

455.2114

A

375



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

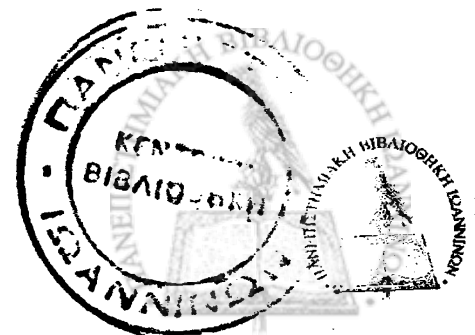
**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
Διευθυντής: Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ
ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Άννα - Μπεττίνα Χάιδιτς

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2003



209/2003



ΑΘΗΝΑ 12-10-1958
ΟΡΘΟΔΟΞΟΝ ΕΚΚΛΗΣΙΑΣΤΙΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΤΗΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΤΗΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΤΗΤΗΣ

ΟΡΘΟΔΟΞΟΝ ΕΚΚΛΗΣΙΑΣΤΙΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ

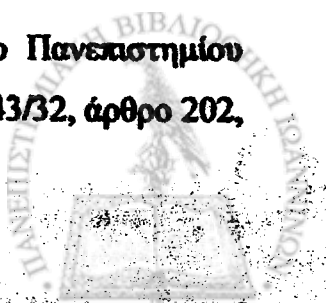
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΔΕΥΤΕΡΟΝ

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



ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 12-10-1999

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 23-11-1999

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής

ΜΕΛΗ: - Ιωάννης Αλαμάνος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής

- Ιωάννης Δημολιάτης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής

ΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΜΑΤΟΣ: 9-12-1999

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 6-3-2003

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ:

Νίκη Αγνάντη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Βενετσάνος Μαυρέας, Καθηγητής Ψυχιατρικής

Νικόλαος Παυλίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας

Αγαθοκλής Τσατσούλης, Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας

Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής

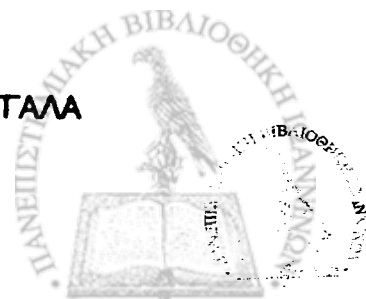
Ιωάννης Αλαμάνος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής

Ιωάννης Δημολιάτης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα

Η Γραμματέας

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ



ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Ιωάννη Ιωαννίδη για την σπουδαία υποστήριξη και συνεχή βοήθειά του για την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Ακόμη, θα ήθελα να τονίσω τη μοναδική τεχνογνωσία και μεθοδολογία που μου προσέφερε καθώς και το γεγονός ότι ο ενθουσιασμός του με παρότρυνε και θα με παροτρύνει να συνεχίσω τις έρευνες σε αυτό το χώρο της ιατρικής.

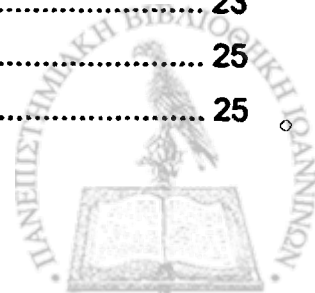
Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Dr. Robert Schooley από το University of Colorado Health Sciences Center και όλη την Κεντρική Εκτελεστική ομάδα της AIDS Clinical Trials Group που με την παραχώρηση των δεδομένων έκαναν εφικτό αυτό το εγχείρημα. Βέβαια, σε αυτό συνέβαλε και η βοήθεια που παρείχε η Annice Bergeris από το Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, με τις διάφορες διευκρινίσεις που προσέφερε στη διαχείριση της βάσης των δεδομένων.

Τέλος, αφερώνω το παρόν πόνημα σε όλο το προσωπικό και τους συνεργάτες του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας για την αμέριστη συμπαράστασή τους και τις αξέχαστες αναμνήσεις που μου χάρισαν κατά την παραμονή μου στα Ιωάννινα.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ	v
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	vii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xi
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Εγγραφή και στρατολόγηση ασθενών	1
1.1.1 Ρυθμοί εγγραφής ασθενών	2
1.1.2 Συνέπειες από την καθυστέρηση στη στρατολόγηση ή από την ανεπαρκή εγγραφή ασθενών	2
1.1.3 Λόγοι για προβλήματα στη στρατολόγηση.....	3
1.2 Οργάνωση πολυκεντρικών κλινικών μελετών.....	5
1.3 Διαχείριση πολυκεντρικών κλινικών οργανισμών	7
1.4 Χαρακτηριστικά και στάσεις ασθενών και ιατρών	7
1.4.1 Χαρακτηριστικά ασθενών	8
1.4.2 Στάσεις των ασθενών	10
1.4.3 Στάσεις των ιατρών	12
1.5 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ.....	17
2.1.1 Δεδομένα	17
2.1.2 Επιλογή των ΤΚΔ.....	17
2.1.3 Επιλογή δεδομένων και μεταβλητών στις ΤΚΔ.....	18
2.1.4 Δεδομένα για την ανάλυση όλου του πολυκεντρικού κλινικού οργανισμού ...	20
2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	21
2.2.1 Ανάλυση των ΤΚΔ.....	21
2.2.2 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής στη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων	21
2.2.3 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής στο χρόνο από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση της ΤΚΔ.....	22
2.2.4 Ανάλυση της εγγραφής ασθενών σε ένα πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό	23
2.2.4.1 Εποχική επίδραση στην εγγραφή ασθενών και στην έναρξη μελετών	23
2.2.4.2 Υποψήφιοι παράγοντες που προβλέπουν την εξέλιξη της εγγραφής ασθενών μέσα στο χρόνο.....	23
2.2.4.3 Ανάλυση χρονοσειρών	25
2.2.4.4 Εκπαίδευση μοντέλου και πρόβλεψη.....	25



2.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	27
2.3.1	Επιλογή των ΤΚΔ	27
2.3.2	Περιγραφή της εγγραφής των ασθενών στις ΤΚΔ.....	27
2.3.3	Σχέση των χαρακτηριστικών εγγραφής ασθενών με το τελικό ποσοστό του στόχου εγγραφής	29
2.3.4	Σχέση της πολύ πρώιμης και της τελικής εγγραφής ασθενών.....	32
2.3.5	Χαρακτηριστικά των μελετών ως προς την ολοκλήρωση και δημοσίευση....	34
2.3.6	Προσδιοριστικοί παράγοντες των στατιστικά σημαντικών και «θετικών» αποτελεσμάτων	35
2.3.7	Παράγοντες που επηρεάζουν το χρόνο από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση	36
2.3.7.1	Μονοπαραγοντική ανάλυση.....	36
2.3.7.2	Πολυπαραγοντική ανάλυση.....	39
2.3.8	Ανάλυση ROC.....	43
2.3.9	Η περιγραφή της εγγραφής ασθενών σε ολόκληρο τον πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό	43
2.3.10	Αποτελέσματα από την ανάλυση χρονοσειρών	45
2.4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
2.4.1	Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής ασθενών στην τελική εγγραφή	51
2.4.2	Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής ασθενών στη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων	54
2.4.3	Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής ασθενών στο χρόνο από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση της μελέτης.....	55
2.4.4	Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εγγραφή ασθενών σε ολόκληρο τον πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό.....	57
2.4.5	Περιορισμοί και δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων	60
2.4.6	Συμπεράσματα.....	62
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	63
	ABSTRACT	65
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	67
	ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ (ελληνοαγγλικά)	77
	ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ (αγγλοελληνικά)	79



ΠΙΝΑΚΕΣ

1. Παράμετροι εγγραφής ασθενών σε μελέτες με σχεδιασμένο ή τελικό μέγεθος δείγματος πάνω από 500 ασθενείς.....28
2. Η σχέση μεταξύ της πρώιμης εγγραφής ασθενών και του τελικού ποσοστού του σχεδιασμένου μεγέθους δείγματος.....29
3. Συντελεστές συσχέτισης κατά Spearman μεταξύ πολύ πρώιμης εγγραφής και τελικής εγγραφής ασθενών.....32
4. Συντελεστές συσχέτισης κατά Spearman σε διάφορες υπο-ομάδες.....33
5. Χαρακτηριστικά μελετών.....34
6. Λογαριθμιστικά μοντέλα για την πρόβλεψη των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων ή των «θετικών» μελετών.....36
7. Μονοπαραγοντικά μοντέλα Cox για την πρόβλεψη του χρόνου από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση της μελέτης.....37
8. Πολυπαραγοντικά μοντέλα Cox για την πρόβλεψη του χρόνου από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση της μελέτης.....39
9. Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα με 1ης τάξης αυτοσυσχέτιση για την τριμηνιαία εγγραφή ασθενών.....46
10. Το μοντέλο εκπαίδευσης βασισμένο στα πρώτα 32 τρίμηνα στρατολόγησης ασθενών.....46



ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

1. Οι τροχιές του αθροιστικού ποσοστού του στόχου εγγραφής ως συνάρτηση του χρόνου από την έναρξη της μελέτης.....31
2. Ο χρόνος μέχρι τη δημοσίευση από την έναρξη της εγγραφής ασθενών για «θετικές» ή «αρνητικές» μελέτες με υψηλή ή χαμηλή εγγραφή.....41
3. Ο χρόνος μέχρι την ολοκλήρωση από την έναρξη της εγγραφής ασθενών για διπλά τυφλές ή απλά τυφλές μελέτες και μελέτες χωρίς τυφλοποίηση με υψηλή ή χαμηλή εγγραφή.....42
4. Η συνολική εγγραφή ασθενών για κάθε μήνα του έτους για όλες τις ACTG μελέτες (1987-1998).....44
5. Η συνολική εγγραφή ασθενών για κάθε μήνα του έτους για μόνο τις κύριες ACTG μελέτες (1987-1998).....44
6. Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ανά τρίμηνο για όλες τις ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986-Νοέμβριος 1999.....47
7. Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ανά τρίμηνο για τις κύριες ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986-Νοέμβριος 1999.....47
8. Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ανά τρίμηνο για όλες τις ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986-Νοέμβριος 1999 (πρόβλεψη από τα 32 πρώτα τρίμηνα).....49
9. Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ανά τρίμηνο για τις κύριες ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986-Νοέμβριος 1999 (πρόβλεψη από τα 32 πρώτα τρίμηνα).....49



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

ACTG: AIDS Clinical Trials Group

ΤΚΔ: Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή

Μ.Ο.: Μέσος Όρος

Τ.Α.: Τυπική Απόκλιση

ΕΤΕ: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

LRC-CPPT: Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial

AMIS: Aspirin Myocardial Infraction Study

ΗDFP: Hypertension Detection and Follow-up Program

BHAT: Beta Blocker Heart Attack

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NIH: National Institutes of Health

CBAR: Center for Biostatistics in AIDS Research

IRB: Institutional Review Board

CPCRA: Community Programs for Clinical Research on AIDS

AUC: Area Under the Curve

ROC: Receiver Operating Characteristic

HIV: Human Immunodeficiency Virus

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

ΛΑ: Λόγος Αναλογιών (odds ratio)

ΣΚ: Σχετικός Κίνδυνος (hazard ratio)

AR1: Αυτοσυσχέτιση 1^{ης} τάξης, first-order autoregression

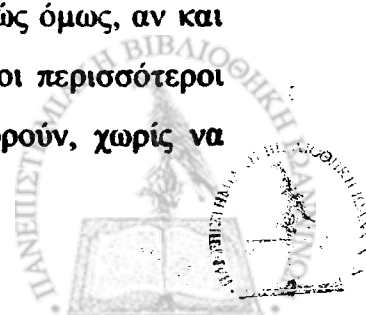


ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Εγγραφή και στρατολόγηση ασθενών

Αν και είναι σίγουρο πως πολλές κλινικές και πληθυσμιακές μελέτες έχουν διεξαχθεί αντιμετωπίζοντας ποικίλα προβλήματα στην προσπάθειά τους να συγκεντρώσουν τον αναγκαίο αριθμό συμμετεχόντων, το μέγεθος της κληροφορίας που έχει δημοσιευθεί πάνω σε συγκεκριμένα προβλήματα που αναδύονται στην εγγραφή (accrual) και στρατολόγηση (recruitment) ασθενών και ατόμων που θα συμμετάσχουν σε κλινική και επιδημιολογική έρευνα είναι περιορισμένο. Οι περισσότερες δημοσιεύσεις πάνω στη στρατολόγηση ασθενών έχουν εμφανιστεί την τελευταία δεκαετία και αφορούν κυρίως μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Σε αυτές τις δημοσιευμένες μελέτες, η εγγραφή του απαιτούμενου αριθμού ασθενών συχνά δεν είχε επιτευχθεί μέσα στην αναμενόμενη χρονική περίοδο. Επιπλέον μερικές μελέτες διακόπηκαν νωρίς λόγω προβλημάτων στη στρατολόγηση ασθενών. Οι παρατεταμένες περιοδοί εγγραφής μπορεί να έχουν σημαντικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές, ακόμα και αν τελικά βρεθεί ο απαραίτητος αριθμός ασθενών. Τέτοιες συνέπειες είναι το απροσδιόριστο μέγεθος δείγματος, η παρατεταμένη διάρκεια της μελέτης, τα αυξημένα έξοδα, τα ηθικά προβλήματα τόσο για τους συμμετέχοντες όσο και για το ερευνητικό και υποστηρικτικό προσωπικό της μελέτης, και επίσης η πιθανή τροποποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Η πιο περιεκτική αναφορά σε στρατολόγηση για μία σημαντικά μεγάλη πολυκεντρική μελέτη έχει γίνει από την ομάδα που έκανε την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT). Οι ερευνητές της μελέτης αφιέρωσαν μία ολόκληρη μονογραφία πάνω στις προσπάθειες εγγραφής ασθενών (1). Ιδανικά θα ήταν χρήσιμο αν και πολλές άλλες μελέτες αποφάσιζαν να αναφέρουν εξίσου προσεκτικά τις προσπάθειες στρατολόγησης ασθενών. Η χρήση μιας τυποποιημένης ορολογίας, η συλλογή δεδομένων για την προηγούμενη εμπειρία και η επιστημονική καταγραφή και δημοσίευση αυτής της εμπειρίας, θα βελτιώνε σημαντικά τη γνώση μας και τελικά θα διευκόλυνε δίνοντας λύσεις σε πολλά προβλήματα πάνω στην εγγραφή ασθενών. Δυστυχώς όμως, αν και τα προβλήματα στρατολόγησης ασθενών είναι σοβαρά και συχνά, οι περισσότεροι ερευνητές αρκούνται να τα αντιμετωπίζουν ευκαιριακά, όπως μπορούν, χωρίς να καταγράφουν αναλυτικά την εμπειρία τους.



1.1.1 Ρυθμοί εγγραφής ασθενών

Οι συγκεκριμένες παράμετροι εγγραφής ασθενών στις περισσότερες μελέτες δεν έχουν προσδιοριστεί καλά και η διαθέσιμη πληροφορία θα μπορούσε να αμφισβητηθεί. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά, μία μελέτη στρατολογεί τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών μέσα στο χρονικό διάστημα που είχε αρχικά καθοριστεί, αλλά αποκλίσεις από τα προβλεπόμενα μάλλον δεν είναι σπάνιες. Η Aspirin Myocardial Infraction Study (AMIS), μια μελέτη πάνω στη χρήση ασπιρίνης για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου αποτελεί ένα παράδειγμα μελέτης που ολοκλήρωσε τη στρατολόγηση ασθενών της εγκαίρως και σύμφωνα με τις αρχικές προβλέψεις (2). Πριν ξεκινήσει η AMIS είχαν αξιολογηθεί οι προσπάθειες εγγραφής ασθενών σε προηγούμενες μελέτες. Ένα προκαθορισμένο σχέδιο στρατολόγησης είχε επινοηθεί και υπήρχε μία πολύ προσεκτική παρακολούθηση στην εγγραφή ασθενών.

Για αρκετές μελέτες που έχουν περιγράψει την εμπειρία τους, γνωρίζουμε πως το χρονικό διάστημα για τη στρατολόγηση ασθενών παρατάθηκε, τα κριτήρια επιλογής ασθενών τροποποιήθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν πρόσθετες στρατηγικές στρατολόγησης, προστέθηκαν άλλα κλινικά κέντρα, είτε η μελέτη διακόπηκε νωρίς (3-14). Η ερευνητική ομάδα του Veterans Administration στην Αμερική που ασχολείται με κλινικές δοκιμές ανέφερε ότι καμία από τις δέκα μελέτες που ανέλαβε ένα τμήμα της δεν κατόρθωσε να στρατολογήσει επιτυχώς τους απαραίτητους ασθενείς μέσα στο προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα. Μάλιστα 3 μελέτες διακόπηκαν νωρίς λόγω ανεπαρκούς εγγραφής (15). Στην ογκολογία, οι εμπειρίες που έχουν αναφερθεί από διεθνείς μελέτες είναι παρόμοιες. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης, μόνο 2 από τις 39 μελέτες κατάφεραν να στρατολογήσουν το επιθυμητό αριθμό ασθενών μέσα σε 2 χρόνια (13). Πάντως, δεν υπάρχει κάποιος τρόπος για να εκτιμηθεί αντικειμενικά ακριβώς πόσες μελέτες διακόπηκαν νωρίς ή πόσες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα λόγω ανεπαρκούς αριθμού συμμετεχόντων, καθώς δεν υπάρχει κάποια συστηματική αποτίμηση ενός μεγάλου αριθμού κλινικών δοκιμών που να έχουν γίνει από τον ίδιο ή διαφορετικούς οργανισμούς.

1.1.2 Συνέπειες από την καθυστέρηση στη στρατολόγηση ή από την ανεπαρκή εγγραφή ασθενών

Η καθυστέρηση στη διαδικασία εγγραφής ασθενών καταλήγει σε αυξημένα έξοδα για τη στρατολόγηση και συνήθως για ολόκληρη τη μελέτη. Η διάρκεια της



μελέτης θα πρέπει να παραταθεί, αλλιώς η ισχύς (power) της μελέτης μειώνεται λόγω του περιορισμού των δεδομένων. Θεωρητικά, η αποτυχία για την επαρκή εγγραφή ασθενών θα μπορούσε να καταλήξει στη διακοπή της μελέτης και στη δαπάνη μικρότερου ποσού χρημάτων, αλλά τα συγκεντρωμένα δεδομένα μπορεί πλέον να μην επαρκούν για να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ακριβώς πώς οι αλλαγές στα κριτήρια εισαγωγής ή αποκλεισμού των ασθενών θα επηρεάσουν την τελική έκβαση. Ασφαλώς, οι αλλαγές επηρεάζουν τον πληθυσμό που εισάγεται στη μελέτη και ακολούθως επηρεάζουν και πολλές μεταβλητές μέσα στη μελέτη.

Πιθανόν υπάρχουν και διάφορες άλλες σημαντικές συνέπειες που σχετίζονται με τις καθυστερήσεις στην εγγραφή ασθενών και που είναι λιγότερο εμφανείς. Σε πολλές μελέτες, ένα αργό ξεκίνημα στη στρατολόγηση ασθενών μπορεί να καταλήξει σε σημαντικά άνισους ρυθμούς εισαγωγής ασθενών, δημιουργώντας ανισοκατανομή στο φόρτο εργασίας. Ο άνισος φόρτος εργασίας αυξάνει τις ανάγκες για προσωπικό σε μία κλινική και δημιουργεί και άλλα διαχειριστικά προβλήματα. Επίσης δημιουργείται και ο κίνδυνος ότι οι πόροι θα στραφούν στην προσπάθεια για εγγραφή ασθενών και οι άλλες ανάγκες και λειτουργίες της μελέτης θα παραμεληθούν.

Η παράταση της περιόδου στρατολόγησης μπορεί επίσης να έχει αρνητική επίδραση στους συμμετέχοντες. Όταν μία μελέτη παρατείνεται, οι συμμετέχοντες μπορεί να γίνουν πιο απρόθυμοι στην τήρηση των όρων του πρωτοκόλλου. Η διάρκεια της μελέτης μπορεί να ξεφύγει έξω από τα όρια του χρόνου που αρχικά είχαν καθοριστεί στη φόρμα πληροφορημένης συγκατάβασης (informed consent). Επίσης μία παρατεταμένη στρατολόγηση μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς το ηθικό του προσωπικού. Αυτό είναι ένα ακόμη μεγαλύτερο πρόβλημα, εάν υπάρχουν διαφορετικοί βαθμοί επιτυχίας ως προς την εγγραφή ασθενών σε διάφορα κλινικά κέντρα. Τέλος, μερικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε ο απαιτούμενος αριθμός συμμετεχόντων να καθορίζεται μετά από τα αποτελέσματα που συλλέγονται από μια αρχική πρωτόλεια ομάδα. Ένας αργός αρχικός ρυθμός εγγραφής θα μπορούσε λοιπόν να καθυστερήσει σημαντικά αυτή τη διαδικασία ή ακόμη και να οδηγήσει σε σοβαρά λάθη στις κατοπινές επιλογές.

1.1.3 Λόγοι για προβλήματα στη στρατολόγηση

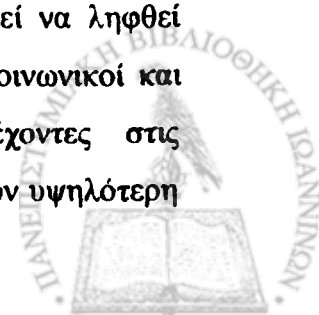
Ένα σοβαρό πρόβλημα όσον αφορά τη στρατολόγηση είναι ότι δεν υπάρχει επαρκής δημοσιευμένη πληροφορία πάνω στην εγγραφή ασθενών και τα προβλήματά



της. Πολλές κλινικές δοκιμές διεξάγονται από ερευνητές που δεν έχουν εμπειρία πάνω σε κλινικές δοκιμές και υπάρχει περιορισμένη καταγεγραμμένη εμπειρογνωμοσύνη. Ως αποτέλεσμα, δεν είναι επαρκώς γνωστά τα πιθανά προβλήματα στη στρατολόγηση και δεν υπάρχει κάποια έτοιμη διαθέσιμη βιβλιογραφία για την αντιμετώπιση των ποικιλότροπων προβλημάτων που μπορεί να προκύψουν. Η ερευνητική ομάδα του Veterans Administration είχε την τακτική να μην ξαναχρηματοδοτεί τους κλινικούς ερευνητές που είχαν «αποτύχει» να στρατολογήσουν ασθενείς στο παρελθόν, γιατί το ιστορικό απόδοσης ενός ερευνητή στις κλινικές δοκιμές φάνηκε να είναι ένας ισχυρός προσδιοριστικός παράγοντας για τη στρατολόγηση ασθενών σε μελλοντικές μελέτες (15). Επίσης, και στη AMIS, οι πιο έμπειροι ερευνητές φάνηκε να έχουν μεγαλύτερη συνεισφορά στην επιτυχημένη και έγκαιρη εγγραφή ασθενών (2).

Υπάρχουν πολλές λανθασμένες αντιλήψεις όσον αφορά την εγγραφή ασθενών. Μια τέτοια λανθασμένη αντίληψη είναι ότι ο συνολικός πληθυσμός (η «δεξαμενή», patient pool) διαθέσιμων ασθενών που θα μπορούσαν θεωρητικά να συμμετάσχουν σχετίζεται με τον αριθμό των ασθενών που θα εισαχθούν τελικά στη μελέτη. Συνήθως στο σχεδιασμό της στρατολόγησης καθορίζεται μόνο ο πληθυσμός των διαθέσιμων ατόμων που θα μπορούσαν να συμμετάσχουν χωρίς να ληφθούν υπόψη άλλες παράμετροι. Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στις αναφορές των διαφόρων μελετών, αλλά είναι συχνό το φαινόμενο ότι ο αριθμός των ασθενών μειώνεται κατά πολύ από τον αναμενόμενο λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού και της τελικής απροθυμίας των ασθενών να συμμετέχουν, όταν φτάσει η κρίσιμη ώρα να αποφασίσουν για τη συμμετοχή (16). Η στρατολόγηση σε μερικές μελέτες μπορεί να απαιτεί πολύ μεγάλες «δεξαμενές» ασθενών. Σε ένα πρόγραμμα για το χειρουργικό έλεγχο της υπερλιπιδιμίας (Program on Surgical Control of Hyperlipidemias) στην Αμερική εκτιμήθηκε ότι θα χρειαζόταν μία «δεξαμενή» με περισσότερο από 1 εκατομμύριο ασθενείς για να καταφέρει να εισάγει η μελέτη περίπου έναν ασθενή το μήνα (17).

Υπάρχει και μεγάλη διακύμανση στην αποτελεσματικότητα της στρατολόγησης ανάμεσα στα διάφορα κλινικά κέντρα που δεν μπορεί να ληφθεί υπόψη με μόνο τη θεωρητική «δεξαμενή» ασθενών (6,8). Επίσης, κοινωνικοί και δημογραφικοί παράγοντες είναι πολύ σημαντικοί. Οι συμμετέχοντες στις περισσότερες μελέτες είναι κυρίως Καυκάσιοι και παντρεμένοι και έχουν υψηλότερη εκπαίδευση από τους μη συμμετέχοντες (1,18).



Οι πηγές που χρησιμοποιούνται για τη στρατολόγηση μπορεί να ποικίλλουν μεταξύ τους σε αποδοτικότητα. Η κλινική δοκιμή LRC-CPPT αναφέρει τα πιο λεπτομερή δεδομένα όσον αφορά τις πηγές στρατολόγησης (1,19-28). Οι πηγές στρατολόγησης διέφεραν ως προς την απόδοση, τον απαιτούμενο χρόνο για τη συλλογή των κατάλληλων ασθενών και το χρόνο που μία συγκεκριμένη πηγή συνέχιζε να αποφέρει συμμετέχοντες. Πολλές μελέτες έχουν βασιστεί αρχικά ή αποκλειστικά στους ιατρούς, τα αρχεία των νοσοκομείων ή τα εργαστήρια των κλινικών κέντρων για τη στρατολόγηση των ασθενών. Συνήθως, μια μονομερής προσέγγιση δεν επαρκεί από μόνη της.

Δύο άλλοι παράγοντες φαίνονται να είναι πιο σημαντικοί: η επαρκής ενημέρωση της κοινότητας (και στους ιατρικούς κύκλους, αλλά και δημόσια) και η δραστήρια συμμετοχή των ερευνητών ή του προσωπικού. Για τη AMIS, υπήρχε διαφήμιση στα μέσα μαζικής ενημέρωσης για περισσότερη ενημέρωση. Η δραστήρια συμμετοχή των ερευνητών και των άλλων μελών του προσωπικού είναι ουσιαστική για τη στρατολόγηση των ασθενών και τη συνεργασία των ιατρών τους. Οι ιατροί μπορεί να είναι διαθέσιμοι να επιτρέψουν τους ασθενείς τους να λάβουν μέρος σε σημαντικές μελέτες, αλλά μπορεί να μην έχουν το χρόνο και την ενέργεια να αναγνωρίσουν τους κατάλληλους συμμετέχοντες (2,10,12,29). Οι ερευνητές θα πρέπει να ψάχνουν εντατικά τα ιατρικά αρχεία για κατάλληλα άτομα και να επιμένουν στην παρακολούθηση για τη στρατολόγηση των πιθανά κατάλληλων ασθενών. Οι ερευνητές σε ένα κλινικό κέντρο στην LRC-CPPT βρήκαν ότι ένα γράμμα που στάλθηκε στους συμμετέχοντες το οποίο τους ζητούσε να επικοινωνήσουν με το κλινικό κέντρο, είχε χαμηλό ποσοστό επιτυχίας. Όταν όμως μετά το γράμμα ακολούθησε ένα προσωπικό τηλεφώνημα από την κλινική, το ποσοστό συμμετοχής αυξήθηκε πενταπλάσια (19). Επίσης αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από μελέτες στο χώρο της ογκολογίας (30). Η επαφή πρόσωπο-με-πρόσωπο μπορεί να αυξήσει το ποσοστό συμμετοχής ακόμη περισσότερο.

1.2 Οργάνωση πολυκεντρικών κλινικών μελετών

Μία ανασκόπηση κλινικών μελετών έδειξε ότι απαιτούνται 2-3 χρόνια για την καλή οργάνωση μίας μεγάλης πολυκεντρικής κλινικής μελέτης αλλά όλος αυτός ο χρόνος που αφιερώνεται στην οργάνωση αξίζει τον κόπο και μπορεί να κερδηθεί με το παραπάνω αργότερα με τις ωφέλειες που προκύπτουν (31,32). Οι οργανισμοί επιχορήγησης δεν έχουν μπορέσει να προσδιορίσουν αξιόπιστα εάν τα κλινικά κέντρα

θα επιτύχουν στις προσπάθειες εγγραφής ασθενών τους. Είναι ουσιαστικό η στρατολόγηση ασθενών να αποτελεί ένα ακέραιο μέρος της συνολικής οργάνωσης και του συνολικού σχεδιασμού της μελέτης.

Η οργάνωση και σε ευρύτερο (εθνικό ή πολυεθνικό) επίπεδο, αλλά και μέσα σε κάθε κλινικό κέντρο, θα πρέπει να είναι εναρμονισμένη και συλλογικά ενορχηστρωμένη. Για παράδειγμα, για μεγάλες μελέτες μπορεί να πρέπει να σχεδιαστούν ακόμα και εθνικές εκστρατείες και προγράμματα ενημέρωσης. Αυτές οι προσπάθειες θα πρέπει να διακινηθούν με συνεργασία με τους ερευνητές στα κλινικά κέντρα. Επίσης, μπορεί να είναι χρήσιμη και η ενασχόληση αρχηγικών στελεχών από τους επαγγελματικούς συλλόγους για την καλύτερη οργάνωση. Ένα καλό παράδειγμα των διαφόρων τοπικών διασυνδέσεων που μπορεί να φανούν χρήσιμες έχουν περιγραφεί στην στρατολόγηση ασθενών για τη μελέτη Systolic Hypertension in the Elderly Program (33).

Τα περισσότερα θέματα οργάνωσης που έχουν καλυφθεί στην βιβλιογραφία έχουν επικεντρωθεί κυρίως στο εάν ο πληθυσμός σε κάποιο συγκεκριμένο τομέα είναι επαρκής για να επιτευχθεί το σχεδιασμένο μέγεθος δείγματος. Πολύ λίγη σημασία έχει δοθεί στο εάν οι διαθέσιμοι ασθενείς θα στρατολογηθούν τελικά στην μελέτη. Η σαφής οριοθέτηση των κριτηρίων αποκλεισμού και εισαγωγής ασθενών σε όλες τις μελέτες, όπως και η καταγραφή των λόγων αποκλεισμού των ασθενών θα διευκόλυνε σημαντικά στην οργάνωση μελλοντικών προσπαθειών εγγραφής ασθενών.

Η προσεκτική εξέταση πολλαπλών πηγών εγγραφής ασθενών κατά την περίοδο της έναρξης της στρατολόγησης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα για επιτυχία (34). Η περιορισμένη πληροφορία που υπάρχει πάνω στην εγγραφή ασθενών έχει δείξει ότι διάφορες στρατηγικές στρατολόγησης μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τον ρυθμό εγγραφής (35,36). Επίσης, οι ατομικές στρατηγικές στρατολόγησης μπορούν να επηρεάσουν και τα αποτελέσματα της μελέτης. Τα αρχικά αποτελέσματα από τα Lipid Research Clinics έδειξαν ότι οι ασθενείς που στρατολογήθηκαν από τράπεζες αίματος, κλινικές μελέτες και διάφορα κοινοτικά προγράμματα συμμορφώθηκαν καλύτερα με το πρωτόκολλο απ' ό,τι οι ασθενείς που στρατολογήθηκαν από άλλες πηγές, όπως μετά από ταχυδρομικές επιστολές, διαφήμιση, συστάσεις ιατρών και συστάσεις κλινικών εργαστηρίων.



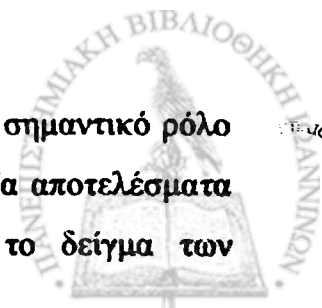
1.3 Διαχείριση πολυκεντρικών κλινικών οργανισμών

Η κοινή αποδεκτή εμπειρία προτείνει ότι για την διαχείριση των δεδομένων από την εγγραφή ασθενών πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία κατάλληλα οργανωμένη κοινή βάση δεδομένων (2,13,32,33,35,37-43). Είναι απαραίτητο να υπάρχει μια εχέγγυα μέθοδος παρακολούθησης των δεδομένων με ικανότητα γρήγορης ανταπόκρισης. Ιδανικά πρέπει να δημιουργηθούν συγκεκριμένοι στόχοι εγγραφής ασθενών για κάθε χρονικό διάστημα. Αν η στρατολόγηση καθυστερεί, θα πρέπει ίσως να γίνουν αλλαγές και να παρθούν σωστές αποφάσεις για να αποκατασταθεί ο ρυθμός εγγραφής ασθενών. Αυτές οι διορθώσεις μπορεί να συμπεριλαμβάνουν τη χρήση καινούργιων πηγών ή και στρατηγικών στρατολόγησης, την προσθήκη καινούργιων κλινικών κέντρων, ή ακόμα και προσεκτικές αλλαγές στο πρωτόκολλο. Πέρα από την όποια θεωρητική υποστήριξη αυτών των επιλογών, εμπειρικά δεν είναι καταγεγραμμένο πόσο συχνά έχουν υιοθετηθεί αυτές οι προσεγγίσεις και πόσο έχουν αποδώσει, όπου και όταν υιοθετήθηκαν. Κάποιες από τις επιλογές μπορεί να είναι συνολικά επιβλαβείς ή τουλάχιστον ριψοκίνδυνες για την ποιότητα της μελέτης. Για παράδειγμα αλλαγές στο πρωτόκολλο μπορεί να αλλάξουν τη φυσιολογία και εντελέχεια μιας μελέτης και θα πρέπει να γίνονται με περίσκεψη. Ίσως είναι καλό να υπάρχει μία επιτροπή που να ελέγχει τη διαδικασία στρατολόγησης. Σ' αυτήν την επιτροπή θα πρέπει να συμμετέχουν πεπειραμένοι ερευνητές που ήδη έχουν σοβαρή εμπειρία στην στρατολόγηση ασθενών και έχουν ακέραιο κλινικό ερευνητικό φρόνημα.

Μία ισχυρή διοικητική δομή χρειάζεται να αποδίδει και σε κεντρικό, αλλά και σε τοπικό επίπεδο (2,33,38,39,44,45). Οι σημαντικές διοικητικές λειτουργίες και στα δύο επίπεδα αφορούν την παρακολούθηση της στρατολόγησης, την εύρεση πηγών, αλλά και την αλλαγή στρατηγικής, εάν η εγγραφή ασθενών καθυστερεί. Για τις μεγάλες μελέτες προτείνεται να υπάρχει ένας συντονιστής στρατολόγησης σε κάθε κλινικό κέντρο. Στην μελέτη LRC-CPPT, οι επιστημονικοί σύμβουλοι ήταν οι συνδεδετικοί κρίκοι μεταξύ των τοπικών κλινικών κέντρων και των χορηγών, προσφέροντας συμβουλές και λύσεις.

1.4 Χαρακτηριστικά και στάσεις ασθενών και ιατρών

Τα χαρακτηριστικά και οι στάσεις των συμμετεχόντων παίζουν σημαντικό ρόλο στη στρατολόγηση ασθενών από τις κλινικές μελέτες (14,46-59). Τα αποτελέσματα από μία μελέτη μπορούν πιο εύκολα να γενικευθούν, όταν το δείγμα των

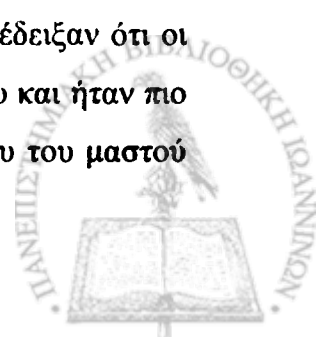


συμμετεχόντων είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού των ασθενών. Επιθυμητό είναι οι συμμετέχοντες να αντικατοπτρίζουν μία παρόμοια κατανομή δημογραφικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών σχετιζομένων με την νόσο. Επίσης είναι σημαντικό στο σχεδιασμό των στρατηγικών στρατολόγησης ασθενών να γίνονται κατανοητές και να αναφέρονται, οι διαφορές στους ρυθμούς εγγραφής από υποομάδες με διαφορετικά κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά που είναι πρόθυμες να συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες και οι λόγοι που εμποδίζουν κάποιους ασθενείς να συμμετέχουν. Το ίδιο σημαντικό είναι να κατανοήσουμε το ρόλο των ιατρών που συστήνουν στους ασθενείς τους τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες, όπως και τη στάση των ιατρών ως προς τις κλινικές μελέτες.

1.4.1 Χαρακτηριστικά ασθενών

Ορισμένες κλινικές μελέτες έχουν συγκρίνει τους συμμετέχοντές τους με τον πληθυσμό στον οποίο θα γενικευθούν τα αποτελέσματα. Σε μερικές μελέτες έχουν συγκριθεί οι συμμετέχοντες της μελέτης με αυτούς που προσεγγίστηκαν, αλλά τελικά δεν μπήκαν στη μελέτη ή δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη. Άλλες μελέτες έχουν συγκρίνει την ομάδα ελέγχου με τις πειραματικές ομάδες. Τέλος άλλοι ερευνητές εκτίμησαν τους ανταποκριθέντες σε μία έρευνα σχετικά με το ενδιαφέρον που έχουν για συμμετοχή σε μια κλινική μελέτη (11,20,22,30,48,49,55,60-70).

Σε μια κλινική μελέτη σχετικά με την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, οι συμμετέχοντες ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, υψηλότερου κοινωνικού και οικονομικού επιπέδου, με περισσότερα παιδιά και πιο πρόθυμοι να χρησιμοποιούν συστηματικά τις ιατρικές υπηρεσίες απ' ότι ο γενικός πληθυσμός (49). Παρόμοια, οι συμμετέχοντες στο Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) ήταν πιο πιθανό να μην είναι άνεργοι, να είναι παντρεμένοι, και λευκοί και επίσης είχαν ένα υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (50). Σε μια μελέτη δείκτου-ελέγχου (case-control study) πάνω σε καρκίνο του θυρεοειδούς σε γυναίκες, οι συμμετέχουσες ήταν νεώτερες, καλύτερα εκπαιδευμένες και λιγότερο πιθανό να έχουν καπνίσει απ' ότι οι μη συμμετέχουσες (67). Τα δεδομένα που συλλέχτηκαν σε συμμετέχουσες και μη συμμετέχουσες γυναίκες σε μια μελέτη διαλογής (screening) για καρκίνο του μαστού έδειξαν ότι οι συμμετέχουσες ήταν υψηλότερου κοινωνικού και οικονομικού επιπέδου και ήταν πιο πιθανό να είναι παντρεμένες, να έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και να έχουν κάνει δοκιμασία Παπανικολάου (48).



Σε μια έρευνα που έγινε σε ένα δείγμα ατόμων που έλαβαν μέρος σε μια μελέτη διαλογής για καρκίνο, οι ανταποκριθέντες που ήταν πιο πρόθυμοι να συμμετέχουν στην έρευνα για πρόληψη του καρκίνου ήταν νεώτεροι, καλύτερα εκπαιδευμένοι, είχαν υψηλότερα εισοδήματα, χρησιμοποιούν πιο συχνά συστηματικά βιταμίνες, ήταν πιο ενήμεροι για τη συσχέτιση της διαίτας με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, φοβούνταν πιο πολύ να μην πάθουν καρκίνο και πιστεύανε περισσότερο ότι η αλλαγή στην διαίτα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (55).

Στις μελέτες όπου συμμετέχουν μία ή πιο πολλές υποομάδες ατόμων που διαφοροποιούνται σημαντικά από το μέσο γενικό πληθυσμό, δημιουργούνται ερωτήματα για τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Αν και όλες οι κλινικές μελέτες περιορίζονται σε μία επιλογή ατόμων που θέλουν να λάβουν μέρος, οι οργανωτές μιας κλινικής μελέτης θα πρέπει να εφαρμόσουν στρατηγικές και τεχνικές για να στρατολογήσουν πιθανόν και άλλες υποομάδες που δεν αντιπροσωπεύονται επαρκώς χωρίς να αυξάνονται πολύ τα έξοδα της στρατολόγησης. Για παράδειγμα, η εύρεση ατόμων πηγαινόντας από πόρτα σε πόρτα ήταν η πιο αποδοτική μέθοδος για να συμμετέχουν και άτομα από κυρίως πληθυσμούς μαύρων στα περίχωρα σε μια μελέτη διαλογής της αρτηριακής πίεσης (71,72). Σε κάθε περίπτωση χρειάζεται να διερευνηθεί προσεκτικά ποιες υποομάδες μπορεί να μην αντιπροσωπεύονται καλά και για ποιους λόγους. Τέτοιου είδους έρευνα μπορεί να βοηθήσει στην οργάνωση καινούργιων στρατηγικών στρατολόγησης για να προσεγγιστούν αυτές οι υποομάδες αποδοτικά και αποτελεσματικά.

Στην μελέτη LRC-CPPT, οι ερευνητές βρήκαν διαφορές στους συμμετέχοντες που στρατολογήθηκαν από διάφορες πηγές. Ο ρυθμός εισαγωγής ασθενών στην μελέτη διέφερε ανάλογα με την πηγή προέλευσης. Ο ρυθμός ήταν υψηλότερος, όταν οι συμμετέχοντες προέρχονταν άμεσα από τις ιατρικές συστάσεις και τα κλινικά κέντρα, ενώ ήταν πιο αργός όταν προέρχονταν μετά από επικοινωνία με το ταχυδρομείο και μετά από έλεγχο σε εργασιακούς χώρους.

Επίσης, οι συγκρίσεις μεταξύ των πηγών ασθενών έδειξαν ότι και οι παράγοντες κινδύνου (κυρίως η ηλικία, η αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα) διέφεραν ανάλογα με την πηγή προέλευσης. Οι περισσότεροι επαγγελματίες και βιοτέχνες στρατολογήθηκαν μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης, ιατρικών συστάσεων και επαφών με τα κλινικά κέντρα. Οι περισσότεροι υπάλληλοι γραφείου και εξειδικευμένοι εργάτες στρατολογήθηκαν περισσότερο μέσω της επικοινωνίας με το ταχυδρομείο και άλλες κοινοτικές πηγές. Τα άτομα με την υψηλότερη εκπαίδευση

στρατολογήθηκαν μέσω της επικοινωνίας με το ταχυδρομείο, ενώ τα άτομα με χαμηλότερη εκπαίδευση προήρθαν κυρίως μέσω των ιατρικών και κλινικών εργαστηριακών συστάσεων.

1.4.2 Στάσεις των ασθενών

Μερικοί ερευνητές έχουν αξιολογήσει τους λόγους για τη συμμετοχή ή τη μη συμμετοχή ασθενών και τις συγκριτικές στάσεις των συμμετεχόντων έναντι των μη συμμετεχόντων. Σε μια μελέτη για την θεραπεία του σαρκώματος, οι ασθενείς που δεν ήταν πρόθυμοι να συμμετέχουν ή αποσύρθηκαν γρήγορα μετά την εισαγωγή τους στη μελέτη, ήταν αυτοί που δεν ήθελαν να ακρωτηριαστούν ή να συνεχίσουν την χημειοθεραπεία. Για αυτούς τους ασθενείς, οι αποτρεπτικές πλευρές της θεραπείας υπερίσχυαν με αποτέλεσμα να παραβλέψουν ότι η θεραπεία όντως θα μπορούσε να τους βοηθήσει. Οι άλλοι συμμετέχοντες συνέχισαν παρά αυτές τις αποτρεπτικές πλευρές της θεραπείας (60).

Σε μια άλλη έρευνα που έγινε σε συμμετέχοντες της μελέτης Beta Blocker Heart Attack Trial (BHAT) και της μελέτης AMIS, οι κύριοι λόγοι που συνέβαλαν στη συμμετοχή ήταν τα οφέλη που θα είχαν από την ιατρική παρακολούθηση, την εξασφάλιση και την ευκαιρία για δεύτερη γνώμη. Αυτοί οι λόγοι αναφέρονταν πιο συχνά απ' ό,τι τα οφέλη που θα είχαν τελικά από τη φυσική βελτίωση. Περαιτέρω, οι συμμετέχοντες πολλές φορές ανέφεραν αλτρουϊστικούς λόγους (π.χ., αρωγή στο συνάνθρωπο, συμπαράσταση σε ασθενείς με προβλήματα καρδιάς, συμμετοχή στην έρευνα) για την συμμετοχή τους. Τα αισθητά μειονεκτήματα (π.χ. δυσκολίες στην μετακίνηση και η αναμονή στο κλινικό κέντρο) είχαν αντιμετωπιστεί ως λιγότερο σημαντικά εμπόδια. Η πλειονότητα είχε δηλώσει ότι θα προσφερόταν ακόμη και εθελοντικά για τέτοιου είδους έρευνες την επόμενη φορά (54).

Οι συμμετέχοντες στην αρχική μελέτη National Diet-Heart Study διάρκειας ενός έτους είχαν προσκληθεί να συμμετάσχουν και σε μία μελέτη μεγαλύτερης διάρκειας. Οι λόγοι που κάποιοι δε δήλωσαν ενδιαφέρον να συμμετέχουν στην μεγαλύτερη μελέτη ήταν η παρέμβαση που είχε το πρόγραμμα της διαίτας πάνω στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή τους, η αποστροφή για το φαγητό της μελέτης, η έλλειψη ενδιαφέροντος ή η έλλειψη συνεργασίας των συζύγων τους, αλλά και η αυστηρότητα και περιπλοκότητα του προγράμματος της διαίτας (12).

Η διαφορά στην αντίληψη για προσωπικά ζητήματα φάνηκε να είναι ο προσδιοριστικός παράγοντας που διαφοροποιούσε τις συμμετέχουσες από τις μη



συμμετέχουσες γυναίκες σε μία κλινική στην Σκωτία, όπου διεξάχθηκε μια μελέτη για έλεγχο του καρκίνου του μαστού. Τα άτομα που απέφυγαν να ανταποκριθούν, θεώρησαν τη μελέτη ως πηγή πιθανού κινδύνου. Στην πραγματικότητα είχαν φόβο μήπως ανακαλύψουν ότι έχουν καρκίνο, κάτι που θα αναστάτωνε την ζωή τους. Αντιθέτως, οι συμμετέχοντες θεώρησαν τον έλεγχο ως κάτι ωφέλιμο και αναζητούσαν μια επιβεβαίωση ότι δεν είχαν καρκίνο ή αλλιώς ήθελαν να εκμεταλλευτούν την ευκαιρία για να διαγνωστούν έγκαιρα και να θεραπευτούν. Και οι δύο ομάδες ήταν το ίδιο καλά ενημερωμένες για τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού και τα οφέλη από την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία (49). Σε μία άλλη μελέτη για την θεραπεία της επιληψίας, ο κύριος λόγος για τη μη συμμετοχή στη μελέτη ήταν η ανικανότητα των ατόμων να αποδεχθούν ότι έχουν διαγνωστεί με επιληψία (73).

Η ίδια ασθένεια και θεραπεία θεωρούνται διαφορετικά από αυτούς που επιλέγουν να συμμετέχουν και από αυτούς που επιλέγουν να μη συμμετέχουν. Η προσφορά επιπρόσθετης πληροφορίας μπορεί να μην είναι αρκετή για να πείσει τον απρόθυμο ασθενή. Η επικοινωνία με το συμμετέχοντα θα πρέπει να σχεδιαστεί έτσι ώστε να αλλάξει τις αντιλήψεις που έχει για την μελέτη. Οι μελέτες δείχνουν πως γενικά οι άνθρωποι έχουν θετική στάση απέναντι στις κλινικές μελέτες, αλλά στην πραγματικότητα πολλοί από αυτούς θα ήταν απρόθυμοι να συμμετέχουν, αν τους δινόταν η ευκαιρία. Μερικοί ασθενείς έχουν πειστεί για να συμμετάσχουν, ενώ άλλοι δεν έχουν πειστεί, παρ' όλο που έχουν πάρει ακριβώς την ίδια πληροφορία (30,48,74). Οι υπεύθυνοι της επικοινωνίας με τους πιθανούς συμμετέχοντες θα πρέπει να καταλάβουν τα ζητήματα που τους απασχολούν και τους φόβους που έχουν όσον αφορά τη συγκεκριμένη μελέτη και να τα αντιμετωπίσουν κατάλληλα.

Επίσης, οι στάσεις των ασθενών είναι σημαντικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση μίας κλινικής μελέτης. Στη Μεγάλη Βρετανία σε μια μελέτη που έγινε πάνω στο παιδικό άσθμα, η θεραπευτική ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη. Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, οι ερευνητές απέδωσαν αυτήν την μεγαλύτερη ανταπόκριση κατά κάποιο βαθμό στην θέληση και στη σωστή συμπεριφορά που είχαν τα παιδιά και οι γονείς στην ομάδα ελέγχου. Πάντως, η παρακολούθηση και στην ομάδα ελέγχου, αλλά και στην ομάδα θεραπείας γινόταν συστηματικά και συνήθως από τον ίδιο ιατρό. Οπότε και αυτό μπορεί να συνέβαλε στην μεγαλύτερη από το αναμενόμενο ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο (75).

Οι στάσεις που υπάρχουν ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορούν επίσης να επηρεάσουν την εγγραφή ασθενών, αλλά και τα αποτελέσματα της μελέτης. Οι ασθενείς που πιστεύουν ότι τα φάρμακα θα τους βοηθήσουν μπορεί να είναι απρόθυμοι να συμμετέχουν σε μια μελέτη που είναι πιθανό να λάβουν το εικονικό φάρμακο. Οπότε, αυτοί που μπορεί να ωφεληθούν πιο πολύ από τις παρεμβάσεις μπορεί να μη θέλουν να συμμετέχουν με αποτέλεσμα να μειωθεί η πιθανότητα κατανόησης της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (74).

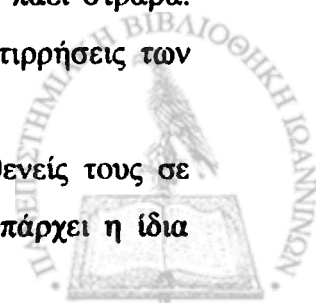
1.4.3 Στάσεις των ιατρών

Οι συστάσεις των ιατρών παίζουν σημαντικό ρόλο στις περισσότερες κλινικές μελέτες. Η στάση του ιατρού απέναντι στην κλινική μελέτη, σε σχέση με το ενδιαφέρον που έχει για τον ασθενή του, θα προσδιορίσει την πιθανότητα να συστήσει προτρεπτικά τους ασθενείς. Ο ιατρός μπορεί να είναι δύσκολο να επιλέξει μεταξύ της στάσης που θα κρατήσει απέναντι στην μελέτη ως ερευνητής και ως προσωπικός ιατρός. Ακόμη και αν οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών που εξετάζονται δεν είναι ουδαμώς γνωστές, η επιλογή μιας θεραπείας ταλανίζει συνέχεια τον ιατρό. Όσο η μελέτη προχωράει, αν μια θεραπεία παρουσιάζεται να είναι καλύτερη από μια άλλη, οι επιλογές περιορίζονται ακόμη πιο πολύ για τον ιατρό (76,77). Αυτό επισημαίνει την ανάγκη να υπάρχει μια ανεξάρτητη επιτροπή για την παρακολούθηση και εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Ένα άλλο σημαντικό θέμα είναι η επιρροή της συναίνεσης για συμμετοχή στο πρωτόκολλο από τον ιατρό και από τον ασθενή. Οι μελέτες που έχουν αναφέρει τους λόγους αποκλεισμού ασθενών έδειξαν ότι η απόρριψη ειδικά στο στάδιο της αναλυτικής πληροφορημένης συγκατάβασης συμβάλει μόνο σε ένα μικρό ποσοστό στους συνολικούς αποκλεισμούς (78-80). Η πληροφόρηση του ασθενούς πρέπει να είναι πλήρης και χωρίς καμία απόκρυψη πληροφορίας.

Επίσης οι ιατροί μπορεί να έχουν αρνητική διάθεση ως προς τις κλινικές μελέτες λόγω του ότι θεωρούν τη μελέτη ως προώθηση ανταγωνιστικών υπηρεσιών χωρίς να αξίζει ο πρόσθετος κόπος. Ακόμη μπορεί να φοβούνται για την αρνητική ανταπόκριση από τους ασθενείς που συνέστησαν στη μελέτη, αν κάτι πάει στραβά. Χρειάζεται καλά οργανωμένη επικοινωνία για να ξεπεραστούν οι αντιρρήσεις των ιατρών (77,81).

Οι ιατροί έχουν καλύτερη διάθεση για να συστήσουν τους ασθενείς τους σε κλινικές μελέτες, εάν πιστεύουν ότι η έρευνα είναι σημαντική, αν υπάρχει η ίδια



πιθανότητα για επιτυχία με όλες τις συγκρινόμενες θεραπείες, αν οι ασθενείς έχουν ενημερωθεί για τις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου και αν οι ασθενείς γνωρίζουν ότι η θεραπεία μπορεί να διακοπεί οποιαδήποτε στιγμή, και αν χρειάζεται να ξεκινήσει μία άλλη που θεωρούν τότε πλέον πιο κατάλληλη (82).

1.5 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Για την επιτυχή διεξαγωγή μίας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής (ΤΚΔ) προαπαιτείται η επαρκής στρατολόγηση ασθενών όπως αυτή ορίζεται από τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος (sample size calculation). Η εγγραφή ασθενών καταγράφεται στις κλινικές μελέτες και θεωρείται ένας σημαντικός δείκτης για την πρόοδο της μελέτης (83,84). Όμως δεν υπάρχει αρκετή εμπειρογνωμοσύνη για το πώς ερμηνεύεται η εξέλιξη μιας μελέτης. Έτσι δημιουργούνται τα εξής ερωτήματα: Υπάρχουν συγκεκριμένοι ρυθμοί εγγραφής ασθενών; Ειδικότερα, είναι δυνατόν να προβλεφθεί από την πρώιμη κιάλας εγγραφή ασθενών η ικανότητα μιας ΤΚΔ να φτάσει στο στόχο εγγραφής της; Αυτά τα ζητήματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά σε μελέτες αποτελεσματικότητας, οι οποίες συχνά απαιτούν μεγάλο μέγεθος δείγματος.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) αποτελεσματικότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση και εισαγωγή των προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων στην κλινική πράξη. Αυτά τα κλινικά πειράματα μπορεί να πάρουν μεγάλο χρονικό διάστημα για να διεξαχθούν και να δημοσιευτούν, αφού απαιτείται η εγγραφή αρκετών ασθενών και συχνά απαιτείται επιπλέον μεγάλη παρακολούθηση αυτών των ασθενών για να εκτιμηθούν οι κλινικές εκβάσεις. Περαιτέρω, επιπρόσθετος χρόνος χρειάζεται για την ανάλυση των αποτελεσμάτων, την προετοιμασία της αντίστοιχης εργασίας, τη διαδικασία της κρίσης από εμπειρογνώμονες και τη δημοσίευση. Εμπειρικά δεδομένα έχουν δείξει ότι ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη μίας δοκιμής αποτελεσματικότητας μέχρι τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της αντιστοιχεί σε πάνω από 5 χρόνια (85). Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη διακύμανση: μερικές μελέτες παίρνουν περίπου 2 χρόνια μέχρι να ολοκληρώσουν τον κύκλο τους από το σχεδιασμό μέχρι τη διάδοση των αποτελεσμάτων, ενώ άλλες παραμένουν αδημοσίευτες 10 χρόνια ή και παραπάνω μετά την έναρξή τους. Μερικές μελέτες επιτυγχάνουν τους στόχους τους, ενώ άλλες αποτυγχάνουν και εγκαταλείπονται, ενώ κάποιες άλλες παρατείνονται. Όμως ποιες παράμετροι προσδιορίζουν την εξέλιξη και την κατάληξη των κλινικών δοκιμών; Δε

γνωρίζουμε εάν θα ήταν δυνατόν να προβλεφθεί η κατάληξη μίας ΤΚΔ με βάση τα χαρακτηριστικά της και τις πρώιμες πληροφορίες που συγκεντρώνονται νωρίς κατά τη διεξαγωγή της. Σύμφωνα με αυτό, θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί εάν η πρώιμη ικανότητα μίας μελέτης να στρατολογήσει ασθενείς τους πρώτους λίγους μήνες μετά την έναρξή της μπορεί να προσφέρει κάποια πληροφορία για την κατάληξή της. Τα εξής σημαντικά ερωτήματα δημιουργούνται: Μπορεί να προβλεφθεί εάν μία μελέτη θα ολοκληρωθεί γρήγορα και θα δημοσιευτεί γρήγορα με βάση την πρώιμη εγγραφή ασθενών; Επίσης, υπάρχουν κάποιες σαφείς πρώιμες ενδείξεις που να προβλέπουν ότι μία μελέτη δεν πρόκειται να υλοποιηθεί και μπορεί και να παραμείνει ένα αδημοσίευτο πείραμα, άχρηστο για την ευρεία επιστημονική κοινότητα και τους ασθενείς;

Η επαρκής στρατολόγηση ασθενών είναι επίσης μια βασική προϋπόθεση για την καλύτερη λειτουργία των οργανισμών που διεξάγουν πολυκεντρικές κλινικές μελέτες. Συνήθως, τέτοιοι οργανισμοί διεξάγουν ταυτόχρονα πολλές κλινικές μελέτες σε διάφορα κλινικά συμμετέχοντα κέντρα. Συνεπώς, ο αριθμός των ασθενών που εγγράφονται μπορεί να εξαρτάται από τις ικανότητες των συμμετεχόντων κέντρων, όπως και από τον τύπο και το μέγεθος δείγματος των μελετών που είναι εν ενεργεία τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Επίσης, η αποδοτικότητα στη στρατολόγηση ασθενών σ' ένα πολυκεντρικό οργανισμό κλινικών μελετών μπορεί να αλλάζει σταδιακά με την πάροδο του χρόνου. Θα ήταν χρήσιμο να μπορούσε να προβλεφθεί η μελλοντική εγγραφή ασθενών με βάση τις προηγούμενες χρονικές τάσεις και τις καινούργιες μελέτες που ξεκινάνε ή και που προτείνονται να υιοθετηθούν από τον πολυκεντρικό οργανισμό. Αυτή η γνώση μπορεί να προσφέρει χρήσιμη πληροφορία για το μελλοντικό στρατηγικό επιτελικό σχεδιασμό του όλου πολυκεντρικού οργανισμού. Συγκεκριμένα, οι μεγάλες μελέτες μπορεί να θέτουν ένα ειδικά μεγαλύτερο βάρος στον οργανισμό σε ότι αφορά τη στρατολόγηση ασθενών. Επίσης, υπάρχει η εμπειρική αντίληψη ότι ο ρυθμός εγγραφής ασθενών μπορεί να δείξει και κάποια εποχική διακύμανση, όπου λιγότεροι ασθενείς εγγράφονται τους καλοκαιρινούς μήνες ή κατά τις χειμερινές διακοπές, όταν οι προσπάθειες για τη στρατολόγηση ασθενών είναι μειωμένες. Όμως από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν αξιόπιστα εμπειρικά δεδομένα που να αφορούν αυτά τα ζητήματα.



Με βάση τα παραπάνω, οι στόχοι αυτής της διδακτορικής διατριβής ήταν οι εξής:

1. Η ανάλυση του ρυθμού εγγραφής ασθενών σε ΤΚΔ
2. Η επίδραση της πρώτης εγγραφής ασθενών στο χρόνο που χρειάζεται για την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση των ΤΚΔ
3. Η διερεύνηση προσδιοριστικών παραγόντων στην εγγραφή ασθενών σε ένα πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό: τάσεις, εποχικότητα και επίδραση των «μεγάλων» μελετών



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Δεδομένα

Όλα τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονταν από την AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Η ACTG χρηματοδοτείται από το Division of AIDS of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) του National Institutes of Health (NIH) των ΗΠΑ και θεωρείται παγκοσμίως ο μεγαλύτερος οργανισμός στη διεξαγωγή κλινικών μελετών στο χώρο της HIV λοίμωξης. Η ACTG διεξάγει μελέτες και σε ενήλικες και σε παιδιά. Συνεργάζεται με τα ερευνητικά κέντρα 30 πανεπιστημίων στην Αμερική όπως και με άλλα κλινικά κέντρα. Η στατιστική τεχνογνωσία για το σχεδιασμό όλων των πρωτοκόλλων παρέχεται από το Βιοστατιστικό Κέντρο πάνω στην έρευνα του AIDS (Center for Biostatistics in AIDS Research [CBAR]) στη σχολή Δημόσιας Υγείας του Harvard. Τα δεδομένα παραχωρήθηκαν ευγενικά μετά από την υποβολή ερευνητικού πρωτοκόλλου στην Κεντρική Εκτελεστική Ομάδα του ACTG υπό τη διεύθυνση (το 1999) του Prof. Robert Schooley.

2.1.2 Επιλογή των ΤΚΔ

Συγκεκριμένα για τις αναλύσεις που αναφέρονταν μόνο στις ΤΚΔ, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα πάνω στην εγγραφή ασθενών σε κλινικές μελέτες που ξεκίνησαν στο διάστημα από 10 Οκτωβρίου 1986 έως 10 Οκτωβρίου 1996. Όμως συμπεριλήφθησαν όλοι οι ασθενείς που στρατολογήθηκαν μέχρι τις 12 Νοεμβρίου 1999.

Οι μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από κοινού με άλλους οργανισμούς όπως διάφορες φαρμακευτικές εταιρίες ή άλλα πολυκεντρικά προγράμματα (Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, Studies on Ocular Complications in AIDS research) δε συμπεριλήφθησαν, εκτός και αν η πλειονότητα των ασθενών, δηλαδή > 80% του στόχου εγγραφής, προερχόταν από την ACTG. Για την ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι ΤΚΔ αποτελεσματικότητας που σχεδιάστηκαν ως Φάσης II, II/III, και III. Μελέτες αναδρομικές, μη τυχαιοποιημένες, φαρμακοκινητικής, Φάσης I και Φάσης I/II δε συμπεριλήφθησαν, όπως και οι υπομελέτες (substudies) των κυρίων πρωτοκόλλων. Επίσης, οι μελέτες επιλέχθηκαν

άσχετα με το αν συνέκριναν ένα φάρμακο με εικονικό φάρμακο, διαφορετικές θεραπείες, ή διαφορετικές δοσολογίες από το ίδιο φάρμακο.

2.1.3 Επιλογή δεδομένων και μεταβλητών στις ΤΚΔ

Τα χαρακτηριστικά των μελετών που καταγράφηκαν ήταν το τελικό μέγεθος του δείγματος, ο στόχος εγγραφής (target accrual) ασθενών, ο πληθυσμός (ενήλικες ή παιδιά), ο τύπος της δοκιμής (κλινικό πεδίο: αντιρετροϊκή θεραπεία ή επιπλοκές της λοίμωξης από HIV, όπως ευκαιριακές λοιμώξεις και νευρολογικές επιπλοκές), ο σχεδιασμός της μελέτης (διπλά τυφλές [double-blind] σε σύγκριση με απλά τυφλές [single-blind] και χωρίς τυφλοποίηση [unblind, unmasked]) και ο τόπος όπου έγινε η διαχείριση των δεδομένων (φαρμακευτική βιομηχανία ή αλλού [είτε το κέντρο διαχείρισης δεδομένων της ACTG, ή κάποιο πανεπιστήμιο]).

Με βάση το ποσοστό εγγραφής ασθενών που επιτεύχθηκε τους πρώτους 3 μήνες ως προς το στόχο εγγραφής, έγινε ένας αδρός διαχωρισμός στις παρακάτω κατηγορίες (πρώιμη εγγραφή):

- α) υπερβολικά ταχεία εγγραφή ($> 50\%$ του στόχου εγγραφής είχε επιτευχθεί στους πρώτους 3 μήνες),
- β) ταχεία εγγραφή ($25-50\%$ του στόχου εγγραφής είχε επιτευχθεί στους πρώτους 3 μήνες),
- γ) μέτρια εγγραφή ($5-25\%$ του στόχου εγγραφής είχε επιτευχθεί στους πρώτους 3 μήνες) και
- δ) αργή εγγραφή ($\leq 5\%$ του στόχου εγγραφής είχε επιτευχθεί στους πρώτους 3 μήνες).

Αυτή η κατηγοριοποίηση δεν έλαβε υπόψη την αναμενόμενη συνολική διάρκεια εγγραφής ασθενών, γιατί αυτό δεν ήταν σαφές ή και δεν είχε διευκρινιστεί εκ των προτέρων (a priori) σε πολλά από τα πρωτόκολλα.

Για την περιγραφή της πολύ πρώιμης εγγραφής ασθενών χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι:

- α) ο αριθμός ασθενών που στρατολογήθηκαν τον πρώτο μήνα,
- β) ο αριθμός ασθενών που στρατολογήθηκαν το δεύτερο μήνα,
- γ) ο αριθμός ασθενών που στρατολογήθηκαν τους πρώτους 2 μήνες,
- δ) το κλάσμα των ασθενών που στρατολογήθηκαν τον 2^ο μήνα έναντι του 1^ο μήνα (επιτάχυνση),



ε) το κλάσμα των ασθενών που στρατολογήθηκαν τον 1^ο μήνα έναντι του συνολικού στόχου εγγραφής, και

ζ) το κλάσμα των ασθενών που στρατολογήθηκαν τους πρώτους 2 μήνες έναντι του συνολικού στόχου εγγραφής.

Για τον υπολογισμό του αριθμού ασθενών στρατολόγησης ανά μονάδα χρόνου για κάθε μελέτη χρησιμοποιήθηκαν οι επίσημες ημερομηνίες εισαγωγής (dates of study entry) των ασθενών. Ως έναρξη εγγραφής κάθε μελέτης θεωρήθηκε η ημερομηνία εισαγωγής του πρώτου ασθενή σε οποιοδήποτε από τα κλινικά κέντρα που συμμετείχαν. Στις πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, η στρατολόγηση ξεκινάει αναπόφευκτα σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και σε διαφορετικά κλινικά κέντρα. Οι παράμετροι της πρώιμης εγγραφής ασθενών αντικατοπτρίζουν και την αποδοτικότητα στη στρατολόγηση ασθενών με το άνοιγμα (εισαγωγή του 1^{ου} ασθενή) των κλινικών κέντρων και την αποδοτικότητα των κλινικών κέντρων για να αποφευχθούν ενδεχόμενες καθυστερήσεις σε σχέση με την έγκριση της μελέτης από την επιστημονική επιτροπή (institutional review board, IRB) του κάθε κέντρου. Στην ACTG, συνήθως η επιστημονική έγκριση ολοκληρώνεται ικανοποιητικά και τα κλινικά κέντρα ξεκινάνε περίπου την ίδια στιγμή, αλλά μπορεί και να υπάρχουν εξαιρέσεις και τέτοιες εξαιρέσεις μπορεί να είναι πιο συχνές σε άλλους τομείς ή άλλους οργανισμούς κλινικής έρευνας.

Για όλες τις μελέτες, καταγράφηκε η ημερομηνία ολοκλήρωσης της παρακολούθησης ασθενών, η ημερομηνία της τελικής δημοσίευσης και το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας της ανάλυσης όσον αφορά την κύρια έκβαση της μελέτης. Για τις μελέτες που συνέχισαν την παρακολούθηση των ασθενών μετά την κύρια ανάλυση και δημοσίευση, η ημερομηνία ολοκλήρωσης της παρακολούθησης ασθενών θεωρήθηκε η ημερομηνία της κύριας ανάλυσης. Όλα τα δεδομένα λογοκρίθηκαν (censored) στις 12 Νοεμβρίου του 1999. Οι μελέτες με μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($P \geq 0,05$) ή με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υπέρ της ομάδας ελέγχου ($P < 0,05$) χαρακτηρίστηκαν ως «αρνητικές». Οι μελέτες με στατιστικά αποτελέσματα υπέρ της πειραματικής ομάδας ($P < 0,05$) χαρακτηρίστηκαν ως «θετικές». Οι χαρακτηρισμοί αυτοί σε άμεση μετάφραση από την αγγλική ορολογία δεν θα πρέπει να θεωρηθούν ως «καλές» ή «κακές» μελέτες. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι χαρακτηρισμοί αυτοί είναι καθαρά συμβατικοί που αναφέρονται μόνο στη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων και δεν αντικατοπτρίζουν την αξία ή ποιότητα των μελετών.

2.1.4 Δεδομένα για την ανάλυση όλου του πολυκεντρικού κλινικού οργανισμού

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα πάνω στην εγγραφή ασθενών σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν στο διάστημα από 10 Οκτωβρίου 1986 μέχρι 12 Νοεμβρίου 1999. Όλες οι κλινικές μελέτες της ACTG λήφθηκαν υπόψη, ανεξαρτήτως σχεδιασμού (τυχαιοποιημένες και μη τυχαιοποιημένες μελέτες όλων των κλινικών φάσεων [I-IV]).

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι ημερομηνίες εισαγωγής ασθενών στις μελέτες. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε 2 βάσεις δεδομένων: η μία περιείχε όλες τις μελέτες της ACTG και η άλλη δε συμπεριλάμβανε τις υπομελέτες των κύριων μελετών. Συνήθως, οι υπομελέτες περιείχαν μόνο κάποιες υποομάδες των ίδιων ασθενών που συμμετείχαν στις κύριες μελέτες, οπότε ο αποκλεισμός τους ίσως δίνει μια πιο αντικειμενική εικόνα. Σε μερικές μελέτες, η ACTG είχε συνεργαστεί και με άλλους πολυκεντρικούς οργανισμούς, όπως η Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). Συνήθως, σ' αυτές τις περιπτώσεις μόνο δεδομένα των ασθενών που συμμετείχαν στα κέντρα της ACTG ήταν διαθέσιμα.



2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.2.1 Ανάλυση των ΤΚΔ

Για την περιγραφή των χαρακτηριστικών στρατολόγησης χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικά στοιχεία των κατανομών (μέσος όρος, διάμεσος, λοξότητα [skewness] και κορυφές [peak]) και ιστογράμματα του ποσοστού των ασθενών που στρατολογήθηκαν κάθε μήνα ως προς τον αρχικό στόχο εγγραφής. Η σχέση των χαρακτηριστικών πρώιμης εγγραφής ασθενών με την ικανότητα μιας μελέτης να φτάσει στο στόχο εγγραφής της εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία χ^2 με συνυπολογισμό τάσης. Επίσης συγκρίθηκε το τελικό ποσοστό του στόχου εγγραφής μεταξύ των παραπάνω χαρακτηριστικών εγγραφής ασθενών (αργή, μέτρια, ταχεία, πολύ ταχεία) χρησιμοποιώντας τη μη-παραμετρική ανάλυση διακύμανσης κατά *Kruskal-Wallis*.

Οι μη-παραμετρικοί συντελεστές συσχέτισης *Spearman* εκτιμήθηκαν για τη σχέση μεταξύ των παραμέτρων πολύ πρώιμης εγγραφής ασθενών και του συνολικού τελικού δείγματος ή του συνολικού υπόλοιπου δείγματος. Το συνολικό τελικό δείγμα συμπεριλαμβάνει και την πολύ πρώιμη εγγραφή ασθενών, ενώ το συνολικό υπόλοιπο δείγμα δεν τη συμπεριλαμβάνει. Η συσχέτιση μεταξύ της πολύ πρώιμης εγγραφής ασθενών και του υπόλοιπου δείγματος είναι μεθοδολογικά πιο αυστηρή. Εξετάστηκαν και οι αναλύσεις κατά υποομάδες ανάλογα με τον πληθυσμό (ενήλικες ή παιδιά), τον τύπο της μελέτης (αντιρετροϊκή ή επιλοκές [ευκαιριακές λοιμώξεις και νευρολογικές επιλοκές]) και το σχεδιασμό της μελέτης (διπλά τυφλή σε σύγκριση με απλά τυφλή ή χωρίς τυφλοποίηση). Επίσης το μέσο ποσοστό του στόχου εγγραφής που επιτεύχθηκε συγκρίθηκε μέσα σ' αυτές τις υποομάδες.

2.2.2 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής στη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων

Διερευνήθηκε αν οι μελέτες με πιο ταχεία πρώιμη εγγραφή ασθενών ήταν πιο πιθανό να καταλήξουν με 1) στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υπέρ οποιασδήποτε ομάδας ή 2) «θετικά» αποτελέσματα, όπως ορίστηκαν παραπάνω. Κάθε παράμετρος πρώιμης εγγραφής εξετάστηκε σε ένα μονοπαραγοντικό λογαριθμιστικό (logistic) μοντέλο (86) σε σχέση με κάθε μία από τις 2 παραπάνω εκβάσεις. Λογαριθμικοί μετασχηματισμοί των παραμέτρων πρώιμης εγγραφής χρησιμοποιήθηκαν όταν είχαν καλύτερη προσαρμογή από τις απόλυτες τιμές. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν

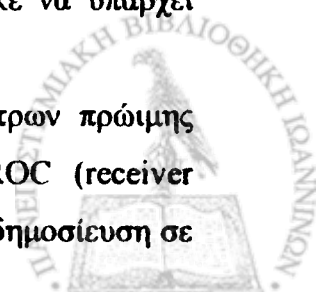
λογαριθμιστικά μοντέλα συνυπολογίζοντας το στόχο εγγραφής. Επίσης, συγκρίθηκε η μέση αναλογία του στόχου εγγραφής που τελικά επιτεύχθηκε (τελικός αριθμός εγγραφής ασθενών / στόχο εγγραφής) σε μελέτες με στατιστικά σημαντικά και στατιστικά μη-σημαντικά αποτελέσματα όπως και σε μελέτες με «θετικά» και με «αρνητικά» αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας τη μη-παραμετρική δοκιμασία κατά *Mann-Whitney*.

2.2.3 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής στο χρόνο από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση της ΤΚΔ

Εκτιμήθηκε εάν οι παράμετροι της πρώιμης εγγραφής μπορούν να προβλέψουν το χρόνο που χρειάζεται από την έναρξη της μελέτης μέχρι την ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών, από την ολοκλήρωση της παρακολούθησης μέχρι τη δημοσίευση και από την έναρξη της μελέτης μέχρι τη δημοσίευση, χρησιμοποιώντας μοντέλα *Cox* (μοντέλα αναλογικών κινδύνων, ανάλυση επιβίωσης). Για να διαπιστωθεί ότι δεν παραβιάζονται οι υποθέσεις των αναλογικών κινδύνων, δημιουργήθηκαν γραφήματα *Kaplan-Meier* με τα τεταρτημόρια της κάθε παραμέτρου πρώιμης εγγραφής (87). Εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά (multivariate) μοντέλα *Cox* συνυπολογίζοντας και άλλα χαρακτηριστικά των μελετών που φάνηκαν να είναι σημαντικοί παράγοντες που προσδιορίζουν το χρόνο μέχρι την ολοκλήρωση και το χρόνο μέχρι τη δημοσίευση της μελέτης, όταν εξετάστηκαν σε μονοπαραγοντικά μοντέλα. Τα τελικά μοντέλα επιλέχτηκαν με τη μέθοδο της σταδιακής εισαγωγής μεταβλητών (stepwise forward selection) σύμφωνα με το κριτήριο του λόγου πιθανοφάνειας (likelihood ratio criteria). Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα παρουσιάστηκαν επίσης με γραφήματα *Kaplan-Meier* χρησιμοποιώντας συνδυασμούς των ανεξάρτητων επεξηγηματικών μεταβλητών.

Επιπλέον εξετάστηκε εάν το ημερολογιακό έτος έναρξης ή ολοκλήρωσης της μελέτης ήταν ένας σημαντικός παράγοντας που επηρέαζε το χρονικό διάστημα που χρειάζεται από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση ή τη δημοσίευση ή το χρόνο από την ολοκλήρωση της μελέτης μέχρι τη δημοσίευση, αλλά δε φάνηκε να υπάρχει καμία σημαντική σχέση.

Για να απεικονιστεί η προγνωστική ικανότητα των παραμέτρων πρώιμης εγγραφής ασθενών, εφαρμόστηκε η ανάλυση με τις καμπύλες ROC (receiver operating characteristic) χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες εκβάσεις: α) δημοσίευση σε



λιγότερο από 4 χρόνια από την έναρξη στρατολόγησης και β) ολοκλήρωση σε λιγότερο από 2 χρόνια από την έναρξη της στρατολόγησης. Εκτιμήθηκε η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC [area under the curve]) για κάθε περίπτωση. Ως αποτελέσματα αναφέρονται επίσης αντιπροσωπευτικά ζεύγη ευαισθησίας και ειδικότητας διαφόρων τιμών των παραμέτρων πρώιμης εγγραφής.

Επίσης, για τις αναλύσεις του χρόνου που χρειάζεται μέχρι την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση, αποκλείστηκαν οι μελέτες που είχαν θεωρηθεί ως πρόωρα αποτυχημένα πρωτόκολλα (early failures), δηλαδή οι μελέτες που εγκαταλείφθηκαν νωρίς από τους ερευνητές τους λόγω ματαιότητας (futility), επειδή λιγότεροι από 20 ασθενείς (συνήθως λιγότεροι από 6) είχαν στρατολογηθεί ύστερα από αρκετούς μήνες προσπαθειών. Αυτές οι μελέτες αποκλείστηκαν, επειδή η εγκατάλειψη δεν σήμαινε και ολοκλήρωση, ενώ εννοείται επίσης ότι οι μελέτες αυτές δε θα δημοσιεύονταν ποτέ.

2.2.4 Ανάλυση της εγγραφής ασθενών σε ένα πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό

2.2.4.1 Εποχική επίδραση στην εγγραφή ασθενών και στην έναρξη μελετών

Πρωταρχικά, εξετάστηκε εάν υπάρχει εποχικότητα που επιδρά στη στρατολόγηση ασθενών και στην έναρξη των νέων μελετών χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 . Από την αρχή της χρονιάς του 1987 μέχρι και το τέλος του 1998, συνοψίστηκε με ιστογράμματα ο αριθμός ασθενών που εγράφησαν κάθε μήνα και ο αριθμός μελετών που ξεκίνησαν κάθε μήνα.

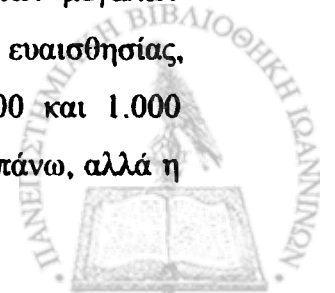
2.2.4.2 Υποψήφιοι παράγοντες που προβλέπουν την εξέλιξη της εγγραφής ασθενών μέσα στο χρόνο

Εκτιμήθηκε εάν η συνολική εγγραφή ασθενών θα μπορούσε να επηρεαστεί από τις παρακάτω παραμέτρους:

1. *Χρόνια τάση* (time trend)– ύστερα από την εξέταση των δεδομένων φάνηκε να υπάρχει μία γραμμική τάση με αύξουσα τρίμηνη εγγραφή ασθενών στο χρόνο. Εναλλακτικοί μετασχηματισμοί (όπως ο λογάριθμος) δοκιμάστηκαν, αλλά η εφαρμογή του μοντέλου δε βελτιώθηκε.
2. *Η επίδραση του «αρχικού ξεκινήματος» του οργανισμού* - όταν πρωτοϊδρύεται ένας πολυκεντρικός οργανισμός κλινικών μελετών αναμένεται η συνολική εγγραφή των ασθενών του να πάρει κάποιο χρονικό διάστημα για να φθάσει σε κάποιο

λειτουργικό επίπεδο. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή τα κέντρα δεν αποκτούν την απαραίτητη πιστοποίηση συμμετοχής την ίδια χρονική στιγμή και επίσης επειδή χρειάζεται και κάποιος χρόνος για να ξεκινήσει ένας σημαντικός αριθμός μελετών. Ύστερα από την εξέταση των δεδομένων φάνηκε ότι αυτή η πρώιμη επίδραση θα μπορούσε να περιγραφεί στο μοντέλο με μία διακριτή μεταβλητή, όπου ως δείκτης ήταν τα 3 πρώτα τρίμηνα (9 μήνες).

3. *Εποχική επίδραση* – χρησιμοποιήθηκαν κατηγορικές μεταβλητές, όπου ο χειμώνας ήταν η εποχή αναφοράς, δηλαδή η εγγραφή ασθενών σε κάθε μία από τις άλλες εποχές συγκρίθηκε με την εγγραφή ασθενών το χειμώνα (Δεκέμβριος, Ιανουάριος, Φεβρουάριος).
4. *Η επίδραση από την έναρξη μεγάλων μελετών* – οι μεγάλες μελέτες δίνουν μία ώθηση στη συνολική εγγραφή ασθενών ενός οργανισμού κλινικών μελετών λόγω των υπερβολικών απαιτήσεων πάνω στη στρατολόγηση ασθενών. Ο ορισμός για το τι αποτελεί «μεγάλη» μελέτη είναι σχετικός και ακολουθεί προηγούμενες συμβάσεις που έχουν προταθεί (88,89) θέτοντας ως αδρό όριο τους 1.000 ασθενείς. Εδώ εκ των προτέρων θεωρήθηκαν όλες οι μελέτες της ACTG με στόχο εγγραφής πάνω από 1.000 ασθενείς, όπου μία «δεξαμενή» επιπολασμού ήταν ήδη διαθέσιμη με την έναρξη μίας μελέτης. Γενικώς, δε συμπεριλήφθηκαν προοπτικές μελέτες που ερευνούσαν την περιγεννητική μεταβίβαση του HIV (η «δεξαμενή επιπολασμού» των εγκύων γυναικών που είναι μολυσμένες με HIV είναι μικρή). Η επίδραση των μεγάλων μελετών περιγράφηκε στο μοντέλο δίνοντας διάφορα βάρη που επισημαίνουν τη μεγαλύτερη εγγραφή ασθενών στα πρώτα τρίμηνα διεξαγωγής μιας μεγάλης μελέτης. Ειδικότερα, για μελέτες με στόχο εγγραφής πάνω από 1.000 ασθενείς, ορίστηκε το βάρος $\frac{1}{2}$ για το πρώτο τρίμηνο έναρξής τους, 1 για το επόμενο τρίμηνο και $\frac{1}{2}$ για το τρίτο τρίμηνο. Δόθηκε βάρος μόνο στα πρώτα 3 τρίμηνα, γιατί τότε φάνηκε να είναι πιο «ενεργή» η επίδραση των μεγάλων μελετών. Επίσης, από τα δεδομένα φάνηκε ότι κατά μέσο όρο οι μεγάλες μελέτες έτειναν να έχουν την κορύφωση του ρυθμού εγγραφών κατά το δεύτερο τρίμηνο από την έναρξή τους (90). Η συνολική επίδραση των μεγάλων μελετών υπολογίστηκε με το άθροισμα των αντίστοιχων βαρών των μεγάλων μελετών που ήταν «εν ενεργεία» στο κάθε τρίμηνο. Σε ανάλυση ευαισθησίας, λήφθηκαν υπόψη και οι μελέτες με στόχο εγγραφής μεταξύ 500 και 1.000 ασθενών, δίνοντας τα μισά βάρη από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω, αλλά η προσαρμογή του μοντέλου δε βελτιώθηκε.



5. Ο αριθμός μελετών που ξεκινάει κάθε τρίμηνο – η πλειοψηφία των μελετών που ξεκινάει στην ACTG έχουν λιγότερους από 1.000 (ή και 500) ασθενείς. Για τέτοιες μελέτες, η χαρακτηριστική περίοδος στρατολόγησης ασθενών είναι μικρή (σε πολλές περιπτώσεις μικρότερη από 6 μήνες). Για να ληφθεί αυτό υπόψη, θεωρήθηκε ως παράγοντας ο αριθμός των μελετών που ξεκινάει σε κάθε τρίμηνο. Επίσης, εφαρμόστηκε ανάλυση ευαισθησίας όπου ως ένας ακόμη παράγοντας θεωρήθηκε ο αριθμός μελετών που ξεκινάει στο επόμενο τρίμηνο, αλλά η προσαρμογή του μοντέλου δε βελτιώθηκε, οπότε εδώ λήφθηκε υπόψη μόνο το τρέχον τρίμηνο που ξεκίνησαν οι μελέτες.

2.2.4.3 Ανάλυση χρονοσειρών

Η μελέτη των χρονοσειρών ξεκινά από την αποδόμησή (decomposition) τους σε επιμέρους προγνωστικές συνιστώσες, όπως έγινε και παραπάνω. Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων στο χρόνο. Αυτή η συσχέτιση περιγράφεται με τους συντελεστές αυτοσυσχέτισης k τάξης ή συντελεστές αυτοσυσχέτισης k υστέρησης, όπου k είναι η απόσταση μεταξύ των μετρήσεων. Για την ανάλυση αυτών των αυτοσυσχετίσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί το συσχετόγραμμα που δείχνει διαγραμματικά το μέγεθος των συντελεστών αυτοσυσχέτισης ως συνάρτηση της υστέρησης k (91). Συγκεκριμένα για τα δικά μας δεδομένα, ύστερα από την αφαίρεση της γραμμικής χρονιας τάσης και την εξέταση των συσχετογραμμμάτων διαπιστώθηκε ότι ένα μοντέλο με συντελεστή αυτοσυσχέτισης πρώτης τάξης ήταν το πλέον κατάλληλο. Επιπλέον, έγινε ξεχωριστή διόρθωση στο μοντέλο για την εποχικότητα, το «αρχικό ξεκίνημα» του οργανισμού, την επίδραση από τις μεγάλες μελέτες και τον αριθμό των καινούργιων μελετών που ξεκινάει κάθε τρίμηνο, για να εξεταστεί εάν μεταβάλλονταν η σημαντικότητα και το μέγεθος της αυτοσυσχέτισης. Στο τέλος, εφαρμόστηκε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο με όλους τους παραπάνω παράγοντες μαζί και με την επίδραση της αυτοσυσχέτισης πρώτης τάξης.

2.2.4.4 Εκπαίδευση μοντέλου και πρόβλεψη

Από το πολυπαραγοντικό μοντέλο αυτοσυσχέτισης πρώτης τάξης με τις παραπάνω παραμέτρους δημιουργήθηκε ένα μοντέλο εκπαίδευσης βασισμένο στα πρώτα 32 τρίμηνα εγγραφής ασθενών και χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη των επόμενων 21 τριμήνων εγγραφής ασθενών. Για όλες τις παραπάνω αναλύσεις

χρονοσειρών χρησιμοποιήθηκαν γραφήματα με την προβλεπόμενη και παρατηρούμενη τριμηνιαία εγγραφή ασθενών ως συνάρτηση του χρόνου. Επίσης, υπολογίστηκαν και οι απόλυτες και οι σχετικές διαφορές μεταξύ προβλεπόμενης και παρατηρούμενης εγγραφής ασθενών.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν στο στατιστικό πακέτο SPSS. Τα αναφερόμενα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα.



2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.1 Επιλογή των ΤΚΔ

Συνολικά 324 κλινικές μελέτες, από τις οποίες οι 96 ήταν ΤΚΔ, ξεκίνησαν από την ACTG μέσα στο διάστημα 10 Οκτωβρίου 1986 – 10 Οκτωβρίου 1996. Από αυτές αποκλείστηκαν 33 μελέτες (συμπεριλαμβάνοντας 19 ΤΚΔ), οι οποίες έγιναν με σημαντική συνεισφορά ασθενών από άλλους πολυκεντρικούς οργανισμούς και όπου δεν υπήρχαν διαθέσιμες οι ημερομηνίες εγγραφής αυτών των ασθενών στη βάση δεδομένων μας. Στη διάρκεια αυτής της δεκαετίας ξεκίνησαν 77 ΤΚΔ αποτελεσματικότητας με συνολική εγγραφή 28.992 ασθενών μέχρι τις 12 Νοεμβρίου 1999. Από αυτές, οι 74 διεξήχθησαν μόνο από την ACTG, ενώ στις άλλες 3 μελέτες υπήρξε μικρή συνεισφορά από άλλους οργανισμούς. Μόνο μία μελέτη εξακολούθησε να είναι ανοιχτή στις 12 Νοεμβρίου 1999. Όμως ύστερα από 57 μήνες αυτή η μελέτη είχε στρατολογήσει μόνο το 56% του στόχου εγγραφής της και πολύ λίγοι ασθενείς στρατολογήθηκαν κατά τους τελευταίους μήνες.

2.3.2 Περιγραφή της εγγραφής των ασθενών στις ΤΚΔ

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις 77 μελέτες αποτελεσματικότητας, ο διάμεσος χρόνος εγγραφής κυμαίνονταν από 0,5 μήνα μέχρι 25,5 μήνες και η συνολική διάρκεια στρατολόγησης από 2 μέχρι 57 μήνες. Από τις 77 μελέτες, οι 23 μελέτες παρουσίασαν σημαντική δεξιά λοξότητα και οι 7 μελέτες παρουσίασαν σημαντική αριστερή λοξότητα. Η κορυφή παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 6 μήνες σε 41 από τις 77 μελέτες.

Συγκεκριμένα, οι μελέτες με στόχο εγγραφής ή τελικό μέγεθος δείγματος πάνω από 500 ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες παρουσίασαν σημαντική δεξιά λοξότητα εκτός από τις ACTG 076 (92), ACTG 081 (93), ACTG 155 (94) και ACTG 185 (95), όπου αυτές παρουσίασαν σημαντική αριστερή λοξότητα. Η ACTG 076 (92) και η ACTG 185 (95) ήταν και οι δύο μελέτες πάνω στην περιγεννητική μεταβίβαση του HIV από τη μητέρα στο νεογνό και θα είχαν εξαρτηθεί από τη διαθεσιμότητα καινούργιων περιστατικών από έγκυες γυναίκες μολυσμένες με HIV. Οι άλλες δύο μελέτες που είχαν αριστερή λοξότητα (μία μελέτη πάνω σε προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis carinii* [93] και μία πάνω σε αντιρετροϊκή θεραπεία [94]), παρουσίασαν κάποια επιτάχυνση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Παράμετροι εγγραφής ασθενών σε μελέτες με σχεδιασμένο (target) ή τελικό (actual) μέγεθος δείγματος πάνω από 500 ασθενείς.

Πρωτόκολλο ACTG	Τελικό μέγεθος δείγματος		Σχεδιασμένο μέγεθος δείγματος	M.O. (T.A.)	Διάρκεια		Συνολική διάρκεια		Σημαντική λοξότητα	«Συνολική» κορυφή*		Κορυφή τους πρώτους 6 μήνες (αναλογία ως προς τη «συνολική» κορυφή)
	N	N			μήνες	μήνες	μήνες	μήνες		μήνες	μήνες	
002	575	482	5,79 (3,15)	5,7	12	-	6, [5]	6 (1,00)				
016	716	538	10,53 (5,90)	10,0	21	-	10, 21, [4]	4 (0,94)				
019	3236	3200	11,84 (6,98)	12,2	25	+	(δεξιά)	5 (0,60)				
036	193	538	7,67 (4,00)	7,0	17	+	(δεξιά)	6 (1,00)				
076	1039	1496	19,29 (8,95)	19,3	35	+	(αριστερά)	3 (0,57)				
081	843	600	7,83 (3,81)	8,0	13	+	(αριστερά)	5 (0,60)				
118	615	660	8,47 (5,45)	7,9	18	-	4, [2]	4 (1,00)				
152	839	819	13,57 (6,32)	13,1	25	-	13, [11]	6 (0,69)				
155	1001	750	5,60 (1,83)	6,0	8	+	(αριστερά)	6 (0,48)				
175	2495	2100	4,58 (2,04)	4,5	10	+	(δεξιά)	5 (1,00)				
185	1039	1600	25,60 (9,97)	25,5	42	+	(αριστερά)	4 (0,27)				
193	1314	1292	11,66 (8,91)	11,0	29	+	(δεξιά)	2 (1,00)				
196	1216	1100	4,62 (2,32)	4,7	10	-	7	4 (0,73)				
204	1227	1200	9,08 (6,26)	8,6	22	+	(δεξιά)	2 (1,00)				
254	383	690	13,96 (12,99)	8,7	57	+	(δεξιά)	4 (1,00)				
261	549	471	6,82 (4,00)	6,4	16	+	(δεξιά)	5 (1,00)				
277	857	700	3,01 (2,00)	2,6	7	-	1	1 (1,00)				
300	649	740	9,61 (6,11)	8,8	24	+	(δεξιά)	4 (1,00)				
320	1178	1750	3,94 (2,82)	3,1	13	+	(δεξιά)	2 (1,00)				
981	428	500	10,10 (5,93)	9,2	46	+	(δεξιά)	5 (1,00)				

ACTG: AIDS Clinical Trials Group; M.O.: Μέσος όρος, T.A.: Τυπική απόκλιση

* μέσα στην αγκύλη παρουσιάζονται οι μήνες που είχαν εγγραφη ασθενών $\geq 90\%$ της εγγραφής ασθενών κατά τον κορυφαίο μήνα. Επίσης η «συνολική» κορυφή σημαίνει η κορυφή για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

στη διάρκεια της εξέλιξής τους. Η κατανομή ήταν μονοκόρυφη σε όλες τις μελέτες εκτός από δύο (μία δικόρυφη και μία τρικόρυφη μελέτη).

Στις περισσότερες μελέτες, ο κορυφαίος μήνας εγγραφής είτε βρισκόταν μέσα στους πρώτους 6 μήνες, είτε δε διέφερε πολύ από την κορυφαία μηνιαία εγγραφή που καταγράφηκε μέσα στους πρώτους 6 μήνες. Μερικές εξαιρέσεις παρουσιάστηκαν, κατά κύριο λόγο σε μελέτες περιγεννητικής μεταβίβασης (ACTG 076 και ACTG 185) και επίσης στις ACTG 019 (96), ACTG 081 (93) και ACTG 155 (94).

2.3.3 Σχέση των χαρακτηριστικών εγγραφής ασθενών με το τελικό ποσοστό του στόχου εγγραφής

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η σχέση των χαρακτηριστικών εγγραφής ασθενών με το τελικό ποσοστό του στόχου εγγραφής που επιτεύχθηκε. Είναι φανερό πως όσο ταχύτερη ήταν η πρώιμη εγγραφή τόσο πιο πιθανό ήταν να φτάσει (ή να ξεπεράσει) μία μελέτη το στόχο εγγραφής της ($P < 0,001$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Η σχέση μεταξύ της πρώιμης εγγραφής ασθενών και του τελικού ποσοστού του σχεδιασμένου μεγέθους δείγματος

Πρώιμη εγγραφή	Επίτευξη στόχου εγγραφής			% του στόχου εγγραφής που τελικά επιτεύχθηκε				
	n/N	(%)	P*	M.O.	(T.A.)	Διάμεσος	(ETE)	P†
Αργή	4/20	(20,0)	<0,001	0,53	(0,40)	0,64	(0,83)	<0,001
Μέτρια	15/35	(42,9)		0,89	(0,30)	0,93	(0,37)	
Ταχεία	11/14	(78,6)		1,02	(0,20)	1,08	(0,22)	
Πολύ ταχεία	7/8	(87,5)		1,03	(0,18)	1,06	(0,13)	

M.O.: Μέσος όρος, T.A.: Τυπική απόκλιση, ETE: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

* δοκιμασία χ^2 με συνυπολογισμό τάσης

† δοκιμασία κατά *Kruskall-Wallis*

Όλες οι μελέτες με πολύ ταχεία πρώιμη έγγραφη έφθασαν στο στόχο τους (88%), με μια μόνο εξαίρεση (ACTG 333). Αυτή η μελέτη περιορίστηκε σε ασθενείς που έπαιρναν ένα παλιό σκεύασμα σεκουϊναβίρης και τους προσέφερε την επιλογή να αλλάξουν θεραπεία σε ένα νεότερο σκεύασμα ή άλλα νεώτερα καινούργια φάρμακα. Επειδή οι ασθενείς που έπαιρναν το παλιό σκεύασμα ήταν άμεσα πρόθυμοι να αλλάξουν σε καλύτερες επιλογές φαρμάκων, οι περισσότεροι ασθενείς στρατολογήθηκαν τους πρώτους 3 μήνες, οπότε η «δεξαμενή» των διαθέσιμων

ασθενών που θα άλλαζαν θεραπεία εκκενώθηκε γρήγορα χωρίς να υπάρχει ανάλογη συνέχεια στις εγγραφές μετά τους πρώτους 3 μήνες.

Αντιθέτως, μόνο 4 από τις 20 (20%) μελέτες αποτελεσματικότητας με αργή πρώιμη εγγραφή έφτασαν τελικά στο στόχο εγγραφής τους. Από αυτές τις 4 μελέτες, οι 2 στόχευαν σε παιδιατρικό πληθυσμό και οι άλλες 2 έψαχναν να στρατολογήσουν ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα με ευκαιριακές λοιμώξεις. Από τις 20 ΤΚΔ με αργή πρώιμη εγγραφή, οι 13 (65%) στρατολόγησαν ασθενείς για πάνω από 1 χρόνο και οι 10 (50%) για πάνω από 2 χρόνια.

Το μέσο τελικό ποσοστό του στόχου εγγραφής διέφερε σημαντικά ανάλογα με την πρώιμη εγγραφή ασθενών ($P < 0,001$). Κατά μέσο όρο, οι μελέτες με ταχεία ή πολύ ταχεία εγγραφή τελικά έφτασαν πολύ πιο κοντά στο στόχο εγγραφής απ' ότι οι μελέτες με μέτρια ή αργή εγγραφή (102% ή 103% έναντι 89% ή 53%, αντίστοιχα, Πίνακας 2).

Στα παρακάτω γραφήματα (Γράφημα 1), παρουσιάζονται οι τροχιές του αθροιστικού ποσοστού του στόχου εγγραφής ως συνάρτηση του χρόνου από την έναρξη κάθε μελέτης. Για την ευκρινέστερη παρουσίαση των τροχιών στις συγκεκριμένες μελέτες, τα γραφήματα έχουν κατηγοριοποιηθεί σε μελέτες με στόχο εγγραφής < 200 ασθενείς (32 μελέτες), 200-500 ασθενείς (27 μελέτες) και ≥ 500 ασθενείς (18 μελέτες).

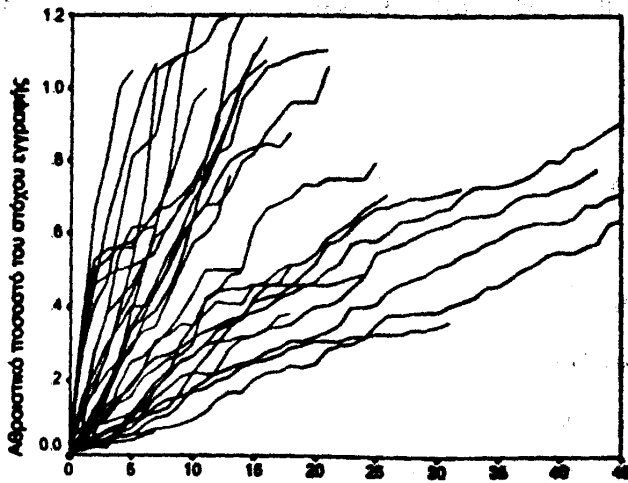
Τα γραφήματα δείχνουν στις περισσότερες περιπτώσεις ότι ο αρχικός ρυθμός εγγραφής προσδιόριζε και το μετέπειτα ρυθμό εγγραφής σε κάθε μελέτη ανεξάρτητα από τον απόλυτο αριθμό του στόχου εγγραφής. Όλες οι μελέτες που ύστερα από 10 μήνες είχαν στρατολογήσει λιγότερο από 30% του στόχου εγγραφής τους, δεν μπόρεσαν τελικά ποτέ να τον φτάσουν. Καμία μελέτη δε φάνηκε να έχει ιδιαίτερη επιτάχυνση στρατολόγησης με τη πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, υπήρχαν 48 (62%) μελέτες που κατάφεραν να φτάσουν σε $\geq 80\%$ του στόχου εγγραφής και 16 (21%) μελέτες που έφτασαν μεταξύ 50% και 80% του στόχου εγγραφής.

Κατά τη διεξαγωγή τους, δεκατρείς μελέτες δεν κατάφεραν να φτάσουν ούτε καν στο μισό του στόχου εγγραφής τους. Μολονότι, πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρέασαν αυτήν τη σχετική αποτυχία στρατολόγησης σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες, οι κύριοι λόγοι είναι οι ακόλουθοι: οι 5 μελέτες εστιάζονταν πάνω σε σύνδρομο που μπορεί να ήταν σχετικά δύσκολο να βρεθούν ασθενείς για εγγραφή (όπως τοξοπλάσμωση, νευροσύφιλη, περιφερική νευροπάθεια, σύνδρομο άνοιας [2 μελέτες]), οι 3 μελέτες είχαν κριτήρια επιλογής ασθενών που μπορεί να ήταν πολύ

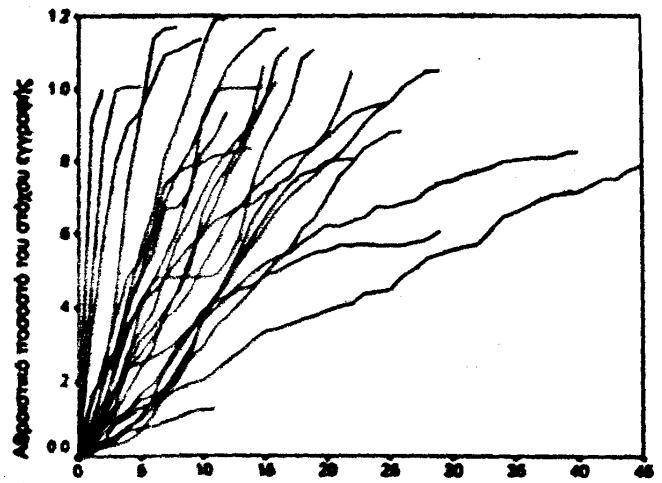
ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Οι τροχιές του αθροιστικού ποσοστού του στόχου εγγραφής ως συνάρτηση του χρόνου από την έναρξη της μελέτης. Οι μελέτες είναι ομαδοποιημένες ανάλογα με το στόχο εγγραφής (κάτω από 200, από 200 μέχρι 500 και πάνω από ή ίσο με 500 ασθενείς). Κάθε τροχιά αντιστοιχεί σε μια μελέτη.

Στόχος < 200 (32 μελέτες)

Στόχος 200 – 500 (27 μελέτες)

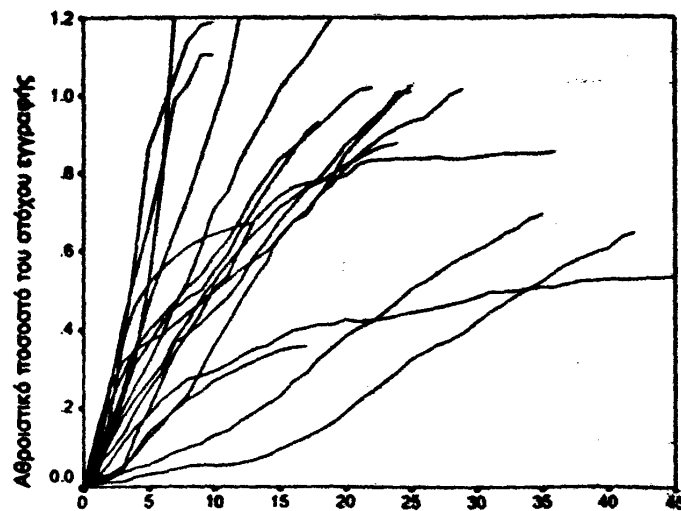


Μήνες εγγραφής ασθενών



Μήνες εγγραφής ασθενών

Στόχος ≥ 500 (18 μελέτες)



Μήνες εγγραφής ασθενών



περιοριστικά δεδομένου του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος (αποτυχία σε θεραπεία για πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, ιστορικό αιμορροφιλίας, παιδιά με μόνο ήπια ή μέτρια συμπτώματα από HIV λοίμωξη), η μία μελέτη είχε πολύ αυστηρά κριτήρια επιλογής και επίσης περιορίστηκε σε ασθενείς που ήδη είχαν λάβει μέρος σ' ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο, μία μελέτη διακόπηκε νωρίς λόγω μεγαλύτερης θνησιμότητας από την πειραματική παρέμβαση και για 3 μελέτες οι πειραματικές θεραπείες θεωρήθηκαν γρήγορα ξεπερασμένες λόγω της γρήγορης εξέλιξης που παρατηρήθηκε στο χώρο της αντιρετροϊκής θεραπευτικής.

2.3.4 Σχέση της πολύ πρώιμης και της τελικής εγγραφής ασθενών

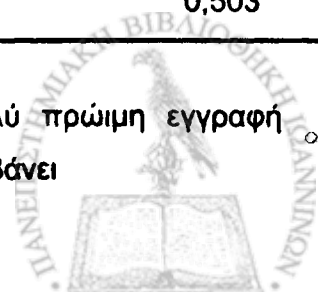
Στον Πίνακα 3, παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων της πολύ πρώιμης και της τελικής εγγραφής ασθενών. Η στρατολόγηση κατά τον πρώτο ή έστω τους πρώτους 2 μήνες συσχετιζόταν σημαντικά με την ικανότητα μίας μελέτης να στρατολογήσει ασθενείς και να φτάσει στο στόχο εγγραφής της. Επίσης, η επιτάχυνση της στρατολόγησης κατά τους 2 πρώτους μήνες (η αναλογία του 2^{ου} ως προς τον 1^ο μήνα) σχετιζόταν σημαντικά με την τελική εγγραφή. Όσο πιο πολλοί ασθενείς στρατολογήθηκαν τους 2 πρώτους μήνες, τόσο μεγαλύτερη η απόλυτη εγγραφή και το τελικό ποσοστό του στόχου εγγραφής που μπόρεσε να επιτύχει μια μελέτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Συντελεστές συσχέτισης κατά Spearman μεταξύ πολύ πρώιμης εγγραφής και τελικής εγγραφής ασθενών

Παράμετροι πολύ πρώιμης εγγραφής ασθενών	Συνολική τελική § στρατολόγηση		Συνολική υπόλοιπη § στρατολόγηση	
	Απόλυτη εγγραφή	% του στόχου εγγραφής	Απόλυτη εγγραφή	% του υπόλοιπου στόχου εγγραφής
Εγγραφή τον 1 ^ο μήνα	0,601 *	0,471 *	0,536 *	0,460 *
Εγγραφή τον 2 ^ο μήνα	0,751 *	0,516 *	0,600 *	0,503 *
Εγγραφή τους 2 πρώτους μήνες	0,699 *	0,526 *	0,533 *	0,508 *
2 ^{ος} /1 ^{ος} μήνας εγγραφής	0,507 *	0,265 †	0,513 *	0,259 †
1 ^{ος} μήνας / στόχο εγγραφής	-0,040	0,374 †	-0,107	0,360 †
1 ^ο + 2 ^ο μήνες / στόχο εγγραφής	0,152	0,517 *	-0,007	0,503 *

* $P < 0,001$, † $0,001 \leq P < 0,05$

§ Η συνολική τελική στρατολόγηση συμπεριλαμβάνει και την πολύ πρώιμη εγγραφή ασθενών, ενώ η συνολική υπόλοιπη στρατολόγηση δεν τη συμπεριλαμβάνει



ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Συντελεστές συσχέτισης κατά Spearman των παραμέτρων πρώιμης εγγραφής με το ποσοστό του υπόλοιπου στόχου εγγραφής σε διάφορες υπο-ομάδες

Παράμετροι πολύ πρώιμης εγγραφής ασθενών	Παιδιατρικές μελέτες	Μελέτες ενηλίκων	Επιπλοκές του HIV	Αντιρετροϊκή θεραπεία	Απλά τυφλές ή Διπλά τυφλές χωρίς τυφλοποίηση	
	n = 16	n = 61	n = 39	n = 38	n = 48	n = 29
Εγγραφή τον 1 ^ο μήνα	0,091	0,539 *	0,623 *	0,178	0,384 †	0,531 †
Εγγραφή τον 2 ^ο μήνα	0,103	0,576 *	0,454 †	0,328 †	0,384 †	0,689 *
Εγγραφή τους 2 πρώτους μήνες	0,155	0,571 *	0,582 *	0,276	0,431 †	0,578 †
2 ^{ος} /1 ^{ος} μήνας εγγραφής	0,169	0,274 †	0,113	0,400 †	0,166	0,425 †
1 ^{ος} μήνας / στόχος εγγραφής	0,275	0,410 †	0,515 †	0,127	0,339 †	0,373 †
1 ^{ος} +2 ^{ος} μήνες / στόχος εγγραφής	0,418	0,538 *	0,627 *	0,266	0,485 *	0,543 †

HIV: human immunodeficiency virus

* $P < 0,001$, † $0,001 \leq P < 0,05$

Εξετάζοντας ξεχωριστά το ποσοστό του συνολικού υπόλοιπου του στόχου εγγραφής σε μελέτες παιδιών και ενηλίκων, είναι φανερό ότι οι συντελεστές συσχέτισης με την πολύ πρώιμη εγγραφή ήταν πιο μικρές στις παιδιατρικές μελέτες (Πίνακας 4). Η σχέση μεταξύ πολύ πρώιμης και τελικής εγγραφής ασθενών δε διέφερε σημαντικά ανάλογα με τον τύπο ή το σχεδιασμό της μελέτης. Το μέσο ποσοστό του τελικού στόχου εγγραφής δε διέφερε σημαντικά ανάλογα με την ηλικία του πληθυσμού ($P=0,91$), τον τύπο ($P=0,12$) και το σχεδιασμό της μελέτης ($P=0,54$).

2.3.5 Χαρακτηριστικά των μελετών ως προς την ολοκλήρωση και δημοσίευση

Συνολικά 77 τυχαιοποιημένες μελέτες αποτελεσματικότητας λήφθηκαν υπόψη με συνολική εγγραφή 28.992 ασθενών. Από αυτές, οι 7 έκλεισαν πρόωρα, με λιγότερους από 20 ασθενείς (συνολική εγγραφή = 49 ασθενείς σε όλα αυτά τα αποτυχημένα πρωτόκολλα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Χαρακτηριστικά των μελετών

Χαρακτηριστικά	Όλες οι μελέτες (n = 77)	Χωρίς τις μελέτες που απέτυχαν να στρατολογήσουν (n = 70)	Δημοσιευμένες μελέτες (n = 45)
Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα			
Υπέρ της πειραματικής ομάδας, n (%)	31 (40)	31 (45)	23 (51)
Υπέρ της ομάδας ελέγχου, n (%)	3 (4)	3 (4)	1 (2)
Υπέρ καμίας ομάδας, n (%)	40 (52)	33 (47)	21 (47)
Εκκρεμή αποτελέσματα, n (%)	3 (4)	3 (4)	0 (0)
Μέγεθος δείγματος, διάμεσος (ΕΤΕ)	193 (69-358)	210 (100-462)	262 (111-778)
Ενήλικος πληθυσμός, n (%)	61 (79)	56 (80)	35 (78)
Αντιρετροϊκή θεραπεία, n (%)	38 (49)	34 (49)	23 (51)
Διπλά τυφλή μελέτη, n (%)	48 (62)	45 (64)	28 (62)
Διαχείριση δεδομ. από φαρμακευτικές, n (%)	3 (4)	3 (4)	1 (2)
Εγγραφή τον 1 ^ο μήνα, διάμεσος (ΕΤΕ)	6 (4-24)	8 (4-25)	8 (4-25)
Εγγραφή τους 2 πρώτ. μήν., διάμεσος (ΕΤΕ)	16 (5-48)	18 (7-54)	16 (7-60)
1 ^{ος} μήνας / στόχος εγγραφής, διάμεσος (ΕΤΕ)	0,04 (0,01-0,07)	0,04 (0,02-0,08)	0,04 (0,01-0,07)
1+2 μήνες /στόχος εγγραφής, διάμεσος (ΕΤΕ)	0,07 (0,03-0,16)	0,08 (0,04-0,17)	0,09 (0,03-0,16)
1+2+3 μήνες/στόχος εγγραφ., διάμεσος (ΕΤΕ)	0,14 (0,05-0,26)	0,15 (0,07-0,28)	0,16 (0,05-0,27)

ΕΤΕ: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Από τις υπόλοιπες 70 μελέτες, η μία συνεχιζόταν ακόμη, η μία είχε τελειώσει τη στρατολόγηση, αλλά δεν είχε ολοκληρώσει την παρακολούθηση των ασθενών, και 68 μελέτες (με 28.443 ασθενείς) είχαν ολοκληρωθεί. Σαρανταπέντε ολοκληρωμένες μελέτες είχαν δημοσιευτεί τη χρονική στιγμή που τα δεδομένα είχαν λογοκριθεί για την ανάλυση (πίνακας 5).

2.3.6 Προσδιοριστικοί παράγοντες των στατιστικά σημαντικών και «θετικών» αποτελεσμάτων

Η απόλυτη πρώιμη στρατολόγηση και, σε μικρότερο βαθμό, οι παράμετροι που εκφράζουν την αναλογία της εγγραφής ασθενών τους πρώτους μήνες ως προς το στόχο εγγραφής έδωσαν θετικές συσχετίσεις με την παρουσία στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων στην τελική ανάλυση μίας μελέτης. Το ίδιο παρατηρήθηκε, όταν ως έκβαση θεωρήθηκαν τα «θετικά» αποτελέσματα (Πίνακας 6).

Στη συνέχεια στα μοντέλα συνυπολογίστηκε ο στόχος εγγραφής, που επίσης προέβλεπε εάν μία μελέτη κατέληγε σε στατιστική σημαντικότητα. Οι επιδράσεις των παραμέτρων πρώιμης εγγραφής ήταν σχεδόν αναλλοίωτες μετά από αυτόν το συνυπολογισμό. Για παράδειγμα, συνυπολογίζοντας το στόχο εγγραφής, η πιθανότητα μία μελέτη να καταλήξει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αυξήθηκε περίπου κατά 3 φορές, για κάθε δεκακλασιασμό της εγγραφής στον πρώτο μήνα ($P=0,040$) ή και τους 2 πρώτους μήνες ($P=0,048$) εγγραφής ασθενών, δηλαδή όσο περίπου ήταν και πριν τον συνυπολογισμό (3,5 και 3,3 αντίστοιχα, Πίνακας 6). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, όταν αποκλείστηκαν τα αποτυχημένα πρωτόκολλα. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο μέσο ποσοστό του στόχου εγγραφής που τελικά επιτεύχθηκε σε μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και με μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ή σε μελέτες με «θετικά» και «αρνητικά» αποτελέσματα ($P=0,24$ και $P=0,30$, αντίστοιχα).



ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Λογαριθμιστικά μοντέλα για την πρόβλεψη των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων ή των «θετικών» μελετών

Προσδιοριστικοί παράγοντες	Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα*			«Θετικές» μελέτες*		
	ΛΑ	95% ΔΕ	P	ΛΑ	95% ΔΕ	P
Εγγραφή τον 1 ^ο μήνα (ανά 10-πλάσια αύξηση)	3,5	1,5 - 8,5	0,005	2,8	1,2 - 6,5	0,018
Εγγραφή τον 1 ^ο +2 ^ο μήνα (ανά 10-πλάσια αύξηση)	3,3	1,4 - 7,8	0,005	2,7	1,2 - 6,0	0,018
1 ^ο μήνας/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,6	0,9 - 2,8	0,100	1,5	0,9 - 2,6	0,117
1+2 μήνες/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,4	1,0 - 1,9	0,069	1,3	1,0 - 1,8	0,083
1+2+3 μήνες/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,2	1,0 - 1,6	0,084	1,2	1,0 - 1,5	0,099
Στόχος εγγραφής (ανά 10-πλάσια αύξηση)	3,6	1,1 - 11,6	0,029	3,4	1,1 - 10,7	0,038

ΛΑ: λόγος αναλογιών (odds ratio), ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

* Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφέρονται σε μελέτες με $P < 0,05$ στην κύρια ανάλυση υπέρ οποιασδήποτε ομάδας και «θετικές» μελέτες είναι οι μελέτες με $P < 0,05$ στην κύρια ανάλυση υπέρ της πειραματικής ομάδας. Η ανάλυση βασίζεται σε δεδομένα από 74 μελέτες (Η επεξεργασία των δεδομένων από 3 μελέτες συνεχίζεται στην ACTG και τα τελικά αποτελέσματα εκκρεμούν).

2.3.7 Παράγοντες που επηρεάζουν το χρόνο από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση

2.3.7.1 Μονοπαραγοντική ανάλυση

Η πρόιμη εγγραφή ασθενών τον πρώτο μήνα ή τους 2 πρώτους μήνες ήταν ο κύριος παράγοντας που προσδιόριζε το χρόνο από την έναρξη μέχρι τη δημοσίευση μίας κλινικής μελέτης, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.



ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Μονοπαραγοντικά μοντέλα Cox για την πρόβλεψη του χρόνου από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση της μελέτης

Προσδιοριστικός παράγοντας	Από την έναρξη μέχρι τη δημοσίευση *			Από την ολοκλήρωση μέχρι τη δημοσίευση*			Από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση*		
	ΣΚ	95% ΔΕ	P	ΣΚ	95% ΔΕ	P	ΣΚ	95% ΔΕ	P
Εγγραφή τον 1 ^ο μήνα (ανά 10-πλάσια αύξηση)	1,12	1,05 - 1,20	0,001	1,09	1,03- 1,17	0,007	1,07	1,01 - 1,13	0,03
Εγγραφή τον 1 ^ο +2 ^ο μήνα (ανά 10-πλάσια αύξηση)	1,05	1,02 - 1,08	0,003	1,04	1,01 - 1,07	0,019	1,03	1,00 - 1,06	0,049
1 ^ο μήνας/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,20	0,85 - 1,69	0,30	0,93	0,64 - 1,36	0,51	1,47	1,17 - 1,85	0,007
1+2 μήνες/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,16	0,97 - 1,40	0,11	0,99	0,81 - 1,20	0,90	1,25	1,10 - 1,42	0,001
1+2+3 μήνες/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,08	0,94 - 1,25	0,27	0,97	0,83 - 1,12	0,67	1,18	1,06 - 1,31	0,002

ΣΚ: Σχετικός κίνδυνος (hazard ratio), ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης

* Ως έναρξη θεωρείται η έναρξη της στρατολόγησης και ως ολοκλήρωση θεωρείται η ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών. Στις αναλύσεις του χρόνου από την ολοκλήρωση μέχρι τη δημοσίευση, 68 ολοκληρωμένες μελέτες λαμβάνονται υπόψη. Για όλες τις άλλες αναλύσεις, όλες οι 70 μελέτες συμπεριλαμβάνονται (αποκλείστηκαν τα 7 αποτυχημένα πρωτόκολλα).

Για παράδειγμα, η ταχύτητα της δημοσίευσης αυξάνονταν κατά 12% για κάθε 10 επιπλέον ασθενείς που στρατολογήθηκαν κατά τον πρώτο μήνα. Επίσης, η πρώιμη εγγραφή ως απόλυτη τιμή ήταν και αυτή σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας για το χρόνο από την ολοκλήρωση μέχρι τη δημοσίευση. Για παράδειγμα, η ταχύτητα δημοσίευσης μετά την ολοκλήρωση της μελέτης αυξάνονταν κατά 9% για κάθε 10 επιπλέον ασθενείς που στρατολογήθηκαν κατά τον πρώτο μήνα. Η σχετική εγγραφή ασθενών τους πρώτους 1-3 μήνες ως προς το στόχο εγγραφής δεν ήταν τόσο ισχυρά σχετιζόμενη με το χρόνο μέχρι τη δημοσίευση.

Η πρώιμη εγγραφή ασθενών ήταν και προσδιοριστικός παράγοντας του χρόνου που χρειαζότανε για την ολοκλήρωση μίας μελέτης. Τόσο η απόλυτη, όσο και η σχετική πρώιμη εγγραφή ως προς το στόχο εγγραφής ήταν σημαντικοί παράγοντες για την ταχεία ολοκλήρωση μίας μελέτης (Πίνακας 7). Η ταχύτητα της ολοκλήρωσης ήταν κατά 7% ταχύτερη για κάθε 10 επιπλέον ασθενείς που στρατολογήθηκαν κατά τον πρώτο μήνα και κατά 3% ταχύτερη για κάθε 10 επιπλέον ασθενείς που στρατολογήθηκαν κατά τους 2 πρώτους μήνες.

Σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις, ο χρόνος από την έναρξη μέχρι τη δημοσίευση μίας μελέτης ήταν επίσης μικρότερος, για τις «θετικές» μελέτες (σχετικός κίνδυνος [ΣΚ]=2,8, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ]:1,5 – 5,1), για τις μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (ΣΚ=2,7, 95% ΔΕ:1,5 – 5,0), και για τις μεγαλύτερες μελέτες (ΣΚ=2,4, 95% ΔΕ:1,2 – 4,8 για κάθε 10-πλάσια αύξηση στο στόχο εγγραφής). Οι ίδιες παράμετροι επηρέαζαν και το χρόνο από την ολοκλήρωση μέχρι τη δημοσίευση μίας μελέτης (ΣΚ=2,8, 95% ΔΕ:1,5 – 5,1 για τις «θετικές» μελέτες, ΣΚ=2,5, 95% ΔΕ:1,3 – 4,6 για τις μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ΣΚ=2,9, 95% ΔΕ:1,4 – 5,8 για κάθε 10-πλάσια αύξηση στο στόχο εγγραφής και ΣΚ=2,5, 95% ΔΕ:1,3 – 4,7 για κάθε 10-πλάσια αύξηση στο τελικό μέγεθος δείγματος, αντίστοιχα).

Σε μονοπαραγοντικά μοντέλα, ο χρόνος μέχρι την ολοκλήρωση ήταν μικρότερος σε διπλά τυφλές μελέτες (ΣΚ=1,6, 95%ΔΕ:1,0 – 2,7), σε μελέτες που τα δεδομένα τα διαχειρίστηκαν φαρμακευτικές εταιρίες (ΣΚ=3,3, 95% ΔΕ: 1,0 – 10,8), σε αντιρετροϊκές μελέτες (ΣΚ=1,6, 95% ΔΕ: 1,0 – 10,8) και σε μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (ΣΚ=1,6, 95% ΔΕ: 1,0 – 2,7).



2.3.7.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που παρουσιάζεται στον Πίνακα 8, η εγγραφή ασθενών κατά τον πρώτο μήνα και τα «θετικά» αποτελέσματα ήταν οι μόνοι σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες που καθόριζαν το χρόνο από την έναρξη της μελέτης μέχρι τη δημοσίευση. Η ταχύτητα δημοσίευσης αυξανόταν κατά 9% για κάθε 10 επιπλέον ασθενείς που στρατολογούνταν κατά τον πρώτο μήνα, συνυπολογίζοντας για το αν η μελέτη ήταν τελικά «θετική» ή «αρνητική». Τα «θετικά» αποτελέσματα και ένα μεγαλύτερο τελικό μέγεθος δείγματος ήταν οι πιο σημαντικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη πιο ταχεία δημοσίευση μετά την ολοκλήρωση της μελέτης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Πολυπαραγοντικά μοντέλα Cox για την πρόβλεψη του χρόνου από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση της μελέτης

	ΣΚ	95% ΔΕ	P
Από την έναρξη μέχρι τη δημοσίευση*			
Εγγραφή τον 1 ^ο μήνα (κάθε 10 ασθενείς)	1,09	1,02 - 1,17	0,011
«Θετική» μελέτη	2,47	1,33 - 4,61	0,004
Από την ολοκλήρωση μέχρι τη δημοσίευση*			
«Θετική» μελέτη	2,40	1,30 - 4,44	0,005
Τελικό μέγεθος δείγμ. (ανά 10-πλάσια αύξηση)	2,10	1,14 - 3,87	0,018
Από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση*			
1 ^ο μήνας/στόχος εγγραφής (ανά 10% αύξηση)	1,40	1,11 - 1,77	0,004
Διπλά-τυφλή μελέτη	1,78	1,06 - 3,00	0,031

ΣΚ: σχετικός κίνδυνος (hazard ratio), ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

* Ως έναρξη θεωρείται η έναρξη της στρατολόγησης και ως ολοκλήρωση θεωρείται η ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών. Στις αναλύσεις του χρόνου από την ολοκλήρωση μέχρι τη δημοσίευση, 68 ολοκληρωμένες μελέτες λαμβάνονται υπόψη. Για όλες τις άλλες αναλύσεις, όλες οι 70 μελέτες συμπεριλαμβάνονται (αποκλείστηκαν τα 7 αποτυχημένα πρωτόκολλα).

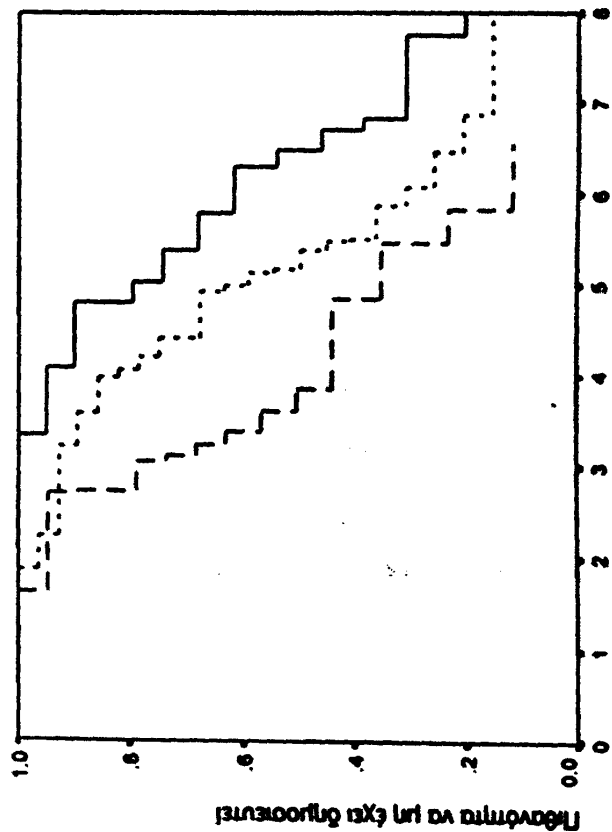


Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, η αναλογία της στρατολόγησης κατά τον πρώτο μήνα ως προς το στόχο εγγραφής μαζί με την τυφλοποίηση ήταν οι μόνοι σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες του χρόνου από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης (Πίνακας 8). Η ταχύτητα ολοκλήρωσης ήταν κατά 40% ταχύτερη για κάθε 10% αύξηση στη σχετική εγγραφή ασθενών ως προς το στόχο εγγραφής κατά τον 1^ο μήνα, συνυπολογίζοντας το εάν η μελέτη ήταν διπλά τυφλή ή όχι.

Το μέγεθος της επίδρασης της πρώιμης εγγραφής στο χρόνο μέχρι την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση της μελέτης παρουσιάζεται στα Γραφήματα 2 και 3, λαμβάνοντας υπόψη και άλλες σημαντικές παραμέτρους. Η διάμεση διάρκεια από την έναρξη της στρατολόγησης μέχρι τη δημοσίευση ήταν 3,9 χρόνια για τις «θετικές» μελέτες με στρατολόγηση ίση με ή και μεγαλύτερη των 8 ασθενών (ο διάμεσος) κατά τον 1^ο μήνα ενώ ήταν 6,5 χρόνια για τις «αρνητικές» μελέτες με μικρότερη των 8 ασθενών στρατολόγηση κατά τον 1^ο μήνα. Η διάμεση διάρκεια από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση της παρακολούθησης μιας μελέτης ήταν 2 χρόνια για τις διπλά-τυφλές μελέτες όπου κατά τον 1^ο μήνα η εγγραφή ασθενών ήταν ίση ή και ξεπερνούσε το 4% του στόχου εγγραφής (πάνω από τη διάμεση σχετική στρατολόγηση κατά τον 1^ο μήνα) ενώ ήταν 3,8 χρόνια για τις απλά τυφλές μελέτες και τις μελέτες χωρίς τυφλοποίηση με μικρότερη (κάτω από το διάμεσο < 4%) σχετική εγγραφή ασθενών κατά τον 1^ο μήνα (Γράφημα 3).



ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Ο χρόνος μέχρι τη δημοσίευση από την έναρξη της εγγραφής ασθενών για «θετικές» ή «αρνητικές» μελέτες με υψηλή (πάνω από το διάμεσο) ή χαμηλή (κάτω από το διάμεσο) εγγραφή κατά τον 1^ο μήνα στρατολόγησης. Οι αριθμοί κάτω από το γράφημα δηλώνουν τις μελέτες που είναι διαθέσιμες στη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Τα αποτυχημένα πρωτόκολλα και οι μελέτες με εκκρεμή αποτελέσματα δε συμπεριλαμβάνονται. Δοκιμασία Log-rank με συνυπολογισμό τάσης $P=0,002$.

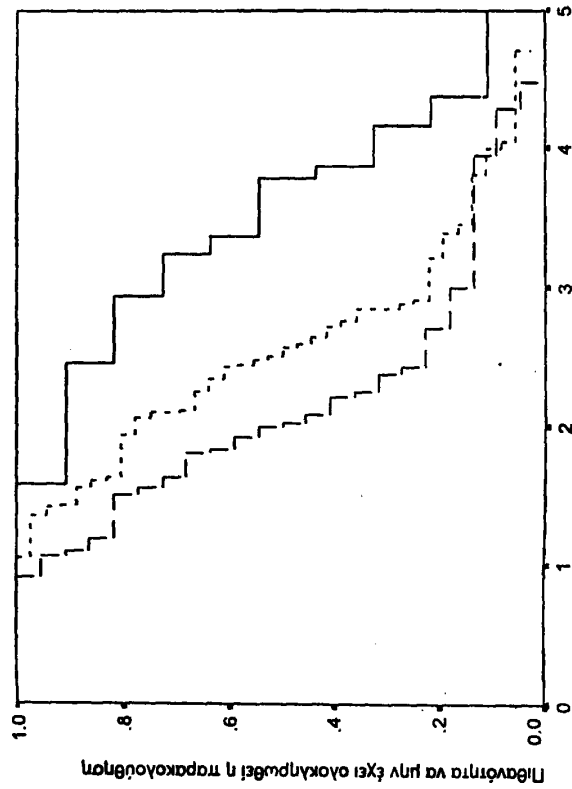


Διάρκεια από την έναρξη εγγραφής ασθενών, χρόνια

Μελέτη	0	1	2	3	4	5	6	7	8
"Αρνητική" μελέτη με χαμηλή πρώιμη εγγραφή	20	20	20	19	9	2			
"Αρνητική" μελέτη με υψηλή πρώιμη εγγραφή	28	27	23	6	2				
"Θετική" μελέτη με χαμηλή πρώιμη εγγραφή	19	16	7	1	0				



ΓΡΑΦΗΜΑ 3: Ο χρόνος μέχρι την ολοκλήρωση της παρακολούθησης από την έναρξη της εγγραφής ασθενών για διπλά-τυφλές (ΔΤ) ή απλά τυφλές μελέτες και μελέτες χωρίς τυφλοποίηση (Οχι ΔΤ) με υψηλή (πάνω από το διάμεσο) ή χαμηλή (κάτω από το διάμεσο) στρατολόγηση τον 1^ο μήνα ως προς στο στόχο εγγραφής. Οι αριθμοί κάτω από το γράφημα δηλώνουν τις μελέτες που είναι διαθέσιμες στη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Τα αποτυχημένα πρωτοκόλλα και οι μελέτες με εκκρεμή αποτελέσματα δε συμπεριλαμβάνονται. Δοκιμασία Log-rank με συνυπολογισμό τάσης $P=0,001$.



Διάρκεια από την έναρξη της εγγραφής ασθενών, χρόνια

Οχι ΔΤ μελέτη με χαμηλή πρώιμη εγγραφή	—	12	12	11	9	4	1
Οχι ΔΤ μελέτη με υψηλή πρώιμη εγγραφή	----	36	36	28	8	3	0
ΔΤ μελέτη με χαμηλή πρώιμη εγγραφή	-.-.-	22	21	21	11	3	2
ΔΤ μελέτη με υψηλή πρώιμη εγγραφή	----	22	21	21	11	3	2

2.3.8 Ανάλυση ROC

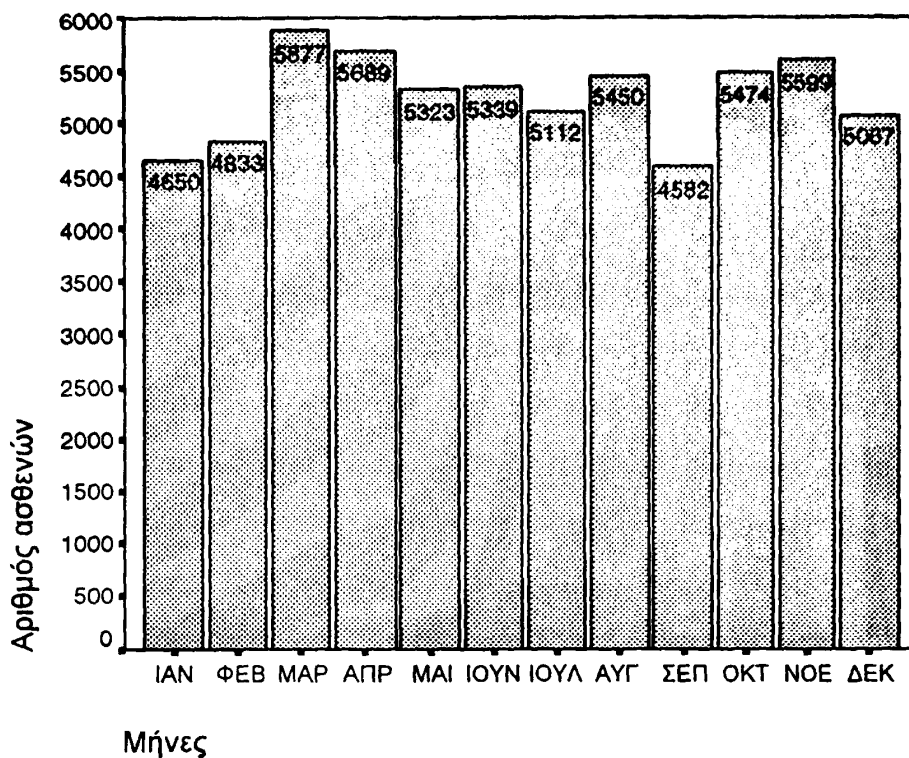
Οι παράμετροι της πρώιμης εγγραφής ασθενών είχαν μέτρια προγνωστική ικανότητα για να προσδιορίσουν επακριβώς αν μία μελέτη θα ολοκληρωνόταν σε λιγότερο από 2 χρόνια και αν θα δημοσιευόταν σε λιγότερο από 4 χρόνια. Για παράδειγμα, για τη δημοσίευση μίας μελέτης σε λιγότερο από 4 χρόνια, η στρατολόγηση κατά τον 1^ο μήνα είχε μία επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) ίση με 0,68 (0,66, αποκλείοντας τα αποτυχημένα πρωτόκολλα). Κατά τον 1^ο μήνα μία εγγραφή που ήταν κάτω από 8 ασθενείς (ο διάμεσος) είχε ευαισθησία 69% και ειδικότητα 56% για τη μη δημοσίευση μέσα σε λιγότερο από 4 χρόνια (χωρίς τα αποτυχημένα πρωτόκολλα). Κατά τον πρώτο μήνα η αναλογία της εγγραφής ασθενών ως προς το στόχο εγγραφής είχε μία AUC ίση με 0,72 για την ολοκλήρωση μίας μελέτης σε λιγότερο από 2 χρόνια, χωρίς τα αποτυχημένα πρωτόκολλα (0,73 θεωρώντας τα αποτυχημένα πρωτόκολλα ως συνεχιζόμενα). Μία στρατολόγηση ασθενών λιγότερο του 3,8% του στόχου εγγραφής κατά τον 1^ο μήνα (κάτω από το διάμεσο) είχε μία ευαισθησία 75% και ειδικότητα 60% για τη μη ολοκλήρωση μέσα σε 2 χρόνια. Η ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 80% και 60%, όταν τα αποτυχημένα πρωτόκολλα θεωρήθηκαν ως συνεχιζόμενα.

2.3.9 Η περιγραφή της εγγραφής ασθενών σε ολόκληρο τον πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό

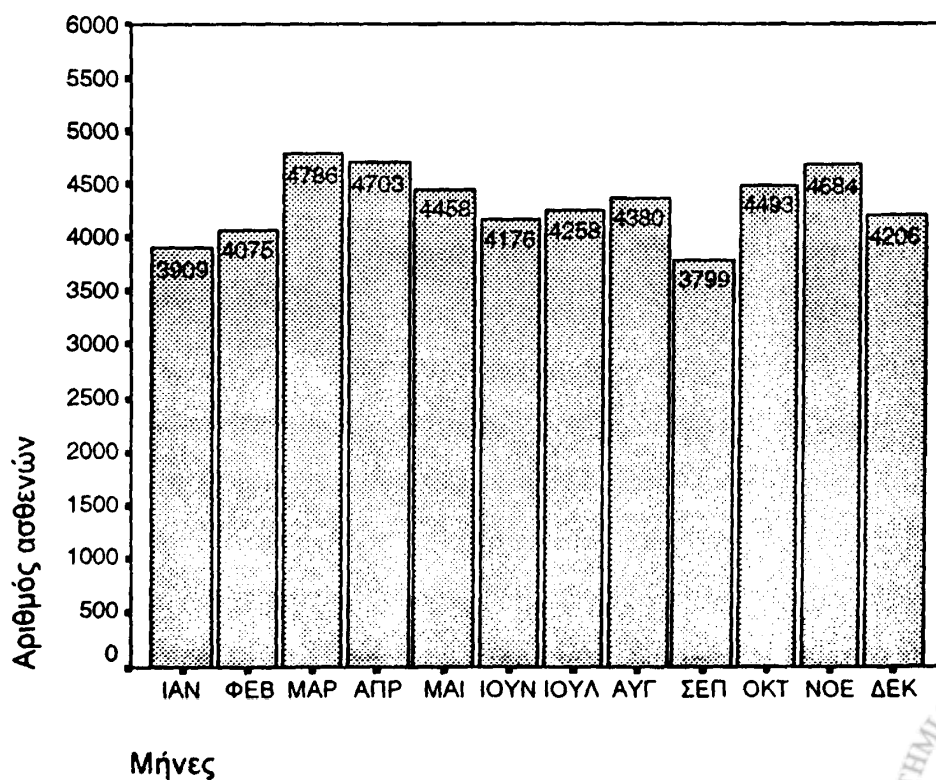
Στο διάστημα Οκτώβριος 1986 μέχρι Νοέμβριος 1999 ξεκίνησαν 475 μελέτες στην ACTG με συνολική εγγραφή 69.992 ασθενών. Οι κύριες μελέτες (δηλαδή αποκλείοντας τις υπομελέτες) ήταν 352 με συνολική εγγραφή 57.563 ασθενών. Στο διάστημα 1 Ιανουαρίου 1987 μέχρι 31 Δεκεμβρίου 1998, οι μελέτες ήταν συνολικά 441 (62.995 ασθενείς), ενώ οι κύριες μελέτες ήταν 334 (51.927).

Η εγγραφή ασθενών διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους διάφορους μήνες, ($P < 0,001$, Γραφήματα 4 και 5). Η στρατολόγηση ασθενών ήταν υψηλότερη κατά την Άνοιξη (Μάρτιος, Απρίλιος) και προς τα τέλη του Φθινοπώρου (Οκτώβριος, Νοέμβριος) ενώ ήταν χαμηλότερη κατά τους χειμερινούς μήνες και το Σεπτέμβριο. Συνολικά ο αριθμός μελετών που ξεκινούσαν κάθε μήνα δε διέφερε πολύ, αν και υπήρχε κάποια ένδειξη ότι περισσότερες μελέτες ξεκινούσαν ειδικά τον Οκτώβριο και το Μάιο, όταν συνυπολογίζονταν και οι υπομελέτες ($P = 0,006$, για όλες τις μελέτες της ACTG, $P = 0,359$ για μόνο τις κύριες μελέτες).

ΓΡΑΦΗΜΑ 4: Η συνολική εγγραφή ασθενών για κάθε μήνα του έτους για όλες τις ACTG μελέτες (1987 – 1998).



ΓΡΑΦΗΜΑ 5: Η συνολική εγγραφή ασθενών για κάθε μήνα του έτους για μόνο τις κύριες ACTG μελέτες (1987 – 1998).



2.3.10 Αποτελέσματα από την ανάλυση χρονοσειρών

Στα μονοπαραγοντικά μοντέλα (Πίνακας 9), η στρατολόγηση των ασθενών φάνηκε να αυξάνεται με τη πάροδο του χρόνου. Η αύξηση ήταν κατά μέσο όρο 27 ασθενείς ανά τρίμηνο λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μελέτες ($P<0,001$) και 16 ασθενείς ανά τρίμηνο αποκλείοντας τις υπομελέτες ($P<0,001$).

Η επίδραση των μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συνεισέφερε σημαντικά στην εγγραφή ασθενών ($P<0,001$). Η εγγραφή των ασθενών ήταν μεγαλύτερη μετά τα 3 πρώτα τρίμηνα ($P<0,001$, για όλες τις μελέτες της ACTG και $P=0,001$ για μόνο τις κύριες μελέτες, αντίστοιχα). Επίσης, ο αριθμός των μελετών και υπομελετών που ξεκινάει κάθε τρίμηνο φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη στρατολόγηση ασθενών ($P=0,001$), όταν λήφθηκαν υπόψη όλες οι μελέτες της ACTG, αλλά αυτό δεν ίσχυε όταν αποκλείστηκαν οι υπομελέτες από την ανάλυση ($P=0,97$). Επιπλέον, πιο πολλοί ασθενείς εγγράφονταν κατά την Άνοιξη, αλλά γενικώς αυτή η εποχικότητα δεν ήταν πολύ έντονη.

Επίσης, εκτιμήθηκαν μοντέλα που συμπεριέλαβαν την αυτοσυσχέτιση. Όταν ο όρος της αυτοσυσχέτισης πρώτης τάξης (AR1) προστέθηκε στο μοντέλο (συντελεστής AR1=0,38, [$P=0,005$] και AR1=0,27, [$P=0,048$] με όλες τις μελέτες και χωρίς τις υπομελέτες, αντιστοίχως), η επίδραση της χρόνιας τάσης ήταν παρόμοια (27,78 ανά τρίμηνο [$P<0,001$] και 16,72 ανά τρίμηνο [$P<0,001$], αντιστοίχως).

Ο συντελεστής AR1 δε μεταβλήθηκε σημαντικά με τη διόρθωση για εποχικότητα (0,40, [$P=0,004$] και 0,29, [$P=0,041$], αντιστοίχως) ή για τα 3 πρώτα τρίμηνα έναρξης του οργανισμού (0,35, [$P=0,011$] και 0,18, [$P=0,208$], αντιστοίχως) ή και για τον αριθμό μελετών που ξεκινάει κάθε τρίμηνο (0,44, [$P<0,001$] και 0,27, [$P=0,052$], αντιστοίχως). Αντιστρόφως, ο συντελεστής AR1 μεταβλήθηκε σημαντικά και δεν ήταν πια σημαντικός, όταν λήφθηκε υπόψη η επίδραση από τις μεγάλες μελέτες (0,24, [$P=0,082$] και 0,20, [$P=0,159$], αντιστοίχως).

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, μόνο η χρόνια τάση και οι μεγάλες μελέτες φάνηκαν να είναι σημαντικοί παράγοντες για την τριμηνιαία εγγραφή ασθενών (Πίνακας 9). Επίσης, ο συντελεστής αυτοσυσχέτισης δεν ήταν σημαντικός. Η συμφωνία των προβλέψεων του μοντέλου σε σχέση με τα παρατηρούμενα δεδομένα για όλες τις μελέτες της ACTG και για μόνο τις κύριες μελέτες της ACTG παρουσιάζεται στα Γραφήματα 6 και 7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα με 1^{ης} τάξης αυτοσυσχέτιση για την τριμηνιαία εγγραφή ασθενών.

Παράμετροι	Όλες οι ACTG μελέτες		Μόνο κύριες ACTG μελέτες	
	Μονοπαραγοντικά Επίδραση (95% Δ.Ε.)	Πολυπαραγοντικό* Επίδραση (95% Δ.Ε.)	Μονοπαραγοντικά Επίδραση (95% Δ.Ε.)	Πολυπαραγοντικό† Επίδραση (95% Δ.Ε.)
Χρόνια γραμμική τάση (ανά τρίμηνο)	27,1 (18,9 – 35,4) ¶	24,5 (17,6 – 31,5) ¶	16,1 (10,1 – 22,1) ¶	14,7 (9,4 – 20,0) ¶
Επίδραση μεγάλων μελετών ‡ (ανά μονάδα βάρους)	607,9 (284,5 – 931,4) ¶	701,0 (507,7 – 894,4) ¶	403,0 (185,6 – 620,3) ¶	415,1 (261,0 – 569,3) ¶
Επίδραση του «αρχικού ξεκινήματος» §	-1196,0 (-1858,4 – -533,7) ¶	-141,6 (-577,6 – 294,3)	-947,4 (-1367,8 – -527,0) ¶	-429,2 (-786,9 – -47,9) #
Μελέτες που ξεκινάνε το ίδιο τρίμηνο (ανά μελέτη)	59,6 (25,2 – 94,0) ¶	31,2 (10,6 – 51,8) #	0,7 (-35,9 – 37,2)	1,6 (-22,0 – 25,3)
Εποχικότητα				
Ανοιξη	277,7 (-267,4 – 722,8)	126,3 (-89,5 – 342,1)	166,9 (-164,4 – 498,1)	147,7 (-44,2 – 339,5)
Καλοκαίρι	136,9 (-358,3 – 632,0)	115,5 (-110,4 – 341,3)	75,5 (-255,7 – 406,7)	41,9 (-150,2 – 233,9)
Φθινόπωρο	εποχή αναφοράς	εποχή αναφοράς	εποχή αναφοράς	εποχή αναφοράς
Χειμώνας	31,0 (-455,2 – 517,2)	27,8 (-181,7 – 237,2)	21,4 (-303,9 – 346,6)	41,8 (-141,5 – 225,1)
AR1		0,15 (-0,14 – 0,45)		0,06 (-0,24 – 0,35)

ACTG: AIDS Clinical Trials Group, Δ.Ε.: διάστημα εμπιστοσύνης AR1: 1^{ης} τάξης παράμετρος αυτοσυσχέτισης

* Σταθερά στο μοντέλο = 109,7 (P = 0,47)

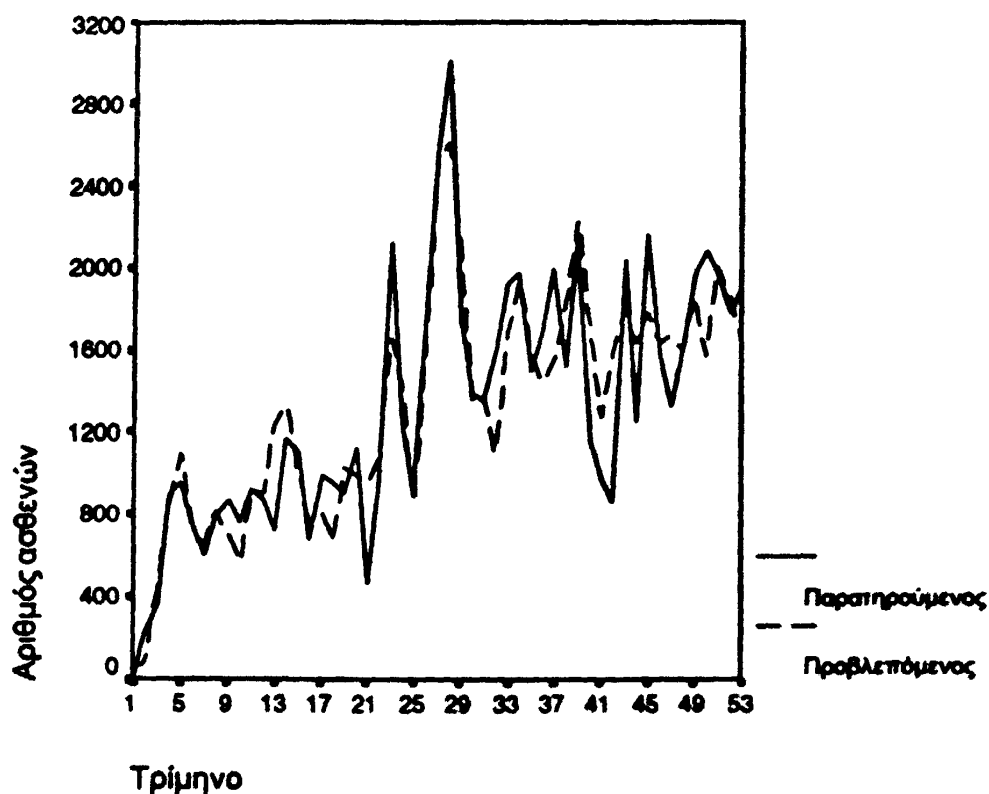
† Σταθερά στο μοντέλο = 520,3 (P < 0,001)

‡ Αθροισμα των βαριών των μεγάλων μελετών σε κάθε τρίμηνο: ½ για μία μεγάλη μελέτη που ξεκίνησε στο συγκεκριμένο τρίμηνο, 1 για μία μεγάλη μελέτη που είναι στο δεύτερο τρίμηνο στρατολόγησης ασθενών, και ½ για μία μεγάλη μελέτη που είναι στο τρίτο τρίμηνο στρατολόγησης ασθενών.

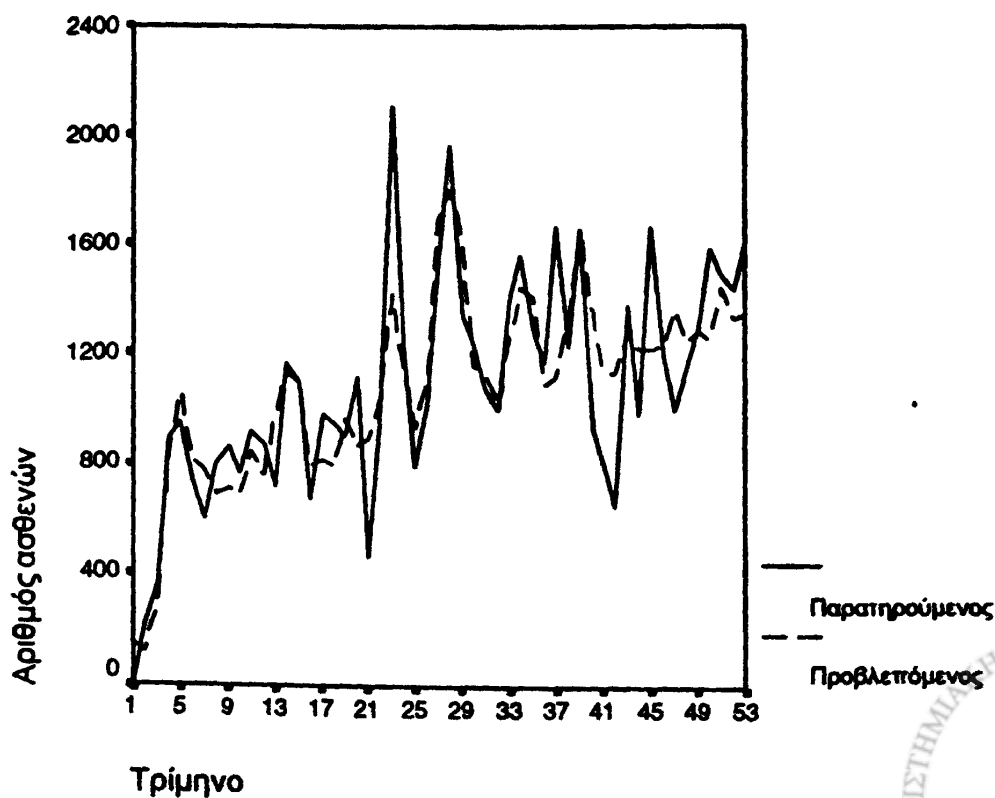
§ Διακριτή μεταβλητή όπου ως δείκτης ήταν τα 3 πρώτα τρίμηνα (Φθινόπωρο 1986-Ανοιξη 1987)

¶ P < 0,001, # 0,001 ≤ P < 0,05

ΓΡΑΦΗΜΑ 6: Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ανά τρίμηνο για όλες τις ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986 – Νοέμβριος 1999



ΓΡΑΦΗΜΑ 7: Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ανά τρίμηνο για τις κύριες ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986 – Νοέμβριος 1999



Οι συντελεστές στο μοντέλο εκπαίδευσης που ήταν βασισμένο στα πρώτα 32 τρίμηνα ήταν παρόμοιοι με αυτούς από το τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιγράφηκε παραπάνω (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Το μοντέλο εκπαίδευσης βασισμένο στα πρώτα 32 τρίμηνα στρατολόγησης ασθενών

Παράμετροι	Όλες οι ACTG μελέτες Επίδραση (95% Δ.Ε.)	Μόνο κύριες ACTG μελέτες Επίδραση (95% Δ.Ε.)
AR1	0,04 (-0,37 - 0,46)	-0,09 (-0,51 - 0,33)
Χρόνια γραμμική τάση (ανά τρίμηνο)	29,7 (18,9 - 40,5) ‡	12,8 (3,9 - 21,7) §
Επίδραση μεγάλων μελετών * (ανά μονάδα βάρους)	699,7 (535,5 - 864,0) ‡	420,3 (284,2 - 556,4) ‡
Επίδραση του «αρχικού ξεκινήματος» †	-83,3 (-427,3 - 260,7)	-436,7 (-731,1 - -142,2) §
Μελέτες που ξεκινάνε το ίδιο τρίμηνο (ανά μελέτη)	20,6 (-1,4 - 42,5)	-1,0 (-23,5 - 21,4)
Εποχικότητα		
Άνοιξη	152,7 (-78,8 - 406,2)	189,3 (-32,4 - 410,9)
Καλοκαίρι	185,3 (-43,2 - 413,7)	115,3 (-90,6 - 321,2)
Φθινόπωρο	εποχή αναφοράς	εποχή αναφοράς
Χειμώνας	-144,5 (-365,2 - 76,2)	-96,7 (-308,8 - 115,4)
Σταθερά	137,5 (-152,2 - 427,2)	576,5 (309,3 - 843,7) ‡

ACTG: AIDS Clinical Trials Group, Δ.Ε.: διάστημα εμπιστοσύνης

AR1: 1^{ης} τάξης παράμετρος αυτοσυσχέτισης

* Άθροισμα των βαρών των μεγάλων μελετών σε κάθε τρίμηνο: ½ για μία μεγάλη μελέτη που ξεκίνησε στο συγκεκριμένο τρίμηνο, 1 για μία μεγάλη μελέτη που είναι στο δεύτερο τρίμηνο στρατολόγησης ασθενών, και ½ για μία μεγάλη μελέτη που είναι στο τρίτο τρίμηνο στρατολόγησης ασθενών.

† Διακριτή μεταβλητή όπου ως δείκτης ήταν τα 3 πρώτα τρίμηνα (Φθινόπωρο 1986-Άνοιξη 1987)

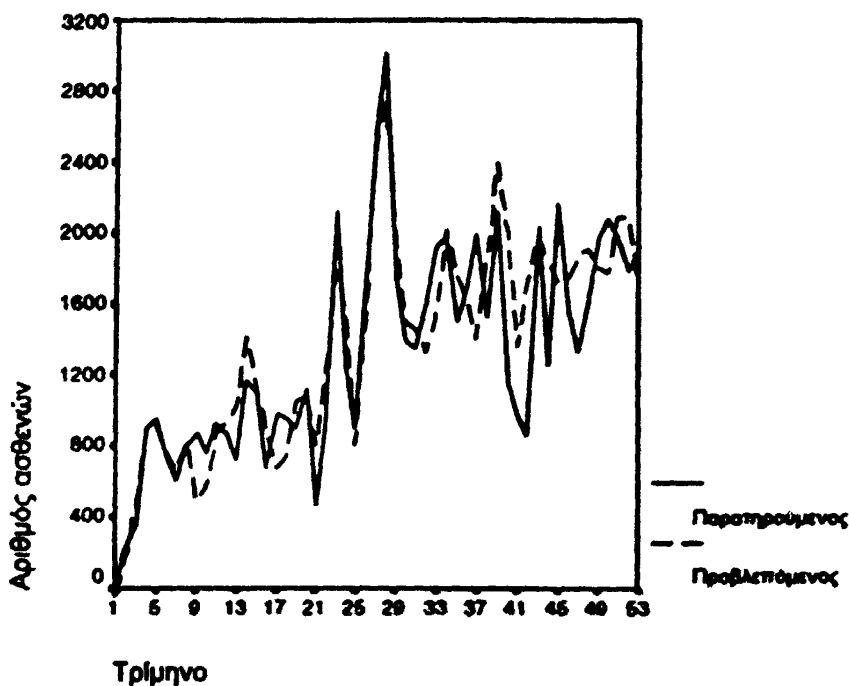
‡ $P < 0,001$

§ $0,001 \leq P < 0,05$

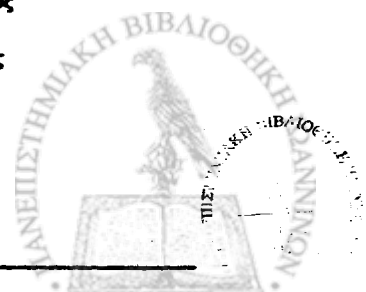
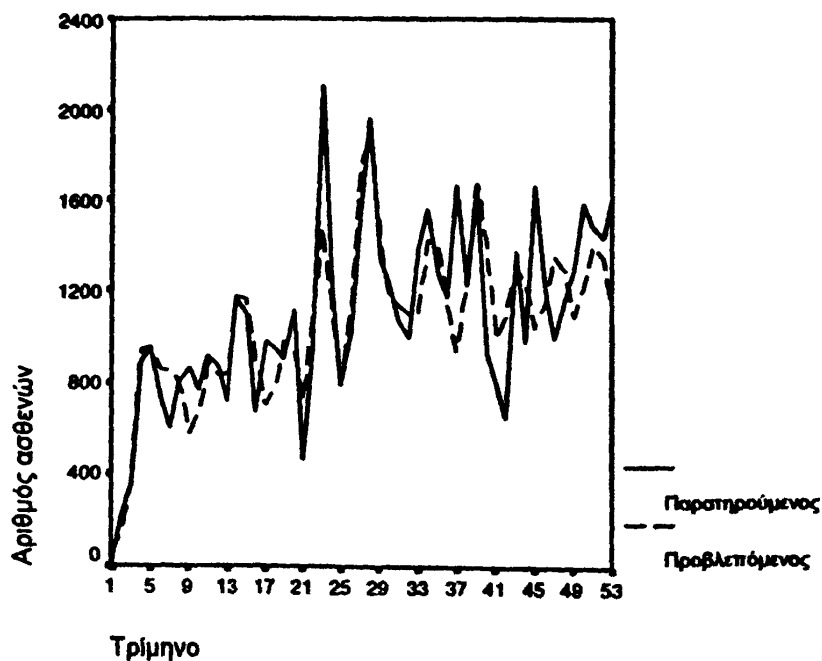
Στα Γραφήματα 8 και 9 παρουσιάζεται η συμφωνία αυτού του μοντέλου εκπαίδευσης σε σχέση με τα παρατηρούμενα δεδομένα για τα πρώτα 32 τρίμηνα, όπως και η προβλεπτική του ακρίβεια για την εγγραφή ασθενών τα επόμενα 21 τρίμηνα.



ΓΡΑΦΗΜΑ 8: Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ασθενών κάθε τρίμηνο για όλες τις ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986 – Νοέμβριος 1999. Το μοντέλο εκπαιδεύτηκε στα πρώτα 32 τρίμηνα και η πρόβλεψη πραγματοποιήθηκε για τα υπόλοιπα 21 τρίμηνα.



ΓΡΑΦΗΜΑ 9: Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη εγγραφή ασθενών κάθε τρίμηνο για μόνο τις κύριες ACTG μελέτες στο διάστημα Οκτώβριος 1986 – Νοέμβριος 1999. Το μοντέλο εκπαιδεύτηκε στα πρώτα 32 τρίμηνα και η πρόβλεψη πραγματοποιήθηκε για τα υπόλοιπα 21 τρίμηνα.



Λαμβάνοντας υπόψη το **Γράφημα 8** (ανάλυση για όλες τις μελέτες της ACTG), η διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης και της προβλεπόμενης εγγραφής ασθενών ξεπερνούσε τους 400 ασθενείς σε 6 τρίμηνα και η μέση απόλυτη διαφορά ήταν 346 ασθενείς. Η μέγιστη απόλυτη διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης και της προβλεπόμενης τριμηνιαίας εγγραφής ασθενών ήταν 856 ασθενείς. Επίσης για όλες τις μελέτες, η σχετική διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης και της προβλεπόμενης εγγραφής ασθενών ξεπερνούσε το 30% σε 5 τρίμηνα και η μέση απόκλιση ήταν 24,7%. Στη μεγαλύτερη παρατηρούμενη απόκλιση, η προβλεπόμενη στρατολόγηση ασθενών ήταν υπερδιπλάσια της παρατηρούμενης στρατολόγησης ασθενών. Στην ανάλυση που περιέλαβε μόνο τις κύριες μελέτες της ACTG η πρόβλεψη ήταν ακόμη καλύτερη (**Γράφημα 9**). Η μέγιστη απόλυτη διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης και της προβλεπόμενης εγγραφής ασθενών ήταν 723 ασθενείς, ενώ η απόλυτη διαφορά ξεπερνούσε τους 400 ασθενείς σε μόνο 5 τρίμηνα και η μέση απόλυτη διαφορά ήταν 249 ασθενείς. Η σχετική διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης και της προβλεπόμενης εγγραφής ασθενών ξεπερνούσε το 30% σε 5 τρίμηνα και η μέση απόκλιση ήταν 20,8%. Στη μεγαλύτερη παρατηρούμενη απόκλιση, η προβλεπόμενη στρατολόγηση ασθενών ξεπερνούσε κατά 69% την παρατηρούμενη στρατολόγηση ασθενών. Και για τις 2 προβλέψεις, οι μεγαλύτερες αποκλίσεις από την παρατηρούμενη εγγραφή ασθενών παρατηρήθηκαν στο διάστημα Καλοκαίρι 1996 έως και Χειμώνας 1996-1997.



2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.4.1 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφή ασθενών στην τελική εγγραφή

Σ' αυτήν την ανάλυση παρατηρήσαμε σημαντική σχέση μεταξύ της εγγραφής ασθενών τους 2 πρώτους μήνες και της ικανότητας μίας μελέτης να φτάσει το στόχο εγγραφής της. Ο αρχικός ρυθμός εγγραφής φαινόταν να προσδιορίζει το μετέπειτα ρυθμό εγγραφής ασθενών. Δεν είναι ασυνήθιστο οι ΤΚΔ να μην μπορέσουν να φτάσουν ούτε καν στο μισό του στόχου εγγραφής. Στην παρούσα ανάλυση αυτό βρέθηκε να συμβαίνει σε 1 από τις 6 μελέτες αποτελεσματικότητας που διεξάγονται από έναν πολύ έμπειρο και μεγάλο πολυκεντρικό οργανισμό κλινικών μελετών.

Οι ρυθμοί εγγραφής ασθενών σε ΤΚΔ πιθανόν να προσδιορίζονται από πολλούς παράγοντες. Πρώτον, μερικές μελέτες στοχεύουν να στρατολογήσουν ασθενείς από μια προϋπάρχουσα «δεξαμενή» επιπολασμού, ενώ άλλες πρέπει να περιμένουν καινούργιους ασθενείς (συμβάντα επίπτωσης) για να στρατολογήσουν. Όταν υπάρχει μεγάλη «δεξαμενή» επιπολασμού, η στρατολόγηση μπορεί να είναι γρήγορη και άμεση. Στην αντίθετη περίπτωση, η στρατολόγηση συνήθως καθυστερεί, γιατί πρέπει να βρεθούν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης καινούργιοι κατάλληλοι ασθενείς. Αυτό συμβαίνει για παράδειγμα στις μελέτες περιγεννητικής μεταβίβασης όπου η στρατολόγηση εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα καινούργιων περιστατικών εγκύων γυναικών που έχουν HIV λοίμωξη, και όχι από τη διαθεσιμότητα κάποιας ήδη υπάρχουσας «δεξαμενής» επιπολασμού ασθενών.

Δεύτερον, το μέγεθος της διαθέσιμης «δεξαμενής» επιπολασμού εξαρτάται κυρίως από το πόσο αυστηρά είναι τα κριτήρια επιλογής. Για παράδειγμα, μία μελέτη, η ACTG 036 (97) προσπάθησε να στρατολογήσει αποκλειστικά αιμορροφιλικούς και έτσι δεν κατάφερε να φτάσει στο στόχο εγγραφής της. Τα πολύ περιοριστικά κριτήρια εισαγωγής μπορεί να εμποδίσουν τη διεξαγωγή μίας ΤΚΔ. Τα κριτήρια εισαγωγής θα πρέπει να είναι ρεαλιστικά επιλεγμένα και να βασίζονται σε ευρέως αποδεκτή κλινική κρίση, αλλά και κοινό νου. Θα ήταν επιθυμητό να αποφεύγονται τα πολύ αυστηρά κριτήρια εισαγωγής (χωρίς αυτό να σημαίνει ότι πρέπει να γίνονται δεκτά τα πολύ χαλαρά κριτήρια).

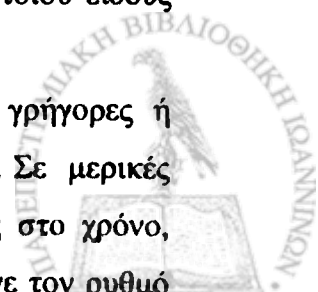
Τρίτον, ένας σημαντικός παράγοντας είναι η «ελκυστικότητα» του πρωτοκόλλου και κάτω από ποιες συνθήκες ξεκινάει η μελέτη. Οι ασθενείς είναι πιο πρόθυμοι να λάβουν μέρος σε μελέτες με φάρμακα που φέρουν περγαμηνές μεγάλων

υποσχέσεων. Η διαθεσιμότητα των φαρμάκων μόνο μέσω κλινικής έρευνας, πριν την άδεια κυκλοφορίας τους μπορεί να συνεισφέρει στην παραπάνω δημοτικότητα μιας μελέτης, ειδικότερα όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές αποτελεσματικές θεραπείες. Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μίας μελέτης, μπορεί να υπάρξουν αλλαγές στη συμπεριφορά των συμμετεχόντων (ασθενών και των ιατρών τους) λόγω εξωτερικών επιρροών, όπως τα αποτελέσματα από άλλη μελέτη, ή η πρόοδος στην εξέλιξη εναλλακτικών θεραπειών, ειδικά όταν η πρόοδος αυτή συνοδεύεται από έντονη διαφήμιση από τη φαρμακοβιομηχανία. Αυτό είναι ειδικότερα σημαντικό σε πεδία όπου γίνονται πολύ γρήγορες αλλαγές στις τρέχουσες θεραπείες, όπως στη λοίμωξη από HIV. Οι αλλαγές στη συμπεριφορά μπορεί να επηρεάσουν τη δημοτικότητα της μελέτης. Επίσης, οι αλλαγές στην εγγραφή ασθενών μπορεί να προκύψουν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε άλλα πειραματικά φάρμακα.

Τέλος, αν το δίκτυο του κλινικού οργανισμού δεν είναι αρκετά μεγάλο, τότε μια περιορισμένη αθροιστική «δεξαμενή» διαθέσιμων ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε προβληματική στρατολόγηση. Συνήθως, αυτό δεν τίθεται ως σημαντικό πρόβλημα για μεγάλων διαστάσεων οργανισμούς όπως η ACTG, αλλά μπορεί να είναι ένα καυτό ζήτημα σε μονοκεντρικές μελέτες ή σε μελέτες που διεξάγονται από μικρότερα δίκτυα κλινικών κέντρων. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα ασθενών μπορεί να αναδυθεί ως πρόβλημα ακόμη και σε μεγάλους οργανισμούς, όταν η ασθένεια που μελετάται είναι σπάνια ή ασυνήθιστη ή όταν ο τύπος των κατάλληλων ασθενών σπανίζει. Αυτό ήταν ένα σύνθημα φαινόμενο στις μελέτες που δεν μπόρεσαν να φτάσουν ούτε καν στο μισό του αρχικού στόχου εγγραφής.

Η σημαντική σχέση μεταξύ της πρώιμης και της μετέπειτα εγγραφής ασθενών που παρατηρήθηκε μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της πορείας διεξαγωγής της μελέτης. Σημαντικά προβλήματα στη στρατολόγηση μπορούν να διαπιστωθούν ήδη από τους 2 πρώτους μήνες. Αν η πρώιμη στρατολόγηση βρίσκεται πολύ πιο πίσω από την αναμενόμενη, η εγγραφή ασθενών είναι απίθανο να γίνει ικανοποιητική αργότερα. Επίσης, η πρώιμη εγγραφή μπορεί να προσφέρει κάποια αξιόπιστη ένδειξη για το πόσο χρονικό διάστημα θα χρειαστεί για να ολοκληρωθεί η στρατολόγηση και για το αν είναι δυνατόν η μελέτη να φτάσει τελικά στο στόχο της. Τέτοιου είδους πληροφορία θα βοηθούσε στην καθοδήγηση της μελέτης.

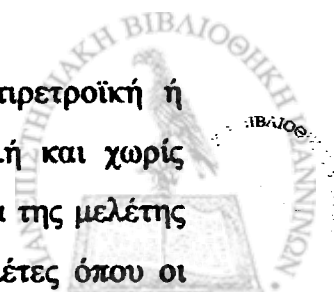
Οι περισσότερες μελέτες που είχαν χαρακτηριστεί ως πολύ γρήγορες ή γρήγορες στο πρώτο τρίμηνο έφθασαν τελικά στο στόχο εγγραφής τους. Σε μερικές περιπτώσεις οι γρήγοροι πρώιμοι ρυθμοί εγγραφής μειώνονταν κάπως στο χρόνο, αλλά δεν υπήρξε μελέτη που είχε αργή πρώιμη εγγραφή και μετά αύξανε τον ρυθμό



εγγραφής της. Είναι κατανοητό πως εξαιρέσεις στον παραπάνω κανόνα μπορεί να υπάρξουν σε άλλα πεδία έρευνας, πέρα από τη λοίμωξη από HIV, ειδικότερα αν υπάρχει λιγότερη πίεση χρόνου για αποτελέσματα και αν δεν αλλάζουν τόσο γρήγορα οι επικρατούσες θεραπευτικές αγωγές. Εντούτοις, με δεδομένο τον περιορισμό πόρων για κλινική έρευνα, είναι απίθανο οι μελέτες που ξεκινάνε με πολύ αργό ρυθμό εγγραφής να καταλήξουν σε τελική «εκπλήρωση» του σκοπού τους και να γίνουν ανεκτές στην παράταση ή / και αποτυχία τους.

Οι περισσότερες μελέτες που είχαν αργή πρόωμη στρατολόγηση δεν έφθασαν στο στόχο εγγραφής τους (80%) και πάνω από τις μισές διήρκεσαν πάνω από ένα χρόνο και μερικές μάλιστα πολλά χρόνια. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει κάποιες αμφιβολίες για το αν υπήρχε κάποια ματαιοπονία σε αυτές τις ερευνητικές προσπάθειες: είναι σωστό να συνεχίσεις μία μελέτη όταν ο ρυθμός εγγραφής της προβλέπει ότι το πιο πιθανό είναι να μην μπορέσει να φθάσει το στόχο εγγραφής της, ειδικότερα μάλιστα όταν οι πόροι για κλινική έρευνα είναι περιορισμένοι (98-101); Τα κριτήρια που ορίζουν την έννοια της ματαιότητας (futility) μπορεί να είναι διαφορετικά για διάφορες ΤΚΔ και σε διαφορετικές συνθήκες (102). Σε μερικές περιπτώσεις, οι ερευνητές μπορεί να αναμένουν ότι ακόμη και μία μελέτη με μικρή ισχύ μπορεί να προσφέρει χρήσιμη, αν και όχι οριστική, πληροφορία. Η μερική, αποσπασματική πληροφορία από πολλές μικρές μελέτες μπορεί ακολούθως να συγκεντρωθεί με μια μετα-ανάλυση και τα συνοπτικά αποτελέσματα μπορεί να καταλήξουν να είναι αποφασιστικά (103,104). Όμως σε άλλες περιπτώσεις, συγκεκριμένα όταν η πρόωμη εγγραφή υπολείπεται κατά πολύ από την αναμενόμενη, θα έπρεπε να συζητηθεί σοβαρά η έγκαιρη εγκατάλειψη της μελέτης λόγω ματαιότητας. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνουν σημαντικές αλλαγές στο πρωτόκολλο, που να οδηγούν σε χαλάρωση των αυστηρών κριτηρίων επιλογής ασθενών. Τέτοιες αλλαγές γίνονται αρκετά συχνά σε μελέτες στο χώρο της HIV λοίμωξης. Όμως από τα δεδομένα μας συμπεραίνουμε ότι είναι αδύνατον να επιτευχθούν αξιόλογες επιταχύνσεις στρατολόγησης. Τα δεδομένα της πρόωμης εγγραφής ασθενών μπορούν να δώσουν σημαντικές ενδείξεις για την ικανότητα μίας ΤΚΔ να εκπληρώσει τους στόχους της και μπορούν να βοηθήσουν τους κύριους ερευνητές να προβλέψουν κατά ένα τρόπο την τελική μοίρα της μελέτης τους.

Η ηλικία του πληθυσμού (ενήλικες ή παιδιά), ο τύπος (αντιρετροϊκή ή επιπολική της νόσου) και ο σχεδιασμός (διπλά τυφλή ή απλά τυφλή και χωρίς τυφλοποίηση) της μελέτης δε φαίνεται να επιδρά στην τελική ικανότητα της μελέτης να φτάσει στο στόχο της. Έχει υποστηριχτεί ότι οι διπλά τυφλές μελέτες όπου οι



ενεργές θεραπείες συγκρίνονται με εικονικό φάρμακο, ίσως να απωθούν τους ασθενείς να λάβουν μέρος (105), αλλά τα εμπειρικά αποτελέσματα από τη βάση δεδομένων μας προτείνουν ότι γενικά οι διπλά τυφλές μελέτες έφτασαν στο στόχο εγγραφής εξίσου καλά όσο και οι μη-τυφλοποιημένες μελέτες.

2.4.2 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής ασθενών στη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων

Η πρώιμη εγγραφή ασθενών κατά τους πρώτους μήνες μπορεί να προβλέψει εάν τελικά μία τυχαιοποιημένη μελέτη αποτελεσματικότητας θα καταλήξει με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ή «θετικά» αποτελέσματα για την κύρια έκβαση στην τελική ανάλυση. Όπως ήδη συζητήσαμε, όσο περισσότεροι ασθενείς στρατολογούνται τους πρώτους μήνες, τόσο πιο πιθανό είναι οι ΤΚΔ να φτάσουν το στόχο εγγραφής τους. Η επίτευξη του αρχικά σχεδιασμένου μεγέθους δείγματος σημαίνει επίσης και διατήρηση ανέπαφης ισχύος για την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων στην τελική ανάλυση. Η σχέση μεταξύ της πρώιμης εγγραφής και της τελικής στατιστικής σημαντικότητας των αποτελεσμάτων δεν οφείλονταν στο σχεδιασμένο μέγεθος της μελέτης. Ύστερα και από το συνυπολογισμό του σχεδιασμένου μεγέθους δείγματος, οι πρώιμοι παράμετροι εγγραφής ασθενών προέβλεπαν ακόμη το εάν μία μελέτη θα κατέληγε σε στατιστικά σημαντικά ή όχι αποτελέσματα.

Η πρώιμη εγγραφή ασθενών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που αναφέρθηκαν και παραπάνω (§ 2.4.1) και επίσης μπορεί να αντικατοπτρίζει την επάρκεια του δικτύου των συμμετεχόντων κλινικών κέντρων, την ποιότητα του σχεδιασμού της μελέτης και την «ελκυστικότητα» των θεραπειών που δοκιμάζονται στους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για στρατολόγηση. Βέβαια, μία μελέτη που καταλήγει σε στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα δεν είναι υποδεέστερη από μία μελέτη που καταλήγει σε στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα (106), ειδικότερα εάν και οι δύο μελέτες έχουν σχεδιαστεί σωστά για να έχουν συγκρίσιμη στατιστική ισχύ και αν έχουν φτάσει το στόχο εγγραφής τους. Διαφορετικά, ένα μη σημαντικό αποτέλεσμα μπορεί απλούστατα να αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι η μελέτη ήταν κακώς σχεδιασμένη ή ότι απέτυχε να φτάσει τους στόχους της. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε αυτό το μεγάλο δείγμα των μελετών, οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά μέσο όρο έφτασαν το ίδιο κοντά στο στόχο εγγραφής όσο και οι μελέτες με στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα. Παρ'

όλα αυτά, μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερη ζήτηση για τη συμμετοχή ασθενών σε πιλοτικές δοκιμές με νέα φάρμακα τα οποία τελικά έδειξαν να είναι συγκριτικά πιο αποτελεσματικά από τις συνηθισμένες διαθέσιμες θεραπείες. Σε ένα πεδίο όπως αυτό της HIV λοίμωξης, συχνά υπάρχει μία μεγάλη «δεξαμενή» ασθενών η οποία έχει αποτύχει στη συνηθισμένη θεραπεία και ανυπομονεί για καινούργια, πολλά υποσχόμενα φάρμακα. Οπότε η πρώιμη εγγραφή ασθενών μπορεί να αποτελεί σοβαρή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα ή τη μη αποτελεσματικότητα των θεραπειών που δοκιμάζονται με βάση πως αντιλαμβάνονται οι ασθενείς και οι ιατροί τους την επάρκεια των νέων θεραπειών.

2.4.3 Η επίδραση της πρώιμης εγγραφής ασθενών στο χρόνο από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση της μελέτης

Η πρώιμη εγγραφή τους πρώτους 1 ή 2 μήνες ήταν ένας σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας του χρόνου που χρειάζεται από την έναρξη της στρατολόγησης μέχρι την ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών. Η εγγραφή τους πρώτους μήνες μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της χρονικής διάρκειας που απαιτείται για την ολοκλήρωση μίας μελέτης. Αυτό θα ήταν αναμενόμενο, ιδίως εάν υποθεθεί ότι ο ρυθμός εγγραφής είναι ομοιόμορφος στο χρόνο. Η πληροφορία αυτή θα χρησίμευε στην οργάνωση μίας μελέτης. Η τυφλοποίηση ήταν επίσης ένας ανεξάρτητος παράγοντας που επηρέαζε το χρονικό διάστημα από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση. Κατά μέσο όρο, οι «ανοιχτές» (χωρίς τυφλοποίηση) μελέτες σχεδιάζονται με μεγαλύτερη αναμενόμενη παρακολούθηση απ' ότι οι διπλά τυφλές μελέτες. Εναλλακτικά, μπορεί ο διπλά τυφλός σχεδιασμός να επιτρέπει καλύτερο έλεγχο των συστηματικών σφαλμάτων (84,107,108) και να είναι ένα ποιοτικό χαρακτηριστικό που σχετίζεται με την ικανότητα μίας μελέτης να επιτύχει τους στόχους της νωρίτερα. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της εγγραφής μέχρι την ολοκλήρωση της παρακολούθησης ήταν σχεδόν ο μισός στις διπλά τυφλές μελέτες με υψηλή (μεγαλύτερη του διάμεσου) πρώιμη σχετική εγγραφή απ' ότι στις απλά τυφλές και στις μελέτες χωρίς τυφλοποίηση με χαμηλή (μικρότερη του διάμεσου) πρώιμη σχετική εγγραφή (2,0 αντί 3,8 χρόνια).

Η στρατολόγηση τους πρώτους μήνες σχετιζόταν ισχυρά τόσο με το χρόνο που χρειάζεται από την έναρξη της εγγραφής μέχρι τη δημοσίευση, όσο και με το χρόνο που χρειάζεται από την ολοκλήρωση της παρακολούθησης μέχρι τη

δημοσίευση της μελέτης. Τα «θετικά» αποτελέσματα ήταν ο σημαντικότερος προσδιοριστικός παράγοντας της γρήγορης δημοσίευσης μετά την ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών. Επίσης οι μεγαλύτερες μελέτες φάνηκε πως δημοσιεύονται πιο γρήγορα όταν ολοκληρωθούν, απ' ό,τι οι μικρές μελέτες. Αυτές οι δύο παράμετροι («θετικά» αποτελέσματα και μέγεθος δείγματος) ήταν πιο σημαντικοί απ' ό,τι η πρώιμη εγγραφή ασθενών για τον προσδιορισμό της τύχης της μελέτης μετά την ολοκλήρωσή της. Οι παρατηρήσεις μας επιβεβαιώνουν λοιπόν την ύπαρξη του «συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης» (publication bias) ή πιο ορθά του «συστηματικού σφάλματος χρονικής υστέρησης» (time lag bias) (85) για «αρνητικά» αποτελέσματα που προέρχονται από σχετικά μικρές μελέτες. Αυτή η μεροληψία δημιουργείται όταν μεταξύ δύο το ίδιο καλά σχεδιασμένων και εκτελεσμένων μελετών η δημοσίευση της μελέτης που έχει στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα αργεί περισσότερο από ό,τι η δημοσίευση της μελέτης που καταλήγει σε στατιστική σημαντικότητα. Όμως, όταν λήφθηκε υπόψη ο συνολικός χρόνος που χρειαζόταν μία μελέτη για να πραγματοποιηθεί και να δημοσιευθεί στον περιοδικό επιστημονικό τύπο, η πρώιμη εγγραφή ασθενών προσέφερε ανεξάρτητη πληροφορία πέραν από τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων και επίσης ήταν πιο σημαντική από το μέγεθος του δείγματος για τον προσδιορισμό του συνολικού χρόνου από την έναρξη της στρατολόγησης των ασθενών μέχρι και τη δημοσίευση της μελέτης.

Παρ' όλο που οι πρώιμες παράμετροι εγγραφής ασθενών μπορούν να προσφέρουν κάποια προγνωστική πληροφορία για το χρονικό διάστημα που χρειάζεται για την ολοκλήρωση μίας μελέτης και για τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι οι σημαντικές σχέσεις που διαπιστώσαμε ερμηνεύονται ως μέτριες τιμές σε επίπεδο AUC και ότι δεν είναι ασυνήθιστη η λάθος ταξινόμηση. Με αυτή την επιφύλαξη, μία μελέτη που ξεκινάει αργά είναι σε μεγάλη μειονεκτική θέση ως προς το να φτάσει τους στόχους της.

Η διαφορετική χρονική υστέρηση των μελετών με διαφορετικούς ρυθμούς εγγραφής ασθενών και διαφορετικά επίπεδα σημαντικότητας μπορεί να έχει συνέπειες για μετα-αναλύσεις και για την εκτίμηση της συνολικής τυχαιοποιημένης τεκμηρίωσης σε διάφορους τομείς (109). Οι μελέτες που αργούν να στρατολογήσουν ασθενείς και οι μελέτες με «αρνητικά» αποτελέσματα μπορεί να εμφανίζονται αργότερα απ' ό,τι οι μελέτες που ολοκληρώνονται γρήγορα με πιο «εντυπωσιακά» αποτελέσματα. Με την καθυστερημένη εμφάνισή τους, οι «αρνητικές» μελέτες μπορεί ακόμη και να αλλάξουν τη γενική πεποίθηση για την προφανή αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπειών (110). Κατά συνέπεια, στη διεξαγωγή

μετα-αναλύσεων, θα ήταν πολύ σημαντικό να ελεγχθεί εάν υπάρχουν ακόμη «εκκρεμείς» μελέτες που συνεχίζονται στο συγκεκριμένο πεδίο, όπως και να γίνει γνωστό σε τι φάση εξέλιξης βρίσκονται. Τα αποτελέσματα από μελέτες που εμφανίζονται νωρίς και τα συμπεράσματα των πρώιμων μετα-αναλύσεων μπορούν μερικές φορές να είναι πιο αισιόδοξα από την τελική εικόνα που σχηματίζεται, όταν γίνεται διαθέσιμη όλη η πληροφορία από όλες τις σχετικές μελέτες (111).

Οι αναλύσεις που έγιναν σε αυτή τη διατριβή αφορούν ένα πολύ καλά οργανωμένο πολυκεντρικό δίκτυο με τεράστια εμπειρία στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Σε άλλες πολυκεντρικές μελέτες, τα κλινικά κέντρα μπορεί να μην ξεκινούν ταυτόχρονα τη στρατολόγηση ασθενών και η πρώιμη εγγραφή μπορεί να είναι ακόμη πιο αργή. Για παράδειγμα, σε άλλους τομείς μπορεί να προκύπτουν πιο συχνά καθυστερήσεις στην έγκριση των μελετών από τις επιστημονικές δεοντολογικές επιτροπές των επιμέρους κλινικών κέντρων. Περαιτέρω, σε μερικές μελέτες, πρόσθετα κλινικά κέντρα μπορεί να εγγράφονται και κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, ενώ συνήθως στην ACTG συμμετέχει σταθερός αριθμός κλινικών κέντρων και σπάνια υπάρχουν κλινικά κέντρα που εγγράφονται αργότερα. Ακόμη και με αυτούς τους περιορισμούς, οι πρώιμες παράμετροι εγγραφής ασθενών αντικατοπτρίζουν και την αποτελεσματικότητα της οργάνωσης σε μία ομάδα κλινικών δοκιμών. Οι μελέτες με κακή οργάνωση που δεν είναι αποτελεσματικές στη στρατολόγηση και στην έγκριση κλινικών κέντρων, είναι πιθανό ότι θα έχουν και αργή πρώιμη εγγραφή ασθενών και αργοπορημένη ολοκλήρωση και δημοσίευση. Για την εκτίμηση της γενίκευσης των ευρημάτων μας, θα ήταν χρήσιμο στο μέλλον να εξεταστούν και άλλοι κλινικοί οργανισμοί. Παρ' όλα αυτά, η ACTG αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό στο πεδίο της λοίμωξης από HIV, οπότε θα ήταν δύσκολο να συγκεντρωθούν τόσα πολλά δεδομένα ακόμη και σε άλλα ερευνητικά πεδία.

2.4.4 Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εγγραφή ασθενών σε ολόκληρο τον πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό

Η απόδοση των μεγάλων μελετών με στόχο εγγραφής πάνω από 1.000 ασθενείς ήταν ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες που κρίνει τη συνολική στρατολόγηση ασθενών σ' έναν πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό. Επίσης, στην ACTG υπήρχε η ισχυρή ένδειξη ότι ο ρυθμός εγγραφής ασθενών αύξανε με την πάροδο του χρόνου. Αυτή η επιτάχυνση ήταν μερικά συνδεδεμένη με το μεγαλύτερο

αριθμό μελετών (ιδίως υπομελέτες) που αναλάμβανε να επιτελέσει ο οργανισμός με την πάροδο του χρόνου. Όμως το φαινόμενο της επιτάχυνσης ίσως είναι πιο περίπλοκο. Αυτή η μακροπρόθεσμη χρόνια τάση μπορεί να αντικατοπτρίζει τη μεγαλύτερη αποδοτικότητα του οργανισμού και την ανάπτυξη καλύτερης δικτύωσης που έχει σκοπό να προσελκύσει ασθενείς σε κλινικές δοκιμές. Οι άλλοι υποψήφιοι παράγοντες ήταν λιγότερο σημαντικοί. Φάνηκε να υπάρχει μηνιαία διακύμανση με κορυφές τον Οκτώβριο-Νοέμβριο και την Άνοιξη, και με υφέσεις το Καλοκαίρι και το Χειμώνα. Η μηνιαία διακύμανση ήταν πιο έντονη στην εγγραφή ασθενών παρά στην έναρξη καινούργιων μελετών. Η μηνιαία διακύμανση δε μεταφράζεται αναγκαστικά και σε έντονη εποχικότητα. Για παράδειγμα, η χαμηλότερη εγγραφή ασθενών από όλους τους μήνες ήταν το Σεπτέμβριο, και η υψηλότερη τους δυο επόμενους φθινοπωρινούς μήνες.

Υπήρχε ισχυρή ένδειξη για την παρουσία αυτοσυσχέτισης πρώτης τάξης, δηλαδή ότι η εγγραφή ασθενών το ένα τρίμηνο σχετιζόταν με την εγγραφή ασθενών το επόμενο τρίμηνο. Αυτό ήταν αναμενόμενο, αφού η εγγραφή ασθενών σε ένα συγκεκριμένο τρίμηνο επηρεάζεται λογικά από την εγγραφή ασθενών στο προηγούμενο τρίμηνο. Αυτή η αλληλεξάρτηση μπορεί να αντικατοπτρίζει την όλη τρέχουσα δραστηριότητα διεξαγωγής κλινικών μελετών του πολυκεντρικού κλινικού οργανισμού και οι μεγάλες μελέτες μπορεί να απαρτίζουν μια κύρια συνιστώσα αυτής της δραστηριότητας. Κατά συνέπεια, το μέγεθος του συντελεστή αυτοσυσχέτισης μειώθηκε, όταν λήφθηκε υπόψη η επίδραση από τις μεγάλες μελέτες, ενώ δε μεταβλήθηκε, όταν οι άλλοι υποψήφιοι παράγοντες λήφθηκαν υπόψη.

Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από την εγγραφή ασθενών στα 32 πρώτα τρίμηνα (8 χρόνια), μπορέσαμε να προβλέψουμε ικανοποιητικά την εγγραφή ασθενών και στα επόμενα 21 τρίμηνα. Η εγγραφή ασθενών προβλέφθηκε ικανοποιητικά για μία περίοδο πάνω από 5 χρόνια, η οποία είναι μία μεγάλη χρονική περίοδος, και μάλιστα πολύ μεγαλύτερη απ' ό,τι χρειάζεται για σκοπούς επιτελικού σχεδιασμού σε έναν πολυκεντρικό οργανισμό. Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι η πρόβλεψη δεν ήταν τόσο καλή μέσα στο διάστημα Καλοκαίρι 1996 έως Χειμώνας 1996-97 όπου σημειώθηκε μία μεγάλη ύφεση, ενώ κατά τα άλλα το μοντέλο προέβλεπε καλά τη συνολική στρατολόγηση ασθενών. Η συγκεκριμένη αναντιστοιχία εξηγείται, γιατί το Καλοκαίρι του 1996, η ACTG 320, μία μεγάλη μελέτη με στόχο εγγραφής 1.750 ασθενείς, παρουσίασε μία μη αναμενόμενη μείωση στο ρυθμό εγγραφής της, σε αντίθεση με την καλή πρόβλεψη εγγραφής ασθενών που είχε επιτύχει. Αυτή η μελέτη δεν έφτασε ποτέ το στόχο εγγραφής της (τελικό συνολικό μέγεθος δείγματος=1.178). Από

την αρχή φάνηκε να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα της ACTG 320 (διπλή έναντι τριπλής θεραπείας), οπότε αυτό οδήγησε στην πρόωπη διακοπή της (Ιανουάριος 1997) (112). Καθώς στο μεταξύ εμφανίζονταν μελέτες που έδειχναν τη σαφώς ανώτερη αποτελεσματικότητα της τριπλής αντιρετροϊκής θεραπείας, η μελέτη αυτή κατακρίθηκε από διάφορες ομάδες ακτιβιστών, ήδη από το Καλοκαίρι του 1996. Αυτή η κρίση χειροτέρεψε το Φθινόπωρο και το Χειμώνα του ίδιου έτους. Η εκρηκτική κατάσταση μπορεί να επηρέασε τη στρατολόγηση ασθενών και σε άλλες μελέτες της ACTG εκείνο τον καιρό. Αν και η μελέτη ACTG 320 είναι μία ιδιαίτερη περίπτωση, αυτό το παράδειγμα γενικά δείχνει τη σημαντικότητα που έχουν οι μεγάλες μελέτες στην υλοποίηση του συνολικού προγράμματος ενός πολυκεντρικού οργανισμού. Μερικές μεγάλες μελέτες μπορεί να γίνονται σημείο αναφοράς σ' έναν οργανισμό και η κατάληξή τους μπορεί να επηρεάσει την πορεία ολόκληρου του οργανισμού. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει ένα ακόμη πιο δραματικό παράδειγμα στον τομέα του καρκίνου του μαστού (113). Όταν εμφανίστηκαν βάσιμοι ισχυρισμοί για παραποίηση μερικών δεδομένων σε ένα κλινικό κέντρο, η αναταραχή που προκλήθηκε οδήγησε σε μεγάλη μείωση της εγγραφής ασθενών σε έναν κατά τα άλλα αναγνωρισμένο και πολύπειρο πολυκεντρικό οργανισμό.

Αν και θεωρούμε ότι η συνολική προγνωστική απόδοση των μοντέλων ήταν καλή, θα πρέπει επίσης να ομολογηθεί ότι το κατά πόσο η πρόβλεψη είναι ικανοποιητική εξαρτάται και από την υποκειμενική ερμηνεία των ευρημάτων. Κάτω από άλλες συνθήκες, μπορεί να χρειάζεται να επιτευχθούν ακόμη πιο καλές προβλέψεις για να είναι ικανοποιητικό το μοντέλο έτσι ώστε να συμβάλλει στη λειτουργική χρήση και τον επιτελικό σχεδιασμό του πολυκεντρικού κλινικού οργανισμού.

Προηγούμενες έρευνες που είχαν διεξαχθεί για την περιγραφή της εγγραφής ασθενών σε διάφορους τομείς, είχαν επικεντρωθεί κυρίως στα πρωτόκολλα των μελετών ή στα κλινικά κέντρα (114-121). Υπάρχει διχογνωμία για το αν η εγγραφή ασθενών θα πρέπει να θεωρηθεί ως ο κύριος παράγοντας για την εκτίμηση της απόδοσης ενός κλινικού κέντρου (114,115,119). Εκτός από τη στρατολόγηση ασθενών, θα πρέπει φυσικά να ληφθούν υπόψη η ποιότητα των δεδομένων, αλλά και η ικανότητα ενός κέντρου να εξασφαλίσει τη συνεχή συμμετοχή στις μελέτες και να αποφύγει αθέμιτες απώλειες κατά την παρακολούθηση (114,122). Επιπλέον, διαφορετικές μελέτες συνεπάγονται και διαφορετικό φόρτο εργασίας για κάθε ασθενή που εγγράφεται. Αν και μερικές μελέτες χρειάζονται απλή παρακολούθηση, άλλες

μελέτες μπορεί να είναι πολύ πιο δύσκολες, να απαιτούν τη συλλογή πολλών εργαστηριακών δεδομένων, να προϋποθέτουν εξειδικευμένη γνώση και τη χρήση δαπανηρής τεχνολογίας. Οι απλοί ρυθμοί εγγραφής ασθενών δεν μπορούν να συλλάβουν αυτή την πολύπλοκη πληροφορία, ούτε για τα συγκεκριμένα κλινικά κέντρα άλλα ούτε και για έναν ολόκληρο κλινικό οργανισμό που διεξάγει μελέτες. Παρ' όλα αυτά, οι ρυθμοί εγγραφής εξακολουθούν να είναι μία χρήσιμη πληροφορία για τη συνολική εκτίμηση της απόδοσης ενός οργανισμού στη διάρκεια του χρόνου. Η δικιά μας ανάλυση επικεντρώθηκε σε αυτήν την αντίληψη και έδειξε ότι υπάρχουν αναγνωρίσιμοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συνολική στρατολόγηση ασθενών και ότι ακόμη και η προβλεπόμενη εγγραφή ασθενών επηρεάζεται από αυτούς τους απλούς παράγοντες. Αυτή η πληροφορία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της προόδου ενός οργανισμού, για το μελλοντικό σχεδιασμό της στρατηγικής εξέλιξης και για την ενσωμάτωση άλλων μελετών στο πρόγραμμα του πολυκεντρικού οργανισμού. Σε συνδυασμό με το αναμενόμενο κόστος (100,101) και με την εκτίμηση της πολυπλοκότητας της συλλογής και ανάλυσης δεδομένων, οι προβλέψεις της εγγραφής ασθενών μπορούν να καλυτερεύσουν στη διαχείριση του οργανισμού.

2.4.5 Περιορισμοί και δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων

Επιμέρους περιορισμοί που αναφέρονται σε συγκεκριμένα ευρήματα και συγκεκριμένες αναλύσεις που έγιναν σε αυτή τη διατριβή, αναφέρονται στην παραπάνω συζήτηση. Εδώ θα εστιάσουμε σε γενικούς περιορισμούς που αφορούν όλη τη διατριβή συνολικά.

Ένας περιορισμός της διατριβής ήταν ότι εστίασε μόνο στο πεδίο της λοίμωξης από HIV. Το πεδίο αυτό έχει τις δικές του ιδιαιτερότητες με γρήγορη εξέλιξη στην θεραπευτική και με συχνές αλλαγές, κάποτε εκρηκτικές, στην πρόοδο της επιδημίας. Αυτές οι ιδιαιτερότητες μπορεί να επηρεάσουν τις διαθέσιμες «δεξαμενές» ασθενών και επίσης μπορεί να επηρεάσουν την ετερογένειά τους (123,124). Κατά συνέπεια, δεν είναι γνωστό αν σε άλλες ασθένειες με πιο σταθερές «δεξαμενές» επιπολασμού ασθενών, οι ρυθμοί εγγραφής ασθενών μπορεί να είναι εξίσου προβλέψιμοι και η πρώιμη εγγραφή να είναι εξίσου αποφασιστική για τη μοίρα μίας μελέτης. Ίσως σε άλλα κλινικά πεδία είναι δυνατόν οι μελέτες με σχετικά αργή πρώιμη εγγραφή ασθενών να πραγματοποιηθούν και να διαδοθούν έγκαιρα, εφόσον υπάρχει λιγότερη πίεση χρόνου και εφόσον το θεραπευτικό υπόβαθρο είναι

λιγότερο πιθανό να αλλάξει με ταχείς ρυθμούς κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής μιας μελέτης. Ωστόσο, οι τυχαιοποιημένες δοκιμές είναι πολυέξοδα πειράματα (101), και μία αργή, παρατεταμένη εγγραφή είναι πιθανόν να προκαλεί προβλήματα σε οποιοδήποτε κλινικό ερευνητικό τομέα.

Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας ήταν ο σχετικά αυθαίρετος ορισμός των μεγάλων μελετών. Σχετικά με τον ορισμό της μεγάλης μελέτης, φροντίσαμε τουλάχιστον να διευκρινιστεί εκ των προτέρων. Το όριο των 1.000 ασθενών έχει χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενες μεθοδολογικές έρευνες (88,89). Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα δε διέφεραν όταν λήφθηκαν υπόψη και μελέτες με στόχο εγγραφής πάνω από 500 ασθενείς. Είναι πιθανό ότι ο ορισμός της μεγάλης μελέτης πρέπει να διαφοροποιηθεί σε άλλους τομείς. Ακόμη δεν έχουν γίνει mega-δοκιμές (mega-trials) με πάνω από 10.000 ασθενείς στο τομέα της λοίμωξης από HIV και η μεγαλύτερη μελέτη της ACTG μόλις ξεπερνούσε τους 3.000 ασθενείς. Σε οργανισμούς που διεξάγουν μεγάλες μελέτες με μεγάλο εύρος μεγέθους δείγματος (συμπεριλαμβάνοντας και mega-δοκιμές), η στάθμιση για τη μοντελοποίηση της επίδρασης από μεγάλες μελέτες θα χρειάζεται να δείχνει μεγαλύτερη διαβάθμιση, ανάλογα με το στόχο εγγραφής.

Αν και η ACTG αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο οργανισμό πολυκεντρικών κλινικών μελετών στο πεδίο της λοίμωξης από HIV και μπορεί να είναι δύσκολο να μαζευτούν τόσα πολλά δεδομένα σε άλλα πεδία, θα ήταν καλό να επιβεβαιωθούν αυτές οι αναλύσεις των ρυθμών εγγραφής και σε άλλους πολυκεντρικούς οργανισμούς. Οι συγκριτικές αναλύσεις σε άλλους οργανισμούς μπορούν να εκτιμήσουν αν μερικοί προσδιοριστικοί παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη στην παρούσα διατριβή, διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών ιατρικών πεδίων. Για παράδειγμα, η εποχικότητα μπορεί να είναι πολύ πιο έντονη σε ασθένειες που παρουσιάζουν οι ίδιες εποχικότητα στην επίπτωσή τους. Από την άλλη μεριά, άλλοι προσδιοριστικοί παράγοντες, όπως ήταν η επίδραση από τις μεγάλες μελέτες, μπορεί να είναι λιγότερο σημαντικοί σε άλλα πεδία. Επίσης, περαιτέρω αναλύσεις σε μη-τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να συμπληρώσουν την κατανόηση που έχουμε για τους ρυθμούς εγγραφής και τη σημαντικότητα τους σε άλλους τύπους σχεδιασμών κλινικών μελετών.



2.4.6 Συμπεράσματα

Τα τρία κύρια συμπεράσματα της διατριβής είναι τα ακόλουθα:

1. Η ικανότητα ή η αδυναμία μιας ΤΚΔ να φτάσει στο στόχο της μπορεί να προβλεφθεί κατά ικανό βαθμό ήδη από την πρώιμη κιάλας εγγραφή ασθενών. Συγκεκριμένα, όσο περισσότεροι ασθενείς στρατολογούνται τους πρώτους μήνες τόσο πιο πιθανό είναι οι ΤΚΔ να φτάσουν το στόχο εγγραφής τους (90).
2. Όσο μεγαλύτερη είναι η στρατολόγηση των ασθενών τους πρώτους έναν ή δύο μήνες τόσο πιο πιθανό είναι μια μελέτη να καταλήξει με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ή «θετικά» αποτελέσματα για την κύρια ανάλυση. Επίσης, η υψηλότερη πρώιμη εγγραφή των ασθενών σχετίζεται με πιο γρήγορη ολοκλήρωση και δημοσίευση της μελέτης (125).
3. Η απόδοση των μεγάλων κλινικών μελετών μπορεί να προσδιορίσει σε ικανό βαθμό τη συνολική εγγραφή ασθενών σε έναν πολυκεντρικό οργανισμό. Επίσης, η «προτυποποίηση» των ρυθμών εγγραφής ασθενών στο χρόνο μέσα από αναλύσεις χρονοσειρών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της μακροχρόνιας εγγραφής και να συμβάλλει στο μελλοντικό στρατηγικό σχεδιασμό ενός πολυκεντρικού κλινικού οργανισμού (126).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε μία μεγάλη κοόρτη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) έγινε η προσπάθεια να περιγραφεί ο ρυθμός εγγραφής ασθενών και να εκτιμηθεί αν από την πρώιμη κιάλας στρατολόγηση ασθενών είναι δυνατόν να προβλεφθεί ότι οι ΤΚΔ θα επιτύχουν το στόχο εγγραφής τους. Επίσης, εκτιμήθηκε αν η πρώιμη εγγραφή ασθενών προβλέπει τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων και τον χρόνο που χρειάζεται από την έναρξη της στρατολόγησης μέχρι την ολοκλήρωση και δημοσίευση μιας ΤΚΔ. Για αυτές τις αναλύσεις, χρησιμοποιήθηκαν όλες οι 77 ΤΚΔ αποτελεσματικότητας (Φάσης II και III) από τον μεγάλο πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό AIDS Clinical Trials Group (ACTG) που ξεκίνησαν στο διάστημα μεταξύ 1986 και 1996 (με συνολική εγγραφή 29.992 ασθενών μέχρι το Νοέμβριο 1999). Στη συνέχεια, εξετάστηκε αν η τρίμηνη εγγραφή ασθενών σε αυτόν τον πολυκεντρικό κλινικό οργανισμό μπορεί να επηρεαστεί από χρονικές παραμέτρους (όπως μακροχρόνιες τάσεις και εποχικότητα), από την επίδραση των μεγάλων κλινικών μελετών και από τον αριθμό των καινούργιων μελετών που ξεκινάνε κάθε τρίμηνο. Χρησιμοποιήθηκαν όλες οι κλινικές μελέτες της ACTG που διεξήχθησαν στο διάστημα από τον Οκτώβριο 1986 μέχρι το Νοέμβριο 1999. Συγκεκριμένα οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε 2 βάσεις δεδομένων: η μια περιείχε όλες τις μελέτες και υπομελέτες της ACTG (n=475, συνολική εγγραφή 69.992 ασθενών) και η άλλη περιλάμβανε μόνο τις κύριες μελέτες (n=352, συνολική εγγραφή 57.563 ασθενών).

Δεκατρείς ΤΚΔ (17%) δεν μπόρεσαν να στρατολογήσουν ούτε καν τους μισούς ασθενείς σε σχέση με τον αρχικό στόχο εγγραφής τους. Οι τροχιές στρατολόγησης ασθενών έδειξαν ότι ο αρχικός ρυθμός εγγραφής προσδιόριζε τους μετέπειτα ρυθμούς εγγραφής ασθενών. Το σχεδιασμένο μέγεθος δείγματος επιτεύχθηκε από 7 στις 8, 11 στις 14, 15 στις 35 και 4 στις 20 μελέτες με πολύ ταχεία, ταχεία, κανονική και αργή εγγραφή ασθενών αντίστοιχα ($P < 0,001$) κατά την διάρκεια των 3 πρώτων μηνών. Η στρατολόγηση ασθενών τον πρώτο μήνα ή τους δύο πρώτους μήνες συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την τελική στρατολόγηση ασθενών ($P < 0,001$). Συνυπολογίζοντας το στόχο εγγραφής, η πιθανότητα μία μελέτη να καταλήξει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αυξήθηκε 2,8 φορές, για κάθε δεκαπλασιασμό της εγγραφής στον πρώτο μήνα ($P = 0,040$). Η σχετική εγγραφή ασθενών τον πρώτο μήνα ως προς το στόχο εγγραφής (σχετικός κίνδυνος [ΣΚ]: 1,40 για 10% αύξηση, $P = 0,004$) και ο σχεδιασμός της μελέτης (ΣΚ: 1,78 για διπλά τυφλές έναντι απλά τυφλών ή χωρίς τυφλοποίηση μελετών, $P = 0,031$) ήταν οι κύριοι προσδιοριστικοί παράγοντες για ταχύτερη ολοκλήρωση. Η ταχεία πρώιμη εγγραφή ασθενών (ΣΚ: 1,09 για κάθε 10 επιπλέον ασθενείς που στρατολογήθηκαν τον

πρώτο μήνα, $P=0,011$) και η στατιστική σημαντικότητα υπέρ μίας πειραματικής ομάδας (ΣΚ: 2,47, $P=0,004$) ανεξάρτητα προσδιόριζαν τη ταχύτερη δημοσίευση.

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις κλινικές μελέτες της ACTG, η εγγραφή ασθενών διέφερε σημαντικά μέσα στους διάφορους μήνες και ήταν υψηλότερη την Άνοιξη και τους τελευταίους μήνες του Φθινοπώρου. Η στρατολόγηση αυξανόταν με την πάροδο του χρόνου (+27 ασθενείς ανά τρίμηνο για όλες τις μελέτες και +15 ασθενείς ανά τρίμηνο για μόνο τις κύριες μελέτες, $P < 0,001$). Επίσης η επίδραση από την απόδοση των μεγάλων μελετών με στόχο εγγραφής >1.000 ασθενών ($P<0,001$) ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτές οι σχέσεις παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο αυτοσυσχέτισης. Η χρονοσειρά της εγγραφής ασθενών βασισμένη στα πρώτα 32 τρίμηνα προέβλεπε ικανοποιητικά τα επόμενα 21 τρίμηνα.

Η διαθέσιμη «δεξαμένη» ασθενών, τα κριτήρια επιλογής, η «ελκυστικότητα» μίας μελέτης και η επάρκεια του δικτύου των κλινικών κέντρων μπορεί να επηρεάσουν την στρατολόγηση ασθενών σε ΤΚΔ. Η πρώιμη στρατολόγηση ασθενών προσφέρει σημαντική πληροφορία για την ικανότητα μιας μελέτης και επίσης αποτελεί ένδειξη για τον μελλοντικό ρυθμό εγγραφής ασθενών. Επίσης, η στρατολόγηση ασθενών τους πρώτους μήνες είναι σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας για το αν μία μελέτη θα καταλήξει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και μπορεί να προσφέρει προγνωστική πληροφορία ως προς το χρόνο που χρειάζεται για την ολοκλήρωση μιας μελέτης και για τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της. Οι ρυθμοί εγγραφής ασθενών στις μελέτες που συνεχίζονται και δε δημοσιεύτηκαν χρειάζεται να ληφθούν υπόψη για την ερμηνεία των δεδομένων μετα-αναλύσεων. Τέλος, η τύχη και η δημοσιότητα των μεγάλων κλινικών μελετών μπορεί να προσδιορίζουν τη συνολική εγγραφή των πολυκεντρικών κλινικών οργανισμών. Επίσης, μοντέλα χρονοσειρών για τους ρυθμούς εγγραφής μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη των μελλοντικών τάσεων και να συμβάλλουν στο μελλοντικό στρατηγικό σχεδιασμό ενός πολυκεντρικού οργανισμού.



ABSTRACT

Patterns of patient enrollment in multicenter clinical trials

Anna-Bettina Haidich

We aimed to describe enrollment patterns in a large cohort of randomized clinical trials (RCTs) and evaluate whether early recruitment predicts the ability of RCTs to reach their target enrollment. We also evaluated whether early enrollment affects the significance of the results and the time to completion and publication of RCTs. For these analyses, we considered all 77 efficacy RCTs initiated by the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) between 1986 and 1996 (28,992 patients enrolled until November 1999). Furthermore, we examined whether quarterly patient enrollment in this large multicenter clinical trials group could be modeled in terms of predictors including time parameters (such as long-term trends and seasonality), the effect of large trials and the number of new studies launched each quarter. We used the database of all clinical studies (randomized or not) launched by ACTG between October 1986 and November 1999. Analyses were performed in two datasets: one included all studies and substudies (n=475, total enrollment 69,992 patients) and the other included only main studies (n=352, total enrollment 57,563 patients).

Thirteen efficacy RCTs (17%) failed to reach half their target recruitment. Enrollment trajectories showed that the initial rate of accrual determined the subsequent rates of enrollment. The target sample size was attained by 7/8, 11/14, 15/35 and 4/20 of trials with very rapid, rapid, moderate and slow enrollment during the first three months, respectively ($P < 0.001$). Enrollment during the first month or two strongly correlated with subsequent accrual ($P < 0.001$). Adjusting for target sample size, for each 10-fold increase in the first month accrual, the odds of a trial reaching statistically significant results increased 2.8-fold ($P = 0.040$). The relative enrollment during the first month over target sample size (hazard ratio [HR] 1.40 per 10% increase, $P = 0.004$) and masking (HR 1.78 for double-blind vs. single or unblinded studies, $P = 0.031$) were the major predictors of faster completion. Rapid early accrual (HR 1.09 per 10 additional patients accrued the first month, $P = 0.011$) and statistical significance in favor of an experimental arm (HR 2.47, $P = 0.004$) independently predicted faster publication.

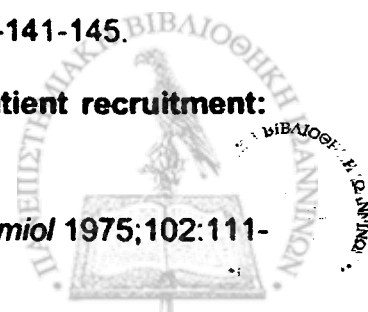
Considering all clinical trials in ACTG, enrollment differed across different months of the year with peaks in spring and late fall. Enrollment accelerated over time (+27 patients per quarter for all studies and +16 patients per quarter for the main studies, $P < 0.001$) and was affected by the performance of large studies with target sample size $> 1,000$ ($P < 0.001$). These relationships remained significant in multivariate autoregressive modeling. A time series based on enrollment during the first 32 quarters could forecast adequately the remaining 21 quarters

The patient pool, the eligibility criteria, the attractiveness of a trial and adequacy of the network of clinical sites may influence RCT enrollment. Early enrollment offers strong evidence on the feasibility of a trial and is indicative of its future pace of recruitment. Recruitment in the first months is also a strong predictor of whether a study will reach formal statistical significance and it can offer predictive information on the time needed to complete the study and publish its findings. Ongoing unpublished studies and their enrollment rates may need to be considered when interpreting the accumulated evidence. Furthermore, the fate and popularity of large trials may determine the overall recruitment of multicenter groups. Modeling of enrollment rates may be used to comprehend long-term patterns and to perform future strategic planning.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

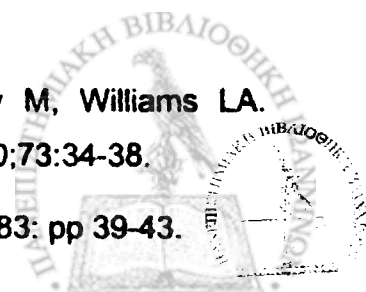
1. Agras WS, Bradford RH. **Recruitment: An introduction.** *Circulation* 1982;66:IV2-IV5.
2. Schoenberger JA. **Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infraction Study.** *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:681-684.
3. Agras WS, Bradford RH, Hunninghake DB, Knoke J, Marshall G, McKeown M. **Participant recruitment to the Coronary Primary Prevention Trial.** *J Chron Dis* 1983;36:451-465.
4. Agras WS, Marshall G. **Recruitment for the Coronary Primary Prevention Trial.** *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:688-690.
5. Benedict GW. **LRC Coronary Prevention Trial: Baltimore.** *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:685.
6. Byington RP. **Beta-Blocker Heart Attack Trial. Design, methods, and baseline results.** **Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group.** *Control Clin Trials* 1984;5:382-437.
7. Collins JF, Bingham SF, Weiss DG, Williford WO, Kuhn RM. **Some adaptive strategies for inadequate sample acquisition in Veterans Administration cooperative clinical trials.** *Control Clin Trials* 1980;1:227-248.
8. Coronary Drug Project Research Group. **The Coronary Drug Project: Design, methods, and baseline results.** *Circulation* 1973;47(S III):1-50.
9. Croke G. **Recruitment for the National Cooperative Gallstone Study.** *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:691-694.
10. Friedman L, Furberg C, DeMets D. **Fundamentals of Clinical Trials.** Boston: Wright - PSG 1981.
11. Martin JF, Henderson WG, Zacharski LR, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ, Edwards RL, Headley E, Kim SH. **Accrual of patients into multihospital cancer clinical trial and its implications on planning future studies.** *Am J Clin Oncol* 1984;7:173-182.
12. National Diet- Heart Study: Final report. Chapter 2. **Recruitment of participants.** *Circulation* 1968;37(S 1):40-54.
13. Pocock SJ. **Size of cancer clinical trials and stopping rules.** *Br J Cancer* 1978;38:757-766.
14. Weintraub J, Leske GS, Ripa LW, Levinson A. **Recruitment of a clinical field trial population: Reasons for nonparticipation.** *J Public Health Dept* 1980;40:141-145.
15. Collins JF, Williford WO, Weiss DG, Bingham SF, Klett CJ. **Planning patient recruitment: Fantasy and reality.** *Stat Med* 1984;3:435-443.
16. Ederer F. **Practical problems in collaborative clinical trials.** *Am J Epidemiol* 1975;102:111-118.



17. Moore RB, Long JM, Matts JP, Amplatz K, Varco RL, Buchwald H, the POSCH Group. **Plasma lipoproteins and coronary arteriography in subjects in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias.** *Artherosclerosis* 1979;32:101-119.
18. Hunninghake DB, Knoke J, LaDouceur M, Peterson F. **Population characteristics according to recruitment source.** *Circulation* 1982;66:IV46-IV48.
19. Hunninghake DB, Peterson F, LaDouceur M, Knoke J, Leon A. **Recruitment from clinical studies.** *Circulation* 1982;66:IV15-IV19.
20. Levenkron JC, Farquhar JW. **Recruitment using mass media strategies.** *Circulation* 1982;66:IV32-IV36.
21. Little JA. **Recruitment from medical referrals and clinical laboratories.** *Circulation* 1982;66:IV36-IV40.
22. Marshall GD. **Overview of recruitment to the coronary primary prevention trial.** *Circulation* 1982;66:IV5-IV9.
23. McDearmon M, Bradford RH. **Recruitment by the use of mass mailings.** *Circulation* 1982;66:IV27-IV31.
24. McKeown MB. **Occupational screenings: recruitment of government employees.** *Circulation* 1982;66:IV43-IV46.
25. Melish JS. **Recruitment by community screenings.** *Circulation* 1982;66:IV20-IV23.
26. Ogilvie JT, Mishkel NR, Mishkel MA, Welch VE, Insull W Jr, Probstfield JL, Gotto AM. **Occupational screenings: recruitment from private industry.** *Circulation* 1982;66:IV40-IV43.
27. Schrott HG, Merideth N. **Recruitment by screening entire communities. The Iowa Lipid Research Clinic experience.** *Circulation* 1982;66:IV23-IV26.
28. Stern MP. **Recruitment of participants from blood banks.** *Circulation* 1982;66:IV10-IV15.
29. Taylor KM, Margolese RG, Soskolne CL. **Physician's reasons for not entering eligible patients in a randomized clinical trial of surgery for breast cancer.** *N Engl J Med* 1984;310:1363-1367.
30. Baines CJ. **Impediments to recruitment in the Canadian National Breast Screening Study: response and resolution.** *Control Clin Trials* 1984;5:129-140.
31. Prout TE. **Patient recruitment: Other examples of recruitment problems and solutions.** *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:695-696.



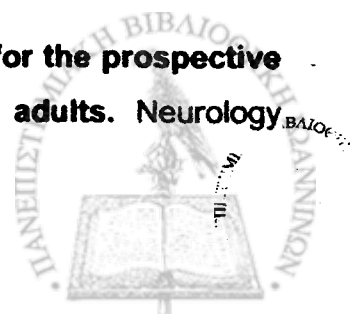
32. Prout TE. **Patient recruitment techniques in clinical trials.** *Control Clin Trials* 1981;1:313-318.
33. Hughes GH, Schnaper HW. **The Systolic Hypertension In the Elderly Program.** *Int J Mental Health* 1982;11:76-79.
34. Agras WS, Marshall GD, Kraemer HC. **Planning recruitment.** *Circulation* 1982;66:IV54-IV58.
35. Klimt CR. **The conduct and principles of randomized clinical trials.** *Control Clin Trials* 1981;1:283-293.
36. Leader MA, Neuwirth E. **Clinical research and the noninstitutional elderly: A model for subject recruitment.** *J Am Geriatr Soc* 1978;26:27-31.
37. De Mets DL, Williams GW, Brown BW Jr, the NOTT Research Group. **A case report of data monitoring experience: The Nocturnal Oxygen Therapy Trial.** *Control Clin Trials* 1982;3:113-124.
38. Dunbar J, Mc Keown MB. **Organization and management of recruitment.** *Circulation* 1982;66:IV49-IV53.
39. Herson J. **Patient registration in a cooperative oncology group.** *Control Clin Trials* 1980;1:101-110.
40. Lee YJ. **Interim recruitment goals in clinical trials.** *J Chronic Dis* 1983;36:379-389.
41. Moussa MA. **Planning a clinical trial with allowance for cost and patient recruitment rate.** *Comput Programs Biomed* 1984;18:173-179.
42. Rubinstein LV, Gail MH. **Monitoring rules for stopping accrual in comparative survival studies.** *Control Clin Trials* 1982;3:325-343.
43. Zifferblatt SM. **Recruitment in large scale clinical trials.** In Proceedings of the National Heart and Lung Institute Working Conference on Health Behavior, Basye, Virginia, May 12-15 1975, pp 47-49.
44. Barnes CG, Ciccolunghi S, Fowler PD. **Multicentre trial management.** *Br J Rheumatol* 1983;22:79-85.
45. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. **Beta-Blocker Heart Attack Trial: Design features.** *Control Clin Trials* 1981;2:275-286.
46. Berry H, Bloom B, Mace BEW, Hamilton EBD, Fernandes L, Molloy M, Williams LA. **Expectation and patient preference – Does it matter?** *J R Soc Med* 1980;73:34-38.
47. Bulpitt C. **Randomised Controlled Trials.** The Hague. Martinus Nijhoff 1983: pp 39-43.



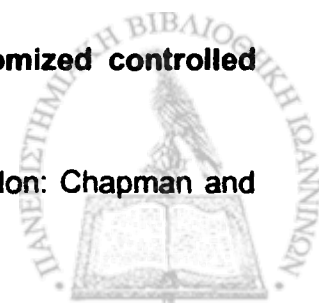
48. Cassileth BR, Lusk EJ, Miller DS, Hurwitz S. **Attitudes toward clinical trials among patients and the public.** *JAMA* 1982;248:968-970.
49. French K, Porter AMD, Robinson SE, Mc Callum FM, Howie JGR, Roberts MM. **Attendance at a breast screening clinic: A problem of administration or attitudes?** *BMJ* 1982;285:617-620.
50. Greenlick MR, Bailey JW, Wild J, Grover J. **Characteristics of men most likely to respond to an invitation to be screened.** *Am J Public Health* 1979;69:1011-1015.
51. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. **Patient participation in a hypertension control program.** *JAMA* 1978;239:1507-1515.
52. Kemp N, Skinner E, Toms J. **Randomized clinical trials of cancer treatment – A public opinion survey.** *Clin Oncol* 1984;10:155-161.
53. Mann AH. **The psychological effect of a screening programme and clinical trial for hypertension upon participants.** *Psychol Med* 1977;7:431-438.
54. Mattson ME, Curd JD, Mc Ardle R. **Participation in a clinical trial: The patient's point of view.** *Control Clin Trials* 1985;6:156-167.
55. Mc Cusker J, Wax A, Bennett JM. **Cancer patient accessions into clinical trials: A pilot investigation into some patient and physician determinants of entry.** *Am J Clin Oncol* 1982;5:227-236.
56. Mettlin C, Cummings KM, Walsh D. **Risk factor and behavioral correlates of willingness to participate in cancer prevention trials.** *Nutr Cancer* 1985;7:189-198.
57. Royce WS, Arkowitz H. **Clarification of some issues concerning subject recruitment procedures in therapy analog studies.** *Behav Ther* 1977;8:64.
58. Waring GOIII, Moffitt SD, Gelender H, Laibson PR, Lindstrom RL, Myers WD, Obstbaum SA, Rowsey JJ, Safir A, Schanzlin DJ, Bourque LB. **Rationale for and design of the National Eye Institute Prospective Evaluation of Radial Keratotomy (PERK) Study.** *Ophthalmology* 1983;90:40-58.
59. Wilhelmsen L, Ljungberg S, Wedel H, Werko L. **A comparison between participants and non-participants in a primary preventive trial.** *J Chron Dis* 1976;29:331-339.
60. Barofsky I, Sugarbaker PH. **Determinants of patient nonparticipation in randomized clinical trials for the treatment of sarcomas.** *Cancer Clin Trials* 1979;2:237-246.



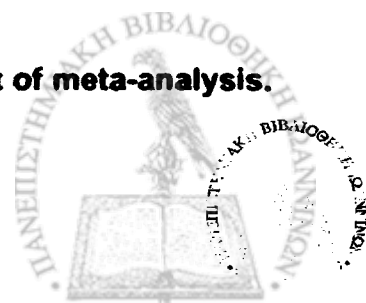
61. Brensike JF, Kelsey SF, Passamani ER, Fisher MR, Richardson JM, Loh IK, Stone, NJ, Aldrich RF, Battaglini JW, Moriarty DJ, Myriantopoulos MB, Detre KM, Epstein SE, Levy RI. **National Heart, Lung, and Blood Institute Type II Coronary Intervention Study. Design, methods, and baseline characteristics.** *Control Clin Trials* 1982;3:91-111.
62. Charlson ME, Horwitz RI. **Applying results of randomized trials to clinical practice: Impact of losses before randomization.** *BMJ* 1984;289:1281-1284.
63. Croft JB. **Recruitment and participation of children in a long-term study of cardiovascular disease: The Bogalusa Heart Study 1973-1982.** *Am J Epidemiol* 1984;120:436-448.
64. Edlund MJ, Craig TJ, Richardson MA. **Informed consent as a form of volunteer bias.** *Am J Psychiatry* 195;142:624-627.
65. Howard JM, De Mets D, BHAT Research Group. **How informed is informed consent? The BHAT experience.** *Control Clin Trials* 1981;2:287-304.
66. Lasagna L. **Problems in publication of clinical trial methodology.** *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:751-753.
67. Mc Tieman A, Weiss NS, Daling JR. **Bias resulting from using the cardback system to contact patients in an epidemiologic study.** *Am J Public Health* 1986;76:71-73.
68. Morgan JP, Wardell WM, Weintraub M, Mazzullo JM, Lasagna L. **Clinical trials and tribulations.** *Arch Intern Med* 1974;134:380-383.
69. Nealon E, Blumberg BD, Brown B. **What do patients know about clinical trials?** *Am J Nurs* 1985;85:807-810.
70. Novak E, Seckman CE, Stewart RD. **Motivations for volunteering as research subjects.** *J Clin Pharmacol* 1977;17:365-371.
71. Stahl SM, Lawrie T, Neill P, Kelley C. **Motivational interventions in community hypertension screening.** *Am J Public Health* 1977;67:345-352.
72. Wilber JA, Millward D, Baldwin A, Capron B, Silverman D, James LM, Wolbert T, Mc Combs NJ. **Atlanta Community High Blood Pressure Program: Methods of community hypertension screening.** *Circ Res* 1972;30-31:101-109.
73. Mattson RH, Cramer JA, Delgado EAV, Smith DB, Collins JF. **A design for the prospective evaluation of the efficacy and toxicity of antiepileptic drugs in adults.** *Neurology* 1983;33:14-25.



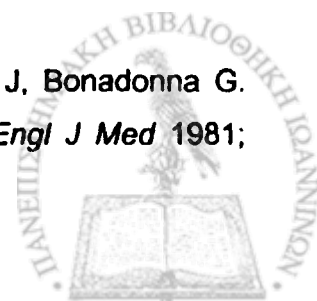
74. Guyatt GH. **Methodologic problems in clinical trials in heart failure.** *J Chronic Dis* 1985;38:353-363.
75. Reiser J, Warner JO. **The value of participating in an asthma trial.** *Lancet* 1985;1:206-207.
76. Angell M. **Patients' preferences in randomized clinical trials.** *N Engl J Med* 1984;310:1385-1387.
77. Lee JY, Breaux SR. **Accrual of radiotherapy patients to clinical trials.** *Cancer* 1983;52:1014-1016.
78. Ellenberg SS. **Randomization designs in comparative clinical trials.** *N Engl J Med* 1984;310:1404-1408.
79. Zelen M. **A new design for randomized clinical trials.** *N Engl J Med* 1979;300:1242-1245.
80. Zelen M. **Innovations in the design of clinical trials in breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 1983;3:137-142.
81. Lee JY, Marks JE, Simpson JR. **Recruitment of patients to cooperative group clinical trials.** *Cancer Clin Trials* 1982;3:381-384.
82. Calman KC, Mc Lean SA. **Consent, dissent, cement.** *Scott Med J* 1984;29:209-211.
83. Pocock SJ. **Clinical trials: a practical approach.** Chichester: John Wiley, 1983.
84. Piantadosi S. **Clinical trials: a methodologic perspective.** New York: John Wiley, 1997.
85. Ioannidis JPA. **Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials.** *JAMA* 1998;279:281-286.
86. Agresti A. **An introduction to categorical data analysis.** New York: John Wiley & Sons, 1996.
87. Collett D. **Modelling survival data in medical research.** London: Chapman & Hall, 1994.
88. Cappelleri JC, Ioannidis JPA, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, et al. **Large trials vs. meta-analyses of small trials: how do their results compare?** *JAMA* 1996; 276:1332-1338.
89. Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. **Issues in the comparisons of meta-analyses and large trials.** *JAMA* 1998, 279:1089-1093.
90. Haidich A-B, Ioannidis JPA. **Patterns of patient enrollment in randomized controlled trials.** *J Clin Epidemiol* 2001;54:877-883.
91. Chatfield C: **The analysis of time series: an introduction, 3rd ed.** London: Chapman and Hall, 1984.



92. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
93. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332:693-699.
94. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou S-H, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:581-587.
95. Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis* 1999;179:567-575.
96. Vorberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990;322:941-949.
97. Merigan TC, Amato DA, Balsley J, Power M, Price WA, Benoit S, et al. Placebo-controlled trial to evaluate zidovudine in treatment of human immunodeficiency virus infection in asymptomatic patients with hemophilia. *Blood* 1991;78:900-906.
98. Ware JH, Muller JE, Braunwald E. The futility index. An approach to the cost-effective termination of randomized clinical trials. *Am J Med* 1985;78:635-643.
99. Detsky AS. Using economic analysis to determine the resource consequences of choices made in planning clinical trials. *J Chronic Dis* 1985;38:753-765.
100. Detsky AS. Are clinical trials a cost-effective investment? *JAMA* 1989;262:1795-1800.
101. Detsky AS. Using cost-effectiveness analysis to improve the efficiency of allocating funds to clinical trials. *Stat Med* 1990;9:173-184.
102. Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ* 1992;305:235-240.
103. Chalmers TC, Lau J. Changes in clinical trials mandated by the advent of meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:1263-1268.



104. Lau J, Chalmers TC. **The rational use of therapeutic drugs in the 21st century. Important lessons from cumulative meta-analyses of randomized control trials.** *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11:509-522.
105. Welton AJ, Vickers MR, Cooper JA, Meade TW, Marteau TM. **Is recruitment difficult with a placebo arm in randomised controlled trials? A quasirandomised, interview based study.** *BMJ* 1999;318:1114-1117.
106. Angell M. **Negative studies.** *N Engl J Med* 1989;321:464-466.
107. Day SJ, Altman DG. **Blinding in clinical trials and other studies.** *BMJ* 2000;321:504.
108. Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, et al. **Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials.** *JAMA* 1995;273:408-412.
109. Clarke MJ, Stewart LA. **Time lag bias in publishing clinical trials. (Letter)** *JAMA* 1998;279:1952.
110. Ioannidis JPA, Lau J. **Evolution of treatment effects over time: empirical insight from recursive cumulative meta-analyses.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:831-836.
111. Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. **Recursive cumulative meta-analysis: a diagnostic for the evolution of total randomized evidence from group and individual patient data.** *J Clin Epidemiol* 1999; 52:281-291.
112. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, et al. **A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less.** *N Engl J Med* 1997; 337:725-733.
113. Peto R, Collins R, Sackett D, Darbyshire J, Babiker A, Buyse M, Stewart H, Baum M, Goldhirsch A, Bonadonna G, et al. **The trials of Dr. Bernard Fisher: a European perspective on an American episode.** *Control Clin Trials* 1997; 18:1-13.
114. Rosendorf LL, Dafni U, Amato DA, Lunghofer B, Bartlett JG, Leedom JM, Wara DW, Armstrong JA, Godfrey E, Sukkesstad, et al. **Performance evaluation in multicenter clinical trials: development of a model by the AIDS Clinical Trials Group.** *Control Clin Trials* 1993; 14:523-537.
115. Sylvester RJ, Pinedo HM, De Pauw M, Staquet MJ, Buyse ME, Renard J, Bonadonna G. **Quality of institutional participation in multicenter clinical trials.** *N Engl J Med* 1981; 305:852-855.



116. Carew BD, Ahn SA, Boichot HD, Dierenfeldt BJ, Dolan NA, Edens TR, Weiner DH, Probstfield JL. **Recruitment strategies in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD): strategies for screening and enrollment in two concurrent, but separate trials. The SOLVD Investigators.** *Control Clin Trials* 1992; 13:325-338.
117. Shea S, Bigger JT Jr, Campion J, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Schron E, Gorkin L, Handshaw K, Kinney MR, Branyon M. **Enrollment in clinical trials: institutional factors affecting enrollment in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST).** *Control Clin Trials* 1992; 13:466-486.
118. Ling J, Rees E, Hardy J. **What influences participation in clinical trials in palliative care in a cancer centre?** *Eur J Cancer* 2000 ; 36:621-626.
119. Hawkins BS, Prior MJ, Fisher MR, Blackhurst DW. **Relationship between rate of patient enrollment and quality of clinical center performance in two multicenter trials in ophthalmology.** *Control Clin Trials* 1990; 11:374-394.
120. Kaluzny AD, Lacey LM, Wamecke R, Hynes DM, Morrissey J, Ford L, Sondik E. **Predicting the performance of a strategic alliance: an analysis of the Community Clinical Oncology Program.** *Health Serv Res* 1993; 28:159-182.
121. Cotton DJ, Finkelstein DM, He W, Feinberg J. **Determinants of accrual of women to a large, multicenter clinical trials program of human immunodeficiency virus infection. The AIDS Clinical Trials Group.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 ; 6:1322-1328.
122. Ioannidis JPA, Bassett R, Hughes MD, Vorberding PA, Sacks HS, Lau J. **Predictors and impact of patients lost to follow-up in a long-term trial of early versus deferred antiretroviral treatment.** *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1997; 16:22-30.
123. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Schmid CH, et al. **Impact of epidemic and individual heterogeneity on the population distribution of disease progression rates: an example from patient populations in trials of human immunodeficiency virus infection.** *Am J Epidemiol* 1996;144:1074-1085.
124. Ioannidis JP, Lau J. **Heterogeneity of the baseline risk within patient populations of clinical trials: a proposed evaluation algorithm.** *Am J Epidemiol* 1998;148:1117-1126.
125. Haidich AB, Ioannidis JPA. **Effect of early patient enrollment on the time to completion and publication of randomized controlled trials.** *Am J Epidemiol* 2001;154:873-880.
126. Haidich AB, Ioannidis JPA. **Determinants of patient recruitment in a multicenter clinical trials group: trends, seasonality and the effect of large trials.** *BMC Medical Research Methodology* 2001;1:4.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ (ελληνοαγγλικά)

A

Ανάλυση επιβίωσης, survival analysis (σελ. 22,37,39,41,42)

Ανάλυση συσχέτισης, correlation analysis (σελ. 21,32-34)

Απλά τυφλή, single-blind (σελ. 21,40,53)

Αποδόμηση, decomposition (σελ. 25)

Αυτοσυσχέτιση, autocorrelation (σελ. 25,45,46,48,58)

Δ

Δεξαμενή ασθενών, patient pool (σελ. 4,24,29,51,52,55)

Διαλογή, screening (σελ. 8,9)

Διπλά τυφλή, double-blind (σελ. 21,34,39,40,53)

Δοκιμασία κατά log-rank, log-rank test (σελ. 41,42)

Ε

Εγγραφή, accrual (σελ. 1-62)

Εκ των προτέρων, a priori (σελ. 18,24,61)

Εξάρτηση αναλογικών κινδύνων κατά Cox, Cox proportional hazards model (σελ.22,37,39)

Επιτροπή έγκρισης μελετών, Institutional review board (IRB) (σελ. 19)

Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, area under the curve (AUC) (σελ. 23,43,56)

Εποχικότητα, seasonal effect (σελ. 14,15,23-25,45,46,48,68,61)

Η

Ημερομηνία εισαγωγής, date of study entry (σελ. 19,20)

Ι

Ισχύς, power (σελ. 3,53,54)

Κ

Καμπύλη ROC, Receiver operating characteristic (ROC) curve (σελ. 22,43)

Καμπύλη κατά Kaplan-Meier, Kaplan-Meier plot (σελ. 22,41,42)

Κορυφή, peak (σελ. 21,27-29,58)

Κριτήριο του λόγου πιθανοφάνειας, likelihood ratio criteria (σελ. 22)

Λ

Λογαριθμιστικό, logistic (σελ. 21,36)

Λογοκρισία, censoring (σελ. 19,35)

Λόγος αναλογιών, odds ratio (σελ. 36)

Λοξότητα, skewness (σελ. 21,27,28)



Μ

Ματαιότητα, futility (σελ. 23,53)

Μεγα-δοκιμές, mega-trials (σελ. 61)

Μέγεθος δείγματος, sample size (σελ. 1,6,13,14,18,21,27-29,32,34,38,39,61)

Μελέτη δείκτου-ελέγχου, case-control study (σελ. 8)

Π

Πληροφορημένη συγκατάβαση, informed consent (σελ. 3,12)

Πολυκεντρικό, multicenter (σελ. 1,5,7,14,15,17,19,20,23,27,43,51,57,59-62)

Πολυπαραγοντικό, multivariate (σελ. 22,25,39,45,46,48)

Σ

Σταδιακή εισαγωγή μεταβλητών, stepwise forward selection of variables (σελ. 22)

Στόχος, target (σελ. 7,13,15,17-19,21,22,24,27,57-59,61,62)

Στρατολόγηση, recruitment, accrual (1-62)

Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, publication bias (σελ. 56)

Συστηματικό σφάλμα χρονικής υστέρησης, time lag bias (σελ. 56)

Σχετικός κίνδυνος, hazard ratio (σελ. 37-39)

Τ

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (ΤΚΔ), randomized controlled trial (RCT)

Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (ΤΚΔ), randomized clinical trial (RCT)

(σελ. 13-15,17,18,21,22,27,29,51,53,54)

Τυχαιοποίηση, randomization (σελ. 1,13,17,20,34,45,54,56,61)

Υ

Υπομελέτη, substudy (σελ. 17,20,43,45,59)

Χ

Χρόνια τάση, time trend (σελ. 23,25,45,46,48,58)

Χρονοσειρές, time-series (σελ. 25, 46)

Χωρίς τυφλοποίηση (ανοιχτής ταυτότητας), unmasked (open-label) (σελ. 21,40, 53)



ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ (αγγλοελληνικά)

A

A priori, εκ των προτέρων (σελ. 18,24,61)

Accrual, εγγραφή, στρατολόγηση (σελ. 1-62)

Area under the curve (AUC), επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (σελ. 23,43,56)

Autocorrelation, αυτοσυσχέτιση (σελ. 25,45,46,48,58)

C

Case-control study, μελέτη δείκτου-ελέγχου (σελ. 8)

Censoring, λογοκρισία (σελ. 19,35)

Correlation analysis, ανάλυση συσχέτισης (σελ. 21,32-34)

Cox proportional hazard regression, εξάρτηση αναλογικών κινδύνων κατά Cox (σελ.22,37,39)

D

Date of study entry, ημερομηνία εισαγωγής (σελ. 19,20)

Decomposition, αποδόμηση (σελ. 25)

Double-blind, διπλά τυφλή (σελ. 21,34,39,40,53)

F

Futility, ματαιότητα (σελ. 23,53)

H

Hazard ratio, σχετικός κίνδυνος (σελ. 37-39)

I

Informed consent, πληροφορημένη συγκατάβαση (σελ. 3,12)

Institutional review board (IRB), επιτροπή έγκρισης μελετών (σελ. 19)

K

Kaplan-Meier plot, καμπύλη Kaplan Meier (σελ. 22,41,42)

L

Likelihood ratio criteria, κριτήριο του λόγου πιθανοφάνειας (σελ. 22)

Logistic, λογαριθμιστικό (σελ. 21,36)

Log-rank test, δοκιμασία κατά log-rank (σελ. 41,42)

M

Mega-trials, mega-δοκιμές (σελ. 61)

Multicenter, πολυκεντρικό (σελ. 1,5,7,14,15,17,19,20,23,27,43,51,57,59-62)

Multivariate, πολυπαραγοντικό (σελ. 22,25,39,45,46,48)



O

Odds ratio, λόγος αναλογιών (σελ. 36)

P

Patient pool, δεξαμενή ασθενών (σελ. 4,29,51,52,55)

Peak, κορυφή (σελ. 21,27-29,58)

Power, ισχύς (σελ. 3,53,54)

Publication bias, συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (σελ. 56)

R

Randomization, τυχαιοποίηση (σελ. 1,13,17,20,34,45,54,56,61)

Randomized clinical trial (RCT), τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (TKΔ)
(σελ. 13-15,17,18,21,22,27,29,51,53,54)

Receiver operating characteristic (ROC) curve, καμπύλη ROC (σελ. 22,43)

Recruitment, στρατολόγηση, εγγραφή (1-62)

S

Sample size, μέγεθος δείγματος (σελ. 1,6,13,14,18,21,27-29,32,34,38,39,61)

Seasonal effect, εποχικότητα (σελ. 14,15,23-25,45,46,48,58,61)

Screening, διαλογή (σελ. 8,9)

Single-blind, απλά τυφλή (σελ. 21,40,53)

Skewness, λοξότητα (σελ. 21,27,28)

Stepwise forward selection of variables, σταδιακή εισαγωγή μεταβλητών (σελ. 22)

Substudy, υπομελέτη (σελ. 17,20,43,45,59)

Survival analysis, ανάλυση επιβίωσης (σελ. 22,37,39,41,42)

T

Target, στόχος, σχεδιασμένο (σελ. 7,13,15,17-19,21,22,24,27,57-59,61,62)

Time lag bias, συστηματικό σφάλμα χρονικής υστέρησης (σελ. 56)

Time series, χρονοσειρές (σελ. 25,46)

Time trend, χρόνια τάση (σελ. 23,25,46,46,48,58)

U

Unmasked (open-label), χωρίς τυφλοποίηση (ανοιχτής ταυτότητας) (σελ. 21,40,53)

