

Απλά μαθήματα στατιστικής  
για τον γενικό χειρουργό.  
Εισαγωγή:  
η σημασία της στατιστικής στην ιατρική έρευνα

Κλέα Κατσουγιάννη  
Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας  
Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Ζ' Σεμινάριο ΕΧΕ  
24 Σεπτεμβρίου 2013

# Μεταβλητότητα των βιολογικών μεγεθών

- Τα βιολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. τα ανάστημα, η εμφάνιση μιας νόσου, η ανταπόκριση σε μια θεραπεία) έχουν μεγάλη μεταβλητότητα.
- Οι αιτίες αυτής της μεταβλητότητας δεν μπορούν να εξηγηθούν πλήρως.
- Ένα θεωρητικό σύστημα που να παρέχει πλήρεις εξηγήσεις και προβλέψεις για τα βιολογικά μεγέθη δεν υπάρχει και ούτε είναι δυνατόν να υπάρξει.
- Η νέα γνώση στην βιο-ιατρική έρευνα αποκτάται με εμπειρικές έρευνες, που περιλαμβάνουν συλλογή δεδομένων.

# Τεκμηριωμένη ιατρική

- Η τεκμηριωμένη γνώση -δηλαδή αυτή που βασίζεται σε συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων όλων των μέχρι σήμερα πραγματοποιηθεισών μελετών- αποκτάται με την συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων των εμπειρικών ερευνών.
- Η «έμπνευση» ή η «ενόραση» του ιατρού δεν είναι αναπαραγώγιμη, δεν αφορά εξίσου όλους, και δεν μπορεί να υποκαταστήσει την οργανωμένη και στοιχειοθετημένη τεκμηρίωση.
- Η στατιστική μεθοδολογία είναι βασικός συντελεστής του σχεδιασμού μιας έρευνας, της ανάλυσης των δεδομένων της και της σωστής παρουσίασης των αποτελεσμάτων. Είναι τελικά η μεθοδολογία με την οποία ερμηνεύουμε όσο γίνεται μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβλητότητας των βιολογικών μεγεθών.

# Η στατιστική έχει ευρύτατη εφαρμογή

- Ως αποτέλεσμα, σχεδόν όλες οι δημοσιευμένες ιατρικές εργασίες περιλαμβάνουν κάποιου είδους στατιστική επεξεργασία, ανεξάρτητα από το είδος του ιατρικού επιστημονικού περιοδικού (γενικής ιατρικής, ή ειδικότητας).
- Η ενδεικνυόμενη στατιστική μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων είναι στενά συνυφασμένη με τον σχεδιασμό της έρευνας.
- Η κατανόηση των στατιστικών εννοιών και μεθόδων είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση μιας έρευνας και για την κατανόηση των αποτελεσμάτων δημοσιευμένων μελετών.

# Γιατί γίνεται ιατρική έρευνα?

- Αιτιολογία - Πρόληψη νοσημάτων
- Διάγνωση
- Πρόγνωση- Θεραπεία

# Γίνεται αρκετή ιατρική έρευνα?

- Δημοσιεύονται πάρα πολλές εργασίες, υπάρχουν πάρα πολλά επιστημονικά περιοδικά, αλλά τα περισσότερα δημοσιευμένα αποτελέσματα στην πραγματικότητα δεν χρησιμοποιούνται από τους άλλους δυνητικά ενδιαφερόμενους.
- Μετά τα μέσα της δεκαετίας του 90 σταμάτησε ο μεγάλος ρυθμός αύξησης του αριθμού των ιατρικών επιστημονικών περιοδικών γιατί ή έκδοση τους δεν ήταν πια επιστημονικά συμφέρουσα
- Μπήκαμε όμως στην εποχή που αυξάνουν κατακόρυφα τα περιοδικά που βρίσκονται αποκλειστικά στο διαδίκτυο. Ο ρόλος τους δεν έχει ακόμα αξιολογηθεί τόσο συστηματικά. Υπάρχει το ενδεχόμενο να συμβάλουν περισσότερο στη διάχυση της πληροφορίας.

# Πώς αξιολογείται η χρησιμότητα μιας δημοσιευμένης εργασίας?

- Ένας τρόπος είναι με τον αριθμό των αναφορών (citations) που έχει πάρει από άλλους συγγραφείς
- Αυτός μπορεί να βρεθεί στο διαδίκτυο, όπως και διάφοροι σχετικοί δείκτες
- Πχ ο δείκτης επιρροής ή απήχησης ενός επιστημονικού περιοδικού (impact factor), που δείχνει πόσες αναφορές κατά μέσο όρο είχαν τα άρθρα που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό κατά τη διάρκεια του έτους
- Όπως είναι γνωστό, τα περισσότερα περιοδικά έχουν  $IF < 1$ , που σημαίνει ότι κατά μέσο όρο ούτε ένα άλλο άρθρο δεν ανέφερε ποτέ τις περισσότερες δημοσιευμένες εργασίες τους!
- Ακόμη και για τις δημοσιεύσεις που προέρχονται από την Ιατρική Σχολή του Harvard, το 25% περίπου έχουν μηδέν αναφορές

# Συμπέρασμα

- Υπάρχει πολλή συγγραφική παραγωγή, όμως η χρησιμότητα της είναι σχετικά περιορισμένη
- Πρέπει επομένως να βελτιωθεί η ποιότητα αλλά και ο τρόπος που γράφονται και διαδίδονται τα αποτελέσματα
- Υπογραμμίζεται η σημασία των μελετών που είναι επαρκούς μεγέθους, σχεδιασμένες ορθά, εφαρμοσμένες σύμφωνα με τους κανόνες, με σύγχρονη και επαρκή στατιστική ανάλυση και καλή παρουσίαση.
- Το παρόν εκπαιδευτικό σεμινάριο φιλοδοξεί να συμβάλει προς αυτήν την κατεύθυνση



Σχεδιασμός Ιατρικής Έρευνας  
Έρευνες παρατήρησης και πειραματικές  
μελέτες-Κλινικές δοκιμές.

# Σκοπός της έρευνας

- Τίθεται απαραίτητως εκ των προτέρων
- Ο σχεδιασμός της έρευνας γίνεται έτσι ώστε να εξυπηρετεί το σκοπό
- Δεν είναι σωστό να συλλέγεται ένα υλικό χωρίς σχεδιασμό (πχ από τα περιστατικά μιας κλινικής) και μετά να προσπαθούμε να το «εκμεταλλευτούμε»
- Επιπλέον σημαντικό πρόβλημα που έχουμε στην Ελλάδα είναι ότι τα περιστατικά μιας κλινικής ή ενός νοσοκομείου δεν αντιπροσωπεύουν έναν καθορισμένο πληθυσμό

## Αιτιολογική σχέση

- Στην ιατρική έρευνα μας ενδιαφέρει να τεκμηριώσουμε αιτιολογικές σχέσεις
- Επειδή μόνο έτσι θα έχουμε αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία

# Είδη ερευνών

- Μπορούμε να ταξινομήσουμε τις μελέτες με βάση ορισμένα κριτήρια:
  - Πειραματικές- Έρευνες παρατήρησης
  - Καταγράφουν Ατομικά ή Πληθυσμιακά δεδομένα
  - Διαχρονικές ή συγχρονικές

# Ορολογία

- Συνήθως με μια ιατρική έρευνα θέλουμε να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ μιας "έκθεσης" (exposure) και μιας "έκβασης" (outcome)
- Έκθεση μπορεί να είναι ένα γενετικό χαρακτηριστικό (πχ άσπρο δέρμα), μια συνήθεια (πχ κάπνισμα, κατανάλωση φρούτων), μια περιβαλλοντική ή επαγγελματική έκθεση (πχ έκθεση σε αιωρούμενα σωματίδια), μια συγκεκριμένη θεραπεία
- Έκβαση μπορεί να είναι οποιοδήποτε γεγονός που αφορά την υγεία πχ ένα σύμπτωμα, μια νόσος, η θεραπεία, η υποτροπή, ο θάνατος

# Έρευνες παρατήρησης

- Με δεδομένα σε πληθυσμιακό επίπεδο: **Οικολογικές ή πληθυσμιακές έρευνες**
  - Η ομαδοποίηση των δεδομένων συχνά είναι σε γεωγραφικό επίπεδο, πχ συγκρίνονται 2 χώρες ή 2 πόλεις ως προς τις καπνισματικές συνήθειες και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα
  - Ή μπορεί να είναι και σε χρονολογικό επίπεδο πχ να συγκρίνονται ημέρες με υψηλή ή χαμηλή ατμοσφαιρική ρύπανση ως προς τον αριθμό θανάτων από αναπνευστικά περιστατικά (τέτοιες κατεξοχήν είναι οι μελέτες χρονοσειρών)

## Οικολογικές ή πληθυσμιακές μελέτες

- Στην κλασική αξιολόγηση των ερευνών θεωρούνται λιγότερο σημαντικές. Θεωρείται ότι χρησιμεύουν για τη διαμόρφωση υποθέσεων και όχι για τον έλεγχο τους. Σε ορισμένους τομείς έρευνας, όπως στην περιβαλλοντική επιδημιολογία, κατέχουν μια ευρύτερη θέση, αλλά δεν αφορά την κλινική έρευνα.

## Έρευνες παρατήρησης

- Με δεδομένα σε ατομικό επίπεδο
  - Συγχρονικές (cross-sectional)
  - Διαχρονικές (longitudinal)



# Συγχρονικές μελέτες

- Αποτυπώνουν μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Μετρούν την έκθεση και την έκβαση ταυτόχρονα.
- Δεν μπορεί να τεκμηριωθεί έτσι η χρονική αλληλουχία
- Άρα είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί ο αιτιολογικός χαρακτήρας μιας σχέσης

## Παραδείγματα συγχρονικών μελετών

- Επίπεδα μολύβδου στο αίμα και δείκτης ευφυΐας
- Έκθεση σε περιβαλλοντικό θόρυβο και υπέρταση

## Έρευνες αναλυτικής επιδημιολογίας με διαχρονικό χαρακτήρα

- Προοπτικές έρευνες ή έρευνες κοόρτης (cohort studies)
- Έρευνες ασθενών- μαρτύρων (case-control studies)

## Προοπτικές έρευνες ή έρευνες κοόρτης (cohort studies)

- Επιλογή εκτεθειμένων και μη-εκτεθειμένων ατόμων
- Καταγραφή δεδομένων στην αρχή της έρευνας
- Διαχρονική παρακολούθηση (το χρονικό διάστημα εξαρτάται από την υστέρηση και τη συχνότητα της έκβασης)
- Καταγραφή του χρόνου εμφάνισης της έκβασης ή του χρόνου τέλους παρακολούθησης
- Είναι δυνατόν να γίνουν και αναδρομικά
- Ακριβές, δύσκολες, χρονοβόρες

## Παραδείγματα προοπτικών ερευνών

- Η έρευνα του Framingham για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα από το 1948 (Framingham Heart Study)
- EPIC (European Prospective Investigation on Nutrition and Cancer)

## Έρευνες ασθενών- μαρτύρων (case-control studies)

- Επιλογή ασθενών και «υγειών» ατόμων, θεωρητικά από τον ίδιο βασικό πληθυσμό
- Καταγραφή της έκθεσης στο παρελθόν
- Είναι καταλληλότερες για σπάνια νοσήματα (σπάνιες εκβάσεις)
- Θεωρούνται πιο εκτεθειμένες σε σφάλματα από τις προοπτικές

# Πειραματικές μελέτες (σε ανθρώπους)

- Κλινικές δοκιμές - Clinical trials (με συμμετέχοντες ασθενείς)
- Έρευνες πεδίου - Field trials (με συμμετέχοντες υγιείς)
- Έρευνες παρέμβασης στη κοινότητα - Community intervention trials (με συμμετέχοντες όλα τα άτομα μιας κοινότητας)

# Κύρια χαρακτηριστικά των πειραματικών μελετών

- Παρέμβαση του ερευνητή
- Έλεγχος των συνθηκών έκθεσης



# Κλινικές δοκιμές

- Αξιολόγηση θεραπευτικών σχημάτων ( σε ασθενείς)
- Καθιερωμένη και αποδεκτή μέθοδος
- Αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης με πολύ προχωρημένη τυποποιημένη μεθοδολογία

# Έρευνες πεδίου

- Οι συμμετέχοντες είναι υγιείς
- Πιο πολύπλοκες και ακριβές
- Πχ η δοκιμή του εμβολίου Salk για την πολιομυελίτιδα (σε σύγκριση με placebo) που έγινε σε 1000000 μαθητές τη δεκαετία του '50 ή η μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) με παρεμβάσεις δυνητικά προστατευτικές για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 12866 άτομα και κόστος 115 εκατομμύρια \$.

# Έρευνες παρέμβασης στη κοινότητα

- Η παρέμβαση αφορά ολόκληρη την κοινότητα πχ η προσθήκη φθορίου στο πόσιμο νερό

# Πλεονεκτήματα των πειραματικών ερευνών

- Έλεγχος των συνθηκών έκθεσης
- Ομοιότητα των ομάδων που λαμβάνουν τα διαφορετικά (θεραπευτικά ή άλλα) σχήματα

# Γιατί δεν γίνονται πιο πολλές πειραματικές έρευνες στην ιατρική?

- Κυρίως γιατί προσκρούουν σε προβλήματα δεοντολογίας
- Αλλά και γιατί ο χρόνος μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης μπορεί να είναι απαγορευτικά μεγάλος για να είναι δυνατόν πρακτικά να γίνει ένα πείραμα, αλλά και στην πράξη ένα πείραμα δεν είναι δυνατόν να καλύψει όλα τα είδη πληθυσμών

# Σφάλματα

- Τυχαία (Random)
- Συστηματικά (Bias)

# Τυχαία σφάλματα

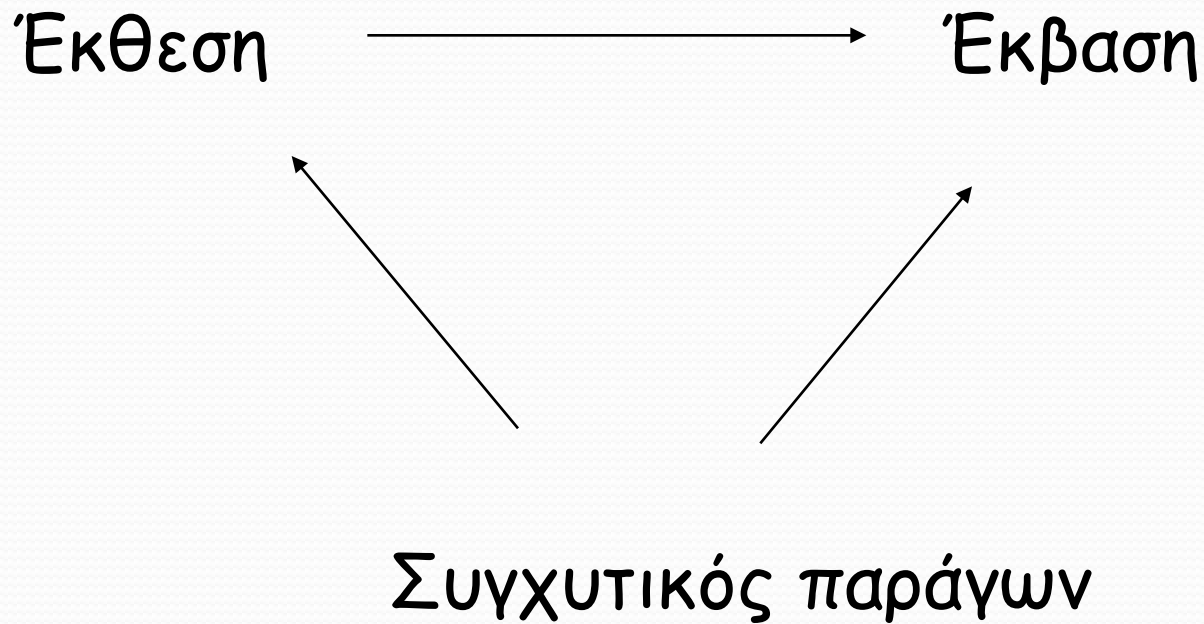
- Σχετίζονται με την εγγενή **αβεβαιότητα** στα βιολογικά φαινόμενα
- Μικρότερα τυχαία σφάλματα σχετίζονται με μεγαλύτερη **ακρίβεια** στις εκτιμήσεις μας
- Ένας τρόπος να μειωθούν τα τυχαία σφάλματα είναι να κάνουμε **περισσότερες** παρατηρήσεις (μεγαλύτερες έρευνες, περισσότεροι συμμετέχοντες)
- Ένας άλλος είναι να βελτιωθεί η **αποτελεσματικότητα του σχεδιασμού**, ώστε να έχουμε παρατηρήσεις σε όλους τους συνδυασμούς έκθεσης-έκβασης

## Συστηματικά σφάλματα (μεροληψίες)

- Σχετίζεται με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων
- Μπορεί να ταξινομηθεί σε 3 βασικές κατηγορίες:
  - Σφάλμα επιλογής (selection bias)
  - Σφάλμα πληροφορίας (information bias)
  - Επίδραση συγχυτικού παράγοντα (confounding)



# Οι επιδράσεις των συγχυτικών παραγόντων



## Αποτέλεσμα της επίδρασης ενός συγχυτικού παράγοντα

- Πλασματική δευτερογενής συσχέτιση
  - (εξ ολοκλήρου ή εν μέρει)
- Παραδείγματα
  - Κίτρινο δάχτυλο και καρκίνος του πνεύμονα
  - Οικογενειακή κατάσταση και έμφραγμα του μυοκαρδίου

# Συνηθισμένοι συγχυτικοί παράγοντες

- Φύλο
- Ηλικία
- Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο
- Η ένδειξη για μια συγκεκριμένη θεραπεία
- Όλοι οι γνωστοί σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την υπό μελέτη έκβαση

# Πώς γίνεται ο έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων?

- Στον **σχεδιασμό** της έρευνας: κρατώντας σταθερές τις τιμές του συγχυτικού παράγοντα (πχ κάνοντας μια μελέτη μόνο σε ηλικιωμένους, ή μόνο σε γυναίκες)
- Κατά την **ανάλυση** των δεδομένων με την εφαρμογή κατάλληλης στατιστικής μεθοδολογίας

# Η σημασία της τυχαιοποίησης και της τυφλότητας σε μια Κλινική Δοκιμή

- Επικεντρώνεται ακριβώς στον έλεγχο των γνωστών, αλλά και των άγνωστων συγχυτικών παραγόντων
- Με την τυχαιοποίηση ισοκατανέμονται στις διάφορες ομάδες που συγκρίνονται
- Με την τυφλότητα εξασφαλίζεται ότι δεν θα επιδράσουν άλλοι συγχυτικοί παράγοντες στην πορεία της Κλινικής Δοκιμής.