

Οργάνωση και εκτέλεση ερευνητικής μελέτης

Αντώνης Γαλανός
Βιοστατιστικός

«Ο προσεκτικός σχεδιασμός της δοκιμής είναι το θεμέλιο της ποιοτικής κλινικής έρευνας»

Noller and Melton (1985)



εξοικονόμηση
κόστους

εξοικονόμηση
χρόνου

εξοικονόμηση
κόππου

- Ένας κακός σχεδιασμός μπορεί να επιβαρύνει ένα πείραμα με περισσότερες ομάδες και χρονικές εκτιμήσεις που έχει ως αποτέλεσμα την επιμήκυνση του πειράματος όπως επίσης και στην ταλαιπωρία του ερευνητή να διαθέσει περισσότερο χρόνο και κόπο για την ολοκλήρωσή του

Πρωτόκολλο Κλινικού Πειράματος

1. Τίτλος
2. Εισαγωγή και επιστημονική ανασκόπηση
3. Σκοποί-Στόχοι
4. Κριτήρια εισαγωγής ασθενών
5. Σχεδιασμός πειράματος
6. Θεραπευτικά σχήματα, μεταβολές δόσεων και τοξικότητα
7. Απαιτούμενες κλινικές αξιολογήσεις και εργαστηριακά τεστ
8. Κριτήρια για την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας
9. Εισαγωγή και τυχαιοποίηση των ασθενών
10. Φύλα των ασθενών και διαδικασίες για την επιλογή του δείγματος
11. Στατιστικός σχεδιασμός
12. Ηθικές θεωρήσεις
13. Υπεύθυνοι πρωτοκόλλου, διευθύνσεις και τηλέφωνα
14. Βιβλιογραφία
15. Περιεχόμενα

1. Τίτλος

- Απλός
- Σαφής
- Επιστημονικός
- Προκλητικός

Συνήθως όμως είναι γενικός για να υπάρχει το περιθώριο ελιγμών όμως προκαλεί πάντα σύγχυση

**“ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ.
Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΩΝ
ΤΕΧΝΙΚΩΝ.”**

2. Εισαγωγή και επιστημονική ανασκόπηση (μελέτη βιβλιογραφίας)

- ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Medline-Embase-Cochrane Controlled Trials Register

PsycInfo - Biosis-Amed-ERIC-HealthSTAR

- Αναζήτηση μη-δημοσιευμένων μελετών όπως οι διατριβές

Dissertation Abstracts Online.

- Αναζήτηση σε βασικά περιοδικά
- Αρχεία περιλήψεων από συνέδρια
- Αρχεία ιδιωτικών και κρατικών οργανισμών υγείας
- Αρχεία φαρμακευτικών εταιρειών.

Μελέτη βιβλιογραφίας

- Η μη εύρεση βιβλιογραφίας είναι δίκκοπο μαχαίρι
- Από την μια μου δίνει την ελπίδα ότι έχω επιλέξει ένα θέμα με το οποίο δεν έχει ασχοληθεί κάποιος
- Από την άλλη μπορεί το θέμα να μην έχει ενδιαφέρον και να μην έχει ασχοληθεί κάποιος στο παρελθόν.

3. Σκοποί-Στόχοι

Καταγραφή αναλυτικά ποιος είναι ο στόχος της μελέτης και τι καινούργιο και πρωτοποριακό προσφέρει στην ιατρική έρευνα

Να περιγράφεται με ακρίβεια και λεπτομέρεια

Σκοπός της έρευνας

- Τίθεται απαραίτητως εκ των προτέρων
- Ο σχεδιασμός της έρευνας γίνεται έτσι ώστε να εξυπηρετεί το σκοπό
- Δεν είναι σωστό να συλλέγεται ένα υλικό χωρίς σχεδιασμό (πχ από τα περιστατικά μιας κλινικής) και μετά να προσπαθούμε να το «εκμεταλλευτούμε»

4. Κριτήρια εισαγωγής ασθενών

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

- **Τα κριτήρια εισαγωγής :** Τα χαρακτηριστικά που πρέπει να έχουν τα άτομα για να συμπεριληφθούν στη μελέτη
- **Τα κριτήρια αποκλεισμού:** Τα χαρακτηριστικά που αποκλείουν τα άτομα από την ένταξη στη μελέτη.
- Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μπορεί να περιλαμβάνουν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η εθνικότητα, ο τύπος και το στάδιο της νόσου, το προηγούμενο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς, καθώς και την παρουσία ή απουσία (όπως στην περίπτωση του "υγιούς εθελοντή") άλλων ιατρικών ή ψυχοκοινωνικών καταστάσεων.

Π.χ.

- ΣΕ ΜΕΛΕΤΗ ΠΟΥ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΟΥΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΒΟΥΜΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΑΝΩ ΑΠΌ 1 ΕΤΟΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΕΤΣΙ ΏΣΤΕ ΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΚΑΠΟΙΑ ΑΣΦΑΛΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ

- Επιλέγουμε τον πληθυσμό που θα κάνει την ζωή μας εύκολη και αποκλείουμε την ομάδα των ατόμων που μπορεί να μας δημιουργήσει προβλήματα στην συλλογή των συμμετεχόντων και την ανάλυση της μελέτης
- Αυστηρά κριτήρια μας περιορίζουν το δείγμα
- Χαλαρά κριτήρια δημιουργούν ανομοιογένεια

5. Σχεδιασμός πειράματος-προετοιμασία

Είναι πολύ σημαντικό να εξετάσουμε όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται στην μελέτη που πρόκειται να διεξάγουμε

Οικονομικός προϋπολογισμός

ποιος θα πληρώσει το μάρμαρο ?

Θα πρέπει να γίνει αυστηρή και αναλυτική οικονομική οργάνωση για να εξετάσουμε αν η εργασία μπορεί να υλοποιηθεί.

Π.χ.

- Σε μελέτη που θέλουμε να συγκρίνουμε την διαφορά των βιοχημικών δεικτών ανάμεσα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία και σε φυσιολογικό πληθυσμό το κόστος δεικτών όπως

C-FGF23 , FGF23 , Klotho ,Glu , BUN, Crea, Ca , P , Mg , Alb , SGOT SGPT,ALP,bALP,Ferr,PTH,25OHD,1,25(OH)2D ,CTX ,P1NP,Ca ούρων, P ούρων, Crea ούρων, Pro ούρων , TRP , TmP/GFR ,CHELATION ,T2*ΗΠ, T2*ΚΑΡ,ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ, L1-L4, NECK,TOTAL,

Energy ,Protein, CHO ,FAT ,Caffeine ,Alcohol ,Fiber ,Water ,Mn ,Cu ,Zn ,Fe ,Se ,Ca ,K ,Mg ,Na ,P ,vit A ,vit B12 ,vit B6 ,vit C ,vit D ,vit E ,vit K ,vit B1 ,vit B3 ,Pantothenic acid ,vit B2 ,Folic acid ,SFA ,MUFA ,PUFA ,T-CHOL αποδείχτηκε **απαγορευτικό για μια 4ετία** για την ολοκλήρωση της διατριβής

- Εύρεση συνεργατών για την εκτέλεση
όπου ακούς πολλά κεράσια κράτα μικρό καλάθι !!

Πρέπει να υπάρχει διαβεβαίωση για την συμμετοχή στην μελέτη σας των συνεργατών ακόμα και εγγράφως

Επίσης το κίνητρο ότι το όνομα του συνεργάτη θα μπει στην δημοσίευση της μελέτης είναι πάντα βοηθητικό στην συμμετοχή του

- Χρονικές αποκλίσεις

το καλοκαίρι έχουμε τα μπάνια του λαού!

Να υπολογίζεται με ακρίβεια τον χρόνο που
χρειάζεται για το κάθε βήμα της μελέτης σας όπως
επίσης και την περίοδο που χρειάζεται για να
δημοσιευθεί την εργασία σας

Πάντα να βάζεται στις εκτιμήσεις σας λίγο χρόνο
παραπάνω

- Απώλεια πειραματοζώων σε πειραματικά πρωτόκολλα

δυστυχώς τα ζωντανά πεθαίνουν!

Παντα να υπολογιζεται ένα 5-10% επιπλεον πειραματοζω από αυτά που σας χρειαζονται διότι αναλογα με το πειραμα θα εχετε απωλειες

- Μια δύσκολα εκτελέσιμη και πολύπλοκη μελέτη δεν είναι καλύτερη από μια απλή μελέτη και συνήθως καταλήγει σε προβλήματα αξιολόγησης των αποτελεσμάτων

Πολλές φορές με 1 εργασία πάμε να βγάλουμε πολλές δημοσιεύσεις οπότε χάνουμε την στατιστική σημαντικότητα

Πχ μια μελέτη με 3 ομάδες μπορεί ευκολότερα να αναδείξει στατιστικά αποτελέσματα από μια με 5 ομάδες έχοντας τον ίδιο αριθμό ατόμων
(3 ομάδες των 10 είναι καλύτερη από 5 ομάδες των 6

6. Θεραπευτικά σχήματα, μεταβολές δόσεων και τοξικότητα

- Αν εμπλέκονται στην μελέτη θεραπευτικά σχήματα καταγράφουμε αναλυτικά τις δοσολογίες αυτών όπως επίσης και τα χρονικά διαστήματα καταγραφής αυτών και όλα τα λοιπά χαρακτηριστικά που είναι απαραίτητα.
- Στα μοντέλα που εμπλέκονται πειραματόζωα καταγράφεται κατανάλωση τροφής και νερού και η μεταβολή του βάρους

7. Εργαλεία για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης

Καταγράφουμε αναλυτικά τα εργαλεία που θα αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης
Στην οστεοπόρωση συνήθως χρησιμοποιούμε

- **DEXA** (Dual Energy X-ray Absorptiometry)
- **PQCT** (Peripheral Quantitative Computed Tomography),
- **THREE POINT BENDING**
- **ELISA** (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

8. Μεταβλητές για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης

- Καταγράφουμε τις μεταβλητές όπου θα αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης
 - Οστική πυκνότητα
 - Βιοχημικοί δείκτες
 - Δύναμη θραύσης
 - Παθολογοανατομικά αποτελέσματα
 - Ύπαρξη νέου κατάγματος
 - Ποιότητα ζωής
 - Αποκατάσταση υγείας
- } χρήση ερωτηματολογίων

Προσοχή!!

- Για να χρησιμοποιήσω ένα ερωτηματολόγιο στον ελληνικό πληθυσμό θα πρέπει πρώτα να σταθμιστεί δηλαδή να μελετηθεί η αξιοπιστία και εγκυρότητά του καθώς και η δομή του
- Δεν φτάνει μια μετάφραση του ερωτηματολογίου για να το χρησιμοποιήσω
- Επίσης μην προσπαθήσετε να φτιάξετε ερωτηματολόγιο από κολλάζ άλλων ερωτηματολογίων.

Reliability –Validity Questionnaire

Validity

Exploratory factor analysis (EFA)

Confirmatory factor analysis (CFA)

Cluster analysis,

Conver-gent or Criterion validity

Subscale validity

Known groups validity

Treatment effect validity (Responsiveness) ES ,

Discriminant validity

The cut-off point of the total score

Interpretability standard error of measurement (SEM)

minimal detectable change (MDC) ,

minimal clinically important difference change (MCID)

Reliability

Internal consistency

Test-retest reliability (ICC-paired t-test)

Parallel forms reliability

Split-half reliability

Inter-observer reliability

9. Εισαγωγή και τυχαιοποίηση των ασθενών

Περιγράφουμε τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και τους μοιράζουμε στις ομάδες κατά τρόπο που οι διαφορές μεταξύ των ομάδων να οφείλονται στην τύχη

10. Φύλα των ασθενών και διαδικασίες για την επιλογή του δείγματος

Δημιουργούμε ένα ευέλικτο φύλο ασθενούς όπου θα καταγράφονται αναλυτικά και ομοιόμορφα τα δημογραφικά ,τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα ερωτηματολόγια των συμμετεχόντων στην μελέτη είτε είναι μεμονωμένες είτε διαχρονικές καταγραφές

11. Στατιστικός σχεδιασμός

- **Κατηγορίες Σχεδιασμού της Έρευνας**
- **Εκτέλεση κλινικών πειραμάτων**
 1. Δημιουργία σωστής ομάδας ελέγχου (*control-placebo group*)
 2. Τήρηση της τυφλότητας (*blinding*)
 3. Τήρηση της τυχαιοποίησης (*randomization*)
 4. Στατιστικός σχεδιασμός (*statistical design*)
 5. Διαχωρισμός πληθυσμού ανάλυσης (*population analysis*)
 6. Τύποι δεδομένων ανάλυσης (*data types*)
 7. Επιλογή Δείγματος και ισχύς στατιστικού τεστ (*power analysis*)
 8. Επιλογή στατιστικών τεστ (*statistical tests*)

Προσοχή !!!!

- Μεγάλη προσοχή στην εκτίμηση δείγματος είναι απαραίτητη σε όλες τις μελέτες και θέλει σοβαρό έλεγχο της βιβλιογραφίας για την εύρεση στοιχείων που θα μας οδηγήσουν να κάνουμε τις εκτιμήσεις.

12. Ηθικές θεωρήσεις

Καταγραφή θεωρήσεων με βάση την συνθήκη του
Ελσίνκι

13. Υπεύθυνοι πρωτοκόλλου, διευθύνσεις και τηλέφωνα

- Καταγραφή ονοματεπωνύμων των συμμετεχόντων με τους επιστημονικούς τους τίτλους , τον χώρο εργασίας τους και το μέσο επικοινωνίας

14. Βιβλιογραφία

- Καταγραφή της βιβλιογραφίας που έχει χρησιμοποιηθεί με κατάλληλες παραπομπές

15. Περιεχόμενα

- Καταγραφή όλων των παραπάνω στοιχείων