

Μεθοδολογία της έρευνας και Ιατρική στατιστική
Ενότητα 7:

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

**Δρ.Ευσταθία Παπαγεωργίου,
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ»

«Βιοστατιστική, Μεθοδολογία και Συγγραφή Επιστημονικής Μελέτης»

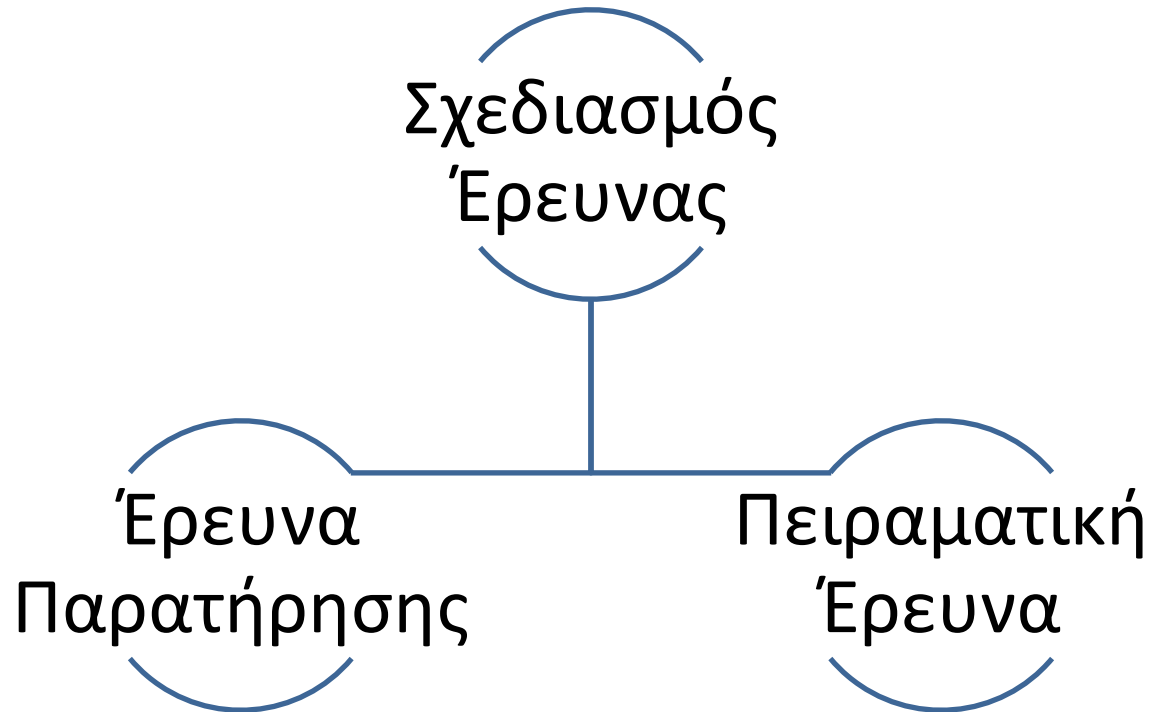
Ενότητα 7: Σχεδιασμός της έρευνας

Δρ.Ευσταθία Παπαγεωργίου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων

Σχεδιασμός Έρευνας

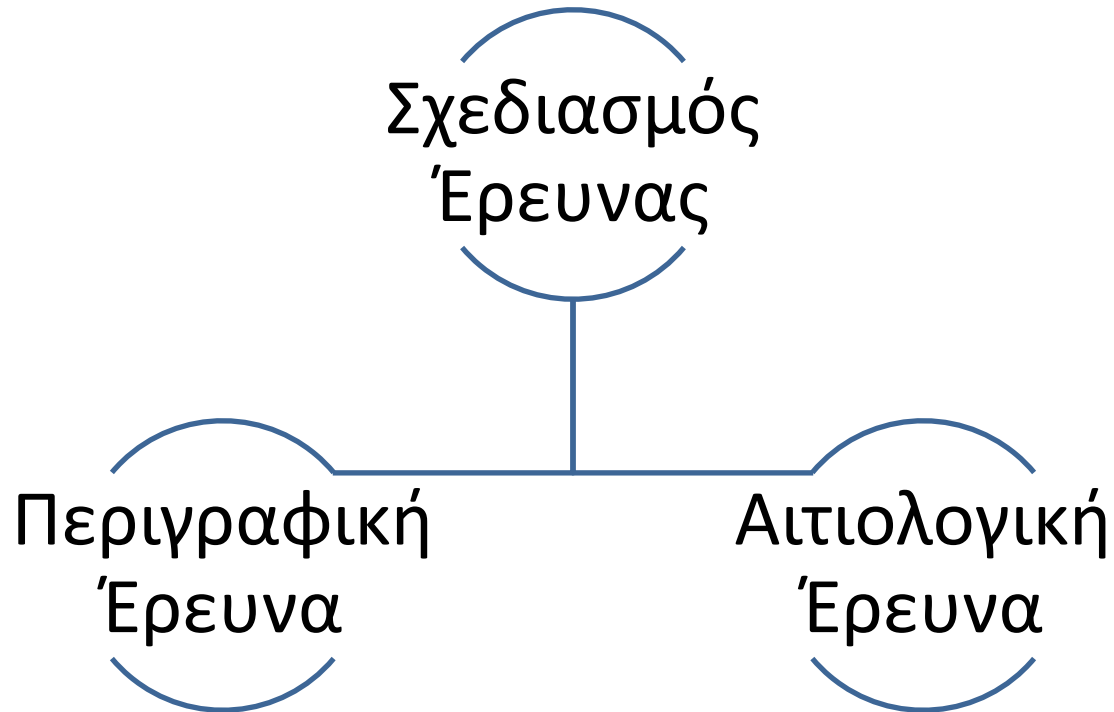
Σχεδιασμός Έρευνας



Σχεδιασμός Έρευνας

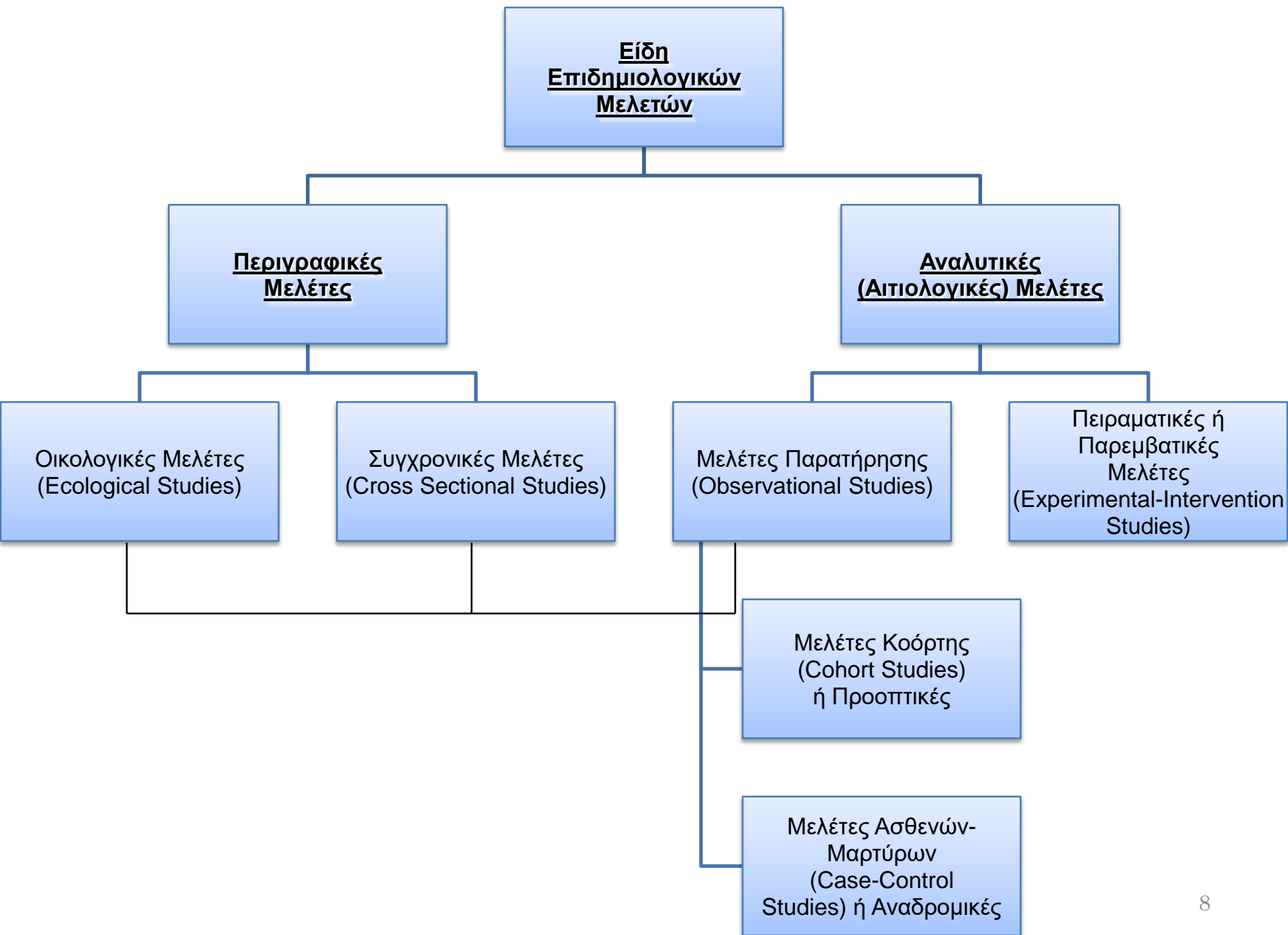
- **Οι πειραματικές έρευνες** εξασφαλίζουν την πιο πειστική απόδειξη για κάθε υπόθεση γιατί με αυτή μπορούν να ελεγχθούν οι παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Στις μελέτες αυτές ο ερευνητής παρεμβαίνει ενεργητικά στον καθορισμό των ομάδων, της θεραπείας ή άλλων χαρακτηριστικών.
 - Παράδειγμα πειραματικών ερευνών είναι οι κλινικές δοκιμές.
- **Οι έρευνες παρατήρησης** είναι εκείνες στις οποίες ο ερευνητής δεν κάνει κάτι ώστε να επηρεάσει το αποτέλεσμα αλλά απλώς παρατηρεί και καταγράφει.
 - Παράδειγμα ερευνών παρατήρησης είναι οι επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες προσδιορίζουν τη σχέση μεταξύ των παραγόντων της νόσου στον πληθυσμό.

Σχεδιασμός Έρευνας



Σχεδιασμός Έρευνας

- **Οι περιγραφικές έρευνες** έχουν ως σκοπό την απλή περιγραφή των χαρακτηριστικών ενός πληθυσμού, την εκτίμηση του επιπολασμού ενός ή περισσότερων νοσημάτων ή της κατανομής συχνοτήτων διαφόρων μεταβλητών.
- **Οι αιτιολογικές έρευνες** έχουν ως σκοπό τη μελέτη των δεδομένων, τη διαμόρφωση μιας επιδημιολογικής υπόθεσης και ο έλεγχος αυτής και εν τέλει τη διερεύνηση της αιτιότητας ενός νοσήματος σε σχέση με διάφορους παράγοντες και χαρακτηριστικά.
 - ο Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται τόσο μελέτες παρατήρησης, όπως οι προοπτικές και αναδρομικές έρευνες, όσο και πειραματικές-παραμβατικές μελέτες, οι κλινικές δοκιμές συγκεκριμένα.



Συγχρονικές μελέτες

- Μελετάται ένα δείγμα ατόμων σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και γεωγραφικό χώρο.
- Αποκτώνται πληροφορίες για μια εξεταζόμενη νόσο ή/και την έκθεση των συμμετεχόντων σε ενδεχόμενους παράγοντες κινδύνου .
- Περιγραφικές (συνήθως): Εκτίμηση του επιπολασμού μιας νόσου.
- Αναλυτικές: Σύγκριση του επιπολασμού μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων.
 - Επιπολασμός (μιας νόσου) είναι η αναλογία των ατόμων στον πληθυσμό που έχουν τη νόσο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, ή κατά τη διάρκεια ενός μικρού χρονικού διαστήματος.
 - Π.χ. ο επιπολασμός της υπέρτασης στο σύνολο των ανδρών της⁹ μελέτης βρέθηκε ίσος με 37%.

Συγχρονικές μελέτες

- Αποτυπώνουν στιγμιαία τον μελετώμενο πληθυσμό και συνεπώς μετρούν την πιθανή σχέση ανάμεσα στον επιπολασμό ενός νοσήματος και στη συχνότητα έκθεσης στον εξεταζόμενο παράγοντα.
- Δε δύναται να εξαχθούν συμπεράσματα για τη χρονική ακολουθία μεταξύ της έκθεσης σε έναν παράγοντα και της μελετώμενης έκβασης, αν η έκθεση είναι μεταβαλλόμενο χαρακτηριστικό ή μια συνήθεια (τόπος διαμονής, κάπνισμα κλπ).
- Αδυνατούν να τεκμηριώσουν σχέσεις αιτίας-αποτελέσματος.
- Επαναλαμβανόμενες συγχρονικές μελέτες: Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξέταση των χρονικών τάσεων που παρουσιάζει ένα νόσημα ή οι παράγοντες¹⁰ κινδύνου.

Συγχρονικές μελέτες

- Είναι γρήγορες, απλές και με μικρό κόστος διεξαγωγής.
- Προσφέρουν ένδειξη για την μετέπειτα διαμόρφωση και διερεύνηση σχέσεων μεταξύ παραγόντων και εκβάσεων, με τη διεξαγωγή μελετών ασθενών-μαρτύρων ή/και μελετών κοόρτης.
 - Π.χ; λόγω παρατήρησης αυξημένου επιπολασμού ενός νοσήματος σε μια ομάδα του πληθυσμού.
- Παραδείγματα:
 - Έρευνες απογραφής.
 - Συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ σε φοιτητές ενός ιδρύματος.
 - Χρήση κινητής τηλεφωνίας και συμπεριφορές υγείας.
 - Συχνότητα της κατάθλιψης στον πληθυσμό μιας πόλης.
 - Σχέση μεταξύ απουσίας στέγης και HIV λοίμωξης.

Οικολογικές μελέτες

- Η έκθεση και η νόσος που μελετάται, δεν αφορούν μεμονωμένα άτομα, αλλά ομάδες ή συχνά ολόκληρους πληθυσμούς.
- Συγκρίνουν το επίπεδο έκθεσης ή τα πιθανά αποτελέσματα ανάμεσα σε ομάδες πληθυσμού.
- Αρκετά χρήσιμες, καθώς οι μελετώμενοι παράγοντες επιδρούν σε όλο τον πληθυσμό.
- Εύκολες και χαμηλού κόστους.
- Προσφέρουν ένδειξη για την μετέπειτα διαμόρφωση και διερεύνηση σχέσεων μεταξύ παραγόντων και εκβάσεων, με τη διεξαγωγή μελετών ασθενών-μαρτύρων ή/και μελετών κοόρτης.

Οικολογικές μελέτες

- Ο συνυπολογισμός και η εξουδετέρωση των συγχυτικών παραγόντων είναι δύσκολο να επιτευχθεί.
- Δεν αντιπροσωπεύουν ανάλογες σχέσεις σε ατομικό επίπεδο («ecological fallacy»).
- Αδυνατούν να τεκμηριώσουν σχέσεις αιτίας-αποτελέσματος.
- Παραδείγματα:
 - Επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης σε Ευρωπαϊκές πρωτεύουσες και επιπολασμός σχετικών νοσημάτων.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ παρακολούθησης τηλεόρασης και ανησυχίας για τη γρίπη των πτηνών σε χώρες-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης.
 - Διερεύνηση της (απροσδόκητα αντίστροφης) σχέσης που βρέθηκε στη Μελέτη των Επτά Χωρών, μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Προοπτικές μελέτες

- Εναλλακτικές ονομασίες: Μελέτες κοόρτης (cohort studies), παρακολούθησης (follow-up), διαχρονικές-διαμήκεις (longitudinal), επίπτωσης (incidence).
- Παρακολουθείται η πορεία μίας ή περισσότερων ομάδων ατόμων και συλλέγονται πληροφορίες από τη στιγμή της έναρξης της μελέτης και έπειτα (συνήθως για μεγάλο χρονικό διάστημα).
- Η συλλογή των συμμετεχόντων γίνεται με κριτήριο αν έχουν εκτεθεί ή όχι στον μελετώμενο παράγοντα κινδύνου.
 - Εξετάζεται η πιθανή αιτιολογική συμβολή του σε κάποια ασθένεια.
 - Σημειώνεται η εξέλιξη των συμμετεχόντων ως προς την ασθένεια αυτή: Η επίπτωση κάποιων συμπτωμάτων, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ή ο αριθμός των θανάτων.

Προοπτικές μελέτες

- Ένα κύριο χαρακτηριστικό τους είναι οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, οι οποίες γίνονται στα ίδια άτομα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.
- Το πιο απλό είδος προοπτικών μελετών, είναι οι μελέτες θνησιμότητας (αναλογία των θανάτων σε συνολικό αριθμό ατόμων, σε ορισμένο τόπο και χρόνο).
 - Γίνεται αρχικά καταγραφή των βασικών στοιχείων των ατόμων που εξετάζονται και έπειτα απλά καταγράφεται ο χρόνος θανάτου ή ο τελευταίος χρόνος που γνωρίζαμε ότι ήταν εν ζωή.
- Συνηθέστερο είδος είναι να έχουμε δύο ομάδες ατόμων, εκτεθειμένους στον κίνδυνο και μη εκτεθειμένους.
 - Συγκρίνεται και αναλύεται η επίδραση του μελετώμενου παράγοντα, στις δύο αυτές ομάδες.
- Συχνά πραγματοποιείται εξομοίωση (matching).

Προοπτικές μελέτες

- Ειδική περίπτωση αυτής της κατηγορίας, είναι μελέτες που βασίζονται σε ιστορικά στοιχεία (historical records cohort studies).
 - Εξετάζεται η πορεία της μελετώμενης ομάδας ατόμων μέσα από αντικειμενικά ιστορικά στοιχεία (κυρίως από αρχεία νοσοκομείων).
 - Μειονέκτημα η έλλειψη πηγών και η αυξανόμενη πιθανότητα σφαλμάτων, οφειλόμενων στην αξιοπιστία και ακρίβεια των αρχείων που διαθέτουμε.

Προοπτικές μελέτες

- Συνηθισμένες περιπτώσεις:
 - Ο μελετώμενος παράγοντας εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ) ή πρόκειται για ποσοτική μεταβλητή.
 - ✓ Χρήση απλής τυχαίας δειγματοληψίας και διαχωρισμός των ομάδων έκθεσης και μη έκθεσης.
 - Επιλογή ομάδων που μπορούμε να παρακολουθήσουμε εύκολα ώστε να συλλέξουμε δεδομένα, π.χ. ασθενείς ενός ιατρείου, ασφαλισμένοι σε μια εταιρεία, νεοσύλλεκτοι στρατιώτες.
 - ✓ Μείωση του ποσοτού μη απόκρισης.
 - ✓ Δυσκολία γενίκευσης των αποτελεσμάτων στον γενικό πληθυσμό.
 - Μελέτες εθελοντών. Είναι αρκετά σπάνιες, μεροληπτικές και δεν είναι αντιπροσωπευτικές του πληθυσμού.
 - Απογραφικές μελέτες ενός πληθυσμού μικρής κλίμακας, π.χ. κάτοικοι ενός χωριού ή πόλης, φοιτητές πανεπιστημίων.

Προοπτικές μελέτες

- Παραδείγματα:
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης νερού και της συχνότητας εμφάνισης της χολέρας (Λονδίνο, 1854).
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της έκθεσης ή όχι στην πυρηνική έκρηξη του εργοστασίου της Fukushima (Ιαπωνία, 2011) και της συχνότητας εμφάνισης λευχαιμίας.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων και της συχνότητας εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών, σε βετεράνους πολέμου (οι οποίοι παρακολουθούνται για κάποια έτη μετά το πέρας της θητείας τους).
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας εγκύων και της συχνότητας εμφάνισης νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης.
 - Μελέτη του Framingham (διερεύνηση των προσδιοριστών της συχνότητας εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου αλλά και άλλων παθήσεων, π.χ. διαβήτη, νεοπλάσματα, Alzheimer, οστεοπόρωση) η οποία ξεκίνησε το 1948 και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα.

Προοπτικές μελέτες

• Πλεονεκτήματα

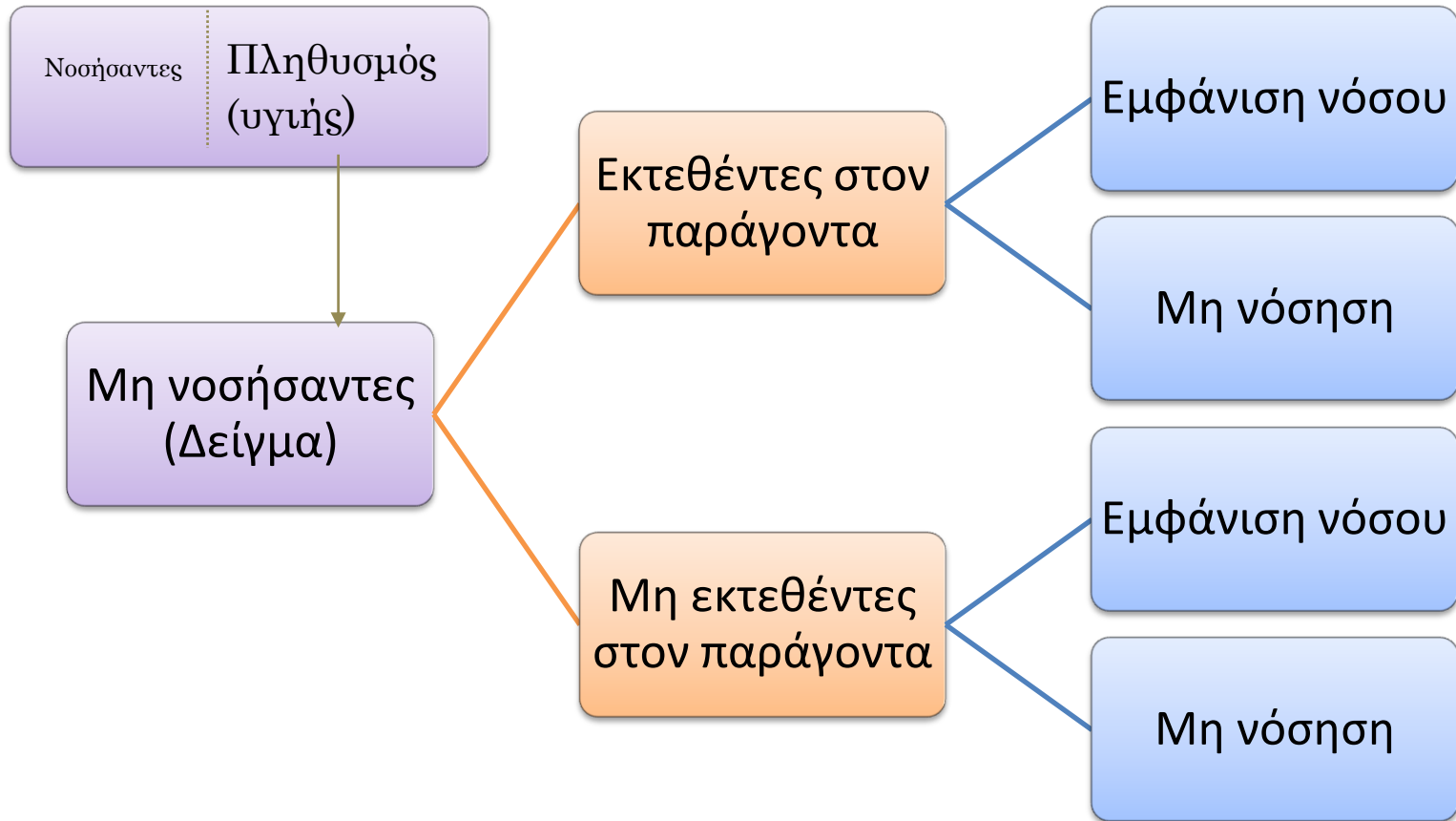
- ✓ Κατάλληλες για τη μελέτη της επίδρασης σπάνιων παραγόντων κινδύνου.
- ✓ Ιδιαίτερα αξιόπιστες, καθότι περιορίζονται τα σφάλματα ανάκλησης μνήμης, καταγραφής και προκατάληψης.
- ✓ Παρέχουν τη δυνατότητα ελέγχου της σχέσης του παράγοντα ή της νόσου που μελετάται και με άλλα νοσήματα.
- ✓ Υπολογίζεται άμεσα ο κίνδυνος προσβολής από το εξεταζόμενο νόσημα, ενώ ο υπολογισμός του σχετικού κινδύνου είναι επίσης εφικτός (σε αντιδιαστολή με τις αναδρομικές μελέτες).

• Μειονεκτήματα

- ✓ Απαιτούν μεγάλο αριθμό ατόμων. Αναποτελεσματικές στην περίπτωση σπάνιων ασθενειών.
- ✓ Αρκετά χρονοβόρες.
- ✓ Απαιτούν μεγάλο κόστος και πόρους (ανθρώπινους και σε εξοπλισμό).
- ✓ Ιδιαίτερα δύσκολη η ανάλυση των δεδομένων.
 - Μεγάλος όγκος δεδομένων.
 - Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε μεγάλο αριθμό ατόμων.
 - Πολλές ελλείπουσες τιμές.
 - Αποκομμένα (censored) δεδομένα.

Σχεδιασμός Έρευνας

Προοπτικές έρευνες



Αναδρομικές μελέτες

- Συλλέγουν δεδομένα που αφορούν το παρελθόν των συμμετεχόντων, άρα πάνε πίσω χρονικά.
- Αναφέρονται συνήθως ως μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies).
 - Η συλλογή των ατόμων γίνεται με κριτήριο αν έχουν προσβληθεί ή όχι από το μελετώμενο νόσημα.
 - Ομάδα περιπτώσεων-ασθενών (cases). Οι νοσήσαντες επιλέγονται συνήθως απογραφικά από νοσοκομειακές μονάδες.
 - Ομάδα μαρτύρων, χωρίς τη νόσο ή άλλη σχετική (controls). Μπορούν να επιλεγούν από το γενικό πληθυσμό. Κυρίως όμως επιλέγονται από άλλα τμήματα των ίδιων νοσοκομειακών μονάδων των ασθενών.
 - ✓ Σταθεροποίηση κοινωνικο-οικονομικών συγχυτικών παραγόντων.

Αναδρομικές μελέτες

- Στόχος των μελετών αυτών είναι η εξέταση του αν υπάρχει διαφοροποίηση της έκθεσης στον κίνδυνο μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.
 - Σύγκριση των ομάδων όσον αφορά στην έκθεσή τους στο παρελθόν σε έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, σχετιζόμενους με τη νόσο.
 - Σύγκριση των ομάδων όσον αφορά τη συχνότητα ορισμένων χαρακτηριστικών ή συνηθειών των μελών τους, που ενδέχεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην αιτιολογία της νόσου.
- Βασίζονται σε αναμνηστική ανάκληση πληροφοριών (recall information).

Αναδρομικές μελέτες

- Οι πληροφορίες αποκτώνται:
 - Κατόπιν συμπλήρωσης ερωτηματολογίων από τους συμμετέχοντες.
 - Από ερωτηματολόγια που υποβάλλονται στους συγγενείς τους (κυρίως για νοσήματα που αφορούν βρέφη ή νήπια).
 - Από γραπτά δεδομένα (νοσηλευτικά ιστορικά κλπ).
 - Από ευρήματα κλινικών ή εργαστηριακών εξετάσεων.

Αναδρομικές μελέτες

- Επιλογή των ασθενών:
 - Άτομα στα οποία εντοπίστηκε πρόσφατα η μελετώμενη νόσος.
- Επιλογή των μαρτύρων:
 - Άτομα από το «γενικό πληθυσμό».
 - Άτομα από άλλα τμήματα των νοσοκομειακών μονάδων των ασθενών με ασθένειες μη σχετικές με την εξεταζόμενη νόσο.
 - Συγγενείς των ασθενών, κυρίως σύζυγοι ή αδέρφια.
 - Συνεργάτες, συνάδελφοι, γείτονες, φίλοι των ασθενών.
- ✓ Αφού καθοριστεί η πηγή του συγκριτικού δείγματος, πρέπει να αδρανοποιούνται οι συγχυτικοί παράγοντες (μέσω εξομοίωσης ή κατά τη στατιστική ανάλυση).

Αναδρομικές μελέτες

- Παραδείγματα:
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης πράσινου τσαγιού και της (μειωμένης) συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της λήψης ή όχι τεχνητής γλυκαντικής ουσίας (ζαχαρίνης) και της συχνότητας εμφάνισης μιας σπάνιας μορφής καρκίνου των νεφρών.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του παγκρέατος.
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της λήψης αντισυλληπτικών και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Αναδρομικές μελέτες

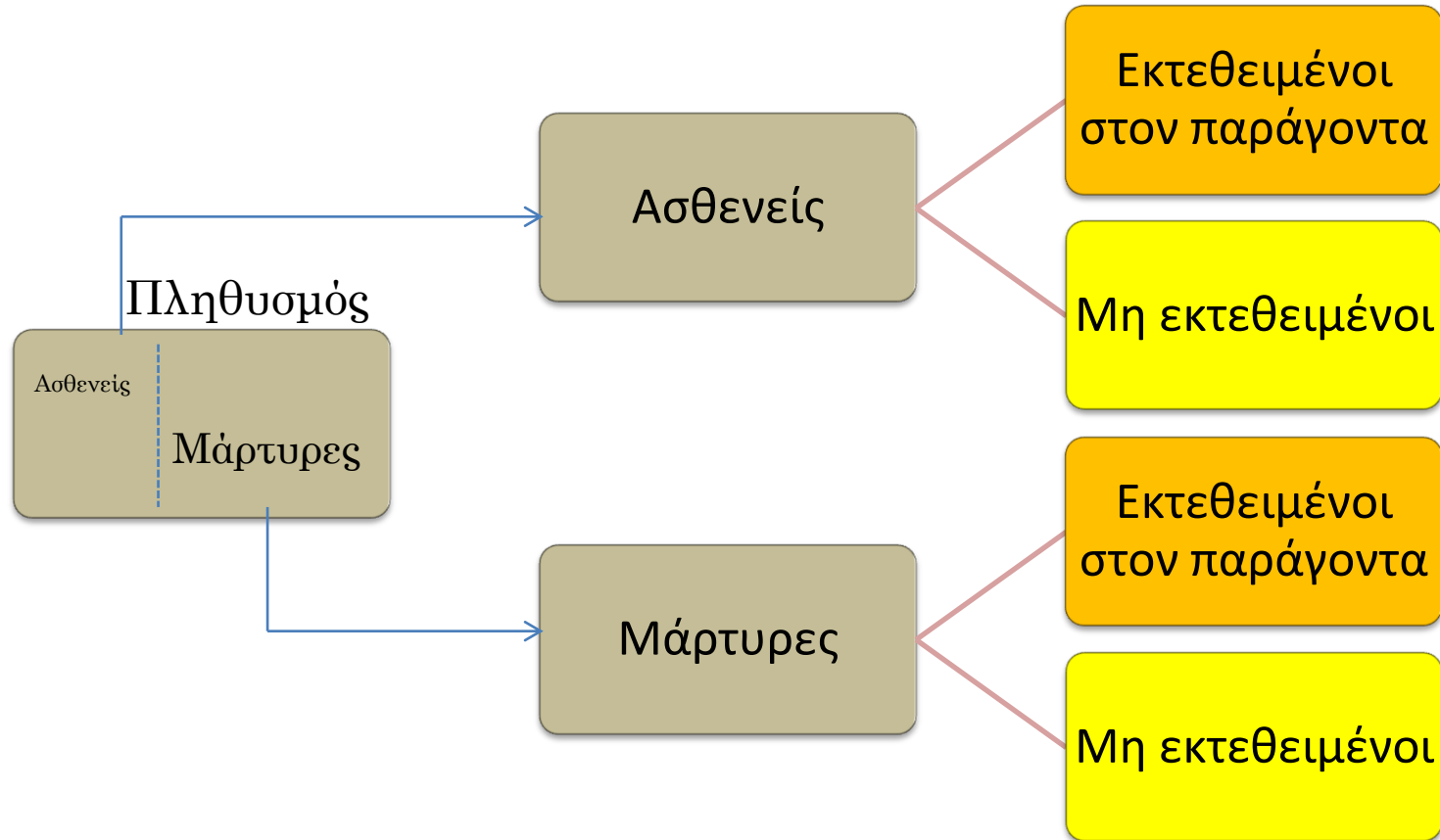
• Πλεονεκτήματα

- ✓ Δεν απαιτούν μεγάλο δείγμα.
- ✓ Είναι χρονικά περιορισμένες.
- ✓ Σχετικά εύκολες και με χαμηλό κόστος.
- ✓ Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη σπάνιων ασθενειών.
- ✓ Μελετούν ικανοποιητικά τη σχέση νόσου και παράγοντα κινδύνου.
- ✓ Μπορούν να λειτουργήσουν ως διερευνητικές και επικουρικές των μεγάλων προοπτικών μελετών.

• Μειονεκτήματα

- ✓ Επιρρεπείς σε μεροληψίες και σφάλματα μέτρησης (λόγω ανάκλησης μνήμης).
- ✓ Δύσκολη η επιλογή της ομάδας ελέγχου.
- ✓ Δεν υπολογίζονται απόλυτα μέτρα κινδύνου.
- ✓ Εμφανίζονται συχνότερα (σε σχέση με τις προοπτικές) οι πλασματικές δευτερογενείς συσχετίσεις.
- ✓ Πιθανή μεροληπτική επιλογή των συμμετεχόντων.
- ✓ Εξετάζουν τις σχέσεις με αναστροφή της φυσικής χρονικής αλληλουχίας,

Αναδρομικές έρευνες



Πειραματικές μελέτες

- Ο ερευνητής παρεμβαίνει στο πείραμα, καθορίζοντας την κατανομή των ατόμων στις συγκρινόμενες ομάδες.
 - Εκούσια εφαρμογή ενός πιθανού αιτιολογικού παράγοντα (π.χ. φάρμακο) σε μια ομάδα και παρακολούθηση των αποτελεσμάτων. Ακολουθεί σύγκριση με μια (όσο το δυνατόν όμοια) ομάδα αναφοράς ή ελέγχου (π.χ. ομάδα χορήγησης placebo ή εναλλακτικής θεραπευτικής αγωγής).
 - ✓ Εφαρμογή τυχαιοποίησης: Τυχαιας κατανομής των ατόμων στις συγκρινόμενες ομάδες → Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.
 - Εκούσια απομάκρυνση ενός παράγοντα.
 - ✓ Τυχαία απομάκρυνση. Οι συμμετέχοντες δεν μπορούν να αποφασίσουν σε ποια ομάδα θα συμμετάσχουν.
 - Πειράματα φύσης.
 - Σχεδιασμένη τροποποίηση παθογενών μηχανισμών σε ομάδα²⁸ ανθρώπων.

Πειραματικές μελέτες

- Τυχαιοποιημένες (ελεγχόμενες) κλινικές δοκιμές (randomized (controlled) clinical trials):
 - Διεξάγονται με σκοπό τον έλεγχο – σύγκριση – εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας διαφορετικών θεραπευτικών μέτρων σε ασθενείς.
 - Η μελετώμενη έκβαση είναι η ίαση, ο θάνατος, η εμφάνιση επιπλοκών κ.ά.
 - Οι ομάδες ασθενών κατατάσσονται με τυχαίο τρόπο σε διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, ενώ κάποιιοι λαμβάνουν εικονική θεραπεία (placebo).

Κλινικές δοκιμές

Βασικά χαρακτηριστικά

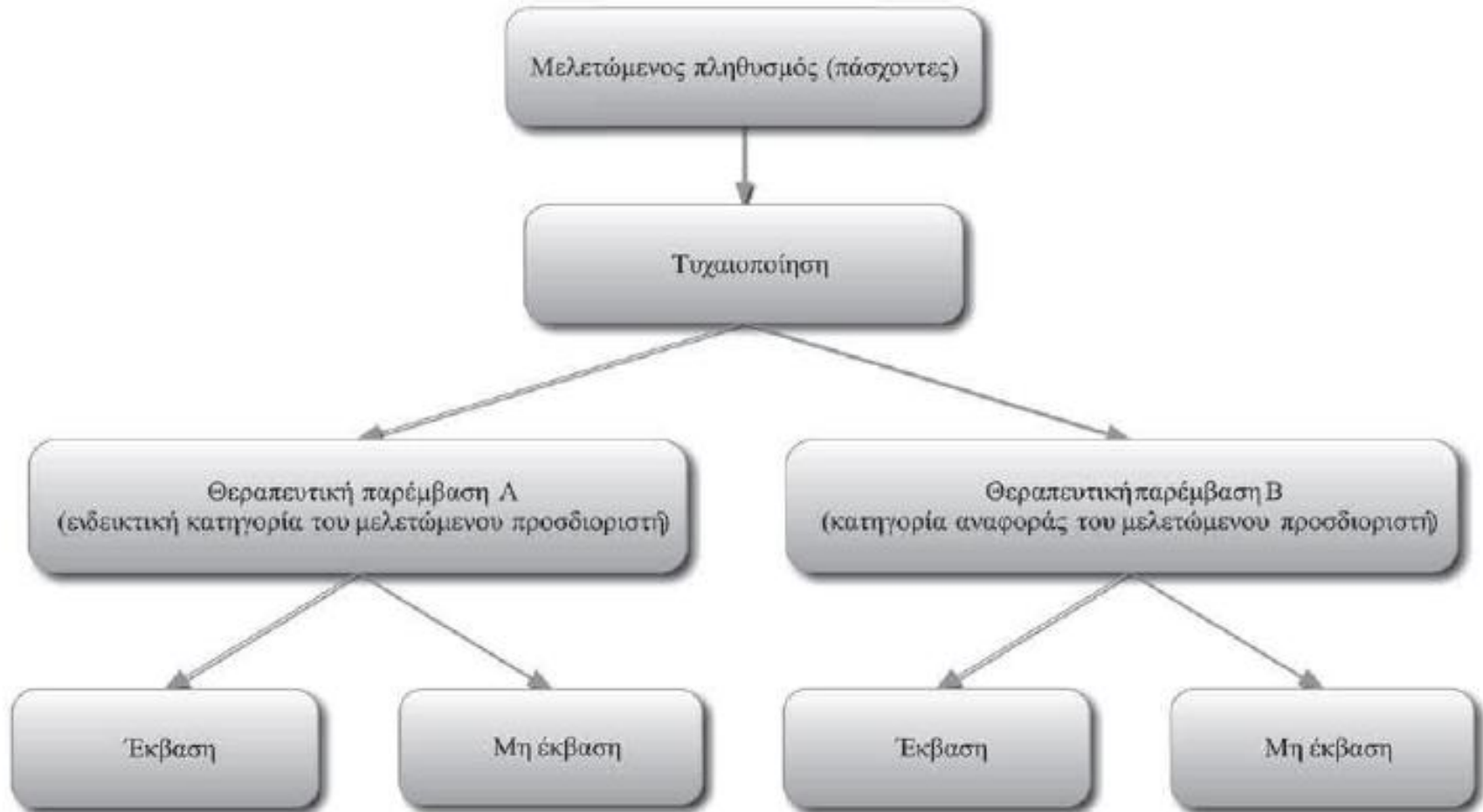
- Θεραπευτικό μέτρο/παρέμβαση: Οποιοδήποτε μέσο συμβάλλει στη βελτίωση της κατάστασης της υγείας του ασθενή, όπως φάρμακα (τύποι, δόσεις), χειρουργική επέμβαση, φυσιοθεραπεία, διαίτα, κλπ.
- Ομάδα ελέγχου (control treatment): Ομάδα καθιερωμένης θεραπείας ή ψευδοφαρμάκου (placebo)/αδρανούς θεραπείας. Χωρίς αυτήν, δεν είμαστε βέβαιοι ότι οποιαδήποτε απόκριση οφείλεται αποκλειστικά στην επίδραση του θεραπευτικού μέτρου.
- Τύφλωση-άγνοια θεραπείας (μονή, διπλή, τριπλή):
 - Οι ασθενείς δε γνωρίζουν ποια θεραπεία τους χορηγείται.
 - Ούτε οι ασθενείς ούτε οι γιατροί και οι νοσοκόμοι γνωρίζουν ποια θεραπεία χορηγείται.
 - Δε γνωρίζουν ούτε οι αξιολογητές-επιτροπή παρακολούθησης.

Κλινικές δοκιμές

Βασικά χαρακτηριστικά

- Τυχαιοποίηση (randomization): Η ταξινόμηση των ασθενών με τυχαίο τρόπο στις ομάδες θεραπείας.
 - Παρέχεται ομοιότητα μεταξύ των ομάδων, αναφορικά με τα βασικά χαρακτηριστικά κατά την είσοδο στη δοκιμή.
 - ✓ Παρόμοιες οι ομάδες όσον αφορά στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.
- Βασική κατάληξη (primary endpoint) της έρευνας: Το αποτέλεσμα που αντανακλά με τη μεγαλύτερη ακρίβεια τα πλεονεκτήματα της νέας θεραπείας.
- Ανάλυση με βάση την πρόθεση θεραπείας (intention to treat analysis): Εξετάζονται όλοι οι ασθενείς για τους οποίους έχουμε πληροφορία, βάσει των ομάδων στις οποίες είχαν αρχικά ταξινομηθεί τυχαία, ανεξάρτητα από το αν ολοκλήρωσαν την³¹ αγωγή τους ή αν έλαβαν έστω και μια φορά τη θεραπεία τους.

Σχεδιασμός των κλινικών δοκιμών



Φάσεις των κλινικών δοκιμών

- Μελέτες Φάσης I:
 - Εστιάζουν στην ασφάλεια ενός νέου υπό έρευνα φαρμάκου.
 - Διεξάγονται σε μικρό αριθμό ατόμων (συνήθως <100).
 - Χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της τοξικότητας του φαρμάκου και της μέγιστης αποδεκτής δόσης (maximum tolerated dose-MTD).
 - Διερευνάται η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου.
 - Είναι οι πρώτες μελέτες σε ανθρώπους (υγιείς εθελοντές ή πάσχοντες) έπειτα από εργαστηριακές δοκιμές σε ζώα.

Φάσεις των κλινικών δοκιμών

- Μελέτες Φάσης II:
 - Συμμετέχουν 100–300 πάσχοντες.
 - Γίνεται μια αρχική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της νέας ουσίας έναντι της ασθένειας.
 - Συγκεντρώνονται περισσότερες πληροφορίες για πιθανές παρενέργειες και γίνονται πρόσθετες μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής.
 - Συνεπώς, αποκτάται μια αρχική εικόνα της επίδρασης του νέου φαρμάκου στην ασθένεια, καθώς και μια πληρέστερη κατανόηση του προφίλ τοξικότητας της ουσίας.

Φάσεις των κλινικών δοκιμών

- Μελέτες Φάσης III:
 - Αποτελούν τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης, στις οποίες συμμετέχουν 300 έως αρκετές χιλιάδες πάσχοντες.
 - Είναι το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού προϊόντος, πριν εγκριθεί η κυκλοφορία του.
 - Σε αυτή τη φάση ελέγχεται ουσιαστικά η αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμάκου έναντι του καθιερωμένου.
 - Η αποτελεσματικότητα του δοκιμαζόμενου φαρμάκου συγκρίνεται με υπάρχουσα αγωγή/θεραπεία που λειτουργεί ως αγωγή αναφοράς. Ενίοτε, οι αγωγές αναφοράς μπορεί να είναι απλά placebo, εάν δεν υπάρχουν άλλες εγκεκριμένες αγωγές. ³⁵

Φάσεις των κλινικών δοκιμών

- Μελέτες Φάσης IV:
 - Διεξάγονται σε μεγάλο αριθμό πασχόντων μετά από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων.
 - Στόχος είναι η διερεύνηση τυχόν παρενεργειών ή ανεπιθύμητων ενεργειών, που δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθούν ή να εντοπιστούν με τις μελέτες των προηγούμενων φάσεων.
 - Συνεπώς, αξιολογούνται τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και οι τυχόν παρενέργειες ενός φαρμάκου, π.χ. έπειτα από χρόνια χρήση του.
 - Τα αποτελέσματα αυτής της φάσης είναι δυνατόν να οδηγήσουν ακόμη και στην άρση της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου.

Πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών

- Επίσημο έγγραφο που περιλαμβάνει τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν, το πλάνο της μελέτης. Καλύπτει τα εξής θέματα:
 - Ιατρικό υπόβαθρο και βιβλιογραφική ανασκόπηση της μελέτης.
 - Στόχοι της μελέτης.
 - Κριτήρια επιλογής ασθενών.
 - Χρονοδιάγραμμα της μελέτης.
 - Διαδικασίες τυχαιοποίησης που θα εφαρμοστούν.
 - Αγωγές που θα χορηγηθούν.
 - Αριθμός ασθενών που θα συμμετάσχουν.
 - Μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης που θα χρησιμοποιηθούν.
 - Έγγραφες συγκαταθέσεις των συμμετεχόντων.
 - Διαδικασίες ελέγχου της προόδου της μελέτης.
 - Γενικότερα θέματα που αφορούν την οργάνωση της μελέτης.

Ηθικά ζητήματα κλινικών δοκιμών

- Πλήρης ενημέρωση των ασθενών για τα πλεονεκτήματα/μειονεκτήματα των θεραπειών της μελέτης, καθώς και τις υπάρχουσες εναλλακτικές λύσεις.
- Εκούσια και συνειδητή συμμετοχή και συμμόρφωση ασθενών.
- Ενημέρωση ασθενών για δυνατότητα αποχώρησης από τη μελέτη ανά πάσα στιγμή.
- Να μην εκτίθεται κανένας ασθενής σε πρόσθετο κίνδυνο.
- Εξασφάλιση άμεσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης κάθε προβλήματος κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- Η χρήση placebo δεν είναι ηθικά αποδεκτή όταν υπάρχει καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση.
- Η διακήρυξη του Helsinki αναγνωρίζεται διεθνώς ως η βάση για τα ηθικά ζητήματα που προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπους. Κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να έχει την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας (ethical committee) η οποία αποφασίζει αν η δοκιμή δεν αντιτίθεται στη διακήρυξη αυτή.

Κλινικές δοκιμές

- Παραδείγματα:
 - Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής (καθιερωμένης και νέας) και της βελτίωσης της κινητικότητας σε πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα.
 - 40 ασθενείς με κίρσους του οισοφάγου κατανέμονται τυχαία σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση ενώ η δεύτερη υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση και ακολούθως λαμβάνει θεραπευτική αγωγή. Οι 40 ασθενείς παρακολουθούνται για 6 μήνες και καταγράφονται οι επιπλοκές.
 - Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της στρεπτοκινάσης έναντι του ενεργοποιητή του ιστικού προδρόμου της πλασμίνης στη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Κλινικές δοκιμές

• Πλεονεκτήματα

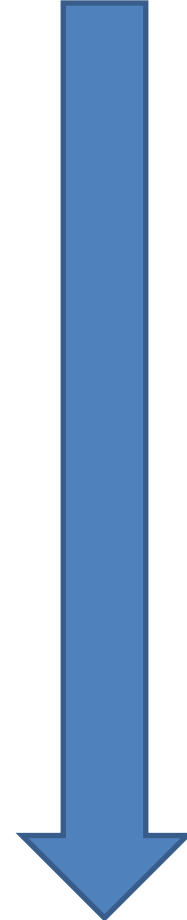
- ✓ Εξουδετέρωση των συγχυτικών παραγόντων.
- ✓ Ελαχιστοποίηση σφαλμάτων.
- ✓ Ιδανικός τύπος μελέτης.
- ✓ Τα οφέλη μπορεί να είναι άμεσα για τους εθελοντές ασθενείς αν η νέα θεραπευτική προσέγγιση αποδειχθεί αποτελεσματική.
- ✓ Πλέον έχει μειωθεί αρκετά η ανεπαρκής καταγραφή και ο μη επαρκής σχεδιασμός κλινικών δοκιμών, λόγω της δήλωσης Consort (Consolidated standards of reporting trials), η οποία διευκολύνει την κριτική αξιολόγηση και την ερμηνεία των ΤΚΔ.

• Μειονεκτήματα

- ✓ Οι διαδικασίες που εμπλέκονται σε αυτές, όπως η τυχαιοποίηση, ο «τυφλός» έλεγχος και η εφαρμογή ανενεργής ουσίας εγείρουν ηθικά διλήμματα.
- ✓ Απαιτείται μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων.
- ✓ Υψηλό κόστος.
- ✓ Μεγάλη χρονική διάρκεια.
- ✓ Οι νέες θεραπείες που βρίσκονται υπό μελέτη δεν είναι πάντα καλύτερες ή ακόμα και εξίσου καλές, με την καθιερωμένη θεραπεία.

Ιεραρχία των μελετών

- Μελέτες περίπτωσης.
- Οικολογικές μελέτες.
- Συγχρονικές μελέτες.
- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων.
- Μελέτες κοόρτης.
- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.



Ευχαριστώ για
το ενδιαφέρον σας

