

## Ερευνητικές προσεγγίσεις στην Ιατρική: I. Μελέτες ομάδων ατόμων, μελέτες ασθενών - μαρτύρων και τυχαιοποιημένες μελέτες

Δ. Γ. Γουλή<sup>1</sup>, Γ. Βέργουλας<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ενδοκρινολογική Κλινική, ΓΝΘ “Ιπποκράτειο”, <sup>2</sup>Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Γ.Ν. “Ιπποκράτειο” Θεσσαλονίκη

Οι δύο κύριες ομάδες μεθόδων έρευνας είναι οι μελέτες παρατήρησης και οι μελέτες παρέμβασης. Σε αυτήν την ανασκόπηση αναπτύσσονται δύο παραδείγματα μελετών παρατήρησης, οι μελέτες ομάδων ατόμων και οι μελέτες ασθενών - μαρτύρων και ένα παράδειγμα μελέτης παρέμβασης, οι τυχαιοποιημένες μελέτες.

Στις μελέτες ομάδων ατόμων επιλέγονται άτομα που δεν πάσχουν από το νόσημα που ερευνάται, αλλά είναι εκτεθειμένα σε παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή του. Τα άτομα παρακολουθούνται προοπτικά και τα νοσήματα που έχουν διαγνωσθεί καταγράφονται. Τα αποτελέσματα αναλύονται μετά το τέλος της καταγραφής. Η κύρια διαφορά ανάμεσα στις μελέτες ομάδων ατόμων και στις ομάδες ασθενών - μαρτύρων είναι ότι στις δεύτερες η πάθηση έχει ήδη διαγνωσθεί. Ο ερευνητής στρατολογεί μία ομάδα ασθενών και μία ομάδα μαρτύρων, καταγράφει τη συχνότητα ύπαρξης του πα-

ράγοντα κινδύνου στις δύο ομάδες και συγκρίνει τις αναλογίες. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες τα άτομα τυχαιοποιούνται σε ομάδα παρέμβασης και σε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Ιδανικά, ούτε οι ασθενείς ούτε οι ερευνητές θα πρέπει να γνωρίζουν αν οι ασθενείς έχουν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα παρέμβασης ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τέλος, γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων για να διαπιστωθεί αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Οι ιατροί που ασχολούνται με την κλινική έρευνα θα πρέπει να γνωρίζουν άριστα αυτές τις μεθόδους. Ωστόσο, ακόμη και οι ιατροί που δεν ασχολούνται ενεργά με την έρευνα θα πρέπει να εξοικειωθούν με τις δυνατότητες και τις εγγενείς αδυναμίες της κάθε μεθόδου ώστε να προσεγγίζουν τη βιβλιογραφία με μια κριτική ματιά.

*Ιπποκράτεια 2004, 8 (1): 44-48*

Οι δύο κύριες ομάδες μεθόδων έρευνας είναι οι μελέτες παρατήρησης (observation studies) και οι μελέτες παρέμβασης (intervention studies)<sup>1</sup>. Σε αυτό το άρθρο θα αναπτυχθούν δύο παραδείγματα μελετών παρατήρησης, οι μελέτες ομάδων ατόμων και οι μελέτες ασθενών - μαρτύρων και ένα παράδειγμα μελέτης παρέμβασης, οι τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια αδρή ταξινόμηση των ερευνητικών μεθόδων στην Ιατρική παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

### 1. Μελέτες ομάδων ατόμων (Cohort trials)

Οι μελέτες ομάδων ατόμων αποτελούν είδος μελετών παρατήρησης και ειδικότερα αναλυτικών μελετών (Πίνακας 1). Οι μελέτες ομάδων ατόμων με τη σειρά τους διακρίνονται σε δύο υποομάδες: τις προοπτικές και τις αναδρομικές.

#### 1.1. Προοπτικές μελέτες ομάδων ατόμων (Prospective cohort trials)

Αρχικά επιλέγεται μια ομάδα ατόμων που δεν πάσχουν από το νόσημα ή από την επιπλοκή που μελετάται. Τα άτομα αυτά σε άλλοτε άλλο βαθμό είναι εκτεθειμένα σε παράγοντες κινδύνου για κάποιο νόσημα ή κάποια επιπλοκή. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι περισσότεροι από ένας, όπως και τα νοσήματα που

προκαλούν μπορεί να είναι πολλαπλά. Τα άτομα παρακολουθούνται προοπτικά ενώ οι παράγοντες κινδύνου και τα νοσήματα που έχουν διαγνωσθεί καταγράφονται. Τα αποτελέσματα αναλύονται μετά το τέλος της καταγραφής<sup>2</sup>.

Ως παράδειγμα προοπτικής μελέτης μπορεί να αναφερθεί η προσέγγιση στο ερευνητικό ερώτημα: “είναι ο αμιάντος επιβλαβής για την υγεία;”. Η ερευνητική ομάδα στρατολογεί 10.000 υγιή άτομα, εκτιμά τη μέση έκθεσή τους σε αμιάντο και τα κατατάσσει σε ομάδες υψηλής και χαμηλής έκθεσης. Τα άτομα αυτά παρακολουθούνται για 50 έτη και καταγράφεται η επίπτωση νοσημάτων όπως οι πνευμονοπάθειες, ο καρκίνος του δέρματος και ο καρκίνος του πνεύμονα. Η σύγκριση της επίπτωσης αυτών των νοσημάτων στις ομάδες υψηλής και χαμηλής έκθεσης μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σχέση μεταξύ αμιάντου και συγκεκριμένων νοσημάτων.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να εκφράσει ο ερευνητής το αποτέλεσμα μιας προοπτικής μελέτης ομάδων ατόμων. Η στατιστική παράμετρος που συχνά χρησιμοποιείται είναι αυτή του *σχετικού κινδύνου* (relative risk), που αποτελεί το λόγο της επίπτωσης της ασθένειας στις ομάδες υψηλής και χαμηλής έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου<sup>3</sup>. Ο τρόπος υπολογισμού του

**Πίνακας 1. Ερευνητικές τεχνικές στην Ιατρική.**

ελληνικός όρος	αγγλικός όρος
<b>μελέτες παρατήρησης</b>	<b>observation studies</b>
περιγραφικές μελέτες	descriptive studies
μελέτες συσχέτισης	correlation studies
μεμονωμένα περιστατικά	case reports
σειρές περιστατικών	case series
μελέτες δεδομένης χρονικής στιγμής	cross-sectional surveys
αναλυτικές μελέτες	analytic studies
μελέτες ασθενών-μαρτύρων	case - control studies
μελέτες ομάδων ατόμων	cohort studies
<b>μελέτες παρέμβασης</b>	<b>intervention studies</b>
τυχαιοποιημένες μελέτες	randomized controlled trials
μελέτες πεδίων	field trials
μελέτες πληθυσμών	community trials

σχετικού κινδύνου παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Ο όρος λόγος κινδύνου (risk ratio) είναι συνώνυμος του σχετικού κινδύνου.

Όταν ο σχετικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος της μονάδας, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης της ασθένειας, σε άτομα που έχουν εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου. Όταν ο σχετικός κίνδυνος είναι ίσος με τη μονάδα, αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του παράγοντα κινδύνου και της ασθένειας. Τέλος, όταν ο σχετικός κίνδυνος είναι μικρότερος της μονάδας, αυτό σημαίνει ότι ο παράγοντας όχι μόνο δεν αποτελεί κίνδυνο αλλά δρα προστατευτικά<sup>4</sup>.

Ένας δεύτερος τρόπος για να εκφραστεί το αποτέλεσμα μιας προοπτικής μελέτης ομάδων ατόμων είναι ο αποδιδόμενος κίνδυνος (attributable risk). Η παράμετρος αυτή εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου νοσήματος που μπορεί να αποδοθεί σε έναν συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου<sup>5</sup>. Ο τρόπος υπολογισμού του αποδιδόμενου κινδύνου παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Η διαφορετική προσέγγιση που επιχειρούν παράμετροι όπως ο σχετικός και ο αποδιδόμενος κίνδυνος μπορεί να σκιαγραφηθεί σε ένα παράδειγμα. Μια ερευνητική ομάδα οργανώνει μια προοπτική μελέτη ομάδων ατόμων σε ένα πληθυσμό 2.000.000 ατόμων, από τους οποίους το 50% είναι καπνιστές και το 50% μη καπνιστές. Στο τέλος της μελέτης, που διαρκεί ένα έτος καταγράφονται 900 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα και 3.200 περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου στην ομάδα των καπνιστών ενώ τα αντίστοιχα περιστατικά στην ομάδα των μη καπνιστών είναι 100 και 1.000. Σύμφωνα με τις εξισώσεις του Πίνακα 2:

- επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές: 900 / 1.000.000 / έτος
- επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα στους μη καπνιστές: 100 / 1.000.000 / έτος
- επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου στους καπνιστές:

3.200 / 1.000.000 / έτος

- επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου στους μη καπνιστές: 1.000 / 1.000.000 / έτος

Σχετικός κίνδυνος από το κάπνισμα:

- καρκίνος του πνεύμονα =  $900 / 100 = 9$
- έμφραγμα του μυοκαρδίου =  $3200 / 1000 = 3,2$

Αποδιδόμενος κίνδυνος στο κάπνισμα:

- καρκίνος του πνεύμονα =  $(900 - 100) / 1.000.000 / \text{έτος} = 800 / 1.000.000 / \text{έτος}$
- έμφραγμα του μυοκαρδίου =  $(3.200 - 1.000) / 1.000.000 / \text{έτος} = 2.200 / 1.000.000 / \text{έτος}$

Φαίνεται λοιπόν πως το κάπνισμα πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα επί 9 ενώ του εμφράγματος του μυοκαρδίου μόνο επί 3,2 (σχετικός κίνδυνος). Από την άλλη μεριά, η διακοπή του καπνίσματος θα προλάβει 800 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα μόνο, εκεί όπου θα προλάβει 2.200 περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου ανά ένα εκατομμύριο ανθρωπο-έτη (αποδιδόμενος κίνδυνος). Με άλλα λόγια, ο σχετικός κίνδυνος μετρά το βαθμό συσχέτισης μεταξύ ενός παράγοντα κινδύνου και της ασθένειας ενώ ο αποδιδόμενος κίνδυνος δείχνει πόσα περιστατικά μπορεί να προληφθούν με την απομάκρυνση ενός παράγοντα κινδύνου.

**1.2. Αναδρομικές μελέτες ομάδων ατόμων (Retrospective cohort trials)**

Οι μελέτες ομάδων ατόμων μπορεί να είναι αναδρομικές. Στην αναδρομική μελέτη οι παθήσεις έχουν ήδη εμφανισθεί. Η καταγραφή της έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου έχει ήδη γίνει σε αρχεία που είχαν τηρηθεί στο παρελθόν<sup>6</sup>. Η διάγνωση των ασθενειών γίνεται με κλινική και εργαστηριακή μελέτη στον παρόντα χρόνο. Η αναδρομική μελέτη ομάδων ατόμων εμφανίζει μια σειρά από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε σχέση με την προοπτική. Τα πλεονεκτήματα είναι ότι απαιτεί περιορισμένους οικονομικούς πό-

**Πίνακας 2. Μέθοδος υπολογισμού του σχετικού και του αποδιδόμενου κινδύνου.**

	παρουσία νόσου	απουσία νόσου
παρουσία παράγοντα κινδύνου	α	β
απουσία παράγοντα κινδύνου	γ	δ

- επίπτωση της νόσου με παρόντα τον παράγοντα κινδύνου =  $a / (a + \beta)$
- επίπτωση της νόσου με απόντα τον παράγοντα κινδύνου =  $\gamma / (\gamma + \delta)$

σχετικός κίνδυνος =  $(\text{επίπτωση της νόσου με παρόντα τον παράγοντα κινδύνου}) / (\text{επίπτωση της νόσου με απόντα τον παράγοντα κινδύνου}) = [a / (a + \beta)] / [\gamma / (\gamma + \delta)]$

αποδιδόμενος κίνδυνος =  $(\text{επίπτωση της νόσου με παρόντα τον παράγοντα κινδύνου}) - (\text{επίπτωση της νόσου με απόντα τον παράγοντα κινδύνου}) = [a / (a + \beta)] - [\gamma / (\gamma + \delta)]$

Η επίπτωση της νόσου (incidence) ορίζεται ως ο αριθμός των ατόμων που εμφανίζουν τη νόσο στον πληθυσμό της μελέτης.

ρους και μπορεί γρήγορα να δώσει αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε παθήσεις που απαιτούν μακρόχρονη έκθεση στον παράγοντα κινδύνου ή που εμφανίζονται σε μεγάλο χρονικό διάστημα μετά από την έκθεση. Αντίθετα, σοβαρό μειονέκτημα της αναδρομικής μελέτης είναι ότι τα δεδομένα της έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου δεν έχουν συλλεχθεί για τη συγκεκριμένη μελέτη, οπότε μπορεί να είναι πτωχής ποιότητας. Πολύ περισσότερο, συνήθως δεν υπάρχουν δεδομένα για επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, που συνυπάρχουν με τον κύριο<sup>7</sup>.

## 2. Μελέτες ασθενών – μαρτύρων (Case – control studies)

Η κύρια διαφορά ανάμεσα στις μελέτες ομάδων ατόμων και στις μελέτες ασθενών – μαρτύρων είναι ότι στις δεύτερες η πάθηση που μελετάται έχει ήδη διαγνωσθεί. Έτσι, στις μελέτες ασθενών – μαρτύρων ο ερευνητής στρατολογεί μία ομάδα ασθενών και μία ομάδα υγιών μαρτύρων. Στη συνέχεια καταγράφει τη συχνότητα ύπαρξης του παράγοντα κινδύνου στις δύο αυτές ομάδες και συγκρίνει τις αναλογίες<sup>8</sup>.

Ως παράδειγμα μελέτης ασθενών – μαρτύρων μπορεί να αναφερθεί η προσέγγιση στο ερευνητικό ερώτημα: “προκαλεί ο αμιάντος καρκίνο του πνεύμονα;”. Η ερευνητική ομάδα στρατολογεί όλα τα άτομα που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα σε μια περιοχή και επιλέγει μια αντίστοιχη ομάδα υγιών ατόμων. Στη συνέχεια εκτιμά τη μέση έκθεση σε αμιάντο τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων και τους κατατάσσει σε ομάδες υψηλής και χαμηλής έκθεσης. Η σύγκριση της αναλογίας “άτομα με υψηλή έκθεση” προς “άτομα με χαμηλή έκθεση” στις ομάδες των ασθενών και των μαρτύρων μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σχέση μεταξύ αμιάντου και καρκίνου του πνεύμονα.

Ένας τρόπος για να εκφραστεί το αποτέλεσμα μιας μελέτης ασθενών - μαρτύρων είναι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio). Ο τρόπος υπολογισμού του παρουσιάζεται στον πίνακα 3. Αν ο λόγος πιθανοτήτων είναι μεγαλύτερος της μονάδας τότε η ύπαρξη του παράγοντα κινδύνου, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος<sup>9</sup>.

Οι μελέτες ασθενών – μαρτύρων φαίνεται να είναι απλές στο σχεδιασμό τους. Ωστόσο, η δυσκολία έγκειται στην ύπαρξη προκατάληψης (bias). Διακρίνονται δύο είδη προκατάληψης: η προκατάληψη στην επιλογή (selection bias) και η προκατάληψη στη μέτρηση (measurement bias).

Η προκατάληψη στην επιλογή αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα στο σχεδιασμό μιας μελέτης ασθενών – μαρτύρων. Θεωρητικά, οι μάρτυρες θα πρέπει να επιλέγονται τυχαία από τη ίδια πηγή από όπου προέρχονται οι ασθενείς. Έτσι, αν οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, στο παράδειγμά μας, προέρχονται από το γενικό πληθυσμό, το ίδιο θα πρέπει να συμβαίνει και με τους μάρτυρες. Σε αυτή την περίπτωση, μια καλά σχεδιασμένη μελέτη θα πρέπει να καθορίσει τον τρόπο με τον οποίο θα επιλέξει το δείγμα των μαρτύρων καθώς και τον τρόπο με τον οποίο θα επικοινωνή-

**Πίνακας 3.** Μέθοδος υπολογισμού του λόγου πιθανοτήτων.

	παρουσία νόσου (ασθενείς)	απουσία νόσου (μάρτυρες)
παρουσία παράγοντα κινδύνου	α	β
απουσία παράγοντα κινδύνου	γ	δ

• πιθανότητα ύπαρξης της νόσου με παρόντα τον παράγοντα κινδύνου =  $[\alpha / (\alpha + \beta)] / [\beta / (\alpha + \beta)] = \alpha / \beta$

• πιθανότητα ύπαρξης της νόσου με απόντα τον παράγοντα κινδύνου =  $[\gamma / (\gamma + \delta)] / [\delta / (\gamma + \delta)] = \gamma / \delta$

λόγος πιθανοτήτων =  $[\alpha / \beta] / [\gamma / \delta] = [\alpha \delta] / [\beta \gamma]$

Η πιθανότητα ύπαρξης της νόσου (odds) ορίζεται ως ο αριθμός των ατόμων που εμφανίζουν τη νόσο στον πληθυσμό της μελέτης.

σει μαζί τους (τηλεφωνική επαφή, επιστολή, συνέντευξη). Επιπρόσθετα, θα πρέπει να βρει τρόπο να αντιμετωπίσει το ποσοστό των ατόμων που προσεγγίσθηκαν αλλά δεν ανταποκρίθηκαν. Τέλος, θα πρέπει να βεβαιωθεί ότι οι μάρτυρες είναι πραγματικά υγιείς, δηλαδή δεν έχουν εκδηλώσει τη νόσο ούτε σε υποκλινικό στάδιο<sup>10</sup>. Αν οι ασθενείς δεν προέρχονται από το γενικό πληθυσμό αλλά από ένα νοσοκομείο, τότε η επιλογή των μαρτύρων αποτελεί δύσκολο έργο. Θεωρητικά, θα μπορούσε να επιλεγεί ένα δείγμα μαρτύρων που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο για άλλη, εντελώς διαφορετική αιτία. Ωστόσο, είναι δεδομένο πως οι μάρτυρες που επιλέγονται από το νοσοκομείο, ανεξαρτήτως πάθησης, καπνίζουν, καταναλώνουν αλκοόλ και χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία περισσότερο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ακόμη, η πάθησή τους μπορεί να σημαίνει την ύπαρξη επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου<sup>11</sup>.

Όσον αφορά στο σφάλμα προκατάληψης στη μέτρηση, το πρόβλημα βρίσκεται στο να προσδιορισθεί με ακρίβεια η έκθεση στους παράγοντες κινδύνου. Συνήθως, οι ασθενείς θυμούνται με περισσότερη ένταση και ακρίβεια έκθεση σε παράγοντες κινδύνου σε σχέση με τους μάρτυρες.

Ένα επιπρόσθετο μεθοδολογικό θέμα στις μελέτες ασθενών – μαρτύρων είναι ο αριθμός των μαρτύρων που θα επιλεγούν. Αν ο αριθμός των ασθενών είναι μεγάλος, τότε η ιδανική αναλογία είναι η επιλογή ενός μάρτυρα για κάθε ασθενή (1:1). Αν το δείγμα των ασθενών είναι μικρό, τότε η αναλογία των μαρτύρων μπορεί να αυξηθεί, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 1:5.

## 3. Τυχαιοποιημένες μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCT)

Η τυχαιοποιημένη μελέτη έχει εισαχθεί στην ερευνητική πρακτική κυρίως για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης σε μία πάθηση. Χαρακτηριστικό ερευνητικό ερώτημα που μπορεί να απαντηθεί με τυχαιοποιημένη μελέτη αποτελεί το: “βελτιώνει το φάρμακο X την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο

του πνεύμονα;”. Σε αυτό τον τομέα, η τυχαιοποιημένη μελέτη έχει αντικαταστήσει παλαιότερες ερευνητικές προσεγγίσεις, όπως την αιτιολόγηση μέσω της παθολογικής φυσιολογίας, τα μεμονωμένα περιστατικά, τις σειρές περιστατικών και τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Όλες αυτές οι προσεγγίσεις δεν μπορούσαν να αντιμετωπίσουν μια σειρά ενδογενών προβλημάτων, όπως το φαινόμενο της σύγκλισης προς το μέσο όρο (regression-to-the-mean effect) και το φαινόμενο του εικονικού φαρμάκου (placebo effect). Αντίθετα, η τυχαιοποίηση αποτελεί μια διαδικασία που πιστοποιεί ότι η ομάδα παρέμβασης και η ομάδα εικονικού φαρμάκου είναι όμοιες σε όλα εκτός από την παρέμβαση, έτσι ώστε η όποια διαφορά παρατηρηθεί στα αποτελέσματα να μπορεί να αποδοθεί ακριβώς σε αυτήν την παρέμβαση<sup>12</sup>.

Ο βασικός σχεδιασμός μιας τυχαιοποιημένης μελέτης περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

1. οι ασθενείς στρατολογούνται για τη μελέτη
2. λαμβάνονται έγγραφες συγκαταθέσεις, μετά από λεπτομερή πληροφόρηση
3. οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε ομάδα παρέμβασης και σε ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo)
4. ιδανικά, οι ασθενείς θα πρέπει να μην γνωρίζουν αν έχουν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα παρέμβασης ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (απλή τυφλή μελέτη – single blind study)
5. ιδανικά, ούτε οι ερευνητές θα πρέπει να γνωρίζουν αν οι ασθενείς έχουν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα παρέμβασης ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (διπλή τυφλή μελέτη – double blind study)
6. συλλέγονται τα δεδομένα
7. αναλύονται τα δεδομένα - οι περισσότερες αυστηρές μεθοδολογίες απαιτούν να μην αποκαλύπτεται ποια είναι η ομάδα παρέμβασης και ποια η ομάδα εικονικού φαρμάκου ούτε στους υπεύθυνους της στατιστικής ανάλυσης
8. γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο ομάδων για να διαπιστωθεί αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές

Μεγάλη σημασία έχει τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης να αναλυθούν σύμφωνα με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά (intention-to-treat analysis) και όχι σύμφωνα με αυτούς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ως παράδειγμα, τίθεται το ερευνητικό ερώτημα “μπορεί το επίχρισμα κατά Παπανικολάου, εκτελούμενο σε ετήσια βάση, να ελαττώσει τη θνητότητα από καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας;”. Οι ερευνητές τυχαιοποιούν 20.000 γυναίκες ώστε 10.000 να κάνουν το επίχρισμα κατά Παπανικολάου (ομάδα παρέμβασης) και 10.000 όχι (ομάδα μαρτύρων). Τελικά, από τις 10.000 γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, μόνο οι 8.000 έκαναν το επίχρισμα συστηματικά ενώ οι υπόλοιπες 2.000 δεν μπόρεσαν να το κάνουν ή αρνήθηκαν. Από τις 8.000 γυναίκες που έκαναν το επίχρισμα συστηματικά, οι 25 απεβίωσαν από καρκίνωμα του τραχήλου, από τις 2.000 γυναίκες που αρνήθηκαν ή δεν μπόρεσαν να κάνουν το επίχρι-

σμα, οι 10 απεβίωσαν από καρκίνωμα του τραχήλου ενώ από τις 10.000 γυναίκες της ομάδας των μαρτύρων, οι 50 απεβίωσαν από καρκίνωμα του τραχήλου, κατά το χρονικό διάστημα που διήρκεσε η μελέτη. Όταν τα αποτελέσματα αναλυθούν σύμφωνα με τις γυναίκες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, η θνητότητα από καρκίνο του πνεύμονα είναι 25 / 8.000 για την ομάδα παρέμβασης και 50 / 10.000 για την ομάδα των μαρτύρων. Αντίθετα, όταν τα αποτελέσματα αναλυθούν σύμφωνα με τις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά (intention-to-treat analysis), οι 2.000 γυναίκες που αρνήθηκαν την παρέμβαση θα συμπεριληφθούν στη μελέτη, δίνοντας θνητότητα από καρκίνο του πνεύμονα 35 / 10.000 για την ομάδα παρέμβασης και 50 / 10.000 για την ομάδα των μαρτύρων.

Η ανάλυση σύμφωνα με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι διατηρεί την επίδραση της τυχαιοποίησης, ελαχιστοποιώντας τα σφάλματα επιλογής (selection bias). Επιπρόσθετα, είναι πιο κοντά στην κλινική πράξη, καθώς η συμμόρφωση σε μια παρέμβαση δεν είναι ποτέ απόλυτη. Οι διαφορές μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας των μαρτύρων γίνονται μικρότερες και τα αποτελέσματα της μελέτης γίνονται πιο συντηρητικά, έτσι ώστε όταν ανιχνευθούν διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι πιο πιθανόν να είναι πραγματικές.

Οι προοπτικές μελέτες εγείρουν μια σειρά από ηθικά διλήμματα. Ως παράδειγμα, μπορεί να αναφερθεί το ερευνητικό ερώτημα: “προκαλεί το κάπνισμα καρκίνο του πνεύμονα;”. Προφανώς, δεν μπορεί να οργανωθεί μια τυχαιοποιημένη μελέτη που να υποχρεώσει τους μισούς συμμετέχοντες να καπνίζουν συστηματικά και τους άλλους μισούς όχι, με σκοπό να μελετηθεί η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στις δύο ομάδες. Αντίθετα, μπορεί να οργανωθεί μια μελέτη ομάδων απόμων που θα συγκρίνει την επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές και σε μη καπνιστές. Ένα επιπρόσθετο ηθικό θέμα προκύπτει όταν ήδη υπάρχει μια αποτελεσματική θεραπεία για κάποιο νόσημα. Σε αυτήν την περίπτωση, δεν μπορούμε να τυχαιοποιήσουμε ασθενείς ώστε να λάβουν είτε μια νέα θεραπεία είτε εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, μπορούμε να τυχαιοποιήσουμε ασθενείς ώστε να λάβουν είτε την καθιερωμένη είτε τη νέα θεραπεία, ώστε να γίνει εφικτή η μεταξύ τους σύγκριση.

Γενικά, από μεθοδολογικής πλευράς, οι τυχαιοποιημένες μελέτες αποτελούν σαφώς καλύτερη προσέγγιση από τις μελέτες ομάδων απόμων. Οι τελευταίες ωστόσο μπορεί να προτιμηθούν όταν:

1. η τυχαιοποίηση είναι αδύνατη, ανήθικη ή παράνομη
2. ενδιαφερόμαστε περισσότερο για την επίπτωση μιας πάθησης παρά για το αποτέλεσμα μιας παρέμβασης
3. πρόκειται για αρχική μελέτη, όπου το επιστημονικό πεδίο δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς
4. υπάρχει ένδεια πόρων: χρόνος, χρήματα, ερευνητές, ασθενείς

Συμπερασματικά, τα τρία είδη μεθόδων κλινικών

μελετών που συζητήθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση χρησιμοποιούνται συχνά στην ιατρική έρευνα. Οι ιατροί που ασχολούνται με την κλινική έρευνα θα πρέπει να γνωρίζουν άριστα αυτές τις μεθόδους. Ωστόσο, ακόμη και οι ιατροί που δεν ασχολούνται ενεργά με την έρευνα θα πρέπει να εξοικειωθούν με τις δυνατότητες και τις εγγενείς αδυναμίες της κάθε μεθόδου ώστε να προσεγγίζουν τη βιβλιογραφία με μια περισσότερο κριτική ματιά.

### Abstract

**Goulis DG, Vergoulas GV. Research approaches in medicine: I. Cohort trials, case-control studies and randomised control trials. Hippokratia 2004, 8 (1): 44-48**

The two main groups of research methods are observation studies and intervention studies. In this review two examples of observation studies are discussed: cohort studies and case – control studies, as well as an example of intervention studies: randomized controlled trials.

In cohort studies, the researchers recruit subjects without the disease under investigation, who are exposed to risk factors for this specific disease. The subjects are followed-up prospectively and the diseases that emerge are recorded systematically. The results are analyzed at the end of the study. The main difference between cohort studies and case - control studies is that in the later the disease under investigation has already been diagnosed. The researchers recruit a patient and a control group, indicate the incidence of risk factors in the two groups and compare the ratios. In randomized controlled trials, the subjects are randomized into intervention and control groups. Ideally, neither researchers nor patients must know if the patients have randomized into the intervention or the control group. Finally, a comparison between the two groups takes place in order to search for statistically significant differences.

The three types of studies mentioned in this review are commonly used in medical research. Medical personnel who are interested in research should learn these methods thoroughly. Those doctors who are not involved in medical research should familiarize themselves with the inherent strengths and weaknesses of different research study designs so that they can be more critical when appraising published articles.

### Βιβλιογραφία

1. Silman AJ. Epidemiological studies: a practical guide. Lippincott, London, 1995
2. Martin Bland. An introduction to medical statistics, 3<sup>rd</sup> edition. Blackwell, London, 2000
3. Covell DG, Uman CG, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? *An Int Med* 1995, 103:596-599
4. Michaud G, McGowan JL, van der Jagt R, Wells G, Tugwell P. Are therapeutic decisions supported by evidence from health care research? *Arc Int Med* 1998, 158:1665-1668
5. Osheroff JA, Forsythe DE, Buchanan BG, Bankowitz RA, Blumenfeld BH, Miller RA. Physicians' information needs: analysis of questions posed during clinical teaching. *An Int Med* 1991, 114:576-581
6. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club* 1995, 123:A12
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993, 270:2598-2601
8. Guytt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994, 271:59-63
9. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994, 271:389-391
10. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994, 271:703-707
11. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994, 271:1615-1619
12. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994, 272:234-237

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Δ.Γ. Γουλής, Ενδοκρινολογική Κλινική, ΓΝΘ "Ιπποκράτειο", Κωνσταντινούπολεως 49, 546 42 Θεσσαλονίκη, τηλ. 2310-892.038, e-mail: dgg30@otenet.gr

Corresponding author: Goulis DG, Endocrinologic Department, Hippokratia General Hospital, Konstantinoupoleos 49 str, 546 42 Thessaloniki, Greece, tel 2310-892.038, e-mail: dgg30@otenet.gr