**Evaluarea unei atitudini terapeutice – Trialul clinic**

**Scopul lucrării:**

* dobândirea abilităţilor necesare realizării de studii de evaluare a unei atitudini terapeutice

**Scenariu**

|  |
| --- |
| S-a realizat un trial clinic pentru a testa tratamentul cu Metistatin (o statina - agent hipocolesterolemiant) în prevenirea evenimentelor vasculare majore (infarct non fatal, deces cardiac, accident vascular cerebral, revascularizatie) la pacienţii diabetici. Au fost incluşi în eşantionul de studiu un număr de 1204 de persoane cu diabet și hipercolesterolemie aflate în urmărire în 32 de clinici din Anglia. Studiul a fost realizat dupa aprobabea pe piață a acestui preparat. De interes pentru studiu a fost daca Metistatinul este superior unui placebo în a preveni evenimentele vasculare majore și secundar dacă scade colesterolul mai mult decât placebo. Fiecarui pacient care intra în studiu i se aloca la întâmplare unul din două preparate: Metistatin de 80 mg, administrat zilnic (administrat în doza unică/zi) sau placebo (placebo - preparat identic ca aspect, dimensiune, gust cu Metistatinul, dar lipsit de substanţa activă). Alocarea preparatelor la pacienții eligibili s-a făcut mascat – investigatorul alocând un cod corespunzând unuia din preparate, preluat din plicuri opace închise numerotate. Farmacia spitalului se ocupa de corespondența corectă cod – preparat.Nici medicii nici pacienții nu știau ce preparat primeau.Subiectii au fost urmăriți în conditii similare cu urmărirea diabeticilor aflați în grija clinicilor respective. În final s-au obținut două grupuri: grupul care a primit Metistatin şi grupul care a primit placebo (grupul de control). La sfârșitul studiului s-a utilizat următoarea tehnică de analiză: pacienții se consideră că aparțin grupului în care au fost randomizați, chiar dacă nu au urmat tratamentul indicat.Dintre subiecţii care puteau fi incluşi în studiu, au fost excluşi subiecţii care primeau altă medicaţie care modifică nivelul colesterolului (prednison, estrogen, progesteron, anabolizante, ciclosporină), subiecţii alergici la Metistatin, subiecţii care prezentau obezitate şi subiecţii care din motive de transport dificil nu se puteau prezenta la al doilea control. De asemenea, în studiu au intrat doar subiecţii care au semnat consimţămîntul informat (actul prin care pacientul îşi dă acordul informat de a intra în studiu, afirmând că a înţeles drepturile, riscurile, și beneficiile pe care le comportă participarea la studiu). Pacienţii au fost urmăriţi timp de 10 ani. S-au înregistrat valorile colesterolului sangvin la începutul şi respectiv la sfârşitul studiului, respectiv apariția evenimentelor vasculare majore. Evaluând datele cantitative (nivelul colesterolului) s-a observat că acestea urmează o distribuție normală, iar varianțele sunt egale. |

**Protocolul studiului**

**1. Scopul, obiectivele şi ipoteza cercetării (completaţi în spaţiile de mai jos)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Scop** *(*evaluarea legăturii între un factor de risc sau protectiv X şi o boală Y (sau între o variabilă dependentă şi una sau mai multe variabile independente)/ evaluarea noului test diagnostic X pentru depistarea bolii Y sau precizarea diagnosticului acesteia/ evaluarea eficienţei (sau a efectelor adverse, etc.) unei noi atitudini terapeutice X într-o boală Y/ descrierea unui nou fenomen de sănătate pentru căutarea de ipoteze privind posibilii factori prognostici ai acestuia*)***:**

|  |
| --- |
| **...** |

**Obiective** *(evaluarea existenţei unei legături între factorul prognostic şi boală / cuantificarea importanţei acestei legături / evaluarea caracterului cauzal al acestei legături):** Studierea comparabilităţii eşantioanelor studiate:
	+ Există diferenţă semnificativă între mediile colesterolului iniţial la pacienţii care au primit Metistatin faţă de cei care au primit tratament de referinţă?
* Studierea existenţei efectului tratamentului:
	+ Există diferenţă semnificativă între mediile scăderii colesterului (colesterol initial – colesterol final) la pacienţii care au primit Metistatin faţă de cei care au primit tratament de referinţă?
* Studierea mărimii efectului (cuantificarea importantei) tratamentului:
	+ Prin compararea mediei scăderii colesterolului în cele două grupuri
	+ Prin indicatori medicali, pentru un eveniment fixat (Aparitia unui eveniment vascular major): Riscul relativ, reducerea absolută a riscului (ARR), numărul necesar a fi tratat (NNT)
 |

**2. Domeniu de cercetare (introduceţi un X în căsuţa corespunzătoare)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| Descrierea unui fenomen de sănătate |  |  |
|  |  |  |
| Evaluarea unui procedeu diagnostic |  |  |
|  |  |  |
| Evaluarea unei abordări terapeutice |  |  |
|  |  |  |
| Cercetarea unor factori de risc şi/sau prognostici |  |  |
|  |  |  |

**3.Tipul studiului: (introduceţi un X în căsuţa corespunzătoare)**

|  |
| --- |
| A. În funcţie de obiectivele studiului |
|  |
| a. Descriptiv (*nu se fac teste, analize, comparaţii, nu se caută legături, asocieri*) |  |  |
|  |  |  |
| b. Analitic (*se fac teste, analize, comparaţii, se caută legături, asocieri*) |  |  |
|  |
| B. În funcţie de rezultatele vizate |
|  |  |  |
| a. Observaţional (*cercetătorul nu intervine asupra subiecţilor şi evoluţiei bolii studite*) |  |  |
|  |  |  |
| b. Experimental (*cercetătorul intervine asupra subiecţilor şi evoluţiei bolii studite –* *ex. psihoterapie, administrare medicamente, operaţii)* |  |  |
|  |  |  |

**3.C Tipul studiului terapeutic: colorați răspunsul corect**

* Subiecţii au fost alocaţi tratamentelor la întâmplare (aleator/**randomizat**)? (DA/NU)

|  |
| --- |
| ... |

* S-a precizat dacă **alocarea** a fost **mascată** („*allocation concealed”)* ? (DA/Neclar/NU) *(cel care introduce subiecţii în studiu nu trebuie să ştie ce intervenţie va primi pacientul.)*

|  |
| --- |
| ... |

* Toţi pacienţii au fost analizaţi în grupurile cărora au fost randomizaţi (***analiza*** *a fost de tipul “****intenţie de a trata****”* („*intention to treat analysis”*) *?* (DA/NU) (*adică subiecţii care au primit noul tratament, chiar dacă nu îl iau, sau îl iau discontinuu, sau îl iau greşit, sunt analizaţi ca şi cum ar fi luat toţi tratamentul în mod corect, şi la fel pentru cei din grupul control)*

|  |
| --- |
|  |

* a fost folosită **metoda** **orb (a mascării – blind/masking)** pentru
	+ **deschis** (open label) (atât *pacientul cât și medicul care evaluează rezultatele intervenției ştiu care din intervenţii a primit-o*  *pacientul)*
	+ **simplu orb** (*pacientul nu ştie pe care din intervenţii o primeşte)*
	+ **dublu orb** *(nici pacientul nici medicul care evaluează rezultatele intervenției nu ştie care din intervenţii a primit-o*  *pacientul*)

|  |
| --- |
|  |

* Trialul a fost **controlat** ? (DA/NU) (*tratamentul de interes a fost comparat cu unul de control (nimic, placebo, tratament de referinţă, alt tratament)*

|  |
| --- |
|  |

**4. Populaţia ţintă şi eşantionul de studiu (completaţi în spaţiile de mai jos)**

|  |
| --- |
|  |
| **Populaţia ţintă**

|  |
| --- |
| **...** |

 |
|  |
| **Populaţia accesibilă** (*datorată unor constrângeri geografice/temporale pentru subiecţi sau cercetător, ex: spitalul/secția/ambulatorul/cabinetele (****setting*** *– cadrul – important pentru generalizabilitatea rezultatelor) de unde s-au selectat subiecții pentru studiu), respectiv* ***locația*** *(ex. orașul/orașele)*:

|  |
| --- |
| ... |

 |
|  |
| **Eşantionul de studiu (indentificaţi şi completaţi criteriile de includere şi excludere în coloana corespunzătoare)** |
| * **Criterii de includere** *(necesare definirii criteriilor care îi identifică specific pe subiecţi pentru a participa la studiu)*
 |
| * **Criterii de excludere** *(aplicate subiecţilor ce întrunesc criteriile de includere. pot să lipsească)*
* Factori care induc erori (boli coexistente/tratamente concomitente):

|  |
| --- |
|  |

* Reacţii adverse:

|  |
| --- |
|   |

* Factori ce fac dificilă/imposibilă obţinerea de date:

|  |
| --- |
|  |

* Probleme de etică:

|  |
| --- |
|  |

 |
| * **Talia (***mărimea*) **eşantionului este suficientă? (***dacă este mai mare de 1042 pentru acest studiu) (Da/Nu):*

|  |
| --- |
|  |

* *Talia s-a calculat în felul următor. Din bazele de date s-a aflat că 0,24 (24%) din subiecții diabetici au avut un eveniment vascular major. Cercetătorii și-au propus ca un test statistic să poată observa diferențe de 7% sau mai mari. S-a fixat pragul de semnificație alfa la 0,05, respectiv puterea testului (probabilitatea de a observa o diferență fixată în caz că aceasta există) de 80%. Cercetătorii și-au propus ca trialul să aibă același număr de subieți pentru fiecare intervenție (astfel raportul număr subiecți grup 2/număr subiecți grup 1 este egal cu 1). S-a utilizat un program online* [*http://statpages.org/proppowr.html*](http://statpages.org/proppowr.html)*. S-a obținut o valoare de 521 subiecți per grup prin estimare cu corecție de continuitate, respectiv 1042 subieți în total.*
 |

**5. Modalitatea de culegere a datelor (introduceţi un X în căsuţa corespunzătoare şi completaţi în spaţiile de mai jos)**

|  |
| --- |
| A. În funcţie de populaţia cuprinsă în studiu |
|  |
| **a. Exhaustivă** |  | *(se studiază toată populaţia ţintă)* |
|  |  |  |
| **b. Prin eşantionare** |  | *(se studiază o parte din toată populaţia ţintă)* |
|  |
|  |
| B. În funcţie de durata culegerii datelor |
|  |  |  |
|  **Transversală** |  | *(datele se culeg la un moment dat, făcând o „fotografie” a situaţiei medicale)* |
|  |  |  |
|  **Longitudinală** |  | *(se culeg informaţii despre trecut sau viitor (evoluţia paotlogiei) faţă de debutul studiului)* |
|  |  |  |
| **Retrospectiv** |  | *(se culeg informaţii (şi) din trecut (ex. foste expuneri, foste boli), prin anamneză, sau din foi de observaţie, sau baze de date)* |
|  |  |  |
| **Prospectiv** |  | *(se culeg informaţii urmărind subiecţii în timp (ex. se urmăreşte apariţia unei boli sau vindecarea). Se culeg date la intrarea subiecţilor în studiu şi apoi după un interval de timp pentru a vedea evoluţia stării de sănătate)* |
|  |  |  |
|  |
| C. În funcţie de modul de alcătuire a grupului sau grupelor de subiecţi luaţi în studiu  |
| 1. **Eşantion reprezentativ**

(sau consecutiv) |  | *(se studiază un grup care copiază fidel caracteristicile populaţiei din care a fost extras)* |
|  |  | Precizaţi aspectul urmărit (**outcome**) ex. (boala urmărită): |
|  |  | Precizaţi **factorul urmărit**:  |
|  |  |  |
| **b. Expus - neexpus** |  | (*se studiază două grupuri, unul expus la un factor prognostic, altul neexpus la factorul prognostic)* |
|  |  | Precizaţi **factorul de expunere fixat:** |
|  |  | Precizaţi aspectul urmărit (**outcome**) ex. (boala urmărită): |
|  |  |  |
| **c. Caz - martor** |  | (*se studiază două grupuri, unul caz (pacienţi bolnavi), altul martor (pacienţi indemni de boală)* |
|  |  | Precizaţi **boala fixată** :  |
|  |  | Precizaţi **factorul de expunere urmărit**:  |
|  |  |  |

**6. Definirea variabilelor (completaţi în celula din tabel corespunzătoare numele tuturor variabilelor studiate – pe baza scenariului/titlul coloanelor din fişierul Excel cu baza de date a studiului)** (*ex. pentru studiul legăturii între un factor de risc (prezent sau absent) şi o boală (prezentă sau absentă) – variabilele sunt factor de risc, respectiv boală – ambele dicotomiale. Se vor trece în căsuţa dicotomiale denumirile celor 2 variabile)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **A. Calitative (atribut)** |  |  |
| **Nominale (***ex. culoare păr***)** | **Nominale ordonate (***ex. stadiu boală***)** | **Dicotomiale (***ex. sex***)** |
| **B. Cantitative** |
| **Continue (***ex. greutate***)** | **Discrete (***ex. număr copii***)** |
| **C. Supravieţuire (***ex. timp până la deces***)** |
|  |

**Rezultate: Analiza datelor**

**7. Rezultate analitice.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| * **Studierea comparabilităţii eşantioanelor studiate:**

**Tabelul nr. 1.** Situația inițială a caracteristicilor pacienților diabetici urmăriți pe cele două grupuri de intervenție

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Caracteristicile subiectilor | Metistatin (n=584) | Placebo (n=615) | p |
| Femei n (%) | 294 (50,1)+ | 323 (52,4) | 0,431 |
| Vârsta (ani) | 64,71 (4,85)\* | 64,48 (5,18) | 0,436 |
| IMC inițial (kg/m2) | 26,94 (2,01)\* | 27,07 (2,04) | 0,271 |
| Colesterol inițial (mg/dl) | 236,37 (40,80)\* | 233,82 (38,59) | 0,265 |
| Trigliceride inițial (mg/dl) | 78,5 (58 - 96,75)\*\* | 82 (63 - 111,75) | 0,394 |
| + număr de subiecți (procent), n – număr de subiecți – date dihotomiale;\* medie (deviație standard) - date care urmează o distribuție normală; \*\*mediană (cuartila 1 - cuartila 3) - date care nu urmează o distribuție normală p este obţinut în urma aplicării testului Hi-patrat si testul t-Student pentru esantioane independente |

* **Studierea existenţei efectului tratamentului:**

**Tabelul nr. 2** Scăderea nivelului colesterolului total (colesterol inițial – colesterol final) la subiecții diabetici care au primit metistatin respectiv placebo

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Caracteristicile subiecților** | **Metistatin (n=584)** | **Placebo (n=614)** | **p** |
| Scăderea colesterolului total (mg/dl)  | 39,42 (9,80) | 9,82 (9,68) | <0,001 |
| medie (deviație standard) - date care urmează o distribuție normală; p este obţinut în urma aplicării testului t-Student pentru esantioane independente |

**Fig. 1** Scăderea nivelului de colesterol la pacienții diabetici urmăriți pe cele două grupuri de intervenție. (Cruciulița indică mediana, cutia reprezinta percentilele, respectiv mustatile reprezinta minimul si maximul) |

**Interpretări**

**8. Interpretaţi rezultatele (completaţi în spaţiile de mai jos). Indicaţii (exemple) pentru interpretarea rezultatelor există în fișierul Instructiuni.**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **Statistic:** | * **Studierea comparabilităţii eşantioanelor studiate**

Există diferenţă semnificativă de distribuție a genului la pacienţii care ulterior au primit tratament faţă de cei care ulterior au urmat un tratament de referinţă? Motivați răspunsul.

|  |
| --- |
| ... |

Există diferenţă semnificativă între mediile colesterolului iniţial la pacienţii care ulterior au primit tratament faţă de cei care ulterior au urmat un tratament de referinţă? Motivați răspunsul.

|  |
| --- |
| ... |

Notați diferența mediilor colesterolului dintre cele două grupuri:

|  |
| --- |
|  |

***Observație: Analog se interpretează rezultatele pentru compararea mediilor vârstei, IMC-ului, și rangului trigliceridelor: nu au existat diferențe semnificative******Concluzie:* sunt eşantioanele comparabile înainte de studiu? (răspundeţi):**

|  |
| --- |
|  |

* **Studierea existenţei efectului tratamentului**

Există diferenţă semnificativă între mediile scăderii colesterolului la pacienţii care au primit tratament faţă de cei care au urmat un tratament de referinţă? Motivați răspunsul.

|  |
| --- |
|  |

Notați diferența mediilor scăderii colesterolului dintre cele două grupuri:

|  |
| --- |
|  |

***Concluzie:* Există efect terapeutic d.p.d.v. statistic? (răspundeţi):**

|  |
| --- |
|  |

 |

**Concluziile laboratorului: lucrarea de astăzi vă ajută**

* **la înţelegerea şi interpretarea studiilor terapeutice şi/sau care utilizează teste statistice**

Trimiteţi la adresa indicată, prin e-mail, acest document Word (după ce îl completaţi, salvaţi şi închideţi în prealabil), ca fişier ataşat (attachment).

În e-mail specificaţi la **Subiect: Date de identificare şi titlul lucrării**.