



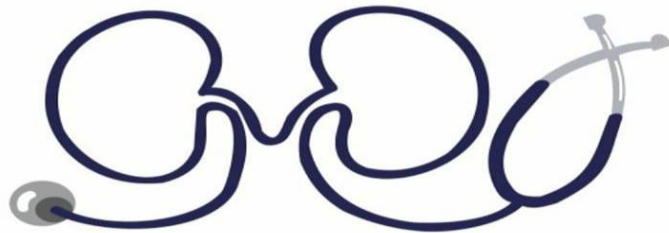
Κλινικές μελέτες στην Ιατρική: Είναι όλες αξιόπιστες?

Ρουμελιώτης Στέφανος, MD, PhD, Νεφρολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης Β' Νεφρολογικής Κλινικής ΑΠΘ - Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Fellowship Bioepidemiology and Biostatistics CNR-IFC Reggio Calabria, Italy

(Pr. F. Mallamaci, Pr. C. Zoccali, Dr. G. Triperi)



Β' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ.
ΑΧΕΠΑ



ARISTOTLE
UNIVERSITY
OF THESSALONIKI



European
Hypertension
Excellence
Centre

AHEPA University Hospital
Thessaloniki

Facts are stubborn,
but statistics are
more pliable.
Mark Twain

There are three kinds of
lies: lies, damned lies, and
statistics.
Benjamin Disraeli

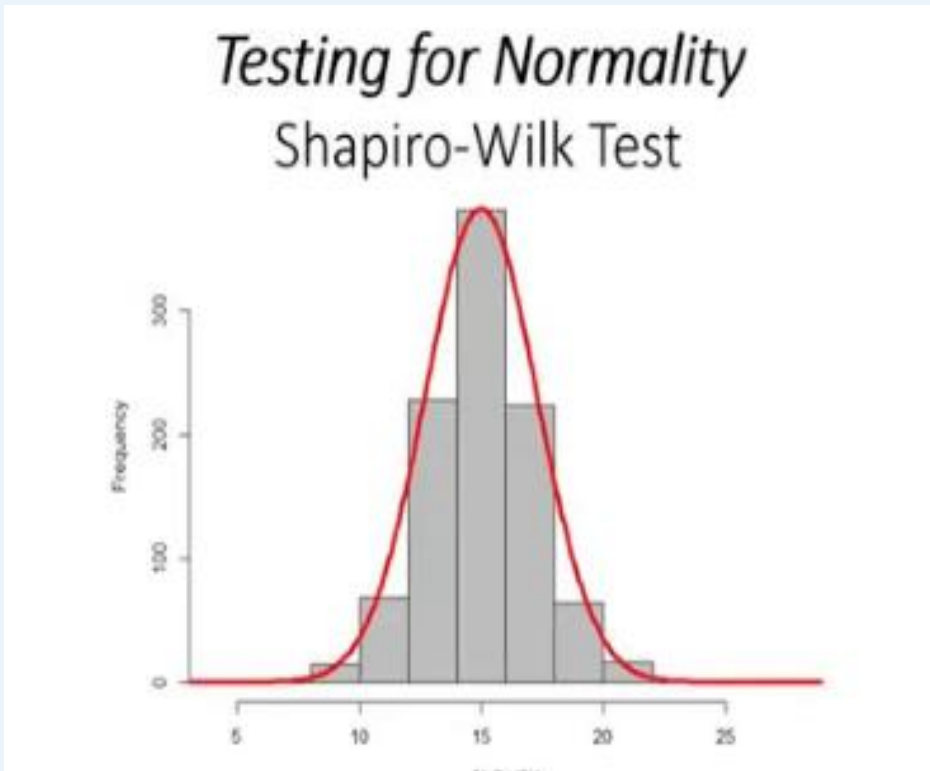
STATISTICS
THEY'RE LIKE BIKINIS.
WHAT THEY REVEAL IS
INTERESTING BUT WHAT
THEY COVER UP IS
CRUCIAL

"IF WE HAVE **DATA**,
LET'S LOOK AT **DATA**.
IF ALL WE HAVE ARE
OPINIONS,
LET'S GO WITH **MINE**."

If you torture the data long
enough, it will confess.
Ronald H. Coase

Συνήθη λάθη σε κλινικές μελέτες

1) Να μην εκφράζονται οι μεταβλητές ανάλογα με την κατανομή τους



Κανονική κατανομή: 52 ± 3.4 έτη

Μη κανονική: 4.03 mg/dl κρεατινίνης (2.6-6.9)-
outliers

T-test (normal data)

Mann-Whitney (non-normal data)

Ίδιες μονάδες μέτρησης (πολυκεντρικές μελέτες)

- 158 ασθενείς με ΧΝΝ
- Κατηγοριοποιήθηκαν αναλόγως ΚΑ/ΣΝ
- Πώς θα εκφράσω τις μεταβλητές Ca/P?

Explore Plots

Boxplots

Factor levels together

Dependents together

None

Descriptive

Stem-and-leaf

Histogram

Normality plots with tests

Spread vs Level with Levene Test

None

Power estimation

Transformed Power: Natural log

Untransformed

Calcium	Phosphorus
9,30	2,40
8,50	3,10
8,50	3,00
9,40	2,50
10,00	4,30
7,36	6,30
9,20	2,60
9,90	4,30
10,25	3,80
9,40	3,50
10,00	4,30
8,50	4,30
9,30	3,30
7,90	4,50
9,10	3,70
9,47	3,30
9,30	3,30
9,35	6,50
8,70	3,00
9,90	3,00
8,60	4,60
9,30	3,70
9,10	4,20
10,00	5,60
9,10	4,40
9,25	3,60

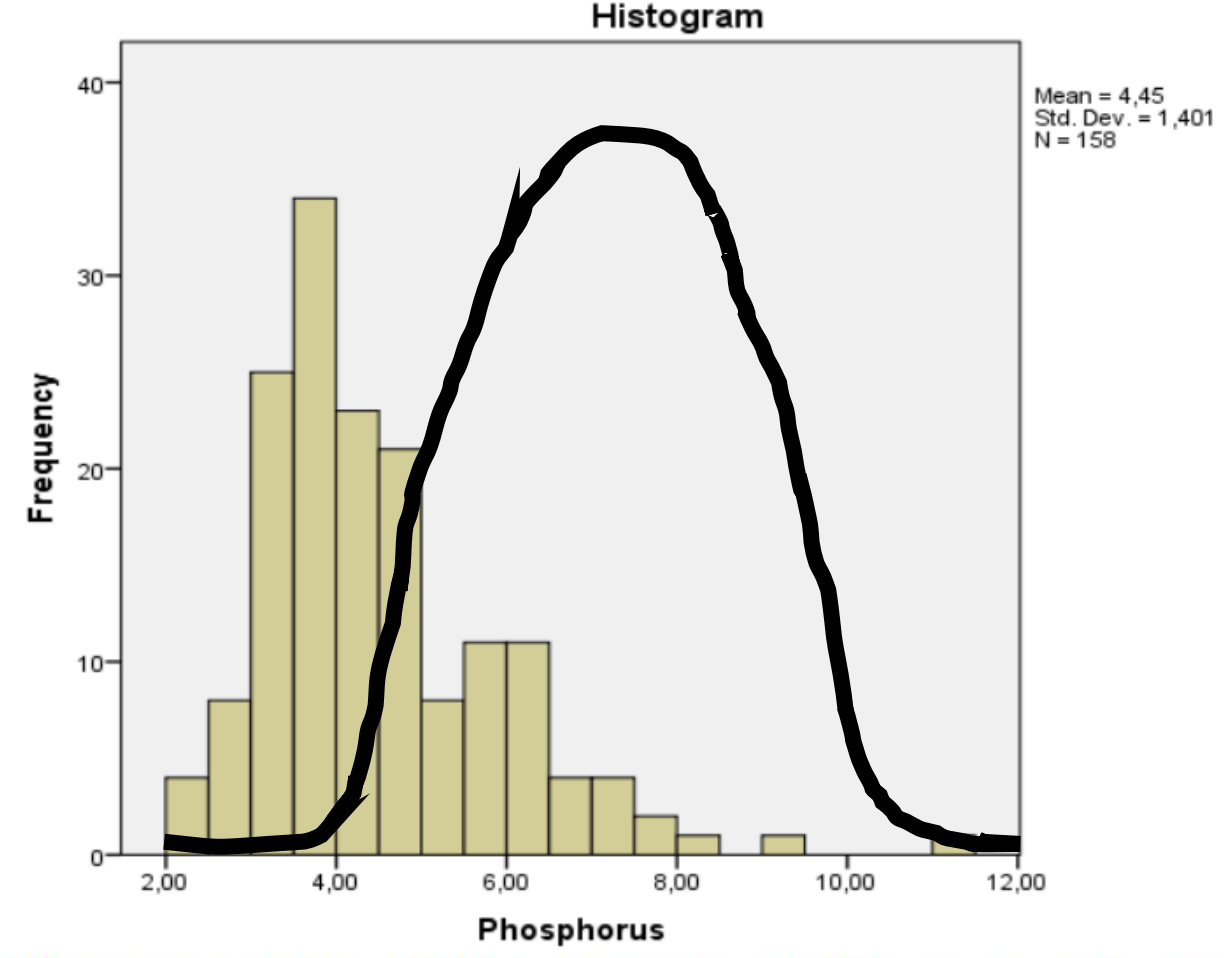
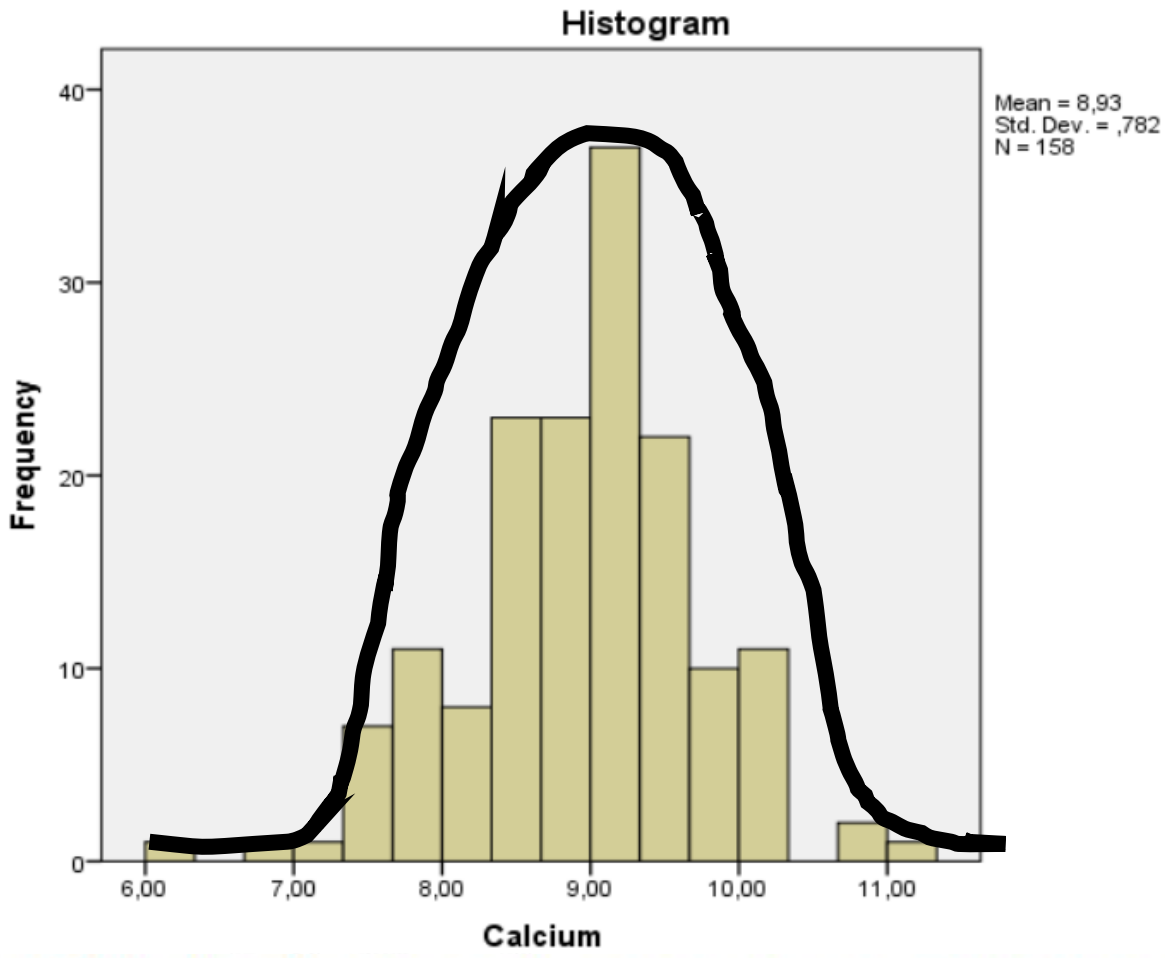
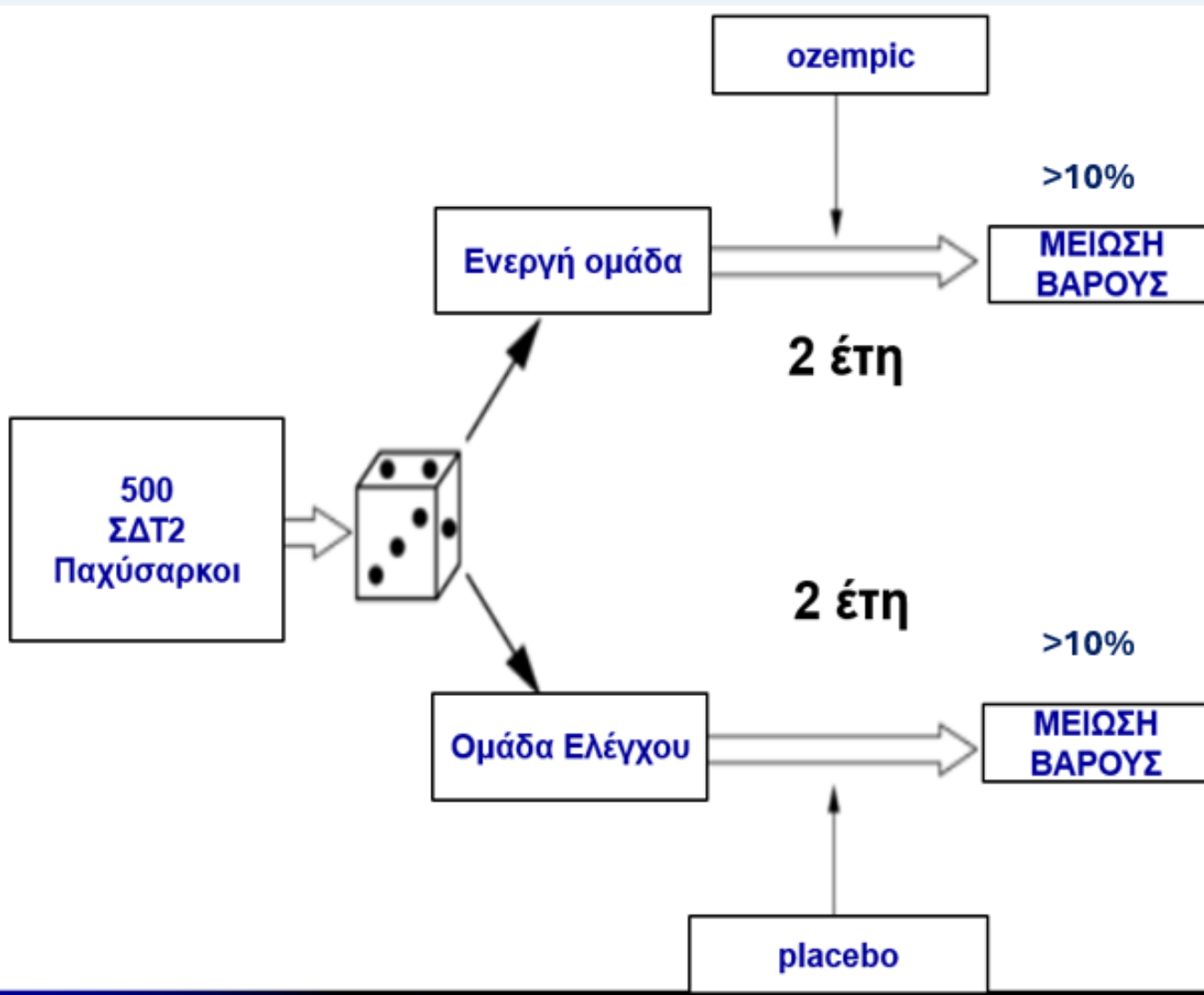


Table 1. Clinical, anthropometric and biochemical characteristics of chronic kidney disease patients with and without HF/CVD. Results for continuous variables are presented as median (range) or mean (S.D.).

	All Patients (n = 158)	HF/CVD (n = 81)	No HF no CVD (n = 77)	<i>p</i>
Calcium (mg/dL)	8.9 ± 0.8	8.9 ± 0.7	8.9 ± 0.8	0.79
Phosphorus (mg/dL)	4.2 (2.3–11)	4.2 (2.4–11)	4.2 (2.3–8.4)	0.89

RCT (Randomized controlled trial)



Το ozempic σχετίστηκε με μείωση βάρους σε ασθενείς με ΣΔΤ2 παχύσαρκους στη διαίτα με

Hazard Ratio 1.20

95 %Confidence Interval

(1.10-1.30)

P=0.02

Συνήθη λάθη σε κλινικές μελέτες

2) Λανθασμένη ερμηνεία της τιμής p

Σε μια RCT, Πχ $P < 0.05$ σημαίνει ότι αν η αρχική υπόθεση ισχύει (πχ ότι το Ozempic αδυνατίζει), υπάρχει $< 5\%$ πιθανότητα τα αποτελέσματα αυτά να οφείλονται στην τύχη

Συνεπώς, το p

- δεν μας δίνει πληροφορίες για την πιθανότητα της αρχικής υπόθεσης (το Ozempic αδυνατίζει)
- δεν υπονοεί πρακτική ή κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν

$P > 0.05$ μπορεί να προκληθεί από μικρό effect size, μικρό μέγεθος δείγματος

Δε σημαίνει απουσία συσχέτισης ή επίδρασης!!!-σημαίνει ότι η απόδειξη κατά της αρχικής υπόθεσης δεν είναι ισχυρή αρκετά για να την απορρίψει στο συγκεκριμένο επιλεγμένο επίπεδο σημαντικότητας (RR, HR, 95%CI)

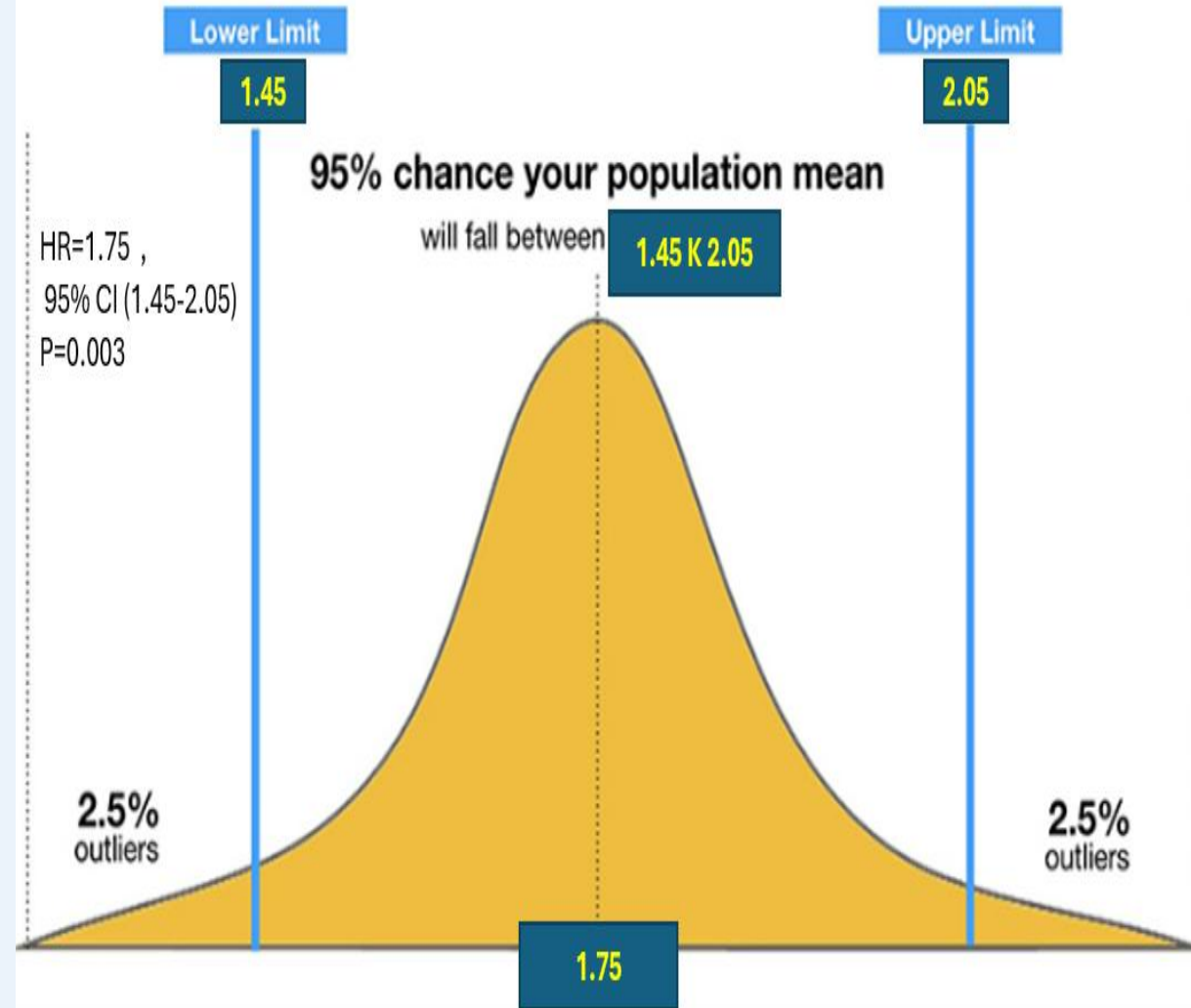
Συνήθη λάθη σε κλινικές μελέτες

3) Λανθασμένη ερμηνεία 95% Confidence Interval

Σε μια RCT, το CI είναι μέτρηση της αβεβαιότητας της επίδρασης που έχει ένα φάρμακο και που εκφράζεται με μέτρα/test επίδρασης

- Risk ratio
- Hazard ratio
- Odds ratio
- Mean difference

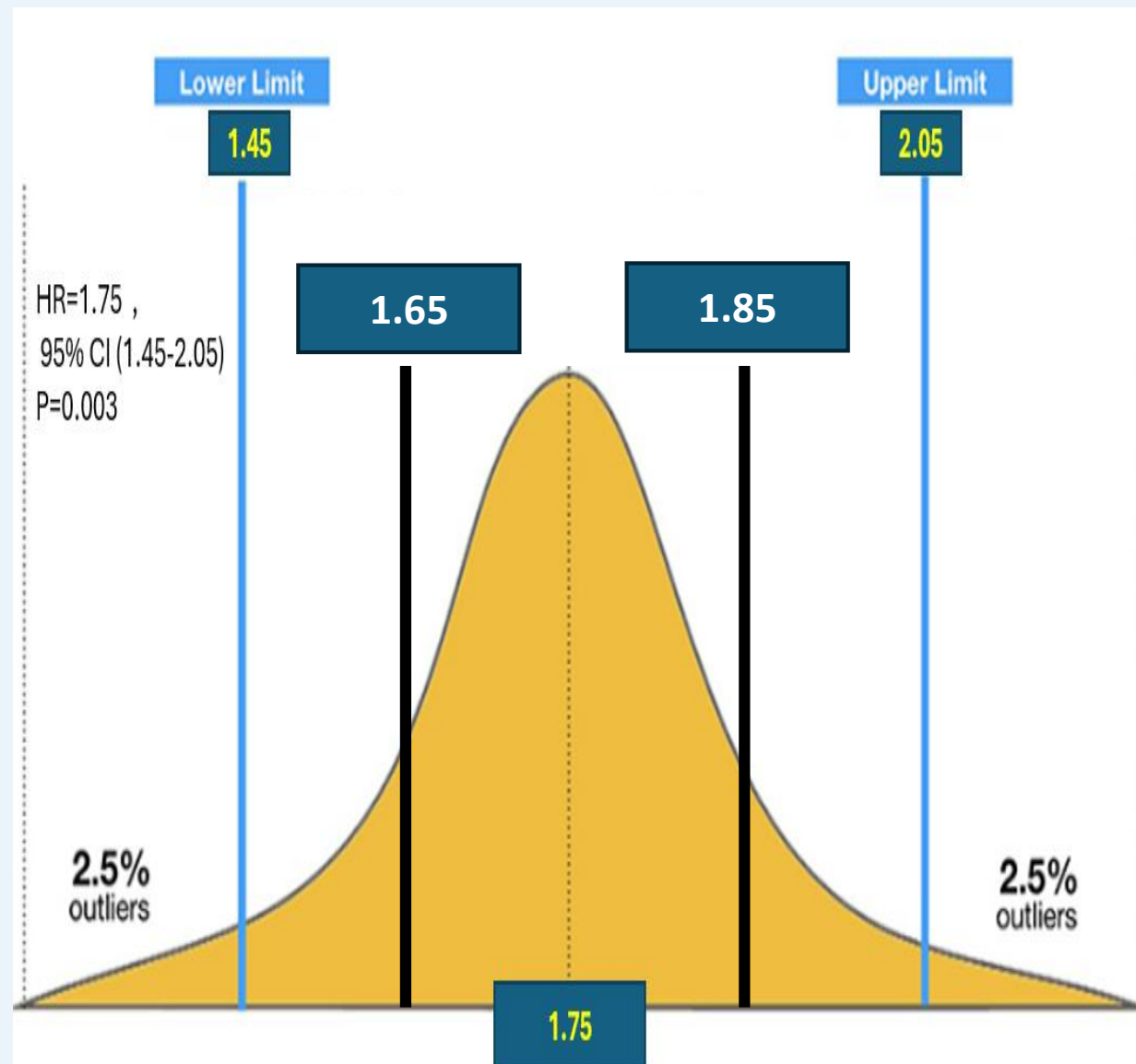
Αν διαλέγαμε πολλαπλά δείγματα από τον ίδιο πληθυσμό, και υπολογίζαμε το HR για κάθε δείγμα, θα αναμέναμε η επίδραση του φαρμάκου να βρίσκεται κάπου μέσα στο 95%CI



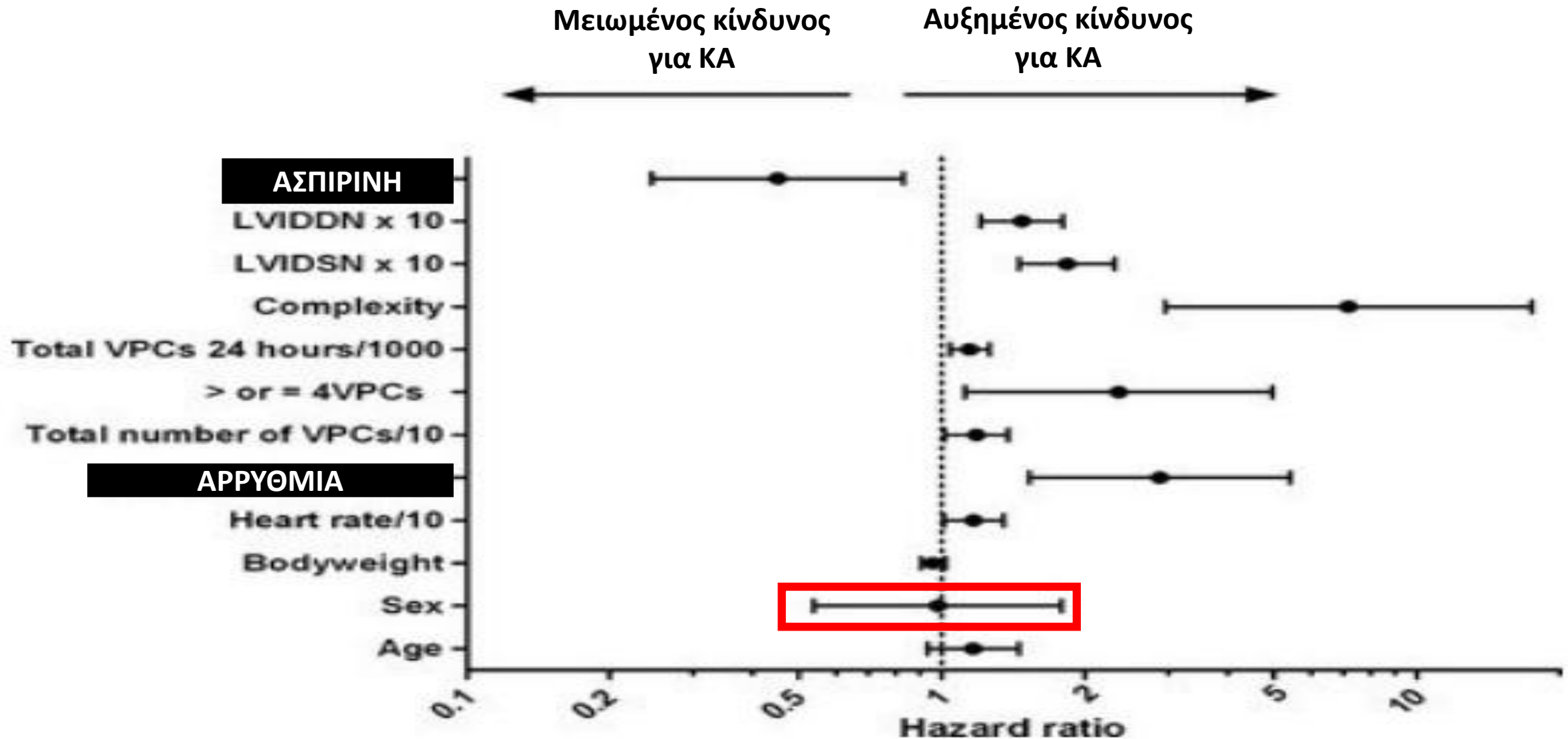
Να έχει στενά όρια

CI με μεγαλύτερα όρια οφείλεται σε χαμηλό μέγεθος δείγματος ή μεγαλύτερη ετερογένεια/μεταβλητότητα δεδομένων

CI με πιο στενά όρια υποδεικνύει μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμηση της επίδρασης του φαρμάκου



Να μην περνάει μεταξύ – και + δλδ τη μονάδα






Συνήθη λάθη σε κλινικές μελέτες

4) Λανθασμένη ερμηνεία του Hazard Ratio ως δείκτης προγνωστικής ακρίβειας
το θεραπευτικό πλεονέκτημα της νέας θεραπείας εκφράζεται συχνά με το HR

Ageing Clinical and Experimental Research
<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01538-8>

REVIEW

The hazard ratio as a measure of effect in clinical trials of elderly populations: common pitfalls and misconceptions

Stefanos Roumeliotis^{1,2}  · Graziella D'Arrigo²  · Giovanni Tripepi² 

Received: 7 February 2020 / Accepted: 20 March 2020

Epidemiology. 2010 January ; 21(1): 13–15. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43.

The Hazards of Hazard Ratios

Miguel A. Hernán



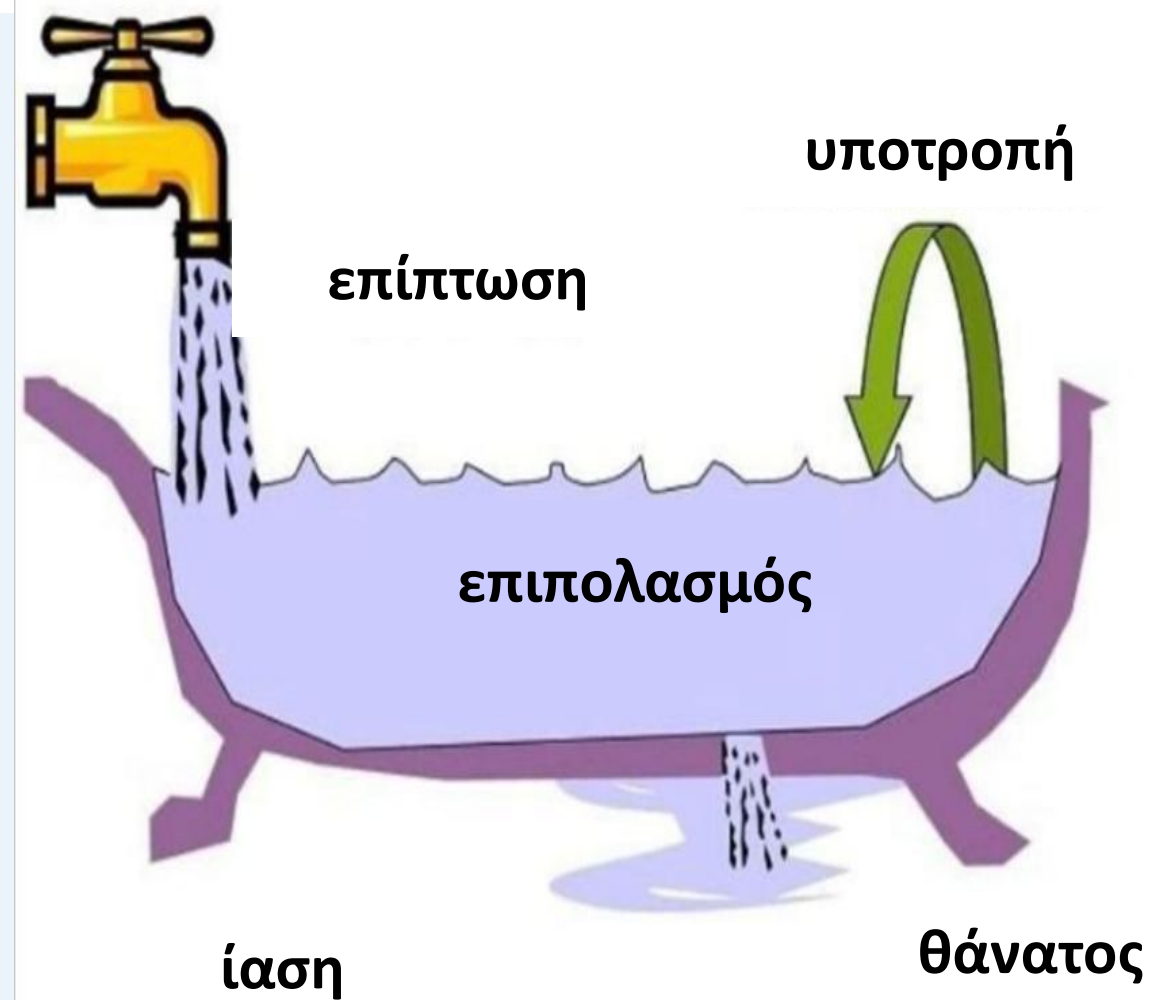
Statistical methods to assess the prognostic value of risk prediction rules in clinical research

Graziella D'Arrigo¹ · Mercedes Gori² · Annalisa Pitino² · Claudia Torino¹ · Stefanos Roumeliotis^{1,3} · Giovanni Tripepi¹

Επιπολασμός (prevalence) =
Ο αριθμός των περιστατικών που ήδη υπάρχουν στον πληθυσμό μία δεδομένη χρονική στιγμή

	Αριθμητής	Παρανομαστής	Χρόνος	Μοντέλο
Επίπτωση	Νέες περιπτώσεις στην περίοδο της μελέτης	Population at risk	Περίοδος μελέτης	Cohort study

Επίπτωση (incidence) = Ο αριθμός των **ΝΕΩΝ** περιστατικών που εμφανίζονται στον πληθυσμό σε δεδομένη **χρονική περίοδο**



$$\text{Hazard ratio} = \frac{\text{Hazard rate (active arm)}}{\text{Hazard rate (control arm)}}$$

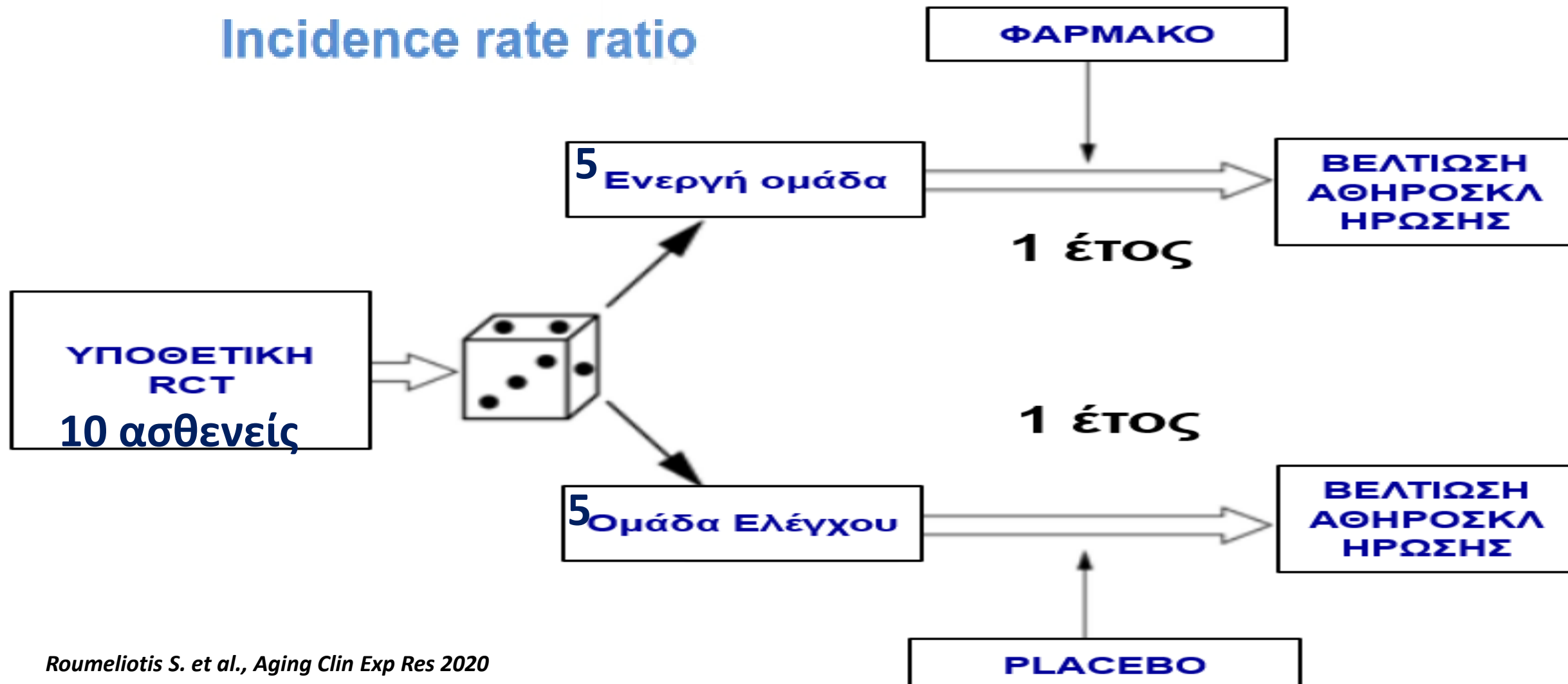
Hazard ratio is commonly estimated via a Cox proportional hazards model.

- **Hazard rate**=incidence rates οπότε το
- HR μπορεί να ερμηνευτεί ως **incidence rate ratio (λόγος του ρυθμού επίπτωσης στα 2 group) = Ρυθμός επίπτωσης (νέων περιστατικών) στην ομάδα του φαρμάκου/ρυθμό επίπτωσης στην ομάδα ελέγχου**

$$\text{Hazard ratio} = \frac{\text{Hazard rate (active arm)}}{\text{Hazard rate (control arm)}}$$

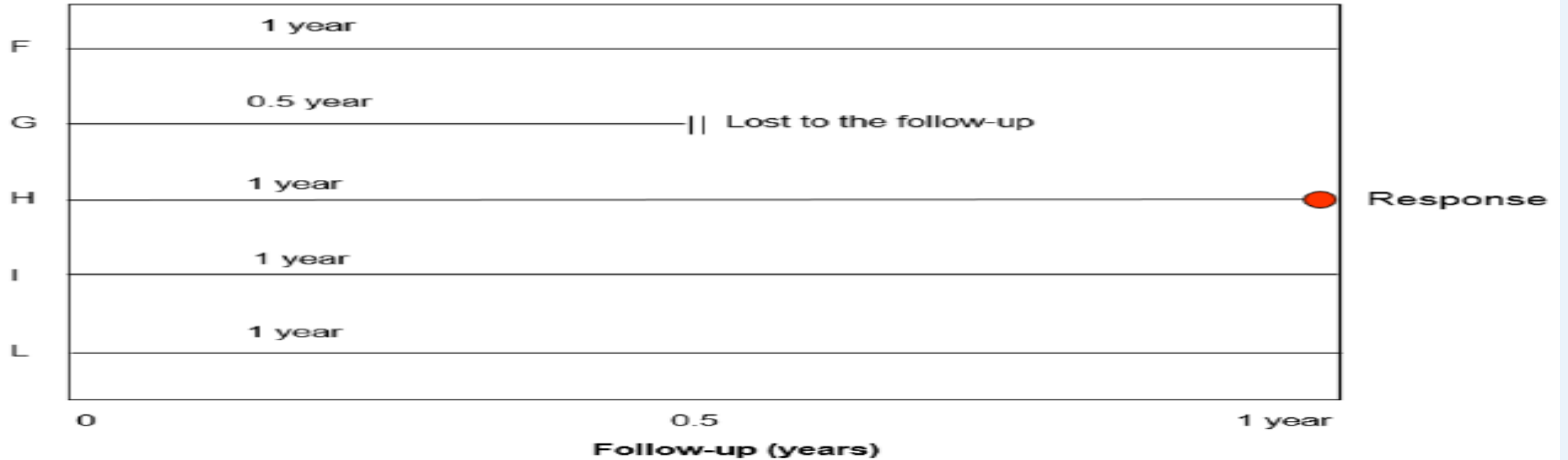
Hazard ratio is commonly estimated via a Cox proportional hazards model.

Incidence rate ratio



- 5 ασθενείς στο **control/placebo** group
- 1 μόνο έδειξε ανταπόκριση
- Άρα η πιθανότητα ανταπόκρισης στο 1ετος είναι **$1/5=20\%$**

Control arm



-1 ασθενής (H) ανταποκρίθηκε και βελτιώθηκε η αθηροσκλήρωση στο 1 έτος ακριβώς

-1 ασθενής (G) χάθηκε στο μισό έτος η παρακολούθηση του

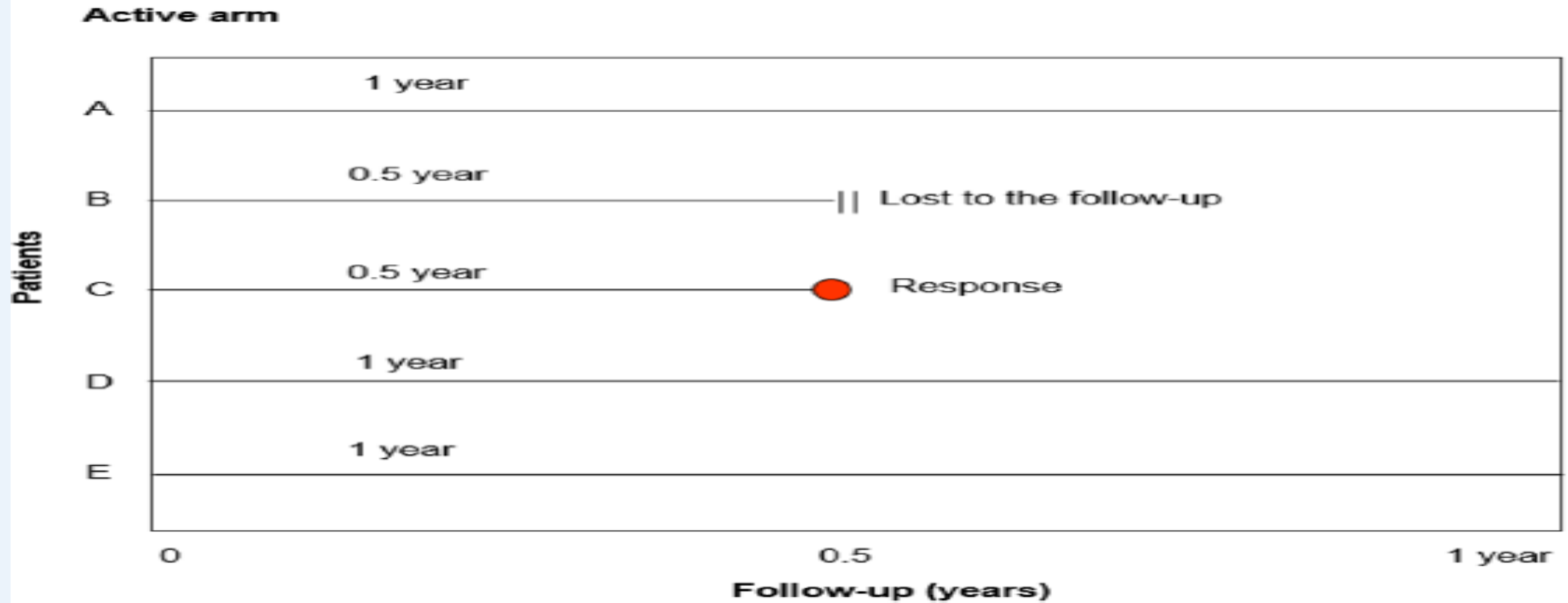
-οι άλλοι 3 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου

G? Παρακολουθήθηκε για $\frac{1}{2}$ έτος μόνο

Πρέπει να υπολογιστεί η συνεισφορά/δεδομένα του ασθενή G

- Incidence rate= αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν/ετη-ασθενών
 - $=1/4.5=$ **22% ανταποκρίσεις**/προσωπο-έτη
 - η 22 ανταποκρίσεις ανα 100 πρόσωπο-έτη

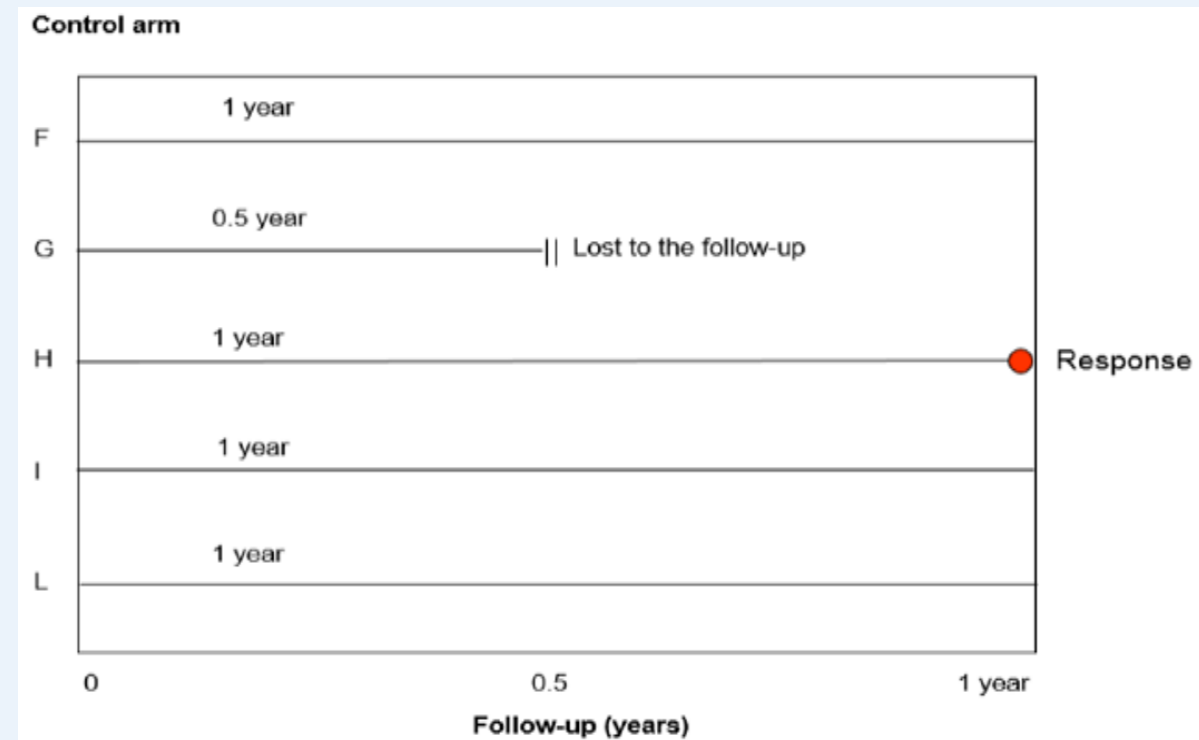
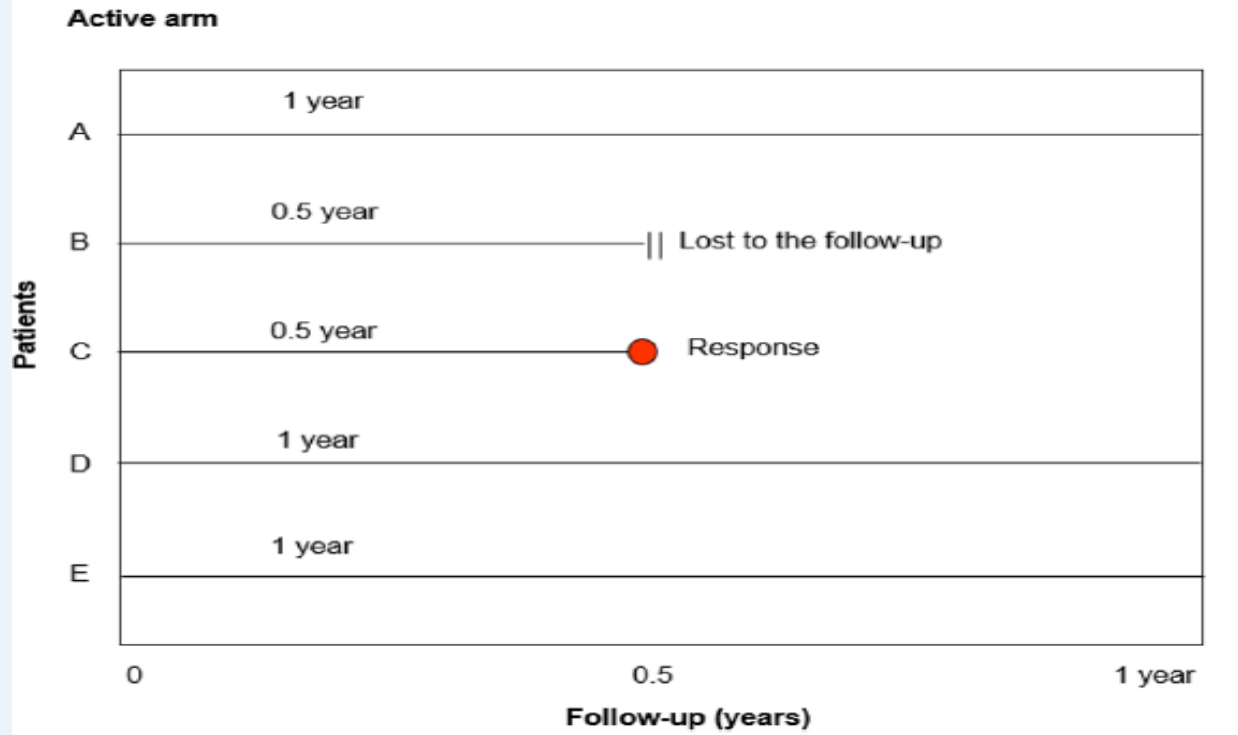
- 5 ασθενείς στο **active** group
- 1 μόνο έδειξε ανταπόκριση
- Άρα η πιθανότητα ανταπόκρισης στο 1ετος είναι **$1/5=20\%$**



-1 ασθενής (C) ανταποκρίθηκε και βελτιώθηκε η αθηροσκλήρωση στους 6 μήνες

-1 ασθενής (B) χάθηκε στο μισό έτος η παρακολούθησή του

-οι άλλοι 3 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου



Η πιθανότητα ανταπόκρισης είναι ΙΔΙΑ στις 2 ομάδες 20%

ΔΕΝ λαμβάνεται υπόψιν η πιο νωρίς ανταπόκριση στην ομάδα του φαρμάκου (ασθενής C)

- Incidence rate= αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν/ετη-ασθενών
 - =1/4= **25% ανταποκρίσεις**/προσωπο-έτη
 - η 25 ανταποκρίσεις ανα 100 πρόσωπο-ετη

- Πιθανότητα ανταπόκρισης=20% vs 20%
- Incidence rate= 22% vs 25%

- «πετάμε» την πιθανότητα?

- Ποιο στατιστικό μέτρο χρησιμοποιούμε?
-αναλόγως την ερώτηση

- Σε ποιο από τα 2 group υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουμε ανταπόκριση?

Πιθανότητα ανταπόκρισης=20% vs 20%

Άρα probability ratio=20/20= **1**

- Σε ποιο από τα 2 group υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουμε πιο νωρίς ανταπόκριση?

Incidence rate= 22% vs 25%

Incidence rate ratio= 25/22=**1.14**

Incidence rate ratio= $25/22=1.14$

ΕΡΜΗΝΕΙΑ

**Κάθε μέρα του έτους της μελέτης
Οι πιθανότητες να προκύψει
ανταπόκριση την επόμενη ημέρα είναι**

14% πιο υψηλές

Στο group του φαρμάκου σε σύγκριση με το group του Placebo

**Υποδεικνύει ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα της θεραπείας
υπονοώντας πως ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση θα μειωθεί
από το φάρμακο**

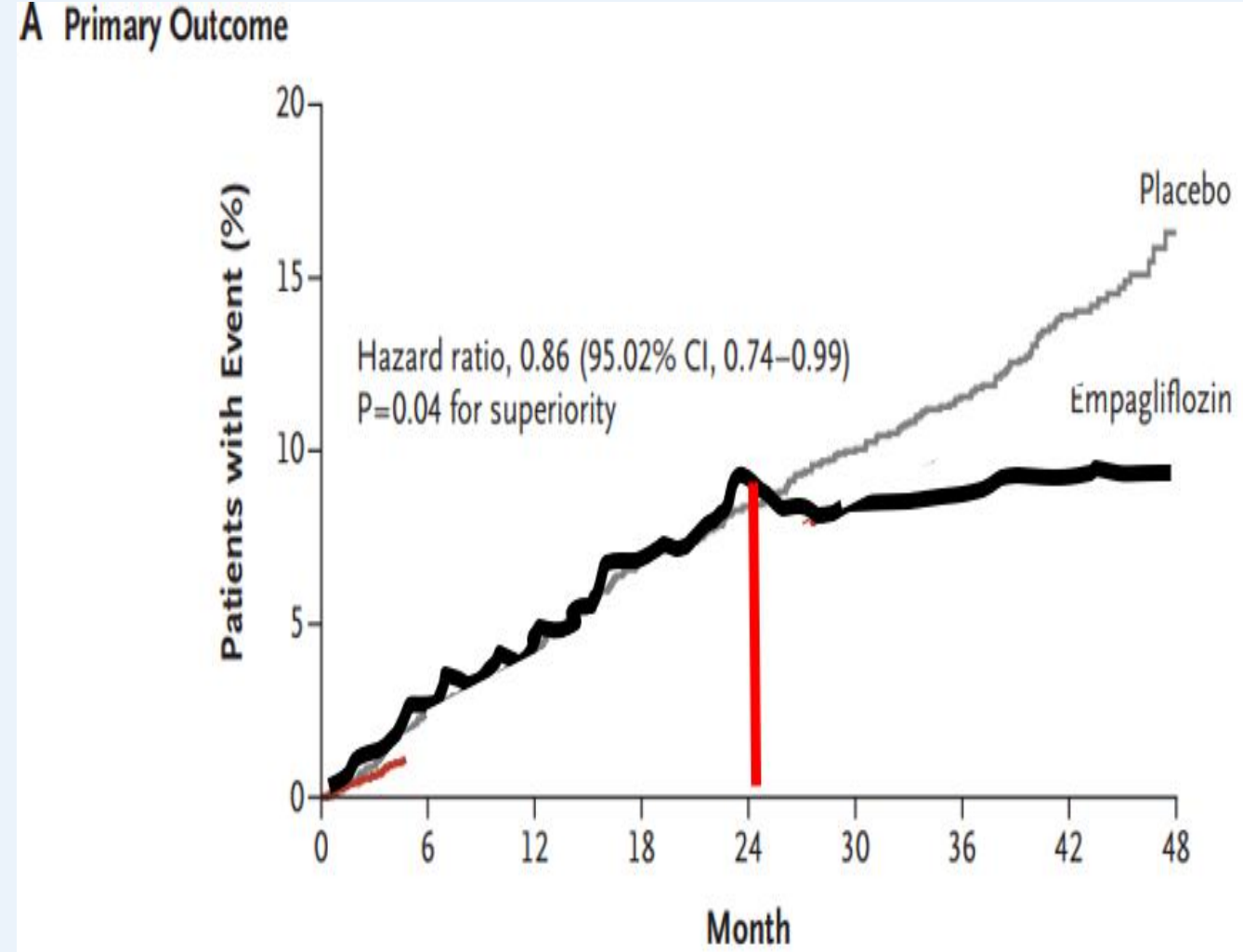
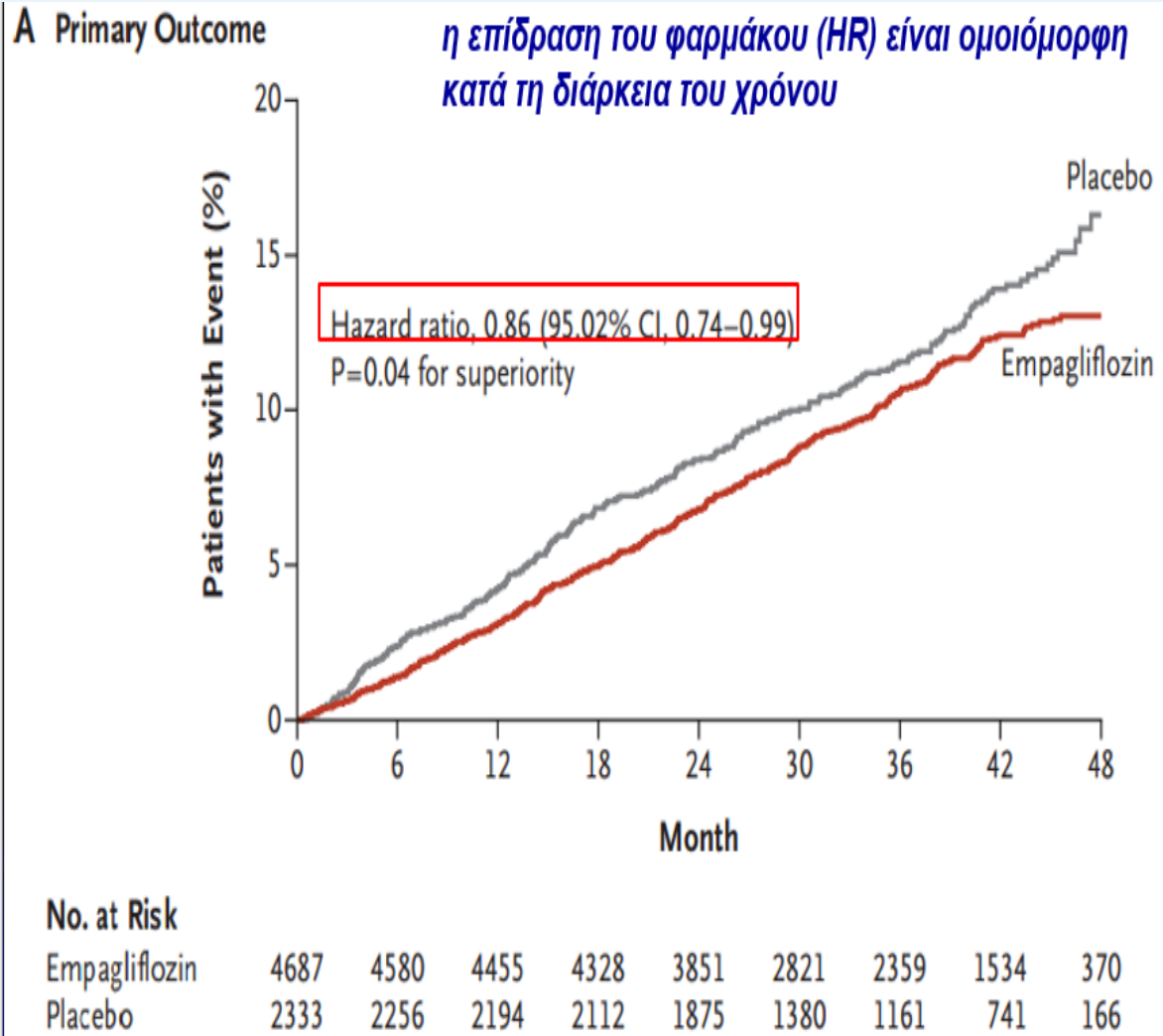
**Εκφράζει το πόσο ισχυρή είναι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ
Της θεραπείας και του καταληκτικού σημείου**

Κατάλληλο στατιστικό τεστ σε RCTs

Το HR ΔΕΝ μας δίνει όλες τις πληροφορίες για την επίδραση ενός φαρμάκου και ούτε όλες τις πληροφορίες που χρειαζόμαστε για να τις κοινοποιήσουμε στους ασθενείς

- RCT 400 ασθενείς με ΧΝΝ 2 σταδίου
- Ομάδα placebo/ομάδα που έλαβε SGLT2i
- Σε 4 έτη παρακολούθησης, οι SGLT2i μείωσαν την πρόοδο σε ΧΝΑΤΣ
με HR 0.86 (95% ci 0.74-0.99, P=0.04)

- Ποιοι ασθενείς θα το πάρουν?
- Πότε ξεκινά να δουλεύει?
- Όλη την 4ετία δουλεύει το ίδιο?
- Όλοι επωφελούνται το ίδιο?
- Έχει παρενέργειες?






-Πότε ξεκινά να δουλεύει? Στα 2 έτη

-Όλη την 4ετία δουλεύει το ίδιο? απο 2-4

Methods to Analyse Time-to-Event Data: The Kaplan-Meier Survival Curve

Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2021, Article ID 2290120, 7 pages
<https://doi.org/10.1155/2021/2290120>

Graziella D'Arrigo ¹, **Daniela Leonardis**,¹ **Samar Abd ElHafeez** ², **Maria Fusaro**,^{3,4}
Giovanni Tripepi,¹ and **Stefanos Roumeliotis** ⁵

Methods to Analyze Time-to-Event Data: The Cox Regression Analysis

Samar Abd ElHafeez ¹, **Graziella D'Arrigo** ², **Daniela Leonardis**,² **Maria Fusaro**,³
Giovanni Tripepi,¹ and **Stefanos Roumeliotis** ⁴

Πάντα μαζί με το HR να βλέπουμε τις καμπύλες επιβίωσης

Η επίδραση του φαρμάκου είναι ομοιόμορφη στο χρόνο?

Αν όχι, μπορούμε να υπολογίσουμε τα HR σε υποδιαστήματα παρακολούθησης πχ στο παράδειγμα της EMPA HR

0-2 έτη=1.00 HR 2-4 έτη=0.72 HR 0-4 έτη=0.86

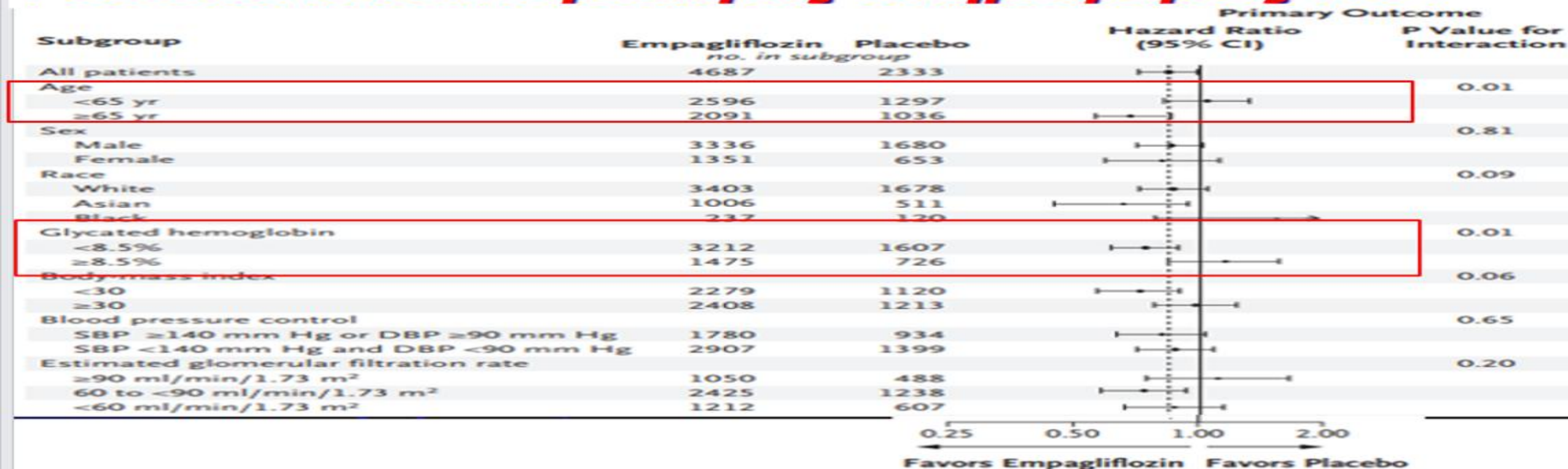
Οι καμπύλες μας δίνουν άλλες πληροφορίες που μπορούμε να συζητήσουμε με τους ασθενείς

The cornerstones of randomized clinical trials

International Urology and Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s11255-024-04307-y>

Mercedes Gori¹ · Domenico Abelardo² · Annalisa Pitino¹ · Eleni Stamellou^{3,4} · Adamantia Bratsiakou⁵ · Carmela Marino⁶ · Giovanni Tripepi⁶ · Stefanos Roumeliotis⁷ · Graziella D'Arrigo⁶

Forest Plot: απαραίτητες πληροφορίες RCT



-Όλοι επωφελούνται το ίδιο?

Ηλικία/HBA1c είναι παράγοντες που τροποποιούν ή μεγιστοποιούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα/όφελος του φαρμάκου

Ηλικιωμένοι άνω των 65 με γλυκοζυλιωμένη κάτω 8.5 επωφελούνται πιο πολύ από το φάρμακο

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 342

JANUARY 20, 2000

NUMBER 3



EFFECTS OF AN ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR, RAMIPRIL, ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN HIGH-RISK PATIENTS

THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS*

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

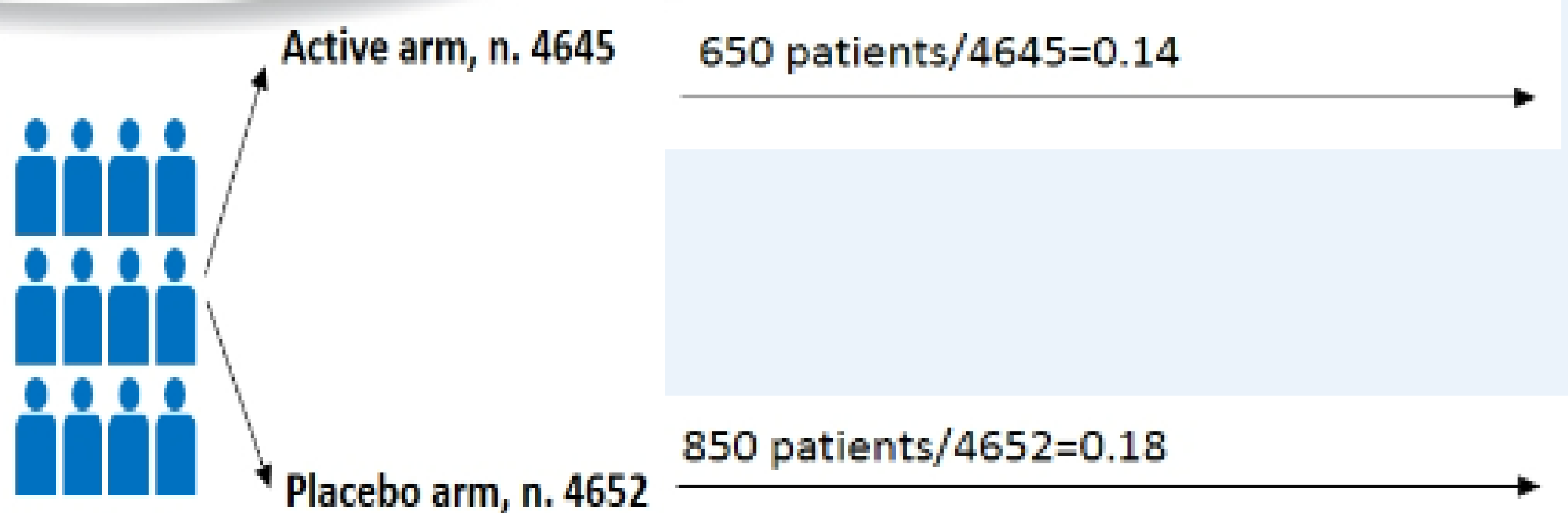
ΚΑ θάνατος

ΟΕΜ ή ΑΕΕ μη θανατηφόρο

5 έτη

Measure of effect: risk ratio

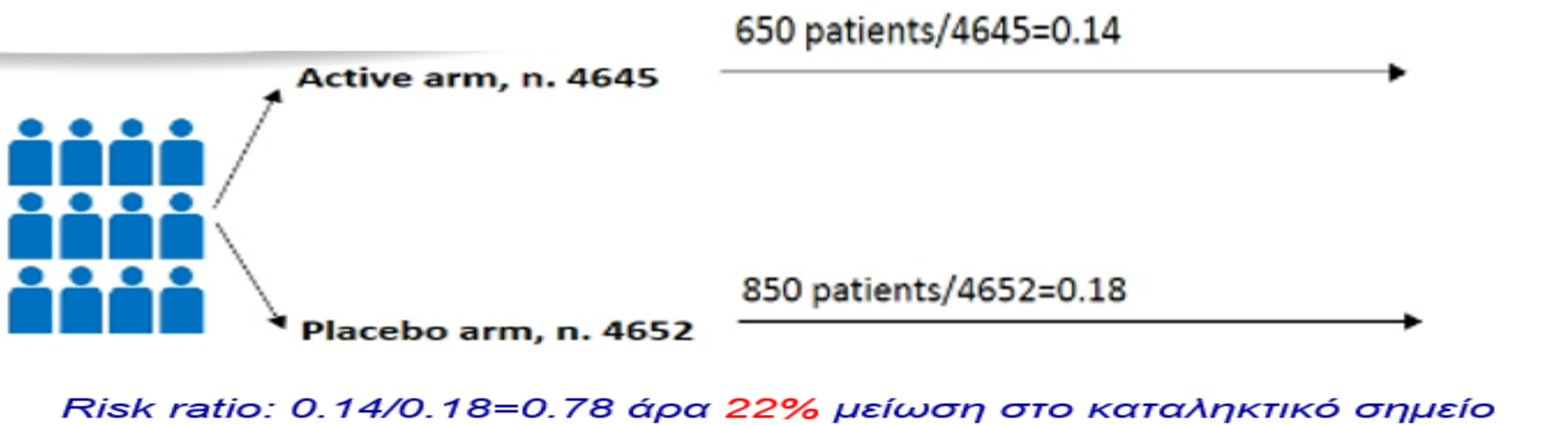
*risk of events in active group/
risk of events in control group*



*Risk ratio: $0.14/0.18=0.78$ άρα **22% μείωση στο καταληκτικό σημείο** ΚΑ θνητότητας και ΚΑ συμβάντων*

*Αυτό είναι ένα μέτρο της επίδρασης (measure of effect) που έχει το φάρμακο στο καταληκτικό σημείο
Εκφράζει δηλ την ισχύ της συσχέτισης μεταξύ του φαρμάκου και του σημείου*

*Όμως πως μπορούμε να το μεταφράσουμε σε ένα μέτρο που θα έχει **κλινική βαρύτητα (measure of clinical impact)***



$0.18 - 0.14 = 0.04$ absolute risk reduction

$4 : 100 = 1 : x$

$100 / 4 = 25$ NNT number needed to treat

Βασικός δείκτης σε Rct

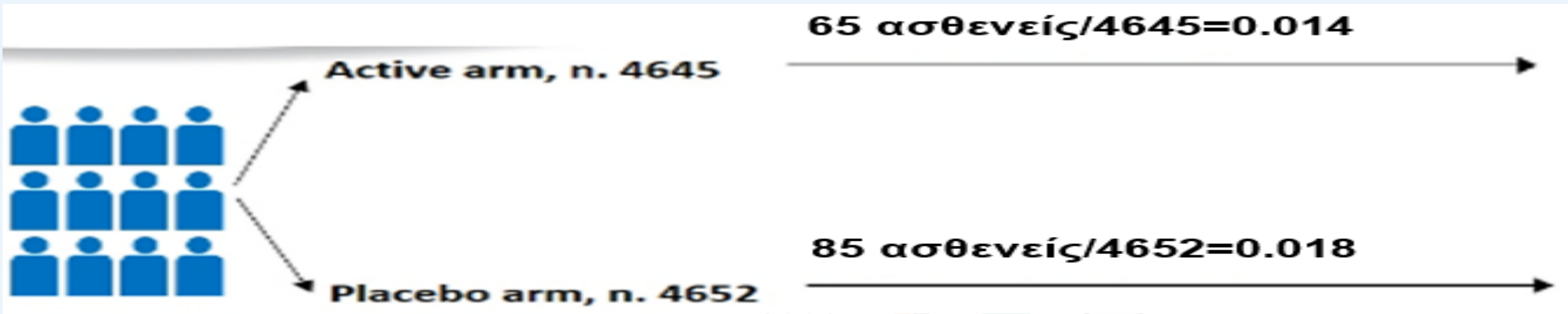
Αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ασθενών που πρέπει να πάρουν το φάρμακο προκειμένου να αποφευχθεί ένας νέος ασθενής να εμφανίσει το καταληκτικό σημείο

Αποφεύγουμε 4 ΚΑ αν δώσουμε το φάρμακο σε 100 ασθενείς

Χρειάζεται να δώσουμε το φάρμακο σε 25 ασθενείς προκειμένου να δούμε το

Θεραπευτικό όφελος σε 1 ασθενή να μειωθούν δηλ τα ΚΑ

Υποθετικό σενάριο τα ΚΑ που παρατηρήθηκαν ήταν 10 φορές λιγότερα



Risk ratio: $0.014/0.018=0.78$ άρα 22% μείωση/το ίδιο με πριν

$$4 : 1000 = 1 : x$$

$$1000/4 = 250 \quad \text{NNT number needed to treat}$$

*Χρειάζεται να δώσουμε το φάρμακο σε 250 ασθενείς προκειμένου να δούμε το Θεραπευτικό όφελος σε 1 ασθενή να μειωθούν δηλ τα ΚΑ
Η κλινική χρησιμότητα 2 φαρμάκων μπορεί να διαφέρει πολύ μεταξύ τους ακόμα και έχουν τα ίδια risk ratios*

Table 2. Adverse Events.*

Event	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin, 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin, 25 mg (N = 2342)	Pooled Empagliflozin (N = 4687)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	2139 (91.7)	2112 (90.1)	2118 (90.4)	4230 (90.2)†
Severe adverse event	592 (25.4)	536 (22.9)	564 (24.1)	1100 (23.5)‡

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

$$25.4 - 23.5 = 1.9$$

$$1.9 : 100 = 1 : x$$

$$100/1.9 = \mathbf{53 \text{ NNH NUMBER NEEDED TO HARM}}$$

Για κάθε 53 ασθενείς που παίρνουν εμπαγκλιφλοζίνη για μια διάμεση περίοδο 3 ετών, 1 επιπλέον σοβαρή παρενέργεια παρατηρείται σε σχέση με το placebo

Συνήθη λάθη σε κλινικές μελέτες

5) Να αγνοείς τον υπολογισμό μεγέθους του δείγματος (sample size)

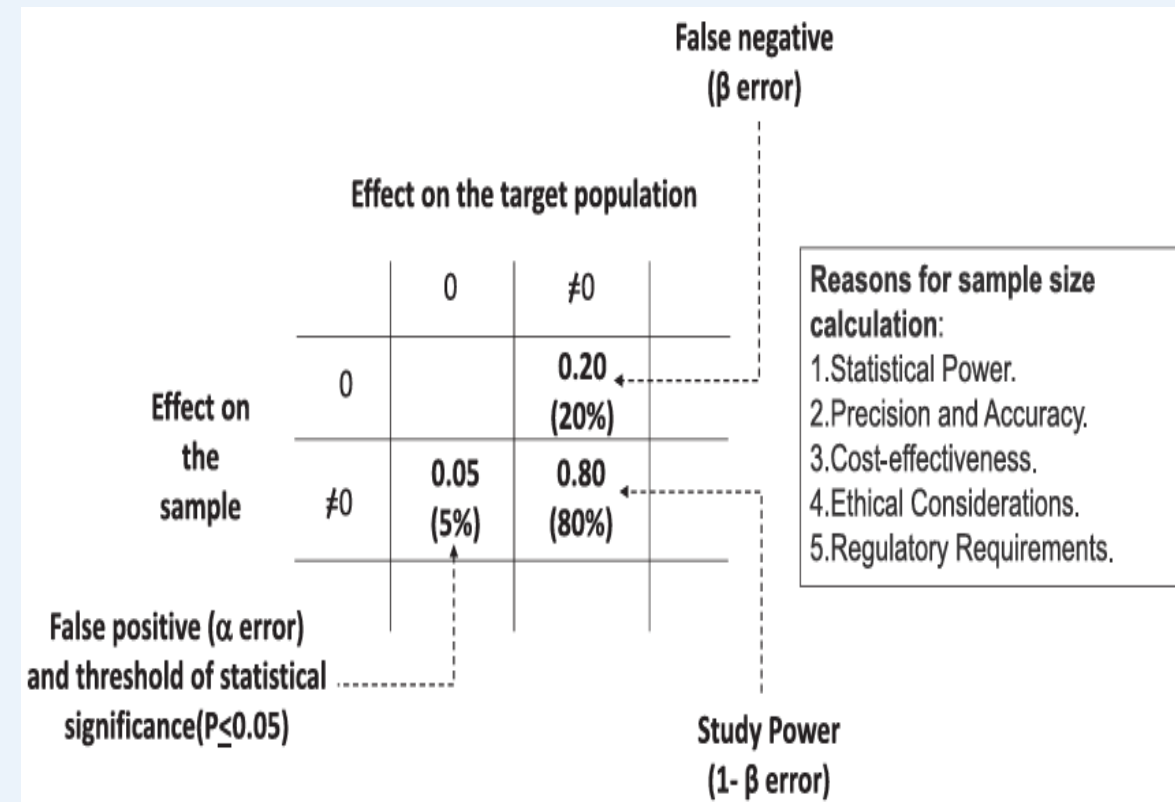
“a miss”

1-beta error (ψευδώς αρνητικά)= study power>80%

80% δύναμη σημαίνει ότι αν υπάρχει διαφορά ή επίδραση της θεραπείας ή του φαρμάκου μεταξύ των 2 group, το δείγμα της μελέτης έχει 80% πιθανότητα να το ανιχνεύσει με ένα alpha error (ψευδώς θετικά) ≤ 0.05 .

“a false hit”

Να αγνοείς τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος σε μια RCT ενδέχεται να έχει ηθικές και επιστημονικές επιπτώσεις

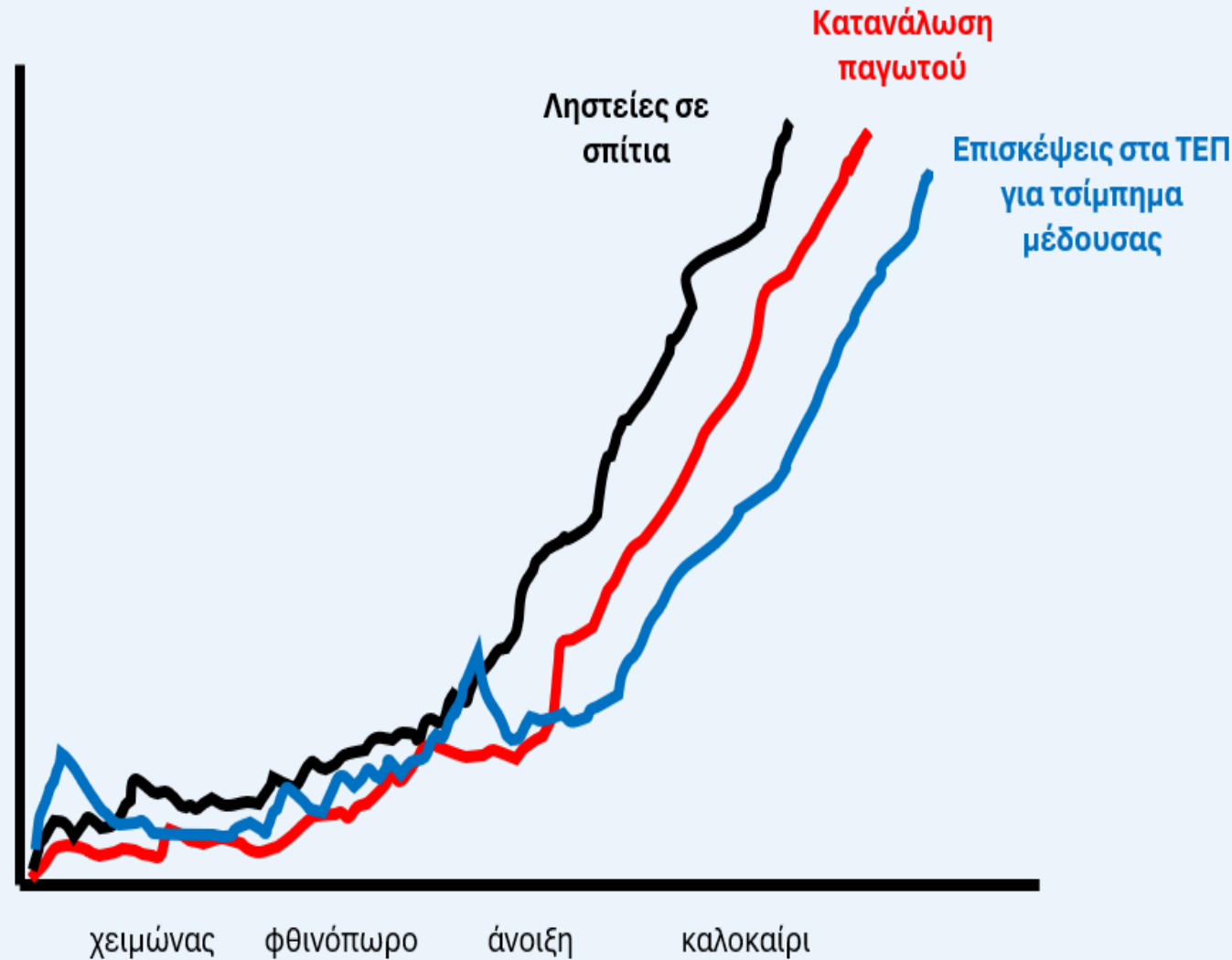
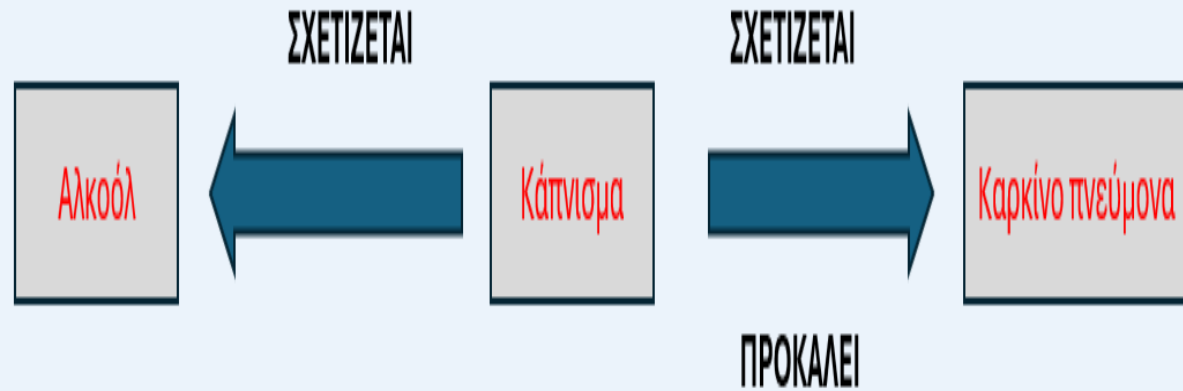


6) Να μπερδεύεις τη συσχέτιση (correlation) με την αιτιολογική σχέση (causation)

Συσχέτιση=2 μεταβλητές που ακολουθούν παρόμοια πορεία μεταβλητότητας (trend)

ΔΕ σημαίνει ότι υπάρχει αιτ. σχέση

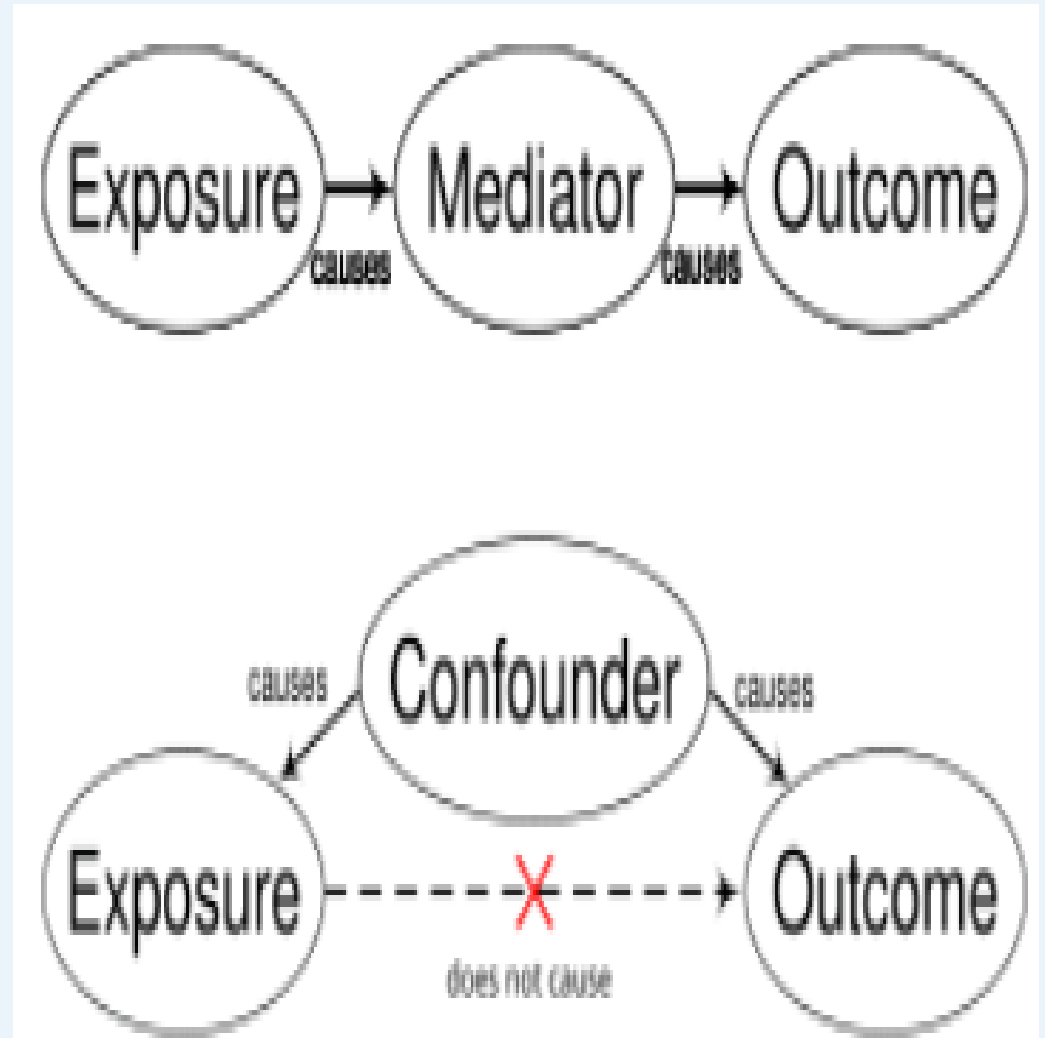
Αιτιολογική σχέση=αλλαγές στη 1 μεταβλητή, την ανεξάρτητη, επιφέρει αλλαγές στην άλλη, ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ από confounders (συγχυτικοί παράγοντες)



Smith G., *Confusing Correlation with Causation. The 9 Pitfalls of Data Science*. Oxford Academic, 2019.
van Stralen KJ, *Nephron Clin Pract* 2010; 116 :c143–7. 16.

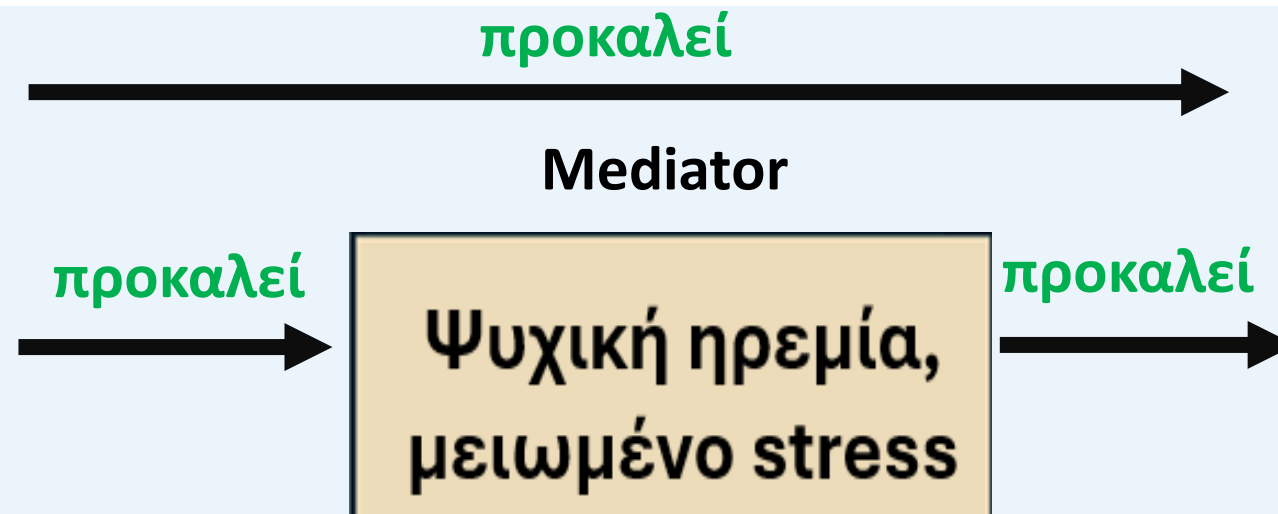
7) Να μην αντιμετωπίζουμε confounders και mediators

- **Confounder**=παράγοντας που σχετίζεται και με τον παράγοντα έκθεσης και με το αποτέλεσμα, αλλά όχι με την ίδια αιτιώδη οδό
- Για να θεμελιωθεί αιτιώδης συσχέτιση, πρέπει να «βγει από τη μέση»
- **Mediator**= Ένας τρίτος παράγοντας που εμπλέκεται στην ίδια παθοφ. Οδό που έχουν ο παράγοντας έκθεσης και το αποτέλεσμα.
- Εδώ εξηγεί τη συσχέτιση μεταξύ παράγοντα έκθεσης και αποτελέσματος



A 1980s German study often cited indicates that men who kiss their wives goodbye before work live an average of five years longer than those who do not. This phenomenon is largely attributed to a more positive morning attitude, lower stress levels, and better health habits, rather than solely the physical act of kissing. [Psychology Today +3](#)

Να χαιρετάς τη
γυναίκα σου με
φιλή πριν φύγεις
για τη δουλειά



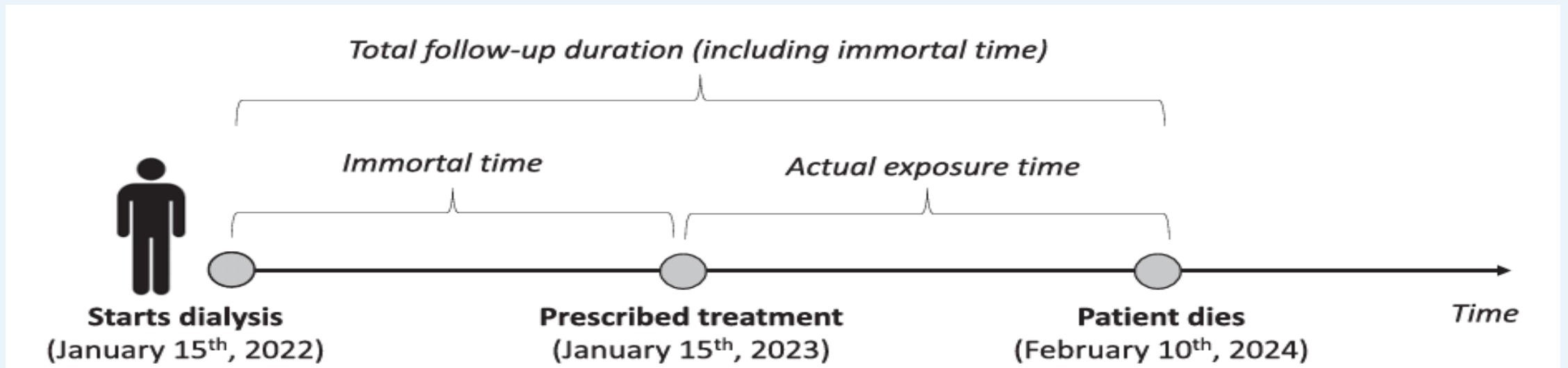
Αυξημένη
επιβίωση

8) immortal time bias

Λανθασμένη επιλογή χρόνου παρακολούθησης (follow-up) σε αναδρομικές μελέτες παρατήρησης

Μελετήσαμε αναδρομικά 100 αιμοκαθαιρόμενους για 2 έτη (Ιανουάριος 2022-φεβρουάριο 2024) όσον αφορά την συσχέτιση της χορήγησης NOACs για διαχείριση κολπικής μαρμαρυγής με τον θάνατο

Χρόνος κατά τον οποίο δεν είναι δυνατόν να εμφανιστεί το καταληκτικό σημείο της μελέτης
Συμβαίνει όταν υπάρχει μια «περίοδο αναμονής» μέχρι να λάβει το φάρμακο
Μεταβάλλει σημαντικά τη συσχέτιση μεταξύ φαρμάκου και καταληκτικού σημείου μελέτης.



Παραδείγματα κλινικών μελετών

Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure

Blankestijn PJ et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2304820



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

CONVINCE

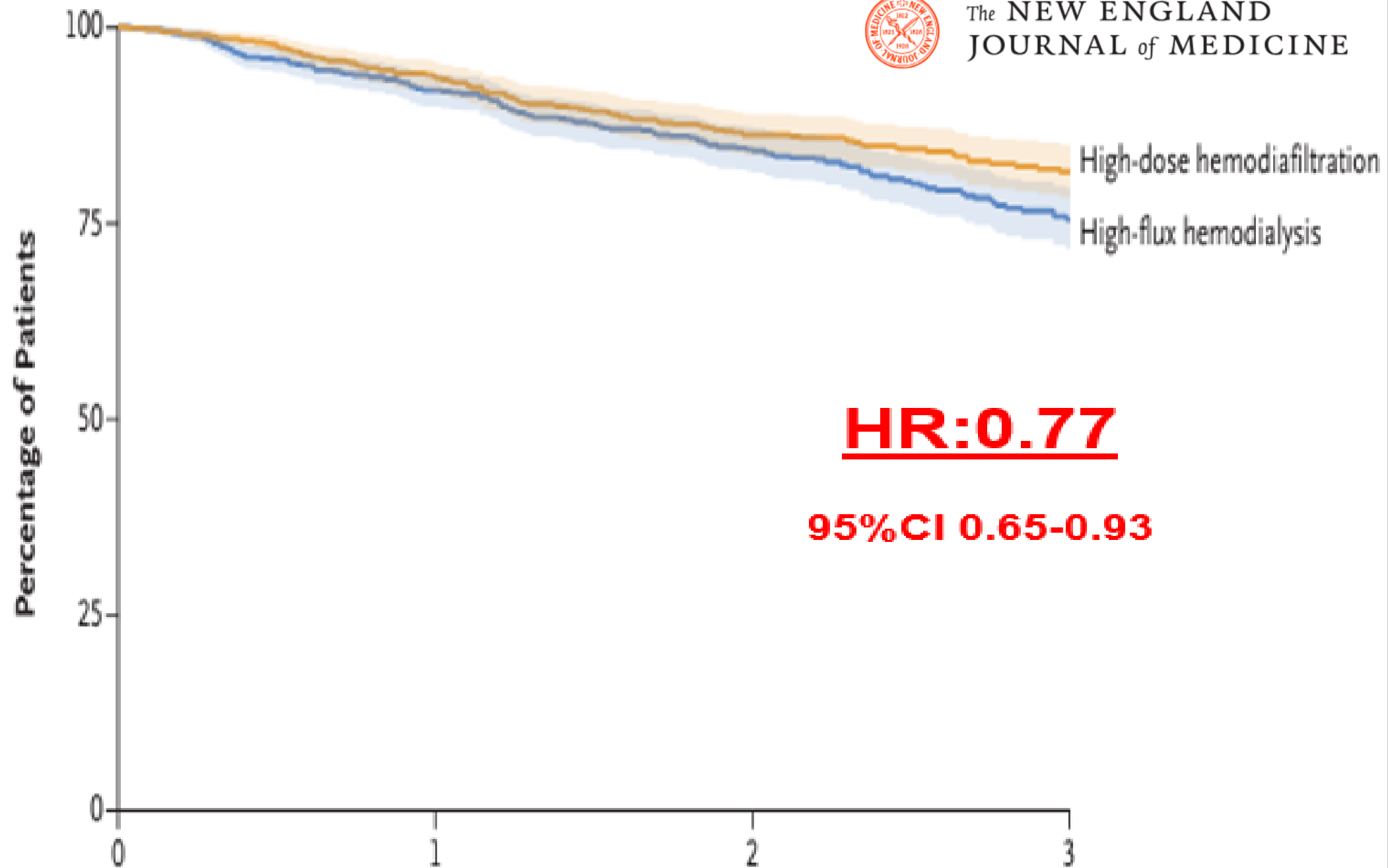
Status	Randomized and controlled within routine clinical practice trial
Population	
N	1360
Sites	8 European countries
Eligibility	Adults with kidney failure receiving high-flux HD for ≥ 3 months
Intervention target	'Candidate for high-dose HDF' intervention target
Intervention target	'High-dose' HDF defined as convection volume ≥ 23 L ^a
Control	High-flux HD
Outcomes	
Primary outcome	All-cause mortality
Additional outcomes	Cause-specific mortality Cardiovascular events Kidney transplantation Hospitalisations (any cause, infection-related) Laboratory parameters Patient-reported outcomes Cost-effectiveness
Follow-up	Median 30 months

2020-2023

A Overall Survival



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE





Nephrol Dial Transplant, 2023, **38**, 2663–2665

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfad136>

Advance access publication date: 30 June 2023

Haemodiafiltration for all: are we CONVINCED?

Rukshana Shroff ¹, Carlo Basile ², Frank van der Sande ³ and Sandip Mitra ⁴; on behalf of the EuDial Working Group[†] of the European Renal Association



Clinical Kidney Journal, 2023, vol. 16, no. 12, 2393–2395

<https://doi.org/10.1093/ckj/sfad258>

Advance Access Publication Date: 11 October 2023

In Context

IN CONTEXT

Will another trial CONVINCENEG nephrologists to adopt high-dose haemodiafiltration over conventional haemodialysis?

Kaitlin J. Mayne ^{1,2} and Claudio Ronco³

Περιορισμοί

Το μέγεθος του δείγματος ήταν **μικρότερο** από αυτό που υπολογίστηκε αρχικά (COVID-19/LOCKDOWN)

1360 (αντί για 1800)-**underpowered**

HR death που καταγράφηκε ήταν<<<< από προηγούμενες μελέτες
20% ενώ στο σχεδιασμό είχε υπολογιστεί 40%

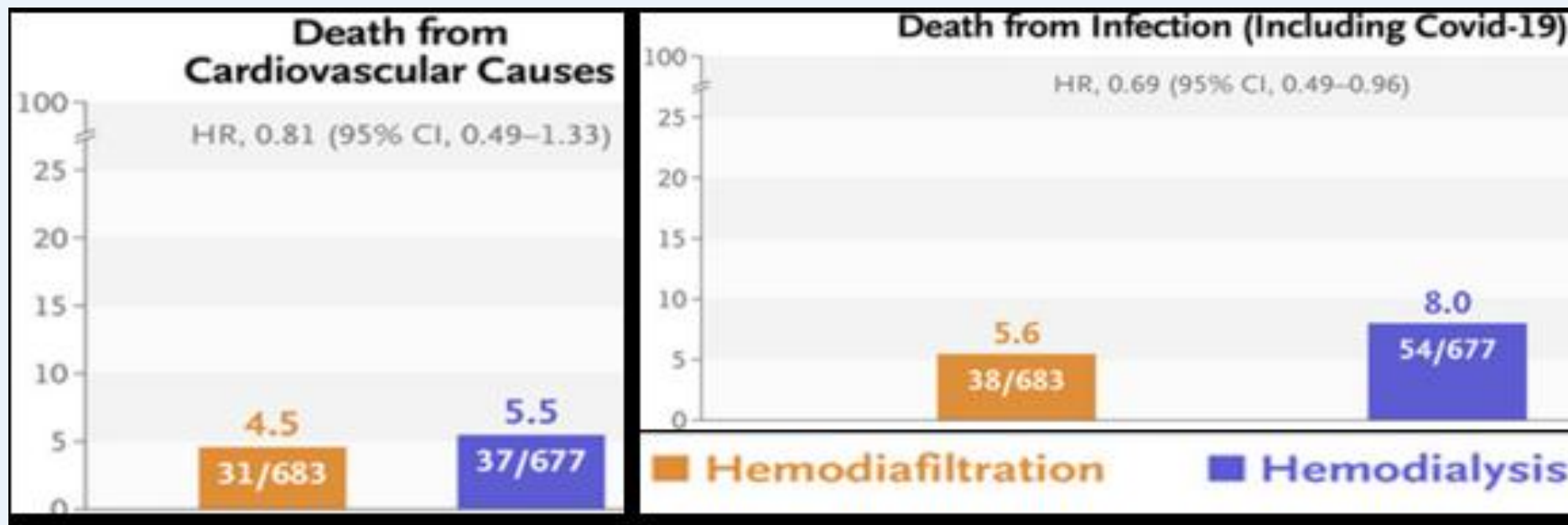
Λόγω κριτηρίων ένταξης, επιλέχθηκαν πιο **«υγιείς» ασθενείς** με λιγότερες συννοσηρότητες, ώστε να μπορεί να επιτευχθεί ο στόχος μεγάλων όγκων υποκατάστασης (preselection bias)

97% στους οποίους προτάθηκε η συμμετοχή συμφώνησαν
83% με AVF vs 60% με AVF (ERA EDTA Registry)

Μ.ο 62.5 έτη (35% -ERA-EDTA Registry)

Περιορισμοί

Το όφελος της επιβίωσης της HDF σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες δεν ήταν λόγω βελτίωσης των ΚΑ αλλά λόγω βελτίωσης των θανάτων από λοιμώξεις και COVID19



Ενώ η HDF προσφέρει καλύτερη κάθαρση μέσου ΜΒ ουσιών, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε cpr/ β 2-Μικροσφαιρίνη)

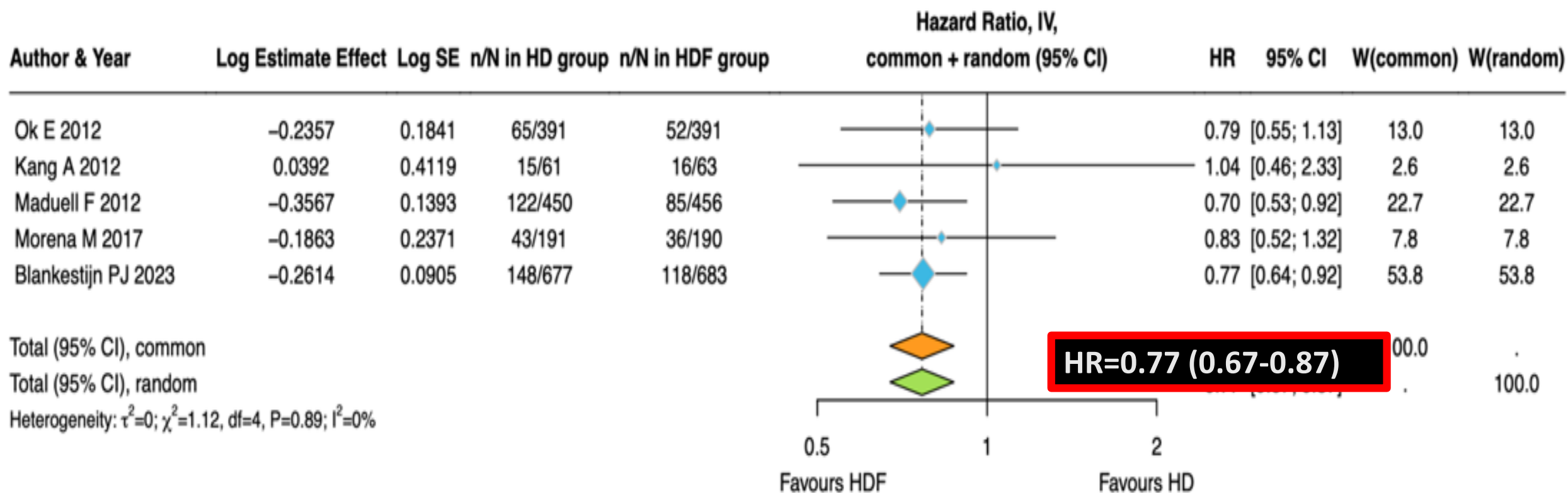
Δεν υπάρχει ξεκάθαρος παθοφ. Μηχανισμός που να εξηγεί τη διαφορά RRF data δεν ήταν διαθέσιμα στο 89%

Haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis—a Consensus Statement from the EuDial Working Group of the ERA

Nephrol Dial Transplant, 2025, 40, 1590–1614

Yuri Battaglia ^{ID}^{1,2}, Rukshana Shroff ^{ID}³, Björn Meijers ^{ID}⁴, Ionut Nistor ^{ID}⁵, Gaetano Alfano ^{ID}⁶, Casper Franssen ^{ID}⁷, Valerie Luyckx ^{ID}⁸, Vassilios Liakopoulos ^{ID}⁹, Alessandro Mantovani ^{ID}¹⁰, Federica Baciga ^{ID}^{1,2}, Federica Caccia ^{ID}¹, Claudia Momentè ^{ID}¹, Andrew Davenport ^{ID}¹¹, Peter J. Blankestijn ^{ID}¹², Adrian Covic ^{ID}¹³, Christian Combe ^{ID}¹⁴ and Carlo Basile ^{ID}¹⁵

Figure 1S. Forest plot and pooled estimates of O-HDF vs high-flux HD on all-cause mortality



Outcomes	Events/population	Duration (months)	FI	FQ	NNT
<i>All-cause mortality</i>					
Maduell et al. – 2013 ESHOL	HD 122/450 O-HDF 85/456	36	13	0.014	12
Blankestijn et al. – 2023 CONVINCE	HD 148/677 O-HDF 118/683	30	3	0.002	22

- Fragility index= ποσοτικοποιεί την **αξιοπιστία** των αποτελεσμάτων για διχότομες μεταβλητές
- Ο αριθμός των ατόμων που εμφάνισαν το καταληκτικό σημείο που αν αλλάξουν status σε αυτούς που δεν εμφάνισαν το σημείο, παύει η στ. σημαντικότητα

Robustness of the RCT data

Testing robustness of the results using the FI statistics described before, it is clear that both the ESHOL [11] and CONVINCE trials [14] lack robustness (Table 1) [23]: just three participants of the

Statistics are never a
substitute for common sense.

Amit Kalantri

Common sense
is not so common.

-Voltaire-

Electronic Health Record Alert With Heart Failure Risk and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Prescriptions in Diabetes: A Randomized Clinical Trial

Journal of Diabetes Science and Technology
2025, Vol. 19(6) 1496–1504

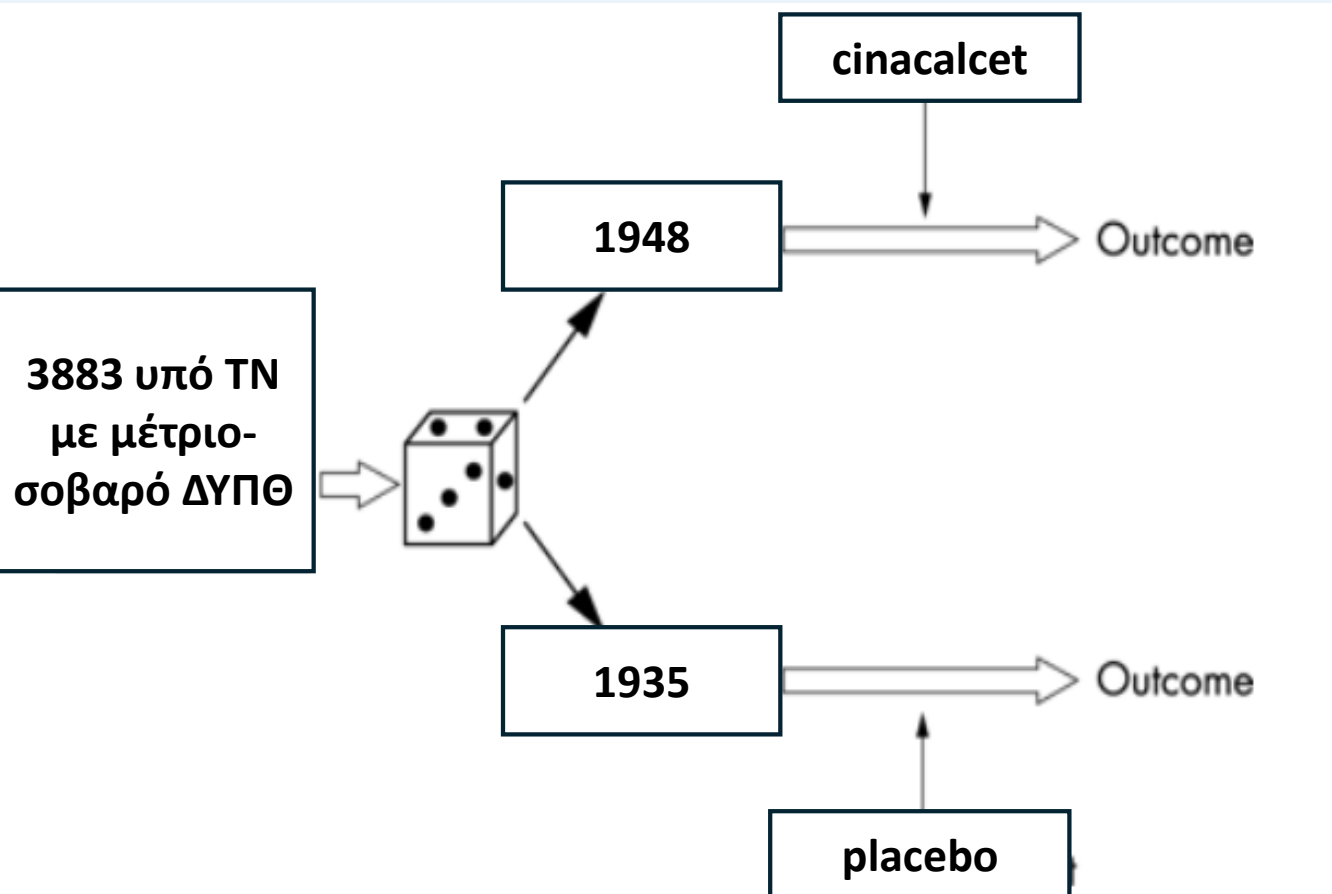
Table 1. Baseline Characteristics of Patients Stratified by Treatment Groups.

	Overall (n = 1524)	EHR alert (n = 780)	Usual care (n = 744)	P value
Age, years	75 [69-80]	76 [70-81]	74 [68-79]	<.001
Male, %	839 (55.1)	397 (50.9)	442 (59.4)	.001
Black, %	344 (22.6)	189 (24.2)	155 (20.8)	.13
Hispanic, %	229 (15.0)	109 (14.0)	120 (16.1)	.27
Current smoker, %	66 (4.3)	31 (4.0)	35 (4.7)	.57
Systolic BP, mm Hg	135 [123-150]	135 [124-150]	135 [122-150]	.42
Diastolic BP, mm Hg	75 [70-80]	75 [70-80]	75 [70-80]	.57
Body mass index, kg/m ²	29.8 [25.8-35.0]	29.8 [25.8-34.8]	29.8 [25.9-35.3]	.28
Diabetes duration, years	8.8 [3.1-18.9]	8.8 [3.1-18.1]	8.8 [3.2-18.8]	.99
Hypertension, %	346 (22.7)	161 (20.6)	185 (24.9)	.06
Atrial fibrillation, %	109 (7.2)	55 (7.1)	54 (7.3)	.95
History of myocardial infarction, %	129 (8.5)	66 (8.5)	63 (8.5)	.99
History of coronary artery bypass graft, %	61 (4.0)	31 (4.0)	30 (4.0)	.99
Serum creatinine, mg/dL	1.16 [0.92-1.56]	1.18 [0.94-1.57]	1.13 [0.91-1.54]	.15
HDL-c, mg/dL	43 [36-51]	43 [36-51]	43 [36-51]	.69
Fasting plasma glucose, mg/dL	121 [106-172]	110 [52-229]	99 [55-191]	.54
WATCH-DM risk score	13 [11-15]	13 [11-15]	13 [11-15]	.04

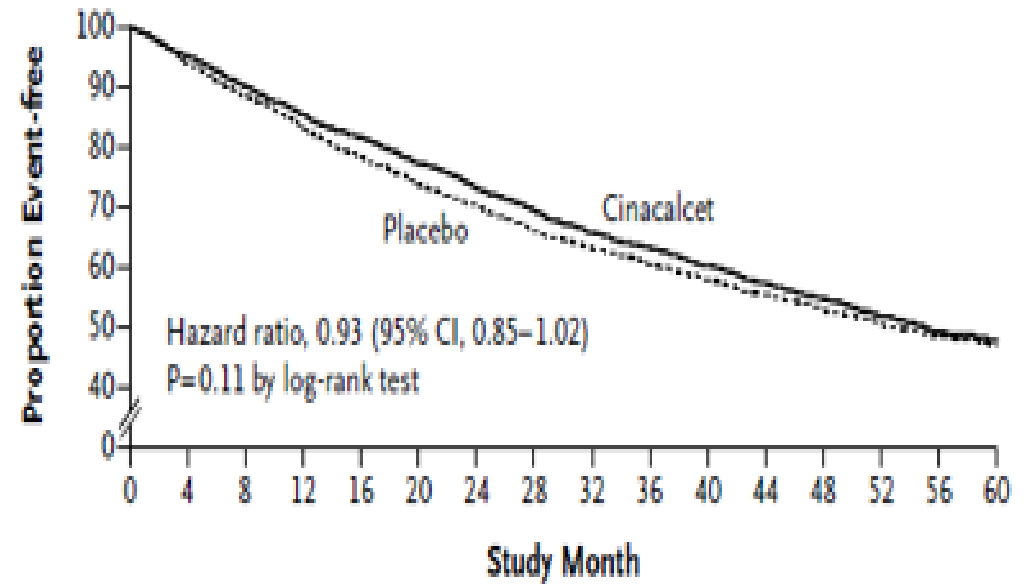
ORIGINAL ARTICLE

Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis

The EVOLVE Trial Investigators*



A Primary Composite End Point



No. at Risk

Placebo	1935	1804	1693	1579	1476	1384	1312	1224	1160	1109	1053	996	940	650	404	114
Cinacalcet	1948	1842	1739	1638	1556	1472	1384	1303	1230	1177	1115	1051	989	679	399	113

Trials in Kidney Disease — Time to EVOLVE

Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., and Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D.

Comment > Nat Rev Nephrol. 2013 Jan;9(1):4. doi: 10.1038/nrneph.2012.258. Epub 2012 Nov 20.

Chronic kidney disease: No significant effect of cinacalcet on cardiovascular outcomes in patients undergoing dialysis--EVOLVE results

Ellen F Carney

Why was the primary result of the trial negative? The surprising imbalance in baseline characteristics between the two groups may well have had an effect — and probably represents simple bad luck but illustrates the importance of stratification for key prognostic factors. More impor-

After adjusting for baseline characteristics, including age and history of cardiac disease, there was a 12% reduction in the risk of the primary composite end point in the cinacalcet group compared with the placebo group.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Cinacalcet (N=1948)	Placebo (N=1935)
Age (yr)		
Median	55.0	54.0
10th to 90th percentile	35.0–74.0	35.0–73.0
Female sex (%)	—	—
Race (%)†		
White	—	—
Black	—	???
Other	41.3	40.6
Body-mass index‡		
Median	26.3	26.4
10th to 90th percentile		
Duration of dialysis (mo)		
Median		
10th to 90th percentile		
Blood pressure (mm Hg)		
Systolic		
Median	140	141
10th to 90th percentile	110–176	111–177
Diastolic		
Median	80	80
10th to 90th percentile	60–100	60–100
Medical history (%)		
Diabetes	33.6	33.5
Type 1	3.7	4.2
Type 2	29.8	29.4
Cardiovascular disease	95.4	94.6

The surprising imbalance in baseline characteristics between the two groups

After adjusting for baseline characteristics, including age and history of cardiac disease.

* There were no significant differences between the two groups except for mean diastolic blood pressure (P=0.02)

**Μεγάλο ποσοστό
διέκοψε τη θεραπεία
(discontinued study
drug)**

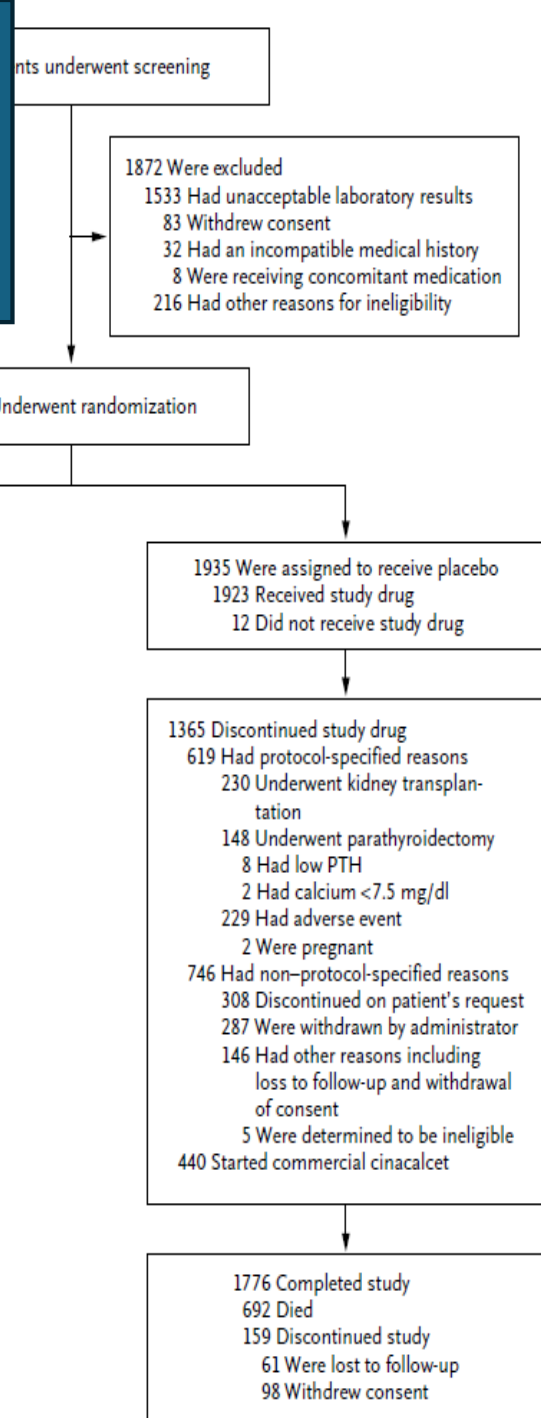
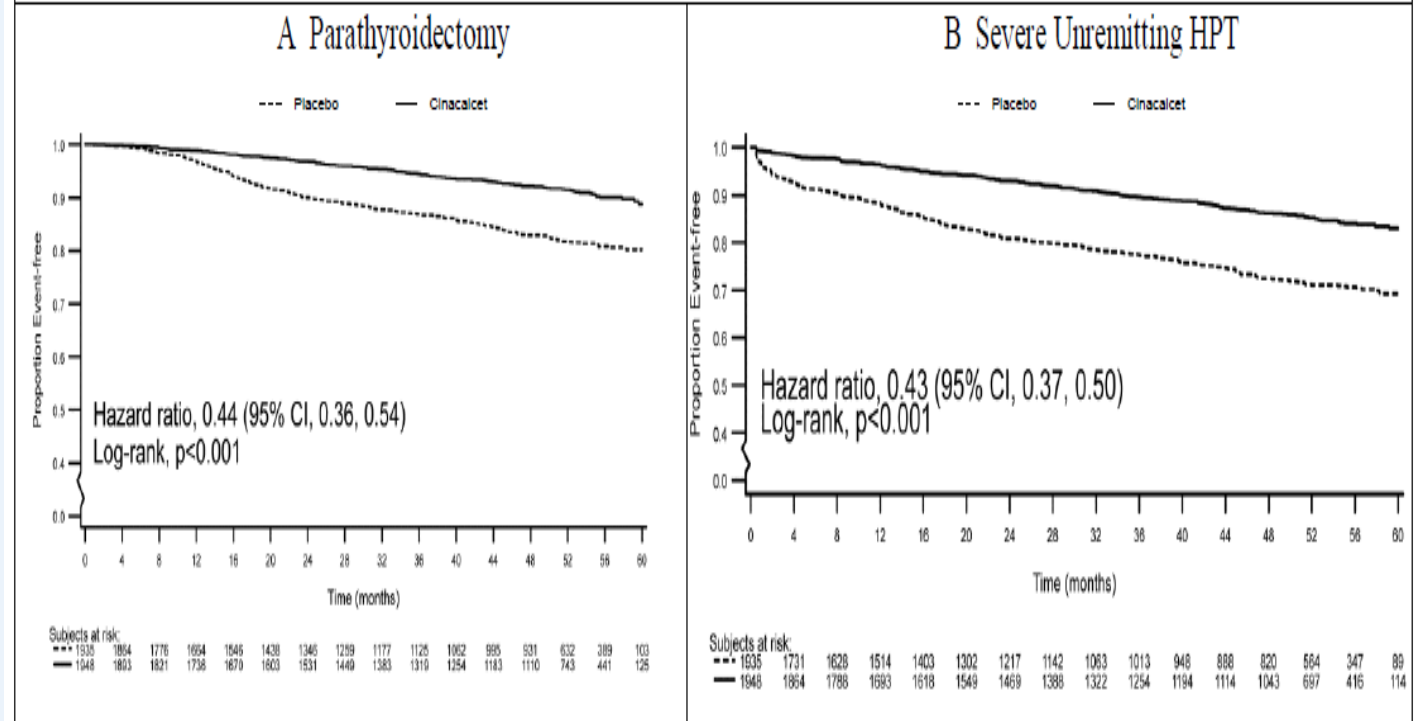


Figure S9: Kaplan-Meier plots comparing cinacalcet to placebo for time to first parathyroidectomy (panel A); time to first episode of severe unremitting hyperparathyroidism (HPT) (panel B) (intent-to-treat analysis)




**24% στο placebo group Vs
12% στο cinacalcet group
έκαναν
παραθυροειδεκτομή**

**16% στο placebo group Vs
7% στο cinacalcet group
παρουσίασαν σοβαρό, μη
ελεγχόμενο ΥΠΘ**

Αποτυχία ελέγχου του ΔΥΠΘ στο placebo group

Επίδραση βιταμίνης Κ ως αναστολέας αγγειακής επασβέστωσης και καρδιαγγειακών

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin K supplementation and arterial calcification in dialysis: results of the double-blind, randomized placebo-controlled RenaKvit trial 2021, 

Assessed for eligibility
(n = 689)

21 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη

Analysed
(n = 24)

Analyses

Analysed
(n = 24)

Letter to the Editor regarding "Six months vitamin K treatment does not affect systemic arterial calcification or bone mineral density in diabetes mellitus 2"

Eur J Nutr. 2021 Apr;60(3):1701-1702. doi: 10.1007/s00394-020-02469-w.

Stefanos Roumeliotis¹, Athanasios Roumeliotis², Theodoros Eleftheriadis³, Vassilios Liakopoulos²

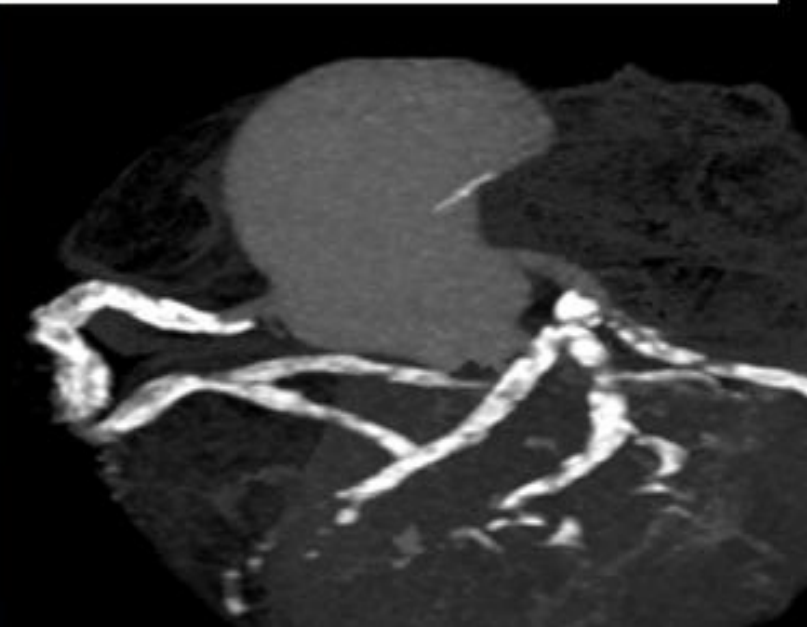
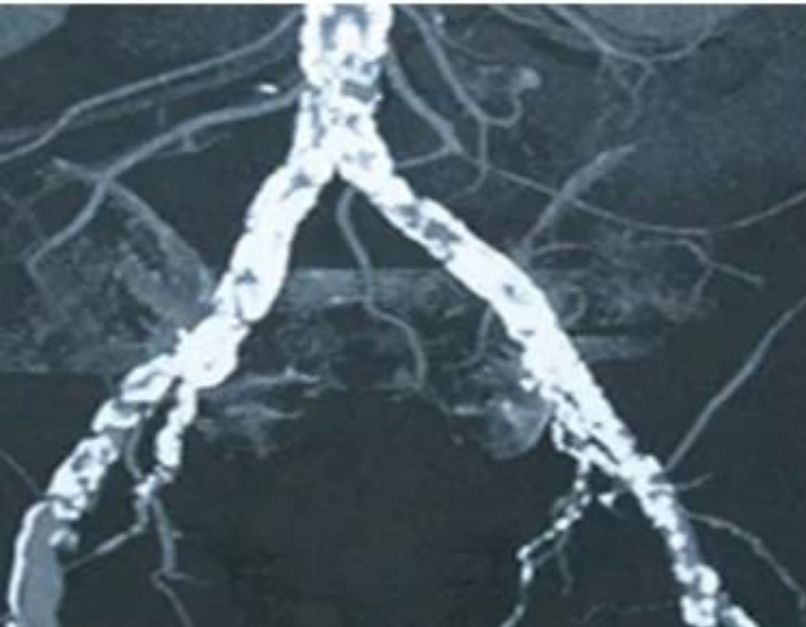
Το Group που έλαβε βιταμίνη Κ είχε ήδη στην ένταξη, Πριν τη μελέτη επαρκή επίπεδα βιταμίνης Κ!

Roumeliotis S, PLoS One. 2022;17(8):e0273102

Multicenter RCT of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie study

Baseline Characteristic	VKA (n=44)	Rivaroxaban (n=46)	Rivaroxaban+Vit K2 (n=42)
Age, yr	80.3 (71.5–84.3)	79.9 (74.4–83.9)	79.6 (73.2–83.1)

In the elderly **calcified material** that is similar to bone



Roumeliotis S et al., *Nutrients* 2022
Roumeliotis S et al., *Curr Vasc Pharmacol* 2022
Neofytou IE et al 2024

Γιατί είναι δύσκολη η κατανόηση της στατιστικής?

«Οι άνθρωποι εξελιχτήκαμε ως όντα που λένε ιστορίες και ψάχνουν αιτιώδεις συσχετίσεις που λαμβάνουν γρήγορες αποφάσεις για άμεσους κινδύνους»

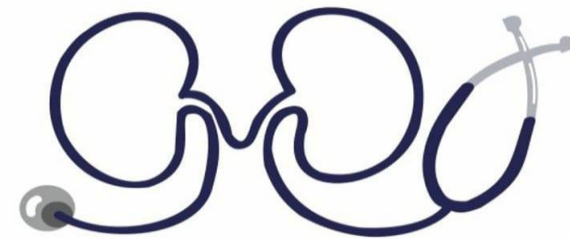




Reggio di Calabria



Collage of Reggio di Calabria. Clockwise from top of left to right: Piazza Italia, Lungomare Falcomatà, **Riace bronze** statues in Magna Grecia National Museum, View of downtown



Β' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ.
ΑΧΕΠΑ



ARISTOTLE
UNIVERSITY
OF THESSALONIKI



European
Hypertension
Excellence
Centre

AHEPA University Hospital
Thessaloniki



 IFC - Istituto di Fisiologia Clinica
Consiglio Nazionale delle Ricerche

Ευχαριστώ για την προσοχή σας