

Σχεδιασμοί ερευνών

Βαγγέλης Ευαγγέλου

Ιεράρχηση των αποδείξεων στην ιατρική έρευνα

- ▶ Σποραδικές παρατηρήσεις
- ▶ Σειρά παρατηρήσεων
- ▶ Περιγραφικές μελέτες
- ▶ Οικολογικές μελέτες
- ▶ Μελέτες δείκτου-ελέγχου
- ▶ Μελέτες κοόρτης
- ▶ Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

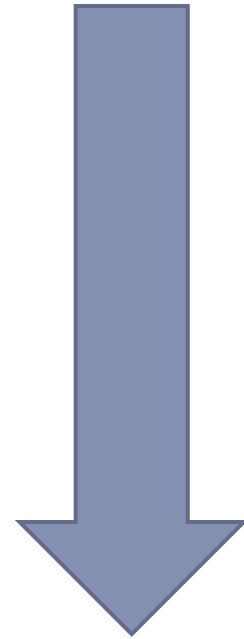
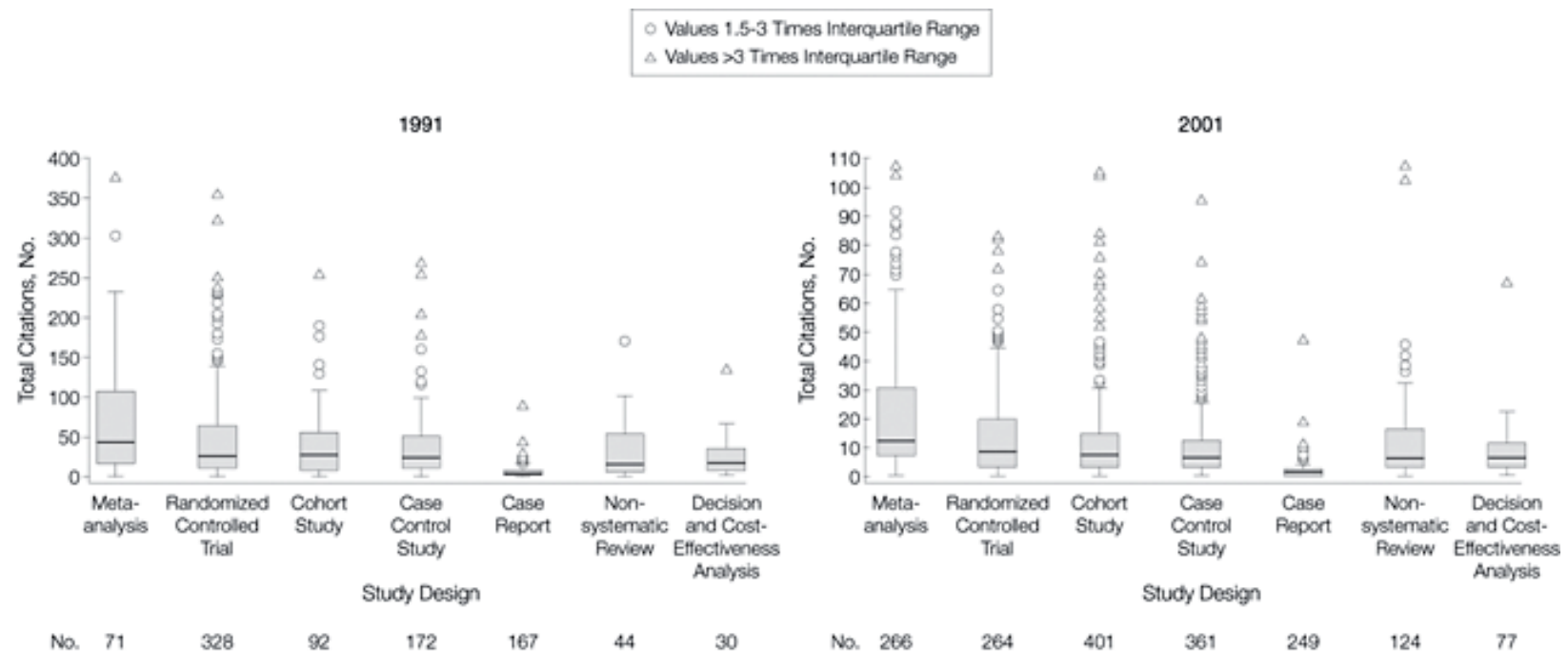


Figure 2. Box Plots for Total Citation Counts for Various Study Designs for Articles Published in 1991 and 2001 Box length and error bars represent the interquartile range and 1.5 times the interquartile range, respectively.



Patsopoulos, N. A. et al. JAMA 2005;293:2362-2366

JAMA

Πειραματικές και μη-πειραματικές μελέτες

- ▶ Πειραματικές μελέτες
 - ▶ Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
- ▶ Μη πειραματικές μελέτες
 - ▶ Οικολογικές μελέτες
 - ▶ Συγχρονικές μελέτες (μελέτες επιπολασμού)
- ▶ Ημι-πειραματικές μελέτες
 - ▶ Μελέτες κοόρτης
 - ▶ Μελέτες ασθενών μαρτύρων



Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ)

- ▶ Κατεξοχήν πειραματική μέθοδος στην κλινική ιατρική έρευνα
- ▶ Ο πειραματικός τους χαρακτήρας εξασφαλίζεται από την διαδικασία της τυχαιοποίησης και από την προοπτική παρακολούθηση, εκτίμηση και ανάλυση των δεδομένων με βάση ένα αυστηρό προδιαγεγραμμένο σχέδιο



Υπεροχή και ισοδυναμία

- ▶ TKD υπεροχής

- ▶ Προσπαθεί να αποδείξει ότι μια νέα θεραπεία, πρόληψη ή επέμβαση είναι καλύτερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου

- ▶ TKΔ ισοδυναμίας

- ▶ Προσπαθεί να αποδείξει πως μια νέα θεραπεία, πρόληψη ή επέμβαση είναι εξίσου καλή όσο και κάποια παλιότερη



Φάσεις ΤΚΔ

- ▶ Μελέτες φάσης I

- ▶ Χρησιμοποιούν μικρό αριθμό φυσιολογικών ατόμων ή ασθενών με σκοπό τη διαπίστωση της καλύτερης δοσολογίας, τρόπου χορήγησης και χρήσης ενός νέου φαρμάκου

- ▶ Μελέτες φάσης II

- ▶ Διερευνούν τη σχετική τοξικότητα και αποτελεσματικότητα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών από ότι οι μελέτες φάσης I



Φάσεις ΤΚΔ

- ▶ Μελέτες φάσης III

- ▶ Δοκιμές συγκριτικής αποτελεσματικότητας. Στοχεύουν να αποδείξουν την ανωτερότητα ή ισοδυναμία της εξεταζόμενης παρέμβασης ώστε να γίνει αποδεκτή η χρήση σε μεγαλύτερους πληθυσμούς

- ▶ Μελέτες φάσης IV

- ▶ Αποδοτικότητα και ασφάλεια μετά από την είσοδο ενός προϊόντος στην αγορά με σκοπο α) να διασαφηνίσουν εάν η αποτελεσματικότητα που έχει παρατηρηθεί σε μελέτες φάσης I-III μεταφράζεται σε εξίσου καλή αποδοτικότητα σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών και β) να εκτιμήσουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες στον γενικό πληθυσμό



Στοιχεία σχεδιασμού

- ▶ Ορισμός του πληθυσμού μελέτης
- ▶ Ορισμός του κλινικού ερωτήματος
- ▶ Τυχαιοποίηση
- ▶ Πολυκεντρικές δοκιμές και δοκιμές ενός κέντρου
- ▶ Τυφλές δοκιμές και αποκρυφή διανομής
 - ▶ Διπλά τυφλή
 - ▶ Απλά τυφλή
 - ▶ Ανοιχτής ταυτότητας



Τυχαιοποίηση

- ▶ Κατανομή των ατόμων της μελέτης στα διάφορα σκέλη κατά τρόπο που οι διαφορές μεταξύ των σκελών να οφείλονται στην τύχη και μόνο
 - ▶ Απλή τυχαιοποίηση
 - ▶ Η μέθοδος του προκατειλημμένου νομίσματος
 - ▶ Play-the-winner
 - ▶ Τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (Blocked)



-
- ▶ Μπορούμε να έχουμε ΤΚΔ για όλα τα κλινικά ερωτήματα;

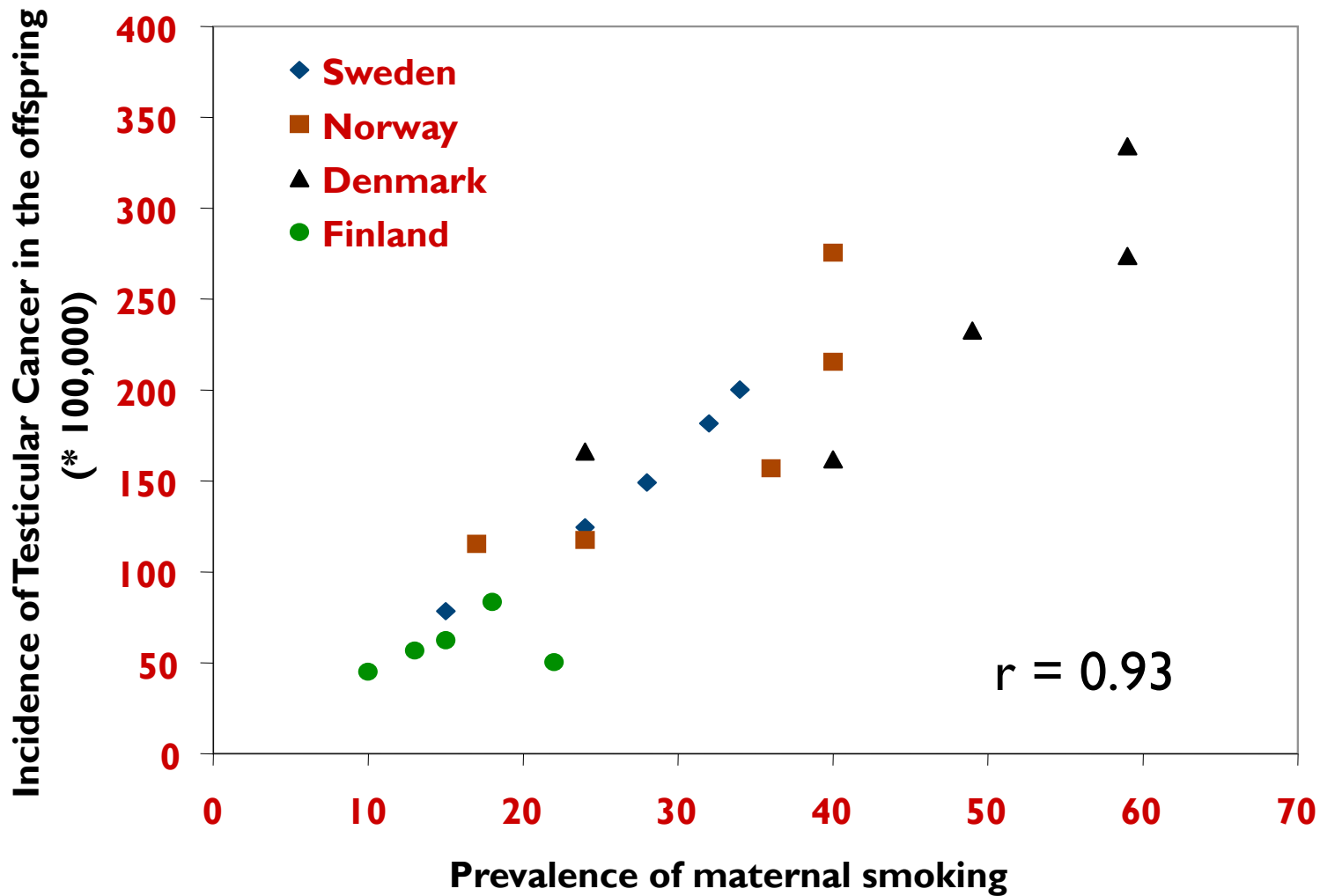


Οικολογικές μελέτες

- ▶ Αναφέρονται σε πληθυσμούς
 - ▶ Εκθεση και νόσος αναφέρονται σε πληθυσμούς και όχι άτομα
- ▶ Ομάδα: μονάδα παρατήρησης
 - ▶ Επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης σε Ευρωπαϊκές πρωτεύουσες, μέση κατανάλωση αλκοόλ σε διαφορετικές πόλεις, θνησιμότητα, νοσηρότητα κτλ.
 - ▶ Συνήθως χρησιμοποιούνται δημογραφικά ή άλλα δεδομένα τα οποία συλλέγονται τακτικά (πχ δεδομένα απογραφής, νοσοκομείων κτλ)
 - ▶ Σύγκριση ομάδων στο χώρο και το χρόνο
 - ▶ Συχνά εξυπηρετούν και αιτιολογικούς σκοπούς



Μία οικολογική μελέτη



Οικολογικές μελέτες + και -

▶ +

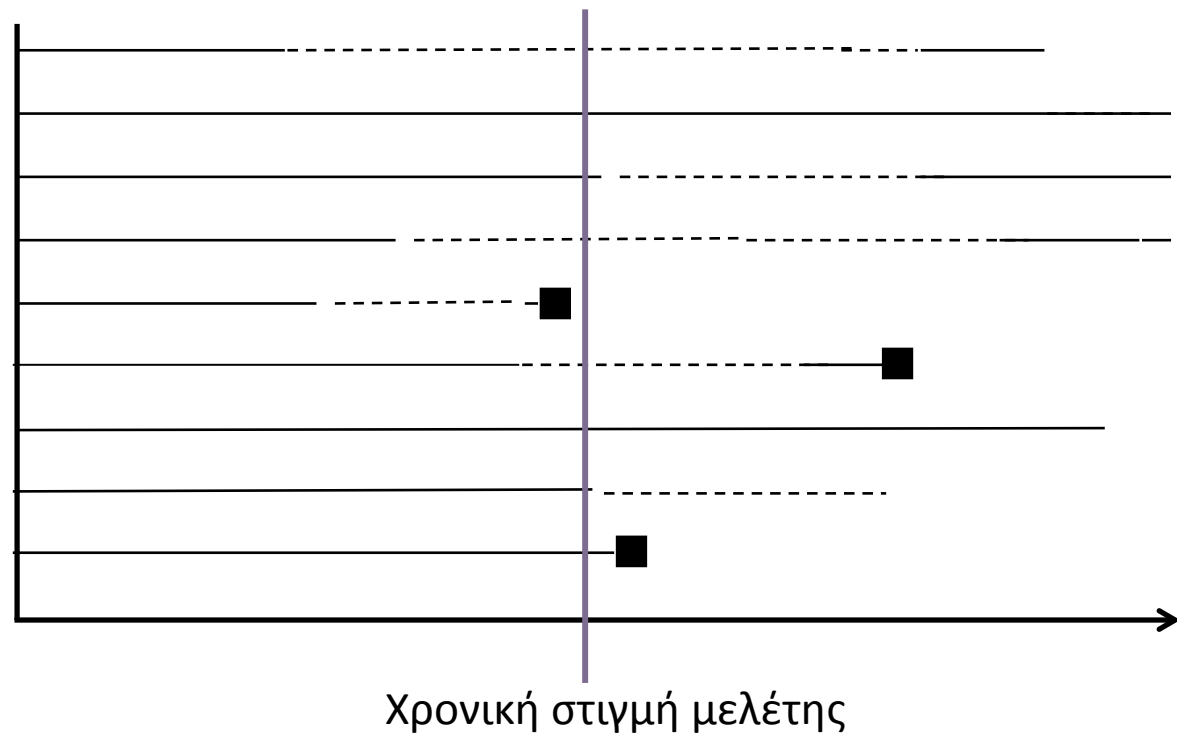
- ▶ Εύκολες και χαμηλού κόστους
- ▶ Πολλές φορές η συλλογή έκθεσης σε ατομικό επίπεδο είναι δύσκολη ή αδύνατη
- ▶ Αναφέρονται στη δημόσια υγεία του πληθυσμού

▶ -

- ▶ Οικολογική πλάνη (ecological fallacy): αδυναμία να αντιπροσωπεύουν ανάλογες σχέσεις σε ατομικό επίπεδο
- ▶ Αδυναμία υπολογισμού συγχυτικών παραγόντων
- ▶ Αξιοπιστία δεδομένων



Συγχρονικές μελέτες (επιπολασμού)- Cross sectional studies



- Υγιείς
- Νόσος
- Θάνατος

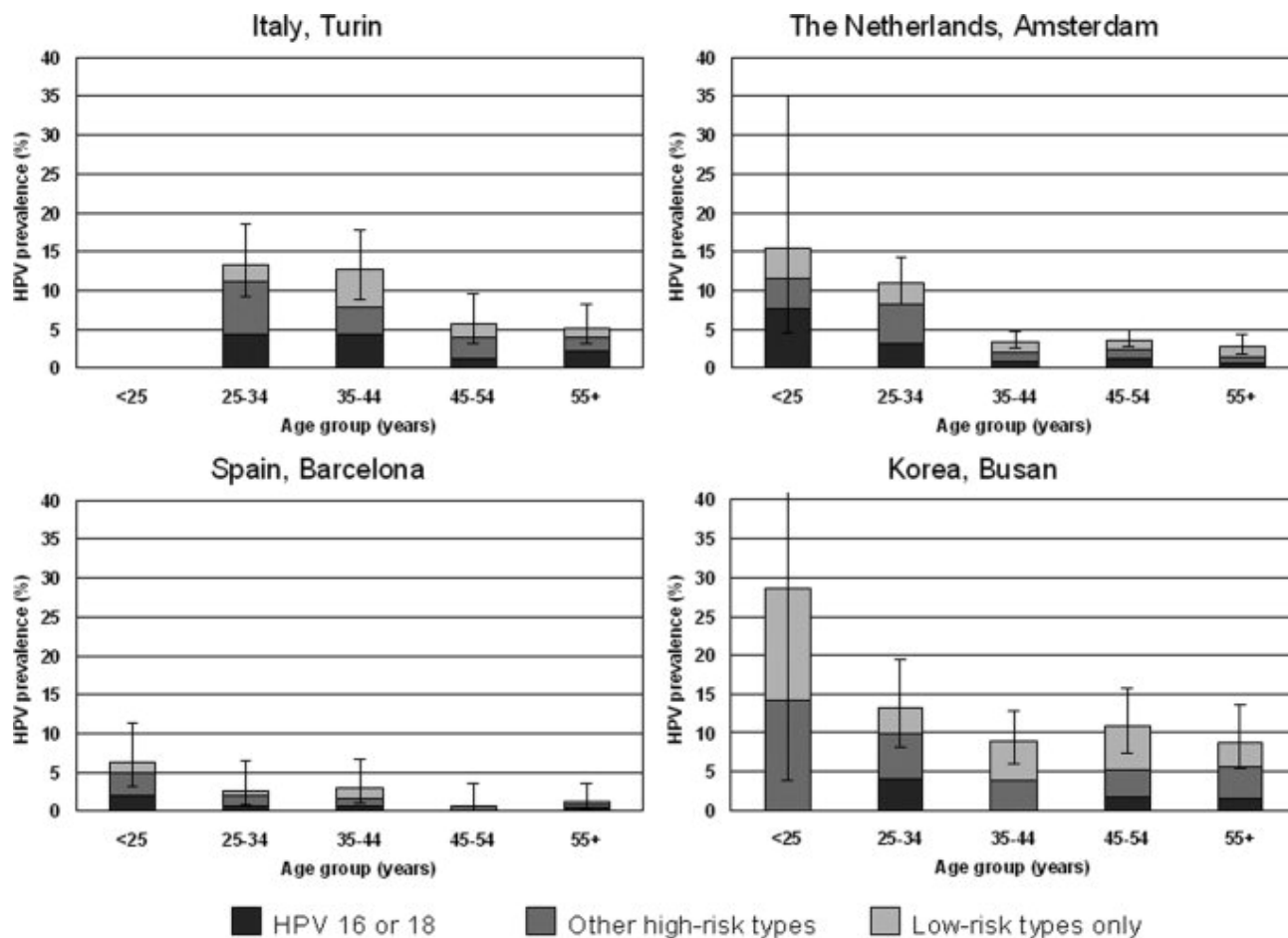
Συγχρονικές μελέτες

- ▶ Πληροφορία σε ατομικό επίπεδο
- ▶ Όλες οι μετρήσεις γίνονται άπαξ
- ▶ Ερωτήσεις μπορεί να αφορούν το παρελθόν
- ▶ Μετρούν επιπολασμό (νόσου, βιολογικών χαρακτηριστικών)
- ▶ Πρώτη ιδέα για περαιτέρω διερεύνηση αιτιολογικών υποθέσεων
- ▶ Ερευνητικός στόχος είναι συνήθως νοσήματα με μακρά φυσική πορεία και μακρά λανθάνουσα περίοδο



Συγχρονικές μελέτες

Franceschi S et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer. 2006;119:2677-84.



Συγχρονικές μελέτες + και -

▶ +

- ▶ Ευκολία και χαμηλό κόστος
- ▶ Δυνατότητα επιλογής δείγματος από τον γενικό πληθυσμό
- ▶ Χρήσιμες για διαρκείς εκθέσεις (γενετικοί πολυμορφισμοί)

▶ -

- ▶ Δεν υπάρχει δυνατότητα χρονικής ακολουθίας – πρόβλημα αιτιότητας
- ▶ Συστηματικό σφάλμα διάρκειας
 - ▶ Ο επιπολασμός είναι ανάλογος την διάρκειας της νόσου, μεγαλύτερη αντιπροσώπευση περιστατικών με μεγάλη διάρκεια νόσησης



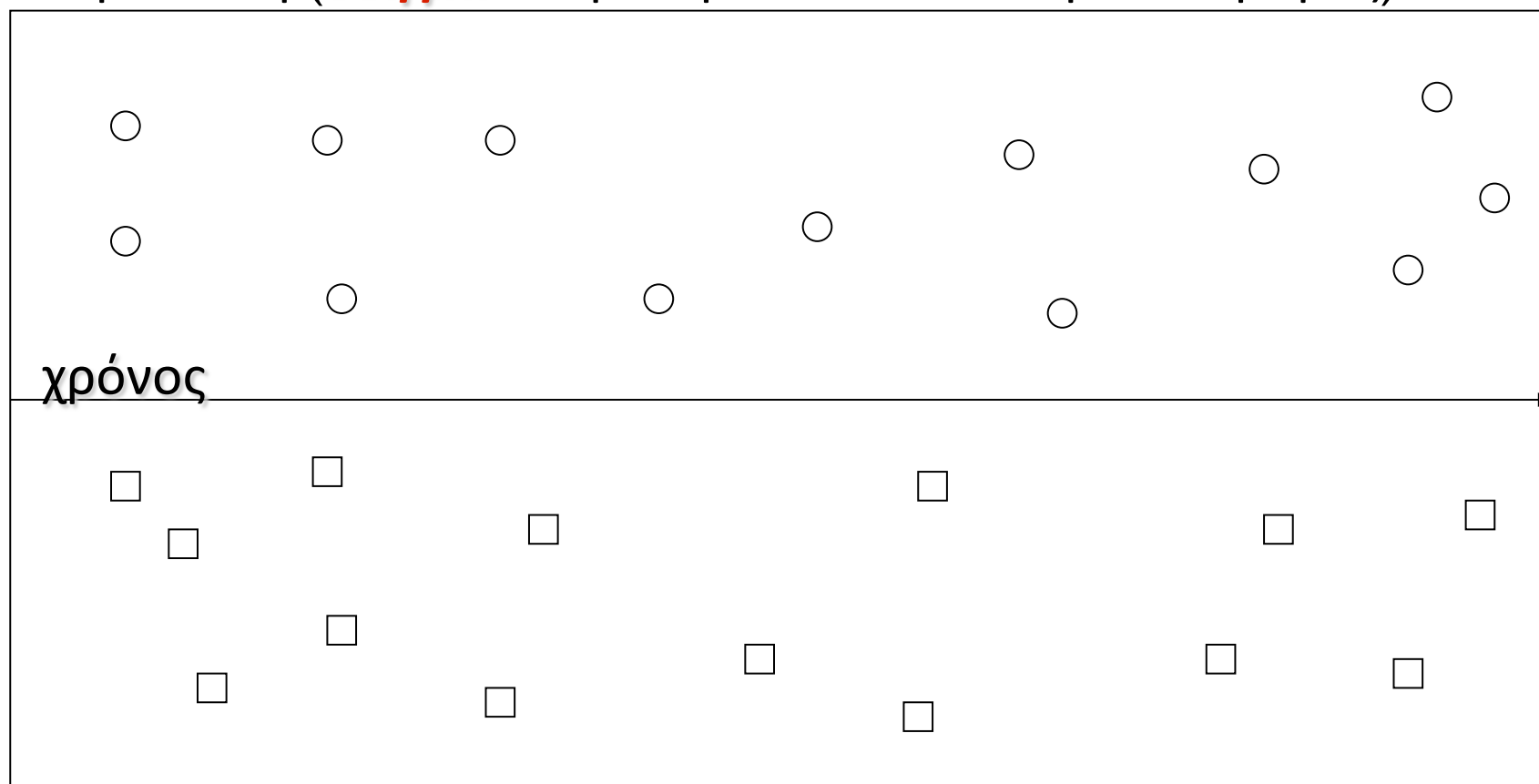
Μελέτες κοόρτης

- ▶ Ομάδα ατόμων που παρακολουθούνται στη διάρκεια του χρόνου
- ▶ Τα άτομα ταξινομούνται με βάση την έκθεση ή την μη-έκθεση σε κάποιο παράγοντα (ή το βαθμό έκθεσης) και παρακολουθούνται προκειμένου να εκτιμηθεί η συχνότητα επέλευσης της νόσου
- ▶ Έκθεση ιδανικά συμβαίνει τη στιγμή της έναρξης της μελέτης αλλά μπορεί να έχει συμβεί και στο παρελθόν
- ▶ Υπολογισμός επίπτωσης και σχετικού κινδύνου
- ▶ Ανοικτές και κλειστές μελέτες κοόρτης



Μελέτες κοόρτης

Μη έκθεση (**δείγμα** ατόμων με κανονικό σωματικό βάρος)



Εκθεση (**δείγμα** ατόμων που είναι υπέρβαρα)



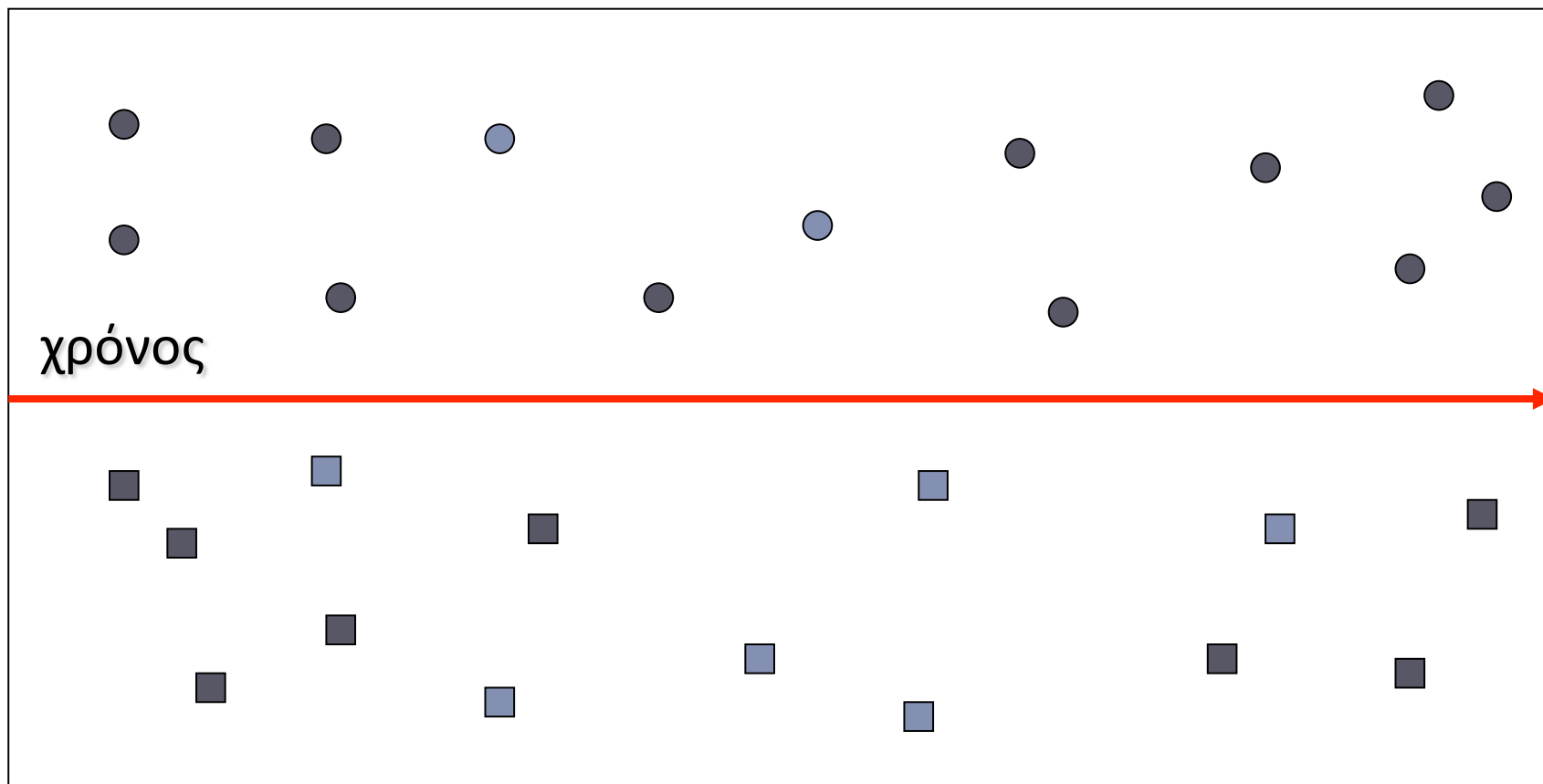
Μελέτες κοόρτης

Μη έκθεση

Διαβήτης τύπου 2+ ● ■

Διαβήτης τύπου 2- ● ■

χρόνος



Εκθεση

Προοπτική μελέτη κοόρτης

Εκθεση

Εναρξη μελέτης

Εναρξη νόσου



Εναρξη μελέτης

Εκθεση

Εναρξη νόσου



Αναδρομική μελέτη κοόρτης

Εκθεση

Εναρξη νόσου

Εναρξη μελέτης



Αναζήτηση
πληροφοριών
για ιστορικό
νόσησης και
έκθεσης

Χρόνος

Μελέτες κοόρτης + και -

▶ +

- ▶ Μπορούν να εξετάσουν πολλές νόσους και πολλές εκθέσεις
- ▶ Χρονική αλληλουχία αιτίας αποτελέσματος
- ▶ Μπορούν να μελετηθούν χρονικές διαστάσεις της συσχέτισης (π.χ. ανάλυση επιβίωσης)

▶ -

- ▶ Δεν είναι κατάλληλες για σπάνιες νόσους
- ▶ Η νόσος μπορεί να βρίσκεται σε λανθάνουσα περίοδο
- ▶ Υψηλό κόστος και χρονοβόρες
- ▶ Η επιλογή πληθυσμού της κοόρτης θέλει προσοχή



Μελέτες δείκτου-ελέγχου

- ▶ Επιλέγουν άτομα που έχουν τη νόσο και άτομα που δεν έχουν τη νόσο
- ▶ Επιλογή με βάση την έκβαση και όχι την έκθεση
- ▶ Αναδρομικές μελέτες



Μελέτες δείκτου-ελέγχου

(κανονικό
βάρος)

Διαβήτης τύπου 2+

χρόνος

(παχυσαρκία)

Ασθενείς



Μελέτες δείκτου-ελέγχου

(κανονικό
βάρος)

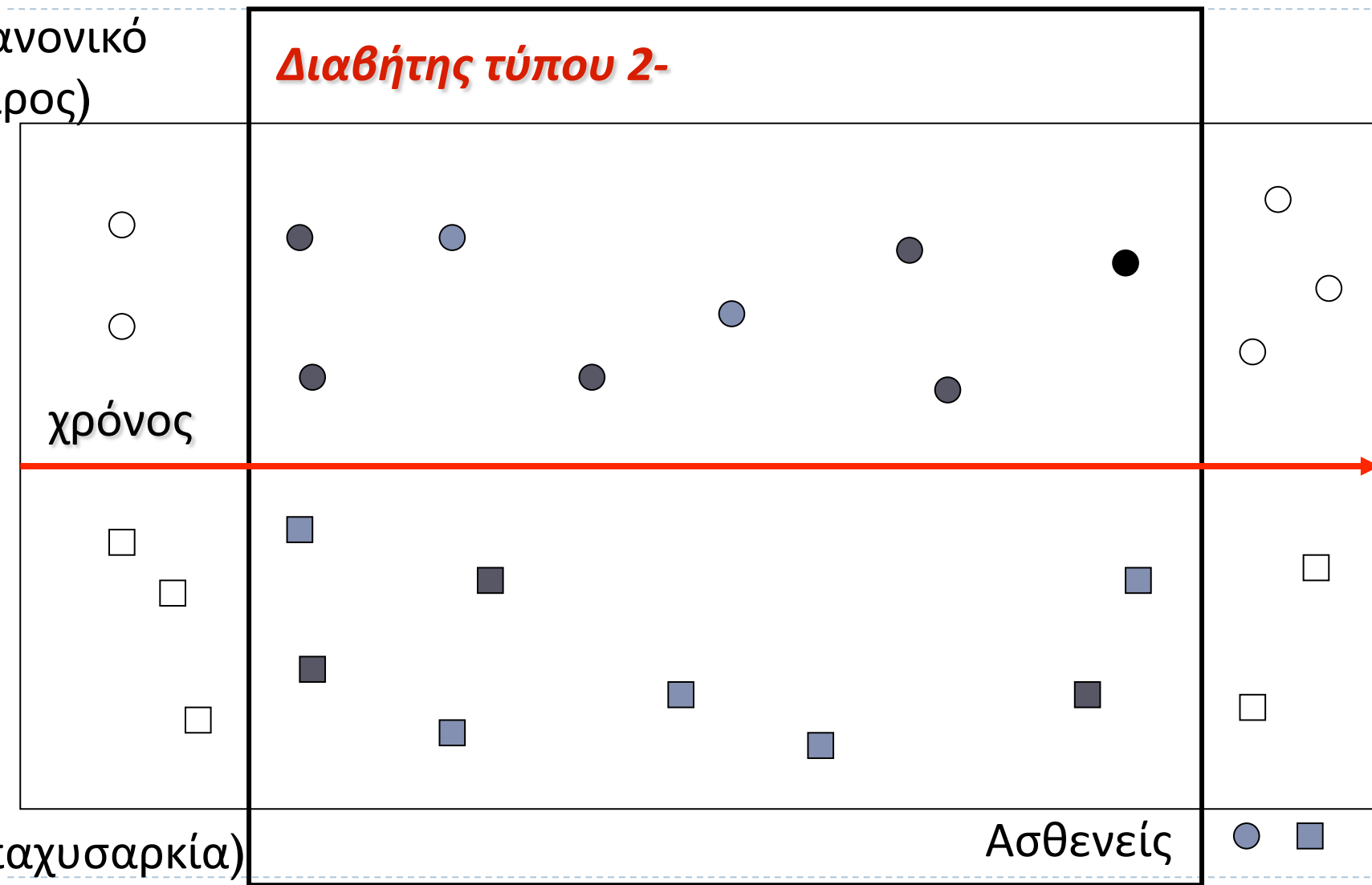
Διαβήτης τύπου 2-

χρόνος

Ασθενείς

Μάρτυρες

(παχυσαρκία)



Μελέτες δείκτου-ελέγχου

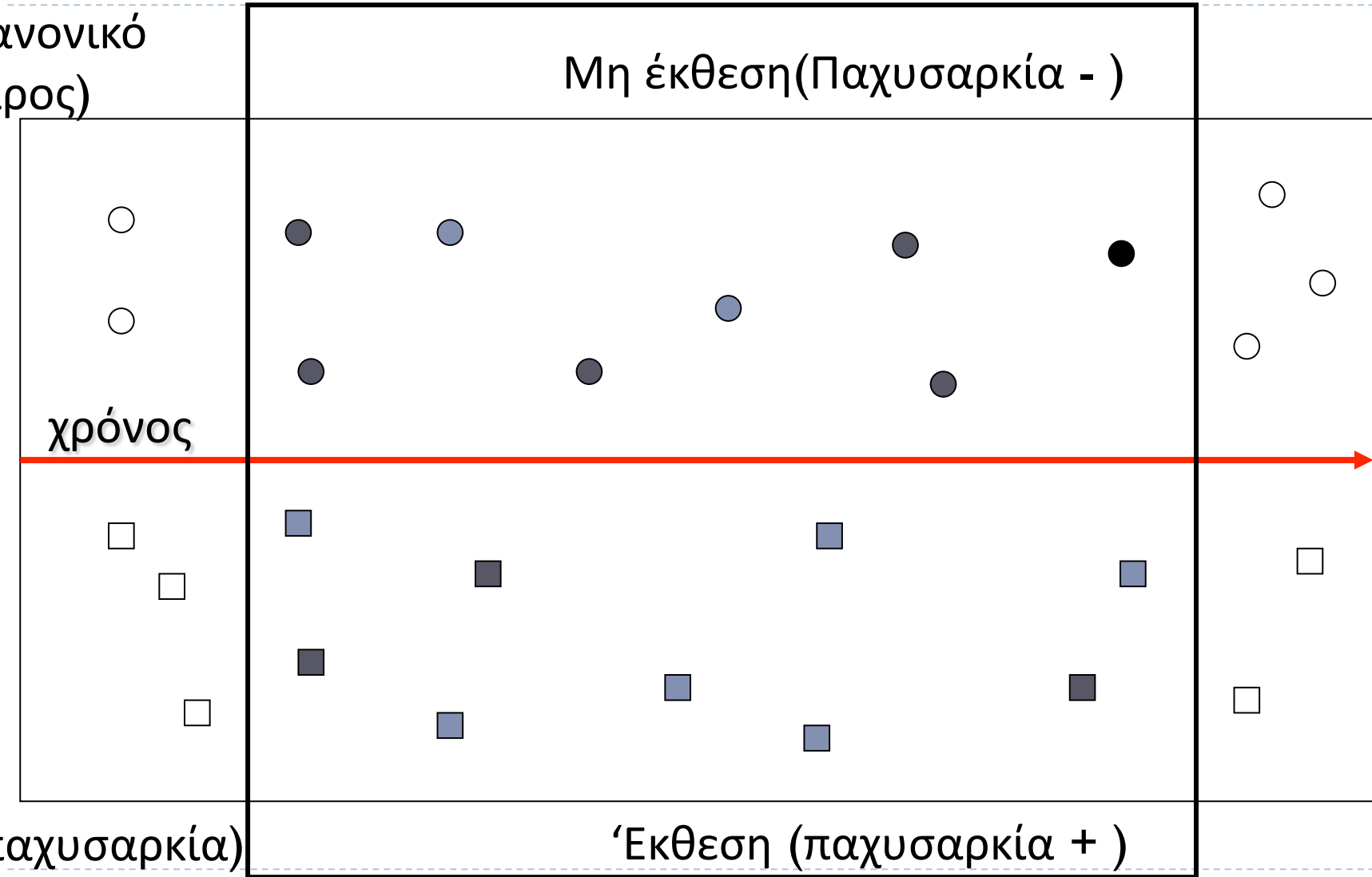
(κανονικό
βάρος)

Μη έκθεση(Παχυσαρκία -)

χρόνος

(παχυσαρκία)

Έκθεση (παχυσαρκία +)



Ομάδα ελέγχου

- ▶ Επιλογή της ομάδας ελέγχου είναι σημαντική
- ▶ Οι ομάδα δείκτη και η ομάδα ελέγχου πρέπει να έχει την ίδια *a priori* πιθανότητα έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα που εξετάζουμε
 - ▶ Γενικός πληθυσμός
 - ▶ Από νοσοκομείο
 - ▶ Από τη γειτονιά
 - ▶ Από την οικογένεια



Εξομοίωση (matching)

- ▶ Εξομοίωση χαρακτηριστικών όπως φύλο και ηλικία
 - ▶ Για χαρακτηριστικά που μπορούν να αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες
 - ▶ Ατομική εξομοίωση ή εξομοίωση με βάση τη συχνότητα
 - ▶ Εξομοίωση πολλών παραγόντων δημιουργεί προβλήματα
 - ▶ Ο παράγοντας που εξομοιώνεται δεν μπορεί να μελετηθεί
- ▶ Πολλές μελέτες δεν χρησιμοποιούν εξομοίωση
 - ▶ Συνυπολογισμός συγχυτικού παράγοντα στην ανάλυση



Μελέτες δείκτου-ελέγχου

▶ +

- ▶ Ευκολία, χαμηλό κόστος
- ▶ Αποτελεσματικές και πρακτικές για σπάνια νοσήματα

▶ -

- ▶ Αναδρομικός χαρακτήρας (recall bias)
- ▶ Επιλογή ομάδας ελέγχου δύσκολη
- ▶ Δεν μας δίνουν πληροφορία για την επίπτωση της νόσου



Παραλλαγές

- ▶ Nested case control studies
- ▶ Case cohort studies



Σχεδιασμός και σφάλματα ημιπειραματικών μελετών

- ▶ Καθε μελέτη έχει ιδιαιτερότητα ως προς τα χαρακτηριστικά έκβασης, πληθυσμού και συγχυτικών παραγόντων



Εκθεση

- ▶ Μέτρηση με μεγάλη ακρίβεια
- ▶ Σημασία μπορεί να έχει το είδος, ο χρόνος δράσης, ή διάρκεια, η ένταση
 - ▶ πχ πώς θα μετρούσατε το κάπνισμα?
- ▶ Η έκθεση μπορεί να αλλάξει κατά την περίοδο παρακολούθησης
 - ▶ Hawthorne effect
- ▶ Ευκολότερη μέτρηση σε αναδρομικές μελέτες
 - ▶ Συστηματικό σφάλμα ανάκλησης
- ▶ Μέτρηση κατά τον ίδιο τρόπο σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης



Επιλογή ομάδων

- ▶ **Μελέτες κοόρτης**
 - ▶ Επιλεγμένος ή γενικός πληθυσμός?
 - ▶ Φαινόμενο του υγιούς εργάτη
 - ▶ Ειδικές ομάδες πληθυσμού
- ▶ **Μελέτες δείκτη ελέγχου**
 - ▶ Επιλογή νέων περιστατικών στην ομάδα δείκτη
 - ▶ Μάρτυρες πρέπει να προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό με του ασθενείς



Έκβαση και συγχυτικοί παράγοντες

- ▶ Ακριβής ορισμός έκβασης **πριν** από τη μελέτη
- ▶ Τρόπος επιβεβαίωσης και διάγνωσης πρέπει να είναι ο ίδιος σε όλες τις ομάδες έκθεσης
 - ▶ Προσοχή στις αναδρομικές μελέτες
 - ▶ Loss of follow up
- ▶ Συγχυτικοί παράγοντες πρέπει να θεωρηθούν **πριν** αρχίσει η μελέτη
 - ▶ Εξομοίωση στις μελέτες δείκτου ελέγχου





Διαφορική δυσταξινόμηση

	Ασθενείς	Μάρτυρες	Σύνολο
Εκθεση	100	50	150
Μη έκθεση	50	50	100
	150	100	250

$$OR=ad/bc=2; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.3$$

Διαφορική δυσταξινόμηση: Υπερεκτίμηση της έκθεσης για 10 ασθενείς

	Ασθενείς	Μάρτυρες	
Εκθεση	110	50	160
Μη έκθεση	40	50	90
	150	100	250

$$OR=ad/bc=2.8; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.6$$



Μη-διαφορική δυσταξινόμηση

	Ασθενείς	Μάρτυρες	Σύνολο
Εκθεση	100	50	150
Μη έκθεση	50	50	100
	150	100	250

$$OR=ad/bc=2; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.3$$

Μη-διαφορική δυσταξινόμηση: υπερεκτίμηση της έκθεσης σε 10 ασθενείς και 10 μάρτυρες

	Ασθενείς	Μάρτυρες	
Εκθεση	110	60	160
Μη έκθεση	50	40	90
	150	100	250

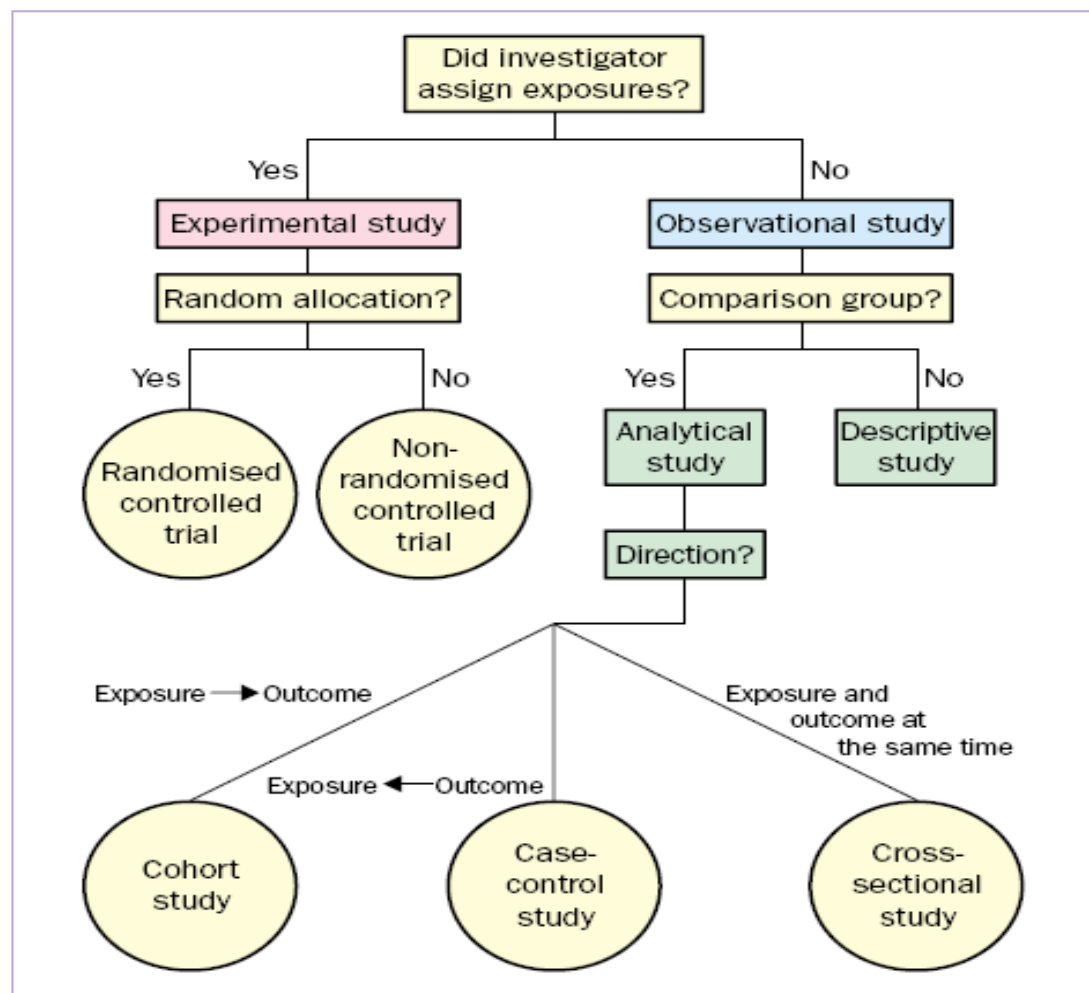
$$OR=ad/bc=1.8; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.3$$



-
- ▶ Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A; et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1450
 - ▶ Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE; et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1444



Μια συνολική εικόνα



Grimes &
Schulz, 2002

-
- ▶ ‘...a poor design cannot be salvaged by good statistics’

