και δεν είναι δυνατή η εφαρμογή της τυχαιοποίησης.

Αντικείμενο μιας μελέτης είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης έναντι της στρεπτοκινάσης* για την πρόληψη του θανάτου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην εν λόγω μελέτη, η μελετώμενη έκβαση είναι ο θάνατος εξ αιτίας οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ το υπολογιζόμενο μέτρο συχνότητας είναι το ποσοστό πρωτοετούς επιβίωσης.¹⁹

Το πλέον σημαντικό σε μια κλινική δοκιμή είναι η κατανομή των πασχόντων στις δύο (ή σπανιότερα περισσότερες) μελετώμενες ομάδες, με τέτοιον τρόπο ώστε να μεγιστοποιείται η πιθανότητα των δύο ομάδων να είναι παρόμοιες όσον αφορά στους πιθανούς συγχυτές.** Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται με την *τυχαιοποίηση* (randomization), στην οποία η κατανομή κάθε πάσχοντα σε μία από τις δύο ομάδες είναι ανεξάρτητη από τους υπόλοιπους πάσχοντες και επί πλέον δεν επηρεάζεται από τις προτιμήσεις του ιατρού ή του πάσχοντα.^{9,10,19–21} Στην περίπτωση που υπάρχουν δύο μελετώμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις με ισοδύναμο αριθμό ατόμων σε κάθε ομάδα, τότε η πιθανότητα κάθε



Εικόνα 1. Σχεδιασμός των κλινικών δοκιμών.

* Ο ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης κοστίζει αρκετά περισσότερο από τη στρεπτοκινάση, αλλά παρουσιάζει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι αυτής. Πιο συγκεκριμένα, η στρεπτοκινάση είναι μια πρωτεΐνη που δεν προέρχεται από τον ανθρώπινο οργανισμό και για το λόγο αυτόν προκαλεί συχνότερα αλλεργικές αντιδράσεις και επί πλέον προκαλεί συχνότερα αιμορραγία σε σχέση με τον ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης.

** Οι συγχυτές, στη συγκεκριμένη μελέτη, θα πρέπει να σχετίζονται τόσο με το μελετώμενο προσδιοριστή, τη χορήγηση δηλαδή του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης ή της στρεπτοκινάσης, όσο και με τη μελετώμενη έκβαση, δηλαδή το θάνατο μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

πάσχοντα να ανήκει σε μια από τις δύο ομάδες είναι 50%. Η τυχαία αυτή κατανομή των μελετώμενων πασχόντων μπορεί να επιτευχθεί απλά με τη ρίψη ενός νομίσματος. Για κάθε ζεύγος πασχόντων, η εμφάνιση «κεφαλής» οδηγεί τον πρώτο πάσχοντα στην ομάδα όπου χορηγείται στρεπτοκινάση, ενώ η εμφάνιση «γραμμάτων» τον οδηγεί στην ομάδα όπου χορηγείται ο ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης κ.λπ. Έτσι, αφού ολοκληρωθεί η ρίψη του νομίσματος σε όλα τα ζεύγη πασχόντων, με τυχαίο τρόπο προκύπτουν οι δύο ισοδύναμες μελετώμενες ομάδες. Με τον τρόπο αυτόν αναμένεται η κατανομή των πιθανών συγχυτών στις δύο ομάδες να είναι παρόμοια, με αποτέλεσμα η διαφορά που ενδεχομένως προκύψει όσον αφορά στα ποσοστά πρωτοετούς επιβίωσης να οφείλεται στη θεραπευτική παρέμβαση.

Η ρίψη ενός νομίσματος, βέβαια, δεν αποτελεί και τη

μοναδική μέθοδο τυχαιοποίησης.⁹ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων και ιδιαίτερα όταν ο αριθμός των μελετώμενων ατόμων είναι μεγάλος, χρησιμοποιείται μια διαφορετική, μη φυσική μέθοδος τυχαιοποίησης, που είναι ο *πίνακας τυχαίων αριθμών* (random numbers table).⁹ Είναι προτιμότερο, πάντως, να καλούνται ψευδο-τυχαίοι αριθμοί, καθώς δημιουργούνται μέσω μιας μαθηματικής διαδικασίας. Οι σειρές των τυχαίων αριθμών είναι διαθέσιμες σε πίνακες (όπως π.χ. ο πίνακας 1) ή μπορούν να δημιουργηθούν με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών. Οι πίνακες τυχαίων αριθμών μπορούν να χρησιμοποιηθούν με διάφορους τρόπους για την επίτευξη της τυχαιοποίησης. Για παράδειγμα, για την τυχαιοποίηση 20 ατόμων σε δύο ομάδες, Α και Β, λαμβάνεται ως σημείο έναρξης στον πίνακα 1 η σειρά 22 και η στήλη 20. Έτσι, τα πρώτα 20 ψηφία είναι 3, 4, 6, 2, 9, 7, 5, 3, 2, 6, 9, 7, 9, 3, 9, 2, 3, 3, 2 και 4. Έπειτα, τα άτομα που αντιστοιχούν σε περιττούς αριθμούς ανήκουν

Πίνακας 1. Πίνακας 1.000 τυχαίων αριθμών.

Σειρά	Στήλη																																							
	1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40																														
1	3	6	4	5	8	8	3	1	2	8	7	3	5	9	4	3	4	6	3	2	0	0	3	2	6	7	1	5	3	2	4	9	5	4	5	5	7	5	1	7
2	9	0	5	1	4	0	6	6	1	8	4	6	9	5	5	4	6	5	8	9	1	6	8	0	9	5	3	3	1	5	8	8	1	8	6	0	5	6	4	6
3	9	8	4	1	9	0	2	2	4	8	3	7	8	0	3	1	9	1	3	9	3	3	8	0	4	0	8	2	3	8	2	6	2	0	3	9	7	1	8	2
4	5	5	2	5	7	1	2	7	1	4	6	8	6	4	0	4	9	9	2	4	8	2	3	0	7	3	4	3	9	2	6	8	1	8	9	9	4	7	5	4
5	0	2	9	9	1	0	7	5	7	7	2	1	8	8	5	5	7	9	9	7	7	0	3	2	5	9	8	7	7	5	3	5	1	8	3	4	6	2	5	3
6	7	9	8	5	5	5	6	6	6	3	8	4	0	8	6	3	0	4	0	0	1	8	3	4	5	3	9	4	5	8	0	1	5	5	0	5	9	0	9	9
7	3	3	5	3	9	5	2	8	0	6	8	1	3	4	9	5	1	3	9	3	3	7	1	6	9	5	0	6	1	5	9	1	8	9	9	9	3	7	1	6
8	7	4	7	5	1	3	1	3	2	2	1	6	3	7	7	6	1	5	5	7	4	2	3	8	9	6	2	3	9	0	2	4	5	8	2	6	7	1	4	6
9	0	6	6	6	3	0	4	3	0	0	6	6	3	2	6	0	3	6	6	0	4	6	0	5	1	7	3	1	6	6	8	0	9	1	0	1	6	2	3	5
10	9	2	8	3	3	1	6	0	8	7	3	0	7	6	8	3	1	7	8	5	3	1	4	8	1	3	2	3	1	7	3	2	6	8	1	4	8	4	9	6
11	6	1	2	1	3	1	4	9	9	8	2	9	7	7	7	0	7	2	1	1	3	5	2	3	6	9	4	7	1	4	2	7	1	4	7	4	5	2	3	5
12	2	7	8	2	0	1	0	1	7	4	4	1	3	8	7	7	5	3	6	8	5	3	2	6	5	5	1	6	3	5	6	6	3	1	8	7	8	2	0	9
13	6	1	0	5	5	0	1	0	9	4	8	5	8	6	3	2	1	0	7	2	9	5	6	7	8	8	2	1	7	2	0	9	4	8	7	3	0	3	9	7
14	1	1	5	7	8	5	6	7	9	4	9	1	4	9	4	8	3	5	4	9	3	9	4	1	8	0	1	7	5	4	4	5	2	3	6	6	8	2	6	0
15	1	5	1	6	0	8	9	0	9	2	8	6	1	3	3	2	2	6	0	1	2	0	0	2	7	2	4	5	9	4	7	4	9	7	1	9	9	9	4	6
16	2	2	0	9	2	9	6	6	1	5	4	4	7	6	7	4	9	4	9	2	4	8	1	3	7	5	8	5	8	1	2	8	9	5	4	1	3	6	3	0
17	6	9	1	3	5	3	5	5	3	5	8	7	4	3	2	3	8	3	3	2	7	9	4	0	9	2	2	0	8	3	7	6	8	2	6	1	2	4	2	0
18	0	8	2	9	7	9	3	7	0	0	3	3	3	5	3	4	8	6	5	5	1	0	9	1	1	8	8	6	4	3	5	0	6	7	7	9	3	3	5	8
19	3	7	2	9	9	9	8	5	5	5	6	3	3	2	6	6	7	1	9	8	8	5	2	0	3	1	9	3	6	3	9	1	7	7	2	1	9	9	6	2
20	6	5	1	1	1	4	0	4	8	8	8	6	2	8	9	2	0	4	0	3	4	2	9	9	8	7	0	8	2	0	5	5	3	0	5	3	8	2	2	4
21	6	6	2	2	8	1	5	8	3	0	8	0	2	1	1	0	1	5	5	3	2	6	9	0	3	3	7	7	5	1	1	9	1	7	4	9	2	7	1	4
22	3	7	2	1	7	7	1	3	6	9	3	1	2	0	2	2	6	7	1	3	4	6	2	9	7	5	3	2	6	9	7	9	3	9	2	3	3	2	4	3
23	5	1	4	3	0	9	7	2	6	8	3	8	0	5	7	7	1	4	6	2	8	9	0	7	3	7	8	9	2	5	3	0	9	2	0	9	0	6	9	2
24	3	1	5	9	3	7	8	3	9	2	5	5	1	5	3	1	2	1	2	4	0	3	9	3	3	5	9	7	8	4	6	1	9	6	8	5	4	5	5	1
25	7	9	0	5	4	3	6	9	5	2	9	3	0	0	7	7	4	4	8	2	9	1	6	5	1	1	7	1	2	5	3	7	8	9	1	3	6	3	8	7

στην ομάδα A, ενώ τα άτομα που αντιστοιχούν σε ζυγούς αριθμούς ανήκουν στην ομάδα B. Έτσι, το πρώτο άτομο αντιστοιχεί στο 3 οπότε ανήκει στην ομάδα A, το δεύτερο άτομο αντιστοιχεί στο 4 οπότε ανήκει στην ομάδα B κ.λπ. Συνεπώς, προκύπτει η τυχαία κατανομή του πίνακα 2. Με τον τρόπο αυτόν, ανήκουν τελικά 12 άτομα στην ομάδα A και 8 στην ομάδα B. Μερικές φορές, ωστόσο, κρίνεται προτιμότερο να υπάρχει ίσος αριθμός ατόμων στις δύο ομάδες. Ένας τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι η συνέχιση της τυχαιοποίησης έως ότου 10 άτομα να ανήκουν είτε στην ομάδα A είτε στη B, οπότε όλα τα υπόλοιπα άτομα θα ανήκουν ή στη B ή στην A, αντίστοιχα. Η σχετική διαδικασία πλεονεκτεί στο ότι υπάρχει ίσος αριθμός ατόμων στις μελετώμενες ομάδες, αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι τα τελευταία άτομα κατά την τυχαιοποίηση υπόκεινται στην ίδια θεραπευτική παρέμβαση. Στο παραπάνω παράδειγμα των 20 ατόμων, το 10ο άτομο που εισέρχεται στην ομάδα A είναι το 15ο άτομο στη σειρά των 20 ατόμων, οπότε τα υπόλοιπα 5 άτομα θα πρέπει να ανήκουν στην ομάδα B εάν σκοπός είναι η επίτευξη ίσου αριθμού ατόμων στις δύο μελετώμενες ομάδες.

Σημειώνεται, πάντως, ότι η επιτυχία της τυχαιοποίησης εξαρτάται τόσο από τη δημιουργία μιας απρόβλεπτης σειράς κατανομής των πασχόντων στις μελετώμενες ομάδες, με τη βοήθεια π.χ. ενός πίνακα τυχαίων αριθμών, όσο και από την «απόκρυψη» (concealment) της σειράς αυτής από τους ερευνητές έως ότου ολοκληρωθεί η κατανομή των πασχόντων.²⁰ Δυστυχώς, σε αρκετές περιπτώσεις θεωρείται αρκετή η διαδικασία δημιουργίας της τυχαίας σειράς κατανομής των πασχόντων χωρίς να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη η σημασία που έχει η «απόκρυψη» της συγκεκριμένης σειράς.^{21,22} Χωρίς την κατάλληλη «απόκρυψη», όμως, ακόμη και η τυχαία απρόβλεπτη σειρά κατανομής μπορεί να ανατραπεί.^{23,24} Εάν ο ερευνητής γνωρίζει την ομάδα στην οποία θα ανήκει ο επόμενος πάσχων, τότε μπορεί να επηρεαστεί και να αποφασίσει την απόρριψη ορισμένων πασχόντων, γνωρίζοντας την πρόγνυσή τους, επειδή θα εισαχθούν στη «λάθος» ομάδα σύμφωνα με τη δική του γνώμη. Επί πλέον, η γνώση της ομάδας στην οποία θα ανήκει ο επόμενος πάσχων μπορεί να οδηγήσει στην κατανομή των πασχόντων στις «επιθυμητές» ομάδες, κάτι που μπορεί να επιτευχθεί εύκολα με την καθυστέρηση της εισαγωγής ενός πάσχοντα στην κλινική δοκιμή έως ότου εμφανιστεί η επιθυμητή τοποθέτηση στην κατάλληλη ομάδα.

Ο Schulz, εκτιμώντας την ποιότητα της τυχαιοποίησης σε 250 κλινικές δοκιμές, διαπίστωσε ότι τα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων ήταν αρκετά μεγαλύτερα στις κλινικές δοκιμές χωρίς κατάλληλη «απόκρυψη» της σειράς κατανομής των πασχόντων.^{20,23} Πιο συγκεκριμένα, στις κλινικές δοκιμές χωρίς κατάλληλη «απόκρυψη» της

Πίνακας 2. Κατανομή 20 ατόμων σε δύο ομάδες A και B, με βάση τον πίνακα 1.

Άτομο	Ψηφίο	Ομάδα
1	3	A
2	4	B
3	6	B
4	2	B
5	9	A
6	7	A
7	5	A
8	3	A
9	2	B
10	6	B
11	9	A
12	7	A
13	9	A
14	3	A
15	9	A
16	2	B
17	3	A
18	3	A
19	2	B
20	4	B

σειράς κατανομής των πασχόντων ο λόγος των οτζ (odds ratio) υπερέιχε, κατά μέσο όρο, κατά 30–40%.

Η τυχαιοποίηση αποτελεί την καλύτερη μέθοδο εξουδετέρωσης των συγχυτών, τόσο των γνωστών όσο και των άγνωστων, γεγονός που επιτρέπει την έγκυρη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπευτικής παρέμβασης έναντι άλλων. Σημειώνεται, πάντως, ότι ακόμη κι αν μετά την τυχαιοποίηση παραμείνει η συγχυτική δράση ορισμένων χαρακτηριστικών, είναι δυνατόν να εξουδετερωθεί κατά τη φάση της ανάλυσης* των δεδομένων, είτε με τη μέθοδο της διαστρωματικής ανάλυσης είτε με τη μέθοδο της πολυμεταβλητής ανάλυσης.

* Ο όρος ανάλυση δεδομένων περιλαμβάνει (α) τα περιγραφικά στατιστικά μέτρα (descriptive statistics) που συνοψίζουν τα δεδομένα και (β) τα διαλογισμικά στατιστικά μέτρα (inferential statistics) που χρησιμοποιούνται στα στατιστικά υποδείγματα ή μοντέλα για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τα αντικείμενα μιας μελέτης, που είναι, ουσιαστικά, η παράμετρος που ενδιαφέρει τους ερευνητές. Σημειώνεται ότι ο όρος ανάλυση δεδομένων είναι εσφαλμένος εννοιολογικά, καθώς οι παρατηρήσεις δεν είναι δεδομένα και η επεξεργασία των παρατηρήσεων είναι σύνθεση και όχι ανάλυση. Στην ουσία, η ανάλυση των δεδομένων είναι το σύνολο της μαρτυρίας ή της ένδειξης (evidence) που χρησιμοποιεί η εμπειρική έρευνα για τον έλεγχο της υπόθεσης.

3.4. «Τυφλή» μέθοδος

Στις κλινικές δοκιμές, η ομοιότητα των συγκρινόμενων ομάδων –που επιτυγχάνεται με την τυχαιοποίηση– είναι δυνατόν να ανατραπεί, αν οι πάσχοντες που ανήκουν στις ομάδες αυτές ή οι ιατροί οι οποίοι αξιολογούν τα αποτελέσματα των συγκρινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων διαφοροποιούν συνειδητά ή υποσυνείδητα τη συμπεριφορά τους (οι πάσχοντες) ή την κρίση τους (οι ιατροί), ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκουν οι πάσχοντες.⁴ Για να αποφευχθούν οι συνέπειες από τις υποκειμενικές προκαταλήψεις ή τις αντιδράσεις των πασχόντων ή των ιατρών, οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται κατά κανόνα με τρόπο «διπλά-τυφλό» (double-blind study).

«Τυφλή» είναι η μέθοδος εκείνη κατά την οποία η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη. Όταν η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη στους πάσχοντες, αλλά γνωστή στους ιατρούς, τότε η μελέτη καλείται «μονά-τυφλή» (single-blind study), ενώ όταν η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη τόσο στους πάσχοντες όσο και στους ιατρούς, τότε η μελέτη καλείται «διπλά-τυφλή». Σε μια «διπλά-τυφλή» μελέτη, η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης αποκαλύπτεται μόνον όταν υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή όταν ολοκληρωθεί η μελέτη.

Αν και οι «διπλά-τυφλές» κλινικές δοκιμές είναι οι πλέον επιθυμητές, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι δυνατόν να επιτευχθούν, καθώς οι διαφορές στις θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι προφανείς.^{4,19} Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χειρουργική παρέμβαση έναντι της φαρμακευτικής για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις στις οποίες η μελετώμενη έκβαση είναι τελείως αντικειμενική (π.χ. ο θάνατος), οπότε δεν υφίσταται λόγος «τυφλού» ελέγχου από την πλευρά του ερευνητή.

Σημειώνεται, πάντως, ότι επειδή στην κλινική πράξη δεν είναι ηθικά επιτρεπτό να αγνοεί ο θεράπων ιατρός το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης που εφαρμόζεται, κρίνεται σκόπιμο να υπάρχουν δύο ομάδες ιατρών. Η μια ομάδα θα αφορά στην περίθαλψη των πασχόντων και δεν θα σχετίζεται με τη μελέτη, ενώ η άλλη θα αξιολογεί με «τυφλό» τρόπο τα αποτελέσματα των συγκρινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η κατάσταση διευκολύνεται σημαντικά όταν η αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος βασίζεται σε κάποιο αντικειμενικό ή ημι-αντικειμενικό εύρημα (π.χ. καρδιογράφημα, ακτινογραφία κ.ά.).⁴

Ο «τυφλός» τρόπος διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής δεν πρέπει να συγχέεται με την «απόκρυψη» της σειράς κατανομής των πασχόντων.²⁰ Η «απόκρυψη» μειώνει το

συστηματικό σφάλμα επιλογής (systematic selection bias), προφυλάσσει το απόρρητο της σειράς κατανομής πριν και κατά τη διάρκεια της κατανομής των πασχόντων και μπορεί πάντοτε να επιτευχθεί.²⁵ Αντίθετα, ο «τυφλός» τρόπος διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής μειώνει το *συστηματικό σφάλμα εξακρίβωσης* (systematic ascertainment bias), προφυλάσσει το απόρρητο της σειράς κατανομής μετά την κατανομή και δεν μπορεί να επιτευχθεί πάντοτε.²⁵ Ο Schulz διαπίστωσε ότι οι κλινικές δοκιμές που δεν είναι «διπλά-τυφλές» οδηγούν σε μεγαλύτερα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε σχέση με τις αντίστοιχες «διπλά-τυφλές» δοκιμές.²³ Πιο συγκεκριμένα, διαπίστωσε ότι ο λόγος των οτζ στις μη «διπλά-τυφλές» μελέτες υπερείχε κατά 17% έναντι των «διπλά-τυφλών» μελετών.

3.5. Ηθικά ζητήματα

Οι κλινικές δοκιμές εξ ορισμού δημιουργούν ηθικούς προβληματισμούς, καθώς διαδικασίες που εμπλέκονται σε αυτές, όπως η τυχαιοποίηση, ο «τυφλός» έλεγχος και η εφαρμογή ανενεργής ουσίας εγείρουν ηθικά διλήμματα.¹⁰ Οι κλινικές δοκιμές, όμως, είναι ο καλύτερος τρόπος τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπευτικής παρέμβασης. Η καθιέρωση νέων θεραπευτικών μέτρων και η απομυθοποίηση άλλων οφείλονται σε δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Παρήλθε μισός αιώνας, π.χ., προτού διαπιστωθεί με κλινικές δοκιμές ότι το συντηρημένο σε φαινόλη εμβόλιο του τυφοειδούς είναι πολύ καλύτερο από το συντηρημένο σε αλκοόλη εμβόλιο, που χρησιμοποιείτο συστηματικά και ευρύτατα στις περισσότερες χώρες.

Οι ηθικές αρχές που οφείλουν να διέπουν τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής θα πρέπει να απασχολούν τους ερευνητές από τη φάση του σχεδιασμού έως και τη δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων. Η Διακήρυξη του Helsinki²⁶ αναγνωρίζεται διεθνώς ως η βάση για τα ηθικά ζητήματα τα οποία προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς. Η Διακήρυξη απαιτεί την ύπαρξη ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου, το οποίο πρέπει να περιγράφει τους ηθικούς προβληματισμούς που εμπλέκονται στη μελέτη, καθώς και αν είναι σύμφωνο με τις αρχές που περιγράφονται στη Διακήρυξη.¹⁰ Επί πλέον, το πρωτόκολλο θα πρέπει, εφ' όσον έχει ολοκληρωθεί, να δοθεί προς εκτίμηση, σχολιασμό, καθοδήγηση και, όπου είναι απαραίτητο, έγκριση σε μια ειδικά οριζόμενη Επιτροπή Διασφάλισης των Ηθικών Προδιαγραφών (Ethical Committee).

Ο ερευνητής που είναι υπεύθυνος για την εισαγωγή ενός πάσχοντα σε μια κλινική δοκιμή βρίσκεται αντιμέτωπος με αρκετά ηθικά διλήμματα.¹⁹ Το σημαντικότερο ερώτημα είναι αν μια κλινική δοκιμή είναι ηθικά αποδεκτή.

Το όφελος του πάσχοντα είναι πρωταρχικής σημασίας και γι' αυτό απαιτείται κάθε φορά η καλύτερη δυνατή θεραπεία. Θα μπορούσε κάποιος να επιχειρηματολογήσει, αναφέροντας ότι ακόμη και η υποψία ή η διαίσθηση ενός ιατρού ότι μια θεραπευτική παρέμβαση είναι η καλύτερη δυνατή συνηγορεί υπέρ της εφαρμογής της παρέμβασης αυτής σε έναν πάσχοντα. Με τον τρόπο αυτόν, όμως, η τυχαίοποίηση μεταξύ δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων μπορεί να θεωρηθεί ως μη ηθικά επιτρεπτή μέθοδος. Με βάση πάντως τη σοβαρότητα και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας θεραπευτικής παρέμβασης, θα πρέπει να ενεργεί κάποιος στηριζόμενος στο Ιπποκρατικό αξίωμα ότι «το πρώτο μέλημα είναι να μην προκληθεί κακό στον πάσχοντα». Δυστυχώς, υπάρχουν αρκετά παραδείγματα θεραπευτικών παρεμβάσεων που αποδείχθηκαν τελείως ανώφελες ή ακόμη και επιβλαβείς. Η ανάγκη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι αυτονόητη και επιτακτική και η καθιέρωση μιας νέας θεραπευτικής παρέμβασης θα πρέπει να στηρίζεται σε επιστημονικά κατοχυρωμένη μεθοδολογία.⁴ Η μεγάλη διάδοση μιας θεραπευτικής παρέμβασης εξαρτάται συχνά από τη διαφήμιση που τη συνοδεύει, το κύρος εκείνων που την προβάλλουν, τη σοβαρότητα του ιατρικού προβλήματος που αντιμετωπίζει (ή υποτίθεται ότι αντιμετωπίζει), την έλλειψη άλλων αποτελεσματικών παρεμβάσεων για το ίδιο πρόβλημα και από πολλούς άλλους σταθμητούς και αστάθμητους παράγοντες.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι συνήθως έννοιες συγκριτικές και σχετικές και γι' αυτό απαιτείται επιδημιολογική μεθοδολογία για την τεκμηρίωσή τους. Οι κλινικές δοκιμές θεωρούνται η καλύτερη μέθοδος για την εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Αν και υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ηθικών αρχών που πρέπει να εφαρμόζονται κατά τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής, στη συνέχεια παρατίθενται οι έξι πλέον σημαντικές αρχές:^{10,19}

- Καμιά θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνεται σε μια κλινική δοκιμή δεν πρέπει να είναι λιγότερο αποτελεσματική έναντι μιας άλλης με βάση τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δοκιμών. Επί πλέον, οι νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να συγκρίνονται με τη θεραπευτική παρέμβαση που ήδη εφαρμόζεται, εάν βέβαια υπάρχει. Η χρήση ανενεργής ουσίας, προφανώς, δεν είναι ηθικά αποδεκτή όταν για ένα ιατρικό πρόβλημα υπάρχει καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση.
- Οι συμμετέχοντες δεν πρέπει να εκτίθενται σε πρόσθετο κίνδυνο εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης έκβασης (π.χ. θανάτου ή σοβαρής και μόνιμης αναπηρίας).
- Η απάντηση στο επιστημονικό ερώτημα μιας κλινικής

δοκιμής πρέπει να συνδράμει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των μελλοντικών πασχόντων.

- Οι πάσχοντες πρέπει να ενημερώνονται με σαφήνεια και ολοκληρωμένα για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, την τυχαίοποίηση, καθώς και το σκοπό και τον τρόπο διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής. Απαιτείται η *πληροφορημένη συναίνεση* (informed consent) των πασχόντων, που δηλώνει ότι επέλεξαν ελεύθερα να συμμετάσχουν στη δοκιμή.²⁷
- Το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου και η εκτέλεση της μελέτης πρέπει να εξασφαλίζουν την άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση κάθε προβλήματος, ακόμη και σε περιπτώσεις «διπλά-τυφλής» μελέτης.
- Πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής, οι ερευνητές θα πρέπει να γνωρίζουν αν μπορούν να συγκεντρώσουν τον απαιτούμενο αριθμό πασχόντων σε εύλογο χρονικό διάστημα για την ανάδειξη μιας στατιστικά σημαντικής σχέσης.

3.6. Επιλογή των πασχόντων

Τα κριτήρια και η διαδικασία επιλογής των πασχόντων που συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή πρέπει να καθορίζονται προσεκτικά, να συμπεριλαμβάνονται στο ερευνητικό πρωτόκολλο και να τηρούνται με συνέπεια. Τα κριτήρια δεν πρέπει να είναι πολύ αυστηρά, επειδή τότε η επιλογή των πασχόντων αφορά σε ένα περιορισμένο τμήμα του νοσολογικού φάσματος, ούτε πολύ ελαστικά, γιατί τότε συμπεριλαμβάνονται πάσχοντες με έκδηλη διαγνωστική ανομοιογένεια.⁴ Κρίνεται σκόπιμο το «δείγμα» των μελετώμενων πασχόντων να είναι αντιπροσωπευτικό της αντίστοιχης πάθησης, αλλά αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό.

Ο τρόπος με τον οποίο επιλέγονται οι πάσχοντες σε μια κλινική δοκιμή μπορεί να επηρεάσει τη μελετώμενη έκβαση. Στην κλινική πράξη, συνήθως επιλέγονται πάσχοντες που είναι ευκολότερο να συμμετάσχουν σε μια κλινική δοκιμή. Σε μια μελέτη, π.χ., που διερευνά την αποτελεσματικότητα διαφορετικών θεραπειών εμφράγματος του μυοκαρδίου τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντες που βρίσκονται στο νοσοκομείο.

Η επιλογή των πασχόντων είναι εξαιρετικής σημασίας για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Είναι αρκετά παράτολμο, για παράδειγμα, να θεωρηθεί ότι το ποσοστό επιβίωσης μιας ομάδας πασχόντων με έμφραγμα του μυοκαρδίου που λαμβάνουν μια θεραπευτική αγωγή και νοσηλεύονται στην Αθήνα είναι ακριβώς το ίδιο με το ποσοστό επιβίωσης μιας ομάδας πασχόντων που λαμβάνουν την ίδια θεραπευτική αγωγή αλλά νοσηλεύονται στην Κρήτη. Και αυτό γιατί οι δύο αυτές ομάδες πασχόντων μπορεί να διαφέρουν σε αρκετά χαρακτηριστικά, όπως π.χ. οι διατροφικές συνήθειες

που επηρεάζουν την κατάσταση των αρτηριών τους και κατ' επέκταση την πρόγνωση τους. Αναμένεται, πάντως, ότι εάν η θεραπευτική αγωγή μειώνει τη θνητότητα των πασχόντων στην Αθήνα, τότε θα μειώνει και τη θνητότητα των πασχόντων στην Κρήτη. Σε ορισμένες ακραίες περιπτώσεις, ωστόσο, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι το εμβόλιο BCG μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της φυματίωσης σε παιδιά, ενώ παρόμοιες μελέτες που διεξήχθησαν στην Ινδία έδειξαν ότι το BCG ήταν πολύ λιγότερο αποτελεσματικό.⁹ Το εύρημα αυτό μάλλον οφείλεται στο σημαντικά διαφορετικό βαθμό έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης μεταξύ των δύο πληθυσμών.

Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των πασχόντων από μια κλινική δοκιμή πρέπει να στοχεύουν στη μείωση της μεταβλητότητας μεταξύ των πασχόντων. Και αυτό επειδή όσο μικρότερη είναι η μεταβλητότητα, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ανάδειξης μιας διαφοράς μεταξύ θεραπευτικών παρεμβάσεων ως στατιστικά σημαντικής, εάν βέβαια υπάρχει διαφορά. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι είναι επιθυμητή η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ομοιομορφία μεταξύ των πασχόντων. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ομοιομορφία των πασχόντων όσον αφορά στη βαρύτητα της πάθησης. Σε μια μελέτη, π.χ., για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπευτικής παρέμβασης για τον καρκίνο του μαστού θα πρέπει όλες οι γυναίκες να βρίσκονται στο ίδιο στάδιο της πάθησης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, εξ άλλου, διεξάγονται κλινικές δοκιμές που αφορούν σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, καθώς και δοκιμές στις οποίες συμμετέχουν μόνο άνδρες ή μόνο γυναίκες. Εάν όμως μια θεραπευτική παρέμβαση βρεθεί ασφαλής και αποτελεσματική στους νέους, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στους υπερήλικες. Προφανώς, απαιτείται η εκπόνηση κλινικών δοκιμών στις οποίες θα συμμετέχουν υπερήλικες.

3.7. «Συμμόρφωση» των πασχόντων

Η «συμμόρφωση» των πασχόντων αφορά στη λήψη των φαρμακευτικών προϊόντων και είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς επηρεάζει σημαντικά την εγκυρότητα μιας κλινικής δοκιμής. Η δυσκολία έγκειται στο γεγονός ότι οι πάσχοντες δεν ακολουθούν πάντοτε τις οδηγίες όσον αφορά στη λήψη των φαρμακευτικών προϊόντων και βέβαια δεν μπορούν να τους υποχρεώσουν οι ερευνητές να συμμετάσχουν έως το πέρας της μελέτης. Οι πάσχοντες μπορούν να αποσυρθούν σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης χωρίς να υφίστανται συνέπειες. Οι κυριότεροι λόγοι για τους οποίους οι πάσχοντες δεν «συμμορφώνονται» στις οδηγίες των ερευνητών

είναι η λανθασμένη κατανόηση των οδηγιών, η δυσκολία συμμετοχής, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπευτικής αγωγής, το υψηλό κόστος, η απογοήτευση από τη μη εμφάνιση θετικών αποτελεσμάτων και η προτίμηση σε άλλη θεραπευτική αγωγή.⁹

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να αυξηθεί η «συμμόρφωση» των πασχόντων σε μια κλινική δοκιμή. Κατ' αρχάς, είναι δυνατόν να επιλεγούν πάσχοντες που αναμένεται να παρουσιάσουν μεγαλύτερο βαθμό «συμμόρφωσης». Το μεγαλύτερο κίνητρο των πασχόντων να συμμετάσχουν σε μια κλινική δοκιμή εμφανίζεται όταν αντιληφθούν μόνοι τους ότι εάν δεν εφαρμόσουν την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση τότε θα αντιμετωπίσουν σοβαρά προβλήματα υγείας. Σε μια μελέτη, π.χ., που διερευνά την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων εμφράγματος του μυοκαρδίου όλοι οι συμμετέχοντες έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα και έχουν βρεθεί αντιμετώπι με την ιδέα του θανάτου.

Επί πλέον, μεγαλύτερος βαθμός «συμμόρφωσης» παρουσιάζεται όταν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μειώνουν την πιθανότητα οδονηρών και επεμβατικών θεραπειών. Πάσχοντες με έμφραγμα του μυοκαρδίου, π.χ., τηρούν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις οδηγίες για τη λήψη των φαρμακευτικών προϊόντων, έτσι ώστε να αποφύγουν μελλοντική χειρουργική επέμβαση.

Σε μη επείγουσες καταστάσεις είναι δυνατόν να εκτιμηθεί ο πιθανός βαθμός «συμμόρφωσης» προτού πραγματοποιηθεί η τυχαιοποίηση των πασχόντων στις μελετώμενες ομάδες. Οι υποψήφιοι συμμετέχοντες καλούνται να λάβουν για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα μια δραστική ή ανενεργή φαρμακευτική ουσία, έτσι ώστε να καταγραφεί ο βαθμός «συμμόρφωσής» τους. Οι πάσχοντες με το μεγαλύτερο βαθμό «συμμόρφωσης» εισάγονται στην κλινική δοκιμή και συμμετέχουν στη διαδικασία της τυχαιοποίησης, ενώ οι υπόλοιποι αποκλείονται από τη μελέτη.

Η παροχή γραπτών, σαφών και απλών οδηγιών μπορεί να αυξήσει σημαντικά το βαθμό «συμμόρφωσης» των πασχόντων, καθώς επίσης και η παροχή κατάλληλων κινήτρων (π.χ. μειωμένο ή ακόμη και μηδαμινό κόστος αναφορικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα, τις εργαστηριακές εξετάσεις, τις ιατρικές επισκέψεις κ.ά.). Σημαντική θεωρείται, εξ άλλου, η διατήρηση συχνής επικοινωνίας με τους πάσχοντες, καθώς και η συχνή υπενθύμιση προς αυτούς για την ανάγκη πιστής εφαρμογής των θεραπευτικών οδηγιών. Πολύ σημαντική, βέβαια, είναι και η χρονική διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, καθώς όσο περισσότερο διαρκεί μια κλινική δοκιμή τόσο δυσκολότερο είναι για τους πάσχοντες να συμμετάσχουν έως την ολοκλήρωσή της.

Ανεξάρτητα, πάντως, από το πόσο καλά σχεδιασμένη

είναι μια κλινική δοκιμή είναι πιθανόν ορισμένοι πάσχοντες να μην ακολουθήσουν πιστά τις θεραπευτικές οδηγίες. Ο βαθμός «συμμόρφωσης» των πασχόντων μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορους τρόπους. Ο πλέον απλός αλλά όχι ιδιαίτερα αξιόπιστος τρόπος είναι οι προσωπικές αναφορές των πασχόντων ή των συγγενών τους. Στις κλινικές δοκιμές όπου αξιολογείται η αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών προϊόντων, ένας κλασικός τρόπος εκτίμησης του βαθμού «συμμόρφωσης» είναι η καταγραφή, σε τακτά χρονικά διαστήματα, του αριθμού των δισκίων που έχουν χρησιμοποιηθεί. Η μέθοδος αυτή, όμως, παρουσιάζει το σημαντικό μειονέκτημα ότι τα δισκία που έχουν χρησιμοποιηθεί δεν σημαίνει απαραίτητα ότι έχουν ληφθεί κίολας από τον πάσχοντα, καθώς θα μπορούσε κάποιος να τα πετάξει. Αυτό είναι ιδιαίτερα σύννητες στην περίπτωση των ψυχιατρικών πασχόντων, όπου ο καλύτερος τρόπος εκτίμησης του βαθμού «συμμόρφωσης» είναι η μέτρηση της φαρμακευτικής ουσίας (ή κάποιου προϊόντος μεταβολισμού της) στο αίμα ή στα ούρα των πασχόντων. Ωστόσο, και αυτή η μέθοδος έχει περιορισμένη εφαρμογή, καθώς υπάρχουν αρκετές δυσκολίες, όπως το υψηλό κόστος, η δυσκολία συχνής λήψης δειγμάτων αίματος και ούρων κ.ά. Επί πλέον, η «συμμόρφωση» για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με μετρήσεις των φαρμακευτικών ουσιών στο αίμα ή στα ούρα, καθώς η παραμονή των περισσότερων ουσιών στο αίμα ή στα ούρα διαρκεί ελάχιστες μόνο ημέρες.

Η εκτίμηση του βαθμού «συμμόρφωσης» των πασχόντων στις θεραπευτικές οδηγίες είναι πολύ σημαντική παρά τις αρκετές δυσκολίες που υπάρχουν. Και αυτό γιατί η ικανότητα μιας μελέτης να αναγνωρίσει το πραγματικό αποτέλεσμα ενός φαρμακευτικού προϊόντος (ουσιαστικά, πρόκειται για τη στατιστική ισχύ της μελέτης) μπορεί να μειωθεί εάν ένα σημαντικό ποσοστό των συμμετεχόντων δεν «συμμορφωθεί» με τις θεραπευτικές οδηγίες. Έτσι, η περιορισμένη «συμμόρφωση» μπορεί να μειώσει τη διαφορά στις εκβάσεις μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Η συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού ατόμων σε μια κλινική δοκιμή μπορεί να αντισταθμίσει τη μείωση της στατιστικής ισχύος που προέρχεται από την περιορισμένη «συμμόρφωση».

3.8. Ανάλυση των δεδομένων

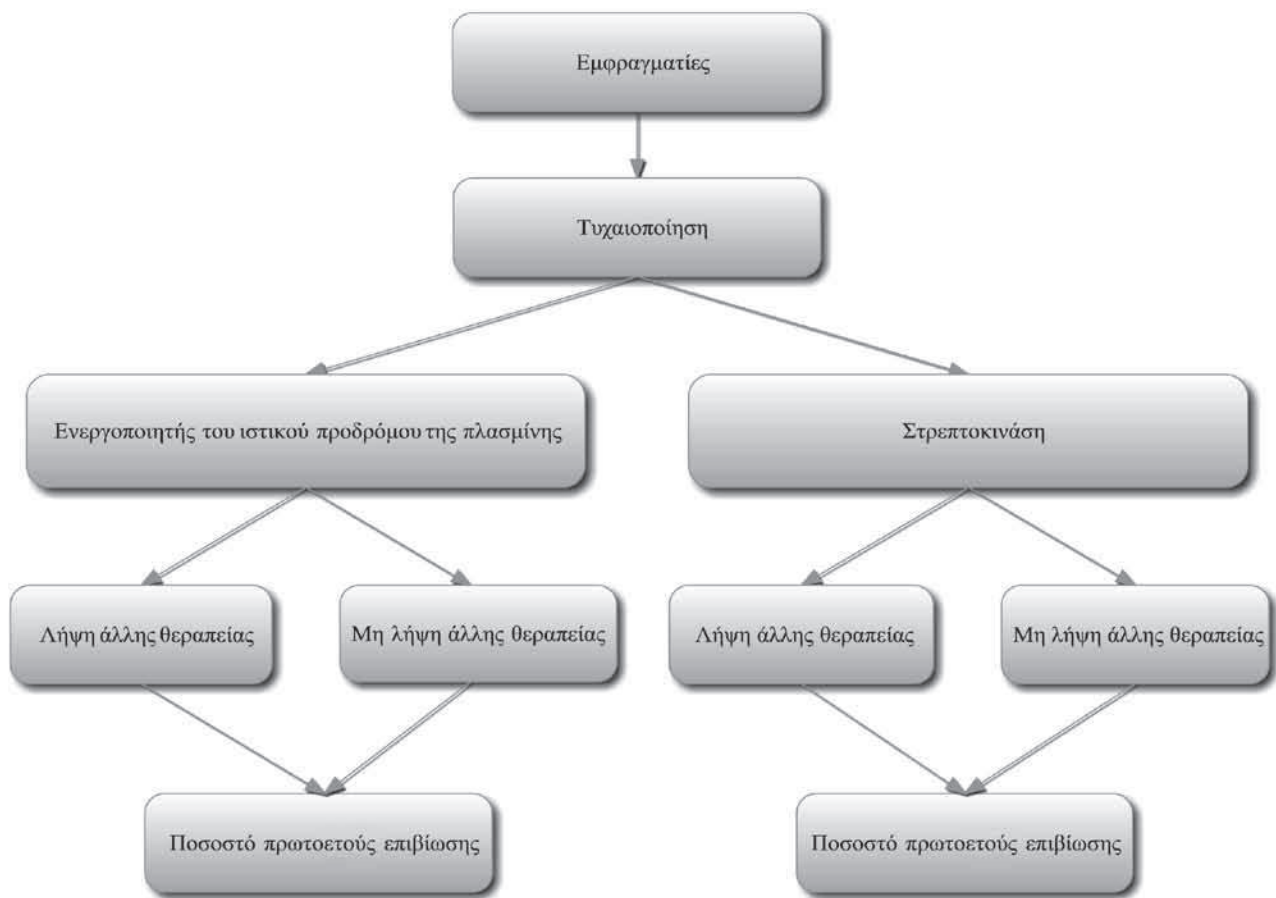
3.8.1. «Ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία». Η αδυναμία παρακολούθησης όλων των πασχόντων έως το πέρας της κλινικής δοκιμής είναι σύννητες φαινόμενο. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των απωλειών σε μια μελέτη τόσο μικρότερη είναι η εμπιστοσύνη με την οποία αντιμετωπίζονται τα αποτελέσματά της. Υπάρχουν και περιπτώσεις, εξ άλλου, στις οποίες ορισμένοι πάσχοντες λαμβάνουν αρχικά μια

ορισμένη θεραπευτική αγωγή, αλλά η μη εμφάνιση των αναμενόμενων αποτελεσμάτων επιβάλλει τη διακοπή της ή ακόμη και τη λήψη άλλης.

Σε κάθε περίπτωση, πάντως, η βασική ανάλυση των αποτελεσμάτων στις κλινικές δοκιμές πρέπει να πραγματοποιείται με βάση την αρχή που είναι γνωστή ως «*ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία*» (intention to treat analysis).^{4,19} Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη αρχή, μετά από την τυχαιοποίηση, όλα τα άτομα που κατανεμήθηκαν στη βασική θεραπευτική ομάδα πρέπει να θεωρηθεί ότι υποβλήθηκαν στη θεραπευτική αυτή αγωγή, έστω και αν ορισμένα την εφάρμοσαν πλημμελώς ή και καθόλου ή αποχώρησαν ή πέθαναν πριν από τη χορήγηση της εξεταζόμενης θεραπευτικής αγωγής ή ακολούθησαν τη θεραπευτική αγωγή της συγκριτικής ομάδας ελέγχου. Παρομοίως, μετά από την τυχαιοποίηση, όλα τα άτομα που κατανεμήθηκαν στη συγκριτική ομάδα ελέγχου πρέπει να θεωρηθεί ότι υποβλήθηκαν στη θεραπευτική αγωγή την οποία προέβλεπε το ερευνητικό πρωτόκολλο για την ομάδα αυτή (καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή), έστω και αν ορισμένα την εφάρμοσαν πλημμελώς ή και καθόλου ή αποχώρησαν ή πέθαναν πριν από τη χορήγηση της εξεταζόμενης θεραπευτικής αγωγής ή ακολούθησαν τη θεραπευτική αγωγή της βασικής ομάδας.

Στο προαναφερθέν παράδειγμα με τους εμφραγματίες, εάν ένας πάσχων ελάμβανε αρχικά στρεπτοκινάση και έπειτα από 10 ημέρες ελάμβανε ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης και στη συνέχεια πέθαινε, τότε κατά τη φάση της ανάλυσης των δεδομένων θα ανήκε στην ομάδα των πασχόντων οι οποίοι κατά την έναρξη της κλινικής δοκιμής ελάμβαναν στρεπτοκινάση. Αν και η εν λόγω κατάσταση αντιμετωπίζεται με δυσπιστία, σημειώνεται ότι σκοπός της μελέτης ήταν να παράσχει τη δυνατότητα στους ερευνητές να επιλέξουν την καταλληλότερη θεραπεία τη στιγμή της αρχικής αντιμετώπισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι επακόλουθες θεραπευτικές αποφάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν την εναλλακτική συγκριτική θεραπευτική αγωγή, αλλά οι αποφάσεις αυτές δεν σχετίζονται με το αρχικό κλινικό ερώτημα της μελέτης και επομένως δεν σχετίζονται με την αρχική κατανομή των πασχόντων στις μελετώμενες ομάδες. Στηριζόμενοι στην αρχή της «*πρόθεσης για θεραπεία*», στην εικόνα 2 φαίνεται μια κλινική δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της στρεπτοκινάσης έναντι του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης σε πάσχοντες με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μετά την τυχαιοποίηση, όλοι οι πάσχοντες που συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ανάλυση των δεδομένων. Επιλεκτική απομάκρυνση πασχόντων από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μπορεί να



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση μιας κλινικής δοκιμής για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της στρεπτοκινάσης έναντι του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης σε εμφραγματίες με βάση την αρχή της «πρόθεσης για θεραπεία».

οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα και να προκαλέσει ερωτηματικά για την αντικειμενικότητα των ερευνητών. Η απομάκρυνση των πασχόντων που δεν «συμμορφώθηκαν» με τις θεραπευτικές οδηγίες περιορίζει σημαντικά τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων στην κλινική πράξη. Προτείνοντας μια θεραπευτική αγωγή σ' ένα συγκεκριμένο πάσχοντα, ο ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπ' όψη του την πιθανότητα να μην ολοκληρωθεί η θεραπεία, όπως είχε προβλεφθεί αρχικά. Το σημαντικότερο ερώτημα που καλείται να απαντήσει μια κλινική δοκιμή είναι αν μια θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να προτείνεται ή όχι σε κάποια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Επομένως, οι πληροφορίες αναφορικά με το όφελος μιας θεραπευτικής αγωγής πρέπει να αφορούν σε όλους τους πάσχοντες στους οποίους εφαρμόστηκε η αγωγή και όχι μόνο σε εκείνους που την ολοκλήρωσαν.

3.8.2. Επιπτώσεις-ποσοστά. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων μιας κλινικής δοκιμής εξαρτάται από το είδος της μελετώμενης έκβασης, καθώς και από τη χρονική διάρκεια της μελετώμενης πάθησης. Όταν η έκβαση εί-

ναι διχοτόμος μεταβλητή (π.χ. εμφάνιση ή όχι θανάτου, ίαση ή όχι, επανεμφάνιση ή όχι μιας πάθησης κ.ά.) και η μελετώμενη πάθηση έχει σύντομη χρονική διάρκεια, τότε η σύγκριση των επιπτώσεων-ποσοστών* ή, με άλλη διατύπωση, των θνητοτήτων** μπορεί να γίνει με τον απλό έλεγχο χ^2 (chi-square test) σε τετράπτυχο πίνακα ή, όταν οι συγκρινόμενες ομάδες διαφέρουν ως προς την κατανομή

* Η επίπτωση-ποσοστό (incidence-proportion) αποτελεί μέτρο συχνότητας των παθήσεων και είναι το ποσοστό των προσωπο-στιγμών στην αρχή της παρακολούθησης που εμφάνισε τις περιπτώσεις πάθησης κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Οι περιπτώσεις πάθησης, της οποίας μελετάται η συχνότητα, είναι συμβάντα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης και ονομάζονται «συμβάντα περιόδου». Η επίπτωση-ποσοστό εφαρμόζεται μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς και εφ' όσον ο αριθμός των συμβάντων περιόδου δεν είναι σχετικά μεγάλος.¹⁻³

** Η θνητότητα (fatality) είναι το ποσοστό των πασχόντων από μια συγκεκριμένη πάθηση που πεθαίνει, μέσα σ' ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, εξ αιτίας της συγκεκριμένης πάθησης.^{2,3,5,19,30} Η μελετώμενη έκβαση δεν είναι η εμφάνιση της πάθησης, αλλά ο θάνατος από μια συγκεκριμένη πάθηση. Εάν, π.χ., 1.000 γυναίκες διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού και σε διάστημα δύο ετών πεθάνουν οι 100 λόγω καρκίνου του μαστού, τότε η διετής θνητότητα από καρκίνο του μαστού είναι 0,1 (=100/1.000). Σημειώνεται ότι η επιβίωση

των προγνωστικών παραγόντων (συγχυτών), με απλές τεχνικές διαστρωματικής ανάλυσης.

Οι White et al²⁸ εντόπισαν ότι η επίπτωση-ποσοστό του θανάτου –ή, αλλιώς, θνητότητα– από έμφραγμα του μυοκαρδίου μέσα σε χρονικό διάστημα 30 ημερών για πάσχοντες που ελάμβαναν στρεπτοκινάση ήταν 10/135, ενώ η αντίστοιχη θνητότητα για πάσχοντες που ελάμβαναν ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης ήταν 5/135 (πίν. 3). Αν και υπάρχουν διάφοροι τρόποι να συγκριθούν οι δύο αυτές θνητότητες, η διαφορά και ο λόγος των θνητοτήτων είναι συνήθως τα μέτρα σχέσης που χρησιμοποιούνται.^{2,3,5–7,16,29} Ο λόγος των θνητοτήτων μπορεί να λάβει τιμές από 0 έως +∞. Εάν ο λόγος των θνητοτήτων ισούται με 1, τότε η θνητότητα στις δύο θεραπευτικές ομάδες είναι ακριβώς η ίδια. Όσο πιο απομακρυσμένη είναι η τιμή του λόγου των θνητοτήτων από το 1, τόσο πιο μεγάλη είναι η διαφορά των θνητοτήτων μεταξύ των μελετώμενων ομάδων. Στην κλινική δοκιμή των White et al, ο λόγος των θνητοτήτων στην ομάδα όπου χορηγήθηκε στρεπτοκινάση σε σχέση με την ομάδα όπου χορηγήθηκε ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Λόγος θνητοτήτων} = \frac{\frac{10}{135}}{\frac{5}{135}} = 2$$

Το αποτέλεσμα αυτό σημαίνει ότι η θνητότητα σε χρονικό διάστημα 30 ημερών στους πάσχοντες στους οποίους χορηγήθηκε στρεπτοκινάση ήταν διπλάσια από την αντίστοιχη θνητότητα στους πάσχοντες όπου χορηγήθηκε ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης. Η τιμή που λαμβάνει το μέτρο σχέσης καλείται συχνά ση-

Πίνακας 3. Επίπτωση-ποσοστό θανάτου (θνητότητα), σε διάστημα 30 ημερών, λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου ανάλογα με τη χορήγηση στρεπτοκινάσης ή ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης.

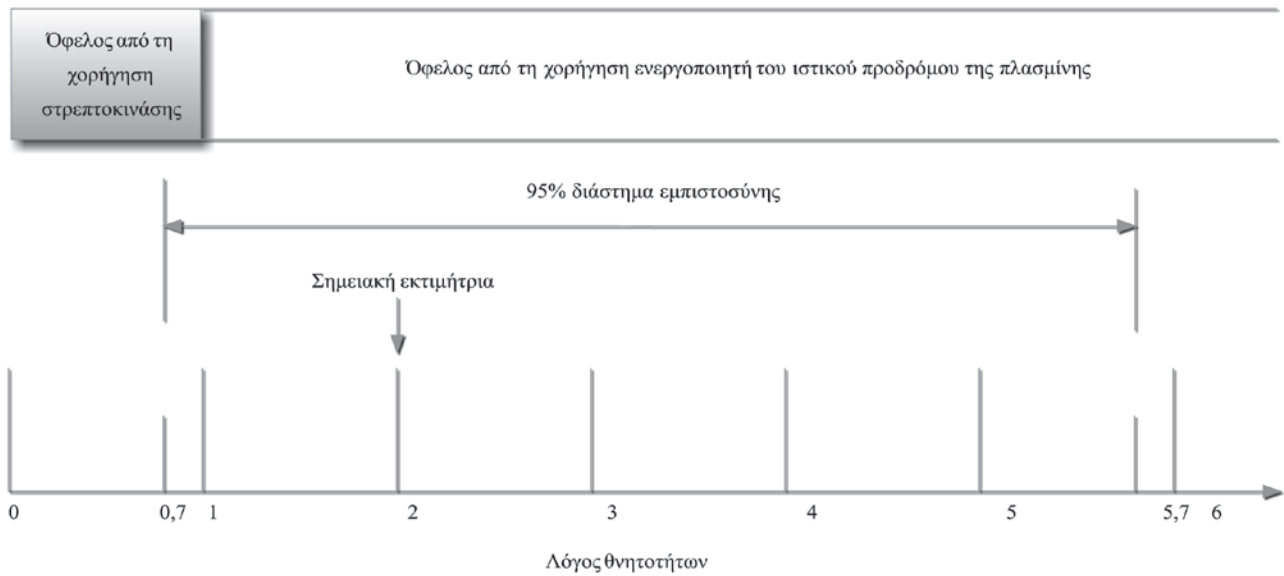
	Θεραπευτική αγωγή	
	Στρεπτοκινάση	Ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης
Θάνατοι	10	5
Αριθμός πασχόντων	135	135
Θνητότητα	10/135	5/135

(survival) αποτελεί συμπληρωματική έννοια της θνητότητας (αν τα άτομα στην αρχή της παρακολούθησης ήταν πάσχοντα), οπότε στο συγκεκριμένο παράδειγμα το ποσοστό της διετούς επιβίωσης είναι 0,90 ή 90%. Η θνητότητα στερείται νοήματος εάν δεν καθορίζεται με σαφήνεια το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται, π.χ. διετής ή πενταετής θνητότητα.

μειακή εκτιμήτρια (point estimator) και πρόκειται για την τιμή εκείνη στην κλίμακα του λόγου των θνητοτήτων που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συμφωνία με τα δεδομένα της μελέτης.

Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι και η εκτίμηση της ακρίβειας των μέτρων σχέσης που υπολογίζονται σε μια μελέτη και η οποία επιτυγχάνεται με τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης και συνηθέστερα με τον υπολογισμό του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης.³ Εάν μια κλινική δοκιμή επαναληφθεί πολλές φορές, τότε τα υπολογιζόμενα διαστήματα εμπιστοσύνης περιλαμβάνουν την πραγματική τιμή του μέτρου σχέσης στο 95% των περιπτώσεων. Εάν το μέτρο σχέσης που υπολογίζεται είναι ο λόγος των μέτρων συχνότητας και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει την τιμή 1, τότε τα δεδομένα της μελέτης δεν επαρκούν για την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης και ο λόγος των συχνοτήτων μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων δεν είναι στατιστικά σημαντικός στο επίπεδο σημαντικότητας του 0,05.³ Εάν, όμως, το 95% διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή 1, τότε ο λόγος των συχνοτήτων είναι στατιστικά σημαντικός στο επίπεδο του 0,05. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το λόγο των θνητοτήτων στη μελέτη των White et al βρέθηκε μεταξύ 0,7 και 5,7. Εφ' όσον αυτό το 95% διάστημα εμπιστοσύνης περιελάμβανε την τιμή 1, η σχέση μεταξύ της θεραπευτικής αγωγής και της θνητότητας δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης που αντιστοιχεί σε 0,7–5,7 υποδηλώνει μικρό όφελος από τη χορήγηση στρεπτοκινάσης (όσο ο λόγος των θνητοτήτων μετακινείται από το 1 προς το 0,7) έως αρκετά μεγάλο όφελος από τη χορήγηση ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης (όσο ο λόγος των θνητοτήτων μετακινείται από το 1 προς το 5,7) (εικ. 3). Σημειώνεται ότι η σημειακή εκτιμήτρια (2) δεν βρίσκεται στο μέσο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης. Η ασυμμετρία του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης οφείλεται στο ότι η κατανομή των πιθανών τιμών του λόγου των θνητοτήτων παρουσιάζει δεξιά ασυμμετρία. Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές που υποδηλώνουν όφελος από τη χορήγηση στρεπτοκινάσης συμπιέζονται στο στενό εύρος 0–1, ενώ, αντίθετα, οι τιμές που υποδηλώνουν όφελος από τη χορήγηση του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης εκτείνονται από 1 έως +∞.

Ο υπολογισμός των επιπτώσεων-ποσοστών είναι εφικτός στις κλινικές δοκιμές όπου όλα τα άτομα παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα, στις κλινικές δοκιμές δηλαδή στις οποίες οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι κλειστοί. Σε αρκετές περιπτώσεις πάντως, και ιδιαίτερα όταν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης είναι μεγάλο, δεν είναι εφικτή η παρακολούθηση όλων των συμμετεχόντων έως το πέρας της μελέτης, με αποτέλεσμα οι μελετώμενοι πληθυσμοί να

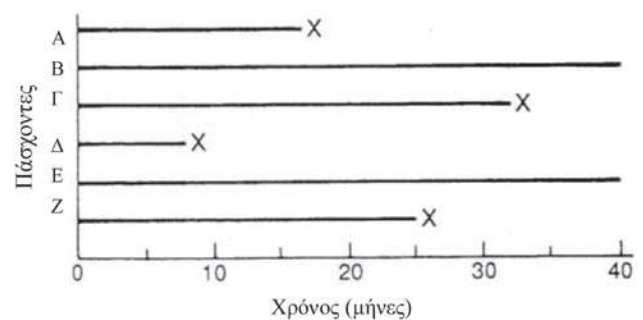


Εικόνα 3. Ο λόγος (=2) των θνητοτήτων σε εμφραγματίες στους οποίους χορηγήθηκε στρεπτοκινάση σε σχέση με εμφραγματίες όπου χορηγήθηκε ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (=0,7–5,7).

είναι ανοικτοί. Στις περιπτώσεις αυτές δεν υπολογίζονται οι επιπτώσεις-ποσοστά, αλλά οι επιπτώσεις-πυκνότητες.

3.8.3. Καμπύλες επιβίωσης. Η χρήση του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών –ή των επιπτώσεων-πυκνοτήτων– είναι ένας απλός και εύκολος τρόπος για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων στις κλινικές δοκιμές. Όταν η μελετώμενη πάθηση έχει σχετικά μεγάλη χρονική διάρκεια, η ανάλυση των δεδομένων βασίζεται στους κλινικούς πίνακες επιβίωσης και τις αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης.^{2–4,19,30} Οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης (clinical life tables) χρησιμοποιούνται ευρύτατα στις κλινικές δοκιμές οι οποίες έχουν ως σκοπό να διαπιστώσουν αν μια θεραπευτική παρέμβαση είναι αποδοτικότερη έναντι μιας άλλης. Δύο ομάδες πασχόντων, που προέκυψαν έπειτα από τυχαιοποίηση, δέχονται μόσχυμα νεφρού και η μια ομάδα λαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή Α, ενώ η άλλη λαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή Β. Αντικείμενο της μελέτης είναι η διαπίστωση της αποδοτικότερης φαρμακευτικής αγωγής, έτσι ώστε να εφαρμοστεί μελλοντικά. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η μελετώμενη έκβαση είναι η διατήρηση ή η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος. Για να πραγματοποιηθεί η σύγκριση απαιτείται να κατασκευαστούν οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης των μοσχευμάτων για τις δύο ομάδες πασχόντων και να συγκριθούν οι αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης. Συγκρίνονται οι πίνακες (ή οι καμπύλες) δηλαδή που εκφράζουν το ποσοστό επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων των συγκρινόμενων ομάδων σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά από την τυχαιοποίηση και την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής.

Η ανάλυση δεδομένων που αφορούν στην επιβίωση πασχόντων παρουσιάζει ορισμένες ιδιαιτερότητες, καθώς σε αρκετές περιπτώσεις απαιτείται να πραγματοποιηθεί πριν εμφανίσουν όλοι οι πάσχοντες τη μελετώμενη έκβαση. Και αυτό γιατί αν το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να εμφανιστεί η μελετώμενη έκβαση σε όλους τους πάσχοντες είναι αρκετά μεγάλο, τότε καθυστερεί σημαντικά η λήψη απόφασης σχετικά με τη θεραπευτική παρέμβαση που πρέπει να εφαρμοστεί. Όταν η ανάλυση επιβίωσης (survival analysis) πραγματοποιείται ενώ υπάρχουν πάσχοντες που δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη έκβαση, τότε οι παρατηρήσεις που αφορούν στους συγκεκριμένους πάσχοντες καλούνται «λογοκριμένες» παρατηρήσεις (censored observations), επειδή δεν είναι γνωστή η χρονική στιγμή εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης. Στην εικόνα 4, για παράδειγμα, οι πάσχοντες Β και Ε αποτελούν «λογοκριμένες» παρατηρή-

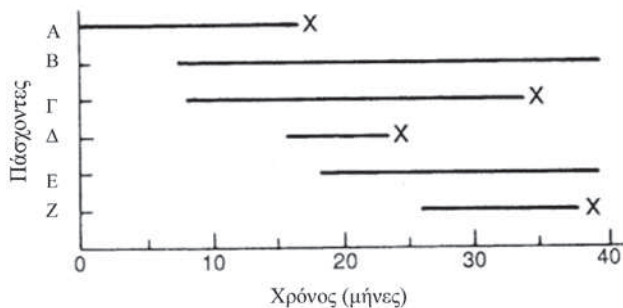


Εικόνα 4. Παράδειγμα «λογοκριμένων» παρατηρήσεων (X: Πάσχοντες που πέθαναν).

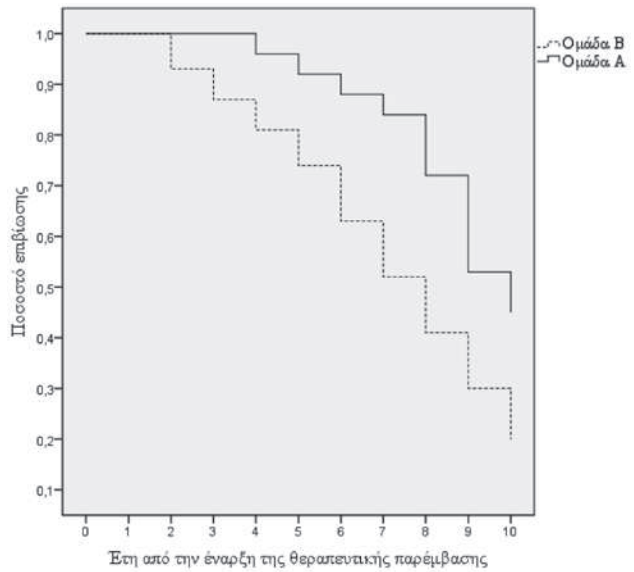
σεις, καθώς εξακολουθούν να ζουν και μετά τον 40ό μήνα, οπότε και πραγματοποιείται η ολοκλήρωση της μελέτης και η ανάλυση των δεδομένων. Επί πλέον, στην εικόνα 4 και τα 6 μελετώμενα άτομα εισήλθαν στη μελέτη την ίδια χρονική στιγμή, γεγονός εξαιρετικά σπάνιο στην πράξη. Στο προαναφερθέν παράδειγμα με τη μεταμόσχευση νεφρού είναι πρακτικά αδύνατον όλοι οι μελετώμενοι πάσχοντες να δεχθούν το νεφρικό μόσχευμα την ίδια χρονική στιγμή. Στην εικόνα 5, π.χ., ο πάσχων Α εισήλθε στη μελέτη τη στιγμή της έναρξής της, ενώ ο πάσχων Β εισήλθε στη μελέτη 7 μήνες μετά την έναρξή της. Μια μελέτη καλείται «προοδευτικά λογοκριμένη» (progressively censored), όταν οι πάσχοντες εισάγονται στη μελέτη σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και όταν με τη λήξη της μελέτης εξακολουθούν να υπάρχουν πάσχοντες που δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη έκβαση. Οι κλινικοί πίνακες επιβίωσης χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπιστούν οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει η ανάλυση επιβίωσης.

Για να συγκριθούν δύο πίνακες επιβίωσης, και κατ' επέκταση δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις, συνήθως χρησιμοποιείται ο στατιστικός έλεγχος log-rank, που (α) είναι αδιάβλητος, ευαίσθητος και απλός, (β) επιτρέπει τη σύγκριση των πινάκων επιβίωσης στο σύνολό τους και όχι μόνο των ποσοστών επιβίωσης σε μια ορισμένη χρονική στιγμή και (γ) παρέχει τη δυνατότητα αξιόπιστου υπολογισμού της σχετικής αποτελεσματικότητας των συγκρινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων.⁴ Η σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης μπορεί να επιτελεστεί και με πιο σύνθετους στατιστικούς ελέγχους,³¹ εκτός του ελέγχου log-rank.

Στην εικόνα 6 φαίνεται ένα υποθετικό παράδειγμα σύγκρισης καμπυλών επιβίωσης που προκύπτουν έπειτα από την εφαρμογή δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων Α και Β σε μια κλινική δοκιμή. Στον οριζόντιο άξονα φαίνεται ο χρόνος σε έτη μετά από την είσοδο στη μελέτη, ενώ στον κάθετο άξονα φαίνεται το ποσοστό των πασχόντων που παρέμεναν εν ζωή στο χρονικό διάστημα των 10 ετών. Στην έναρξη της μελέτης (έτη=0), το 100% των πασχόντων και



Εικόνα 5. Παράδειγμα προοδευτικά «λογοκριμένων» παρατηρήσεων (X: Πάσχοντες που πέθαναν).



Εικόνα 6. Καμπύλες επιβίωσης για δύο ομάδες πασχόντων που λαμβάνουν τις θεραπευτικές παρεμβάσεις Α και Β σε μια υποθετική κλινική δοκιμή.

στις δύο ομάδες ήταν ζώντες. Με την πάροδο του χρόνου, το ποσοστό των πασχόντων που παραμένουν εν ζωή μειώνεται και στις δύο ομάδες. Η μείωση αυτή, μάλιστα, είναι μεγαλύτερη στην ομάδα Β. Στο τέλος των 10 ετών της παρακολούθησης, το ποσοστό επιβίωσης των πασχόντων της ομάδας Α ήταν 45%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα Β ήταν 20%.

Οι καμπύλες επιβίωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του λόγου των θνητοτήτων για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα. Στην εικόνα 6, παραδείγματος χάρη, στο χρονικό διάστημα των 10 ετών, ο λόγος των θνητοτήτων στους πάσχοντες της ομάδας Α σε σχέση με τους πάσχοντες της ομάδας Β υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Λόγος θνητοτήτων} = \frac{100-45}{100-20} = \frac{55}{80} = 0,69$$

Η τιμή αυτή του λόγου των θνητοτήτων υποδηλώνει ότι οι πάσχοντες της ομάδας Β έχουν 1,45 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν μέσα στο χρονικό διάστημα των 10 ετών σε σχέση με τους πάσχοντες της ομάδας Α.

3.8.4. Μέσες τιμές. Όταν η μελετώμενη έκβαση είναι ποσοτική μεταβλητή και όχι ποιοτική, τότε συνήθως γίνεται σύγκριση των μέσων τιμών. Στην κλινική δοκιμή των White et al,²⁸ που περιελάμβανε εμφραγματίες, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της στρεπτοκινάσης έναντι του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης και η μελετώμενη έκβαση ήταν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά τη φάση της κοιλιακής συστολής. Στην

περίπτωση αυτή, η μελετώμενη έκβαση μπορεί να λάβει τιμές από 0–100. Είναι δυνατόν η ποσοτική μεταβλητή να μετατραπεί σε ποιοτική δημιουργώντας κατηγορίες για το κλάσμα εξώθησης (π.χ. 0–20%, 21–40%, 41–60% κ.λπ.), αλλά με τον τρόπο αυτό χάνονται πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις ακριβείς τιμές που λαμβάνει το κλάσμα εξώθησης.

Στην εν λόγω μελέτη, η μηδενική ή άκυρη υπόθεση (H_0) ήταν ότι η μέση τιμή (μ_1) του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας στον πληθυσμό των πασχόντων που λαμβάνουν στρεπτοκινάση είναι ίση με τη μέση τιμή (μ_2) στον πληθυσμό των πασχόντων που λαμβάνουν ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης. Η εναλλακτική υπόθεση (H_A) ήταν ότι οι εν λόγω μέσες τιμές διαφέρουν μεταξύ τους. Επομένως:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_A: \mu_1 \neq \mu_2$$

Εφ' όσον οι μέσες τιμές του κλάσματος εξώθησης στους δύο μελετώμενους πληθυσμούς ακολουθούν την κανονική κατανομή, ο στατιστικός έλεγχος που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης είναι ο έλεγχος t:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\left(s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \right)} \quad (1)$$

Με x_1 συμβολίζεται η παρατηρηθείσα μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης στους πάσχοντες της συγκεκριμένης μελέτης στους οποίους χορηγήθηκε στρεπτοκινάση, ενώ με x_2 συμβολίζεται η παρατηρηθείσα μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης στους πάσχοντες στους οποίους χορηγήθηκε ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης. Με s_p συμβολίζεται η εκτίμηση της κοινής διασποράς των μέσων, ενώ με n_1 και n_2 συμβολίζονται τα μεγέθη των «δειγμάτων» των πασχόντων που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι White et al βρήκαν ότι $x_1=55$, $x_2=54$ και $s_p=15$, ενώ στα «δείγματα» ανήκαν, αντίστοιχα, 38 (n_1) και 46 (n_2) πάσχοντες, οπότε:

$$t = \frac{55-54}{\left(15 \sqrt{\frac{1}{38} + \frac{1}{46}} \right)} = 0,304$$

Η τιμή t ισούται με 0,304, και γι' αυτό το μέγεθος «δείγματος» αντιστοιχεί σε επίπεδο σημαντικότητας $p=0,762$. Εφ' όσον η τιμή p είναι $>0,05$, συμπεραίνεται ότι τα δεδομένα της μελέτης δεν παρέχουν αρκετή ένδειξη για την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης και επομένως η διαφορά στις μέσες τιμές των δύο πληθυσμών δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επομένως, ο ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης δεν φαίνεται να υπερέχει έναντι της στρεπτοκινάσης για τη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου, με βάση, βέβαια, τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης.

4. ΑΝΑΓΚΑΙΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ (ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ) ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στις κλινικές δοκιμές, τα συνηθέστερα μέτρα εκτίμησης της κλινικής αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η απόλυτη μείωση του κινδύνου, η σχετική μείωση του κινδύνου και ο αναγκαίος αριθμός (πασχόντων) για θεραπεία.³²⁻³⁴

Συμβολίζοντας με Π_K το ποσοστό των ανεπιθύμητων εκβάσεων (θάνατοι, εμφράγματα του μυοκαρδίου, κατάγματα του ισχίου κ.ά.) στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση (ή το εικονικό φάρμακο) και με Π_N το ποσοστό των ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν τη νέα θεραπευτική παρέμβαση, τότε η απόλυτη μείωση του κινδύνου (absolute risk reduction) ισούται με:

$$\text{Απόλυτη μείωση του κινδύνου} = \Pi_K - \Pi_N \quad (2)$$

Η απόλυτη μείωση του κινδύνου είναι η διαφορά του ποσοστού των ανεπιθύμητων εκβάσεων στις δύο συγκρινόμενες ομάδες πασχόντων που λαμβάνουν τις διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η σχετική μείωση του κινδύνου (relative risk reduction) είναι η διαφορά του ποσοστού των ανεπιθύμητων εκβάσεων στις δύο συγκρινόμενες ομάδες πασχόντων, διαιρούμενη με το ποσοστό των ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση:

$$\text{Σχετική μείωση του κινδύνου} = \frac{\Pi_K - \Pi_N}{\Pi_K} \quad (3)$$

Ο αναγκαίος αριθμός (πασχόντων) για θεραπεία (number needed to treat, NNT) είναι ο αριθμός των πασχόντων που πρέπει να υποβληθούν στη νέα θεραπευτική παρέμβαση για καθορισμένη χρονική περίοδο, έτσι ώστε να αποφευχθεί μία ανεπιθύμητη έκβαση. Μαθηματικά, ο NNT είναι ίσος με το αντίστροφο της απόλυτης μείωσης του κινδύνου:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\Pi_K - \Pi_N} \quad (4)$$

Ο αναγκαίος αριθμός (πασχόντων) για θεραπεία σε σχέση με την απόλυτη και τη σχετική μείωση του κινδύνου γίνεται ευκολότερα κατανοητός από τους επιστήμονες υγείας και επί πλέον επιτρέπει και τη σύγκριση διάφορων θεραπευτικών παρεμβάσεων μεταξύ τους. Οι NNT που προκύπτουν από τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων που αφορούν σε κλινικές δοκιμές αποτελούν την καλύτερη δυνατή ένδειξη για τις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στην περίπτωση του NNT πρέπει να αναφέρονται με σαφήνεια η νέα και η καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση (ή η χρήση εικονικού φαρμάκου εάν δεν υπάρχει ήδη υπάρχουσα παρέμβαση), η μελετώμενη ανεπιθύμητη

έκβαση και η χρονική διάρκεια της κλινικής δοκιμής για την οποία εφαρμόζονται οι παρεμβάσεις. Ο προσδιορισμός της χρονικής διάρκειας της κλινικής δοκιμής είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς η αποτελεσματικότητα μιας θεραπευτικής παρέμβασης, που διαπιστώθηκε σε μια κλινική δοκιμή, π.χ., τριετούς διάρκειας, ισχύει μόνο για την τριετή αυτή χρονική περίοδο. Επί πλέον, πρέπει να αναφέρεται και η ακρίβεια του υπολογισμού του NNT, κάτι που επιτυγχάνεται με την αναφορά του αντίστοιχου διαστήματος εμπιστοσύνης (συνήθως του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης).³⁵

Στον πίνακα 4 φαίνονται τα αποτελέσματα πέντε υποθετικών κλινικών δοκιμών για τον υπολογισμό της απόλυτης και της σχετικής μείωσης του κινδύνου, καθώς και του NNT για μια νέα θεραπευτική παρέμβαση έναντι της καθιερωμένης σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Και στις πέντε κλινικές δοκιμές, ο αριθμός των πασχόντων που έλαβαν είτε την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση είτε τη νέα ήταν ίσος με 1.000. Στην κλινική δοκιμή Α, και οι 1.000 πασχόντες που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση εμφάνισαν τη μελετώμενη ανεπιθύμητη έκβαση ($P_k=1$), ενώ κανένας από τους 1.000 πασχόντες που έλαβαν τη νέα θεραπευτική παρέμβαση δεν εμφάνισε την ανεπιθύμητη κατάσταση ($P_n=0$). Έτσι, σύμφωνα με την ισότητα 4, στην κλινική δοκιμή Α, ο NNT ισούται με 1, δηλαδή μόλις ένας πάσχων πρέπει να υποβληθεί στη νέα θεραπευτική παρέμβαση για καθορισμένη χρονική περίοδο, έτσι ώστε να αποφευχθεί μια ανεπιθύμητη έκβαση. Πρόκειται για την ιδανική περίπτωση, στην οποία όλοι οι πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση εμφανίζουν την ανεπιθύμητη έκβαση, ενώ κανένας από τους πάσχοντες που λαμβάνει τη νέα θεραπευτική παρέμβαση δεν εμφανίζει την ανεπιθύμητη έκβαση. Στην κλινική δοκιμή Ε, ο αριθμός των πασχόντων που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη έκβαση και στις δύο συγκρινόμενες ομάδες

ήταν ίσος με 500, οπότε $P_k=P_n=0,5$. Έτσι, στην κλινική δοκιμή Ε, ο NNT ισούται με $+\infty$. Σημειώνεται ότι όσο περισσότερο ο NNT πλησιάζει τη μονάδα, τόσο καλύτερη είναι η νέα θεραπευτική παρέμβαση έναντι της καθιερωμένης.

Στον πίνακα 5 φαίνεται η επίδραση του ποσοστού των ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση και της σχετικής μείωσης του κινδύνου στον αναγκαίο αριθμό (πασχόντων) για θεραπεία. Από τον πίνακα 5 προκύπτει ότι όταν το ποσοστό των ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση είναι υψηλό, ακόμη και μια μικρή σχετική μείωση του κινδύνου από τη νέα θεραπευτική παρέμβαση οδηγεί σε μικρό NNT. Για παράδειγμα, όταν το ποσοστό των ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση είναι ίσο με 0,90 και η σχετική μείωση του κινδύνου είναι 0,10, τότε ο NNT είναι ίσος με 11, δηλαδή 11 πάσχοντες πρέπει να υποβληθούν στη νέα θεραπευτική παρέμβαση για καθορισμένη χρονική περίοδο, έτσι ώστε να αποφευχθεί μία ανεπιθύμητη έκβαση. Αντίθετα, εάν το ποσοστό των ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση είναι μικρό, π.χ. ίσο με 0,30, τότε απαιτείται μεγάλη σχετική μείωση του κινδύνου, δηλαδή ίση με 0,30, ώστε ο NNT να είναι ίσος με 11.

5. ΣΥΝΟΨΗ

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν το πλέον αξιόπιστο είδος επιδημιολογικών μελετών για την έγκυρη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην προγνωστική Επιδημιολογία. Η εφαρμογή της τυχαίοποίησης εξασφαλίζει την εξουδετέρωση, στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό, τόσο των γνωστών όσο και των άγνωστων

Πίνακας 4. Δεδομένα πέντε υποθετικών κλινικών δοκιμών για τον υπολογισμό της απόλυτης και της σχετικής μείωσης του κινδύνου, καθώς και του αναγκαίου αριθμού (πασχόντων) για μια νέα θεραπευτική παρέμβαση έναντι της καθιερωμένης σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Κλινική δοκιμή	Αριθμός πασχόντων		Αριθμός πασχόντων που εμφανίζουν την ανεπιθύμητη έκβαση		P_k	P_n	Μέτρα εκτίμησης της κλινικής αποτελεσματικότητας		
	ΚΘΠ	ΝΘΠ	ΚΘΠ	ΝΘΠ			ΑΜΚ	ΣΜΚ (%)	NNT
A	1.000	1.000	1.000	0	1	0	1	100	1
B	1.000	1.000	800	400	0,8	0,4	0,4	50	3
Γ	1.000	1.000	600	500	0,6	0,5	0,1	17	10
Δ	1.000	1.000	200	100	0,2	0,1	0,1	50	10
E	1.000	1.000	500	500	0,5	0,5	0	0	$+\infty$

ΚΘΠ: Καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση, ΝΘΠ: Νέα θεραπευτική παρέμβαση, P_k : Ποσοστό ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση, P_n : Ποσοστό ανεπιθύμητων εκβάσεων στους πάσχοντες που λαμβάνουν τη νέα θεραπευτική παρέμβαση, ΑΜΚ: Απόλυτη μείωση του κινδύνου, ΣΜΚ: Σχετική μείωση του κινδύνου, NNT: Αναγκαίος αριθμός (πασχόντων) για θεραπεία

συγχυτών και ιδιαίτερα της σύγχυσης λόγω ένδειξης, που αποτελεί το πλέον σημαντικό πρόβλημα στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ιδιαίτερη σημασία εξ άλλου πρέπει να δίνεται στα ηθικά ζητήματα που ανακύπτουν στις κλινικές δοκιμές και να εξασφαλίζεται η πληροφορημένη συναίνεση των συμμετεχόντων, που δηλώνει ότι επέλεξαν ελεύθερα να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή. Επί πλέον, οι νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να συγκρίνονται με

τη θεραπευτική παρέμβαση που ήδη εφαρμόζεται, εάν βέβαια υπάρχει. Η χρήση ανενεργής ουσίας δεν είναι ηθικά αποδεκτή, όταν για ένα ιατρικό πρόβλημα υπάρχει καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση. Η ανάγκη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι αυτονόητη και επιτακτική και η καθιέρωση μιας νέας θεραπευτικής παρέμβασης θα πρέπει να στηρίζεται σε επιστημονικά κατοχυρωμένη μεθοδολογία, που είναι η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

ABSTRACT

Clinical trials

P. GALANIS

Center for Health Services Management and Evaluation, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(4):489–507

Epidemiological studies include experimental and non experimental studies. Experimental studies include clinical trials, field trials and community intervention trials, while non experimental studies include quasi experimental, follow-up, "case-control", cross-sectional and ecological studies. Clinical trials provide the most widely accepted approach for comparing the effectiveness of different forms of treatment. A clinical trial is an experimental study with patients as subjects, all of whom have been diagnosed with a specific illness, but that illness is not the outcome under study. Instead, the outcome is some consequence of that illness, such as cure, death, etc. The aim of a clinical trial is to evaluate the incidence of the outcome under study in the groups assigned to the different forms of treatment. In most clinical trials, the forms of treatment are assigned by randomization, using random numbers tables. With randomization, the determination of treatment group assignment is based upon chance and is not influenced by physician or patient preference. In addition, randomization tends to produce comparability between the groups with respect to various characteristics (confounders) that might affect the incidence of the outcome under study. According to "intention to treat" analysis, all participants who are randomized should be included in the data analysis of a clinical trial and patients should be left in the treatment group originally assigned by the protocol of the study, even if they received one of the other forms of treatment after the original treatment regimen failed.

Key words: Clinical trials, Confounding by indication, Data analysis, Randomization, Survival curves

Βιβλιογραφία

1. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985
2. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Κλινική και Επιδημιολογική Έρευνα*. Βασικές έννοιες. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2010
3. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π. *Δοκίμια Επιδημιολογίας*. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2006
4. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Γενική και κλινική Επιδημιολογία. Εγχειρίδιο Επιδημιολογίας και αρχών κλινικής έρευνας*. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002
5. ROTHMAN KJ. *Epidemiology. An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002
6. ROTHMAN KJ. *Modern epidemiology*. 1st ed. Little Brown & Co, Boston, 1986
7. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1998
8. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΗ Β, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Ε. *Προληπτική Ιατρική και δημόσια υγεία*. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000
9. BLAND M. *An introduction to medical statistics*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1996
10. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ, ΛΑΜΠΡΟΥ Α, ΜΕΛΛΟΥ Κ. *Επιδημιολογία II*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2005
11. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗΣ Γ. *Λεξικό της νέας ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας, Αθήνα, 1998:1520
12. BYAR DP, SIMON RM, FRIEDEWALD WT, SCHLESSELMAN JJ, DEMETS DL, ELLENBERG JH ET AL. Randomized clinical trials. Perspectives on some recent ideas. *N Engl J Med* 1976, 295:74–80

13. PETO R, PIKE MC, ARMITAGE P, BRESLOW NE, COX DR, HOWARD SV ET AL. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976, 34:585–612
14. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία Ι*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004
15. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση στην εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:170–177
16. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Στατιστική αλληλεπίδραση και τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:137–147
17. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαστρωματική ανάλυση δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:378–384
18. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαστρωμάτωση επιδημιολογικών δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2006, 23:626–637
19. GREENBERG RS, DANIELS SR, FLANDERS DW, ELEY WJ, BORING JR. *Medical epidemiology*. Prentice-Hall International, London, 1993
20. SCHULZ KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1996, 348:596–598
21. SCHULZ KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA* 1995, 274:1456–1458
22. SCHULZ KF. Unbiased research and the human spirit: The challenges of randomized controlled trials. *CMAJ* 1995, 153:783–786
23. SCHULZ KF, CHALMERS I, HAYES RJ, ALTMAN DG. Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995, 273:408–412
24. POCCOCK SJ. Statistical aspects of clinical trial design. *Statistician* 1982, 31:1–18
25. SCHULZ KF, CHALMERS I, GRIMES DA, ALTMAN DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994, 272:125–128
26. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical principles for medical research involving human subjects. WMA, Inc, October 2000 (amendment)
27. ΤΖΑΒΕΛΛΑ ΦΑ. Δεοντολογικά προβλήματα στην κλινική έρευνα: Το έντυπο συγκατάθεσης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2010, 27:230–238
28. WHITE HD, RIVERS JT, MASLOWSKI AH, ORMISTON JA, TAKAYAMA M, HART HH ET AL. Effect of intravenous streptokinase as compared with that of tissue plasminogen activator on left ventricular function after first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989, 320:817–821
29. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:123–136
30. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Κλινικοί πίνακες επιβίωσης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2006, 23:393–403
31. DAWSON-SAUNDERS B, TRAPP RG. *Basic and clinical biostatistics*. Appleton & Lange, London, 1990
32. LAUPACIS A, SACKETT DL, ROBERTS RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988, 318:1728–1733
33. NUOVO J, MELNIKOW J, CHANG D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002, 287:2813–2814
34. CHRISTENSEN PM, KRISTIANSEN IS. Number-needed-to-treat (NNT) – needs treatment with care. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006, 99:12–16
35. ALTMAN DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *Br Med J* 1998, 317:1309–1312

Corresponding author:

P. Galanis, 14 Dikis street, GR-157 73 Athens, Greece
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr

.....