

Studiile experimentale

- Intervenția sau experimentarea implică încercarea de a schimba o variabilă la un grup sau la mai multe grupuri de persoane.
- De exemplu, aceasta ar putea fi reprezentată de eliminarea unui factor din dieta alimentară despre care se crede că provoacă alergii, testarea unui nou tratament asupra unui grup selecționat de pacienți, testarea eficacității unor vaccinuri noi, demonstrarea valorii unor conduite terapeutice noi.

- Este cea mai complexă dintre anchetele epidemiologice.
- Ea este singura metodă capabilă să demonstreze relația cauzală sau eficacitatea unei decizii terapeutice.
- Aceste anchete sunt consumatoare de timp și costisitoare, de aceea se folosesc în general în cazul unor afecțiuni cu răspândire largă, având un impact social și economic important.
- În epidemiologia experimentală factorul de risc este controlat de către investigator. Acesta formează un lot martor și un lot test asemănătoare. În acest caz factorul de risc este modificat în mod activ sau manipulat în cadrul lotului test și este lăsat nemodificat sau se folosește terapia standard în cadrul lotului martor.

- Deoarece intervențiile sunt determinate strict prin protocol, considerațiile etice sunt de o importanță capitală când se proiectează astfel de studii.
- De exemplu, nici unui pacient nu i se va refuza un tratament corespunzător ca urmare a participării sale la un experiment, iar tratamentul care este testat trebuie să fie acceptabil în lumina cunoștințelor curente.

- Anchetele experimentale pot avea trei forme:
 - trialul controlat randomizat (sau trial clinic randomizat)
 - trialul în teren
 - trialul în comunitate.

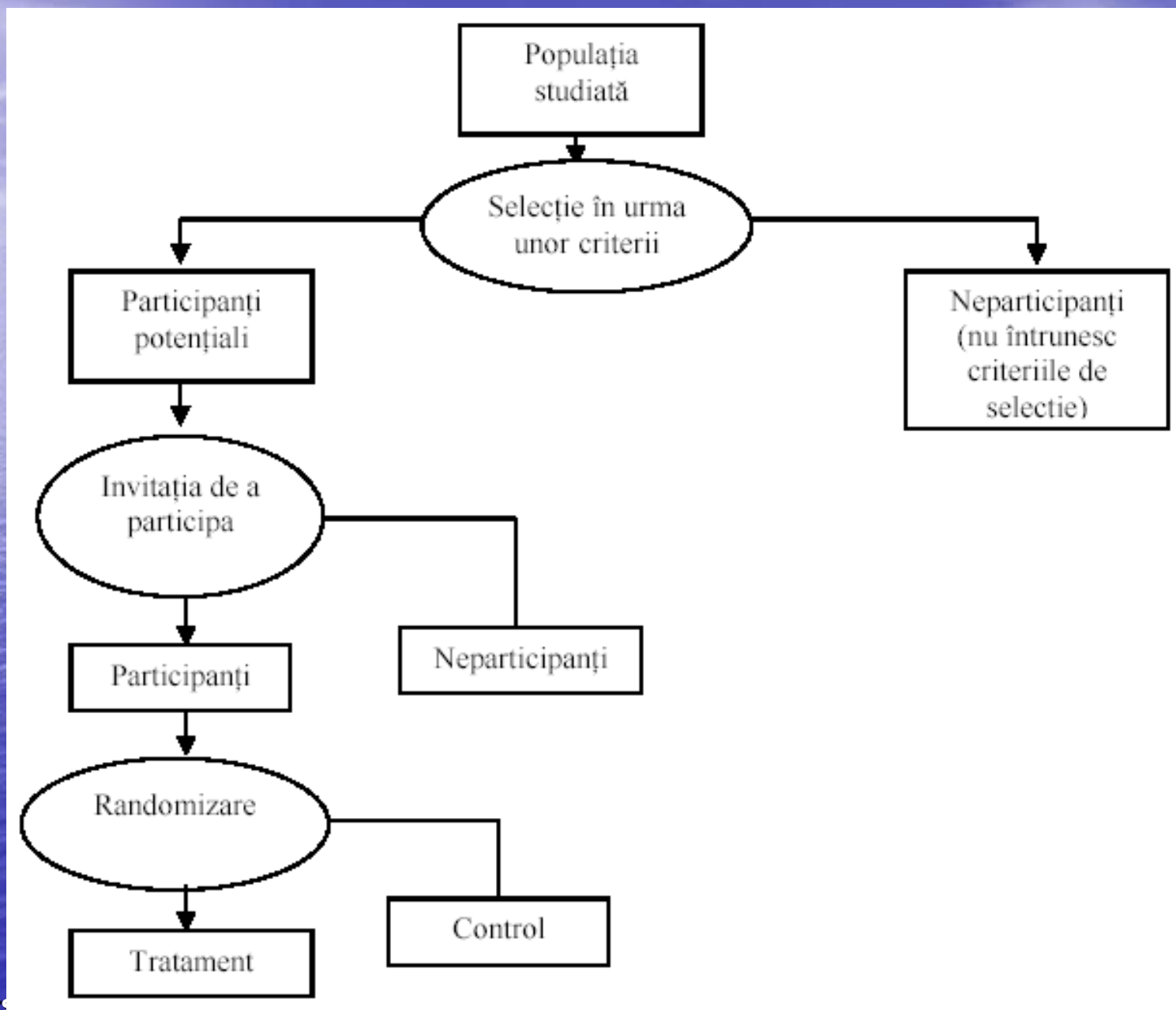
Trialurile controlate randomizate

- Sunt experimente epidemiologice concepute pentru studiul unor regimuri de tratamente preventive sau curative
- În acest caz, persoane din populație sunt alocate în mod randomizat unor grupuri, denumite de obicei grupuri de tratament și grupuri martor, iar rezultatele sunt evaluate prin compararea evenimentelor din cele două (sau mai multe grupuri).

- Pentru a ne asigura că grupurile care se compară sunt echivalente, pacienții sunt alocați celor două grupuri în mod aleator (randomizat).
- În limitele șansei, randomizarea asigură o posibilitate de comparare a celor două grupuri la începutul investigației.
- În aceste fel, orice diferențe care apar între grupuri sunt rezultatul întâmplării, nefiind determinate de eroarea conștientă sau inconștientă a cercetătorilor.



Schema unui trial randomizat controlat



Faza I.

- Sunt primele studii făcute pe oameni atunci când este vorba de un medicament nou sau un tratament nou.
- Sunt de obicei trialuri de mici dimensiuni care cuprind până la 30 de pacienți.
- Ele se fac după ce eficacitatea și siguranța au fost testate pe animale.
- Această fază se concentrează asupra siguranței noului produs.
- Se folosesc pentru a stabili cantitatea care poate fi administrată fără a produce efecte adverse serioase și pentru a studia metabolizarea medicamentului de către organismul uman.

Faza I.

- Trialurile se fac pe voluntari sănătoși, dar pot participa și persoane cu boli incurabile, ca de exemplu SIDA sau anumite tipuri de cancer.
- Aceste trialuri sunt adesea nerandomizate și nici măcar nu există un grup de control.
- De cele mai multe ori este vorba de serii de cazuri în care participanților li se administrează doze crescânde de medicament în timp ce sunt monitorizați cu atenție de investigatori.

Faza II

- După ce siguranța unui produs nou a fost testată se poate trece la faza următoare în care administrarea se face la grupuri mici de pacienți cu o anumită afecțiune. Circa 70 din 100 de tratamente noi testate în faza I ajung în cea de-a doua fază.
- Numărul participanților este ceva mai mare în această fază, putând merge până la 50 de pacienți.
- Scopul este stabilirea eficacității diferitelor doze și frecvența administrării.
- Și în această fază de multe ori nu se folosește randomizarea, mai ales când efectele terapeutice pot fi măsurate în mod obiectiv.

Faza III

- În această fază se testează eficiența noului medicament prin compararea lui cu un medicament cunoscut sau cu o intervenție care se știe că este eficientă.
- Majoritatea trialurilor în această fază sunt randomizate.
- Câteodată ele cuprind mii de pacienți în spitale diferite și chiar în mai multe țări (trialuri multicentrice).

Faza IV

- În acest caz vorbim de studii de mari dimensiuni care au ca scop monitorizarea efectelor adverse ale noului medicament după ce acesta a fost aprobat și lansat pe piață.
- Se mai numesc și studii de supraveghere post-marketing.
- În majoritatea cazurilor ele sunt anchete care rareori compară diferite intervenții.

“ Orbirea ”

- Pentru eliminarea distorsiunilor experimentul trebuie să se facă prin metoda “simplu orb”, “dublu orb”, “triplu orb” sau “cvadruplu orb”.
- În metoda “simplu orb” se lucrează cu două loturi identice, cărora li se administrează produsul activ și respectiv produsul placebo. Cel care administrează produsele știe care dintre ele este activ și care placebo, dar persoanele din cele două loturi nu știu acest lucru.
- Datorită acestui fapt pot apare două grupe de erori:
 - atenția celui care administrează produsele este mai mare față de lotul test, fapt care poate fi sesizat de persoanele din cele două loturi și care poate determina neobservarea anumitor aspecte care apar la lotul martor;
 - modul de redactare și comunicare a rezultatelor obținute este influențat de faptul că cel care administrează produsele știe la ce efecte trebuie să se aștepte.

“ Orbirea ”

- Din aceste motive se preferă experimentul “dublu orb”.
- În acest caz nici loturile nici experimentatorul nu știu care este produsul activ și care este produsul placebo.
- Experimentatorul primește produsele în ambalaje identice, dar care au numere de serie diferite.
- În momentul comunicării rezultatelor el indică și numărul de serie al produsului administrat. Numai conducătorul experimentului este în măsură să separe fișele cazurilor care au primit produsul activ de cele ale cazurilor cărora li s-a administrat produsul inactiv.

“Orbirea”

- În cazul studiului “triplu orb” trei grupuri de indivizi implicați în trial nu cunosc intervenția care se aplică fiecărui pacient.
- Aceste grupuri pot include participanții, investigatorii care administrează intervenția și cei care evaluează rezultatele (dacă ultimele două grupuri sunt diferite).
- O altă variantă poate cuprinde participanții, investigatorii care evaluează rezultatele și cei care analizează datele.

“ Orbirea ”

- Dacă la grupurile menționate anterior se mai adaugă unul trialul devine “cvadruplu orb”.
- Acest lucru se poate realiza relativ ușor dacă cercetătorii care redactează rezultatele trialului nu cunosc intervenția care se aplică până în momentul când se finalizează manuscrisul.
- Marea majoritate a trialurilor se opresc la stadiul de “dublu orb”

“Intention to treat” - ITT

- Este important să ne asigurăm că toți cei care au fost selectați pentru trial sunt urmăriți până la formularea concluziilor.
- Analiza participanților la sfârșitul trialului, în grupurile în care au fost distribuiți prin randomizare, chiar dacă nu li s-a administrat intervenția intenționată se numește **analiza intenției de tratament**.

- Se consemnează apoi rezultatele obținute și se calculează la fel ca în cazul metodei analitice riscul în cazul celor expuși, riscul la cei neexpuși, riscul relativ și riscul atribuibil.
- Se face analiza și interpretarea acestor valori.

Definiții pentru trialuri clinice și cercetările experimentale (I)

- **Design paralel (Parallel design):**
 - Un trial clinic paralel compară rezultatele unui tratament pe două grupuri separate de pacienți. Mărimea eșantionului calculată pentru un design paralel poate fi folosită pentru orice studiu în care se compară două grupuri.
- **Studiu încrucișat (Crossover study):**
 - Compară rezultatele a două tratamente la același grup de pacienți. Mărimea eșantionului calculată pentru un studiu încrucișat poate fi folosită pentru un studiu care compară valoarea unei variabile după tratament cu valoarea ei înainte de aplicarea tratamentului. Deviația standard a variabilei care exprimă rezultatul apare ca o *deviație standard la același pacient* sau ca *deviație standard a diferenței*. Prima este deviația standard a unor observații repetate la același individ, iar cea de-a doua este deviația standard a diferenței între două măsurători la același individ.

Definiții pentru trialuri clinice și cercetările experimentale (II)

- **Studiile pentru identificarea unei asociații:**
 - Studiile pentru identificarea unei asociații determină dacă o variabilă (variabila dependentă), este influențată de o alta (variabila independentă). De exemplu, un studiu care să determine dacă tensiunea arterială este influențată de aportul de sare.
- **Puterea:**
 - Probabilitatea ca un trial clinic să aibă un rezultat semnificativ (pozitiv), adică să aibă o valoare a lui p mai mică decât un nivel de semnificație specificat (de obicei 5%). Această probabilitate este calculată plecând de la presupunerea că diferența de tratament sau puterea asociației este egală cu *diferența minimă detectabilă*.

Definiții pentru trialuri clinice și cercetările experimentale (III)

- **Diferența detectabilă minimă:**
 - Diferența cea mai mică între tratamente sau forța asociației pe care vrei să fi capabil să o detectezi. În trialurile clinice aceasta este cea mai mică diferență care crezi că ar fi importantă din punct de vedere clinic și care din punct de vedere biologic ar fi plauzibilă. Într-un studiu privind asocierea este cea mai mică modificare a variabilei dependente (răspuns), per unitate de modificare a variabilei independente (variabilă input, covariată) care este plauzibilă.

Definiții pentru trialuri clinice și cercetările experimentale (IV)

- **Succes / Eșec:**

- Rezultatul studiului este o variabilă cu două valori, de obicei reușita tratamentului sau eșecul acestuia.

- **Măsurători:**

- Rezultatul studiului este o măsurătoare continuă.

- **Timpul până la eveniment:**

- Rezultatul studiului este timpul, ca de exemplu perioada până la deces sau până la recăderi. Unii pacienți nu vor fi urmăriți până la eveniment. Aceste observații se numesc *cenzurate*.

http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html

Tipul de studiu	Tipul de măsurătoare		
Studiu paralel:	Succes sau eșec	Măsurători cantitative	Timpul până la eveniment
Studiu încrucișat:	Succes sau eșec	Măsurători cantitative	
Studiu pentru identificarea unei asociații:		Măsurători cantitative	

- O formulă simplă pentru un trial paralel cu două grupuri și având ca rezultat o valoare continuă este următoarea:
$$n = 16\sigma^2 / d^2$$
 (calculată ptr. $\alpha=5\%$ și $\beta=20\%$)
- Se referă la mărimea fiecărui grup.
- De ex. într-un trial pentru scăderea TA, dacă un efect detectabil clinic care merită a fi detectat este de 5 mmHg, iar deviația standard dintre subiecți este de 10 mmHg:
$$n = 16 \times 100 / 25 = 64 \text{ pacienți/grup}$$

EXEMPLU

Trial clinic

- 726 de subiecți
- Realizat în anul 1993

Tratament: pentru diabet zaharat

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă



Trial clinic

Tratament: pentru diabet zaharat

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă



Rezultat: retinopatie plus orbire (prezentă sau absentă)

Trial clinic

Tratament:

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă



Rezultat: retinopatie plus orbire

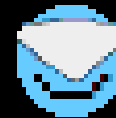
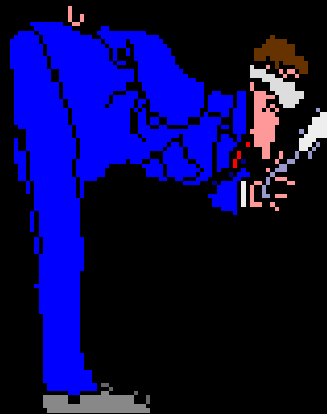
Trial clinic

Tratament:

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă



Dublu orb

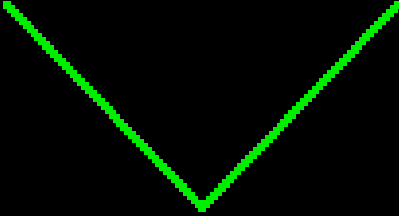


Rezultat: retinopatie plus orbire

Trial clinic

Tratament:

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă



**Caracteristici de bază asemănătoare,
de ex. vârstă, sex**

Rezultat: retinopatie plus orbire

Trial clinic

Tratament:

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă



Analiza intenției de tratament

Rezultat: retinopatie plus orbire

Trial clinic

Tratament:

Terapie standard **Vs.** Terapie intensivă

n=378

n=348

24%

6.7%

Rezultat: retinopatie plus orbire

Concluzie:

Terapie intensivă, risc mai mic de retinopatie

Rezumat

- Un trial clinic cuprinzând 726 de subiecți a fost realizat în 1993 pentru a compara terapia standard cu insulină cu cea intensivă.
- Rezultatul urmărit a fost retinopatia care duce la orbire, definită ca fiind prezentă sau absentă la fiecare pacient.
- 24% din subiecții cu terapia standard au dezvoltat retinopatie, în timp ce fenomenul a fost observat doar la 6,7% din pacienții cu terapie intensivă.

Trialurile în teren

- Spre deosebire de trialurile clinice, implică persoane care nu prezintă semne de boală, dar despre care se presupune că sunt expuse la riscuri.
- În acest caz, colectarea de date are loc "în teren", de obicei de la persoane din populația generală care nu sunt instituționalizate. Fiindcă aceste persoane nu sunt bolnave, iar scopul studiului este de a preveni apariția unor boli care pot avea o frecvență redusă, trialurile în teren constituie uneori o sarcină dificilă din punct de vedere logistic și financiar.
- Unul dintre cele mai cunoscute exemple de trialuri în teren este cel prin care s-a testat vaccinul Salk pentru prevenirea poliomielitei, în care au fost incluși peste un milion de copii. În acest caz s-a folosit randomizarea pentru a aloca participanții la diferite grupuri de tratament.

Trialurile comunitare

- În acest tip de experiment, grupurile la care se efectuează tratamente sunt constituite din comunități și nu din persoane.
- Această abordare a problemelor este foarte bine adaptată pentru studiul acelor boli care își au originea în condițiile sociale (ale comunității), și care, la rândul lor, pot fi influențate mai ușor de intervențiile îndreptate asupra comportamentului de grup, precum și asupra comportamentului individual.

Strategii privind alegerea: când și ce metodologie se utilizează (I)

Timpul și natura expunerii și efectului sunt parametrii care determină modul de alegere a anchetei.

În ceea ce privește **timpul**, putem măsura expunerea și efectul simultan (anchete de prevalență sau studii transversale, studii ecologice), mai întâi expunerea și apoi efectul (studiile de cohortă), efectul determinat mai întâi și apoi estimarea expunerii (anchete caz-control) sau putem face un studiu experimental, măsurând efectul în urma expunerii și non-expunerii.

Strategii privind alegerea: când și ce metodologie se utilizează (II)

Referitor la **natura expunerii și a efectului**, primul aspect luat în considerare este frecvența. Dacă expunerea luată în studiu este rară în populația generală (de exemplu la clorura de vinil), probabil design-ul cel mai fezabil este acela al utilizării unei cohorte ocupaționale. Când efectul/boala este rar(ă) cea mai bună soluție este cea a unui studiu caz-control. Pentru studiile care urmăresc efecte multiple, ca și pentru studiul relației temporale dintre expunere și efect, alegerea obișnuită este cea a unei anchete de cohortă. Dacă datele individuale legate de expunere și efect nu sunt disponibile, sau imposibil de colectat, atunci se poate opta pentru un studiu ecologic.

Erori potențiale în studiile epidemiologice

- **Eroarea de selecție** apare atunci când există o diferență sistematică între caracteristicile persoanelor selecționate pentru studiu și caracteristicile celor care nu au fost selecționați. Una din sursele erorii de selecție este reprezentată de autoselectarea participanților la studiu, fie fiindcă nu se simt sănătoși, fie fiindcă sunt foarte preocupați de riscul de expunere. Dacă persoanele care participă la un studiu prezintă asocieri diferite față de persoanele care nu se angajează în studiu, va apare o eroare în estimarea asocierii între expunere și rezultatul acesteia.
- O eroare de selecție poate să apară și atunci când boala sau un alt factor studiat determină persoanele să nu fie disponibile pentru studiu (de exemplu angajații expuși la o noxă profesională și care sunt cei mai afectați vor renunța la locul de muncă, putând astfel modifica rezultatele prin neparticipare).

- **Eroarea de măsurare** apare atunci când măsurătorile individuale sau clasificările bolilor sau expunerilor sunt inexacte. De exemplu, măsurătorile biochimice sau fiziologice nu sunt niciodată absolut exacte și laboratoare diferite dau rezultate diferite când este vorba de aceeași probă care trebuie analizată.
- O formă de eroare de măsurare foarte importantă în studiile de tip caz-control este cunoscută sub numele de **eroare de evocare**. Aceasta apare când există moduri diferite de evocare a informației pentru cazurile studiate și pentru martori. De exemplu, cazurile vor evoca cu mai mare probabilitate expunerile anterioare, mai ales dacă se știe că acestea sunt asociate cu boala studiată. Eroarea de evocare poate fie să determine o exagerare a gradului de efect asociat cu expunerea, fie să subestimeze efectul, prin negarea unor expuneri anterioare.

- **Confuzia**, care determină estimări greșite ale efectelor, nu este rezultatul unei erori sistematice a modelului de cercetare. Ea apare deoarece distribuția non-randomizată a factorilor de risc în populația de origine apare și în populația care este studiată.
- În cazul studiului asocierii dintre expunerea la un factor de risc și apariția bolii, confuzia poate să apară dacă mai există și o altă expunere la populația studiată și dacă este asociată atât cu boala cât și cu expunerea cercetată. Confuzia apare atunci când efectele a două expuneri (sau factori de risc) nu au fost separate și se trage concluzia incorectă, că efectul este datorat mai curând uneia decât celeilalte variabile. De exemplu, dacă se studiază asocierea dintre fumat și cancerul pulmonar, vârsta poate fi un factor de confuzie atunci când vârstele medii ale grupurilor de fumători și de nefumători din populația studiată sunt foarte diferite, fiindcă incidența cancerului pulmonar crește o dată cu vârsta.

- Confuzia poate merge până la schimbarea direcției unei asocieri, o variabilă cu rol protector, ajungând să fie considerată, după ce s-a eliminat factorul de confuzie, ca fiind un element vătămător. Grijă cea mai mare legată de confuzie este că poate să creeze aparența unei relații de tip cauză-efect, care nu există în realitate. Pentru ca o variabilă să poată genera confuzie trebuie ca ea să fie, în sine, un determinant al apariției bolii (factor de risc). De exemplu, în cazul unui studiu privind influența radonului în determinarea cancerului pulmonar, fumatul nu este un factor de confuzie dacă acest obicei este identic la grupul expus la radon și la martori.
- Vârsta și categoria socială sunt adesea factori de confuzie în cadrul studiilor epidemiologice.

- Metodele folosite de obicei pentru a controla confuzia atunci când se concepe studiul epidemiologic sunt următoarele:
 - randomizarea (numai în studiile experimentale)
 - restricția (limitarea studiului la cei cu anumite caracteristici)
 - potrivirea (metoda perechilor din studiile de tip caz-control)
- În stadiul de analiză a rezultatelor, confuzia poate fi controlată prin:
 - stratificare (analiză pe grupuri Mantel-Haenszel)
 - analiză multivariată (regresie logistică).

Studiile hibride

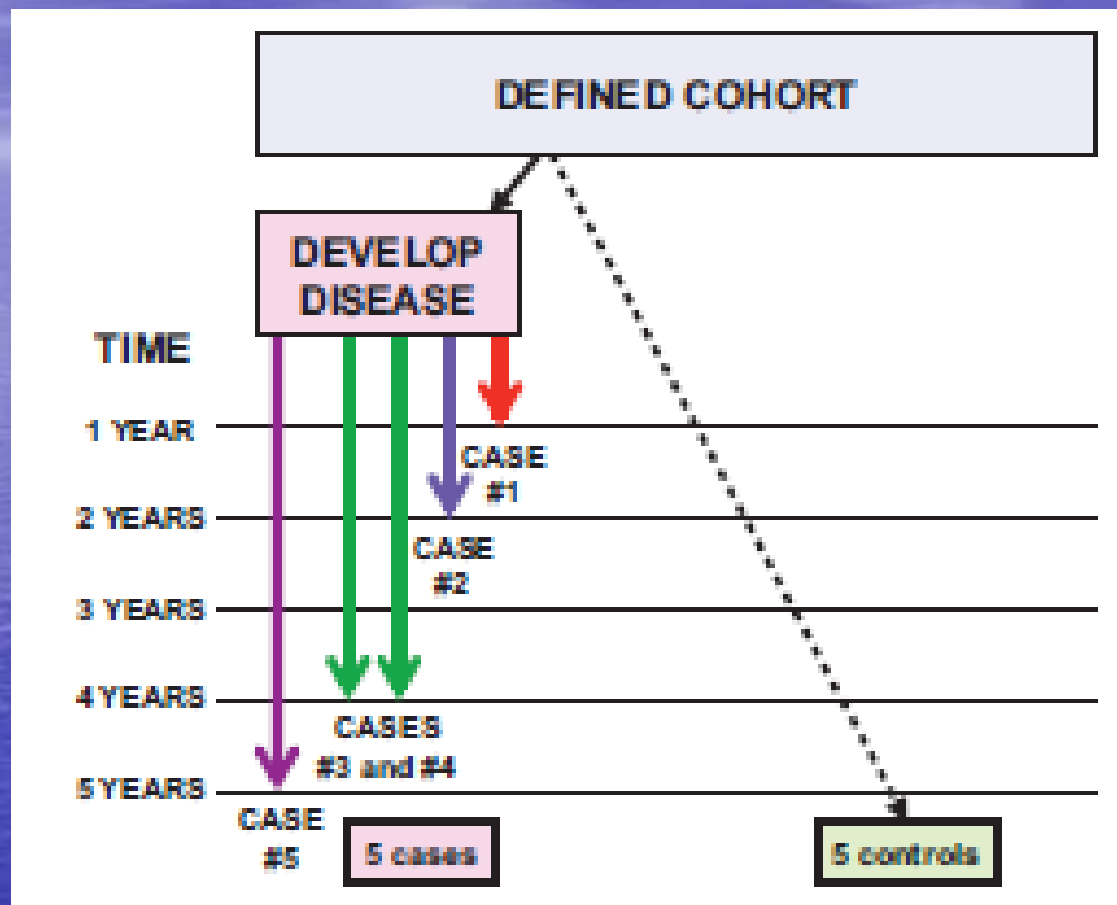
Studiile caz-cohortă

- În aprilie 1986, Ross Prentice a publicat un articol în *Biometrika* introducând design-ul de tip caz-cohortă.
- Se utilizează o tehnică de sub-eșantionare pentru estimarea riscului relativ într-o cohortă fără a strânge datele pentru întreaga cohortă.

- Acest tip de studiu a fost gândit pentru a permite o analiză eficientă acolo unde mărimea populației este prea mare pentru a colecta date detaliate despre toți participanții.
- Prentice a propus selectarea aleatoare a unui eșantion din cadrul cohorței la momentul inițial și analizarea numai a datelor acestuia și ale tuturor cazurilor.
- **Notă:** Sub-cohorta poate să conțină cazuri.

- De exemplu, probe de sânge vor fi colectate în timp pentru toți participanții și vor fi depozitate la rece. După aceea, analiza biochimică pentru anumite caracteristici va fi realizată numai la participanții care au fost selectați aleator precum și la subiecții care au făcut boala care ne interesează.

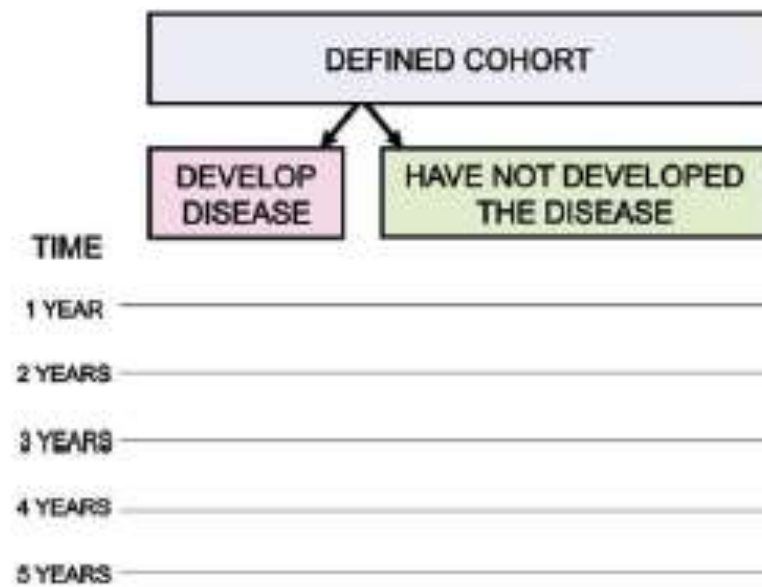
Eșantionare caz-cohortă



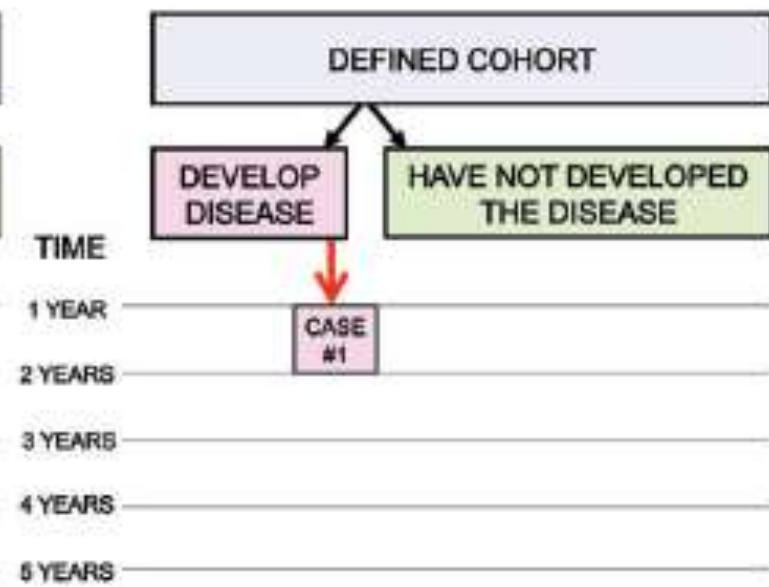
STUDIUL "NESTED CASE CONTROL"

Sunt studii de tip caz-control efectuate în cadrul subiecților unui studiu de cohortă aflat în desfășurare. De aceea se spune că este "încuibat" în interiorul unui studiu de cohortă.

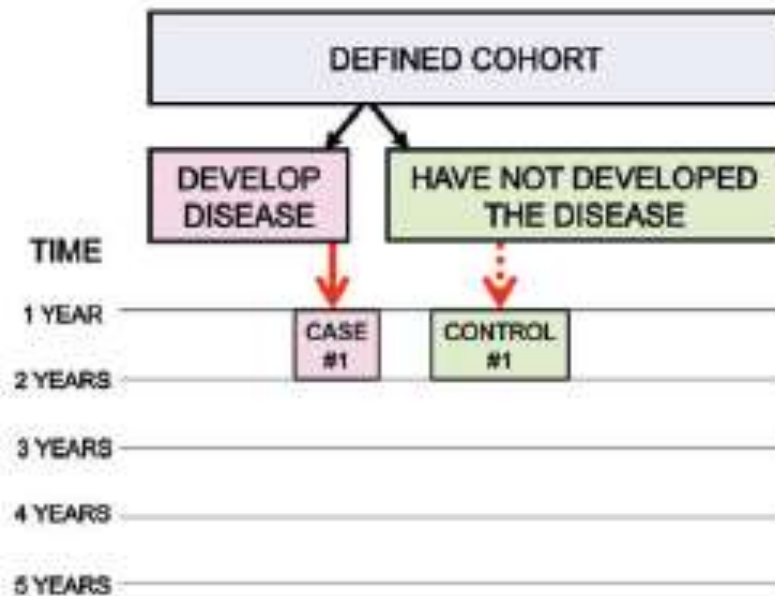
- În cohortele de mari dimensiuni este adesea mai eficient să construim un studiu de tip caz-control în interiorul acestora, odată ce s-a ajuns la un număr semnificativ de cazuri pentru a studia o expunere specifică care nu a fost măsurată inițial.
- În mod obișnuit, în studiile de cohortă riscul de boală la cei expuși este comparat cu riscul de boală la cei neexpuși. Totuși, dacă expunerea nu a fost măsurată inițial, dar ar putea fi determinată după un anumit timp de la constituirea cohorței este eficient să se măsoare expunerea numai la cazuri și la o parte din martori (pentru selecția acestora din urmă se folosește metoda împerecherii în timp).



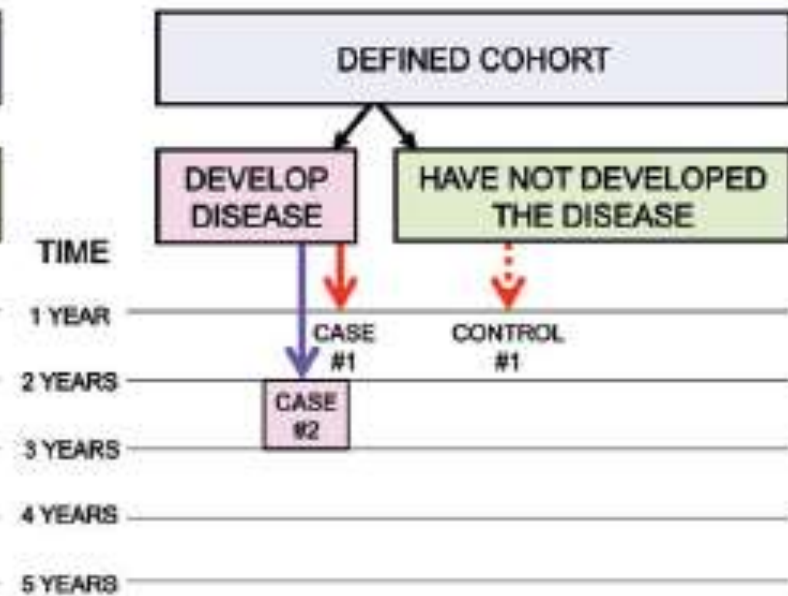
A



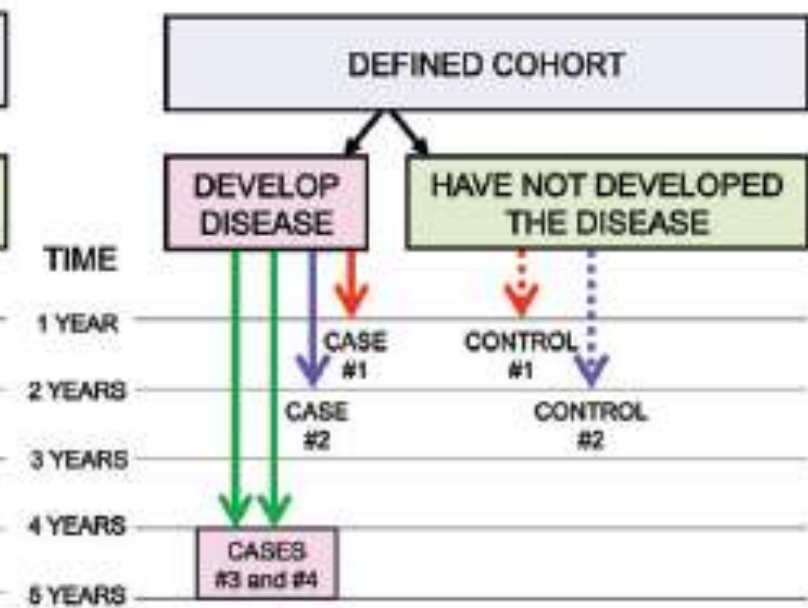
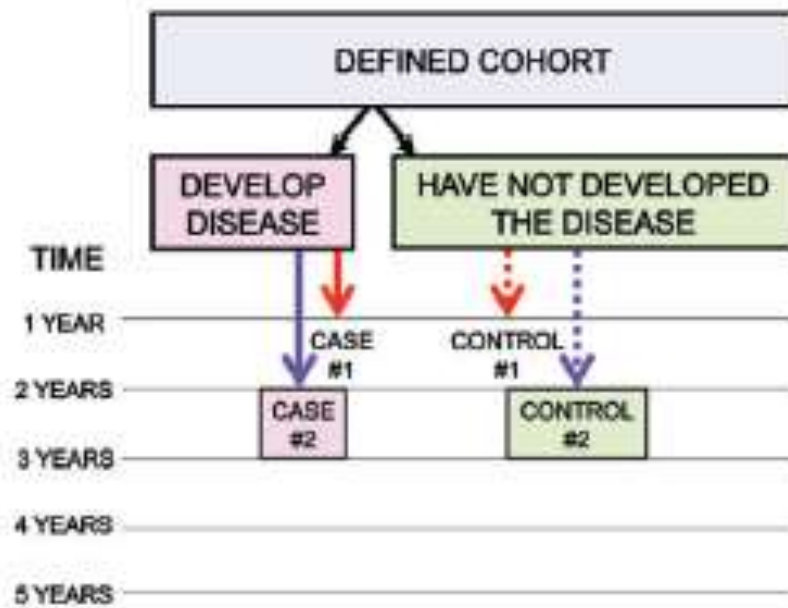
B



C

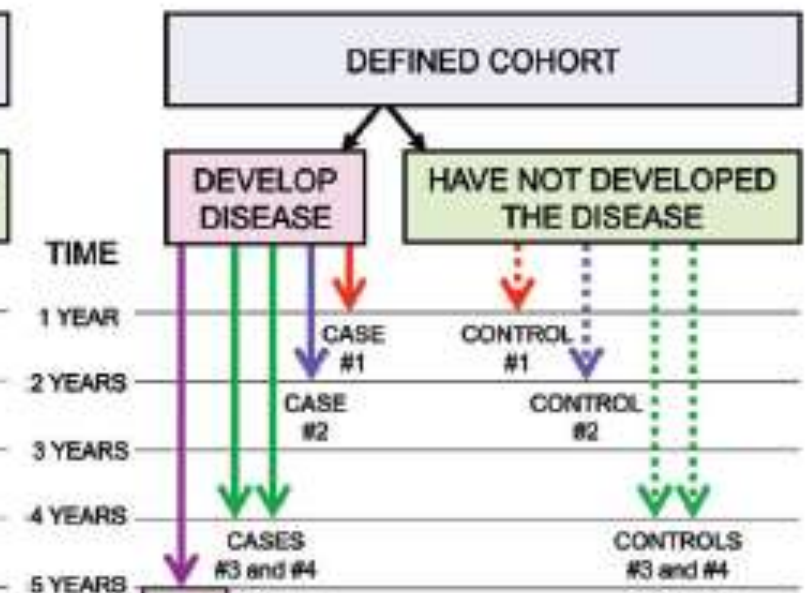
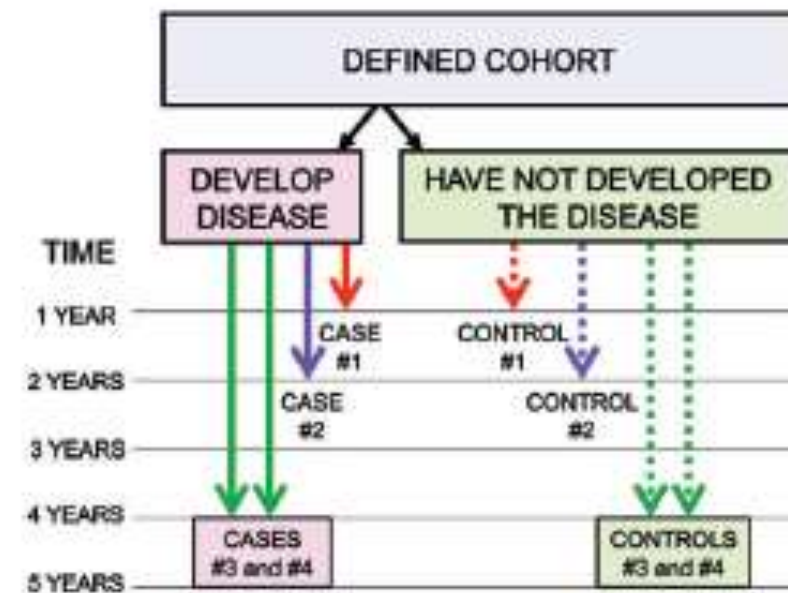


D



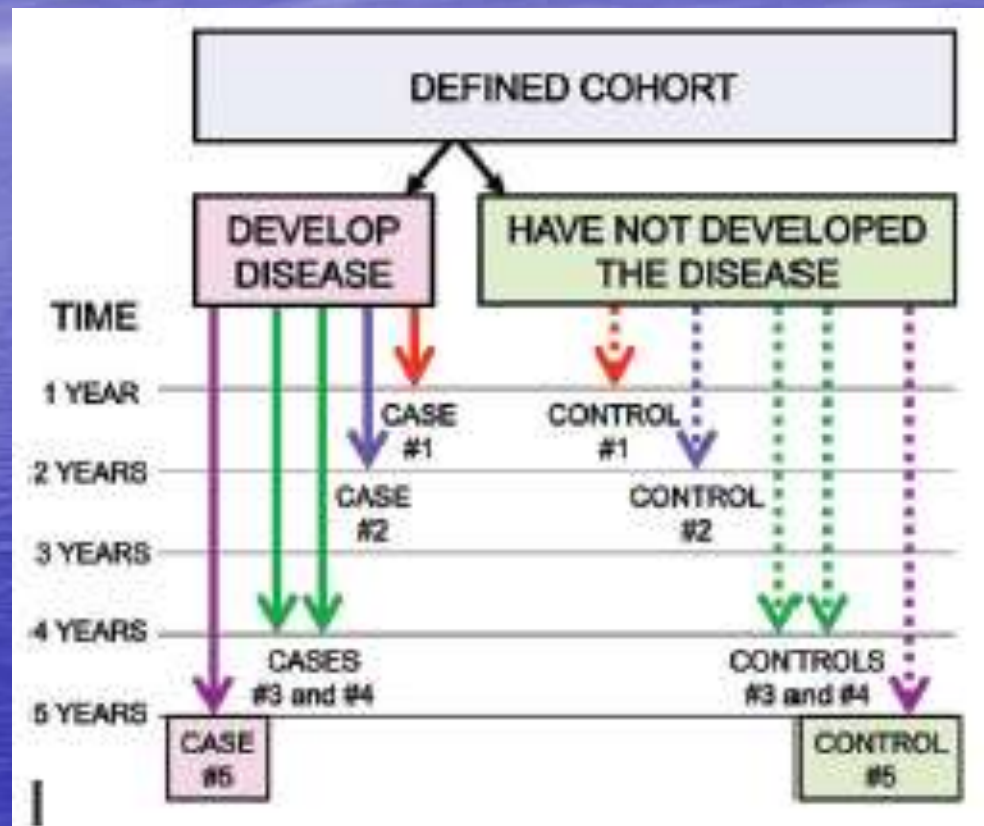
E

F



G

H



I