

Σχεδιασμός μελετών

Γεωργία Σαλαντή

Λέκτορας

Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Medical students may not like statistics, but as doctors they will

EDITOR—In his book review, Wessely finds Sinclair's analysis of medical education in *Making Doctors* depressing because Sinclair reports that medical students regard the psychiatrist as "the lowest form of medical life."¹ Further, they do this because of the very things of which Wessely is rightly proud: psychiatrists' use of a questioning, multidisciplinary, evidence based, patient centred approach.

Wesseley was shocked to read that "statistics is above all the subject most disliked by students."¹ This is no surprise to those of us given the task of teaching it to them. However, statistics teachers can console themselves with the thought that this dislike will not always be there, and that as these doctors progress through their careers they will find statistics of ever increasing relevance and importance. The *BMJ* shows this clearly in the research it publishes, in the large number of statistical articles it carries, and in its statistical refereeing.

Οι φοιτητές ιατρικής αντιπαθούν την στατιστική – όχι όμως και οι γιατροί!

- Γιατί οι γιατροί...
 - Θέλουν να κάνουν έρευνα
 - Θέλουν να σχεδιάσουν και να αναλύσουν μελέτες
 - Θέλουν να διαβάζουν άρθρα και να αποφασίζουν οι ίδιοι ποια είναι η καλύτερη κλινική πρακτική βασιζόμενοι σε τεκμήρια (evidence based medicine)
 - Γιατί δε θέλουν να πιστεύουν ό,τι τους πει ένας καθηγητής ή ό,τι διαβάζουν σε βιβλία γραμμένα πριν από 50 χρόνια

Ο πιστός:

Κλινικός (χειρουργός, παθολόγος κ.λ.π.) που εφαρμόζει ο,τι του μάθανε οι καθηγητές του (πριν από 20 χρόνια) και δεν ρωτάει και πολλά πολλά

Ο άπιστος:

Κλινικός που μονίμως αμφισβητεί τα πάντα, ενημερώνεται τακτικά για τις τελευταίες εξελίξεις, πάει σε συνέδρια, διαβάζει που και που ιατρικά περιοδικά – και έχει και ιδέες για καινούργιες ή βελτιωμένες θεραπείες και κάνει κλινικές έρευνες!

Ο ερευνητής (ιολόγος, βιολόγος, γενετικός γιατρός) – αυτός δεν έχει επιλογή!

Φοιτητής

Ειδικευόμενος

Σωστό η λάθος?

- Μπρούμπα θέση στον ύπνο αυξάνει τις πιθανότητες αιφνιδίου θανάτου
- Omega 3 λίπη προλαμβάνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια
- Ο θηλασμός προστατεύει από τις αλλεργίες
- Ο βελονισμός θεραπεύει την κατάθλιψη
- Το καινούριο σχήμα χημειοθεραπείας αυξάνει την επιβίωση

Τι θα κάνετε;

- Διαβάστε τις τελευταίες μελέτες πάνω στο θέμα
- Κάντε μια δική σας έρευνα!

Χρήσιμες ιστοσελίδες

- BMJ
 - <http://bmj.bmjournals.com>
 - Education and debate – πολύ χρήσιμα άρθρα για την βιοστατιστική
- PLoS Medicine
 - <http://www.plos.org/>
- BMC central
 - <http://www.biomedcentral.com/browse/journals/>
- Evidence Based Medicine website
 - <http://www.cebm.net/>

Evidence based medicine

Αποδεικτική Ιατρική είναι..

- Η ευσυνείδητη, ρητή, και συνετή **χρήση των καλύτερων τρεχόντων στοιχείων** στη λήψη ιατρικών αποφάσεων.
- Η πρακτική της αποδεικτικής ιατρικής σημαίνει την ενσωμάτωση της:
 - μεμονωμένης κλινική εμπειρίας με
 - τις καλύτερες διαθέσιμες εξωτερικές αποδείξεις και στοιχεία που προέρχονται από συστηματικές έρευνες

Απόψεις για την αποδεικτική ιατρική

- *‘Κάθε άνθρωπος είναι μοναδικός και καμία έρευνα ή υπολογιστής δεν μπορεί να μου πει εμένα τι να κάνω ή ότι κάνω λάθος, διότι κάνω αυτό το πράγμα τα τελευταία 20 χρόνια’*

Γνωστός καθ. Παν/μιου για τις χειρουργικές μεθόδους που χρησιμοποιεί/

Η γιαγιά μου για το αν το λεμόνι διορθώνει τη μυωπία και κάνει τα μάτια πιο λαμπερά

Συμφωνείτε;

- Παραδείγματα (δύο από τα πολλά)
 - Αιφνίδιος θάνατος στα μωρά
 - Λιπαρά ψαριά (omega 3 fats) και πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων

CHILD HEALTH

Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002

Ruth Gilbert,^{1*} Georgia Salanti,² Melissa Harden¹ and Sarah See^{1,3}

Accepted 4 April 2005

Background Before the early 1990s, parents were advised to place infants to sleep on their front contrary to evidence from clinical research.

Methods We systematically reviewed associations between infant sleeping positions and sudden infant death syndrome (SIDS), explored sources of heterogeneity, and compared findings with published recommendations.

Results By 1970, there was a statistically significantly increased risk of SIDS for front sleeping compared with back (pooled odds ratio (OR) 2.93; 95% confidence interval (CI) 1.15, 7.47), and by 1986, for front compared with other positions (five studies, pooled OR 3.00; 1.69–5.31). The OR for front vs the back position was reduced as the prevalence of the front position in controls increased. The pooled OR for studies conducted before advice changed to avoid front sleeping was 2.95 (95% CI 1.69–5.15), and after was 6.91 (4.63–10.32). Sleeping on the front was recommended in books between 1943 and 1988 based on extrapolation from untested theory

Conclusions Advice to put infants to sleep on the front for nearly a half century was contrary to evidence available from 1970 that this was likely to be harmful. Systematic review of preventable risk factors for SIDS from 1970 would have led to earlier recognition of the risks of sleeping on the front and might have prevented over 10 000 infant deaths in the UK and at least 50 000 in Europe, the USA, and Australasia. Attenuation of the observed harm with increased adoption of the front position probably reflects a 'healthy adopter' phenomenon in that families at low risk of SIDS were more likely to adhere to prevailing health advice. This phenomenon is likely to be a general problem in the use of observational studies for assessing the safety of health promotion.

Keywords Sudden infant death, review, meta-analysis

Αιφνίδιος θάνατος και θέση ύπνου

Από το 1943 ως το 1988 οι γιατροί συμβούλευαν τις μητέρες να κοιμίζουν τα μωρά **μπρούμυτα** αν και οι μελέτες είχαν παρουσιάσει **συσχέτιση της μπροστινής θέσης με ΑΘ**. Η ασφαλέστερη θέση- στην πλάτη και το πλάι - προτεινόταν σποραδικά κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '80 αλλά όχι με συνέπεια μέχρι το 1995.

Στις ΗΠΑ, Ευρώπη και Αυστραλασία τουλάχιστον 50,000 επιπλέον θάνατοι μωρών μπορούν να αποδοθούν σε λανθασμένες ιατρικές συμβουλές

Omega 3 λίπη και καρδιαγγειακές παθήσεις

- Το βρετανικό υπουργείο υγείας **ενθαρρύνει το ευρύ κοινό να τρώει λιπαρά ψάρια**
- Πρόσφατη έρευνα για το έμφραγμα έδειξε ότι τα Omega 3 λίπη **δεν προστατεύουν** από καρδιαγγειακές παθήσεις - μπορεί ακόμη και να **είναι επιβλαβή για άτομα με στηθάγχη!**

The image shows the front page of 'THE INDEPENDENT' newspaper. At the top, it says 'NEWSPAPER OF THE YEAR' with an eagle logo. The main headline is 'ME AND MY MOTHER' in large pink letters, with a sub-headline 'INSIDE TODAY: INDEPENDENT EXTRA 8-PAGE FULL OUT'. Below this, there is a list of names: TRACEY EMIN • HOWARD JACOBSON • BIANCA JAGGER • JANET STREET-PORTER • TIM LOTT • JULIAN CLARY • PIERS MORGAN • AMY JENKINS • JEREMY HARDY • JULIE MYERSON • KATE FIGES. To the right, there is a small photo of a woman and child. The main feature is a large blue banner with the headline 'Debunked: the health benefits of oily fish' and the sub-headline 'No evidence of protection against heart disease, strokes or cancer'. Below the banner, there are three fish. At the bottom, there is a small section titled 'By Jeremy Clarkson'.

Περίληψη της σειράς μαθημάτων

- Ορίστε μια ερώτηση
- Σχεδιάστε μια μελέτη Σήμερα και στην Υγιεινή 2
- Περιγράψτε τι βλέπετε
- Εκτιμήστε Συνεχώς
- Ελέγξτε υποθέσεις και συγκρίνετε
- Μοντελοποιήστε
- Προβλέψτε ποτέ

- Ορίστε μια ερώτηση
- Σχεδιάστε μια μελέτη
- Περιγράψτε τι βλέπετε
- Εκτιμήστε
- Ελέγξτε υποθέσεις και συγκρίνετε
- Μοντελοποιήστε
- Προβλέψτε

Μελέτες

- Περιγραφικές/Παρατηρητικές (Observational) μελέτες:
 - Μελέτες διαχρονικές (*cross-sectional*)
 - Μελέτες κοόρτης (*cohort*)
 - Μελέτες ασθενή-μάρτυρα (*case-control*)
- Επεμβατικές μελέτες (Interventional)
 - Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (*randomized controlled trial*)

Οι πιο πολλές μελέτες που θα δούμε έχουν ένα κύριο
στόχο

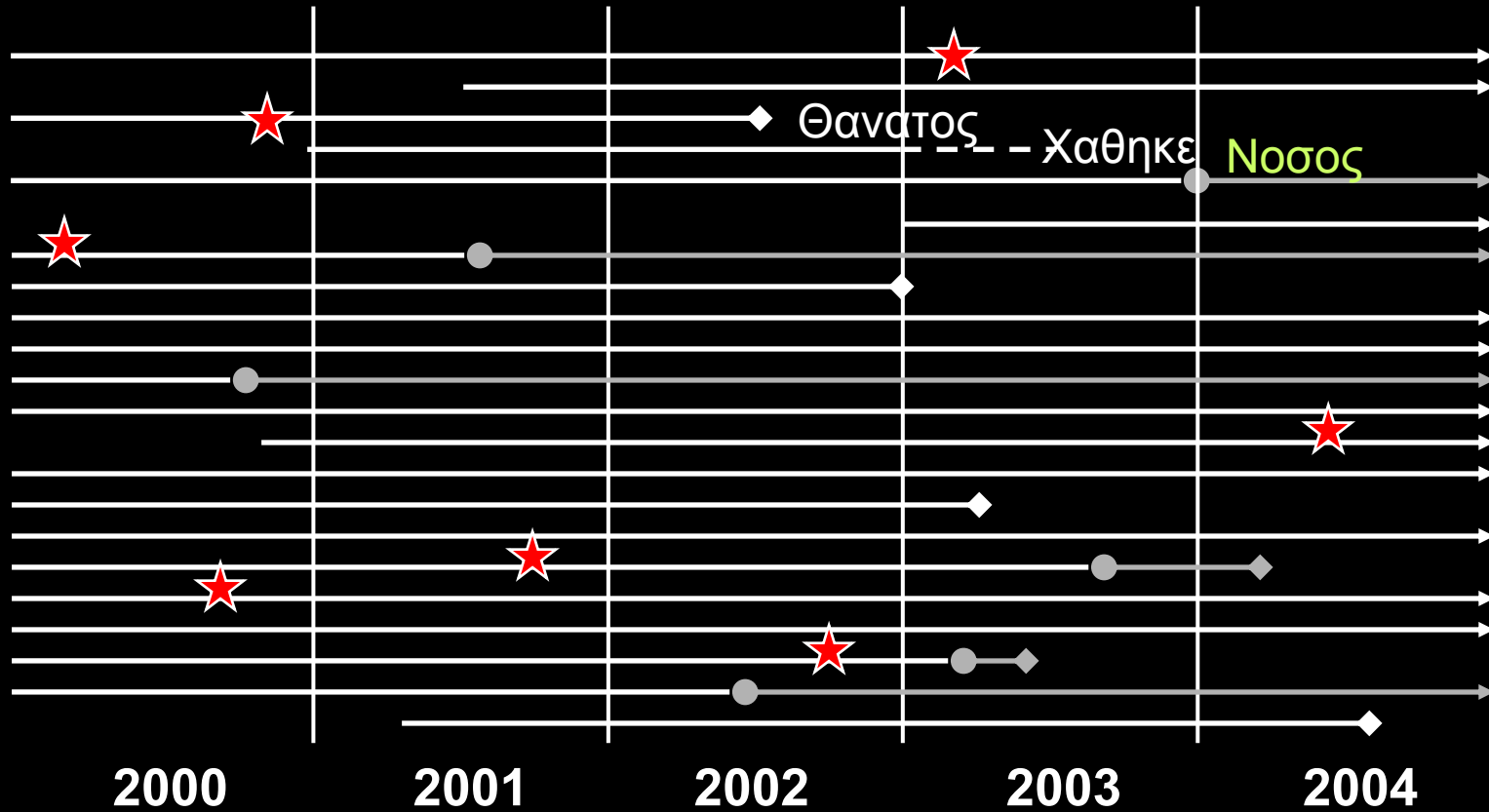
Αν η έκθεση στον παράγοντα σχετίζεται με τη
νόσο

Παράγοντας
Φάρμακο, εγχείρηση,
Περιβαλλοντικοί παράγοντες
κ.τ.λ



Νόσος
Θεραπεία
Οποιοδήποτε αποτέλεσμα

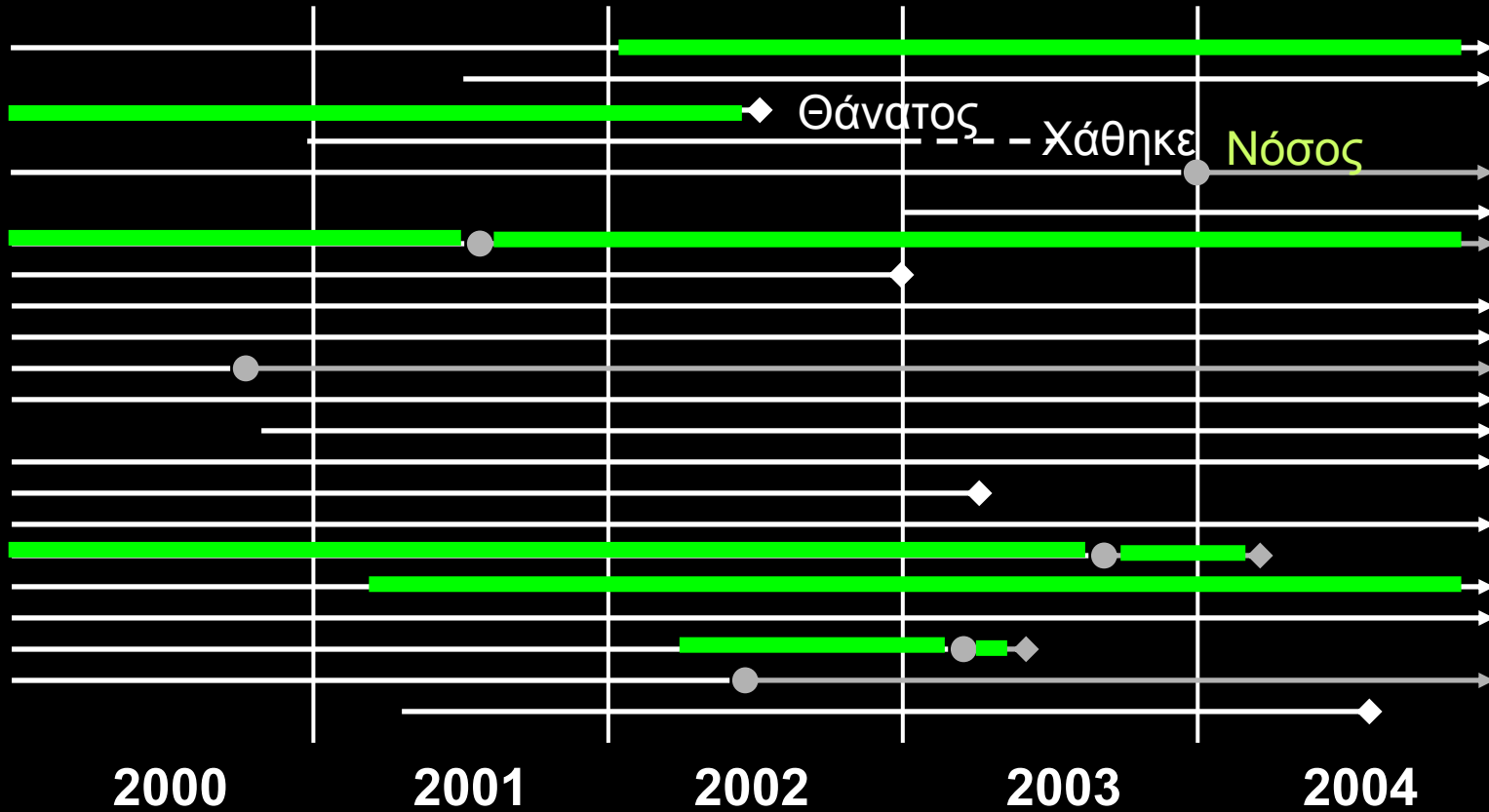
Πληθυσμός



★ Έκθεση

● Νόσος

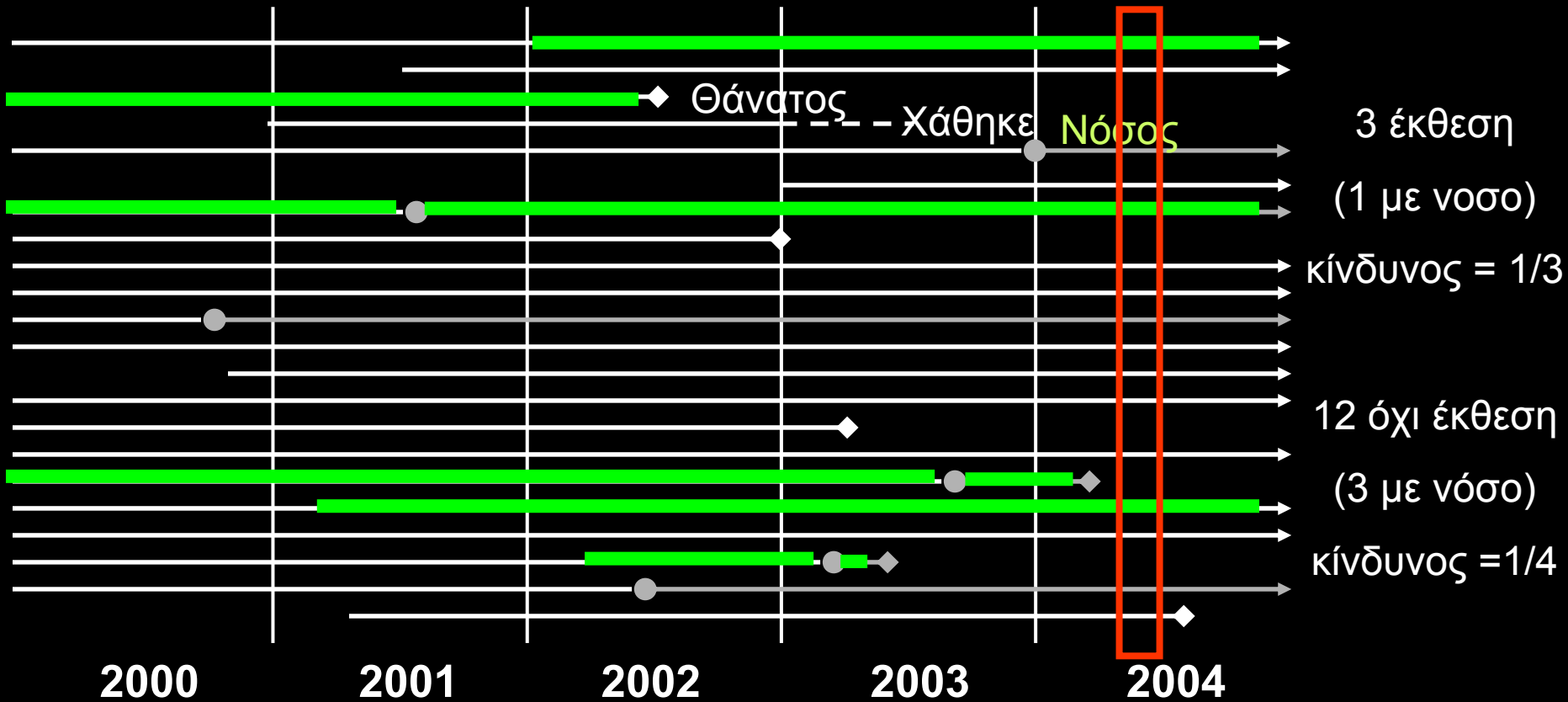
Πληθυσμός



1. Συγχρονικές μελέτες

- Φωτογραφία στο χρόνο
- Έκθεση και/ή νόσος μετρούνται σε ένα χρονικό σημείο
- Όμως οι ερωτήσεις **μπορεί να συνδέονται με το παρελθόν**
- π.χ. Έρευνα μέσα σε αυτή την αίθουσα
 - Έκθεση σε reality shows
 - Κατάθλιψη

1. Συγχρονικές μελέτες



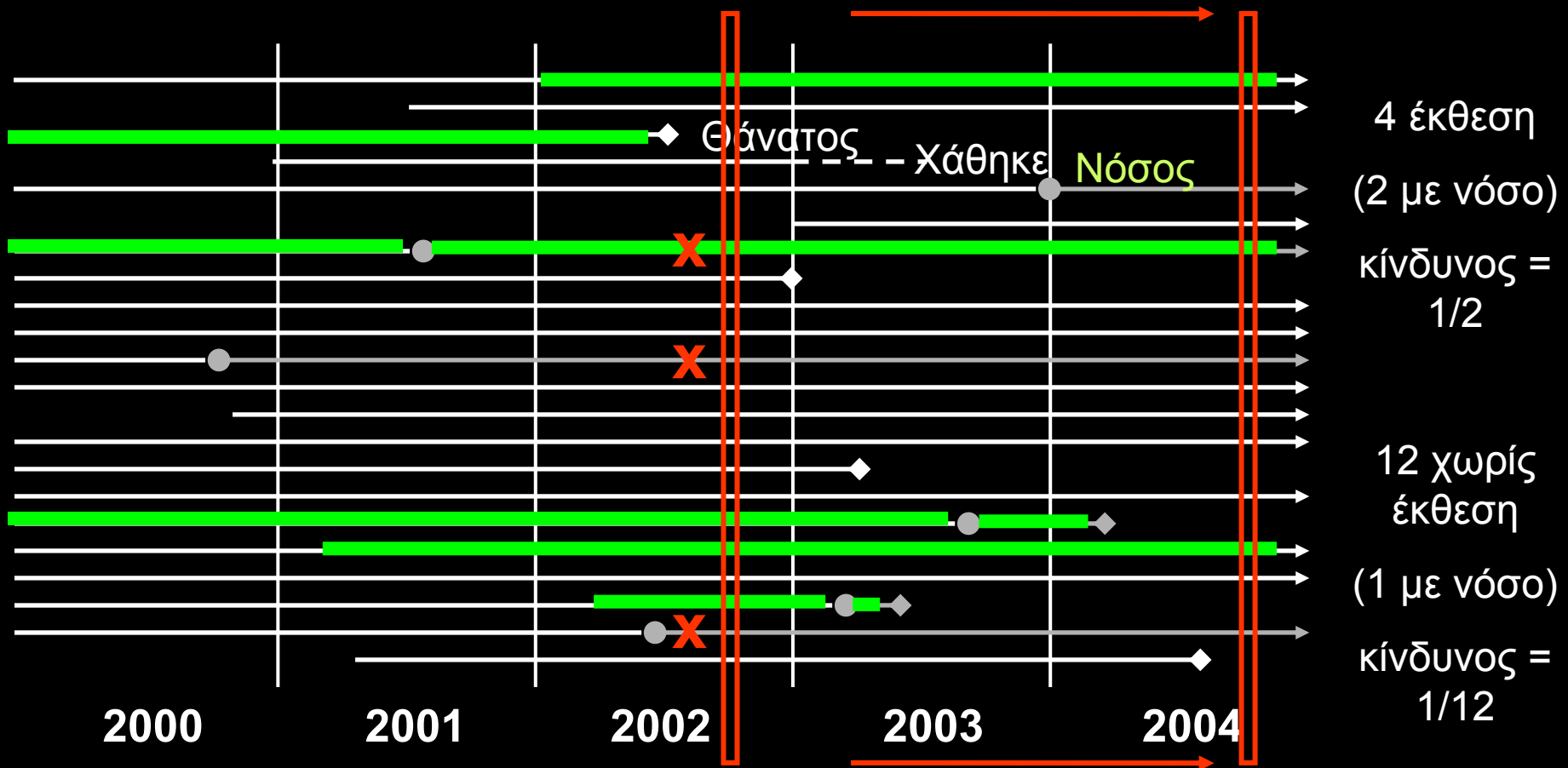
1. Συγχρονικές μελέτες

- Χρήσιμες για
 - Καλές για διαρκείς εκθέσεις (π.χ. γεννητικούς παράγοντες) και συγκεκριμένα αποτελέσματα που δεν αλλάζουν εύκολα (π.χ. χοληστερίνη?)
- Όχι και τόσο χρήσιμες – δυσκολίες με
 - Ποιος είναι στο δείγμα;
 - Προβλήματα με αιτιότητα
 - Π.χ. Η κότα έκανε το αυγό ή το αυγό την κότα;

2. Μελέτες κοόρτης

- Πάρτε μια ομάδα ανθρώπων
- Παρακολουθείστε τους για ένα χρονικό διάστημα μετρώντας έκθεση και αποτέλεσμα-νόσο
- Η έκθεση συνήθως μετριέται στην αρχή
- Συγκρίνετε το αποτέλεσμα στις δυο ομάδες (έκθεσης και μη)
- Ονομάζονται και longitudinal studies
- Π.χ: Biobank, EPIC

2. Μελέτη κοόρτης



2. Μελέτες Κοόρτης

- Καλές γιατί
 - Εξετάζουν **όλον τον πληθυσμό**
 - Μπορούν να εξετάσουν **πολλές νόσους**
 - Πληροφορίες για τον χρόνο
 - **Πιο εύκολο να διαχωρίσεις αιτίες και αποτελέσματα**
- Αλλά...
 - Δεν είναι κατάλληλες για σπάνιες νόσους (χρειάζονται πολλά άτομα)
 - Είναι ακριβές

Θηλασμός: προλαμβάνει τις αλλεργίες

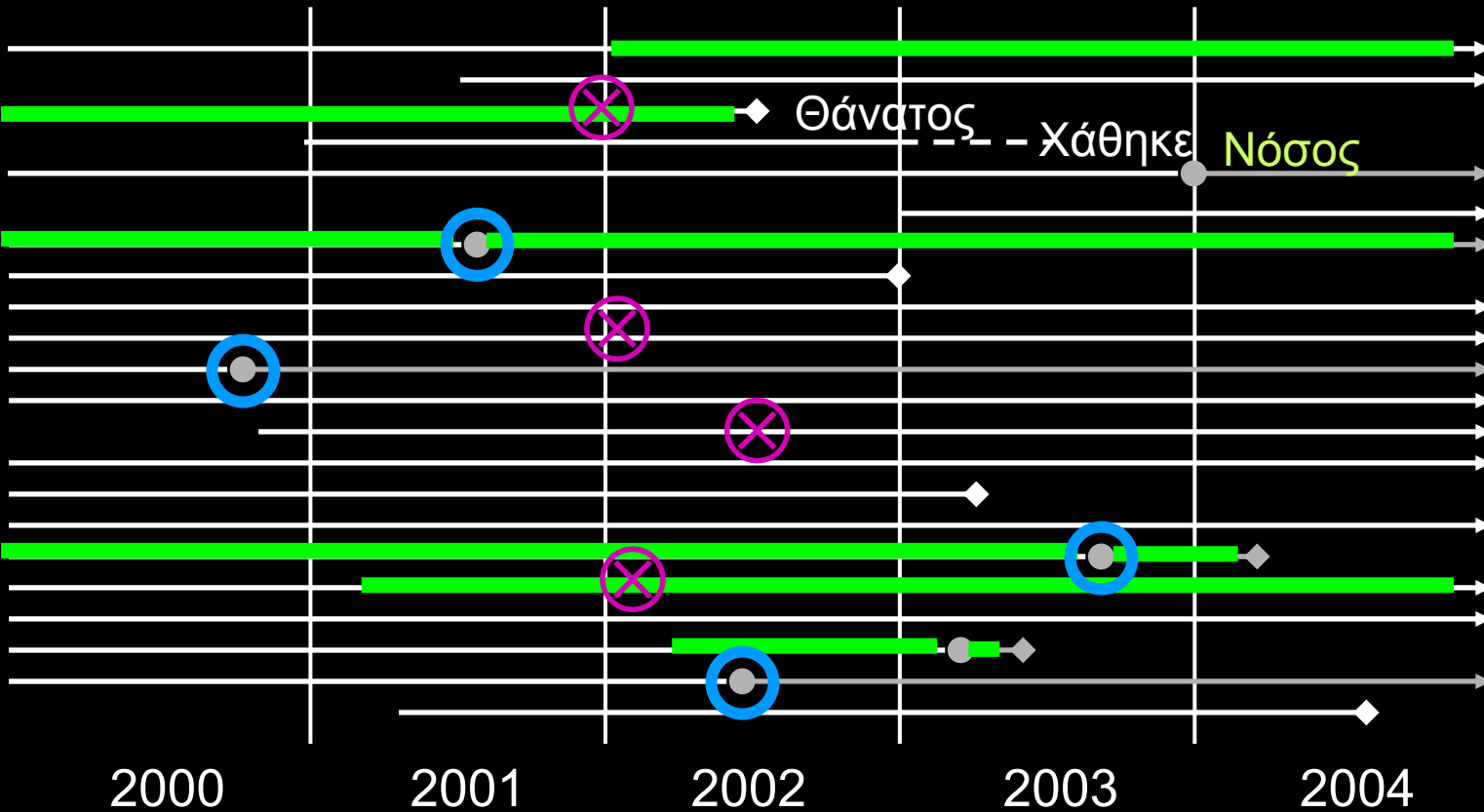
- Στοιχεία από 20 νεογέννητα που θηλάζουν και 30 νεογέννητα που πίνουν από μπουκάλι
- Παρακολούθηση για 10 χρόνια

	Θηλασμός	Μπουκάλι
Allergies	1 (5%)	3 (10%)
No allergies	19	27
All	20	30

3. Μελέτες ασθενή-μάρτυρα (δείκτου – ελέγχου)

- Π.χ: Διοξίνες στα ψαριά μπορούν να προκαλέσουν καρκίνους – πολύ σπάνιο για να το ελέγξουμε σε κοόρτη
- Αναποδογυρίστε την μελέτη!
- Ξεκινάμε με το αποτέλεσμα: νόσος ναι/όχι
 - Βρίσκουμε τους ασθενείς (με νόσο)
 - Βρίσκουμε τους μάρτυρες (χωρίς νόσο)
 - Συγκρίνουμε τις εκθέσεις

3. Μελέτη ασθενή-μάρτυρα



4 μάρτυρες
(2 έκθεση)
Κίνδυνος =
50%

4 ασθενείς
(2 έκθεση)
Κίνδυνος =
50%

A.Θ. και θέση ύπνου

- Ρωτήσαμε τους γονείς από 40 περιπτώσεις A.Θ. και από 50 ελέγχους (όχι A.Θ) για την συνήθη θέση των μωρών στον ύπνο

A.Θ.	Ναι (ασθεν)	Όχι (μαρτ)
Μπροστά	20 (50%)	20 (40%)
Πλάι	20	30
Σύνολο	40	50

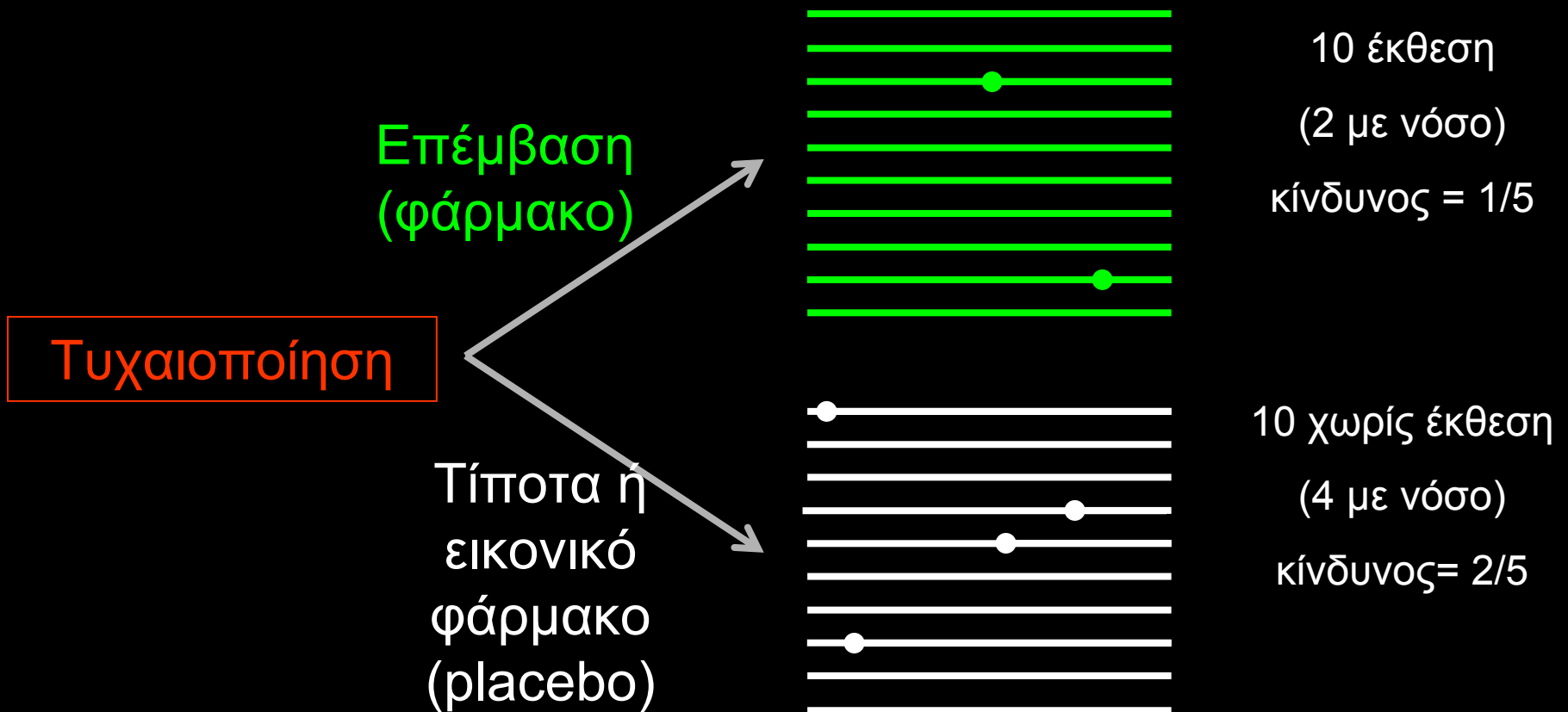
3. Μελέτη ασθενή-μάρτυρα

- Επιλογή των μαρτύρων παίζει σημαντικό ρόλο!
- πρέπει να μοιάζει με τον πληθυσμό από τον οποίο προέκυψαν οι ασθενείς
 - Γενικός πληθυσμός
 - Από νοσοκομείο
 - Από τη γειτονιά
 - Από την οικογένεια
 - Καλύτερος φίλος
- Χρησιμοποιούμε εξομοίωση
- Εμφωλεασμένη μελέτη ασθενή-μάρτυρα (nested case-control study)
 - Μέσα σε κοόρτη

3. Μελέτες ασθενή-μάρτυρα

- Καλές για
 - Σπάνιες νόσους
 - Πιο οικονομικές
- Αλλά...
 - Επιλογή των μαρτύρων είναι δύσκολη

4. Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (ΤΕΔ ή RCT)



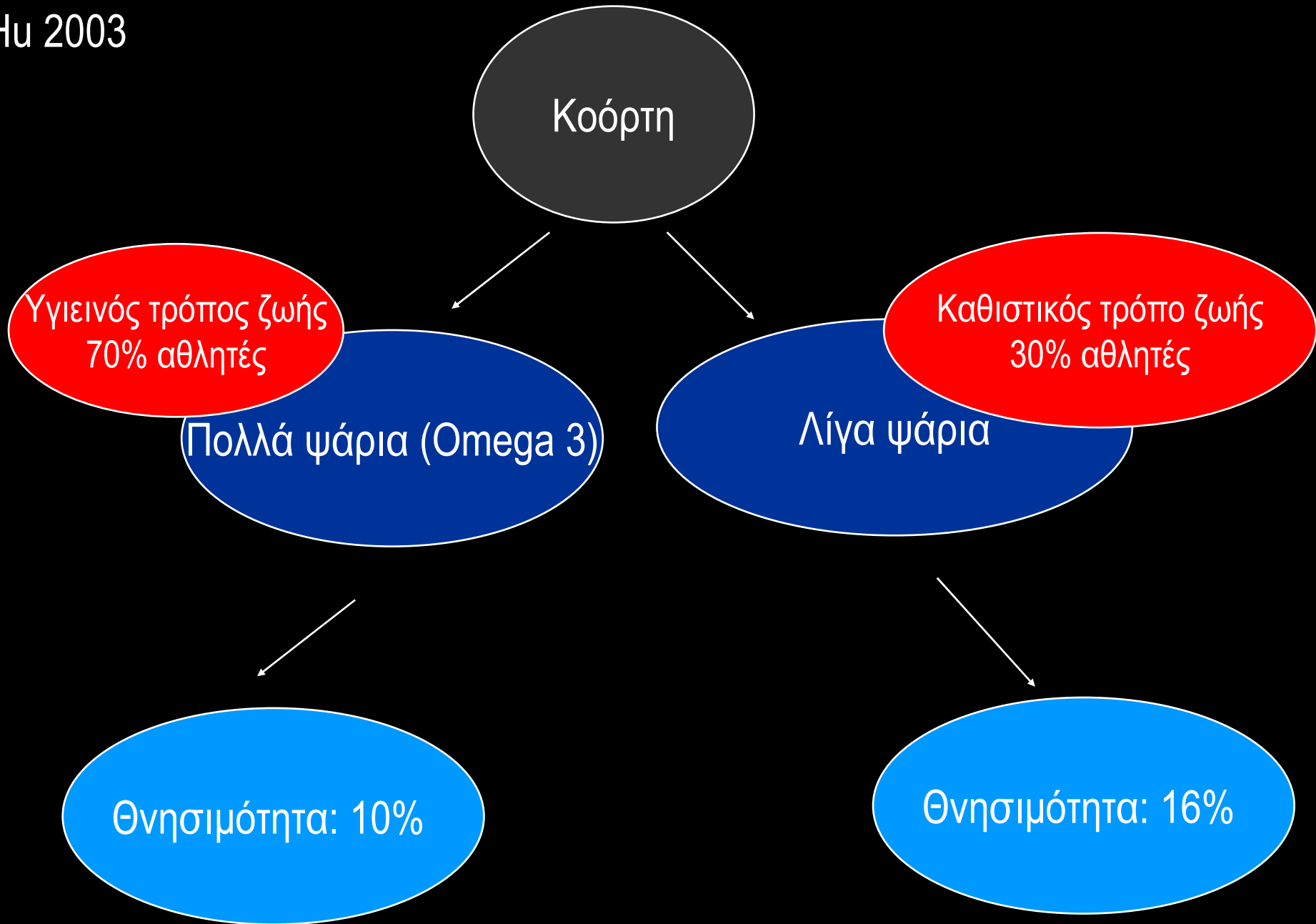
Βελονισμός: Θεραπείει την κατάθλιψη

- Πάμε στο νοσοκομείο και βρίσκουμε 100 ασθενείς
- Δοκιμάζουμε βελονισμό σε 20 - οι υπόλοιποι 80 παίρνουν την κοινή θεραπεία

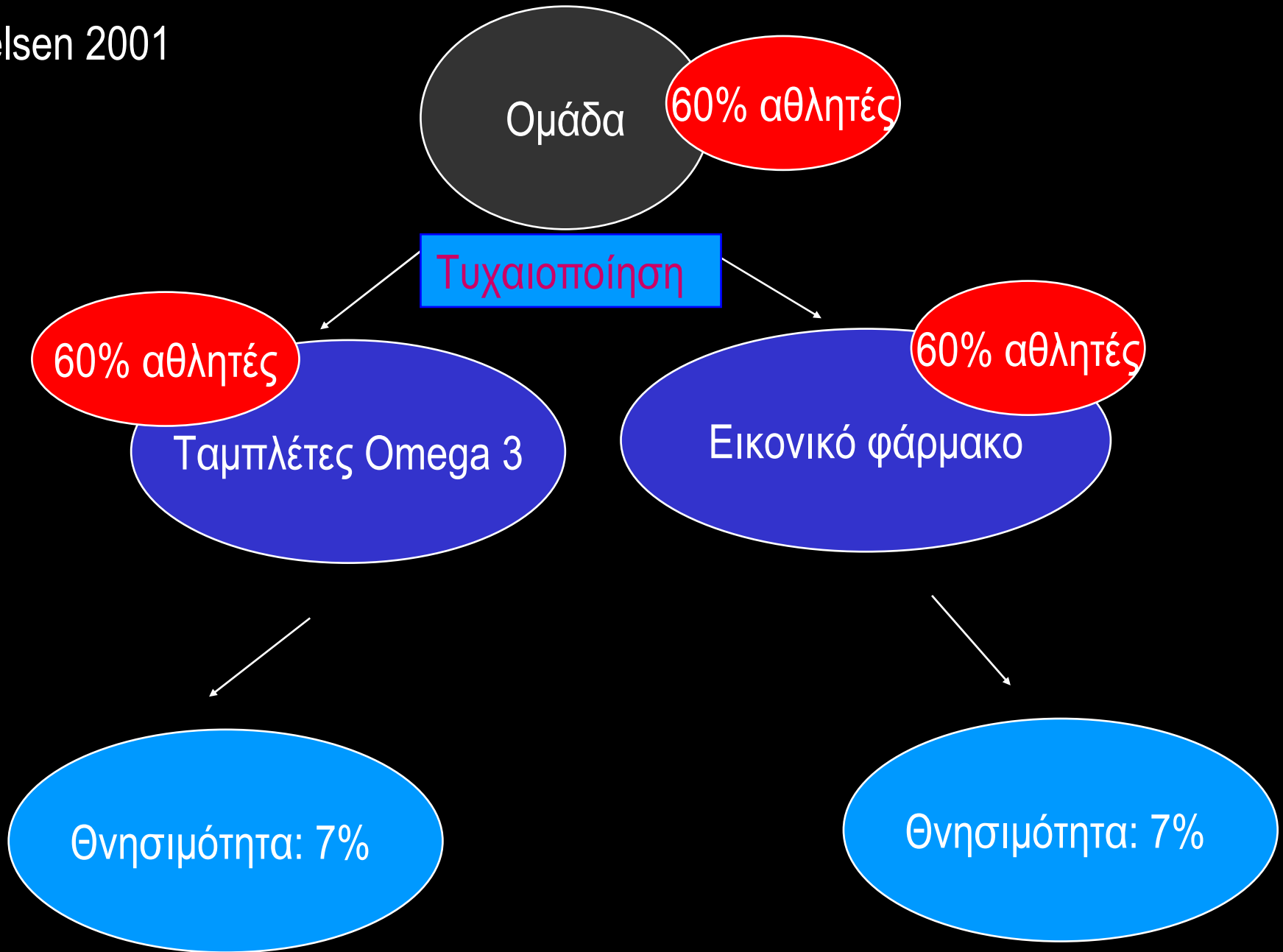
	βελονισμό	κοινή θεραπεία
Βελτίωση	10 (50%)	40 (50%)
Καμιά βελτίωση	10	40
Σύνολο	20	80

ΤΕΔ: Τυχαιοποίηση

- Εξασφαλίζει την συγκρισιμότητα των δυο ομάδων
- Συγκρίνουμε όμοια με όμοια!
- Πιο σίγουροι για αίτια και αποτελέσματα
 - Π.χ. Ωμέγα 3 και καρδιαγγειακά επεισόδια
 - 4 Κοόρτες: Προλαμβάνουν!
 - 12 ΤΕΔ: Δεν προλαμβάνουν!



Nielsen 2001



4. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές

Τυχαιοποίηση: οι δυο ομάδες είναι όμοιες στα πάντα εκτός από το φάρμακο/θεραπεία

Άρα, οποιοδήποτε διαφορά στον κίνδυνο μπορεί να αποδοθεί στο φάρμακο!!!

- Οι ΤΕΔ είναι (συχνά) πιο αξιόπιστες μελέτες σε σχέση με τις περιγραφικές
- Αλλά δεν μπορούμε να τις χρησιμοποιήσουμε όταν
 - Δεν ελέγχουμε την έκθεση
 - Η νόσος είναι σπάνια

Και μετά τι?

- Σε οποιοδήποτε σχέδιο μελέτης, συγκρίνουμε την έκβαση στις δύο ομάδες δηλ. το % βελτίωσης στην ομάδα με τις Ωμέγα 3 ταμπλέτες με αυτό στην ομάδα με εικονικό φάρμακο
- Άρα, πρέπει να κάνουμε **δυο εκτιμήσεις**
- Έπειτα πρέπει να **συγκρίνουμε τις δύο εκτιμήσεις**

- Όριστε μια ερώτηση
- Σχεδιάστε μια μελέτη
- Περίγραψτε τι βλέπετε
- Εκτίμηστε
- Έλεγξε υποθέσεις και συγκρίνετε
- Μοντελοποιήστε
- Προβλέψτε