

© Группа авторов, 2013.

УДК 001.891:616-071

Как провести исследование – несколько практических советов, основанных на нашем опыте

Беате Хансон, Диармуид Де Фаоит

How to perform a study – some practical tips based on our experience

Beate Hanson, Diarmuid De Faoite

AO Clinical Investigation and Documentation (AOCID)



Beate Hanson, Director of
AO Clinical Investigation
and Documentation
(AOCID)



Diarmuid De Faoite,
Business Developer,
AOCID

The authors work for AO Clinical Investigation and Documentation (AOCID). AOCID, part of the AO Foundation, is a full service academic research organization which runs international multicenter clinical trials from the planning phase through to publication.

AOCID's mission is to provide evidence-based knowledge through independently conducted clinical studies, education and methodological services in order to facilitate clinical decision-making in the fields of trauma and musculoskeletal disorders.

Since 2000, over 8,500 patients have been recruited onto an AOCID-run study. Approximately one-in-five of these studies have been randomized controlled trials, which yield the best level of evidence and are comparatively rare in orthopedics. Some 89 clinical studies have been run in 333 different clinics around the world.

As of July 2013, AOCID is currently running 49 clinical studies at different project phases. A total of 14 clinical registries are also being maintained. A variety of courses

in clinical research and evidence-based medicine are also offered.

You can find out more about AOCID's work at www.aofoundation.org/cid

This article was previously published in 2012 in issue 4 of The Bangkok Medical Journal and is reproduced with their kind permission.

This article does not specifically deal with the situation for clinical research in Thailand. Instead, just as we conduct multicenter studies to ensure that the results are generalizable, the following points are some practical tips derived from the AO Foundation's long experience in the conduct of multicenter clinical trials around the world and as such, have general applicability. If you require more

targeted information, a simple Internet search will reveal many useful addresses with country-specific information (such as the Thai FDA: www.fda.moph.go.th).

While many researchers are interested in publishing studies, the publication that results from a study is just the tip of the iceberg. It is the visible end-product of many phases which have contributed to a study's success. The planning and study design stage is absolutely critical which is why it is the only section highlighted and presented as a step-by-step process here.

PLANNING AND STUDY DESIGN:

1. Do preliminary research.

Find out more about the topic that interests you (e.g. search on PubMed, the Cochrane Library, hold discussions with your colleagues, consult professional forums etc.). Ensure your idea has not already been tried.

2. Consider the purpose of your study.

What is the rationale for conducting your study? Why was the new implant developed and what's its added value? What makes the new technique more beneficial for your patient compared to the standard approach? Can you find a way to compare A to show it is better than B? If you think of your idea as being simply "interesting to look at" then you should seriously reconsider trying to conduct a trial on it. Another possible question to ponder is what possible results from the trial are likely to change clinical practice / improve patients' lives?

3. Plan your clinical question carefully.

Your clinical question will determine how good your study is, so define it very precisely. It is the bedrock upon which your study's success will be built. The PICOT acronym (Patient, Intervention, Control, Outcomes, and Timing) is a very helpful scaffold upon which to start building your research. For example, if you have a diagnostic question you might consider the following PICOT factors:

Patient – Which patient group? Consider patient characteristics that may affect outcomes.

Intervention – Define the diagnostic procedure of interest (e.g. a new technology)

Control – Is there a gold standard? If necessary, you have to define the "control" group to which the intervention group will be compared.

Outcomes – Be specific and aim for the most important outcomes. (e.g. nonunion, major complications, death, etc.).

Timing – How long will the study last? How many

follow-up visits and when?

4. Find an acceptable study design.

Decide on this very carefully once all the necessary information is to hand. Let your clinical question and resources guide your choice of study design.

5. Sample size and feasibility.

A sample size of 500 patients in an indication where you see 20 patients yearly is not going to work. Be aware of Lasagna's Law which states that the number of patients available to join a trial drops by approximately 90% the day a trial begins, only to reappear as soon as the study is over. Remember that some fracture types are rare. Be prepared for such studies to only recruit small amounts of patients and for their recruitment to be painfully slow.

Two to five years follow-up is a very difficult task. Once healed, injured patients often do not return to their doctor so in most cases you will have to chase them up.

6. Implement a study design freeze at an early stage.

Don't have the design questioned at every meeting. Good Clinical Practice dictates that you cannot change a study design once the first patient has been recruited.

7. Clearly define everything in the study protocol.

This is an essential document which allows you to ensure uniformity for all the investigators and sites involved in the study.

8. Don't make your inclusion criteria too restrictive.

Obviously you need to exclude certain types of patients but be careful that you do not shut out those who may still be acceptable for the study's purposes. Broad exclusion categories such as "active systemic infection" should be more exactly defined to help widen the net of eligible study participants.

SOME GENERAL POINTS TO REMEMBER:

Have clear communication with stakeholders throughout the study process.

At AOCID, in addition to the regular updates through meetings and personal contact, we send out a newsletter for each study approximately 3 times a year to ensure that all the stakeholders are aware of how things are progressing. Provide information on the number of patients included and the follow-up rates for each site.

Define roles, and trust in the other's expertise.

The Principal Clinical Investigator (PCI) is the expert in the operating room but the Clinical (or Contract) Research Organization (CRO) is the expert in the planning and conduct of the study. A mutual respect for one another's competencies helps the process along.

Regulatory problems with the medical device approval process.

The approval process can vary from country to country and lead to bottlenecks in the study. Do not assume your planned national timeline will hold true for international studies.

Do not forget to get informed consent.

There are intrinsic elements to trauma studies which make obtaining informed consent difficult. You may be faced with unconscious patients, or find it difficult to explain the study as the patients are in pain. Similarly, it may be hard to obtain consent as patients could be whisked into the operating room within a short time after admission. Prepare for this and make allowances in the study protocol, e.g., by allowing proxy consent if appropriate.

Comorbidities.

Consider your patient cohort carefully as comorbidities can play a negative role in follow-up rates. For example,

mortality rates of approximately 30% in elderly patients with hip fractures will naturally lead to low follow-up rates.

Rehabilitation protocol.

Be aware of the effect that this can have on outcomes. Ensure that the same standardized procedures are in place in all participating centers.

OUTCOME:

Respect cultural differences if you perform a study in different countries.

Use only patient-assessed scores that have been cross-culturally adapted and validated. Do not translate scores yourself for clinical use.

Avoid selection bias.

Consider the population you would like to make inferences about and whether your sample size is truly representative of it. Not all conclusions may be transferable to other population groups. If there is a possible selection bias it is essential that this is also reported (e.g. conducting a study in the military among young healthy males).

Do not be shy about reporting complications.

Knowledge of complications is very important to the improvement of patient care. So try to shake off the feeling that comprehensive and complete reporting of complications will handicap your chances of publication, reflect badly on your surgical skills etc. In the end, it will assist many more patients and help to avoid future adverse events.

REGULATORY:

Find out and follow the legal framework in place.

Remember that there is no clinical study without ethic committee approval and the patient's informed consent.

Ensure your clinical study has been entered into a registry.

It's a prerequisite for publication in many journals these days. The best-known is probably www.clinicaltrials.gov but there are other registries such as www.anzctr.org.au which are also acceptable.

Get agreement from all parties before proceeding with ethic committee submission.

It should be borne in mind that there is a cost to submitting and resubmitting to ethic committees. For example, the cost of submitting to a German ethic committee is generally around €1,500. You may have to apply to several such committees and their processes can vary – even within the same country. This is an element which is often underestimated in planning international multicenter trials.

AT THE CLINIC:

Make sure your study center personnel are adequately trained.

The initiation of a study is crucial. Ensure that all material is available and that enough time is given to train all the relevant personnel. Get them to "buy into" the study from the very start so that they are actively screening patients for recruitment in their daily clinical practice.

Early monitoring may save you future headaches.

A first monitoring visit / check after only a few patients have been recruited can help to identify and correct systematic mistakes at an early stage, thereby saving a lot of time later on.

Try to anticipate issues and to head them off.

For example, be aware that less experienced staff members at your center will probably require closer support and more training and supervision than others.

Keep your database constantly clean.

This means ensuring that there is ongoing monitoring, ongoing data checks, and so on.

Data management.

Have adequate procedures in place to ensure data quality. Do not wait until tomorrow to reply to a request if you can do so today.

Don't be afraid to delegate.

You're most likely working full-time and are in the operating room most of the time. If your center can afford it, consider hiring a study nurse to manage your study documentation and data for you. AOCID has had very good experience with this arrangement.

FINAL REPORT:

Define clear timelines.

Remember that with so many actors involved the review and approval process can take a long time – which can be frustrating when you are so near your goal.

Finally, share your work with the world!

Do not forget to celebrate your achievements. Submit your manuscript to a journal, be prepared that rejection and resubmission happen to almost everyone, go to conferences and share your new knowledge with the scientific community.

For more information on conducting clinical studies and information about AOCID's services, please visit www.aofoundation.org/cid or write to us: aocid@aofoundation.org.

Авторы работают в отделе клинических исследований и документации (AOCID) АО (Ассоциация Остеосинтеза). AOCID входит в состав фонда АО и предоставляет полный спектр услуг академической научно-исследовательской организации, которая проводит международные многоцентровые клинические испытания, начиная с этапа планирования до публикации.

Миссией AOCID является предоставление научно-обоснованных знаний с помощью самостоятельно проведенных клинических исследований, образования и методических услуг в целях облегчения принятия клинических решений при лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата.

С 2000 года более 8500 пациентов были включены в перспективные исследования AOCID. Примерно одно из пяти этих исследований было рандомизированным контролируемым клиническим испытанием, которое обуславливает наилучший уровень доказательств и является сравнительно редким в ортопедических исследованиях. Около 89 клинических исследований проводились в 333 различных клиниках по всему миру.

В настоящее время (данные на июль 2013 года) AOCID проводит 49 клинических исследований, находящихся на разных этапах выполнения. В общей сложности поддерживается 14 клинических реестров. Проводятся также различные курсы по организации клинических исследований и аспектам доказательной медицины.

Вы можете узнать больше о работе AOCID по адресу www.aofoundation.org/cid.

Данная статья была ранее опубликована в 2012 году в 4 номере The Bangkok Medical Journal и воспроизводится с любезного разрешения журнала.

В этой статье не рассматривается ситуация с клиническими исследованиями в Таиланде. Наоборот, так как мы проводим многоцентровые исследования с целью получения обобщающих результатов, пункты, что следуют далее – это несколько практических советов, полученных из многолетнего опыта Фонда АО в проведении многоцентровых клинических испытаний во всем мире и имеющих общее применение. Если Вам необходима более целенаправленная информация, простой поиск в Интернете даст много полезных адресов по информации в конкретной стране (например, тайский FDA: www.fda.moph.go.th).

В то время как многие исследователи заинтересованы в публикации своих исследований, сама публи-

кация, как результат исследования, это только верхушка айсберга. Это видимый конечный продукт многих фаз, которые внесли свой вклад в успех исследования. Стадии планирования и построения исследования являются наиважнейшими, и именно поэтому, это единственный раздел, который нами здесь особо выделен и представлен шаг за шагом.

ПЛАНИРОВАНИЕ И ПОСТРОЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Проведите предварительные исследования.

Узнайте больше о теме, которая вас интересует (например, поиск в PubMed, Cochrane Library, обсуждения с коллегами, профессиональные форумы и т.д.). Убедитесь, что ваша идея еще не обсуждалась.

2. Рассмотрите цели вашего исследования.

Что является обоснованием для проведения вашего исследования? Почему новый имплантат разработан и в чем его ценность? Что делает новую методику более выгодной для вашего пациента по сравнению со стандартным подходом? Можете ли вы найти способ сравнения, чтобы показать, что А лучше, чем В? Если вы думаете, что ваша идея просто «интересна для рассмотрения», то вы должны серьезно пересмотреть, следует ли проводить клиническое испытание. Другой возможный вопрос для обдумывания – это какие возможные результаты клинического испытания могли бы изменить клиническую практику / улучшить жизнь пациентов?

3. Тщательно планируйте клинический вопрос.

Ваш клинический вопрос будет определять, насколько хороши ваши исследования, поэтому определите его очень точно. Это основной принцип, на котором будет построен успех вашего исследования. Акроним PICOT (сокращение слов пациент, вмешательство, контроль, результат и время – в переводе с английского) является очень полезным каркасом, на котором начинается построение вашего исследования. Например, если у вас диагностический вопрос, вы могли бы рассмотреть следующие PICOT-факторы:

Пациент – Какая группа пациентов? Рассмотрите характеристики пациентов, которые могут повлиять на результаты.

Вмешательство – Определите интересующую диагностическую процедуру (например, новые технологии).

Контроль – Есть ли «золотой» стандарт? Если необходимо, вы должны определить "контрольную" группу, с которой будет сравниваться основная группа.

Результаты – Будьте конкретны и стремитесь к

наиболее важным результатам. (например, несращение, серьезные осложнения, смерть и т.д.).

Время – Как долго будет длиться исследование? Сколько будет контрольных посещений и когда?

4. Найдите приемлемый дизайн исследования.

Примите решение после тщательного рассмотрения, когда только вся необходимая информация будет под рукой. Пусть ваш клинический вопрос и ресурсы будут определять выбор построения исследования.

5. Объем выборки и возможности.

Размер выборки в 500 пациентов при обследовании 20 пациентов ежегодно не будет работать. Руководствуйтесь законом Lasagna, который гласит, что число пациентов, которые выражают согласие участвовать, снижается примерно на 90 % в день начала клинического испытания и возрастает, как только исследование закончится. Помните, что некоторые типы переломов встречаются редко. Будьте готовы к тому, что для таких исследований можно набрать небольшое количество пациентов, а их подбор может быть крайне медленным.

Контрольный осмотр сроком от двух до пяти лет является очень трудной задачей. По выздоровлении травмированные пациенты часто не возвращаются к своему врачу, поэтому в большинстве случаев вам придется их активно приглашать для осмотра.

6. Замораживание построения исследования на ранней стадии.

Не ставьте под сомнение вопрос построения исследования на каждом собрании. Надлежащая клиническая практика подсказывает, что вы не можете изменить проект исследования, как только первый пациент был включен в него.

7. Четко определите все в протоколе исследования.

Это важный документ, который позволяет обеспечить единообразие для всех исследователей и сторон, участвующих в исследовании.

8. Не делайте ваши критерии включения слишком ограниченными.

Очевидно, нужно исключить определенные категории пациентов, но будьте осторожны, чтобы не исключить тех, кто все же может быть приемлемым для целей исследования. Широкие категории исключений, такие как "активная системная инфекция", должны быть более точно определены, чтобы помочь расширить круг участников исследования.

ПОМНИТЕ НЕСКОЛЬКО ОСНОВНЫХ МОМЕНТОВ:

Поддерживайте четкие связи с заинтересованными сторонами на протяжении всего процесса исследования.

В AOCID, в дополнение к регулярным обновлениям путем проведения совещаний и личных контактов, мы рассылаем бюллетень для каждого исследования примерно 3 раза в год, чтобы убедиться, что все заинтересованные стороны знали, как развивается исследование. Предоставляйте информацию о количестве включенных пациентов и проценте прохождения контрольного осмотра для каждого места исследования.

Определите роли и доверьте опыту других.

Основной клинический исследователь (PCI) является экспертом в операционном зале, а клиническая (договорная) исследовательская организация (CRO) является экспертом в области планирования и проведения исследования. Взаимное уважение к компетенции

друг друга помогает продвижению процесса.

Нормативные проблемы с процессом одобрения медицинских устройств.

Процесс одобрения может варьировать в разных странах и привести к тому, что проведение исследования застопорится. Не думайте, что ваш планируемый национальный график одобрения устройств будет пригоден для международных исследований.

Не забудьте получить информированное согласие.

Есть существенные элементы исследований по травме, которые затрудняют получение информированного согласия. Вы можете столкнуться с пациентами, которые находятся в бессознательном состоянии, или им трудно объяснить цель исследования, так как пациенты страдают от боли. Кроме того, будет трудно получить согласие пациента, если он срочно попадает в операционную после поступления в клинику. Подготовьтесь к этому и сделайте поправку в протоколе исследования, например, получение согласия доверенного лица, если это необходимо.

Сопутствующие заболевания.

Изучите вашу когорту пациентов тщательно, так как сопутствующие заболевания могут сыграть негативную роль при последующих контрольных осмотрах. Например, смертность примерно в 30 % у пациентов пожилого возраста с переломами тазобедренного сустава, естественно, может привести к низкой явке на последующее контрольное наблюдение.

Протокол реабилитации.

Помните о том, что реабилитация может оказать влияние на результаты. Убедитесь, что стандартизированные процедуры проводятся во всех участвующих в исследовании центрах.

РЕЗУЛЬТАТ:

Уважайте культурные различия при выполнении исследования в разных странах.

Используйте только баллы оценки результатов самим пациентом, которые были адаптированы и утверждены. Не интерпретируйте баллы сами для клинического использования.

Избегайте предвзятости отбора.

Изучите популяцию, по которой вы хотите сделать выводы, и действительно ли размер вашей выборки в полной мере представляет ее. Не все выводы могут быть перенесены на другие группы населения. Если есть возможное отклонение в выборке, важно, чтобы это также сообщалось (например, проведение исследований в военной среде среди молодых здоровых мужчин).

Не стесняйся сообщать об осложнениях.

Знание осложнений очень важно для улучшения ухода за пациентами. Поэтому постарайтесь избавиться от ощущения, что всеобъемлющая и полная картина осложнений ослабит ваши шансы на публикацию, плохо отразится на вашей репутации в плане хирургического мастерства и т.д. В конце концов, это поможет многим пациентам и специалистам в будущем избежать побочных эффектов.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

Узнайте правовую систему места исследования и следуйте ей.

Помните, что не существует клинического исследования без утверждения комитетом по этике и информированного согласия пациента.

Убедитесь, что ваше клиническое исследование было введено в реестр.

В настоящее время это необходимое условие для публикации во многих журналах. Самый известный реестр, вероятно, www.clinicaltrials.gov, но есть и другие реестры, такие как www.anzctr.org.au, которые также являются приемлемыми.

Получите согласие всех сторон, прежде чем приступить к представлению в этический комитет.

Следует иметь в виду, что подача и повторная подача в этический комитет оплачивается. Например, стоимость подачи в немецкий этический комитет, как правило, около € 1500. Возможно, вам придется обратиться в несколько таких комитетов и их подходы могут отличаться даже в пределах одной страны. Этот элемент часто недооценивается в планировании международных многоцентровых исследований.

В КЛИНИКЕ:

Убедитесь, что персонал вашего центра исследования прошел соответствующую подготовку.

Начало исследования имеет решающее значение. Убедитесь, что все материалы доступны и что достаточно времени уделяется обучению соответствующего персонала. Пусть сотрудники будут вовлечены в выполнение своего раздела исследования с самого начала для активного отбора пациентов в повседневной клинической практике.

Ранний мониторинг может спасти вас от будущих головных болей.

Первый мониторинг / проверку необходимо провести уже после того, как несколько первых пациентов были привлечены к исследованию, это поможет выявить и устранить систематические ошибки на ранней стадии, что позволит сэкономить много времени в дальнейшем.

Постарайтесь предусмотреть вопросы и урегулировать их.

Например, знайте, что менее опытные сотрудники в вашем центре, вероятно, потребуют поддержки и более углубленного обучения и контроля, чем другие.

Содержите базы данных в порядке постоянно.

Это означает проведение постоянного мониторинга, текущих проверок данных и так далее.

Управление данными.

Проводите соответствующие мероприятия для обеспечения качества данных на месте. Не ждите до завтра, чтобы ответить на запрос, если вы можете сделать это сегодня.

Не бойтесь делегировать.

Вы, скорее всего, работаете полный рабочий день и в операционной проводите большую часть времени. Если ваш центр может себе это позволить, рассмотрите вопрос о найме медсестры-исследователя для управления документацией и данными исследований для вас. AOCID имеет очень хороший опыт работы по этому вопросу.

ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ОТЧЕТ:

Определить четкие сроки.

Помните, что с большим количеством действующих лиц процесс рассмотрения и утверждения может занять много времени, что может быть неприятно, когда достижение цели так близко.

Наконец, поделитесь своей работой со всем миром!

Не забывайте отпраздновать свои достижения. Представьте вашу рукопись в журнал, будьте готовы, что отказ и повторная подача случаются почти у всех; участвуйте в конференциях и делитесь своими новыми знаниями с научным сообществом.

Для более подробной информации о проведении клинических исследований и об услугах AOCID, пожалуйста, посетите www.aofoundation.org / CID или напишите нам: aocid@aofoundation.org.

Рукопись поступила 02.07.2013

Сведения об авторах:

1. Beate Hanson – Director of AO Clinical Investigation and Documentation (AOCID).
2. Diarmuid De Faoite – Business Developer, AOCID.