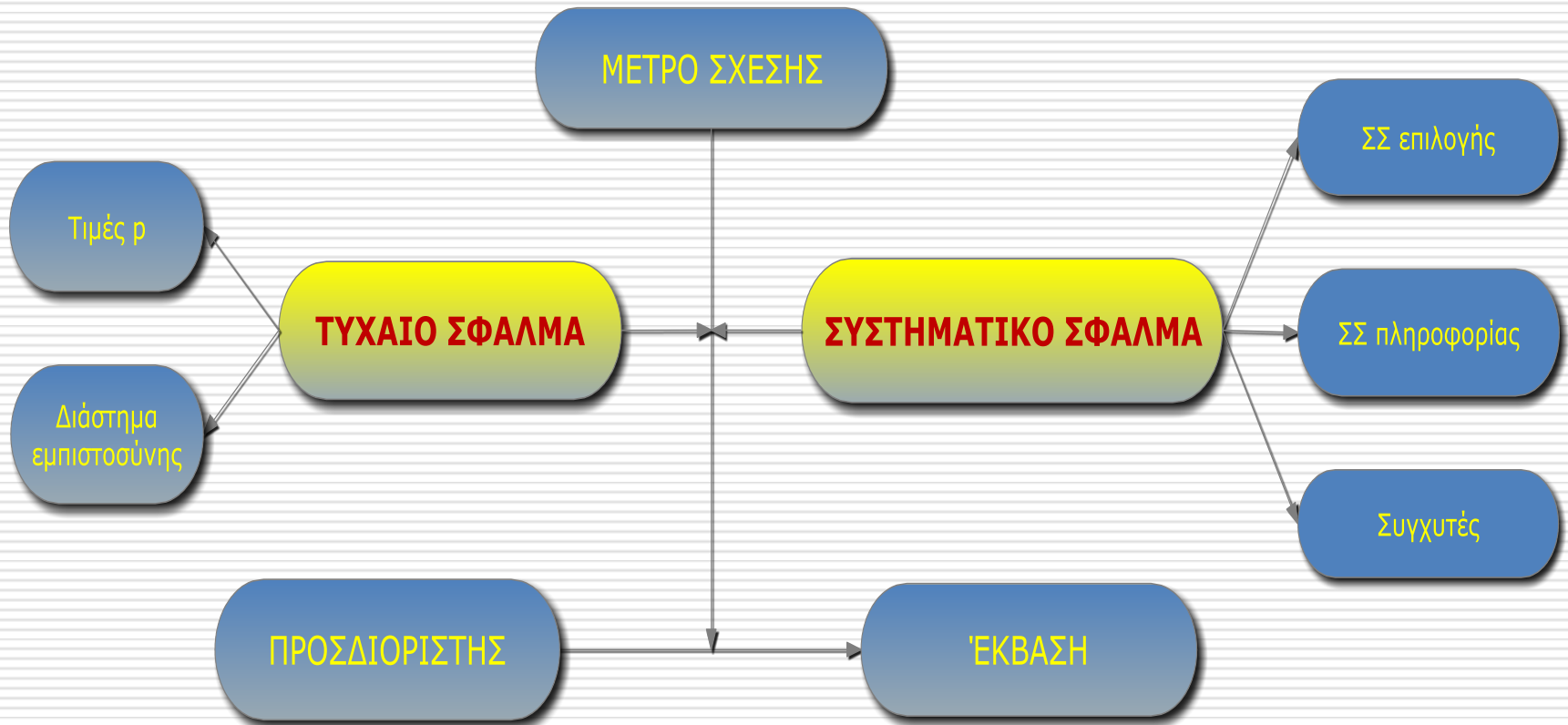

Αιτιακές σχέσεις

Πέτρος Γαλάνης, MPH, PhD, Αναπληρωτής Καθηγητής,
Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ



Ο μεγάλος δρόμος για την εύρεση αιτιακών σχέσεων είναι γεμάτος σφάλματα...

Αιτιακή σχέση

Τυχαίο σφάλμα

Συγχυτές

Συστηματικό σφάλμα επιλογής

Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας

Σφάλμα δημοσίευσης

**Σφάλμα εφαρμογής των ευρημάτων
στην καθημερινή κλινική πράξη**

**Συστηματικό
σφάλμα**

Αιτιακές σχέσεις

- Στην αιτιογνωστική έρευνα, όπου διερευνώνται οι προσδιοριστές της εμφάνισης των νοσημάτων, είναι ανήθικη η πραγματοποίηση πειραματικών μελετών
 - Για τον λόγο αυτόν, είναι πρακτικά αδύνατον να μηδενιστεί το σφάλμα και να αναδειχθεί η ενδεικτική κατηγορία ενός προσδιοριστή ως αιτία εμφάνισης ενός νοσήματος
 - Οι περιπτώσεις αιτιακών σχέσεων στην αιτιογνωστική έρευνα είναι εξαιρετικά περιορισμένες με πιο χαρακτηριστική την σχέση μεταξύ ιών και λοιμωδών νοσημάτων
-

Αιτιακές σχέσεις

- Στην αιτιογνωστική έρευνα, οι σχέσεις μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων είναι σχεδόν πάντα πιθανολογικές και σπανίως είναι αιτιολογικές
 - Μια πιθανολογική σχέση μετατρέπεται σε αιτιακή μόνο όταν μηδενιστεί το σφάλμα στη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης
-

Αιτιακές σχέσεις

- Τα αποτελέσματα μιας μελέτης όσο καλά σχεδιασμένη και εκτελεσμένη και εάν είναι, δεν προσφέρουν τίποτε περισσότερο από ότι προσφέρει ένας χορωδός σε μια χορωδία 1000 ατόμων
 - Olli Miettinen, Επιδημιολόγος, 1995
-

Αιτιακές σχέσεις

- Απαιτείται ένας μεγάλος αριθμός μελετών με όσο το δυνατόν μικρότερο σφάλμα και η ύπαρξη ισχυρής σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης, έτσι ώστε μια πιθανολογική σχέση να μετατραπεί σε αιτιακή
-

ΕΠΑΡΚΗΣ ΑΙΤΙΑ

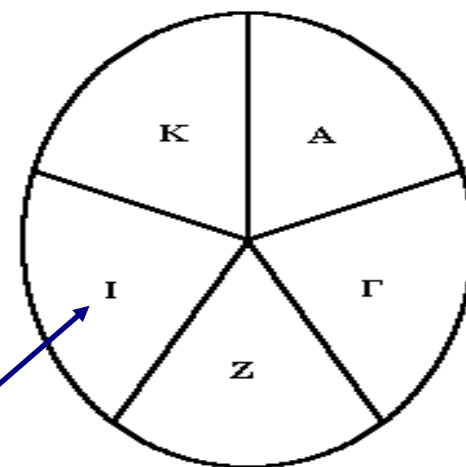
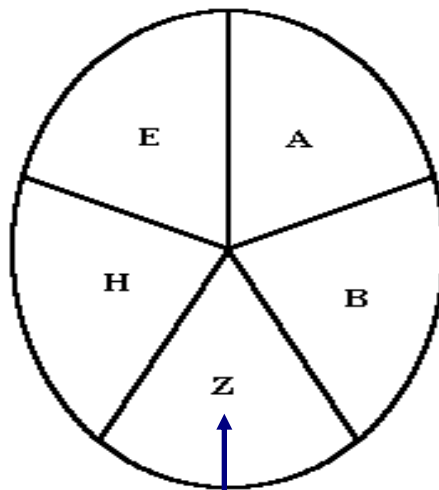
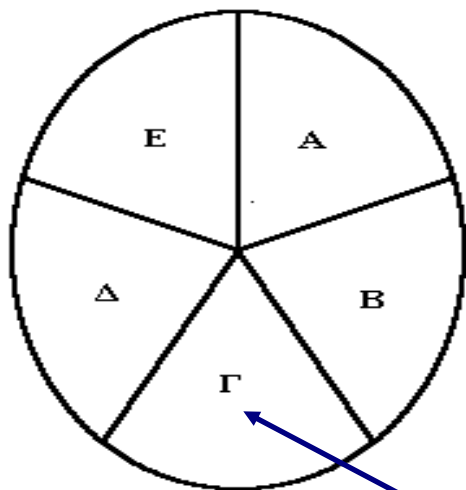
ΕΠΑΡΚΗΣ ΑΙΤΙΑ

ΕΠΑΡΚΗΣ ΑΙΤΙΑ

I

II

III



Αιτία σύμφωνα με την INUS συνθήκη

Αιτίες μιας πάθησης

- Επαρκής αιτία: Είναι μια αιτία που αναπόφευκτα προκαλεί (μόνη της) το αποτέλεσμα. Απλές, μοναδικές αιτίες παθήσεων σπάνια είναι επαρκείς αιτίες. Για παράδειγμα, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης δεν οδηγεί αναγκαία σε φυματίωση
 - Αναγκαία αιτία: Μια αιτία που είναι ένα στοιχείο σε όλες τις επαρκείς αιτίες είναι μια αναγκαία αιτία. Αναγκαία αιτία μιας πάθησης είναι η αιτία που πρέπει οπωσδήποτε να είναι παρούσα για να καταστεί ικανή η επέλευση της πάθησης. Για παράδειγμα, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι αναγκαία αιτία της φυματίωσης
-

Συνιστώσα αιτία

- Είναι μη επαρκής αλλά αναγκαία προϋπόθεση για να συμβεί η πάθηση στον συγκεκριμένο τόπο και χρόνο, εφόσον εκπληρώνονται και ορισμένες άλλες συνθήκες που είναι οι υπόλοιπες συνιστώσες αιτίες του αιτιολογικού μηχανισμού
 - Δεν είναι ένας πλήρης αιτιολογικός μηχανισμός (δεν είναι δηλαδή επαρκής αιτία), αλλά μόνο ένα από τα στοιχεία του
-

Αιτίες μιας πάθησης

- Για την πρόκληση μιας πάθησης μας ενδιαφέρει η **επαρκής αιτία**
 - Η ύπαρξη μιας επαρκούς αιτίας οδηγεί οπωσδήποτε στην εμφάνιση της πάθησης
 - Για την πρόληψη μιας πάθησης μας ενδιαφέρει η **αναγκαία αιτία**
 - Η απομάκρυνση της αναγκαίας αιτίας από έναν πληθυσμό προλαμβάνει την εμφάνιση της πάθησης
-

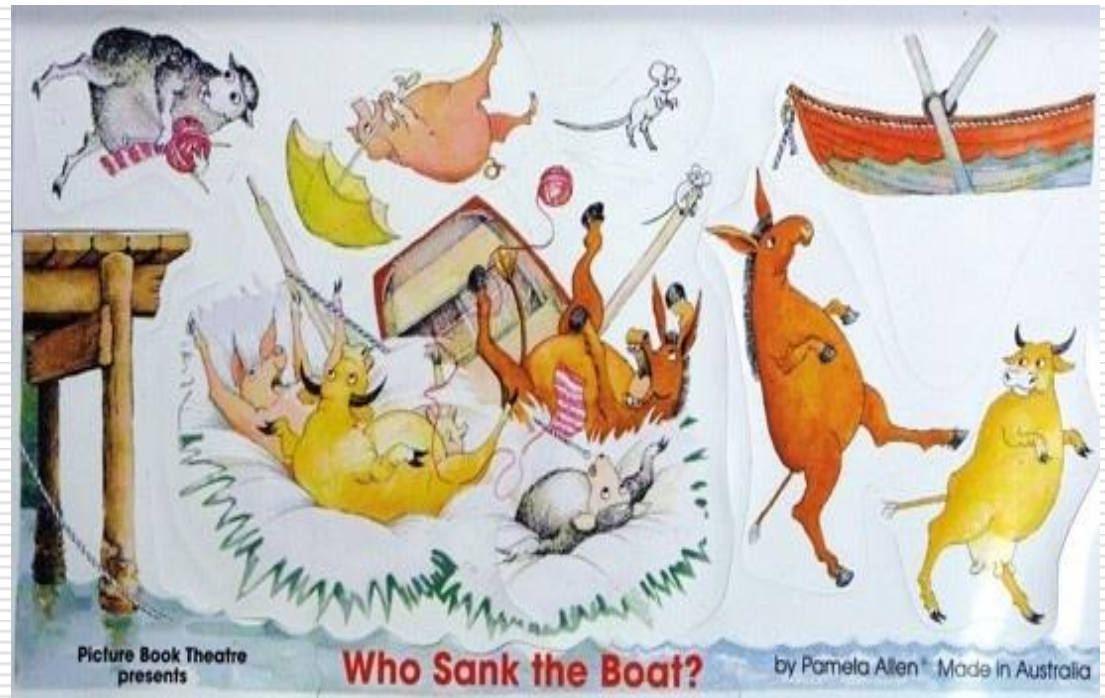
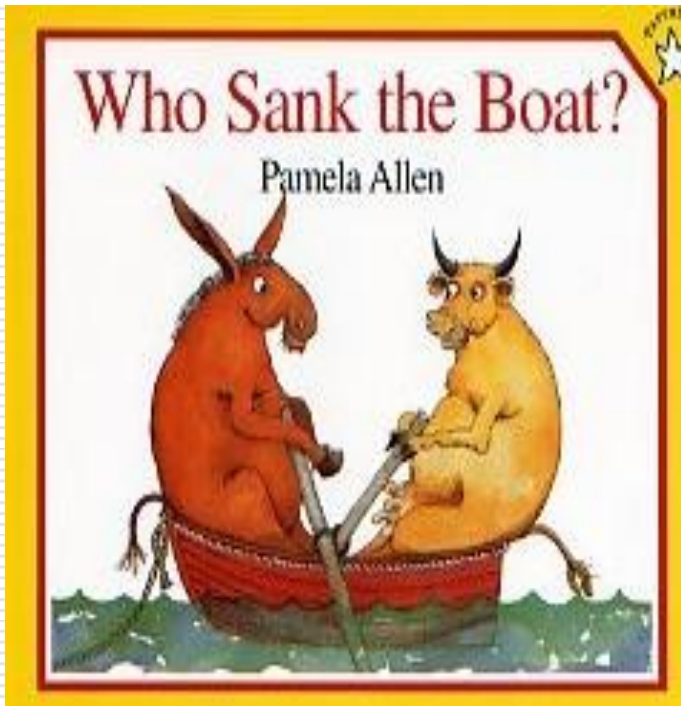
Αιτία INUS συνθήκη

- Αιτία είναι η ενδεικτική κατηγορία ενός προσδιοριστή που αποτελεί
 1. Μη επαρκές (*Insufficient*), αλλά
 2. Αναγκαίο τμήμα (*Necessary*)
 3. Ενός μη αναγκαίου (*Unnecessary*), αλλά
 4. Επαρκούς (*Sufficient*) αιτιολογικού μηχανισμού
-

Συνιστώσα αιτία

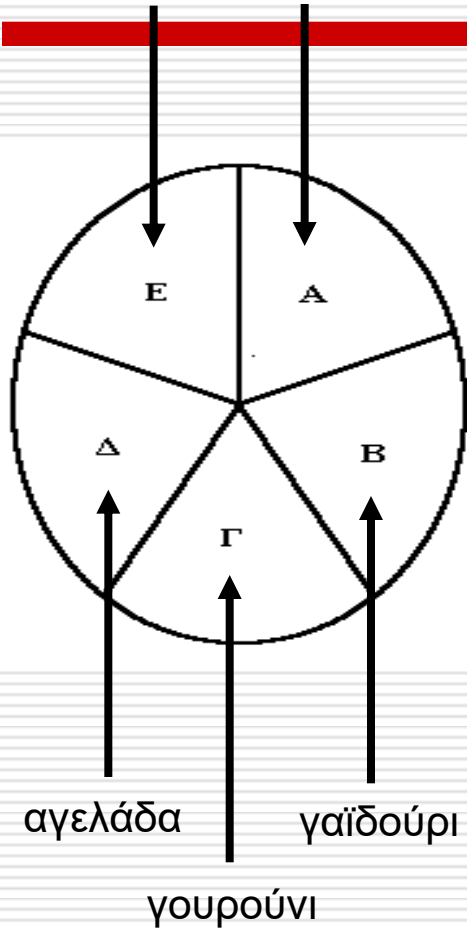
- Επισημαίνεται πως η εξουδετέρωση των σφαλμάτων σε μια μελέτη επιτρέπει την ανάδειξη της ενδεικτικής κατηγορίας ενός προσδιοριστή σε συνιστώσα αιτία
 - Έτσι, η κατανάλωση τσιγάρων και όχι η καπνιστική συνήθεια αποτελεί συνιστώσα αιτία του καρκίνου του πνεύμονα, εφόσον βεβαίως έχουν εξουδετερωθεί τα σφάλματα
-

Ποιος βούλιαξε τη βάρκα; (ποια είναι η αιτία της έκβασης;)



Pamela Allen. Who Sank the Boat. 1996, New York

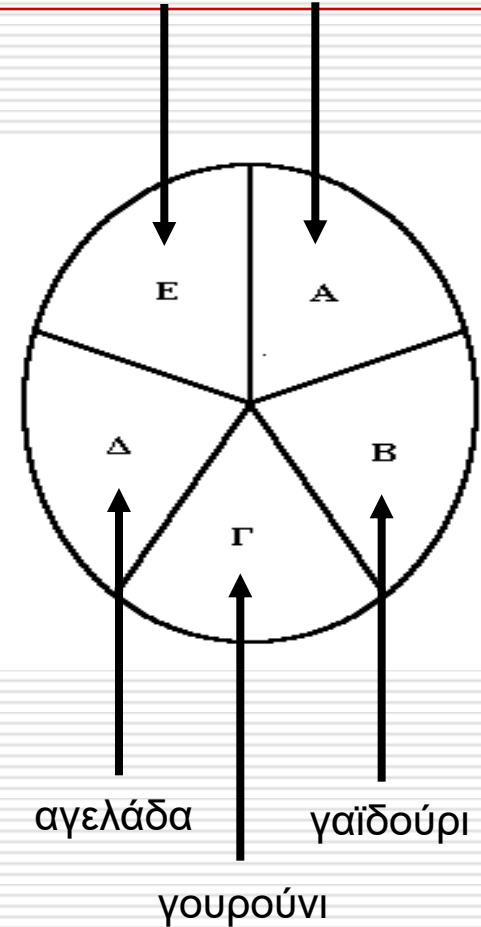
ποντίκι πρόβατο



Το ποντίκι μπήκε
τελευταίο στη
βάρκα. Εάν δεν
έμπαινε το ποντίκι,
θα βυθίζονταν η
βάρκα;;;

Ίσως θα
βυθίζονταν μέσω
μιας άλλης
επαρκούς αιτίας,
που δεν θα
περιλάμβανε το
ποντίκι ως
συνιστώσα αιτία

δυνατό
κύμα πρόβατο



Κριτήρια αιτιότητας

- ❑ Τα πλέον διαδεδομένα διατυπώθηκαν το 1965 από τον Sir Bradford Hill στην προεδρική του διάλεξη στο Τμήμα Επαγγελματικής Ιατρικής της Βασιλικής Εταιρείας Ιατρικής στο Λονδίνο
 - ❑ Είναι χαρακτηριστικό ότι ο Hill δεν χρησιμοποίησε τον όρο «κριτήρια» (criteria) αλλά τον όρο «πρότυπα» (standards), πιθανότατα γιατί θεωρούσε ότι δεν ήταν απόλυτα δεσμευτικά κριτήρια
 - ❑ Τα κριτήρια αυτά είναι παρόμοια με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Υπουργείου Υγείας των ΗΠΑ για τη σχέση μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα
-

Κριτήρια αιτιότητας

1. Χρονική σχέση
 2. Ισχύς της σχέσης
 3. Σχέση δόσης-απόκρισης
 4. Επανάληψη των ευρημάτων
 5. Συμφωνία με βιολογικά ευρήματα
 6. Εναλλακτικές εξηγήσεις
 7. Διακοπή της έκθεσης
-

Κριτήρια αιτιότητας

- ❑ Η ύπαρξη τους ενισχύει την πιθανότητα αιτιακής σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης
 - ❑ Η απουσία ενός ή περισσότερων κριτηρίων δεν σημαίνει απαραίτητα και την απουσία αιτιακής σχέσης, καθώς δεν υπάρχει πάντοτε διαθέσιμη η απαιτούμενη γνώση για να εκτιμηθούν όλα τα κριτήρια
 - ❑ Πρόκειται για ενδεικτικά και επικουρικά κριτήρια και όχι δεσμευτικά, καθώς κανένα δεν μπορεί μόνο του να οδηγήσει σε αδιαμφισβήτητη αιτιακή σχέση
-

Κριτήρια αιτιότητας

- ❑ Τα κριτήρια αιτιότητας έχουν δεχθεί έντονη και έγκυρη κριτική και πρέπει να χρησιμοποιούνται επικουρικά και όχι για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό των αιτιακών σχέσεων
 - ❑ Ο ίδιος ο Hill συνέβαλε προς την κατεύθυνση αυτή, καθώς: «Κανένα από τα κριτήρια αιτιότητας μου δεν μπορεί να δώσει μια αδιαμφισβήτητη απάντηση υπέρ ή κατά μιας αιτιακής σχέσης και κανένα δεν μπορεί να θεωρηθεί ως εκ των ων ουκ άνευ»
-

Χρονική σχέση

- ❑ Ο προσδιοριστής πρέπει να προηγείται χρονικά της έκβασης
 - ❑ Εξασφαλίζεται ευκολότερα στις μελέτες κοόρτης σε σχέση με τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και είναι αδύνατον να εξασφαλιστεί στις συγχρονικές μελέτες
 - ❑ Είναι το ισχυρότερο και σαφέστερο κριτήριο, που πρέπει να ισχύει πάντοτε
 - ❑ Ο χρόνος επαγωγής είναι καθοριστικός. Π.χ. στη σχέση μεταξύ αμιάντου και καρκίνου του πνεύμονα, ο χρόνος επαγωγής είναι 15-20 έτη οπότε η εμφάνιση μιας περίπτωσης καρκίνου έπειτα από 3 έτη έκθεσης δεν μπορεί να αποδοθεί στον αμιάντο
-

Ισχύς της σχέσης

- ❑ Καθορίζεται από τον λόγο των μέτρων συχνότητας ή το odds ratio
 - ❑ Όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος, τόσο πιθανότερη είναι η αιτιακή σχέση
 - ❑ Μια συνιστώσα αιτία είναι ισχυρή όταν προκαλεί μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων ενός νοσήματος, ενώ μια συνιστώσα αιτία είναι ασθενής όταν προκαλεί μικρό ποσοστό των περιπτώσεων ενός νοσήματος
-

Ισχύς της σχέσης

- Για παράδειγμα, το κάπνισμα θεωρείται ότι ασκεί ισχυρή επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, καθώς το odds ratio ισούται με 10
 - Επιπλέον, το κάπνισμα θεωρείται ότι ασκεί ασθενή επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς το odds ratio ισούται με 2
-

Ισχύς της σχέσης

- ❑ Η ισχύς μιας συνιστώσας αιτίας εξαρτάται και από τη συχνότητα εμφάνισης των άλλων συνιστωσών αιτιών
 - ❑ Για παράδειγμα, το κάπνισμα θεωρείται μια ισχυρή συνιστώσα αιτία του καρκίνου του πνεύμονα επειδή σχετίζεται με μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων, ενώ αντίθετα η έκθεση στο ραδόνιο θεωρείται μια ασθενέστερη συνιστώσα αιτία του καρκίνου του πνεύμονα επειδή σχετίζεται με πολύ μικρότερο ποσοστό περιπτώσεων
-

Ισχύς της σχέσης

- Εάν μειωθεί ο αριθμός των καπνιστών, τότε αναμένεται να μειωθεί και το ποσοστό περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα που οφείλεται στο κάπνισμα. Στην περίπτωση αυτή, μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα θα οφείλεται πλέον στην έκθεση στο ραδόνιο
 - Έτσι, μειώνοντας το κάπνισμα, φαίνεται να ενισχύεται η αιτιακή επίδραση του ραδόνιου
-

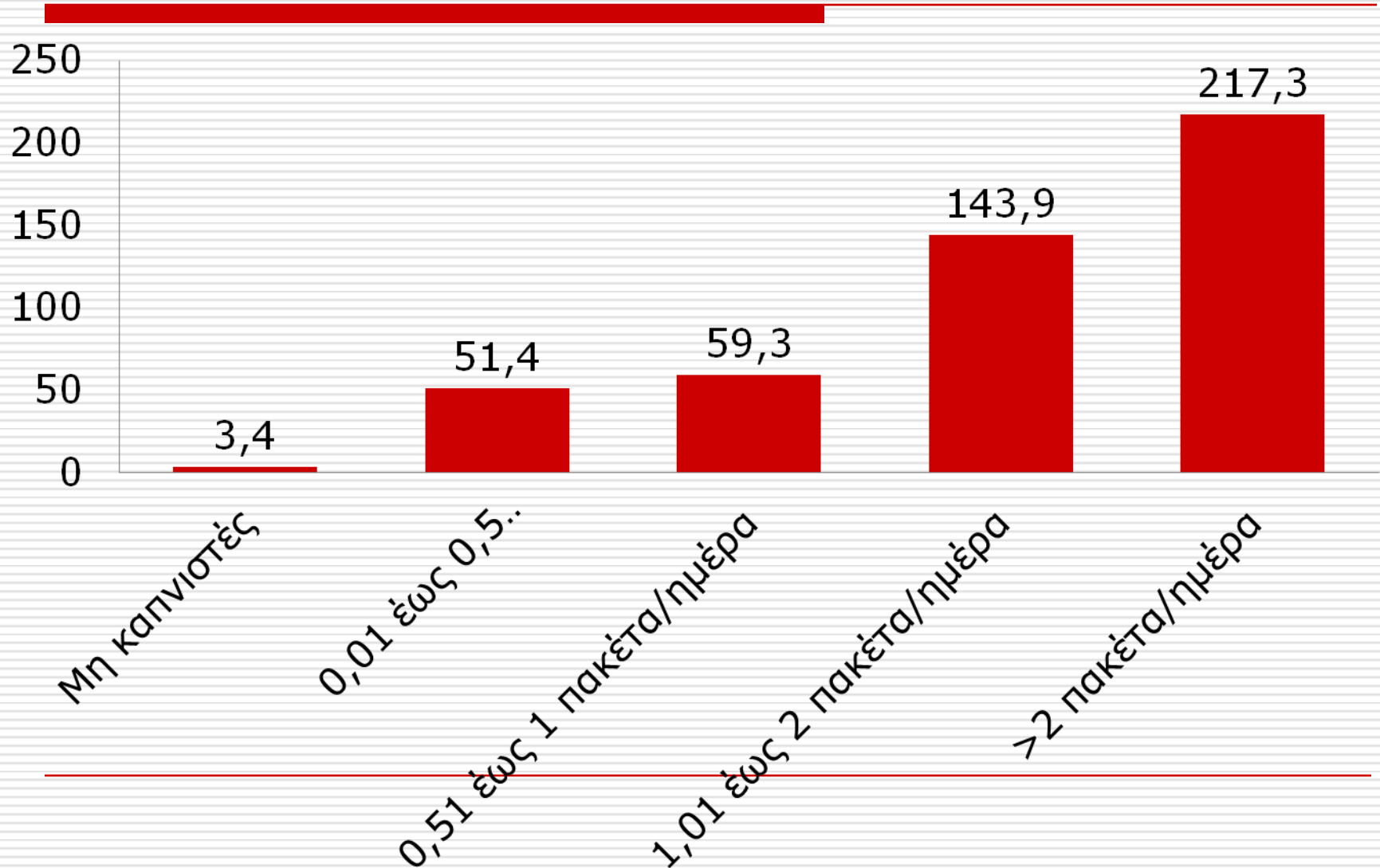
Ισχύς της σχέσης

- Επομένως, το ποσοστό των περιπτώσεων ενός νοσήματος που προκαλεί μια συνιστώσα αιτία μεταβάλλεται τόσο από πληθυσμό σε πληθυσμό όσο και με την πάροδο του χρόνου, καθώς μεταβάλλεται η κατανομή των άλλων συνιστωσών αιτιών
-

Σχέση δόσης-απόκρισης

- ❑ Η αυξημένη έκθεση πρέπει να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της έκβασης
 - ❑ Σημειώνεται ότι η απουσία σχέσης δόσης-απόκρισης δεν αποκλείει την αιτιακή σχέση. Π.χ. ενδεχομένως να υπάρχει κάποιο διαχωριστικό όριο κάτω από το οποίο δεν εμφανίζεται η έκβαση και πάνω από το οποίο εμφανίζεται η έκβαση
-

Θνησιμότητα καρκίνου του πνεύμονα ανά 100.000 έτη



Επανάληψη των ευρημάτων

- Όσες περισσότερες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες διεξαγωγής βρίσκουν σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης τόσο πιθανότερη είναι η αιτιακή σχέση
-

Συμφωνία με βιολογικά ευρήματα

- ❑ Η αιτιολογία του νοσήματος δεν πρέπει να διαφωνεί με ότι είναι γνωστό για τη φυσική ιστορία και τη βιολογία του νοσήματος
 - ❑ Εντούτοις, η συμφωνία των ευρημάτων των μελετών με τις βιολογικές γνώσεις δεν είναι πάντοτε εφικτή, καθώς οι μελέτες ενδέχεται να προηγούνται των βιολογικών γνώσεων
 - ❑ Επιπλέον, τα βιολογικά ευρήματα προέρχονται συνήθως από πειράματα σε ζώα. Στην περίπτωση αυτή, η γνώση είναι πολύ δύσκολο να επεκταθεί με ασφάλεια σε διαφορετικά περιβάλλοντα και κυρίως στους ανθρώπους
-

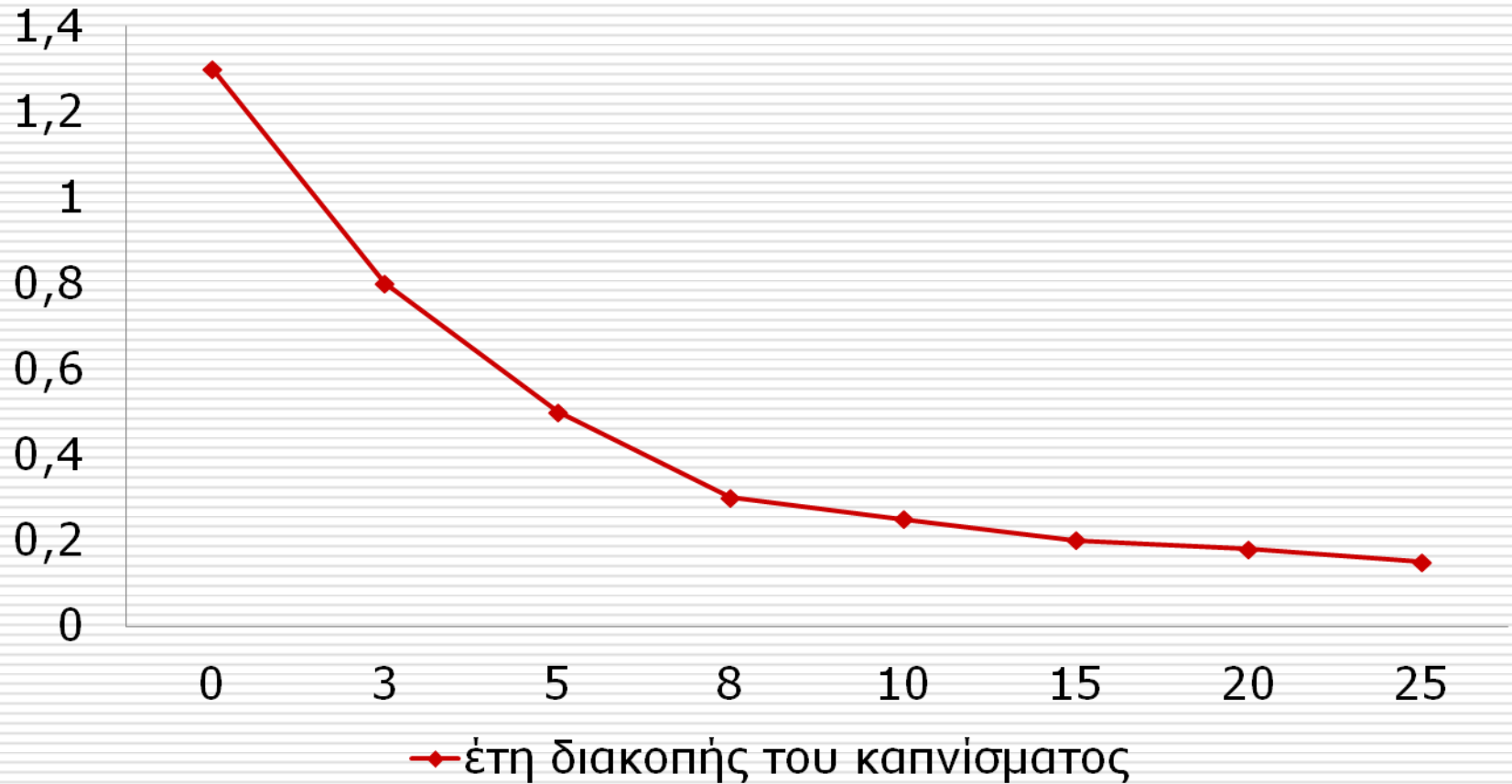
Εναλλακτικές εξηγήσεις

- Εάν η σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης δεν μπορεί να εξηγηθεί με άλλους τρόπους (π.χ. συστηματικό σφάλμα), τότε αυξάνεται η πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιακή
-

Διακοπή της έκθεσης

- Εάν υπάρχει αιτιακή σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης, τότε η εξάλειψη του προσδιοριστή θα οδηγήσει σε εξάλειψη ή έστω σε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης της έκβασης
-

Θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα ανά 1000 έτη



Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών

- ❑ Η αυξημένη κατανάλωση τσιγάρων σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα
 - ❑ Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη για τη σχέση μεταξύ της χρήσης κινητών τηλεφώνων και της συχνότητας εμφάνισης όγκων του εγκεφάλου
 - ❑ Η μειωμένη συχνότητα κατανάλωσης οινοπνεύματος και η διατήρηση του βάρους σε φυσιολογικά πλαίσια μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
-

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών

- ❑ Τα αντιοξειδωτικά (β-καροτίνη, σελήνιο και βιταμίνες A, C και E) που υπάρχουν στα καρότα, τα μπρόκολα, τις ντομάτες, τα σκούρα πράσινα λαχανικά, τα ψάρια, τα πορτοκάλια κ.ά. δεν μειώνουν τη θνησιμότητα. Μάλιστα, η αυξημένη λήψη β-καροτίνης και βιταμίνης E σχετίζονται με μικρή αύξηση της θνησιμότητας
 - ❑ Η αυξημένη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με β-καροτίνη δεν μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και των καρδιαγγειακών παθήσεων
 - ❑ Ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος στα επόμενα 10 έτη για έναν άντρα καπνιστή 50 ετών, με συνολική χοληστερόλη 250 mg/dl, HDL χοληστερόλη 39 mg/dl, συστολική αρτηριακή πίεση 145 mmHg που δεν λαμβάνει αντιϋπερτασική θεραπεία, είναι 23%. Ο κίνδυνος για μια γυναίκα με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά είναι 10%
-

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών

- Η πραγματοποίηση του κυτταρολογικού ελέγχου κατά Παπανικολάου στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες
 - Η αυξημένη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνη C δεν μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του κοινού κρυολογήματος, αλλά μειώνει τη χρονική διάρκεια και τη βαρύτητα του κρυολογήματος
 - Η πραγματοποίηση μαστογραφίας στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες
-

Ισχυρή ένδειξη

- ❑ Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (τεστ Παπανικολάου) για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μειώνει τη θνησιμότητα
 - ❑ Η αυξημένη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με β-καροτίνη δεν μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και των καρδιαγγειακών παθήσεων
 - ❑ Αύξηση του φόρου στα οινοπνευματώδη ποτά σχετίζεται με μειωμένη κατανάλωση
-

Ισχυρή ένδειξη

- ❑ Φθορίωση του νερού
 - ❑ Προγράμματα αγωγής υγείας για την πρόληψη της παχυσαρκίας και του αυξημένου βάρους
 - ❑ Προγράμματα εμβολιασμού στα σχολεία
-

Μέτρια ένδειξη

- Προγράμματα αγωγής υγείας για την αύξηση της συχνότητας του μητρικού θηλασμού
-

Απουσία ένδειξης ή ασαφής ένδειξη

- Δεν συνίσταται ο προσυμπτωματικός έλεγχος για οστεοπόρωση σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες <60 ετών
 - Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη για το εάν πρέπει να πραγματοποιείται, προληπτικά, μαστογραφία σε γυναίκες 40-50 ετών. Η απόφαση λαμβάνεται με βάση το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, τη γενική κατάσταση της υγείας και τις προσωπικές αξίες των γυναικών
-

Task Force Preventive Services of USA

- Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών, διακρίνονται τρία επίπεδα βεβαιότητας αναφορικά με τη σχέση μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων:
 - Υψηλή βεβαιότητα
 - Μέτρια βεβαιότητα
 - Χαμηλή βεβαιότητα
-

Υψηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα των μελετών

- Τα διαθέσιμα αποτελέσματα προκύπτουν από καλά σχεδιασμένες μελέτες με μικρό σφάλμα σε αντιπροσωπευτικά δείγματα
 - Υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα τα διαθέσιμα αποτελέσματα να μεταβληθούν από τα αποτελέσματα μελλοντικών μελετών
-

Μέτρια βεβαιότητα για τα αποτελέσματα των μελετών

- ❑ Τα διαθέσιμα αποτελέσματα είναι επαρκή για τη διαπίστωση σχέσεων μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων, αλλά η εμπιστοσύνη στην εκτίμηση αυτή περιορίζεται από παράγοντες όπως:
 - Ο αριθμός των μελετών
 - Το σφάλμα των μελετών
 - Ο αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες
 - Η ασυμφωνία των ευρημάτων μεταξύ των μελετών
 - Η περιορισμένη γενίκευση των συμπερασμάτων
 - ❑ Υπάρχει πιθανότητα τα διαθέσιμα αποτελέσματα να μεταβληθούν από τα αποτελέσματα μελλοντικών μελετών
-

Χαμηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα των μελετών

- ❑ Τα διαθέσιμα αποτελέσματα είναι ανεπαρκή για τη διαπίστωση σχέσεων μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων εξαιτίας παραγόντων όπως:
 - Ο περιορισμένος αριθμός των μελετών
 - Το σημαντικό σφάλμα των μελετών
 - Ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες
 - Η σημαντική ασυμφωνία των ευρημάτων μεταξύ των μελετών
 - Η περιορισμένη γενίκευση των συμπερασμάτων
 - ❑ Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα διαθέσιμα αποτελέσματα να μεταβληθούν από τα αποτελέσματα μελλοντικών μελετών
-