

Przebieg badania EDEN według schematu opisu badań z doborem losowym

Course of the EDEN study by using participants flow

Elżbieta Trypka, Joanna Rymaszewska, Tomasz Adamowski,
Tomasz Hadryś, Krzysztof Małyszczak, Andrzej Kiejna

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

Summary

The development of science allows us to take up new investigative challenges. Interpretations of results can be difficult if there is no adequate and complete information about investigative methods applied, course of trial and statistical analyses. The CONSORT group proposed a standardized diagram facilitating an accurate presentation of the randomised trial. The EDEN study is an example of the application of this method, where the studied groups, number of participants, and all procedures can be presented. It is helpful to prepare reports and find necessary data. The first part of the diagram describes the course of recruitment, the second part presents data necessary to estimate the course of the study and data about numbers of patients in each timepoint whilst the third part shows the assessment of caregivers.

Conclusions: The analysis of the course and correctness of the study is legible if the flow diagram is used. It is useful to find the necessary data for statistical analyses at every stage of study. Permanent control of the study allow to avoid bias upsetting the course of the study and influencing its quality. It introduces comprehensible and straight forward presentation of the results.

Słowa klucze: badanie randomizowane, oddziały dzienne

Key words: randomized trial, day hospital

Wstęp

Rozwój nauki pozwala na podejmowanie nowych wyzwań badawczych, jednak prawidłową interpretację wyników utrudniać może brak odpowiednich i wyczerpujących informacji o wybranych metodach badawczych, przebiegu badania i stosowanych analizach statystycznych. Analizy artykułów zamieszczanych w czasopismach naukowych [1, 2] wykazały nieścisłości metodologiczne, które w zasadniczy sposób

wpływały na wyniki badań i doprowadzały do odstępiania od pierwotnych założeń badawczych. Szczegółne znaczenie odgrywały one w przypadku badań z doborem losowym, których założeniem jest uniknięcie błędów systemowych. Na początku lat 90. grupa ekspertów pod kierownictwem DerSimonian zaproponowała wprowadzenie schematu przedstawiania badań z doborem losowym [3]. Po konsultacjach w różnych ośrodkach badawczych wprowadzono dodatkowe niezbędne informacje i zaproponowano listę punktów ułatwiających opis oraz diagram pomocny w prawidłowym dokumentowaniu przebiegu badania [4]. Lista ta zawierała następujące punkty:

1. Tytuł i abstrakt pracy (Title and abstract)
2. Wprowadzenie do tematu i przedstawienie naukowego uzasadnienia podjęcia badania. (Introduction and scientific background)
3. Założenia metodologiczne (Methods)
 - Uczestnicy (Participants) – powinny zostać przedstawione dokładne kryteria zakwalifikowania do badania, jak również miejsce prowadzenia badania
 - Interwencja (Interventions) – powinien zostać przedstawiony dokładny opis badanej procedury medycznej lub leczenia, zaplanowanej w każdej z badanych grup oraz czas i metody jej przeprowadzenia
 - Cele (Objectives) – przedstawienie celów oraz hipotez badania
 - Wyniki (Outcomes) – dokładne zdefiniowanie głównych i dodatkowych oczekiwanych wyników badania, czas ich uzyskania oraz wszystkie metody zapewnienia jakości i spójności danych
 - Wielkość próby (Sample size) – planowana wielkość próby i czas jej uzyskania
 - Randomizacja (Randomization)
 - Zasady randomizacji (Sequence generation) – zasady tworzenia listy randomizacyjnej
 - Alokacja losowa (Allocation concealment) – metoda wykorzystana do włączenia kolejności losowej alokacji
 - Włączenie (Implementation) – dokładne określenie osób odpowiedzialnych za kolejność alokacji, włączenia i oceny uczestników
 - Maskowanie (Blinding) – w opisie badania powinno zostać określone, czy uczestnicy badania, przydzielający do grup i badacze znali rodzaj stosowanej procedury lub leczenia i sposób zabezpieczenia tajemnicy
 - Metody statystyczne (Statistical methods) – stosowane podstawowe metody statystyczne oraz metody analiz dodatkowych
4. Rezultaty (Results)
 - Schemat działania (Participants flow) – przedstawiony w postaci diagramu, w którym podano liczebność oraz losy uczestników na poszczególnych etapach badania
 - Rekrutacja (Recruitment) – określenie czasu rekrutacji i daty zakończenia
 - Dane podstawowe (Baseline data) – charakterystyka demograficzna i kliniczna każdej z badanych grup

- Uzyskana liczebność (Numbers analyzed) – liczba uczestników badania włączonych do każdej z badanych grup, która podlega analizom statystycznym
 - Wyniki i ocena (Outcomes nad estimation) – podanie uzyskanych wyników badania z uwzględnieniem sumarycznych rezultatów w każdej z grup oraz oceną efektu grupy i precyzji pomiarów
 - Analizy pomocnicze (Ancillary statistic)
 - Objawy niepożądane (Adverse events) – wszystkie ważne objawy niepożądane występujące w każdej z badanych grup
5. Dyskusja (Discussion)
- Interpretacja (Interpretation) – interpretacja uzyskanych wyników powinna zostać przedstawiona w odniesieniu do hipotez badania, z uwzględnieniem wszystkich odchyień czy nieścisłości oraz możliwych nieprawidłowości związanych z analizą danych
 - Uogólnienie (Generalizability) – możliwość uogólnienia uzyskanych wyników
 - Dowody ogólne (Overall evidence) – ogólna interpretacja wyników w kontekście dostępnych dowodów naukowych

Na szczególną uwagę zasługuje rekomendowany przez grupę ekspertów diagram (schemat działania) opisujący każdy z etapów badania. Zastosowanie diagramu pozwala na dokładny opis badanych grup oraz liczby uczestników losowo przydzielonych do poszczególnych podgrup czy zastosowanych procedur badawczych. Ułatwia skompletowanie wszystkich danych do końcowego raportu oraz analiz statystycznych. Liczba uczestników w poszczególnych etapach badania mogła być opisywana w kilku zdaniach, jednakże w badaniach złożonych, wieloetapowych, mogą pojawić się trudności z klarownym przedstawieniem zasad zastosowania lub braku badanej procedury, pomimo przypisania jej do odpowiedniej grupy, określenia powodów niezastosowania kolejnych procedur lub momentu jej wyłączenia [5]. Informacje przedstawione w postaci diagramu pozwalają również ocenić reprezentatywność zakwalifikowanych do danej grupy uczestników dla wszystkich uczestników badania. Szczególne znaczenie ma informacja, czy badacze włączyli do analizy wszystkich uczestników, poddanych procedurze randomizacyjnej w grupach, do których zostali pierwotnie przydzieleni. Oznacza to, że pacjenci wyrazili „intencję do leczenia” (intention to treated). Określenie „intencja do leczenia” odnosi się do pacjentów zakwalifikowanych do badanych grup, w których zostanie zastosowana badana procedura lub leczenie, i włączonych do zaplanowanych analiz statystycznych. Jest to szczególnie ważne dla rezultatów binarnych (przy porównywaniu dwóch grup), ponieważ efekt pomiarów powinien być interpretowany w zależności od współczynnika wydarzeń. Przedstawione w ten sposób wyniki pozwalają czytelnikowi ocenić, czy wszyscy poddani randomizacji pacjenci zostali włączeni do analiz statystycznych oraz ilu zostało wykluczonych z badania. Informacja o liczbie uczestników, którym nie wyświadczono zaplanowanej usługi medycznej lub którzy nie ukończyli badania, pozwoli ocenić, w jakim zakresie ocena skuteczności badanej procedury może być niedoszacowana w porównaniu z idealnym przebiegiem badania. „Wyczerpanie”, jako wynik utraty pacjentów w kolejnych eta-

pach badania, które jest często nieuniknione, wymaga odróżnienia od wykluczenia przez badacza z powodu spełnienia któregoś z kryteriów wykluczenia, wycofania się z leczenia lub słabego stosowania się do protokołu badania. W takiej sytuacji uczestnicy będą wyłączeni z analiz statystycznych, a zastosowanie diagramu ułatwia określenie właściwego momentu i pozwala uniknąć błędów systemowych wynikających z nierównowagi pomiędzy grupami. Pacjenci mogli nie uczestniczyć w kolejnym etapie badania np. z powodu zaostrzenia się choroby podstawowej, lub wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, i informacja ta powinna zostać umieszczona w diagramie. Jeśli jest to możliwe, należy podać liczbę osób ocenianych wg kryteriów zakwalifikowania. Jest ona użytecznym wskaźnikiem ułatwiającym ocenę, czy grupa uczestników pozostała w badaniu może być reprezentatywna dla wszystkich spełniających kryteria uczestników badania. Grupa CONSORT zaproponowała jedynie ogólny schemat diagramu, z możliwością wprowadzenia niezbędnych modyfikacji, odzwierciedlających charakter i specyfikę badania.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie dynamiki badania EDEN według schematu CONSORT i rozpowszechnienie ujednoliconego wzorca prowadzenia badań z doborem losowym (randomised control trial – RCT).

Badanie EDEN

Przykładem zastosowania powyższego schematu jest wielośrodkowe, międzynarodowe badanie Unii Europejskiej – EDEN, którego celem była ocena skuteczności i kosztów leczenia na psychiatrycznych oddziałach dziennych w porównaniu z oddziałami całodobowymi w różnych, europejskich systemach opieki zdrowotnej w pięciu ośrodkach europejskich: Drezno, Londyn, Wrocław, Praga, Michałowce.

Przedstawione dane pochodzą z ośrodka wrocławskiego. Badaniu zostały poddane osoby zgłaszające się na izbę przyjęć szpitala psychiatrycznego. Jeśli nie podlegały one kryteriom wykluczającym z badania, przy jednoczesnym spełnieniu kryteriów włączenia, zostały zakwalifikowane do uczestnictwa w badaniu. Procedury badania wymagały uzyskania świadomej zgody. Pacjenci, którzy wyrazili zgodę, byli przydzielani losowo do oddziałów stacjonarnych bądź dziennych. Rekrutacja odbywała się pomiędzy grudniem 2000 r. a kwietniem 2002 r. Pacjenci byli badani za pomocą kwestionariuszy: socjodemograficznego (CSCHI – Client Sociodemographic and Clinical History Inventory), do oceny psychopatologii (BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale, SCAN – Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry); poziom funkcjonowania społecznego oceniano używając GSDS (Groningen Social Disabilities Scale), a jakość życia – MANSA (The Manchester Short Assessment of Quality of Life). Ogólne potrzeby i sposoby ich zaspokajania są oceniane zarówno obiektywnie, jak i subiektywnie za pomocą Berlińskiego Inwentarza Potrzeb (BeBI dla pacjenta i opiekuna – Berliner Bedürfnis Inventar). Ponadto, przez samego pacjenta dokonywana była ocena leczenia (CAT – Client's-Scale for Assessment of Treatment) i związku

terapeutycznego (HAS – The Helping Alliance Scale). Ocenie kosztów wszystkich usług medycznych wyświadczonych pacjentowi służył kwestionariusz CSRI – Client's Service Receipt Inventory. Pomiarów dokonywano przy przyjęciu do szpitala, tydzień po przyjęciu, cztery tygodnie po przyjęciu, w dniu wypisania ze szpitala, trzy i dwaście miesięcy po wypisaniu [6].

Przebieg badania

Do opisu postępów badania wykorzystano diagram zalecany przez grupę CONSORT, z modyfikacjami wynikającymi z charakteru badania. W pierwszej części diagramu umieszczono informacje opisujące przebieg rekrutacji. Podano liczbę osób przyjętych do szpitala w okresie trwania badania (n=1089), a po wykluczeniu pacjentów nie spełniających kryterium wieku (poniżej 18 r.ż. lub powyżej 65 r.ż.) (n=103), przyjętych do szpitala jedynie w celu wykonania procedur diagnostycznych (n=3), uczestniczących w badaniu, ale z powodu zaostrzenia się choroby ponownie przyjętych do szpitala (n=18), jak również tymczasowo przyjętych z innych powodów (n=7), liczbę osób przyjętych do szpitala, wobec których można byłoby zastosować procedury badania (n=958), co stanowiło 87,97% spośród wszystkich przyjętych do szpitala. Kolejnym elementem diagramu jest informacja o liczbie osób wykluczonych z badania z przyczyn innych niż medyczne (n=250). Należały do nich: prawna niezdolność do wyrażenia świadomej zgody (ubezważenie), przyjęcie do szpitala psychiatrycznego wbrew woli, zgodnie z art. 23, 24 lub 29, droga do szpitala dziennego trwająca dłużej niż 60 minut. Pozostała grupa pacjentów (65,01%) została oceniona zgodnie z kryteriami zakwalifikowania. Z tej grupy wykluczono pacjentów nie spełniających medycznych kryteriów badania (n=331). Należały do nich: myśli samobójcze lub/i zagrożenie dla innych, obecność choroby somatycznej wymagającej całkowicie stacjonarnego trybu leczenia, stan ostrego zatrucia, bezdomność, niezdolność do udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu, bezpośrednie przeniesienie z innego szpitala. Tak zakwalifikowaną grupę pacjentów poproszono o udział w badaniu (n=377); stanowili oni 34,61% pacjentów przyjętych do szpitala. W diagramie umieszczono informację o liczbie pacjentów odmawiających udziału w badaniu (n=114). Wobec pozostałych pacjentów (n=263) zastosowano procedurę randomizacji z przydzieleniem do oddziału dziennego (n=129) lub stacjonarnego (n=134).

W drugiej części diagramu przedstawiono dane pozwalające ocenić przebieg badania. Umieszczono w nim dane o liczbie pacjentów przebadanych w poszczególnych etapach badania; odpowiednio, na oddziale dziennym i stacjonarnym przebadano przy przyjęciu n=115 i n=123, tydzień po przyjęciu n=112 i n=113, cztery tygodnie po przyjęciu n=110 i n=109, w dniu wypisania ze szpitala n= 102 i n=108, trzy miesiące po wypisaniu n=91 i n=88 oraz rok po wypisaniu ze szpitala n=84 i n=82. W diagramie podano także liczbę pacjentów nie przebadanych na poszczególnych oddziałach, odpowiednio – na dziennym i stacjonarnym (n=39 i n=52).

W trzeciej części przedstawiono wyniki badań opiekunów. Wprowadzenie dodatkowej części diagramu było niezbędne do wyczerpującego opisu przebiegu badania. W badaniu zaplanowano udział opiekunów, którzy wypełniali ankietę – Involvement

Evaluation Questionnaire (IEQ). IEQ jest 31-punktowym kwestionariuszem, który wypełnia wskazana przez pacjenta najbliższa mu osoba. Pytania dotyczą wsparcia i opieki, którą ta osoba udziela choremu, problemów osobistych, jakie się tworzą pomiędzy nimi, zmartwień i kłopotów, jakie osoba bliska doświadcza w związku z chorobą, i wreszcie sposobów radzenia sobie z ciężarem, jakim chory może być dla tej osoby i całej rodziny [7]. W diagramie uwzględniono liczbę opiekunów, którzy wyrazili zgodę na uczestnictwo w badaniu (n=142); odsetek opiekunów odmawiających uczestnictwa w badaniu wyniósł 6,33% (n=19), a odsetek pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na włączenie opiekunów do badania 26,05% (n=37).

Omówienie

Celem pracy jest rozpropagowanie rzadko spotykanej w polskim piśmiennictwie naukowym formy przedstawiania wyników badań z doborem losowym. Wprowadzenie ustrukturalizowanej formy przedstawienia przebiegu i wyników badań powinno ułatwić czytelnikom właściwą ocenę wieloetapowego badania, jakim było badanie EDEN. Zasady propagowane przez grupę CONSORT są wykorzystywane w opisach publikowanych badań w chorobach wewnętrznych czy chirurgii. Użyteczne byłoby wykorzystanie zaproponowanego schematu w psychiatrii. W cytowanych artykułach zastosowanie proponowanych zasad pozwoliło uniknąć błędów spotykanych w innych badaniach, na które zwracała uwagę grupa CONSORT, np. brak informacji o liczbie pacjentów korzystających z konkretnych interwencji medycznych, i liczbę uczestników utraconych w kolejnych etapach badania, czy brak informacji o liczbie uczestników poddanych procedurze randomizacji [5]. Również w badaniach podobnych do omawianego w tym artykule stosowano diagram zalecany przez grupę CONSORT. Creed i współpracownicy [8] wykorzystali diagram do przedstawienia w przystępny sposób procesu rekrutacji i odpowiedniego odczytywania liczby pacjentów na poszczególnych oddziałach w kolejnych etapach badania. Zgodnie z zaleceniami ekspertów dopuszczalne jest wprowadzanie zmian odzwierciedlających charakter badania. Np. w badaniu Bove i Nilsson [za: 9], porównującym skuteczność dwóch metod leczenia napięciowych bólów głowy, kolejne pomiary pacjenci mieli wykonywane w różnych tygodniach trwania badania. Przedstawienie tego w diagramie ułatwiło ocenę przebiegu badania. W badaniu EDEN wprowadzoną modyfikacją było przedstawienie oceny dokonywanej przez opiekunów w odrębnym diagramie, co pozwoliło nie tylko na łatwe ustalenie liczby uczestników w poszczególnych etapach badania, ale także szybkie określenie przyczyny niedopełnienia procedur.

Wnioski

1. Ustrukturalizowana forma pozwoliła na stałą kontrolę procesu rekrutacji i przebiegu badania z podziałem na odpowiedni typ ocenianej procedury, co ułatwiło analizowanie przebiegu i poprawności badania.
2. Zastosowanie schematu CONSORT umożliwiło szybkie odnalezienie danych potrzebnych do analiz statystycznych na każdym etapie badania.
3. Stała kontrola przebiegu badania pozwoliła uniknąć błędów systemowych zabu-

zufällig angeordnet werden. Es erleichtert, alle Angaben zum Schlussbericht und zur statistischen Analyse zu vervollständigen. Im ersten Teil des Diagramms befinden sich die Angaben zum Verlauf der Eintragung, im zweiten die Angaben zur Beurteilung der Studie und zur Anzahl der untersuchten Patienten in einzelnen Zeitpunkten, im dritten die Ergebnisse der Untersuchungen der Betreuer. Eine eingeführte Modifizierung war die Darstellung der Beurteilung durch die Betreuer.

Schlussfolgerungen: Eine strukturalisierte Form liess den Verlauf der Eintragung und der Studie mit der Einteilung in einzelne Typen des beurteilten Verfahrens ständig kontrollieren, was die Analyse des Verlaufs und der Richtigkeit der Studie erleichterte. Die Anwendung des CONSORT Schemas ermöglichte ein schnelles Wiederfinden der Angaben, die für die statistischen Analysen auf jeder Studienetappe notwendig waren. Die ständige Kontrolle des Studienverlaufs liess die systematischen Fehler meiden, die den Verlauf der Studie störten und ihre Qualität beeinflussten. Die Einführung des Schemas ermöglichte eine leserliche Darstellung der erzielten Ergebnisse.

Le cours de l'examen «EDEN» avec l'usage du schéma de la description de cet examen avec le tirage au sort des participants

Résumé

Le développement des sciences suscite les nouvelles recherches. Le manque d'informations adéquates et complètes concernant les méthodes utilisées, le cours des recherches et les méthodes d'analyse statistique appliquées peut rendre difficile l'interprétation des résultats de ces recherches. Le groupe CONSORT propose un schéma unifié qui facilite la présentation des recherches randomisées. L'examen EDEN est l'exemple de l'application de ce schéma, application internationale, randomisée. Il faut souligner l'importance du diagramme qui décrit chaque étape des recherches. Ce diagramme facilite la description des groupes examinés, le nombre de participants, les méthodes utilisées, il complète les résultats pour le rapport final pour les analyses statistiques. Sa première partie donne des informations sur le recrutement, la deuxième présente les données qui facilitent l'estimation du cours de l'examen et le nombre des patients examinés et les dates, la troisième présente les résultats.

Conclusions: La forme structurée permet le contrôle du recrutement, du cours, des méthodes qui facilitent leurs analyses. Le diagramme CONSORT permet de trouver vite les données pour les analyses statistiques de chaque étape des recherches. Le contrôle permanent du cours des recherches permet d'éviter les erreurs troublant ce cours et diminuant sa qualité. L'application de ce diagramme permet la présentation compréhensible des résultats des recherches.

Piśmiennictwo

1. Jüni P, Altman DG, Egger M. *Assessing the quality of controlled clinical trials*. BMJ 2001; 323: 42–46.
2. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. *Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials*. JAMA 1995; 273: 408–412.
3. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. *Reporting on methods in clinical trials*. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 1332–1337.
4. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T i grupa CONSORT. *The revised CONSORT statement for reporting randomised trials: explanation and elaboration*. ANN Inter. Med. 2001; 134: 663–694.
5. Egger M, Jüni P, Bartlett C. *Value of flow diagram in reports of randomised controlled trials*.

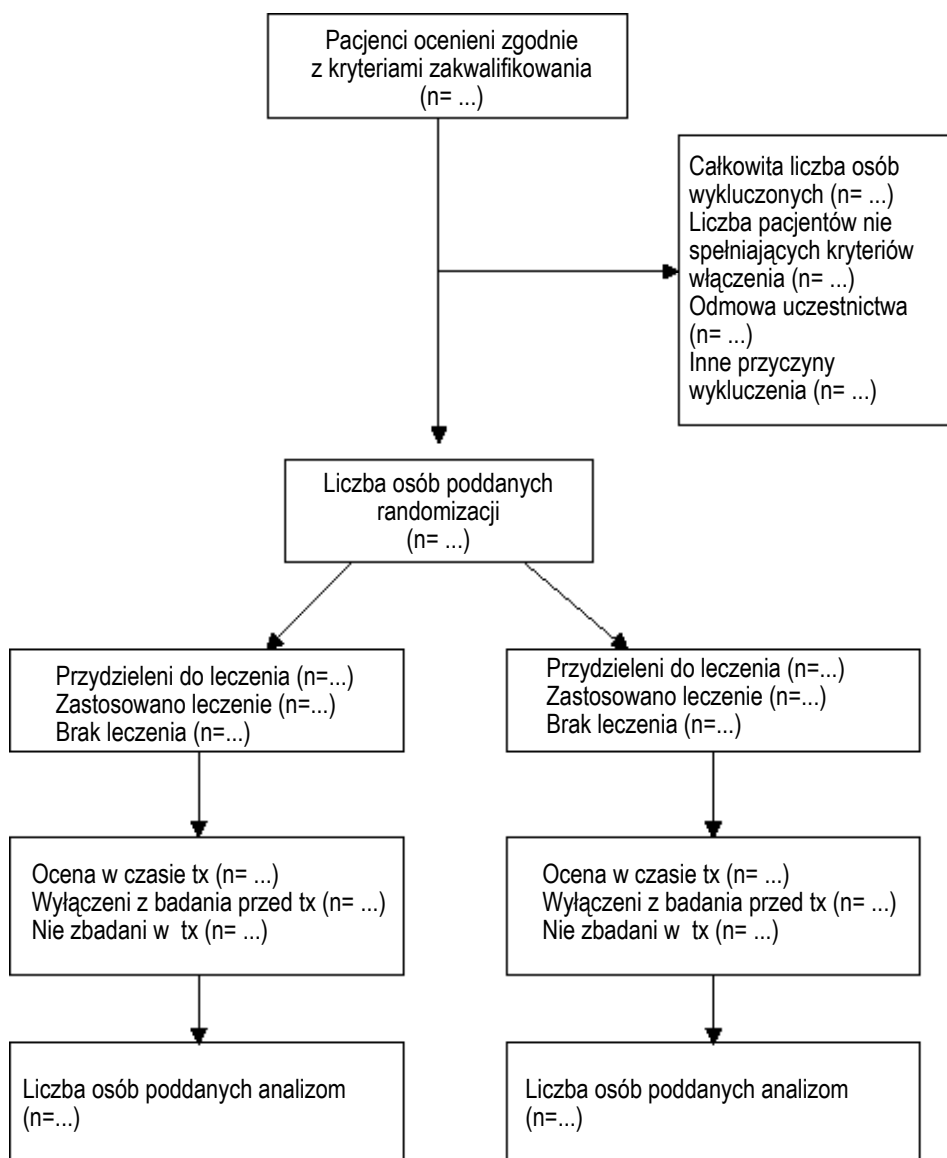
The CONSORT Group. JAMA 2001; 285: 1992–1995.

6. Kiejna A, Kallert TW, Rymaszewska J. *Leczenie w psychiatrycznych oddziałach dziennych w porównaniu z oddziałami całodobowymi w różnych europejskich systemach opieki zdrowotnej – założenia programu EDEN.* Psychiatr. Pol. 2002; (supl. 6): 361–367.
7. Wijngaarden B, Schene AH, Koeter M, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Lasalvia A, McCrone P oraz grupa badawcza EPISLON. *Wsparcie w schizofrenii: projektowanie, wewnętrzna spójność oraz wiarygodność Kwestionariusza Oceny Zaangażowania – Wersja Europejska.* Brit. J. Psychiatry 2000; 177 (supl. 39): 21–27.
8. Creed F, Black D, Anthony P, Osborn M, Thomas P, Tomenson B. *Randomised controlled trial of day patient versus inpatient psychiatric treatment.* Brit. Med. J. 1990; 300: 1033–1037.
9. Bove GM, Nilsson N. *Pressure pain threshold and pain tolerance In episodic tension-type headache do not depend on the presence of headache.* Cephalalgia 1999; 19(3): 174–178; discussion 135.

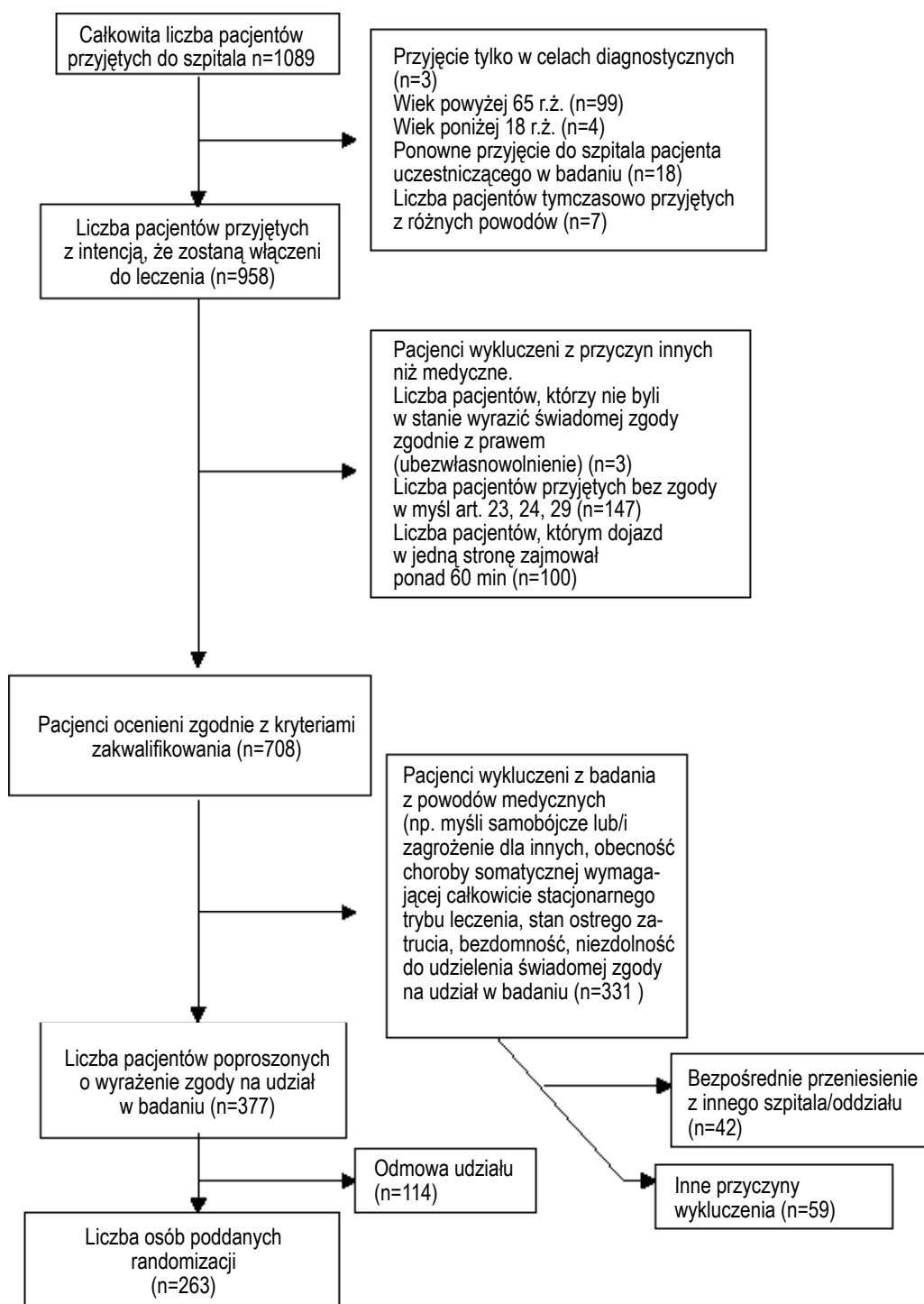
Adres: Elżbieta Trypka
50-367 Wrocław, ul. Pasteura

Otrzymano: 26.08.2003
Zrecenzowano: 17.11.2003

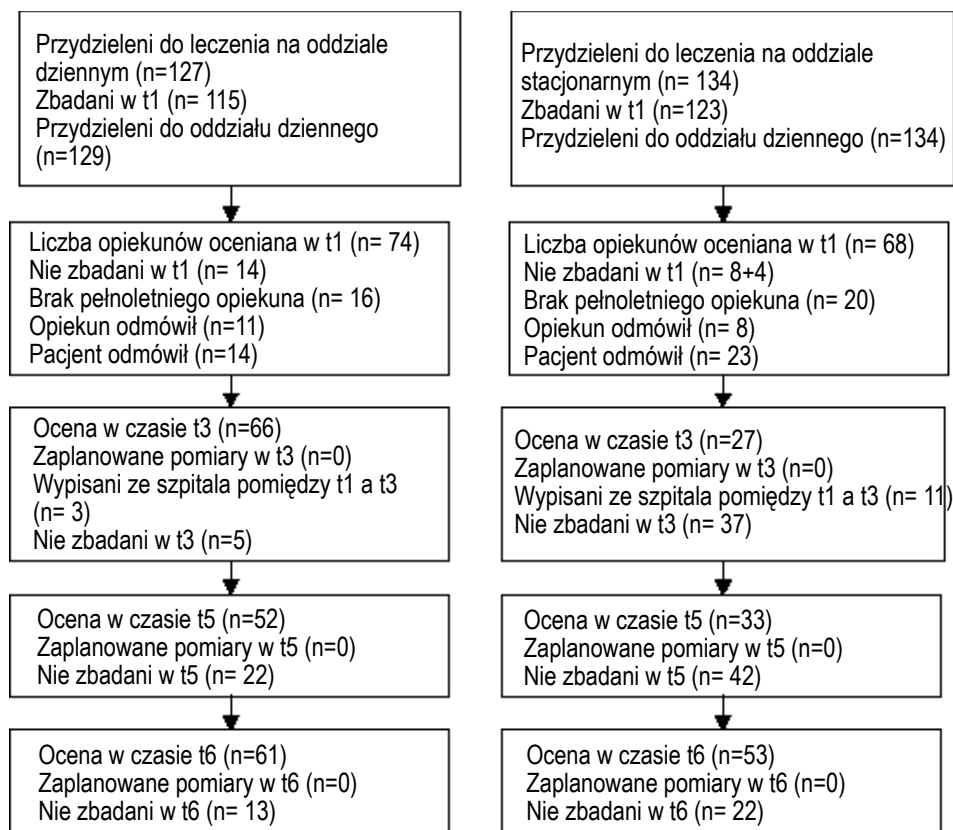
RYSUNKI



Rys. 1. Schemat diagramu opisującego kolejne etapy badania randomizowanego



Rys. 2. Przebieg rekrutacji



Rys. 3. Diagram opisujący ocenę opiekunów na każdym etapie badania