



ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ (COHORT STUDIES)

Δημήτρης Τσιλάκης MD
MSc Epidemiology
Καρδιολόγος
Ακαδ. Υπότροφος
Σχολή Δημόσιας Υγείας
ΠΑΔΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επιστήμη που μελετά την κατανομή και την εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων στον ανθρώπινο πληθυσμό και τους παράγοντες που τις διαμορφώνουν ή μπορούν να τις επηρεάζουν.



Επιπολασμός

Αριθμός υπάρχουσών περιπτώσεων νόσου σε έναν πληθυσμό
σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή

$$\text{Επιπολασμός} = \frac{\text{Αριθμός υπάρχουσών περιπτώσεων νόσου σε έναν πληθυσμό σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή}}{\text{Πληθυσμός αναφοράς εκείνη τη χρονική στιγμή}}$$

- Θυμίζει μια φωτογραφία του πληθυσμού που περιγράφει την υπάρχουσα κατάσταση (νόσημα, έκβαση, χαρακτηριστικό), σε μια ορισμένη χρονική στιγμή.

Επίπτωση

Ο δείκτης επίπτωσης είναι ο αριθμός νέων περιστατικών μίας ασθένειας σε έναν πληθυσμό κατά τη διάρκεια μίας χρονικής περιόδου, διαιρεμένο από το σύνολο αυτού του πληθυσμού που ήταν σε κίνδυνο να αναπτύξει τη συγκεκριμένη ασθένεια (άτομα που δεν είχαν την συγκεκριμένη ασθένεια στην αρχή της περιόδου)

Αριθμός νέων περιστατικών κατά τη διάρκεια μίας χρονικής περιόδου

Επίπτωση = -----

Ολικός αριθμός ατόμων σε κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο την ίδια χρονική περίοδο

- Τόσο ο αριθμητής, όσο και ο παρονομαστής περιλαμβάνουν μόνο άτομα που στην αρχή της χρονικής περιόδου δεν ήταν ασθενείς με το συγκεκριμένο νόσημα (συνεπώς είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν την ασθένεια αυτή).
- Εκφράζει την πιθανότητα ανάπτυξης μιας νόσου, μέσα σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα.

Διαφορές: Επίπτωση - Επιπολασμός

A)

- Επίπτωση: ένα μέτρο εκτίμησης ΝΕΩΝ περιπτώσεων
- Επιπολασμός: ένα μέτρο εκτίμησης ΥΠΑΡΧΟΥΣΩΝ περιπτώσεων

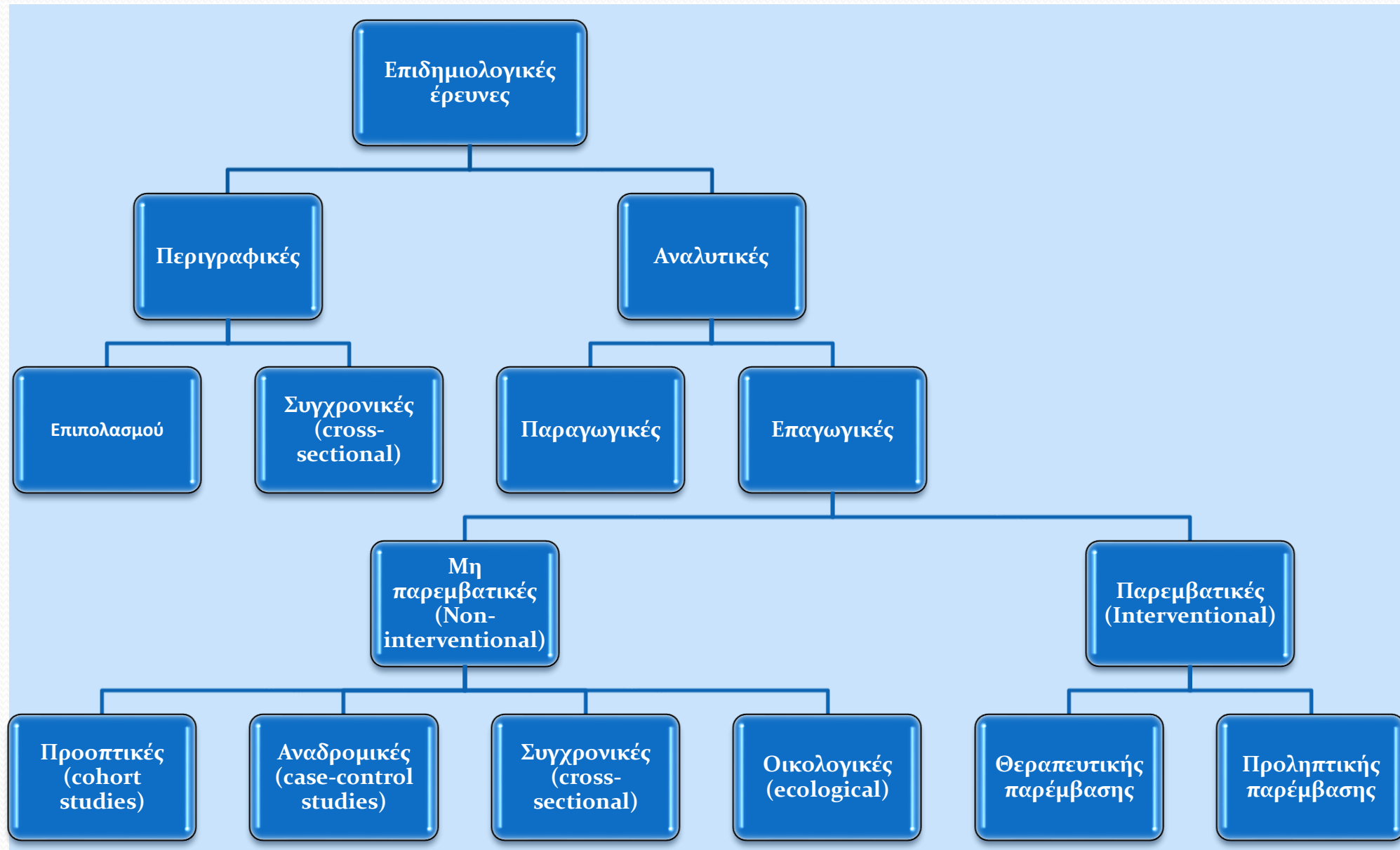
B) Χρονικός προσδιορισμός:

- Επίπτωση: Αναφέρεται σε καθορισμένο χρονικό διάστημα
- Επιπολασμός: Αναφέρεται σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή

Θνησιμότητα - Θνητότητα

- **Θνησιμότητα (mortality):** ο αριθμός θανάτων από ένα νόσημα στον πληθυσμό
- **Θνητότητα (case-fatality):** ο αριθμός των θανάτων από ένα νόσημα στον αριθμό των πασχόντων από το νόσημα αυτό.

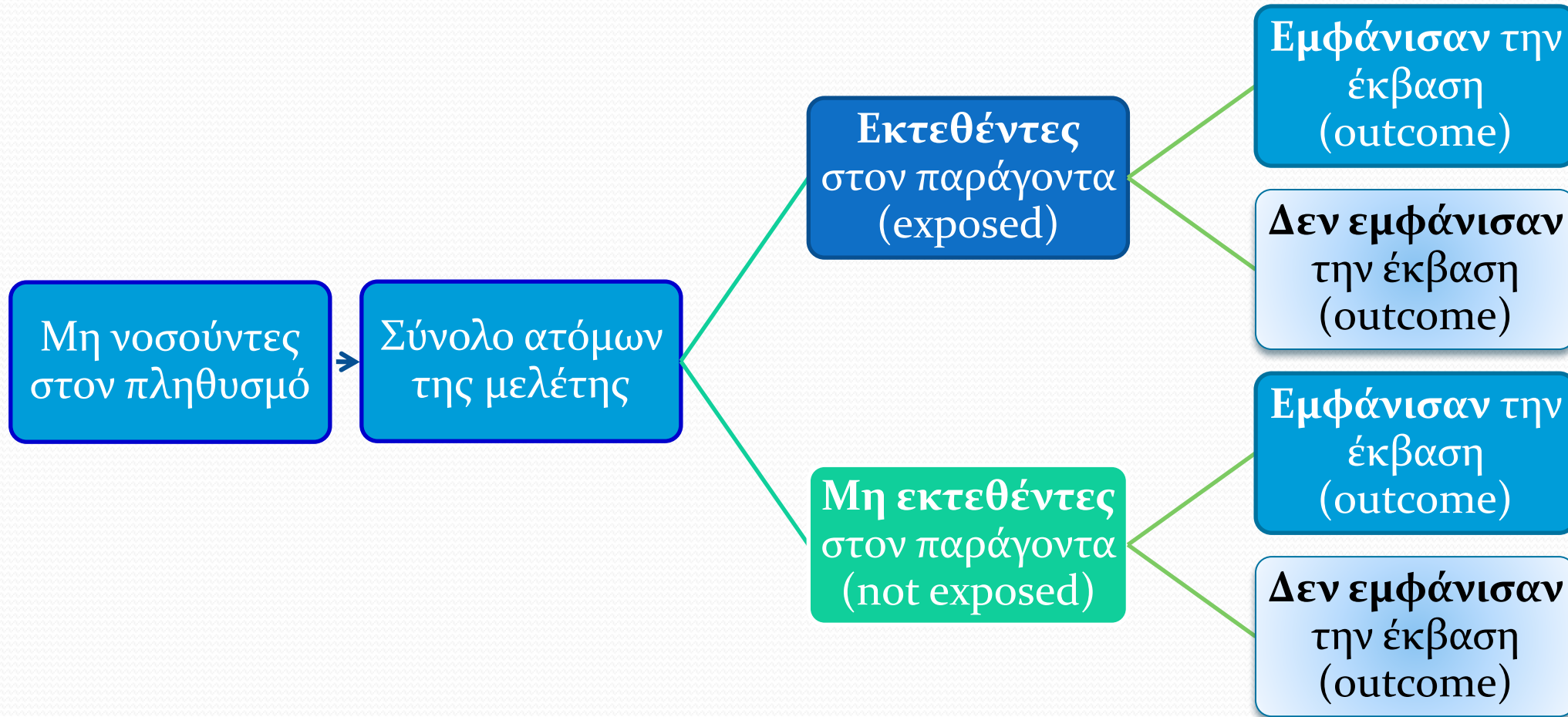
Ταξινόμηση Επιδημιολογικών ερευνών



Προοπτικές έρευνες (Cohort studies)

- Ξεκινάμε από την έκθεση (*exposure*) και παρακολουθούμε τα άτομα της μελέτης προοπτικά για ορισμένο χρονικό διάστημα για την εμφάνιση της έκβασης (αποτελέσματος, *outcome*).
- π.χ. αν μελετάμε την επίδραση του καπνίσματος στην εμφάνιση Ca πνεύμονα, η ταξινόμηση των ατόμων σε δύο ομάδες, γίνεται με κριτήριο το εάν καπνίζουν ή όχι, και οι δύο ομάδες παρακολουθούνται για ένα διάστημα (συνήθως μεγάλο) για την εμφάνιση Ca πνεύμονα.
- Μπορεί να υπάρχουν πάνω από 2 ομάδες μελέτης (π.χ. πρώην και νυν καπνιστές, ομάδες ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων κλπ.)

Προοπτική έρευνα (cohort study)



Ταξινόμηση των ομάδων ανάλογα με την έκθεση στον παράγοντα (exposure), και παρακολούθηση (follow-up) για την εμφάνιση της έκβασης (outcome)

Πλεονεκτήματα προοπτικών ερευνών

- "Λογικός" τρόπος μελέτης : Έκθεση → Αποτέλεσμα
- Μπορώ να υπολογίσω την επίπτωση της νόσου (incidence risk) στους εκτεθέντες και στους μη εκτεθέντες, άρα και τον **σχετικό κίνδυνο** (relative risk), με διαίρεση των δύο κινδύνων.
- Τα συστηματικά σφάλματα (bias) είναι λιγότερο συχνά.
- Μπορώ να μελετήσω την επίδραση του παράγοντα (έκθεση) σε περισσότερα του ενός νοσήματα-εκβάσεις (outcomes).
- Κατάλληλες για μελέτη σπάνιων παραγόντων έκθεσης (π.χ. μελέτη επαγγελματιών ομάδων με έκθεση σε παράγοντα σπάνιο στον γενικό πληθυσμό π.χ. αμίαντο).

Μειονεκτήματα προοπτικών ερευνών

- Δαπανηρές και επίπονες- απαιτούν πόρους.
- Μη κατάλληλες για σπάνια νοσήματα (εκτός αν έχουμε πολύ μεγάλο δείγμα).
- Απαιτούν συνήθως μακροχρόνια παρακολούθηση των ατόμων (εξαίρεση οι προοπτικές έρευνες παρελθόντος (retrospective cohort studies), αφού σε αυτές, τόσο η έκθεση όσο και η έκβαση έχουν συμβεί ήδη, στο παρελθόν)
- Σε σύγκριση με τις αναδρομικές έρευνες (case-control studies) προϋποθέτουν τη μελέτη μεγαλύτερου αριθμού ατόμων
- Μπορεί και στις προοπτικές έρευνες να υπάρξουν συστηματικά σφάλματα, αφού η γνώση της έκθεσης μπορεί να επηρεάσει τη διάγνωση της έκβασης.

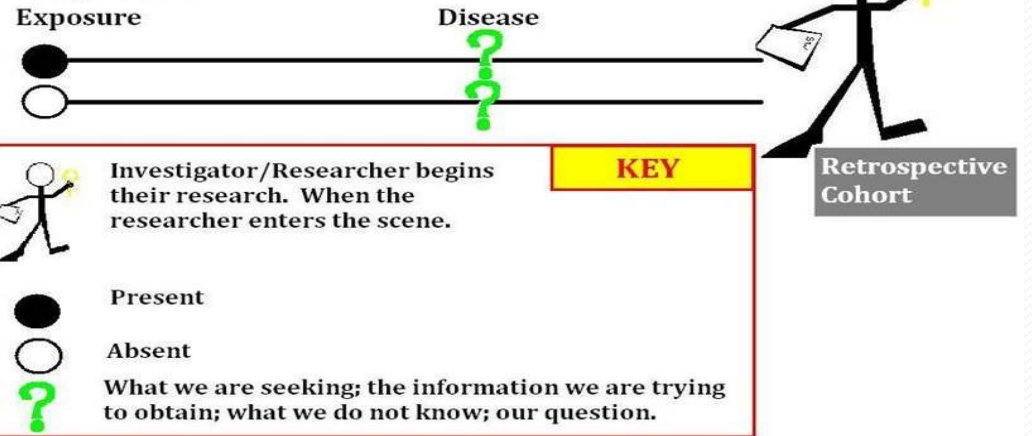
Προοπτικές έρευνες (μέλλοντος-παρελθόντος)

Προοπτικές μέλλοντος (prospective cohort)



Προοπτικές παρελθόντος (retrospective cohort)

RR and OR are both relevant for retrospective cohorts.



Προοπτικές έρευνες παρελθόντος (retrospective cohort studies)

- Και πάλι ξεκινάμε από την έκθεση και μελετάμε την εμφάνιση της έκβασης, όμως σε αυτές τόσο η έκθεση όσο και η έκβαση έχουν ήδη συμβεί στο παρελθόν.
- Προϋπόθεση: ύπαρξη αξιόπιστων αρχείων (π.χ. Ιατρικά ή Βιομηχανικά αρχεία)- συνεπώς δεν μπορώ να μελετήσω παράγοντες/εκβάσεις για τα οποία δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία από το παρελθόν!!
- Οι προοπτικές μέλλοντος είναι περισσότερο αξιόπιστες αλλά και δαπανηρές.

Επιλογή των ομάδων- Α. Εκτεθέντα άτομα

- Ομάδα με ασυνήθιστο παράγοντα έκθεσης (**special exposure groups**)
 - π.χ. Βιομηχανικές ομάδες (έκθεση σε αρωματικές αμίνες- Ca ουροδόχου κύστης, σε αμίαντο-μεσοθηλιώματα, σε αρωματικούς υδρογονάνθρακες- Ca πνεύμονα κλπ)- συγκεντρωμένα στοιχεία, μεγάλος βαθμός έκθεσης
 - π.χ. Ακτινολόγοι ή ακτινοθεραπευθέντες ασθενείς → έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, ψεκαστές εντομοκτόνων → έκθεση σε DDT
- Μελέτη παράγοντα έκθεσης συχνού στον γενικό πληθυσμό ή ποσοτικού χαρακτηριστικού π.χ αρτηριακή πίεση → μπορώ να επιλέξω ένα δείγμα και στη συνέχεια διαχωρίζω τα άτομα σε διαφόρου βαθμού «εκτεθέντες», και σε «μη εκτεθέντες» .
- Προοπτικές έρευνες που καλύπτουν ολόκληρη γεωγραφική περιοχή π.χ μελέτες κωμόπολης Framingham (ΗΤΑ) - περιοδική και συστηματική εξέταση, για συχνά νοσήματα και παράγοντες → πολύ χρήσιμα στοιχεία!!!!

Επιλογή των ομάδων- Β. Συγκριτική ομάδα (μη εκτεθέντες)

- Κατά το δυνατόν όμοιες με την ομάδα των εκτεθέντων σε όλα τα υπόλοιπα εκτός από την έκθεση που μελετάμε! (δηλαδή τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες)
 - Π.χ. Σε ομάδα επαγγελματικής έκθεσης στη βιομηχανία → δείγμα εργατών από άλλη βιομηχανία, χωρίς τον παράγοντα έκθεσης, γείτονες ίδιας ηλικίας, φύλου, κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης... Επίσης, «εσωτερικές συγκρίσεις», μετά από ταξινόμηση ανάλογα με το βαθμό έκθεσης στον αντίστοιχο παράγοντα που μελετάμε- στόχος η διαπίστωση δοσολογικής σχέσης (κριτήριο αιτιότητας).
 - Προκειμένου για μελέτες θνησιμότητας, σύγκριση των εκτεθέντων, με τη θνησιμότητα από το νόσημα αυτό στο γενικό πληθυσμό (προσοχή σε χαρακτηριστικά που μπορεί να διαφέρουν, π.χ κάπνισμα, κοινωνικο-οικονομική τάξη κλπ).

Ποια δεδομένα συλλέγουμε;

- Α. Για την έκθεση στον παράγοντα που μελετάμε (χρόνος, βαθμός, διάρκεια έκθεσης),
- Β. Δημογραφικά χαρακτηριστικά
- Γ. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο που μας ενδιαφέρει (για να μπορέσουμε να περιορίσουμε πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες)
- Δ. Νοσολογικά στοιχεία (να εξασφαλίσουμε ότι η νόσος-έκβαση ΔΕΝ υπάρχει στην αρχή της μελέτης - μελετάμε την επίδραση του παράγοντα στην έκβαση!)
- Πηγές στοιχείων: συνεντεύξεις των συμμετεχόντων, πληροφορίες από συγγενείς, φίλους, ιατρικές εξετάσεις, φύλλα νοσηλείας, βιολογικά δείγματα, ληξιαρχικά στοιχεία, μετρήσεις περιβάλλοντος (προκειμένου για περιβαλλοντική έκθεση).

Παρακολούθηση (follow-up)

- Στόχος: η καταγραφή της συχνότητας των εκβάσεων-νοσημάτων, σε εκτεθέντες και μη εκτεθέντες
- ΠΡΟΣΟΧΗ: αντικειμενικά κριτήρια διάγνωσης (ίδια στους εκτεθέντες και μη), έτσι ώστε να μην επηρεάζεται η ταξινόμηση της έκβασης από τη γνώση της κατάστασης έκθεσης (π.χ. αν ο γιατρός γνωρίζει ότι ο ασθενής καπνίζει, είναι περισσότερο πιθανό να διαγνώσει χρόνια βρογχίτιδα) - πιθανή λύση: τυφλή αξιολόγηση (blind assessment)= ο ερευνητής που αξιολογεί την έκβαση δεν γνωρίζει την κατάσταση έκθεσης (π.χ. το αν καπνίζουν ή όχι)

Άρνηση συνεργασίας (non-response) ή αδυναμία παρακολούθησης (loss-to-follow-up)

- Σημαντικό πρόβλημα στις προοπτικές μελέτες
 - Α. Απώλειες χωρίς σχέση με τον παράγοντα έκθεσης ή με την έκβαση-νόσο: δεν επηρεάζουν σημαντικά (μικρότερος αριθμός παρατηρήσεων, ΟΧΙ συστηματικά σφάλματα)
 - Β. Απώλειες που έχουν σχέση με τον παράγοντα έκθεσης αλλά όχι με την έκβαση-νόσο: μπορεί να δημιουργήσουν εσφαλμένη εντύπωση για την κατανομή του παράγοντα στον πληθυσμό, δεν επηρεάζουν σημαντικά τα ευρήματα της μελέτης
 - Γ. Απώλειες που έχουν σχέση μόνο με τη νόσο αλλά όχι με τον παράγοντα: δεν επηρεάζεται συστηματικά ο σχετικός κίνδυνος (ο κίνδυνος και στις δύο ομάδες υποεκτιμάται ή υπερεκτιμάται, αλλά εξίσου σε εκτεθέντες και μη εκτεθέντες)- αποδεκτό αν οι απώλειες δεν είναι μεγάλες
 - Δ. Απώλειες που έχουν σχέση και με τον παράγοντα και με την νόσο: συστηματική υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση και του απόλυτου και του σχετικού κινδύνου!!!!- επικίνδυνο για την αξιοπιστία της έρευνας!! - Συστηματικό σφάλμα (BIAS)
 - **ΕΠΕΙΔΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΥΚΟΛΟ ΝΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΙ ΤΟ Δ - ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΓΙΑ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΩΝ ΑΠΩΛΕΙΩΝ ΟΣΟ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΓΙΝΕΤΑΙ!!!**

Πώς μπορούμε να υπολογίσουμε τον σχετικό κίνδυνο (relative risk);

Διαξονικός πίνακας (τετράπτυχος)

		Νόσημα		Σύνολο
		Πάσχουν	Δεν πάσχουν	
Παράγοντας	Ναι	α	β	α + β
	Όχι	γ	δ	γ + δ
Σύνολο		α + γ	β + δ	α + β + γ + δ

- Πόσοι νόσησαν από αυτούς που **εκτέθηκαν** στον παράγοντα (κίνδυνος);

- $\alpha / \alpha + \beta$

- Πόσοι νόσησαν από αυτούς που **ΔΕΝ** εκτέθηκαν (κίνδυνος);

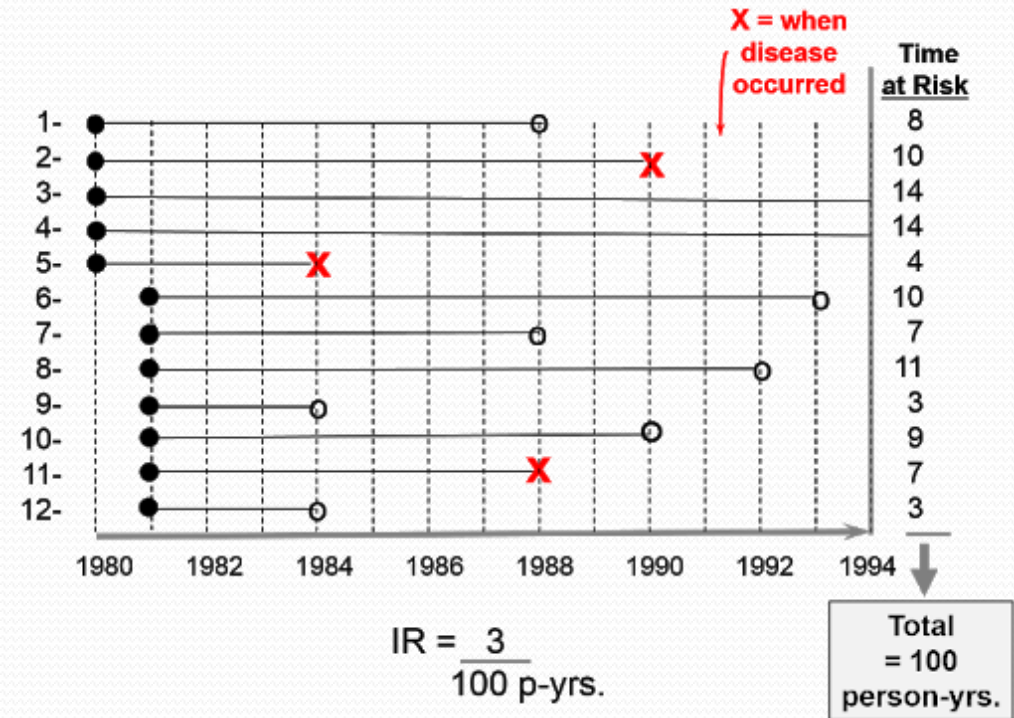
- $\gamma / \gamma + \delta$

- Σχετικός κίνδυνος (risk ratio, **relative risk**) $\frac{\alpha / \alpha + \beta}{\gamma / \gamma + \delta}$

Κίνδυνος αυτών που εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου, ως προς τον κίνδυνο αυτών που δεν εκτέθηκαν

Τι δεν έλαβε υπόψη η προηγούμενη ανάλυση;

- Τον παράγοντα χρόνο!!!!!!!!!!!!
- Ο χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων σε μια προοπτική έρευνα μπορεί να διαφέρει από άτομο σε άτομο!!
- Κάθε άτομο «συνεισφέρει» με διαφορετικό χρόνο παρακολούθησης:
 - γιατί ξεκίνησε σε διαφορετικό χρόνο η παρακολούθηση (follow-up)
 - γιατί σταμάτησε σε διαφορετικό χρόνο η παρακολούθηση (συνέβη η έκβαση, ή το άτομο κατέληξε ή χάθηκε από την παρακολούθηση πχ. γιατί μετακόμισε ή γιατί αρνήθηκε περαιτέρω συνεργασία).



Π.χ. Προοπτική έρευνα με μελετούμενη έκβαση την εμφάνιση του 1^{ου} εμφράγματος μυοκαρδίου:

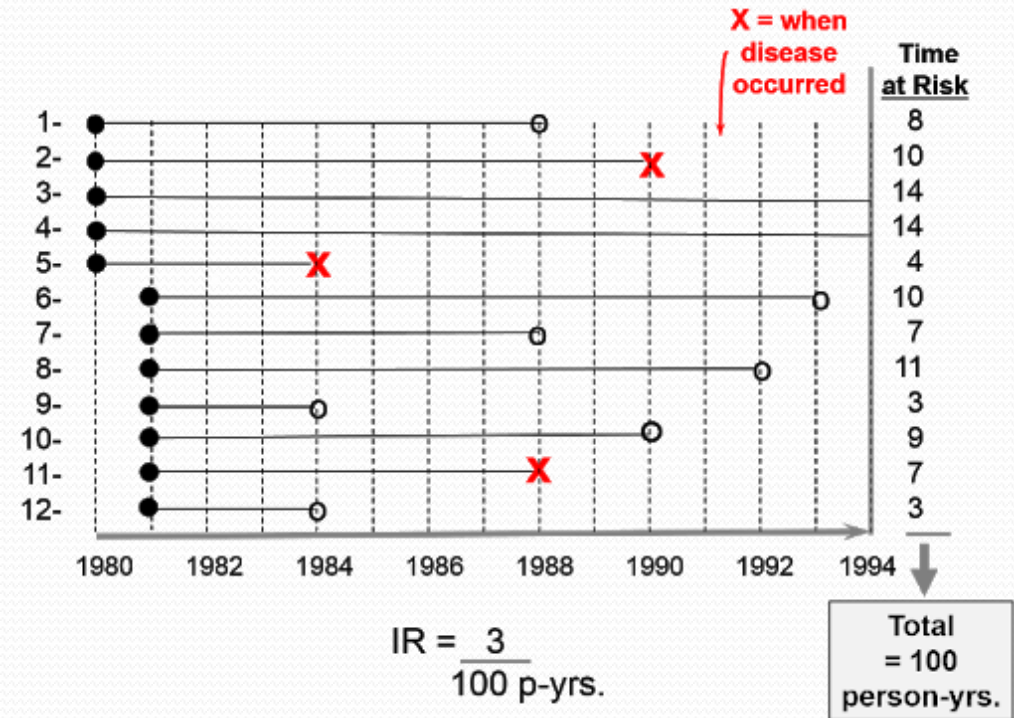
• = έναρξη λήψης ασπιρίνης

X = εμφάνιση πρώτου εμφράγματος

O = αδυναμία παρακολούθησης (loss to follow-up)

Πώς αλλιώς μπορούμε να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο;

- Θα αρκούσε να δηλώσουμε ότι: κίνδυνος 1^{ου} εμφράγματος μυοκαρδίου = 3/12 ;;;;;;
- Επίπτωση σε ανθρωπο-έτη:
 - Αριθμητής: νέες περιπτώσεις της νόσου
 - Παρονομαστής: ανθρωπο-έτη (άτομα-χρόνος)



Π.χ. Προοπτική έρευνα με μελετούμενη έκβαση την εμφάνιση του 1^{ου} εμφράγματος μυοκαρδίου:

● = έναρξη λήψης ασπιρίνης

X = εμφάνιση πρώτου εμφράγματος

O = αδυναμία παρακολούθησης (loss to follow-up)

Υπολογισμός κινδύνου (επίπτωσης) με παρονομαστή άτομα-έτη (Incidence rate)

	Εκτεθέντες	Μη εκτεθέντες	Σύνολο
Νέες περιπτώσεις	α	γ	$\alpha + \gamma$
Άτομα-έτη	AE_e	AE_o	AE_t

- Κίνδυνος στους εκτεθέντες: α / AE_e
- Κίνδυνος στους μη εκτεθέντες: γ / AE_o
- Σχετικός κίνδυνος (rate ratio, relative risk): $\frac{\alpha / AE_e}{\gamma / AE_o}$

Μελέτη Θνησιμότητας από ΣΔ σε γυναίκες

		Άτομα	Θάνατοι	Άτομα-έτη παρακολούθησης
ΣΔ	Ναι	218	72	1.862
	Όχι	3.823	511	36.653

A. Υπολογισμός κινδύνου με βάση τα άτομα σε κίνδυνο στην αρχή της μελέτης (incidence risk)

- Κίνδυνος θανάτου σε ΣΔ: $72/218 = 0,33$ ή 33%
- Κίνδυνος θανάτου απουσία ΣΔ: $511/3.823$ ή 13%
- **Σχετικός κίνδυνος:** $0,33 / 0,13 = 2,47$

B. Υπολογισμός κινδύνου με συνυπολογισμό των ανθρωπο-ετών παρακολούθησης σε κάθε ομάδα (incidence rate)

- Κίνδυνος θανάτου σε ΣΔ: $72/1.862 = 0,0386$ θάνατοι ανά άτομο-έτος, ή 38,6 θάνατοι ανά 1000 άτομα/έτος
- Κίνδυνος θανάτου σε μη ΣΔ: $511/36.653 = 0,0139$ θάνατοι ανά άτομο-έτος, ή 13,9 θάνατοι ανά 1000 άτομα/έτος
- **Σχετικός κίνδυνος:** $0,0386 / 0,0139 = 2,77$

Προοπτική μελέτη σε άνδρες 50-59 ετών

- Μελετώμενος παράγοντας κινδύνου (έκθεση-*exposure*): κάπνισμα
- Μελετώμενη έκβαση (*outcome*): θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο

- Μέγιστος χρόνος παρακολούθησης: 4 έτη

ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

- Κίνδυνος στους καπνιστές: 240 / 8.000 άτομα-έτη ή **30 θάνατοι /1000 άτομα /έτος**
- Κίνδυνος στους Μη καπνιστές: 130 / 6.500 άτομα-έτη ή **20 θάνατοι /1000 άτομα /έτος**
- **Σχετικός κίνδυνος καπνιστών σε σχέση με τους μη καπνιστές:**

- $30/20 = 1.5$, δηλαδή η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, είναι 1.5 φορές ή αλλιώς 50% μεγαλύτερη στους καπνιστές, από ό,τι στους μη καπνιστές

- Σημείωση: πρέπει να αξιολογήσω τα δεδομένα μου με στατιστική δοκιμασία (χ^2 , πολυπαραγοντική ανάλυση κλπ)

Καπνιστές (4.500 άτομα)	Χρόνος παρακολούθησης	1 έτος	2 έτη	3 έτη	4 έτη	Σύνολο ατόμων-ετών παρακολούθησης
		2.000 (x 1)	1.500 (x 2)	1.000 (x 3)	0 (x 4)	8.000
	Θάνατοι από ΣΝ (καπνιστές)	240				
Μη Καπνιστές (3.000 άτομα)	Χρόνος παρακολούθησης	1 έτος	2 έτη	3 έτη	4 έτη	Σύνολο ατόμων-ετών παρακολούθησης
		1.000 (x 1)	1.000 (x 2)	500 (x 3)	500 (x 4)	6.500
	Θάνατοι από ΣΝ (Μη καπνιστές)	130				

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

- Σχετικός κίνδυνος (relative risk)
- Οφειλόμενος κίνδυνος μεταξύ των εκτεθέντων (attributable risk among exposed)

Α. Σχετικός κίνδυνος

- Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) (rate ratio): $\frac{\alpha / A E e}{\gamma / A E o}$
- Το πηλίκο της επίπτωσης (νέες περιπτώσεις της νόσου/σύνολο ατόμων-ετών) στους εκτεθέντες, προς την επίπτωση στους μη εκτεθέντες.
- ΣΚ ~1, ίδιος κίνδυνος σε εκτεθέντες και μη εκτεθέντες*
- ΣΚ > 1, κίνδυνος μεγαλύτερος στους εκτεθέντες (ο παράγοντας που μελετάμε αυξάνει τον κίνδυνο)
- ΣΚ < 1, κίνδυνος μικρότερος στους εκτεθέντες (ο παράγοντας που μελετάμε μειώνει τον κίνδυνο)

*όταν με κατάλληλη στατιστική δοκιμασία βρω ότι το 95% διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει την τιμή 1= ίσος κίνδυνος, δηλαδή όταν δεν έχω δεδομένα για να απορρίψω την μηδενική υπόθεση ότι ο κίνδυνος δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων.

Οφειλόμενος Κίνδυνος

- **Οφειλόμενος Κίνδυνος (ΟΚ)** : Διαφορά της επίπτωσης της νόσου μεταξύ των εκτεθέντων και των μη εκτεθέντων ατόμων στον παράγοντα που μελετάται

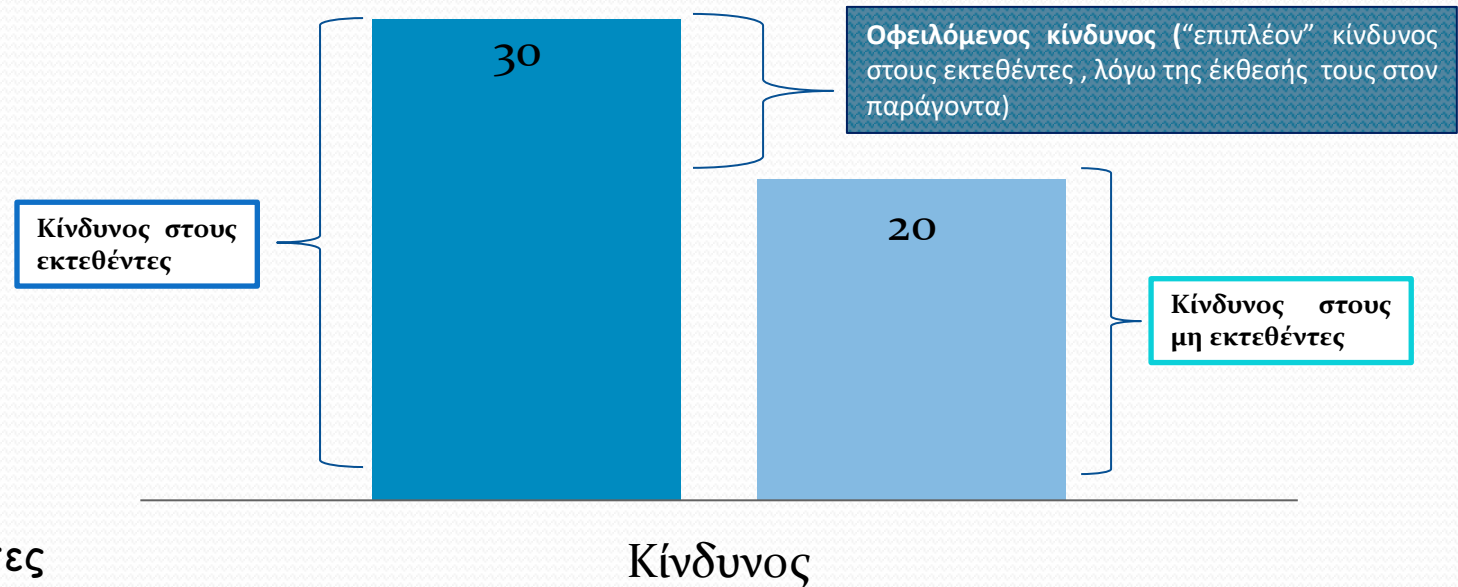
$$OK = E_e - E_o$$

E_e =επίπτωση νόσου (κίνδυνος) στους εκτεθέντες

E_o =επίπτωση νόσου (κίνδυνος) στους μη-εκτεθέντες

Παράδειγμα Οφειλόμενου Κινδύνου

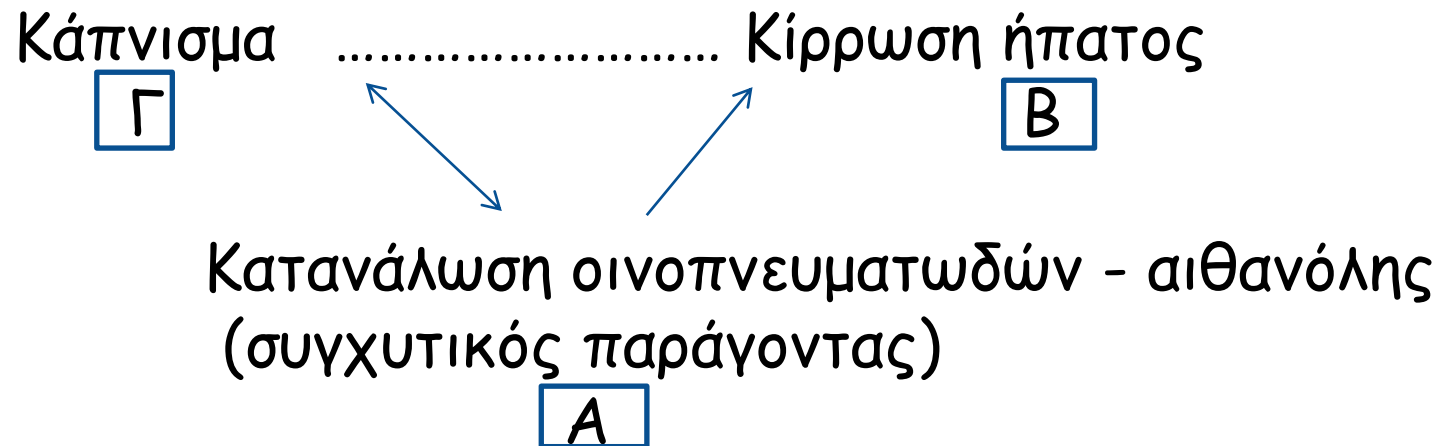
■ Εκτεθέντες ■ Μη-εκτεθέντες



ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

- Η δευτερογενής ή πλασματική συσχέτιση δημιουργείται από έναν παράγοντα (συγχυτικό- confounder) που σχετίζεται ανεξάρτητα και με τον παράγοντα έκθεσης και με το αποτέλεσμα, αλλά δεν αποτελεί τμήμα της αιτιολογική σχέσης.

- Όταν ένας παράγοντας A αποτελεί «αιτία» ενός νοσήματος B και συσχετίζεται ανεξάρτητα (αιτιολογικά ή μη) με ένα παράγοντα Γ και οι οντότητες Γ και B δεν συνδέονται αιτιολογικά, τότε μεταξύ Γ και B υπάρχει πλασματική δευτερογενής συσχέτιση, που τη δημιουργεί ο συγχυτικός παράγοντας A .
- Έστω ότι μελετάμε τη σχέση καπνίσματος και κίρρωσης



Ποιος είναι ο συγχυτικός παράγοντας στη σχέση καπνίσματος και κίρρωσης ήπατος;

Δευτερογενείς πλασματικές συσχετίσεις

- Όταν οι ομάδες που εξετάζουμε (εκτεθέντες και μη εκτεθέντες) διαφέρουν ως προς δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες (παράγοντες που σχετίζονται με την έκθεση, και ανεξάρτητα σχετίζονται και με την έκβαση), μπορεί να δημιουργηθούν πλασματικές δευτερογενείς συσχετίσεις (confounding).
- Πώς μπορώ να τις αποφύγω;
 - Α. Στο σχεδιασμό της μελέτης (π.χ. Όμοιες συγκρινόμενες ομάδες, εκτός από τον παράγοντα που μελετάμε)
 - Β. Στην ανάλυση των δεδομένων:
 - Διάστρωση (stratification), και
 - Πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate analysis)

Διάστρωση (stratification)

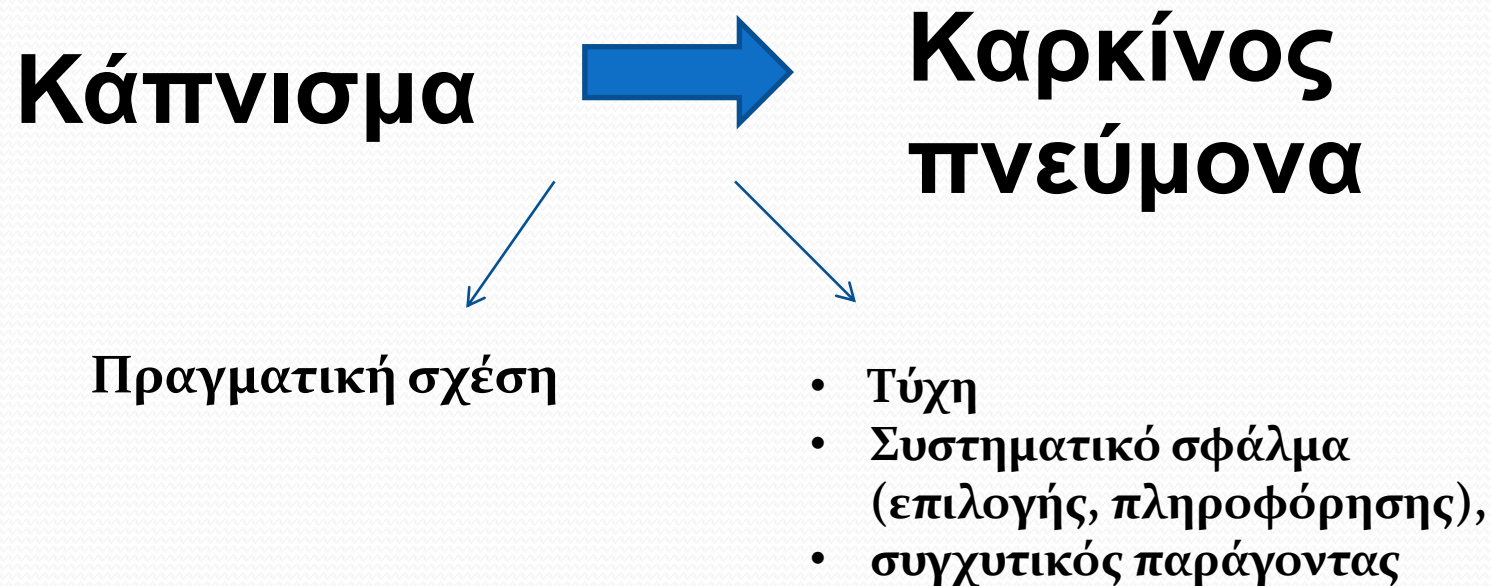
- Μελέτη σε «στρώματα» (υπο-ομάδες) του πληθυσμού της μελέτης, σε κάθε μια από τις οποίες, ο συγχυτικός παράγοντας είναι ο ίδιος για όλους.
- π.χ. σε μελέτη για τη στεφανιαία θνησιμότητα (με γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το φύλο) χωρίζω τις ομάδες (και φτιάχνω αντίστοιχους τετράπτυχους πίνακες) σε:
 - Νέοι άνδρες,
 - ηλικιωμένοι άνδρες,
 - νέες γυναίκες,
 - ηλικιωμένες γυναίκες
- Σε κάθε μια από τις παραπάνω ομάδες, οι παράγοντες του φύλου και την ηλικίας είναι όμοιοι για όλους- «εξουδετέρωση» συγχυτικών παραγόντων
- Αρκεί να υπάρχουν αρκετές παρατηρήσεις σε όλες τις ομάδες
- Στη συνέχεια με ειδικές στατιστικές τεχνικές (Mantel - Haenszel) «ενώνουμε» τα αποτελέσματα των ομάδων σε ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

Συνέργεια (effect modification, interaction)

- Υπάρχει μεταξύ δύο παραγόντων, όταν η επίδραση του ενός σε μια έκβαση (outcome) εξαρτάται από την παρουσία ή το επίπεδο (στάθμη) του άλλου παράγοντα.
- Π.χ. Κάπνισμα και αμιάντος για το Ca πνεύμονα (η επίδραση του αμιάντου είναι μικρή στους μη καπνιστές, και μεγάλη στους καπνιστές)
- Μελετάται με την τεχνική της διάστρωσης (stratification)
- Η συνέργεια μας ενδιαφέρει πολύ να την ανακαλύψουμε γιατί «εκφράζει την ύπαρξη» βιολογικών μηχανισμών!!

Συστηματικό σφάλμα (bias)

Οποιοδήποτε **λάθος στο σχεδιασμό ή στην πραγματοποίηση** μιας επιδημιολογικής μελέτης που οδηγεί σε λανθασμένη εκτίμηση της σχέσης μεταξύ έκθεσης και έκβασης.



Συστηματικό σφάλμα

Γενικότερα συστηματικά σφάλματα δημιουργούνται:

- Όταν η πιθανότητα διαπίστωσης της νόσου, σε αντιδιαστολή με την εμφάνισή της, διαφέρει ανάμεσα στους εκτεθειμένους και στους μη εκτεθειμένους στον πιθανολογούμενο αιτιολογικό παράγοντα
- Όταν η πιθανότητα διαπίστωσης της έκθεσης, σε αντιδιαστολή με την ύπαρξή της, διαφέρει ανάμεσα στους προσβληθέντες και τους μη προσβληθέντες από τη νόσο.
- Π.χ. σε μια προοπτική έρευνα, ο ιατρός που εξετάζει τους ασθενείς ως προς την έκβαση (ΧΑΠ), είναι πολύ πιθανότερο να τη διαγνώσει εάν γνωρίζει ότι ο ασθενής είναι καπνιστής, παρά αν δεν είναι (συστηματικό σφάλμα).

Ερμηνεία ευρημάτων μιας προοπτικής μελέτης

- Υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ έκθεσης και έκβασης; (έλεγχος του παράγοντα τύχη)
- Μήπως οφείλεται σε συστηματικά σφάλματα (bias) ;
- Μήπως υπάρχει δευτερογενής πλασματική συσχέτιση (confounding);
- Υπάρχει αιτιολογική σχέση με βάση τα κριτήρια Hill ;
- Ποιος είναι ο σχετικός κίνδυνος, ο οφειλόμενος κίνδυνος και ο οφειλόμενος κίνδυνος στον πληθυσμό;
- Μήπως υπάρχει συνέργεια ανάμεσα στην έκθεση και σε άλλους παράγοντες;
- Υπάρχει δοσολογική σχέση;
- Πώς σχετίζεται το εύρημά μας με τα υπόλοιπα δεδομένα/γνώσεις ;
- Ακόμη κι αν τα ευρήματα μας είναι μη στατιστικά σημαντικά, εγείρουν χρήσιμα ερωτήματα !!!!

Absence of evidence is not evidence of absence!!

BMJ Evidence-Based Medicine Published Online First: 07 January 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111257



Thanks a lot!