



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Διδάσκουσα: Πρίσκα Ευαγγελία- Ελένη

Διάλεξη 5<sup>η</sup>

Ακαδ. έτος 2020-2021 (εαρινό εξάμηνο)



# Επιδημιολογικές Μελέτες

# Πειραματικές μελέτες

- ▶ «Σε εκλιπαρώ να θέσεις σε δοκιμασία τους υπηρέτες σου για δέκα μέρες και άφησε τους να μας δώσουν όσπρια να φάμε και νερό να πιούμε. Έπειτα να εξετάσεις από πριν τις όψεις μας και τις όψεις των παιδιών που τρώνε από το μερίδιο της τροφής (κρέατος ) του Βασιλιά και όπως επιθυμείς να συμπεριφερθείς στους υπηρέτες σου. Έτσι έδωσε την συγκατάθεσή του για αυτή τη δοκιμή και τους δοκίμασε για δέκα ημέρες. Και στο τέλος των δέκα ημερών οι όψεις τους φάνηκαν καλύτερες σε σχέση με τις όψεις των παιδιών που έφαγαν από το μερίδιο τροφής (κρέατος) του Βασιλιά».

Προφήτης Δανιήλ. Παλαιά Διαθήκη, Κεφ. Α,  
Εδάφιο 12-15.

# Διάκριση επιδημιολογικών μελετών

- ▶ Περιγραφικές
- ▶ Αναλυτικές

# Αναλυτικές

## Δύο βασικές ομάδες Αναλυτικών Επιδημιολογικών Μελετών

### Μελέτες Παρατήρησης

- ▶ Μελέτη πασχόντων και μαρτύρων (Αναδρομική)
- ▶ Προοπτική μελέτη σειράς
- ▶ Αναδρομική μελέτη σειράς

### Πειραματικές Μελέτες

- ▶ Πριν και μετά με μάρτυρες
- ▶ Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
- ▶ Κλινικές δοκιμές κοινότητας

# Κλινικές δοκιμές

- ▶ Πειραματική μελέτη παρέμβασης.
- ▶ Συνήθως σε ασθενείς εθελοντές προκειμένου να επιλυθεί ένα ερευνητικό ερώτημα.

# Πότε γίνονται οι κλινικές δοκιμές

- ▶ Όταν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από εργαστηριακές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα.
- ▶ Υπερτερούν σε σχέση με τις μελέτες παρατήρησης.
- ▶ Μείωση συστηματικών σφαλμάτων.
- ▶ Μεγαλύτερη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

# Τύποι κλινικών δοκιμών

- ▶ Θεραπευτικές
- ▶ Πρόληψης
- ▶ Διαγνωστικές
- ▶ Screening
- ▶ Ποιότητας ζωής



# Θεραπευτικές μελέτες

- ▶ Νέα φάρμακα
- ▶ Συνδυασμοί φαρμάκων
- ▶ Νέες χειρουργικές τεχνικές
- ▶ Νέες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές

# Μελέτες Πρόληψης

Στόχος, η πρόληψη των νόσων και της υποτροπής τους με χρήση:

- ▶ Φαρμάκων
- ▶ Εμβολίων
- ▶ Βιταμινών
- ▶ Ιχνοστοιχείων
- ▶ Αλλαγής τρόπου ζωής

# Διαγνωστικές Μελέτες

- ▶ Νέες εργαστηριακές δοκιμασίες για την διάγνωση νόσου
- ▶ Αλγόριθμοι διάγνωσης

# Μελέτες Screening

- ▶ Εντόπιση ασθένειας σε πρώιμο στάδιο
- ▶ Προσυμπτωματικός έλεγχος

# Μελέτες Ποιότητας ζωής

- ▶ Εκτίμηση της ποιότητας ζωής π.χ. σε χρόνια πάσχοντες.
- ▶ Διερεύνηση τρόπων βελτίωσης της ποιότητας ζωής.

# Φάσεις κλινικών δοκιμών

- ▶ Φάση I
- ▶ Φάση II
- ▶ Φάση III
- ▶ Φάση IV

# Φάση I

- ▶ Πρώτη εφαρμογή της μεθόδου σε περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων (20-80 άτομα).
- ▶ Εκτίμηση ασφάλειας.
- ▶ Καθορισμός εύρους θεραπευτικής δόσης.
- ▶ Διόρθωση παρενεργειών.

## Φάση II

- ▶ Εφαρμογή σε μεγαλύτερη ομάδα ανθρώπων (100-300 άτομα).

Στόχος, η περαιτέρω εκτίμηση:

- ▶ Ασφάλειας
- ▶ Αποτελεσματικότητας



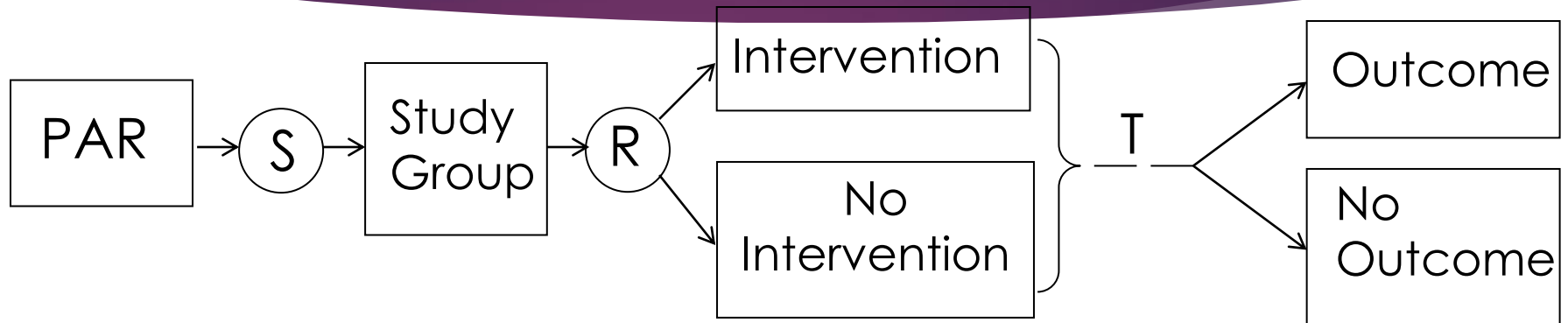
## Φάση III

- ▶ Εφαρμογή σε 1000-3000 άτομα.
- ▶ Επιβεβαίωση αποτελεσματικότητας.
- ▶ Καταγραφή παρενεργειών.
- ▶ Σύγκριση με υπάρχουσες θεραπείες.

# Φάση IV

- ▶ “Post- marketing studies”
- ▶ Κίνδυνοι
- ▶ Οφέλη
- ▶ Βέλτιστη χρήση

# Κλινική δοκιμή



PAR = Population at Risk = Πληθυσμός σε Κίνδυνο

S = Sampling design = Δειγματοληψία

R = Randomize intervention = Τυχαιοποιημένη Παρέμβαση

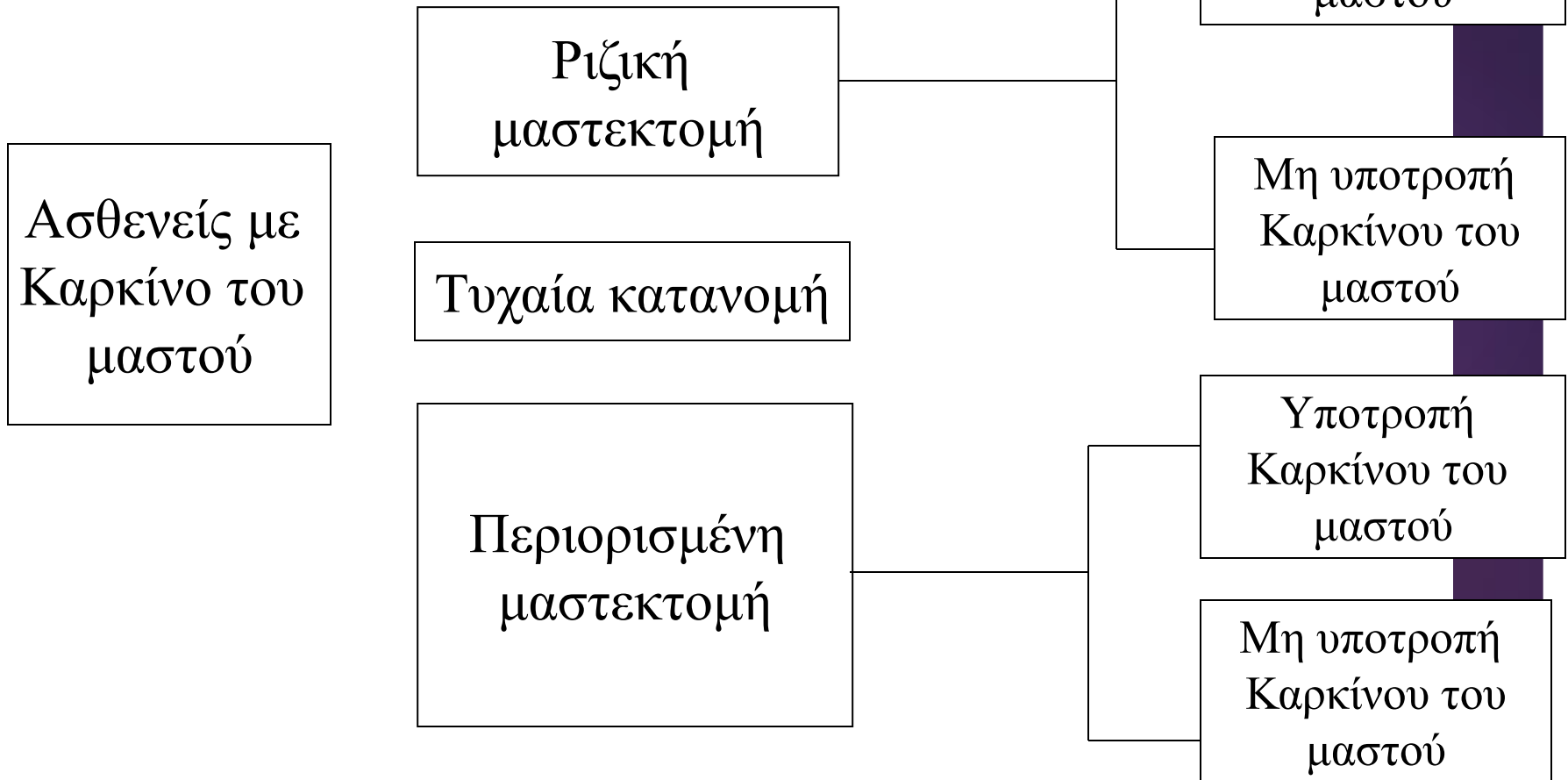
T = Elapsed time = Χρόνος μέχρι την Έκβαση

# Σημαντικά στοιχεία της μελέτης

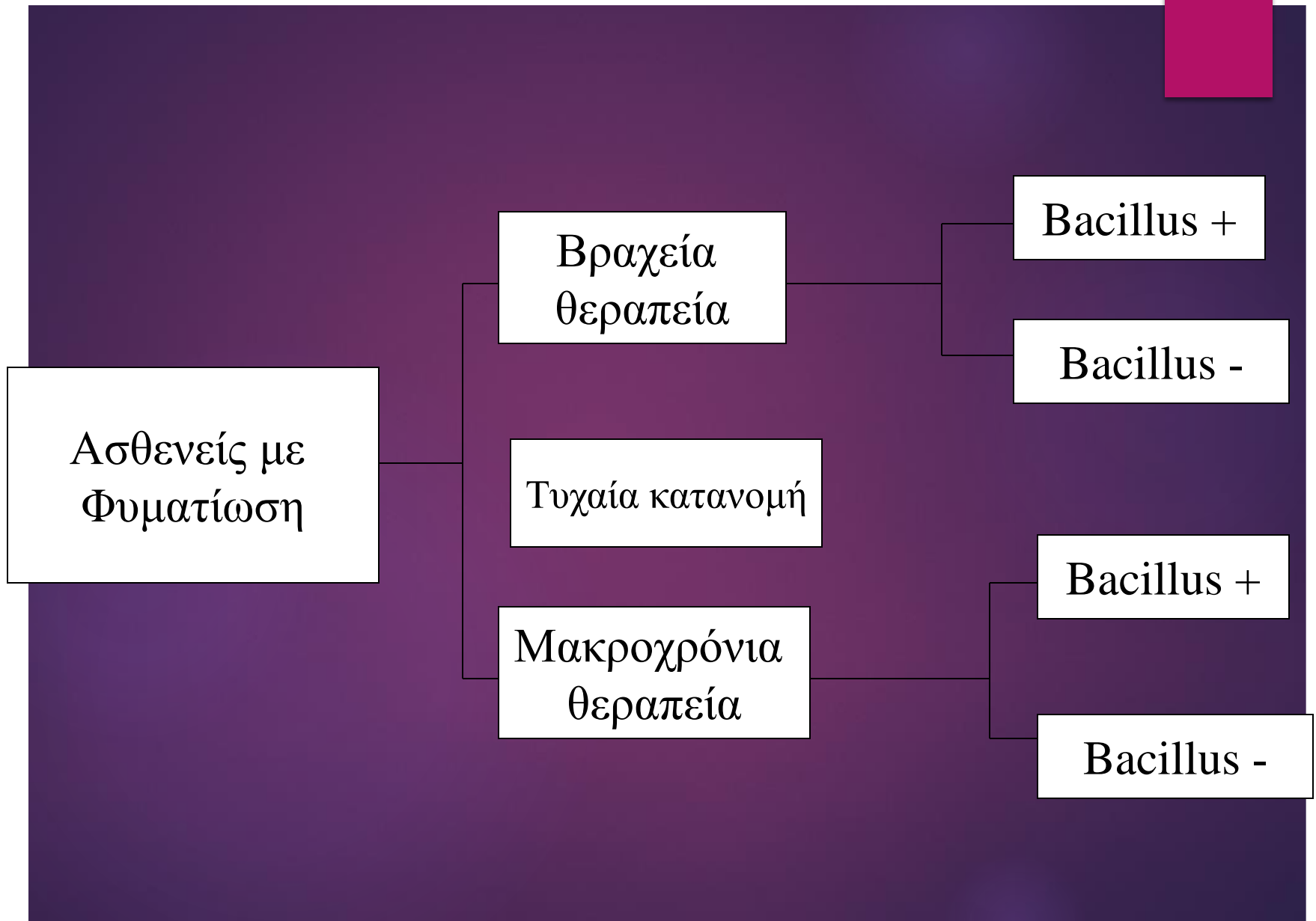
- ▶ Τυχαιοποίηση
- ▶ Τυφλή μέθοδος
- ▶ Χορήγηση ή όχι εικονικού φαρμάκου

# ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ

ΜΟΝΑΔΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ: ΑΤΟΜΟ



Παρέμβαση	Υποτροπή καρκίνου μαστού		Σύνολο
	+	-	
Ριζική μαστεκτομή	a	c	a+c
Περιορισμένη μαστεκτομή	b	d	b+d



Ασθενείς με  
Φυματίωση

Βραχεία  
θεραπεία

Bacillus +

Bacillus -

Τυχαία κατανομή

Μακροχρόνια  
θεραπεία

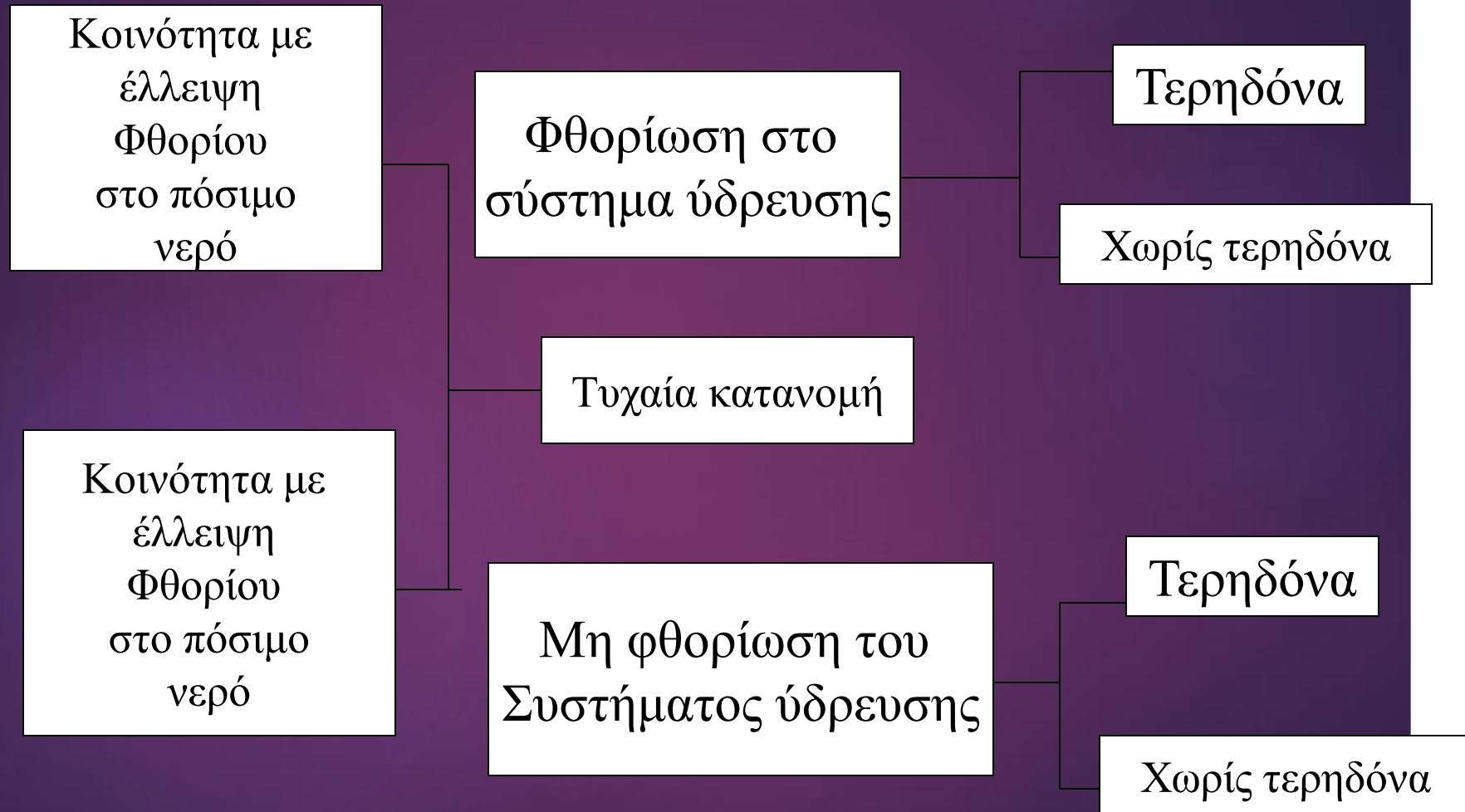
Bacillus +

Bacillus -

Μέθοδος θεραπείας	Ασθενείς με Bacillus		Σύνολο
	+	-	
Βραχεία θεραπεία	a	b	a+b
Μακροχρόνια θεραπεία	c	d	c+d
Σύνολο	a+c	b+d	a+b+c+d



# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ



Σύστημα ύδρευσης με φθορίωση	Τερηδόνα		Σύνολο
	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d

## ΣΤΙΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ/ ΑΤΟΜΩΝ:

Η γνώση της συμμετοχής στην ομάδα παρέμβασης  
ή ελέγχου



Μπορεί να επηρεάσει την παρατήρηση



Μπορεί να επηρεάσει τα συμπεράσματα

# Πλεονεκτήματα τυχαιοποίησης

- ▶ Περιορισμός των σφαλμάτων κατανομής (allocation bias)

Για να αποφευχθούν συστηματικά λάθη πληροφορίας χρησιμοποιούνται οι πιο κάτω διαδικασίες

1. Μονή τυφλή δοκιμή
2. Διπλή τυφλή δοκιμή
3. Τριπλή τυφλή δοκιμή

# «Τυφλό» αναφορικά με την κατανομή των συμμετεχόντων

	Μονή	Διπλή	Τριπλή
Συμμετέχοντες	+	+	+
Ερευνητής-καταγραφέας		+	+
Αναλυτής δεδομένων			+

# Πλεονεκτήματα τυφλού συστήματος

Περιορισμός/εξάλειψη:

- ▶ Σφάλματος ερευνητή (investigator bias)
- ▶ Σφάλματος αξιολογητή (evaluator bias)
- ▶ Hawthorne effect

# Χορήγηση εικονικού φαρμάκου

- ▶ Εναλλακτικό φάρμακο
- ▶ Βιοηθικά ζητήματα



# Hawthorne effect

- ▶ Συμμετέχοντες: λόγω αυξημένης γνώσης και ενδιαφέροντος και λόγω του αισθήματος της ιατρικής παρακολούθησης → καλύτερη συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο.
- ▶ Ερευνητές: είναι πιο ενθουσιώδεις σε σύγκριση με την καθημερινή πράξη

# Πρωτόκολο μελέτης

Σχέδιο μελέτης προσεκτικά μελετημένο ώστε να

- ▶ Διασφαλίζεται η υγεία των συμμετεχόντων.
- ▶ Να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα.

# Πρωτόκολο μελέτης: τι περιέχει;

- ▶ Ποιοι μπορούν να συμμετάσχουν.
- ▶ Δοκιμασίες, φάρμακα, δόσεις.
- ▶ Χρονική διάρκεια μελέτης.
- ▶ Πρέπει να εξηγεί στους συμμετέχοντες ο σκοπός της μελέτης, τα οφέλη και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι.
- ▶ Υποβολή και έγκριση από επιτροπή βιοηθικής (πριν την έναρξη).

# Πληροφόρηση για τους κινδύνους

- ▶ Παρενέργειες (δυσάρεστες ή και απειλητικές για τη ζωή).
- ▶ Αποτυχία της εφαρμοζόμενης θεραπείας.
- ▶ Σπατάλη χρόνου για τους συμμετέχοντες.

# Επιλογή πληθυσμού αναφοράς

- ▶ Μπορεί να είναι ολόκληρος ο πληθυσμός της χώρας ή τμήμα του.
- ▶ Μπορεί να είναι κάθε υποπληθυσμός (μαθητές, ηλικιακές ομάδες, κατά φύλο, ομάδες νοσούντων).
- ▶ Είναι ο πληθυσμός στον οποίο τα αποτελέσματα της μελέτης θα εφαρμοστούν.

# Επιλογή πειραματικού πληθυσμού

## Κριτήρια

- ▶ Δείγμα που λαμβάνεται από τον πληθυσμό αναφοράς (πρακτικότητα, εφικτό).
- ▶ Περιορισμός των αρνήσεων συμμετοχής <10%.
- ▶ Μεγάλο δείγμα για τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων.

# Κριτήρια

- ▶ Ικανοποιητικών αριθμός “αντικειμενικών” και μετρήσιμων μεγεθών-μεταβλητών (μέτρων έκβασης).
- ▶ Δυνατότητα ενημέρωσης των συμμετεχόντων και παρακολούθησής τους κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της μελέτης.

# Πληθυσμός της μελέτης (Study population)

- ▶ Ο τελικός πληθυσμός στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η μελέτη
- ▶ Προκύπτει από τον “πειραματικό πληθυσμό” μετά τον αποκλεισμό των μη συμμετεχόντων



# Η πληροφορημένη συναίνεση

Αφού ο συμμετέχων ενημερώνεται πλήρως για:

- ▶ Το σκοπό της έρευνας.
- ▶ Τη χρονική διάρκεια της.
- ▶ Τις απαιτούμενες εξετάσεις.
- ▶ Τα οφέλη και τους κινδύνους (ανεπιθύμητες ενέργειες).
- ▶ Τις προσδοκίες από τα αποτελέσματα.
- ▶ Τα δικαιώματά του.

# Συναίνεση

- ▶ Υπογράφει το έντυπο “πληροφορημένης συναίνεσης” για τη συμμετοχή του στην έρευνα.

# Βιοηθικά ζητήματα

- ▶ Οι συμμετέχοντες είναι ανθρώπινες υπάρξεις με στόχο να βοηθήσουν τους ερευνητές.
- ▶ Οι ερευνητές δεν πρέπει να είναι υπερ-ενθουσιώδεις με τα αποτελέσματα της μελέτης.
- ▶ Το έντυπο συναίνεσης είναι κυρίως μια μορφή επικοινωνίας μεταξύ ερευνητών- συμμετεχόντων.

# Ζητήματα χρηματοδότησης

- ▶ Φαρμακευτικές εταιρείες.
- ▶ Τοπικοί οργανισμοί, ομάδες ερευνητών.
- ▶ Εθνικοί οργανισμοί υγείας.

# Βιοηθικά ζητήματα

- ▶ Τυχαιοποίηση
- ▶ Τυφλός έλεγχος
- ▶ Χορήγηση εικονικού φάρμακου

# Βιοηθικά ζητήματα

- ▶ Να μην εκτίθεται ο συμμετέχων σε πρόσθετο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητης έκβασης (θάνατος ή αναπηρία).
- ▶ Η ένταξη των ατόμων στη μελέτη γίνεται εκούσια και συνειδητά (πληροφορημένη συναίνεση): πιθανότητα ένταξης στην ομάδα ελέγχου.

# Βιοηθικά ζητήματα

- ▶ Το πρωτόκολλο πρέπει να διασφαλίζει την άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση κάθε προβλήματος (π.χ. παρενέργειας).
- ▶ Οι ερευνητές θα πρέπει να μην συνεχίζουν μια μελέτη όταν οι κίνδυνοι > πιθανά οφέλη, ή αν υπάρχουν ήδη ενδείξεις θετικών αποτελεσμάτων.
- ▶ Δυνατότητα του συμμετέχοντα να αποχωρήσει από τη μελέτη.

# Βιοηθικά ζητήματα

- ▶ Υπεροχή των κλινικών δοκιμών.
- ▶ Καθιέρωση νέων προληπτικών ή θεραπευτικών μέτρων βασίστηκε σε κλινικές δοκιμές.
- ▶ Εμβόλιο του τυφοειδούς.
- ▶ Αμυγδαλεκτομή.
- ▶ Μη αποδεκτό να εφαρμόζονται μέτρα δίχως αξιόπιστο έλεγχό τους.



# Βιοηθικά ζητήματα

- ▶ Οι κλινικές δοκιμές -εν τέλει- περιόρισαν τον ανθρώπινο “πειραματισμό” στην κλινική ιατρική.
- ▶ Μεγαλύτερα βιοηθικά προβλήματα προκαλούνται από την εφαρμογή από χιλιάδες γιατρούς σε εκατομμύρια ασθενείς θεραπευτικών μέτρων με αναπόδεικτη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

# Σχετική Ισχύς των Επιδημιολογικών Μελετών

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕΙΡΑΣ

ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕΙΡΑΣ

ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

«ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ» (CROSS-SECTIONAL)

ΙΣΧΥΡΗ



ΑΣΘΕΝΗΣ

# Δείκτες μέτρου αποτελέσματος

	Κακή έκβαση	Καλή έκβαση	Σύνολο
Θεραπεία	a	b	a + b
Ομάδα ελέγχου	c	d	c + d
Σύνολο	a + c	b + d	N = a + b + c + d

$$RR = \text{RISK RATIO} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

RR < 1: Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΗ

RR > 1: Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΕΠΙΒΛΑΒΗΣ.

RRR = RELATIVE RISK REDUCTION = 1 - RR

# Δείκτες μέτρου αποτελέσματος

	Κακή έκβαση	Καλή έκβαση	Σύνολο
Θεραπεία	a	b	a + b
Ομάδα ελέγχου	c	d	c + d
Σύνολο	a + c	b + d	N = a + b + c + d

$$\text{RR= Risk Ratio} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$\text{ARR = Absolute Risk Reduction} = c/(c+d) - a/(a+b)$$

# ARR

	Κακή έκβαση	Καλή έκβαση	Σύνολο
Θεραπεία	a	b	a + b
Ομάδα ελέγχου	c	d	c + d
Σύνολο	a + c	b + d	N = a + b + c + d

**ARR = Absolute Risk Reduction =  $c/(c+d) - a/(a+b)$  .**

Δείχνει το ποσοστό των ασθενών που απέφυγαν τη δυσμενή έκβαση, λόγω της λήψης της νέας θεραπείας.

# RRR

	Κακή έκβαση	Καλή έκβαση	Σύνολο
Θεραπεία	a	b	a + b
Ομάδα ελέγχου	c	d	c + d
Σύνολο	a + c	b + d	N = a + b + c + d

**RRR = Relative Risk Reduction = 1-RR .**

Δείχνει το ποσοστό της μείωσης του κινδύνου των μη εκτεθειμένων στην παρέμβαση, λόγω της χρήσης της νέας θεραπείας.