Σχεδιασμοί επιδημιολογικών μελετών

Βαγγέλης Ευαγγέλου
Κώστας Τσιλίδης

Βιβλίο Ιωαννίδη: κεφ. 12-14
Βιβλίο Ahlbom: κεφ. 7

Πειραματικές και μη-πειραματικές μελέτες

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

Ιεράρχηση των τεκμηρίων στην ιατρική έρευνα

- Σποραδικές παρατηρήσεις (case report, case series)
- Περιγραφικές μελέτες (χωρίς συγκριτική ομάδα)
- Οικολογικές μελέτες
- Συγχρονικές μελέτες
- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων
- Μελέτες κοόρτης
- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Πειραματικές μελέτες

Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

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

Υπεροχή και ισοδυναμία

- ΤΚΔ ισοδυναμίας
  - Προσπαθεί να «αποδείξει» πως μια νέα θεραπεία, πρόληψη ή επέμβαση είναι εξίσου καλή όσο και κάποια παλαιότερη
- ΤΚΔ υπεροχής
  - Προσπαθεί να «αποδείξει» ότι μια νέα θεραπεία, πρόληψη ή επέμβαση είναι καλύτερη από αυτή της ομάδας ελέγχου

Φάσεις ΤΚΔ

- Μελέτες φάσης Ι
  - Χρησιμοποιούν μικρό αριθμό φυσιολογικών ατόμων ή ασθενών με σκοπό τη διαπίστωση της καλύτερης δοσολογίας, τρόπου χορήγησης και χρήσης ενός νέου φαρμάκου
- Μελέτες φάσης ΙΙ
  - Διερευνούν τη σχετική τοξικότητα και αποτελεσματικότητα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών απ’ότι οι μελέτες φάσης Ι

Φάσεις ΤΚΔ

- Μελέτες φάσης ΙΙΙ
  - Δοκιμές συγκριτικής αποτελεσματικότητας. Στοχεύουν στο να «αποδείξουν» την ανωτερότητα ή ισοδυναμία της εξεταζόμενης παρέμβασης ώστε να γίνει αποδεκτή η χρήση της σε μεγαλύτερους πληθυσμούς
- Μελέτες φάσης ΙV
  - Αποδοτικότητα και ασφάλεια μετά από την είσοδο ενός προιόντος στην αγορά με σκοπο α) να διασαφηνίσουν εάν η αποτελεσματικότητα που έχει παρατηρηθεί σε μελέτες φάσης Ι-ΙΙΙ 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 κλινικού ερωτήματος
- Ορισμός του πληθυσμού μελέτης
- Πολυκεντρικές δοκιμές και δοκιμές ενός κέντρου
- Τυχαιοποίηση
- Τυφλές δοκιμές κι 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
  - Τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (blocked)
  - Η μέθοδος του προκατειλημμένου νομίσματος
  - Play-the-winner

Παραδείγματα ΤΚΔ

- Physicians' Health Study
  - Κύρια έκβαση: Καρδιαγγεικά
  - Έκθεση: ασπιρίνη, βιταμίνες Ε, C
  - 22000 γιατροί τυχαιοποιήθηκαν στην πρώτη φάση
- Women's Health Initiative
  - Εκβάσεις: Καρδιαγγειακά, καρκίνος, οστεοπόρωση
  - Έκθεση: μετεμμηνοπαυσιακές ορμόνες, δίαιτα, βιταμίνη D
  - κόστος $625K

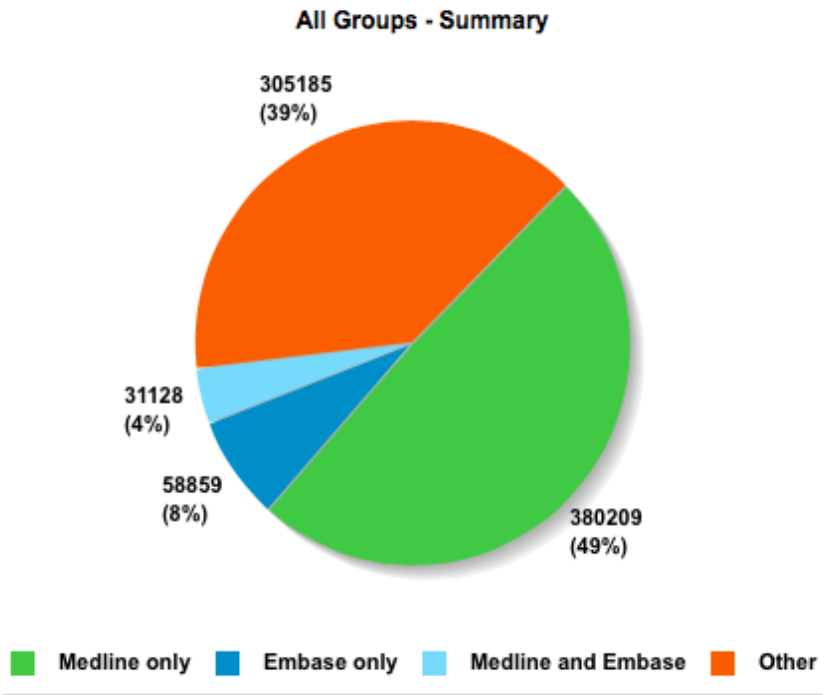
Πηγές αναζήτησης

The Cochrane Collaboration

Trusted evidence. Informed decisions. Better health.

Cochrane Register of Studies

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)



Πηγές αναζήτησης ΤΚΔ

ClinicalTrials.gov

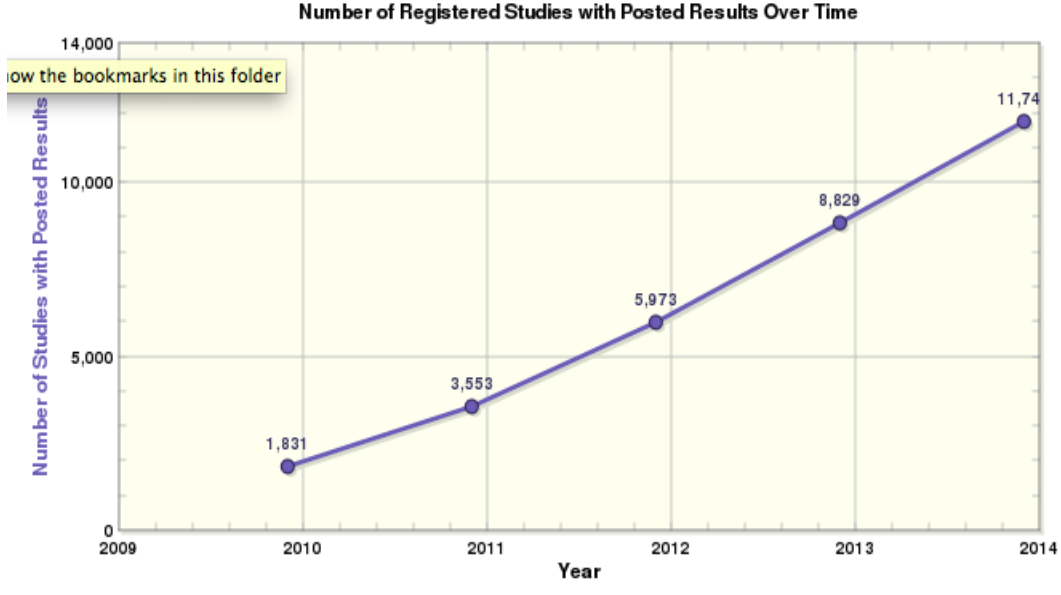
A service of the U.S. National Institutes of Health

ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Learn more about clinical studies and about this site, including relevant history, policies, and laws.

Locations of Recruiting Studies

Non-U.S. Only (51%)
U.S. Only (43%)
Both U.S. & Non-U.S. (6%)

Total N = 32,460 studies
Data as of April 08, 2014



Ημιπειραματικές μελέτες

Μελέτες κοόρτης

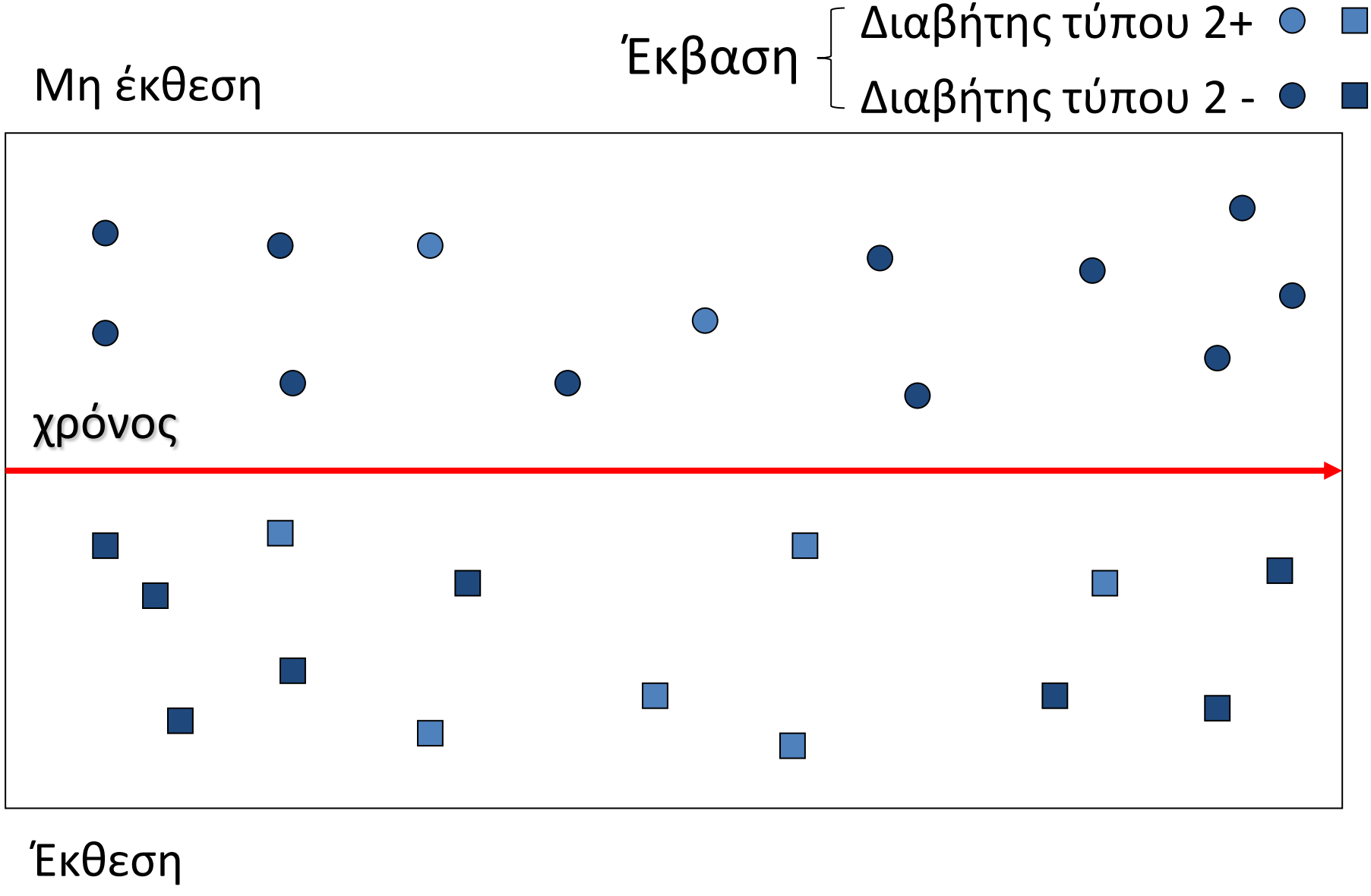
- Ομάδα ατόμων που παρακολουθούνται στη διάρκεια του χρόνου
- Τα άτομα ταξινομούνται με βάση την έκθεση ή την μη-έκθεση σε κάποιο παράγοντα (ή το βαθμό έκθεσης) και παρακολουθούνται προκειμένου να εκτιμηθεί η συχνότητα επέλευσης της νόσου
- ‘Εκθεση ιδανικά συμβαίνει τη στιγμή της έναρξης της μελέτης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

Μελέτες κοόρτης

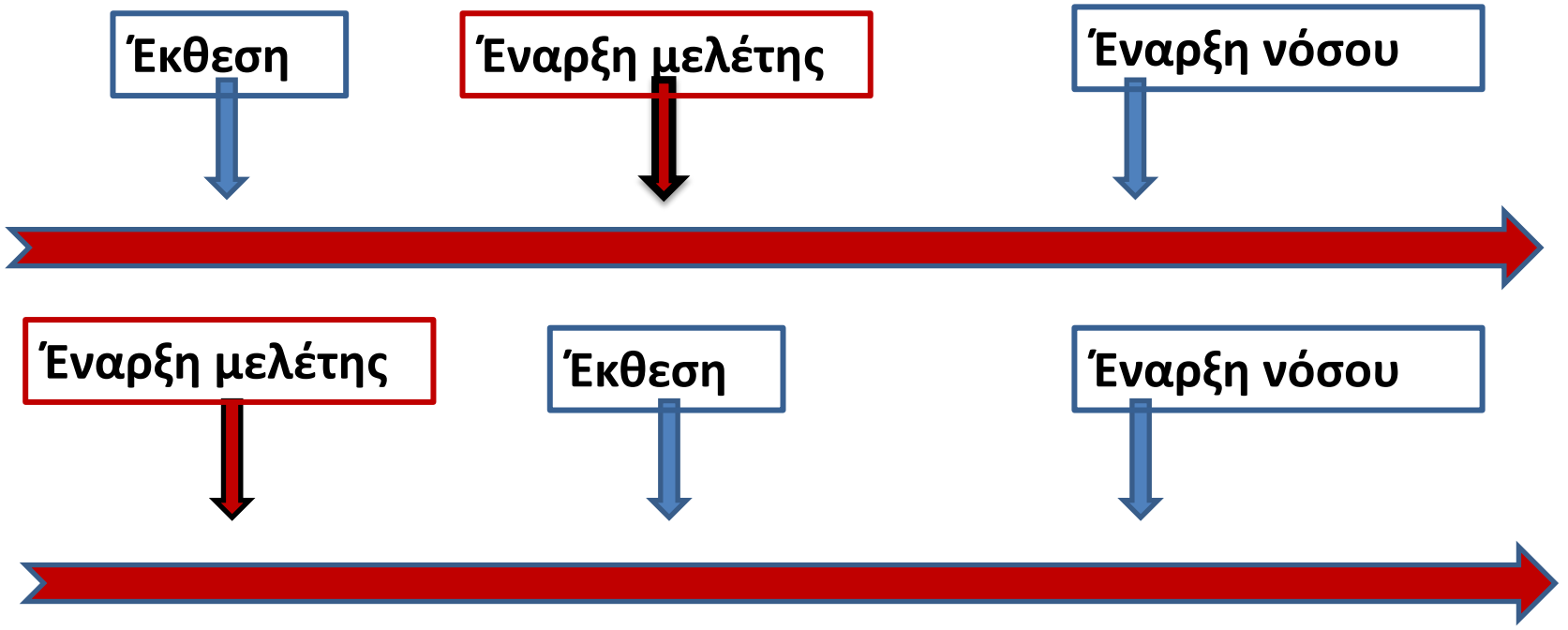
Μη έκθεση (***δείγμα*** ατόμων με κανονικό σωματικό βάρος)

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

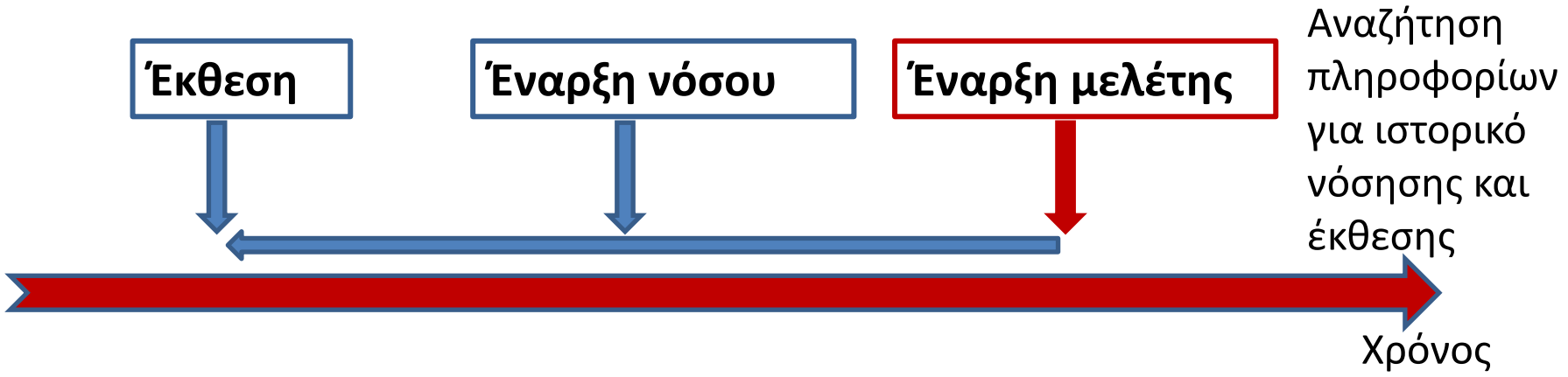
Μελέτες κοόρτης



Προοπτική μελέτη κοόρτης



Αναδρομική μελέτη κοόρτης



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 φάση
  - Υψηλό κόστος και χρονοβόρες

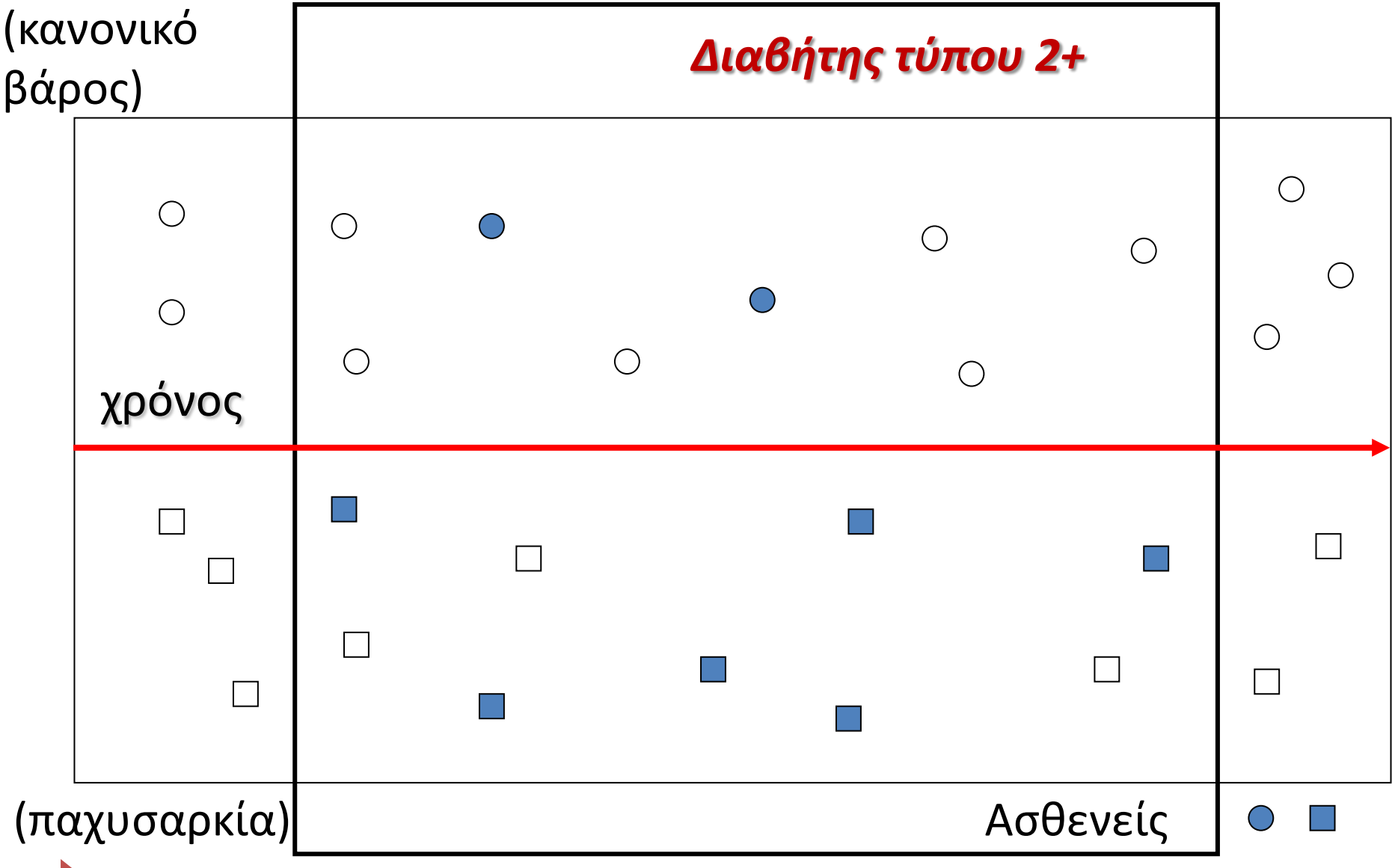
Παραδείγματα μεγάλων κοορτών

- Nurses' Health Study
  - 238000 nurses
  - Εκβάσεις: καρκίνος και καρδιαγγεικά
- Framingham Heart study
  - Κύρια έκβαση: Καρδιαγγειακά νοσήματα
  - ~5000 συμμετέχοντες στην πρώτη φάση

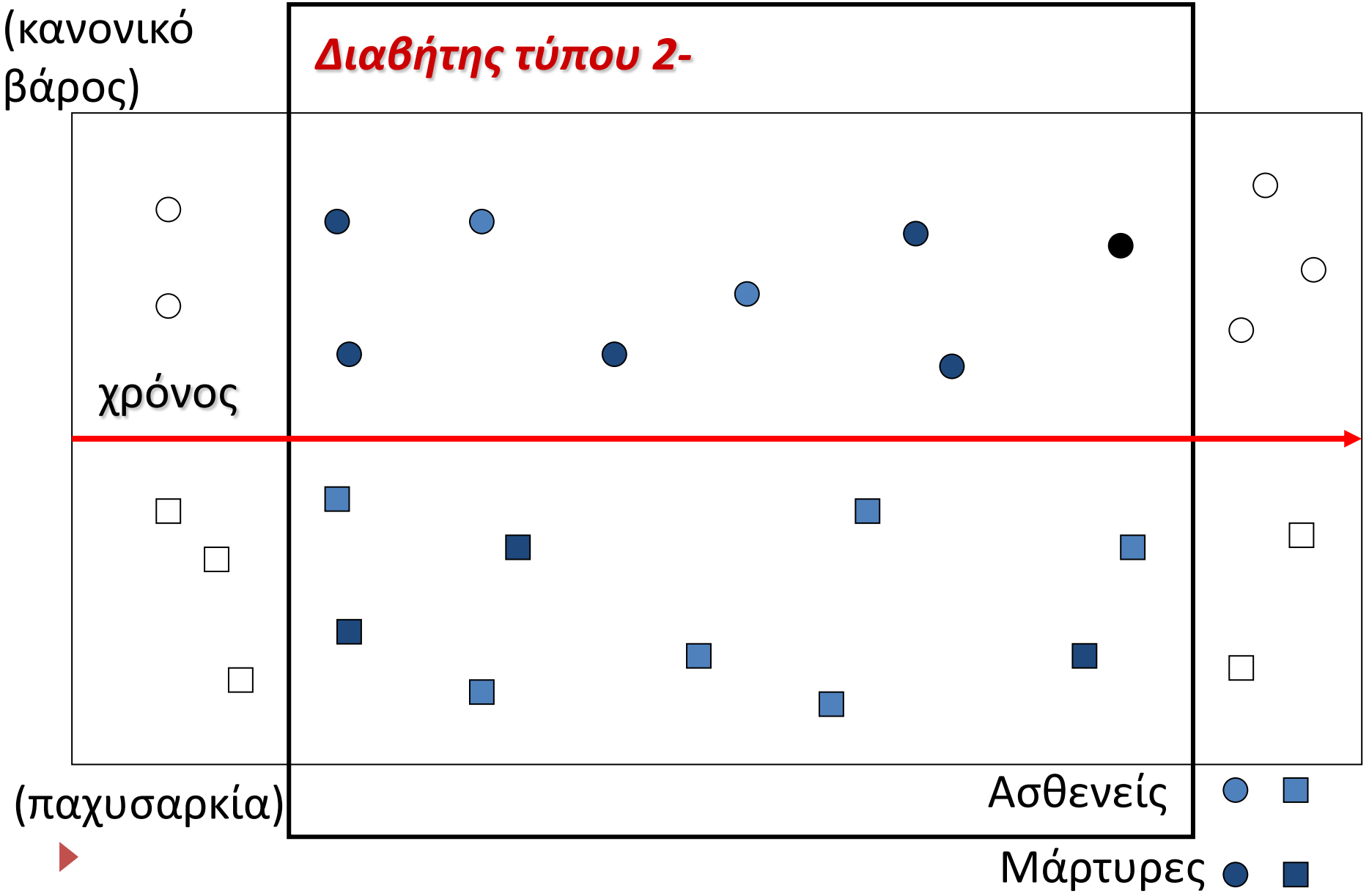
Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- 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 ασθενών-μαρτύρων



Μελέτες ασθενών-μαρτύρων



Ομάδα ελέγχου (μάρτυρες)

- Επιλογή της ομάδας ελέγχου είναι σημαντική
- Η ομάδα των ασθενών και η ομάδα των μαρτύρων πρέπει να έχει την ίδια *a priori* πιθανότητα έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα που εξετάζουμε (να προέρχονται από τον ίδιο υποκείμενο πληθυσμό)
  - Γενικός πληθυσμός
  - Από νοσοκομείο
  - Από τη γειτονιά
  - Από την οικογένεια

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- +
  - Ευκολία, χαμηλό κόστος
  - Αποτελεσματικές και πρακτικές για σπάνια νοσήματα
- -
  - Αναδρομικός χαρακτήρας (recall bias)
  - Δύσκολη επιλογή ομάδας ελέγχου
  - Δεν μας δίνουν πληροφορία για την επίπτωση της νόσου
  - Περισσότερες πιθανότητες για συστηματικά σφάλματα από τις κοόρτες

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
- Πιο επιρρεπής σε σφάλματα μέτρηση σε αναδρομικές μελέτες
  - Συστηματικό σφαλμα ανάκλησης
- Μέτρηση κατά τον ίδιο τρόπο σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης

Επιλογή ομάδων

- Μελέτες κοόρτης
  - Επιλεγμένος ή γενικός πληθυσμός?
  - Φαινόμενο του υγιούς εργάτη
- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων
  - Επιλογή νέων περιστατικών στην ομάδα των ασθενών
  - Μάρτυρες πρέπει να προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό με τους ασθενείς

Έκβαση και συγχυτικοί παράγοντες

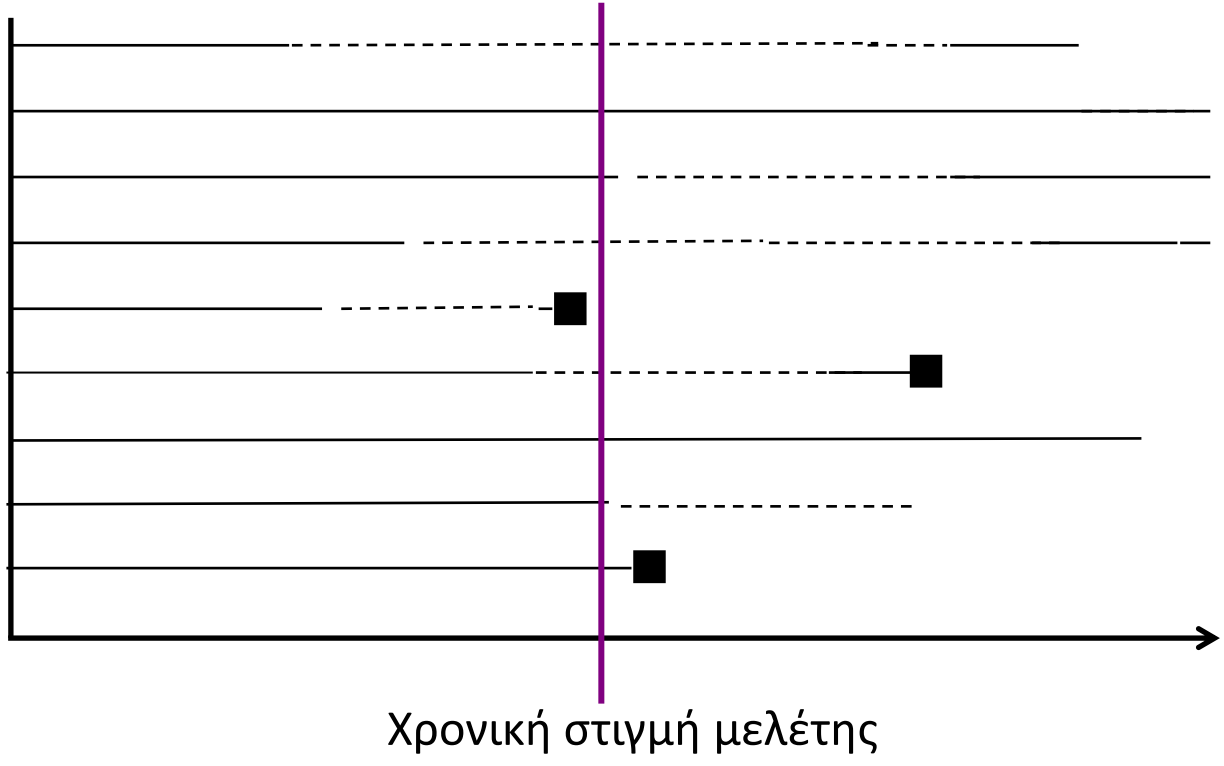
- Ακριβής ορισμός έκβασης **πριν** από τη μελέτη
- Τρόπος επιβεβαίωσης και διάγνωσης πρέπει να είναι ο ίδιος σε όλες τις ομάδες έκθεσης
  - Προσοχή στις αναδρομικες μελέτες
  - Loss of follow up στις κοόρτες
- Συγχυτικοί παράγοντες πρέπει να θεωρηθούν **πριν** αρχίσει η μελέτη
  - Εξομοίωση στις μελέτες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

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

Μη-πειραματικές μελέτες

Συγχρονικές μελέτες (επιπολασμού)- Cross-sectional studies



Υγιείς

Νόσος

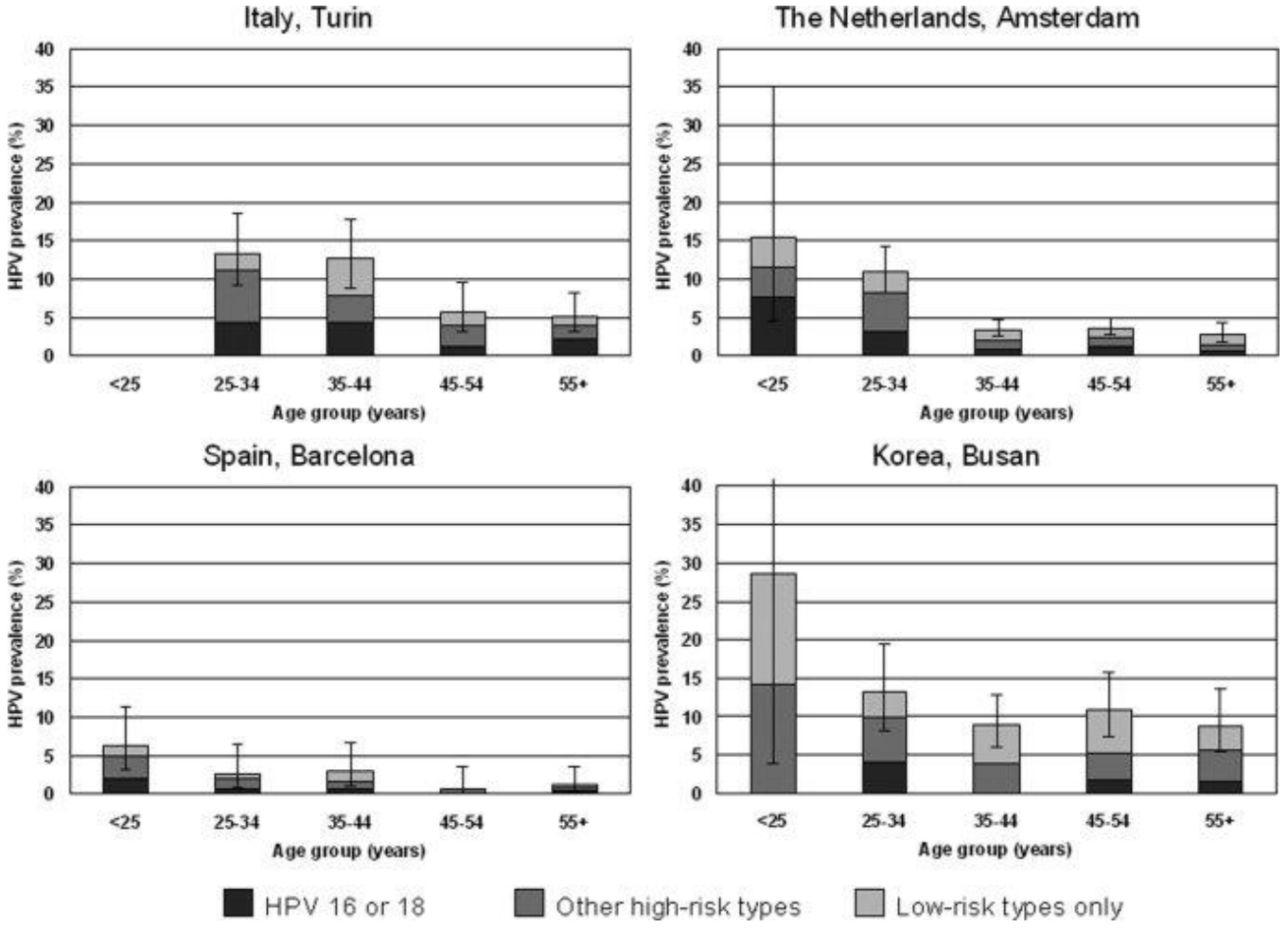
Θάνατος

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

ANDROLOGY

ISSN: 2047-2919

ANDROLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Correspondence:
Konstantinos K. Tsilidis, Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina School of Medicine, Stavros Niarchos Av., Ioannina 45110, Greece. E-mail: ktsilidi@cc.uoi.gr

Keywords:
C-reactive protein, cross-sectional study, estradiol, testosterone, white blood cell

Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men

[1]K. K. Tsilidis, [2]S. Rohrmann, [3]K. A. McGlynn, [3]S. J. Nyante, [4]D. S. Lopez, [5]G. Bradwin, [6]M. Feinleib, [6]C. E. Joshu, [7,8]N. Kanarek, [7,8,9,10]W. G. Nelson, [6,11]E. Selvin and [6,7,9,11]E. A. Platz

SUMMARY

Sex steroid hormones and inflammatory biomarkers are both associated with the development and progression of chronic diseases, but their interrelationship is relatively uncharacterized. We examined the association of sex hormones and sex hormone-binding globulin (SHBG) with biomarkers of inflammation, C-reactive protein (CRP) and white blood cell (WBC) count. The study included data from 809 adult men in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. Geometric means and 95% confidence intervals were estimated separately for CRP and WBC concentrations by sex steroid hormones and SHBG using weighted linear regression models. Higher concentrations of total (slope per one quintile in concentration, −0.18; *p*-trend, 0.001) and calculated free (slope, −0.13; *p*-trend, 0.03) testosterone were statistically significantly associated with lower concentrations of CRP, but not with WBC count. Men in the bottom quintile of total testosterone (≤3.3 ng/mL), who might be considered to have clinically low testosterone, were more likely to have elevated CRP (≥3 mg/L) compared with men in the top four quintiles (OR, 1.61; 95% CI, 1.00–2.61). Total and calculated free estradiol (E2) were positively associated with both CRP (Total E2: slope, 0.14; *p*-trend, <0.001; Free E2: slope, 0.15; *p*-trend, <0.001) and WBC (Total E2: slope, 0.02; *p*-trend, 0.08; Free E2: slope, 0.02; *p*-trend, 0.02) concentrations. SHBG concentrations were inversely associated with WBC count (slope, −0.03; *p*-trend, 0.04), but not with CRP. These cross-sectional findings are consistent with the hypothesis that higher androgen and lower oestrogen concentrations may have an anti-inflammatory

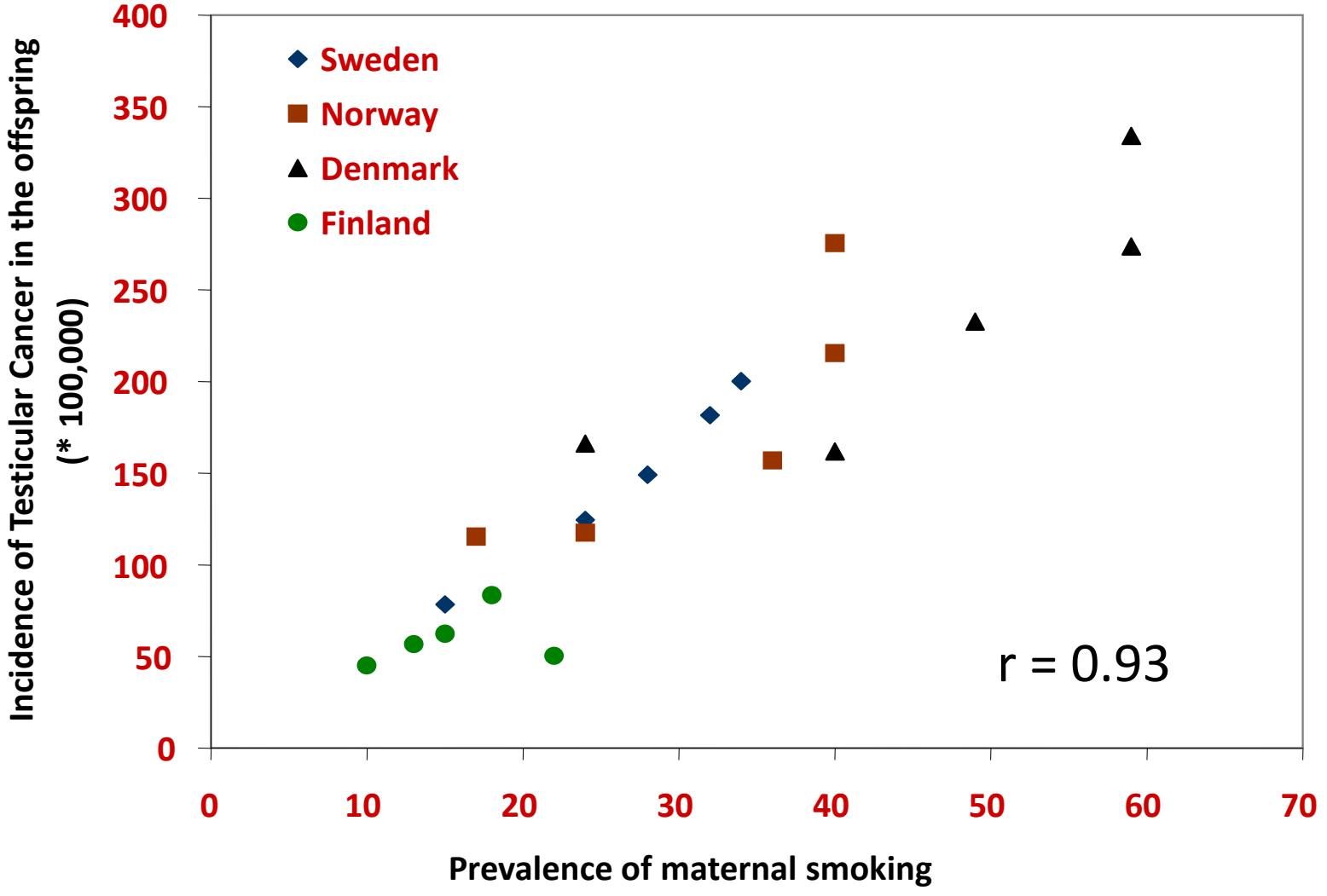
Συγχρονικές μελέτες + και -

- +
  - 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 είνα ανάλογος της διάρκειας της νόσου, μεγαλύτερη αντιπροσώπευση περιστατικών με μεγάλη διάρκεια νόσησης

Οικολογικές μελέτες

- Αναφέρονται σε πληθυσμούς
  - ΄Εκθεση και νόσος αναφέρονται σε πληθυσμούς και όχι σε άτομα
- Ο πληθυσμός είναι η μονάδα παρατήρησης
  - Επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης σε Ευρωπαικές 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

Μία οικολογική μελέτη

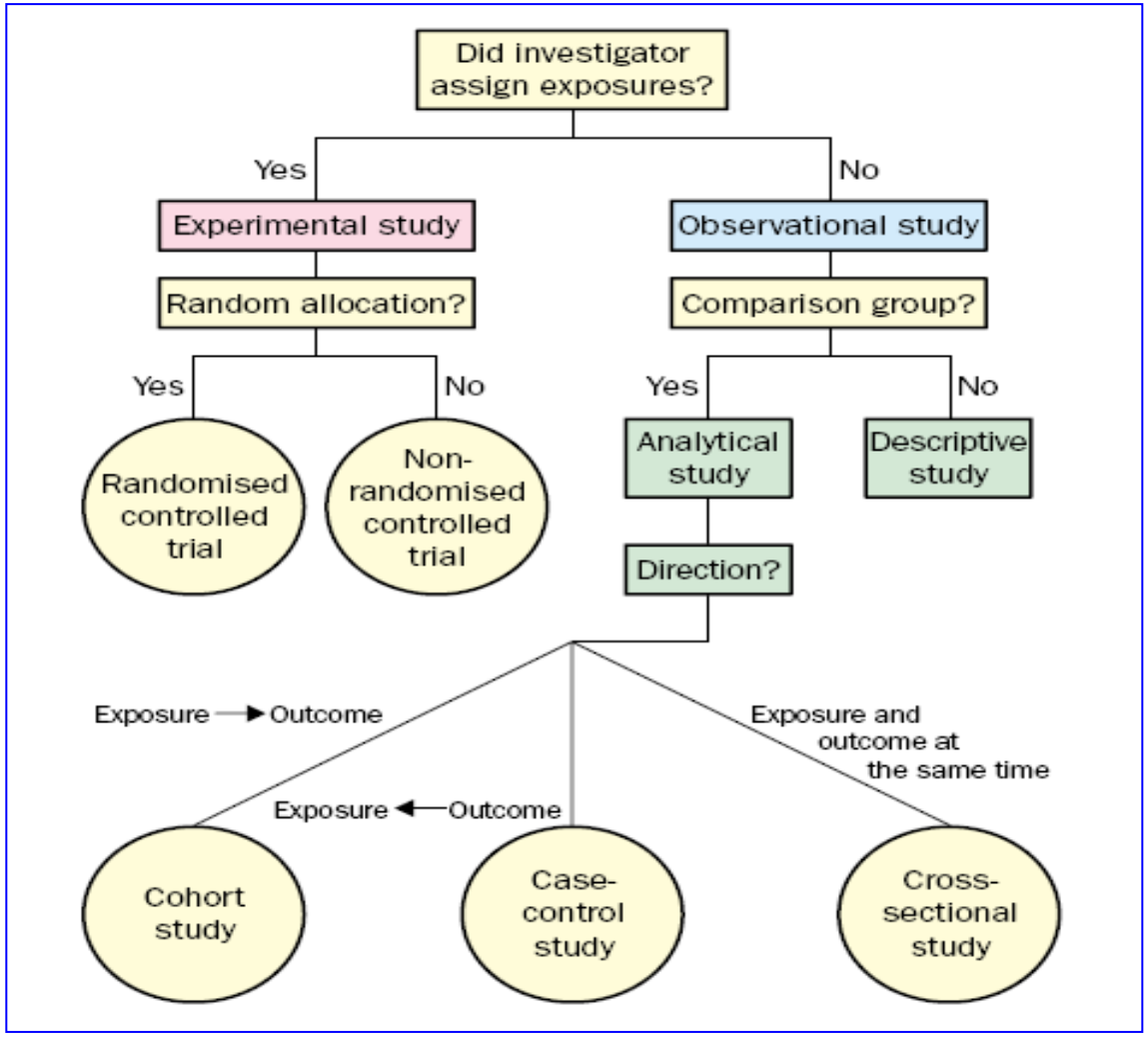


Pettersson A, et al. Int J Cancer 2004;109:941-44

Οικολογικές μελέτες + και -

- +
  - Εύκολες και χαμηλού κόστους
  - Πολλές φορές η συλλογή έκθεσης σε ατομικό επίπεδο είναι δύσκολη ή αδύνατη
- -
  - Οικολογική πλάνη (ecological fallacy): αδυναμία να αντιπροσωπεύουν ανάλογες σχέσεις σε ατομικό επίπεδο
  - Αδυναμία υπολογισμού συγχυτικών παραγόντων
  - Αδυναμία αιτιακής σύνδεσης έκθεσης-έκβασης

Μια συνολική εικόνα



Grimes & Schulz, 2002

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