

# ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

## Μέτρα σχέσης στις μελέτες

1. Εισαγωγή
2. Κλειστός και ανοικτός πληθυσμός
3. Επίπτωση
4. Απόλυτη μείωση των επιπτώσεων
5. Σχετική μείωση των επιπτώσεων
6. Λόγος των επιπτώσεων
7. Αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία
8. Σύνοψη

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακριβής και ολοκληρωμένη παρουσίαση των αποτελεσμάτων μιας μελέτης από τους συγγραφείς είναι καθοριστικής σημασίας για την ορθή κατανόηση από την πλευρά των αναγνωστών και ιδιαίτερα των ασθενών, οι οποίοι σαφέστατα δεν διαθέτουν ιδιαίτερες γνώσεις μεθοδολογίας της έρευνας και Βιοστατιστικής.<sup>1-5</sup> Τα μέτρα σχέσης δηλώνουν τη σχέση μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων και ανάλογα με το μέτρο που επιλέγουν οι συγγραφείς των άρθρων, το μέγεθος μιας σχέσης μπορεί να εμφανιστεί είτε μεγαλύτερο είτε μικρότερο, μολονότι η ανάλυση αφορά στα ίδια δεδομένα.<sup>6</sup> Πρόκειται για μια εγγενή αδυναμία των μέτρων σχέσης, η οποία αντιμετωπίζεται με την παρουσίαση και την κλινική ερμηνεία όλων των δυνατών μέτρων σχέσης σε ένα άρθρο, έτσι ώστε οι αναγνώστες να έχουν τη δυνατότητα να αντιληφθούν πλήρως τα αποτελέσματα μιας μελέτης. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ορθή κατανόηση των μέτρων σχέσης στις κλινικές δοκιμές, όπου συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων σε πάσχοντες και για τον λόγο αυτόν στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν παραδείγματα κλινικών δοκιμών. Είναι βέβαια σαφές ότι η χρήση των μέτρων σχέσης στις κλινικές δοκιμές είναι ίδια και στα άλλα είδη μελετών, δηλαδή στις συγχρονικές μελέτες, στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και στις μελέτες κοόρτης. Τα μέτρα σχέσης που μπορούν να υπολογιστούν στις μελέτες είναι αρκετά και είναι αδύνατον να καλυφθούν

σε ένα άρθρο. Επί πλέον, ιδιαίτερη κλινική σημασία έχουν τα μέτρα σχέσης που αφορούν στην επίπτωση των εκβάσεων και, πιο συγκεκριμένα, η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, η σχετική μείωση των επιπτώσεων, ο λόγος των επιπτώσεων και ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία και για τον λόγο αυτόν επιλέχθηκαν να αναλυθούν στο παρόν άρθρο.

### 2. ΚΛΕΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΟΙΚΤΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Η επίπτωση (incidence, rate) αποτελεί το πλέον σύνηθες μέτρο συχνότητας που υπολογίζεται στις μελέτες και διακρίνεται στην επίπτωση-ποσοστό (incidence-proportion) και στην επίπτωση-πυκνότητα (incidence-density).<sup>7,8</sup> Για την καλύτερη κατανόηση των δύο αυτών επιπτώσεων πρέπει αρχικά να αποσαφηνιστεί η έννοια του κλειστού και του ανοικτού πληθυσμού στις μελέτες.

Κλειστός πληθυσμός (closed population) είναι αυτός στον οποίο όλα τα άτομα του μελετώμενου πληθυσμού διατηρούν τη μελετώμενη ιδιότητα για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με την ιδιότητα και το χρονικό διάστημα να προσδιορίζονται από τους ερευνητές στον σχεδιασμό της μελέτης.<sup>7</sup> Επισημαίνεται ότι τα άτομα που εμφανίζουν τη μελετώμενη έκβαση αποτελούν τη μοναδική εξαίρεση στον ορισμό του κλειστού πληθυσμού, δηλαδή τα άτομα που εμφανίζουν τη μελετώμενη έκβαση σε μια μελέτη δεν οδηγούν στη δημιουργία ενός ανοικτού πληθυσμού. Επί

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(5):706-713  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(5):706-713

Π. Γαλάνης

Τμήμα Νοσηλευτικής, Εργαστήριο  
Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών  
Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Measures of effect in studies

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Αναγκαίος αριθμός ασθενών  
για θεραπεία  
Απόλυτη μείωση των επιπτώσεων  
Επίπτωση  
Λόγος των επιπτώσεων  
Μέτρα σχέσης  
Σχετική μείωση των επιπτώσεων

πλέον, στον ορισμό του κλειστού πληθυσμού, η μελετώμενη ιδιότητα αφορά στην κατηγορία του προσδιοριστή στην οποία ανήκουν οι συμμετέχοντες στην έναρξη της μελέτης. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή όπου συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα δύο φαρμακευτικών αγωγών Α και Β, ο προσδιοριστής είναι η φαρμακευτική αγωγή, με τους πάσχοντες που λαμβάνουν την αγωγή Α να ανήκουν στη μια κατηγορία του προσδιοριστή και τους πάσχοντες που λαμβάνουν την αγωγή Β να ανήκουν στην άλλη κατηγορία του προσδιοριστή. Πρακτικά, ένας μελετώμενος πληθυσμός είναι κλειστός όταν όλα τα άτομα που τον αποτελούν ανήκουν στην ίδια κατηγορία του προσδιοριστή για όλο το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης, με μοναδική εξαίρεση να αποτελούν τα άτομα τα οποία εμφανίζουν τη μελετώμενη έκβαση και τα οποία προφανώς ανήκουν σε μια κατηγορία του προσδιοριστή μέχρι τη στιγμή της εμφάνισης της έκβασης. Έτσι, εάν έστω και ένα άτομο του πληθυσμού απολέσει τη μελετώμενη ιδιότητα για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα, τότε ο πληθυσμός δεν είναι πλέον κλειστός, αλλά, αντίθετα, είναι ανοικτός. Είναι σαφές ότι οι ερευνητές διαπιστώνουν εάν οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοικτοί ή κλειστοί έπειτα από την ολοκλήρωση της μελέτης και την καταγραφή των αντίστοιχων δεδομένων.

Ανοικτός πληθυσμός (open population) είναι αυτός στον οποίο έστω και ένα άτομο του μελετώμενου πληθυσμού δεν διατηρεί τη μελετώμενη ιδιότητα για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με την ιδιότητα και το χρονικό διάστημα να προσδιορίζονται από τους ερευνητές στον σχεδιασμό της μελέτης.<sup>7</sup> Η ιδιότητα των μελών ενός ανοικτού πληθυσμού προσδιορίζεται από μια κατάσταση, από μια ιδιότητα δηλαδή που έχει διάρκεια, και διαρκεί όσο διαρκεί η εν λόγω κατάσταση. Για παράδειγμα, ένας πάσχων που λαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή Α είναι μέλος του ανοικτού πληθυσμού των πασχόντων οι οποίοι λαμβάνουν την αγωγή Α για το χρονικό διάστημα που τη λαμβάνει, ενώ χάνει την ιδιότητά του αυτή όταν διακόψει τη λήψη της αγωγής.

Οι συνηθέστερες αιτίες απώλειας της μελετώμενης ιδιότητας των συμμετεχόντων σε μια μελέτη και κατ'επέκταση δημιουργίας ενός ανοικτού πληθυσμού είναι οι εξής:<sup>7</sup>

(α) Η άρνηση ενός ατόμου να συμμετάσχει στη μελέτη μέχρι την ολοκλήρωσή της. Προφανώς, οι συμμετέχοντες σε μια μελέτη έχουν το αναφαίρετο δικαίωμα να διακόψουν τη συμμετοχή τους οποιαδήποτε χρονική στιγμή, χωρίς κάποια αρνητική συνέπεια γι' αυτούς. Για παράδειγμα, εάν στην έναρξη μιας κλινικής δοκιμής διάρκειας 30 ημερών 100 πάσχοντες λαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή Α και κατά τη διάρκεια της μελέτης οι 20 διακόψουν τη συμμετοχή τους, τότε ο μελετώμενος πληθυσμός είναι ανοικτός.

(β) Η προσωπική επιλογή ενός ατόμου να μην ανήκει πλέον στην κατηγορία του προσδιοριστή, στην οποία ανήκε κατά την έναρξη της μελέτης. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή, ο μελετώμενος πληθυσμός των πασχόντων που λαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή Α περιλαμβάνει τους πάσχοντες οι οποίοι στην αρχή της μελέτης λαμβάνουν την αγωγή Α. Εάν έστω και ένα άτομο στη διάρκεια της μελέτης επιλέξει να μη λαμβάνει πλέον την αγωγή Α, τότε ο μελετώμενος πληθυσμός είναι ανοικτός.

(γ) Εάν η μελετώμενη έκβαση σε μια μελέτη δεν είναι ο θάνατος, τότε ο θάνατος έστω και ενός ατόμου δημιουργεί έναν ανοικτό πληθυσμό, καθώς οι θανόντες χάνουν τη μελετώμενη ιδιότητα τη στιγμή του θανάτου τους. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή με εμφραγματίες για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής (προσδιοριστή) και ποιότητας ζωής (έκβασης), εάν έστω και ένας εμφραγματίας αποβιώσει κατά τη διάρκεια της μελέτης, τότε ο μελετώμενος πληθυσμός είναι ανοικτός.

### 3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η επίπτωση-ποσοστό υπολογίζεται σε κλειστούς πληθυσμούς, όταν η έκβαση μετράται ως συμβάν σύμφωνα με την εξής ισότητα:<sup>7</sup>

$$\text{Επίπτωση-ποσοστό} = \frac{\text{Αριθμός νέων περιπτώσεων έκβασης (συμβάντα)}}{\text{Άτομα που στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης δεν είχαν τη μελετώμενη έκβαση και ήταν υποψήφια να την εμφανίσουν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης}}$$

Οι περιπτώσεις έκβασης δεν αποτελούν άτομα, αλλά συμβάντα που εμφανίζονται σε άτομα. Ο όρος «επίπτωση έκβασης» σημαίνει ότι η έκβαση συμβαίνει σε ένα συγκεκριμένο άτομο, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, σε έναν συγκεκριμένο τόπο. Για παράδειγμα, μια περίπτωση άσθματος σημαίνει ότι το άσθμα συνέβη στον κύριο Υ, την 1.11.2017, στην Αθήνα.

Τονίζεται ότι στην περίπτωση της επίπτωσης-ποσοστού πρέπει να εκφράζεται με σαφήνεια και το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, το οποίο είναι ίδιο για όλα τα μέλη του μελετώμενου πληθυσμού, εκτός βέβαια από αυτά που εμφάνισαν τη μελετώμενη έκβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή διάρκειας 30 ημερών με 50 πάσχοντες με κίρσους του οισοφάγου, η μελετώμενη έκβαση είναι η εμφάνιση αιμορραγίας. Στη διάρκεια της μελέτης, 5 πάσχοντες εμφανίζουν αιμορραγία, οπότε η επίπτωση-ποσοστό της αιμορραγίας υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Επίπτωση-ποσοστό} = \frac{5}{50} = 0,1 \text{ σε } 30 \text{ ημέρες}$$

Σημειώνεται ότι η επίπτωση-ποσοστό είναι ποσοστό και επομένως μπορεί να εκφραστεί με τη μορφή ποσοστού (%), πολλαπλασιάζοντας απλά την τιμή της επί 100%. Έτσι, στο προηγούμενο παράδειγμα η επίπτωση-ποσοστό ισούται με 10% (=0,1×100%). Η επίπτωση-ποσοστό λαμβάνει τιμές από 0–1 ή από 0–100%.

Όταν (α) τα άτομα στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης πάσχουν από μια συγκεκριμένη πάθηση, (β) ο μελετώμενος πληθυσμός είναι κλειστός και (γ) η μελετώμενη έκβαση είναι ο θάνατος από τη συγκεκριμένη πάθηση, τότε υπολογίζεται η επίπτωση-ποσοστό του θανάτου ή, αλλιώς, η θνητότητα (fatality):<sup>7</sup>

$$\text{Θνητότητα} = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από μια πάθηση X (συμβάντα, θάνατοι)}}{\text{Άτομα που στην αρχή της παρακολούθησης έπασχαν από την πάθηση X και ήταν υποψήφια να αποβιώσουν εξαιτίας αυτής}}$$

Και στη συγκεκριμένη περίπτωση, είναι απαραίτητο να αναφέρεται το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, όπως π.χ. διετής ή πενταετής θνητότητα. Η θνητότητα είναι το ποσοστό των πασχόντων από μια συγκεκριμένη πάθηση που αποβιώνει, μέσα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, εξ αιτίας της πάθησης αυτής. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή διάρκειας δύο ετών με 100 εμφραγματίες στην έναρξή της, η μελετώμενη έκβαση είναι ο θάνατος λόγω του εμφράγματος. Στη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, 40 εμφραγματίες αποβιώνουν εξ αιτίας του εμφράγματος, οπότε η επίπτωση-ποσοστό του θανάτου λόγω του εμφράγματος ή, αλλιώς, η θνητότητα από έμφραγμα υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Θνητότητα από έμφραγμα} = \frac{40}{100} = 0,4 \text{ σε δύο έτη}$$

Το ποσοστό επιβίωσης (survival rate) αποτελεί συμπληρωματική έννοια της θνητότητας, δηλαδή ισχύει η ισότητα:<sup>7</sup>

$$\text{Θνητότητα} + \text{Ποσοστό επιβίωσης} = 1$$

Το γεγονός ότι η επίπτωση-ποσοστό είναι αδύνατον να υπολογιστεί σε ανοικτούς πληθυσμούς δημιουργήσε την ανάγκη ενός μέτρου συχνότητας που να μπορεί να υπολογιστεί στους εν λόγω πληθυσμούς. Έτσι, η μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης των εκβάσεων στους ανοικτούς πληθυσμούς πραγματοποιείται με την επίπτωση-πυκνότητα, η οποία υπολογίζεται ως εξής:<sup>7</sup>

$$\text{Επίπτωση-πυκνότητα} = \frac{\text{Αριθμός νέων περιπτώσεων έκβασης X (συμβάντα)}}{\text{Άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης όλων των μελετώμενων ατόμων ή, αλλιώς, πληθυσμο-χρόνος}}$$

Ο αριθμητής στην επίπτωση-πυκνότητα είναι ίδιος με τον αριθμητή στην επίπτωση-ποσοστό, είναι δηλαδή ο αριθμός των νέων περιπτώσεων έκβασης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια μιας μελέτης. Όμως, ο παρονομαστής στην επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι άτομα, αλλά χρόνος και, πιο συγκεκριμένα, πληθυσμο-χρόνος (population-time), που αποτελεί το άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης όλων των μελών του μελετώμενου πληθυσμού.<sup>7</sup> Ουσιαστικά, ο πληθυσμο-χρόνος προκύπτει κατά την κίνηση των μελών ενός πληθυσμού (κλειστού ή ανοικτού) στον ημερολογιακό χρόνο. Ο πληθυσμο-χρόνος έχει μονάδα μέτρησης που είναι ο χρόνος, δηλαδή ημέρες, μήνες, έτη κ.ά. Η επίπτωση-πυκνότητα λαμβάνει τιμές από 0 έως +∞, καθώς ο παρονομαστής της είναι χρόνος και μπορεί να λάβει τιμές από 0 έως +∞. Έτσι, η επίπτωση-πυκνότητα έχει μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου, όπως π.χ. (έτη)<sup>-1</sup>. Είναι σαφές ότι η επίπτωση-πυκνότητα μπορεί να υπολογιστεί και σε κλειστούς πληθυσμούς, εφόσον βέβαια είναι γνωστό το χρονικό διάστημα παρακολούθησης για κάθε άτομο του μελετώμενου πληθυσμού. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή με πάσχοντες από κίρσους του οισοφάγου, ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης όλων των πασχόντων είναι 100 έτη και εμφανίζονται 5 αιμορραγίες, οπότε η επίπτωση-πυκνότητα υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Επίπτωση-πυκνότητα} = \frac{5}{100 \text{ έτη}} = 0,04 \text{ έτη}^{-1}$$

Όταν (α) τα άτομα στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης είναι υγιή, (β) ο μελετώμενος πληθυσμός είναι ανοικτός και (γ) η μελετώμενη έκβαση είναι ο θάνατος, τότε υπολογίζεται η επίπτωση-πυκνότητα του θανάτου ή, αλλιώς, η θνησιμότητα (mortality):<sup>7</sup>

$$\text{Θνησιμότητα} = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από μια πάθηση X (συμβάντα)}}{\text{Άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης που τα μελετώμενα άτομα είναι υποψήφια να αποβιώσουν από την πάθηση X ή, αλλιώς, πληθυσμο-χρόνος}}$$

Για παράδειγμα, σε μια μελέτη με 20.000 καπνιστές χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου στην έναρξή της, η μελετώμενη έκβαση είναι ο θάνατος εξ αιτίας εμφράγματος. Έπειτα από

την ολοκλήρωση της μελέτης, ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης όλων των καπνιστών είναι 400.000 έτη, ενώ κατά τη διάρκεια της μελέτης 100 καπνιστές αποβιώνουν λόγω του εμφράγματος, οπότε η επίπτωση-πυκνότητα του θανάτου εξ αιτίας του εμφράγματος ή, αλλιώς, η θνησιμότητα από έμφραγμα υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Θνησιμότητα από έμφραγμα} = \frac{100}{400.000} = 0,00025 \text{ έτη}^{-1}$$

Το προσδόκιμο ζωής (expectation of life ή mean-life span) εκφράζεται σε χρόνο και αποτελεί το αντίστροφο της θνησιμότητας, υπολογίζεται δηλαδή ως εξής:<sup>7</sup>

$$\text{Προσδόκιμο ζωής} = \frac{1}{\text{Θνησιμότητα}}$$

Συγκρίνοντας την επίπτωση-ποσοστό με την επίπτωση-πυκνότητα προκύπτει ότι η πρώτη υπολογίζεται μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς, ενώ η δεύτερη υπολογίζεται τόσο σε κλειστούς όσο και σε ανοικτούς πληθυσμούς.<sup>7</sup> Επί πλέον, η επίπτωση-ποσοστό δεν έχει δηλαδή μονάδες μέτρησης, αλλά πρέπει να καθορίζεται με σαφήνεια το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται, ενώ η επίπτωση-πυκνότητα έχει μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου. Η επίπτωση-ποσοστό είναι ποσοστό, καθώς ο αριθμητής περιέχεται στον παρονομαστή, και λαμβάνει τιμές από 0-1, ενώ, αντίθετα, η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι ποσοστό και λαμβάνει τιμές από 0 έως +∞.

**4. ΑΠΟΛΥΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ**

Η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων (absolute incidence reduction) είναι η διαφορά των επιπτώσεων (incidence difference) στους εκτεθειμένους και στους μη εκτεθειμένους και υπολογίζεται ως εξής:<sup>7</sup>

Επίπτωση στους εκτεθειμένους – Επίπτωση στους μη εκτεθειμένους

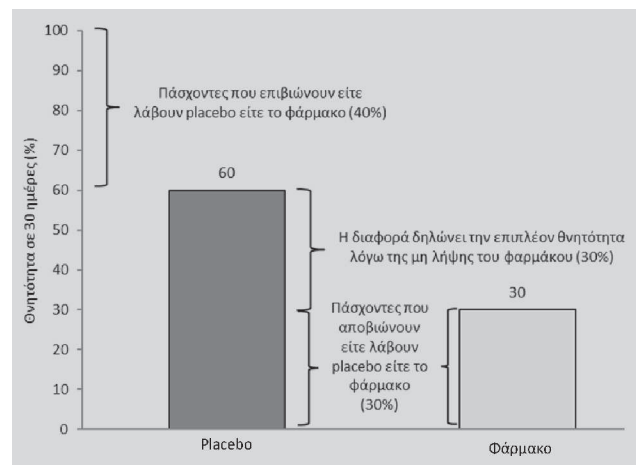
Σημειώνεται ότι η διαφορά των επιπτώσεων στους εκτεθειμένους και στους μη εκτεθειμένους υπολογίζεται σε απόλυτη τιμή, καθώς μπορεί να προκύψει θετική ή αρνητική διαφορά. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που διερευνά τη σχέση μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και εμφράγματος, η επίπτωση-πυκνότητα του εμφράγματος στους καπνιστές είναι 0,0003 έτη<sup>-1</sup>, ενώ στους μη καπνιστές είναι 0,0001 έτη<sup>-1</sup>, οπότε η διαφορά των επιπτώσεων ισούται με 0,0002 έτη<sup>-1</sup>. Η διαφορά των επιπτώσεων εκφράζει την επί πλέον επίπτωση της έκβασης στους εκτεθειμένους, η οποία οφείλεται στην έκθεση. Επομένως, στο συγκεκριμένο παράδειγμα, η επί πλέον επίπτωση του εμφράγματος στους καπνιστές η οποία οφείλεται στο κάπνισμα ισούται με 0,0002 έτη<sup>-1</sup>.

Σε μια υποθετική κλινική δοκιμή Α συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου σε σχέση με το placebo σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου, καθώς είναι ηλικίας >80 ετών και έχουν συννοσηρότητα. Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, υπολογίζεται η θνητότητα από έμφραγμα στις πρώτες 30 ημέρες (εικ. 1). Οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο συνιστούν την ομάδα παρέμβασης, ενώ οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν placebo συνιστούν την ομάδα ελέγχου. Η θνητότητα στους ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο είναι 30%, ενώ στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν placebo είναι 60%. Στις κλινικές δοκιμές, η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων είναι η διαφορά των επιπτώσεων στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου και υπολογίζεται ως εξής:<sup>6,9-12</sup>

Επίπτωση στην ομάδα παρέμβασης – Επίπτωση στην ομάδα ελέγχου

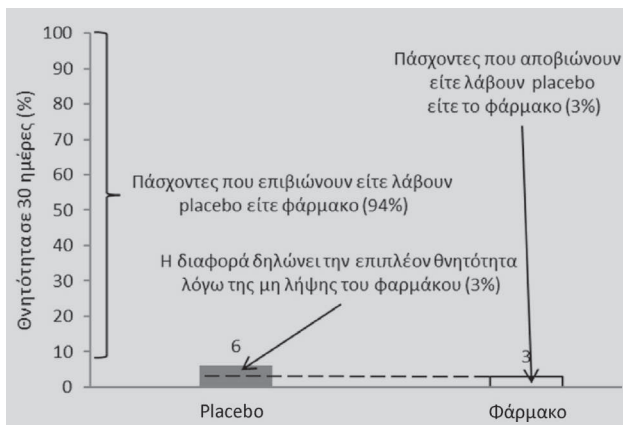
Σημειώνεται ότι η διαφορά των επιπτώσεων στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου υπολογίζεται σε απόλυτη τιμή, οπότε στο παράδειγμα του γραφήματος της εικόνας 1 ισούται με 30% στις πρώτες 30 ημέρες. Επομένως, στο παράδειγμα αυτό, η επί πλέον θνητότητα λόγω εμφράγματος στους εμφραγματίες που έλαβαν placebo, η οποία οφείλεται στο placebo (ή, αλλιώς, οφείλεται στο ότι δεν έλαβαν το φάρμακο), ισούται με 30%. Επί πλέον, η θνητότητα στους εμφραγματίες που έλαβαν το φάρμακο (30%) αφορά στους πάσχοντες οι οποίοι αποβιώνουν είτε λάβουν placebo είτε το φάρμακο, ενώ η εναπομείνουσα θνητότητα (40%) αφορά στους πάσχοντες που επιβιώνουν είτε λάβουν placebo είτε το φάρμακο.

Επισημαίνεται ότι η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων



**Εικόνα 1.** Θνητότητα σε εμφραγματίες υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν φάρμακο ή placebo σε μια υποθετική κλινική δοκιμή Α.

επηρεάζεται σημαντικά από τις τιμές των επιπτώσεων στις δύο ομάδες που συγκρίνονται, με αποτέλεσμα η μείωση των τιμών αυτών να οδηγεί και σε ελάττωση της απόλυτης μείωσης της επίπτωσης. Για παράδειγμα, σε μια άλλη υποθετική κλινική δοκιμή Β (εικ. 2) που είναι ίδια με τον σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής Α (εικ. 1), η θνητότητα στους ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο είναι 3%, ενώ στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν το placebo είναι 6%. Η μόνη διαφορά μεταξύ των κλινικών δοκιμών Α και Β είναι ότι στην Α συμμετέχουν ασθενείς υψηλού κινδύνου (>80 ετών με συννοσηρότητα), ενώ στη Β συμμετέχουν ασθενείς χαμηλού κινδύνου (<80 ετών χωρίς συννοσηρότητα). Η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων στην κλινική δοκιμή Α είναι 30%, ενώ στην κλινική δοκιμή Β είναι μόλις 3%, δηλαδή στη Β είναι πολύ μικρότερη, γεγονός που οφείλεται στο ότι οι επιπτώσεις στις δύο ομάδες πασχόντων είναι πολύ μικρότερες στη Β σε σχέση με την Α. Στην κλινική δοκιμή Β, η επί πλέον θνητότητα λόγω εμφράγματος στους εμφραγματίες που έλαβαν placebo, η οποία οφείλεται στο placebo (ή, αλλιώς, οφείλεται στο ότι δεν έλαβαν το φάρμακο), ισούται μόλις με 3%. Επί πλέον, η θνητότητα στους εμφραγματίες που έλαβαν το φάρμακο (3%) αφορά στους πάσχοντες οι οποίοι αποβιώνουν είτε λάβουν placebo είτε το φάρμακο, ενώ η εναπομείνουσα θνητότητα (94%) αφορά στους πάσχοντες που επιβιώνουν είτε λάβουν placebo είτε το φάρμακο. Προφανώς, οι δύο κλινικές δοκιμές Α και Β εκφράζουν τελείως διαφορετική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όταν το μέτρο σχέσης που χρησιμοποιείται είναι η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, καθώς η κλινική δοκιμή Α δηλώνει πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε σχέση με την κλινική δοκιμή Β. Χρησιμοποιώντας αριθμητικές τιμές, στην κλινική δοκιμή Α το φάρμακο είναι 10 φορές περισσότερο αποτελεσματικό σε σχέση με την κλινική δοκιμή Β ( $=30\% \div 10\%$ ).



**Εικόνα 2.** Θνητότητα σε εμφραγματίες χαμηλού κινδύνου που λαμβάνουν φάρμακο ή placebo σε μια υποθετική κλινική δοκιμή Β.

## 5. ΣΧΕΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ

Η σχετική μείωση των επιπτώσεων (relative incidence reduction) υπολογίζεται ως εξής:<sup>7</sup>

$$\frac{\text{Επίπτωση στους εκτεθειμένους} - \text{Επίπτωση στους μη εκτεθειμένους}}{\text{Επίπτωση στους μη εκτεθειμένους}}$$

Σημειώνεται ότι η σχετική μείωση των επιπτώσεων μετατρέπεται σε ποσοστό, έτσι ώστε να είναι καλύτερα κατανοητή. Ένας αριθμός μετατρέπεται σε ποσοστό έπειτα από τον πολλαπλασιασμό του με το 100%. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που διερευνά τη σχέση μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και εμφράγματος, η επίπτωση-πυκνότητα του εμφράγματος στους καπνιστές είναι 0,0003 έτη<sup>-1</sup>, ενώ στους μη καπνιστές είναι 0,0001 έτη<sup>-1</sup>, οπότε η σχετική μείωση των επιπτώσεων ισούται με 2 ή, αλλιώς, με 200%.

Στις κλινικές δοκιμές, η σχετική μείωση των επιπτώσεων υπολογίζεται ως εξής:<sup>6,9,10</sup>

$$\frac{\text{Επίπτωση στην ομάδα παρέμβασης} - \text{Επίπτωση στην ομάδα ελέγχου}}{\text{Επίπτωση στην ομάδα ελέγχου}}$$

Επισημαίνεται ότι, σε αντίθεση με την απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, η σχετική μείωση των επιπτώσεων δεν επηρεάζεται από τις τιμές των επιπτώσεων στις δύο ομάδες που συγκρίνονται. Για παράδειγμα, στην κλινική δοκιμή Α του γραφήματος της εικόνας 1 η σχετική μείωση των επιπτώσεων ισούται με 0,5 ή 50%, όπως ακριβώς και στην κλινική δοκιμή Β του γραφήματος της εικόνας 2. Αντίθετα, στην κλινική δοκιμή Α του γραφήματος της εικόνας 1 η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων ισούται με 30%, ενώ στην κλινική δοκιμή Β του γραφήματος της εικόνας 2 ισούται με 3%. Έτσι, χρησιμοποιώντας την απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, το φάρμακο είναι πολύ πιο αποτελεσματικό σε σχέση με το placebo στην κλινική δοκιμή Α σε σχέση με τη Β, ενώ χρησιμοποιώντας τη σχετική μείωση των επιπτώσεων, το φάρμακο είναι το ίδιο αποτελεσματικό με το placebo και στις δύο κλινικές δοκιμές.

## 6. ΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ο λόγος των επιπτώσεων (incidence ratio) είναι η επίπτωση στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους και υπολογίζεται ως εξής:<sup>7</sup>

$$\frac{\text{Επίπτωση στους εκτεθειμένους}}{\text{Επίπτωση στους μη εκτεθειμένους}}$$

Ο λόγος των επιπτώσεων εκφράζει τον αριθμό των φορών που είναι συχνότερη η επίπτωση της έκβασης στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους. Για

παράδειγμα, σε μια μελέτη που διερευνά τη σχέση μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και εμφράγματος, η επίπτωση-πυκνότητα του εμφράγματος στους καπνιστές είναι 0,0003 έτη<sup>-1</sup>, ενώ στους μη καπνιστές είναι 0,0001 έτη<sup>-1</sup>, οπότε ο λόγος των επιπτώσεων ισούται με 3, που σημαίνει ότι η επίπτωση του εμφράγματος είναι 3 φορές συχνότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Στις κλινικές δοκιμές, ο λόγος των επιπτώσεων υπολογίζεται ως εξής:<sup>6</sup>

#### Επίπτωση στην ομάδα παρέμβασης

##### Επίπτωση στην ομάδα ελέγχου

Επισημαίνεται ότι, σε αντίθεση με την απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, ο λόγος των επιπτώσεων δεν επηρεάζεται από τις τιμές των επιπτώσεων στις δύο ομάδες που συγκρίνονται. Για παράδειγμα, στην κλινική δοκιμή A του γραφήματος της εικόνας 1 ο λόγος των επιπτώσεων ισούται με 0,5, όπως ακριβώς και στην κλινική δοκιμή B του γραφήματος της εικόνας 2. Αντίθετα, στην κλινική δοκιμή A του γραφήματος της εικόνας 1 η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων ισούται με 30%, ενώ στην κλινική δοκιμή B του γραφήματος της εικόνας 2 ισούται με 3%. Έτσι, χρησιμοποιώντας την απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, το φάρμακο είναι πολύ πιο αποτελεσματικό σε σχέση με το placebo στην κλινική δοκιμή A σε σχέση με τη B, ενώ, χρησιμοποιώντας τον λόγο των επιπτώσεων, το φάρμακο είναι το ίδιο αποτελεσματικό με το placebo και στις δύο κλινικές δοκιμές.

## 7. ΑΝΑΓΚΑΙΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία (number needed to treat) υπολογίζεται μόνο στις κλινικές δοκιμές, ως εξής:<sup>6,10,13-15</sup>

1

#### Επίπτωση στην ομάδα παρέμβασης –

##### Επίπτωση στην ομάδα ελέγχου

Ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία εκφράζει τον αριθμό των ασθενών που θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία, έτσι ώστε να αποφευχθεί μία ανεπιθύμητη έκβαση σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Επί πλέον, ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία εκφράζει την πιθανότητα να ωφεληθεί ένας συγκεκριμένος ασθενής από τη θεραπεία σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Για παράδειγμα, εάν σε μια κλινική δοκιμή ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία ισούται με 20, τότε το φάρμακο θα πρέπει να χορηγηθεί σε 20 ασθενείς, έτσι ώστε να αποφευχθεί μία ανεπιθύμητη έκβαση σε έναν ασθενή στο χρονικό διάστημα που αφορά η μελέτη. Επί πλέον, κάθε ασθενής ο οποίος λαμβάνει το φάρμακο έχει πιθανότητα 5% (=1÷20)

να ωφεληθεί από το φάρμακο στο χρονικό διάστημα που αφορά η μελέτη.

Επισημαίνεται ότι η αύξηση της απόλυτης διαφοράς των επιπτώσεων οδηγεί σε μείωση του αναγκαίου αριθμού ασθενών για θεραπεία, ενώ η μείωση της απόλυτης διαφοράς των επιπτώσεων οδηγεί σε αύξηση του αναγκαίου αριθμού ασθενών για θεραπεία. Επομένως, ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία, όπως ακριβώς και η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, επηρεάζεται από τις τιμές των επιπτώσεων στις δύο ομάδες που συγκρίνονται. Για παράδειγμα, στην κλινική δοκιμή A του γραφήματος της εικόνας 1 η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων ισούται με 30% ή 0,3, οπότε ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία ισούται με 3,33, ενώ στην κλινική δοκιμή B του γραφήματος της εικόνας 2 η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων ισούται με 3% ή 0,03, οπότε ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία ισούται με 33,33. Έτσι, χρησιμοποιώντας τον αναγκαίο αριθμό ασθενών για θεραπεία, το φάρμακο είναι πολύ πιο αποτελεσματικό σε σχέση με το placebo στην κλινική δοκιμή A σε σχέση με τη B, ενώ χρησιμοποιώντας τη σχετική μείωση των επιπτώσεων, το φάρμακο είναι το ίδιο αποτελεσματικό με το placebo και στις δύο κλινικές δοκιμές. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται παραδείγματα υποθετικών κλινικών δοκιμών στις οποίες υπολογίζεται ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία και δηλώνεται η ερμηνεία του.

## 8. ΣΥΝΟΨΗ

Τα μέτρα σχέσης δηλώνουν τη σχέση μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων και στις μελέτες όπου υπολογίζεται η επίπτωση στις συγκρινόμενες ομάδες είναι δυνατόν να υπολογιστούν η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων, η σχετική μείωση των επιπτώσεων, ο λόγος των επιπτώσεων και ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία, με το τελευταίο μάλιστα μέτρο σχέσης να υπολογίζεται μόνο στις κλινικές δοκιμές. Κάθε μέτρο σχέσης εκφράζει κάτι διαφορετικό και ανάλογα με το μέτρο που επιλέγεται, το μέγεθος μιας σχέσης μπορεί να εμφανιστεί είτε μεγαλύτερο είτε μικρότερο, μολονότι η ανάλυση αφορά στα ίδια δεδομένα. Επί πλέον, η απόλυτη μείωση των επιπτώσεων και ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία επηρεάζονται από τις τιμές των επιπτώσεων στις συγκρινόμενες ομάδες, ενώ η σχετική μείωση των επιπτώσεων και ο λόγος των επιπτώσεων δεν επηρεάζονται και οι τιμές τους παραμένουν αμετάβλητες. Για τους λόγους αυτούς, οι συγγραφείς ενός άρθρου πρέπει να παρουσιάζουν όλα τα δυνατά μέτρα σχέσης, έτσι ώστε να παρέχουν τη δυνατότητα στους αναγνώστες να κατανοούν στον μεγαλύτερο δυνατό βαθμό τα αποτελέσματα μιας μελέτης.

**Πίνακας 1.** Παραδείγματα υποθετικών κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπολογίζεται ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία και δηλώνεται η ερμηνεία του.

Θνητότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο	Θνητότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν placebo	Αναγκαίος αριθμός ασθενών για θεραπεία	Ερμηνεία	Αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
0	1	1	Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο επιβιώνουν και όλοι οι ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν το φάρμακο αποβιώνουν	Τέλεια
0,1	0,9	1,25	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, οι 8 επιβιώνουν λόγω του φαρμάκου, ο ένας θα αποβίωνε είτε λάμβανε το φάρμακο είτε όχι και ο ένας θα επιβίωνε είτε λάμβανε το φάρμακο είτε όχι	Πολύ καλή
0,3	0,8	2	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, οι 5 επιβιώνουν λόγω του φαρμάκου, οι 3 θα αποβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι και οι δύο θα επιβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι	Ικανοποιητική
0,3	0,4	10	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, ο 1 επιβιώνει λόγω του φαρμάκου, οι 3 θα αποβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι και οι 6 θα επιβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι	Μικρή
0,8	0,9	10	Στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο, ο 1 επιβιώνει λόγω του φαρμάκου, οι 8 θα αποβίωναν είτε λάμβαναν το φάρμακο είτε όχι και ο 1 θα επιβίωνε είτε λάμβανε το φάρμακο είτε όχι	Μικρή

## ABSTRACT

### Measures of effect in studies

P. GALANIS

*Department of Nursing, Center for Health Services Management and Evaluation, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(5):706–713*

Readers of scientific papers are affected by the way in which the authors present the results of their studies. Appropriate presentation of the results of studies is necessary for the readers to understand the conclusions, and thus improves the quality of published papers. Measures of effect denote the relationship between determinants and outcomes. Authors may overestimate or underestimate the true size of an association, depending on the choice of the measure of effect. This inherent disadvantage of measures of effect could be eliminated by presenting all of the possible measures of effect in a study. In such a case, the readers could understand more fully the results of a study, and draw the correct conclusions. A great variety of measures of effect can be calculated in studies. Measures of effect regarding incidence of outcomes, which are extremely important, are discussed in the present article. In particular, the terms absolute incidence reduction, relative incidence reduction, incidence ratio, and number needed to treat, will be discussed. Absolute incidence reduction and number needed to treat are dependent on the incidences in the compared groups, while relative incidence reduction and incidence ratio are stable and independent of the incidences in compared groups.

**Key words:** Absolute incidence reduction, Incidence, Incidence ratio, Measures of effect, Number needed to treat, Relative incidence reduction

**Βιβλιογραφία**

1. FAHEY T, GRIFFITHS S, PETERS TJ. Evidence based purchasing: Understanding results of clinical trials and systematic reviews. *Br Med J* 1995, 311:1056–1059
2. FORROW L, TAYLOR WC, ARNOLD RM. Absolutely relative: How research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992, 92:121–124
3. NAYLOR CD, CHEN E, STRAUSS B. Measured enthusiasm: Does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992, 117:916–921
4. ZIPKIN DA, UMSCHIED CA, KEATING NL, ALLEN E, AUNG K, BEYTH R ET AL. Evidence-based risk communication: A systematic review. *Ann Intern Med* 2014, 161:270–280
5. CROWSON CS, THERNEAU TM, MATTESON EL, GABRIEL SE. Primer: Demystifying risk – understanding and communicating medical risks. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007, 3:181–187
6. BARRATT A, WYER P, HATALA R, MCGINN T, DANS AL, KEITZ S ET AL. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004, 171:353–358
7. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. *Μεθοδολογία της έρευνας στις επιστήμες υγείας*. Εκδόσεις Κριτική, Αθήνα, 2017
8. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Μέτρα συχνότητας στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2014, 31:735–747
9. AKOBENG AK. Understanding measures of treatment effect in clinical trials. *Arch Dis Child* 2005, 90:54–56
10. RANGANATHAN P, PRAMESH CS, AGGARWAL R. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspect Clin Res* 2016, 7:51–53
11. REPLOGLE WH, JOHNSON WD. Interpretation of absolute measures of disease risk in comparative research. *Fam Med* 2007, 39:432–435
12. SHAW RY. Absolute risk reduction a must. *CMAJ* 2011, 183:1517–1518
13. HANCOCK M, KENT P. Interpretation of dichotomous outcomes: Risk, odds, risk ratios, odds ratios and number needed to treat. *J Physiother* 2016, 62:172–174
14. SEDGWICK P. Measuring the benefit of treatment: Number needed to treat. *Br Med J* 2015, 350:h2206
15. MOORE A. Number needed to treat – just one of the cards in the pack. *J Pain* 2015, 16:124–125

*Corresponding author:*

P. Galanis, 67 Mikras Asias street, 115 27 Athens, Greece  
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr

.....