







**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΕΜΠΕΙΡΙΚΕΣ ΑΠΟΤΙΜΗΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ  
ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

**ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
Ιατρός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



**Ημερομηνία αίτησης του κ. Λυμπερόπουλου Γεωργίου: 22-9-2006**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 589<sup>α</sup>/3-10-2006**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ιωαννίδης Ιωάννης Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Μέλη

Ελισάφ Μωυσής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δημολιάτη Ιωάννη Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-10-2006**

*«Εμπειρικές αποτιμήσεις αντιπροσωπευτικότητας τεκμηρίων από κλινικές μελέτες»*

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 687<sup>α</sup>/8-6-2010**

|                    |                                                                                                         |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ελισάφ Μωυσής      | Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής<br>Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                         |
| Ιωαννίδης Ιωάννης  | Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής<br>Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                           |
| Δημολιάτης Ιωάννης | Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής<br>Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                 |
| Ντζάνη Ευαγγελία   | Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με έμφαση<br>στην Επιδημιολογία Ιατρικής Σχολής<br>Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Λιάμης Γεώργιος    | Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής<br>Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                          |
| Σαλαντή Γεωργία    | Λέκτορας Επιδημιολογίας Ιατρικής Σχολής<br>Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                      |
| Τατσιώνη Αθηνά     | Λέκτορας Γενικής Ιατρικής Σχολής<br>Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                             |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-6-2010

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Ιωάννης Γουδέβενος**

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας





*Στους γονείς μου Νίκο και Φρόσω  
και στον αδερφό μου Βαγγέλη*



## Πρόλογος

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε με την καθοδήγηση και επίβλεψη του καθηγητή κ. Ιωάννη Ιωαννίδη τον οποίο και ευχαριστώ θερμά! Η εμπειρία της συνεργασίας μαζί του ήταν αναμφίβολα ιδιαίτερα σημαντική και καθοριστική για εμένα.

Ιδιαίτερα χρήσιμη και γόνιμη ήταν και η υποστήριξη από τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ Μωυσή Ελισάφ και κ. Γιάννη Δημολιάτη τους οποίους και ευχαριστώ. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για τα εύστοχα σχόλια και προτάσεις τους, το προσωπικό του εργαστηρίου υγιεινής και επιδημιολογίας του πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την Κατιάνα Καμπερίδου για τη σημαντική βοήθειά της στο word.

Τέλος, χρωστώ ευγνωμοσύνη στον αδερφό μου Βαγγέλη για την πολύτιμη υποστήριξη που μου προσέφερε και τους γονείς μου Νίκο και Φρόσω για την φροντίδα τους όλα αυτά τα χρόνια.



## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

|                                                                                             |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>                                                                        | <b>xi</b>   |
| <b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....</b>                                                                    | <b>xiii</b> |
| <b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ .....</b>                                                              | <b>xv</b>   |
| <b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ .....</b>                                                              | <b>xvi</b>  |
| <b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....</b>                                                                 | <b>xvii</b> |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Γενικό Μέρος.....</b>                                                        | <b>1</b>    |
| 1.1 Εισαγωγή.....                                                                           | 1           |
| 1.2 Η φυλή και το φύλο ως παράμετροι αντιπροσωπευτικότητας.....                             | 2           |
| 1.3 Η ηλικία ως παράγοντας αντιπροσωπευτικότητας.....                                       | 4           |
| 1.4 Επιδημιολογία της οστεοαρθρίτιδας.....                                                  | 6           |
| 1.5 Κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας και ηλικιωμένοι.....                                   | 7           |
| 1.6 Προγνωστικά μοντέλα και δείκτες.....                                                    | 7           |
| 1.7 Συνήθεις στατιστικοί μέθοδοι για την εκτίμηση ενός νέου<br>προγνωστικού παράγοντα.....  | 9           |
| 1.8 Το προγνωστικό μοντέλο Framingham.....                                                  | 12          |
| 1.9 Συστηματικά σφάλματα στη βιβλιογραφία προγνωστικών<br>παραγόντων.....                   | 13          |
| 1.10 Σκοπός της εργασίας.....                                                               | 16          |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ειδικό Μέρος.....</b>                                                        | <b>17</b>   |
| <b>2.1 Αντιπροσώπευση των ηλικιωμένων σε κλινικές μελέτες<br/>    οστεοαρθρίτιδας .....</b> | <b>17</b>   |
| <b>2.1.1 Υλικά και μέθοδοι .....</b>                                                        | <b>17</b>   |
| 2.1.1.1 Κριτήρια καταλληλότητας και στρατηγική αναζήτησης.....                              | 17          |
| 2.1.1.2 Εξαγωγή των δεδομένων .....                                                         | 18          |
| 2.1.1.3 Ανάλυση των δεδομένων .....                                                         | 19          |

|                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.1.2 Αποτελέσματα .....</b>                                                                                                                                       | <b>19</b> |
| <b>2.1.3 Συζήτηση.....</b>                                                                                                                                            | <b>25</b> |
| <b>2.2 Αποτίμηση ισχυρισμών για βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας πέρα από το προγνωστικό μοντέλο Framingham (Framingham Risk Score, FRS).....</b>                 | <b>31</b> |
| <b>2.2.1 Υλικά και μέθοδοι .....</b>                                                                                                                                  | <b>31</b> |
| 2.2.1.1 Επιλογή των μελετών.....                                                                                                                                      | 31        |
| 2.2.1.2 Ορισμοί και εξαγωγή των δεδομένων .....                                                                                                                       | 32        |
| 2.2.1.3 Εκτίμηση της επιπρόσθετης προγνωστικής ικανότητας .....                                                                                                       | 34        |
| 2.2.1.4 Συσχέτιση της βελτίωσης της περιοχής κάτω από την καμπύλη με την αρχικά υπολογιζόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη του προγνωστικού μοντέλου Framingham ..... | 36        |
| <b>2.2.2. Αποτελέσματα .....</b>                                                                                                                                      | <b>37</b> |
| 2.2.2.1 Υπολογισμός και χρήση του προγνωστικού μοντέλου Framingham.....                                                                                               | 37        |
| 2.2.2.2 Νέοι προγνωστικοί δείκτες.....                                                                                                                                | 43        |
| 2.2.2.3 Εκβάσεις και παρακολούθηση .....                                                                                                                              | 43        |
| 2.2.2.4 Πληθυσμός μελετών .....                                                                                                                                       | 43        |
| 2.2.2.5 Αναλύσεις υποομάδων .....                                                                                                                                     | 47        |
| 2.2.2.6 Εκτίμηση της επιπρόσθετης προγνωστικής ικανότητας .....                                                                                                       | 47        |
| 2.2.2.7 Ανάλυση των περιοχών κάτω από την καμπύλη .....                                                                                                               | 47        |
| <b>2.2.3 Συζήτηση.....</b>                                                                                                                                            | <b>50</b> |
| <b>Συμπεράσματα .....</b>                                                                                                                                             | <b>57</b> |
| <b>Δημοσιεύσεις.....</b>                                                                                                                                              | <b>58</b> |
| <b>Περίληψη.....</b>                                                                                                                                                  | <b>59</b> |
| <b>Abstract .....</b>                                                                                                                                                 | <b>61</b> |
| <b>Βιβλιογραφία .....</b>                                                                                                                                             | <b>63</b> |

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

|                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Πίνακας 1:</b> Συντελεστές β για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου στο προγνωστικό μοντέλο Framingham με τη χρήση κατηγοριών της ολικής χοληστερόλης.....                                                          | 14 |
| <b>Πίνακας 2:</b> Συντελεστές β για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου στο προγνωστικό μοντέλο Framingham με τη χρήση κατηγοριών της LDL χοληστερόλης.....                                                             | 15 |
| <b>Πίνακας 3 :</b> Βασικά χαρακτηριστικά των 219 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.....                                                                                                                         | 21 |
| <b>Πίνακας 4 :</b> Βασικά χαρακτηριστικά των 79 κατάλληλων μελετών.....                                                                                                                                                | 38 |
| <b>Πίνακας 5 :</b> Προσθέσεις, διαγραφές και τροποποιήσεις των παραγόντων κινδύνου που χρησιμοποιήθηκαν για το προγνωστικό μοντέλου Framingham σε σχέση με αυτούς που είχαν οριστεί στην αναφορική του FRS μελέτη..... | 41 |
| <b>Πίνακας 6:</b> Οι 86 διαφορετικοί υποψήφιοι προγνωστικοί παράγοντες που εκτιμήθηκαν σε 192 αναλύσεις.....                                                                                                           | 44 |
| <b>Πίνακας 7 :</b> Εξεταζόμενες εκβάσεις στα 79 κατάλληλα άρθρα.....                                                                                                                                                   | 46 |
| <b>Πίνακας 8:</b> Επάρκεια της χρήσης των μεθόδων αποτίμησης της πρόσθετης προγνωστικής ικανότητας.....                                                                                                                | 48 |
| <b>Πίνακας 9:</b> Διάμεσες τιμές της AUC και της βελτίωσης της πρόγνωσης (ΔAUC) όταν τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε προκαθορισμένα χαρακτηριστικά του σχεδιασμού και της ανάλυσης.....                              | 52 |

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

|                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Εικόνα 1 :</b> Καμπύλη ROC ενός προγνωστικού μοντέλου.....                                                                                                                                                | 11 |
| <b>Εικόνα 2:</b> Καμπύλη ROC προγνωστικού μοντέλου με άριστη διακριτική ικανότητα.....                                                                                                                       | 11 |
| <b>Εικόνα 3:</b> Ιστόγραμμα της κατανομής της μέση ηλικίας των συμμετεχόντων (κατηγοριοποιημένη με εύρος πενταετίας) για τις 203 μελέτες που παρείχαν δεδομένα για την ηλικία.....                           | 24 |
| <b>Εικόνα 4:</b> Ιστόγραμμα της κατανομής της μέγιστης ηλικίας των ασθενών (κατηγοριοποιημένη με εύρος πενταετίας) είτε αυτή παρέχονταν από τους συγγραφείς είτε υπολογιζόμενη κατά προσέγγιση από εμάς..... | 26 |
| <b>Εικόνα 5:</b> Διάγραμμα ροής για τις μελέτες που ελέγχθηκαν, εξαιρέθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.....                                                                                            | 40 |
| <b>Εικόνα 6:</b> Συσχέτιση ανάμεσα στην προγνωστική ικανότητα του FRS και της διαφοράς της πρόγνωσης μετά την προσθήκη του πρόσθετου παράγοντα.....                                                          | 51 |

**ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

|        |                                                |
|--------|------------------------------------------------|
| NIH    | National Institutes of Health                  |
| APACHE | Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation |
| AUC    | Area Under the Curve                           |
| FDA    | Food and Drug Administration                   |
| FRS    | Framingham Risk Score                          |
| HDL    | High Density Lipoprotein                       |
| IQR    | InterQuartile Range                            |
| LDL    | Low Density Lipoprotein                        |
| ROC    | Receiver Operating Curve                       |
| SAPS   | Simplified Acute Physiology Score              |
| AEE    | Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο                  |
| ΗΒ     | Ηνωμένο Βασίλειο                               |
| ΗΠΑ    | Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής                    |
| ΠΠ     | Πρόσθετος Παράγοντας                           |
| ΣΝ     | Στεφανιαία Νόσος                               |



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Γενικό Μέρος

### 1.1 Εισαγωγή

Τα τεκμήρια που προέρχονται από κλινικές μελέτες τοποθετούνται υψηλά στην κλίμακα ιεράρχησης των αποδείξεων στην ιατρική έρευνα.<sup>1, 2</sup> Οι κλινικές μελέτες επιχειρούν να απαντήσουν σε μια ευρεία γκάμα ερωτημάτων μεταξύ των οποίων η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων και η εγκυρότητα των προγνωστικών μοντέλων.

Μια σημαντική παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό και την εκτέλεση μιας κλινικής μελέτης θεραπευτικής παρέμβασης είναι η εσωτερική και εξωτερική της εγκυρότητα (internal and external validity). Η εσωτερική εγκυρότητα αναφέρεται στο βαθμό κατά τον οποίο οι διαφορές που ανευρίσκονται μεταξύ των ομάδων της μελέτης είναι αποτέλεσμα της παρέμβασης η οποία εξετάζεται και όχι συνέπεια κάποιου άλλου παράγοντα.<sup>3</sup> Το παραπάνω εξαρτάται από το σχεδιασμό, την εκτέλεση και την ανάλυση της μελέτης.<sup>3</sup> Η εξωτερική εγκυρότητα αναφέρεται στο βαθμό στον οποίο τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να εφαρμοσθούν στον ευρύτερο πληθυσμό στον οποίο αναφέρεται η εξεταζόμενη παρέμβαση. Προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη εξωτερική εγκυρότητα οι ασθενείς της μελέτης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο αντιπροσωπευτικοί των ασθενών στους οποίους πρόκειται τελικά να εφαρμοσθεί η ελεγχόμενη παρέμβαση.<sup>4</sup> Η αντιπροσώπευση αυτή αφορά παραμέτρους του δείγματος, όπως η ηλικία των ασθενών, το φύλο, η φυλή, συνυπάρχοντα νοσήματα και φάρμακα τα οποία πιθανόν να λαμβάνονται. Συνηθέστερα κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών επιχειρείται η επίτευξη μιας ισορροπίας μεταξύ εξωτερικής (ικανότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων) και εσωτερικής (αξιοπιστία και ακρίβεια των αποτελεσμάτων) εγκυρότητας.<sup>5</sup>

Πέρα από την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ένα άλλο πεδίο έρευνας των κλινικών μελετών είναι η αποτίμηση νέων προγνωστικών παραγόντων και μοντέλων σε ένα μεγάλο εύρος εκβάσεων. Ενδεικτικό είναι το γεγονός ότι η αναζήτηση στην αμερικανική βιβλιοθήκη εθνικών ιατρικών ινστιτούτων υγείας (pubmed.gov) για άρθρα που περιέχουν τον όρο πρόγνωση στον τίτλο τους (όρος αναζήτησης: prognosis[ti]) δίνει τουλάχιστον 34.429 μελέτες. Παραδείγματα

εκβάσεων που έχουν μελετηθεί αποτελούν ο καρκίνος, η καρδιοαγγειακή νόσος, η κολπική μαρμαρυγή, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, εκβάσεις σε λοιμώδη νοσήματα και τα οστεοπορωτικά κατάγματα.<sup>6-16</sup> Στην περίπτωση της βιβλιογραφίας προγνωστικών δεικτών η αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων έγκειται στην αποτίμηση της πρόσθετης αξίας δόκιμων προγνωστικών παραγόντων σε ήδη υπάρχοντα μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούνται ακριβώς όπως έχουν σχεδιασθεί (δηλαδή, για τον ίδιο πληθυσμό, με τους ίδιους παράγοντες, τους ίδιους συντελεστές υπολογισμού και για την ίδια έκβαση).<sup>17</sup> Έτσι, μπορεί να κατοχυρωθεί η επαναληπτικότητα ενός μοντέλου, η ικανότητα του, δηλαδή, να δίνει ακριβείς προβλέψεις όταν θα εφαρμοσθεί στο γενικό πληθυσμό.<sup>17</sup> Για το λόγο αυτό, η εξωτερική εγκυρότητα είναι μια σημαντική παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, να πιστοποιείται και να επικυρώνεται και στο πεδίο της έρευνας προγνωστικών μοντέλων.<sup>18, 19</sup>

## **1.2 Η φυλή και το φύλο ως παράμετροι αντιπροσωπευτικότητας**

Παρά την αναμφισβήτητη αξία της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος σε σχέση με τον πληθυσμό στον οποίο θα εφαρμοσθεί η ελεγχόμενη παρέμβαση στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα ότι κάτι τέτοιο δε συμβαίνει πάντα.

Μια παράμετρος στην οποία το δείγμα της μελέτης πρέπει να συμφωνεί με τον αναφερόμενο πληθυσμό είναι η φυλετική προέλευση. Διαφορές στα αποτελέσματα οι οποίες σχετίζονται με τη φυλή έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες που αφορούν την πρόγνωση, διάγνωση και θεραπεία και της καρδιοαγγειακής νόσου,<sup>20-25</sup> ενώ αντίστοιχες διαφορές έχουν καταγραφεί και σε μελέτες σε καρκινοπαθείς.<sup>26, 27</sup> Τέτοιες διαφορές μπορούν να αποδοθούν σε μια ποικιλία ιδιομορφιών κάθε φυλής που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική (διαφορές στην απορρόφηση, το μεταβολισμό, την κατανομή και την απέκκριση των φαρμάκων) καθώς και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή.<sup>28</sup> Για παράδειγμα, οι ασθενείς ασιατικής καταγωγής παρουσιάζουν αξιοσημείωτα χαμηλότερα επίπεδα ενός σημαντικού ηπατικού μεταβολικού ενζύμου (κυτόχρωμα P450 2D6), ενώ οι αфро-αμερικανοί εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση σε διάφορες κατηγορίες αντί-υπερτασικών φαρμάκων (β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II) και έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να

εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το αγγειοοίδημα, από τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.<sup>28</sup> Μάλιστα, το κογκρέσο των ΗΠΑ έχει θεσπίσει οδηγίες που ενθαρρύνουν μεταξύ άλλων και τη συμμετοχή εθνικών μειονοτήτων σε κλινικές μελέτες που χορηγούνται από το εθνικό ινστιτούτο υγείας (NIH) της χώρας.<sup>29</sup> Παρόλα αυτά, σε μια συγχρονική μελέτη στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα από κλινικές δοκιμές που έλεγχαν μη χειρουργικές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με καρκίνο από το 2000 μέχρι το 2002 στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι εθνικές μειονότητες, όπως ισπανόφωνοι και αφρικανοί είναι λιγότερο πιθανόν να λάβουν μέρος.<sup>27</sup> Μάλιστα, η διαφορά αυτή αφορούσε συχνές νεοπλασίες, όπως αυτές του μαστού, του πνεύμονα και του εντέρου. Αντίθετα, οι αφρικανικής καταγωγής πολίτες στις ΗΠΑ έχουν τη μεγαλύτερη σταθμισμένη για την ηλικία επίπτωση και θνησιμότητα καρκίνου σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη πληθυσμιακή ομάδα.<sup>30</sup> Επιπρόσθετα, υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν την υπό-αντιπροσώπηση φυλετικών ομάδων και σε άλλα πεδία πέραν του καρκίνου. Έτσι, μια αναδρομική μελέτη κλινικών δοκιμών καθώς και πρωτοκόλλων έγκρισης φαρμάκων από τον αμερικανικό οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (FDA) έδειξε μια σημαντική υπό-αντιπροσώπηση των ισπανοφώνων, καθώς και μια πτωτική τάση της συμμετοχής των αφρικανικής καταγωγής ασθενών.<sup>28</sup> Υπό-αντιπροσώπηση φυλετικών μειονοτήτων φαίνεται να υπάρχει και σε μελέτες σε παιδιά.<sup>31</sup>

Διαφορές στην ανταπόκριση σε μια θεραπεία δεν παρατηρούνται μόνο μεταξύ διάφορων φυλετικών ομάδων αλλά και μεταξύ των φύλων και μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στην απορρόφηση, το μεταβολισμό, την κατανομή και την απέκκριση των φαρμάκων.<sup>28</sup> Πέρα από το θεραπευτικό αποτέλεσμα, τέτοιες διαφορές μπορούν να επηρεάζουν και τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>28</sup> Για παράδειγμα, οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες, όπως η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de pointes) μετά από λήψη φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.<sup>28</sup> Επιπρόσθετα, οι γυναίκες εμφανίζουν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οιδήματα των κάτω άκρων μετά από χρήση ανταγωνιστών των διαύλων του ασβεστίου.<sup>28</sup> Επιπλέον, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών σε χαρακτηριστικά όπως η αιτιολογία της καρδιακής

ανεπάρκειας, η παρουσία αρρυθμιών και οι παράγοντες πρόγνωσης.<sup>32</sup> Υπάρχουν, ωστόσο, δεδομένα που δείχνουν ότι και οι γυναίκες υπό-αντιπροσωπεύονται στις κλινικές δοκιμές. Εμπειρικές αποτιμήσεις καταγράφουν χαμηλή συμμετοχή γυναικών σε κλινικές δοκιμές σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>33</sup> αλλά και γενικότερα σε μελέτες καρδιαγγειακής νόσου,<sup>34</sup> σε κλινικές δοκιμές που αφορούν αντί-νεοπλασματικές θεραπείες,<sup>27</sup> καθώς και σε τυχαία δείγματα κλινικών μελετών από ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών πεδίων.<sup>35</sup> Μάλιστα, σε μια ανασκόπηση 661 προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με παρεμβάσεις έναντι του καρκίνου που είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικά με μεγάλο δείκτη επιρροής (impact factor) ( τα οποία θεωρούνται ότι εφαρμόζουν αυστηρά μεθοδολογικά κριτήρια κατά την επιλογή των μελετών που θα δημοσιεύσουν) καταγράφηκε μια σημαντική υπό-αντιπροσώπευση του γυναικείου φύλλου.<sup>36</sup>

### 1.3 Η ηλικία ως παράγοντας αντιπροσωπευτικότητας

Μια άλλη παράμετρος στην οποία πρέπει να συμφωνεί το δείγμα της μελέτης με τον πληθυσμό στον οποίο πρόκειται να εφαρμοσθεί η εξεταζόμενη παρέμβαση είναι η ηλικία.

Οι ηλικιωμένοι αποτελούν μια σημαντική ομάδα ασθενών. Υπολογίζεται ότι το 2030 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής οι κάτοικοι άνω των 65 ετών θα αποτελούν πάνω από το 20% του πληθυσμού σε σχέση με το 13% που αποτελούσαν το 2001.<sup>37</sup> Παράλληλα, ο διάμεσος επιπλέον χρόνος ζωής για μια υγιή γυναίκα και ένα υγιή άνδρα ηλικίας 70 ετών είναι 15,7 και 12,4 έτη, αντίστοιχα.<sup>38</sup> Πολλά κοινά νοσήματα, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, οι νεοπλασίες και ο σακχαρώδης διαβήτης, παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό μεταξύ των ηλικιωμένων.<sup>26, 39</sup> Επιπρόσθετα, οι πληθυσμοί μεγάλης ηλικίας αποτελούν και τους μεγαλύτερους καταναλωτές συνταγογραφούμενων φαρμάκων.<sup>26</sup> Στην Αγγλία τα άτομα με ηλικία άνω των 60 ετών αποτελούν το 20% του πληθυσμού και λαμβάνουν το 52% όλων των συνταγών, ενώ στις ΗΠΑ ο πληθυσμός άνω των 65 ετών αποτελεί το 13% του συνόλου και λαμβάνει το 30% όλων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων.<sup>26</sup> Τα άτομα προχωρημένης ηλικίας συχνά πάσχουν από περισσότερα του ενός νοσήματα και αρκετές φορές λαμβάνουν και άλλες θεραπείες που πιθανόν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της εξεταζόμενης παρέμβασης.<sup>40</sup> Έτσι, δημιουργείται η ανάγκη να γνωρίζουμε πόσο καλά οι ηλικιωμένοι ανταποκρίνονται

αλλά και ανέχονται τις εξεταζόμενες παρεμβάσεις. Προς αυτή την κατεύθυνση, ήδη από το 1989, ο αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τις μελέτες φαρμάκων που πιθανόν θα χορηγηθούν και στους ηλικιωμένους στις οποίες σύστηνε ότι ο πληθυσμός ο οποίος εξετάζεται πρέπει να αντανakλά τον πληθυσμό ο οποίος πρόκειται τελικά να θεραπευτεί.<sup>41</sup>

Παρά την αξία των δεδομένων πάνω στην αποτελεσματικότητα ιατρικών παρεμβάσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς διάφορες εμπειρικές αποτιμήσεις δείχνουν ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας υπό-αντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από αυτές τις αποτιμήσεις έχουν εξετάσει κλινικές δοκιμές στα πεδία του καρκίνου και της καρδιαγγειακής νόσου.<sup>26, 39</sup> Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια κατεξοχήν νόσος των ηλικιωμένων. Αποτελεί την κυρίαρχη αιτία θανάτου στην ηλικιακή αυτή ομάδα,<sup>42</sup> έχει χειρότερη πρόγνωση,<sup>43, 44</sup> οι επιπλοκές της είναι πιο συχνές,<sup>44</sup> ενώ σε κάποιες περιπτώσεις η διάγνωσή της παρουσιάζει δυσκολίες εξαιτίας της ατυπίας των συμπτωμάτων.<sup>45</sup> Στις ΗΠΑ, το 1975 το 24% των ασθενών που υφίσταντο ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ήταν άνω των 75 ετών, ενώ το 1995 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 37%.<sup>46</sup> Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών άνω των 75 ετών που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ήταν μόλις 2% σε μελέτες της περιόδου 1966-1990 και αυξήθηκε στο 9% για στην περίοδο 1991 με 2000.<sup>33</sup> Μάλιστα, σε μια ανασκόπηση 214 κλινικών μελετών που εξέτασαν διάφορες θεραπείες για το έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε ότι το 60% εξαιρούσαν τους πάσχοντες άνω των 75 ετών σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής τους.<sup>47</sup> Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και για μελέτες στη πρωτογενή πρόληψη.<sup>48</sup> Φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, όπως οι στατίνες και η ασπιρίνη, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στους ηλικιωμένους.<sup>49, 50</sup>

Επιπρόσθετο αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους είναι ο καρκίνος. Το 61% όλων των νέων περιστατικών νεοπλασιών, καθώς και το 70% όλων των θανάτων από καρκίνο αφορούν τον πληθυσμό με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών.<sup>51</sup> Ωστόσο, και στο πεδίο αυτό υπάρχουν δεδομένα υπό-αντιπροσώπευσης των ηλικιωμένων. Έτσι, σε κλινικές μελέτες καρκίνου φάσης II και III μόνο το 32% των ασθενών ήταν πάνω από 65 ετών,<sup>51</sup> ενώ σε μια ανασκόπηση μελετών σε μη χειρουργικές θεραπείες καρκίνου μόλις το 8,3% των ασθενών ήταν πάνω από 75

ετών.<sup>27</sup> Σε μια ακόμα ανάλυση 164 μελετών με 16.936 ασθενείς άνω των 65 ετών ήταν μόνο το 25% των συμμετεχόντων.<sup>26</sup>

Υπάρχουν, ωστόσο, λίγα στοιχεία για μελέτες πάνω σε νοσήματα του μυοσκελετικού συστήματος. Τα τελευταία αποτελούν την πιο συχνή αιτία σοβαρού χρόνιου πόνου και αναπηρίας ανάμεσα στους ηλικιωμένους επηρεάζοντας εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως.<sup>52</sup> Μια από τις πιο κοινές παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος που προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους και επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους είναι η οστεοαρθρίτιδα.<sup>53-56</sup>

#### 1.4 Επιδημιολογία της οστεοαρθρίτιδας

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μια εκφυλιστική νόσος των αρθρώσεων που οδηγεί προοδευτικά στην απώλεια της λειτουργίας τους.<sup>57</sup> Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου θεωρούνται η ηλικία, το φύλο, η υπερβολική χρήση της άρθρωσης, παλαιοί τραυματισμοί και η παχυσαρκία, ενώ και η γενετική προδιάθεση φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο.<sup>57</sup> Η οστεοαρθρίτιδα αποτελεί το συχνότερο αίτιο πόνου από περιφερειακές αρθρώσεις<sup>52, 58</sup> Ο επιπολασμός της οστεοαρθρίτιδας αυξάνεται σχεδόν γραμμικά με την αύξηση της ηλικίας, για παράδειγμα, σε μια μελέτη στη Columbia της Βρετανίας στην ηλικία των 70 έως 74 ετών το 32% των ανδρών και το 41% των γυναικών είχε οστεοαρθρίτιδα, ενώ στο ηλικιακό φάσμα των 80-84 τα ποσοστά αυξάνονται στο 42% και 52%, αντιστοίχως.<sup>59</sup> Σε μια άλλη μελέτη από την Αυστραλία, πάνω από το μισό του πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης από τα 75 έτη έπασχε από οστεοαρθρίτιδα.<sup>60</sup> Ανάλογα ποσοστά παρατηρούνται και σε επιδημιολογικές μελέτες σε Ασιατικούς πληθυσμούς.<sup>56, 61, 62</sup> Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι περίπου μισό εκατομμύριο ασθενείς υποβάλλονται σε αρthroπλαστική επέμβαση κάθε χρόνο εξαιτίας της οστεοαρθρίτιδας.<sup>57</sup>

Η οστεοαρθρίτιδα εμφανίζεται συνήθως με πόνο και δυσκαμψία της άρθρωσης προσβάλλοντας ως επί το πλείστον την αυχενική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, τα ισχία, τα γόνατα και τις αρθρώσεις της άκρας χειρός. Ο ώμος, η άρθρωση του αγκώνα και η μετακαρποφαλαγγική άρθρωση προσβάλλονται λιγότερο συχνά. Κατά την κλινική εξέταση η άρθρωση μπορεί να εμφανίζεται διογκωμένη με ευαισθησία στη ψηλάφηση, ενώ το αρθρικό υγρό δεν παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα. Συχνά στον ακτινογραφικό έλεγχο εμφανίζονται αλλοιώσεις, όπως η

στένωση των μεσαρθρίων διαστημάτων και οστεόφυτα. Η κλινική εικόνα μπορεί να συνίσταται σε προσβολή μιας άρθρωσης, συνηθέστερα σε νεότερες ηλικίες<sup>63</sup> ή και πολλών αρθρώσεων ταυτόχρονα, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες ηλικίες.<sup>63, 64</sup> Η διάγνωση είναι ως επί το πλείστον κλινική βασιζόμενη σε κριτήρια.<sup>65</sup> Η πορεία της νόσου είναι συνήθως προοδευτική με κάποια μεσοδιαστήματα επιδείνωσης.<sup>66, 67</sup>

### **1.5 Κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας και ηλικιωμένοι**

Για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας χρησιμοποιείται ένα ευρύ φάσμα ιατρικών παρεμβάσεων, φαρμακευτικές και χειρουργικές. Ως φάρμακα χρησιμοποιούνται συνήθως τα αναλγητικά (οπιοειδή και μη),<sup>68-71</sup> τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης 2,<sup>72</sup> καθώς και τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούμενα ενδοαρθρικά.<sup>73,74</sup> Στις χειρουργικές θεραπείες συμπεριλαμβάνονται διάφορες αρθροσκοπικές παρεμβάσεις<sup>75, 76</sup> και η ολική αρθροπλαστική.<sup>77</sup> Επιπρόσθετα έχουν δοκιμασθεί και άλλες παρεμβάσεις όπως η απώλεια βάρους,<sup>78</sup> η φυσιοθεραπεία,<sup>79</sup> νάρθηκες<sup>80, 81</sup> και η σωματική άσκηση.<sup>82, 83</sup> Εκατοντάδες κλινικές μελέτες που αφορούν στην οστεοαρθρίτιδα έχουν γίνει και αρκετές βρίσκονται σε εξέλιξη.<sup>84</sup> Στους ηλικιωμένους η διαχείριση της θεραπείας γίνεται ακόμα πιο δύσκολη εξαιτίας των συνυπαρχόντων νοσημάτων.<sup>55</sup> Σε μια προηγούμενη αποτίμηση 25 κλινικών δοκιμών που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του πόνου από οστεοαρθρίτιδα βρέθηκε ότι η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 62 έτη ( σταθερή απόκλιση: 5 χρόνια) .<sup>85, 86</sup> Επιπρόσθετα, στις ίδιες μελέτες βρέθηκε ότι οι ηλικιωμένοι συμμετέχοντες είχαν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα εξαιτίας της χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.<sup>85, 86</sup> Έτσι, η υπό-αντιπροσώπευση των ηλικιωμένων στις κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας πιθανά να προκαλεί ένα μείζον πρόβλημα στην εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων που προκύπτουν.

### **1.6 Προγνωστικά μοντέλα και δείκτες**

Μεγάλη έμφαση δίνεται τελευταία στη βελτίωση των προγνωστικών εργαλείων στην κλινική ιατρική, γεγονός που αποτελεί ορόσημο στην αναζήτηση για μια πιο εξατομικευμένη και στοχευόμενη ιατρική.<sup>87, 88</sup> Η παραπάνω υπόθεση συνοψίζεται με τη φράση «το σωστό φάρμακο στο σωστό ασθενή» κάτι που σημαίνει ότι για την

επιλογή της θεραπείας δεν θα λαμβάνονται υπόψη μόνο γενικά δεδομένα, αλλά και δεδομένα που θα προκύπτουν από μοντέλα που περιλαμβάνουν ατομικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, φάρμακα, ακόμα πιθανά και ο γονότυπος).<sup>87, 89</sup> Έτσι, τα προγνωστικά μοντέλα αναπτύσσονται ώστε να παρέχουν αντικειμενικές πιθανότητες για διάφορες εκβάσεις προκειμένου να δράσουν συμπληρωματικά στη διαμόρφωση κλινικών αποφάσεων.<sup>90-93</sup> Με σκοπό να βελτιωθούν τα προγνωστικά εργαλεία εξετάζονται νέοι προγνωστικοί παράγοντες.

Προκειμένου τέτοιες μελέτες να είναι όσο το δυνατόν μεθοδολογικά άρτιες και να ελαχιστοποιηθούν τα συστηματικά σφάλματα έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια και κατευθυντήριες οδηγίες όσο αφορά το σχεδιασμό, την ανάλυση και την παράθεση των αποτελεσμάτων.<sup>94, 95</sup> Έτσι, οι εκβάσεις καθώς και οι αναλύσεις υπο-ομάδων πρέπει να είναι καθορισμένες εκ των προτέρων και η επιλογή του νέου παράγοντα κινδύνου πρέπει να βασίζεται σε προηγούμενα βιβλιογραφικά δεδομένα και να έχει βιολογική και κλινική βάση.<sup>94</sup> Επιπρόσθετα, ο πληθυσμός της μελέτης πρέπει να είναι σαφώς καθορισμένος με συγκεκριμένα και δικαιολογημένα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού, τα βασικά του χαρακτηριστικά να αναφέρονται με ακρίβεια ενώ η διαστρωμάτωση των ασθενών σε κατηγορίες κινδύνου πρέπει να γίνεται υπό το πρίσμα της διαφορετικής θεραπείας.<sup>94</sup> Οι στατιστικές μέθοδοι και τα αποτελέσματά τους πρέπει να τεκμηριώνονται επαρκώς, ενώ η ερμηνεία της μελέτης πρέπει να είναι ακριβής παραθέτοντας και τους περιορισμούς της.<sup>95</sup>

Ένας νέος προγνωστικός δείκτης μπορεί από μόνος του να έχει μια ικανοποιητική προγνωστική ικανότητα αλλά να μην βελτιώνει την προγνωστική ικανότητα όταν ενσωματώνεται σε παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται στην καθημέρα κλινική πράξη και ενδεχομένως να είναι πιο εύκολα μετρήσιμοι και με λιγότερο κόστος. Επομένως, αυτό που αποτελεί πρόκληση είναι να αποδείξει κανείς ότι ο νέος προγνωστικός δείκτης όχι απλά έχει καλή προγνωστική ικανότητα αλλά και ότι ουσιαστικά προσθέτει κάτι παραπάνω στην πρόγνωση που ήδη μπορούμε να έχουμε χρησιμοποιώντας τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.

## 1.7 Συνήθεις στατιστικοί μέθοδοι για την εκτίμηση ενός νέου προγνωστικού παράγοντα

Προκειμένου να τεκμηριωθεί η επιπρόσθετη αξία ενός νέου παράγοντα κινδύνου χρησιμοποιούνται ποικίλες στατιστικές μέθοδοι.

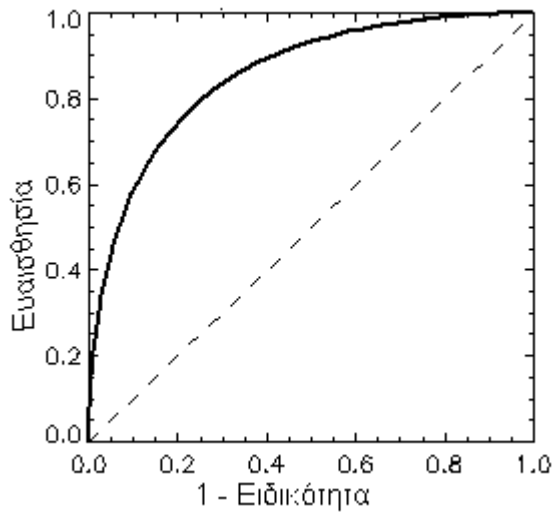
Η πολυπαραγοντική ανάλυση εξάρτησης (multivariable regression analysis) είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος που χρησιμοποιείται για να εξετασθούν ή να σταθμισθούν διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες σε μια ανάλυση.<sup>94</sup> Μάλιστα, τα μοντέλα εξάρτησης αναλογικών κινδύνων (proportional hazards regression models) όπως αυτά προτάθηκαν από τον Cox αποτελούν την πιο κοινά χρησιμοποιούμενη μέθοδο για να εξετασθεί η επίδραση προγνωστικών παραγόντων στο χρόνο για την έκβαση (time to event) ή την επιβίωση.<sup>94, 96</sup> Στις αναλύσεις αυτές μπορούν να εισέρθουν πολλοί προγνωστικοί παράγοντες, παραδοσιακοί και νεώτεροι, και να ποσοτικοποιηθεί η συνεισφορά του καθενός στην πρόγνωση.<sup>97</sup>

Κάθε προγνωστικό μοντέλο για ένα συγκεκριμένο κατώφλι τιμής έχει την ικανότητα να διακρίνει ορθά ένα ποσοστό από τους ασθενείς που τελικά θα εκδηλώσουν την ελεγχόμενη έκβαση (ευαισθησία) και ένα ποσοστό από τους ασθενείς που τελικά δεν θα εκδηλώσουν την ελεγχόμενη έκβαση (ειδικότητα). Όσο μεγαλύτερη είναι η ευαισθησία και η ειδικότητα ενός μοντέλου τόσο καλύτερη είναι και η διακριτική του ικανότητα. Αν θεωρήσουμε ένα γράφημα δυο αξόνων, όπου στον άξονα Χ μετρώνται οι ψευδώς θετικές εκτιμήσεις που εκφράζονται από το συμπληρωματικό της ειδικότητας (1-ειδικότητα) και στον άξονα Υ η ευαισθησία ενός μοντέλου για τα διάφορα κατώφλια τιμών που μας ενδιαφέρουν τότε η καμπύλη που προκύπτει ονομάζεται καμπύλη ROC (receiver operating curve)<sup>98</sup> (Εικόνα 1). Η περιοχή που βρίσκεται κάτω από την καμπύλη ROC (area under the curve, AUC) είναι ένας δείκτης της συνολικής διακριτικής ικανότητας του μοντέλου. Έτσι, αν η καμπύλη ROC ενός μοντέλου που διέρχεται από τη διαγώνιο της γωνίας των x και y τότε το μοντέλο αυτό δεν προσφέρει καμία διακριτική ικανότητα γιατί μεταβάλλοντας τα διάφορα κατώφλια τιμών η ευαισθησία μεταβάλλεται γραμμικά και αντιστρόφως ανάλογα με την ειδικότητα (Εικόνα 1). Ένα τέτοιο μοντέλο θα είχε AUC=0,5. Αντίθετα, η καμπύλη ROC ενός μοντέλου με άριστη διακριτική ικανότητα θα διέρχεται εγγύς του άξονα Υ και έτσι ένα τέτοιο μοντέλο θα μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του χωρίς

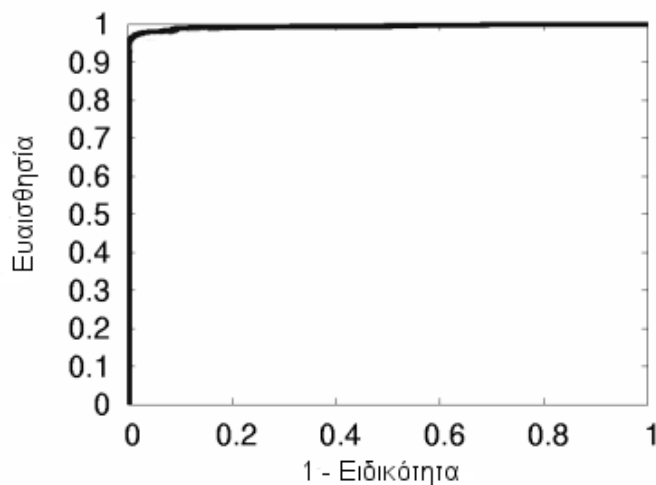
να πληρώσει το τμήμα της μειωμένης ειδικότητας. Στην περίπτωση αυτή θα είχαμε  $AUC=1$  (Εικόνα 2).

Εάν σε ένα μοντέλο προσθέσουμε ένα νέο υποψήφιο προγνωστικό δείκτη, για παράδειγμα, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη σε ένα μοντέλο πρόγνωσης του εμφράγματος που περιέχει την αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα και την υπερλιπιδαιμία, τότε το νέο μοντέλο που θα προκύψει θα έχει μια καινούργια AUC. Επομένως, αν θέλουμε να δούμε εάν π.χ. η C -αντιδρώσα πρωτεΐνη τελικά αυξάνει τη διακριτική ικανότητα του μοντέλου μπορούμε να συγκρίνουμε τις AUC με και χωρίς την C -αντιδρώσα πρωτεΐνη και να ελέγξουμε τη στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς αυτής<sup>99, 100</sup> χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους, όπως η στατιστική δοκιμασία C (C statistic).<sup>101, 102</sup> Η παραπάνω μέθοδος αποτελεί και μια από τις συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες στις μελέτες προγνωστικών παραγόντων.<sup>98, 100, 101, 103, 104</sup>

Ωστόσο, πέρα από τη στατιστική σημαντικότητα ένας νέος δείκτης πρέπει να είναι και κλινικά σημαντικός. Ένας νέος δείκτης μπορεί να προσφέρει ουσιαστικά στην πρόγνωση μιας έκβασης αλλά χωρίς ωστόσο να μεταβάλει την AUC σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.<sup>105-107</sup> Επίσης, και το αντίθετο μπορεί να συμβεί. Ένας δείκτης μπορεί να είναι ισχυρά στατιστικά σημαντικός σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση εξάρτησης αλλά να μην είναι ικανός να συμβάλει στο να ταξινομηθεί ένας ασθενής ως π.χ. χαμηλού ή υψηλού κινδύνου.<sup>106</sup> Έτσι, μια διαφορετική προσέγγιση της εκτίμησης της αξίας ενός νέου δείκτη είναι η επαναταξινόμηση (reclassification).<sup>108-110</sup> Στην περίπτωση αυτή, οι ασθενείς τοποθετούνται σε προκαθορισμένες κατηγορίες κινδύνου (π.χ. χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου) και στη συνέχεια ανάλογα με το πόσοι ασθενείς εμφάνισαν τελικά την έκβαση εκτιμάται πόσοι από αυτούς θα τοποθετούνταν, σωστά ή λανθασμένα, σε διαφορετική

**Εικόνα 1:** Καμπύλη ROC ενός προγνωστικού μοντέλου

Όσο πιο κοντά διέρχεται η καμπύλη ROC ενός μοντέλου στον άξονα  $y$  τόσο μεγαλύτερη είναι η διακριτική του ικανότητα. Αν η καμπύλη ROC ενός μοντέλου διέρχεται από τη διαγώνιο της γωνίας των  $x$  και  $y$  τότε το μοντέλο αυτό δεν προσφέρει καμία διακριτική ικανότητα

**Εικόνα 2:** Καμπύλη ROC προγνωστικού μοντέλου με άριστη διακριτική ικανότητα

Η καμπύλη ROC ενός μοντέλου με άριστη διακριτική ικανότητα διέρχεται εγγύς του άξονα  $Y$  και έτσι ένα τέτοιο μοντέλο θα μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του χωρίς να μειωθεί η ειδικότητά του.

κατηγορία αν είχε χρησιμοποιηθεί ο νέος προγνωστικός δείκτης. Κάτι τέτοιο έχει βαρύνουσα σημασία ιδιαίτερα αν η αλλαγή κατηγορίας συνεπάγεται και διαφορετική στρατηγική θεραπείας ή πρόληψης.<sup>18,106</sup> Η επαναταξινόμηση μπορεί να ελεγχθεί στατιστικά με διάφορα μέτρα.<sup>111</sup>

Τέλος, ένα σημαντικό μέτρο της απόδοσης ενός μοντέλου είναι η ακρίβεια (calibration). Η ακρίβεια εκτίμα πόσο συμφωνούν οι προβλεπόμενες εκτιμήσεις ενός μοντέλου για μια έκβαση με τις πραγματικές εκβάσεις.<sup>112</sup> Όπως οι προηγούμενες παράμετροι, η ακρίβεια μπορεί να ελεγχθεί στατιστικά. Μια μέθοδος είναι το χ τετράγωνο τεστ κατά Hosmer-Lemeshow (the Hosmer-Lemeshow  $\chi^2$  statistic).<sup>101, 102</sup>

### 1.8 Το προγνωστικό μοντέλο Framingham

Αρκετά προγνωστικά μοντέλα έχουν προταθεί και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το προγνωστικό σκορ Nottingham που εκτιμά το μακροπρόθεσμο κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού,<sup>113</sup> τα μοντέλα APACHE και SAPS για την πρόγνωση της θνησιμότητας σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας<sup>114, 115</sup> και μοντέλα που προβλέπουν την πιθανότητα ναυτίας και εμέτων μετά από κάποιο χειρουργείο.<sup>116, 117</sup>

Ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα και επικυρωμένα προγνωστικά μοντέλα στην ιατρική βιβλιογραφία αποτελεί το προγνωστικό μοντέλο Framingham (Framingham Risk Score, FRS).<sup>118</sup> Το προγνωστικό μοντέλο Framingham υπολογίζει το δεκαετή κίνδυνο ένας άνδρας ή μια γυναίκα να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο. Ως στεφανιαία νόσος ορίζεται η στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η στεφανιαία ανεπάρκεια καθώς και ο στεφανιαίος θάνατος. Ο υπολογισμός αυτού του κινδύνου έχει θέση σε άτομα τα οποία δεν έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο στο ιστορικό τους και που είναι «Ευρωπαϊκής» φυλετικής καταγωγής. Έξι είναι οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό του κινδύνου: η ηλικία, το κάπνισμα, η LDL ή η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Ο υπολογισμός γίνεται με διαφορετικούς συντελεστές για τους άνδρες και τις γυναίκες. Οι παράγοντες αυτοί είναι σαφώς ορισμένοι. Έτσι, καπνιστής θεωρείται όποιος κάνει χρήση καπνού τη χρονική στιγμή του υπολογισμού ή έχει καπνίσει κατά τη διάρκεια των παρελθόντων δώδεκα μηνών. Ο ασθενής θεωρείται

διαβητικός εάν ήδη λαμβάνει ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά δισκία, εάν έχει τιμή σακχάρου νηστείας στο αίμα πάνω από 140 mg/dL ή αν σε δύο τουλάχιστον τυχαίες μετρήσεις σακχάρου τα επίπεδα του στο αίμα ξεπερνούν τα 150 mg/dL. Ως φυσιολογική θεωρείται η συστολική αρτηριακή πίεση κάτω από 120 mm Hg και η διαστολική κάτω από 80 mm Hg. Οι διάφορες τιμές αρτηριακής πίεσης, της χοληστερόλης, η ηλικία και η παρουσία ή όχι καπνίσματος και διαβήτη κατηγοριοποιούνται και κάθε κατηγορία «βαραίνει» στην τελική πρόβλεψη με ένα συντελεστή β, όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2.

### **1.9 Συστηματικά σφάλματα στη βιβλιογραφία προγνωστικών παραγόντων**

Υπάρχουν, ωστόσο, ενδείξεις ότι το πεδίο αυτό της βιβλιογραφίας πάσχει από μεθοδολογικούς περιορισμούς και συστηματικά σφάλματα που επηρεάζουν το σχεδιασμό, την ανάλυση και την παρουσίαση των δεδομένων.<sup>94, 95, 119-122</sup> Διάφοροι παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνοι για τα μεθοδολογικά αυτά προβλήματα όπως το μικρό μέγεθος των μελετών, η χρησιμοποίηση διαφορετικών τεχνικών μέτρησης, η στάθμιση για διαφορετικούς παράγοντες, η χρήση διαφορετικών ποσοτικών ορίων και η χρήση διαφορετικών εκβάσεων και διαφορετικών πληθυσμών από αυτούς για τους οποίους είχε σχεδιασθεί ένα μοντέλο.<sup>94, 119</sup> Σε μια αποτίμηση 1915 μελετών προγνωστικών δεικτών σε καρκίνο βρέθηκε ότι μόνο 26 ανέφεραν σαφώς μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα χωρίς καμιά προσπάθεια να υπεραμυνθούν της αξίας του προγνωστικού παράγοντα που εξετάζαν, κάτι που καταδεικνύει ένα σημαντικό σφάλμα αναφοράς (reporting bias).<sup>120</sup> Σε μια άλλη αποτίμηση πάλι στο πεδίο των νεοπλασιών προέκυψε ότι η πλειοψηφία τους παρουσίαζε συστηματικό σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς (selective reporting bias).<sup>121</sup>

Λίγα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία που να αποτιμούν την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων στη χρήση και τον υπολογισμό του προγνωστικού μοντέλου Framingham όταν εξετάζεται η πρόσθετη αξία ενός δείκτη σε αυτό. Η ύπαρξη τέτοιων σφαλμάτων επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα του μοντέλου και τα τεκμήρια που προκύπτουν από τέτοιες αναλύσεις.

**Πίνακας 1:** Συντελεστές  $\beta$  για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου στο προγνωστικό μοντέλο Framingham με τη χρήση κατηγοριών της ολικής χοληστερόλης<sup>118</sup>

| Μεταβλητή                                | Άνδρες   | Γυναίκες  |
|------------------------------------------|----------|-----------|
| Ηλικία (χρόνια)                          | 0,04826  | 0,33766   |
| Ολική χοληστερόλη, mg/dL                 |          |           |
| <160                                     | -0,65945 | - 0,26138 |
| 160-199                                  | Αναφορά  | Αναφορά   |
| 200-239                                  | 0,17692  | 0,20771   |
| 240-279                                  | 0,50539  | 0,24385   |
| $\geq 280$                               | 0,65713  | 0,53513   |
| HDL - χοληστερόλη, mg/dL                 |          |           |
| <35                                      | 0,49744  | 0,84312   |
| 35-44                                    | 0,24310  | 0,37796   |
| 45-49                                    | Αναφορά  | 0,19785   |
| 50-59                                    | -0,05107 | Αναφορά   |
| $\geq 60$                                | -0,48660 | -0,42951  |
| Αρτηριακή Πίεση                          |          |           |
| Ιδανική                                  | -0,00226 | -0,53363  |
| Φυσιολογική                              | Αναφορά  | Αναφορά   |
| Υψηλή Φυσιολογική                        | 0,28320  | -0,06773  |
| Υπέρταση Σταδίου I                       | 0,52168  | 0,26288   |
| Υπέρταση Σταδίου II-IV                   | 0,61859  | 0,46573   |
| Διαβήτης                                 | 0,42839  | 0,59626   |
| Κάπνισμα                                 | 0,52337  | 0,29246   |
| Βασική Συνάρτηση επιβίωσης στα 10 χρόνια | 0,90015  | 0,96246   |

**Πίνακας 2:** Συντελεστές  $\beta$  για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου στο προγνωστικό μοντέλο Framingham με τη χρήση κατηγοριών της LDL χοληστερόλης<sup>118</sup>

| Μεταβλητή                                | Άνδρες   | Γυναίκες |
|------------------------------------------|----------|----------|
| Ηλικία (χρόνια)                          | 0.04808  | 0.33994  |
| LDL - χοληστερόλη, mg/dL                 |          |          |
| <100                                     | -0.69281 | -0.42616 |
| 100-129                                  | Αναφορά  | Αναφορά  |
| 130-159                                  | 0.00389  | 0.01366  |
| 160-189                                  | 0.26755  | 0.26948  |
| $\geq 190$                               | 0.56705  | 0.33251  |
| HDL - χοληστερόλη, mg/dL                 |          |          |
| <35                                      | 0.48598  | 0.88121  |
| 35-44                                    | 0.21643  | 0.36312  |
| 45-49                                    | Αναφορά  | 0.19247  |
| 50-59                                    | -0.04710 | Αναφορά  |
| $\geq 60$                                | -0.34190 | -0.35404 |
| Αρτηριακή Πίεση                          |          |          |
| Ιδανική                                  | -0.02642 | -0.51204 |
| Φυσιολογική                              | Αναφορά  | Αναφορά  |
| Υψηλή Φυσιολογική                        | 0.30104  | -0.03484 |
| Υπέρταση Σταδίου I                       | 0.55714  | 0.28533  |
| Υπέρταση Σταδίου II-IV                   | 0.65107  | 0.50403  |
| Διαβήτης                                 | 0.42146  | 0.61313  |
| Κάπνισμα                                 | 0.54377  | 0.29737  |
| Βασική Συνάρτηση επιβίωσης στα 10 χρόνια | 0.90017  | 0.9628   |

### 1.10 Σκοπός της εργασίας

Η εργασία αυτή εστίασε σε δυο πεδία μελετών: στις μελέτες που ελέγχουν θεραπευτικές παρεμβάσεις και στις μελέτες που ελέγχουν προγνωστικούς παράγοντες.

Σκοπός αυτής της εργασίας, στο πεδίο των μελετών που ελέγχουν θεραπευτικές παρεμβάσεις, ήταν να ελέγξει εάν οι ηλικιωμένοι ασθενείς υπό-αντιπροσωπεύονται σε κλινικές δοκιμές ενός νοσήματος που αφορά κυρίως αυτούς, την οστεοαρθρίτιδα. Κάτι τέτοιο θα υποβάθμιζε την αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων από τις μελέτες αυτές. Έτσι, αποτιμήθηκε η συμμετοχή των ηλικιωμένων σε ένα δείγμα κλινικών μελετών οστεοαρθρίτιδας ανεξάρτητα με το ποια ήταν η ελεγχόμενη παρέμβαση και εξετάστηκε κατά πόσον οι ηλικιωμένοι εξαιρούνται συστηματικά βάσει των κριτηρίων εισαγωγής/απόρριψης των δοκιμών αυτών.

Ένα άλλο πεδίο μελετών που εξετάστηκε ήταν εκείνων που ελέγχουν την ικανότητα ποικίλων προγνωστικών παραγόντων να προάγουν στην πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου πέρα από αυτή που μπορεί να επιτευχθεί από το προγνωστικό μοντέλο Framingham (Framingham Risk Score, FRS). Σκοπός, στο πεδίο αυτό, ήταν αποτιμηθεί κατά πόσον οι μελέτες αυτές είχαν χρησιμοποιήσει το μοντέλο Framingham ορθά και είχαν σχεδιαστεί και αναλυθεί με τρόπο δόκιμο. Σε αντίθετη περίπτωση, τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες θα ήταν ευάλωτα σε συστηματικά σφάλματα και επομένως η αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων που προσφέρουν περιορισμένη.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ειδικό Μέρος**

### **2.1 Αντιπροσώπευση των ηλικιωμένων σε κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας**

#### **2.1.1 Υλικά και μέθοδοι**

##### **2.1.1.1 Κριτήρια καταλληλότητας και στρατηγική αναζήτησης**

Αποτιμήσαμε κλινικές μελέτες παρεμβάσεων σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ανεξάρτητα από τη φύση της παρέμβασης (φάρμακα, χειρουργικές παρεμβάσεις, φυσιοθεραπεία κτλ). Συμπεριλάβαμε μελέτες οι οποίες είχαν αναλυθεί σε ολοκληρωμένες συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιοθήκης Cochrane που αναφέρονταν στην οστεοαρθρίτιδα. Ο οργανισμός Cochrane είναι ένας διεθνής, ανεξάρτητος και μη κερδοσκοπικός συνασπισμός αποτελούμενος από πάνω από 27.000 συμμετέχοντες σε πάνω από 100 χώρες.<sup>123</sup> Σκοπός αυτού του οργανισμού είναι να παρέχει ακριβής και σύγχρονες πληροφορίες για ένα πλήθος ιατρικών θεμάτων στους επαγγελματίες υγείας με συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες ενημερώνονται όταν προκύπτουν νεότερα δεδομένα.

Στην παρούσα εργασία, αναζητήσαμε ολοκληρωμένες συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιοθήκης Cochrane που αφορούσαν στην οστεοαρθρίτιδα και που είχαν δημοσιευθεί στο δεύτερο τεύχος του 2006 (2006, issue 2). Στη συνέχεια ανατρέξαμε στις μελέτες που είχαν συμπεριληφθεί στις ανασκοπήσεις αυτές και ανακτήσαμε το πλήρες κείμενο του κάθε άρθρου. Στις ανασκοπήσεις της βιβλιοθήκης Cochrane μπορούν να συμπεριληφθούν και δεδομένα τα οποία δεν έχουν δημοσιευθεί τη στιγμή της ανασκόπησης αλλά έχουν παρουσιαστεί ως ελεύθερες ανακοινώσεις σε ιατρικά συνέδρια. Στην περίπτωση αυτή ελέγξαμε εάν μέχρι τη χρονική στιγμή που πραγματοποιούσαμε την εξαγωγή των δεδομένων (Νοέμβριος 2008) κάποια τέτοια ανακοίνωση είχε δημοσιευτεί. Για το σκοπό αυτό ανατρέξαμε στην αμερικανική βιβλιοθήκη εθνικών ιατρικών ινστιτούτων υγείας (pubmed.gov) όπου διερευνήσαμε για κάποια δημοσιευμένη μελέτη χρησιμοποιώντας τα ονόματα των συγγραφέων. Εάν κάποια ανακοίνωση συνεδρίου είχε δημοσιευθεί χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα της δημοσιευμένης μελέτης. Σε αντίθετη περίπτωση, εξάγαμε τα δεδομένα όπως αυτά παρουσιάζονταν στην ανακοίνωση. Στην περίπτωση που δε μπορούσαμε να ανακτήσουμε το πλήρες κείμενο μιας μελέτης

επικοινωνήσαμε προσωπικά, διαμέσου ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, τόσο με τον κύριο συγγραφέα τόσο της μελέτης όσο και με τον κύριο συγγραφέα της συστηματικής ανασκόπησης της Cochrane που είχε συμπεριλάβει τη μελέτη αυτή. Για όσους συγγραφείς δεν απάντησαν επαναλάβαμε την ηλεκτρονική μας επιστολή μετά από 2 εβδομάδες. Τέλος, αν δεν μπορούσαμε να αποκτήσουμε το πλήρες κείμενο της μελέτης ελέγξαμε εάν τα δεδομένα που μας ενδιέφεραν υπήρχαν στην ανασκόπηση της Cochrane.

Μελέτες γραμμένες σε γλώσσα άλλη από αυτή της αγγλικής εξαιρέθηκαν από την παρούσα εργασία. Επιπλέον ελέγξαμε το ενδεχόμενο μια μελέτη να έχει συμπεριληφθεί σε παραπάνω από μια συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήσαμε τη μελέτη αυτή στην ανάλυσή μας μια μόνο φορά.

### **2.1.1.2 Εξαγωγή των δεδομένων**

Για κάθε κατάλληλη μελέτη καταγράψαμε το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το περιοδικό στο οποίο είχε δημοσιευθεί όπως και την ημερομηνία, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που εξετάστηκαν καθώς και τον αριθμό των ασθενών τόσο συνολικά όσο και σε κάθε σκέλος της παρέμβασης χωριστά. Επιπρόσθετα, καταγράψαμε τη χώρα της οποίας ήταν πολίτης ο πρώτος συγγραφέας, καθώς και κατά πόσον η μελέτη ανέφερε αν είχε χρηματοδοτηθεί από κάποιο κυβερνητικό οργανισμό ή από τη φαρμακευτική βιομηχανία. Επιπρόσθετα, σημειώσαμε τα αναφερόμενα κριτήρια εισαγωγής/απόρριψης για κάθε κατάλληλη μελέτη καταγράφοντας συγκεκριμένα κατά πόσον οι ασθενείς είχαν εξαιρεθεί εξαιτίας συνυπαρχόντων νοσημάτων, λήψης φαρμάκων ή εξαιτίας παθολογικού εργαστηριακού ελέγχου. Επίσης, καταγράφηκε εάν η ηλικία των συμμετεχόντων αποτελούσε κριτήριο εισαγωγής ή απόρριψης. Άλλα δεδομένα που εξήχθησαν ήταν η ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν τελικά στη μελέτη (είτε σαν μέσος όρος είτε σαν διάμεσος) καθώς και όποιο μέτρο διακύμανσης ήταν διαθέσιμο όπως, για παράδειγμα η σταθερή απόκλιση και το εύρος της κατανομής των ασθενών κατά τεταρτημόρια (interquartile range, IQR). Συλλέξαμε αυτά τα δεδομένα τόσο για τη μελέτη συνολικά όσο και για κάθε σκέλος της παρέμβασης ξεχωριστά. Όλα τα δεδομένα εξήχθησαν ξεχωριστά και ανεξάρτητα από δυο ερευνητές. Στη συνέχεια τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν μεταξύ τους για τυχόν διαφορές. Τυχόν διαφωνίες επιλύθηκαν από ένα τρίτο ερευνητή.

### 2.1.1.3 Ανάλυση των δεδομένων

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε περιγραφικά στατιστικά δεδομένα, καθώς και ιστογράμματα για την ηλικία των ασθενών ανά μελέτη. Όταν τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα ανά σκέλος της μελέτης τότε ο συνολικός μέσος όρος της ηλικίας υπολογίσθηκε από εμάς. Ο διάμεσος της ηλικίας χρησιμοποιήθηκε όταν ο μέσος όρος δεν ήταν διαθέσιμος. Επιπρόσθετα, παραθέτουμε περιγραφικά δεδομένα για την ελάχιστη και μέγιστη ηλικία των ασθενών που μπορούσαν να εισέλθουν στη μελέτη βάσει των κριτηρίων εισαγωγής απόρριψης αλλά και δεδομένα για την ελάχιστη και μέγιστη ηλικία των συμμετεχόντων που τελικά έλαβαν μέρος στη μελέτη. Όταν η πληροφορία για την ελάχιστη και μέγιστη ηλικία των ασθενών της μελέτης δεν δίνονταν απευθείας από τους συγγραφείς τότε αυτή υπολογίσθηκε κατά προσέγγιση από εμάς. Κάτι τέτοιο έγινε αφαιρώντας ή προσθέτοντας το διπλάσιο της σταθερής απόκλισης στο μέσο όσο για να εκτιμηθεί το ελάχιστο και το μέγιστο της ηλικίας, αντίστοιχα ( $\text{mean} \pm 2 \text{ SD}$ ).

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την δέκατη τέταρτη έκδοση του στατιστικού πακέτου SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA).

### 2.1.2 Αποτελέσματα

Κατά την αναζήτησή μας για ανασκοπήσεις της Cochrane για οστεοαρθρίτιδα αναγνωρίσαμε 18 κατάλληλες για τη μελέτη μας<sup>124-141</sup>. Στις 18 αυτές συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane είχαν συμπεριληφθεί 265 διαφορετικές μελέτες. Από αυτές, οι 48 ήταν περιλήψεις που είχαν ανακοινωθεί σε συνέδρια και 217 ήταν μελέτες ήδη δημοσιευμένες στη ιατρική βιβλιογραφία. Μια περίληψη περιέγραφε δεδομένα από 2 μελέτες. Εξαιρέσαμε από την ανάλυσή μας μια περίληψη, καθώς και 8 δημοσιευμένες μελέτες επειδή ήταν γραμμένες σε γλώσσα άλλη πλην της αγγλικής. Επίσης, απορρίψαμε 3 περιλήψεις γιατί είχαν αναφερθεί δύο φορές (σε δυο συστηματικές ανασκοπήσεις). Από τις εναπομείνουσες 254 μελέτες κατορθώσαμε να ανακτήσουμε 201. Από αυτές 187 ανακτήθηκαν σαν πλήρες κείμενο και για τις υπόλοιπες ανακτήθηκε μόνο η περίληψη, ενώ για 18 ακόμα μπορέσαμε να εντοπίσουμε τις πληροφορίες για την ηλικία των συμμετεχόντων και το εύρος της από το κείμενο των ανασκοπήσεων της Cochrane. Τελικά, είχαμε διαθέσιμα δεδομένα από 219 μελέτες για την ανάλυσή μας.

Οι μελέτες που ήταν κατάλληλες (Πίνακας 3) είχαν δημοσιευθεί σε 75 διαφορετικά περιοδικά. Λίγες περισσότερες από τις μισές (114/219) είχαν δημοσιευθεί μετά το 2000. Τα περιοδικά στα οποία είχαν δημοσιευτεί ήταν ως επί το πλείστον από το χώρο της ρευματολογίας και της εσωτερικής παθολογίας με υψηλό παράγοντα επιρροής (impact factor). Ένα πολύ μεγάλο εύρος παρεμβάσεων αντιπροσωπεύονταν στις μελέτες αυτές συμπεριλαμβάνοντας φάρμακα (ακεταμινοφαίνη, ροφεκοζίμπη, διασερίνη, γλουκοσαμίνη, υαλουρονικό οξύ και ενδοαρθρικά χορηγούμενα στεροειδή), χειρουργικές επεμβάσεις (αρθροπλαστική ισχίου, οστεοτομίες, χειρουργική άκρας χειρός), ορθοπεδικές προθέσεις, θεραπεία ακτινών laser, ηλεκτρική διέγερση νεύρων, βότανα, θεραπεία με υπερήχους, θερμοθεραπίες, σωματική άσκηση και θεραπείες με ηλεκτρομαγνητικά πεδία.(Πίνακας 3). Οι μελέτες προέρχονταν κυρίως από τις ΗΠΑ και από την Ευρώπη ( Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία). Το 52% των μελετών δεν έκανε καμία αναφορά για την πηγή της χρηματοδότησης της, ένα μικρό ποσοστό (10,5%) είχε λάβει χρήματα από κυβερνητικούς πόρους, ενώ ένα σημαντικό μέρος των μελετών (34,7%) είχε χρηματοδοτηθεί από τη βιομηχανία. Συνολικά οι 216 κατάλληλες μελέτες που έδιναν δεδομένα για το μέγεθος του δείγματος είχαν συμπεριλάβει συνολικά 84.092 ασθενείς (μέσος όρος 389 ασθενείς ανά μελέτη, IQR: 51-298).

Από τις μελέτες που αναλύθηκαν, οι 168 (77%) ανέφεραν κριτήρια τα οποία απέκλειαν ασθενείς που έπασχαν από συγκεκριμένα νοσήματα κατά τη διάρκεια της στρατολόγησης και 142 (65%) απέκλεισαν ασθενείς που λάμβαναν συγκεκριμένες θεραπείες.

**Πίνακας 3:** Βασικά χαρακτηριστικά των 219 μελετών που συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση

|                                   |                           |
|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Περιοδικά</b>                  | <b>μελέτες (%)</b>        |
| -Journal of Rheumatology          | 20 (9,1)                  |
| -Osteoarthritis & Cartilage       | 16 (7,3)                  |
| -Arthritis & Rheumatism           | 16 (7,3)                  |
| -Eular Congress                   | 16 (7,3)                  |
| -Annals of the Rheumatic Diseases | 15 (6,8)                  |
| -Other                            | 136 (62,1)                |
| <b>Χρονολογία</b>                 | <b>μελέτες (%)</b>        |
| - 1958-1990                       | 11 (5,0)                  |
| - 1991-1995                       | 36 (16,4)                 |
| - 1996-2000                       | 58 (26,5)                 |
| - 2001-2005                       | 114 (52,1)                |
| <b>Παρέμβαση</b>                  | <b>μελέτες (ασθενείς)</b> |
| -1. Διάφορες τεχνικές Laser       | 3 (169)                   |
| -2. Ηλεκτρική διέγερση νεύρων     | 5 (237)                   |
| -3. Γλουκοσαμίνη                  | 13 (2154)                 |
| -4. Θεραπεία με βότανα            | 4 (479)                   |
| -5. Θεραπεία με υπερήχους         | 2 (254)                   |
| -6. Ηλεκτρομαγνητικά πεδία        | 3 (184)                   |
| -7. Αρθροπλαστική ισχίου          | 4 (241)                   |
| -8. Οστεοτομία                    | 11 (632)                  |
| -9. Νάρθηκες και προθέσεις        | 4 (453)                   |

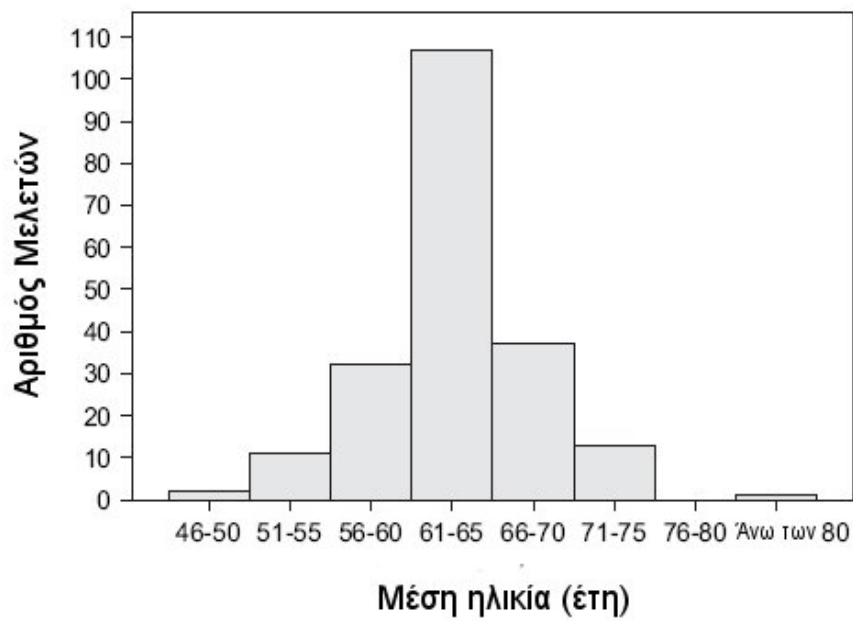
|                                     |                    |
|-------------------------------------|--------------------|
| -10. Ακεταμινοφαίνη                 | 11 (4681)          |
| -11. Ένταση άσκησης                 | 1 (39)             |
| -12. Άσκηση                         | 17 (2860)          |
| -13. Χειρουργική αντίχειρα          | 8 (386)            |
| -14. Ροφεκοζίμπη                    | 40 (58053)         |
| -15. Διασερίνη                      | 6 (1921)           |
| -16. Υαλουρονικό οξύ                | 65 (9622)          |
| -17. Κορτικοστεροειδή ενδοαρθρικά   | 20 (1596)          |
| -18. Θερμοθεραπεία                  | 2 (131)            |
| <b>Συχνότερες χώρες προέλευσης</b>  | <b>μελέτες (%)</b> |
| - ΗΠΑ                               | 76 (34,7%)         |
| - Ηνωμένο Βασίλειο                  | 45 (20,6%)         |
| - Γαλλία                            | 15 (6,8%)          |
| - Τουρκία                           | 14 (6,4%)          |
| - Καναδάς                           | 9 (4,1%)           |
| <b>Χρηματοδότηση</b>                | <b>μελέτες (%)</b> |
| - Κυβερνητική                       | 23 (10,5%)         |
| - Από τη βιομηχανία                 | 76 (34,7%)         |
| - Κυβερνητική και από τη βιομηχανία | 6 (2,7%)           |
| - Δεν αναφέρεται / Άλλη             | 114 (52%)          |

Οι συχνότερα αναφερόμενες νόσοι που συμπεριλαμβάνονταν στα κριτήρια αποκλεισμού ήταν νοσήματα των αρθρώσεων εκτός από την οστεοαρθρίτιδα, όπως αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, οροαρνητικές αρθρίτιδες), η σηπτική αρθρίτιδα και η οστεοπόρωση (85 μελέτες). Σε 38 μελέτες το ιστορικό αιμορραγίας ανεξάρτητα από τη προέλευσή της και ανεξάρτητα του εάν ήταν ενεργή ή παρελθούσα αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού. Η μη ελεγχόμενη υπέρταση αποτελούσε αίτιο αποκλεισμού από τη μελέτη σε 37 περιπτώσεις, όπως επίσης και το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Είκοσι επτά κλινικές δοκιμές δεν συμπεριλάμβαναν ασθενείς αν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και 20 δοκιμές αν ο ασθενής παρουσίαζε ενεργό λοίμωξη. Από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποτελούσαν κριτήριο αποκλεισμού για τους ασθενείς η πιο συχνή ήταν η ενδοαρθρική έγχυση φαρμάκων σε 50 μελέτες και η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή αναλγητικών σε 45 μελέτες. Σε 36 μελέτες δεν ήταν επιθυμητό ο ασθενείς να έχει υποβληθεί σε κάποιο χειρουργείο στην άρθρωση που μελετούταν ενώ ο ίδιος αριθμός μελετών απέκλειε ασθενείς που λάμβαναν στεροειδή και 16 μελέτες ασθενείς που λάμβαναν κάποια αντιπηκτική αγωγή (π.χ. ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, ηπαρίνη). Μόνο 34 κλινικές δοκιμές απέκλειαν συμμετέχοντες εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων, κυρίως λόγω επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας (20 μελέτες), διαταραγμένης ηπατικής βιολογίας (6 μελέτες), παθολογικής γενικής αίματος (4 μελέτες) και αυξημένων δεικτών φλεγμονής (2 μελέτες).

Από τις 219 μελέτες, οι 16 δεν παρείχαν καμία πληροφορία όσον αφορά την ηλικία των ασθενών. Στις υπόλοιπες 203 κλινικές δοκιμές η μέση τιμή της ηλικίας των συμμετεχόντων κυμαίνονταν από 50 έως 83 έτη με μέση τιμή τα 63 έτη και εύρος της κατανομής των ασθενών κατά τεταρτημόρια (IQR) 61-66 έτη.

Στην Εικόνα 3 παρουσιάζεται ένα ιστόγραμμα της κατανομής της μέσης ηλικίας των συμμετεχόντων (κατηγοριοποιημένη με εύρος πενταετίας) για τις 203 μελέτες που παρείχαν δεδομένα για την ηλικία. Από αυτές τις 203 μόνο οι 13 (6,4%) είχαν ασθενείς με μέση ηλικία από 71 έως 80 έτη. Οι παρεμβάσεις που εξέταζαν αυτές οι μελέτες ήταν η ένταση της σωματικής άσκησης (1 μελέτη), οι διάφοροι τύποι σωματικής άσκησης (2 μελέτες), η θεραπεία με

**Εικόνα 3:** Ιστόγραμμα της κατανομής της μέσης ηλικίας των συμμετεχόντων (κατηγοριοποιημένη με εύρος πενταετίας) για τις 203 μελέτες που παρείχαν δεδομένα για την ηλικία



ροφεκοξίμπη (3 μελέτες), η θεραπεία με υαλουρονικό οξύ (4 μελέτες), τα κορτικοστεροειδή χορηγούμενα ενδοαρθρικά (2 μελέτες) και η ηλεκτρική διέγερση των νεύρων (1 μελέτη). Μόνο μια μελέτη είχε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας που να ξεπερνάει τα 80 έτη. . Οι παρέμβαση που εξετάζε αυτή η μελέτη ήταν η θεραπεία με ροφεκοξίμπη.

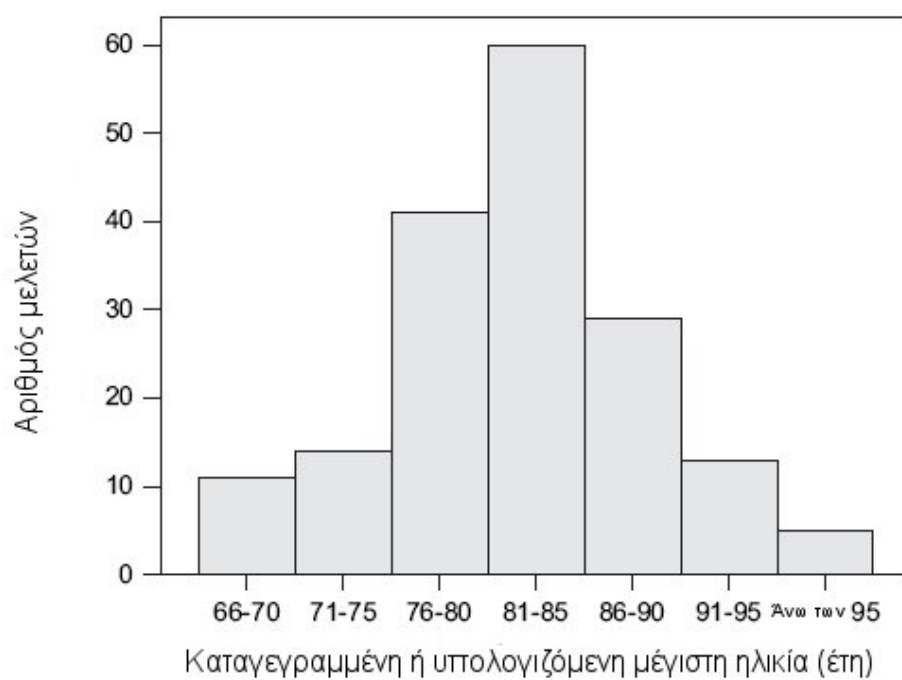
Στην Εικόνα 4 παρουσιάζεται ένα ιστόγραμμα της κατανομής της μέγιστης ηλικίας των ασθενών (κατηγοριοποιημένη με εύρος πενταετίας) για 173 μελέτες. Για 83 κλινικές δοκιμές αυτή η πληροφορία ήταν άμεσα διαθέσιμη, ενώ για 90 η μέγιστη ηλικία εκτιμήθηκε από εμάς. Όπως φαίνεται, 66 μελέτες από τις 173 (38%) δεν είχαν κανένα ασθενή ηλικίας άνω των 80 ετών.

Ογδόντα έξι μελέτες (39,3%) ανέφεραν ένα κατώτερο κατώφλι καταλληλότητας ηλικίας ασθενών στα κριτήρια εισαγωγής τους. Η διάμεση τιμή της ελάχιστης ηλικίας που έπρεπε να έχει ένας ασθενής για να εισέλθει στη μελέτη ήταν τα 40 έτη (εύρος 18-80) με εύρος της κατανομής των ασθενών κατά τεταρτημόρια (IQR) 40-50. Μόνο 25 μελέτες (11,4%) ανέφεραν ένα ανώτερο κατώφλι καταλληλότητας ηλικίας ασθενών με διάμεση τιμή τα 75 έτη (εύρος 40-85) με εύρος της κατανομής των ασθενών κατά τεταρτημόρια (IQR) 73-80. Είκοσι τρεις μελέτες σαφώς απέκλειαν όλους τους ασθενείς άνω των 70 ετών στα κριτήρια απόρριψης. Οι μελέτες αυτές εξέταζαν τις ακόλουθες παρεμβάσεις: υαλουρονικό οξύ (11 μελέτες), άσκηση (2 μελέτες), διέγερση των νεύρων με ηλεκτρικό ρεύμα (1 μελέτη), γλουκοσαμίνη (2 μελέτες), οστεοτομία (1 μελέτη), θεραπεία με βότανα (2 μελέτες), ροφεκοξίμπη (1 μελέτη), διασερίνη (2 μελέτες) και ενδοαρθρικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (1 μελέτη). Καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν ανέφερε σαφώς τον λόγο για τον οποίο απέκλειε ασθενείς άνω των 60 ετών.

### 2.1.3 Συζήτηση

Η εμπειρική αυτή αποτίμηση ενός μεγάλου αριθμού μελετών στην οστεοαρθρίτιδα κατέδειξε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς υπό-αντιπροσωπεύονται σε μεγάλο βαθμό σε αυτό τον τομέα της κλινικής έρευνας. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στις μελέτες αυτές ήταν τα 63 έτη και λίγες μόνο μελέτες είχαν συμπεριλάβει ασθενείς με μέση ηλικία που να ξεπερνά τα 70 έτη. Το πρόβλημα αυτό φάνηκε να αφορά σταθερά όλες τις μελέτες που κάλυπταν

**Εικόνα 4 :** Ιστόγραμμα της κατανομής της μέγιστης ηλικίας των ασθενών (κατηγοριοποιημένη με εύρος πενταετίας) είτε αυτή παρέχονταν από τους συγγραφείς είτε υπολογίσθηκε κατά προσέγγιση από εμάς



ένα ευρύ φάσμα φαρμακευτικών, χειρουργικών και άλλων παρεμβάσεων. Στις περισσότερες μελέτες, η επιλογή νεότερων ασθενών δεν φαίνεται να είναι συνέπεια κάποιου αυστηρού κριτηρίου εισαγωγής που να απαγορεύει τη συμμετοχή των ηλικιωμένων. Ωστόσο, παρά την απουσία τέτοιων κριτηρίων τελικά μόνο λίγοι ασθενείς μεγάλης ηλικίας συμμετέχουν. Η χρήση άλλων κριτηρίων εισαγωγής που εμποδίζουν την είσοδο στη μελέτη ασθενών που έχουν άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα ή που λαμβάνουν άλλες θεραπείες μπορεί να αποθαρρύνει τη συμμετοχή ηλικιωμένων ατόμων.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ηλικία είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την οστεοαρθρίτιδα.<sup>85</sup> Ο επιπολασμός της οστεοαρθρίτιδας είναι 10% για τους άνδρες και 20% για τις γυναίκες με ηλικία μεταξύ των 40 και 65 ετών ενώ στην ηλικία των 85 ετών οι τιμές αυτές υπερδιπλασιάζονται αγγίζοντας το 50%.<sup>60</sup> Ο επιπολασμός της μετρίου έως σοβαρού βαθμού οστεοαρθρίτιδας στις αρθρώσεις των δακτύλων της άκρας χειρός στην ηλικία των 70 ετών είναι 70% στις γυναίκες και 50% στους άνδρες.<sup>142</sup> Παράλληλα, και στις μεγάλες αρθρώσεις η παρουσία της οστεοαρθρίτιδας αυξάνεται με την ηλικία. Έτσι, ο επιπολασμός της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος που διαγιγνώσκεται ακτινολογικά αγγίζει το 52,6% στους ασθενείς άνω των 80 ετών, ενώ προκαλεί συμπτώματα στο 15,8% αυτών.<sup>143</sup> Σε μια άλλη μελέτη, η επίπτωση της οστεοαρθρίτιδας του καρπού, του αντίχειρα, των δακτύλων και του γόνατος έφθασε τη μέγιστη τιμή της στις ηλικίες των 70 έως 79 ετών.<sup>144</sup>

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές, χειρουργικές ή άλλες) είναι πιθανό να γίνονται πιο συχνές και πιο απαραίτητες καθώς η ηλικία προχωρά. Σε μια αναδρομική μελέτη, η επίπτωση της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου σε διάφορες χώρες έλαβε τη μέγιστη τιμή της που ήταν 380 έως 550 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού στις ηλικίες μεταξύ των 75 και 80 ετών,<sup>145</sup> ενώ για την ολική αρθροπλαστική στην περίπτωση οστεοαρθρίτιδας του γόνατος η μέση ηλικία των ασθενών που υποβαλλόταν στην επέμβαση ήταν 70,4 έτη.<sup>146</sup> Οι επιλεκτικοί και μη αναστολείς της κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2) συνταγογραφούνται για την οστεοαρθρίτιδα σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 79 έτη.<sup>147</sup> Δυο άλλες δημοφιλείς φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την οστεοαρθρίτιδα είναι το

υαλουρονικό οξύ και τα ενδοαρθρικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή τα οποία χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 69 έτη.<sup>148</sup>

Για πολλές παρεμβάσεις για την οστεοαρθρίτιδα υπάρχουν πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς άνω των 70 ετών και σχεδόν καθόλου κλινικά δεδομένα για ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη από τα 80 έτη. Η σχετική αυτή έλλειψη τεκμηρίων για ηλικιωμένους σε μελέτες οστεοαρθρίτιδας φαίνεται να είναι παρόμοια με την έλλειψη που υπάρχει σε άλλα πεδία έρευνας της ιατρικής βιβλιογραφίας.<sup>26, 39</sup> Οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας μπορεί να είναι απρόθυμοι να συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή και οι ίδιοι οι ιατροί ή οι χορηγοί της μελέτης μπορεί να αποφεύγουν να τους συμπεριλάβουν. Ένα σχετικά μικρό μέρος των μελετών που εξετάστηκαν εξαιρούσαν ηλικιωμένους ασθενούς βασισμένες ξεκάθαρα στα κριτήρια εισαγωγής τους. Βέβαια, δεν μπορεί να εξαιρεθεί η πιθανότητα κάποιες μελέτες να είχαν τέτοιους περιορισμούς στο σχεδιασμό τους αλλά απλά να μην το ανέφεραν στο δημοσιευμένο κείμενό τους. Είναι όμως πιο πιθανό ότι η συμμετοχή των πιο πολλών υποψήφιων ηλικιωμένων ασθενών προσέκρουσε πάνω στα κριτήρια που απέκλειαν συμμετέχοντες εξαιτίας συνυπαρχόντων νοσημάτων, λήψης άλλων θεραπειών και (σπανιότερα) εξαιτίας παθολογικών εργαστηριακών εξετάσεων. Αυτή η πρακτική επιτρέπει στην κλινική δοκιμή να γίνει κάτω από σχεδόν ιδανικές συνθήκες, χωρίς να υπεισέρχονται διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες και σε ένα πιο ομογενές δείγμα. Ωστόσο, η πρακτική αυτή δεν επιτρέπει να εκτιμηθεί η πραγματική επίδραση της θεραπείας σε πραγματικές συνθήκες όπως αυτή θα εφαρμοσθεί στο γενικό πληθυσμό. Έτσι, αν μια μελέτη εξέταζε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα τότε θα περίμενε κανείς οι ασθενείς να έχουν μέσο όρο ηλικίας πάνω από τα 70 έτη και οι πιο πολλοί ασθενείς να έχουν ηλικία ακόμα και πάνω από τα 75 έτη.<sup>60, 142-144</sup> Η πραγματικότητα είναι ο πληθυσμός με οστεοαρθρίτιδα να είναι ηλικιωμένος, με σοβαρά ή μη συνυπάρχοντα νοσήματα, επηρεασμένο εργαστηριακό έλεγχο και να λαμβάνει αρκετά φάρμακα.

Τα ευρήματα από την παρούσα εργασία βρίσκουν εφαρμογή στην εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων από τις κλινικές μελέτες πάνω στην οστεοαρθρίτιδα. Χωρίς αμφιβολία, η εξωτερική εγκυρότητα κάποιας μελέτης επηρεάζεται και από επιπρόσθετους παράγοντες, όπως η αντιπροσώπευση των γυναικών και των εθνικών μειονοτήτων.<sup>85, 86</sup> Ωστόσο, προηγούμενες αποτιμήσεις δείχνουν ότι η

αντιπροσωπευτικότητα των γυναικών στις μελέτες οστεοαρθρίτιδας είναι επαρκής, τουλάχιστον στο πεδίο των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.<sup>85</sup> Στην παρούσα εργασία, επικεντρωθήκαμε στην ηλικία επειδή έχει τις ισχυρότερες ενδείξεις ότι μπορεί να αποτελεί τροποποιητικό παράγοντα στο μέγεθος της επίδρασης των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην οστεοαρθρίτιδα.<sup>85, 86</sup> Η σχετική επίδραση αυτών των παρεμβάσεων μπορεί να είναι παρόμοια μεταξύ νεότερων και γηραιότερων ασθενών αλλά τα απόλυτα μεγέθη να διαφέρουν αρκετά.<sup>85</sup> Επιπρόσθετα, τα ηλικιωμένα άτομα είναι πιο ευαίσθητα στην πιθανή τοξικότητα φαρμάκων, όπως κάτι τέτοιο έχει δείχθει για τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.<sup>85, 86</sup> Αυτές οι διαφορές έχουν παίξουν σημαντικό ρόλο στο να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ αποτελεσματικότητας και ενδεχόμενου κινδύνου για τις παρεμβάσεις αυτές. Για αυτό το λόγο αυτό οι συγγραφείς οφείλουν να αναφέρουν με λεπτομέρειες την ηλικία και την ηλικιακή κατανομή (μέσος, διάμεσος, εύρος, των συμμετεχόντων, εύρος της κατανομής των ασθενών κατά τεταρτημόρια-IQR) των ασθενών που τελικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Επιπρόσθετα, θα ήταν επωφελές να συζητείται στις μελέτες κατά πόσον η ηλικιακή κατανομή των ασθενών της κλινικής δοκιμής προσεγγίζει την κατανομή των ασθενών στην κοινότητα. Κάτι τέτοιο μπορεί να δράσει επικουρικά στο να εκτιμηθεί η εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων από αυτές τις μελέτες αναφορικά με την ηλικία.

Η παρούσα εργασία έχει κάποιους περιορισμούς. Η πληροφορία για την ηλικία των ασθενών δεν παρεχόταν πάντα με όλα τα απαραίτητα μέτρα (μέσος όρος, μέτρα διακύμανσης) ώστε να μπορεί να σχηματισθεί μια ολοκληρωμένη εικόνα. Αυτό το γεγονός καταδεικνύει την ανάγκη να βελτιωθεί η παράθεση της πληροφορίας στις κλινικές μελέτες, κάτι που θα καθιστούσε σαφέστερη την εκτίμηση της ικανότητας γενίκευσης των συμπερασμάτων τους. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι δε συμπεριλάβαμε όλες της μελέτες της βιβλιογραφίας για την οστεοαρθρίτιδα, αλλά μόνο όσες είχαν συμπεριληφθεί στις συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane. Κάτι τέτοιο δεν θα ήταν πρακτικά δυνατό, ενώ δεν αναμένεται οι μελέτες που συμπεριλάβαμε να διαφέρουν στη ηλικιακή κατανομή των ασθενών από τις υπόλοιπες στο πεδίο της οστεοαρθρίτιδας, αφού οι συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane δεν είναι πιθανό να διαλέγουν τις μελέτες που θα αναλύσουν βάσει της ηλικίας του δείγματος. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον οι μελέτες που

συμπεριλαμβάνονται στις συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane είναι καλύτερης ποιότητας από αυτές τις υπόλοιπες τις βιβλιογραφίας. Αν, ωστόσο, κάτι τέτοιο συμβαίνει τότε πιθανόν η αντιπροσώπευση των ηλικιωμένων να είναι ακόμα μικρότερη στις υπόλοιπες μελέτες. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι τελικά συμπεριλάβαμε 219 από τις 265 μελέτες οστεοαρθρίτιδας (83%) που είχαν συμπεριληφθεί στις 18 συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane. Έτσι, ένα μέρος της πληροφορίας απουσιάζει.

Συνοψίζοντας, παρά τις υπαρκτές δυσκολίες στην καταγραφή, πρέπει να καταβληθεί προσπάθεια ώστε να αυξηθεί η συμμετοχή των ηλικιωμένων στις κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας. Κάτι τέτοιο θα βοηθήσει στη βελτίωση της εξωτερικής εγκυρότητας αυτού του πεδίου της έρευνας.

## **2.2 Αποτίμηση ισχυρισμών για βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας πέρα από το προγνωστικό μοντέλο Framingham (Framingham Risk Score, FRS)**

### **2.2.1 Υλικά και μέθοδοι**

#### **2.2.1.1 Επιλογή των μελετών**

Συλλέξαμε μελέτες οι οποίες είχαν εξετάσει την ικανότητα ενός ή παραπάνω παραγόντων (διαφορετικών από τους παράγοντες του προγνωστικού μοντέλου Framingham) να βελτιώνουν την προγνωστική ικανότητα του προγνωστικού μοντέλου Framingham. Η αναγνώριση όλων αυτών των μελετών της βιβλιογραφίας είναι μη πρακτική, αν όχι αδύνατη. Έτσι, συγκεντρώσαμε ένα συστηματικό δείγμα μελετών με μια αντικειμενική και αναπαραγωγίμη στρατηγική αναζήτησης. Πιο συγκεκριμένα, αναζητήσαμε όλες τις μελέτες που είχαν παραπομπές την αρχική μελέτη που είχε προτείνει το προγνωστικό μοντέλο Framingham η οποία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Circulation* το 1998<sup>118</sup> και στο εξής θα αποκαλείται «αναφορική του FRS μελέτη». Για αυτό το σκοπό ανατρέξαμε στη βάση δεδομένων του ISI Web of Knowledge και η τελευταία μας αναζήτηση ανανεώθηκε το Σεπτέμβριο του 2009 αποδίδοντας 1908 αποτελέσματα. Ελέγξαμε τον τίτλο και την περίληψη των 1908 άρθρων και στη συνέχεια για όσα από αυτά πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής προχωρήσαμε στην ανάκτηση του πλήρους κειμένου. Αυτός ο έλεγχος έλαβε χώρα ξεχωριστά από δυο ανεξάρτητους ερευνητές και τυχών διαφωνίες επιλύθηκαν με τη βοήθεια ενός τρίτου ερευνητή.

Τα άρθρα που αναζητήσαμε ήταν κατάλληλα για την ανάλυσή μας εάν είχαν πραγματοποιήσει μια ή περισσότερες αναλύσεις που να συγκρίνουν την προγνωστική ικανότητα του FRS έναντι της προγνωστικής ικανότητας του FRS μαζί με έναν επιπρόσθετο παράγοντα για κάποια προοπτικά οριζόμενη έκβαση. Οι κατάλληλες μελέτες μπορούσαν να παραπέμπουν στην αναφορική του FRS μελέτη σε οποιοδήποτε σημείο του κειμένου τους. Η παραπομπή θα μπορούσε να είναι είτε στις μεθόδους τους είτε κάπου αλλού αρκεί να ήταν σαφές ότι το μοντέλο πάνω στο οποίο προστέθηκε ο υποψήφιος δείκτης ήταν το FRS. Συμπεριλάβαμε μελέτες ανεξάρτητα από τον τύπο του νέου παράγοντα που έλεγχαν (κλινικός,

εργαστηριακός, γενετικός κτλ) και ανεξάρτητα από τον αν η έκβαση ήταν η στεφανιαία νόσος (όπως είχε ορισθεί στην αναφορική του FRS μελέτη), η στεφανιαία νόσος με διαφορετικό ορισμό ή οποιαδήποτε άλλη.

Επιπρόσθετα, καταγράψαμε μελέτες ανεξάρτητα από την ανάλυση που είχαν κάνει για να αποτιμήσουν την πρόσθετη προγνωστική αξία του νέου παράγοντα (πολυπαραγοντικά μοντέλα εξάρτησης με και χωρίς τον παράγοντα, εκτίμηση της μεταβολής της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC με την προσθήκη του νέου παράγοντα, εκτίμηση της ακρίβειας ενός μοντέλου, εκτίμηση της επαναταξινόμησης ή οποιαδήποτε άλλη μέθοδο εκτίμησης προγνωστικής ικανότητας). Συμπεριλάβαμε μελέτες ανεξάρτητα από το εάν είχαν δώσει ποσοτικά αποτελέσματα ή κατέληγαν σε ποιοτικά συμπεράσματα συγκρίνοντας τα προγνωστικά μοντέλα. Επίσης, καταγράψαμε όλα τα άρθρα ανεξάρτητα από το εάν η ανάλυση της προγνωστικής ικανότητας των μοντέλων ήταν η κύρια ανάλυση της μελέτης ή ήταν κάποια από τις πολλές που είχαν συμπεριληφθεί σε ένα άρθρο.

Στην παρούσα εργασία δε συμπεριλάβαμε άρθρα που δεν είχαν δεδομένα από πραγματικούς ασθενείς (π.χ. αναλύσεις αποφάσεων με δεδομένα προσομοίωσης), ανασκοπήσεις, μελέτες χωρίς προοπτικό σχεδιασμό (π.χ. μελέτες δείκτη –ελέγχου, συγχρονικές μελέτες), άρθρα που εξέταζαν μόνο τη συσχέτιση ή εξάρτηση ενός νέου παράγοντα με το FRS ή στοιχεία του FRS και μελέτες που είχαν ως στόχο μόνο να επαναεπικυρώσουν το FRS σε διαφορετικούς πληθυσμούς χωρίς να ελέγχουν την επιπρόσθετη αξία νέων παραγόντων. Τέλος, δεν ήταν κατάλληλες οι μελέτες που σύγκριναν το FRS με άλλα προγνωστικά μοντέλα χωρίς να εξετάζουν αν τα μοντέλα αυτά αποδίδουν επιπρόσθετη προγνωστική πληροφορία έναντι του FRS.

Όταν ένα άρθρο εξέταζε χωριστά δυο ή περισσότερους νέους πρόσθετους προγνωστικούς δείκτες για ένα ή περισσότερα καταληκτικά σημεία τότε κάθε τέτοια σύγκριση θεωρήθηκε ως χωριστή ανάλυση. Όταν διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες εξετάζονταν μαζί τότε δεν τους ξεχωρίσαμε.

### **2.2.1.2 Ορισμοί και εξαγωγή των δεδομένων**

Η εξαγωγή των δεδομένων από τις κατάλληλες μελέτες έγινε από δυο ανεξάρτητους ερευνητές. Τυχόν διαφωνίες εντοπίστηκαν και διασταυρώθηκαν από τους δυο ερευνητές και ένας τρίτος ερευνητής επέλυσε όλες διαφωνίες στην εξαγωγή

των δεδομένων δεν μπορούσαν να επιλυθούν. Για κάθε κατάλληλη μελέτη καταγράψαμε το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το περιοδικό στο οποίο είχε δημοσιευθεί, τη χρονολογία δημοσίευσης, το μέγεθος του δείγματος, πληροφορίες για το FRS, τον εξεταζόμενο προγνωστικό παράγοντα, την έκβαση, τον πληθυσμό που μελετήθηκε και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για να αποτιμηθεί η επιπλέον προγνωστική αξία ενός παράγοντα.

Η εκτιμωμένη αρχική προγνωστική ικανότητα του FRS, καθώς και η προγνωστική του αξία όταν ενσωματωθεί ένας πρόσθετος παράγοντας μπορεί να επηρεασθεί ποικιλοτρόπως. Έτσι, κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί αν το προγνωστικό μοντέλο Framingham υπολογισθεί ή χρησιμοποιηθεί με έναν αδόκιμο τρόπο (όχι όπως είχε αρχικά αναπτυχθεί και προταθεί) ή αν ο υποψήφιος προγνωστικός παράγοντας διαμορφωθεί με τρόπο που η απόδοσή του μεγαλοποιείται ακατάλληλα π.χ. αν είχαν ελεγχτεί πολλοί τρόποι εισόδου του στο βασικό μοντέλο και παρουσιάζονται να αποτελέσματα μόνο για το ένα. Επιπρόσθετα, εάν η εξεταζόμενη έκβαση ή ο πληθυσμός της μελέτης δεν είναι αυτός για τον οποίο είχε σχεδιαστεί το FRS ή εάν γίνονται αδικαιολόγητοι ισχυρισμοί για βελτιωμένη πρόγνωση βασιζόμενοι μόνο σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών τότε η αξία του νέου παράγοντα μπορεί να υπερεκτιμάται. Στην εργασία αυτή επιχειρήσαμε να καταγράψουμε αυτές τις παραμέτρους.

Καταγράψαμε τις ακόλουθες πτυχές της πιθανής αδόκιμης χρήσης και υπολογισμού του FRS: εάν οι παράγοντες υπολογισμού του είχαν τροποποιηθεί, διαγραφεί ή αντικατασταθεί, εάν είχε υπολογισθεί με διαφορετικούς συντελεστές στις συναρτήσεις εξάρτησης ή αν ο υπολογισμός του τελικού σκορ είχε γίνει με ακατάλληλη μοριοδότηση, εάν ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά είχαν αποκλεισθεί διαφοροποιώντας τη δυναμική του μοντέλου και κατά πόσον το FRS δεν χρησιμοποιήθηκε σαν συνεχές σκορ αλλά ομαδοποιήθηκε σε κατηγορίες.

Για κάθε επιπρόσθετο υποψήφιο προγνωστικό παράγοντα καταγράψαμε εάν είχε χρησιμοποιηθεί με περισσότερους του ενός τρόπους (π.χ. συνεχής και διακριτός, διαφορετικές κατηγοριοποιήσεις) και τα αποτελέσματα που προκύπτουν για τη βελτίωση της προγνωστικής του αξίας παρουσιάζονταν για τον ένα τρόπο μόνο. Εάν συνέβαινε το παραπάνω σημειώσαμε κατά πόσον αυτά τα αποτελέσματα ήταν

εκείνα με την καλύτερη εφαρμογή (αυτά δηλαδή με τη μέγιστη εκτιμώμενη βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας –best fit) ή αν κάτι τέτοιο δεν ήταν ξεκάθαρο.

Για τις εκβάσεις καταγράψαμε εάν αυτές ήταν η στεφανιαία νόσος (για την οποία έχει σχεδιασθεί το FRS) ή κάποια εντελώς διαφορετική. Στην περίπτωση που η έκβαση ήταν η στεφανιαία νόσος ελέγξαμε επιπλέον αν αυτή είχε ορισθεί όπως ακριβώς στη μελέτη αναφοράς του FRS (στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία ανεπάρκεια ή θάνατος σχετιζόμενος με τη στεφανιαία νόσο) ή αν υπήρχαν παρεκκλίσεις από αυτόν τον ορισμό. Επίσης, σημειώθηκε εάν το διάστημα της παρακολούθησης ήταν 10 χρόνια όπως στη μελέτη αναφοράς του FRS. Για τον πληθυσμό που μελετήθηκε ελέγξαμε εάν περιλάμβανε άτομα μη «λευκής» εθνικής καταγωγής και ασθενείς με γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου κατά την έναρξη της μελέτης. Στη μελέτη αναφοράς του FRS έχει μελετηθεί σε «λευκούς» χωρίς γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Για τις αναλύσεις σε υποομάδες, καταγράψαμε εάν οι συγγραφείς ισχυρίζονταν βελτιωμένη πρόγνωση σε μια υποομάδα μόνο χωρίς να τεκμηριώνουν ότι η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ( $p < 0,05$ ) έναντι των άλλων υποομάδων.

### **2.2.1.3 Εκτίμηση της επιπρόσθετης προγνωστικής ικανότητας**

Για την αποτίμηση της προγνωστικής ικανότητας των μοντέλων έχουν προταθεί πολλές μέθοδοι. Για κάθε κατάλληλο άρθρο καταγράψαμε πια μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί, καθώς και τις παραμέτρους της. Για τις τέσσερις μεθόδους που χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιβλιογραφία προγνωστικών παραγόντων ελέγξαμε κατά πόσον η χρήση τους ήταν επαρκώς τεκμηριωμένη.

Για τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις εξάρτησης (multivariable regression analysis) που εξέταζαν την ανεξαρτησία του επιπρόσθετου προγνωστικού παράγοντα θεωρήσαμε τη χρήση τους επαρκώς τεκμηριωμένη όταν είχε γίνει χρήση κάποιας δοκιμασίας καλής προσαρμογής (π.χ. το κριτήριο πληροφορίας κατά Bayes ή Akaike) πριν επιλεγεί το μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί. Αν οι συγγραφείς ανέφεραν αν ο υποψήφιος προγνωστικός παράγοντας ήταν ανεξάρτητα κλινικά σημαντικός ( $p < 0,05$ ) θεωρήσαμε ότι η χρήση της μεθόδου ήταν μερικώς τεκμηριωμένη.

Ως μέτρο για την εκτίμηση της μεταβολής της διακριτικής ικανότητας που προσδίδει ένας νέος παράγοντας εισερχόμενος σε ένα μοντέλο χρησιμοποιείται η μεταβολή της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC του μοντέλου (AUC) όταν προστίθεται ο νέος παράγοντας.<sup>108</sup> Θεωρήσαμε τη χρήση της παραπάνω μεθόδου επαρκή όταν οι συγγραφείς περιέγραφαν λεπτομερώς τη διαδικασία που ακολούθησαν ή παρέπεμπαν σε αντίστοιχη αναφορά και όταν παρείχαν τις τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) του μοντέλου τόσο χωρίς, όσο και με την προσθήκη του υποψήφιου παράγοντα καθώς και τα διαστήματα εμπιστοσύνης αυτών ή την τιμή  $p$  της στατιστικής δοκιμασίας της σύγκρισης. Οι τιμές της AUC, τα διαστήματα εμπιστοσύνης κατά 95% και οι τιμές  $p$  του στατιστικού τεστ της σύγκρισης καταγράφονταν από εμάς όταν ήταν διαθέσιμα. Όταν μια μελέτη εξέταζε και υποομάδες ασθενών εμείς εστιάσαμε στην κύρια ανάλυση των AUC ολόκληρου του δείγματος, εκτός και αν οι συγγραφείς παρείχαν μόνο τα δεδομένα από τις υποομάδες, οπότε και τα καταγράψαμε για κάθε υποομάδα χωριστά.

Όταν οι συγγραφείς εξέταζαν την ικανότητα του νέου παράγοντα να επαναταξινομεί (reclassification) τους ασθενείς σε διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου όταν προστίθεται στο FRS θεωρήσαμε τη χρήση της μεθόδου επαρκή όταν είχαν χρησιμοποιηθεί οι κατηγορίες κινδύνου που χρησιμοποιούνται στο FRS (<10%, 10%-20%, >20%)<sup>149</sup> ή αν ήταν τεκμηριωμένο γιατί χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές κατηγορίες. Επίσης, θα έπρεπε να αναφέρεται πόσοι ασθενείς μετακινούνται από τη μια κατηγορία κινδύνου στην άλλη και κατά πόσον αυτοί που μετακινήθηκαν μετατοπίστηκαν προς τη σωστή κατεύθυνση ανάλογα αν παρουσίασαν την καθορισμένη έκβαση. Η επαναταξινόμηση θεωρείται επιτυχημένη όταν ο νέος παράγοντας κατατάσσει σε υψηλότερη κατηγορία κινδύνου τους ασθενείς που εμφάνισαν την έκβαση και σε χαμηλότερη εκείνους που δεν την εμφάνισαν.<sup>111</sup>

Η εκτίμηση της ακρίβειας του προγνωστικού μοντέλου (calibration) θεωρήθηκε επαρκής όταν δίνονταν με και χωρίς των πρόσθετο υποψήφιο προγνωστικό παράγοντα με μια δοκιμασία άριστης εξομάλυνσης (goodness of fit test).

Τέλος, καταγράψαμε τις μελέτες εκείνες που ερμηνεύοντας τα ευρήματα των αναλύσεων τους ισχυριζόντουσαν ότι οι νέοι υποψήφιοι παράγοντες βελτιώνουν την προγνωστική ικανότητα του προγνωστικού μοντέλου Framingham.

#### **2.2.1.4 Συσχέτιση της βελτίωσης της περιοχής κάτω από την καμπύλη με την αρχικά υπολογιζόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη του προγνωστικού μοντέλου Framingham**

Εξετάσαμε κατά πόσον η βελτίωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (η διαφορά της AUC χωρίς και με τον πρόσθετο προγνωστικό παράγοντα) ήταν μεγαλύτερη όταν η παρουσιαζόμενη AUC του προγνωστικού μοντέλου Framingham ήταν μικρότερη. Εξετάσαμε τη συσχέτιση κατά Spearman της παραπάνω βελτίωσης της AUC ( $\Delta AUC$ ) και της AUC του προγνωστικού μοντέλου Framingham, καθώς και τη συσχέτιση της  $\Delta AUC$  με την AUC του μοντέλου που περιείχε το FRS με τον πρόσθετο παράγοντα.

Επιπλέον, ελέγξαμε κατά πόσον σε κάθε μελέτη ο σχεδιασμός της και η ανάλυση των δεδομένων της συσχετίζονται με τα αποτελέσματα για βελτιωμένη ή μη πρόγνωση. Πιο συγκεκριμένα, εξετάσαμε εάν η τιμή της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC με και χωρίς τον πρόσθετο προγνωστικό δείκτη, καθώς και η διαφορά τους ( $\Delta AUC$ ) ήταν διαφορετική εξαρτώμενη από τα ακόλουθα: α) αν είχε γίνει «δόκιμη» χρήση και υπολογισμός του FRS (όπως αυτά προσδιορίστηκαν παραπάνω) ή όχι, β) αν η διαμόρφωση του πρόσθετου παράγοντα είχε γίνει με τρόπο που ακατάλληλα μεγεθύνει την προγνωστική του ικανότητα ή όχι, γ) αν η έκβαση ήταν η στεφανιαία νόσος ή κάποια άλλη, δ) αν ο πληθυσμός ήταν ο κατάλληλος («λευκοί» χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου) ή όχι, ε) αν ελέγχτηκε ολόκληρος ο πληθυσμός ή υποομάδες αυτού, στ) αν η χρήση των πολυπαραγοντικών αναλύσεων εξάρτησης ήταν επαρκής ή όχι, ζ) αν η χρήση της ανάλυσης της βελτίωσης της διακριτικής ικανότητας βάσει της AUC ήταν επαρκής ή όχι. Πολύ λίγες μελέτες είχαν πραγματοποιήσει αναλύσεις επαναταξινόμησης και ακρίβειας ώστε να μπορέσουμε να κάνουμε ουσιώδεις ανάλογους ελέγχους. Χρησιμοποιήσαμε την μη παραμετρική δοκιμασία U κατά Mann-Whitney για να συγκρίνουμε τις AUC και  $\Delta AUC$  σε υποομάδες οριζόμενες από τις παραπάνω παραμέτρους. Μια αμφίπλευρη τιμή του  $p$  της δοκιμασίας μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της 14<sup>ης</sup> έκδοσης του στατιστικού πακέτου SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA).

## 2.2.2. Αποτελέσματα

Εξαιρώντας της μελέτες που δεν πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας 79 άρθρα (Πίνακας 4) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας.<sup>150-199</sup><sup>109, 200-227</sup> Ο συντελεστής συμφωνίας κ μεταξύ των δυο ερευνητών κατά την αρχική αναζήτηση ήταν 86%. Στην Εικόνα 5 φαίνεται το διάγραμμα ροής για τις μελέτες που ελέγχθηκαν, εξαιρέθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας.

### 2.2.2.1 Υπολογισμός και χρήση του προγνωστικού μοντέλου Framingham

Είκοσι τέσσερα άρθρα είχαν χρησιμοποιήσει διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου από αυτούς που περιλαμβάνονται στο προγνωστικό μοντέλο Framingham στη μελέτη αναφοράς του. Οι μελέτες αυτές είχαν διαγράψει, προσθέσει ή μεταβάλει τους παράγοντες σύμφωνα με τους οποίους υπολογίζεται το FRS. Οι τροποποιήσεις αυτές παρουσιάζονται στον πίνακα 5. Είκοσι τρεις μελέτες δεν υπολόγισαν το FRS αλλά χρησιμοποίησαν μεταβλητές που ισχυρίζονταν ότι αντιστοιχούν στους παράγοντες κινδύνου του προγνωστικού μοντέλου Framingham. Τρία άρθρα περιόριζαν το δυναμικό εύρος του FRS εξαιρώντας ασθενείς από την ανάλυση βασιζόμενες σε τιμές του FRS (π.χ. ασθενείς  $FRS > 20\%$ ). Πενήντα έξι μελέτες υπολόγισαν το FRS σαν ένα συνεχές σκορ και 19 από αυτές στη συνέχεια το κατηγοριοποίησαν και τα αποτελέσματα για το συνεχές σκορ δεν παρουσιάσθηκαν. Συνολικά, 49 άρθρα (62%) υπολόγισαν ή χρησιμοποίησαν το FRS με τρόπο διαφορετικό από αυτόν με τον οποίο έχει προταθεί τουλάχιστον για μια από τις παραμέτρους του.

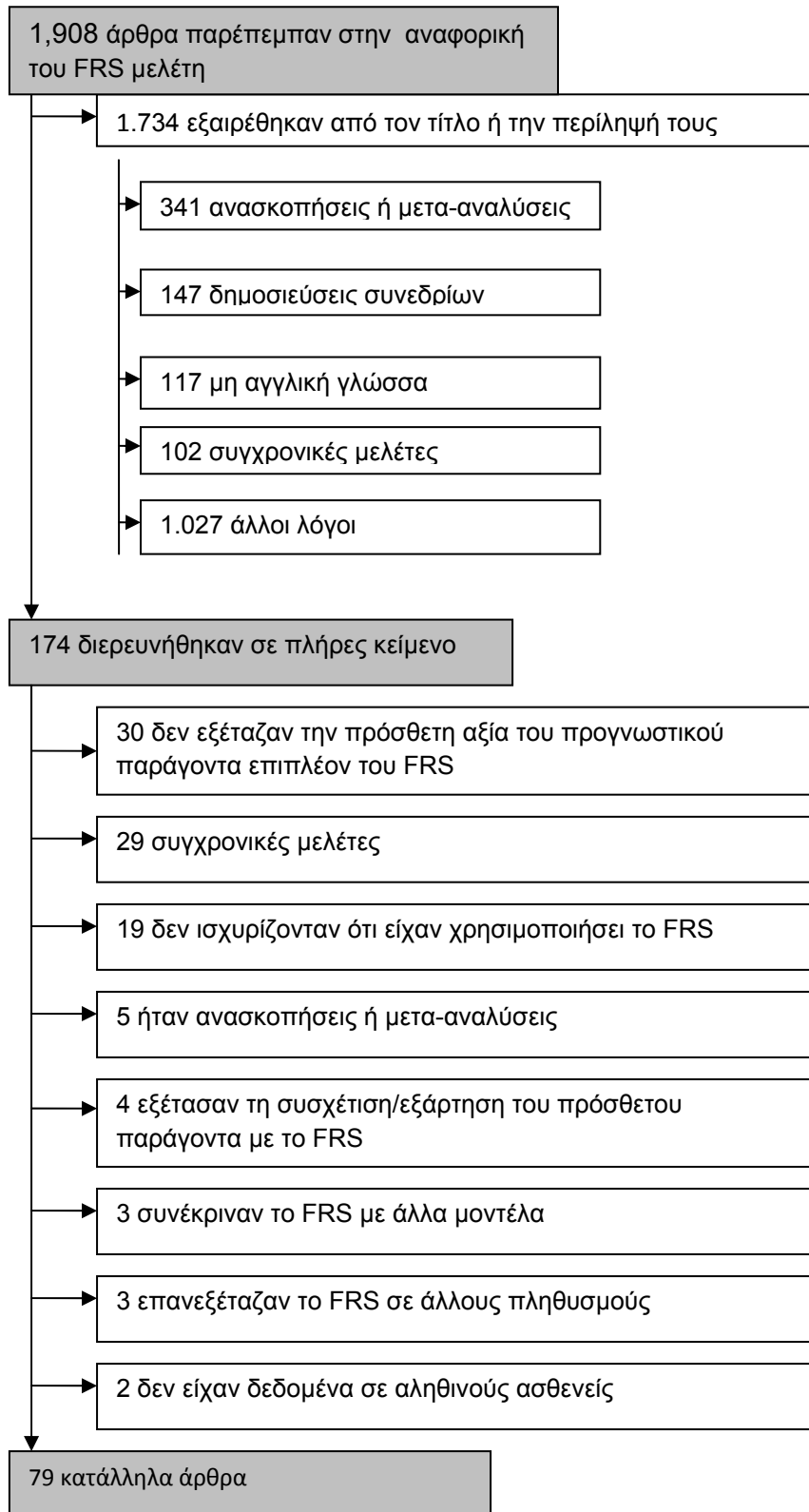
**Πίνακας 4:** Βασικά χαρακτηριστικά των 79 κατάλληλων μελετών

| <b>Χαρακτηριστικά μελετών</b>                        | <b>Αριθμός μελετών</b> |
|------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Περιοδικό</b>                                     |                        |
| Circulation                                          | 12                     |
| Journal of the American Medical Association          | 7                      |
| Journal of the American College of Cardiology        | 5                      |
| American Journal of Cardiology                       | 4                      |
| New England Journal of Medicine                      | 4                      |
| European Heart Journal                               | 4                      |
| Archives of Internal Medicine                        | 4                      |
| Arteriosclerosis                                     | 3                      |
| Clinical Epidemiology                                | 3                      |
| Diabetes Care                                        | 3                      |
| Άλλα περιοδικά σχετιζόμενα με την καρδιαγγειακή νόσο | 12                     |
| Άλλα περιοδικά                                       | 18                     |
| <b>Χρονολογία δημοσίευσης</b>                        |                        |
| 2008-2009                                            | 17                     |
| 2007                                                 | 17                     |
| 2006                                                 | 10                     |
| 2005                                                 | 12                     |
| 2004                                                 | 9                      |
| 2001-2003                                            | 13                     |

**Πίνακας 4:** (συνέχεια)

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Σημείο παραπομπής στην αναφορική μελέτη του FRS</b>                |    |
| Μέθοδοι (με ή χωρίς επιπρόσθετη παραπομπή σε άλλο σημείο του άρθρου)  | 41 |
| Εισαγωγή (με ή χωρίς επιπρόσθετη παραπομπή σε άλλο σημείο του άρθρου) | 28 |
| Συζήτηση                                                              | 10 |
| <b>Χώρα</b>                                                           |    |
| ΗΠΑ                                                                   | 42 |
| Ηνωμένο Βασίλειο                                                      | 13 |
| Άλλες χώρες                                                           | 24 |
| <b>Μέγεθος δείγματος</b>                                              |    |
| ≤1.000                                                                | 9  |
| 1.001-5.000                                                           | 34 |
| 5.001-10.000                                                          | 13 |
| >10.000                                                               | 23 |

**Εικόνα 5:** Διάγραμμα ροής για τις μελέτες που ελέγχθηκαν, εξαιρέθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση



**Πίνακας 5:** Προσθήσεις, διαγραφές και τροποποιήσεις των παραγόντων κινδύνου που χρησιμοποιήθηκαν για το προγνωστικό μοντέλο Framingham σε σχέση με αυτούς που είχαν ορισθεί στην αναφορική μελέτη του FRS

| <b>Παράγοντες που προστέθηκαν</b>                       | <b>Αριθμός μελετών</b> |
|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Λήψη φαρμάκων για υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία             | 9                      |
| Παχυσαρκία/δείκτης μάζας σώματος/ αναλογία μέσης-ισχίου | 6                      |
| Φυλή/εθνική καταγωγή                                    | 5                      |
| Τριγλυκερίδια                                           | 2                      |
| Κατανάλωση αλκοόλ                                       | 2                      |
| Ιστορικό καρδιοαγγειακής νόσου                          | 2                      |
| Κοινωνική τάξη                                          | 2                      |
| Άλλοι παράγοντες κινδύνου                               | 2                      |
| <b>Παράγοντες που διεγράφησαν</b>                       |                        |
| Διαστολική αρτηριακή πίεση                              | 11                     |
| Διαβήτης                                                | 5                      |
| HDL χοληστερόλη                                         | 5                      |
| Όλοι                                                    | 1                      |

**Πίνακας 5:** (συνέχεια)

---

**Παράγοντες που τροποποιήθηκαν**

---

**Ορισμός της αρτηριακής πίεσης**

|                                                                                       |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Διαφορετικός ορισμός της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της αντί-υπερτασικής αγωγής | 9 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---|

|                                                          |   |
|----------------------------------------------------------|---|
| Ιστορικό υπέρτασης ή υπέρταση αναφερόμενη από τον ασθενή | 5 |
|----------------------------------------------------------|---|

|      |   |
|------|---|
| Άλλο | 6 |
|------|---|

**Ορισμός του σακχαρώδους διαβήτη**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Γλυκόζη νηστείας >126 mg/dL | 8 |
|-----------------------------|---|

|                                                        |   |
|--------------------------------------------------------|---|
| Ιστορικό διαβήτη ή διαβήτη αναφερόμενος από τον ασθενή | 2 |
|--------------------------------------------------------|---|

**Επίπεδα λιπιδίων**

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| Χρήση του λόγου ολική χοληστερόλη/ HDL χοληστερόλη | 4 |
|----------------------------------------------------|---|

|                                                                      |   |
|----------------------------------------------------------------------|---|
| Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή υπερλιπιδαιμία αναφερόμενη από τον ασθενή | 4 |
|----------------------------------------------------------------------|---|

**Κάπνισμα**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Πακέτα _ έτη καπνίσματος | 1 |
|--------------------------|---|

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Χρήση κατηγορίας για πρώην καπνιστές | 2 |
|--------------------------------------|---|

### 2.2.2.2 Νέοι προγνωστικοί δείκτες

Συνολικά 86 διαφορετικοί υποψήφιοι προγνωστικοί παράγοντες εκτιμήθηκαν σε 192 αναλύσεις (Πίνακας 6), ενώ σε κάθε άρθρο εξετάζονταν από 1 έως 52 παράγοντες. Δεκαπέντε μελέτες (19%) εξέταζαν διαφορετικά μοντέλα στην ανάλυση τους, 4 μελέτες παρέθεταν το μοντέλο με τη μέγιστη εκτιμώμενη βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας (best fit) και 11 παρέθεταν αποτελέσματα της AUC ανάλυσης για ένα μόνο μοντέλο χωρίς να διευκρινίζουν αν είναι αυτό με τη μέγιστη εκτιμώμενη βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας.

### 2.2.2.3 Εκβάσεις και παρακολούθηση

Σαράντα μια μελέτες δεν εξέτασαν τη στεφανιαία νόσο σαν τελικό καταληκτικό σημείο στην ανάλυσή τους. Μια ποικιλία διαφορετικών εκβάσεων χρησιμοποιήθηκαν όπως παρατίθενται στον Πίνακα 7.

Η διάρκεια της παρακολούθησης κυμαίνονταν από 2 έως 32 έτη (διάμεσος: 7,1 έτη). Μόνο 23 μελέτες (29%) είχαν μια μέση ή διάμεση παρακολούθηση για 10 χρόνια ή περισσότερο και 35 μελέτες (44%) μέση ή διάμεση παρακολούθηση για 8 χρόνια ή περισσότερο.

### 2.2.2.4 Πληθυσμός μελετών

Οι μελέτες που να είχαν συμπεριλάβει στο δείγμα τους μόνο ασθενείς «λευκής» φυλετικής καταγωγής ήταν 39 (49%). Από τις υπόλοιπες, 24 είχαν εισάγει ασθενείς μη «λευκής» φυλετικής καταγωγής ώστε οι τελευταίοι να αποτελούν τουλάχιστον το 10% του συνολικού δείγματος (σε 2 μάλιστα αποτελούσαν το 100% του δείγματος), ενώ για 16 μελέτες η φυλετική προέλευση του δείγματος δεν ήταν ξεκάθαρη. Σε 18 μελέτες (23%) οι συμμετέχοντες είχαν γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου τη στιγμή της καταγραφής. Συνολικά, 33 μελέτες (42%) σαφώς είχαν συμπεριλάβει ασθενείς μη «λευκής» φυλετικής καταγωγής (τουλάχιστον για το 10% του συνολικού δείγματος) ή ασθενείς με γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου τη στιγμή της καταγραφής.

**Πίνακας 6:** Οι 86 διαφορετικοί υποψήφιοι προγνωστικοί παράγοντες που εκτιμήθηκαν σε 192 αναλύσεις

| Παράγοντας                       | Αναλύσεις | Παράγοντας                        | Αναλύσεις |
|----------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
| CRP                              | 14        | Συμμετοχή σε σπορ                 | 2         |
| CAC score                        | 10        | AAC                               | 2         |
| Ομοκυστεΐνη                      | 5         | vWF                               | 2         |
| ApoAI                            | 5         | Αλδοστερόνη                       | 1         |
| ApoB                             | 5         | AAS                               | 1         |
| BNP                              | 5         | AS                                | 1         |
| Ινωδογόνο                        | 5         | MRI καρδιάς                       | 1         |
| IMT                              | 5         | Υπέρηχος καρωτίδων                | 1         |
| IL-6                             | 4         | Χλαμύδια                          | 1         |
| Μεταβολικό σύνδρομο              | 4         | Λοίμωξη CMV                       | 1         |
| Τσιγάρα πακέτα_έτη               | 3         | Στυτική δυσλειτουργία             | 1         |
| HKΓ                              | 3         | Σελεκτίνη                         | 1         |
| HbA1c                            | 3         | Ικανότητα άσκησης                 | 1         |
| Αλβουμίνη                        | 3         | Φυλλικό οξύ                       | 1         |
| ABI                              | 3         | Παρακολούθηση με Holter           | 1         |
| BMI                              | 3         | Λοίμωξη HSV-1                     | 1         |
| Δ-διμερή                         | 3         | Αντίσταση στην ινσουλίνη          | 1         |
| Τεστ κόπωσης                     | 3         | Απώλεια εργασίας                  | 1         |
| Παράγοντας VII                   | 3         | Νεφρική νόσος                     | 1         |
| Παράγοντας VIII                  | 3         | Απώλεια εργασίας σε μεγάλη ηλικία | 1         |
| Γενετικοί πολυμορφισμοί          | 3         | Λεπτίνη                           | 1         |
| Lp(a)                            | 3         | LPL                               | 1         |
| LVH                              | 3         | Γονείς με ΣΝ                      | 1         |
| Μη HDL χοληστερόλη               | 3         | Φωσφολιπάση A2                    | 1         |
| PAD                              | 3         | Ένταση σωματικής δραστηριότητας   | 1         |
| PAI-1                            | 3         | PLA2                              | 1         |
| Λόγος αλβουμίνης/ουρίας στα ούρα | 3         | Αριθμός αιμοπεταλίων              | 1         |
| Λευκά αιμοσφαίρια                | 3         | Πλασμινογόνο                      | 1         |
| Θυμός/κακή διάθεση               | 2         | Πίεση σφυγμού                     | 1         |

|                       |   |                |   |
|-----------------------|---|----------------|---|
| Λόγος ApoB/ApoAI      | 2 | Πενίνη         | 1 |
| Λόγος B100/HDL        | 2 | sTNF-R1        | 1 |
| APOE                  | 2 | sTNF-R2        | 1 |
| Κρεατινίνη ορού       | 2 | Θρομβοσφαιρίνη | 1 |
| FEV                   | 2 | TIMP-1         | 1 |
| Καρδιακός ρυθμός      | 2 | tPA            | 1 |
| Υπεργλυκαιμία         | 2 | Τριγλυκερίδια  | 1 |
| ICAM-1                | 2 | UCP2           | 1 |
| Παλαιότερες τιμές του |   | Ουρικό οξύ     | 1 |
| FRS                   | 2 |                |   |
| Μέγεθος σωματιδίων    |   | Έκτακτες       |   |
| LDL                   | 2 | κοιλιακές      |   |
|                       |   | συστολές       | 1 |
| Μικροαλβουμινουρία    | 2 | Βιταμίνη B6    | 1 |
| MMP-1                 | 2 | WHR            | 1 |
| MPO                   | 2 | Τροπονίνη      | 1 |
| PON1                  | 2 |                |   |

---

**AAC:** Abdominal Aortic Calcification, **AAS:** Ambulatory arterial stiffness, **ABI:** Ankle brachial index, **APO:** apolipoprotein, **AS:** Aortic stiffness, **BMI:** body mass index, **BNP:** Brain Natriuretic Peptide, **CAC:** Coronary Artery Calcium, **CMV:** cytomegalovirus, **CRP:** C-reactive protein, **FEV:** forced expiratory volume, **FRS:** Framingham Risk Score, **HbA1c:** haemoglobin A1C, **HDL:** High Density Lipoprotein, **HSV:** herpes simplex virus, **ICAM-1:** intercellular adhesion molecule-1, **IL-6:** Interleukin-6, **IMT:** intima-media thickness, **Lp(a):** lipoprotein(a), **LPL :** lipoprotein lipase, **LVH:** left ventricular hypertrophy, **MMP-1:** matrix metalloproteinase-1, **MPO:** Myeloperoxidase, **MRI:** Magnetic resonance imaging, **PAD:** peripheral arterial disease, **PAI-1:** plasminogen activator inhibitor-1, **PLA2:** phospholipase A2, **PON1 :** Paraoxonase 1, **sTNF-R:** soluble tumor necrosis factor, **TIMP-1 :** metalloproteinase inhibitor 1, **tPA :** Tissue plasminogen activator, **UCP2 :** Mitochondrial uncoupling protein 2, **vWF:** vonWillebrand factor, **WHR:** waist hip ratio, **ΗΚΓ:** ηλεκτροκαρδιογράφημα

**Πίνακας 7:** Εξεταζόμενες εκβάσεις στα 79 κατάλληλα άρθρα

| <b>Εκβάσεις που εξετάστηκαν σε τουλάχιστον μια<br/>ανάλυση των κατάλληλων μελετών</b> | <b>Αριθμός μελετών</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Στεφανιαία νόσος                                                                      | 38                     |
| Στεφανιαία νόσος (χωρίς να συμπεριλαμβάνεται η<br>στηθάγχη)                           | 25                     |
| Στεφανιαία νόσος (μαζί με στηθάγχη)                                                   | 13                     |
| Σύνθετη έκβαση καρδιαγγειακής νόσου*                                                  | 24                     |
| Θνητότητα από κάθε αιτία                                                              | 17                     |
| Θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο                                                      | 9                      |
| ΑΕΕ/ Νόσος εγκεφαλικών αγγείων                                                        | 9                      |
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου                                                               | 6                      |
| Θνητότητα από κάθε αιτία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου                                    | 4                      |
| Αγγειακό σύμβαμα                                                                      | 1                      |
| Διαλείπουσα χωλότητα                                                                  | 1                      |
| Αθηροσκλήρωση των καρωτίδων                                                           | 1                      |
| Στεφανιαίο σύμβαμα ή καρδιακός θάνατος μετά από<br>θετική δοκιμασία τροπονίνης        | 1                      |

\* Σύνθετη έκβαση καρδιαγγειακής νόσου: στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερειακή αγγειακή νόσος

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

### 2.2.2.5 Αναλύσεις υποομάδων

Τριάντα εννέα άρθρα (51%) στρωματοποίησαν την ανάλυση τους εξετάζοντας την πρόσθετη προγνωστική ικανότητα ενός παράγοντα σε διάφορες υποομάδες. Οι υποομάδες ορίστηκαν με βάση τις κατηγορίες του FRS (15 μελέτες), κατηγορίες άλλων παραγόντων (16 μελέτες) ή συνδυασμός τους (7 μελέτες). Οι συγγραφείς ισχυρίστηκαν βελτιωμένη πρόγνωση σε μια υποομάδα έναντι των άλλων σε 25 από τις 39 μελέτες (64%). Ωστόσο, μόνο 7 μελέτες όμως παρέθεταν αποτελέσματα στατιστικών δοκιμασιών για αυτές τις συγκρίσεις ανάμεσα στις υποομάδες.

### 2.2.2.6 Εκτίμηση της επιπρόσθετης προγνωστικής ικανότητας

Από τις 79 κατάλληλες μελέτες, 77 ανέφεραν κάποια πολυπαραγοντική ανάλυση εξάρτησης για τουλάχιστο ένα πρόσθετο υποψήφιο παράγοντα και για τουλάχιστον μια έκβαση. Οι άλλες δυο μελέτες είχαν πραγματοποιήσει μόνο μονοπαραγοντικές αναλύσεις εξάρτησης του πρόσθετου παράγοντα στρωματοποιημένες ανά κατηγορία του FRS. Επίσης, 36 μελέτες χρησιμοποίησαν ανάλυση των καμπύλων ROC, 7 μελέτες έλεγξαν την ακρίβεια (calibration) των πολυπαραγοντικών αναλύσεων εξάρτησης και 7 μελέτες περιέγραφαν αναλύσεις επαναταξινόμησης. Η επάρκεια της χρήσης των μεθόδων αυτών παρατίθεται στον Πίνακα 8.

Συνολικά, 63 μελέτες ισχυρίστηκαν ότι εντόπισαν μια βελτιωμένη πρόγνωση για τουλάχιστον ένα παράγοντα και τουλάχιστον μια έκβαση.

### 2.2.2.7 Ανάλυση των περιοχών κάτω από την καμπύλη

Είκοσι εννέα μελέτες παρέθεσαν υπολογισμούς για την περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC τόσο για το FRS μόνο του, όσο και για το FRS μαζί με τον πρόσθετο προγνωστικό παράγοντα σε ένα σύνολο 88 τέτοιων ζευγών. Η τιμή της AUC για το FRS κυμαίνονταν από 0,50 έως 0,83 (διάμεσος: 0,74), ενώ για το FRS μαζί με τον εκάστοτε προγνωστικό δείκτη κυμαίνονταν από 0,57 έως 0,84 (διάμεσος: 0,75). Υπήρξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς της AUC ( $\Delta AUC$ ) προ και μετά της προσθήκης του παράγοντα και της AUC του FRS (συντελεστής συσχέτισης Spearman=0.57,  $p<0,01$ ). Απόλυτες βελτιώσεις της AUC τουλάχιστον κατά 0,05 παρατηρήθηκαν όταν η

**Πίνακας 8:** Επάρκεια της χρήσης των μεθόδων αποτίμησης της πρόσθετης προγνωστικής ικανότητας

|                                                                                                      | Μελέτες (%) |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| <b>Επαρκής χρήση των πολυπαραγοντικών αναλύσεων<br/>(77 μελέτες)</b>                                 |             |        |
| A) Πληροφορία για το εάν ο πρόσθετος παράγοντας ήταν στατιστικά σημαντικός (p >0.05)                 | 57          | (74,0) |
| B) Αποτελέσματα μιας δοκιμασίας που δίνει κάποιο βαθμό «ποινής» για τη χρήση του πρόσθετου παράγοντα | 15          | (19,5) |
| Κριτήριο πληροφορίας κατά Bayes ή Akaike                                                             | 6           | (7,8)  |
| Δοκιμασία λόγου πιθανοφάνειας                                                                        | 9           | (11,7) |
| Μαζί τα α) και β)                                                                                    | 12          | (15,6) |
| Επαρκής χρήση (α ή β)                                                                                | 60          | (77,9) |
| <b>Επαρκής χρήση της AUC στην ανάλυση των καμπύλων ROC<br/>(36 μελέτες)</b>                          |             |        |
| A) Περιγραφή μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι καμπύλες ROC                           | 20          | (55,6) |
| B) Παρουσίαση των τιμών της AUC με και χωρίς τον πρόσθετο παράγοντα                                  | 29          | (80,6) |
| Γ) Παρουσίαση των διαστημάτων εμπιστοσύνης των τιμών της AUC με και χωρίς τον πρόσθετο παράγοντα     | 11          | (30,6) |
| Δ ) Παρουσίαση της τιμής p της σύγκρισης                                                             | 18          | (50,0) |
| Επαρκής χρήση [α και β και (γ ή δ)]                                                                  | 13          | (36,1) |

**Πίνακας 8 :** (συνέχεια)

|                                                                                             | Μελέτες (%) |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| <b>Επαρκής χρήση της μεθόδου εκτίμησης της ακρίβειας (calibration) (7 μελέτες)</b>          |             |        |
| Παρουσίαση των αποτελεσμάτων της σύγκρισης των μοντέλων χωρίς και με τον πρόσθετο παράγοντα | 4           | (57,1) |
| <b>Επαρκής χρήση της ανάλυσης επαναταξινόμησης (7 μελέτες)</b>                              |             |        |
| A) Χρήση των προβλεπόμενων κατηγοριών κινδύνου                                              | 2           | (28,6) |
| B) Τεκμηρίωση της χρήσης άλλων κατηγοριών κινδύνου                                          | 2           | (28,6) |
| Γ) καταγραφή αριθμού ασθενών που αλλάζουν κατηγορία κινδύνου προς τη σωστή κατεύθυνση       | 5           | (71,4) |
| Επαρκής χρήση [(α ή β) και γ]                                                               | 2           | (28,6) |

AUC του FRS (πριν την προσθήκη του παράγοντα) ήταν 0,72 ή λιγότερο. (Εικόνα 6)

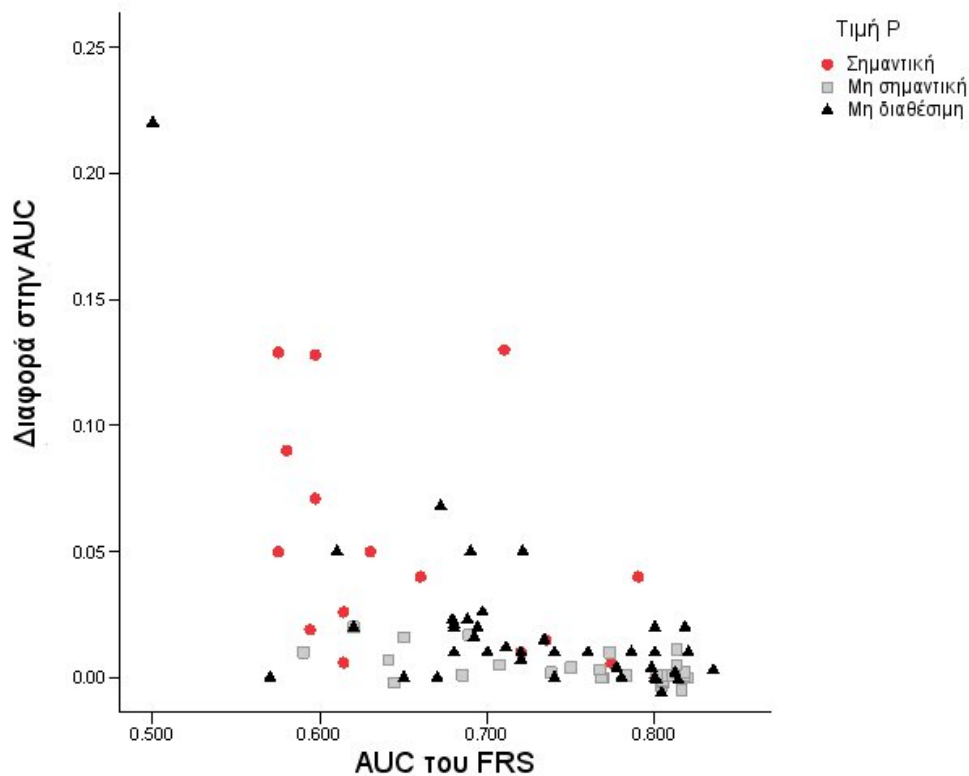
Ο πίνακας 9 δείχνει τις διάμεσες τιμές της AUC και της βελτίωσης της πρόγνωσης ( $\Delta$ AUC) όταν τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε προκαθορισμένα χαρακτηριστικά που είχαν να κάνουν με το σχεδιασμό και την ανάλυση των μελετών. Οι τιμές της AUC του FRS ήταν υψηλότερες σε μελέτες που είχαν υπολογίσει ή χρησιμοποιήσει το FRS όπως προτάθηκε, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν σαν έκβαση τη στεφανιαία νόσο και στις μελέτες που είχε γίνει επαρκής χρήση των πολυπαραγοντικών αναλύσεων εξάρτησης. Επιπρόσθετα, η βελτίωση της AUC ( $\Delta$ AUC) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη όταν δεν είχε γίνει επαρκής χρήση των πολυπαραγοντικών αναλύσεων εξάρτησης ή της ανάλυσης των καμπυλών ROC και όταν ο νέος παράγοντας είχε διαμορφωθεί με παραπάνω του ενός τρόπους αλλά μόνο ο ένας από αυτούς παρουσιάζονταν στην ανάλυση.

### 2.2.3 Συζήτηση

Σε αυτή την εμπειρική αποτίμηση η πλειοψηφία των μελετών που εξετάσθηκαν ισχυρίσθηκαν ότι βρήκαν παράγοντες που μπορούν να προσφέρουν πρόσθετη προγνωστική αξία πέρα από το προγνωστικό μοντέλο Framingham. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές είχαν μειονεκτήματα στο σχεδιασμό, στην ανάλυση και στην παράθεση των δεδομένων τους κάτι που θέτει σε αμφιβολία τους ισχυρισμούς τους για βελτιωμένη πρόγνωση. Επιπλέον, μερικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί συσχετίζονταν με μεγαλύτερες εκτιμήσεις βελτίωσης της πρόγνωσης, ενώ μελέτες χωρίς τέτοιους περιορισμούς δεν έδειξαν κατά μέσο όρο βελτίωση της πρόγνωσης με την προσθήκη νέων παραγόντων.

Οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν την επιπρόσθετη αξία ενός προγνωστικού δείκτη παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την έκβαση μετά την είσοδο του FRS ή των στοιχείων του σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις εξάρτησης. Ωστόσο, η τιμή  $p$  της στατιστικής σχέσης συχνά προσφέρει πολύ αδύναμη υποστήριξη για την αληθοφάνεια του συμπεράσματος, ενώ δεν παρέχει καμία πληροφορία για την ακρίβεια και τη διακριτική ικανότητα του μοντέλου.<sup>228, 229</sup> Η ακρίβεια (calibration) ενός μοντέλου, η ικανότητά του δηλαδή να δίνει προβλέψεις του απόλυτου

**Εικόνα 6:** Συσχέτιση ανάμεσα στην προγνωστική ικανότητα του FRS και της διαφοράς της πρόγνωσης μετά την προσθήκη του πρόσθετου παράγοντα



Συσχέτιση της AUC του FRS και της διαφοράς της AUC μετά την προσθήκη του υποψήφιου προγνωστικού παράγοντα στο FRS 88 αναλύσεις της AUC. Τα διαφορετικά σημάδια δείχνουν αν η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (17 αναλύσεις), αν ήταν μη στατιστικά σημαντική (30 αναλύσεις) ή αν η σχετική πληροφορία για τη στατιστική σημαντικότητα δεν ήταν διαθέσιμη.

AUC: Area under the curve

FRS: Framingham risk score

**Πίνακας 9:** Διάμεσες τιμές της AUC και της βελτίωσης της πρόγνωσης ( $\Delta AUC$ ) όταν τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε προκαθορισμένα χαρακτηριστικά του σχεδιασμού και της ανάλυσης

| Αριθμός                                                                                                  |    | Διάμεση<br>(IQR)<br><br>AUC<br>FRS | Τιμή<br>P | Διάμεση<br>AUC (IQR)<br><br>FRS + ΠΠ | Τιμή P | Διάμεση<br>(IQR)διαφορά<br>στην AUC<br>( $\Delta AUC$ ) | Τιμή P |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------|-----------|--------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------|--------|
| <b>Επαρκής χρήση και υπολογισμός του FRS</b>                                                             |    |                                    |           |                                      |        |                                                         |        |
| Ναι                                                                                                      | 20 | 0.66<br>(0.59,0.73)                | 0.001     | 0.70<br>(0.66, 0.75)                 | 0.001  | 0.017<br>(-0.008, 0.042)                                | 0.10   |
| Όχι                                                                                                      | 68 | 0.77<br>(0.72, 0.83)               |           | 0.77<br>(0.72, 0.82)                 |        | 0.007<br>(-0.003, 0.017)                                |        |
| <b>Στεφανιαία νόσος σαν<br/>εξεταζόμενη έκβαση</b>                                                       |    |                                    |           |                                      |        |                                                         |        |
| Ναι                                                                                                      | 57 | 0.77<br>(0.71,0.83)                | 0.025     | 0.77<br>(0.73, 0.82)                 | 0.12   | 0.006<br>(-0.004, 0.016)                                | 0.12   |
| Όχι                                                                                                      | 31 | 0.70<br>(0.62,0.79)                |           | 0.72<br>(0.66, 0.79)                 |        | 0.010<br>(-0.015, 0.035)                                |        |
| <b>Διαμόρφωση του πρόσθετου παράγοντα με τρόπο που<br/>μπορεί να επηρεάζει τη βελτίωση της πρόγνωσης</b> |    |                                    |           |                                      |        |                                                         |        |
| Ναι                                                                                                      | 20 | 0.64<br>(0.57,0.7)                 | <0.0001   | 0.68<br>(0.60,0.79)                  | 0.01   | 0.020<br>(0.000,0.040)                                  | 0.004  |
| Όχι                                                                                                      | 68 | 0.77<br>(0.72, 0.83)               |           | 0.77 (0.73, 0.82)                    |        | 0.005 (-0.002, 0.014)                                   |        |

**Πίνακας 9: (συνέχεια)**

**Πληθυσμός όμοιος με αυτόν για τον οποίο είχε σχεδιαστεί το FRS (<10% μη «λευκοί», χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου κατά την καταγραφή)**

|     |    |              |      |              |      |                 |      |
|-----|----|--------------|------|--------------|------|-----------------|------|
| Ναι | 26 | 0.74         | 0.51 | 0.75         | 0.64 | 0.010           | 0.98 |
|     |    | (0.65, 0.83) |      | (0.69, 0.82) |      | (0.000, 0.020)  |      |
| Όχι | 62 | 0.74         |      | 0.75         |      | 0.007           |      |
|     |    | (0.61, 0.87) |      | (0.70, 0.80) |      | (-0.003, 0.017) |      |

**Επαρκής χρήση των πολυπαραγοντικών αναλύσεων εξάρτησης**

|     |    |              |       |              |      |                 |         |
|-----|----|--------------|-------|--------------|------|-----------------|---------|
| Ναι | 59 | 0.77         | 0.001 | 0.78         | 0.01 | 0.003           | <0.0001 |
|     |    | (0.71, 0.83) |       | (0.73, 0.84) |      | (-0.005, 0.011) |         |
| Όχι | 29 | 0.69         |       | 0.72         |      | 0.016           |         |
|     |    | (0.63, 0.75) |       | (0.69, 0.75) |      | (-0.004, 0.036) |         |

**Επαρκής χρήση των αναλύσεων των AUC**

|     |    |              |      |              |      |                 |       |
|-----|----|--------------|------|--------------|------|-----------------|-------|
| Ναι | 45 | 0.77         | 0.48 | 0.77         | 0.74 | 0.002           | 0.009 |
|     |    | (0.70, 0.85) |      | (0.72, 0.83) |      | (-0.008, 0.012) |       |
| Όχι | 43 | 0.72         |      | 0.74         |      | 0.010           |       |
|     |    | (0.66, 0.78) |      | (0.69, 0.80) |      | (0.005, 0.015)  |       |

**AUC: Area under the curve**

**ΠΠ : Πρόσθετος παράγοντας**

κινδύνου σε ποσοστά όμοια με αυτά που προκύπτουν στην πραγματικότητα, σπάνια αναφέρονταν. Η διακριτική ικανότητα των μοντέλων, η ικανότητά τους δηλαδή να διακρίνουν αυτούς που θα βιώσουν ή όχι μια έκβαση δίνονταν στο ένα τρίτο των μελετών διαμέσου της ανάλυσης των περιοχών κάτω από την καμπύλη ROC. Ωστόσο, και στις μελέτες αυτές, η χρήση της ανάλυσης των AUC δεν ήταν επαρκής. Λίγες μελέτες υπολόγισαν την ικανότητα του νέου προγνωστικού δείκτη να επαναταξινομή τους ασθενείς σε διάφορες κατηγορίες κινδύνου και μόνο 2 παρείχαν επαρκή τεκμηρίωση της μεθόδου. Η ανάλυση της επαναταξινόμησης (reclassification analysis) είναι απαραίτητη για να γίνει κατανοητό κατά πόσον ένα νέο μοντέλο μπορεί να μεταβάλλει τις θεραπευτικές αποφάσεις.<sup>111, 230</sup> Η απουσία της χρήσης αυτών των μεθόδων, που κατά ένα μέρος μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι έχουν εισαχθεί στη βιβλιογραφία σχετικά πρόσφατα και η μη δόκιμη παράθεση των δεδομένων περιορίζουν την κλινική χρησιμότητα αυτού του πεδίου της έρευνας.

Αξιοσημείωτες απόλυτες βελτιώσεις της AUC παρατηρήθηκαν μόνο σε μελέτες όπου το προγνωστικό μοντέλο Framingham είχε χρησιμοποιηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να αποδίδει χαμηλότερα από το τυπικά αναμενόμενο αυτού του τόσο ευρέως χρησιμοποιούμενου και επικυρωμένου μοντέλου. Το παραπάνω πιθανά να οφείλεται στην τύχη, σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των μελετών ή σε ένα σύνολο συστηματικών σφαλμάτων που μειώνουν την προγνωστική ικανότητα του FRS. Επιπλέον, η βασική προγνωστική ικανότητα του FRS (προ της εισαγωγής του νέου δείκτη) ήταν χαμηλότερη όταν η υπολογιζόμενη έκβαση ήταν διαφορετική από τη στεφανιαία νόσο που είναι η έκβαση την οποία έχει σχεδιασθεί να προβλέπει το FRS. Έτσι, στις περιπτώσεις αυτές το προγνωστικό μοντέλο Framingham μετατρέπεται σε πολύ αδύναμο και ευάλωτο σκορ οπότε ακόμα και ένας μέτριος προγνωστικός δείκτης μπορεί να επιτύχει μια βελτίωση της πρόγνωσης. Η παρατήρηση αυτή συνάδει και με αποτελέσματα από κλινικές μελέτες όπου ένα νέο φάρμακο μπορεί να δείχνει διογκωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα όταν συγκρίνεται με κάποιο αναποτελεσματικό.<sup>231</sup>

Επιπρόσθετα, η ακατάλληλη χρήση των μοντέλων εξάρτησης και των αναλύσεων των AUC, καθώς και η ακατάλληλη διαμόρφωση των υποψήφιων προγνωστικών δεικτών συσχετίστηκε με διογκωμένες εκτιμήσεις βελτίωσης της πρόγνωσης. Αντίθετα, μελέτες χωρίς αυτά τα μεθοδολογικά σφάλματα δεν έδειξαν

σημαντικές βελτιώσεις στην πρόγνωση. Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, καθώς και άλλα συστηματικά σφάλματα επιλεκτικότητας μπορούν να επηρεάζουν τέτοια αποτελέσματα εάν μελέτες που δεν αποδεικνύουν βελτιωμένη πρόγνωση παραμένουν αδημοσίευτες. Ανεπαρκής χρήση καταγράφηκε στις μελέτες αυτές και στις αναλύσεις υποομάδων όπως, κάτι που έχει δηχθεί και σε άλλα πεδία της βιβλιογραφίας.<sup>232</sup>

Η παρούσα αποτίμηση, έχει κάποιους περιορισμούς. Χρησιμοποιήσαμε μια πρακτική συστηματική στρατηγική αναζήτησης κατάλληλων μελετών για την εργασία μας. Πολλές άλλες μελέτες πιθανά να έχουν εξετάσει την απόδοση διάφορων προγνωστικών δεικτών πέρα από το FRS χωρίς να παραπέμπουν στη αναφορική του FRS μελέτη στο άρθρο τους. Παρόλα αυτά, δεν είναι πιθανό αυτές οι μελέτες να παρέχουν καλύτερη παράθεση των δεδομένων τους. Επιπλέον, οι αναφερόμενες σε μια μελέτη μέθοδοι δεν είναι πάντα οι ίδιες με αυτές που πραγματικά λαμβάνουν χώρα στη μελέτη<sup>233, 234</sup> κάτι που συμβαίνει συνήθως στο πεδίο της προγνωστικής βιβλιογραφίας όπου δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτές μέθοδοι παράθεσης της πληροφορίας. Ωστόσο, όταν στην αναφερόμενη πληροφορία μιας μελέτης διαφαίνονται προβλήματα ή συστηματικά σφάλματα τότε είναι απίθανο η μελέτη η ίδια να έχει μείνει ανεπηρέαστη.

Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι στην παρούσα αποτίμηση εισάγαμε μόνο όσες μελέτες είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον μια ανάλυση για να ελέγξουν την πρόσθετη αξία ενός νέου δείκτη. Οι μελέτες αυτές αποτελούν τις πιο εξελιγμένες μεθοδολογικά σε ένα μεγάλο πεδίο της βιβλιογραφίας, αυτό των προγνωστικών παραγόντων. Υπάρχει ένα μεγάλο πλήθος μελετών που εξετάζουν ένα νέο παράγοντα για κάποια έκβαση απλά τοποθετώντας τον δίπλα στο FRS ελέγχοντας τη συσχέτιση μαζί του και όχι ελέγχοντας αν μπορεί να αποδώσει προγνωστικά κάτι παραπάνω. Εμπειρικά δεδομένα από άλλα πεδία, όπως του καρκίνου, δείχνουν ότι σχεδόν όλες αυτές οι μελέτες αναφέρουν απλά σημαντικές συσχετίσεις των παραγόντων με τις εκβάσεις.<sup>120</sup> Τα μεθοδολογικά προβλήματα στις μελέτες αυτές είναι ακόμα πιο εκτεταμένα.<sup>121</sup>

Η ανάλυσή μας εστιάσθηκε στο πεδίο της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, τα συμπεράσματά της πιθανά μπορούν να γενικευτούν και σε προγνωστικά μοντέλα για

άλλες νόσους. Ο επαρκής σχεδιασμός, ανάλυση και παράθεση των δεδομένων είναι απαραίτητα στοιχεία στην κλινική έρευνα και προσπάθειες για βελτίωσή τους απαιτούν ευρύτερη αποδοχή.<sup>95</sup> Προς το παρόν η περιορισμένη αντιπροσωπευτικότητα των αποτελεσμάτων εξαιτίας των συστηματικών σφαλμάτων εμποδίζει την κλινική τους αξιοποίηση.

## Συμπεράσματα

Από την παρούσα διατριβή προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα:

A) Στο πεδίο ελέγχου θεραπευτικών παρεμβάσεων οι ηλικιωμένοι ασθενείς υπό-αντιπροσωπεύονται σε μεγάλο βαθμό στις κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας. Με δεδομένο ότι το συγκεκριμένο νόσημα προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς η εξωτερική εγκυρότητα των μελετών αυτών περιορίζεται σημαντικά.

B) Η περιορισμένη συμμετοχή των ηλικιωμένων ασθενών δεν είναι συνέπεια των κριτηρίων αποκλεισμού που τίθενται κατά τον αρχικό σχεδιασμό των μελετών.

Γ) Στο πεδίο ελέγχου προγνωστικών δεικτών προέκυψε ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που εξετάζουν τη πρόσθετη προγνωστική αξία νέων παραγόντων έναντι του FRS παρουσιάζουν μειονεκτήματα και περιορισμούς όσον αφορά στο σχεδιασμό, στην ανάλυση και στην παράθεση των δεδομένων τους. Τα παραπάνω περιορίζουν την ικανότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων από τις μελέτες αυτές.

Δ) Οι μελέτες οι οποίες δεν είχαν χρησιμοποιήσει το FRS όπως αυτό έχει προταθεί και που δεν είχαν χρησιμοποιήσει επαρκώς τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις εξάρτησης και τις αναλύσεις των AUC ισχυρίζονταν συχνότερα βελτιωμένη πρόγνωση με τη προσθήκη του νέου παράγοντα.

## Δημοσιεύσεις

Από την παρούσα διατριβή προέκυψαν οι παρακάτω δημοσιεύσεις:

**Liberopoulos G**, Trikalinos NA, Ioannidis JP. The elderly were under-represented in osteoarthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol*. Nov 2009;62(11):1218-1223.

Tzoulaki I, **Liberopoulos G**, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. Dec 2 2009;302(21):2345-2352.

## Περίληψη

**Εισαγωγή :** Δυο συνήθη ερωτήματα που εξετάζουν οι κλινικές μελέτες είναι η αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων και η εγκυρότητα νέων προγνωστικών παραγόντων. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις μια σημαντική παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων που θα προκύψουν (εξωτερική εγκυρότητα). Στην πρώτη περίπτωση η βέλτιστη εξωτερική εγκυρότητα επιτυγχάνεται όταν ο πληθυσμός που μελετάται είναι πλήρως αντιπροσωπευτικός ως προς τα χαρακτηριστικά του (ηλικία, φύλο, φυλή, συνυπάρχοντα νοσήματα και φάρμακα, κτλ) με τον πληθυσμό πάνω στον οποίο θα εφαρμοσθεί τελικά η εξεταζόμενη θεραπευτική παρέμβαση. Στη δεύτερη περίπτωση οι ερευνητές συχνά εξετάζουν κατά πόσον ένας νέος προγνωστικός δώσει μπορεί να παρέχει πρόσθετη προγνωστική πληροφορία όταν προστίθεται σε ένα αποδεδειγμένα έγκυρο προγνωστικό μοντέλο. Στην περίπτωση αυτή η αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων έγκειται στην αποτίμηση της πρόσθετης αξίας δόκιμων προγνωστικών παραγόντων σε ήδη υπάρχοντα μοντέλα τα οποία θα χρησιμοποιούνται ακριβώς όπως έχουν σχεδιασθεί (π.χ. για τον ίδιο πληθυσμό, με τους ίδιους παράγοντες, για την ίδια έκβαση) και με τα λιγότερα δυνατά συστηματικά σφάλματα

Υπάρχουν δεδομένα ότι οι γηραιότεροι ασθενείς, οι γυναίκες και οι φυλετικές μειονότητες υπό αντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες θεραπευτικών παρεμβάσεων καθώς και ότι συστηματικά σφάλματα επηρεάζουν την αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων στη βιβλιογραφία των προγνωστικών παραγόντων.

**Σκοπός:** Σκοπός αυτής της μελέτης, ήταν να ελέγξει εάν οι ηλικιωμένοι ασθενείς υπό-αντιπροσωπεύονται σε κλινικές δοκιμές ενός νοσήματος που αφορά κυρίως αυτούς, την οστεοαρθρίτιδα, καθώς και αν η χρήση ενός από τα πιο διαδεδομένα και επικυρωμένα προγνωστικά μοντέλα, αυτό του Framingham, ως βάση για την εκτίμηση προγνωστικών δεικτών είχε γίνει με τρόπο που να επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα των αποτελεσμάτων.

**Μέθοδοι:** Για το πρώτο σκέλος της εργασίας εξετάσαμε τις μελέτες που είχαν αναλυθεί στις συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane για την οστεοαρθρίτιδα ανεξάρτητα από το ποια θεραπευτική παρέμβαση είχε εξεταστεί και καταγράψαμε

κάθε πληροφορία για την ηλικία των ασθενών και τα κριτήρια εισαγωγής. Για το δεύτερο σκέλος χρησιμοποιήσαμε όλες τις μελέτες που εξέταζαν την πρόσθετη αξία ενός προγνωστικού δείκτη όταν προστίθεται στο προγνωστικό μοντέλο Framingham (FRS) και είχαν παραπομπή στην αναφορική του FRS μελέτη στις αναφορές τους. Καταγράψαμε πληροφορίες για τη χρήση του FRS, τον πληθυσμό, τις εκβάσεις και λεπτομέρειες για την ανάλυση και την παράθεση των αποτελεσμάτων.

**Αποτελέσματα:** Αναλύσαμε 219 μελέτες από 18 συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane για οστεοαρθρίτιδα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 63 έτη. Μόνο 13 μελέτες (6,4%) είχαν ασθενείς με μέση ηλικία 71-80 έτη και μόνο 1 είχε ασθενείς με μέση ηλικία άνω των 80. Εξήντα έξι μελέτες (38%) δεν είχαν συμπεριλάβει κανένα ασθενή άνω των 80 ετών. Μόνο 23 μελέτες απέκλεισαν συμμετέχοντες άνω των 70 ετών βασιζόμενες στα κριτήρια αποκλεισμού ενώ 168 μελέτες τους απέκλεισαν λόγω συνυπαρχόντων νοσημάτων και 142 εξαιτίας λήψης άλλων θεραπειών.

Για το δεύτερο σκέλος αναλύσαμε 79 κατάλληλες μελέτες. Σαράντα εννέα από αυτές (62%) δεν είχαν υπολογίσει το FRS όπως αυτό έχει προταθεί, 41 (52%) δεν εξέτασαν σαν έκβαση αυτή του FRS, 33 (42%) είχαν εξετάσει διαφορετικό πληθυσμό από εκείνον για τον οποίο είναι σχεδιασμένο το FRS. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις εξάρτησης, αναλύσεις των AUC, αναλύσεις ακρίβειας και επαναταξινόμησης είχαν γίνει σε 77, 36, 7 και 7 μελέτες αντίστοιχα. Μόνο σε 60, 13, 4 και 2 μελέτες αντίστοιχα είχε γίνει «δόκιμη» χρήση αυτών των μεθόδων. Είκοσι πέντε (32%) άρθρα έκαναν λόγω για βελτιωμένη πρόγνωση σε μια υποομάδα μόνο, αλλά μόνο 7 από αυτές στήριζαν τον ισχυρισμό αυτό με μια στατιστική δοκιμασία. Συνολικά, 63 (80%) μελέτες ισχυρίστηκαν βελτιωμένη πρόγνωση με το νέο δείκτη. Επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βελτίωση της AUC με την προσθήκη του νέου δείκτη όταν η αρχικά υπολογιζόμενη AUC ήταν μικρότερη και όταν δεν είχε γίνει «δόκιμη» χρήση των πολυπαραγοντικών αναλύσεων εξάρτησης και των αναλύσεων της AUC.

**Συμπεράσματα:** Οι ηλικιωμένοι φαίνεται να υπό-αντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας ενώ στο πεδίο της αποτίμησης προγνωστικών παραγόντων καταγράφηκαν σημαντικά συστηματικά σφάλματα. Τα παραπάνω θέτουν κάποιες αμφιβολίες για την αντιπροσωπευτικότητα των τεκμηρίων που μπορούν να προκύψουν από τα πεδία αυτά της βιβλιογραφίας.

## **Abstract**

**George Liberopoulos, MD: Doctoral Thesis**

### **Empiric evaluation of the representation of evidence in clinical studies**

**Introduction:** Two common fields clinical trials assess are these of therapeutic interventions and the development of new prognostic models. In both cases investigators should consider the parameter of the external validity of the results. In the field of the assessment of therapeutic interventions this means that the sample size of the study should be representative to the population the intervention will finally been applied. In the field of prognostic literature investigators often assess a new predictor to its ability to improve the predictive performance of an already validated model. In this case, the results would be representative if the old model will be used and calculated as it was designed (e.g. in the same population, with the same risk factors, for the same outcome) and with the less biases possible.

Data in the literature support that older patients, women and ethnic minorities are often underrepresented in clinical trials of medical treatments and biases affect the representation of the evidence in the field of the assessment of new predictors.

**Purpose:** Our aim was firstly to evaluate if the elderly are underrepresented in clinical trials of a disease affecting mainly them, the osteoarthritis. Secondly, we intended to assess if one of the most famous and validated prognostic models, the Framingham risk score (FRS), was used and calculated as a base for the evaluation of new prognostic factors in a way affecting the representation of the results.

**Methods:** For the first arm of this study we retrieved clinical trials of osteoarthritis interventions from Cochrane library systematic reviews, independently of the outcome assessed, and the age distribution of each trial's participants and eligibility criteria were recorded. For the second arm, all studies which had evaluated the additive prognostic value of a new factor to FRS and had cited the reference paper of FRS were retrieved. We captured information for the use and calculation of FRS, the population studied, the outcomes and details of the analysis and reporting.

**Results:** Data from 219 eligible trials from 18 systematic reviews were analyzed. The average mean age of the participants was 63 years. Only 13 trials (6.4%) had a mean age between 71 and 80 years and only one trial had a mean age exceeding 80

years. Among trials where the age range of participants was available or could be approximately inferred, we estimated that 66 (38%) trials had not included any patients over 80 years old. Only 23 trials specifically excluded patients over 70 years based on reported eligibility criteria, 168 trials excluded patients with various comorbidities and 142 trials excluded patients receiving other specific treatments.

For the second arm, 79 eligible articles were evaluated. Forty-nine studies (62%) did not calculate the FRS as it has been proposed, 41 (52%) did not examine the original outcome that the FRS was developed for and 33 (42%) studied a population different from what the FRS was intended for. Evaluation of independence in multivariable regressions, discrimination in AUC, calibration, and reclassification were reported in 77, 36, 7 and 7 studies, respectively, but these methods were adequately documented in only 60, 13, 4 and 2 studies, respectively. Twenty five (32%) studies claimed improved prediction in 1 subgroup but only 7 (9%) formally tested subgroup differences. Overall, 63 studies (80%) claimed some improved prediction. Increase in AUC was larger when the predictive performance of the FRS was lower and when evaluation of independence in multivariable regression or discrimination in AUC analysis was not adequately documented.

**Conclusions:** Elderly patients are considerably underrepresented in clinical trials of osteoarthritis. At the field of prognostic factor studies flaws in their design, analyses, and reporting were documented. The above cast some doubt on how representative evidence can arise in these sections of the literature

## Βιβλιογραφία

1. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
2. Upshur RE. Are all evidence-based practices alike? Problems in the ranking of evidence. *CMAJ* 2003;169:672-3.
3. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ* 2008;336:876-80.
4. Persaud N, Mamdani MM. External validity: the neglected dimension in evidence ranking. *J Eval Clin Pract* 2006;12:450-3.
5. Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:28.
6. Chien KL, Su TC, Jeng JS, et al. Carotid artery intima-media thickness, carotid plaque and coronary heart disease and stroke in Chinese. *PLoS One* 2008;3:e3435.
7. Cortigiani L, Bombardini T, Corbisiero A, Mazzoni A, Bovenzi F, Picano E. The additive prognostic value of end-systolic pressure-volume relation in patients with diabetes mellitus having negative dobutamine stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart* 2009;95:1429-35.
8. Cushman M, McClure LA, Howard VJ, Jenny NS, Lakoski SG, Howard G. Implications of increased C-reactive protein for cardiovascular risk stratification in black and white men and women in the US. *Clin Chem* 2009;55:1627-36.
9. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Vittinghoff E, et al. Evaluation of quantitative IFN-gamma response for risk stratification of active tuberculosis suspects. *Am J Respir Crit Care Med*;181:87-93.
10. Mihaescu R, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. Evaluation of risk prediction updates from commercial genome-wide scans. *Genet Med* 2009;11:588-94.

11. Paynter NP, Cook NR, Everett BM, Sesso HD, Buring JE, Ridker PM. Prediction of incident hypertension risk in women with currently normal blood pressure. *Am J Med* 2009;122:464-71.
12. Robinson D, Sandblom G, Johansson R, et al. PSA kinetics provide improved prediction of survival in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2008;72:903-7.
13. Rogers RK, Stoddard GJ, Greene T, et al. Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from noncardiac dyspnea. *Am J Cardiol* 2009;104:689-94.
14. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739-45.
15. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL, Jr., Mazer CD. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1515-21.
16. Tran BN, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Enhancement of absolute fracture risk prognosis with genetic marker: the collagen I alpha 1 gene. *Calcif Tissue Int* 2009;85:379-88.
17. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.
18. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19:453-73.
19. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, Eijkemans MJ, Habbema JD. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004;23:2567-86.
20. Ferdinand KC. Coronary artery disease in minority racial and ethnic groups in the United States. *Am J Cardiol* 2006;97:12A-9A.

21. Kressin NR, Petersen LA. Racial differences in the use of invasive cardiovascular procedures: review of the literature and prescription for future research. *Ann Intern Med* 2001;135:352-66.
22. Sonel AF, Good CB, Mulgund J, et al. Racial variations in treatment and outcomes of black and white patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines?). *Circulation* 2005;111:1225-32.
23. Fincher C, Williams JE, MacLean V, Allison JJ, Kiefe CI, Canto J. Racial disparities in coronary heart disease: a sociological view of the medical literature on physician bias. *Ethn Dis* 2004;14:360-71.
24. Nasir K, Shaw LJ, Liu ST, et al. Ethnic differences in the prognostic value of coronary artery calcification for all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:953-60.
25. Peterson ED, Wright SM, Daley J, Thibault GE. Racial variation in cardiac procedure use and survival following acute myocardial infarction in the Department of Veterans Affairs. *JAMA* 1994;271:1175-80.
26. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
27. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004;291:2720-6.
28. Evelyn B, Toigo T, Banks D, et al. Participation of racial/ethnic groups in clinical trials and race-related labeling: a review of new molecular entities approved 1995-1999. *J Natl Med Assoc* 2001;93:18S-24S.
29. NIH Revitalization Act. Subtitle B. 1993:§131-3
30. Stallings FL, Ford ME, Simpson NK, et al. Black participation in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000;21:379S-89S.

31. Lund MJ, Eliason MT, Haight AE, Ward KC, Young JL, Pentz RD. Racial/ethnic diversity in children's oncology clinical trials: ten years later. *Cancer* 2009;115:3808-16
32. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2128-34.
33. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
34. Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med* 2000;343:475-80.
35. Hall WD. Representation of blacks, women, and the very elderly (aged > or = 80) in 28 major randomized clinical trials. *Ethn Dis* 1999;9:333-40.
36. Jagsi R, Motomura AR, Amarnath S, Jankovic A, Sheets N, Ubel PA. Under-representation of women in high-impact published clinical cancer research. *Cancer* 2009;115:3293-301.
37. Muss HB. Older age--not a barrier to cancer treatment. *N Engl J Med* 2001;345:1127-8.
38. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2750-6.
39. Rehman HU. Under-representation of the elderly in clinical trials. *Eur J Intern Med* 2005;16:385-6.
40. Douglas L, Schmucker, Elliot S, Vesell. Are the Elderly Underrepresented in Clinical Drug Trials? *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39:1103-8.
41. Rockville MUFaDA. Guideline for the study of Drugs Likely to be Used in the elderly. 1989.

42. Health statistics on older persons, United States. Vital Health 1986:Stat 3. ;No. 25.
43. Marshall RJ, Milne RJ, Lynn R, Jackson R. Quantifying the effect of age on short-term and long-term case fatality in 14,000 patients with incident cases of cardiovascular disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:179-84.
44. Rich MW, Bosner MS, Chung MK, Shen J, McKenzie JP. Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with acute myocardial infarction? Am J Med 1992;92:7-13.
45. Aronow WS. Silent MI. Prevalence and prognosis in older patients diagnosed by routine electrocardiograms. Geriatrics 2003;58:24-6, 36-8, 40.
46. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. J Am Coll Cardiol 1999;33:1533-9.
47. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. JAMA 1992;268:1417-22.
48. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136:161-72.
49. Bandyopadhyay S, Bayer AJ, O'Mahony MS. Age and gender bias in statin trials. QJM 2001;94:127-32.
50. Nelson M, Reid C, Beilin L, et al. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly: Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). Drugs Aging 2003;20:897-903.
51. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2003;21:1383-9.

52. Woolf AD, Akesson K. Understanding the burden of musculoskeletal conditions. The burden is huge and not reflected in national health priorities. *BMJ* 2001;322:1079-80.
53. Anthony D. Woolf BP. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:646-56.
54. Louise Linsell JD, Krina Zondervan, Peter Rose, Andrew Carr, Tony Randall, Ray Fitzpatrick. Population survey comparing older adults with hip versus knee pain in primary care. *British Journal of General Practice* 2005;55:192-8.
55. Joshi VR. Arthritis in the elderly. *J Indian Med Assoc* 2003;101:408, 10, 12 passim.
56. Sudo A, Miyamoto N, Horikawa K, et al. Prevalence and risk factors for knee osteoarthritis in elderly Japanese men and women. *J Orthop Sci* 2008;13:413-8.
57. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16 Suppl 3:S1-3.
58. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48:271-80.
59. Kopec JA RM, Berthelot JM, Le Petit C, Aghajanian J, Sayre EC, Cibere J, Anis AH, Badley EM. Descriptive epidemiology of osteoarthritis in British Columbia, Canada. *J Rheumatol* 2007;34:386-93.
60. March LM, Bagga H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. *Med J Aust* 2004;180:S6-10.
61. Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1137-43.

62. Kim I, Kim HA, Seo YI, Song YW, Jeong JY, Kim DH. The prevalence of knee osteoarthritis in elderly community residents in Korea. *J Korean Med Sci*;25:293-8.
63. Solomon L. Clinical features of osteoarthritis. In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley, WN, Hays, ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (Eds), WB Saunders, Philadelphia. 1996: p.1383.
64. Cooper C, Egger P, Coggon D, et al. Generalized osteoarthritis in women: pattern of joint involvement and approaches to definition for epidemiological studies. *J Rheumatol* 1996;23:1938-42.
65. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
66. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. *J Rheumatol* 2000;27:834-6.
67. Hochberg MC. Prognosis of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:685-8.
68. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-40.
69. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-6.
70. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
71. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9.

72. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317.
73. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004;328:869.
74. Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, Jhangri GS, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:2278-87.
75. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
76. Kalunian KC, Moreland LW, Klashman DJ, et al. Visually-guided irrigation in patients with early knee osteoarthritis: a multicenter randomized, controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:412-8.
77. Buckwalter JA, Lohmander S. Operative treatment of osteoarthrosis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1405-18.
78. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.
79. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-64.
80. Draper ER, Cable JM, Sanchez-Ballester J, Hunt N, Robinson JR, Strachan RK. Improvement in function after valgus bracing of the knee. An analysis of gait symmetry. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:1001-5.
81. Rannou F, Dimet J, Boutron I, et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:661-9.

82. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;116:529-34.
83. Devos-Comby L, Cronan T, Roesch SC. Do exercise and self-management interventions benefit patients with osteoarthritis of the knee? A metaanalytic review. *J Rheumatol* 2006;33:744-56.
84. Chard JA, Tallon D, Dieppe PA. Epidemiology of research into interventions for the treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Ann Rheum Dis* 2000;59:414-8.
85. Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, et al. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-152.
86. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, Doyal L, Ebrahim S. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004;329:31-4.
87. Allison M. Is personalized medicine finally arriving? *Nat Biotechnol* 2008;26:509-17.
88. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144:201-9.
89. Ioannidis JP. Is molecular profiling ready for use in clinical decision making? *Oncologist* 2007;12:301-11.
90. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-94.
91. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84.
92. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:b375.
93. Wyatt JC, Altman DG. Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten? *BMJ* 1995;311:1539-41.

94. Altman DG, Lyman GH. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:289-303.
95. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1180-4.
96. Cox D. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.
97. Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984;3:143-52.
98. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
99. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
100. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004;23:2109-23.
101. D'Agostino RB, Griffith JL, Schmidt CH, Terrin N. Measures for evaluating model performance. *Proceedings of the Biometrics Section, Alexandria, VA, U.S.A American Statistical Association, Biometrics Section: Alexandria VA.* 1997:253-8.
102. Nam BH. *Discrimination and Calibration in Survival Analysis [dissertation]*. Boston, Mass: Boston University 2000.
103. Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. *Journal of Mathematical Psychology* 1975;12:387-415.
104. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Tutorial in biostatistics: multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in Medicine* 1996;15:361-87.

105. Greenland P, O'Malley PG. When is a new prediction marker useful? A consideration of lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for stroke risk. *Arch Intern Med* 2005;165:2454-6.
106. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.
107. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355:2615-7.
108. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
109. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
110. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, et al. Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol* 2008;167:362-8.
111. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
112. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
113. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207-19.
114. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.
115. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.

116. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
117. Van den Bosch JE, Moons KG, Bonse GJ, Kalkman CJ. Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005;100:1525-32, table of contents.
118. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
119. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
120. Kyzas PA, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. Almost all articles on cancer prognostic markers report statistically significant results. *Eur J Cancer* 2007;43:2559-79.
121. Kyzas PA, Loizou KT, Ioannidis JP. Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1043-55.
122. Burton A, Altman DG. Missing covariate data within cancer prognostic studies: a review of current reporting and proposed guidelines. *Br J Cancer* 2004;91:4-8.
123. <http://www.cochrane.org/>.
124. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005321.
125. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005328.
126. Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004259.

127. Brosseau L, Welch V, Wells G, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD002046.
128. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD004522.
129. Brouwer RW, Jakma TS, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Verhaar J. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004019.
130. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004020.
131. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD005117.
132. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD004376.
133. Garner SE, Fidan DD, Frankish R, Maxwell L. Rofecoxib for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD005115.
134. Hulme J, Robinson V, DeBie R, Wells G, Judd M, Tugwell P. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003523.
135. Jolles BM, Bogoch ER. Posterior versus lateral surgical approach for total hip arthroplasty in adults with osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD003828.
136. Little CV, Parsons T. Herbal therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD002947.
137. Osiri M, Welch V, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD002823.

138. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002946.
139. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004257.
140. Wajon A, Ada L, Edmunds I. Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004631.
141. Welch V, Brosseau L, Peterson J, Shea B, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003132.
142. Erhardt K. Osteoarthritis in old age. *J R Soc Med* 1995;88:539P-42P.
143. Charles W. The epidemiology of osteoarthritis of the knee. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:546-51.
144. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38:1134-41.
145. Lohmander LS, Engesaeter LB, Herberts P, Ingvarsson T, Lucht U, Puolakka TJ. Standardized incidence rates of total hip replacement for primary hip osteoarthritis in the 5 Nordic countries: similarities and differences. *Acta Orthop* 2006:733-40.
146. Skinner J. The Influence of Income and Race on Total Knee Arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:2159-66.
147. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Determinants of selective cyclooxygenase-2 inhibitor prescribing: are patient or physician characteristics more important? *Am J Med* 2003;115:715-20.
148. Mazie`res B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. *Joint Bone Spine* 2007;74:453-60.

149. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
150. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2777-84.
151. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003;107:2571-6.
152. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
153. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001;141:375-82.
154. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-9.
155. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368-73.
156. Humphries SE, Cooper JA, Talmud PJ, Miller GJ. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin Chem* 2007;53:8-16.
157. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.

158. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005;26:271-8.
159. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
160. Pischon T, Mohlig M, Hoffmann K, et al. Comparison of relative and attributable risk of myocardial infarction and stroke according to C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Eur J Epidemiol* 2007;22:429-38.
161. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-33.
162. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776-85.
163. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
164. Gallo WT, Bradley EH, Falba TA, et al. Involuntary job loss as a risk factor for subsequent myocardial infarction and stroke: findings from the Health and Retirement Survey. *Am J Ind Med* 2004;45:408-16.
165. Gallo WT, Teng HM, Falba TA, Kasl SV, Krumholz HM, Bradley EH. The impact of late career job loss on myocardial infarction and stroke: a 10 year follow up using the health and retirement survey. *Occup Environ Med* 2006;63:683-7.
166. Morrison AC, Bare LA, Luke MM, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with coronary heart disease predict incident ischemic stroke in the atherosclerosis risk in communities study. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:420-4.
167. Talmud PJ, Cooper JA, Palmen J, et al. Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men. *Clin Chem* 2008;54:467-74.

168. Williams JE, Nieto FJ, Sanford CP, Couper DJ, Tyroler HA. The association between trait anger and incident stroke risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2002;33:13-9.
169. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008;118:124-30.
170. Acevedo M, Pearce GL, Kottke-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1042-5.
171. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-75.
172. Brugger-Andersen T, Aarsetoy H, Grundt H, Staines H, Nilsen DW. The long-term prognostic value of multiple biomarkers following a myocardial infarction. *Thromb Res* 2008;123:60-6.
173. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-76.
174. Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FG. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1067-75.
175. Salameh MJ, Rundek T, Boden-Albala B, et al. Self-reported peripheral arterial disease predicts future vascular events in a community-based cohort. *J Gen Intern Med* 2008;23:1423-8.
176. Tindle HA, Chang YF, Kuller LH, et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2009;120:656-62.

177. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.
178. Zakai NA, Katz R, Jenny NS, et al. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2007;5:1128-35.
179. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007;191:403-8.
180. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415-22.
181. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005;112:25-31.
182. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-73.
183. Hu G, Tuomilehto J, Borodulin K, Jousilahti P. The joint associations of occupational, commuting, and leisure-time physical activity, and the Framingham risk score on the 10-year risk of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:492-8.
184. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:357-65.
185. Mackness B, Durrington P, McElduff P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003;107:2775-9.

186. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003;290:1600-7.
187. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age  $\geq 55$  years. *Am J Cardiol* 2006;97:1351-7.
188. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005;26:1402-9.
189. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J* 2007;28:2770-7.
190. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
191. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003;56:880-90.
192. Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:450-9.
193. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:547-53.
194. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.

195. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y. Prognostic significance of coronary collaterals in patients with coronary heart disease having percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2005;96:390-4.
196. Levitzky YS, Cupples LA, Murabito JM, et al. Prediction of intermittent claudication, ischemic stroke, and other cardiovascular disease by detection of abdominal aortic calcific deposits by plain lumbar radiographs. *Am J Cardiol* 2008;101:326-31.
197. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008;70:1200-7.
198. Schousboe JT, Taylor BC, Kiel DP, Ensrud KE, Wilson KE, McCloskey EV. Abdominal aortic calcification detected on lateral spine images from a bone densitometer predicts incident myocardial infarction or stroke in older women. *J Bone Miner Res* 2008;23:409-16.
199. Weiner DE, Tighiouart H, Griffith JL, et al. Kidney disease, Framingham risk scores, and cardiac and mortality outcomes. *Am J Med* 2007;120:552 e1-8.
200. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation* 2004;110:1920-5.
201. Cao JJ, Biggs ML, Barzilay J, et al. Cardiovascular and mortality risk prediction and stratification using urinary albumin excretion in older adults ages 68-102: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2008;197:806-13.
202. Denes P, Larson JC, Lloyd-Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and minor ECG abnormalities in asymptomatic women and risk of cardiovascular events and mortality. *JAMA* 2007;297:978-85.
203. Mainous AG, 3rd, Everett CJ, Player MS, King DE, Diaz VA. Importance of a patient's personal health history on assessments of future risk of coronary heart disease. *J Am Board Fam Med* 2008;21:408-13.

204. Mallat Z, Benessiano J, Simon T, et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the EPIC-Norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1177-83.
205. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:159-65.
206. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
207. Shah T, Casas JP, Cooper JA, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38:217-31.
208. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146:640-8.
209. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005;112:572-7.
210. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8.
211. Corona AJ, Martinez DR, Avila MH, et al. Microalbuminuria as a predictor of myocardial infarction in a Mexican population: the Mexico City Diabetes Study. *Kidney Int Suppl* 2005:S34-9.
212. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.

213. Gulati M, Arnsdorf MF, Shaw LJ, et al. Prognostic value of the duke treadmill score in asymptomatic women. *Am J Cardiol* 2005;96:369-75.
214. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens* 2006;24:2247-53.
215. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, et al. Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:444-9.
216. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2112-9.
217. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
218. Lee J, Heng D, Ma S, Chew SK, Hughes K, Tai ES. The metabolic syndrome and mortality: the Singapore Cardiovascular Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:225-30.
219. Mora S, Yanek LR, Moy TF, Fallin MD, Becker LC, Becker DM. Interaction of body mass index and framingham risk score in predicting incident coronary disease in families. *Circulation* 2005;111:1871-6.
220. Nawrot TS, Staessen JA, Thijs L, et al. Should pulse pressure become part of the Framingham risk score? *J Hum Hypertens* 2004;18:279-86.
221. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775-81.
222. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL, et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2008;20:92-9.

223. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228:826-33.
224. Simmons RK, Sharp S, Boekholdt SM, et al. Evaluation of the Framingham risk score in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk cohort: does adding glycated hemoglobin improve the prediction of coronary heart disease events? *Arch Intern Med* 2008;168:1209-16.
225. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.
226. Stork S, Feelders RA, van den Beld AW, et al. Prediction of mortality risk in the elderly. *Am J Med* 2006;119:519-25.
227. Strom Moller C, Zethelius B, Sundstrom J, Lind L. Persistent ischaemic ECG abnormalities on repeated ECG examination have important prognostic value for cardiovascular disease beyond established risk factors: a population-based study in middle-aged men with up to 32 years of follow-up. *Heart* 2007;93:1104-10.
228. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408-16.
229. Ioannidis JP. Effect of formal statistical significance on the credibility of observational associations. *Am J Epidemiol* 2008;168:374-83; discussion 84-90.
230. McGeechan K, Macaskill P, Irwig L, Liew G, Wong TY. Assessing new biomarkers and predictive models for use in clinical practice: a clinician's guide. *Arch Intern Med* 2008;168:2304-10.
231. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 2007;4:e184.

232. Patsopoulos NA, Tatsioni A, Ioannidis JP. Claims of sex differences: an empirical assessment in genetic associations. *JAMA* 2007;298:880-93.
233. Ioannidis JP, Lau J. Can quality of clinical trials and meta-analyses be quantified? *Lancet* 1998;352:590-1.
234. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359:614-8.