
Πειραματικές **Πειραματικές** **μελέτες**

Πέτρος Γαλάνης, MPH, PhD, Αναπληρωτής Καθηγητής,
Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πειραματικές ή τυχαιοποιημένες μελέτες

- ❑ Οι συνθήκες διεξαγωγής μιας πειραματικής μελέτης ελέγχονται από τους ερευνητές
 - ❑ Όμως, η κατανομή των μελετώμενων ατόμων στις κατηγορίες του προσδιοριστή (πειραματική ή συγκριτική ομάδα) καθορίζεται από την τύχη και όχι από τους ερευνητές ή από τους συμμετέχοντες
 - ❑ Η τυχαιοποίηση πραγματοποιείται αποκλειστικά με βάση το ερευνητικό πρωτόκολλο
-

Πειραματικές μελέτες

- ❑ Στην αιτιογνωστική έρευνα, ο μελετώμενος πληθυσμός στην αρχή της μελέτης είναι υγιής και διερευνώνται οι προσδιοριστές της εμφάνισης των νοσημάτων όπως π.χ. η σχέση μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και εμφράγματος
 - ❑ Για τον λόγο αυτόν, είναι πρακτικά αδύνατη η διεξαγωγή αιτιογνωστικών πειραματικών μελετών εξαιτίας ηθικών περιορισμών, καθώς είναι ανήθικο υγιή άτομα να τυχαιοποιηθούν π.χ. έτσι ώστε να ανήκουν στην ομάδα των καπνιστών
 - ❑ Εξαίρεση αποτελεί η διεξαγωγή πειραματικών μελετών σε υγιείς πληθυσμούς για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων. Οι μελέτες αυτές ονομάζονται τυχαιοποιημένες μελέτες προληπτικής παρέμβασης (randomized studies of preventive intervention)
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Είναι γνωστές και ως τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης (randomized studies of therapeutic intervention)
 - ❑ Χρησιμοποιούνται στην προγνωστική έρευνα, όπου τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντες
 - ❑ Συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα δύο ή περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων ή μεταξύ παρεμβάσεων και placebo
 - ❑ Οι παρεμβάσεις μπορεί να είναι φάρμακα, χειρουργικές επεμβάσεις, διαιτητικές αγωγές κ.ά.)
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Πραγματοποιείται πάντοτε τυχαία κατανομή των πασχόντων στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή
 - ❑ Η μελετώμενη έκβαση δεν είναι η εμφάνιση μιας πάθησης, αλλά η ίαση, ο θάνατος, η εμφάνιση επιπλοκών (π.χ. μεταστάσεις), η επανεμφάνιση μιας πάθησης κ.ά.
 - ❑ Η επιδημιολογία επικεντρώνεται στις κλινικές δοκιμές φάσης III
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Το 90% των κλινικών δοκιμών χρηματοδοτείται από τις φαρμακευτικές εταιρείες
 - ❑ >800.000.000\$ κοστίζει η εισαγωγή ενός νέου φαρμάκου στην αγορά
 - ❑ Οι κλινικές δοκιμές των φαρμακευτικών εταιρειών εμφανίζουν 4 φορές συχνότερα θετικά αποτελέσματα (υπέρ του φαρμάκου της εταιρείας που χρηματοδοτεί τη δοκιμή) σε σχέση με τις κλινικές δοκιμές που δεν πραγματοποιούνται από τις φαρμακευτικές εταιρείες
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Στις ΗΠΑ, 10\$ δισεκατομμύρια ετησίως δίνονται από τις 9 κορυφαίες φαρμακευτικές εταιρείες σε ιατρούς
 - ❑ Παγκοσμίως, >100\$ δισεκατομμύρια ετησίως δίνονται για την έρευνα στις επιστήμες υγείας
 - ❑ Περισσότερες από τις μισές κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται, δεν δημοσιεύονται σε επιστημονικά περιοδικά
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Η πρώτη κλινική δοκιμή διεξήχθη το 1946 από τον Βρετανό επιδημιολόγο Sir Austin Bradford Hill (1897-1991)
 - ❑ 107 ασθενείς με πνευμονική φυματίωση
 - ❑ Στους 55 ασθενείς εφαρμόστηκε απλώς ανάπαυση, ενώ στους 52 ασθενείς χορηγήθηκε ένα νέο φάρμακο (στρεπτομυκίνη)
 - ❑ Εφαρμόστηκε τυχαιοποίηση μέσω ενός πίνακα τυχαίων αριθμών
 - ❑ Η θνητότητα στους ασθενείς που λάμβαναν στρεπτομυκίνη ήταν 7% τους πρώτους 6 μήνες, ενώ στους ασθενείς που δεν λάμβαναν στρεπτομυκίνη ήταν 27%
-

Φάσεις των κλινικών δοκιμών

- ❑ Οι κλινικές δοκιμές που αφορούν νέα φαρμακευτικά σκευάσματα διακρίνονται σε 4 φάσεις (φάση I, II, III και IV) και διαρκούν αρκετά χρόνια
 - ❑ Συνήθως, πριν την έναρξη των κλινικών δοκιμών φάσης I διεξάγονται προ-κλινικές μελέτες που αφορούν πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα για την αρχική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της τοξικότητας και της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του νέου σκευάσματος
-

Κλινικές δοκιμές φάσης I

- ❑ Διεξάγονται σε μικρό αριθμό ατόμων (συνήθως λιγότερα από 100) και χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της τοξικότητας και της μέγιστης ανεκτής δόσης
 - ❑ Επιπλέον, διερευνάται η κατάλληλη δοσολογία και η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος
 - ❑ Σε αρκετές περιπτώσεις, 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
-

Κλινικές δοκιμές φάσης I

- ❑ **Πρωταρχικός σκοπός:** εκτίμηση της ασφάλειας, προσδιορισμός δοσολογικού σχήματος, προσδιορισμός ανεπιθύμητων ενεργειών
 - ❑ **Πληθυσμός:** υγιείς εθελοντές (εκτός από την περίπτωση καρκίνων και AIDS)
 - ❑ **Αριθμός συμμετεχόντων:** <100
 - ❑ **Εκτιμάται:** η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαρμάκου (φαρμακοκινητική)
 - ❑ **Τελικά σημεία:** ανεπιθύμητες ενέργειες, μέγιστη ανεκτή δόση, φαρμακοκινητικές παράμετροι
 - ❑ **Διάρκεια:** 1 έτος
 - ❑ **Ποσοστό αποτυχίας:** >30%
-

Κλινικές δοκιμές φάσης II

- Συμμετέχουν 100-300 πάσχοντες
 - Διερευνάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του νέου σκευάσματος
 - Στόχος: επιλογή λίγων δραστικών ουσιών για περαιτέρω μελέτη σε δοκιμή φάσης III
-

Κλινικές δοκιμές φάσης II

- ❑ **Πρωταρχικός σκοπός:** προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και της ανταπόκρισης στη δοσολογία, επιβεβαίωση της ασφάλειας και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων
 - ❑ **Πληθυσμός:** ασθενείς
 - ❑ **Αριθμός συμμετεχόντων:** 100-300
 - ❑ **Εκτιμάται:** κλινική ανταπόκριση στο φάρμακο, ανεπιθύμητες ενέργειες
 - ❑ **Τελικά σημεία:** ανεπιθύμητες ενέργειες, μέγιστη ανεκτή δόση, φαρμακοκινητικές παράμετροι
 - ❑ **Διάρκεια:** 2-3 έτη
 - ❑ **Ποσοστό αποτυχίας:** >30%
-

Κλινικές δοκιμές φάσης III

- ❑ Αποτελούν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος προτού εγκριθεί η κυκλοφορία του από τον αρμόδιο κρατικό οργανισμό
 - ❑ Σχεδόν πάντα, οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης οι οποίες συχνά είναι πολυκεντρικές και στις οποίες συμμετέχουν 300 έως αρκετοί χιλιάδες πάσχοντες
 - ❑ Επισημαίνεται ότι οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν ουσιαστικά τις κλινικές δοκιμές στις οποίες εστιάζεται το ενδιαφέρον των ερευνητών
 - ❑ Διερευνάται η αποτελεσματικότητα του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος έναντι του καθιερωμένου
 - ❑ Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που ολοκληρώνουν επιτυχώς τις κλινικές δοκιμές φάσης III λαμβάνουν έπειτα την απαραίτητη έγκριση κυκλοφορίας
-

Κλινικές δοκιμές φάσης III

- ❑ **Πρωταρχικός σκοπός:** σύγκριση της νέας θεραπείας με την υπάρχουσα, διερεύνηση νέων ενδείξεων, διερεύνηση της δράσης του φαρμάκου σε υπο-ομάδες, όπως π.χ. ηλικιωμένους, ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια κ.ά.
 - ❑ **Πληθυσμός:** ασθενείς
 - ❑ **Αριθμός συμμετεχόντων:** >500
 - ❑ **Εκτιμάται:** αποτελεσματικότητα, τοξικότητα, επιβίωση, ποιότητα ζωής κ.ά.
 - ❑ **Τελικά σημεία:** θάνατος, δείκτης ποιότητας ζωής κ.ά.
 - ❑ **Διάρκεια:** 2-5 έτη
 - ❑ **Ποσοστό αποτυχίας:** >30%
-

Κλινικές δοκιμές φάσης IV

- Διεξάγονται σε μεγάλο αριθμό πασχόντων μετά από την έγκριση κυκλοφορίας των φαρμακευτικών σκευασμάτων, 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 σκευασμάτων και αποκαλύπτονται σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών φάσης IV είναι δυνατόν να οδηγήσουν ακόμη και στη διακοπή της κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού σκευάσματος
-

Πάσχοντες

```
graph TD; A[Πάσχοντες] --> B[Με την εφαρμογή τυχαιοποίησης]; B --> C[Φάρμακο]; B --> D[Placebo]; C --> E[Θάνατοι]; C --> F[Επιζώντες]; D --> G[Θάνατοι]; D --> H[Επιζώντες];
```

A flowchart illustrating a clinical trial design. It starts with a box labeled 'Πάσχοντες' (Patients). A red horizontal line is positioned below this box. An arrow points down to a box labeled 'Με την εφαρμογή τυχαιοποίησης' (With the application of randomization). From this box, two arrows branch out to 'Φάρμακο' (Drug) and 'Placebo'. Below 'Φάρμακο', two arrows branch out to 'Θάνατοι' (Deaths) and 'Επιζώντες' (Survivors). Similarly, below 'Placebo', two arrows branch out to 'Θάνατοι' (Deaths) and 'Επιζώντες' (Survivors). Red horizontal lines are also present below the bottom row of boxes.

Με την εφαρμογή τυχαιοποίησης

Φάρμακο

Placebo

Θάνατοι

Επιζώντες

Θάνατοι

Επιζώντες

Κλινικές δοκιμές

- Πρέπει να έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:
 - Σαφώς καθορισμένες εκβάσεις
 - Εκ των προτέρων κλινικά και στατιστικά κριτήρια επιτυχίας ή αποτυχίας της νέας θεραπευτικής παρέμβασης
 - Εκ των προτέρων υπολογισμό του μεγέθους δείγματος (ελάχιστου αναγκαίου αριθμού ασθενών) και της αντίστοιχης στατιστικής ισχύος
 - Εκ των προτέρων πλήρη περιγραφή του σχεδιασμού και της εκτέλεσης της δοκιμής, με τη δημιουργία του αντίστοιχου πρωτοκόλλου
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Οι μελετώμενες παρεμβάσεις δεν είναι πρωτογενή προληπτικά μέτρα, καθώς δεν χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εμφάνισης μιας πάθησης, αλλά για την πρόληψη των ανεπιθύμητων συνεπειών μιας πάθησης
 - ❑ Μια δίαιτα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να λειτουργήσει προληπτικά για την εμφάνιση ενός δεύτερου εμφράγματος
 - ❑ Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα λειτουργούν προληπτικά στην επανεμφάνιση ενός καρκίνου
-

Κλινικές δοκιμές

- ❑ Μέσω της τυχαιοποίησης (randomization) επιτυγχάνεται ο περιορισμός της σύγχυσης στον μικρότερο δυνατό βαθμό
 - ❑ Αποτελούν την καλύτερη και ασφαλέστερη μέθοδο εκτίμησης των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των θεραπευτικών παρεμβάσεων
 - ❑ Απλά «τυφλή» μελέτη: η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη μόνο στους πάσχοντες
 - ❑ Διπλά «τυφλή» μελέτη: η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη τόσο στους πάσχοντες όσο και στους θεράποντες ιατρούς
-

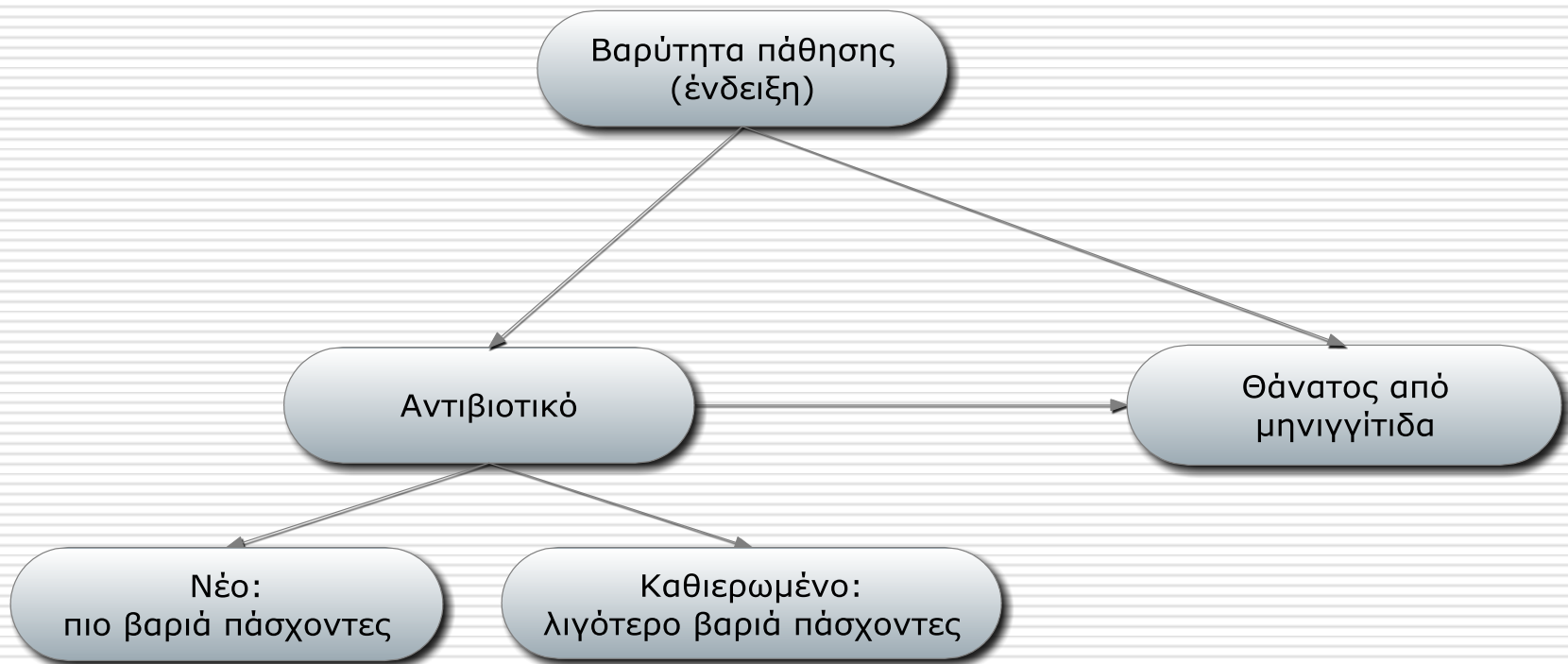
«Σύγχυση λόγω ένδειξης»

- ❑ Χωρίς τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής, οπότε και εφαρμόζεται η μέθοδος της τυχαιοποίησης, είναι πρακτικά ανέφικτος ο σχεδιασμός μιας μελέτης που να επιτρέπει την έγκυρη σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ θεραπευτικών παρεμβάσεων. Το πρόβλημα συνίσταται κυρίως στη «σύγχυση λόγω ένδειξης»
 - ❑ Εκείνοι που λαμβάνουν μια θεραπευτική αγωγή γενικά διαφέρουν από εκείνους που λαμβάνουν μια άλλη σύμφωνα με την ιατρική ένδειξη για την οποία οι θεραπευτικές αγωγές εφαρμόζονται
-

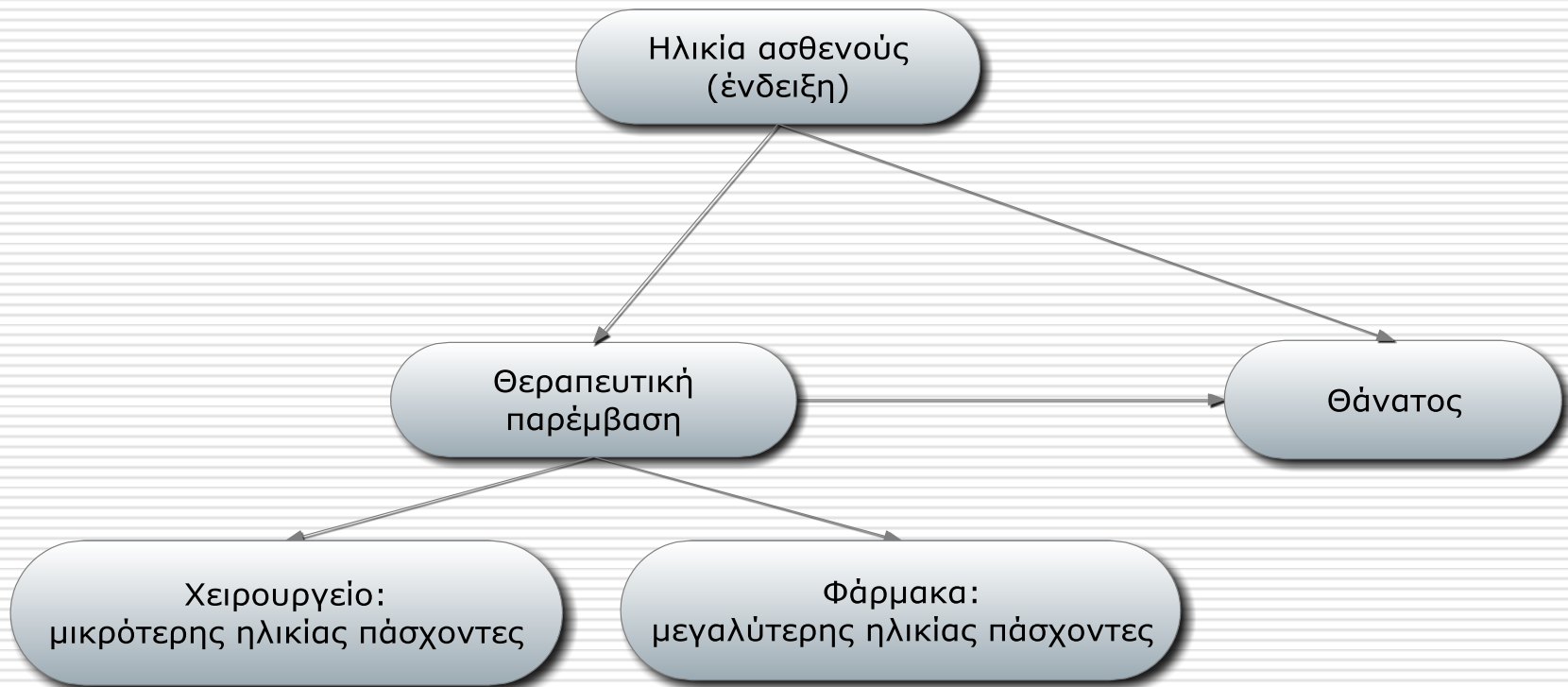
«Σύγχυση λόγω ένδειξης»

- ❑ 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 τον λόγο αυτόν, απαιτείται η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στις οποίες η τυχαία κατανομή των μελετώμενων ατόμων έχει ως αποτέλεσμα να εξισώνονται οι προγνωστικοί παράγοντες (συγχυτές) μεταξύ των ομάδων που λαμβάνουν διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές
-

Σύγκριση λόγω ένδειξης



Σύγκριση λόγω ένδειξης



Σύγχυση λόγω ένδειξης

- ❑ Η εξουδετέρωσή της στις κλινικές δοκιμές επιτυγχάνεται μέσω της εφαρμογής της μεθόδου της τυχαιοποίησης
 - ❑ Με την τυχαιοποίηση, η κατανομή κάθε πάσχοντα σε μια από τις δύο ομάδες με τη διαφορετική θεραπευτική παρέμβαση είναι ανεξάρτητη από τους υπόλοιπους πάσχοντες και επιπλέον δεν επηρεάζεται από τις προτιμήσεις του ιατρού ή του πάσχοντα
-

Τυχαιοποίηση

- ❑ Ρίψη ενός νομίσματος στην περίπτωση που ο αριθμός των συμμετεχόντων είναι μικρός
 - ❑ Όταν ο αριθμός των συμμετεχόντων είναι μεγάλος χρησιμοποιείται μια διαφορετική, μη φυσική μέθοδος τυχαιοποίησης που είναι ο πίνακας τυχαίων αριθμών (random numbers table). Οι σειρές των τυχαίων αριθμών είναι διαθέσιμες σε πίνακες ή μπορούν να δημιουργηθούν με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών
-

Πίνακας τυχαίων αριθμών

Σειρά	1-4				5-8				9-12				13-16				17-20				21-24				25-28				29-32				33-36			
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
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
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
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
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	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
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
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
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
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

Ηθικά ζητήματα

- ❑ Καμία θεραπευτική παρέμβαση δεν πρέπει να είναι λιγότερο αποτελεσματική έναντι μιας άλλης
 - ❑ Η χρήση ανενεργής ουσίας (placebo), προφανώς, δεν είναι ηθικά αποδεκτή όταν υπάρχει καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση
 - ❑ Οι συμμετέχοντες δεν πρέπει να εκτίθενται σε πρόσθετο κίνδυνο εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης έκβασης (π.χ. θανάτου, σοβαρής και μόνιμης αναπηρίας κ.ά.)
-

Ηθικά ζητήματα

- ❑ Οι πάσχοντες πρέπει να ενημερώνονται με σαφήνεια και ολοκληρωμένα για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, την τυχαιοποίηση, καθώς και τον σκοπό και τον τρόπο διεξαγωγής της ΤΚΔ. Απαιτείται η **πληροφορημένη συναίνεση** (informed consent) των πασχόντων που υποδηλώνει πως επέλεξαν ελεύθερα να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή
 - ❑ Το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου και η εκτέλεση της μελέτης πρέπει να εξασφαλίζει την άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση κάθε προβλήματος, ακόμα και σε περιπτώσεις διπλά «τυφλής» μελέτης
-

Ηθικά ζητήματα

- Η απάντηση στο επιστημονικό ερώτημα μιας κλινικής δοκιμής πρέπει να βοηθάει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των μελλοντικών πασχόντων
 - Πριν 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
-

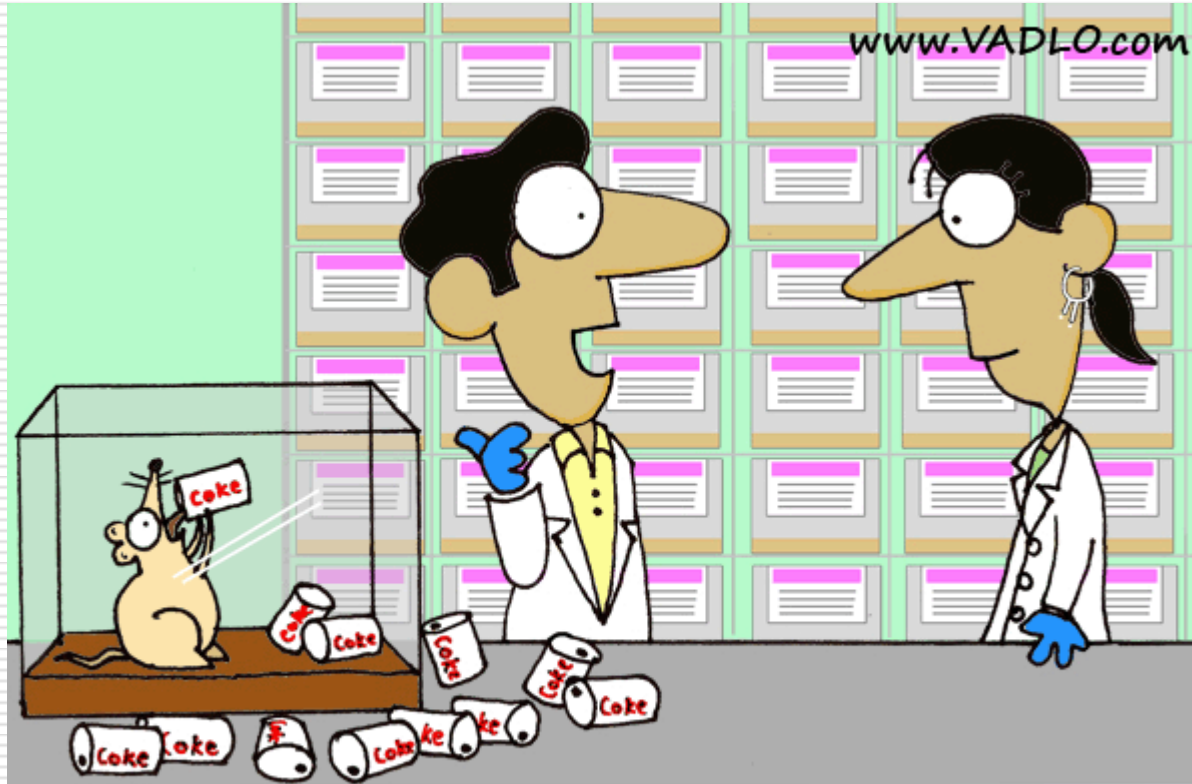
Ηθικά ζητήματα

- ❑ Η Διακήρυξη του Helsinki αναγνωρίζεται διεθνώς ως η βάση για τα ηθικά ζητήματα, τα οποία προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς
 - ❑ Η Διακήρυξη αυτή απαιτεί την ύπαρξη ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου, το οποίο πρέπει να περιγράφει τους ηθικούς προβληματισμούς που εμπλέκονται στη μελέτη, καθώς επίσης και αν είναι σύμφωνο με τις αρχές που περιγράφονται στη Διακήρυξη
 - ❑ Επιπλέον, το πρωτόκολλο θα πρέπει, εφόσον έχει ολοκληρωθεί, να δοθεί προς εκτίμηση, σχολιασμό, καθοδήγηση και, όπου είναι απαραίτητο, έγκριση σε μια ειδικά οριζόμενη επιτροπή διασφάλισης των ηθικών προδιαγραφών
-

Ηθικά ζητήματα



Ηθικά ζητήματα



“We received him from a lab in U.S.”

«Συμμόρφωση» συμμετεχόντων

- Αφορά τη λήψη των φαρμακευτικών σκευασμάτων και είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς μπορεί να μειώσει σημαντικά την εγκυρότητα μιας κλινικής δοκιμής
 - Οι συμμετέχοντες μπορούν να αποσυρθούν σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης χωρίς να υφίστανται συνέπειες
 - Αιτίες μη «συμμόρφωσης»: η λανθασμένη κατανόηση των οδηγιών, η δυσκολία συμμετοχής, οι παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής, η απογοήτευση από τη μη εμφάνιση θετικών αποτελεσμάτων και η προτίμηση σε άλλη θεραπευτική αγωγή
-

«Τυφλή» μέθοδος

- 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 που 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
 - Για να αποφευχθούν οι συνέπειες από τις υποκειμενικές προκαταλήψεις ή αντιδράσεις των πασχόντων ή των ιατρών, οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται κατά κανόνα με τρόπο «διπλά τυφλό» (double-blind study)
-

«Τυφλή» μέθοδος

- Είναι η μέθοδος κατά την οποία η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη
 - Απλά «τυφλή» μελέτη: η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη μόνο στους πάσχοντες
 - Διπλά «τυφλή» μελέτη: η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη τόσο στους πάσχοντες όσο και στους θεράποντες ιατρούς
 - Τριπλά «τυφλή» μελέτη: η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη στους πάσχοντες, στους θεράποντες ιατρούς και στους ερευνητές που εκτιμούν την έκβαση
 - Τετραπλή «τυφλή» μελέτη: η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη στους πάσχοντες, στους θεράποντες ιατρούς, στους ερευνητές που εκτιμούν την έκβαση και στους αναλυτές των δεδομένων
-

«Τυφλή» μέθοδος

- ❑ Ιδιαίτερα εάν το καταληκτικό σημείο είναι υποκειμενικό όπως π.χ. η ποιότητα ζωής, η ένταση του πόνου, οι ημέρες με αυτοκτονικό ιδεασμό κ.ά., τότε ενδέχεται οι πάσχοντες να τροποποιούν τη συμπεριφορά τους γνωρίζοντας τη θεραπευτική ομάδα στην οποία ανήκουν
- ❑ Για παράδειγμα, εάν οι πάσχοντες γνωρίζουν ότι λαμβάνουν τη νέα θεραπευτική αγωγή που πιστεύεται ότι είναι καλύτερη, τότε μπορεί να δηλώνουν περισσότερο χαρούμενοι μολονότι δεν είναι, να δηλώνουν λιγότερο πόνο ενώ ο πόνος δεν έχει μεταβληθεί

«Τυφλή» μέθοδος

- Ακόμη και ένα αντικειμενικό καταληκτικό σημείο όπως π.χ. η αρτηριακή πίεση μπορεί να επηρεαστεί εάν οι πάσχοντες γνωρίζουν τη θεραπευτική ομάδα στην οποία ανήκουν
 - Για παράδειγμα, εάν οι ασθενείς γνωρίζουν ότι λαμβάνουν τη νέα θεραπευτική αγωγή που πιστεύεται ότι είναι καλύτερη, τότε μπορεί να αισθάνονται περισσότερο ήρεμοι και ασφαλείς και η αρτηριακή τους πίεση να είναι μειωμένη
-

«Τυφλή» μέθοδος

- Εάν οι θεράποντες ιατροί γνωρίζουν την ομάδα στην οποία ανήκουν οι ασθενείς, τότε μπορεί υποσυνείδητα ή ακόμη και συνειδητά να επηρεάζουν την αντίληψη των ασθενών σχετικά με τα καταληκτικά σημεία
 - Οι ερευνητές που μετρούν τα καταληκτικά σημεία μπορεί να επηρεάζονται εάν γνωρίζουν την ομάδα στην οποία ανήκουν οι ασθενείς
-

Καταληκτικό σημείο

- Η μεταβλητή που θα συγκριθεί μεταξύ των δυο κατηγοριών του προσδιοριστή (π.χ. δυο φαρμακευτικές αγωγές), έτσι ώστε να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των δυο κατηγοριών
 - Πρέπει να είναι πλήρως συμβατό με τον σκοπό, τον σχεδιασμό και τη στατιστική μεθοδολογία της κλινικής μελέτης
-

Καταληκτικά σημεία

- Η επιλογή των κατάλληλων καταληκτικών σημείων αυξάνει την εγκυρότητα των κλινικών μελετών
 - Η λανθασμένη επιλογή μπορεί να οδηγήσει στην μη ανεύρεση μιας σχέσης, η οποία όμως στην πραγματικότητα υφίσταται
-

Καταληκτικά σημεία

□ Ιδανικά, πρέπει:

- Να μετρώνται με τον ίδιο τρόπο στις δυο ομάδες πασχόντων
 - Να μετρώνται με όσο το δυνατόν πιο «τυφλό» τρόπο
-

Καταληκτικά σημεία

- Όταν η μελέτη περιλαμβάνει και ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα παρακολούθησης για ένα καταληκτικό σημείο, τότε το διάστημα αυτό πρέπει να είναι επαρκές και για τις δυο ομάδες για την εκτίμηση τόσο των οφελών όσο και των κινδύνων
 - Για παράδειγμα, σε μια μελέτη συγκρίνεται μια «επιθετική» θεραπευτική παρέμβαση όπως η μεταμόσχευση μυελού των οστών με μια λιγότερο «επιθετική» όπως η φαρμακευτική αγωγή
 - Εάν το καταληκτικό σημείο είναι ο θάνατος μέσα στις πρώτες 30 ημέρες, τότε η φαρμακευτική αγωγή πιθανότατα θα βρεθεί πιο αποτελεσματική σε σχέση με την μεταμόσχευση. Η μέτρηση του θανάτου σε 3 έτη θα οδηγούσε σε αποτελέσματα με μικρότερο σφάλμα
-

Καταληκτικά σημεία

- ❑ Ημερολογιακά, το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα παρακολούθησης για ένα καταληκτικό σημείο πρέπει να είναι το ίδιο για τις δυο ομάδες
- ❑ Για παράδειγμα, εάν η θεραπεία A αρχίζει αμέσως μετά την τυχαιοποίηση, ενώ η θεραπεία B αρχίζει μετά από έναν μήνα, τότε μπορεί να εισέλθει σφάλμα στην μελέτη, καθώς η θεραπεία A εκτιμάται στους μήνες 0 έως και 12, ενώ η θεραπεία B εκτιμάται στους μήνες 1 έως και 13
- ❑ Εάν οι δυο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές στην πραγματικότητα, τότε εσφαλμένα:
 - Η θεραπεία B θα βρεθεί καλύτερη εάν η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στην αρχή και έπειτα μειώνεται
 - Η θεραπεία A θα βρεθεί καλύτερη εάν η θνητότητα αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου

Καταληκτικά σημεία

- Ένα καταληκτικό σημείο μπορεί να εμφανιστεί περισσότερες από μια φορές στους ασθενείς και επιπλέον μπορεί σε κάθε εμφάνισή του να λαμβάνει και μια αντίστοιχη βαθμολογία
 - Πρέπει να οριστεί ένα σαφές καταληκτικό σημείο, έτσι ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση και οι παρερμηνείες
 - Π.χ., στην επιληψία είναι δυνατόν να μετρηθεί τόσο ο αριθμός των επιληπτικών κρίσεων όσο και η έντασή τους. Ένα σαφές καταληκτικό σημείο θα μπορούσε να είναι η πρώτη εμφάνιση μιας σοβαρής επιληπτικής κρίσης
-

**Καταληκτικά
σημεία ή
εκβάσεις
(endpoints,
outcomes)**

**Πρωτεύοντα
(primary) στα οποία
επικεντρώνεται κατά
κύριο λόγο το
ενδιαφέρον των
ερευνητών και
υπάρχουν πάντοτε**

**Δευτερεύοντα
(secondary), τα
οποία είναι
υποδεέστερης
σημασίας και δεν
υπάρχουν πάντοτε**

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

- Η πλέον καθοριστική μεταβλητή που θα αποτελέσει το σημείο αναφοράς για τη σύγκριση δυο θεραπευτικών αγωγών
 - Για τον λόγο αυτόν, η επιλογή του είναι καθοριστικής σημασίας στις κλινικές μελέτες
-

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

- ❑ Μελέτες με λανθασμένα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία μπορεί να οδηγήσουν σε αμφιλεγόμενα ή ακόμη και σε λανθασμένα συμπεράσματα
 - ❑ Η επιλογή του πρέπει να έχει νόημα για τους ασθενείς, τους θεράποντες ιατρούς και τους ερευνητές
-

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

- ❑ Πρέπει πάντοτε να καθορίζεται στο πρωτόκολλο μιας μελέτης, πριν δηλαδή από την έναρξή της, καθώς με τον τρόπο αυτόν οι ερευνητές:
 - Μπορούν να καθορίσουν το ελάχιστο μέγεθος δείγματος (sample size) που απαιτείται για να αναδειχθεί μια συγκεκριμένη **κλινική** διαφορά μεταξύ των δυο θεραπευτικών αγωγών, με μια συγκεκριμένη στατιστική ισχύ (statistical power) που συνήθως είναι 80% ή 90%
 - Μπορούν να καθορίσουν τις στατιστικές δοκιμασίες για την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης
 - Δεν μπορούν να επιλέξουν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που τους διευκολύνει περισσότερο για την εύρεση μιας κλινικά σημαντικής σχέσης μετά το τέλος της μελέτης, γνωρίζοντας δηλαδή τα δεδομένα της μελέτης
-

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

- ❑ Πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:
 - Να είναι εύκολο στη διάγνωση ή στην παρατήρηση
 - Όσο το δυνατόν μικρότερο σφάλμα στην μέτρησή του
 - Η μέτρησή του να μην επηρεάζεται από τις θεραπευτικές αγωγές
-

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

□ Πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Να είναι κλινικά σημαντικό
 - Να ερμηνεύεται εύκολα
 - Να επιλέγεται πριν από την έναρξη της μελέτης
-

Σύνθετα καταληκτικά σημεία

- ❑ Επιλέγονται όταν οι ερευνητές θεωρούν ότι η παρέμβαση θα έχει επίδραση σε >1 σημεία, όπως π.χ.:
 - ❑ Ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος σε διαβητικούς τύπου II αποβλέπει στην μείωση τόσο των εγκεφαλικών όσο και των καρδιακών προσβολών
 - ❑ Η μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με σκληροδερμία αποβλέπει στη βελτίωση της αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας και στη μείωση της θνησιμότητας
 - ❑ Μια νέα φαρμακευτική αγωγή σε HIV ασθενείς αποβλέπει στην μείωση των ευκαιριακών λοιμώξεων
-

Σύνθετα καταληκτικά σημεία

- Στα προηγούμενα παραδείγματα, συνήθως επιλέγεται ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο όπως π.χ. ο χρόνος εμφάνισης της πρώτης έκβασης, με την έκβαση αυτή να περιλαμβάνει >1 συμβάντα όπως:
- Εγκεφαλικά επεισόδια και καρδιακές προσβολές στους διαβητικούς
- Βελτίωση αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας και εμφάνιση θανάτου στους μεταμοσχευθέντες με σκληροδερμία
- Οποιαδήποτε ευκαιριακή λοίμωξη στους HIV ασθενείς

Σύνθετα καταληκτικά σημεία

- ❑ Το σύνθετο καταληκτικό σημείο πρέπει να περιλαμβάνει >1 συμβάντα που:
 - Είναι παρόμοιας κλινικής σημασίας αναφορικά με την πάθηση
 - Εκφράζουν ένα κοινό βιολογικό μονοπάτι ή, αλλιώς, έχουν ένα κοινό βιολογικό υπόβαθρο
-

Σύνθετα καταληκτικά σημεία

- ❑ Σε μια μελέτη με συμμετέχοντες με υποψία εμφράγματος, ο προσδιοριστής είναι η στρεπτοκινάση και το placebo, καθώς πιστεύεται ότι η στρεπτοκινάση προλαμβάνει το έμφραγμα
 - ❑ Εντούτοις, ενδέχεται η στρεπτοκινάση να προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο
 - ❑ Στην περίπτωση αυτή, είναι λογικό το σύνθετο καταληκτικό σημείο να περιλαμβάνει τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, το εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα, καθώς θα ήταν εσφαλμένο να θεωρηθεί το έμφραγμα ως το μοναδικό καταληκτικό σημείο
-

Σύνθετα καταληκτικά σημεία

- Εάν το σύνθετο καταληκτικό σημείο περιλαμβάνει συμβάντα που δηλώνουν αρκετά διαφορετική κλινική σημασία (π.χ. θάνατος, νοσηλεία και ποιότητα ζωής), τότε η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη έως αδύνατη και να προκαλεί σύγχυση και παρερμηνείες
-

Απούσες τιμές

- ❑ Ιδανικά, τα καταληκτικά σημεία πρέπει να μετρώνται σε όλους τους πάσχοντες
 - ❑ Για τον λόγο αυτόν, στον σχεδιασμό μιας μελέτης πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχουν απούσες τιμές για τα καταληκτικά σημεία και ιδιαίτερα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που είναι και το πλέον καθοριστικό
-

Μέγεθος δείγματος

- ❑ Μια κλινική δοκιμή με περισσότερα άτομα από τον αναγκαίο αριθμό παραβιάζει τα ατομικά δικαιώματα των ασθενών
 - ❑ Μια κλινική δοκιμή με λιγότερα άτομα από τον αναγκαίο αριθμό παραβιάζει τα δικαιώματα των ασθενών στην κοινότητα
-

Μέγεθος δείγματος

- Είναι το ελάχιστο δείγμα που απαιτείται για να αναδειχθεί μια κλινικά σημαντική διαφορά ως στατιστικά σημαντική
 - Συμβάλλει στην αύξηση της αξιοπιστίας της κλινικής δοκιμής
-

Ανάλυση δεδομένων

- Η ανάλυση στηρίζεται στην αρχή που είναι γνωστή ως «ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία» (intention to treat analysis)
 - Σύμφωνα με την αρχή αυτή, μετά 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 τη χορήγηση της εξεταζομενης θεραπευτικής αγωγής ή ακολούθησαν τη θεραπευτική αγωγή της συγκριτικής ομάδας ελέγχου
 - Το ίδιο ακριβώς ισχύει και για τα άτομα που κατανεμήθηκαν τυχαία στη συγκριτική ομάδα ελέγχου
-

Ανάλυση δεδομένων

- Όταν οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι κλειστοί υπολογίζονται οι επιπτώσεις-ποσοστά
 - Όταν οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοιχτοί υπολογίζονται οι επιπτώσεις-πυκνότητες
 - Όταν η μελετώμενη έκβαση είναι ποσοτική μεταβλητή και όχι ποιοτική, τότε γίνεται σύγκριση των μέσων τιμών ή των διαμέσων
-

Ανάλυση δεδομένων

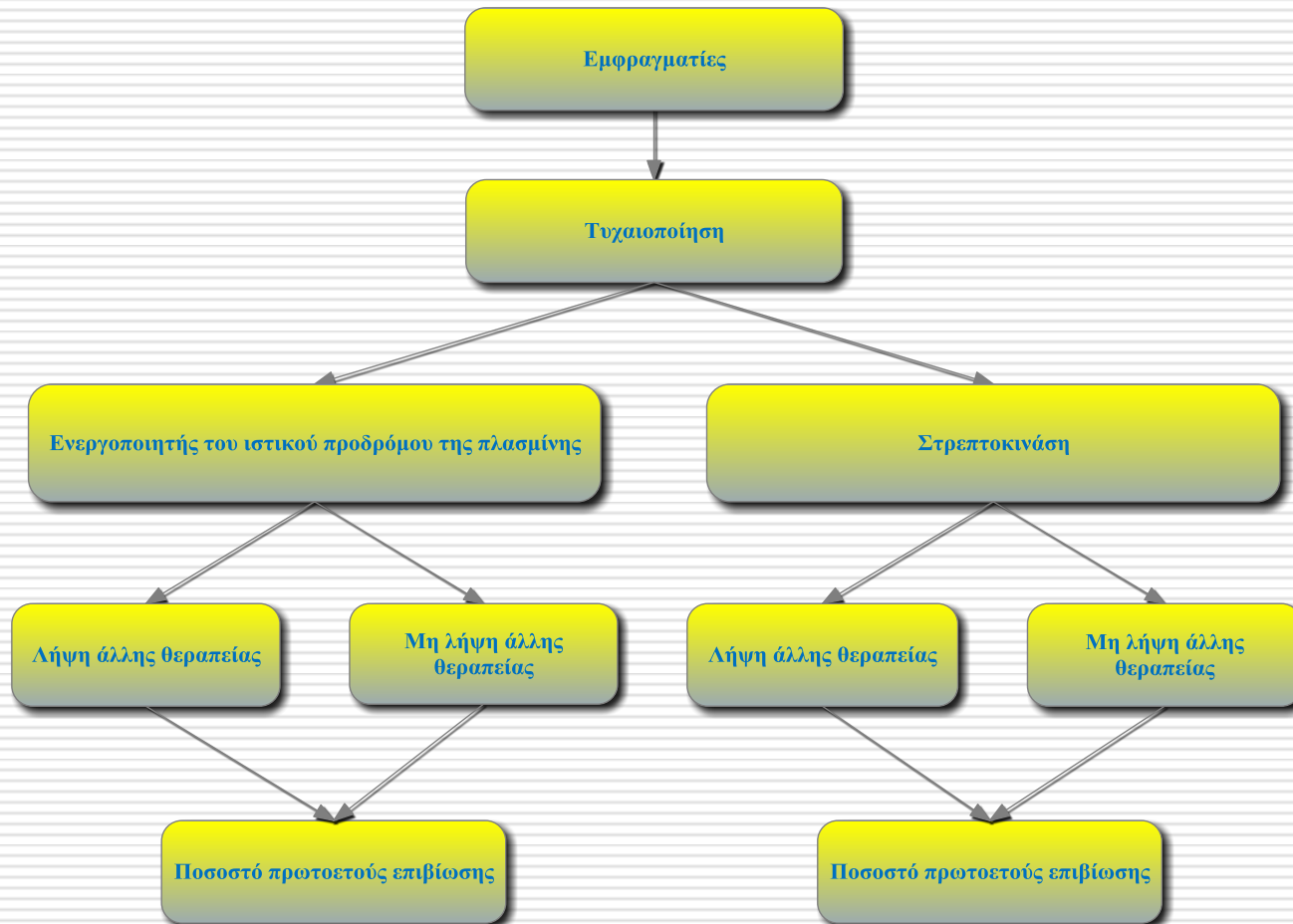
- ❑ Συνήθως, υπολογίζονται και τα ποσοστά επιβίωσης, οπότε κατασκευάζονται και οι αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης
 - ❑ Επιπλέον, κατασκευάζονται και οι αντίστοιχες καμπύλες θνητότητας ή θνησιμότητας
-

Ανάλυση δεδομένων

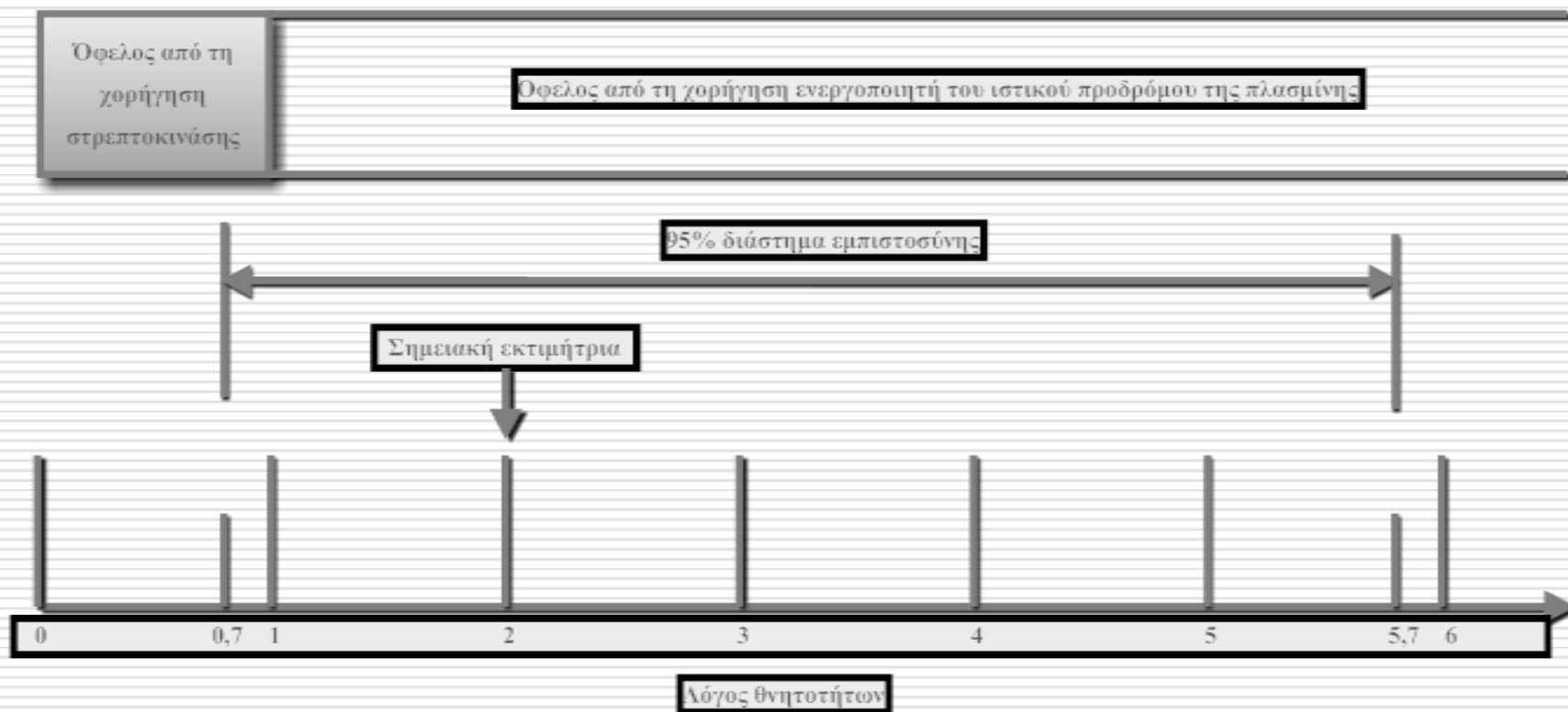
	Θεραπευτική αγωγή	
	Στρεπτοκινάση	Ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης
Θάνατοι	10	5
Αριθμός πασχόντων	135	135
Θνητότητα σε 30 ημέρες	10/135	5/135

$$\text{Λόγος θνητοτήτων} = 2$$

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της στρεπτοκινάσης έναντι του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης σε εμφραγματίες με βάση την αρχή που είναι γνωστή ως «ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία»

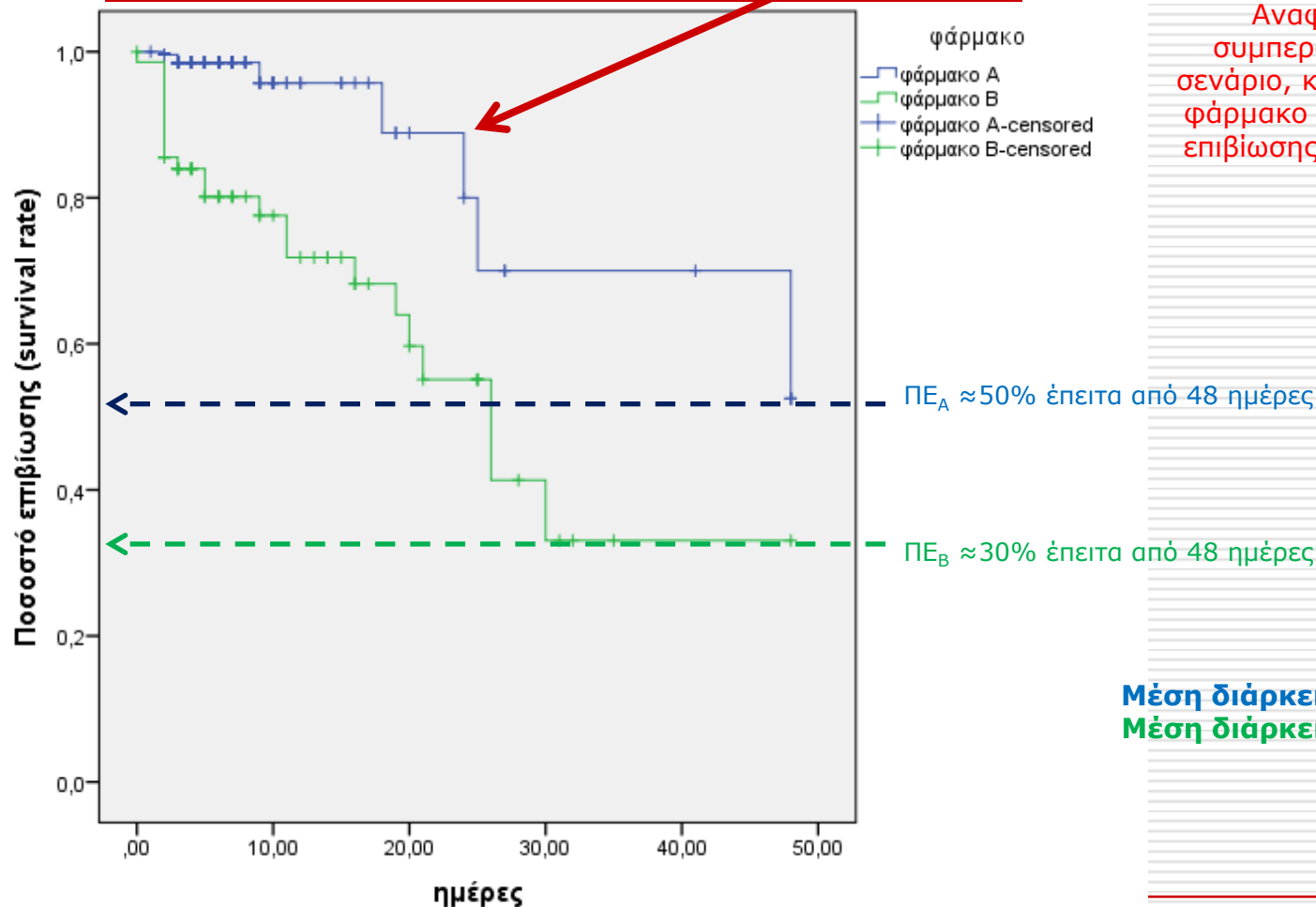


Ο λόγος των θνητοτήτων ($=2$) σε εμφραγματίες που χορηγήθηκε στρεπτοκινάση σε σχέση με εμφραγματίες που χορηγήθηκε ενεργοποιητής του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης ($= 0,7$ έως $5,7$)



Καμπύλες επιβίωσης με τη χρήση των ποσοστών επιβίωσης

Η καμπύλη που βρίσκεται πιο πάνω δεξιά αντιστοιχεί στο φάρμακο με την μεγαλύτερη επιβίωση



Αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων, είναι το ιδανικό σενάριο, καθώς και στις 48 ημέρες, το φάρμακο A έχει μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης σε σχέση με το φάρμακο B

Μέση διάρκεια επιβίωσης A = 39,8 ημέρες

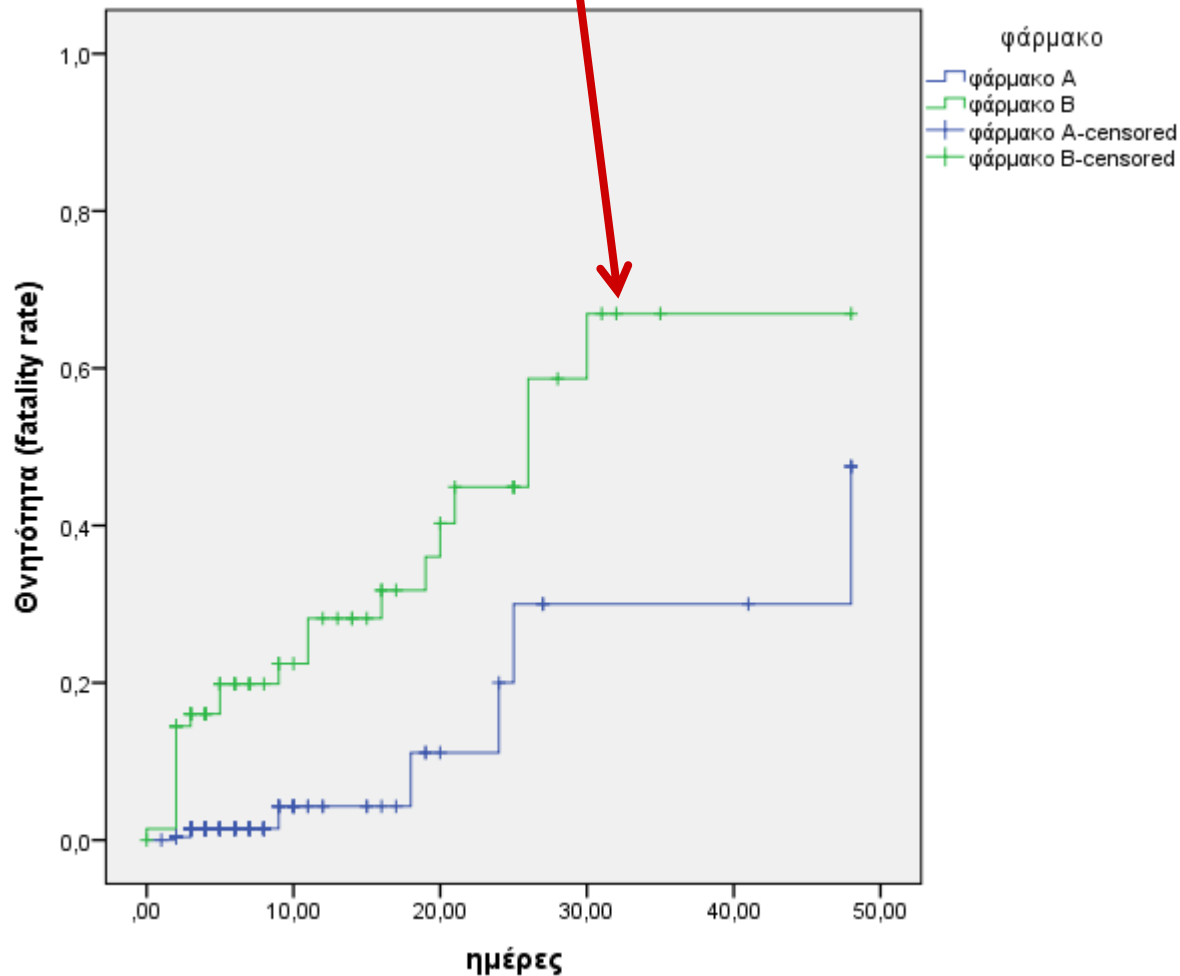
Μέση διάρκεια επιβίωσης B = 26,5 ημέρες

Τιμή $p = 0,013$

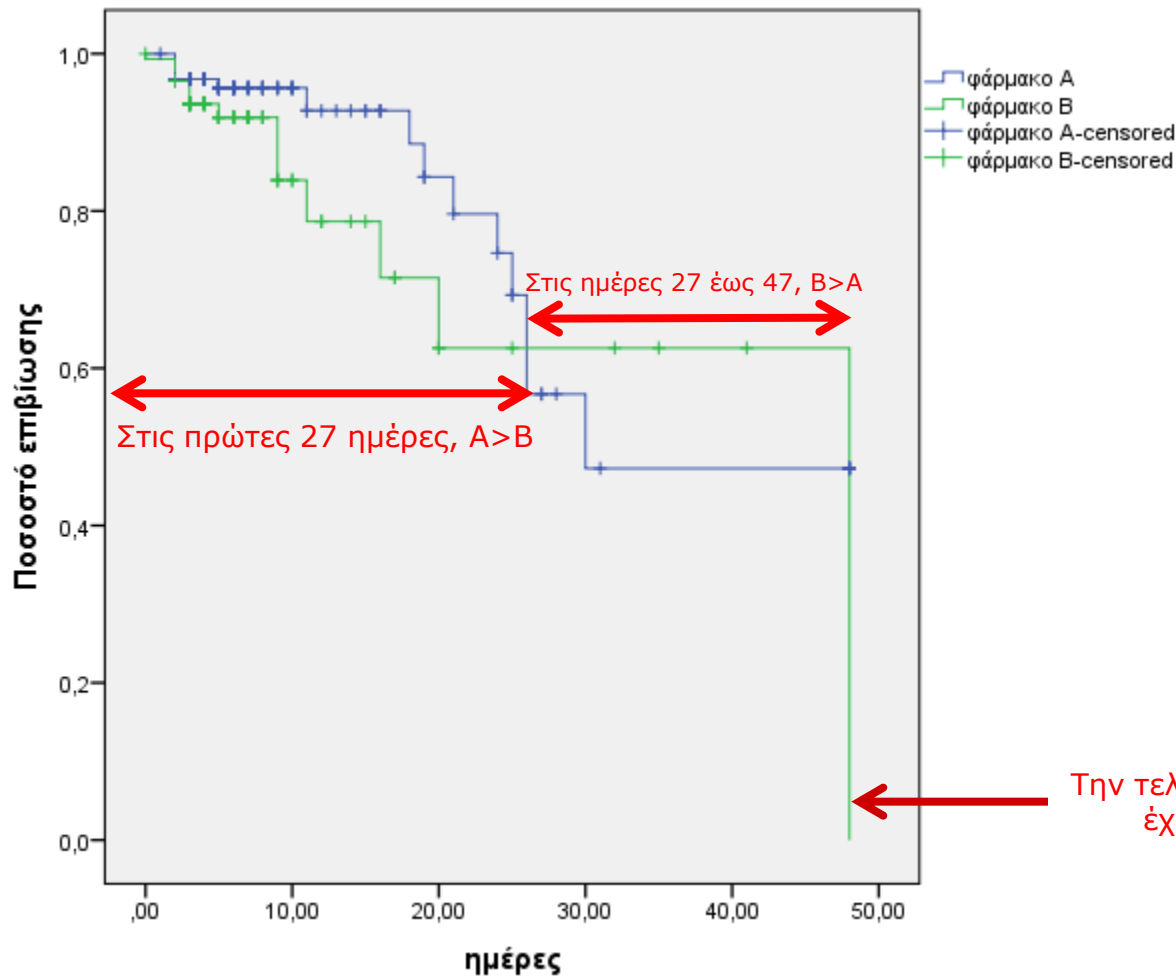
Καμπύλες επιβίωσης με τη χρήση των θνητοτήτων

$\text{θνητότητα} = 1 - \text{ποσοστό επιβίωσης}$

Η καμπύλη που βρίσκεται πιο πάνω αριστερά αντιστοιχεί στο φάρμακο με την μεγαλύτερη θνητότητα



Καμπύλες επιβίωσης με τη χρήση των ποσοστών επιβίωσης

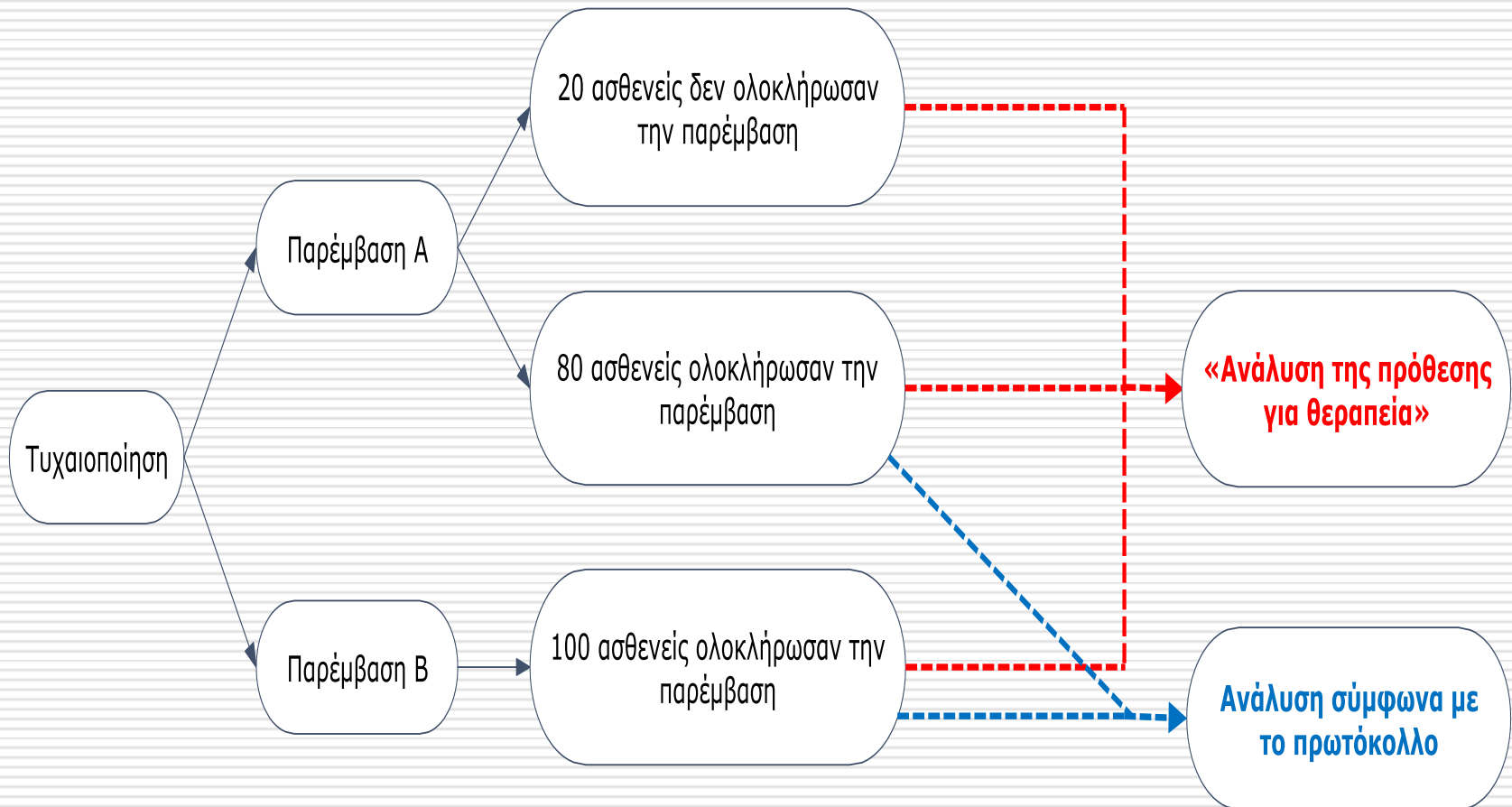


Αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων, είναι το χειρότερο σενάριο, καθώς οι δυο καμπύλες επιβίωσης τέμνονται, με αποτέλεσμα να εξαγονται διαφορετικά συμπεράσματα ανάλογα με το χρονικό διάστημα.

Μέση διάρκεια επιβίωσης A = 34,3 ημέρες
Μέση διάρκεια επιβίωσης B = 34,5 ημέρες
Τιμή $p = 0,14$

Την τελευταία ημέρα, A>B, καθώς με το B έχουν αποβιώσει όλοι οι ασθενείς

Ανάλυση δεδομένων



Αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία

1

|Επίπτωση στην ομάδα παρέμβασης – Επίπτωση στην ομάδα ελέγχου|

Αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία

- ❑ Εκφράζει τον αριθμό των ασθενών που θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία, έτσι ώστε να αποφευχθεί μια ανεπιθύμητη έκβαση σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα
 - ❑ Επιπλέον, εκφράζει την πιθανότητα να ωφεληθεί ένας συγκεκριμένος ασθενής από τη θεραπεία σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα
 - ❑ Για παράδειγμα, εάν σε μια κλινική δοκιμή, ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία ισούται με 20, τότε το φάρμακο θα πρέπει να χορηγηθεί σε 20 ασθενείς, έτσι ώστε να αποφευχθεί μια ανεπιθύμητη έκβαση σε έναν ασθενή στο χρονικό διάστημα που αφορά η μελέτη
 - ❑ Επιπλέον, κάθε ασθενής που λαμβάνει το φάρμακο έχει πιθανότητα 5% ($=1 \div 20$) να ωφεληθεί από το φάρμακο στο χρονικό διάστημα που αφορά η μελέτη
-

Θνητότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο	Θνητότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν το placebo	Αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία	Ερμηνεία	Αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
0	1	1	Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο επιβιώνουν και όλοι οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν το φάρμακο αποβιώνουν	Τέλεια
0,1	0,9	1,25	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, οι οχτώ επιβιώνουν λόγω του φαρμάκου, ο ένας θα αποβίωνε είτε λάμβανε το φάρμακο είτε όχι και ο ένας θα επιβίωνε είτε λάμβανε το φάρμακο είτε όχι	Πολύ καλή
0,3	0,8	2	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, οι πέντε επιβιώνουν λόγω του φαρμάκου, οι τρεις θα αποβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι και οι δυο θα επιβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι	Ικανοποιητική
0,3	0,4	10	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, ο ένας επιβιώνει λόγω του φαρμάκου, οι τρεις θα αποβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι και οι έξι θα επιβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι	Μικρή
0,8	0,9	10	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, ο ένας επιβιώνει λόγω του φαρμάκου, οι οχτώ θα αποβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι και ο ένας θα επιβίωνε είτε λάμβανε το φάρμακο είτε όχι	Μικρή

Κλινικές δοκιμές

Πλεονεκτήματα

- ❑ Δυνατότητα εξουδετέρωσης των συγχυτών (γνωστών και άγνωστων)
- ❑ Ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων
- ❑ Ιδανικό είδος μελέτης

Μειονεκτήματα

- ❑ Ηθικοί περιορισμοί
 - ❑ Μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων
 - ❑ Υψηλό κόστος
 - ❑ Μεγάλη χρονική διάρκεια
-

Ποιότητα κλινικών δοκιμών

- Σχεδιασμός
 - Πρωτόκολλο
 - Φόρμες συλλογής δεδομένων

 - Διεξαγωγή
 - Έλεγχος ποιότητας
 - Παρακολούθηση (monitoring)
 - Εξωτερική ιατρική αξιολόγηση

 - Αξιολόγηση και αναφορά αποτελεσμάτων
 - Ανάλυση
 - Εξαιρέσεις
 - Δημοσιεύσεις
-

Consolidated Standards of Reporting Trials: CONSORT

- Τίτλος
 - Περίληψη
 - Εισαγωγή
 - Μέθοδοι
 - Πρωτόκολλο
 - Τυχαιοποίηση
 - Μέθοδοι απόκρυψης θεραπευτικής ομάδας
 - Αποτελέσματα
 - Ροή συμμετεχόντων στη μελέτη και παρακολούθηση
 - Ανάλυση δεδομένων
 - Συζήτηση/σχόλια
-

CONSORT

- Πληροφορίες για την κλινική δοκιμή αναφορικά με:
 - Τον σχεδιασμό
 - Τη διεξαγωγή
 - Την ανάλυση δεδομένων
 - Τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων
-

CONSORT

- Τίτλος
 - Αναγνώριση της μελέτης ως τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής ή, αλλιώς, ως κλινικής δοκιμής

 - Περίληψη
 - Χρήση δομημένης περίληψης

 - Εισαγωγή
 - Καθορισμός σκοπού και ερευνητικών υποθέσεων
-

CONSORT

Πρωτόκολλο

- ❑ Μελετώμενος πληθυσμός σύμφωνα με τον σχεδιασμό, λαμβάνοντας υπόψη και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού
 - ❑ Προγραμματισμός παρεμβάσεων και χρονοδιάγραμμα
 - ❑ Πρωταρχικές εκβάσεις (primary outcomes) και δευτερεύουσες εκβάσεις (secondary outcomes)
 - ❑ Μαθηματικός τρόπος υπολογισμού μεγέθους δείγματος
 - ❑ Περιγραφή των μεθόδων στατιστικής ανάλυσης
 - ❑ Περιγραφή κανόνων διακοπής της δοκιμής που έχουν προκαθοριστεί κατά τον σχεδιασμό
-

CONSORT

Τυχαιοποίηση

- ❑ Περιγραφή μονάδας τυχαιοποίησης (άτομο, συρροή ατόμων, γεωγραφική μονάδα)
 - ❑ Μεθοδολογία τυχαιοποίησης
 - ❑ Μεθοδολογία απόκρυψης του μηχανισμού τυχαιοποίησης και του χρόνου τυχαιοποίησης
 - ❑ Μεθοδολογία διαχωρισμού μεταξύ των ερευνητών που δημιουργούν την τυχαιοποίηση και αυτών που την εκτελούν
-

CONSORT

Μέθοδοι απόκρυψης θεραπευτικής ομάδας (blinding)

- ❑ Περιγραφή μηχανισμού (π.χ. κάψουλες, δισκία κ.ά.)
 - ❑ Περιγραφή ομοιότητας στα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού σκευάσματος (π.χ. εμφάνιση, γεύση κ.ά.)
 - ❑ Περιγραφή του ελέγχου της απόκρυψης του μηχανισμού τυχαιοποίησης (διατήρηση κρυφού κατά τη διάρκεια της μελέτης και η χρονική στιγμή που έγινε διαθέσιμος)
 - ❑ Περιγραφή αποδείξεων για την επιτυχή απόκρυψη μεταξύ των ασθενών, των ατόμων που κάνουν την παρέμβαση, των αξιολογητών των τελικών εκβάσεων και των αναλυτών των δεδομένων
-

CONSORT

Ροή συμμετεχόντων στη μελέτη και παρακολούθηση

- Παρουσίαση της ροής των ασθενών στη μελέτη, των αριθμών στη διαδικασία της τυχαιοποίησης, των παρεμβάσεων και των μετρήσεων για κάθε ομάδα
 - Ανάλυση σύμφωνα με την πρόθεση για θεραπεία: ανάλυση σύμφωνα με την τυχαιοποίηση και όχι σύμφωνα με τη θεραπευτική παρέμβαση που έλαβαν τελικά με πλήρη συμμόρφωση οι ασθενείς
-

Διαθέσιμοι ασθενείς

Δεν τυχαιοποιήθηκαν (n=...)
Λόγοι (n=...)

Τυχαιοποίηση

Έλαβαν τη θεραπεία A (n=...)
Δεν έλαβαν τη θεραπεία A (n=...)

Παρακολουθήθηκαν (n=...)
Χρόνος πρωταρχικής έκβασης (n=...)

Αποσύρθηκαν (n=...)
Αποτυχία θεραπείας (n=...)
Απώλειες παρακολούθησης (n=...)

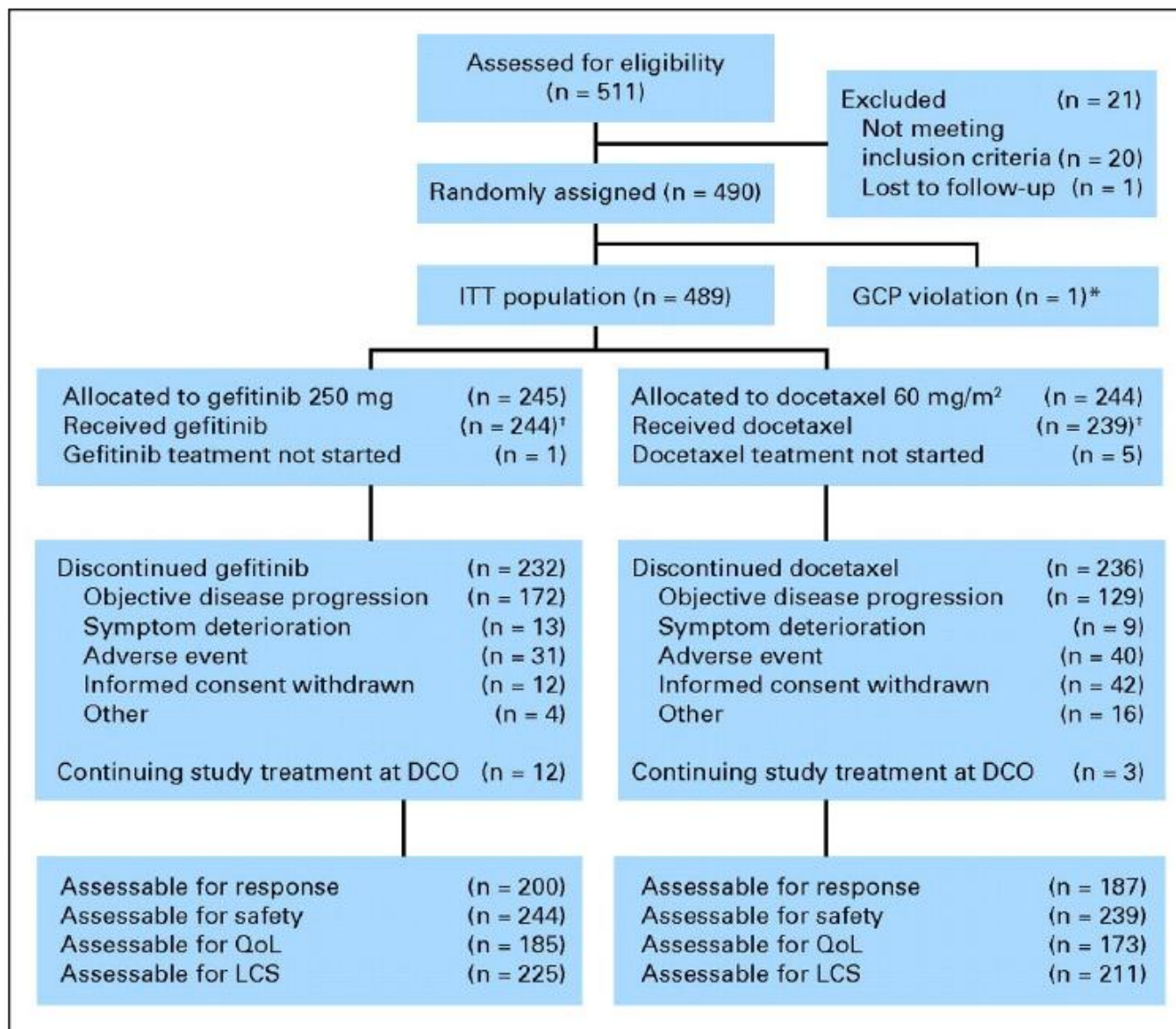
Ολοκλήρωσαν τη μελέτη (n=...)

Έλαβαν τη θεραπεία B (n=...)
Δεν έλαβαν τη θεραπεία B (n=...)

Παρακολουθήθηκαν (n=...)
Χρόνος πρωταρχικής έκβασης (n=...)

Αποσύρθηκαν (n=...)
Αποτυχία θεραπείας (n=...)
Απώλειες παρακολούθησης (n=...)

Ολοκλήρωσαν τη μελέτη (n=...)



CONSORT

Ανάλυση δεδομένων

- ❑ Περιγραφικά μέτρα
 - ❑ Παρουσίαση αποτελεσμάτων και σε απόλυτους αριθμούς όταν είναι δυνατόν (π.χ., 10/20 και όχι μόνο 50%)
 - ❑ Μέτρα σχέσης και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης
 - ❑ Εφαρμογή πολυμεταβλητής ανάλυσης όπου είναι απαραίτητο για την εξουδετέρωση των συγχυτών
 - ❑ Περιγραφή αποκλίσεων από το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής
-

CONSORT

Συζήτηση/σχόλια

- ❑ Ερμηνεία των αποτελεσμάτων, λαμβάνοντας υπόψη το τυχαίο και το συστηματικό σφάλμα
 - ❑ Γενικότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων λαμβάνοντας υπόψη την υπάρχουσα ένδειξη
 - ❑ Λογικά επιχειρήματα, συμπεράσματα και συνέπειες
 - ❑ Πλεονεκτήματα και αδυναμίες
-

Consolidated Standards of Reporting Trials: CONSORT

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses

Section/Topic	Item No	Checklist item
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines

Section/Topic	Item No	Checklist item
Methods		
Randomisation		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding		
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods		
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses

Section/Topic	Item No	Checklist item
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)

Section/Topic	Item No	Checklist item
---------------	---------	----------------

Discussion

Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
-------------	----	--

Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
------------------	----	---

Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
----------------	----	---

Other information

Registration	23	Registration number and name of trial registry
--------------	----	--

Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
----------	----	---

Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders
---------	----	---

Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial

Lalit Kalra, Saddif Irshad, John Hodsoll, Matthew Simpson, Martin Gulliford, David Smithard, Anita Patel, Irene Rebollo-Mesa, on behalf of the STROKE-INF Investigators*

Summary

Background Post-stroke pneumonia is associated with increased mortality and poor functional outcomes. This study assessed the effectiveness of antibiotic prophylaxis for reducing pneumonia in patients with dysphagia after acute stroke.

Methods We did a prospective, multicentre, cluster-randomised, open-label controlled trial with masked endpoint assessment of patients older than 18 years with dysphagia after new stroke recruited from 48 stroke units in the UK, accredited and included in the UK National Stroke Audit. We excluded patients with contraindications to antibiotics, pre-existing dysphagia, or known infections, or who were not expected to survive beyond 14 days. We randomly assigned the units (1:1) by computer to give either prophylactic antibiotics for 7 days plus standard stroke unit care or standard stroke unit care only to patients clustered in the units within 48 h of stroke onset. We did the randomisation with minimisation to stratify for number of admissions and access to specialist care. Patient and staff who did the assessments and analyses were masked to stroke unit allocation. The primary outcome was post-stroke pneumonia in the first 14 days, assessed with both a criteria-based, hierarchical algorithm and by physician diagnosis in the intention-to-treat population. Safety was also analysed by intention to treat. This trial is closed to new participants and is registered with isrctn.com, number ISRCTN37118456.

Findings Between April 21, 2008, and May 17, 2014, we randomly assigned 48 stroke units (and 1224 patients clustered within the units) to the two treatment groups: 24 to antibiotics and 24 to standard care alone (control). 11 units and seven patients withdrew after randomisation before 14 days, leaving 1217 patients in 37 units for the intention-to-treat analysis (615 patients in the antibiotics group, 602 in control). Prophylactic antibiotics did not affect the incidence of algorithm-defined post-stroke pneumonia (71 [13%] of 564 patients in antibiotics group vs 52 [10%] of 524 in control group; marginal adjusted odds ratio [OR] 1.21 [95% CI 0.71–2.08], $p=0.489$, intraclass correlation coefficient [ICC] 0.06 [95% CI 0.02–0.17]. Algorithm-defined post-stroke pneumonia could not be established in 129 (10%) patients because of missing data. Additionally, we noted no differences in physician-diagnosed post-stroke pneumonia between groups (101 [16%] of 615 patients vs 91 [15%] of 602, adjusted OR 1.01 [95% CI 0.61–1.68], $p=0.957$, ICC 0.08 [95% CI 0.03–0.21]). The most common adverse events were infections unrelated to post-stroke pneumonia (mainly urinary tract infections), which were less frequent in the antibiotics group (22 [4%] of 615 vs 45 [7%] of 602; OR 0.55 [0.32–0.92], $p=0.02$). Diarrhoea positive for *Clostridium difficile* occurred in two patients (<1%) in the antibiotics group and four (<1%) in the control group, and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation occurred in 11 patients (2%) in the antibiotics group and 14 (2%) in the control group.

Interpretation Antibiotic prophylaxis cannot be recommended for prevention of post-stroke pneumonia in patients with dysphagia after stroke managed in stroke units.

Funding UK National Institute for Health Research.

Introduction

Post-stroke pneumonia occurs in 10% of patients after an acute stroke, and is associated with a trebled increase in mortality.^{1–3} Dysphagia, which occurs in 50–55% of patients after a stroke, is an important risk factor for post-stroke pneumonia; the prevalence of post-stroke pneumonia in patients with dysphagia is 16–19%, compared with 2–8% prevalence in those without dysphagia.⁴ Prophylactic antibiotics might decrease the

risk of post-stroke pneumonia,⁵ mortality, and disability in such patients but could also increase antibiotic-related infections.⁶

Pooled data from 506 stroke patients⁵ showed a 14% reduction in all infections with prophylactic antibiotics but their effectiveness in reducing post-stroke pneumonia, mortality, and disability was equivocal. Findings from the Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS)⁷ showed a significant reduction in infections with

Published Online

September 4, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00126-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00126-9)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00127-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00127-0)

*Listed at end of report

Department of Basic and Clinical Neurosciences (Prof L Kalra PhD, S Irshad MSc), King's Clinical Trials Unit, Biostatistics Department, (J Hodsoll PhD, I Rebollo-Mesa PhD), and Centre for the Economics of Mental and Physical Health (Prof A Patel PhD), Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, King's College London, London, UK; UK Joint Clinical Trials Office, The King's Health Partners, Guy's and St Thomas' Hospital, London, UK (M Simpson MSc); Division of Health and Social Care Research, Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London, London, UK (Prof M Gulliford FRCP); University of Kent, Canterbury, UK (D Smithard FRCP); and UK and NIHR Biomedical Research Centre for Mental Health, South London and Maudsley NHS Foundation Trust and Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK (J Hodsoll)

Correspondence to:

Prof Lalit Kalra, Department of Basic and Clinical Neurosciences, Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, King's College London, London SE5 8AF, UK
lalit.kalra@kcl.ac.uk

Περίληψη: συνοπτική παρουσίαση των σημαντικότερων σημείων της μελέτης

Εισαγωγή: συνοπτική παρουσίαση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας

Προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και δυσφαγία για την αποφυγή εμφάνισης της πνευμονίας

- ❑ Κλινική δοκιμή, καθώς ο μελετώμενος πληθυσμός περιλαμβάνει πάσχοντες με εγκεφαλικό επεισόδιο και δυσφαγία και διερευνάται η αποτελεσματικότητα της προληπτικής χορήγησης αντιβιοτικών για την αποφυγή εμφάνισης της πνευμονίας
 - ❑ Προσδιοριστής: προληπτική ή όχι χορήγηση αντιβιοτικών
 - ❑ Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: εμφάνιση πνευμονίας
-

Evidence before this study

We searched PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, and ISRCTN.org for trials of any design of prophylactic or preventive antibiotics in patients with acute stroke (any setting). We identified one observational study, and two completed randomised clinical trials and three in progress, which showed that first, post-stroke pneumonia was common and associated with high mortality, and second, effectiveness of prophylactic antibiotics was equivocal. Our updated search of the scientific literature in October, 2014, showed five completed trials pooled in a Cochrane meta-analysis (published in 2012), which showed that preventive antibiotics reduced infections (relative risk [RR] 0.58, 95% CI 0.43–0.79) but had little effect on mortality (0.85, 0.47–1.51) and dependence (0.67, 0.32–1.43). Since the review, the Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS) in 2538 patients showed that intravenous ceftriaxone given for 4 days reduced infections but did not improve functional outcomes at 3 months (published in 2015). In addition to the study reported in this paper, a trial is in progress (STRAWINSKI [NCT01264549]), comparing procalcitonin-guided antibiotic treatment with standard care in 230 patients. This study has completed recruitment but the findings have not yet been reported.

Added value of this study

Published studies include 30–40% of patients with mild strokes and no dysphagia, for whom the risk of aspiration and the benefit of prevention are low. Many studies did not control either for the quality of stroke unit care (known to reduce

ceftriaxone but no effect on functional outcome scores. These studies were heterogeneous in size; some included patients with mild strokes and low risk of post-stroke pneumonia, some were not controlled for quality of stroke care (which is known to reduce post-stroke pneumonia), and only PASS has assessed the incidence of *Clostridium difficile* toxin (CDT)-positive diarrhoea. Existing guidelines do not lend support to the use of prophylactic antibiotics in patients who have had a stroke.⁹ Therefore, the aim of our study was to assess the effectiveness of prophylactic antibiotics for reducing incidence of post-stroke pneumonia, mortality, and admissions to hospital, and improving functional outcome in patients after acute stroke with dysphagia.

Methods**Study design and participants**

In this prospective, multicentre, cluster-randomised, open-label controlled trial with masked endpoint assessment (STROKE-INF), we randomly assigned 48 UK stroke units (1:1) to give patients either prophylactic antibiotics for 7 days plus standard stroke unit care or standard stroke unit care only. We invited stroke units to complete the Expression of Interest forms through the

post-stroke pneumonia) or allow for the variations in local antibiotic policies (which determine choice of agent in clinical settings). Only PASS assessed the incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea, an important issue in antibiotic stewardship. Detection bias in previous studies was minimised by masked adjudication to reduced false-positive diagnoses of post-stroke pneumonia. This method does not adjust for false-negative disease missed on initial assessment. Finally, the confounding effect of higher mortality on length-of-stay comparisons was not adjusted in previous studies. This study included only patients at high risk of aspiration managed on specialist stroke units. It allowed for local antibiotic policies to be followed rather than prescribe a specific antimicrobial. A criteria-driven algorithm for diagnosis of post-stroke pneumonia applied to the whole dataset masked to allocation, thus minimising both false-positive and false-negative diagnoses. Comparisons of admissions to hospital were undertaken with death as a competing risk. The study showed that prophylactic antibiotics do not reduce post-stroke pneumonia, mortality, or dependence but might increase the length of hospital stay and poor outcomes in patients after acute stroke with dysphagia who are managed on specialist stroke units.

Implications of all the available evidence

Evidence is against the routine use of antibiotics for prophylaxis against post-stroke pneumonia and suggests judicious use in stroke patients managed on stroke units, even if at high aspiration risk.

Συμπέρασμα

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των πασχόντων

Ηθικά ζητήματα

Σε περιοδικά υψηλής ποιότητας παρουσιάζεται μια συνοπτική συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

Παρουσιάζεται η προστιθέμενη αξία της παρούσας μελέτης

Στην τελευταία παράγραφο της Εισαγωγής παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης

Στη Μεθοδολογία παρουσιάζεται αναλυτικά ο σχεδιασμός της μελέτης, έτσι ώστε να μπορεί να επαναληφθεί από άλλους ερευνητές

Τυχαιοποίηση

Τυχαιοποίηση

Τυφλή μέθοδος

Τυφλή μέθοδος ως προς την έκβαση

Διεξαγωγή της μελέτης

Randomisation and masking

We did the randomisation using a minimisation algorithm,¹¹ stratifying centres for number of stroke admissions per year and proportion admitted directly to specialist care. Randomisation was computer generated and done away from the trial office.

Patients, research staff obtaining data, and statisticians undertaking analyses of the outcome data were unaware of stroke unit allocation. Baseline data were obtained by Clinical Research Network staff who were not involved in patient care. Detection bias for the primary outcome between groups was minimised by a criteria-based algorithm for diagnosis of post-stroke pneumonia, applied blind to the whole dataset. Mortality and functional status at 90 days were assessed by trial office researchers masked to allocation. The statistical analysis plan was written without knowledge of outcome data.

Procedures

All patients received recommended care for dysphagia.⁹ Antibiotic choice at intervention centres conformed to local antibiotic policy, but amoxicillin or co-amoxiclav, together with clarithromycin for 7 days were recommended if no restrictions applied.¹² Antibiotics were initiated within 48 h of symptom onset at a dose and by a route according to local guidelines. Physicians were allowed to treat suspected infections with additional antibiotics.

Patient characteristics were recorded on enrolment. We assessed stroke severity with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), scores ranging from 0 (no neurological deficit or stroke) to 42 (severe deficit), at baseline and 14 days or discharge. Dysphagia-trained nursing staff assessed swallowing using the standard bedside swallowing assessment test consisting of measuring levels of consciousness, oromotor function, and consumption of water or food.¹³ Respiratory rate, temperature, chest symptoms and signs, white blood cell counts, and C-reactive protein were recorded at baseline, 2, 4, 7, 10, and 14 days by the treating clinician. Local guidelines for investigations were adhered to for suspected post-stroke pneumonia. We assessed mortality, functionality, and quality of life on day 90, and physician-diagnosed new pneumonia from day 15 to day 90. Stroke severity was measured at baseline, day 7, and day 14 (or at discharge if earlier than 14 days). We measured liver and renal enzymes (and did other laboratory tests) at baseline, 2, 7, 10, and 14 days.

Patients in hospitals in the UK are routinely screened for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and CDT if they develop diarrhoea. We defined *C. difficile* infection as diarrhoea in combination with a positive CDT test and ascertained the diagnosis with hospital infection surveillance records for 1 month after intervention. We defined MRSA colonisation as new positive isolates between hospital admission and discharge.

Outcomes

The primary outcome was post-stroke pneumonia, determined by a statistician masked to allocation, using a criteria-based hierarchical algorithm. Additionally, a diagnosis of pneumonia made by the local treating physician was also recorded as a co-primary outcome. The algorithm was derived from criteria for pneumonia from the Centres for Disease Control and Prevention¹⁴ that assess eight clinical or laboratory findings at six timepoints (baseline, 2, 7, 10, and 14 days) for (1) patient's temperature of at least 37.5°C or higher on two consecutive measurements or one measurement of 38.0°C or higher and (2) a respiratory rate of 20 breaths per min or more, or cough and breathlessness, or purulent sputum, and (3) a white blood cell count that is higher than $11.0 \times 10^9/L$, or chest infiltrates on radiograph, or positive sputum culture or microbiology, or positive blood culture.

Secondary clinical endpoints included NIHSS score at 14 days, death at 14 and 90 days, functional outcome at 90 days defined by the modified Rankin Scale (mRS) which ranges from 0 (no symptoms) to 6 (death), CDT-positive diarrhoea, MRSA colonisation, health-related quality of life measured at 90 days with the five domains of the European Quality of Life (EuroQoL) scale, physician-diagnosed new pneumonia at baseline, 2, 7, 10, and 14 days, length of stay in hospital, and time to death.

As well as being outcomes, physician-diagnosed post-stroke pneumonia, CDT diarrhoea, and MRSA colonisation were serious adverse events that required obligatory reporting to the trial office. We also recorded stroke extension, gastrointestinal bleed, cardiac events, increased liver or renal enzymes, and transfer to intensive care as serious adverse events.

Statistical analysis

In a pooled analysis of 881 patients,⁹ post-stroke pneumonia occurred in 87 (22%) of 400 patients with dysphagia and in 29 (6%) of 491 without dysphagia. We calculated that ten clusters of 40 patients each would give 80% power to detect an absolute difference between 22% and 10%, with an intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.05.¹⁵ We recalculated the sample size to decrease cluster size, and increase the number of centres because of slow recruitment. We set a recruitment target of 1450 to allow an attrition rate of 25%; the actual attrition rate was 3%, which needed 1200 participants. Results from a post-hoc power analysis suggest that, taking into account the actual missing rate, reported ICC, and average cluster size, this study would have been powered to detect an absolute difference between control and treatment groups of 10–5%, with 80% power and a two-sided 5% type I error.

Primary and safety analyses were intention to treat. We used a generalised mixed model with post-stroke pneumonia as the primary outcome to account for patients nested within centres; details for the calculation of post-stroke pneumonia are provided in the appendix. A

Καταληκτικά σημεία ή εκβάσεις

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Στατιστική ανάλυση

Υπολογισμός ελάχιστου μεγέθους δείγματος (power analysis)

Intention to treat analysis

Η πιθανότητα εξόδου από το νοσοκομείο είναι μικρότερη κατά 0,82 φορές (ή κατά 18%) στους πάσχοντες που έλαβαν αντιβιοτικά σε σχέση με τους πάσχοντες που δεν έλαβαν. Η πιθανότητα εξόδου στους πάσχοντες που δεν έλαβαν αντιβιοτικά (διακεκομμένη γραμμή) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τους πάσχοντες που έλαβαν (συνεχής γραμμή).

Η θνησιμότητα στους πάσχοντες που έλαβαν αντιβιοτικά (συνεχής γραμμή) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τους πάσχοντες που δεν έλαβαν (διακεκομμένη γραμμή).

Ο κίνδυνος θανάτου είναι μεγαλύτερος κατά 1,33 φορές (ή κατά 33%) στους πάσχοντες που έλαβαν αντιβιοτικά σε σχέση με τους πάσχοντες που δεν έλαβαν.

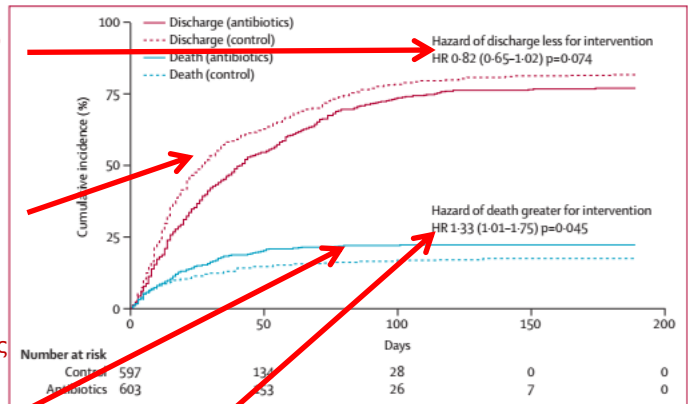


Figure 2: Cumulative incidence of time to hospital discharge and time to death. HR=hazard ratio.

for differential statistical dependencies for patients within centres versus between centres.

We did subgroup analyses for the primary outcome as specified in the protocol. These included assessment of the effectiveness of antibiotic prophylaxis according to age (<80 years vs ≥80 years), baseline stroke severity on the NIHSS scale (0–5, 6–15, 16–25, 26–42), thrombolysis, pre-morbid stroke mRS (0–2 vs 3–5) and centre ranking (higher or lower than the national median). We did sensitivity analyses using more liberal thresholds for temperature, and also using physician-defined post-stroke pneumonia, which takes into account subjective patient assessment. We analysed antibiotic use in both groups to assess crossover of intervention and analysed outcomes in patients receiving 1, 3, or more than 3 days of antibiotics in both groups. Baseline characteristics and outcomes were summarised by treatment group. Analyses were done with R version 3.0⁹⁹ of Stata software (StataCorp 2009, Stata Statistical Software Release 11, College Station, TX, USA). Trial data were verified against source data by a monitor from the King's Healthcare Partners Clinical Trials Office. This trial is registered with isrctn.com, number ISRCTN37118456.

Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Between April 21, 2008, and May 17, 2014, we randomly assigned 48 stroke units (and 1224 patients clustered within the units) to the two treatment groups: 24 to antibiotics and 24 to standard care alone (control; figure 1). 11 units and seven patients withdrew after randomisation before 14 days (withdrawn patients did not receive any

treatment), leaving 1217 patients in 37 units for the intention-to-treat analysis (615 in the antibiotics group and 602 in the control group). No patients were lost to follow-up at the primary endpoint; two patients in the antibiotic group withdrew consent and 16 (3%) in the control group and 18 (3%) in the antibiotic group were not contactable for the 90 day follow-up.

Baseline demographic characteristics, risk factor profiles, and stroke severity are in table 1. 1216 (>99%) of 1217 patients had a definitive stroke diagnosis, 1091 (90%) of whom had cerebral infarction and 125 (10%) had cerebral haemorrhage. Thrombolytic therapy was given to 397 (36%) of 1091 patients with cerebral infarction. The median NIHSS score at randomisation was 15 (IQR 9–20) and 298 (25%) patients had nasogastric tubes. Prophylactic antibiotics were given to nearly all those in the antibiotics group, most of whom received the recommended regimen. 144 (24%) of 602 patients in the control group received any antibiotic at least once in the first week for proven infections and 63 (10%) for pyrexia of undefined cause (table 1).

At 14 days, post-stroke pneumonia was diagnosed by algorithm in 123 (11%) of 1088 patients (table 2). A definitive diagnosis could not be established in 129 (10%) patients because of missing data (appendix). No significant differences were apparent between any of the subcomponents of the algorithm (appendix). Prophylactic antibiotics did not reduce the incidence of algorithm-diagnosed post-stroke pneumonia, even after we adjusted the results for patient, stroke, and centre characteristics (marginal adjusted OR 1.21 [95% CI 0.71–2.08], p=0.489; ICC 0.06 [95% CI 0.02–0.17]; table 2). The incidence of physician-diagnosed post-stroke pneumonia at 14 days was higher (occurring in 192 [16%] of 1217 patients), but again no differences were noted between the two treatment groups (marginal adjusted OR 1.01 [95% CI 0.61–1.68], p=0.957; ICC 0.08 [95% CI 0.03–0.21]; table 2). We assessed the agreement between post-stroke pneumonia diagnosed by algorithm and diagnosed by physician in the 1088 patients with data available. Post-stroke pneumonia was judged absent or present by both in 885 (81%) patients, present on algorithm only in 75 (7%), and present on physician diagnosis only in 128 (12%) (agreement: actual 0.81, expected 0.76; κ 0.22 [95% CI 0.14–0.29]).

Sensitivity analyses with more liberal criteria for temperature, physician-defined post-stroke pneumonia, duration of antibiotic use, and different outcome assumptions for the 10% of patients missing a diagnosis did not show significant differences in outcomes between patients in the control group and the antibiotics group (appendix).

All-cause mortality occurred in 118 (10%) of 1183 patients at 14 days and 342 (29%) of 1181 patients at 90 days; we noted no differences in mortality rates between treatment groups. There were no differences in the percentage of patients with good functional outcomes (mRS 0–2) but

Αποτελέσματα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονίας είναι μεγαλύτερος κατά 1,21 φορές (ή κατά 21%) στους πάσχοντες που έλαβαν αντιβιοτικά σε σχέση με τους πάσχοντες που δεν έλαβαν

Αποτελέσματα για δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Αποτελέσματα

Flow diagram of the trial

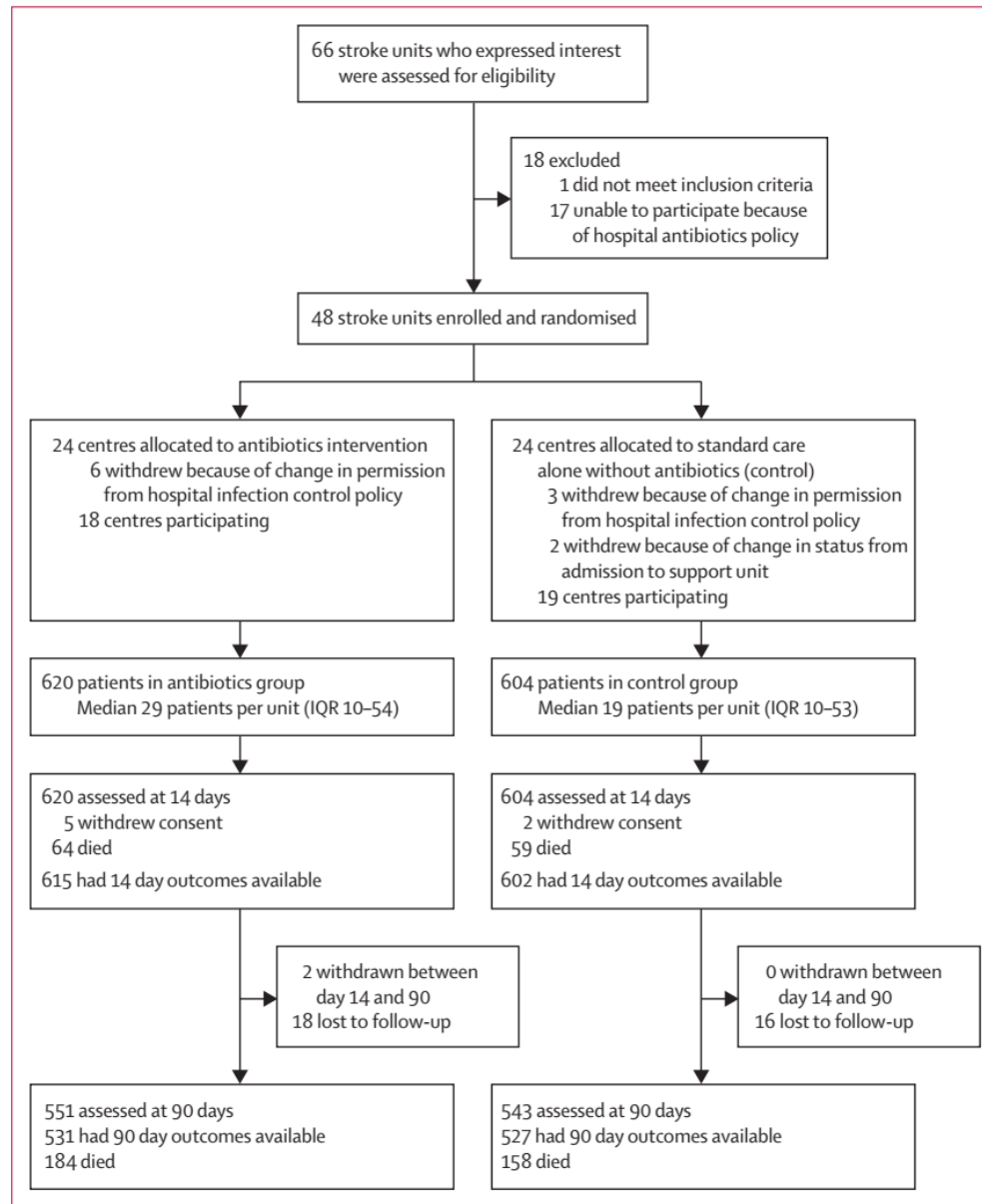


Figure 1: Trial profile

Πάντοτε παρουσιάζεται ένας πίνακας με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πασχόντων στις συγκρινόμενες ομάδες στην έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Με τον τρόπο αυτόν, οι αναγνώστες αντιλαμβάνονται τις πιθανές διαφορές ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες

	Antibiotics group (n=615)	Control group (n=602)
Age (years)	77.7 (11.9)	78.0 (12.2)
Missing data	0	1 (0.2%)
Sex		
Male	265 (43%)	258 (43%)
Female	347 (56.5%)	343 (56.8%)
Missing data	3 (0.5%)	1 (0.2%)
Type of stroke		
Ischaemic	546 (89%)	545 (91%)
Haemorrhagic	69 (11%)	56 (9%)
Missing data	0	1 (0.2%)
Thrombolysis	192 (31%)	205 (34%)
Missing data	0	3 (0.5%)
Nasogastric tube	164 (27%)	134 (22%)
Missing data	0	0
Score on National Institutes of Health Stroke Scale*	15 (9–20)	14 (9–20)
Missing data	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Comorbidities		
Hypertension	433 (70%)	404 (67%)
Diabetes	105 (17%)	97 (16%)
Atrial fibrillation	227 (37%)	221 (37%)
Chronic obstructive pulmonary disease	48 (8%)	40 (7%)
Previous strokes	176 (29%)	176 (29%)
Missing data	0	1 (0.2%)
Current smoker	96 (16%)	88 (15%)
Missing data	18 (3%)	10 (2%)
Premorbid score of 0–2 on the modified Rankin Scale before onset of stroke†	490 (80%)	498 (83%)
Missing data	9 (1%)	9 (1%)
Antibiotic use on days 0–7 after stroke		
Any antibiotic at least once	602 (98%)	207 (34%)
Any antibiotic at least three times	536 (87%)	62 (10%)
Co-amoxiclav or amoxicillin, plus clarithromycin	477 (78%)	1 (0.2%)
Co-amoxiclav alone	53 (9%)	41 (7%)
Amoxicillin alone	36 (6%)	9 (1%)
Amoxicillin plus metronidazole	22 (4%)	29 (5%)
Cephalosporins	14 (2%)	4 (0.7%)
Other antibiotics‡	81 (13%)	123 (20%)
Missing data	0	0

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). *Maximum score (worst outcome) is 42 (severe stroke). †Maximum score (worst outcome) is 6 (death). ‡Includes second-line antibiotics for post-stroke pneumonia; ie, tazocin (piperacillin with tazobactam), gentamicin, meropenem, and vancomycin, and antibiotics for urinary tract infections and other infections; ie, trimethoprim, ciprofloxacin, doxycycline, and flucloxacillin.

Table 1: Baseline patient characteristics of the intention-to-treat population

	Antibiotics group	Control group	Differences between groups		Adjusted differences between groups	
			Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)*	p value
Primary outcome of post-stroke pneumonia at 14 days						
Algorithm diagnosed	71/564 (13%)	52/524 (10%)	1.35 (0.79–2.29)	0.269	1.21 (0.71–2.08)	0.489
Physician diagnosed†	101/615 (16%)	91/602 (15%)	1.03 (0.66–1.61)	0.889	1.01 (0.61–1.68)	0.957
Secondary outcomes						
Score on National Institutes of Health Stroke Scale at 14 days‡	11.7 (8.1)	10.1 (7.7)	1.69 (0.47–2.91)§	0.007	1.3 (0.4–2.01)§	0.001
All-cause mortality at 14 days	62/596 (10%)	56/587 (10%)	1.05 (0.67–1.64)	0.846	0.95 (0.52–1.44)	0.796
All-cause mortality at 90 days	184/595 (31%)	158/586 (27%)	1.2 (0.93–1.54)	0.164	1.22 (0.93–1.64)	0.204
Score of 0–2 on the modified Rankin Scale at 90 days	109/595 (18%)	121/586 (21%)	0.89 (0.66–1.2)	0.436	0.87 (0.6–1.24)	0.448
Score on the modified Rankin Scale at 90 days						
0 (no symptoms at all)	14/595 (2%)	20/586 (3%)	..	..	..	..
1 (no disability despite symptoms)	38/595 (6%)	40/586 (7%)	..	..	..	..
2 (slight disability)	57/595 (10%)	61/586 (10%)	..	..	..	..
3 (moderate disability needing some help)	79/595 (13%)	89/586 (15%)	..	..	..	..
4 (severe disability needing help with daily living)	110/595 (18%)	117/586 (20%)	..	..	..	..
5 (severe disability, bed bound, and incontinent)	113/595 (19%)	101/586 (17%)	..	..	..	..
6 (death)	184/595 (31%)	158/586 (27%)	..	..	..	..
CDT-positive diarrhoea†	2/615 (0.3%)	4/602 (0.7%)	0.49 (0.04–3.33)	0.45	..	..
MRSA colonisation†	11/615 (2%)	14/602 (2%)	0.76 (0.31–1.82)	0.55	..	..
EuroQoL at 90 days						
Problems with mobility¶	289/411 (70%)	296/428 (69%)	1.05 (0.74–1.48)	0.794	1.08 (0.77–1.52)	0.617
Problems with self-care¶	292/411 (71%)	299/428 (70%)	1.03 (0.75–1.4)	0.872	1.06 (0.75–1.50)	0.745
Problems with usual activities¶	349/409 (85%)	364/424 (86%)	0.96 (0.62–1.49)	0.857	0.96 (0.62–1.49)	0.854
Pain or discomfort¶	217/405 (54%)	207/418 (50%)	1.21 (0.87–1.69)	0.255	1.09 (0.80–1.47)	0.593
Anxiety or depression¶	211/398 (53%)	214/415 (52%)	1.02 (0.77–1.34)	0.893	1.06 (0.80–1.42)	0.673
New pneumonia from 15 to 90 days¶	56/339 (17%)	56/396 (14%)	1.05 (0.7–1.58)	0.81	1.03 (0.65–1.62)	0.905
Time to hospital discharge (days)	26 (12–55)	19 (9–43)	0.81 (0.66–1.03)	0.081	0.82 (0.65–1.02)	0.074
Time to death (days)	24 (9–64); 34.2 (64.6)	26 (8–64); 39.6 (40.0)	1.30 (1.00–1.70)	0.051	1.33 (1.01–1.75)	0.045
Serious adverse events						
Infections unrelated to post-stroke pneumonia	22/615 (4%)	45/602 (7%)	0.55 (0.32–0.92)	0.02	..	..
Urinary tract infections	15/615 (2%)	39/602 (6%)	..	..	..	..
Others	7/615 (1%)	6/602 (1%)	..	..	..	..
Systemic events						
CT-confirmed stroke extension	23/615 (4%)	22/602 (4%)	1.03 (0.54–1.96)	0.98	..	..
Other neurological events including intracranial haemorrhage	14/615 (2%)	12/602 (2%)	1.15 (0.49–2.78)	0.84	..	..
Gastrointestinal bleed	5/615 (0.8%)	6/602 (1%)	0.81 (0.2–3.23)	0.77	..	..
Cardiac (MI, HF, pulmonary oedema)	15/615 (2%)	11/602 (2%)	1.35 (0.57–3.23)	0.55	..	..
Raised hepatic or renal enzymes	8/615 (1%)	7/602 (1%)	1.11 (0.35–3.7)	0.89	..	..
Transfer to intensive care	6/615 (1%)	4/602 (0.7%)	1.47 (0.35–7.14)	0.75	..	..
Miscellaneous	6/615 (1%)	8/602 (1%)	0.73 (0.21–2.33)	0.60	..	..

Αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία

Αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Μέτρα σχέσης (odds ratio) χωρίς την εξουδετέρωση των συγχυτών

Μέτρα σχέσης (odds ratio) έπειτα από την εξουδετέρωση των συγχυτών

Ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονίας είναι μεγαλύτερος κατά 1,21 φορές (ή κατά 21%) στους πάσχοντες που έλαβαν αντιβιοτικά σε σχέση με τους πάσχοντες που δεν έλαβαν

Ο κίνδυνος εμφάνισης θανάτου στις πρώτες 90 ημέρες είναι μεγαλύτερος κατά 1,22 φορές (ή κατά 22%) στους πάσχοντες που έλαβαν αντιβιοτικά σε σχέση με τους πάσχοντες που δεν έλαβαν

Data are n/N (%), mean (SD), or median (IQR). ..=not applicable. EuroQoL=European Quality of Life scale. CDT=Clostridium difficile toxin. MRSA=meticillin-resistant Staphylococcus aureus. MI=myocardial infarction. HF=heart failure. *Adjusted for age, sex, premorbid score on the modified Rankin Scale (mRS), severity and type of stroke, thrombolysis, chronic lung disease, smoking, and centre characteristics. †Also counted as a serious adverse event. ‡Maximum score (worst outcome) is 42 (severe stroke). §Mean difference between scores on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) from linear mixed models with treatment and treatment-by-day interaction, adjusted for baseline NIHSS score, age, sex, premorbid mRS score, severity and type of stroke, thrombolysis, chronic lung disease, smoking, centre characteristics, random effects of patient (repeated measures across day 7 and day 14), and stroke unit. ¶EuroQoL score categories for patients reporting moderate or severe problems versus no problems. ||Hazard ratio from the cumulative incidence curve model of time to event (death or hospital discharge as a competing risk) in patients receiving antibiotic prophylaxis compared with control patients.

Table 2: Primary, secondary, and safety endpoints

Στη Συζήτηση συγκρίνονται τα αποτελέσματα και η μεθοδολογία της παρούσας κλινικής δοκιμής με την προϋπάρχουσα βιβλιογραφία.

Πάντοτε παρουσιάζονται σε μια παράγραφο οι περιορισμοί (σφάλματα) της μελέτης.

Πάντοτε παρουσιάζονται σε μια παράγραφο τα συμπεράσματα και οι προτάσεις των ερευνητών.

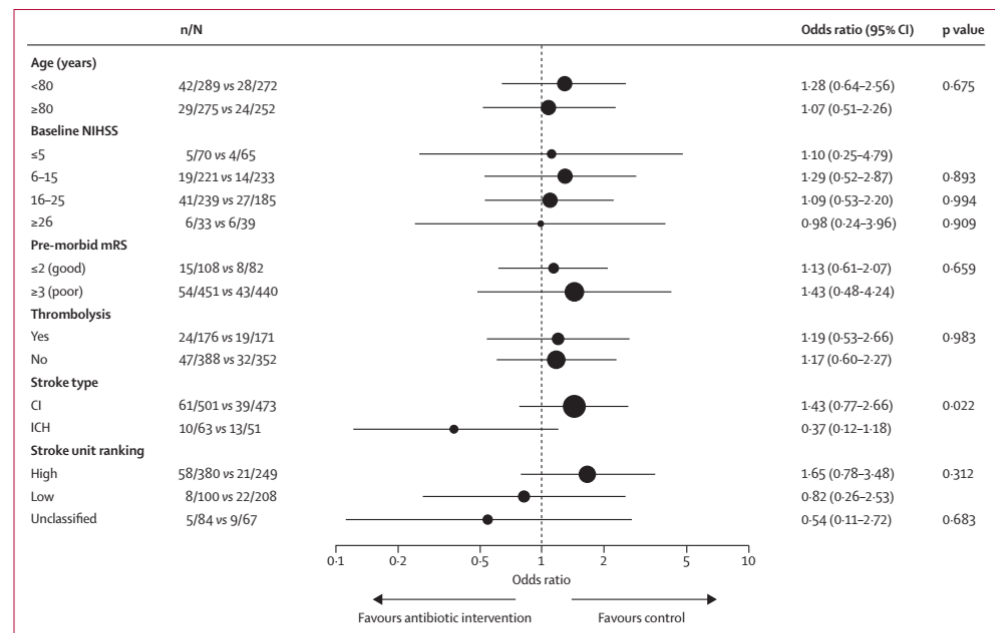


Figure 3: Treatment effect on the primary outcome stratified by subgroups

p value is for interaction. NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale score. mRS=modified Rankin Scale. CI=cerebral infarction. ICH=intracerebral haemorrhage. Stroke unit ranking=higher or lower than the national median in the 2012 National Stroke Audit. Unclassified=centres which did not submit data for the audit. The size of the circle denoting the point estimate shows the size of the subgroup.

the distribution of mRS scores shifted towards worse outcomes at 90 days in the intervention group (adjusted OR 1.26 [95% CI 1.01-1.57], $p=0.039$; table 2). We noted a significant association between physician-diagnosed post-stroke pneumonia and worse functional outcome at 90 days ($p=0.001$) but not for algorithm-diagnosed post-stroke pneumonia (appendix). NIHSS score at 14 days was slightly but significantly higher in the antibiotics group than in the control group (adjusted difference 1.4 [95% CI 0.6-2.1], table 2; $p=0.001$). No between-group differences were noted for the outcomes of CDT-positive diarrhoea, MRSA colonisation, EuroQoL scores at 90 days, or chest symptoms from 15-90 days (table 2). Results from the competing risks analyses of cumulative incidence of death and length of hospital stay suggested that patients in the antibiotics group were significantly more likely to die throughout follow-up than patients in the control group ($p=0.045$; figure 2). Patients in the antibiotics group had longer stays in hospital than control patients, but this difference was not significant (table 2, figure 2).

Treatment effect for the incidence of algorithm-defined post-stroke pneumonia at 14 days did not differ significantly in the predefined subgroups of age, premorbid functional status, baseline stroke severity, thrombolysis, or performance ranking of stroke units (figure 3). There was a significant interaction between prophylactic antibiotic

use and the type of stroke, suggesting a tendency for patients who have had a haemorrhagic stroke to benefit from the treatment; however, the OR in both the cerebral infarction group and the intracerebral haemorrhage group was not significantly different from 1. No interaction was noted between intervention and thrombolysis for functional outcome at 90 days (appendix).

Few adverse events occurred in both treatment groups (table 2). Prophylactic antibiotics significantly reduced the number of non-post-stroke pneumonia infections compared with control ($p=0.02$; table 2), especially urosepsis. The incidence of CDT-positive diarrhoea and MRSA colonisation and systemic serious adverse events were low and equal in both groups.

Discussion

We have shown that antibiotic prophylaxis did not reduce post-stroke pneumonia or mortality in patients after acute stroke with dysphagia managed in stroke units. Additionally, prophylactic antibiotics might increase the length of hospital stay and poor outcomes in these patients.

Post-stroke pneumonia in this study was measured in two different ways: first, by the masked application of predefined criteria applied to the whole patient group giving a frequency of 11% at 14 days, and second, by physician diagnosis, which identified this infection in

Μελέτες υπεροχής (superiority trials)

- ❑ Η νέα θεραπεία είναι καλύτερη από την καθιερωμένη;
 - ❑ Στόχος: η ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων
 - ❑ H_0 : η νέα θεραπεία είναι το ίδιο αποτελεσματική με την καθιερωμένη. Εάν απορριφθεί η H_0 τότε συμπεραίνουμε ότι η νέα θεραπεία είναι αποτελεσματικότερη από την καθιερωμένη
 - ❑ Δεν απαντάται το ερώτημα εάν η νέα θεραπεία είναι ισοδύναμη με την καθιερωμένη
-

Μελέτες ισοδυναμίας (equivalence trials)

- Η νέα θεραπεία είναι όσο καλή είναι η καθιερωμένη;
 - Στόχος: η νέα θεραπεία ίσως είναι λιγότερο ακριβή ή λιγότερο τοξική. Επομένως, εάν είναι εξίσου αποτελεσματική με την καθιερωμένη θεραπεία, τότε είναι προτιμητέα
 - H_0 : η νέα θεραπεία δεν είναι ισοδύναμη με την καθιερωμένη. Εάν απορριφθεί η H_0 τότε συμπεραίνουμε ότι η νέα θεραπεία είναι ισοδύναμη με την καθιερωμένη κατά ένα συγκεκριμένο μέγεθος
 - Δεν υπάρχει η δυνατότητα να συγκριθεί η νέα θεραπεία με placebo
-

Δοκιμές πεδίου

- ❑ Τα μελετώμενα άτομα είναι υγιή και όχι πάσχοντα
 - ❑ Απαιτείται, συνήθως, παρακολούθηση των ατόμων στο «πεδίο» τους (π.χ. χώρος εργασίας, σπίτι, σχολείο κ.ά.)
 - ❑ Υψηλό κόστος και γι' αυτό περιορίζονται στη μελέτη προληπτικών μέτρων
 - ❑ Πρωτογενής πρόληψη
-

Δοκιμές πεδίου

- Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της λήψης μεγάλης ποσότητας βιταμίνης C για την πρόληψη του κοινού κρυολογήματος
 - Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας νέων εμβολίων για την πρόληψη μεταδοτικών παθήσεων
-

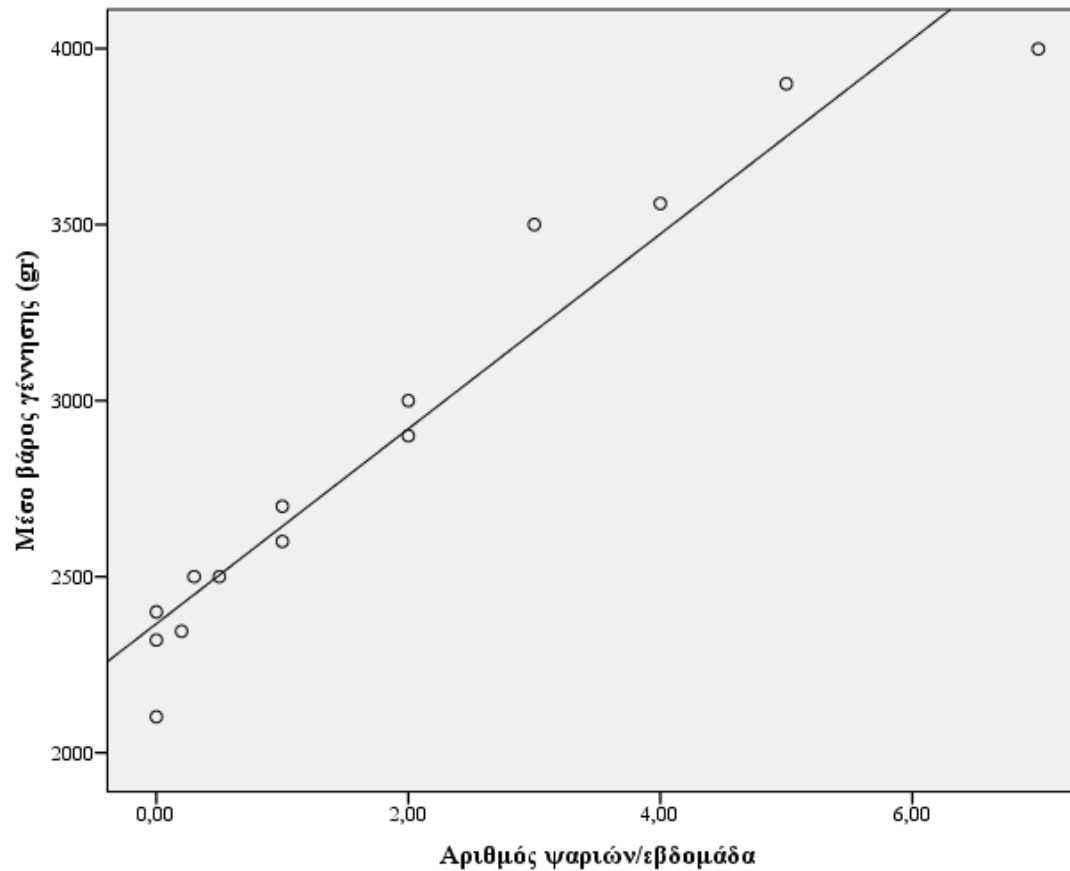
Δοκιμές παρέμβασης στην κοινότητα

- ❑ Οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι υγιείς ομάδες ατόμων και όχι πάσχοντες
 - ❑ Αποτελούν επέκταση των μελετών πεδίου, περιλαμβάνοντας παρέμβαση σε μια «κοινότητα»
 - ❑ Πρωτογενής πρόληψη
 - ❑ Π.χ., φθορίωση του νερού για την πρόληψη οδοντιατρικών προβλημάτων
-

Επιλέγοντας την κατάλληλη μελέτη

*Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών
σε έγκυες και του βάρους γέννησης των νεογνών*

Οικολογική μελέτη σε επίπεδο χωρών



Οικολογική μελέτη σε επίπεδο χωρών

- ❑ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης υπάρχει θετική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και του βάρους γέννησης των νεογνών
 - ❑ Πρόκειται για ένα εξαιρετικά απλό είδος μελέτης, στο οποίο όμως είναι αυξημένη η πιθανότητα συστηματικού σφάλματος που είναι γνωστό ως οικολογικό σφάλμα (ecological fallacy)
 - ❑ Χρησιμοποιείται για την προκαταρκτική εκτίμηση της σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης
-

Οικολογική μελέτη σε επίπεδο χωρών

- ❑ Στη συγκεκριμένη μελέτη, τα δεδομένα αφορούν συνολικά τις διάφορες χώρες και δεν αφορούν συγκεκριμένες έγκυες
 - ❑ Έτσι, δεν είναι γνωστό εάν μια έγκυος με αυξημένη κατανάλωση ψαριών απέκτησε παιδί με αυξημένο βάρος γέννησης ή το αντίστροφο
-

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

- Ακόμη και στην ιδανική περίπτωση στην οποία εξουδετερωθούν όλοι οι γνωστοί συγχυτές, δεν είναι δυνατόν να εξουδετερωθούν και οι άγνωστοι συγχυτές
 - Σημαντική δυσκολία στο να καταγραφεί με εγκυρότητα η καθημερινή κατανάλωση ψαριών (συστηματικό σφάλμα ανάκλησης)
-

Μελέτη παρακολούθησης

- ❑ Αποτελεσματικότερη εξουδετέρωση των γνωστών συγχυτών σε σχέση με τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων
 - ❑ Καλύτερη ποιότητα της πληροφορίας σε σχέση με τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων
 - ❑ Αδύνατη η εξουδετέρωση των άγνωστων συγχυτών
-

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή προληπτικής παρέμβασης

- ❑ Ιδανική μελέτη για το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
 - ❑ Εξουδετέρωση τόσο των γνωστών όσο και των άγνωστων συγχυτών
 - ❑ Ακριβείς και έγκυρες πληροφορίες
-

Επιλέγοντας την κατάλληλη μελέτη

Κατανόηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των διαφόρων ειδών μελετών

Επιλογή του κατάλληλου είδους μελέτης

Σχεδιασμός της μελέτης με όσο το δυνατόν μικρότερο τυχαίο και συστηματικό σφάλμα

Διεξαγωγή της μελέτης

Συλλογή των δεδομένων

Ανάλυση των δεδομένων

Εξαγωγή αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων

Ιεραρχία της ισχύος της ένδειξης των μελετών

