



Κλινική Επιδημιολογία ΙΙΙ- Πρόγνωση και προγνωστικοί δείκτες

Βίκυ Μπενέτου

Παιδίατρος, Καθηγήτρια

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Email: vbenetou@med.uoa.gr

29-11-2023

*Μάθημα: Επιδημιολογία, Μεθοδολογία Έρευνας και Βιοστατιστική
ΠΜΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ*



Επιδημιολογία – Ορισμός

“Η μελέτη της κατανομής (και της συχνότητας) των νοσημάτων στον ανθρώπινο πληθυσμό καθώς και των παραγόντων που τη διαμορφώνουν (ή επηρεάζουν)”

McMahon, 1970



Επιδημιολογία – βασικά αντικείμενα μελέτης

- Τα **Νοσήματα** (outcomes) και ένα ευρύ φάσμα εκβάσεων, καταστάσεων ή φαινομένων σχετιζόμενων με την υγεία όπως:
 - *κακώσεις - αναπηρίες*
 - *θάνατος*
 - *βιολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. βάρος, αρτηριακή πίεση)*
 - *στοιχεία της ποιότητας ζωής*
- Οι **Παράγοντες** (determinants/exposures/factors) που σχετίζονται με τη δημιουργία (αιτιολογία), τη διάγνωση και την πορεία (πρόγνωση) των νοσημάτων/εκβάσεων αυτών



Οι παράγοντες μπορεί να είναι:

- **Αιτιολογικοί (etiological):** σχετίζονται αιτιολογικά με την δημιουργία μίας νόσου (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β, κάπνισμα)
- **Διαγνωστικοί (diagnostic):** δίνουν στοιχεία για τη διάγνωση μίας νόσου (π.χ. ακτινογραφία θώρακος στην πνευμονία)
- **Προγνωστικοί (prognostic):** δίνουν στοιχεία για την πρόγνωση δηλαδή την πορεία μίας νόσου (π.χ. αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων σε μικροβιακή λοίμωξη)

Οι **αιτιολογικοί** και **προγνωστικοί** παράγοντες αφορούν:

- **Περιβαλλοντικούς** παράγοντες (π.χ. μικρ/σμοί, επαγγελματικές εκθέσεις)
- Παράγοντες **του τρόπου ζωής** (π.χ διατροφή, κάπνισμα)
- **Γενετικούς** παράγοντες (π.χ γονίδια, πολυμορφισμοί)



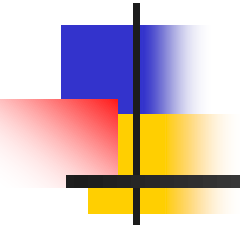
Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία μελετά τις παραμέτρους της ανθρώπινης νοσολογίας που σχετίζονται με την:

- Αιτιολογία (αναλυτική επιδημιολογία)
- Διάγνωση και διαφορική διάγνωση
- **Πρόγνωση**
- Θεραπεία

και διεξάγεται σε ομάδες ατόμων «επί του δήμου»

Σε τι διαφέρει η κλινική επιδημιολογία
από την επιδημιολογία ;





Εξειδικεύσεις στη Σύγχρονη Επιδημιολογία

- Πρόκειται για εξειδίκευση της Επιδημιολογίας
- Ο όρος Κλινική Επιδημιολογία χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει:
Εφαρμογή επιδημιολογικών αρχών και μεθόδων σε προβλήματα κλινικής ιατρικής (που αφορούν τη διάγνωση, την πρόγνωση, τη θεραπεία)



Κλινική επιδημιολογία

- Κλινική: Γιατί διερευνά και απαντά σε κλινικά ερωτήματα και καθοδηγεί την απόφαση του κλινικού ιατρού με βάση την καλύτερη υπάρχουσα τεκμηριωμένη γνώση
- Επιδημιολογία: Γιατί χρησιμοποιεί επιδημιολογική μεθοδολογία και η αντιμετώπιση του ενός ασθενούς βασίζεται στη μελέτη πολλών ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά ή νόσο



Κλινική επιδημιολογία- Ορισμός

Ο κλάδος της επιδημιολογίας που κάνει «προβλέψεις/εκτιμήσεις» για την υγεία ενός ασθενή μελετώντας την εμπειρία πληθυσμού ασθενών με την ίδια νόσο, με την χρήση αξιόπιστων επιστημονικών εργαλείων και μεθόδων ώστε οι προβλέψεις/εκτιμήσεις αυτές να είναι έγκυρες (αποφεύγοντας τα συστηματικά σφάλματα και την επίδραση της τύχης)



Κλινικά ερωτήματα

- Είναι το άτομο άρρωστο ή όχι;
- Πόσο ακριβείς είναι οι διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις;
- Πόσο συχνή είναι η συγκεκριμένη ασθένεια;
- Ποιοί παράγοντες από το ιστορικό σχετίζονται με την εμφάνισή της;
- Τι προκαλεί τη συγκεκριμένη ασθένεια;
- Τι επιπτώσεις έχει στην υγεία η συγκεκριμένη ασθένεια;
- Πως επηρεάζει η θεραπεία την πορεία της ασθένειας;



Κλινική περίπτωση

- **Παρούσα νόσος:** Άνδρας ηλικίας 51 ετών προσέρχεται για πόνο στο προκάρδιο. Τα συμπτώματα ξεκίνησαν πριν 2 εβδομάδες όταν ξαφνικά εμφάνισε έντονο πόνο στο προκάρδιο καθώς περπατούσε σε ανηφορικό δρόμο. Έκτοτε, εμφανίζει το ίδιο σύμπτωμα μετά από άσκηση αλλά και σε ηρεμία που υποχωρεί μετά από 3 περίπου λεπτά ανάπαυσης.
- **Ατομικό ιστορικό:** καπνιστής (1 πακέτο/ημερησίως) με αναφερόμενη «σχετικά υψηλή» αρτηριακή πίεση
- **Κλινική εξέταση:** αρτηριακή πίεση: 150/96 mmHg, λοιπά φυσιολογικά
- **Παρακλινικές εξετάσεις:** ΗΚΓ ηρεμίας φυσιολογικό



Ο ασθενής θα ρωτήσει:

- Είμαι άρρωστος;
- Αν είμαι άρρωστος, τι φταίει;
- Αν είμαι άρρωστος, πώς θα επηρεάσει την ζωή μου η ασθένεια;
- Τι πρέπει να κάνω από εδώ και πέρα;
- Υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία;



Ο γιατρός θα προβληματιστεί:

- Ποιά είναι η διάγνωση;
- Πόσο σίγουρος είμαι για τη διάγνωση;
- Πρέπει να προχωρήσω σε περισσότερες εξετάσεις;
*(π.χ. το φυσιολογικό ΗΚΓ αποκλείει την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου;
Ποια είναι η ευαισθησία και ποια η ειδικότητα μίας διαγνωστικής
εξέτασης;)*
- Με τι βεβαιότητα θα με βοηθήσει το τεστ κοπώσεως να αποκλείσω ή να επιβεβαιώσω την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου;
- Πρέπει να κάνω και άλλες εξετάσεις που θα επιβαρύνουν τον ασθενή είτε σωματικά είτε ψυχικά είτε οικονομικά;
- Ποια θα είναι τα οφέλη και ποια η επιβάρυνση;



Ο γιατρός θα προβληματιστεί:

- Αν έχει στεφανιαία νόσο τι πιθανότητα έχει να εμφανίσει άλλες επιπλοκές;
- Η νόσος θα ελαττώσει το προσδόκιμο επιβίωσής του;
- Η αντιμετώπιση υπαρχόντων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου θα μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών;
- Υπάρχει θεραπεία/ες;
- Αν ναι, ποια είναι η πιο αποτελεσματική;



Κατά την άσκηση της ιατρικής

Σειρά ενεργειών που οδηγούν:

- Συμπέρασμα → για τη διάγνωση
για την πρόγνωση
- Απόφαση για επιλογή → - Διαγνωστικής δοκιμασίας
- Θεραπείας



Κλινική Ιατρική

Που πρέπει να βασίζονται οι τελικές επιλογές του κλινικού ιατρού για τη διάγνωση, τη θεραπεία, την πρόγνωση;

- Ατομική άποψη από προσωπική εμπειρία;
- Γνώμη παλαιότερων ιατρών με μεγαλύτερη εμπειρία;
- Έμπνευση;
- Αποτελέσματα επιστημονικών ερευνών;
- Συστάσεις διεθνών επιστημονικών εταιρειών;



Η ατομική κλινική εμπειρία δεν είναι αρκετή γιατί:

- **Οργανωτικά αδύνατο** να καλύψει τα εναλλακτικά ενδεχόμενα (π.χ χειρουργικά με συντηρητικά θεραπευτικά σχήματα)
- Κάποιες φορές **θεωρητικά δυνατόν αλλά πρακτικά δύσκολο** (π.χ να γνωρίζει και εφαρμόζει όλες τις θεραπείες επιληψίας)
- **Σπάνια ο αριθμός των περιστατικών είναι αρκετός** για να τεκμηριωθεί στατιστικά μία κλινική μέθοδος
- Το **δείγμα** ακόμα και αν είναι μεγάλο μπορεί να είναι **επιλεγμένο και μη αντιπροσωπευτικό**
- Συνήθως **δεν υπάρχει συγκριτικό δείγμα**



Τεκμηριωμένη ιατρική (evidence-based medicine)

- Οι επιλογές του κλινικού ιατρού θα πρέπει να στηρίζονται σε δεδομένα κατάλληλα σχεδιασμένων και προσεκτικά εκτελεσμένων επιστημονικών ερευνών
- Απαιτείται ποσοτική στάθμιση των κινδύνων και ωφελειών που συνοδεύουν τις ιατρικές μεθόδους, διαδικασίες και πράξεις και μπορεί να γίνει επιτυχώς με τη καθιέρωση αντικειμενικών κριτηρίων και εφαρμογή κατάλληλων επιδημιολογικών τεχνικών

Επιδημιολογικές έρευνες

Παρεμβατικές/
Πειραματικές

Μη παρεμβατικές -
Έρευνες παρατήρησης

Αναλυτικές

Αναλυτικές

Περιγραφικές

Κλινικές δοκιμές

Προοπτικές

Ασθενών-Μαρτύρων

Όλοι οι τύποι επιδημιολογικών ερευνών μπορούν να χρησιμοποιηθούν με κλινικά ερωτήματα



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) 00, 1–69

doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the **European Society of Cardiology (ESC)** and the **European Association for the Study of Diabetes (EASD)**

Το σύστημα διαβάθμισης του επιπέδου τεκμηρίωσης που έχει αναπτύξει η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules)

- European Society of Cardiology, Recommendations for Guidelines Production

Table 1 Classes of recommendations

| | Definition | Wording to use | |
|----------------------------|------------------|--|--------------------------------|
| Classes of recommendations | Class I | Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective. | Is recommended or is indicated |
| | Class II | Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure. | |
| | Class IIa | Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy. | Should be considered |
| | Class IIb | Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion. | May be considered |
| | Class III | Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful. | Is not recommended |

© ESC 2019

Table 2 Levels of evidence

| | |
|---------------------|--|
| Level of evidence A | Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. |
| Level of evidence B | Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies. |
| Level of evidence C | Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries. |

© ESC 2019

Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία

CV risk assessment

Resting ECG is recommended in patients with DM with hypertension or suspected CVD

Carotid or femoral ultrasound should be considered for plaque detection as CV risk modifier

Screening for CAD with coronary CT angiography and functional imaging may be considered

CAC scoring may be considered as risk modifier

ABI may be considered as risk modifier

Carotid ultrasound intima-media thickness for CV risk is not recommended

Table 7 Cardiovascular risk categories in patients with diabetes^a

| | |
|-----------------------|--|
| Very high risk | Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years) |
| High risk | Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor |
| Moderate risk | Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors |

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma



Work Group: Susan M. Swetter, MD (Chair),^{a,b} Hensin Tsao, MD, PhD (Co-Chair),^{c,d}

Christopher K. Bichakjian, MD,^{e,f} Clara Curiel-Lewandrowski, MD,^{g,h} David E. Elder, MBChB,^{i,j}

Jeffrey E. Gershenwald, MD,^{k,l} Valerie Guild, MS, MBA,^m Jane M. Grant-Kels, MD,^{n,o,p} Allan C. Halpern, MD,^q

Timothy M. Johnson, MD,^{e,f} Arthur J. Sober, MD,^c John A. Thompson, MD,^{r,s} Oliver J. Wisco, DO,^t

Samantha Wyatt, MD,^u Shasa Hu, MD,^v and Toyin Lamina, PhD^w

Stanford and Palo Alto, California; Boston, Massachusetts; Ann Arbor, Michigan; Tucson, Arizona; Philadelphia, Pennsylvania; Houston and Plano, Texas; Farmington, Connecticut; New York, New York; Seattle, Washington; Portland, Oregon; Decatur, Alabama; Miami, Florida; and Rosemont, Illinois

The incidence of primary cutaneous melanoma continues to increase each year. Melanoma accounts for the majority of skin cancer–related deaths, but treatment is usually curative following early detection of disease. In this American Academy of Dermatology clinical practice guideline, updated treatment

Table V. Level of evidence and strength of recommendations for biopsy of suspected cutaneous melanoma, clinical information, and pathology report

| Recommendation | Strength of recommendation | Level of evidence | References |
|--|----------------------------|-------------------|---------------------|
| Biopsy | B | II | 13-30 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Excisional biopsy with 1- to 3-mm clinically negative margins • Partial biopsy in select circumstances • Follow-up excisional biopsy to partial biopsy | | | |
| Clinical information provided to the pathologist | C | III | Expert opinion |
| Pathology report | | | |
| Clinical information | C | III | 31 |
| Tumor (Breslow) thickness | A | I/II | 9,32-42 |
| Ulceration | A | I/II | 9,32-43 |
| Mitotic rate | A | I/II | 9,32-42,44,45 |
| Level of invasion (Clark level) | B | II | 36,38,39,46 |
| Microsatellitosis | B | II | 45,49-51 |
| Angiolymphatic invasion | B | II | 45,48,52-54 |
| Histologic subtype | B | II | 36,48,54,56 |
| Neurotropism/perineural invasion | C | III | 57,58 |
| Regression | B | I/II | 42,59-63 |
| Tumor-infiltrating lymphocytes | B | II | 42,64,65 |
| Use of ancillary molecular diagnostic techniques for equivocal melanocytic neoplasms | C | III | 66-73 |
| Against testing for oncogenic mutations in the absence of metastatic melanoma or outside of a clinical study | C | III | 2 Expert opinion |

Clinical recommendations were developed on the basis of the best available evidence. The strength of recommendation was ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.



Κλινική Επιδημιολογία- Χρήσεις

1. Διαμόρφωση της **διαγνωστικής διαδικασίας**
2. Καθορισμός της **πρόγνωσης των νοσημάτων**
3. Αξιολόγηση **θεραπευτικών μέτρων**
4. Συμπλήρωση της **κλινικής εικόνας**, καθορισμός του νοσολογικού φάσματος και της φυσικής ιστορίας ενός νοσήματος



Τί εννοούμε με τον όρο πρόγνωση;



Πρόγνωση

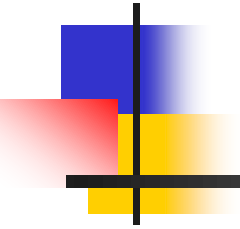
- Αφορά την πρόβλεψη για τη μελλοντική εξέλιξη και έκβαση μίας νόσου σε ένα άτομο αφού αυτή έχει διαγνωστεί
- Αφορά μεμονωμένα άτομα – ασθενείς
- Η πρόγνωση ενός συγκεκριμένου ασθενή με ένα συγκεκριμένο νόσημα καθορίζει σημαντικά την μετέπειτα αντιμετώπισή του (π.χ. παρακολούθηση, θεραπεία)



Πρόγνωση

- Στην εκτίμηση της πρόγνωσης ΔΕΝ ενδιαφερόμαστε πλέον για την αιτία μίας νόσου, εφόσον αυτή έχει ήδη συμβεί, αλλά για παραμέτρους που σχετίζονται με την πορεία και την έκβασή της
- Η πρόγνωση διαφοροποιείται από τη διάγνωση κυρίως ως προς τη χρονική διάσταση. Η διάγνωση σχετίζεται με το τι συμβαίνει σε μία χρονική στιγμή ενώ η πρόγνωση αφορά μία χρονική περίοδο
- Επιπλέον, η πρόγνωση του ασθενούς επαναπροσδιορίζεται στην πορεία ανάλογα με την ανταπόκριση του στην θεραπεία, τις επιπλοκές που εμφανίζει κ.α

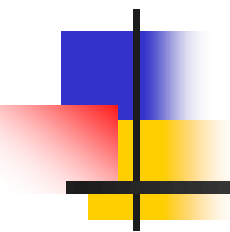
Ποιά κλινικά ερωτήματα μπορεί να
έχουν σχέση με την πρόγνωση
ενός νοσήματος;





Κλινικός ιατρός θα πρέπει να εκτιμήσει και να γνωρίζει:

- Ποια είναι η εξέλιξη και η έκβαση της νόσου, αν δεν επέμβω;
- Μπορεί η πορεία της (φυσική ιστορία) να μεταβληθεί, και με ποιο τρόπο;
- Τι συμβάματα και πότε πρέπει να αναμένουμε σε μία νόσο;



Ποιά ερωτήματα μπορεί να έχει
ο ασθενής σε σχέση με την
πρόγνωση του νοσήματος;



Αφού γίνει η διάγνωση ενός νοσήματος ο ασθενής θα ρωτήσει:

- Είναι επικίνδυνη η νόσος που έχω;
- Πώς θα επηρεάσει τη ζωή μου;
- Θα υποφέρω;
- Υπάρχει πιθανότητα να πεθάνω;
- Θα γίνω καλά;



Πρόγνωση

- Γνωρίζοντας την πρόγνωση ενός νοσήματος:
 - 1) ο κλινικός ιατρός θα μπορέσει να πάρει κλινικές αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ασθενούς
 - 2) ο ασθενής θα μπορέσει να προσαρμόσει τις προσδοκίες του και να τροποποιήσει τη συμπεριφορά του αν χρειάζεται
- Πολύ σημαντική γνώση για τον γιατρό και για τον ασθενή. Η μελέτη της είναι σχετικά υποβαθμισμένη σε σχέση με τη διάγνωση και τη θεραπεία



Πρόγνωση και απόφαση για θεραπεία

Η πρόγνωση μπορεί να καθορίσει και το είδος θεραπείας (και συγκεκριμένα το όφελος που θα έχουν οι ασθενείς από μία θεραπεία) π.χ:

- Σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ο κίνδυνος της υποτροπής καθορίζει την έναρξη χημειοθεραπείας ή άλλης συστηματικής θεραπείας. Αν είναι χαμηλός, η επιβάρυνση της θεραπείας μπορεί να ξεπερνά το όφελος (Joensuu et al, 2004)
- Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) και χαμηλό κίνδυνο θανάτου, το όφελος από τη θεραπεία επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι πολύ μικρότερο σε σχέση με ασθενείς με EM και υψηλό κίνδυνο θανάτου (Boersma & Simoons, 1997)



Πρόγνωση και απόφαση για θεραπεία

- Η πρόγνωση μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση του βαθμού της επιτυχημένης ανταπόκρισης σε μία θεραπεία, πχ:
- Ο Denys και συν. δημιούργησαν μία κλίμακα βασισμένη σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών με ψυχαναγκαστική διαταραχή προκειμένου να εκτιμήσουν την ανταπόκριση των ασθενών στη συγκεκριμένη θεραπεία
- Η κλίμακα βοηθάει τον γιατρό να επιλέξει τα άτομα που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία και περιορίζει την άσκοπη χρήση φαρμάκων



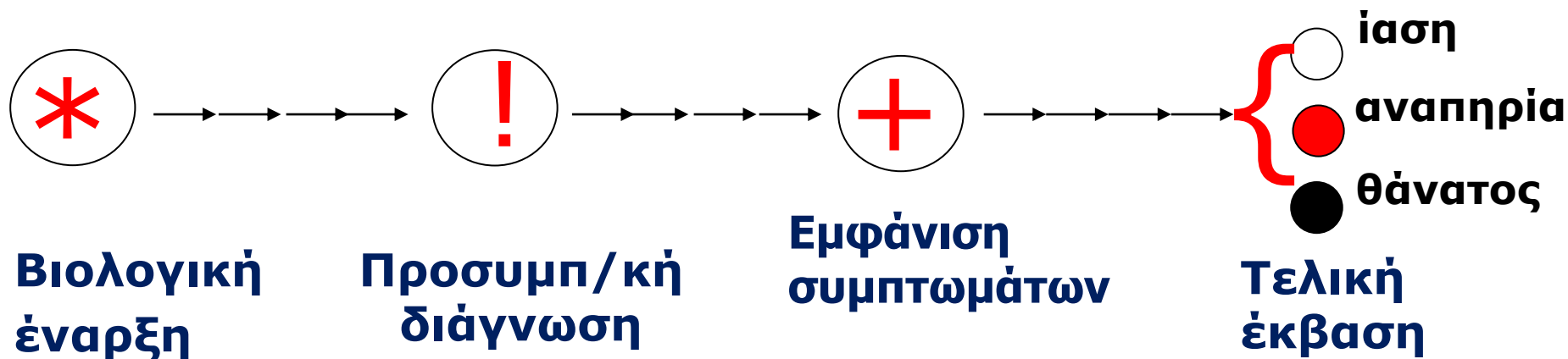
Προϋποθέσεις αξιόπιστης διατύπωσης της πρόγνωσης ενός νοσήματος

- Σωστή διάγνωση της νόσου
- Επαρκής γνώση της φυσικής ιστορίας ή της κλινικής πορείας μιας νόσου
- Συνεκτίμηση της αποτελεσματικότητας και των πιθανών παρενεργειών της θεραπευτικής αγωγής



**Ποια η διαφορά μεταξύ της φυσικής πορείας
και της κλινικής πορείας μίας νόσου;**

Εξελικτική πορεία μίας χρόνιας νόσου



Φυσική ιστορία (physical history): εξελικτική πορεία μίας νόσου χωρίς ιατρική παρέμβαση

Κλινική πορεία (clinical course): η εξελικτική πορεία μίας νόσου που αντιμετωπίζεται ιατρικά



Προγνωστικοί παράγοντες

Παράγοντες που μας βοηθούν να εκτιμήσουμε την πρόγνωση ενός νοσήματος

- Συνήθως αφορούν:
 - **συμπτώματα** (π.χ. κεφαλαλγία, βήχας, πυρετός)
 - **σημεία** (π.χ. εξάνθημα, οίδημα, σπληνομεγαλία)
 - **αποτελέσματα εργαστηριακών και άλλων εξετάσεων** (π.χ. λευκά αιμοσφαίρια στην γενική αίματος, πύκνωση στην ακτινογραφία)
 - **ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς** (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή)



Ποιά είναι η διαφορά μεταξύ
παραγόντων κινδύνου και
προγνωστικών παραγόντων;



Προγνωστικοί παράγοντες

- **Ανάλογοι με τους παράγοντες κινδύνου** μίας νόσου, αλλά σε διαφορετικό στάδιο μίας νόσου:
 - ✓ Παράγοντες κινδύνου: από την αιτία στο νόσημα
 - ✓ Προγνωστικοί παράγοντες: από τον νόσημα στο αποτέλεσμα
- Στους **παράγοντες κινδύνου** το σύμβαμα που ενδιαφέρει είναι **η έναρξη της νόσου**, πριν την έναρξη της παθογενετικής διαδικασίας
- Στους **προγνωστικούς παράγοντες** το σύμβαμα που ενδιαφέρει είναι το **αποτέλεσμα της νόσου** (π.χ επιπλοκές, πόνος, ανικανότητα, θάνατος)

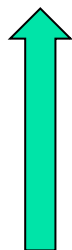
Υγιές
άτομο



Κίνδυνος νόσου

{ Παράγοντες
κινδύνου }

Έναρξη
νόσου



Πρόγνωση

{ Προγνωστικοί
παράγοντες }

Έκβαση

Π.χ.
Θάνατος
Ίαση



Προγνωστικοί παράγοντες vs παράγοντες κινδύνου

| | Παράγοντες κινδύνου | Προγνωστικοί παράγοντες |
|--------------------------|--------------------------------------|--|
| Πληθυσμός μελέτης | Άτομα σε κίνδυνο εμφάνισης νόσου | Άτομα διαγνωσμένα με το νόσημα |
| Έκβαση (outcomes) | Έναρξη νόσου (νέα περιστατικά) | Επιπτώσεις νόσου (θάνατος, επιπλοκές, πόνος, αναπηρίες, κ.α) |
| Μέγεθος δεικτών | Συνήθως χαμηλής συχνότητας συμβάματα | Συνήθως μεγαλύτερης συχνότητας συμβάματα |



Έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ)

Κίνδυνος ΕΜ

Επιβαρυντικοί Παράγοντες κινδύνου

↑ Ηλικία

Άνδρας

Κάπνισμα

Υπέρταση

Έλλειψη σωματικής
δραστηριότητας

Πρόγνωση ΕΜ

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες

↑ Ηλικία

Γυναίκα

Κάπνισμα

Υπόταση

Συμφορητική καρδιοπάθεια

Κοιλιακή αρρυθμία



Επιδημιολογικές μελέτες με στόχο την εκτίμηση της πρόγνωσης

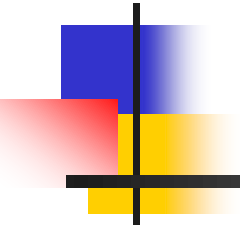
- Ο στόχος τους: να προβλέψουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την πιθανότητα ή τον κίνδυνο εμφάνισης μίας έκβασης στο μέλλον χρησιμοποιώντας τον ελάχιστο αριθμό παραμέτρων



Επιδημιολογικές μελέτες με στόχο την εκτίμηση της πρόγνωσης

- Μοιάζουν στο σχεδιασμό με τις προοπτικές μελέτες:
- **Πληθυσμός της μελέτης:** ομάδα ασθενών με συγκεκριμένο κοινό γνώρισμα δηλ. νόσημα (κοορτή ασθενών)
- ✓ Συνιστάται μελέτη αντιπροσωπευτικού δείγματος ασθενών (όχι με την στατιστική έννοια της αντιπροσωπευτικότητας αλλά με την έννοια ότι θα πρέπει να εκφράζουν όλη τη μεταβλητότητα της νόσου όσον αφορά την κλινική εικόνα και πορεία) και σχετικά πολυάριθμο δείγμα ασθενών της νόσου
- ✓ **Καταγραφή των παραγόντων** (πιθανών προγνωστικών) στην αρχή της παρακολούθησης και με το ίδιο τρόπο συλλογής της πληροφορίας σε όλους τους συμμετέχοντες
- **Παρακολούθηση στον χρόνο:** διαχρονική
- **Εκβάσεις (outcomes):** Καταγράφονται τα κλινικά γεγονότα και τα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα που ενδιαφέρουν τον ερευνητή

Ποια γεγονότα/εκβάσεις μπορούν να
εκφράσουν την πρόγνωση
ενός νοσήματος;





Φάσμα γεγονότων/εκβάσεων (outcomes) που εκφράζουν την πρόγνωση ενός νοσήματος

Ο γιατρός καλείται να προβλέψει την 1) πιθανότητα εμφάνισης/επέλευσης ενός γεγονότος και 2) τη χρονική στιγμή της επέλευσής του:

- Επιπλοκές της νόσου
- Πόνος και άλλα συμπτώματα
- Φυσική και ψυχική νοσηρότητα
- Απώλειας φυσικών δεξιοτήτων και αυτονομίας (δείκτες ποιότητας ζωής)
- Πλήρης ίαση
- Ύφεση νόσου
- Επανεμφάνιση νόσου
- Θάνατος (έχει δοθεί περισσότερη σημασία και μελέτη)
- Διενέργεια χειρουργικής ή άλλης παρέμβασης
- Νοσηλεία (σε γενικό ή ειδικό νοσηλευτικό ίδρυμα)



Καταγραφή έκβασης

- Η έκβαση πρέπει να μετρηθεί όσο το δυνατόν με μεγαλύτερη ακρίβεια και με τον ίδιο τρόπο σε όλους τους ασθενείς
- Καλό είναι κατά την καταγραφή της υπό μελέτη έκβασης να μην είναι γνωστός στον ερευνητή ο παράγοντας που ελέγχεται ως προγνωστικός




Επιλογή δείγματος για τη μελέτη της πρόγνωσης ενός νοσήματος

- **Κλινικό ερώτημα:** Η εκδήλωση πυρετικών σπασμών σε ένα παιδί σχετίζεται με την εκδήλωση απύρετων σπασμών (δηλ. επιληψίας) στο μέλλον;
ή
οι πυρετικοί σπασμοί αποτελούν μία εκδήλωση του πυρετού στα παιδιά χωρίς να σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης επιληψίας στο μέλλον;
- Ποιά είναι η πιθανότητα εμφάνισης επιληψίας σε παιδί που εμφανίζει πυρετικούς σπασμούς;



Θα κάνατε έρευνα με νοσοκομειακό
πληθυσμό ή με γενικό πληθυσμό;

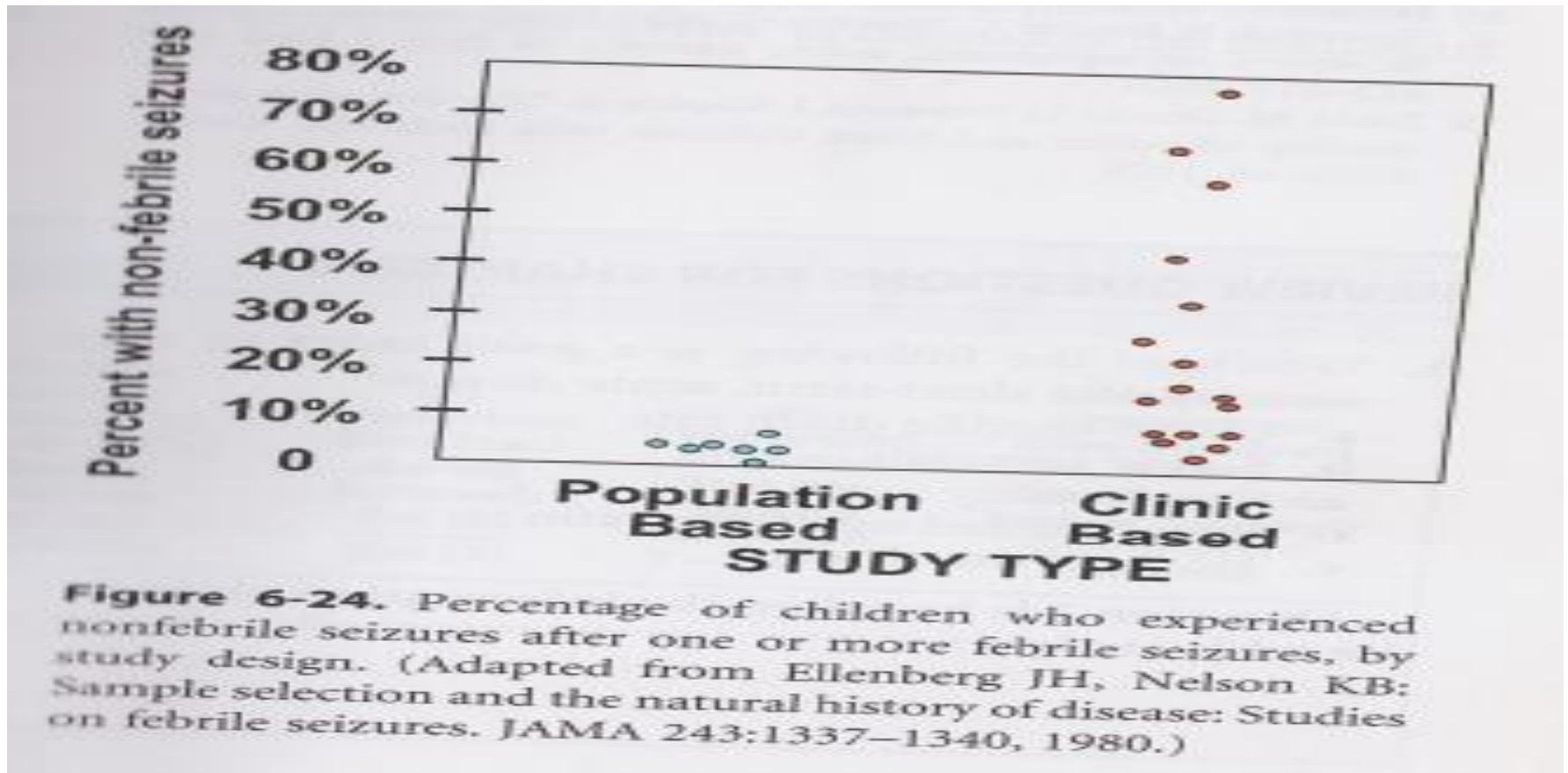


Επιλογή ασθενών: από το νοσοκομείο ή από τον γενικό πληθυσμό;

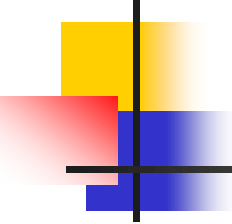
Στη μελέτη των Ellenberg et al, Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. JAMA.1980;243(13) :1337-40

- Οι συγγραφείς συνέκριναν τις δημοσιεύσεις που σχετίζονταν με τη συχνότητα εμφάνισης απύρετων σπασμών μετά από ένα ή περισσότερα επεισόδια πυρετικών σπασμών σε παιδιά, σε δύο ειδών δημοσιεύσεις:
 - α) δημοσιεύσεις με δείγμα παιδιών από νοσοκομεία ή κλινικές (παιδιατρικές ή νευρολογικές) και
 - β) δημοσιεύσεις με δείγμα παιδιών από μελέτες σε περιγραφόμενο γενικό πληθυσμό όπου τα παιδιά παρακολουθήθηκαν μετά από πυρετικούς σπασμούς ανεξάρτητα από το μέρος όπου αντιμετωπίστηκαν.

Μελέτη των Ellenberg et al, Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. JAMA. 1980;243(13):1337-40.

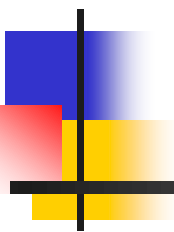


Κάθε τελεία αναπαριστά το ποσοστό των παιδιών με απύρετους σπασμούς μετά από επεισόδιο πυρετικών σπασμών όπως αυτό αναφέρεται σε κάθε μεμονωμένη δημοσίευση



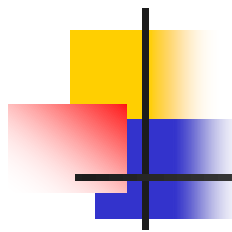
Μελέτη των Ellenberg et al, Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. JAMA. 1980;243(13):1337-40.

- Τα αποτελέσματα από τις μελέτες που είχαν διεξαχθεί σε κλινικές (π.χ παιδιατρικές ή νευρολογικές) παρουσιάζουν μεγάλη διασπορά όσον αφορά το ποσοστό απύρετων σπασμών
- Τα αποτελέσματα από τις μελέτες που είχαν διεξαχθεί σε γενικό πληθυσμό δεν εμφανίζουν μεγάλη διασπορά και τείνουν να συσσωρεύονται σε χαμηλότερα ποσοστά απύρετων σπασμών



Γιατί διαφέρουν τα ευρήματα μεταξύ των μελετών που έγιναν σε διαφορετικούς πληθυσμούς;

Ποια ευρήματα θα θεωρήσουμε πιο κοντά στην πραγματικότητα;



Μελέτη των Ellenberg et al, Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. JAMA. 1980;243(13):1337-40.

- Οι κλινικές προφανώς νοσήλευαν παιδιά με πιο σοβαρά επεισόδια πυρετικών σπασμών
- Επίσης, οι λόγοι παραπομπής και η σοβαρότητα των περιστατικών μπορεί να διέφεραν μεταξύ των κλινικών

Επομένως, τα διαφορετικά ποσοστά απύρετων σπασμών μεταξύ των κλινικών μάλλον αντανακλούν διαφορετικούς επιλεγμένους πληθυσμούς σε κάθε κλινική

- Στις δημοσιεύσεις από παιδιά του γενικού πληθυσμού δεν εμφανίζεται αυτή η ετερογένεια στα ποσοστά και ο πληθυσμός προφανώς δεν είναι τόσο επιλεγμένος, γεγονός που αιτιολογεί και τα χαμηλότερα ποσοστά απύρετων σπασμών



Μελέτη των Ellenberg et al, Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. JAMA. 1980;243(13):1337-40.

- **Καταλήγοντας:** όταν επιλέγουμε ασθενείς από νοσοκομείο, κατά κανόνα, δεν μπορούμε να γενικεύσουμε τα συμπεράσματά μας στο σύνολο των ασθενών με πυρετικούς σπασμούς
- Οι ασθενείς που προσέρχονται σε ένα νοσοκομείο συχνά δεν είναι αντιπροσωπευτικοί όλων των ασθενών του γενικού πληθυσμού
- Αυτό δεν μειώνει την αξία των μελετών σε συγκεκριμένα νοσοκομεία αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη γενίκευση των ευρημάτων τους



*Παράδειγμα δημοσιευμένης μελέτης
για πρόγνωση*

Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands

Inge M Evers, Harold W de Valk, Gerard H A Visser

Objective To investigate maternal, perinatal, and neonatal outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in the Netherlands.

Design Nationwide prospective cohort study.

Setting All 118 hospitals in the Netherlands.

Participants 323 women with type 1 diabetes who became pregnant between 1 April 1999 and 1 April 2000.

Main outcome measures Maternal, perinatal, and neonatal outcomes of pregnancy.

Results 84% (n = 271) of the pregnancies were planned. Glycaemic control early in pregnancy was good in most women ($\text{HbA}_{1c} \leq 7.0\%$ in 75% (n = 212) of the population), and folic acid supplementation was adequate in 70% (n = 226). 314 pregnancies that went beyond 24 weeks' gestation resulted in 324 infants. The rates of pre-eclampsia (40; 12.7%), preterm delivery (101; 32.2%), caesarean section (139; 44.3%), maternal mortality (2; 0.6%), congenital malformations (29; 8.8%), perinatal mortality (9; 2.8%), and macrosomia (146; 45.1%) were considerably higher than in the general population. Neonatal morbidity (one or more complications) was extremely high (260; 80.2%). The incidence of major congenital malformations was significantly lower in planned pregnancies than in unplanned pregnancies (4.2% (n = 11) v 12.2% (n = 6); relative risk 0.34, 95% confidence interval 0.13 to 0.88).

Conclusion Despite a high frequency of planned pregnancies, resulting in overall good glycaemic control (early) in pregnancy and a high rate of adequate use of folic acid, maternal and perinatal complications were still increased in women with type 1 diabetes. Neonatal morbidity, especially hypoglycaemia, was also extremely high. Near optimal maternal glycaemic control ($\text{HbA}_{1c} \leq 7.0\%$) apparently is not good enough.

Table 5 Neonatal outcome of 324 infants of women with type 1 diabetes

| Outcome | No (%) |
|--------------------------------------|---------------|
| Shoulder dystocia*: | 25 (14) |
| Clavicle fracture | 4 (2) |
| Erb palsy | 1 (1) |
| Neonatal hypoglycaemia: | |
| <2.6 mmol/l | 207 (64) |
| <2.0 mmol/l | 141 (44) |
| Hyperbilirubinaemia†: | 82 (25) |
| Respiratory disorders: | 47 (15) |
| Infant respiratory distress syndrome | 17 (5) |
| Wet lung | 22 (7) |
| Others | 8 (2) |
| Hypertrophic cardiomyopathy‡ | 16 (5) |
| Apgar score <7 at five minutes | 16 (5) |

*% of vaginal deliveries (n=179).

†Needing treatment (phototherapy).

‡Clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy.

Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands

Inge M Evers, Harold W de Valk, Gerard H A Visser

Table 2 Maternal outcome of pregnancies complicated by diabetes mellitus type 1 compared with national data

| Outcome | Type 1 diabetes (n=314) | | National data (n=196 981) (%) | Relative risk (95% CI) |
|--------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| | No | % (95% CI)* | | |
| Pre-eclampsia | 40 | 12.7 (9.0 to 16.4) | 1.05 | 12.1 (9.0 to 16.1) |
| Prematurity | 101 | 32.2 (27.0 to 37.4) | 7.1 | 4.5 (3.8 to 5.3) |
| Caesarean section | 139 | 44.3 (38.8 to 49.8) | 12.0 | 3.7 (3.2 to 4.2) |
| Maternal mortality | 2 | 0.6 | 0.01 | 60.0 (14.3 to 249.6) |



Εκτίμηση και αριθμητική έκφραση της πρόγνωσης ενός νοσήματος

- Εξαρτάται από κάποια χαρακτηριστικά του νοσήματος και κυρίως από τη **χρονική του διάρκεια** (οξύ, χρόνια) και τη **σοβαρότητα** (θανατηφόρο ή όχι)
- Γίνεται με διάφορες μεθόδους



Πρόγνωση – Δείκτες

I) Νοσήματα με σύντομη χρονική διάρκεια και δυνητική έκβαση τον θάνατο (π.χ σοβαρά οξεία λοιμώδη νοσήματα, καρκίνοι με ραγδαία εξέλιξη, χημικές δηλητηριάσεις):

- Αριθμητική έκφραση της πρόγνωσης αυτών:

$$\text{Δείκτης (\%)} = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από το νόσημα}}{\text{Αριθμός ατόμων που πάσχουν από τη νόσο}} * 100$$

Θνητότητας
(case-fatality)



Δείκτης Θνητότητας- Ερμηνεία

- Δεδομένου ότι ένα άτομο έχει το νόσημα, ποια η πιθανότητα να πεθάνει από αυτό (μετά από κάποιο χρονικό διάστημα);
- Αποτελεί μέτρο της σοβαρότητας ενός νοσήματος

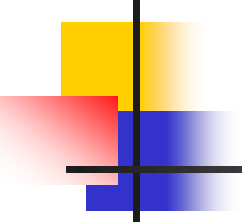


Ποια είναι η διαφορά από το δείκτη θνησιμότητας;

Έστω ότι ένας πληθυσμός 100.000 ατόμων από τους οποίους 20 άτομα έχουν μία νόσο X.

Σε χρονικό διάστημα ενός έτους 18 άτομα από τα 20 που νοσούν πεθαίνουν τελικά από τη νόσο X.

Ποια είναι η θνησιμότητα από τη νόσο και ποια η θνητότητα;



Ποια είναι η διαφορά της θνητότητας από το δείκτη θνησιμότητας;

$$\begin{aligned}\text{Θνησιμότητα (/100.000)} &= \frac{\text{Αριθμός θανάτων από τη νόσο (ετήσια)}}{\text{Πληθυσμός σε κίνδυνο}} \\ &= \frac{18}{100.000} = 0.000018 \text{ ή } 18 \text{ ανά } 100.000 \text{ (ή } 0.018\%)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Θνητότητα (\%)} &= \frac{\text{Αριθμός θανάτων από τη νόσο}}{\text{Αριθμός ατόμων που νοσοούν}} \\ \frac{18}{20} \times 100 &= 90\%\end{aligned}$$

(based on Cordis, Epidemiology, 4th edition)



Πρόγνωση δυνητικά θανατηφόρων νοσημάτων σύντομης χρονικής διάρκειας

Μερικές παρατηρήσεις για τον Δείκτη θνητότητας

- ✓ Για τη σύγκριση δεικτών θνητότητας μεταξύ ομάδων πληθυσμού χρειάζεται προτύπωση ως προς ατομικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία και το φύλο, που επηρεάζουν άμεσα την πρόγνωση
- ✓ Προσοχή: στις συγκρίσεις δεικτών θνητότητας νοσηλευομένων σε διαφορετικά Νοσοκομεία λόγω των διαφορετικών κριτηρίων επιλογής τους από τους ασθενείς (selection bias)



Πρόγνωση δυνητικά θανατηφόρων νοσημάτων μεγάλης χρονικής διάρκειας

II) Νοσήματα μεγάλης χρονικής διάρκειας και δυνητική έκβαση τον θάνατο (χρόνια νοσήματα, π.χ καρκίνοι, στεφανιαία νόσος)

Ποσοστό n-ετούς επιβίωσης με βάση τους πίνακες επιβίωσης

Ποσοστό n-ετούς επιβίωσης =

$$\frac{\text{Αριθμός ασθενών που επιζούν μετά n έτη}}{\text{Αριθμός ασθενών που διαγνώστηκαν}} * 100$$



Ποσοστό n-ετούς επιβίωσης

Εκφράζει το εκατοστιαίο ποσοστό των ασθενών που επιβίωσαν επί n έτη μετά από ένα καλά καθορισμένο σημείο εκκίνησης (zero time):

- α) τη διάγνωση της νόσου
- β) την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής
- γ) τη χειρουργική επέμβαση
- ή άλλη χρονική στιγμή

Στις κακοήθειες συμβατικά επιλέγεται το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης (θεωρείται ότι σε 5 έτη έχει επέλθει οριστική ίαση)



Ποσοστό n-ετούς επιβίωσης

- Στον αριθμητή περιλαμβάνονται όσοι επιβίωσαν μετά από n έτη. **ΠΡΟΣΟΧΗ:** εξαιρούνται και οι ασθενείς που πέθαναν από άλλη αιτία και όχι μόνο από τη συγκεκριμένη νόσο. Επομένως, **το ποσοστό επιβίωσης βγαίνει μικρότερο και η βαρύτητα της νόσου υπερεκτιμάται**
- Η υπερεκτίμηση είναι τόσο μεγαλύτερη όσο και η μέση ηλικία των ασθενών
- Το υπερεκτιμημένο ποσοστό n-ετούς επιβίωσης μπορεί να διορθωθεί αν χρησιμοποιηθούν οι ειδικοί κατά ηλικία και φύλο δείκτες αδρής θνησιμότητας του γενικού πληθυσμού (προτύπωση). Τότε ονομάζεται **διορθωμένο ή προτυπωμένο ποσοστό επιβίωσης**



Σύγκριση ποσοστών η-ετούς επιβίωσης μεταξύ διαφόρων σειρών ασθενών

Επίσης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εκτός από ηλικία και φύλο και άλλοι προγνωστικοί παράγοντες, όπως π.χ στον καρκίνο:

- 1) Το στάδιο νεοπλασίας (αρχικό, μεταστάσεις)
- 2) Ιστολογικός τύπος (επιθετικός ή όχι)

επίσης το **συμβατικό χρονικό σημείο έναρξης μέτρησης της επιβίωσης** (το σημαντικότερο πρόβλημα η συγκρισιμότητά του π.χ από τη διάγνωση, από τη θεραπεία ή τη χειρουργική επέμβαση).



Σύγκριση ποσοστών n-ετούς επιβίωσης διαχρονικά

- Πως μπορεί να ερμηνευτεί η αύξηση του ποσοστού 5-ετούς επιβίωσης ενός καρκίνου με την πάροδο του χρόνου;

Παράδειγμα:

5 ετής επιβίωση γυναικών με καρκίνο του μαστού στο
στάδιο I (εντοπισμένος)

τη δεκαετία 1940: 78%

το 2008: 97%



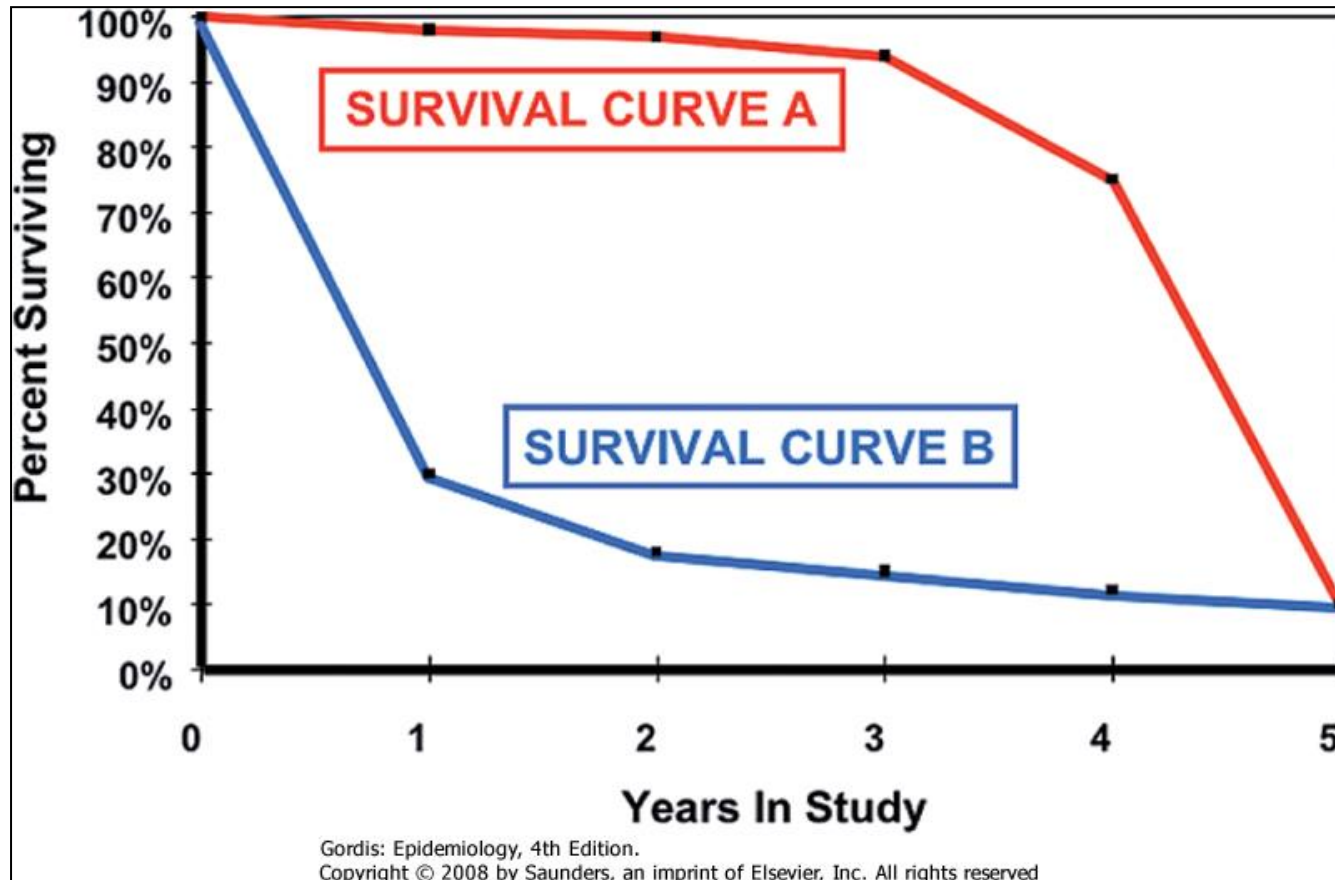
Σύγκριση ποσοστών n-ετούς επιβίωσης διαχρονικά

- Γενικά, υπονοείται ότι οφείλεται σε βελτίωση της θεραπείας του συγκεκριμένου καρκίνου με αποτέλεσμα να πεθαίνουν λιγότεροι ασθενείς.
- Μπορεί όμως να οφείλεται σε διάγνωση της νόσου σε πρωιμότερο στάδιο του καρκίνου ή/και στη δυνατότητα ανίχνευσης ατόμων σε ασυμπτωματικό στάδιο (screening)
- Προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες, όπου συγκρίνεται η πρόγνωση ασθενών με διαφορετικές θεραπείες για το ίδιο χρονικό διάστημα παρά για την εκτίμηση της πρόγνωσης του καρκίνου διαχρονικά



Σύγκριση ποσοστών η-επιβίωσης

- Η δεκαετής επιβίωση ασθενών με κάποια μορφή καρκίνου, όταν αντιμετωπίζονται με την κλασική θεραπευτική αγωγή είναι 50%. Η δεκαετής επιβίωση ασθενών με αντίστοιχη μορφή και στάδιο καρκίνου όταν αντιμετωπίζονται με μια νέα θεραπευτική αγωγή που θεωρείται καλύτερη είναι επίσης 50%.
- Με βάση αυτά τα δεδομένα μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο υπεροχής της νέας θεραπευτικής αγωγής;





Απάντηση (1)

- Όχι δεν μπορεί να αποκλειστεί. Είναι δυνατόν η δεκαετής επιβίωση να είναι η ίδια με τις δύο θεραπευτικές αγωγές αλλά μία από τις παραμέτρους που μας ενδιαφέρει είναι τι συνέβη κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης των 10 ετών, το προηγούμενο δηλαδή διάστημα χρονικό διάστημα μέχρι τα δέκα έτη.



Απάντηση (2)

- Έτσι, η πρώτη θεραπεία μπορεί να σχετίζεται με μεγάλη θνητότητα μέσα στα δύο πρώτα χρόνια (πολλοί πρόωμοι θάνατοι) ενώ η δεύτερη θεραπεία όχι, δηλαδή στην 2^η περίπτωση οι θάνατοι μπορεί να παρουσιάζονται πολύ αργότερα (πολλοί όψιμοι θάνατοι), πάντως μετά τα δύο πρώτα χρόνια της θεραπείας. Επομένως, στην περίπτωση αυτή η δεύτερη θεραπευτική αγωγή θα θεωρηθεί καλύτερη.



Μειονεκτήματα ποσοστού n-ετούς επιβίωσης

- 1) Δεν κάνει διάκριση ανάμεσα στους πρώιμους και όψιμους θανάτους (1^ο, 2^ο και n έτος)
- 2) Προϋποθέτει την παρακολούθηση όλων των ασθενών επί n έτη. Δεν αξιοποιεί δεδομένα ασθενών με μικρότερο χρόνο παρακολούθησης (είτε λόγω απώλειας επαφής, πχ. αλλαγή κατοικίας, είτε λόγω πιο πρόσφατης διάγνωσης)

Παράδειγμα: Ποιες πληροφορίες μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε από τον παρακάτω πίνακα για τον υπολογισμό του ποσοστού 5-ετους επιβίωσης;

| Έτος θεραπείας | Αριθμός ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία | Αριθμός ατόμων που παραμένουν ζωντανοί | | | | |
|-------------------|--|--|------|------|------|------|
| | | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
| 2000 | 84 | 44 | 21 | 13 | 10 | 8 |
| 2001 | 62 | | 31 | 14 | 10 | 6 |
| 2002 | 93 | | | 50 | 20 | 13 |
| 2003 | 60 | | | | 29 | 16 |
| 2004 | 76 | | | | | 43 |



| Έτος θεραπείας | Αριθμός ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία | Αριθμός ατόμων που παραμένουν ζωντανοί | | | | |
|-------------------|--|--|------|------|------|------|
| | | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
| 2000 | 84 | 44 | 21 | 13 | 10 | 8 |
| 2001 | 62 | | 31 | 14 | 10 | 6 |
| 2002 | 93 | | | 50 | 20 | 13 |
| 2003 | 60 | | | | 29 | 16 |
| 2004 | 76 | | | | | 43 |

Για τον υπολογισμό του ποσοστού 5ετούς επιβίωσης θα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο τους 84 ασθενείς που θεραπεύτηκαν το 2000 και παρακολουθήθηκαν μέχρι το 2005



Μειονεκτήματα ποσοτού n-ετούς επιβίωσης

Τα μειονεκτήματα του έρχονται να εξουδετερώσουν:

ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

- Οδηγούν τελικά στον υπολογισμό του εκατοστιαίου ποσοστού n-ετούς επιβίωσης (υπολογίζεται στην τελευταία στήλη των πινάκων επιβίωσης)
- Χωρίς την απώλεια χρήσιμων πληροφοριών για το ενδιάμεσο διάστημα



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

- Πλεονεκτήματα:
 - Υπολογίζουμε την επιβίωση και σε όλα τα ενδιάμεσα έτη (πρώιμοι και όψιμοι θάνατοι)
 - Αξιοποιεί τα δεδομένα ασθενών με μικρότερο χρόνο παρακολούθησης



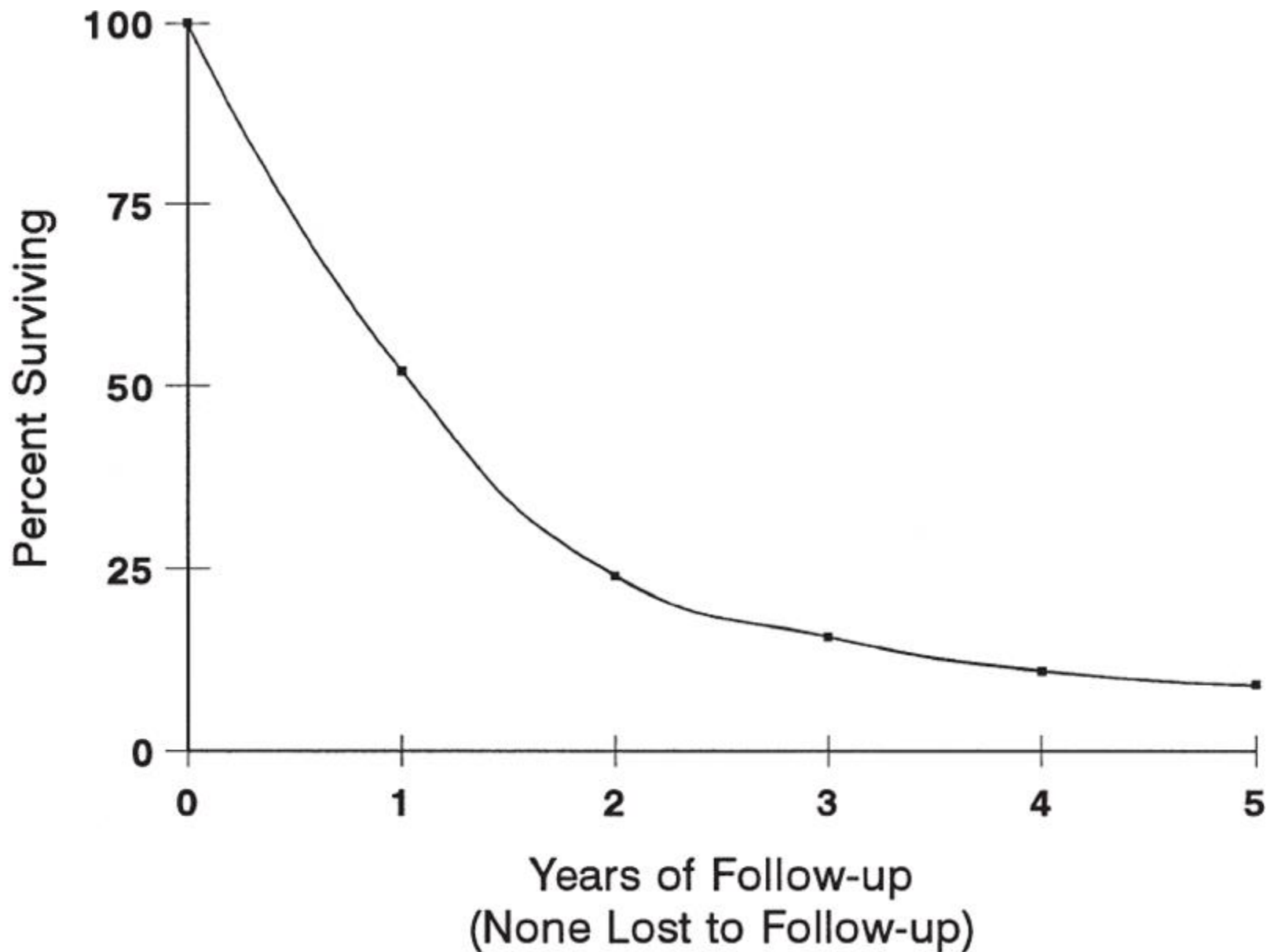
Καμπύλες επιβίωσης (survival curves)

Με βάση τα στοιχεία των κλινικών πινάκων επιβίωσης μπορούμε να χαράξουμε την **ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ**

Εκφράζει την προοδευτική μείωση του αριθμού μίας ομάδας ασθενών υπό την πίεση των δυνάμεων του θανάτου

Χρησιμοποιούμε την τελευταία στήλη των πινάκων επιβίωσης που εκφράζει:

την πιθανότητα επιβίωσης από την έναρξη μέχρι το τέλος του εκάστοτε χρονικού διαστήματος



Gordis: Epidemiology, 4th Edition.
Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved



Πρόγνωση νοσημάτων μεγάλης χρονικής διάρκειας μη άμεσα θανατηφόρων

III) Νοσήματα μεγάλης χρονικής διάρκειας που δεν είναι συνήθως θανατηφόρα (π.χ ρευματοειδής αρθρίτις, σκλήρυνση κατά πλάκας):

- Αριθμητική έκφραση της πρόγνωσης:

Ποσοστό ασθενών που βελτιώθηκε, επιδεινώθηκε, υποτροπίασε, παρουσίασε κάποια παρενέργεια, κ.α

στη διάρκεια ορισμένης χρονικής περιόδου



Πρόγνωση μη θανατηφόρων νοσημάτων σύντομης χρονικής διάρκειας

IV) Νοσήματα μικρής χρονικής διάρκειας που δεν είναι θανατηφόρα

- Μπορούν να υπολογιστούν δείκτες ανάρρωσης: εκφράζουν συχνότητα πλήρους ανάρρωσης και φυσιολογικής αποκατάστασης
- Η συχνότητα: επιπλοκών, καταλοίπων



Rupture Rate of Large Abdominal Aortic Aneurysms in Patients Refusing or Unfit for Elective Repair

Frank A. Lederle et al. *JAMA*. 2002;287(22):2968-2972.

- **Patients** Veterans (n = 198) with AAA of at least 5.5 cm for whom elective AAA repair was not planned because of medical contraindication or patient refusal. Patients were enrolled between April 1995 and April 2000 and followed up through July 2000 (mean, 1.52 years).
- **Main Outcome Measure** Incidence of AAA rupture by strata of initial and attained diameter.
- **Results** Outcome ascertainment was complete for all patients. There were 112 deaths (57%) and the autopsy rate was 46%. Forty-five patients had probable AAA rupture. The 1-year incidence of probable rupture by initial AAA diameter was 9.4% for AAA of 5.5 to 5.9 cm, 10.2% for AAA of 6.0 to 6.9 cm (19.1% for the subgroup of 6.5-6.9 cm), and 32.5% for AAA of 7.0 cm or more. Much of the increased risk of rupture associated with initial AAA diameters of 6.5-7.9 cm was related to the likelihood that the AAA diameter would reach 8.0 cm during follow-up, after which 25.7% ruptured within 6 months.
- **Conclusion** The rupture rate is substantial in high-operative-risk patients with AAA of at least 5.5 cm in diameter and increases with larger diameter.



Δημιουργία μοντέλων πρόγνωσης για κάποια συγκεκριμένη έκβαση

- Χρήση μοντέλων πρόγνωσης (prediction models) αποτελούμενων από ένα αριθμό προγνωστικών παραγόντων που ανάλογα με τη βαθμολογία τους προβλέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης μίας έκβασης










Χαρακτηριστικό παράδειγμα: Apgar score

- Σχετίζεται με τον κίνδυνο θανάτου στη νεογνική περίοδο
- Αξιολογεί 5 χαρακτηριστικά του νεογνού κατά τη γέννηση
- Κάθε χαρακτηριστικό παίρνει τιμές 0-2
- Συνολικό score τιμές: 0 (χειρότερο) -10 (καλύτερο)
- Αξιολογείται στο 1', 5', 10'

APGAR

Test Scoring



| | Score 0 | Score 1 | Score 2 |
|---------------------|--|--|--|
| A pppearance |  |  |  |
| | Blue all over | Blue only at extremities | No blue coloration |
| P ulse | No pulse | <100 beats/min. | >100 beats/min. |
| G rimace |  |  |  |
| | No response to stimulation | Grimace or feeble cry when stimulated | Sneezing, coughing, or pulling away when stimulated |
| A ctivity |  |  |  |
| | No movement | Some movement | Active movement |
| R espiration | No breathing | Weak, slow, or irregular breathing | Strong cry |

Score πρόγνωσης εμφάνισης σοβαρού πόνου μετά από επέμβαση

TABLE 4-2 Prognostic Score for Preoperatively Predicting the Probability of Severe Early Postoperative Pain

| <i>Sex</i> | <i>Points</i> | <i>Pain Score</i> | <i>Points</i> | <i>Anxiety Level of Patients (APAIS)</i> | <i>Points</i> |
|--------------------|---------------|----------------------|---------------|---|---------------|
| Male | 0 | 0 | 0 | 4-5 | 0 |
| Female | 3 | 1 | 2 | 6-7 | 2 |
| | | 2 | 4 | 8-9 | 3 |
| | | 3 | 6 | 10-11 | 5 |
| | | 4 | 8 | 12-13 | 6 |
| | | 5 | 10 | 14-15 | 8 |
| | | 6 | 12 | 16-17 | 9 |
| | | 7 | 14 | 18-19 | 11 |
| | | 8 | 16 | 12 | |
| | | 9 | 18 | | |
| | | 10 | 20 | | |
| <i>Age (years)</i> | | | | <i>Information Seeking Behavior of Patients (APAIS)</i> | |
| 15-19 | 17 | | | | |
| 20-24 | 16 | | | | |
| 25-29 | 15 | | | | |
| 30-34 | 13 | | | | |
| 35-39 | 12 | | | | |
| 40-44 | 11 | | | | |
| 45-49 | 10 | | | | |
| 50-54 | 9 | | | | |
| 55-59 | 8 | | | | |
| 60-64 | 7 | | | | |
| 65-69 | 6 | | | | |
| 70-74 | 4 | | | | |
| 75-79 | 3 | | | | |
| 80-84 | 2 | | | | |
| 85-89 | 1 | | | | |
| ≥ 90 | 0 | | | | |
| | | <i>Surgery Type</i> | | | |
| | | Ophthalmology | 0 | 2 | 9 |
| | | Laparoscopy | 5 | 3 | 8 |
| | | Ear/nose/throat | 8 | 4 | 7 |
| | | Orthopedic | 14 | 5 | 6 |
| | | Abdominal | 18 | 6 | 5 |
| | | Other | 7 | 7 | 3 |
| | | | | 8 | 2 |
| | | <i>Incision Size</i> | | 9 | 1 |
| | | Small | 0 | 10 | 0 |
| | | Medium-large | 3 | | |

| <i>Total Points</i> | <i>Probability of Postoperative Pain</i> |
|---------------------|--|
| 0 | 0.03 |
| 11 | 0.05 |
| 22 | 0.10 |
| 34 | 0.20 |
| 41 | 0.30 |
| 48 | 0.40 |
| 53 | 0.50 |
| 59 | 0.60 |
| 65 | 0.70 |
| 73 | 0.80 |

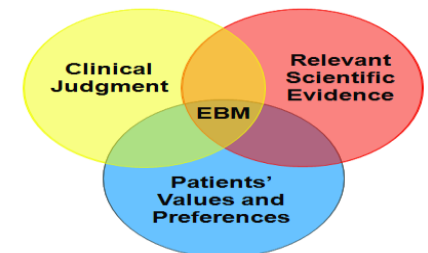
Reproduced from: Pain, 105, Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. pp. 415-23. Copyright Elsevier 2003. Reprinted with permission of the International Association for the Study of Pain® (IASP). The figures may NOT be reproduced for any other purpose without permission.

Κλινική απόφαση (clinical decision)

Ωστόσο, στην πράξη η κλινική απόφαση αποτελεί ένα συνδυασμό των παρακάτω:

- Γνώση των παθολογικών διεργασιών (knowledge of disease mechanisms)
- Κλινική εμπειρία γιατρού (clinical experience)
- *Ευρήματα κλινικών ερευνών και μελετών που αφορούν την πρόγνωση (clinical research)*
- Αξίες και προτιμήσεις των ασθενών (patient values and preferences)

What Is Evidence-Based Medicine?





Συνοψίζοντας

- Η πρόγνωση αφορά την πρόβλεψη για τη μελλοντική εξέλιξη και έκβαση ενός ατόμου που νοσεί από συγκεκριμένη νόσο
- Αφορά μεμονωμένα άτομα – ασθενείς
- Ο στόχος της έρευνας είναι να βοηθήσει τον γιατρό στην κλινική αντιμετώπιση ενός ασθενή και τον ασθενή να προσαρμόσει προσδοκίες και τροποποιήσει συμπεριφορές
- Δεν σχετίζεται με την αιτιολογία της νόσου
- Οι μελέτες για την πρόγνωση μοιάζουν με τις προοπτικές μελέτες
- Η συλλογή των πληροφοριών για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες γίνεται στην αρχή της παρακολούθησης
- Οι προγνωστικοί παράγοντες αφορούν στοιχεία που συλλέγονται κατά την λήψη του ιστορικού, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές/ παρακλινικές εξετάσεις και σχετίζονται με την πρόγνωση



Συνοψίζοντας

- Ο πληθυσμός καλό είναι να είναι αντιπροσωπευτικός των πληθυσμού των νοσούντων (π.χ. ήπιες και σοβαρές μορφές) από το σχετικό νόσημα
- Πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα πρακτικής εφαρμογής των αποτελεσμάτων της έρευνας στην καθημερινή κλινική πρακτική

Λεπτομερή κοινά αποδεκτά πρωτόκολλα για τον **τρόπο δημοσίευσης των μελετών** (και των πρωτοκόλλων κάποιων μελετών, π.χ. κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις):

- **CONSORT Statement** (για τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες)
- **STARD** (για μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας)
- **STROBE** (για μελέτες παρατήρησης στην επιδημιολογία)
- **PRISMA** (για συστηματικές ανασκοπήσεις)
- **MOOSE** (για μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης)
- **TRIPOD**: Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD)



Χρησιμοποιούμενη βιβλιογραφία

- Γενική και Κλινική Επιδημιολογία. Αρχές, μέθοδοι και εφαρμογές στην ιατρική έρευνα και τη δημόσια υγεία. Δ. Τριχόπουλος, Π. Λάγιου, Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ, 2011
- Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research. Chapter 4. Prognostic research. 2nd Edition. DE Grobbee, Arno W Hoes.
- Textbook of epidemiology. Lex M. Bouter, Gerhard A. Zielhuis, Maurice P.A.Zeegers, Houten, 2018
- Fletcher R., Fletcher S. Clinical Epidemiology-The Essentials 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005



Μερικές σημειώσεις για τον πίνακα επιβίωσης



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

- Το έτος δεν έχει ημερολογιακή έννοια (γιατί αρχίζει σε διαφορετικό χρόνο για τον κάθε ασθενή)
- Ασθενείς σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του έτους (O') υπολογίζεται ως ο μέσος όρος ασθενών σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του έτους ως εξής:
 $O' = \text{ασθενείς ζωντανοί και υπό παρατήρηση κατά την αρχή του έτους (O) μείον ασθενείς που χάθηκαν κατά τη διάρκεια του έτους (W) διὰ 2}$
(η διαφυγή ασθενών θεωρείται ότι έγινε ομοιόμορφα κατά τη διάρκεια του έτους, π.χ 0 στην αρχή, $44/2=22$ στο μέσο και 44 στο τέλος του έτους)



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

q = πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους

$$q = \frac{\text{θάνατοι}}{\text{ασθενείς σε κίνδυνο}} = \frac{d}{O'} = \frac{74}{350} = 0,211$$

Πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους:

$$(p) = 1 - q = 1 - 0,211 = 0,789$$



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

q = πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια του 2^{ου} έτους

$$q = \frac{\text{θάνατοι}}{\text{ασθενείς σε κίνδυνο}} = \frac{d}{O'} = \frac{48}{(350-74)-44/2} =$$

$$= \frac{48}{276-22} = \frac{48}{254} = 0,189$$

Πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του 2^{ου} έτους
(p) = $1 - q = 1 - 0,189 = 0,811$



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

q= πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια του 3^{ου} έτους

$$q = \frac{\text{θάνατοι}}{\text{ασθενείς σε κίνδυνο}} = \frac{d}{O'} = \frac{31}{(254-48-22)-50/2} =$$

$$= \frac{31}{184-25} = \frac{31}{159} = 0,195$$

Πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του 3^{ου} έτους
(p) = 1 - q = 1 - 0,195 = 0,805



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

q = πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια του 4^{ου} έτους

$$q = \frac{\text{θάνατοι}}{\text{ασθενείς σε κίνδυνο}} = \frac{d}{O'} = \frac{10}{(159-31-25)-35/2} =$$

$$= \frac{10}{103-18} = \frac{10}{85} = 0,117$$

Πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του 4^{ου} έτους
(p) = $1 - q = 1 - 0,117 = 0,883$



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

q = πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια του 5^{ου} έτους

$$q = \frac{\text{θάνατοι}}{\text{ασθενείς σε κίνδυνο}} = \frac{d}{O'} = \frac{4}{(85.5-10-17.5)-28/2}$$

$$= \frac{4}{58-14} = \frac{4}{44} = 0,090$$

Πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του 5^{ου} έτους
(p) = $1 - q = 1 - 0,090 = 0,909$



Κλινικοί πίνακες επιβίωσης

Πιθανότητα επιβίωσης για n έτη

Σύμφωνα με τον πολλαπλασιαστικό κανόνα των πιθανοτήτων:

Πιθανότητα επιβίωσης από την αρχή μέχρι το τέλος του 2^{ου} έτους:

$$P_{\text{έτος 1}} * P_{\text{έτος 2}} = 0.789 * 0.811 = 0.64$$

Πιθανότητα επιβίωσης από την αρχή μέχρι το τέλος του 3^{ου} έτους:

$$P_{\text{έτος 1}} * P_{\text{έτος 2}} * P_{\text{έτος 3}} = 0.789 * 0.811 * 0.805 = 0.52$$

Πιθανότητα επιβίωσης από την αρχή μέχρι το τέλος του 4^{ου} έτους:

$$P_{\text{έτος 1}} * P_{\text{έτος 2}} * P_{\text{έτος 3}} * P_{\text{έτος 4}} = 0.45$$

Πιθανότητα επιβίωσης από την αρχή μέχρι το τέλος του 5^{ου} έτους:

$$P_{\text{έτος 1}} * P_{\text{έτος 2}} * P_{\text{έτος 3}} * P_{\text{έτος 4}} * P_{\text{έτος 5}} = 0.41$$

Πιθανότητα επιβίωσης από την αρχή μέχρι το τέλος του n^{ου} έτους:

$$P_{\text{έτος 1}} * \dots * P_{\text{έτος n}} \quad (\text{πιθανότητα επί n έτη})$$



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΘΕΡΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**