

9^ο

Περιφερειακό Συνέδριο
Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης

29-30/9 &
1/10/2023

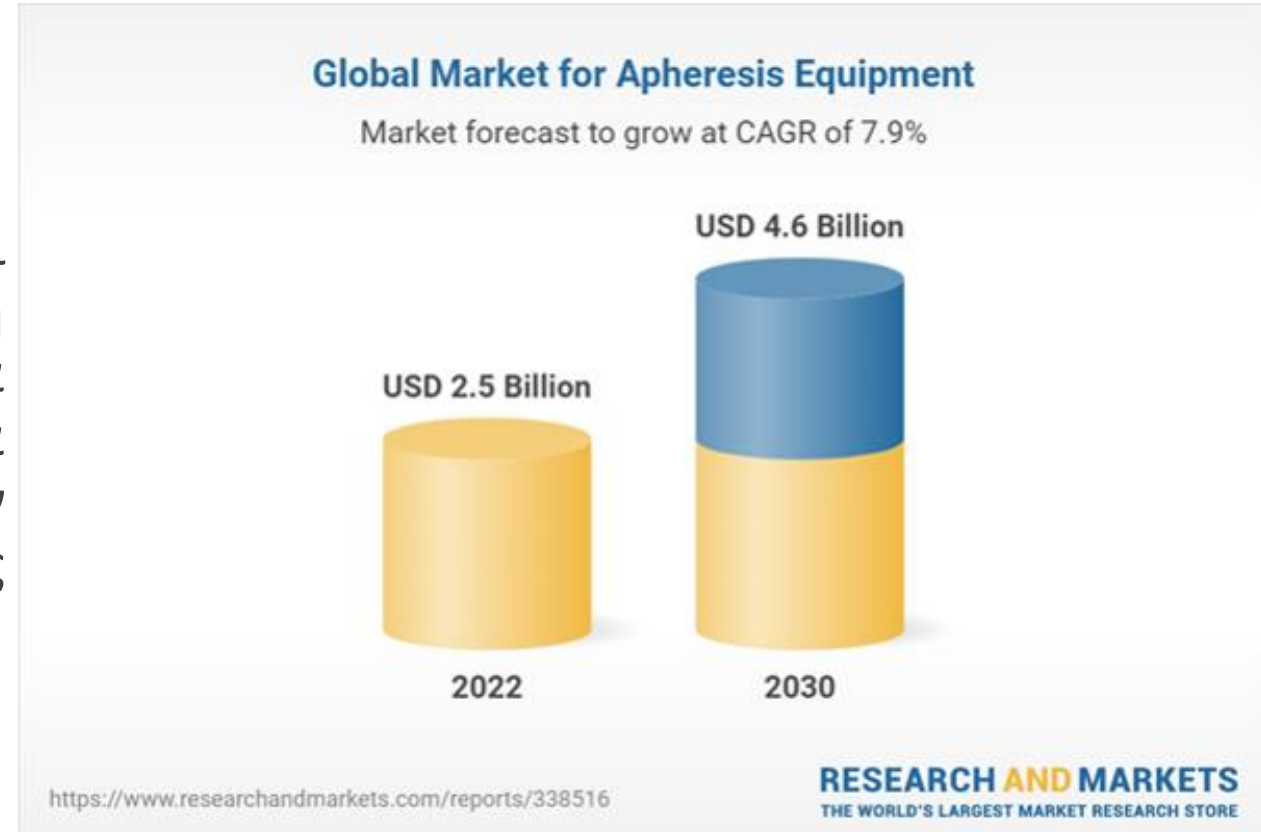


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Θεραπευτική αφαίρεση και κατανόηση βασικών όρων στατιστικής

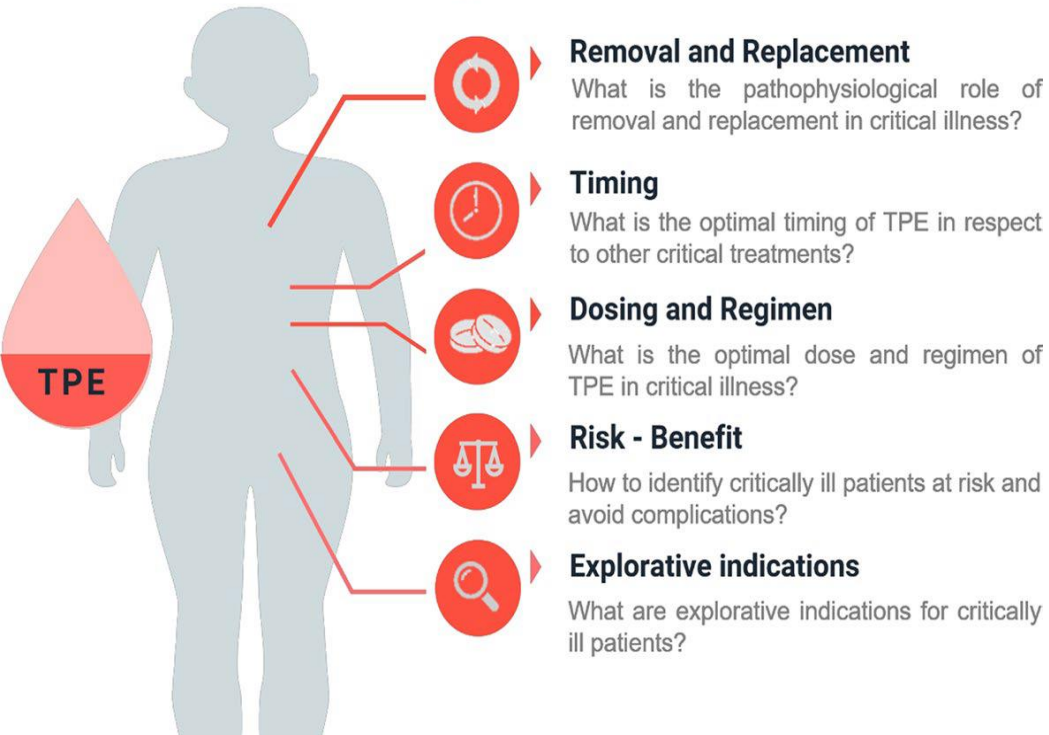
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΣΕΚΕ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
MSC ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

- Η θεραπευτική αφαίρεση εφαρμόζεται σε ετερογενή ομάδα νοσημάτων από ιατρούς και νοσηλευτές διαφόρων ειδικοτήτων, σε επείγουσα ή χρόνια βάση, σε νοσοκομεία ή άλλες δομές
- Ο κατάλογος νοσημάτων στα οποία οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASFA συνιστούν τη χρήση της μεθόδου διαρκώς αυξάνει, καθώς νέα δεδομένα δημοσιεύονται – πλέον 91 νοσήματα και 166 παθολογικές καταστάσεις αποτελούν ενδείξεις για εφαρμογή ΘΑ στις τελευταίες οδηγίες (2023)
- Οικονομοτεχνικές μελέτες στις ΗΠΑ δείχνουν ότι αναμένεται σημαντική αύξηση του ποσού που θα δαπανηθεί στις μεθόδους αφαίρεσης την επόμενη 10ετία



Πριν την διενέργεια θεραπευτικής αφαίρεσης τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν είναι:

TPE Research Agenda



David et al. *Intensive Care Medicine Experimental*
(2023) 11:26

- **Rationale:** Ποιά είναι η λογική της εφαρμογής ΘΑ; Υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες;
- **Impact:** Ποια είναι η επίδραση στον ασθενή (στην κλινική κατάσταση- συνοσηρότητα- αγωγή)
- **Technical:** Αγγειακή προσπέλαση - αντιπηκτική αγωγή - όγκος αναπλήρωσης- είδος υγρού αναπλήρωσης - αριθμός και συχνότητα συνεδριών – χρόνος έναρξης
- **Clinical/laboratory endpoints:** Με ποια κριτήρια θα θεωρήσουμε αποδοτική την μέθοδο, πώς θα αποφασίσουμε τη συνέχιση ή την διακοπή



MATH

- 1 In mathematics, there is a strict theorem and proof structure.
- 2 Math deals with the understanding of space, numbers, measures, and structures in a simple form.
- 3 Mathematics is a pure science.

VS



STATISTICS

- 1 Statistics is a field in which people work with real-world data.
- 2 The gathering, sorting, construction, and display of raw data are all covered by statistics.
- 3 Statistics is an applied science.

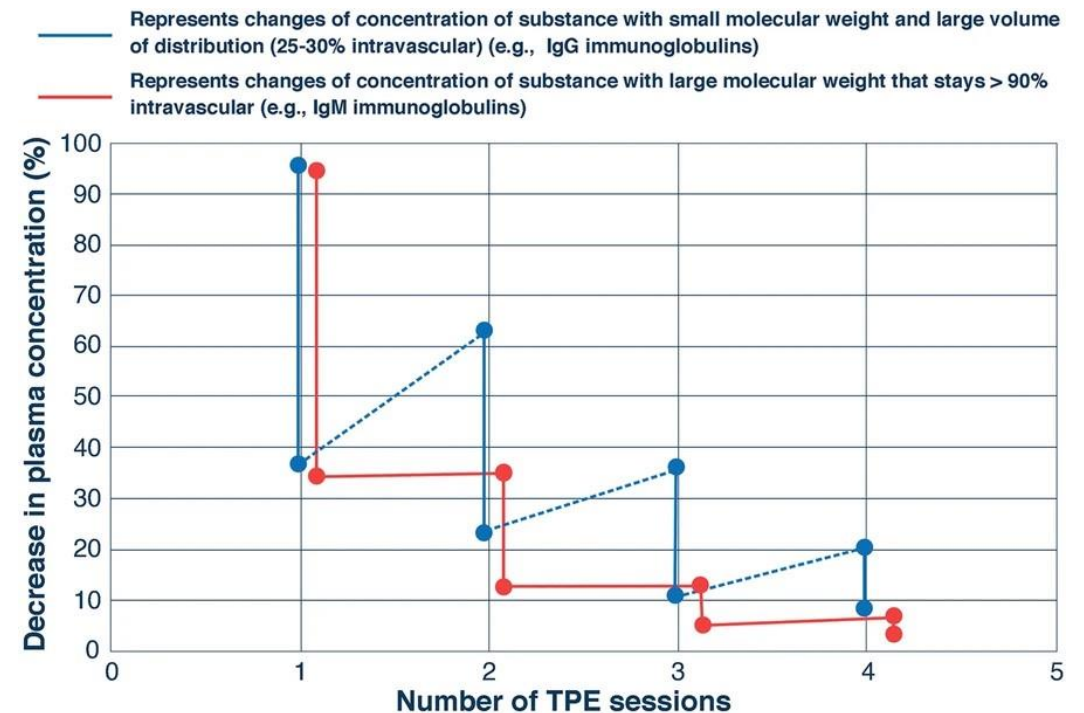
«...τα μαθηματικά είναι ο πυρήνας της γνώσης, όλα τα άλλα είναι απλώς προεκτάσεις» - Ν. Λυγερός

Μαθηματικά και συνταγογράφηση αιμαφαίρεσης

- Μελέτη κινητικής ουσιών και πρόβλεψη της ποσότητας αυτών που θα αφαιρεθούν (αριθμός συνεδριών)
- Χρόνος ημίσειας ζωής και όγκος κατανομής των ουσιών που θα αφαιρεθούν (συχνότητα συνεδριών)

ΕΚΘΕΤΙΚΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ: Μια ουσία με βραδεία σύνθεση, που εντοπίζεται κυρίως στον ενδαγγειακό χώρο και δεν ανακατανέμεται γρήγορα αφαιρείται κατά την 1^η συνεδρία κατά 65-70%, στη 2^η συνεδρία η μεταβολή ελαττώνεται φθάνει 23%, στην 3^η το 9%

Ιδανική ουσία για εφαρμογή ΘΑ μεγάλο MB και χρόνο ημίσειας ζωής, μικρό όγκο κατανομής (μόνο στο πλάσμα)



Μαθηματικά και συνταγογράφηση αιμαφαίρεσης

TBV (Total Blood Volume) – TPV (Total Plasma Volume) – RCV (Red Cell Volume)

$$\text{For males, TBV (in L)} = (0.3669 * [\text{height (in m)}]^3) \\ + (0.03219 * [\text{weight (in kg)}]) + 0.6041$$

$$\text{For females, TBV (in L)} = (0.3561 * [\text{height (in m)}]^3) \\ + (0.03308 * [\text{weight (in kg)}]) + 0.1833$$

$$PV = TBV_{\text{effective}} * (1 - Hct)$$

$$RCV = TBV_{\text{effective}} - PV = TBV_{\text{effective}} * Hct$$

Βιοστατιστική: εκεί που οι επιστήμες υγείας συναντούν τα μαθηματικά

- Η αύξηση της «γνώσης» στην ιατρική συνδέεται με εκθετική αύξηση των επιστημονικών δεδομένων και δημοσιεύσεων
- Η αξιοποίηση αυτών των δεδομένων προς το κλινικό όφελος του ασθενούς είναι δυσχερής στην καθημερινή κλινική πράξη
- Ο έλεγχος της ποιότητας αυτών των δεδομένων και ο σχεδιασμός κατευθυντήριων οδηγιών προϋποθέτει την κατανόηση και ορθή εφαρμογή βιοστατιστικών μοντέλων

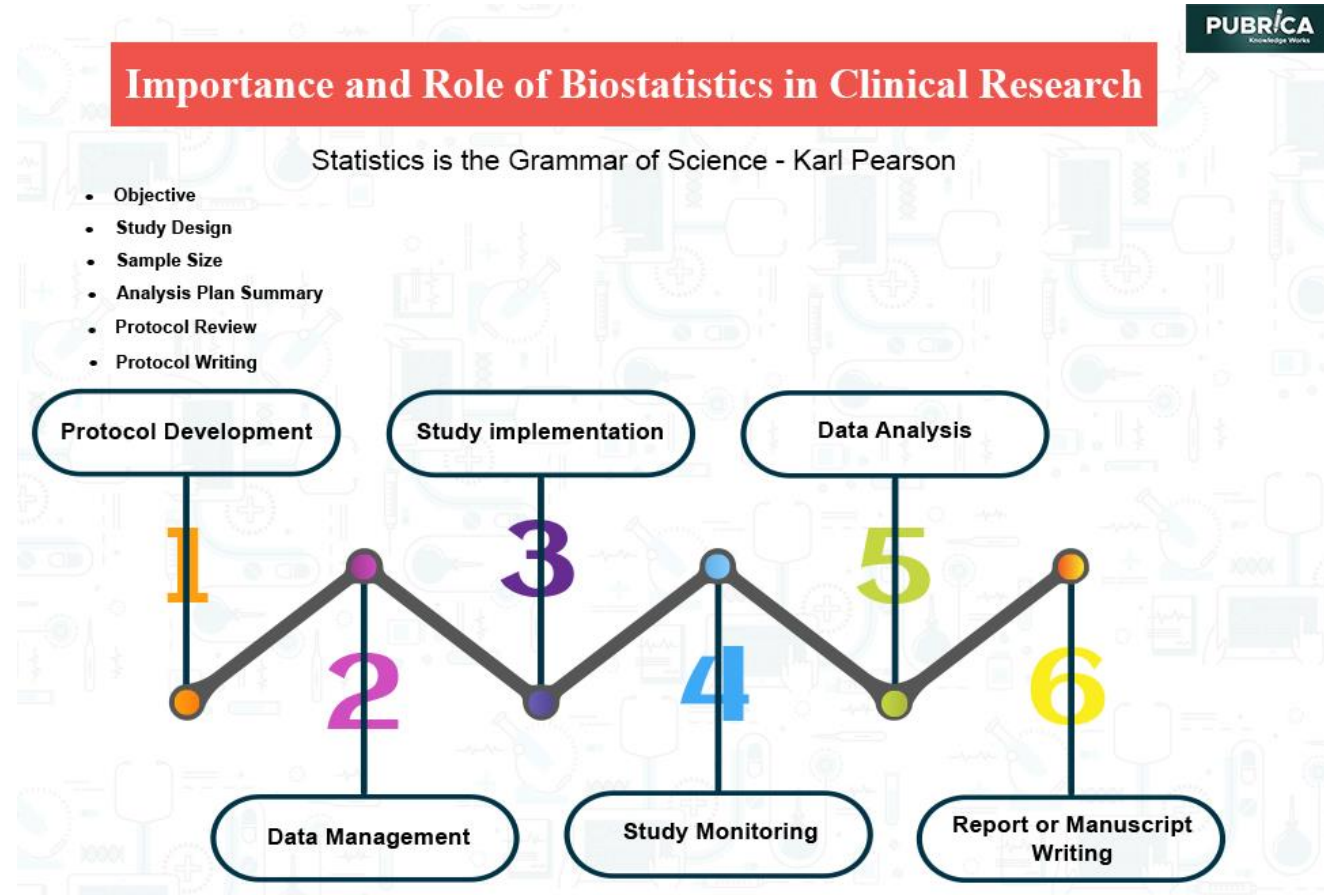
Το κύριο πρόβλημα στις κλινικές μελέτες...

- Βιοποικιλότητα - κάθε άτομο δυνητικά μπορεί να αντιδράσει διαφορετικά στο ίδιο ερέθισμα
- Η γνώση και οι αποφάσεις στην ιατρική υπόκεινται σε αβεβαιότητα λόγω της πολυπλοκότητας των βιολογικών συστημάτων
- Η βιοστατιστική παρέχει επιστημονικές μεθόδους ποσοτικοποίησης του βαθμού αβεβαιότητας και δημιουργεί τη βάση για συνοπτικές αλλά και αναπαραγώγιμες ιατρικές γνώσεις και συστάσεις

Βιοστατιστική: εκεί που οι επιστήμες υγείας συναντούν τα μαθηματικά

Το “P-value” εμφανίστηκε περίπου 80 χρόνια πριν και καθιέρωσε την βιοστατιστική ως ακρογωνιαίο λίθο της ιατρικής έρευνας

“Biostatisticians often devise new ways of looking at data to uncover the truth behind numbers and patterns”



Ρόλος βιοστατιστικού

Στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου μελέτης

- Ορισμός στόχου- βασικού ερωτήματος (υπόθεσης)
- Επιλογή παραμέτρων και καταληκτικών σημείων (endpoints)
- Σχεδιασμός μελέτης (κριτήρια επιλογής, διάρκεια follow-up)
- Ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών
- Καθορισμός case/control groups

Typical workflow:



Statisticians design studies in reverse order:



Στατιστική ανάλυση

Σχεδιασμός μελέτης

Περιγραφική στατιστική

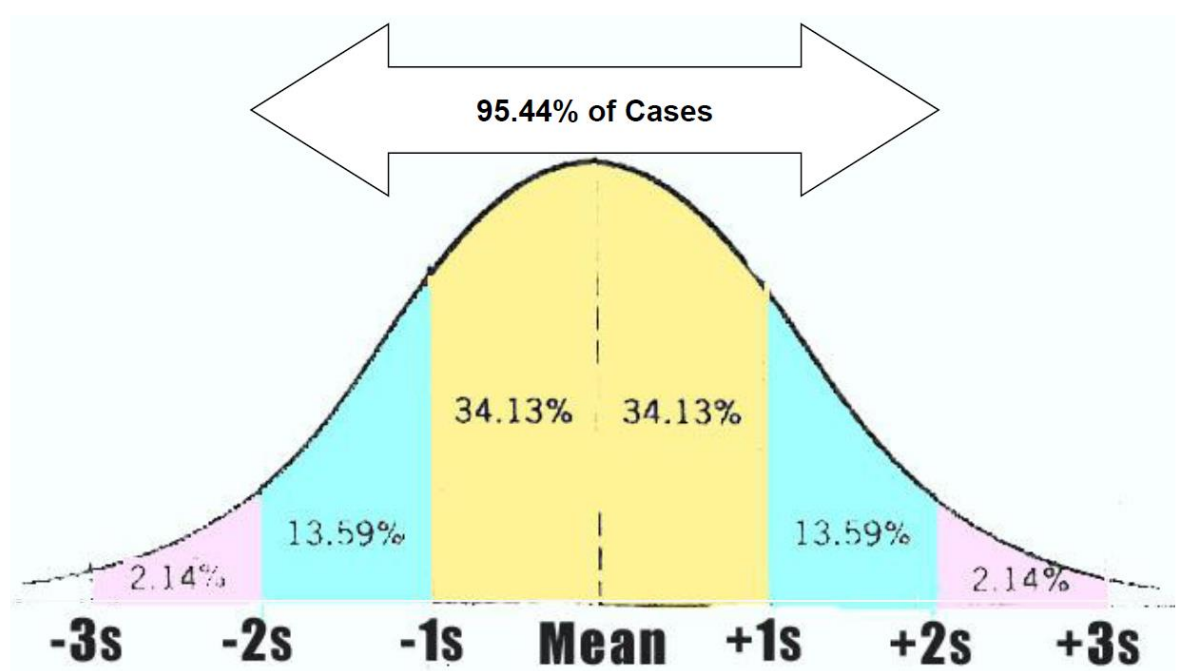
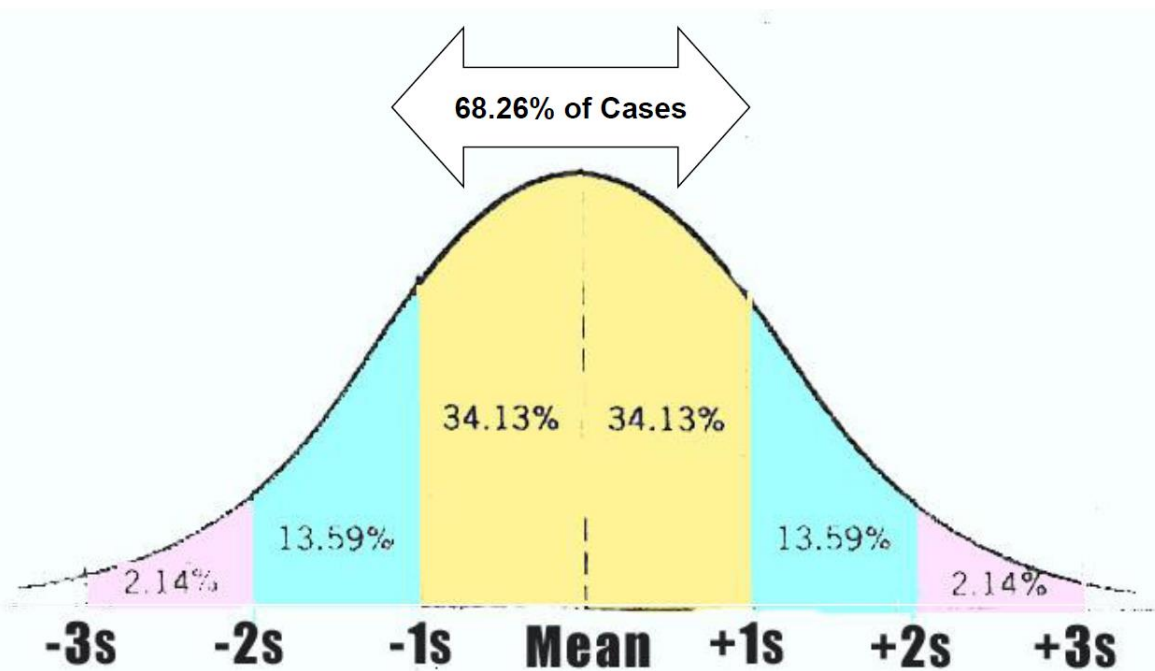
Επαγωγική στατιστική ή στατιστική συμπερασματολογία

Περιγραφική στατιστική – descriptive statistics

Συνοπτική και αποτελεσματική παρουσίαση των δεδομένων με:

- Μέτρα θέσης (μέση τιμή, διάμεση, επικρατούσα)
- Εύρος, διακύμανση, τυπική απόκλιση
- Έλεγχος κατανομών δεδομένων

Περιγραφική στατιστική



Επαγωγική στατιστική- statistical inference

Μέθοδοι και εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την γενίκευση αποτελεσμάτων από τα δεδομένα και βασίζονται στη θεωρία πιθανοτήτων (*Backwards and convoluted approach*)

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

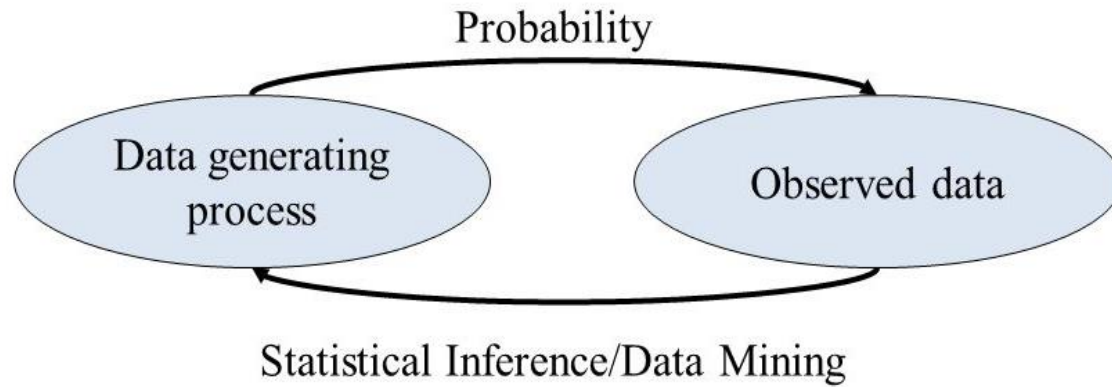
100 άτομα λαμβάνουν στατίνη και βρέθηκε σε όλους μείωση της χοληστερόλης
Μη στατιστική προσέγγιση: προφανώς η θεραπεία είναι αποτελεσματική

Στατιστική προσέγγιση:

Βήμα 1^ο – μηδενική υπόθεση H_0 : η θεραπεία δεν έχει αποτέλεσμα και η μεταβολή της χοληστερόλης είναι τυχαία

Βήμα 2^ο – τα δεδομένα απορρίπτουν την μηδενική υπόθεση; – αν ναι πιθανά η θεραπεία είναι αποτελεσματική

II.1 Basic Probability Theory

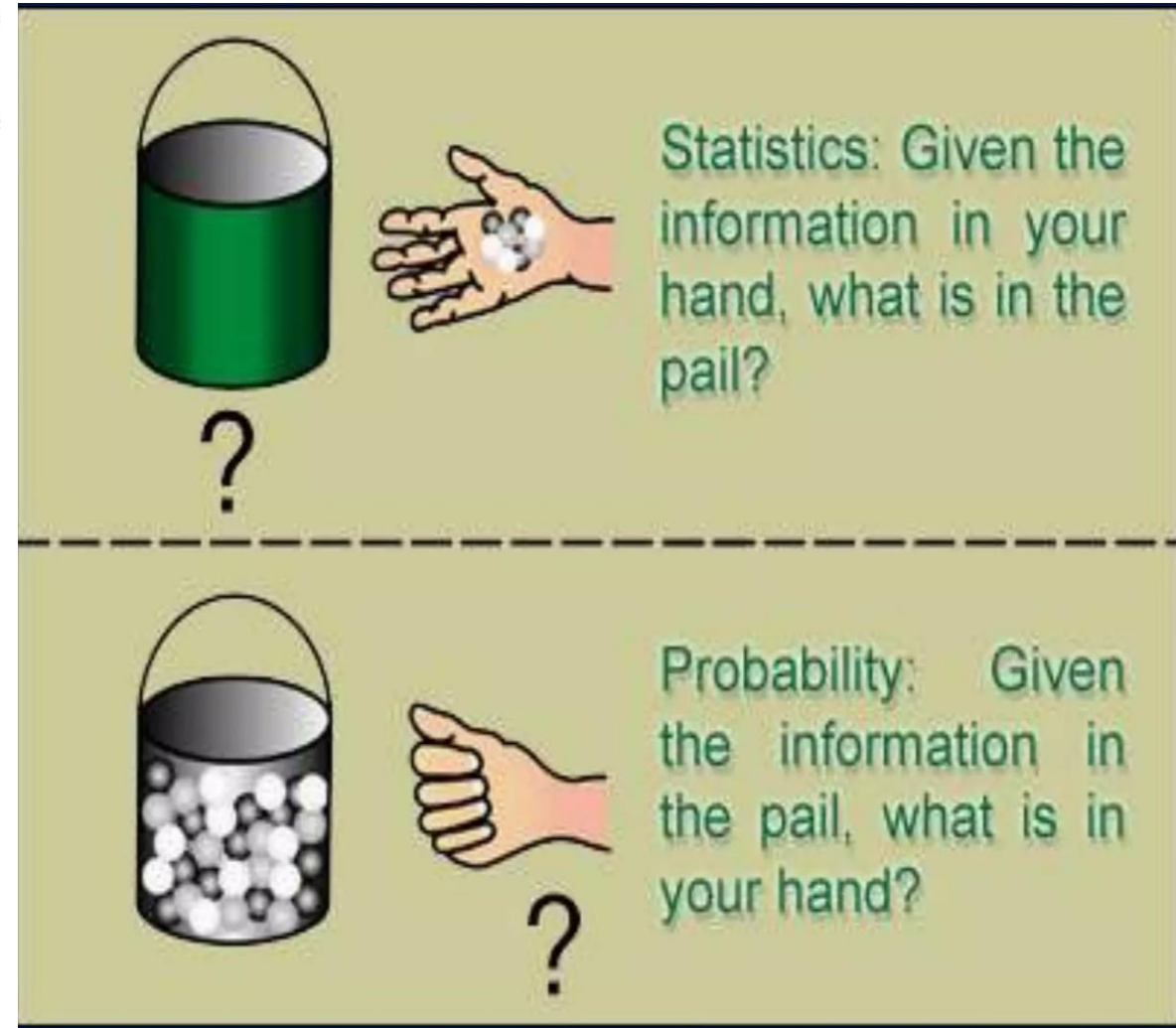


- **Probability Theory**

- Given a data generating process, what are the properties of the outcome?

- **Statistical Inference**

- Given the outcome, what can we say about the process that generated the data?
- How can we generalize these observations and make predictions about future outcomes?



Στατιστική συμπερασματολογία: έλεγχος H_0

	ΑΠΟΔΟΧΗ H_0	ΑΠΟΡΡΙΨΗ H_0
H_0 αληθής	Ορθή αποδοχή	Σφάλμα τύπου I
H_0 ψευδής	Σφάλμα τύπου II(β)	Ορθή απόρριψη ($1-\beta$)=power

p-value: Η πιθανότητα σφάλματος τύπου I, δηλαδή το p εκφράζει την πιθανότητα να αποδοθούν οι διαφορές που παρατηρούνται στις μετρήσεις της εξαρτημένης μεταβλητής στην συσχέτισή της με την ανεξάρτητη μεταβλητή, ενώ οφείλονται σε τυχαίο γεγονός ($p=0.05$ σημαίνει 5% πιθανότητα για σφάλμα τύπου I)

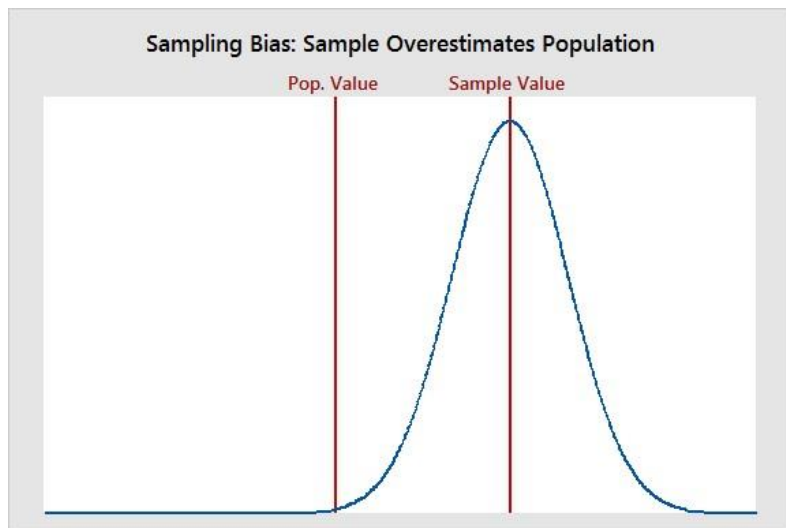
Confidence Interval: Το διάστημα που αναμένεται να βρίσκεται η μέση τιμή μιας παραμέτρου σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις

Bias - Μεροληψία ή σφάλμα:

Διαφορά εκτιμώμενης - πραγματικής τιμής μιας παραμέτρου

$$\text{Bias}(\hat{\theta}, \theta) = \mathbf{E}[\hat{\theta} - \theta]$$

Τυχαίο ή συστηματικό σφάλμα: Συχνό στην επιλογή δείγματος (selection, observer, source) στην ανάλυση (cause-effect)

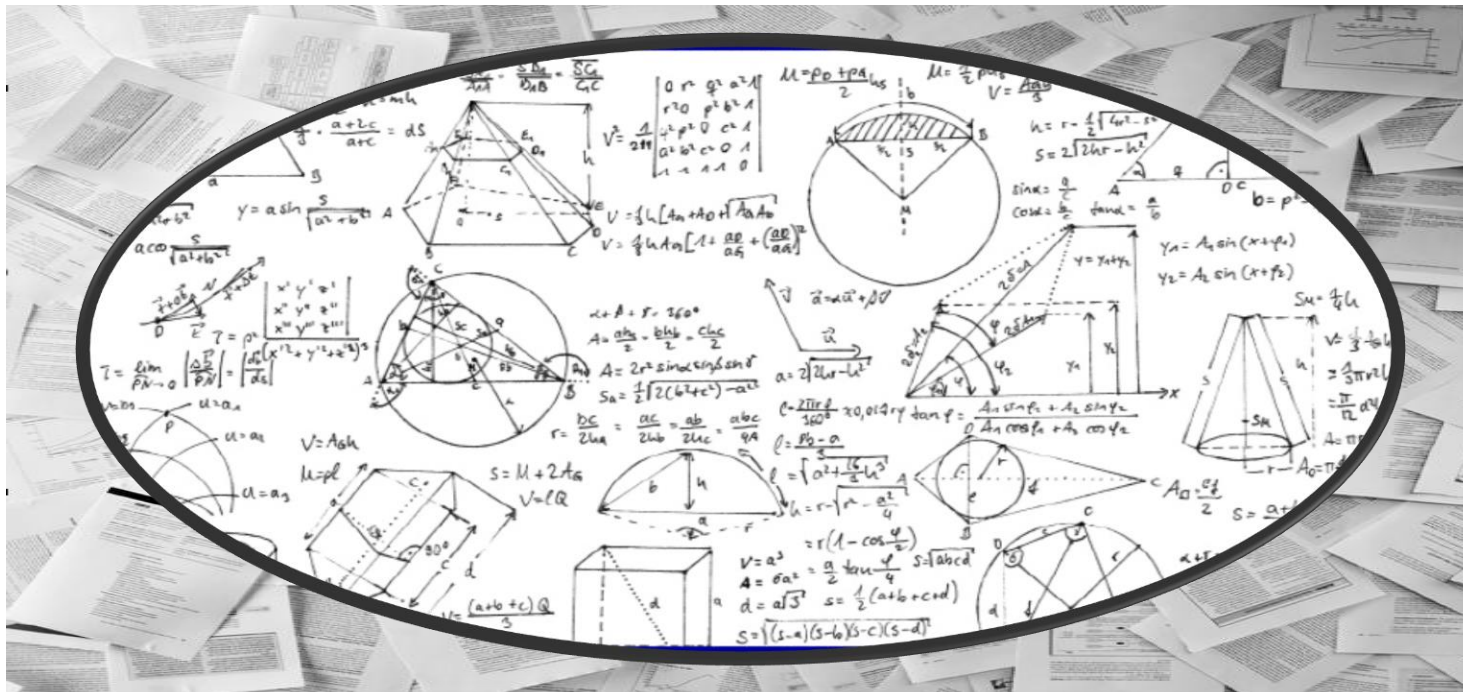


Publication bias: Η δημοσίευση μόνο των αποτελεσμάτων εκείνων που δείχνουν ένα στατιστικά σημαντικό θετικό εύρημα διαταράσσει την ισορροπία των ευρημάτων και εισάγει προκατάληψη υπέρ των θετικών αποτελεσμάτων.

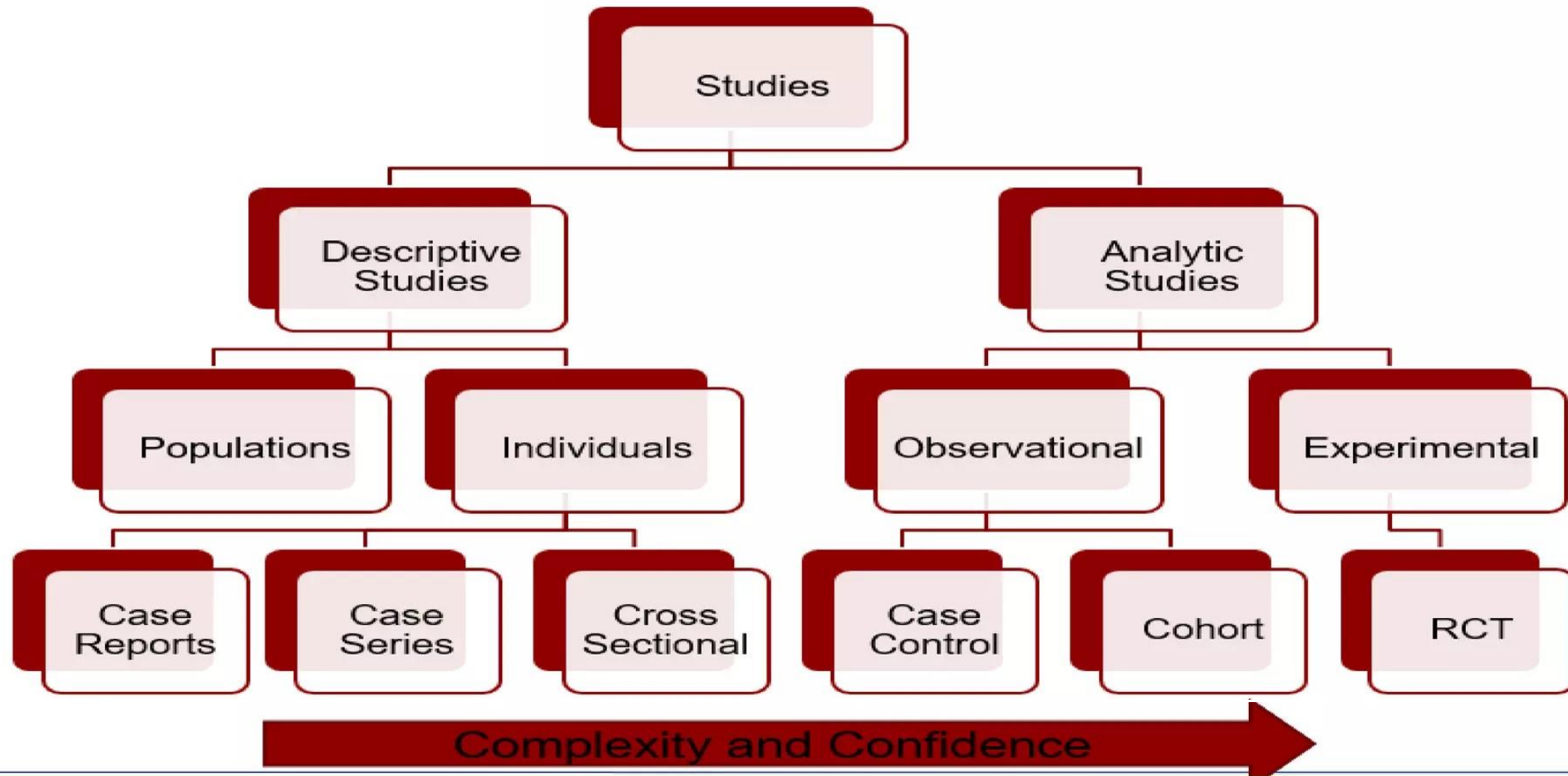
JAMA 2002;287:2825-2828

Ιατρική στηριζόμενη σε ενδείξεις Evidence based medicine

Evidence based medicine: “...the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients” *BMJ 1996;312:71-72*



Experimental statistics



Κλινικές μελέτες

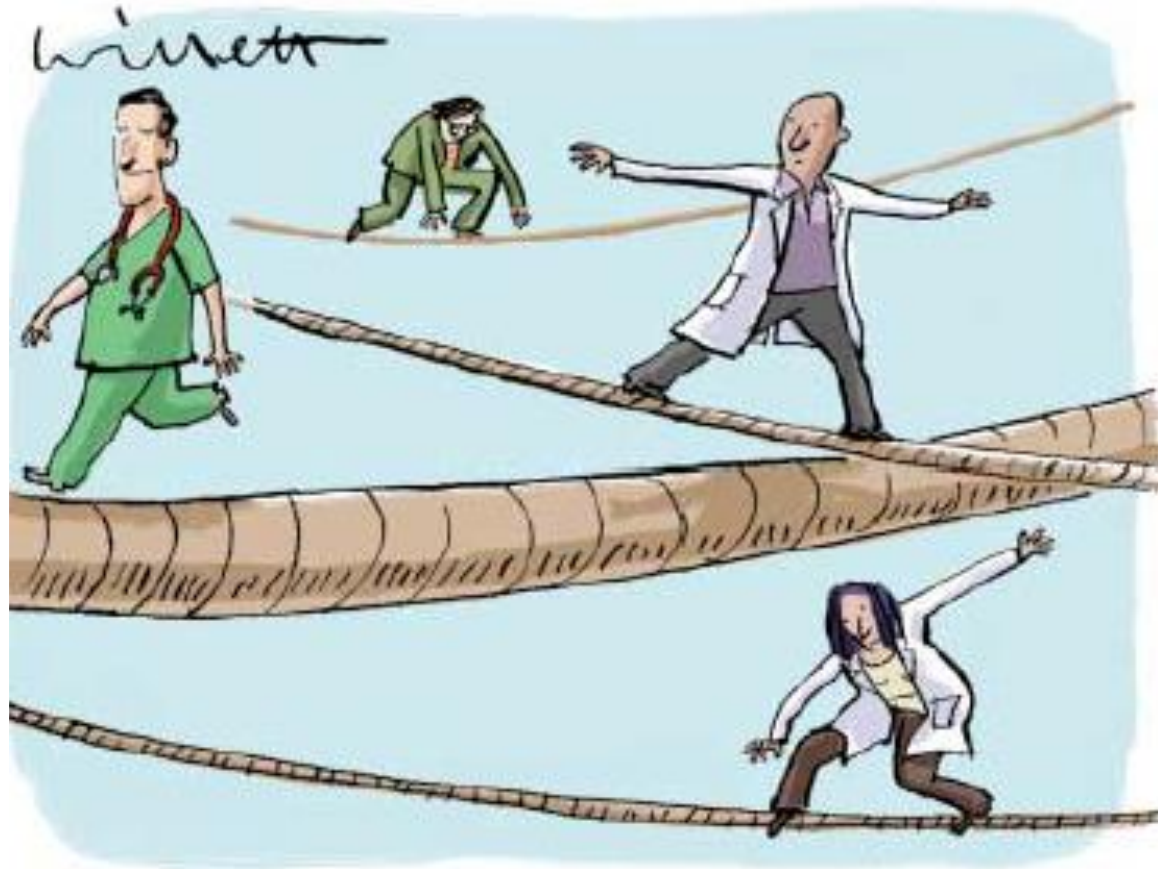
ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

- Στοχεύει στην ποσοτικοποίηση μιας αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ μιας παρέμβασης/φυσικής έκθεσης (intervention/exposure) σε κάποιο παράγοντα και ενός αποτελέσματος (outcome) συγκρίνοντας τους ρυθμούς εμφάνισης (rates) του αποτελέσματος στις ομάδες παρέμβασης/έκθεσης και στις ομάδες ελέγχου (control).
 - Πειραματικές αναλυτικές: RCTs ο ερευνητής διαχειρίζεται την παρέμβαση με τυχαιοποίηση (intervention-intended outcome π.χ. ποια είναι η επίδραση φαρμάκου A+B vs A+Γ στην εξέλιξη της ΧΝΝ;)
 - Μη πειραματικές αναλυτικές: Observational cohort, case-control ο ερευνητής δεν διαχειρίζεται την παρέμβαση/έκθεση
 - intervention-intended outcome π.χ. ποια είναι η επιβίωση ασθενών ΤΣΧΝΝ σε λίστα αναμονής μεταμόσχευσης ανάλογα με την μέθοδο υποκατάστασης ΝΛ
 - Exposure-outcome π.χ. ποια είναι η συνολική θνησιμότητα σε κάθε στάδιο ΧΝΝ;
 - Intervention-unintended outcome π.χ. ποια η επίδραση ΑΜΕΑ στην λειτουργικότητα της περιτοναϊκής μεμβράνης στη ΣΦΠΚ;

ΜΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

- Δεν καταδεικνύει αιτιολογική συσχέτιση (επίπτωση-επιπολασμός κλπ) case series, case reports, surveys π.χ. ποιες οι διεθνείς τάσεις επίπτωσης ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό

Evidence based medicine



BMJ 2004 ;328:1490-4

...από τις κλινικές μελέτες στις κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπευτικής αφαίρεσης....

Σε κάθε μελέτη που αξιολογείται ελέγχονται τα εξής:

- Ποιος είναι ο στόχος της θεραπευτικής αφαίρεσης (καταληκτικά σημεία)
- Ποιες είναι οι ενδείξεις/κριτήρια επίτευξης του στόχου
- Πως αξιολογείται η ποιότητα αυτών των κριτηρίων/ενδείξεων (**quality of evidence**)
- Πως υπολογίζεται το κόστος/όφελος για τον ασθενή μου
- Ποια είναι η ισχύς των συστάσεων (**strength of recommendation**)

GRADE SYSTEM

Box 2: Criteria for assigning grade of evidence

Type of evidence

Randomised trial = high

Observational study = low

Any other evidence = very low

GRADE SYSTEM

Decrease grade if:

- Serious (– 1) or very serious (– 2) limitation to study quality
- Important inconsistency (– 1)
- Some (– 1) or major (– 2) uncertainty about directness
- Imprecise or sparse data (– 1)
- High probability of reporting bias (– 1)

Increase grade if:

- Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)
- Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)
- Evidence of a dose response gradient (+1)
- All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

Box 3: Definitions of grades of evidence

High = Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low = Any estimate of effect is very uncertain.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue

TABLE II. Grading Recommendations adopted from Guyatt and coworkers [8].

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Σε σπάνια νοσήματα.....

The authors encourage practitioners of apheresis medicine to use the three McLeod Criteria⁹ to assess the indication when considering the use of TA in rare diseases/conditions, which may not be categorized by the JCA Special Issue Writing Committee. These are “Plausible Pathogenesis” which implies an understanding of the disease process suggests a clear rationale for TA, “Better Blood” which indicates evidence suggesting the abnormality that makes apheresis plausible is meaningfully corrected by TA, and “Perkier Patients” which means there is evidence that TA confers benefit that is clinically worthwhile and not just statistically significant.⁹

J Clin Apher. 2023; 38: 77-278

TABLE III. Modified McLeod’s Criteria for Evaluation of Therapeutic Apheresis Efficacy [9]

Evidence	McLeod’s criteria	Explanation
Mechanism	“Plausible Pathogenesis”	The current understanding of the disease process supports a clear rationale for the use of therapeutic apheresis modality.
Correction	“Better Blood”	The abnormality, which makes therapeutic apheresis plausible, can be meaningfully corrected by its use.
Clinical Effect	“Perkier Patients”	There is a strong evidence that therapeutic apheresis confers benefit that is clinically worthwhile, and not just statistically significant.

Συμπεράσματα

- Ο ρόλος του βιοστατιστικού είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε όλα τα στάδια διεξαγωγής μιας μελέτης
- Η κατανόηση βασικών όρων βιοστατιστικής βοηθά τον κλινικό γιατρό στην καλύτερη προσέγγιση και αξιολόγηση τόσο των κατευθυντήριων οδηγιών όσο και των κλινικών μελέτων/δημοσιεύσεων
- Κλινικό όφελος για τον ασθενή δεν σημαίνει κατ' ανάγκη στατιστικά σημαντική μεταβολή

A man in a dark blue shirt and dark pants is pointing with a white marker at a graph. The graph has a light brown background with a vertical y-axis and a horizontal x-axis. Several blue lines of varying slopes and curves are plotted on the graph. The man is holding a white sheet of paper in his left hand. The text 'Ευχαριστώ για την προσοχή σας' is written in orange on a white rectangular background with a thin brown border, positioned in the center of the image.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας