

סגל יקר, העדכון הרצי"ב כולל אוסף של מסמכי יסוד, עבור חוקרים במרכז רפואי רבין. מסמכים אלו פורסמו בעבר, בפינת הסטטיסטיקאית, אשר מתעדכן אחת לחודש :
<http://homenew.clalit.org.il/sites/Hospitals/Rmc/Beilinson/Stat/Pages/Desktop800.aspx>

המסמכים הכלולים בעדכון זה הם :

תוכן עניינים

- 2..... איך בוחרים מדד תוצא למחקר?
- 3..... מה צריך להכין, בכדי לתכנן גודל מדגם?
- 4..... איך מכינים קובץ נתונים לניתוח סטטיסטי?
- 6..... הטיית "חיי נצח".....
- 7..... בדיקת איכות ההסכמה בין מדדים רציפים.....
- 9..... מחקרי מקרה-בקרה – מתי כדאי לבצע זיווג וממה צריך להיזהר?
- 11..... בעיות נפוצות במאגרי מידע (דוגמת קמליון).....
- 12..... מחקרי "זרוע אחת" (Single Arm).....

מומלץ להיפגש עם הסטטיסטיקאית, בשלבים הראשוניים של העבודה.

השיטה המועדפת לקביעת פגישה היא באמצעות הדוא"ל. נא לשלוח מספר אפשריות (יום+שעה) לפגישה, לדוא"ל tzippysh@clalit.org.il.

את הפגישה הראשונית, יש לקבוע, לפחות 3 חודשים לפני המועד האחרון של הגשת מאמר/פוסטר/עבודת מדעי היסוד. פגישות המשך צריך לקבוע לפחות שבועיים מראש.

אשמח מאד אם מנהלי המחלקות ידאגו להנגיש מסמך זה לכל סגל החוקרים.

בברכה.

ציפי שוחט, סטטיסטיקאית

איך בוחרים מדד תוצא למחקר?

שלב קריטי בתכנון מחקר, הוא בחירה נכונה של מדד התוצא (outcome measure). מדד זה צריך להיבחר, באופן שיתאים לבדיקת השערות המחקר. בחירה לא זהירה, עלולה להוביל להסקה לא נכונה.

דוגמא בולטת לבחירת מדד תוצא מוטעה, נמצא בתחום של מחקרי שרידות. כאשר מעוניינים לבדוק הצלחה של טיפול, צריך להשוות את השרידות של חולים מטופלים, מזמן התפרצות המחלה, לשרידות של חולים לא מטופלים. כאן נתקלים בקושי: זמן התפרצות המחלה אינו ידוע, מה שנמדד הוא זמן גילוי המחלה, שמתרחש בתאריך לא ידוע אחרי ההתפרצות. אי לכך, שיפור בגילוי מוקדם, גם ללא כל שיפור באיכות הטיפול, עלול להביא למצג שווא של שיפור בהשרדות. מסיבה זו יש חוקרים שממליצים למדוד השרדות, אך ורק מתאריך הלידה. ראו למשל:

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/tast.2010.08259>

דוגמא נוספת, היא בתחום של מדדי ביניים (surrogate measures). מדדים כאלו מקובלים בעיקר במחקרי סרטן, בהם זמן הצפוי עד תמותה ארוך יחסית. אי לכך משתמשים לפעמים במדדי ביניים, כמו תגובת הגידול לטיפול (CR, PR). הבעיה היא, שמדד הביניים, לא תמיד מנבא נכונה את המדד הסופי של תמותה. נושא מדדי הביניים, יזכה להתייחסות בפינה עתידית.

גם במחקרים, בהם מעוניינים להשוות מצב של חולים, לפני ואחרי טיפול, צריך להשקיע מחשבה בבחירת מדד התוצא:

- האם המדד המתאים מחושב, כהפרש בין מדידות אחרי לבין מדידות לפני?
- האם המדד מחושב, כיחס בין המדידה אחרי לבין המדידה לפני?
- האם מה שמעניין, הוא רק חזרת החולה לערכים תקינים, כאשר הערך המספרי עצמו אינו חשוב?
- אפשרויות אחרות?

נושא חשוב אחר להתייחסות: מדדים שמבוססים על שאלונים, כמו למשל: איכות חיים (QOL). כאן חובה להשתמש בשאלון מתוקף, שמתאים לשאלת המחקר ולאוכלוסייה הנחקרת. שימוש בשאלון לא מתוקף, יוביל לפגיעה קשה באיכות המחקר.

איך בוחרים מדד מתאים:

- השלב הראשון בבחירת מדד - הגדרה מדויקת וחד משמעית של מטרת המחקר.
- חובה גם לבצע סקר ספרות, כדי לגלות מהם המדדים הרפואיים המקובלים בתחום הנחקר.
- בספרות היום, המגמה היא לבחור מדדים מכווני חולה (patient centered). כמו למשל: התייחסות לאיכות החיים, במקום רק לאורך החיים.
- כמו כן, כדאי להיוועץ עם סטטיסטיקאי, כבר בשלבים הראשונים של תכנון המחקר. סטטיסטיקאי מיומן, יכול לסייע בדיוק מטרת המחקר ובהעלאת שאלות מכוונות, שיסייעו לחוקר לבחור את המדד הנכון.

מה צריך להכין, בכדי לתכנן גודל מדגם?

אחת הסוגיות בתכנון מחקר חדש היא: מה המספר המינימלי של נבדקים, שיש לדגום, כדי לענות על שאלת החוקר.

כדי לחשב גודל מדגם רצוי, יש להתייחס לשאלות רבות; ביניהן: משתנה המטרה, משתנה ההתערבות/השוואה, השערת המחקר, התפלגות המשתנים וכד'.

מכיוון שהנושא של קביעת גודל מדגם רצוי הוא סבוך, במסמך זה אדגים את סוג המידע הנדרש מהחוקר, לצורך קביעת גודל זה, בעזרת שלש דוגמאות אופייניות. יש לזכור כי כל מחקר הוא ייחודי וכדאי להתייעץ עם סטטיסטיקאי, כבר בשלב בתכנון הראשוני.

דוגמא ראשונה למידע הנדרש מהחוקר:

1. מטרת המחקר – לדעת איזה ניתוח באריאטרי עדיף, מתוך שתי אפשרויות.
2. משתנה המטרה (המשתנה שמגדיר את הצלחת הניתוח): $EWL = \text{Excess Weight Loss}$ כעבור שנה מהניתוח.
3. ממוצע וסטיית תקן צפויים, של EWL בשתי הקבוצות. לחילופין: ממוצע וסטיית תקן של EWL בקבוצה אחת, יחד עם השערה מספרית בסגנון: EWL בקבוצה השנייה תהיה גדולה לפחות ב-30% יחסית לקבוצה הראשונה.
4. הגוון (variation) של מחקר זה:
 - 4.1. מעוניינים להוכיח, ששני הניתוחים מובילים לתוצאות דומות. למשל: במצב, שאחד הניתוחים פשוט יותר לביצוע, או בעל פחות תופעות לוואי.
 - 4.2. במקרה זה צריך ממוצע וסטיית תקן של EWL באחד הניתוחים. כמו כן צריך לקבוע מה השוני המכסימלי בין שתי הניתוחים, שלא יחשב להבדל קליני ביניהם. למשל: הניתוח השני יחשב טוב כמו הראשון, אם ההבדל בערך ה-EWL הוא עד 10%.
 - 4.3. יש לזכור, כי למחקרים שנועדו להוכיח שוויון, נדרשים מדגמים גדולים, בהשוואה למחקרים שנועדו להדגים יתרון.

דוגמא שנייה:

1. מטרת המחקר – השוואה בין שתי שיטות טיפול לסרטן.
2. משתנה המטרה: האם הנבדק הגיע ל CR (Complete Response).
3. אחוז CR צפוי תחת כל טיפול.

דוגמא שלישית:

1. מטרת המחקר – האם TSH בתחילת האשפוז מנבא תמותה.
2. לצורך תכנון המחקר, יש לחלק את ה-TSH לרמות: למשל: TSH תקין לעומת TSH לא תקין.
3. מהו הזמן החציוני הצפוי, מתחילת אשפוז עד מוות בשתי הקבוצות.
4. אם מדובר במחקר פרוספקטיבי: כמה זמן ייקח לגייס את החולים וכמה זמן יעבור מגיוס החולה האחרון עד לסגירת המחקר.

מטרת מסמך זה היא להדגים את תהליך תכנון גודל מדגם והוא לא מהווה חלופה לייעוץ פרטני.

איך מכינים קובץ נתונים לניתוח סטטיסטי?

אני מבצעת את הניתוחים הסטטיסטיים בתוכנת SAS. את הנתונים לניתוח, יש להגיש בקובץ אקסל, על פי הקווים המנחים, המפורטים מטה:

1. השורה הראשונה בקובץ, תכיל כותרות, באנגלית בלבד:

1. כל כותרת צריכה להתחיל באות.
2. הכותרת יכולה להכיל מספרים או " _ ", אך לא רווחים או סימנים מיוחדים (כמו: \$, %, " וכד').
3. אורך הכותרת לא יעלה על 15 תווים.
4. הכותרות צריכות להיות ייחודיות, כלומר כל טור בקובץ האקסל חייב לקבל כותרת שונה.

2. החל מהשורה השנייה יופיעו נתוני המחקר:

1. הטור הראשון יכיל קוד ייחודי, למשל מספר רץ או מספר זיהוי, שיזהה את שורת הנתונים.
2. על כל המידע להיות מקודד מספרית. מידע מילולי לא ינותח סטטיסטית.
3. נתונים דיכוטומיים (כן/לא), יש להקליד "1" עבור כן ו "0" עבור לא.
- כל תא ריק יקרא כערך חסר. אי לכך, נא להקליד את הערך "0" במקרה של חוסר קיום תופעה (למשל אין היסטוריה של סוכרת), ולא להשאיר את השדה ריק.
4. במקרה של ערכים לא ידועים/חסרים – נא להשאיר את התא ריק.
5. עבור מידע מקודד, נא לצרף פענוח, או כהערה מקושרת או בגיליון נפרד.
6. יש להקליד תאריכים לפי הפורמט הבא: DD/MM/YYYY (למשל 19/03/2017).
7. יש להקליד שעות לפי הפורמט הבא: HH:MM (למשל 08:50).
3. עדיף לכלול בקובץ רק מידע גולמי. חישובים שונים שנדרשים (כמו: חישוב ימי אשפוז ושרידות), יבוצעו בתוכנת SAS. באופן זה קל יותר לאתר טעויות אפשריות בחישובים ולתקנם.
4. נא לא לכלול שמות של מטופלים, מספרי טלפון, כתובות וכד', במידע שנמסר לניתוח סטטיסטי.

5. הקובץ לניתוח יכיל רק מידע פרטני. נא לא לכלול בו מידע מסכם (כמו ממוצעים של טורים).

6. ניתן להקליד את נתוני המחקר במספר גיליונות אקסל. במקרה זה, כל גיליון צריך לכלול

טורים/מזהים, שימשו לאיחוד המידע, לצורך ניתוח סטטיסטי.

הגשת נתוני מחקר בפורמט הנדרש, מקצרת את הזמן הנדרש לניתוחם.

הטיית "חיי נצח"

במחקרי שרידות, לפעמים מעוניינים לבדוק, את ההשפעה של שינוי בשגרת הטיפול, על אורך החיים. לדוגמא, החלפת סוג האנטיביוטיקה לחולי דלקת ראות קשה, שלא הגיבו לטיפול הראשוני; או הוספת טיפול אימונולוגי, לשגרת הטיפול של חולי סרטן.

במחקרים מסוג זה, תחילת המעקב הוא "זמן אבחון המחלה", או "זמן התחלת הטיפול במחלה", אך תחילת השינוי בשגרת הטיפול, מתרחשת לאחר תחילת המעקב.

טעות נפוצה בניתוחי שרידות כאלו, הוא לסווג את החולים, לפי שגרת הטיפול אותה מעוניינים לבדוק, בתאריך תחילת המעקב. לדוגמא: להתייחס לחולה, שנוסף לו טיפול אימונולוגי, כאל חולה מטופל אימונולוגית, מתחילת המעקב.

התייחסות מוטעית זו, גוררת הטיה מסוג "חיי נצח" (immortal time bias), מכיוון שהיא מעניקה יתרון הישרדותי מדומה, לחולים ששונתה להם שגרת הטיפול: החולים ששויכו לקבוצה של שינוי השגרה, היו חייבים לשרוד מספיק זמן, כדי לחוות את השינוי; כך שכל השורדים הקצרים, ישויכו בהכרח, לקבוצה שלא חוותה שינוי בטיפול.

השיטה הנכונה לטפל במחקרים מסוג זה, היא באמצעות time varying cox model. מודל כזה מתייחס לכל תקופת מעקב של הנבדק, לפי סטטוס הטיפול שלו, באותה תקופת מעקב.

כדי להתאים מודל כזה, יש להמציא את תאריכי שינוי שגרת הטיפול, בנוסף לתאריכי: תחילת מעקב, תמותה וסוף מעקב.

קריאה נוספת:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944116302544?via%3Dihub>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tri.13081>

בדיקת איכות ההסכמה בין מדדים רציפים

ביוני נפטר סטטיסטיקאי דגול, בשם דוגלאס אלטמן.

לפרופסור אלטמן תרומה מכרעת לפיתוח והנחלת השימוש הנכון בשיטות סטטיסטיות, במחקר הרפואי.

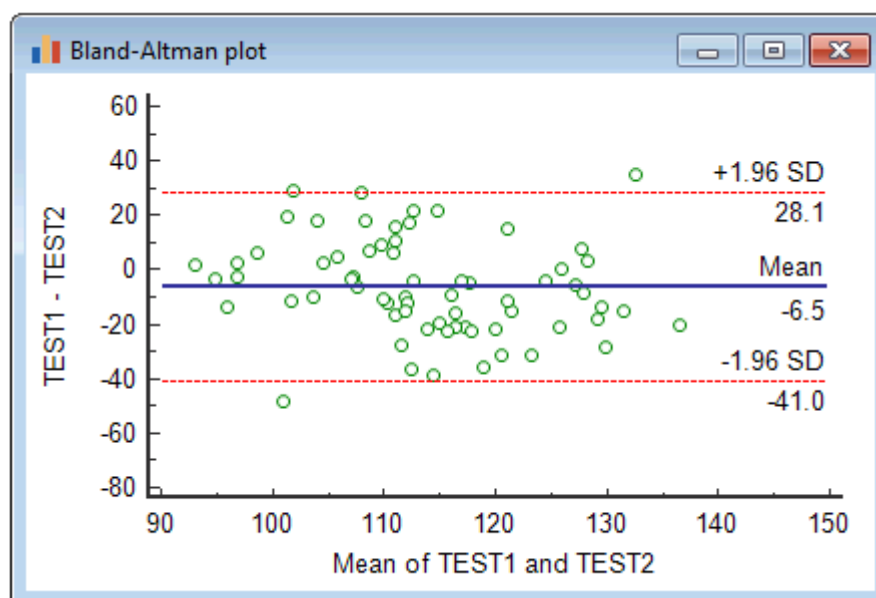
ראו כאן: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2588>

לכבודו, פנה זו תעסוק בשיטת בלנד-אלטמן, אותו פתח פרופ' אלטמן, יחד עם פרופ' מרטין בלנד.

שיטת בלנד-אלטמן נועדה, בכדי להשוות בין שתי שיטות מדידה, שאמורות למדוד את אותו המשתנה.

דוגמא עכשווית היא מצלמות המהירות בכבישים. בכדי להוכיח את הדיוק של מצלמות אלו, יש צורך לבדוק את התאמה בין הערך שנמדד במצלמה, לבין הערך שנמדד במכשיר מקובל משפטי (אקדח מדידה משטרתי). ההפרש בין מדדים אלו, צריך להיות קטן מערך שנקבע כסטייה מקסימלית מותרת; למשל סטייה של עד 1 קמ"ש.

בלנד-אלטמן פתחו שיטה גרפית, להערכת התאמה זו:



הגרף מציג:

1. ציר X - ממוצע של שתי המדידות.
2. ציר Y - ההפרש בין שתי המדידות
3. קו כחול – ממוצע ההפרשים בין המדידות
4. קווים אדומים - רווח הסמך של ההפרשים בין המדידות
5. כל נקודה ירוקה מייצגת את ממוצע המדידות ואת ההפרש ביניהן, בניסוי בודד.

אם יש התאמה טובה בין שיטות המדידה, הגרף צריך להדגים את התוצאות הבאות:

1. חוסר קשר בין גודל ההפרש בין המדידות, לגודל המדידות . אם אין קשר, הנקודות הירוקות צריכות להיראות כמו ענן (בלי מגמה).
2. ההפרש בין המדידות צריך להיות קטן:
 - 2.1. עד 5% מהנקודות הירוקות, יכולות להימצא מחוץ לקווים האדומים.
 - 2.2. הקווים האדומים צריכים להיות בתוך הגבולות של הסטייה המקסימלית המותרת.

גודל המדגם הנדרש, להשוואת שיטות המדידה, תלוי בסטייה המקסימלית המותרת, וכן בשונות בין המדידות.

פרופ' בלנד ממליץ על גודל מדגם מינימלי של 100, בכדי לבדוק התאמה זו. ראו כאן:

<https://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/sizemeth.htm>

מחקרי מקרה-בקרה – מתי כדאי לבצע זיווג וממה צריך להיזהר?

פינה זו דנה במחקרי מקרה-בקרה מזווגים (matched case control).

מחקר מקרה-בקרה הוא מחקר תצפיתי (observational), שמשווה את הנתונים ההיסטוריים, בין קבוצת נבדקים בעלי תכונה מסוימת (לדוגמה חולים בסרטן ראות), לבין קבוצת ביקורת של נבדקים חסרי התכונה.

בדרך כלל מבצעים מחקר מקרה-בקרה, במטרה לאתר גורמי סיכון להיווצרות בעיה רפואית, למשל התפרצות חריגה של שפעת. באמצעות השוואת חולי שפעת לקבוצה של נבדקים, שאינם חולים בשפעת, מנסים לאתר מה שונה בין קבוצת החולים לבין קבוצת הבריאים; כמו למשל: ביצוע חיסון מאצווה מסוימת, שלא כללה את הזן האחראי למחלה.

במחקרי מקרה-בקרה, כמו בכל מחקר תצפיתי, יש צורך להתמודד עם גורמי סיכון רבים, חלקם ידועים מראש, אך לא מעניינים במחקר הנדון, כמו למשל: מגדר וגיל.

אחת השיטות להתמודד עם גורמי סיכון אלו, היא לבצע מחקר מקרה-בקרה מזווג (matched). במחקר מזווג, עבור כל "מקרה", בוחרים "ביקורת", בעלת מאפייני רקע מזווגים דומים; למשל לגבר חולה סרטן בן 60, יזווגו גבר בריא בן 60. באמצעות הזיווג, מנטרלים את השפעת המשתנים המזווגים (לדוגמה - מגדר וגיל) במודל הסטטיסטי.

כאשר מבצעים מחקר מזווג, חובה לשים לב לנקודות הבאות:

1. יש לבצע מחקר מזווג, רק אם יש משתנה מסביר חשוד, אותו מעוניינים לבדוק, ומעוניינים לשלוט על גורמי רעש או ערפלנים (confounders) ידועים. למשל: אם מתכננים מחקר מקרה-בקרה להשפעה של עישון על סרטן, ורוצים לנטרל את ההשפעה של אתניות. במקרה זה, עבור כל חולה ממוצא אתני מסוים, יבחרו בריא מאותו מוצא; וכך יהיה ניתן להעריך את ההשפעה של עישון, נקי מהשפעת המוצא.
2. אם אין משתנה מסביר עיקרי חשוד, אסור לבצע זיווג. כמו-כן, לא ניתן לבנות מדד לסיכון (Scale), כמו למשל: הסיכון לקבל זיהום באשפוז, המבוסס על מספר פרמטרים של הנבדק, באמצעות מדגם מזווג.
3. לא ניתן לחשב יחס סיכון (Risk Ratio) ממחקר מזווג, מכיוון שהמדגם המזווג, אינו מייצג את האוכלוסייה.
4. כאשר מבצעים זיווג, יש להיזהר ממצב של "זיווג יתר" (overmatching):
 - 4.1. משתנה מזווג צריך להיות קשור גם למשתנה המוסבר (למשל סרטן ראות – כן/לא), גם למשתנה המסביר החשוד (למשל עישון), לא להיות חלק ממנגנון שקושר בין המשתנה המסביר לבין המשתנה המוסבר ולא להיות בעל מעמד זהה למשתנה המסביר. ביצוע זיווג על משתנים לא נכונים, יוביל למחקר מוטעה.
5. דוגמאות לזיווג מוטעה:

5.1. במחקר שמוצג פה: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169512>, משתנה

המטרה היה תחלואה בלוקמיה בקרב עובדי מפעל מסוים, והמשתנה החשוד היה חשיפה מצטברת לקרינה. במטרה להדגים את הסיכון בזיווג יתר, כותבי המאמר התאימו קבוצת ביקורת מזווגת, לפי שנות העבודה במפעל (קרי לכל עובד חולה בלוקמיה, התאימו עובד בריא בעל ותק דומה). במודל זה לא נמצא קשר בין החשיפה לקרינה לבין התחלואה. הסיבה לכך: החשיפה לקרינה, שווה בעיקרון לוותק במפעל. קרי, הזיווג בוצע על משתנה, בעל מעמד זהה, למשתנה החשוד.

5.2. דוגמה למשתנה, שהוא חלק מהמנגנון, הקושר בין המשתנה המסביר למוסבר, ניתן למצוא

פה: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CancerEpi->

[9.pdf](#). אם במחקר על גורמי הסיכון לסרטן כבד, יבצעו זיווג על מחלת כבד כרונית; לא יהיה ניתן להעריך נכונה את ההשפעה של צהבת B על סרטן כבד, מכיוון שצהבת B עלולה לגרום למחלת כבד כרונית, שבהמשך תתפתח לסרטן כבד.

5.3. במחקר הזה: https://brmc-tldnetdiscover-com.beilinson-ez.medlcp.tau.ac.il/resolver/full?sid=Entrez:PubMed&rft_id=pmid:27940061

בקשו לחקור את הסיבה להתפרצות זיהומים בקרב חולי דיאליזה. עבור כל מקרה, זיווג ביקורת של מטופל דיאליזה, באותה המרפאה ובאותו התאריך, שלא חלה. כותבי המאמר מציינים כי ביצוע זיווג ברמת המרפאה, מנעה מהם את היכולת לבדוק אם הבדלים בנוהלי עבודה בין המרפאות - כמו אופן שימוש חוזר במכשור רפואי - הם שגרמו להתפרצות הזיהום.

בעיות נפוצות במאגרי מידע (דוגמת קמליון)

מחקרים רבים מתבססים על מאגרי מידע מנהליים של בתי החולים. כאשר משתמשים במאגר מידע כזה, חייבים להיות ערים לכשלים אפשריים.

מאמר שפורסם ב-Spine בשנת 2004 מצא טעויות נכבדות בסיווג חולים אנמיים במאגר מידע:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202941>

ב-AHRQ מוצגת סקירה על השימוש במאגרי מידע מנהליים, בדגש על חוזקות וחולשות. המסר העיקרי של הסקירה הוא שצריך להבין את מהות המאגר ואת הסיבה לאיסוף הנתונים. פרטים אלו יקבעו את שלמות ומהימנות הנתונים השונים שנאספו. למשל, אם המאגר נאסף בעיקר בכדי לנהל תשלומים, יתכן כי מידע רפואי שאינו קשור לעלות, לא יאסף בצורה שלמה או אמינה.

<http://archive.ahrq.gov/data/safetynet/billings.htm>

ב-BMC פורסם מאמר במאי 2015 שהשווה את הזיהוי של אשפוז עקב שבץ בשני מאגרי מידע: מאגר השחרור של בתי החולים לעומת מאגר מידע ייעודי שנבנה לחולי שבץ. מאמר זה מצא התאמה לא טובה בין מאגרי מידע אלו וממליץ על נקיטת זהירות כאשר מבקשים להסתמך על מאגרי מידע מנהליים.

<http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-015-1244-y>

בשנות עבודתי מול מאגרי מידע ראיתי, בין השאר, את הכשלים הבאים:

- חוסר אחידות בסולמות מדידה, מדדים שמוקלדים במול ופעם בדצי-מול; פעם בגרם ופעם בקילוגרם.
- חוסר אחידות באופן הקלדת תאריכים: פעם לפי השיטה האמריקאית (חודש/יום) ופעם לפי האירופאית (יום/חודש).
- הקלדת תאריכי לידה פיקטיביים (בד"כ עם שנת לידה של 1900), כאשר חסר מידע (למשל לעובד זר), מה שמנפח את מספר בני היותר ממאה במאגר. חשוב בעיקר למחקרים על אוכלוסייה גריאטרית.
- חוסר התאמה בין תרופות שניטלות על בסיס קבוע (למשל אינסולין) לבין מחלות רקע (למשל סוכרת).
- ישנן מחלות, כמו למשל סוכרת ויל"ד, שההגדרות שלהן משתנות עם השנים. מצב זה יכול לגרום לכך שנבדקים במאגר מידע אורכי, שערכי המדדים שלהם לא השתנו, יסווגו פעם כתקינים ופעם כחולים. אם מסתמכים במחקרי אורך על הסיווג הדיכוטומי, במקום על הערכים הגולמיים, המסקנות עלולות להיות מוטעות.
- מעבר בין מעבדות עם נורמות שונות, ללא תיעוד או התייחסות מתאימה במאגר המידע.

לסיכום, מאגר מידע אכן מהווה כר פורה למחקרים; אך בבואנו להשתמש בו חייבים לברר: מי אסף את המידע, מה הייתה סיבת איסוף המידע ומה רמת האמינות של המשתנים אותן מבקשים לכלול במחקר.

מחקרי "זרוע אחת" (Single Arm)

פינה זו דנה במחקרים, שכוללים זרוע אחת בלבד – single arm study.

אחת מאבני היסוד של מחקר רפואי, היא קיומה של קבוצת ביקורת. קבוצת הביקורת כוללת נבדקים, שדומים בתכונותיהם לקבוצת המחקר, אך אינם מקבלים את הטיפול המחקרי. באמצעות השוואה בין התוצאות הנצפות בקבוצת הניסוי, לבין אלו בקבוצת הביקורת, ניתן לאמוד את הצלחת הטיפול.

למרות האמור לעיל, יש מצבים בהם מבצעים מחקר ללא קבוצת ביקורת (מחקרי זרוע אחת). במחקרים מעין אלו, משווים את מצב הנבדק, לפני ואחרי הטיפול, ללא השוואה לקבוצה חסרת טיפול.

מחקרים כאלה מבוצעים, בדרך כלל, באחד משני המצבים הבאים:

1. בשלבים הראשונים של המחקר, כאשר מחפשים סימן כלשהו ליעילות הטיפול. אם לא נצפה שינוי משמעותי לטובה במצבו של הנבדק, בניסוי של זרוע אחת; ניתן להניח שהטיפול אינו יעיל ולזנוח את המשך הפיתוח. אם, לעומת זאת, נצפה שינוי לטובה, ימשיכו לשלב הבא של המחקר, שיכלול ניסוי רנדומלי מבוקר, עם קבוצת ביקורת (RCT).
2. כאשר מדובר במחלה בה קשה לגייס כמות מספקת של חולים, שיאפשר ביצוע RCT. עקב הקושי בגיוס חולים למחקר, ניסוי זרוע אחת שכיחים עבור חולי סרטן, בעיקר בשלבים מתקדמים של המחלה.

כאשר מבצעים מחקרי זרוע אחת, יש לשים לב כי סיבות שונות, מלבד הטיפול המחקרי, יכולות להביא לשינוי במצב החולה, כמו למשל:

1. ריפוי עצמי, ספונטני.
2. טיפולים אחרים, שהחולה עובר ביוזמתו.
3. מהלך טבעי של המחלה. אנשים נוטים להצטרף לניסויים קליניים, כאשר מחלתם נמצאת בשיא. באופן טבעי, לאחר תקופת שיא, יכול להתרחש שיפור במצב החולה, ללא קשר לטיפול כלשהו. תופעה זו נקראת "חזרה אל הממוצע".

ביצוע ניסוי של זרוע אחת אינו רצוי. אם אין אפשרות לביצוע ניסוי מבוקר, חייבים לנקוט באמצעי הזהירות הבאים:

1. לבחור במחלה עם מהלך ידוע היטב, בו הסיכוי לריפוי עצמי נמוך ביותר.
2. לבחור בטיפול, בו לא צפוי אפקט פלצבו משמעותי.
3. להשתמש בקריטריונים אובייקטיביים, מדידים, לשיפוט תוצאת הטיפול.
4. להימנע ממצב, שחולים מקבלים טיפולים נוספים, מעבר לטיפול המחקרי, גם על דעת עצמם.
5. לגייס חולים למחקר, כשאין נמצאים בשיא המחלה, כדי להימנע ממצב של חזרה אל הממוצע.

קריאה נוספת בנושא:

[/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695861](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695861)

[/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059315](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059315)

מסונף לבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת ת"א

פתח-תקווה 49100, טל': 972 3 9377377 | www.rmc.org.il | Petah Tikva, 49100 Israel, Tel: 972 3 9377377