

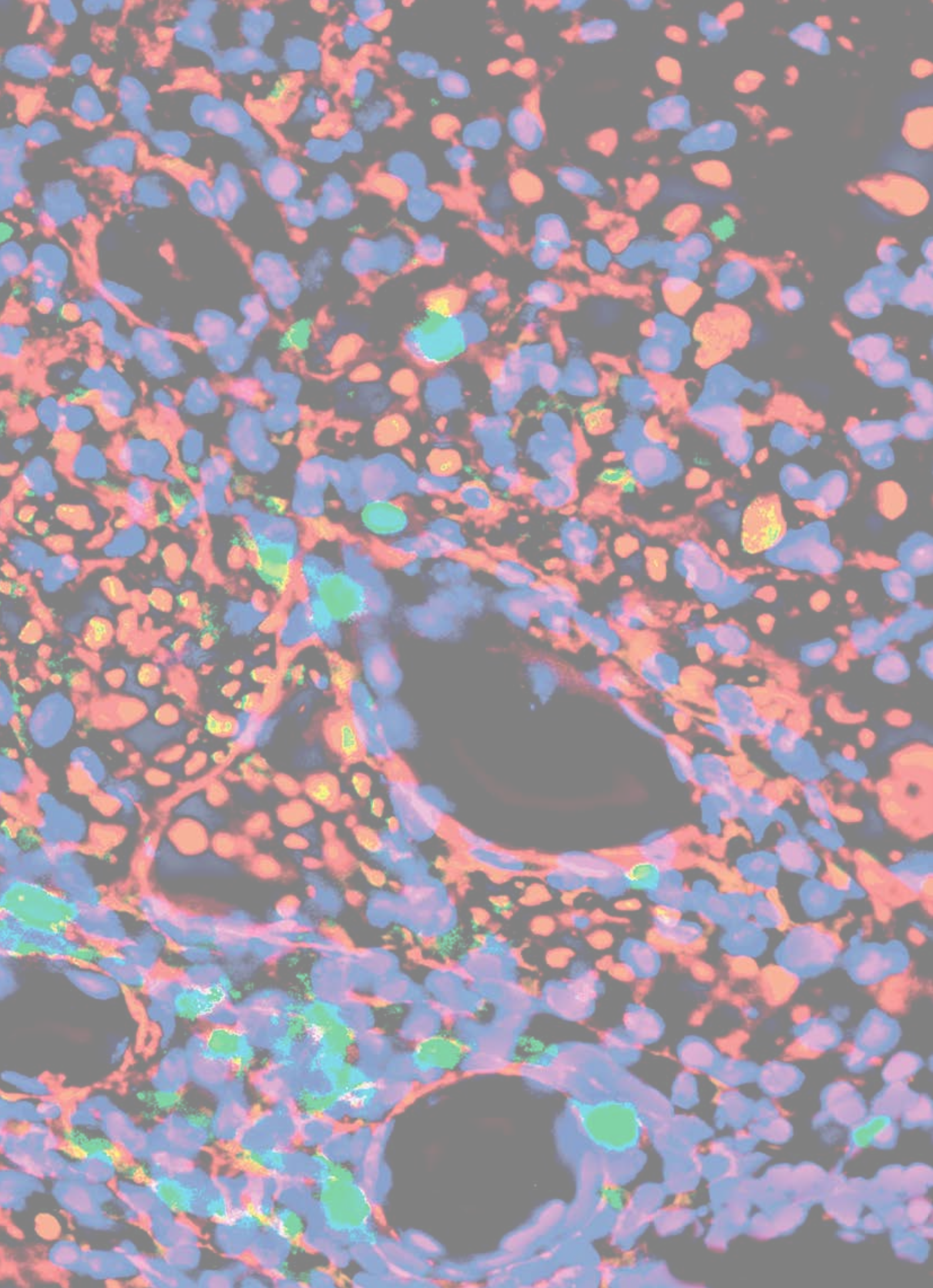


Νευροανοσολογία

Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2019
October - November - December 2019

Τόμος 1 - Τεύχος 1
Vol. 1 - Issue 1

- 
- ▶ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
 - ▶ ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ





Νευροανοσολογία

Τόμος 1, Τεύχος 1, Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2019

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής
Ακαδημίας Νευροανοσολογίας
Πολυτεχνείου 23
Τ.Κ. 546 25
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΕΛΛΑΔΑ
Τηλ.: +30 2313 050 426
www.helani.gr info@helani.g

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ
Γ. Γραμματέας - Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Δ. Καραγωγέως
Γ. Κόλλης
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Περίδου
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 1^ο ΤΕΥΧΟΥΣ

Χ. Μπακιρτζής

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής
Μ. Μποζίκη
Ι. Νικολαΐδης
Δ. Κίτσος
Μ. Σαββάκη
Β. Μαστοροδήμος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ – ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσος

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23,
Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 25

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
Χαμόμυλο Αχαρνών
Τ.Κ. 136 71
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1
Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

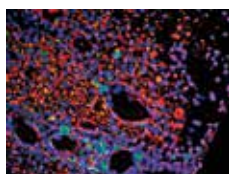
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

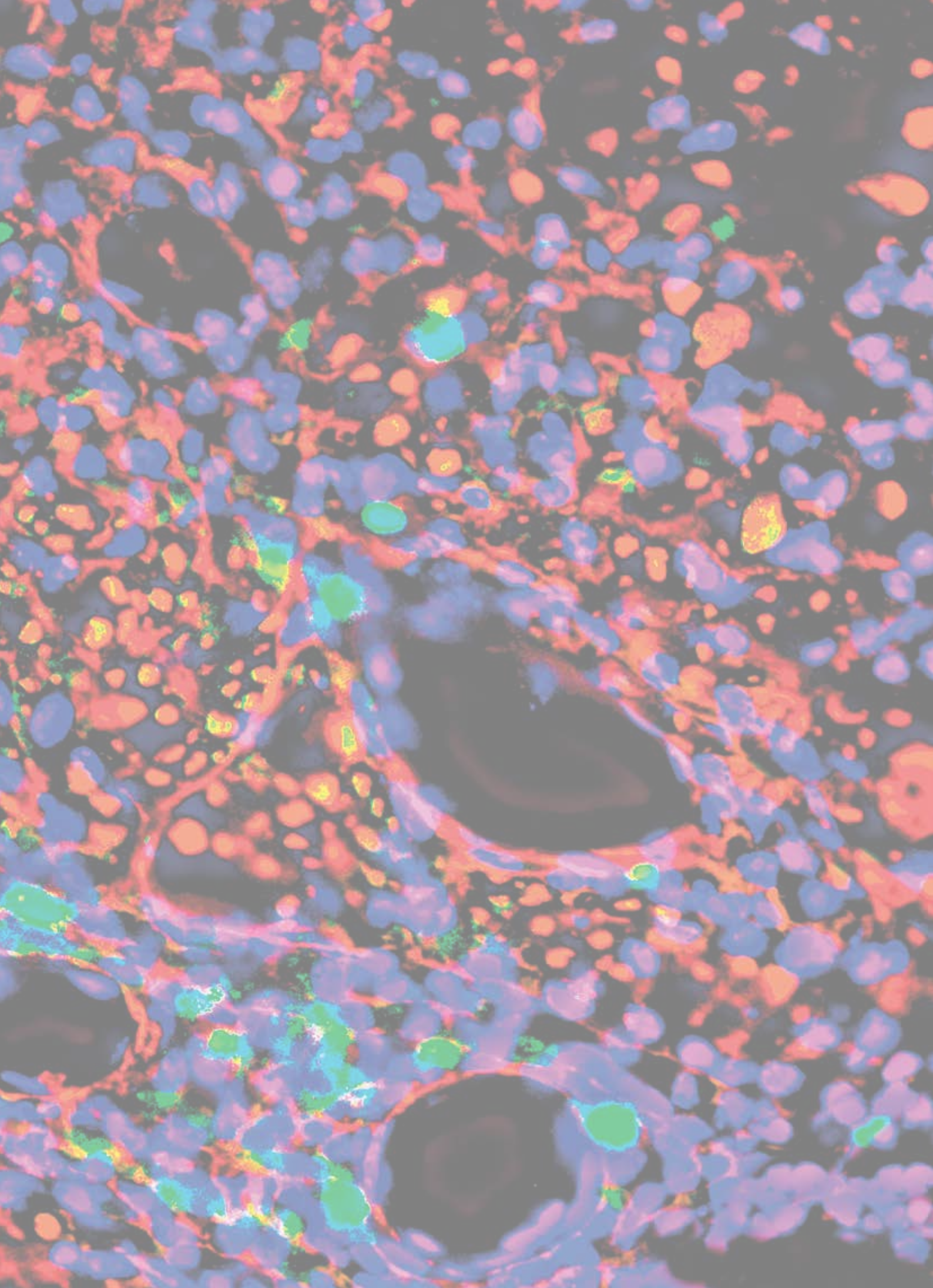
- **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
*Γρηγοριάδης Νικόλαος, Βουμβουράκης Κωνσταντίνος, Ηλιόπουλος Ιωάννης,
Κυλινητρέας Κωνσταντίνος, Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης,
Περίδου Ερριέττα-Συγκλητή, Χατζηγεωργίου Γεώργιος, για την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.* 6
- **ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**
*Λίνα Παλαιοδήμου, Αριστείδης Χ. Κατσάνος, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης,
Γεώργιος Τσιβγούλης* 16



Φωτογραφία μικροσκοπίου:

Ανοσοφθορισμός που απεικονίζει την έκφραση της Σταθμί-
νης 2 (πράσινο), η οποία έχει ρόλο στη νευρωνική διαφο-
ροποίηση και στη δομική πλαστικότητα των νευραξόνων και
των δενδριτών με ταυτόχρονη παρουσία φυσιολογικών νευ-
ραξόνων SMI31 (κόκκινο), στην οξεία φάση της νόσου πει-
ραματικού μοντέλου Πολύπλαλης Σκλήρυνσης, την Πειραμα-
τική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα μέσα σε φλεγμονή στη
λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού μύδου C57Bl/6. Πυρήνες
κυττάρων (μπλε). Μεγέθυνση X40.

Τουλούμη Ο. και συν., Εργαστήριο Πειρ. Νευρολογίας και
Νευροανοσολογίας Β' Νευρολογικής κλινικής ΑΠΘ, αδημο-
σίευτες παρατηρήσεις, 2019.



Πρόλογος περιοδικού **ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

Η ραγδαία ανάπτυξη του πεδίου της ανοσοολογίας, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη απονομή πρόσφατων βραβείων Νόμπελ για επιτεύγματα στον τομέα αυτό, άνοιξε ένα νέο παράθυρο στον συναρπαστικό κόσμο των βασικών νευροεπιστημών και της κλινικής νευρολογίας. Ο συνδυασμός των εξελιγμένων εργαλείων που παρέχουν η μοριακή βιολογία, η χημεία, η πληροφορική ταυτόχρονα με την τεχνολογική εξέλιξη της τεχνητής νοημοσύνης μεταμορφώνουν χρόνο με το χρόνο την κλινική ιατρική.

Η έκδοση του περιοδικού **ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ** της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. είναι συμπληρωματικό μέσο των δράσεων της, στην προώθηση της βασικής και κλινική έρευνας στο πεδίο των ανοσοδιαμεσολαβούμενων παθήσεων του αντικειμένου της Νευρολογίας.

Η έντυπη έκδοση επιστημονικών εργασιών πιστεύουμε ότι θα διευκολύνει τη προβολή των επιστημονικών δραστηριοτήτων του Ελληνικού χώρου, θα βοηθήσει την ανάδειξη του επιστημονικού έργου των διαφόρων ερευνητικών ομάδων και με αυτό τον τρόπο θα αποτελέσει τη βάση συνεργασιών για την προώθηση της νευροανοσολογίας στη χώρα μας.

Ταυτόχρονα τα άρθρα του περιοδικού φιλοδοξούν να αποτελέσουν χρήσιμη πηγή ενημέρωσης αλλά και ερέθισμα για βασικούς και κλινικούς επιστήμονες, που δεν έχουν ιδιαίτερη ενασχόληση με τον τομέα της νευροανοσολογίας.

Τα άρθρα του πρώτου τεύχους αφορούν στα θεραπευτικά πρωτόκολλα που διαμορφώθηκαν από την ΕΛΛ.Α.ΝΑ. για την πολλαπλή σκλήρυνση και στην κριτική προσέγγιση των κλινικών μελετών.

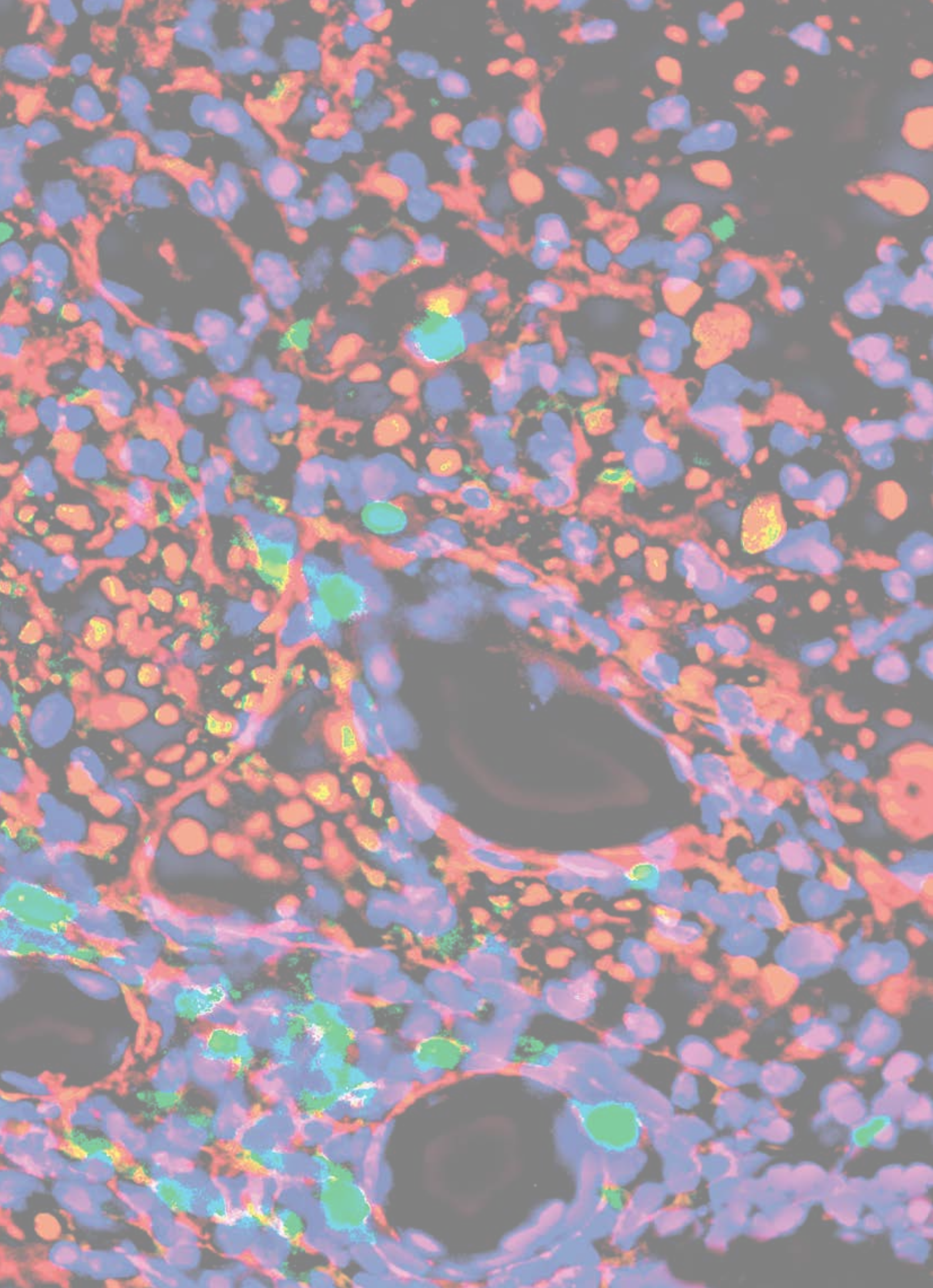
Με το πρώτο άρθρο δίνονται ορισμένες βασικές θεραπευτικές κατευθύνσεις, οι οποίες για τον κλινικό γιατρό αποτελούν χρήσιμο εργαλείο, ταυτόχρονα με την κλινική του εμπειρία και την κρίση του, για την βέλτιστη αγωγή του ασθενή του οποίου έχει την ευθύνη.

Το δεύτερο άρθρο παρέχει βασικές γνώσεις για την αξιολόγηση των ερευνητικών εργασιών ώστε όταν κάποιος έρχεται σε επαφή με τέτοιου είδους δεδομένα να μπορεί να τα διαβάσει με κριτική σκέψη.

Για την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Καθηγητής Ιωάννης Ηλιόπουλος

Πρόεδρος



δραστηριότητες συνεδρία βιβλία

Άρθρα...

ημερίδες νευροανοσολογία

νεα

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ενημέρωση

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Γρηγοριάδης Νικόλαος¹, Βουμβουράκης Κωνσταντίνος², Ηλιόπουλος Ιωάννης³, Κυλινητρέας Κωνσταντίνος⁴, Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης⁵, Πελίδου Ερριέττα-Συγκλητή⁶, Χατζηγεωργίου Γεώργιος⁷, για την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

¹ Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.

² Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

³ Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

⁴ Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

⁵ Καθηγητής Νευρολογίας Παν/μίου Πατρών

⁶ Επικ. Καθηγήτρια Παν/μίου Ιωαννίνων

⁷ Καθηγητής Νευρολογίας, Παν/μίου Θεσσαλίας

Το Δεκέμβριο του 2018 συστάθηκε η επιστημονική ομάδα εργασίας για την Πολλαπλή Σκλήρυνση κατόπιν πρόσκλησης της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών του Υπουργείου Υγείας. Ο σκοπός της ομάδας εργασίας ήταν η δημιουργία συστάσεων για τη χρήση των τροποποιητικών της νόσου παραγόντων. Οι συστάσεις αυτές κατόπιν αναρτήθηκαν στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας <https://www.moh.gov.gr>. Η ΕΛΛ.Α.ΝΑ. αναγνωρίζοντας τη σημασία των κατευθυντήριων αυτών οδηγιών για την ορθή χρήση των τροποποιητικών παραγόντων της νόσου, αναδημοσιεύει το πλήρες κείμενο αυτών των συστάσεων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα του ΚΝΣ με ποικιλία νευρολογικών εκδηλώσεων που προσβάλλει άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας και αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας λόγω της χρονιότητας του και κυρίως λόγω της αναπηρίας που επιφέρει. Παρόλο που φαινοτυπικά ταξινομείται σε κλινικές μορφές όπως Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα, δευτεροπαθώς και πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ, η υποκείμενη παθολογία αποτελεί ένα ακόμη πιο πολύπλοκο φαινόμενο καθώς υπάρχουν και αρκετά κοινά στοιχεία μεταξύ των μορφών της νόσου με κυριότερο από όλα τη νευροεκφύλιση και την πρόκληση αναπηρίας σε βάθος χρόνου. Οι κλινικές εκδηλώσεις και η εξέλιξη της ασθένειας μπορούν να διαφέρουν σε κάθε ασθενή και ο χειρισμός της νόσου εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα αλλά και το προφίλ του κάθε ασθενούς. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί ραγδαίες εξελίξεις στη διάγνωση αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΣ και, ως συνέπεια, η θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMTs) δίνει πολλαπλές, αλλά ταυτόχρονα πολύπλοκες επιλογές λόγω των σύνθετων μηχανισμών δράσης τους, των απαιτούμενων γνώσεων

για την ορθή χρήση τους και του διαφορετικού λόγου οφέλους/κινδύνου σε κάθε ένα ασθενή. Σε αυτό το πλαίσιο, στο παρόν κείμενο διατυπώνονται οι συστάσεις της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ., www.helani.gr) για την ορθή χρήση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων της ΠΣ στην Ελλάδα. Για τη δημιουργία αυτών των συστάσεων έγινε διερεύνηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και συμμετείχαν ειδικοί στο πεδίο της Νευροανοσολογίας από την Ελληνική επιστημονική κοινότητα. Οι συστάσεις αυτές έχουν συζητηθεί εκτενώς σε ικανό αριθμό επιστημονικών συναντήσεων της ευρύτερης νευρολογικής κοινότητας στην Ελλάδα και το εξωτερικό τον τελευταίο χρόνο. Ελήφθησαν υπόψη όλες οι παρατηρήσεις και τα σχόλια που σημειώθηκαν κατά καιρούς ώστε να τύχουν της μεγαλύτερης δυνατής αποδοχής στη βάση επικαιροποιημένων επιστημονικών δεδομένων.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (ΠΣ)

Η ΕΛΛ.Α.ΝΑ. θεωρεί πως η ορθή παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών με τη νόσο, προϋποθέτει και χαρακτηρίζεται από τις παρακάτω βασικές αρχές:





1. Η βέλτιστη φροντίδα του ασθενούς αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο της θεραπείας. Η λήψη απόφασης θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από συζήτηση μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του ασθενούς και αφού προηγηθεί η ενημέρωσή του για τους στόχους, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους κάθε θεραπευτικής επιλογής.
2. Οι νευρολόγοι αποτελούν την ειδικότητα που πρέπει να χειρίζονται τα θεραπευτικά σχήματα της ΠΣ. Βασική προϋπόθεση είναι η επαρκής εκπαίδευσή τους στη νόσο και στις θεραπείες και η συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την ολοκληρωμένη προσέγγιση και αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων της συγκεκριμένης νευρολογικής νόσου.
3. Η ΠΣ αποτελεί μια νόσο με υψηλό φορτίο επιβάρυνσης σε ατομικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη λήψη θεραπευτικής απόφασης.
4. Η θεραπεία της νόσου στοχεύει στην έλεγχο και την αποτροπή περαιτέρω βλάβης, υπό την έννοια της προστασίας των νευρικών κυττάρων και νευραξόνων από περαιτέρω καταστροφή, και την επιδιόρθωση των βλαβών που έχουν επέλθει ως συνέπεια της νόσου, όποτε και όταν είναι αυτό εφικτό (Freedman 2011).
5. Ως βέλτιστη θεραπευτική επιλογή χαρακτηρίζεται αυτή που:
 - i. Προλαμβάνει την πρόοδο της αναπηρίας.
 - ii. Μειώνει στο μέγιστο δυνατό βαθμό τον αριθμό των υποτροπών.
 - iii. Βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Παραδοσιακά η εκτίμηση του φορτίου της νόσου γίνεται με συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια (υποτροπές και επιδείνωση κινητικής αναπηρίας), καθώς και τον απεικονιστικό έλεγχο (MRI, T1 και T2 ακολουθίες). Άλλοι παράμετροι όπως η εγκεφαλική ατροφία, η επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας, η κόπωση, η επίδραση στην ποιότητα της ζωής, στο επαγγελματικό και κοινωνικό status έχουν αρχίζουν να μελετώνται στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και, τουλάχιστο κάποιες από αυτές, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην καθημερινή κλινική πρακτική του θεράποντος νευρολόγου. Είναι δεδομένο πως η φαινομενική ύφεση συνοδεύεται από υποκλινική δραστηριότητα της νόσου στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων και οι εξελίξεις στην απεικόνιση και εργαστηριακή διάγνωση αυτής της υποκλινικής δραστηριότητας θα διαμορφώσουν ανάλογα και τη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στο άμεσο μέλλον.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα ανανεωμένα κριτήρια Mc Donald αποτελούν ένα αξιόπιστο σύστημα διάγνωσης της νόσου (Thomson A.J., 2018). Παρ' όλα αυτά η ορθή λήψη του ατομικού

ιστορικού, η φυσική εξέταση του ασθενούς, η σωστή αξιολόγηση των απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων από νευρολόγους με γνώση και εμπειρία στη νόσο κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην ορθή διαφοροδιάγνωση και εφαρμογή των εν λόγω κριτηρίων. Οι αλλαγές από την προηγούμενη έκδοση είναι η προσθήκη των ακόλουθων κριτηρίων στη διάγνωση της επιβεβαιωμένης ΠΣ: α) Ολιγοκλωνικές ζώνες IgG στο ENY, β) συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές βλάβες ανεξάρτητα από το κλινικό σύνδρομο και γ) φλοιώδεις βλάβες (όταν ανιχνεύονται με εξελιγμένες μεθόδους μαγνητικής απεικόνισης), βλ. Εικόνα 1. Επιπρόσθετα και παράλληλα με τα παραπάνω κριτήρια, η ταξινόμηση των κλινικών μορφών της νόσου έχει τροποποιηθεί και λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τον κλινικό φαινότυπο (υποτροπές vs αναπηρία), αλλά επιπλέον την κλινική και υποκλινική ενεργότητα. Η υποκλινική δραστηριότητα ως απεικονιστικό εύρημα θεωρείται κριτήριο ενεργούς νόσου που επηρεάζει την εξέλιξη της (Lublin, 2013). Υπό αυτό το πρίσμα οι κλινικές μορφές της νόσου χαρακτηρίζονται υποτροπιάζουσες ή προοδευτικές, και αυτές με τη σειρά τους διαχωρίζονται σε ενεργείς ή μη (Εικόνα 2).

ΧΡΗΣΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΣ

Υποτροπιάζουσες Μορφές

Ο αλγόριθμος χρήσης των DMTs στις Υποτροπιάζουσες μορφές της ΠΣ αποτυπώνεται στο διάγραμμα 1.

Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (RIS)

Το Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν ανήκει στο φάσμα των κλινικών μορφών της ΠΣ, όμως η ΕΛΛ.Α.ΝΑ. θεώρησε πως πρέπει να αναφερθεί και να συμπεριληφθεί στις συγκεκριμένες οδηγίες. Για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης του συγκεκριμένου συνδρόμου (Okuda D.T., 2009), η σύσταση είναι η συστηματική παρακολούθηση και όχι η χορήγηση DMTs, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν το όφελος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του συγκεκριμένου συνδρόμου. Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες εξέλιξης στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς όπως ηλικία, αρσενικό φύλο, παρουσία βλαβών στην αυχενική ή θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Okuda D.T., 2014). Ο απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί σύντομα στην αρχή –μετά από 3 ή 6 μήνες– και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες (Rovira A., 2015).

Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (CIS)

Στόχος της θεραπείας στο Κλινικά Μεμονωμένο



Εικόνα 1. McDonald κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ, έκδοση 2017

	Αριθμός εστιών με αντικειμενικά κλινικά ευρήματα	Επιπρόσθετα ευρήματα που απαιτούνται για τη διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης
≥ 2 κλινικά σύνδρομα	≥ 2	Κανένα
≥ 2 κλινικά σύνδρομα	1 (και επιπρόσθετα ένα αδιαμφισβήτητο κλινικό συμβάν στο παρελθόν που συνοδεύεται με απεικονιστική βλάβη σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ)	Κανένα
≥ 2 κλινικά σύνδρομα	1	Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο που αφορά διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία)
1 κλινικό σύνδρομο	≥ 2	Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ENY)
1 κλινικό σύνδρομο	1	Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο που αφορά διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ ΚΑΙ Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ENY)

Σύνδρομο αποτελεί η καθυστέρηση εκδήλωσης επιβεβαιωμένων ΠΣ. Οι θεράποντες νευρολόγοι θα πρέπει να συζητούν και να ενημερώνουν τους ασθενείς για τα οφέλη και τους κινδύνους της χρήσης DMT στο CIS και να συστήνουν θεραπεία αν το κλινικό συμβάν θέτει ισχυρά την υποψία ΠΣ και επιπλέον: α) αυξημένη πιθανότητα επαναλαμβανόμενων επεισοδίων στην MRI, π.χ. εμφάνιση ασυμπτωματικών απομυελινωτικών βλαβών (Miller D.H. 2008), ή β) εντόπιση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ENY (Tintore M. 2008).

Στους ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία για το CIS, η ιντερφερόνες (Comi G. 2001, Jacobs L. 2000, Karpos L. 2006) και το Glatiramer acetate (Comi G. 2009) αποτελούν τους παράγοντες εκλογής. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας του Teriflunomide στο CIS και η χρήση της μπορεί να υποστηριχθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (Miller A.E. 2014). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και το βέλτιστο διάστημα επανελέγχου με απεικόνιση είναι αρχικά στους 3-6 μήνες. Αν δεν προκύπτουν αλλαγές στη MRI, ο επόμενος έλεγχος μπορεί να προγραμματιστεί μετά από 6-12 μήνες (Rovira A. 2015).

Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

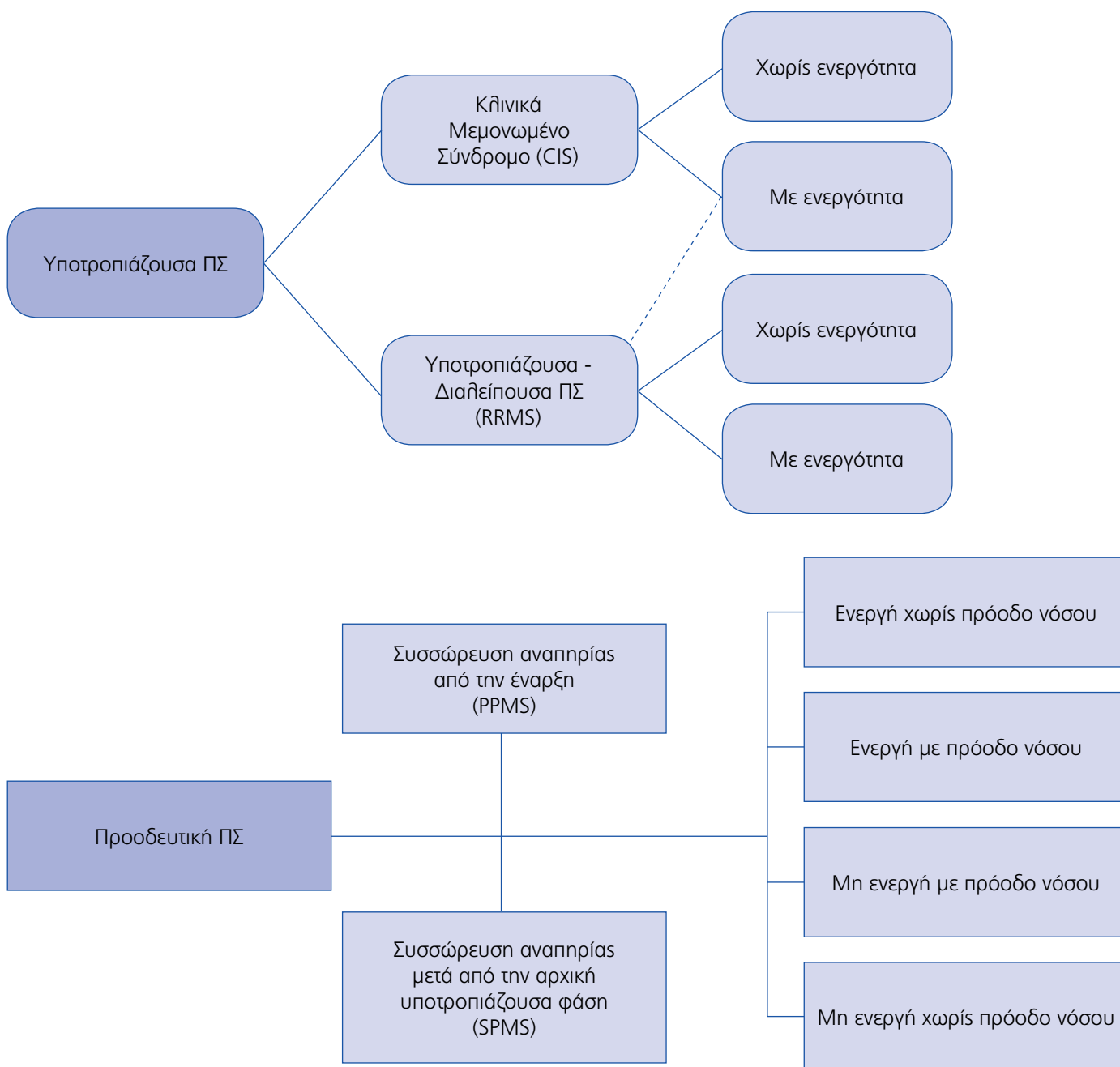
Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος στη θεραπευτική της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας ΠΣ (RRMS). Υπάρχει πια πληθώρα εναλλακτικών που διαφοροποιούνται στο μηχανισμό δράσης τους, στη μέθοδο χορήγησής του και στο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Εικόνα 3). Ο διαχωρισμός τους σε αγωγές πρώτης ή δεύτερης γραμμής δεν είναι δόκιμος καθώς δεν αντικατοπτρίζει την προσωποποιημένη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου και θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι διαθέσιμες θεραπείες στην RRMS είτε πρόκειται για ανοσορρυθμιστικούς είτε για ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να επιλέγονται με βάση τις ακόλουθες αρχές, λαμβάνοντας υπόψη όμως και τις εγκεκριμένες ενδείξεις από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων:

1. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τις συνοσπρότητες.
2. Την ενεργότητα/σοβαρότητα της νόσου.
3. Το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων.
4. Την ευκολία πρόσβασης στο φάρμακο.





Εικόνα 2. Ταξινόμηση κλινικών μορφών Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Lublin, 2013)



Εκτίμηση ασθενούς και συστάσεις για έναρξη θεραπείας

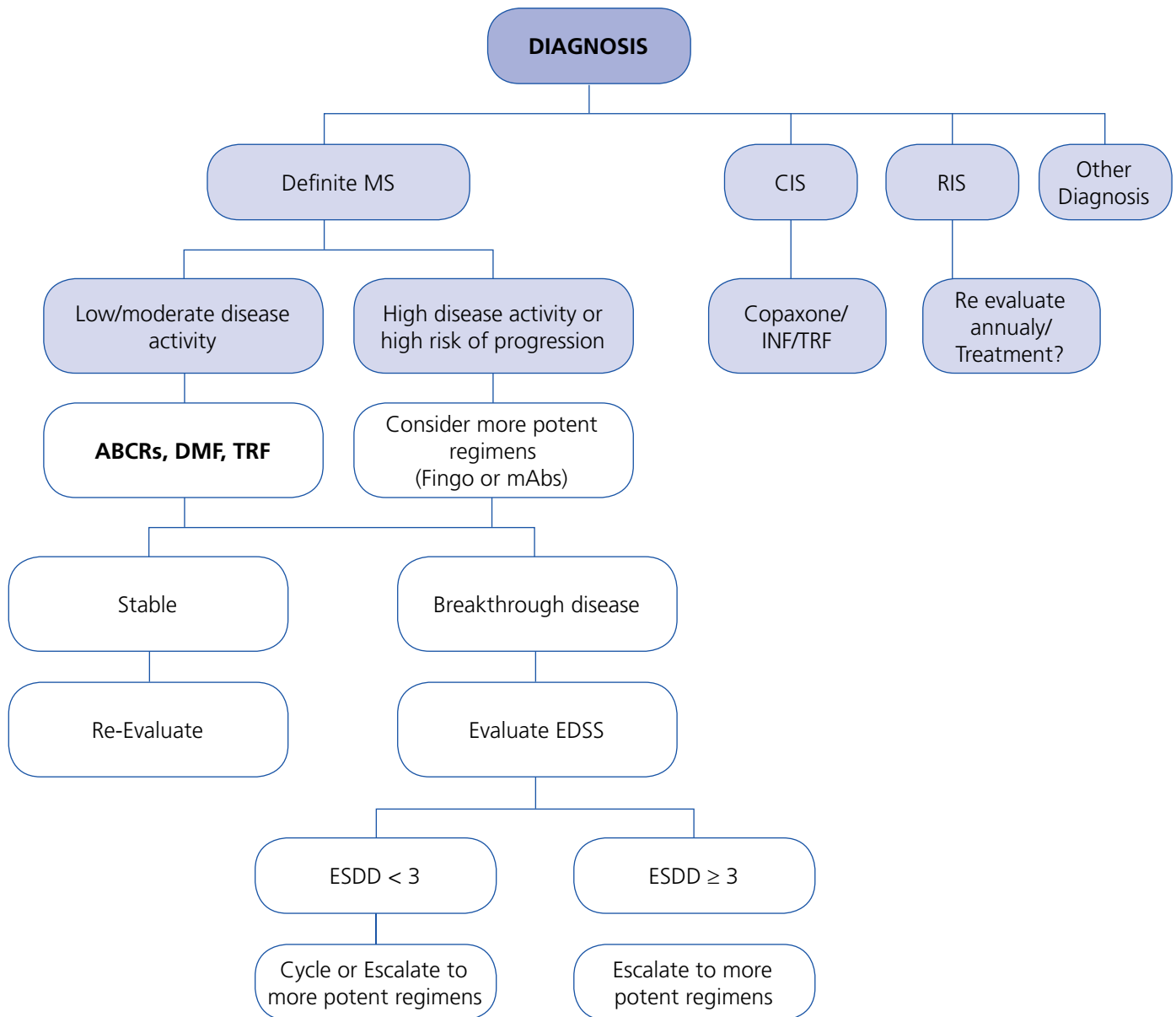
Κατά την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με RRMS πρέπει να εκτιμώνται και να αξιολογούνται προγνωστικοί παράγοντες που υποδεικνύουν αυξημένη δραστηριότητα νόσου ή αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Ο αυξημένος ρυθμός υποτροπών (≥ 2 υποτροπές σε ένα έτος) ειδικά όταν συνοδεύονται από αυξημένο φορτίο νόσου στη μαγνητική απεικόνιση, μπορεί να υποδείξει ένα πληθυσμό με δυσμενή πρόγνωση σε σχέση

με την εξέλιξη των υποτροπών και τη συσσώρευση αναπηρίας στην πορεία της νόσου (Giovannoni 2017, Scalfari 2010, Scalfari 2016). Πέρα από το ρυθμό υποτροπών κατά τη διάγνωση, οι ακόλουθοι παράγοντες θεωρείται πως σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση (Freedman 2013):

- i. Βαρύτητα επεισοδίων
 - a. >1 μέτρια ή σοβαρή υποτροπή (ειδικά σε προσβολή κινητικών νευρώνων/παρεγκεφαλίδας/στελέχους).



Διάγραμμα 1



- b. Νοσηλεία/χορήγηση κορτικοειδών.
- c. Σημαντική επιβάρυνση των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- d. Συμμετοχή > 1 λειτουργικού συστήματος.
- ii. Μερική αποκατάσταση μετά την υποτροπή.
- iii. Ευρήματα στην απεικόνιση με MRI.
 - a. >2 GD+ ή νέες T2 εστίες ή >2 υπόπυκνες T1 εστίες.
 - b. >2 μυελικές εστίες.
 - c. Εγκεφαλική ατροφία (όποτε είναι δυνατή η μέτρηση).
 - d. Ηλικία >40 έτη.
 - e. Αρσενικό φύλο.

Στους ασθενείς με **επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες ή με νόσο υψηλής ενεργότητας**, συνιστάται η έναρξη αγωγής με Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine ή Ocrelizumab έναντι των παραγόντων με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. (Belachew 2011, Giovannoni 2016, Cree 2014, Hauser 2016, Kalincik 2017). Οι ασθενείς **χωρίς τους παραπάνω προγνωστικούς παράγοντες και/ή χωρίς υψηλή ενεργότητα νόσου**, συνιστάται να λαμβάνουν θεραπεία με Interferons, Glatiramer Acetate, Teriflunomide ή Dimethyl Fumarate (Ziemssen 2016).

Κατά την επιλογή μεταξύ παραγόντων με παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας/κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά και οι



**Εικόνα 3.** Εγκεκριμένες θεραπείες για την RRMS στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Θεραπείες	Ηλεκτρονική διεύθυνση Ευρωπαϊκής Έγκριση του EMA
Interferon beta-1a IM	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h033.htm
Teriflunomide	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h838.htm
Peg-INF beta-1a	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h934.htm
Glatiramer Acetate	http://erx.gr/p/z/?type=spc&bcode=2802525702012
Interferon beta-1b	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h454.htm http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h033.htm
Interferon beta-1a SC	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h063.htm
Dimethyl fumarate	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h837.htm
Teriflunomide	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h8387.htm
Fingolimod	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h677.htm
Natalizumab	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h346.htm
Alemtuzumab	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h869.htm
Cladribine	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1212.htm
Ocrelizumab	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1231.htm

Σημείωση: Το Daclizumab αν και έλαβε έγκριση από τον EMA δεν περιλαμβάνεται στις συστάσεις λόγω της απόσυρσής του από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

προτιμήσεις του ασθενούς, αλλά ταυτόχρονα και η μέθοδος χορήγησης και το πλάνο παρακολούθησης κάθε παράγοντα, με σκοπό την επίτευξη της μέγιστης δυνατής συμμετοχής/συμμόρφωσης στη θεραπεία. Η κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να εκτιμά την αποτελεσματικότητα, αλλά επίσης την ασφάλεια και την ανοχή του ασθενούς στο συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Συνεπώς θα πρέπει να συλλέγονται κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα, να εκτιμάται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή, να καταγράφονται ανεπιθύμητες ενέργειες και να συζητούνται θέματα δυσανεξίας/ανοχής που μπορεί να σχετίζονται με το φάρμακο ή τη μέθοδο χορήγησής του. Ένας ασθενής σε σταθερή κατάσταση συστήνεται να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες. Τα μεσοδιαστήματα επανάληψης της MRI καθορίζονται από την κλινική πορεία της νόσου:

- Οι ασθενείς με χαμηλή/μέτρια δραστηριότητα νόσου μπορούν να επαναλαμβάνουν την MRI κάθε έτος (Wattjes 2015, Traboulsee 2016).
- Οι ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα νόσου ή με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης της αναπηρίας θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την MRI κάθε 6μηνο τουλάχιστο τα πρώτα χρόνια μετά από την έναρξη ή αλλαγή θεραπείας (Traboulsee 2016).

- Οι ασθενείς με υποκλινική δραστηριότητα νόσου (απεικονιστικά ευρήματα ενεργότητας χωρίς κλινική επιδείνωση) θα πρέπει να επαναλαμβάνουν τον απεικονιστικό έλεγχο με MRI ανά 3-6 μήνες.

Εκτίμηση ασθενούς υπό θεραπεία και συστάσεις τροποποίησης θεραπευτικού σχήματος

Οι ασθενείς με σταθερή νόσο υπό θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά κάθε εξάμηνο και ο απεικονιστικός έλεγχος να επαναλαμβάνεται στα μεσοδιαστήματα που περιγράφονται στην προηγούμενη παράγραφο. Ο ορισμός της αποτυχίας της θεραπείας αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κεφάλαιο της παρακολούθησης του ασθενούς, που απασχολεί τη διεθνή κοινότητα και δεν υπάρχει ενιαία προσέγγιση από τη θεραπευτική κοινότητα.

Η Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας θεωρεί πως η υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DMT μπορεί να οριστεί ως:

- Κλινικά σημαντική επιδείνωση του EDSS (1 βαθμός αν το baseline EDSS ήταν <5.5 ή 0.5 βαθμός αν το baseline EDSS ήταν >5.5).



ή

– Σταθερός ή αυξημένος ρυθμός υποτροπών ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία **και/ή** ≥ 3 νέες ή διογκωμένες εστίες στην T2 ακολουθία ή ≥ 1 Gd+ εστία στην MRI (Rudick 2004, Prosperini 2014, Rio 2017).

Υπάρχει πληθώρα στοιχείων που να υποστηρίζουν την αξία της MRI στην πρόγνωση της υποβέλτιστης ανταπόκρισης σε σχήματα ιντερφερόνης και, με νεότερη βιβλιογραφία, και σε άλλους παράγοντες (Prosperini 2009, Prosperini 2014, Boster 2015, Repovic 2015, Sormani 2013, Sormani 2016). Σε γενικές γραμμές όμως θα πρέπει να σημειωθεί πως η υποκλινική δραστηριότητα, όπως αναδεικνύεται στη μαγνητική τομογραφία δεν αποτελεί από μόνη της κριτήριο αποτυχίας θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση απομονωμένης ακτινολογικής δραστηριότητας, ο θεράπων νευρολόγος θα πρέπει να αξιολογήσει τα χαρακτηριστικά της νόσου και του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη την ποσότητα και την τοπογραφία των βλαβών να φτάσει στη βέλτιστη θεραπευτική απόφαση (Galassi 2016).

Το επίπεδο του EDSS ως κριτήριο θεραπευτικής απόφασης

Ανώτερος στόχος της θεραπείας στην RRMS αποτελεί η πρόληψη ή η καθυστέρηση της αναπηρίας. Λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και το λόγο οφέλους/ρίσκου κάθε παράγοντα, η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να αποσκοπεί στη διατήρηση του επιπέδου αναπηρίας σε όσο το δυνατό χαμηλότερο επίπεδο κατά EDSS. Ένα σημαντικό σημείο στην κλίμακα EDSS που μπορεί να καθορίσει την πορεία της νόσου είναι το EDSS = 3, για το οποίο υπάρχει επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση:

- Στην πορεία της νόσου ο ρυθμός προόδου της αναπηρίας μέχρι το επίπεδο EDSS 3 είναι αυτός που διαφοροποιεί την πρόγνωση και αυτός ο οποίος επηρεάζεται κυρίως από τη θεραπευτική παρέμβαση (Leray 2010, Wiendl 2015).
- Η επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς και άλλα σημαντικά συμπτώματα της νόσου, όπως η κόπωση, εμφανίζονται ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα EDSS (Kobelt 2017). Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών συνοδεύεται από μια παράλληλη επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των φροντιστών τους, μεγεθύνοντας το κοινωνικό φορτίο της νόσου (Patti 2007).
- Πρόσφατα στοιχεία από την Ελλάδα έχουν αποδείξει ότι η υπέρβαση του EDSS 3 επιβαρύνει δυσανάλογα τα κόστη της νόσου για τον ασθενή και το σύστημα υγείας με κυριότερη παράμετρο την αύξηση του μη φαρμακευτικού κόστους-νοσηλείας, επισκέψεις σε ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας, προμήθεια ια-

τρικών βοηθημάτων κλπ, μεγάλο μέρος των οποίων καλύπτεται από ίδιες πληρωμές των ασθενών (Yfantopoulos 2015).

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, κάθε σταθερή και επιβεβαιωμένη αύξηση του επιπέδου αναπηρίας ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα EDSS **δεν είναι αποδεκτή** και η πρόοδος του EDSS ≥ 3 **πρέπει να προλαμβάνεται**. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παραμονή του ασθενούς σε θεραπευτικά σχήματα χαμηλής/μέτριας αποτελεσματικότητας μπορεί να επιφέρει μη αντιστρεπτές επιπτώσεις στη μακροχρόνια πρόγνωση της νόσου (Vasconcelos 2016).

Συστάσεις για την τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής στην RRMS

α. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα υπό αγωγή με θεραπεία βάσης (interferons, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide) **και EDSS < 3**, η επόμενη θεραπευτική επιλογή μπορεί να περιλαμβάνει την εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με παράγοντες υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine ή Ocrelizumab) ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού για τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της νόσου. Υπάρχει πληθώρα επιστημονικών δεδομένων που υποστηρίζουν την έγκαιρη αλλαγή θεραπείας σε πιο αποτελεσματικούς παράγοντες ακόμη και σε χαμηλό επίπεδο αναπηρίας (Coles 2011, Arius 2014, Butzkueven 2014, Merkel 2016, Karpos 2017). Στις ειδικές περιπτώσεις που η αποτυχία της θεραπείας οφείλεται σε λόγους τοξικότητας/συμμόρφωσης, συνιστάται η αλλαγή σε άλλη θεραπεία βάσης με διαφορετικό προφίλ ασφάλειας ή/και οδό χορήγησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση του ασθενούς (κάθε 3-6 μήνες)

β. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα υπό αγωγή με θεραπεία βάσης (interferons, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide) και **EDSS ≥ 3** , η σύσταση της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. είναι η εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με παράγοντες υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine ή Ocrelizumab).

γ. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση σε παράγοντα υψηλής αποτελεσματικότητας, η αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει άλλο παράγοντα υψηλής αποτελεσματικότητας.

δ. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το χειρισμό ασθενών υπό αγωγή που εμφανίζουν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα πλήρη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση. Χρειάζεται λοιπόν μακροχρόνια εμπειρία και συλλογή στοιχείων καθημερινής κλινικής πρακτικής για να απαντηθεί το ερώτημα της από-εντατικοποίησης του θεραπευτικού σχήματος σε αυτή την ομάδα ασθενών.





Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η μετάβαση της νόσου σε προοδευτικό στάδιο δεν μπορεί να προβλεφθεί και εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή. Τα επιδημιολογικά στοιχεία αποδεικνύουν ωστόσο πως η χρήση των DMTs στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ έχει επιφέρει χρονική

καθυστέρηση στη μετάπτωση της νόσου σε SPMS (Bruce 2016). Η επιδείνωση της αναπηρίας ανεξάρτητα από τις υποτροπές και η επίδραση των υφιστάμενων θεραπειών σε αυτή, αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο αυτής της μορφής της νόσου (Karpos 2017a, Karpos 2017b).

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα αφορούν κυρίως τη χρήση ιντερφερόνης, όπου η χρήση της έχει επιδείξει μείωση στις υποτροπές και στα απεικονιστικά στοιχεία φλεγμονής, όχι όμως και στη συσσώρευση αναπηρίας (SPECTRIMS study group 2001, Cohen 2010, Panitch 2004). Η μιτοξαντρόνη μπορεί να έχει ρόλο στη θεραπευτική της SPMS, μόνο όμως μετά την ενδελεχή εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους και ρίσκου για κάθε ασθενή (Hartung 2002).

Μέχρι την ανάπτυξη θεραπευτικών σχημάτων με αποδεδειγμένο όφελος στην SPMS, η σύσταση της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. είναι η συνέχιση της θεραπείας σε κάθε ασθενή που μεταπίπτει σε αυτή τη μορφή της νόσου **και εμφανίζει κλινική ή υποκλινική δραστηριότητα**, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου μιας τέτοιας απόφασης.

Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση αποτελεί την πιο καταστροφική μορφή της νόσου, με τη μεγαλύτερη ακάλυπτη θεραπευτική ανάγκη. Τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald για αυτή την ομάδα ασθενών είναι:

1. Επιδείνωση της αναπηρίας το τελευταίο έτος χωρίς την παρουσία υποτροπών **και 2 από τα ακόλουθα**.
2. Μία ή περισσότερες υπέρπυκνες T2 εστίες, χαρακτηριστικές της ΠΣ σε συγκεκριμένες περιοχές του ΚΝΣ (περικοιλιακές, φλοιώδεις ή παραφλοιώδεις, σκηνιδιακές).
3. Δύο ή περισσότερες T2 υπέρπυκνες εστίες στο νωτιαίο μυελό.
4. Παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY.

Η μόνη θεραπεία που έχει λάβει μέχρι στιγμής ένδειξη για την Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι το Ocrelizumab, το οποίο ενδείκνυται για ασθενείς με στοιχεία ενεργότητας στον απεικονιστικό έλεγχο.

Βιβλιογραφία

1. Arius M. et al. Fingolimod Therapy in Early Multiple

- Sclerosis: An Efficacy Analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS Studies by Time Since First Symptom. *CNS Neurosci Ther.* 2014 May;20(5):446-451.
2. Belachew S. et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Feb;18(2):240-5.
3. Boster A. et al. Disease activity in the first year predicts longer-term clinical outcomes in the pooled population of the phase III FREEDOMS and FREEDOMS II studies. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.239.
4. Butzkueven H. et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190-1197.
5. Cohen J.A. et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002 Sep 10;59(5):679-87.
6. Coles A.J. et al. Alemtuzumab versus interferon β-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):338-48.
7. Comi G. et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
8. Comi G. et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PRE-CISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
9. Cree B. et al. *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P3.185.
10. Cree B.A.C. et al. "Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era". *Annals of neurology* 80.4 (2016): 499-510. PMC. Web. 2 May 2018.
11. Freedman M.S. Multiple sclerosis therapeutic strategies: Use second-line agents as firstline agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract* December 2011 vol. 1 no. 166-168.
12. Freedman M.S. et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40: 307-323.
13. Galassi S. et al. A lesion topography-based approach to refine the value of new active lesions in predicting response to interferon beta in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8 (2016);99-106.
14. Giovannoni G. et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing remitting MS patients. *Neurology* (2016); vol. 87 no. 19 1985-1992.
15. Giovannoni G. et al. Defining High Disease Activity (HDA) in Patients with Relapsing Multiple



- Sclerosis (RMS) Receiving Placebo in the CLARITY Study. *Neurology* April 18, 2017 vol. 88 no. 16 Supplement P6.351.
16. Giovannoni G. et al. Efficacy of Cladribine Tablets 3.5 mg/kg in High Disease Activity (HDA) Subgroups of Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) in the CLARITY Study. *Neurology* April 18, 2017 vol. 88 no. 16 Supplement P6.360.
 17. Hartung H.P. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
 18. Hauser S. et al. *Neurology* April 5, 2016 vol. 86 no. 16 Supplement S49.003.
 19. Jacobs L. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
 20. Kalincik T. et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug 1.
 21. Kappos L. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-49.
 22. Kappos L. et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* (2013) 260:1388-1395.
 23. Kappos L. et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler*. 2017 May 1.
 24. Kappos L. et al. Reduction in Progression to Disability Milestones by Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. An Exploratory Analysis of Pooled OPERA I and OPERA II Studies. *3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)*;24-27 June 2017; PR2079.
 25. Kappos L. et al. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *Poster presentation (P654)*;JointECTRIMS/ACTRIMS meeting; 25-28 October 2017; Paris, France.
 26. Kobelt G. et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017 Jul;23(8):1123-1136
 27. Leray E. et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-1913.
 28. Lublin F.D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83(3):278-86.
 29. Merkel B. et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:658-665.
 30. Miller D.H. et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov; 14(9):1157-74.
 31. Miller A.E. et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977-86.
 32. Okuda D.T. et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009 Mar 3;72(9):800-5.
 33. Okuda D.T. et al. (2014) Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS One* 2014 Mar 5; 9(3).
 34. Panitch H. et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1788-95.
 35. Patti F. et al. Caregiver quality of life in multiple sclerosis: a multicenter Italian study. *Mult Scler* 2007; 13: 412-19.
 36. Prosperini L. et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neur* (2009) Nov;16(11):1202-9.
 37. Prosperini L, et al. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014, Vol. 20(5) 566-76.
 38. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. *Neurology* Jun 2001, 56 (11) 1496-1504.
 39. Repovic P. et al. Disease activity during the first year predicts clinical long-term outcomes: impact of fingolimod in the TRANSFORMS phase III trial and its extension. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.205.
 40. Rovira A. et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat. Rev. Neurol* 11, 471-482 (2015).
 41. Scalfari A. et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133; 1914-1929.
 42. Scalfari A. et al. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov;22(13):1750-1758.
 43. Sormani M.P. et al. Persistent MRI Lesion Activity and Brain Volume Loss as Predictors of Long Term Disability Progression Under Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2016 *European Journal of Neurology*, 23 (Suppl. 2), 111-344, P11203.
 44. Sormani M.P. et al. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a metaanalysis





- of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013; 12: 669-76.
45. Tintoré M. et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-83.
46. Thompson A.J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17(2):162-173.
47. Traboulsee A. et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016 March; 37(3): 394-401.
48. Vasconcelos C. et al. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8 (2016) 27-34.
49. Wattjes M.P. et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 597-606 (2015).
50. Wiendl H., Meuth S.G. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs* 2015; 75:947-977.
51. Yfantopoulos J. et al. Health and Economic Impact of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in Greece: The Storms Study. *Pharmacoeconomics* 2015.
52. Ziemssen T. et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* (2016) 263:1053-1065.



ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Λίνα Παλαιοδήμου¹, Αριστείδης Χ. Κατσάνος², Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης³, Γεώργιος Τσιβγούλης^{1, 4}

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα

² Department of Neurology, Mc Master University/Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada

³ Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁴ Department of Neurology, University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, Tennessee, USA

Ιατρική βασιζόμενη σε αποδείξεις

Η ιατρική βασιζόμενη σε αποδείξεις αποτελεί τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης, της αξιολόγησης και της ορθής χρήσης των ευρημάτων που προκύπτουν από την κλινική έρευνα, με σκοπό την παροχή της βέλτιστης ιατρικής φροντίδας προς τους ασθενείς⁽¹⁾. Περιλαμβάνει διαδοχικά την παραγωγή δεδομένων και αποδείξεων μέσω της έρευνας και της επιστημονικής ανασκόπησης, την παραγωγή και τη διάδοση κατευθυντήριων οδηγιών βασισμένων στις ανάλογες αποδείξεις, την εφαρμογή των αποδεδειγμένων και αποδοτικών πρακτικών μέσω της εκπαίδευσης και τέλος την αξιολόγηση της συμμόρφωσης στις οδηγίες, μέσω του κλινικού ελέγχου⁽²⁾.

Η γνώση και η διαρκής παρακολούθηση των δεδομένων που προκύπτουν από την ιατρική βασιζόμενη σε αποδείξεις, παρότι εξαιρετικά χρονοβόρα και κοπιαχτικά, αποτελεί ιδανικό πλεονέκτημα έναντι στην εμπειρική κλινική πρακτική, που βασίζεται σε απόψεις ειδικών, συχνά αυταρχικές και χωρίς δυνατότητα αμφισβήτησης⁽³⁾. Φυσικά, η ιατρική βασιζόμενη σε αποδείξεις δεν είναι συνώνυμο των αριθμών και της στατιστικής, δεν περιλαμβάνει έναν και μοναδικό αλγόριθμο για κάθε πάθηση και δεν καταργεί την ιατρική κλινική κρίση. Αντίθετα, η κριτική ικανότητα και η εμπειρία του κλινικού ιατρού θεωρείται απαραίτητη, ώστε να επιλέγονται τα πλέον κατάλληλα επιστημονικά δεδομένα και οι κατευθυντήριες οδηγίες, με στόχο την εφαρμογή τους σε εξατομικευμένες περιπτώσεις ασθενών⁽⁴⁾.

Επιπλέον, η κριτική ικανότητα του κλινικού ιατρού είναι αναγκαία για την ποιοτική αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν από τις διάφορες μορφές κλινικής έρευνας, καθώς διάφορα στοιχεία δύνανται να είναι αποπροσανατολιστικά. Είναι προφανές ότι μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη μπορεί να προσφέρει περισσότερο αντικειμενικά στοιχεία και αποδείξεις, σε σύγκριση με μία ανοικτή μελέτη χωρίς ανάλογη τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση. Τέλος, στην κορυφή της πυραμίδας των κλινικών μελετών βρίσκεται η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

στοιχείων από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι οποίες μπορούν να τροφοδοτήσουν με υψηλής ποιότητας δεδομένα την ιατρική βασιζόμενη στις αποδείξεις (Εικόνα 1).

Τύποι κλινικών μελετών

Οι κλινικές μελέτες χωρίζονται αρχικά στις μελέτες παρατήρησης (ή μη πειραματικές) και στις πειραματικές μελέτες (Εικόνα 2).

Στις **μελέτες παρατήρησης**, ο ερευνητής απλά παρακολουθεί την έκθεση σε έναν παράγοντα και καταγράφει την έκβαση από την έκθεση αυτή. Οι μελέτες παρατήρησης μπορούν να είναι: αναφορά/παρουσίαση ενός περιστατικού (case report), αναφορά σειράς περιστατικών (case series), συγχρονική μελέτη (cross-sectional), μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case control) ή προοπτική μελέτη παρατήρησης (μελέτη κοόρτης – cohort study).

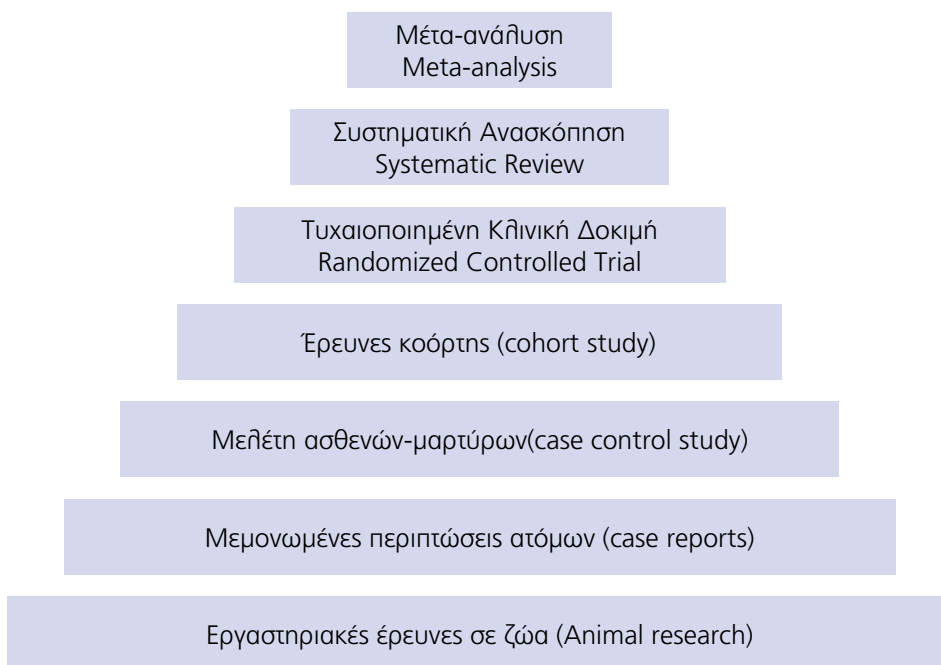
Στις **πειραματικές μελέτες**, ο ερευνητής καθορίζει ο ίδιος την έκθεση ενός συγκεκριμένου παράγοντα σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό και παρατηρεί τη μετέπειτα έκβαση. Ιδανικά, στις πειραματικές μελέτες θα πρέπει να γίνεται τυχαιοποίηση του πληθυσμού στόχου σε δύο ομάδες: αυτήν που θα λάβει την έκθεση υπό μελέτη (φάρμακο, θεραπεία Α) και αυτήν που θα λάβει τον συγκρινόμενο παράγοντα έκθεσης (εικονικό φάρμακο, θεραπεία Β, τρέχουσα κλινική πρακτική). Έπειτα, παρατηρείται και καταγράφεται από τον αξιολογητή η έκβαση των ασθενών έπειτα από την έκθεσή τους σε κάθε παράγοντα.

Οι πειραματικές κλινικές μελέτες σχεδιάζονται με διάφορους τύπους υποθέσεων. Αφενός, υπάρχει η **συγκριτική μελέτη**, που ουσιαστικά αποτελεί μελέτη ανωτερότητας, και έχει στόχο να αποδείξει την ελάχιστη διαφορά του υπό έλεγχο παράγοντα με θετικό κλινικό αντίκτυπο για τον πληθυσμό. Έτερος τύπος υπόθεσης είναι η **μελέτη ισοδυναμίας**, δηλαδή μη-κατωτερότητας, στην οποία στόχος είναι να αποδειχθεί ότι η μέγιστη διαφορά του υπό έλεγχο παράγοντα που δεν προκαλεί κλινικό αντίκτυπο, σε σχέση με τον παράγοντα σύγκρισης.

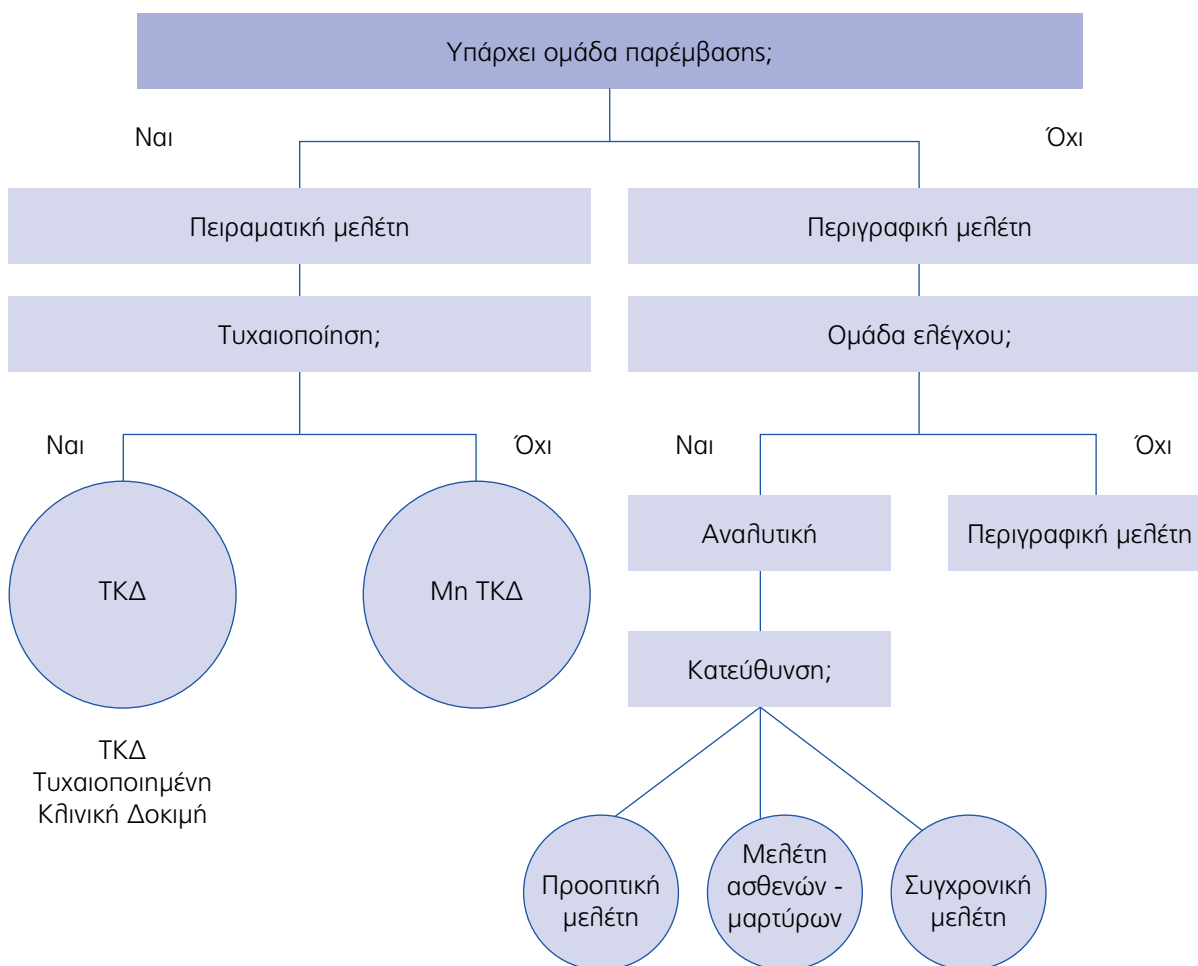




Εικόνα 1. Η «πυραμίδα» της αποδεικτικής Ιατρικής



Εικόνα 2. Τύποι μελετών



Διαφορές υπάρχουν και στους τύπους σχεδιασμού μιας μελέτης. Για παράδειγμα, μία κλινική μελέτη μπορεί να έχει **παράλληλο σχεδιασμό**, δηλαδή οι ασθενείς να λαμβάνουν μία συγκεκριμένη θεραπεία σε όλη τη χρονική διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Ο σχεδιασμός αυτός χρησιμοποιείται κυρίως σε μελέτες που αφορούν προϋίους νόσους ή οξείες παθήσεις και απαιτούν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Άλλος τύπος σχεδιασμού είναι ο **διασταυρούμενος ή cross-over**. Στην περίπτωση αυτή, οι ασθενείς λαμβάνουν αρχικά μια θεραπεία Α και συγκρίνονται με αντίστοιχους ασθενείς που λαμβάνουν μια θεραπεία Β. Έπειτα, οι ασθενείς αλληλλάζουν θεραπεία αντίστοιχα και διασταυρώνονται και τελικά ο κάθε ασθενής συγκρίνεται με τον «εαυτό» του. Ο σχεδιασμός αυτός χρησιμοποιείται σε χρόνιες ή σταθεροποιημένες παθήσεις, συχνά σε μελέτες φάσης I και II και έχει το πλεονέκτημα ότι χρειάζεται μικρότερο αριθμό ασθενών.

Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες

Μία κλινική δοκιμή αποτελεί μία προοπτική μελέτη παρέμβασης σε μία ομάδα ανθρώπων, η οποία συγκρίνει τα ευρήματα σχετικά με την έκβαση μιας νόσου ή μιας κατάστασης, με μια άλλη ομάδα ελέγχου. Μια τέτοια μελέτη δίνει τη δυνατότητα να προταθούν αιτιολογικές συσχετίσεις, να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα μίας νέας θεραπείας ή η συμβολή της στην πρόληψη μιας νόσου⁽⁵⁾. Η διάκριση των κλινικών δοκιμών από τις μελέτες παρατήρησης (ή αλλιώς επιδημιολογικές έρευνες) γίνεται ουσιαστικά με την ύπαρξη ομάδας παρέμβασης.

Οι κλινικές μελέτες διακρίνονται σε μελέτες θεραπείας, πρόληψης, διαγνωστικές μελέτες και δοκιμές διαλογής (screening). Οι **μελέτες θεραπείας** αξιολογούν την αποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων ή θεραπευτικών παρεμβάσεων ως προς συγκεκριμένα καταληκτικά σημεία. Οι **μελέτες πρόληψης** αξιολογούν την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης στην πρόληψη εμφάνισης κάποιας ασθένειας. Οι **διαγνωστικές μελέτες** αξιολογούν τη χρησιμότητα νέων διαγνωστικών μεθόδων στην αναγνώριση μιας πάθησης. Τέλος, οι **δοκιμές διαλογής (screening)** αξιολογούν το βέλτιστο τρόπο ανεύρεσης μιας πάθησης στο γενικό πληθυσμό.

Κάθε κλινική μελέτη ξεκινάει με τη διατύπωση μιας ερευνητικής υπόθεσης, η οποία θα πρέπει να απαντάει στα εξής ερωτήματα: σε ποιον πληθυσμό ασθενών απευθύνεται η μελέτη και με ποιο πρόβλημα, ποια θα είναι η παρέμβαση ή η έκθεση, ποιος θα είναι ο παράγοντας σύγκρισης και ποια θα είναι η έκβαση που θα μελετηθεί.

Πριν ξεκινήσουν οι φάσεις μίας κλινικής μελέτης, ιδίως όταν αφορά στον έλεγχο νέων φαρμάκων, θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί το **προκλινικό στάδιο**. Αυτό το στάδιο της δοκιμαστικής ανάπτυξης νέων φαρμάκων έχει ως στόχο να προστατέψει τους

συμμετέχοντες στις κλινικές δοκιμές από πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά και τις ίδιες τις φαρμακοβιομηχανίες από ανώφελα κόστη για το σχεδιασμό παρεμβατικών κλινικών δοκιμών. Αρχικά, γίνεται ο σχεδιασμός της φαρμακευτικής ουσίας και έπειτα ο έλεγχος σε θέματα ασφαλείας, τα οποία θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη δοσολογία, την οδό χορήγησης, τις ακριβείς ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν αυτές είναι δόσοεξαρτώμενες και τέλος αν υπάρχει αντίδοτο ή αν είναι αντιστρεπτές. Ακολουθούν οι in vitro φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές μελέτες του φαρμάκου. Αφού καθοριστούν τα παραπάνω χαρακτηριστικά, πραγματοποιούνται τοξικολογικές μελέτες, μελέτες για πιθανές καρκινογενετικές και τερατογενετικές δράσεις και ανοσοτροποποιητικές/ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Ιδίως, όσον αφορά σε φάρμακα που έχουν ως όργανο στόχο το κεντρικό νευρικό σύστημα, γίνονται και επιπλέον μελέτες με σκοπό τον έλεγχο τροπισμού στην κατάχρηση. Εφόσον το φάρμακο θεωρηθεί ασφαλές στις δοκιμασίες του προκλινικού σταδίου, μπορεί πλέον να δοκιμαστεί σε περιβάλλον κλινικών μελετών (Εικόνα 3).

Υπάρχουν τέσσερις φάσεις κλινικών μελετών. Η **φάση I** έχει ως στόχο τη διερεύνηση της ασφάλειας της θεραπευτικής αγωγής, τον καθορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης (*Maximum Tolerated Dose, MTD*) και την εξέταση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμακευτικού σκευάσματος. Περιλαμβάνει μικρό αριθμό ατόμων, συνήθως λιγότερα από 100, δεν έχει ομάδα ελέγχου και φυσικά προηγείται πειραματική μελέτη σε πειραματόζωα. Η συνεισφορά της μεθοδολογίας της έρευνας σε μία μελέτη Φάσης I επικεντρώνεται στην επιλογή του καταλληλότερου σχήματος χορήγησης και αύξησης της δόσης και στη διασφάλιση της συμμετοχής του ελαχίστου αριθμού εθελοντών που είναι απαραίτητος για την ασφαλή διεξαγωγή συμπερασμάτων. Σημειώνεται ότι τμήμα της φάσης 1 αποτελεί και η καλούμενη **φάση 0**, η οποία πρόσφατα καθιερώθηκε από τον FDA (2006) και αποτελεί μελέτη μικροδοσολογίας σε ανθρώπους. Μέσω της φάσης 0 αποδεικνύεται νωρίς εάν το φάρμακο συμπεριφέρεται στους ανθρώπους όπως και στις προκλινικές μελέτες.

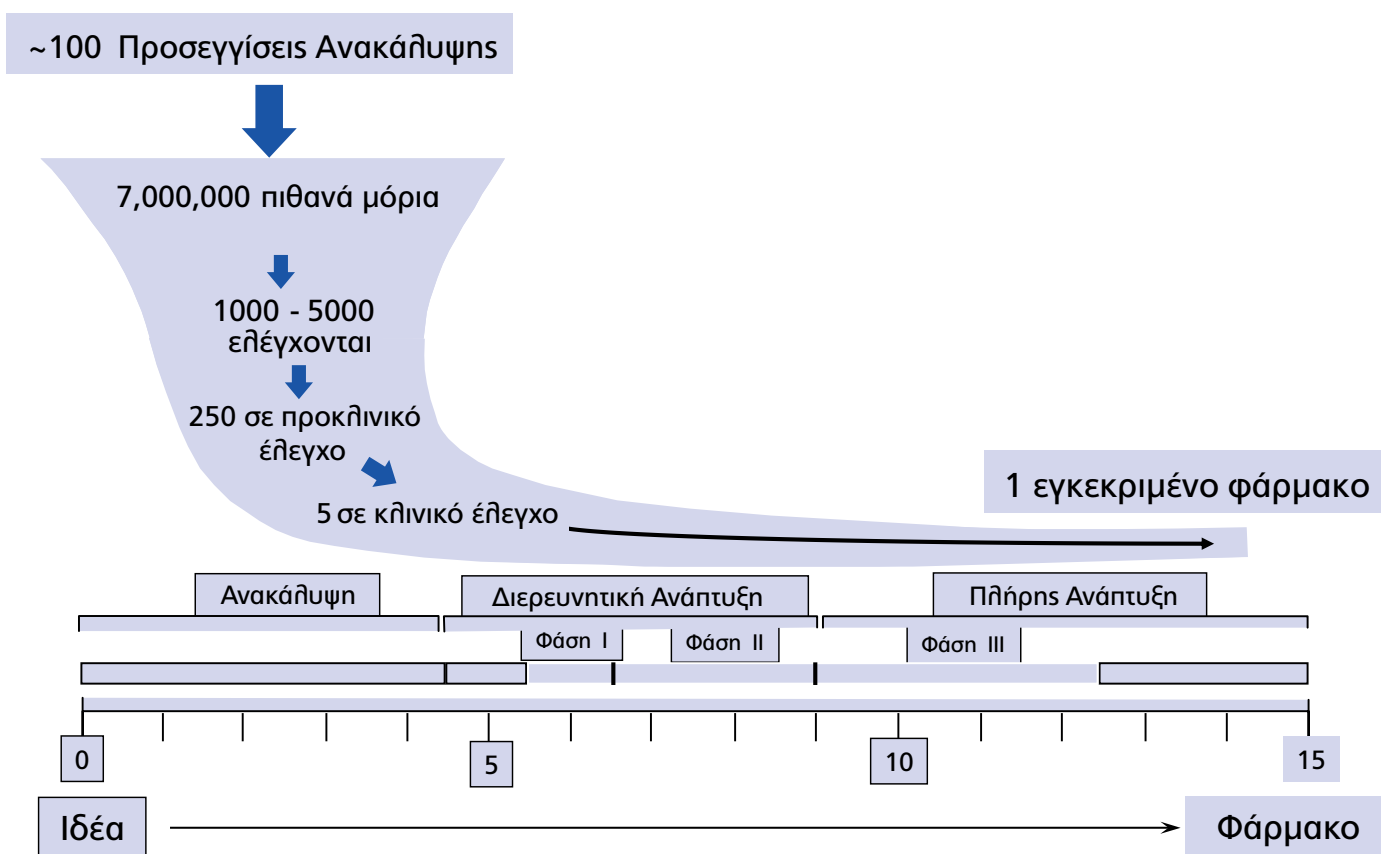
Οι μελέτες **φάσης II** είναι μικρές μελέτες (100-200 συμμετέχοντες) ασφάλειας ενός φαρμάκου, που έχουν ως στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της νέας θεραπείας σε διαφορετικές δόσεις. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μία διαδικασία επιλογής λίγων δραστικών θεραπειών για περαιτέρω μελέτη σε μία κλινική δοκιμή Φάσης III. Σε αντίθεση με τη φάση I, οι μελέτες φάσης II περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου.

Οι μελέτες **φάσης III** είναι μεγάλου μεγέθους μελέτες, οι οποίες αποτελούν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση νέων θεραπειών. Έχουν ως στόχο τον καθορισμό αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπείας σε σχέση είτε με τη φυσική πορεία μιας ασθένειας (εάν δεν υπάρχει καλή αποδεκτή θεραπεία)





Εικόνα 3. Διάγραμμα ροής για την έγκριση ενός φαρμάκου



ή σε σχέση με την καλύτερη αποδεκτή θεραπεία. Συνήθως, στις μελέτες Φάσης III, στόχος είναι να δειχτεί ότι η νέα θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική (μελέτες υπεροχής, superiority trials). Περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου και μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων (>500) και είναι απαραίτητες για την έγκριση νέων φαρμάκων.

Αμέσως επόμενο στάδιο της φάσης III (αν και μη απαραίτητο) είναι η **φάση IIIβ**. Ουσιαστικά η φάση αυτή αφορά σε μελέτες υποστήριξης της προώθησης ενός φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτό το στάδιο γίνεται εκτέλεση δοκιμών, που περιλαμβάνουν τις προσπάθειες από την εταιρεία για «επέκταση ένδειξης», είτε για ασθένειες πέρα από την αρχική χρήση για την οποία είχε σχεδιαστεί, είτε για να ληφθούν επιπλέον δεδομένα για την ασφάλεια, είτε για να υποστηρίξει ειδικούς κανονισμούς για την κυκλοφορία του φαρμάκου.

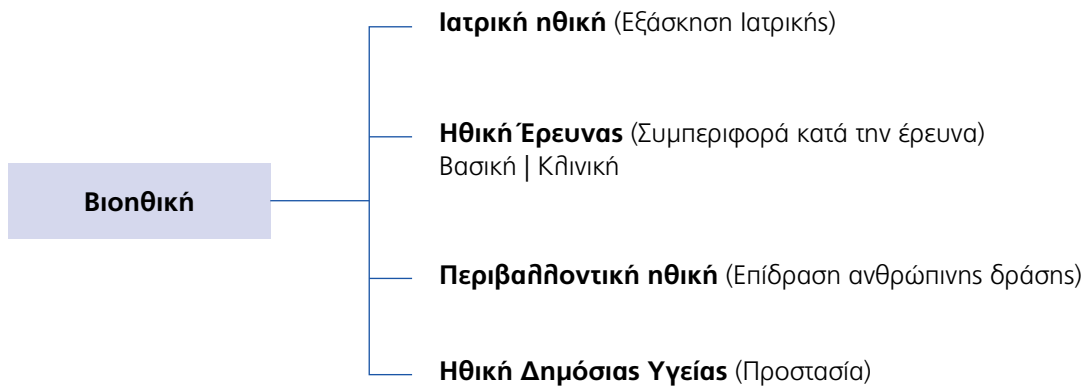
Οι μελέτες **φάσης IV** έχουν το ρόλο διερεύνησης αποτελεσματικότητας (effectiveness vs. efficacy) και τυχόν παρενεργειών του φαρμάκου σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών οι οποίες παρακολουθούνται και καταγράφονται, αφού το φάρμακο έχει ήδη εγκριθεί από τον αντίστοιχο Οργανισμό Φαρμάκου και έχει διατεθεί στην αγορά.

Κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να ακολουθεί τις βασικές αρχές της διεργασίας πειραμάτων που συνοψίζονται στα ακόλουθα, ενώ θα πρέπει να καθορίζονται

οι αντικειμενικοί στόχοι και να διατυπώνονται σαφώς οι ελεγχόμενες υποθέσεις. Σε κάθε στατιστικό έλεγχο υπάρχουν συνήθως δύο υποθέσεις, η «μηδενική» υπόθεση, η οποία θεωρεί ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στον παράγοντα που διερευνάται, και η «εναλλακτική» υπόθεση, η οποία αποδέχεται διαφορά μεταξύ των ομάδων της κλινικής δοκιμής. Η εναλλακτική υπόθεση είναι η υπόθεση που ενδιαφέρεται να «αποδείξει» ο ερευνητής. Επιπλέον, θα πρέπει να καθορίζεται εξ αρχής ο πληθυσμός της μελέτης, με ύπαρξη σαφών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού από το δείγμα. Απαραίτητος είναι και ο κατάλληλος σχεδιασμός της μελέτης (π.χ. τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κ.λπ.) και ο υπολογισμός του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος, ώστε τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίδεται στην τυχαία κατανομή των ατόμων της μελέτης στις διάφορες ομάδες (τυχαιοποίηση) και στην εξασφάλιση ομοιόμορφης αντιμετώπισης των ατόμων στις διάφορες ομάδες της μελέτης.

Το πρωτόκολλο κάθε κλινικής δοκιμής είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς αποτελεί τον οδηγό για την ολοκλήρωση της μελέτης και πρέπει να περιέχει: μία εισαγωγή που καταδεικνύει την ανάγκη διεξαγωγής της μελέτης, το σκοπό της μελέτης, το υλικό αυτής με ανάλυση των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού, τη διάρκεια, τους ενδιάμεσους ελέγχους αν αυτοί πραγ-



Εικόνα 4. Οι βασικοί τομείς της βιοηθικής

ματοποιηθούν, την κλινική έκβαση που θα μελετηθεί, τις στατιστικές μεθόδους που θα επιστρατευτούν και τα προσδοκώμενα οφέλη. Επίσης, είναι απαραίτητο το πρωτόκολλο να δημοσιεύεται σε κατάλληλες ηλεκτρονικές πλατφόρμες και να γνωστοποιείται, πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Εκτός αυτού, πριν την έναρξη της μελέτης, θα πρέπει να πληρούνται και ορισμένα κριτήρια βιοηθικής (Εικόνα 4): να έχουν δοθεί όλες οι απαραίτητες εγκρίσεις του πρωτοκόλλου (επιστημονική έγκριση, συμβούλιο έγκρισης έρευνας, συμβούλιο παρακολούθησης της ασφάλειας της έρευνας) και φυσικά να παρέχεται η έγγραφη συγκατάθεση κάθε ασθενούς μετά από ενημέρωση για τη συμμετοχή του.

Υπάρχουν διάφορα πρότυπα σχεδιασμού κλινικών δοκιμών. Το πιο απλό είναι με μία ομάδα παρέμβασης και συγκρίσεις προ- και μετά- την παρέμβαση, χωρίς να υπάρχει ομάδα ελέγχου (**single arm trial**). Ωστόσο, στο συγκεκριμένο σχεδιασμό υπάρχουν σοβαρά μειονεκτήματα: δεν είναι δυνατή η διάκριση της δράσης του φαρμάκου από το placebo effect και τη φυσική πορεία της νόσου και ακολούθως καθίσταται δυσχερής η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λόγω μη ύπαρξης ομάδας αναφοράς. Αν, όμως, η φυσική ιστορία της νόσου είναι καλά μελετημένη, το placebo effect είναι ανύπαρκτο ή ελάχιστο ή η χορήγηση placebo είναι ανήθικη, τότε αυτό το πρότυπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί⁽⁶⁾.

Ο πλέον καθιερωμένος σχεδιασμός είναι ο παράλληλος σχεδιασμός (**parallel design**). Περιλαμβάνει δύο ομάδες, η μία ομάδα παρέμβασης και η άλλη ομάδα ελέγχου, και έχει προκαθορισμένο χρόνο παρακολούθησης. Βεβαίως ο σχεδιασμός αυτός είναι πιο δύσκολος στην υλοποίηση και απαιτεί μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, όμως είναι μεγάλης ερευνητικής αξίας και ο πλέον κατάλληλος για σύγκριση με τεκμηριωμένες και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις⁽⁶⁾. Φυσικά, αν απαιτείται η σύγκριση δύο και άνω θεραπειών ή διαφορετικών δοσολογιών της ίδιας θεραπείας, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο παράλληλος σχεδιασμός με πολλαπλές ομάδες παρέμβασης.

Πολλές φορές και με στόχο την οικονομία από-

μων, χρησιμοποιείται ο διασταυρούμενος σχεδιασμός (**cross-over**), ο οποίος συνήθως απαιτεί περίπου τα μισά άτομα σε σχέση με τον παράλληλο σχεδιασμό. Στο διασταυρούμενο σχεδιασμό όλα τα άτομα λαμβάνουν διαδοχικά και τις δύο θεραπείες (ή θεραπεία και placebo) και ουσιαστικά κάθε συμμετέχων συγκρίνεται με τον εαυτό του. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς δίνουν πιο εύκολα τη συγκατάθεσή τους για συμμετοχή σε μία μελέτη με διασταυρούμενο σχεδιασμό, καθώς γνωρίζουν ότι θα λάβουν με βεβαιότητα την υπό- μελέτη θεραπεία σε κάποια περίοδο της μελέτης. Αντιθέτως, ένα μειονέκτημα του διασταυρούμενου σχεδιασμού είναι ότι θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο φαινόμενο συμπαράσυρσης («carry over»), δηλαδή στη συνεχιζόμενη επίδραση της πρώτης θεραπείας για κάποιο χρονικό διάστημα στα αποτελέσματα της δεύτερης θεραπείας. Για το λόγο αυτό, μία περίοδος ξεπλύματος («wash out») συχνά είναι απαραίτητη ανάμεσα στις δύο περιόδους θεραπείας. Ωστόσο, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τελική χρονική διάρκεια της κλινικής μελέτης, με αποτέλεσμα μεγαλύτερα ποσοστά εγκατάλειψης⁽⁶⁾.

Όταν χρειάζεται να μελετηθεί το αποτέλεσμα 2 ή περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων, χορηγούμενες ως μόνες ή σε συνδυασμό, η κλινική μελέτη μπορεί να σχεδιαστεί με παραγοντικό σχεδιασμό (**factorial design**). Στον παραγοντικό σχεδιασμό 2x2 ή 3x2 οι ερευνητές μπορούν να απαντήσουν σε περισσότερες από μια κλινικές υποθέσεις κατά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής. Σε αυτές τις περιπτώσεις σχεδιασμού, όμως, έχει ιδιαίτερη σημασία να ελέγχεται πάντα η αλληλεπίδραση μεταξύ των θεραπειών.

Απαραίτητη για τον ορθό σχεδιασμό κάθε κλινικής μελέτης, που ως στόχο έχει τη μελέτη της έκβασης μιας θεραπείας, είναι η επιτυχής τυχαιοποίηση. Η τυχαιοποίηση επιτρέπει στους συμμετέχοντες να έχουν ίση πιθανότητα κατανομής σε κάποια ομάδα της μελέτης, με αποτελέσματα τα χαρακτηριστικά των ομάδων να μην είναι σημαντικώς διαφορετικά και το συστηματικό σφάλμα επιλογής να περιορίζεται. Επίσης, επιτυγχάνεται η ισοπίθανη κατανομή πιθανών συγχυτικών παραγόντων σε κάθε ομάδα, και ιδιαίτερα





άγνωστων παραγόντων στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης. Ιδανικά, οι δύο ομάδες της μελέτης θα πρέπει να διαφέρουν μόνο ως προς την παρέμβαση.

Για να εξαλείψουν επιπλέον συστηματικά σφάλματα, οι τυχαιοποιημένες μελέτες ορισμένες φορές είναι «τυφλές» (καλούνται και *masked*). Μονά - τυφλές μελέτες (*single blinded*) είναι αυτές στις οποίες οι συμμετέχοντες δεν γνωρίζουν σε ποια ομάδα είναι –και επομένως ποια παρέμβαση λαμβάνουν– μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης. Διπλά - τυφλές μελέτες (*double blinded*) είναι αυτές στις οποίες ούτε ο συμμετέχων, ούτε ο ερευνητής γνωρίζουν σε ποια ομάδα έχει καταταχθεί ο συμμετέχων μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης. Έτσι, παρακάμπτεται η επίδραση του εικονικού φαρμάκου (*placebo effect*) όσον αφορά στον ασθενή, αποφεύγεται η διαφορετική χορήγηση άλλων θεραπειών ή παρεμβάσεων που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση όσον αφορά στους θεράποντες ιατρούς και, τέλος, η συλλογή των δεδομένων και η αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων γίνονται πιο αντικειμενικά.

Ο σχεδιασμός της κλινικής μελέτης μπορεί επίσης να γίνει με έναν από τους παρακάτω τρόπους: ως μελέτη υπεροχής, ως μελέτη ισοδυναμίας ή ως μελέτη μη-κατωτερότητας. Η μελέτη υπεροχής (**superiority trial**) έχει ως πρωταρχικό στόχο την απάντηση στο αν η υπό έρευνα θεραπεία είναι ανώτερη από την θεραπεία ελέγχου (ή το εικονικό φάρμακο). Η μελέτη ισοδυναμίας (**equivalence trial**) δείχνει αν η απόκριση σε δύο ή περισσότερες θεραπείες διαφέρει κατά μία ποσότητα η οποία είναι κλινικά ασήμαντη. Τέλος, η μελέτη μη-κατωτερότητας (**non-inferiority trial**) εξετάζει αν η υπό έρευνα θεραπεία δεν είναι κλινικά κατώτερη σε σύγκριση με την θεραπεία ελέγχου (ή εικονικό φάρμακο).

Τμήμα του σχεδιασμού μιας κλινικής μελέτης είναι και ο καθορισμός της ανάλυσης των δεδομένων που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Η πλέον διαδεδομένη ανάλυση είναι με βάση την πρόθεση για θεραπεία (**intention to treat analysis** – ITT). Η ανάλυση με βάση την πρόθεση για θεραπεία βασίζεται στην ανάλυση των ατόμων όπως αρχικά τυχαιοποιήθηκαν, και όχι όπως ίσως ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Δίνει πιο συντηρητικά αποτελέσματα για το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας (*effect size*) σε σχέση με την ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου (*per protocol analysis*). Αποτελεί συνήθως τον τρόπο με τον οποίο γίνεται η ανάλυση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου σε μία μελέτη, καθώς λόγω του συντηρητικού μεγέθους αποτελέσματος θεωρείται πως με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται μικρότερη πιθανότητα για σφάλμα τύπου I (εσφαλμένη απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης).

Η ανάλυση με βάση το πρωτόκολλο (**per protocol analysis** – PP) είναι και αυτή μια άλλη τεχνική που ακολουθείται κατά την ανάλυση των δεδομένων και κατά την οποία τα άτομα αναλύονται ανάλογα με την ομάδα παρέμβασης που τελικά βρέθηκαν να ανήκουν.

Σε αυτήν λαμβάνονται υπόψη μόνο τα άτομα που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο σύμφωνα με την περιγραφή του, και άρα κυρίως ασθενείς με υψηλή συμμόρφωση. Η ανάλυση με βάση το πρωτόκολλο δίνει συνήθως μεγαλύτερα μεγέθη αποτελέσματος (*effect sizes*), αλλά με πιο ευρέα διαστήματα εμπιστοσύνης (*confidence intervals*). Πολλές φορές, γίνεται μαζί με την ITT analysis και PP analysis του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου σαν ανάλυση ευαισθησίας, ώστε να επιβεβαιωθεί η ορθότητα των ευρημάτων.

Επιπλέον των παραπάνω αναλύσεων, πολλές φορές πραγματοποιούνται ενδιάμεσοι στατιστικοί έλεγχοι (**interim analyses**) σε μια κλινική δοκιμή, για να ληφθεί νωρίτερα η απόφαση τερματισμού αυτής. Η ενδιάμεση ανάλυση είναι μια διαδικασία που ελέγχει αριθμητικά κριτήρια για την διακοπή μιας δοκιμασίας, λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες. Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγεται η περίπτωση μια ομάδα ατόμων της μελέτης να συνεχίσει να λαμβάνει ένα φάρμακο το οποίο είναι αναποτελεσματικό/επιβλαβές ή από την άλλη μεριά, εάν το φάρμακο αποδειχθεί ιδιαίτερα ωφέλιμο, θα πρέπει να το λάβει άμεσα και η ομάδα σύγκρισης. Επίσης, υπάρχουν και άλλα οφέλη κοινωνικής και οικονομικής φύσεως. Είναι προφανής η αναγκαιότητα της όσο το δυνατόν ταχύτερης εξαγωγής συμπερασμάτων από μία κλινική δοκιμή. Ωστόσο, η αυθαίρετη πρόωρη διακοπή μιας κλινικής δοκιμής επειδή τα πρώτα αποτελέσματα που εξετάστηκαν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά ή απογοητευτικά, ενώ η μελέτη έχει σχεδιασθεί για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, οδηγεί σε συμπεράσματα που δεν έχουν τη στατιστική εγκυρότητα που απαιτείται.

Τέλος, οι αναλύσεις υπο-ομάδων (**subgroup analysis**) αφορούν τις ξεχωριστές αναλύσεις για ιδιαίτερες ομάδες ασθενών, οι οποίες θα πρέπει να είναι προκαθορισμένες. Σε αυτές τις αναλύσεις χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς η εμφάνιση στατιστικής σημαντικότητας σε μια υπο-ομάδα μπορεί να οφείλεται σε τυχαίο γεγονός και οι εκτιμήσεις του μεγέθους αποτελέσματος (*effect size*) δεν είναι ακριβείς, λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος των υπο-ομάδων. Γενικά, τα ευρήματά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ως υποθέσεις για μελλοντικές μελέτες (*hypothesis generating*).

Στάθμιση με σκορ επιρρέειας

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αποτελούν το gold standard των μελετών για τον εντοπισμό και υπολογισμό της σχέσης μεταξύ έκθεσης και έκβασης. Ωστόσο, ο μεγαλύτερος όγκος μελετών που είναι διαθέσιμος αφορά σε μελέτες παρατήρησης. Σε αυτές τις μελέτες, καθώς δεν υπάρχει τυχαιοποίηση, ενέχει ο κίνδυνος σφαλμάτων επιλογής, με αποτέλεσμα να μη γνωρίζουμε αν η έκβαση μιας παρέμβασης οφείλεται στην ίδια την παρέμβαση ή στην πιθανή συνύπαρξη συχυτικών παραγόντων.



Με σκοπό τη μείωση του παραπάνω κινδύνου και στην προσπάθεια να «κάνουμε» μία μελέτη παρατήρησης να συμπεριφέρεται σαν μια τυχαίοποιημένη μελέτη, υπάρχει πληθώρα στατιστικών μεθόδων. Εάν οι μεταβλητές που μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή θεραπειών σε ένα σύνολο ασθενών είναι γνωστές, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο παλινδρόμησης (**regression adjustment**), το οποίο επιτρέπει την «αδρανοποίηση» των παραπάνω μεταβλητών. Μία ακόμη μέθοδος είναι η αντιστοιχισμός ασθενών ανάμεσα στις δύο ομάδες (**matching**), με τη βοήθεια της οποίας αντιστοιχίζονται άτομα της μίας ομάδας με άτομα της άλλης ομάδας που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά. Το αποτέλεσμα είναι να υπάρχουν ασθενείς με κοινά χαρακτηριστικά και στις δύο ομάδες και έτσι να επιτρέπεται η σύγκρισή τους. Για να τεθεί σε εφαρμογή η παραπάνω μέθοδος, θα πρέπει αρχικά να υπολογιστεί για κάθε άτομο η πιθανότητα επιλογής να λάβει μία συγκεκριμένη θεραπεία ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του. Έπειτα, αντιστοιχίζονται οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου και της ομάδας θεραπείας που κατέχουν την ίδια εκτιμώμενη πιθανότητα. Αυτή η διαδικασία καλείται στάθμιση με βάση το σκορ επιρροπείας (propensity score matching).

Η στάθμιση με βάση το σκορ επιρροπείας βασίζεται σε δύο σημαντικές υποθέσεις. Κάθε συμμετέχων έχει μία μη μηδενική πιθανότητα να ανήκει σε μία από τις δύο ομάδες. Προφανώς, κάποιο εξαιρετικά υγιές άτομο έχει μηδενική πιθανότητα να λάβει μία επιθετική θεραπεία και επομένως δεν μπορεί να αντιστοιχηθεί με κάποιο άλλο άτομο. Επίσης, κατά την εφαρμογή αυτής της μεθόδου, σημαντικό είναι να γνωρίζουμε και να έχουμε λάβει υπόψη όλες τις μεταβλητές που εξηγούν την πιθανότητα επιλογής θεραπείας (no unmeasured confounders). Αν η πιθανότητα επιλογής θεραπείας βασίζεται σε μεταβλητές που δεν έχουμε λάβει υπόψη, ενδέχεται η αντιστοιχισμός να είναι παραπλανητική.

Μέτρα Μεγέθους Αποτελέσματος

Η σύγκριση μεταξύ της έκβασης σε δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών (θεραπείας και ελέγχου) μπορεί να γίνει με τη βοήθεια διάφορων μεγεθών επίδρασης, ανάλογα με τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις με-

λέτες. Τα δεδομένα που συγκρίνονται μπορεί να είναι συνεχής, όπως για παράδειγμα οι τιμές χοληστερίνης ή αρτηριακής πίεσης, ή διχότομα, όπως η περίπτωση κάποιος ασθενής να έχει υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή όχι.

Όταν συγκρίνονται **διχότομα δεδομένα** (Εικόνα 5), τότε ως μέτρα σχέσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα εξής: ο λόγος αναλογιών (odds ratio – OR), ο λόγος κινδύνων (risk ratio – RR), η διαφορά κινδύνων (risk difference – RD) και ο αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία (number needed to treat – NNT). Τα παραπάνω μέτρα και εκτιμήσεις περιβάλλονται από αβεβαιότητα και θα πρέπει να παρουσιάζονται με διάστημα εμπιστοσύνης, εκτός από τον αριθμό NNT.

Η αναλογία αφορά στο ποσοστό του αριθμού των γεγονότων ως προς τον αριθμό των μη-γεγονότων. Δηλαδή:

$$\text{αναλογία} = \frac{\text{αριθμός γεγονότων}}{\text{αριθμός μη γεγονότων}}$$

Επομένως, ο λόγος αναλογιών υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{λόγος αναλογιών} = \frac{\text{αναλογία στην ομάδα θεραπείας}}{\text{αναλογία στην ομάδα ελέγχου}}$$

Εάν ο λόγος αναλογιών ισούται με τη μονάδα (OR = 1), τότε δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο μεταξύ των δύο ομάδων. Εάν ο λόγος αναλογιών είναι μικρότερος της μονάδας, τότε η συχνότητα γεγονότων είναι χαμηλότερη στην ομάδα του αριθμητή, δηλαδή στην ομάδα θεραπείας. Τέλος, εάν ο λόγος αναλογιών είναι μεγαλύτερος της μονάδας, τότε η συχνότητα γεγονότων είναι μεγαλύτερη στην ομάδα του αριθμητή.

Ο κίνδυνος αφορά στο ποσοστό του αριθμού των γεγονότων ως προς το συνολικό αριθμό των παρατηρήσεων σε μία ομάδα. Δηλαδή:

$$\text{κίνδυνος} = \frac{\text{αριθμός γεγονότων}}{\text{συνολικών αριθμός παρατηρήσεων}}$$

ή

Εικόνα 5. Πίνακας έκβασης σε διχότομα δεδομένα

	Γεγονός	Μη Γεγονός	Σύνολο
Ομάδα Θεραπείας	a	b	m_1
Ομάδα Ελέγχου	c	d	m_2
Σύνολο	N_1	N_2	N





$$\text{κίνδυνος} = \frac{\text{αριθμός γεγονότων}}{\text{αριθμός γεγονότων} + \text{αριθμός μη-γεγονότων}}$$

Επομένως, ο λόγος κινδύνων υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{λόγος κινδύνων} = \frac{\text{κίνδυνος στην ομάδα θεραπείας}}{\text{κίνδυνος στην ομάδα ελέγχου}}$$

Εάν ο λόγος κινδύνων ισούται με τη μονάδα (RR = 1), τότε δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο μεταξύ των δύο ομάδων. Εάν ο λόγος αναλογιών είναι μικρότερος της μονάδας, τότε η συχνότητα γεγονότων είναι χαμηλότερη στην ομάδα του αριθμητή, δηλαδή στην ομάδα θεραπείας. Τέλος, εάν ο λόγος αναλογιών είναι μεγαλύτερος της μονάδας, τότε η συχνότητα γεγονότων είναι μεγαλύτερη στην ομάδα του αριθμητή.

Η διαφορά κινδύνων ορίζεται ως εξής:

$$\text{διαφορά κινδύνων} = \text{κίνδυνος στην ομάδα θεραπείας} - \text{κίνδυνος στην ομάδα ελέγχου}$$

Το παραπάνω μέτρο είναι σχετικά απλό στην ερμηνεία του. Ωστόσο, όταν αναφέρεται ότι μια θεραπεία μειώνει την πιθανότητα ενός κινδύνου κατά 2% (RD = 2%), δεν προσδιορίζεται ουσιαστικά αν ο κίνδυνος μειώνεται για παράδειγμα από 70% σε 68% ή από 3% σε 1%. Επομένως, όλα τα παραπάνω μέτρα θα πρέπει να παρουσιάζονται στο σύνολό τους, ώστε να υπάρχει μία ολοκληρωμένη εκτίμηση του μεγέθους αποτελέσματος.

Ο αριθμός των ατόμων που χρειάζεται να λάβουν μία θεραπεία ώστε να προληφθεί ένα γεγονός (number needed to treat – NNT) ορίζεται ως:

$$\text{NNT} = \frac{1}{|\text{διαφορά κινδύνων}|}$$

Το παραπάνω μέτρο παρουσιάζει ορισμένα προβλήματα. Αρχικά, δεν μπορεί να υπολογιστεί όταν δεν υπάρχει διαφορά κινδύνων (όταν δηλαδή RD = 0). Ακόμη, δεν υπάρχει στατιστική σχέση κατάλληλη ώστε

να υπολογίζονται και να παρουσιάζονται διαστήματα εμπιστοσύνης. Σημαντικό είναι επίσης να τονιστεί ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σύγκριση πληθυσμών με διαφορετικό κίνδυνο στις ομάδες ελέγχου, καθώς δίνει παραπλανητικά δεδομένα.

Όταν συγκρίνονται **συνεχή δεδομένα** (Εικόνα 6), τότε ως μέτρα σχέσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν η διαφορά μέσων (MD), η οποία ορίζεται ως:

$$\text{MD} = \text{μέσος όρος ομάδας θεραπείας} - \text{μέσος όρος ομάδας ελέγχου}$$

Θα πρέπει και σε αυτήν την περίπτωση να ορίζεται διάστημα εμπιστοσύνης. Επίσης, είναι προφανές πως αν η διαφορά μέσων είναι μηδενική (MD=0), τότε δεν υπάρχει καμία διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών.

Τέλος, εκτός από τα διχότομα και τα συνεχή δεδομένα, υπάρχουν και τα **διατάξιμα δεδομένα**, όπως για παράδειγμα η κλίμακα modified Rankin Scale (mRS), η οποία μπορεί να έχει τιμές από το 0 έως και το 6. Για τις αναλύσεις τέτοιων δεδομένων προτείνεται η χρήση του μοντέλου των ανάλογων κινδύνων. Τα πλεονεκτήματα αυτού του μοντέλου είναι ότι λαμβάνει υπόψη όλο το φάσμα των τιμών, για παράδειγμα του mRS, και οδηγεί σε αυξημένους ισχύος αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση του παραπάνω μοντέλου προκύπτουν διάφοροι λόγοι αναλογιών (OR) για διαφορετικές συγκεκριμένες διχοτομήσεις του mRS (0 vs. 1-6, 0-1 vs. 2-6, 0-2 vs. 3-6). Έπειτα, μπορεί να γίνει σύνθεση όλων των OR σε ένα συγκεντρωτικό OR.

Εισαγωγή στις μετα-αναλύσεις

Μία **συστηματική ανασκόπηση** περιλαμβάνει διαδοχικά τη δημιουργία και σύνταξη ενός σαφούς ερευνητικού ερωτήματος, τον καθορισμό κριτηρίων ένταξης μελετών στην ανασκόπηση, την αναζήτηση στη βιβλιογραφία όλων των σχετικών μελετών, την ορθή επιλογή των τελικών μελετών που θα συμπεριληφθούν, την εξαγωγή δεδομένων και την αξιολόγηση της αξιοπιστίας αυτών. Έπειτα, η συστηματική ανασκόπηση μπορεί να συμπληρωθεί και με μετα-ανάλυση δεδομένων που προκύπτουν από αυτήν,

Εικόνα 6. Πίνακας έκβασης σε συνεχή δεδομένα

	Μέσος	Τυπική Απόκλιση	Μέγεθος δείγματος
Νέα θεραπεία	m_t	sd_t	n_t
Παλιά θεραπεία	m_c	sd_c	n_c
Σύνολο			N



με αποτέλεσμα τη σύνθεση ξεχωριστής μελέτης και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της.

Στη μετα-ανάλυση υπάρχουν ορισμένες βασικές αρχές, οι οποίες θα πρέπει να τηρούνται, ώστε αυτή να θεωρείται αξιόπιστη και στατιστικώς άρτια. Αρχικά, στη μετα-ανάλυση δύο ή περισσότερων μελετών, οι συμμετέχοντες της μίας μελέτης δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με τους συμμετέχοντες της άλλης. Κάθε μελέτη θα πρέπει να αναλύεται ως ξεχωριστή και για τα συμπεράσματα να χρησιμοποιούνται στατιστικοί όροι, όπως σχετικός κίνδυνος (relative risk – RR) ή λόγος πιθανοτήτων (odds ratio – OR). Επιπλέον, κάθε μελέτη που περιλαμβάνεται στη μετα-ανάλυση έχει μία καθορισμένη βαρύτητα και επιρροή στα τελικά αποτελέσματα, η οποία εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος του δείγματος που αναλύεται στη συγκεκριμένη μελέτη. Η βαρύτητα αυτή θα πρέπει να υπολογίζεται και να καταγράφεται. Τελικά, όλα τα αποτελέσματα από τις παρεμβάσεις των μελετών συντίθενται, ώστε να ληφθεί το συνολικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

Τα στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για μία μετα-ανάλυση είναι τα εξής δύο: το μοντέλο σταθερού αποτελέσματος και το μοντέλο τυχαίου αποτελέσματος.

Η μετα-ανάλυση δίνει τη δυνατότητα για περισσότερο ακριβή αποτελέσματα, βασιζόμενη σε ένα μεγαλύτερο συνολικό μέγεθος δείγματος, το οποίο επιτρέπει στενότερα όρια εμπιστοσύνης και ανίχνευση στατιστικώς σημαντικών αποτελεσμάτων. Εκτός αυτού, μέσω της μετα-ανάλυσης μπορεί να μελετηθεί και να αξιολογηθεί η ετερογένεια μεταξύ των περιλαμβανόμενων μελετών και, με τον τρόπο αυτό, διερευνάται η έκβαση μιας συγκεκριμένης παρέμβασης κάτω από διαφορετικές συνθήκες.

Πιο συγκεκριμένα, η ετερογένεια μεταξύ των μελετών που περιλαμβάνονται σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μπορεί να είναι: κλινική, μεθοδολογική ή στατιστική. Η **κλινική ετερογένεια** αφορά στις διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων, όπως για παράδειγμα διαφορετικά κριτήρια ένταξης ασθενών στις μελέτες. Επίσης, μπορεί να οφείλεται στις διαφορές μεταξύ των παρεμβάσεων, όπως διαφορετική δόση ή οδός χορήγησης ενός φαρμάκου, είτε διαφορετική φύση της συγκρινόμενης μεθόδου (τρέχουσα κλινική πρακτική, placebo). Τέλος οι διαφορές στα καταληκτικά σημεία, όπως οι διαφορετικοί ορισμοί στις μελέτες για κάθε γεγονός ή η διαφορετική περίοδος παρακολούθησης, μπορούν να εντείνουν την κλινική ετερογένεια. Η **μεθοδολογική ετερογένεια** σχετίζεται με τις διαφορές στο σχεδιασμό των διάφορων μελετών και στη διεξαγωγή αυτών. Η τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση μπορεί να είναι διαφορετική στις διάφορες μελέτες, όπως επίσης διαφορετική μπορεί να είναι και η μέθοδος ανάλυσης των αποτελεσμάτων ή ο χειρισμός των δεδομένων ασθενών που χάθηκαν στην παρακολούθηση. Η **στατιστική ετερογένεια** αφορά στη διαφοροποίηση των πραγματικών αποτελεσμάτων

των μελετών, περισσότερο από ό,τι θα αναμενόταν λόγω του τυχαίου σφάλματος.

Η ανίχνευση της ετερογένειας σε μία μετα-ανάλυση γίνεται οπτικά με τα διαγράμματα forest plots, με το Q τεστ που αφορά στην παρουσία ή όχι της ετερογένειας και με το στατιστικό δείκτη I^2 , ο οποίος ποσοτικοποιεί την ετερογένεια με τη μορφή ενός ποσοστού. Στην περίπτωση που η ετερογένεια μεταξύ των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση κριθεί σημαντική, οι ερευνητές μπορούν να προχωρήσουν σε ανάλυση υπο-ομάδων ή να μην προβούν εξαρχής στη μετα-ανάλυση των συγκεκριμένων μελετών. Σε καμία όμως περίπτωση, δε θα πρέπει να αγνοήσουν την ετερογένεια, καθώς η ενέργεια αυτή θα οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης.

Συστηματικά σφάλματα στις κλινικές μελέτες

Το συστηματικό σφάλμα αφορά σε οποιοδήποτε λάθος στη συλλογή, την ανάλυση, την ερμηνεία ή τη δημοσίευση των δεδομένων μιας κλινικής μελέτης, με τελικό αποτέλεσμα τη λανθασμένη εκτίμηση των σχέσεων που ερευνώνται^(7, 8). Το συστηματικό σφάλμα «μεροληπτεί» υπέρ κάποιου ενδεχομένου και διαστρεβλώνει την εικόνα, παρουσιάζοντας συμπεράσματα που συστηματικά διαφοροποιούνται από την αλήθεια. Δεν επηρεάζεται από το μέγεθος του δείγματος, σε αντίθεση με το τυχαίο σφάλμα, το οποίο μειώνεται με την αύξηση του μεγέθους (Εικόνα 7). Επίσης, η ύπαρξή του δεν μπορεί να ελεγχθεί ούτε να μετρηθεί αντικειμενικά. Μόνο ποιοτικές υποθέσεις μπορούν να γίνουν σχετικά με αυτό.

Τα συστηματικά σφάλματα μπορούν να ανευρεθούν σε όλη τη χρονική πορεία του σχεδιασμού και της πραγματοποίησης μιας μελέτης. Οι βασικές κατηγορίες αυτών είναι: σφάλμα επιλογής, εκτέλεσης, ανίχνευσης, απόσυρσης και δημοσίευσης.

Το **σφάλμα επιλογής** (selection bias) αφορά στις διαφορές των χαρακτηριστικών των ασθενών ανάμεσα στις δύο ομάδες που συγκρίνονται, αλλά και στις διαφορές του πληθυσμού της μελέτης σε σχέση με τον πληθυσμό του ενδιαφέροντος, δηλαδή αυτόν που τελικά θα λάβει την παρέμβαση σε πραγματικές συνθήκες⁽⁷⁾. Η μείωση του σφάλματος επιλογής μπορεί να γίνει κατά το σχεδιασμό μιας μελέτης με την επιτυχή τυχαιοποίηση των ασθενών. Η τυχαιοποίηση θα πρέπει να γίνεται με συγκεκριμένη προσχεδιασμένη τυχαία διαδικασία (sequence generation) και αποφυγή της δυνατότητας πρόβλεψης της κατανομής των ασθενών από τους συμμετέχοντες και ερευνητές (allocation concealment)^(7, 9).

Το **σφάλμα εκτέλεσης** (performance bias) αφορά στις διαφορές που μπορεί να υπάρχουν στη φροντίδα που παρέχεται στους ασθενείς των συγκρινόμενων ομάδων και στην πιθανή έκβαση σε διαφορετικούς παράγοντες, εκτός της παρέμβασης ενδιαφέροντος.





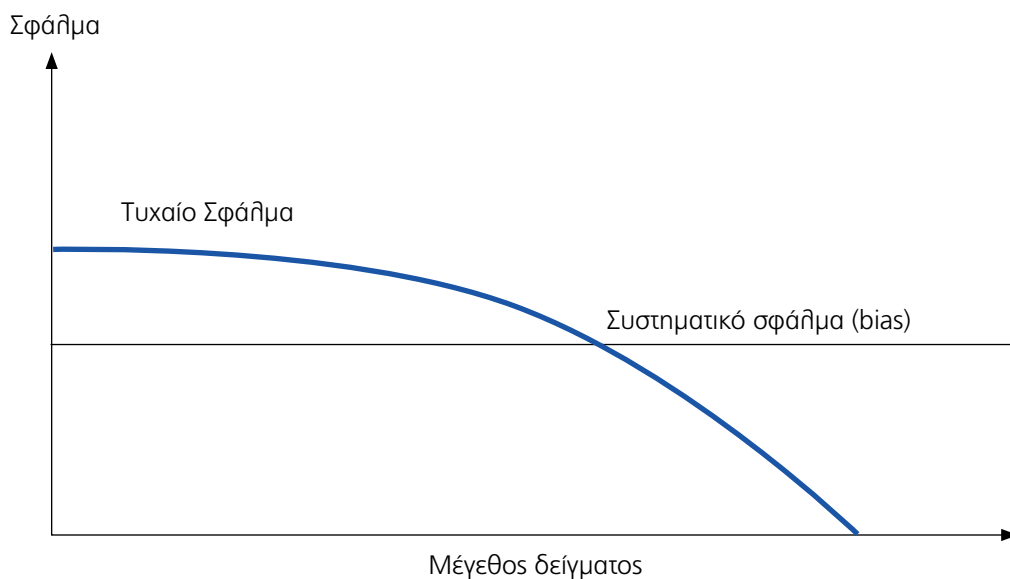
Οι διαφορές αυτές μπορεί να προκύψουν λόγω της γνώσης της κατανομής της παρέμβασης είτε από τον ερευνητή είτε από τον ασθενή^(7, 10). Το σφάλμα εκτέλεσης συμβαίνει κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και μπορεί να μειωθεί με την επιτυχή τυφλοποίηση των συμμετεχόντων (blinding). Με τον τρόπο αυτό, οι συγκρινόμενες ομάδες λαμβάνουν παρόμοια προσοχή, τυχόν αναγκαία επιπρόσθετη θεραπεία και δι-αγνωστικές εξετάσεις από τους θεράποντες, εφόσον αυτοί δεν γνωρίζουν την κατανομή των ασθενών στις ομάδες θεραπείας ή ελέγχου⁽¹⁰⁾. Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι δεν είναι πάντοτε εφικτή η απόκρυψη, όπως για παράδειγμα όταν η παρέμβαση αφορά σε χειρουργική επέμβαση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προοπτικός σχεδιασμός με τυχαιοποίηση των ασθενών χωρίς τυφλοποίηση, με απόκρυψη μόνο κατά την αξιολόγηση των τελικών καταληκτικών σημείων (prospective randomized open blinded end-point – PROBE). Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός ενέχει τον κίνδυνο για αυξημένη πιθανότητα υπερεκτίμησης θετικών αποτελεσμάτων⁽¹¹⁾.

Το **σφάλμα ανίχνευσης** (detection bias) αφορά στη διαφορετική αξιολόγηση της έκβασης και των καταληκτικών σημείων ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες της μελέτης. Ο «μη τυφλός» αξιολογητής μπορεί να αξιολογήσει μη αντικειμενικά ένα αποτέλεσμα βάσει της υπάρχουσας γνώσης του ότι δόθηκε ή όχι μία παρέμβαση στον ασθενή^(7, 12). Το εν λόγω σφάλμα αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν υπάρχουν υποκειμενικά καταληκτικά σημεία, όπως για παράδειγμα ο πόνος του ασθενή. Είναι προφανές, λοιπόν, ότι για τη μείωση του σφάλματος ανίχνευσης ο σχεδιασμός της μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει τυφλό αξιολογητή και αντικειμενικά καταληκτικά σημεία⁽¹²⁾.

Το **σφάλμα απόσυρσης** (attrition bias) αφορά στις διαφορές μεταξύ των ασθενών που αποσύρθηκαν από μία μελέτη σε σχέση με τους ασθενείς που την ολοκλήρωσαν. Ουσιαστικά, υπάρχει ανισότιμη απώλεια συμμετεχόντων στις διαφορετικές ομάδες (control και παρέμβασης) με αντίστοιχα ανισότιμη απώλεια δεδομένων αποτελεσμάτων^(7, 13). Το γεγονός αυτό γίνεται ακόμα πιο σημαντικό, λόγω του ότι οι συχνότερες αιτίες απόσυρσης είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η έλλειψη αποτελεσματικότητας, στοιχεία τα οποία αποτελούν καταληκτικά σημεία. Το σφάλμα απόσυρσης δύσκολα μπορεί να απαλειφθεί εντελώς, καθώς η παραμονή του 100% των ασθενών σε μία μελέτη είναι πρακτικά αδύνατη. Για την παραμονή των ασθενών στη μελέτη και τη μείωση του σφάλματος κρίνεται απαραίτητη η διασφάλιση καλής επικοινωνίας μεταξύ των συμμετεχόντων, καθώς και η εύκολη προσβασιμότητα στις κλινικές των νοσοκομείων. Μία προσέγγιση για την αντιμετώπιση του σφάλματος είναι η ανάλυση με την πρόθεση για θεραπεία (intention to treat analysis), η οποία εξασφαλίζει ότι ο ασθενής που δέχεται τη θεραπευτική παρέμβαση αναλύεται στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε, ανεξάρτητα αν έλαβε τη θεραπεία ή όχι, ή αν εκ παραδρομής έλαβε τη θεραπεία που δίδεται στην άλλη ομάδα, ή αν αποσύρθηκε από τη μελέτη. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν αντικατοπτρίζουν περισσότερο την κλινική πράξη, στην οποία είναι πιθανό να συμβούν όλα τα παραπάνω σενάρια.

Το **σφάλμα δημοσίευσης** (reporting bias) αφορά στις διαφορές μεταξύ δημοσιευμένων και μη δημοσιευμένων αποτελεσμάτων. Αυτό μπορεί να συμβεί με τους εξής τρόπους: επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων, παράλειψη αρνητικών ή μη στατιστικά σημαντι-

Εικόνα 7. Η σχέση του τυχαίου και συστηματικού σφάλματος με το μέγεθος δείγματος



κών αποτελεσμάτων, παρουσίαση ενός «ευνοϊκού» υποσυνόλου και όχι των συνολικών δεδομένων που αναλήφθηκαν στη μελέτη, μη αναφορά δεδομένων που αφορούν σε δυσμενείς επιπτώσεις, μεταβολή των αποτελεσμάτων ενδιαφέροντος (primary to secondary outcomes)^(7, 14). Επιπλέον, οι μελέτες που παρουσιάζουν ευνοϊκά ή σημαντικά αποτελέσματα είναι περισσότερο πιθανό να δημοσιευτούν σε σχέση με μελέτες με ουδέτερα αποτελέσματα⁽¹⁵⁾. Όλα τα παραπάνω μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη παρουσίαση της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης και στην παραπληροφόρηση των ασθενών και των κλινικών. Εκτός αυτού, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα το σχεδιασμό αντίστοιχων μελετών που θα ερευνούν τα ίδια καταληκτικά σημεία και ουσιαστικά να δημιουργηθεί ένα σπάταλος φαύλος κύκλος ερευνών. Ο περιορισμός του σφάλματος δημοσίευσης επιτυγχάνεται με την υποχρεωτική καταγραφή των πρωτοκόλλων κλινικών μελετών σε ηλεκτρονικές πλατφόρμες με στόχο τη διαφάνεια: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) – WHO, ClinicalTrials.gov – FDA, EU Clinical Trials Register – EMA. Έπειτα, ο συντάκτης του κάθε περιοδικού οφείλει να συγκρίνει τα αρχικά πρωτόκολλα και τις τελικές μελέτες υπό δημοσίευση για περιπτώσεις ασυμφωνίας. Στην περίπτωση που έχουν παραληφθεί αποτελέσματα, θα πρέπει να υπάρχει σαφής αναφορά των αιτιών από τους συγγραφείς.

Σύστημα ποιοτικής αξιολόγησης κλινικών μελετών

Γίνεται κατανοητό από τα παραπάνω ότι τα συστηματικά σφάλματα μπορεί να είναι παρόντα σε κάθε στάδιο μιας κλινικής μελέτης και να επηρεάζουν την ερμηνεία ή τουλάχιστον να μετριάζουν την βεβαιότητά μας για τα αποτελέσματα της μελέτης. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο ένα κατά το δυνατόν πιο αντικειμενικό και εύχρηστο σύστημα ποιοτικής αξιολόγησης κλινικών μελετών, το οποίο να αναδεικνύει και να παρουσιάζει με συστηματικό τρόπο την ύπαρξη σφαλμάτων στις μελέτες. Πολλοί ερευνητές (ειδικά σε συστηματικές ανασκοπήσεις από την Cochrane) δεν προχωρούν σε ποσοτική ανάλυση των δεδομένων (μετα-ανάλυση) όταν ο ποιοτικός έλεγχος των μελετών αναδείξει ότι οι επιμέρους μελέτες είναι χαμηλής ποιότητας, λόγω της ύπαρξης σοβαρών συστηματικών σφαλμάτων⁽¹⁶⁾. Μάλιστα, η διαδικασία αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται ανεξάρτητα από τουλάχιστον 2 διαφορετικούς ερευνητές και οι διαφορές στην αξιολόγηση να επιλύονται μέσω συζήτησης.

Σχετικά με το σφάλμα επιλογής (selection bias), όπως αναφέρθηκε παραπάνω, εάν η τυχαιοποίηση της σειράς των ασθενών βασίζεται στην τύχη (sequence generation), τότε ο κίνδυνος σφάλματος χαρακτηρίζεται ως χαμηλός, ενώ αν βασίζεται σε μη τυχαιοποιημένες διαδικασίες, τότε υπάρχει υψηλός κίνδυνος σφάλματος. Επιπλέον, αν οι ερευνητές μιας

κλινικής μελέτης δε δύναται να γνωρίζουν σε ποια ομάδα έχει τυχαιοποιηθεί ένας ασθενής ή τη σειρά της τυχαιοποίησης (allocation concealment), τότε ο κίνδυνος σφάλματος είναι χαμηλός, ενώ σε αντίθετη περίπτωση είναι υψηλός.

Κατά τη διάρκεια ελέγχου για το σφάλμα εκτέλεσης (performance bias), αν η τυφλοποίηση διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, τότε ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος είναι χαμηλός. Σε διαφορετική περίπτωση και σε ένδειξη διατάραξης της τυφλοποίησης κατά την εκπόνηση της μελέτης, υπάρχει υψηλός κίνδυνος σφάλματος εκτέλεσης.

Η διατήρηση της τυφλοποίησης είναι απαραίτητη και για την εκτίμηση των καταληκτικών δεδομένων, ιδιαίτερα κατά την αξιολόγηση υποκειμενικών εκβάσεων (σφάλμα ανίχνευσης – detection bias). Εάν, λοιπόν, διατηρείται η τυφλοποίηση κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων από τους αξιολογητές, τότε υπάρχει χαμηλός κίνδυνος σφάλματος, ενώ σε ένδειξη διατάραξης αυτής, ο κίνδυνος είναι υψηλός.

Αντίστοιχα, στην περίπτωση σφάλματος απόσυρσης (attrition bias), όταν το ποσοστό ασθενών που αποσύρθηκαν είναι χαμηλό και γίνεται ανάλυση με βάση την πρόθεση για θεραπεία, τότε ο κίνδυνος σφάλματος είναι χαμηλός. Αντιθέτως, αν δεν υπάρχουν δεδομένα για τους ασθενείς που αποσύρθηκαν και αν το ποσοστό αυτών είναι υψηλό, τότε και ο κίνδυνος σφάλματος απόσυρσης είναι υψηλός.

Σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης (reporting bias), εάν το πρωτόκολλο της μελέτης είναι διαθέσιμο και περιγράφει όλα τα πρωταρχικά και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που υπάρχουν και στη δημοσίευση, τότε ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος αναφοράς είναι χαμηλός. Εάν, όμως, το πρωτόκολλο της μελέτης δεν είναι διαθέσιμο ή δεν περιγράφει όλα τα πρωταρχικά και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που υπάρχουν και στη δημοσίευση ή τα περιγράφει με διαφορετικούς τρόπους μέτρησης από αυτούς που παρουσιάζονται στη δημοσίευση, τότε υπάρχει υψηλός κίνδυνος σφάλματος δημοσίευσης.

Όλες οι παραπάνω κατηγορίες σφαλμάτων θα πρέπει να ελέγχονται από τους ενδιαφερόμενους ερευνητές. Τα αποτελέσματα του ποιοτικού ελέγχου μπορούν να συνοψίζονται γραφικά μέσω εργαλείων διαθέσιμων στο διαδίκτυο (Cochrane Risk of Bias Tool, GRADE⁽¹⁷⁾), τα οποία μάλιστα κατευθύνουν και τυποποιούν τη διαδικασία ποιοτικού ελέγχου των κλινικών μελετών.

Μελέτες βασισμένες σε δεδομένα πραγματικού κόσμου (real world data)

Τα δεδομένα πραγματικού κόσμου (real world data – RWD) αφορούν στα δεδομένα σχετικά με την κατάσταση υγείας των ασθενών και την παροχή υγειονομικής περίθαλψης, τα οποία συλλέγονται συστηματικά από διάφορες πηγές.

Από τη μία μεριά, οι τυχαιοποιημένες κλινικές με-





ήλετες προσφέρουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα (**efficacy**) μίας παρέμβασης, δηλαδή σχετικά με το μέγεθος της επίδρασης της παρέμβασης κάτω από ιδανικές συνθήκες. Από την άλλη, τα RWD μας προσφέρουν δεδομένα σχετικά με την «πραγματική» αποτελεσματικότητα μίας παρέμβασης (**effectiveness**), δηλαδή το μέγεθος της επίδρασης της παρέμβασης σε πραγματικές συνθήκες.

Τα RWD μπορεί να προέρχονται από διάφορες πηγές, όπως για παράδειγμα:

- Ηλεκτρονικά αρχεία υγείας.
- Δραστηριότητες τιμολογίων και άλλες αξιώσεις.
- Μητρώα προϊόντων και ασθενειών.
- Δεδομένα που παράγονται από ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των συσκευών οικιακής χρήσης.
- Τα δεδομένα που συλλέγονται από άλλες πηγές οι οποίες δύναται να ενημερώσουν για την κατάσταση της υγείας, όπως οι κινητές συσκευές.


Ιδίως σχετικά με την τελευταία πηγή RWD που αναφέρεται, στη σημερινή εποχή έχει αναπτυχθεί ταχέως και μαζί η χρήση υπολογιστών, φορητών συσκευών, κινητών τηλεφώνων και άλλων βιοισθητήρων, τα οποία συλλέγουν και αποθηκεύουν τεράστιες ποσότητες δεδομένων που σχετίζονται με την υγεία. Αυτός ο μεγάλος όγκος πραγματικών δεδομένων μας επιτρέπει (με την ορθολογική χρήση του) να σχεδιάζουμε και να διεξάγουμε καλύτερες κλινικές δοκιμές και μελέτες στο χώρο της υγείας. Επιπλέον, με την ανάπτυξη εξελιγμένων δυνατοτήτων, έχουμε τη δυνατότητα να αναλύουμε αυτά τα δεδομένα και να εφαρμόζουμε τα αποτελέσματα των αναλύσεων μας στον τομέα της ανάπτυξης και έγκρισης ιατρικών προϊόντων.

Υπάρχουν ωστόσο και περιορισμοί στη χρήση των RWD. Οι πηγές και το είδος των δεδομένων που κάθε φορά έχουμε στη διάθεσή μας παρουσιάζουν ετερογένεια και δεν μπορούν να γενικευτούν όσον αφορά τα αποτελέσματα και τα καταληκτικά σημεία. Τα δεδομένα παρατήρησης RWD μπορούν να αναδείξουν μία συσχέτιση, όχι όμως αιτιολογία. Επομένως, λόγω αυτών των περιορισμών, η ανάλυση RWD δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστικό μέτρο για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μίας παρέμβασης.

Συμπερασματικά, οι μελέτες με RWD μπορούν να προσφέρουν συμπληρωματικές αποδείξεις προς τις παρεχόμενες από τις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, και δυνητικά να αντιμετωπίσουν ορισμένους από τους περιορισμούς τους. Το σημαντικότερο είναι ότι περιλαμβάνουν δεδομένα ασθενών που απαντώνται στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, οι μελέτες RWD ενδέχεται να είναι πιο επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα, κυρίως λόγω των συγχυτικών παραγόντων (confounding factors), οι οποίοι δεν είναι πάντα τόσο εύκολο να διαπιστωθούν και να ελεγχθούν. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο κάθε φορά να εκτελούνται εκτενείς αναλύσεις ευαισθησίας, τοποθετώντας

διαφορετικά επίπεδα εμπιστοσύνης στα δεδομένα παρατήρησης, προτού αυτά αναλυθούν για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων.

Συμπεράσματα

Η γνώση και η διαρκής παρακολούθηση των δεδομένων που προκύπτουν από την **ιατρική βασιζόμενη σε αποδείξεις** αποτελεί ιδανικό πλεονέκτημα έναντι στην εμπειρική κλινική πρακτική, που βασίζεται σε απόψεις ειδικών, συχνά αυταρχικές, χωρίς δυνατότητα αμφισβήτησης. Κάθε κλινική μελέτη, ωστόσο, θα πρέπει να αξιολογείται σχολαστικά με βάση τα ιδιαίτερα μεθοδολογικά της χαρακτηριστικά. Η **τυχαιοποίηση** και ο **διπλός-τυφλός σχεδιασμός** αποτελούν αναγκαίες προϋποθέσεις για τον περιορισμό σημαντικών συστηματικών σφαλμάτων που οδηγούν σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Σε κάθε περίπτωση η ποσοτική και ποιοτική εκτίμηση των **συστηματικών σφαλμάτων** των κλινικών μελετών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την κριτική θεώρηση των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης. Υπάρχουν διάφορα μέτρα μεγέθους αποτελεσματικότητας, όμως η **απόλυτη ελάττωση του κινδύνου** φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο δείκτη αποτελεσματικότητας ενός (νοσοτροποποιητικού) φαρμάκου. Τέλος, οι μελέτες φάσης IV (**RWD**), παρά τον μεγάλο όγκο προσβάσιμων δεδομένων (ιδίως στη σημερινή εποχή), δεν μπορούν να συγκρίνουν αξιόπιστα την αποτελεσματικότητα δύο θεραπειών, παρέχουν ωστόσο ικανοποιητικές αποδείξεις για την ασφάλεια μιας αγωγής σε πληθυσμό που ανταποκρίνεται στην καθημερινή κλινική πρακτική. 

Βιβλιογραφία

1. Rosenberg W., Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995;310:1122-1126.
2. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425.
3. Davidoff F., Haynes B., Sackett D. et al. Evidence based medicine. *BMJ* 1995;310(6987):1085-6.
4. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:311-2.
5. Kabisch M., Ruckes C., Seibert-Grafe M. et al. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(39):663-668.
6. Evans S.R. Clinical trial structures. *J Exp Stroke Transl Med.* 2010;3(1):8-18.
7. Cochrane Methods Bias. Assessing Risk of Bias in Included Studies.
8. Jüni P., Altman D.G., Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323(7303):42-46.



9. Catalogue of Bias Collaboration, Nunan D., Bankhead C., Aronson J.K. Selection bias. Catalogue Of Bias 2017: <http://www.catalogofbias.org/biases/selection-bias/>.
10. Catalogue of Bias Collaboration. Banerjee A., Pluddemann A., O'Sullivan J., Nunan D. Performance bias. In: Catalogue Of Bias 2019. <https://catalogofbias/biases/performance-bias/>.
11. Lega J.C., Mismetti P., Cucherat M. et al. Impact of double-blind vs. open study design on the observed treatment effects of new oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(7):1240-50.
12. Catalogue of Bias Collaboration, O'Sullivan J., Banerjee A., Pluddemann. Detection bias. In: Catalogue of Bias 2017: <https://catalogofbias.org/biases/detection-bias/>.
13. Catalogue of Bias Collaboration, Bankhead C, Aronson JK, Nunan D. Attrition bias. In: Catalogue Of Bias 2017. <https://catalogofbias.org/biases/attrition-bias/>.
14. Catalogue of Bias Collaboration, Thomas E.T., Heneghan C. Outcome reporting bias. In: Catalogue Of Biases 2017: www.catalogueofbiases.org/outcomereportingbias.
15. Dwan K., Gamble C., Williamson P.R., Kirkham JJ; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One* 2013;8(7):e66844. Published 2013 Jul 5. doi:10.1371/journal.pone.0066844.
16. <https://training.cochrane.org/handbook>.
17. <http://www.gradeworkinggroup.org/>.