

Σχεδιασμός του αντικειμένου
των προγνωστικών μελετών
θεραπευτικής παρέμβασης

1. Εισαγωγή
2. Έκβαση
3. Μέτρο συχνότητας
4. Προσδιοριστής
5. Χρόνωση μεταξύ της παρέμβασης και της έκβασης
6. Τροποποιητές
7. Συγχυτές
8. Τομέας
9. Συμπεράσματα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατύπωση *πρόγνωσης* για την εξέλιξη της υγείας ενός ατόμου αποτελεί μια σημαντική πνευματική δραστηριότητα στις επιστήμες υγείας. Για τη διατύπωση όμως αυτή απαιτούνται πληροφορίες (γνώσεις) σχετικές με (α) τη διάγνωση της νόσου (από προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης) ή την κατάσταση υγείας (από προγνωστικές μελέτες προληπτικής παρέμβασης) ενός ατόμου, (β) τη φυσική ιστορία της νόσου και την προγνωστική σημασία των διαφόρων προσδιοριστών και κλινικών, παρακλινικών και εργαστηριακών αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης περίπτωσης, και (γ) τις δυνατότητες, τους περιορισμούς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των προληπτικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων που εφαρμόζονται. Η φυσική ιστορία επηρεάζει τον καθορισμό της πρόγνωσης και η βελτίωση της πρόγνωσης αποτελεί το βασικό κριτήριο χρησιμότητας μιας παρέμβασης.¹

Οι προγνωστικές μελέτες βασίζονται σε επιδημιολογικές μεθόδους και διακρίνονται βασικά σε περιγραφικές (descriptive prognostic studies) και αιτιακές (causal) ή, αλλιώς, μελέτες προληπτικής ή θεραπευτικής παρέμβασης (intervention prognostic studies), ανάλογα με το αντικείμενό τους. Το παρόν άρθρο περιορίζεται στην αναφορά του σχεδιασμού των προγνωστικών μελετών

Α. Λάμπρου,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The design of the object
of prognostic therapeutic
intervention studies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντικείμενο μελέτης
Κλινικές δοκιμές
Μελέτες παρέμβασης

Υποβλήθηκε 14.7.2004
Εγκρίθηκε 7.10.2004

θεραπευτικής παρέμβασης (therapeutic intervention prognostic studies). Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται διαγραμματικά η ταξινόμηση των προγνωστικών μελετών.²

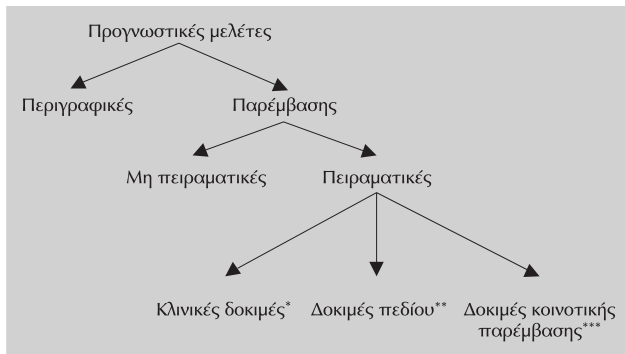
Ο ερευνητικός σχεδιασμός (study design) των προγνωστικών μελετών παρέμβασης περιλαμβάνει το σχεδιασμό του *αντικειμένου* (object) και της *μεθόδου* (method) ή περιεχομένου (content) κάθε μελέτης. Αντικείμενο μιας μελέτης είναι το τελικό «προϊόν» της μελέτης, δηλαδή το τελικό αποτέλεσμα της. Μέθοδος είναι ο τρόπος προσέγγισης του τελικού αποτελέσματος.

Το αντικείμενο της προγνωστικής μελέτης θεραπευτικής παρέμβασης είναι μια αιτιακή προγνωστική συνάρτηση.

Η αιτιακή προγνωστική συνάρτηση (causal prognostic function) είναι η επίπτωση-ποσοστόⁱ (incidence-proportion) ή ο επιπολασμόςⁱⁱ (prevalence) της έκβασης σε σχέση με το είδος της μελετώμενης παρέμβασης. Όσον

ⁱ Η επίπτωση-ποσοστό αντιστοιχεί στο ποσοστό των ατόμων ενός κλειστού πληθυσμού που εμφανίζει τη μελετώμενη έκβαση (όπου η έκβαση είναι συμβάν) κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου.

ⁱⁱ Ο επιπολασμός αντιστοιχεί στο ποσοστό των ατόμων ενός πληθυσμού που βρίσκεται σε μια κατάσταση υγείας (health state) μια ορισμένη χρονική στιγμή.



Εικόνα 1. Ταξινόμηση των προγνωστικών μελετών.

* Οι κλινικές δοκιμές είναι προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης και διεξάγονται σε ασθενείς. Ο κύριος στόχος μιας κλινικής δοκιμής είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός ή περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση ενός συμβάντος υγείας (health event) ή μιας κατάστασης υγείας (health state).

** Οι δοκιμές πεδίου είναι προγνωστικές μελέτες προληπτικής παρέμβασης και διεξάγονται σε υγιείς εθελοντές. Στις δοκιμές αυτές αξιολογείται η αποτελεσματικότητα προληπτικών παρεμβάσεων για την πρόληψη εμφάνισης ενός νοσήματος.

*** Οι δοκιμές παρέμβασης στην κοινότητα αποτελούν μια επέκταση των δοκιμών πεδίου και αφορούν στην αξιολόγηση προληπτικών παρεμβάσεων σε επίπεδο κοινότητας. Η διαφορά έγκειται στο αν η παρέμβαση εφαρμόζεται ξεχωριστά σε κάθε άτομο ή στο σύνολο της κοινότητας.

αφορά στο χρόνο, η συχνότητα της έκβασης μελετάται στην κλίμακα του προγνωστικού χρόνου (prognostic time) και συγκεκριμένα σε χρόνο $T > T_0$,²⁻⁵ όπου T_0 είναι η στιγμή της *τυχαιοποίησης* (randomization), δηλαδή της τυχαίας κατανομής των υποκειμένων της μελέτης στις συγκρινόμενες ομάδες.

Οι προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης προϋποθέτουν την (προδρομική ή αναδρομική) εφαρμογή κάποιας θεραπευτικής παρέμβασης και έχουν ως αντικείμενο μια *αιτιακή* (causal) συνάρτηση συχνότητας, δηλαδή μελετούν την αιτιακή σχέση της συχνότητας της έκβασης με το είδος της παρέμβασης, που μελετάται σε χρόνο $T > T_0$. Στις μελέτες αυτές υπάρχει συγκριτική ομάδα.

Το αντικείμενο των προγνωστικών μελετών θεραπευτικής παρέμβασης, που είναι ευρέως γνωστές ως κλινικές δοκιμές (clinical trials), περιλαμβάνει το σχεδιασμό των παρακάτω στοιχείων:

- *Της φύσης της προγνωστικής συνάρτησης συχνότητας*, που περιλαμβάνει:
 - Τα συμβάνταⁱⁱⁱ (events) ή τις καταστάσεις^{iv} (states) της έκβασης της οποίας η συχνότητα μελετάται
 - Το μέτρο συχνότητας (measure of frequency) της έκβασης που θα χρησιμοποιηθεί

- Τον προσδιοριστή (δηλαδή την παρέμβαση) ή τους προσδιοριστές της συχνότητας της έκβασης
- Τη χρόνωση μεταξύ του προσδιοριστή και της έκβασης. Δηλαδή, μεταξύ της εφαρμογής της παρέμβασης και του αποτελέσματος στις προγνωστικές μελέτες παρέμβασης²
- Τους τροποποιητές (modifiers)
- Τους δυνητικούς συγχυτές (confounders) της προγνωστικής σχέσης

- *Του τομέα (domain) ή πεδίου εφαρμογής της προγνωστικής συνάρτησης συχνότητας.*

Η *συνάφεια* (relevance) με τη φροντίδα υγείας αποτελεί το desideratum κατά το σχεδιασμό του αντικειμένου της μελέτης.^{3,4}

Ο προαναφερόμενος σχεδιασμός είναι ο ίδιος για όλα τα είδη των προγνωστικών μελετών. Τα επιμέρους στοιχεία του σχεδιασμού του αντικειμένου των προγνωστικών μελετών θεραπευτικής παρέμβασης περιγράφονται αναλυτικά στις παραγράφους που ακολουθούν.

2. ΕΚΒΑΣΗ

Ο ορισμός των εκβάσεων (outcomes)^v που αναμένονται να εμφανιστούν μετά από την εφαρμογή των συγκρινόμενων παρεμβάσεων αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα βήματα κατά το σχεδιασμό του αντικειμένου μιας προγνωστικής μελέτης θεραπευτικής παρέμβασης. Οι εκβάσεις που μελετώνται στον προγνωστικό χρόνο είναι δύο ειδών: (α) *συμβάντα περιόδου* (period events), τα οποία συμβαίνουν προοπτικά κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου, και (β) *προοπτικές καταστάσεις* (prospective states), οι οποίες ορίζονται σε σχέση με ένα συγκεκριμένο σημείο στον προοπτικό χρόνο (π.χ. η επιβίωση σε 5 έτη ή, αλλιώς, η πενταετής επιβίωση, όπου $T=5$ έτη).⁶

Σε μια προγνωστική μελέτη θεραπευτικής παρέμβασης, για να εξασφαλιστεί η συνάφεια της μελέτης, οι εκβάσεις θα πρέπει να είναι αυτές που πραγματικά έχουν

ⁱⁱⁱ Συμβάν είναι μια μεταβολή στο χρόνο, ένα σημείο στο χρόνο, π.χ. η έναρξη ή το πέρας ενός νοσήματος, η υποβολή σε κάποια μορφή θεραπείας, η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, ο θάνατος.

^{iv} Κατάσταση είναι μια ιδιότητα που έχει διάρκεια, π.χ. η νοσηλεία σε ένα νοσοκομείο, νοσήματα με διάρκεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή ο καρκίνος.

^v Η έκβαση (outcome) στις προγνωστικές μελέτες προληπτικής παρέμβασης αναφέρεται στην εμφάνιση ενός συγκεκριμένου νοσήματος, ενώ στις προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης αναφέρεται στο αποτέλεσμα ή στο πέρας ενός νοσήματος (ίση, επιπλοκή, θάνατος).

σημασία στη συνήθη κοινή πρακτική και, επιπλέον, θα πρέπει να επηρεάζονται άμεσα από τις συγκρινόμενες παρεμβάσεις.⁶ Γι' αυτό, π.χ., τα φάρμακα για την καταστολή των κοιλιακών αρρυθμιών έχουν συναφή αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση του κινδύνου της αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής μόνο εάν άμεσα έχουν επίδραση στη συχνότητα του αιφνιδίου θανάτου. Όμως, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν για την αξιολόγηση των φαρμάκων αυτών ως προς την αποτελεσματικότητα στη μείωση του κινδύνου της αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής, αποδείχθηκε ότι όχι μόνο δεν μειώνουν τον κίνδυνο του αιφνιδίου θανάτου αλλά αντίθετα τον αυξάνουν σημαντικά.⁶

Εκτός όμως από την περιγραφή των εκβάσεων, απαραίτητη στο σχεδιασμό είναι και η περιγραφή της κλίμακας (scale)^{vi} της έκβασης.⁴ Όταν μελετάται π.χ. η συχνότητα του θανάτου, η έκβαση είναι ο θάνατος και η «κλίμακά» της αποτελείται από δύο τάξεις: «θάνατος» ή «μη θάνατος». Για την αξιολόγηση προβλημάτων (όπως συμπτωμάτων και ανεπαρκειών της λειτουργικότητας) που πραγματικά αναφέρουν οι άρρωστοι, συνήθως επιλέγονται «ειδικές κλίμακες» ή πιο γενικού περιεχομένου κλίμακες που αφορούν στην ποιότητα ζωής. Όταν η αξιολόγηση γίνεται βάσει συμπτωμάτων ή ανεπαρκειών, ο σκοπός είναι να αναπτυχθούν κλίμακες ποιοτικά και ποσοτικά ειδικές και αρκετά αντικειμενικές, έτσι ώστε να είναι δυνατό να βοηθούν στη λήψη αποφάσεων στην πράξη. Γι' αυτό, οι κλίμακες αυτές θα πρέπει να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παρόμοιες καταστάσεις στο μέλλον. Δηλαδή, να είναι δυνατό να εφαρμόζονται σε αυτές αποτελέσματα που σχετίζονται με ειδικά συμπτώματα ή συγκεκριμένες ανεπάρκειες στη λειτουργικότητα. Αν, για παράδειγμα, αξιολογείται η αποτελεσματικότητα της ανακουφιστικής παρέμβασης σε περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου, η κλίμακα θα πρέπει να αξιολογεί τον κοιλιακό πόνο ή την όρεξη και όχι τον πόνο στο ισχίο ή την ικανότητα βάδισης. Τα τελευταία χαρακτηριστικά θα πρέπει να περιλαμβάνονται σε κλίμακα που

αφορά στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντικατάστασης του ισχίου. Η χρήση μιας κλίμακας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε περίπτωση, με στοιχεία όπως ο βαθμός αισιοδοξίας για το μέλλον, σημαίνει αποτυχία στην εκτίμηση ότι η ένδειξη για την εφαρμογή μιας παρέμβασης δεν είναι η απροσδιόριστη έλλειψη ποιότητας ζωής και ότι η παρέμβαση δεν στοχεύει να επηρεάσει το μέλλον του ασθενούς με έναν απροσδιόριστο τρόπο. Η παρέμβαση εφαρμόζεται λόγω μιας προκαθορισμένης υπόθεσης για την αποτελεσματικότητά της και πιστεύεται ότι είναι αληθής.²

3. ΜΕΤΡΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Το μέτρο συχνότητας της έκβασης που χρησιμοποιείται κυρίως στις προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης είναι η επίπτωση-ποσοστό. Η επίπτωση-ποσοστό αντιστοιχεί στο ποσοστό των ατόμων ενός κλειστού πληθυσμού^{vii} που εμφανίζει τη μελετώμενη έκβαση κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου.³

Τις περισσότερες φορές, η μελετώμενη έκβαση αφορά σε συμβάντα (συμβάντα περιόδου, π.χ. ο θάνατος) που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το μέτρο συχνότητας που χρησιμοποιείται είναι η επίπτωση-ποσοστό. Αν όμως η έκβαση αφορά σε καταστάσεις (π.χ. πόνος που διαρκεί), τότε το μέτρο συχνότητας είναι ο επιπολασμός, ο οποίος υπολογίζεται από ένα κοινό κλάσμα που έχει αριθμητή τις υπάρχουσες καταστάσεις και παρονομαστή (τάξη αναφοράς) μια σειρά προσωποστιγμών^{viii}.²

4. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗΣ

Στις προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης, η παρέμβαση αποτελεί τον προσδιοριστή^{ix} (determinant) της συχνότητας της έκβασης. Στις μελέτες αυτές μελετάται η αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης ή, πιο σωστά, του *αλγόριθμου* (algorithm) της παρέμβασης.⁶ Η παρέμβαση αποσκοπεί στη θεραπεία ενός νοσήματος ή στην άμβλυνση των συμπτωμάτων. Είναι δυνατό να είναι φαρμακευτική θεραπεία (π.χ. χάπι) ή διαδικασία (π.χ.

^{vi} Η έννοια της κλίμακας αφορά σε ποσοτικές (μετρικές) έννοιες, εκτατικές (διαίρετη κλίμακα) ή εντατικές (κλίμακα διαστήματος) και με ευρύτερη έννοια αναφέρεται και στις συγκριτικές έννοιες (τακτική κλίμακα). Οι ποιοτικές έννοιες δεν μετρώνται ούτε διατάσσονται. Μπορούν όμως να ταξινομηθούν, εξ ου και οι ταξινομικές έννοιες. Στις περιπτώσεις αυτές, η έννοια της κλίμακας είναι καταχρηστική και οφείλεται στη μετατροπή μιας βιολογικής έννοιας σε ψευδομεταβλητή.

^{vii} *Κλειστός πληθυσμός* (ή σταθερός-fixed ή στατικός-static ή κοόρτη-cohort) είναι ένα σύνολο ατόμων (π.χ. οι γεννηθέντες στην Ελλάδα), όπου η ιδιότητα του μελών του καθορίζεται από ένα συμβάν (π.χ. η γέννηση στην Ελλάδα) σε μια συγκεκριμένη τοποχρονική περιοχή. Η ιδιότητα αυτή δεν χάνεται ούτε με το θάνατο των μελών του πληθυσμού.

^{viii} Η προσωπο-στιγμή (person moment ή instance) δηλώνει ότι μια περίπτωση νοσήματος συμβαίνει σ' ένα πρόσωπο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή.³

^{ix} Προσδιοριστές είναι τα χαρακτηριστικά (συγγενή, συμπεριφοράς, περιβαλλοντικά) των ατόμων από τα οποία εξαρτάται (συναρτάται, σχετίζεται) η συχνότητα μιας έκβασης.

χειρουργική επέμβαση) ή τροποποίηση της συμπεριφοράς (π.χ. τροποποίηση της δίαιτας, διακοπή του καπνίσματος κ.ά.).

Η μελετώμενη παρέμβαση συγκρίνεται με μια άλλη παρέμβαση, η οποία είναι η συνήθως εφαρμοζόμενη και καθιερωμένη στην ιατρική πράξη για την αντιμετώπιση ενός νοσήματος. Στο σχεδιασμό των συγκρινόμενων παρεμβάσεων είναι σημαντικό για τη συνάφεια αλλά και για ηθικούς λόγους να λαμβάνεται υπόψη τι μπορεί να συμβεί στο μέλλον. Αυτό σημαίνει ότι στον προγνωστικό χρόνο T_0 δεν γίνεται επιλογή μεταξύ συγκεκριμένων παρεμβάσεων αλλά μεταξύ *αλγορίθμων* παρεμβάσεων, έτσι ώστε αυτό που διατηρείται σταθερό να είναι μόνο ο τρόπος με τον οποίο η παρέμβαση εφαρμόστηκε στο χρόνο T_0 (π.χ. χορήγηση από το στόμα ενός φαρμάκου).² Ο αντίστοιχος αλγόριθμος κάθε παρέμβασης ορίζει πώς συνεχίζεται το πρόγραμμα θεραπείας σύμφωνα με τις εκβάσεις που παρατηρούνται σε ενδιάμεσες (πριν από το τέλος της μελέτης) περιόδους. Αυτό δεν σημαίνει απλά τροποποιήσεις των δόσεων, αλλά πιθανώς και αλλαγή φαρμάκων. Για παράδειγμα, το πρωτεύον μέλημα στη θεραπεία μιας κοιλιακής αρρυθμίας είναι η καταστολή της αρρυθμίας. Αν επιτευχθεί αυτό με αύξηση της δόσης, συνεχίζεται η χορήγηση του ίδιου φαρμάκου. Αν όμως δεν επιτευχθεί, τότε χορηγείται κάποιο άλλο φάρμακο σύμφωνα με τον αλγόριθμο.⁶

Όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία για τη μελετώμενη παρέμβαση, δηλαδή όταν δεν υπάρχει μια καθιερωμένη παρέμβαση η οποία εφαρμόζεται στην κοινή πρακτική για την αντιμετώπιση του νοσήματος που μελετάται, η σύγκριση γίνεται μεταξύ της νέας παρέμβασης και της μη παρέμβασης. Ο αλγόριθμος τότε ορίζεται μόνο για τη νέα παρέμβαση. Ωστόσο, για λόγους εγκυρότητας, αντί της μη παρέμβασης επιλέγεται η παρέμβαση με ανενεργό παράγοντα (placebo ή sham). Ο τελευταίος ξένος όρος αποδίδεται ως εικονικό φάρμακο ή εικονική διαδικασία, αντίστοιχα. Όταν μελετάται π.χ. σε μια κλινική δοκιμή η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση ενός νοσήματος, η κύρια ομάδα λαμβάνει το φάρμακο αυτό, ενώ η ομάδα ελέγχου λαμβάνει το εικονικό φάρμακο, π.χ. ένα δισκίο που περιέχει αδρανή ουσία και είναι του ίδιου μεγέθους, χρώματος και σχήματος με το δισκίο που περιέχει το υπό μελέτη φάρμακο. Βέβαια, η χρήση εικονικού φαρμάκου δικαιολογείται μόνον όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία. Το εικονικό φάρμακο χρησιμοποιείται για την εξασφάλιση της συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων (comparability of effects).^{4,7} Όταν η αξιολόγηση της πορείας και των εκβάσεων του νοσήματος βασίζεται

σε υποκειμενικά στοιχεία (όπως την αντίληψη του αρρώστου ή την κρίση του ιατρού), τότε θα πρέπει αυτή να γίνεται χωρίς το άτομο και οι ερευνητές να γνωρίζουν το είδος της παρέμβασης, ώστε να αποφεύγονται συστηματικά σφάλματα^x (systematic errors). Οι άρρωστοι, δηλαδή, δεν πρέπει να γνωρίζουν σε ποια ομάδα ανήκουν, ειδικότερα όταν εμπλέκονται ενεργά στην αξιολόγηση της πορείας της υγείας τους, όπως π.χ. όταν απαιτείται να αναφέρουν τη βαρύτητα των συμπτωμάτων τους. Η εφαρμογή μιας ανενεργούς θεραπείας υπό τη μορφή εικονικού δισκίου ή μιας εικονικής διαδικασίας (π.χ. έγχυση φυσιολογικού ορού αντί ενεργούς ουσίας) είναι απαραίτητη, καθώς δεν επιτρέπει στους ασθενείς να γνωρίζουν τη φύση της εφαρμοζόμενης σε αυτούς παρέμβασης.⁶

5. ΧΡΟΝΩΣΗ^{xi} ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

Σε μια προγνωστική μελέτη, τα στοιχεία της συνάρτησης συχνότητας, δηλαδή η παρέμβαση και το αποτέλεσμα (η έκβαση), ορίζονται στην κλίμακα του προγνωστικού χρόνου που ορίζεται από το χρόνο μηδέν (T_0), που αποτελεί και το χρονικό σημείο αναφοράς. Η έκβαση θα αξιολογηθεί σε σχέση με το χρόνο T_0 ($T > T_0$). Στις προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης, T_0 είναι η στιγμή της τυχαιοποίησης, δηλαδή η στιγμή που γίνεται με τυχαίο τρόπο η κατανομή της παρέμβασης στην κύρια ομάδα ή στην ομάδα ελέγχου. Η τυχαιοποίηση είναι χρήσιμη για την επίτευξη της συγκρισιμότητας των ομάδων (comparability of groups).

Είναι γενικά απαραίτητο για τη διατήρηση της συνάφειας να ορίζονται με λεπτομέρειες ως προς το χρόνο εμφάνισης οι εκβάσεις που αφορούν σε συμβάντα (outcome events), π.χ. ο θάνατος. Οι εκβάσεις που αφορούν σε καταστάσεις (outcome states), όπως η βαρύτητα των υπολειμμάτων μιας αρρώστιας, προσδιορίζονται σε σχετικά λίγα επιλεγμένα σημεία στον προγνωστικό χρόνο T , όπου $T > T_0$. Σε σχετικά βραχυχρόνιες μελέτες παρεμβάσεων με όψιμα εμφανιζόμενες εκβάσεις είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί ότι η περίοδος παρακολού-

^x Συστηματικό σφάλμα καλείται η απόκλιση της μέσης εμπειρικής τιμής μιας μεταβλητής από την πραγματική τιμή. Στην περίπτωση των προγνωστικών μελετών θεραπευτικής παρέμβασης, το συστηματικό σφάλμα αναφέρεται στην απόκλιση της μετρούμενης συχνότητας της έκβασης από τη συχνότητα της έκβασης στην πραγματικότητα.

^{xi} Με τον όρο χρονώση ή χρονισμός ή και χρονοκλιμάκωση αποδίδεται ο ξένος όρος *timing*.

θσης θα είναι αρκετά μεγάλη, ώστε να διαπιστωθούν οι εκβάσεις. Έτσι, σε μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της δίαιτας στη μείωση του κινδύνου των επιπλοκών της υπέρτασης, το ενδιαφέρον δεν πρέπει να εστιαστεί στην επίπτωση-ποσοστό των εκβάσεων σε σχέση με το χρονικό σημείο αναφοράς (T_0), αλλά στην επίπτωση των εκβάσεων στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Αυτή η τελευταία αναφερόμενη επίπτωση είναι εκείνη που έχει σημασία για την εξαγωγή συμπερασμάτων στην πράξη ως προς την πρόγνωση του αποτελέσματος της χρονίας αυτής (διαιτητικής) παρέμβασης.⁶ Από τα παραπάνω φαίνεται πόσο σημαντικός είναι ο σχεδιασμός της διάρκειας παρακολούθησης.

6. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ

Τροποποιητής (modifier) είναι ένα χαρακτηριστικό που μεταβάλλει το αποτέλεσμα μιας ορισμένης παρέμβασης.⁸ Αν π.χ. σε μια μελέτη όπου αξιολογείται η αποτελεσματικότητα ενός αναλγητικού στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας σε σχέση με ένα εικονικό φάρμακο η αποτελεσματικότητα είναι διαφορετική στα δύο φύλα, τότε υπάρχει τροποποίηση. Δηλαδή, αν το αποτέλεσμα του αναλγητικού είναι περισσότερο ισχυρό στις γυναίκες σε σχέση με το αντίστοιχο στους άνδρες, τότε το φύλο είναι τροποποιητής του αποτελέσματος.²

Το φαινόμενο της τροποποίησης λαμβάνεται υπόψη στο σχεδιασμό όταν οι προσδιοριστές που επηρεάζουν το αποτέλεσμα (π.χ. την απάντηση στη θεραπεία) είναι γνωστοί. Ο ιδανικός τρόπος να αντιμετωπίζεται η πιθανή επίδραση προγνωστικών προσδιοριστών είναι να κατανέμονται εξίσου μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Στην περίπτωση αυτή, η τυχαιοποίηση, η τυχαία δηλαδή κατανομή των ασθενών στις συγκρινόμενες ομάδες, γίνεται σε κάθε *στρώμα* (stratum). Ο αριθμός των στρωμάτων ισοδυναμεί με τις κατηγορίες του προγνωστικού προσδιοριστή. Ένα στρώμα ασθενών είναι μια ομαδοποίηση ασθενών σύμφωνα με τους προσδιοριστές που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τις εκβάσεις της μελέτης, π.χ. αν είναι γνωστό εκ των προτέρων ότι η προηγούμενη θεραπεία και το φύλο είναι σημαντικοί προγνωστικοί προσδιοριστές, οι ασθενείς μπορούν να ομαδοποιηθούν σε 4 κατηγορίες, άνδρες με και χωρίς προηγούμενη θεραπεία, γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Σε καθένα από αυτά τα 4 στρώματα, η τυχαιοποίηση γίνεται χωριστά (και συνήθως με τη μέθοδο των τυχαία συνδυασμένων ομάδων, “blocked randomization”).⁹ Η όλη διαδικασία καλείται *διαστρωμάτωση* (stratification).

7. ΣΥΓΧΥΤΕΣ

Με τον όρο συγχυτής (confounder) νοείται κάθε χαρακτηριστικό του ατόμου που πληροί τις παρακάτω προϋποθέσεις:^{10,11}

- Σχετίζεται με τη συχνότητα της μελετώμενης έκβασης, δηλαδή αποτελεί εξωγενή προσδιοριστή της έκβασης
- Σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή (την παρέμβαση), δηλαδή ανισοκατανέμεται στις δύο κατηγορίες του
- Δεν αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ του μηχανισμού με τον οποίο ο προσδιοριστής δυνητικά προκαλεί την έκβαση.

Για παράδειγμα, σε μια μελέτη της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης στη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου, η ηλικία μπορεί να είναι συγχυτής. Σχετίζεται με τη συχνότητα του θανάτου, που αποτελεί την έκβαση, καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα, σχετίζεται με την παρέμβαση, αφού είναι πλέον πιθανό να μη διενεργηθεί εγχείρηση σε ηλικιωμένους ασθενείς, και δεν αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ παρέμβασης και έκβασης, καθώς η προχωρημένη ηλικία δεν αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ χειρουργικής θεραπείας και θανάτου.²

Οι συγχυτές πρέπει να εξουδετερώνονται στις επιδημιολογικές μελέτες και οι τρόποι εξουδετέρωσής τους είναι βασικά έξι: (α) το πείραμα (experiment), (β) η περιοριστική μέθοδος (restriction), (γ) η εξομοίωση (matching), (δ) η προτύπωση (standardization), (ε) η διαστρωμάτωση (stratification) και (στ) η πολυμεταβλητή ανάλυση (multivariate analysis). Δεν θα γίνει περιγραφή των τρόπων εξουδετέρωσης, καθώς ξεφεύγουν από τους σκοπούς του άρθρου αυτού. Ο ιδανικός τρόπος εξουδετέρωσης των συγχυτών είναι η διεξαγωγή πειράματος. Η πειραματική προσέγγιση προλαμβάνει τόσο τους γνωστούς όσο και τους άγνωστους δυνητικούς συγχυτές. Ο κάθε δυνητικός συγχυτής θα πρέπει να ισοκατανέμεται στις κατηγορίες του προσδιοριστή, δηλαδή, όσον αφορά στην προγνωστική έρευνα, θα πρέπει να ισοκατανέμεται στις δύο συγκρινόμενες ομάδες. Η τυχαιοποίηση εξουδετερώνει τη συγχυτική επίδραση των παραγόντων αυτών, εφόσον με τυχαία κατανομή των παρεμβάσεων επιτυγχάνεται, θεωρητικά τουλάχιστον, η ισοκατανομή των χαρακτηριστικών (π.χ. της ηλικίας, του φύλου, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης) που θα προκαλούσαν σύγχυση.^{4,7,9,12-19}

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα των πειραματικών μελετών παρέμβασης είναι η εξουδετέρωση της *συγχυτικής επίδρασης από την ένδειξη* (confounding by indication). Ο κίνδυνος εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης είναι διαφορετικός στα άτομα που λαμβάνουν τις δύο συγκρινόμενες παρεμβάσεις, όχι λόγω του είδους της παρέμβασης αλλά λόγω της ένδειξης που καθόρισε το είδος της παρέμβασης.² Με την τυχαιοποίηση, όμως, τα υποκείμενα της μελέτης ανατίθενται στις συγκρινόμενες ομάδες με τυχαίο τρόπο και έτσι η ένδειξη δεν αποτελεί πλέον πηγή σύγχυσης.

8. ΤΟΜΕΑΣ

Ο τομέας (domain) στην προγνωστική έρευνα είναι σειρά προσωπο-στιγμών, άτομα με ένα συγκεκριμένο νόσημα σε μια ορισμένη χρονική στιγμή ή με προσδιοριστές του νοσήματος.⁶ Η μελέτη της αποτελεσματικότητας π.χ. της στρεπτοκινάσης έγινε στον τομέα των ασθενών που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συνάρτηση συχνότητας υπολογίζεται για ένα δεδομένο διάστημα χρόνου ή σημείο στο χρόνο και αφορά σε επίπτωση-ποσοστό της έκβασης ως συμβάν (outcome event), ή σε επιπολασμό της κατάστασης που ακολουθεί το συμβάν της έκβασης ή της έκβασης ως κατάσταση (outcome state) σε σχέση με τον προσδιοριστή (δηλαδή τη μελλοντική εφαρμογή της παρέμβασης) σε έναν ορισμένο τομέα.

Ο τομέας ορίζεται αναφορικά με το T_0 , το χρονικό σημείο αναφοράς, και, συνεπώς, η βάση μελέτης^{xii} (study

base) και άρα και η τάξη αναφοράς του αποτελέσματος της μελέτης είναι μια σειρά προσωπο-στιγμών στον προγνωστικό χρόνο T_0 , όπου γίνεται η κατανομή της παρέμβασης σε μια προγνωστική μελέτη θεραπευτικής παρέμβασης. Ο τομέας της μελέτης είναι συνήθως περιορισμένος και αυτό οφείλεται στον εγγενή περιορισμό της ερευνητικής υπόθεσης.⁴ Οι προγνωστικές μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης περιορίζονται από το είδος της ένδειξης για τη συγκεκριμένη θεραπεία.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σχεδιασμός του αντικειμένου των προγνωστικών μελετών θεραπευτικής παρέμβασης διαφέρει σημαντικά από τον αντίστοιχο των υπολοίπων επιδημιολογικών μελετών. Ο αλγόριθμος της παρέμβασης, η χρήση ειδικής θεραπείας και η τυχαιοποίηση είναι ορισμένα από τα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών, τα οποία –σχεδιασμένα ορθά– έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη συνάφεια, εγκυρότητα και αποδοτικότητα της μελέτης. Περαιτέρω, η εξουδετέρωση όλων των δυνητικών γνωστών και άγνωστων συγχυτών είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα των μελετών αυτών έναντι των μη πειραματικών, καθώς κανένας άλλος ερευνητικός σχεδιασμός δεν επιτρέπει την εξάλειψη της συγχυτικής επίδρασης άγνωστων κυρίως παραγόντων στη μελετώμενη συνάρτηση συχνότητας.

^{xii} Με τον όρο *βάση μελέτης* νοείται η εμπειρία του μελετώμενου πληθυσμού όπως κινείται στο χρόνο.

ABSTRACT

The design of the object of prognostic therapeutic intervention studies

A. LAMBROU, L. SPAROS

Laboratory of Clinical Epidemiology, Faculty of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(2):192–198

Prognostic intervention studies can be either preventive intervention studies or therapeutic intervention studies. The formulation of prognosis about the progress of the health of an individual is one of the most important activities in health sciences. Prognosis is studied through epidemiological methodology. Prognostic studies can be either descriptive or intervention studies. The design of these studies comprises the design of the *object* and the *method or content*. The object is a prognostic occurrence function, that is, the frequency (incidence or prevalence) of the outcome occurrence in relation (descriptive or causal) to a determinant or a group of determinants in a specific domain. The method is the way by which the object is accomplished. Therapeutic intervention prognostic studies are widely known as clinical trials. The object of these studies corresponds to the incidence proportion or prevalence of the outcome under study in relation to the intervention under study at time $T > T_0$, where T_0 is the time of randomization, that is, the random allocation of the study subjects to the

comparison groups. The two basic elements which need to be considered while designing the object are the nature and the domain of the causal prognostic occurrence function. The first, the nature, includes the design of (a) the outcome, which can be either a period event or a prospective state, as well as the scale upon which the frequency of the outcome will be measured, (b) the measure of the outcome frequency, that is the incidence proportion or prevalence in prognostic intervention studies, (c) the causal determinant(s) (potential or known) of the outcome frequency, which in this context correspond to the therapeutic interventions under study, (d) the time relation between the causal determinant status (the application of the intervention) and the outcome, (e) the modifiers, and (f) the known and unknown confounders of the causal relationship. The domain of the prognostic occurrence function is a series of person-moments, persons with a particular disease.

Key words: Clinical trials, Intervention studies, Study object

Βιβλιογραφία

1. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Επιδημιολογία. Αρχές, μέθοδοι, εφαρμογές*. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1982:254–285
2. ΛΑΜΠΡΟΥ Α. Επιδημιολογικές έρευνες προληπτικής και θεραπευτικής παρέμβασης. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, 2003:15, 29–37
3. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα: Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11–13, 25–40
4. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985:21–95
5. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Design options in epidemiologic research: An update. *Scand J Work Health* 1982, 8:7–14
6. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Advanced study design. Courses notes of the Erasmus Summer Programme. Rotterdam, The Netherlands, 1993:45–56
7. ΤΟΥΛΟΥΜΗ Γ. Επιδημιολογικές πειραματικές έρευνες – Κλινικές δοκιμές. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1997, 14:452–460
8. ΑΗΛΒΟΜ Α, ΝΟΡΕΛΛ Σ. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:137–143, 167–174
9. ΚΕΡΝΑΝ WΝ, ΒΙΣΚΟΛΙ CΜ, ΜΑΚΟΥΧ RW, ΒΡΑΣΣ LΜ, ΧΟΡΒΙΤΖ RΙ. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1999, 52:19–26
10. ΡΟΤΗΜΑΝ Κ. Current concepts in epidemiologic study design. Courses notes of the Erasmus Summer Programme. Rotterdam, The Netherlands, 2002:11–12
11. ΜΑΣΜΑΗΟΝ Β, ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Epidemiology. Principles and methods*. 2nd ed. Little, Brown & Co, Boston, 1996:251–253
12. ΜΕΙΝΕΡΤ CΛ. *Clinical trials: Design, conduct, and analysis*. Oxford University Press, New York, 1986:90–118
13. ΚΕΣΤΛΕ JRW. Clinical trials. *World J Surg* 1999, 23:1205–1209
14. ΚΝΑΠΠ RΓ, ΜΙΛΛΕΡ ΜC. *Clinical epidemiology and biostatistics*. William & Wilkins, Baltimore, 1992:131–138
15. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Ε, ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΗ Β. Τα προληπτικά μέτρα και η αξιολόγησή τους. Στο: Τριχόπουλος Δ, Καλαποθάκη Β, Πετρίδου Ε (Συντ.) *Προληπτική Ιατρική και δημόσια υγεία*. Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000:15–35
16. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Γενική και κλινική επιδημιολογία*. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002:197–230
17. ΒΥΡΙΝΓ JΕ, ΗΕΝΝΕΚΕΝΣ CΗ. Methodology of intervention trials in individuals. In: Detels R, Holland WW, McEwen J, Omenn GS (eds) *Oxford Textbook of Public Health. Vol 2 (The methods of Public Health)*. 3rd ed. Oxford University Press, New York, 1997:585–598
18. ΜCΚΝΕΑΛΛΥ ΜF, ΜCΠΕΚ Β, ΜΟΣΤΕΛΛΕΡ F, ΝΕΥΓΕΒΑΥΕΡ ΕΑΜ. Clinical trials. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS, McPeck B, Spitzer WO (eds) *Surgical research: Basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Springer-Verlag, New York, 1997:197–209
19. ΓΟΡΔΙΣ L. *Epidemiology*. 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000:100–126

Corresponding author:

A. Lambrou, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece