

Η στήλη του επιστημονικού εκδότη

Η βιβλιοθήκη Cochrane και οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες - ένα πολύτιμο βοήθημα για την κλινική πράξη

Γ. Θεοφανάτος

Περιοδοντολόγος

Φ. Μαδιανός

Αν. Καθηγητής Περιοδοντολογίας Παν. Αθηνών

Δ. Σακελλάρη

Επικ. Καθηγήτρια Περιοδοντολογίας ΑΠΘ

Η σύγχρονη Ιατρική -και Οδοντιατρική- βασίζεται πλέον στην επιστημονική τεκμηρίωση και η βιβλιοθήκη Cochrane είναι μια μοναδική πηγή αξιόπιστης και σύγχρονης πληροφόρησης για την αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Απευθύνεται στους κλινικούς, στα άτομα που διαμορφώνουν τις οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης, αλλά και στους ασθενείς που ενδιαφέρονται για επιστημονική ενημέρωση.

Η βιβλιοθήκη Cochrane πήρε το όνομά της από τον Βρετανό καθηγητή Archibald Cochrane (1909-1988), «πατέ-ρα» της άποψης ότι η Ιατρική πράξη δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στις ατομικές ιατρικές γνώσεις και ικανότητες αλλά και

στην επιστημονική τεκμηρίωση μέσω σωστά σχεδιασμένων κλινικών μελετών. Οι εμπειρίες του Cochrane ως ιατρού στον Ισπανικό Εμφύλιο και τα Γερμανικά στρατόπεδα αιχμαλώτων πολέμου στον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο είχαν βαθιά επίδραση στη θεώρησή του για σωστά τεκμηριωμένη Ιατρική. (Σημειωτέον ότι ο Βρετανός ιατρός συνελήφθη στην Κρήτη το 1941 και ήταν αιχμάλωτος πολέμου και υπεύθυνος γιατρός σε στρατόπεδο της Θεσσαλονίκης). Σύμφωνα με την αυτοβιογραφία του Cochrane, είχε την πλήρη επιλογή του είδους της θεραπείας που θα εφαρμόζε στους συγκρατούμενους του, αλλά δεν ήταν καθόλου σίγουρος για την ορθότητα των επιλογών του, μια και

απουσίαζαν οι μελέτες που θα τον καθοδηγούσαν στη σωστή κλινική πράξη.

Μετά τον πόλεμο, ο Cochrane ξεκίνησε την υλοποίηση των απόψεών του, συμμετέχοντας σε μια πρωτοποριακή σειρά μελετών σε κοινότητες ανθρακωρύχων της Ουαλλίας που αφορούσαν τη σωστή εκτίμηση με διάφορες μεθοδολογίες ασθενειών του αναπνευστικού. Στη συνέχεια, επί σειρά ετών, εστιάσθηκε στη σωστή εφαρμογή της Επιδημιολογίας σε διάφορους τομείς της Ιατρικής με αποτέλεσμα να κερδίσει τη διεθνή αναγνώριση.

Με αυτή την έννοια, ο Cochrane θεωρείται ότι εισήγαγε στην Ιατρική την έννοια των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (randomized clinical trials- RCTs) ο πειραματικός σχεδιασμός των οποίων πλέον καθορίζεται από συγκεκριμένες οδηγίες επιτροπών (CONSORT statements) όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Το όραμα του Cochrane για «Ιατρική βασισμένη στην Τεκμηρίωση» βρήκε εφαρμογή από τους μαθητές του στην Βιβλιοθήκη Cochrane, προϊόν της Cochrane Collaboration, που ξεκίνησε το 1993. Η Βιβλιοθήκη αυτή, «ανανεώνεται» τέσσερις φορές τον χρόνο (Ιανουάριο, Απρίλιο, Ιούλιο και Οκτώβριο) και είναι διαθέσιμη με συνδρομή μέσω του διαδικτύου ή σε CD. Η Βιβλιοθήκη παρέχει πρόσβαση σε 7 ξεχωριστές βάσεις δεδομένων. Οι πέντε από αυτές καλύπτουν Ιατρική Τεκμηρίωση και οι δύο αναφέρονται αναλυτικά στην Ερευνητική Μεθοδολογία.

Από αυτές τις βάσεις δεδομένων, η πιο άμεσα συσχετισμένη με την κλινική πράξη είναι η Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) που περιλαμ-

βάνει συστηματικές ανασκοπήσεις (Cochrane Reviews) που αξιολογούν διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε όλο το φάσμα της Ιατρικής. Στην ίδια βάση περιλαμβάνονται τα πρωτόκολλα ανασκοπήσεων που είναι υπό προετοιμασία (Cochrane Protocols). Οι συγγραφείς των ανασκοπήσεων είναι χωρισμένοι σε ομάδες (περίπου 50 στον αριθμό) που καλύπτουν διάφορες περιοχές της Ιατρικής Επιστήμης και η μεθοδολογία που ακολουθούν περιγράφεται αναλυτικά στο Reviewer's Handbook που είναι προσβάσιμο σε όλα τα μέλη της Βιβλιοθήκης.

Οι συγγραφείς των συστηματικών ανασκοπήσεων μελετούν μια συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση (π.χ. αντιμικροβιακά σχήματα για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* στο γαστρικό έλκος) και απαντούν στο ερώτημα εάν η παρέμβαση είναι αποτελεσματική ή όχι. Για να απαντήσουν στο ερώτημα οι συγγραφείς αναλύουν τα υπάρχοντα ευρήματα στη διεθνή βιβλιογραφία και συνθέτουν το τελικό συμπέρασμα ακολουθώντας αυστηρότατα προκαθορισμένα κριτήρια, όσον αφορά την επιλογή ή απόρριψη των κλινικών μελετών που αξιολογούνται.

Η ομάδα εργασίας για τη Στοματική Υγεία (Oral Health Group) ανήκει στην Cochrane Collaboration από το 1994. Το εκδοτικό συμβούλιο είχε αρχικά έδρα στις Η.Π.Α. και στη συνέχεια μεταφέρθηκε στο Πανεπιστήμιο του Manchester, όπου την ευθύνη συντονισμού έχουν ο καθ. B.Shaw και η καθ. H.Worthington.

Ο σκοπός της ομάδας είναι η σύνταξη συστηματικών ανασκοπήσεων που αρχικά αξιολογούν και περιλαμβάνουν όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs)

που αφορούν την πρόληψη, θεραπεία και αποκατάσταση οδοντικών, στοματικών και κρανιοπροσωπικών ασθενειών.

Η αναζήτηση των μελετών δεν γίνεται μόνο ηλεκτρονικά από διάφορες βάσεις δεδομένων αλλά συμπεριλαμβάνει αναζήτηση άρθρων σε περιοδικά και μάλιστα μη εκδιδόμενα σε Αγγλική γλώσσα, προσωπική επαφή με ειδήμονες κάθε τομέα, και επαφές με φαρμακευτικές ή άλλες εταιρείες που πιθανόν να διαθέτουν σχετικά στοιχεία. Στη συνέχεια οι μελέτες αξιολογούνται ως προς τη μεθοδολογία τους με βάση τα κριτήρια που έχουν τεθεί από την Cochrane Collaboration. Ακολουθεί η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων όσων από τις μελέτες θεωρούνται ότι πληρούν τα κριτήρια αυτά και εξάγεται ένα σχετικό συμπέρασμα. Φυσικά, τα συμπεράσματα των ανασκοπήσεων αυτών είναι δυνατόν να αναθεωρηθούν ή να επιβεβαιωθούν όταν ενσωματώνονται νεώτερες μελέτες. Μέχρι στιγμής είναι διαθέσιμες 41 ανασκοπήσεις από το Oral Health Group (επί συνόλου περίπου 2000 της όλης Βιβλιοθήκης) ενώ προετοιμάζονται άλλες 40 των οποίων η επιστημονική βάση και η μεθοδολογία περιγράφεται αναλυτικά στη Βιβλιοθήκη (Cochrane Protocols).

Ενδεικτικά, θέματα που άπτονται της Περιοδοντολογίας και για τα οποία έχουν δημοσιευθεί (μέχρι στιγμής) ανασκοπήσεις είναι τα παρακάτω:

- Η χρήση αδαμαντογενίνης για θεραπεία ενδοστικών θυλάκων.
- Η χρήση αντιμικροβιακών για την πρόληψη επιπλοκών κατά την τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων.
- Τα αποτελέσματα της κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης σε ενδοστικούς θυλάκους.
- Ο ρόλος του διαφορετικού χρόνου φόρτισης των εμφυτευμάτων.
- Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ηλεκτρικής με τη μηχανική οδοντόβουρτσα.
- Το αποτέλεσμα διαφόρων προσεγγίσεων για την διατήρηση της υγείας των περιεμφυτευματικών ιστών.
- Η αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης στην πρόληψη μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας.

Υπό προετοιμασία βρίσκονται ανασκοπήσεις που αφορούν θέματα όπως η χρήση των τοπικών αντιμικροβιακών για τη θεραπεία της χρόνιας περιοδοντίτιδας και ο ρόλος της περιοδοντικής θεραπείας στον γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών.

Από τα παραπάνω διαφαίνεται η παγκόσμια τάση για αυστηρά κριτήρια σχεδιασμού και εκτέλεσης των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Ήδη από τη δεκαετία του 1990, μια διεθνής ομάδα κλινικών επιστημόνων, στατιστολόγων, επιδημιολόγων και εκδοτών επιστημονικών περιοδικών προσπάθησε να διαμορφώσει τις αρχές του CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) με το σκεπτικό ότι τα δεδομένα από την πληθώρα -πλέον- των κλινικών μελετών στις Ιατρικές Επιστήμες είναι συγκρίσιμα και αξιολογίσιμα μόνο εάν ακολουθείται μια ενιαία, προκαθορισμένη μεθοδολογία. Από τον Μάιο του 2000 οι αρχές αυτές είναι διαθέσιμες για τους ερευνητές σε μια σειρά πηγών, που περιλαμβάνουν την ιστοσελίδα του CONSORT (www.consort-statement.org), και εκτενείς περιγραφές στο

Lancet (2001:357:1191-94), στα Annals of Internal Medicine (2001:134:657-62) και στο Journal of the American Medical Association (2001:285:1987-91). Η European Federation of Periodontology έχει υιοθετήσει τις αρχές αυτές και το Journal of Clinical Periodontology θεωρεί πλέον απαραίτητη προϋπόθεση για κρίση και αξιολόγηση αυτού του τύπου μελετών την ενσωμάτωση των οδηγιών του Consort

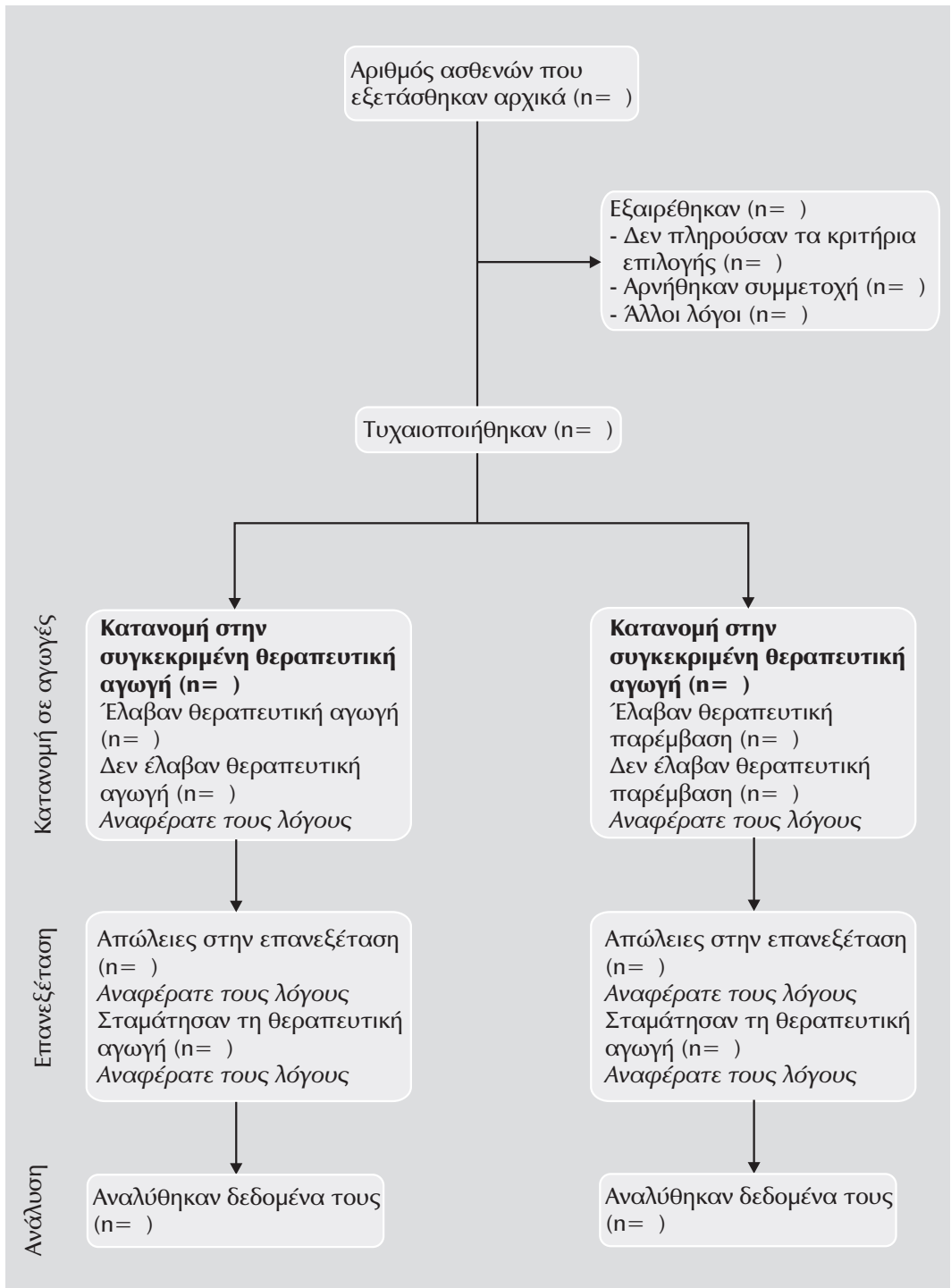
στο σχεδιασμό, την εκτέλεση και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων.

Στον Πίνακα 1 περιγράφονται τα στοιχεία που πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνονται όταν δημοσιεύεται μια κλινική μελέτη, ενώ στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα προόδου μιας κλινικής μελέτης που συνιστάται να περιλαμβάνεται στην τελική δημοσίευση.

Πίνακας 1. Στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνονται στην δημοσίευση μιας κλινικής μελέτης.

Τμήμα του άρθρου	α/α	Περιγραφή	Αναφέρεται στη σελίδα#
Τίτλος και περίληψη	1	Τρόπος κατανομής των συμμετεχόντων στις παρεμβάσεις (π.χ. τυχαία κατανομή, διατεταγμένος κατά τύχη, τυχαία εκχωρημένος)	
Εισαγωγή Επιστημονικό Υπόβαθρο	2	Επιστημονικό υπόβαθρο και ανάλυση της λογικής	
Μέθοδοι Συμμετέχοντες	3	Κριτήρια επιλεξιμότητας των συμμετεχόντων και ρυθμίσεις από όπου επιλέχθηκαν τα δεδομένα	
Θεραπευτικές παρεμβάσεις	4	Ακριβείς λεπτομέρειες των προγραμματισμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων σε κάθε ομάδα και ο τρόπος και ο χρόνος που αποφασίστηκαν	
Σκοποί	5	Συγκεκριμένοι σκοποί και διαμόρφωση υπόθεσης	
Αποτελέσματα	6	Σαφώς προσδιορισμένοι δείκτες πρωτεύοντων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων και, όπου ισχύει, μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη βελτίωση της ποιότητας των δεδομένων (π.χ. πολλαπλές μετρήσεις, εκπαίδευση εκτιμητών)	
Μέγεθος δείγματος	7	Πώς καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος και, όπου εφαρμόζεται, επεξήγηση των προσωρινών αναλύσεων και των κανόνων διακοπής	
Τυχαιοποίηση και σχηματισμός ακολουθίας	8	Μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τον τυχαίο καταμερισμό ακολουθίας συμπεριλαμβανοντας λεπτομέρειες των όποιων περιορισμών (π.χ. ομαδοποίηση ή στρωματοποίηση)	

Τμήμα του άρθρου	α/α	Περιγραφή	Αναφέρεται στη σελίδα#
Τυχαιοποίηση-Απόκρυψη κατανομής	9	Μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την τυχαία κατανομή της ακολουθίας (π.χ. α-ριθμημένα δοχεία, τηλεφωνικό κέντρο), αποσαφηνίζοντας αν η ακολουθία αποκρύφτηκε μέχρι τη διαδικασία καθορισμού των παρεμβάσεων	
Τυχαιοποίηση-εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία κατανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος χώρισε τους συμμετέχοντες στις ομάδες	
Απόκρυψη	11	Αν οι συμμετέχοντες, τα άτομα που καθόρισαν τις παρεμβάσεις και όσοι αποτίμησαν τα αποτελέσματα ήταν αποκλεισμένοι από τη διαδικασία εκχώρησης των ομάδων (τυφλό πείραμα). Όπου ισχύει, πώς αποτιμήθηκε η απόκρυψη;	
Στατιστική μεθοδολογία	12	Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των ομάδων και την ανάλυση των πρώτων αποτελεσμάτων: μέθοδοι για επιπρόσθετη ανάλυση, όπως ανάλυση σε κάθε υποομάδα και διορθωμένες αναλύσεις.	
Αποτελέσματα Ροή συμμετεχόντων	13	Ροή των συμμετεχόντων σε κάθε στάδιο (συνιστάται ένα διάγραμμα). Ειδικότερα, για κάθε ομάδα αναφέρατε τον αριθμό των τυχαία εκχωρημένων συμμετεχόντων, που έλαβαν τη σχεδιασμένη αγωγή, συμπλήρωσαν το πρωτόκολλο και περιελήφθησαν στην ανάλυση πρωταρχικών αποτελεσμάτων. Περιγράψτε τις αποκλίσεις από το αρχικά σχεδιασμένο πρωτόκολλο, αναφέροντας τις αιτίες.	
Στρατολόγηση	14	Ημερομηνίες της περιόδου στρατολόγησης και επανεξέτασης	
Αρχικά δεδομένα	15	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κάθε ομάδας στην αρχική χρονική στιγμή	
Ανάλυση των μεγεθών	16	Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα, σε κάθε στάδιο της έρευνας και αν η ανάλυση έγινε σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό. Δηλώστε τα αποτελέσματα σε απόλυτους αριθμούς όπου είναι εφικτό (π.χ. 10/20 και όχι 50%).	
Αποτελέσματα και υπολογισμοί	17	Για κάθε πρωτεύον ή δευτερεύον συμπέρασμα, μία σύνοψη των αποτελεσμάτων για κάθε ομάδα, καθώς και ένα μέγεθος εκτίμησης της επίδρασης και η ακρίβειά του (π.χ. 95% διάστημα εμπιστοσύνης)	



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής κλινικών μελετών.

Βιβλιογραφικές πηγές

1. www.consort-statement.org
2. www.cochrane.org
3. Cochrane A. "Effectiveness and efficiency"
Royal Society of Medicine Press, London,
1973.
4. Moher D., Schulz K.F., Altman D. for the
CONSORT Group: The CONSORT State-
ment: Revised Recommendations for Im-
proving the Quality of Reports of Paral-
lel-Group Randomized Trials. Lancet :2001:
357:1191-94, Annals of Internal Medicine
2001: 134:657-62, Journal of the American
Medical Association 2001:285:1987-91.