

VIII.

HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU, PŘÍSTUPY KLINICKÉ EPIDEMIOLOGIE

27 HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU, PŘÍSTUPY KLINICKÉ EPIDEMIOLOGIE

27.1 ÚVOD – VZTAH KLINICKÉ EPIDEMIOLOGIE K „MEDICÍNĚ ZALOŽENÉ NA DŮKAZU“

V posledních letech postupně přechází provádění medicínské praxe prakticky ve všech lékařských oborech od dřívějšího přístupu, který byl založen převážně na empirii ať už vlastní nebo spolupracovníku, případně uznávaných kapacit, na tak zvanou „**medicínu založenou na důkazu**“ (evidence based medicine).

Medicína založená na důkazu je definována jako vědomé, jasně formulované a kritické používání „nejlepšího (vědeckého) důkazu“, při rozhodování o péči u jednotlivých pacientů (diagnóza, léčba, prognóza, prevence apod.) nebo i populace (komunitní prevence).

Ve svém základu se opírá o následující 3 vzájemně integrované oblasti:

1. **nejlepší vědecký důkaz** – tento důkaz poskytují převážně výsledky epidemiologických studií, zaměřené na výše uvedené otázky
2. **zkušenosti a znalosti příslušného odborného pracovníka**
3. **pacientovi priority, preference, očekávání (obdobně priority populace)**

Klinická epidemiologie je tedy úzce spjata s první oblastí, kde přináší současný nejlepší vědecký důkaz v dané otázce. Aby mohl jakýkoliv lékař vyhledávat a používat tyto nejlepší vědecké důkazy, musí znát a rozumět základním principům klinické epidemiologie, od designu příslušné epidemiologické studie, přes její provedení až po vyjádření jejich závěrů a výsledků. Přirozeně se při interpretaci těchto výsledků musí zvažovat i možnosti alternativních vysvětlení jako je náhodná chyba, systematická chyba nebo působení zavádějících faktorů.

Medicína založená na důkazu je dnes rozpracována do jednotlivých lékařských oborů podle jejich specifického zaměření a je nedílnou součástí i oborů preventivních pod názvem „**preventivní medicína založená na důkazu**“ (evidence based preventive medicine).

27.2 ZÁKLADNÍ EPIDEMIOLOGICKÉ PRINCIPY

27.2.1 ZÁKLADNÍ POJMY

Základním principem klinické epidemiologie je vyvíjet a podporovat takové metody pozorování a interpretace, které vedou k validním závěrům. To je možno realizovat pouze

na základních vědeckých principech, které budou dále ve zkratce popsány a problematika v dalších kapitolách na ně navazuje.

Nejprve budou uvedeny některé základní pojmy, se kterými se čtenář bude opakovaně setkávat.

Populace – velká skupina lidí v určitém prostředí, která zahrnuje většinou osoby, které nejsou nijak vybírány. Může se jednat o všeobecnou populaci, populaci hospitalizovaných pacientů, nebo populaci pacientů s určitou nemocí a pod..

Vzorek – část populace, ze které je vybrán. Výzkum je obvykle dělán na vzorcích populace. Tím však vznikají dvě otázky:

- jsou výsledky výzkumu platné pro tento vybraný vzorek?
- jestliže ano, reprezentuje vzorek populaci?

Kdykoliv je při sledování problém studován pomocí pozorování osob, vznikají 4 možná vysvětlení pro výsledky pozorování:

1. pozorování je nesprávné pro náhodnou chybu (chance)
2. pozorování je nesprávné pro systematickou chybu (bias)
3. pozorování je nesprávné pro zavádějící (confounding) faktor
4. pozorování je správné (validní)

27.2.2 NÁHODNÁ CHYBA (CHANCE)

Pozorování je většinou prováděno na vzorku pacientů a nikoliv u všech, kteří mají určitou nemoc. Jednotlivá série pozorování, i když byl vzorek vybrán bez přítomnosti bias, může vykázat výsledky, které jsou mimo skutečné hodnoty, platné pro celek a to v důsledku t.zv. náhodné variability (random variation).

Jestliže by bylo provedeno několik sérií pozorování, bylo by zjištěno, že jejich výsledky se pohybují okolo skutečných hodnot, platných pro celek (skupinu všech pacientů).

Tato odchylka od skutečných hodnot u vzorku populace (pacientů) se nazývá náhodná variabilita (random variation).

Základním předpokladem je, aby závěry ze vzorku vyšetřovaných osob byly platné pro celou populaci. Zde může náhodná chyba ovlivnit výsledek díky náhodné variabilitě v různých vzorcích populace. Při vyšetřování více vzorků ze stejné populace, nebude proporce zjišťovaného znaku vždy stejná. Důležitou roli zde hraje **velikost vzorku!** Čím je vzorek menší, tím větší variabilitu můžeme očekávat.

Příklad:

Když hodíme mincí 100 x, nepadne na určitou stranu přesně v 50%. Provedeme-li několik sérií tohoto pokusu, budou se procenta v každé sérii poněkud lišit.

Stejně je tomu na příklad při posuzování účinku dvou způsobů léčby A a B. I když jsou ve skutečnosti oba způsoby stejně účinné a byly odstraněny všechny zdroje systematických chyb, při studiu na malém vzorku pacientů můžeme zjistit (díky náhodné chybě), že léčba A byla úspěšnější u většího množství pacientů než léčba B a nebo naopak.

Z toho vyplývá potřeba kvantifikovat, do jakého stupně mohla náhodná chyba ovlivnit zjištěnou variabilitu. To se děje pomocí t.zv. statistické významnosti „p“, která znamená pravděpodobnost, že pozorovaný výsledek je ovlivněn pouze náhodnou chybou.

Příklad:

Je-li $P = 0.05$ znamená to, že pravděpodobnost ovlivnění výsledku náhodnou chybou, tedy t.zv. pravděpodobnost omylu je pouze 5% (a to podle konvence v medicínském výzkumu je přijatelná hranice chyby, při které ještě výsledek považujeme za významný – signifikantní).

Problém v interpretaci hodnoty „p“ je v tom, že odráží jak rozsah rozdílu mezi srovnávanými skupinami (vzorky) populace, tak i velikost tohoto vzorku. Z toho vyplývá, že i malý rozdíl může být významný, je-li velikost vzorku dostatečná a naopak.

Náhodná chyby se může uplatnit ve všech fázích klinického pozorování – při výběru pacientů, při volbě skupin pro léčbu i při vyšetřování pacientů (viz kapitola 9).

Zatímco systematická chyba ovlivňuje výsledek oběma směry, náhodná chyba obvykle směrem nahoru od skutečných hodnot.

27.2.3 SYSTEMATICKÁ CHYBA (BIAS)

Bias je proces, který ovlivňuje výsledky tak, že se systematicky odchylují od skutečných hodnot. V praxi vzniká tehdy, jestliže výběr jedinců do skupin nebo získávání informací jsou prováděny odlišně pro skupinu sledovanou a skupinu kontrolní. V důsledku bias dochází potom k chybnému odhadu vztahu mezi rizikovým faktorem a vznikem nemoci.

Příklad:

Bylo zjištěno, že léčba A je lepší než léčba B. Ale:

- léčba A mohla být podávána zdravějším pacientům (chyba ve výběru pacientů do skupin = výběrový (selekční) bias
- léčba A mohla být nový, populární lék ve srovnání s léčbou B, kdy byl podáván lék starý. Potom pacient i lékař mohou mít tendenci věřit, že nový lék bude lépe působit než starý = observační (informační) bias a to v tomto případě jak na straně vyšetřujícího tak i na straně vyšetřovaného.

Při vyšetřování lidí, na rozdíl od laboratorních experimentů, může docházet k různým situacím, které pak narušují výsledek pokusu:

- někteří lidé odmítnou účast na pokusu
- někteří lidé v průběhu pokusu přestanou spolupracovat
- někteří lidé zvolí v průběhu pokusu jinou léčbu.

Také pocity lidí, jako bolest, uspokojení, výkonnost a pod. se hůře měří a objektivizují, než některé fyzikální jevy jako je na příklad krevní tlak nebo hladina minerálů v séru. Proto i v této oblasti mají lékaři tendenci věřit, že jejich léčba je úspěšná a tento apriorní postoj, který je sice důležitý v praktické medicíně, může při pozorování v rámci pokusu způsobovat náchylnost k bias.

Bias se obvykle rozděluje na dvě skupiny:

1. výběrový (selekční) bias – kdy dvě nebo více skupin, které chceme srovnávat jsou vybírány různým způsobem a liší se důležitými charakteristikami, které mohou ovlivnit výsledek pozorování.

Příklad:

Při zkoušení účinnosti chřipkové vakcíny v hutním závodě by vakcína byla podávána pracujícím v provozu a placebo administrativním pracovníkům.

2. observační (informační) bias – kdy vzniká systematická chyba buď na straně vyšetřujícího nebo na straně vyšetřovaného.

Příklad:

Ve studii o vlivu krevního tlaku na cerebrovaskulární nemoc by měření krevního tlaku v každé skupině prováděl jiný pracovník (chyba na straně vyšetřujícího).

Příklad:

Matky dětí, které se narodily poškozené si spíše vzpomenou a uvedou různá rizika, kterým byly vystaveny v těhotenství než matky, kterým se narodily děti zdravé (chyba na straně vyšetřovaného).

Do observačního bias patří také chyby při klasifikaci ať už expozice (rizikového faktoru) nebo následku (nemoci). Tento typ bias se objevuje do určité míry v každé studii.

Jestliže je tento typ bias nediferenční neboli náhodný, bude počet chybně klasifikovaných jedinců pravděpodobně zastoupen přibližně stejně ve všech skupinách. Tím se může zvýšit podobnost mezi skupinou exponovanou a neexponovanou a skutečný rozdíl mezi těmito skupinami může být snížen.

Jestliže je však tento bias diferenční, vede buď k podhodnocení nebo k nadhodnocení vztahu mezi expozicí a nemocí.

27.2.4 ZAVÁDĚJÍCÍ FAKTOR (CONFOUNDING)

Tento faktor je ve vztahu k expozici a nezávisle na expozici je rizikovým faktorem pro sledovanou nemoc. V takovém případě je pak možno pozorovaný vztah mezi expozicí a nemocí přisoudit úplně nebo částečně vlivu tohoto faktoru. Může ovlivnit výsledek oběma směry:

- vede k rozdílu tam, kde ve skutečnosti není
- smazává rozdíl, který ve skutečnosti existuje.

Příklad:

Ve studii o vztahu mezi zvýšenou pohybovou aktivitou a snížením rizika infarktu myokardu je věk zavádějícím faktorem. Osoby, které cvičí jsou jako skupina obvykle mladší než osoby, které necvičí. Mladší osoby, nezávisle na cvičení, mají nižší riziko vzniku infarktu myokardu než osoby starší. Takže osoby, které cvičí, mohou mít nižší riziko vzniku infarktu myokardu pouze v důsledku většího zastoupení mladších jedinců v této skupině (pokud nejsou skupiny vybrány tak, aby byly věkově naprosto vyrovnané).

Příklad:

Ve studii o vztahu mezi pohybovou aktivitou a vznikem koronární nemoci srdeční může výsledek studie prokázat nižší výskyt nemoci u osob s vyšší pohybovou aktivitou. Tento výsledek však může být ovlivněn kouřením jako zavádějícím faktorem. Osoby, které mají vyšší pohybovou aktivitu také obvykle méně kouří a kouření je známým rizikovým faktorem pro vznik koronární nemoci srdeční.

Vztah mezi náhodnou a systematickou chybou

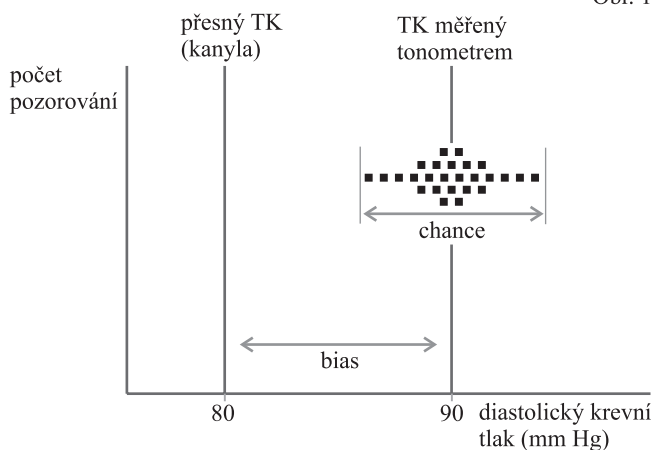
Tyto dvě chyby se vzájemně nevylučují a naopak v řadě studií mohou být obě dvě přítomné.

Příklad:

Při měření diastolického krevního tlaku u stejného pacienta (obr. 1) je možno zjistit přesný diastolický tlak intraarteriální kanylou, kde nám opakovaná měření udávají vždy stejnou hodnotu 80 mmHg. Tento způsob však není možný v rutinní praxi, kde měříme tlak tonometrem a tak při opakovaném měření naměříme jednak vždy hodnotu vyšší (systematická chyba – bias) a jednotlivé hodnoty budou mít určitý rozptyl od průměrné hodnoty 90 mmHg (náhodná chyba – chance).

Příčinou systematické chyby může být na příklad špatně kalibrovaný tonometr nebo chybně odečítání krevního tlaku lékařem. Příčinou náhodné chyby je náhodná variabilita při opakovaném měření

Vztah mezi náhodnou (chance) a systematickou (bias) chybou
Obr. 1



Validita

Klinické pozorování je validní, jestliže odpovídá skutečnému stavu pozorovaného jevu. Nemělo by být ovlivněno ani systematickou ani náhodnou chybou.

Existují dvě formy validity:

Interní validita

Je to stupeň pravdivosti údajů pro studované pacienty. Interní proto, že se týká pouze podmínek skupiny pacientů, kteří jsou pozorováni a ne ostatních.

Externí validita (zevšeobecnitelnost)

Je to stupeň pravdivosti údajů, platných i pro jiné sestavy (skupiny) pacientů než pouze pro skupinu, která se aktuálně vyšetřuje.

Validita odpovídá lékaři na otázku, zda jsou výsledky dosažené v nějaké studii platné také pro jeho pacienty. Podmínkou externí validity je srovnatelnost studované skupiny pacientů s ostatními pacienty.

V této souvislosti vzniká další typ bias, který je nazýván „sampling bias“ a který vzniká tehdy, jestliže jsou pozorování a výsledky, dosažené na vzorku populace, zevšeobecnňovány (generalizovány) na ostatní skupiny, nebo na celou populaci, které však nejsou stejné (srovnatelné).

Příklad:

Febrilní křeče se objevují často v dětství (u 2-4% všech dětí). Proto je důležitá otázka, zda se tyto křeče u dětí opakují. Jestliže ano, pak připadá v úvahu antikonvulzivní prevence, jestliže ne a takové křeče jsou obvykle jednorázová záležitost, pak je třeba ujistit rodiče, že je vše v pořádku.

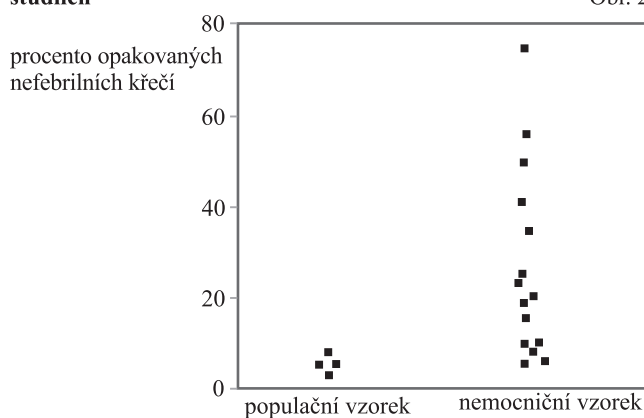
Na obr.2 je znázorněn výsledek studií, které sledovaly % výskytu nefebrilních křečů u dětí podle způsobu výběru dětí a to buď z populace (population-based) nebo které navštěvovaly nemocnici. Výsledky obou pozorování se významně liší a informace pro rodiče nemůže být podle výsledků těchto studií ani v jednom směru jednoznačná.

Příklad:

Byla provedena studie o léčbě hypertenze u válečných veteránů s vysokou validitou výsledků, které ukázaly, že snížení krevního tlaku vede ke snížení rizika úmrtí a ostatních závažných onemocnění.

Tato studie byla provedena u mužů. Někteří klinici byli ochotni akceptovat tyto výsledky i pro léčbu žen, ale většina ochotna nebyla, protože znala rozdíly ve frekvenci kardiovaskulárních onemocnění u obou pohlaví. Uvedená studie nemohla sama tento rozpor vyřešit a proto musely být provedeny obdobné studie u žen, které nakonec ukázaly stejné výsledky.

Sampling bias - opakování křečí v populačních a nemocničních studiích
Obr. 2



JAMA, 243, 1337 - 1340, 1980)

Příklad:

Byla provedena studie o léčbě hypertenze u válečných veteránů s vysokou validitou výsledků, které ukázaly, že snížení krevního tlaku vede ke snížení rizika úmrtí a ostatních závažných onemocnění.

Tato studie byla provedena u mužů. Někteří klinici byli ochotni akceptovat tyto výsledky i pro léčbu žen, ale většina ochotna nebyla, protože znala rozdíly ve frekvenci kardiovaskulárních onemocnění u obou pohlaví. Uvedená studie nemohla sama tento rozpor vyřešit a proto musely být provedeny obdobné studie u žen, které nakonec ukázaly stejné výsledky.

U jednotlivé studie je možno říci, že zevšeobecnění prakticky není nikdy možné, protože i nejlépe připravená studie, je vždy jen vzorkem ze širší populace. Proto studie prováděná na pacientech v nemocnici nemusí být platná pro všechny osoby v daném regionu, případně ve státě a dále.

Pro případné zevšeobecnění je nejlépe, když studie nezahrnuje neobvyklé populační skupiny a má dobrou interní validitu, protože sampling bias se nedá odstranit vzhledem k tomu, že vždy pracujeme se vzorkem populace.

Kromě toho může být v klinickém výzkumu dalším zdrojem sampling bias i skutečnost, že většina studií se provádí v nemocnicích a pacienti zde představují horší část ze spektra průběhu nemoci, která tak může být ve své závažnosti ve studii nadhodnocena.

Popis a srovnávání

Klinické studie mohou být buď pouze popisné, kdy se lékař ptá na příklad: „jaká část mladých žen s dysurií má bakteriální cystitidu?“

Častěji se však jedná o srovnávání: „je cystitída častější u žen s pyurií nebo bez pyurie?“

Při tomto typu studií se již hledá vztah mezi dvěma nebo více faktory, někdy i na úrovni – příčina a následek.

Jestliže srovnáváme, náhodná a systematická chyba mohou ovlivňovat výsledek. Proto otázka v obecné rovině obvykle zní:

je X ve vztahu k Y ?

- za předpokladu, že vše ostatní je stejné (systematická chyba)
- ve větší frekvenci než by se dalo očekávat pouze náhodně (náhodná chyba)

27.2.5 ROZHODOVACÍ PROCES

Hlavním úkolem klinické epidemiologie je zajištění kvalitních informací a jejich správná interpretace, protože mají rozhodující úlohu v každodenním rozhodovacím procesu každého lékaře.

Při každém setkání lékaře s pacientem se objevuje řada situací, které úzce souvisí s hlavními oblastmi klinické epidemiologie, tak jak budou dále popisovány. Tyto souvislosti jsou ilustrovány na příkladu pacienta s Ca plic: (tab.1)

Oblasti klinické epidemiologie v rozhodovacím procesu lékaře

Tab. 1

Situace	Průběh nemoci	Oblast klinické epidemiologie
	populace v riziku	
rizikové faktory: kouření věk	působení rizika	příčina a následek riziko primární prevence
začátek nemoci	změny v organismu (buněčná úroveň)	abnormalita frekvence
diagnóza	změny v organismu (zjevné)	diagnóza sekundární prevence
léčení		léčení prognóza
výsledek: uzdravení nemoc úmrť		frekvence

28 ABNORMALITA

28.1 NORMÁLNÍ NEBO ABNORMÁLNÍ?

Rozlišení normálního nálezu od abnormálního je starý lékařský problém. Je-li rozdíl velký (rozsáhlá hepatomegalie, elephantíáza a pod.) nejsou obvykle potíže s rozlišením. Daleko častěji však musí lékař posoudit mnohem jemnější rozdíly mezi normálním a abnormálním a tato schopnost je významnou částí lékařského umění.

Příklad:

- je mírně zvýšená hladina alkalické fosfatázy známkou jaterní nemoci, kostní nemoci, růstu u mladého jedince, nebo nemá prakticky žádný význam?

Rozhodnutí co je abnormální je nejtěžší u nemocných v ambulanci péči mimo nemocnici, kde se mísí každodenní stesky prakticky zdravých osob se začínajícími příznaky skutečně nemocných osob.

Příklad:

- rozlišení začínající apendicitidy od běžné neinfekční gastroenteritidy
- rozlišení lehké faryngitidy od počínající meningokokové invazivní infekce.

Rozlišení uvedených a jiných nemocí a stavů je v těchto podmínkách nejen velmi obtížné ale také velmi důležité s ohledem na rychlost a včasnost dalšího lékařského zásahu. V takovém případě je hlavním účelem rozlišení normálního a abnormálního vybrat ty situace, kde je potřeba další akce ze strany lékaře.

Aby lékař mohl úspěšně rozlišit normální nálezy od abnormálních, měl by se nejprve seznámit s principy měření biologických jevů.

28.2 KLINICKÉ MĚŘENÍ

Existují 3 hlavní škály, ve kterých se vyjadřuje měření biologických jevů:

- **nominální** – takové údaje, které lze rozřadit pouze do skupin bez jasněho pořadí (pohlaví, úmrtí, operace a pod.). řada těchto údajů má dichotomní charakter, tj., že mají pouze dvě alternativy:
přítomen – nepřítomen
živý – mrtvý
ano – ne
- **ordinální** – takové údaje, které mají určité pořadí nebo stupeň, ale kde nemůže být specifikována míra intervalu mezi jednotlivými stupni:
malý – velký
dobrý – špatný
mírný – střední – těžký
- **intervalová** – takové údaje, kde je jasné pořadí a rozdíl mezi jednotlivými následujícími hodnotami je vždy stejný. Tyto údaje se někdy nazývají numerické. Existují dva druhy intervalové škály:
kontinuální – většina biochemických hodnot, váha, krevní tlak
diskrétní – udává počet (tep, počet leukocytů v moči a pod.)
Pro ordinální a kontinuální údaje je otázkou, kde končí normální hodnoty a začínají abnormální.

Příklad:

Jaké zvětšení normální prostaty by mělo být hodnoceno již jako abnormální?

Specifický problém při hodnocení představuje skutečnost, že některé údaje jsou **objektivní – měřitelné** (laboratorní údaje, demografické údaje a pod.), ale mnoho jiných údajů je **subjektivních – těžko měřitelných** (bolest, úleva, zlepšení a pod.). Jestliže by subjektivní údaje byly vynechány z hodnocení, mohl by se výsledek, na příklad léčby lépe hodnotit, ale celý přístup by byl do určité míry dehumanizován.

Příklad:

Z hodnocení pouze hladiny cholesterolu, rtg zvětšení srdce nebo EKG nemusí být zřejmé, zda se jedná o léčeného člověka nebo na příklad psa. Ale přidá-li se na příklad zlepšení pracovní kapacity, jedná se zřejmě o člověka.

28.3 VALIDITA MĚŘENÍ

Kvalita měřených údajů je dána jejich validitou (platností, přesností) a spolehlivostí (reliability).

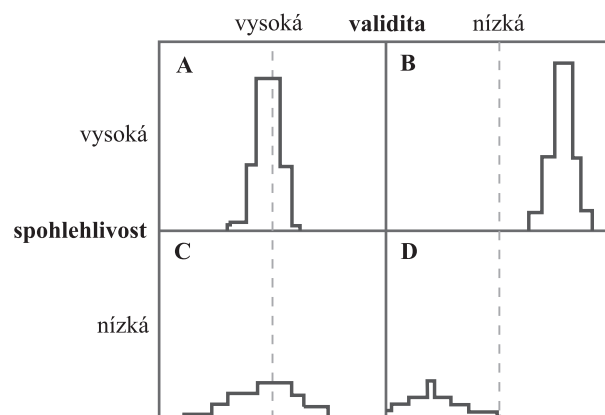
Validita – je snadno hodnotitelná u údajů, které jsou měřeny objektivními metodami, kde je měření prováděno srovnáním se standardními hodnotami (biochemické hodnoty a pod.). Také řada jiných údajů může být objektivně ověřena na příklad chirurgicky nebo při sekci. Na druhé straně je řada jevů, kde neexistuje standard, podle kterého by se měřila hodnota u konkrétního pacienta (bolest, nauzea, dyspnoe, anxiozita a pod.).

Spolehlivost – představuje rozsah, který při opakovaném měření dosahují jednotlivé hodnoty. Někdy je nazývána jako reprodukovatelnost nebo „precision“.

Vztah mezi validitou a spolehlivostí je znázorněn na obr.3, který ukazuje, že je možno získat výsledky měření, které jsou validní ale nejsou spolehlivé, protože hodnoty jsou široce rozptýlené okolo správné hodnoty. Na druhé straně mohou být výsledky měření spolehlivé, ale nevalidní, protože jsou systematicky naprosto mimo správnou hodnotu.

Vztah mezi validitou a spolehlivostí měření

Obr. 3



28.4 VARIABILITA

Při klinickém měření jevů můžeme získat různé hodnoty v závislosti na okolnostech, které měření provázejí. Někdy může být rozptyl měřených hodnot tak velký, že může ovlivnit výsledek měření. Proto je třeba, aby si každý lékař byl

vědom všech možností, které mohou být při měření zdrojem variability výsledků.

Zdroje variability:

- při samotném měření
 - vlivem přístroje
 - vlivem pracovníka
- biologické rozdíly u jednotlivce v závislosti na čase měření (intraindividuální)
- biologické rozdíly mezi různými jedinci (interindividuální)

28.4.1 VARIABILITA PŘI MĚŘENÍ

Může vznikat z několika příčin:

- druhem a kvalitou přístroje – na příklad měření srdeční frekvence plodu auskultačně nebo elektronickým monitorováním
- vlivem pracovníků, kteří provádějí měření a to především tehdy, když výsledek měření není měřen automaticky přístrojem, ale záleží na zhodnocení pracovníkem (krevní tlak a pod.)
- když je vzorek odebraný na vyšetření příliš malý, může to být zdroj variability výsledků při opakovaných vyšetřeních (na příklad při jaterní biopsii, kde představuje asi jen 1/100000 velikosti jater).

28.4.2 BIOLOGICKÁ VARIABILITA

Většina biologických jevů podléhá nepřetržitým změnám. Provádí-li se měření v určitém čase, představuje toto měření pouze „vzorek“ provedený v tomto čase a nemusí vždy reprezentovat skutečnou hodnotu měření.

Biologické změny, které se odehrávají v průběhu času (biologické rytmy) se mohou měnit v minutových intervalech (srdeční frekvence), nebo sledují diurnální pochody (teplota těla) a nebo se postupně vyvíjejí v čase (váha, výška).

Příklad:

Lékaři obvykle odhadují frekvenci komorových extrasystol pomocí poměrně krátkodobého pozorování na příklad palpace pulzu po dobu 1 minuty nebo hodnocení EKG po dobu 10 sekund. Je známo, že frekvence komorových extrasystol se mění s časem, proto se někdy užívá přenosného Holterova monitorování. Ale i toto sledování v delším časovém období může být zavádějící, protože u jednoho pacienta může počet komorových extrasystol kolísat od 20 do 380/1 hodinu v různých dnech a v různých hodinách během dne.

Dalším zdrojem biologické variability jsou přirozeně rozdíly mezi jednotlivými jedinci.

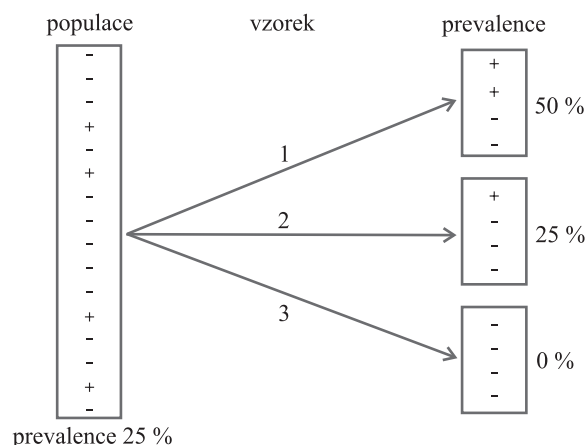
Tyto různé zdroje variability se mohou kumulovat.

28.4.3 VÝBĚROVÁ VARIABILITA

V klinické epidemiologii, kdy je často studován jen vzorek populace, se uplatňuje další zdroj variability a to výběrová variabilita. Na obr.4 je znázorněno, jak opakovaný výběr různých vzorků populace, dává obvykle různé výsledky odhadu skutečných hodnot, platných pro populaci. Proporce pozitivních jedinců se liší velmi významně a tato chyba může být odstraněna zvětšením velikosti vybíraného vzorku.

Výběrová variabilita při opakovaném výběru vzorku populace

Obr. 4



28.4.4 DŮSLEDKY VARIABILITY

Variabilita v měření a získávání různých klinických údajů může způsobit značné problémy v interpretaci klinických nálezů.

Lékař by měl vědět jaké mohou být důsledky variability nálezů, především na validitu pozorování a jak je možno jejich působení předcházet (viz.1.2.2.).

Náhodná variabilita může být úspěšně ovlivněna zvětšením vybraného vzorku, na kterém provádíme měření (vyšetření).

Příklad:

Biopsie jater pro miliární tuberkulózu, představovanou milióny malých granulomat, může být nepřesná jen z důvodů náhodné variability

Jedná-li se však o systematickou chybu, pak výsledky jsou různé ve srovnání se skutečnými hodnotami, nehledě na počet opakovaných měření.

Příklad:

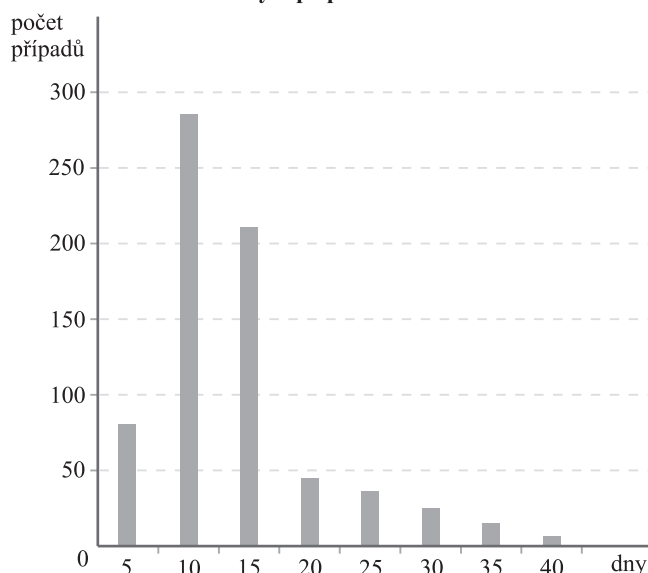
U pacienta s podezřením na infiltrativní ložiskové onemocnění jater, provedení jedné biopsie jater může být ovlivněno chybou, podle rozložení lézí v játrech. Jestliže léze jsou metastázy v levém laloku, pak jaterní biopsie v obvyklém místě tj. v pravém laloku, bude chybná.

28.5 ROZLOŽENÍ

Údaje, měřené na intervalové stupnici, jsou obvykle prezentovány graficky jako „rozložení frekvence“, ukazující počet nebo proporcí skupiny osob, mající různé hodnoty měření. Na obr.5 je znázorněno na příklad rozložení frekvence inkubačních dob u případů onemocnění tetanem v ČR.

Rozložení inkubační doby u případů tetanu v ČR

Obr. 5



Sumarizace tohoto rozložení frekvence je prováděna buď pomocí charakteristik „centrální tendence“, nebo naopak „disperze“.

Charakteristiky centrální tendence jsou:

- průměr,
- modus,
- medián.

Charakteristiky disperze jsou:

- rozsah,
- standardní odchylka,
- percentily.

Průměr – je hodnota získaná dělením součtu hodnot jednotlivých pozorování počtem těchto pozorování. Nevýhodou průměru je ovlivnění extrémními hodnotami. Výhodou je vhodnost pro matematické operace.

Modus – je nejčastější hodnota, jejíž výhodou je jednoduchost vyjádření, ale nevýhodou může být situace, kdy je buď žádná nebo naopak více nejčastěji se objevujících hodnot.

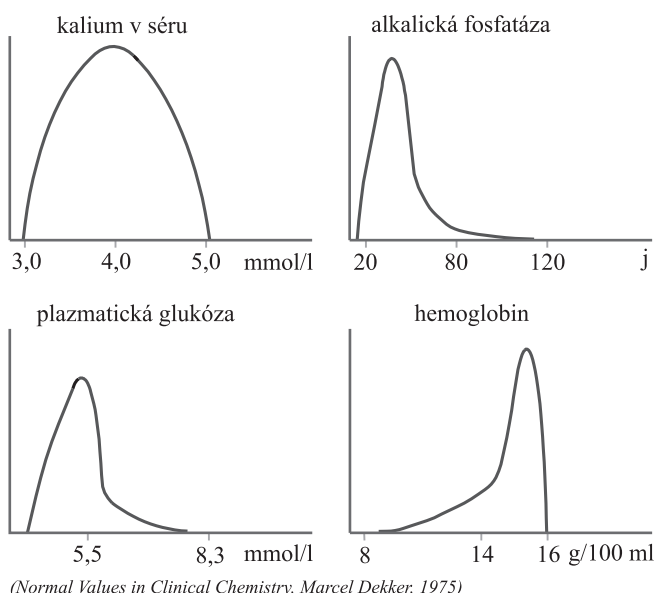
Medián – je střední hodnota pozorování, kde počet hodnot pod a nad mediánem je stejný. Výhodou je, že není příliš ovlivněn extrémními hodnotami, ale nevýhodou je nevhodnost pro matematické operace.

Rozsah – zahrnuje rozložení hodnot od nejnižší až po nejvyšší hodnotu. Výhodou je, že zahrnuje všechny hodnoty, nevýhodou pak je, že je přirozeně velmi ovlivněn extrémními hodnotami.

Směrodatná odchylka – je absolutní hodnota průměru rozdílů jednotlivých hodnot od průměru. Výhodou je vhodnost pro matematické operace, nevýhodou je, že pro jiné než normální rozložení frekvence neukazuje známou proporcii pozorování.

Rozložení vybraných biochemických hodnot.

Obr. 6



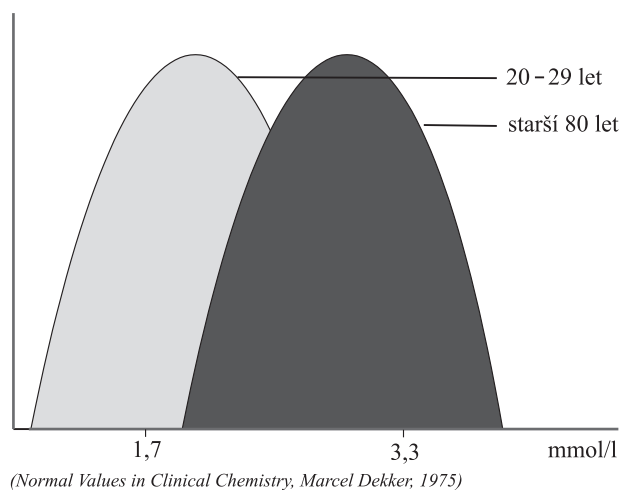
Percentily – jedná se o proporcii všech pozorování, která spadají pod určité zvolené procento (decil = 10% percentil, kvartil = 25% percentil, medián = 50% percentil a pod.).

Na příkladu rozložení některých základních biochemických hodnot je na obr.6 vidět různé tvary křivek tohoto rozložení. Jedná se ve všech případech o unimodální rozložení, zvonového tvaru, někde asymetrické – sešikmené k jedné nebo druhé straně.

Rozložení řady laboratorních hodnot se mění podle charakteristik pacienta jako je věk, pohlaví, stav výživy a pod.. Na obr.7 je ukázka rozložení hodnot urey ve dvou odlišných věkových skupinách.

Hodnoty močoviny v krvi podle věku

Obr. 7



28.5.1 NORMÁLNÍ ROZLOŽENÍ (GAUSSOVO)

Křivka normálního rozložení je symetrická, zvonového tvaru. Vyjadřuje rozdělení opakovaných měření stejného objektu, stejným způsobem. Disperze hodnot představuje „náhodnou variabilitu“.

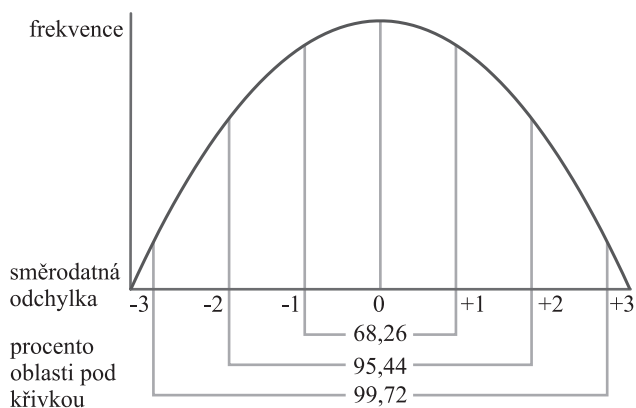
Má matematickou vlastnost, že asi 2/3 pozorování jsou v rámci 1 směrodatné odchylky a asi 95% v rámci 2 směrodatných odchylek, tak jak je to znázorněno na obr.8.

Biologické hodnoty většinou nejsou normálně rozloženy. Ale protože průměr a směrodatná odchylka se snadno počítá

tají, tak se často pracuje s předpokladem, že klinická měření jsou normálně rozložena.

Normální (Gaussovo) rozložení

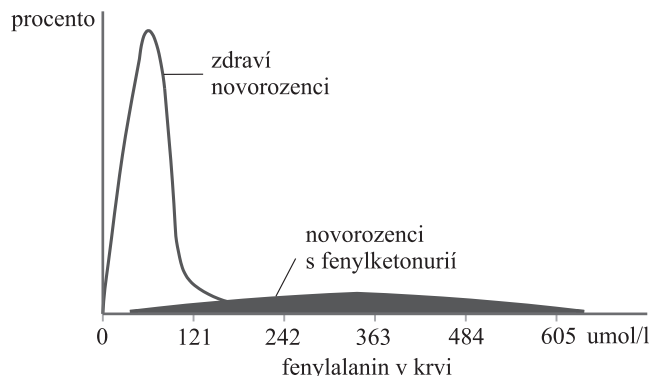
Obr. 8



byla zachycena většina postižených dětí s tím, že asi jen u 1 dítěte z 5 pozitivních ve screeningu, se vyvine fenylketonurie.

Screening fenylketonurie - rozložení hodnot pro zdravé a postižené novorozence se částečně překrývá

Obr. 10



28.6 KRITÉRIA PRO ABNORMALITU

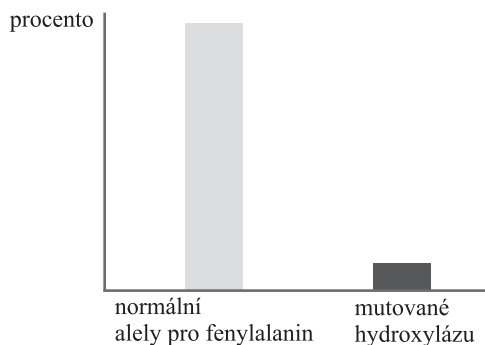
Optimální situace je tehdy, jestliže rozložení frekvence měření pro normální a abnormální jedince je tak rozdílné, že tvoří na křivce dvě samostatné populace (obr.9).

Avšak většina klinických měření a vyšetření obvykle nemá tak jasné a ostré hranice, protože:

- u řady testů neexistuje prosté rozdělení na zdravé a nemocné jedince

Screening fenylketonurie - alely kódující fenylalanin hydroxylázu jsou buď normální, nebo mutované

Obr. 9



- nemoc se projevuje postupně s postupně narůstajícími hodnotami laboratorních testů
- laboratorní testy vyjadřují selhávání orgánu a tomu jsou přizpůsobeny i jejich hodnoty.
Hodnoty se mohou částečně nebo i více překrývat a křivka může být bimodální (obr. 10).

Příklad:

Při screeningu novorozenců na fenylketonurii, stanovením fenylalaninu v krvi několik dnů po narození, může test některé děti chybně klasifikovat, protože v tomto věku se hodnoty fenylalaninu v krvi u dětí s fenylketonurií a zdravých dětí částečně překrývají (obr. 9).

Některé postižené děti mají normální hodnoty, protože dosud nepožily dostatečné množství proteinu a některé zdravé děti mají relativně vysoké hodnoty, protože například jejich matka má narušený metabolismus fenylalaninu.

Hraniční hodnota testu je obvykle postavena při dolním konci překrývání normálních a abnormálních hodnot, aby

28.6.1 ABNORMÁLNÍ JAKO NEOBÝVKLÉ

V medicíně může být jako normální považováno to, co se objevuje nejčastěji. Co se objevuje zřídka, může být považováno za abnormální. Přitom se nemusí vždy jednat o zdravé jedince.

Příklad:

- osoby středního věku mají zvýšené hodnoty cholesterolu
Definování neobvyklého je možné také matematicky. Často se používá jako t.zv. **hraniční bod (cutoff point)** mezi normálními a abnormálními hodnotami to, že hodnoty ležící mimo 2 směrodatné odchylky se považují za abnormální. Při normálním rozložení to tedy je 5% pozorování nebo měření (2.5% na každé straně křivky).

Protože však většina biologických měření nemá normální rozložení, je lépe popisovat neobvyklé hodnoty jako percentily z pozorovaného rozložení.

Toto statistické vyjádření normality může být v některých situacích zavádějící:

- jestliže všechny hodnoty pod určitý limit (např. 95 percentil) považujeme za abnormální, pak také prevalence nemoci by tomu měla odpovídat – v tomto případě tedy 5%. To však v řadě případů neplatí a není taková zjednodušená korelace mezi statistickou neobvyklostí a klinickou nemocí

Příklad:

WHO definice anemie = Hb menší než 12g/100ml pro dospělé netěhotné ženy. Ve studii ve Velké Británii mělo tyto hodnoty 11% žen, tedy dvakrát tolik než by se očekávalo, ale ne všechny měly anemii (klinickou).

- mnoho výsledků laboratorních testů je ve vztahu k diferencovanému riziku po celé škále hodnot od nízkých až do vysokých

Příklad:

Incidence koronární nemoci srdeční je asi 3 x vyšší u osob s „vyššími normálními hodnotami“ cholesterolu v séru ve srovnání s osobami s „nízkými normálními hodnotami“ (obr. 11).

- některé vysloveně neobvyklé hodnoty (především na spodním okraji stupnice) jsou naopak velmi výhodné z hlediska zdraví jedince

Příklad:

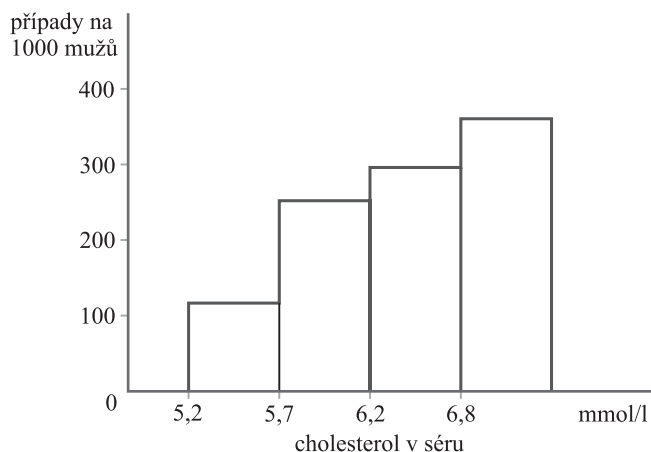
Systolický krevní tlak kolem 100 mmHg je neobvykle nízký ale je z hlediska rizika velmi výhodný

- někdy je pacient zjevně nemocen i když má hodnoty v mezích normálních hodnot pro zdravé jedince

Příklad:

Glaukom při normálním nitroočním tlaku.

Stoupající riziko koronární nemoci srdeční u mužů ve věku 30 - 39 let u "nízkých" a "vysokých" normálních hodnot Obr. 11



(The Framingham Study, Harvard University Press, 1980)

28.6.2 ABNORMÁLNÍ JAKO PROVÁZENÉ NEMOCÍ

Další způsob jak označit co je abnormální je spojování měření nebo pozorování s pravidelným výskytem nemoci nebo úmrtí. Nemoc může být vyjádřena symptomaticky s příznaky nebo jen významným rizikem jejího vzniku.

Příklad:

Riziko vzniku dny u mužů v USA je zanedbatelné u hodnot kys.močové menších než 416 umol/l (95.2% populace). Potom riziko stoupá a u hodnot vyšších než 535 umol/l už mnoho osob onemocní dnou (více než 20%).

Proto byla abnormální hodnota zvolena v rozmezí 476-535 umol/l.

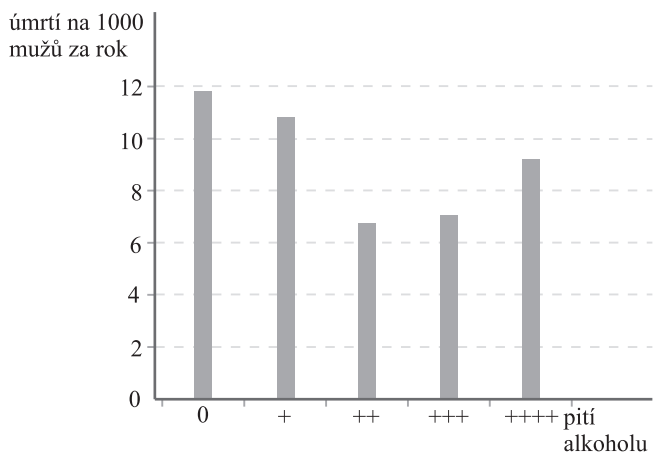
Příklad:

V několika studiích byl vztah mezi konzumací alkoholu a celkovou úmrtností znázorněn křivkou ve tvaru písmene U, tj. vysoká úmrtnost u abstinentů, střední u mírných konzumentů a vysoká u silných pijáků (obr. 12).

Snižování úmrtnosti od abstinentů k mírným konzumentům je možno vysvětlit tím, že alkohol zvyšuje hladinu HDL, která chrání před kardiovaskulárními nemocemi. Nebo lidé když onemocní, snižují konzumaci alkoholu a tím je možno vysvětlit vysokou mortalitu spojenou s nízkou konzumací alkoholu. U silných pijáků je vysvětlení jednodušší, protože alkohol přispívá ke vzniku řady fatálních onemocnění jako jsou onemocnění srdce, cévní mozkové příhody nebo rakovina.

Správná interpretace křivky „U“ určuje jestli je stejně abnormální abstinovat jako silně pít.

Vztah mezi pitím alkoholu a úmrtností u britských mužů Obr. 12



(Lancet, 2, 1267 - 273, 1988)

28.6.3 ABNORMÁLNÍ JAKO INDIKOVANÉ K LÉČENÍ

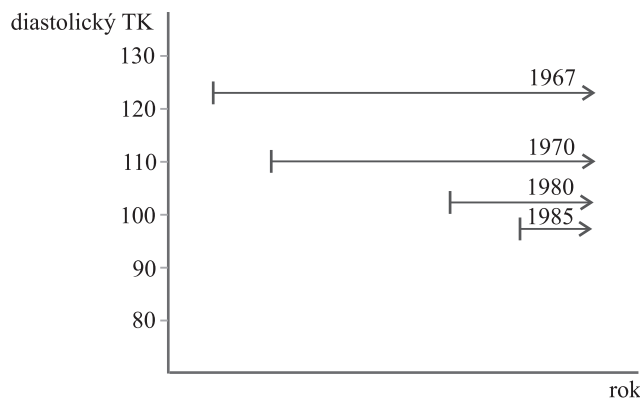
U některých dosud asymptomatických stavů je možno uvažovat o abnormalitě tam, kde léčení přinese zlepšení případného následku. Co je považováno za indikované k léčení se mění v průběhu času.

Příklad:

V průběhu času se podle výsledků klinických pokusů měnil názor na hodnotu diastolického krevního tlaku, kdy by měla být započata medikamentózní léčba (obr. 13).

Mění se hranice diastolického krevního tlaku, do které by měla být započata léčba

Obr. 13



28.7 REGRESE K PRŮMĚRU

Jestliže lékař zjistí nějaký abnormální nález, má tendenci vyšetření opakovat. Obvykle je výsledek druhého vyšetření bližší k normálním hodnotám. Tento fenomén je podmíněn čistě statistickými důvody (náhodná variabilita) a je nazýván regrese k průměru.

Příklad:

Ve studii MRFIT sledující vliv různých rizikových faktorů na incidenci koronární nemoci srdeční byl vyšetřován také krevní tlak při třech návštěvách před započatým léčením.

Průměr diastolického tlaku u skupiny vyšetřovaných byl:

- při 1. návštěvě 99.2 mmHg
- při 2. návštěvě 91.2 mmHg
- při 3. návštěvě 90.7 mmHg

Regrese k průměru vzniká tak, že při první návštěvě byly vybrány osoby, které měly zvýšený krevní tlak. Některé z nich měly i při druhém měření vyšší krevní tlak, protože jejich krevní tlak je pravidelně vyšší než průměrný krevní tlak. Ale ostatní osoby měly při druhém měření krevní tlak nižší, protože při prvním měření byl jejich krevní tlak vyšší pouze z důvodů náhodné variability v tomto časovém období.

Proto praxe lékařů opakovat zvýšené laboratorní a jiné vyšetření se zakládá nejen na dlouholeté zkušenosti, ale má také určitý teoretický základ.

Avšak čím extrémnější (vyšší nebo nižší) je výsledek prvního vyšetření, tím je menší pravděpodobnost, že opakovaný výsledek bude normální.

29 DIAGNÓZA

29.1 DIAGNOSTICKÉ TESTY

Diagnostické testy, které zahrnují anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, zobrazovací techniky a pod., pomáhají odlišit normální od abnormálního. To znamená, že jsou založeny na předpokladu, že nemocní a zdraví jedinci mohou být rozlišeni pomocí diagnostického testu.

Klinická měření, včetně údajů z diagnostických testů, jsou vyjadřována v nominální, ordinální nebo intervalové stupnici. Lékaři mají tendenci tyto údaje zjednodušovat, často na dichotomii (přítomen/nepřítomen, normální/abnormální, zdravý/nemocný) pro snadnější praktické využití, především při rozhodování o zahájení nebo ukončení léčby.

Příklad:

Krevní tlak je měřen na intervalové stupnici. Většina lékařů však volí určitou hodnotu krevního tlaku (90 mmHg pro diastolický tlak), při které uvažují o zahájení léčby. Tím transformují intervalové údaje na nominální (v tomto případě dichotomní).

Pokud lékař zvažuje svoji léčbu podle toho, zda je pacientův diastolický tlak „mírně zvýšený“ (90-104), „středně zvýšený“ (105-114) nebo „výrazně zvýšený“ (větší než 115), pak posuzuje původní intervalové údaje jako ordinální.

29.1.1 PŘESNOST DIAGNOSTICKÝCH TESTŮ

Určení diagnózy je proces, ve kterém často převažuje pravděpodobnost nad jistotou, že stanovená diagnóza je správná.

Z tohoto pohledu je třeba, aby si byl lékař vědom určitých matematických vztahů mezi vlastnostmi diagnostického testu a informacemi, který daný test poskytuje. Porozumění těmto otázkám mu pak v mnoha případech umožní vysvětlit problémy a nejistotu v interpretaci použitého diagnostického testu.

Vztah mezi diagnostickým testem a přítomností nemoci Tab. 2

		Nemoc	
		Přítomna	Nepřítomna
Test	Pozitivní	Skutečně pozitivní a	Falešně pozitivní b
	Negativní	Falešně negativní c	Skutečně negativní d

Základní vztah mezi výsledkem testu a přesnou diagnózou je znázorněn na tab.2. Diagnostický test je považován za pozitivní (abnormální) nebo negativní (normální) a nemoc je přítomna nebo nepřítomna. Při použití testu k určení diagnózy mohou nastat teoreticky čtyři možné situace, z nichž dvě jsou správné a dvě chybné:

- 1) test byl správný pokud byl pozitivní při přítomnosti nemoci
- 2) nebo negativní při nepřítomnosti nemoci
- 3) test byl chybný jestliže byl pozitivní při nepřítomnosti nemoci (falešná pozitivita)
- 4) nebo negativní při přítomnosti nemoci (falešná negativita).

29.1.2 „ZLATÝ STANDARD“

Pro zhodnocení přesnosti testu porovnáváme jeho výsledky s t.zv. „zlatým standardem“ (referenční metodou) – vyšetřením, které je schopno poskytnout informaci, zda je nemoc skutečně přítomna či ne. Takové vyšetření může být někdy poměrně jednoduché a levné na příklad kultivace beta hemolytického streptokoka z výtěru krku při podezření na streptokokovou angínu. Častěji se však bohužel jedná o poměrně složitá a nákladná nebo i riziková vyšetření (biopsie, kontrastní zobrazovací metody, pitva). Proto jsou také jako zlaté standardy používána levnější a jednodušší vyšetření, jako je rtg plic nebo vyšetření spůta při pneumonii nebo ekg a biochemické vyšetření při akutním infarktu myokardu. Určitou daní za použití jednoduššího testu je možnost chybné klasifikace onemocnění.

Při všech studiích, které posuzují hodnotu diagnostického testu, je potřeba získat údaje o všech čtyřech možnostech jak byly znázorněny na obr.13, aby mohl být test řádně vyhodnocen. Problém je však se získáváním údajů o negativitě testu – je-li skutečně negativní nebo falešně negativní.

Příklad:

Jestliže při posuzování hodnoty cholecystografie a sonografie pro diagnostiku cholelitiázy měl pacient abnormální cholecystogram, mohl následný chirurgický zákrok rozhodnout, zda byla diagnóza cholelitiázy správná či ne.

Byl-li však cholecystogram normální a podezření vyplývalo pouze ze sonografického vyšetření, pak chirurgické ověření této negativy nebylo tak časté, protože lékař z etických důvodů neodesílal pacienta na chirurgický zákrok na základě tehdy nového, dosud neověřeného testu.

Proto nebylo možno stanovit frekvenci falešně negativních výsledků pro negativní cholecystogram.

Pro nemoci, které se zjevně manifestují až po několika letech od doby, kdy bylo prvně vysloveno podezření (nádory, chronické degenerativní nemoci), může být zlatým standardem dlouhodobé sledování pacienta, které nakonec ověří správnost předběžné diagnózy.

Pro některé stavy však neexistují objektivní kritéria pro stanovení diagnózy. Na příklad pro stanovení diagnózy angina pectoris je stále nejlepším prostředkem pečlivé anamnestické vyšetření. Existuje sice řada měřitelných projevů, které jsou spojeny s tímto stavem (klidové a zátěžové ekg, angiografie), avšak žádný z nich nedokáže jednoznačně odlišit přítomnost nebo nepřítomnost tohoto klinického syndromu.

Časté chybění zlatého standardu vede k situaci, kdy je jako standard používán test, který není úplně přesný ale je v současné době považován za nejlepší. Tak může dojít k situaci, kdy je srovnáván jeden „špatný“ test s druhým a může vzniknout paradoxní stav, kdy nový test je prohlášen za horší, protože nekoresponduje se starým testem (nepřesným!) i když může být ve skutečnosti lepší.

29.2 SENZITIVITA A SPECIFICITA

Senzitivita je definována jako proporce nemocných, kteří mají pozitivní test.

Specifická je definována jako proporce zdravých, kteří mají negativní test.

Matematicky je senzitivita testu počítána (viz tab.2) podle vzorce:

$$Se = a/a+c$$

Specifická je počítána podle vzorce:

$$Sp = d/b+d$$

Senzitivní test, tedy takový, který je obvykle pozitivní, když je nemoc přítomna (má nízkou falešnou negativitu), je vhodný:

- v situacích, kdy by falešně negativní výsledek poškodil pacienta, tedy tam, kde nemoc, pokud existuje, by měla být vždy zjištěna (závažná nemoc, léčitelná nemoc)
- když je více diagnostických možností k vyloučení některých nemocí
- když je pravděpodobnost přítomnosti nemoci malá a je třeba jí vyhledat (screening).

Senzitivní test pomáhá lékařům především tehdy, je-li negativní.

Specifický test, tedy takový, který je obvykle negativní, když není nemoc přítomna (má nízkou falešnou pozitivitu), je vhodný:

- v případech, kdy falešně pozitivní výsledek by poškodil pacienta (zdravotně, emocionálně, finančně)
- Specifický test pomáhá kliníkovi především tehdy, je-li pozitivní.

29.2.1 KOMPROMIS MEZI SENZITIVITOU A SPECIFICITOU

Je zřejmé, že každý test by měl být jak vysoce senzitivní, tak i vysoce specifický. Toho však v praxi nelze většinou docílit.

Proto je třeba zvolit vhodný kompromis, především v situacích, kdy klinické údaje mají charakter kontinuálních hodnot. V takových situacích je obvykle arbitrárně stanoven tzv. **hraniční bod (cut-off point)**, který rozděluje toto kontinuum na normální a abnormální hodnoty.

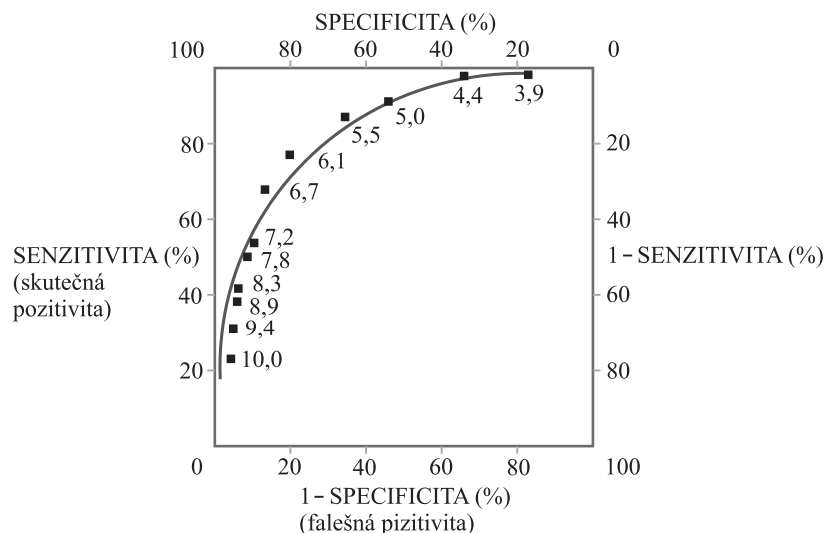
Důsledkem tohoto rozdělení hodnot na intervalové stupnici je ten, že zvýšení jedné charakteristiky (na př.senzitivity) může být provedeno pouze na úkor jiné (na př.specificity).

Příklad:

Na tabulce 3 jsou znázorněny hodnoty glykémie 2 hodiny po jídle a mění se hodnoty senzitivity a specifity podle toho jakou hodnotu glykémie budeme považovat za diagnostickou pro onemocnění diabetem.

(J.Gen.Inter.Med.,1987,2:20-24)

Volba hraniční hodnoty u postprandiální hladiny glukózy za 2 hodiny Obr. 14



Diabetes Program Guide, Publ. No. 506, US. Government Printing Office, 1960

Stanovíme-li hraniční bod 10.0 mmol/l, pak dosáhneme vysokou specifitu, protože všichni diagnostikovaní budou zcela jistě mít diabetes, ale řada nemocných s diabetem nebude podchycena pro nízkou senzitivitu testu.

Stanovíme-li hraniční bod 3.89 mmol/l, pak budou prakticky všichni nemocní s diabetem podchyceni při vysoké senzitivě testu, ale řada zdravých lidí bude označena jako diabetici pro nízkou specifitu testu.

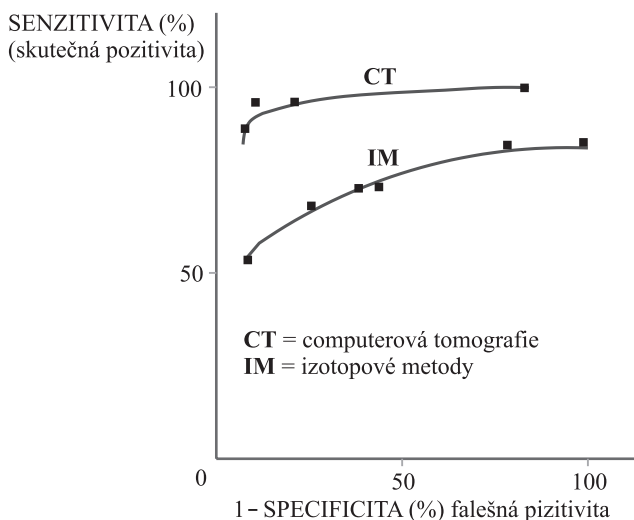
Tyto údaje můžeme vyjádřit také křivkou (obr. 14), kdy na ose y bude senzitivita a na ose x bude 1-specificita. Dobré rozlišovací hodnoty testu jsou umístěny v levé horní části křivky. Tato křivka slouží k výběru vhodné hraniční hodnoty.

Příklad:

Když bude na křivce (obr.14) zvolen hraniční bod pro glykémii 5.5, tak unikne pouze 11% diabetiků, ale 30% zdravých lidí bude alarmováno falešně pozitivním výsledkem.

Zvýšením hraničního bodu na 6.7 bude falešná pozitivita redukována na méně než 10%, za cenu, že unikne téměř 30% diabetiků.

Srovnání senzitivity a specifity nového a staršího diagnostického testu v diagnostice mozkových nádorů Obr. 15



Ann. Intern. Med., 94, 553 - 600, 1981

Lékaři jsou stále nuceni ke kompromisům mezi senzitivitou a specificitou používaných diagnostických testů. Přesto může být nový test více senzitivní i více specifický než předcházející (obr.15). V praxi však většina lékařů nepracuje obvykle s vysoce senzitivními a specifickými testy. Proto je třeba jinými způsoby zvýšit validitu dosahovaných výsledků, na příklad použitím více diagnostických testů najednou.

29.2.2 CHYBY PŘI STANOVENÍ SENZITIVITY A SPECIFICITY

Nově zaváděný test se může později v praxi ukázat jako méně vhodný než bylo původně deklarováno. To může být způsobeno několika skutečnostmi:

- použitím nesprávného zlatého standardu (jak bylo již výše zmíněno)
- spektrem nemocných na kterých byl test prověřován (mohou se lišit od pacientů, kteří jsou pak testem vyšetřováni v klinické praxi stádiem své nemoci, tíží nebo trváním onemocnění a pod.)

Příklad:

Vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA) má různé výsledky podle stádia kolorektálního karcinomu a podle toho jedná-li se o lokalizovaný proces nebo o metastatické onemocnění.

- systematickou chybou v důsledku toho, že při předchozích nálezech svědčících pro nemoc, lékař dále vyšetřuje pacienta, aby definitivně stanovil diagnózu a tak zvyšuje pravděpodobnost, že nemoc bude odhalena. Na druhé straně při neznalosti předchodící může lékař zanechat dalšího šetření a tím nemusí být nemoc podchycena

Příklad:

Interpretace rtg vyšetření je do jisté míry subjektivní. Má-li radiolog k dispozici klinické informace má tendenci zaměřit se více na vyhledání případného rtg nálezu než v situaci, kdy klinický stav není znám a tím není jeho pozornost zaměřena do určité oblasti rtg snímku.

- náhodnou chybou, protože ověřování nového testu se obvykle provádí na relativně malých souborech pacientů, kde se může uplatnit náhodná variabilita. Čím užší je interval spolehlivosti (viz kapitola) tím přesnější je odhad senzitivity a specificity daného testu.

29.3 PREDIKTIVNÍ HODNOTY

Senzitivita a specificita jsou údaje, které vedou lékaře k rozhodnutí, zda test použít či ne.

Pro lékaře je však hlavní problém v rozhodnutí, zda pacient má nebo nemá určitou nemoc v závislosti na tom je-li test pozitivní nebo negativní. Tuto informaci poskytuje prediktivní hodnota testu.

Positivní prediktivní hodnota testu je pravděpodobnost nemoci u pacienta s pozitivním (abnormálním) testem.

Matematicky je počítána podle vzorce (tab.2):

$$PV+ = a/a+b$$

Negativní prediktivní hodnota testu je pravděpodobnost, že pacient nemá nemoc, je-li test negativní (normální).

Matematicky je počítána podle vzorce (tab.2):

$$PV+ = c/c+d$$

Prediktivní hodnoty odpovídají na otázku, jaká je pravděpodobnost, že pacient, u něhož je výsledek testu pozitivní (negativní), má (nemá) danou nemoc.

Zvýšení senzitivity na úkor specificity a naopak

Tab. 3

Glykemie 2 hod. po jídle (mmol/l)	Senzitivita (%)	Specificita (%)
3,89	98,6	8,8
4,44	97,1	25,5
5,00	94,3	47,6
5,55	88,6	69,8
6,11	85,7	84,1
6,66	71,4	92,5
7,22	64,3	96,9
7,77	57,1	99,4
8,33	50,0	99,6
8,88	47,1	99,8
9,44	42,9	100,0
9,99	38,6	100,0
11,10	27,1	100,0

[Z: J. Gen. Int. Med., 1987, 2, s. 20-24]

Stanovíme-li hraniční bod 10.0 mmol/l, pak dosáhneme vysoké specificity, protože všichni diagnostikovaní budou zcela jistě mít diabetes, ale řada nemocných s diabetem nebude podchycena pro nízkou senzitivitu testu.

Stanovíme-li hraniční bod 3,89 mmol/l, pak budou prakticky všichni nemocní s diabetem podchyceni při vysoké senzitivě testu, ale řada zdravých lidí bude označena jako diabetici pro nízkou specificitu testu.

29.3.1 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PREDIKTIVNÍ HODNOTY

Hlavními faktory, které ovlivňují prediktivní hodnoty jsou senzitivita a specificita testu a prevalence nemoci (viz kapitola) v populaci, která je testem vyšetřována.

Čím má test vyšší senzitivitu, tím bude lepší jeho negativní prediktivní hodnota, protože klinik si může být více jistý, že pacient s negativním testem nemá uvažovanou nemoc.

Čím má test vyšší specificitu, tím bude lepší jeho pozitivní prediktivní hodnota, protože lékař si může být více jistý, že pacient s pozitivním testem má uvažovanou nemoc.

Prevalence vyšetřované nemoci ovlivňuje prediktivní hodnoty tak, že pozitivní výsledek i velmi specifického testu ve skupině pacientů s malou pravděpodobností, že mají danou nemoc, bude většinou falešně pozitivní.

Blíží-li se prevalence nemoci k nule, blíží se k nule i pozitivní prediktivní hodnota testu.

Obdobně negativní výsledek i velmi senzitivního testu ve skupině pacientů s vysokou pravděpodobností že mají danou nemoc, bude většinou falešně negativní.

Blíží-li se prevalence nemoci ke 100%, blíží se ke 100% i negativní prediktivní hodnota testu.

Vliv prevalence na pozitivní prediktivní hodnotu je ukázán na testu prostatické kyselý fosfatázy v diagnostice karcinomu prostaty: Příklad

všeobecná populace prevalence	35/100000	PV + 0,4%
muži ve věku	500/100000	PV + 5,6%
uzlíky v prostatě	50000/100000	PV + 93,0%

Pro posouzení prediktivní hodnoty testu by měl lékař správně odhadnout prevalenci nemoci mezi pacienty, které

vyšetřuje, pomocí informací z literatury, lokálních údajů a podle svého klinického úsudku.

Za určitých okolností je možno zvýšit prevalenci nemoci pro lepší využitelnost diagnostického testu:

- ve spádových lůžkových zdravotnických zařízeních, kde se akumulují vážné případy nemocí, bude jejich prevalence asi větší než v ordinaci praktického lékaře
- pokud je test prováděn u vysoce rizikových skupin populace
- klinické příznaky nemoci u pacienta. Lékaři obvykle intuitivně provádějí specifické diagnostické testy u pacientů, kteří mají vyšší pravděpodobnost, že mají danou nemoc. S vyšší dostupností diagnostických testů však může klestat tento selektivní výběr pacientů pro daný test a tím se může snižovat jeho pozitivní prediktivní hodnota.

29.3.2 VÝZNAM PRO HODNOCENÍ LÉKAŘSKÉ LITERATURY

Publikované popisy diagnostických testů obvykle obsahují kromě údajů o senzitivitě a specifitě také informace o možné interpretaci pozitivního nebo negativního výsledku testu, tedy informace o prediktivních hodnotách.

Tyto informace jsou cenným návodem pro lékaře, je však třeba je hodnotit z toho hlediska, že jsou většinou získány při ověřování diagnostického testu ve velkých fakultních nemocnicích, kde je vyšší prevalence závažných onemocnění.

Proto mohou být informace o prediktivních hodnotách testu poněkud zavádějící při jeho použití v běžné terénní praxi.

Výrobci testu také pro vyjádření jeho senzitivity a specifity provádějí testy zhruba u poloviny nemocných a u poloviny zdravých osob, což je nejefektivnější způsob pro toto stanovení. Avšak pro vyjádření prediktivních hodnot to předpokládá prevalenci nemoci asi 50%, která se však u určitých nemocí v praxi často nenajde a tím může být tento údaj opět poněkud zkreslený.

29.4 LIKELIHOOD RATIOS

Tyto ukazatele představují alternativní cestu jak vyjádřit vhodnost diagnostického testu. Jsou používány pro výpočet pravděpodobnosti nemoci při pozitivním nebo negativním výsledku testu.

Pravděpodobnost v epidemiologickém slova smyslu lze obecně vyjádřit několika způsoby jako:

- pravděpodobnost ... proporce osob s určitou charakteristikou (nemoc, pozitivita testu a pod.)
- **odds ratio** ... poměr dvou pravděpodobností.

Likelihood ratio (LR) je ukazatel, který je odvozen od odds ratio a je definován jako poměr pravděpodobností, že daný test bude pozitivní nebo negativní v případě, že nemoc je u pacienta přítomna nebo nepřítomna.

Tento ukazatel vyjadřuje kolikrát více (nebo méně) může být očekáván určitý výsledek testu u nemocných ve srovnání se zdravými.

Jestliže je test dichotomní (pozitivní nebo negativní), pak tento ukazatel popisuje schopnost testu rozlišit zdravé a nemocné osoby.

29.4.1 DEFINICE LR

LR pozitivního testu je poměr pravděpodobnosti pozitivního testu v případě přítomnosti nemoci k pravděpodobnosti pozitivního testu, v případě, že nemoc není přítomna.

$LR+ = \text{senzitivita} / 1 - \text{specifita}$

LR negativního testu je poměr pravděpodobnosti negativního testu v případě přítomnosti nemoci k pravděpodobnosti negativního testu, v případě, že nemoc není přítomna.

$LR- = 1 - \text{senzitivita} / \text{specifita}$

29.4.2 APLIKACE LR

Na rozdíl od senzitivity a specifity, ukazující přesnost diagnostického testu v jednom hraničním bodě, může být LR stanoveno pro jakýkoliv výsledek testu po celém rozsahu škály jeho hodnot. Tak může přispět k posouzení, zda test je schopen rozlišit nemoc i mimo své extrémní hodnoty (vysoké nebo nízké). Viz tab. 4.

LR je přirozeně nejvyšší pro nejnižší hodnoty a nejnižší pro nejvyšší hodnoty T₄, kde pokud se tyto hodnoty nevyskytují u nemocných (vysoké) nebo u zdravých (nízké), pak test automaticky potvrzuje nebo vylučuje diagnózu.

Ale i u hraničních hodnot je použití samotného T₄ testu možné pro iniciační screening suspektního hypothyroidismu (hodnoty 52.8-64.4).

Využití likelihood ratio po celé škále diagnostického testu pro hypothyroidismu

Tab. 4

T ₄ (nmol/l)	Nemocní	Zdraví	LR
< 14,2	2	-	potvrzuje dg.
14,2-25,8	3	-	potvrzuje dg.
27,0-38,6	1	-	potvrzuje dg.
39,9-51,5	8	-	potvrzuje dg.
52,8-64,4	4	1	13,8
65,7-77,3	4	6	2,3
78,6-90,2	3	11	0,9
91,4-103,0	2	19	0,4
104,3-115,9	-	17	vylučuje dg.
117,2-128,8	-	20	vylučuje dg.
130,1-141,7	-	11	vylučuje dg.
143,0-154,6	-	4	vylučuje dg.
>154,6	-	4	vylučuje dg.
Celkem	27	93	

29.5 POUŽITÍ VÍCE TESTŮ V DIAGNOSTICE

Lékaři většinou užívají diagnostické testy, které nejsou úplně přesné, se senzitivitou a specifitou menší než 100% a se střední hodnotou LR. Na základě výsledku takového jednotlivého testu, pak pravděpodobnost nemoci není ani příliš vysoká ani příliš nízká.

Přirozeně nelze v tomto okamžiku zastavit vyšetřování a spokojit se s dosaženým výsledkem, na příklad že je pravděpodobnost 50:50 (resp. 1:1), že pacient má Ca střeva.

Povinností lékaře v takovém případě je snažit se o zvýšení nebo snížení této pravděpodobnosti pomocí dalších testů.

Pokud jsou tyto další testy všechny buď pozitivní nebo negativní je interpretace výsledků jednodušší. Bohužel v praxi je častější situace, kdy některé z testů jsou pozitivní a ostatní negativní a také interpretace v takové situaci je složitější.

Vícečetné testy mohou být v praxi použity dvojným způsobem:

- **paralelně (současně)** – kde pozitivita jakéhokoliv z nich je považována za důkaz nemoci
- **sériově (po sobě)** – kde všechny testy musí být pozitivní pro stanovení diagnózy (je-li některý z testů negativní, je diagnostický proces zastaven).

29.5.1 PARALELNÍ TESTY

U pacientů, kde je třeba rychle stanovit diagnózu (při hospitalizaci nebo u klinicky naléhavých případů), používají lékaři obvykle paralelního testování.

Tento způsob zvyšuje senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu každého z použitých testů. Naopak specifická a pozitivní prediktivní hodnota jsou sníženy.

Paralelní testování - zvýšení senzitivity a specifity Tab. 5

		Venografie		
		Pozitivní	Negativní	
Pletyzmografie nebo fibrinogen	jedna nebo obě pozitivní	81	10	91
	obě negativní	5	104	109
		86	114	200

$$Se = 81/86 = 94 \%$$

$$Sp = 104/114 = 91 \%$$

[N. Eng. J. Med., 296, 1497-1500, 1977]

Nemoc je většinou zjištěna, ale je vyšší pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků.

Paralelní testování je používáno s výhodou v situacích, kde pro diagnózu by bylo vhodné mít k dispozici vysoce senzitivní test ale v praxi má lékař pouze dva nebo více spíše méně citlivých testů.

Příklad:

Diagnóza hluboké žilní trombózy na dolní končetině může být nesnadný úkol. Zlatým standardem pro tuto diagnózu je provedení venografie, která je však nákladná a také částečně riziková, aby byla rutinně prováděna u každého pacienta u kterého je podezření na toto onemocnění.

Alternativně je možno použít dvě méně citlivé metody jako je pletyzmografie a vyšetření pomocí značeného fibrinogenu. Ačkoliv obě tyto metody jsou méně senzitivní a méně specifické než venografie, jejich paralelním použitím je možno dosáhnout 94% senzitivity a 91% specifity (tab.5).

29.5.2 SÉRIOVÉ TESTY

Tento způsob vícečetného testování je lékaři používán v situacích, kdy není vyžadováno urgentní stanovení diagnózy u pacienta a také v případech, kdy některé testy jsou nákladné nebo rizikové, takže jejich použití následuje až tehdy, je-li jednodušším a bezpečným testem prokázáno podezření z dané nemoci.

Sériové testování vyžaduje více času, protože další test je aplikován až v případě positivity testu předchozího. Zvyšuje však specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu při snížení senzitivity a negativní prediktivní hodnoty.

Při tomto způsobu je vysoká pravděpodobnost, že při pozitivitě testů je nemoc skutečně přítomna ale je zde riziko, že někteří nemocní nemusí být zachyceni.

Sériové testování je užitečné v situacích, kdy lékař nemá k dispozici žádný vysoce specifický test. Pak ten z použitých testů, který má nejvyšší specifitu by měl být použit jako první, aby se zabránilo zbytečnému retestování některých pacientů.

30 FREKVENCE

Při klinickém rozhodování vznikají otázky, které souvisí s frekvencí určitého jevu za určitých okolností.

Příklad:

U mladého muže se objeví bolest a zarudnutí v krku a zvýšená teplota. V této souvislosti vznikají následující otázky:

- jaká je pravděpodobnost, že pacient má streptokokovou angínu?
- jaká je pravděpodobnost vzniku následků neléčené angíny jako je revmatická horečka nebo akutní glomerulonefritida?
- jaká je pravděpodobnost, že léčba penicilinem zabrání vzniku těchto následků?
- jaká je pravděpodobnost vzniku alergické reakce na penicilin?

Na tyto otázky musí lékař znát odpověď, aby mohl racionálně ošetřit pacienta. Frekvence takových jevů je obvykle vyjadřována v relativních ukazatelích frekvence a pravděpodobnosti vzniku.

30.1 UKAZATELE FREKVENCE

Obecně se jedná o relativní čísla, kde v čitateli je počet pacientů s následkem a ve jmenovateli je počet osob, u kterých se mohl následek objevit.

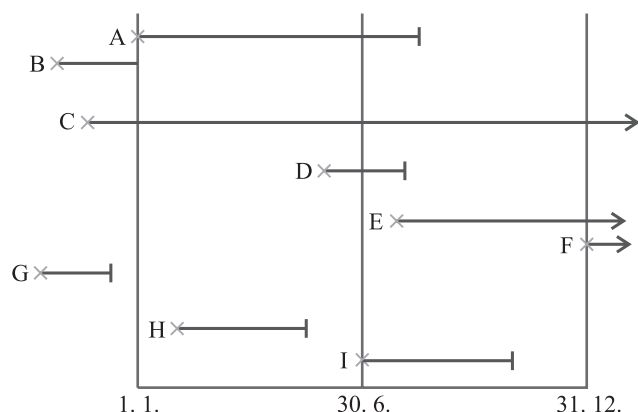
Lékař se nejčastěji setkává s ukazateli prevalence a incidence.

Prevalence je proporce osob, majících určité onemocnění v určitém čase (okamžik – okamžiková prevalence, nebo období – intervalová prevalence).

Rozdíl mezi okamžikovou a intervalovou prevalencí je znázorněn na obr. 16.

Incidence je proporce osob, původně bez daného klinického stavu, který u nich nově vznikl během určitého časového období.

Rozdíl mezi okamžikovou a intervalovou prevalencí Obr. 16



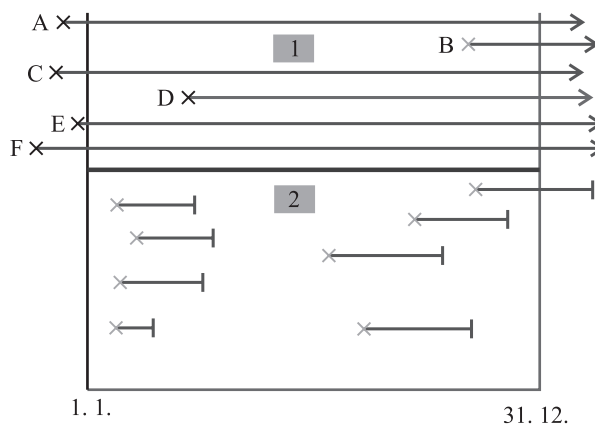
Okamžiková prevalence k 30. 6. = případy A, C, D, I
Intervalová prevalence od 1. 1. do 31. 12. = případy A, B, C, D, E, F, H, I

Rozdíl mezi incidencí a prevalencí je znázorněn na obr. 17. Proč je nutné znát rozdíl mezi incidencí a prevalencí? Protože oba ukazatele odpovídají na dvě odlišné otázky:

- prevalence – jaká proporce osob má daný stav
 - incidence – jaké je riziko vzniku daného stavu u osob během určité doby.
- Incidence je obvykle měřena v kohortových studiích. Prevalence je obvykle měřena v prevalenčních-průřezových studiích. Prevalence tedy vyjadřuje všechna existující onemocnění, zatímco incidence jen nově vzniklá onemocnění.

Rozdíl mezi incidencí a prevalencí

Obr. 17



Část 1. – Crohnova nemoc

incidence (1. 1. – 31. 12.) nízká = 2 případy (B, D)
(chronická) prevalence k 31. 12. vysoká = 6 případů (všechny)

Část 2. – Akutní leukémie

incidence (1. 1. – 31. 12.) vysoká = 8 případů (všechny)
(fatální) prevalence k 31. 12. nízká = 1 případ (A)

30.2 MĚŘENÍ PREVALENCE A INCIDENCE

30.2.1 PREVALENČNÍ STUDIE

Prevalence nemoci je měřena vyšetřením skupiny osob, z nichž v určitý okamžik (nebo v určitém intervalu – na př. rok) jsou někteří nemocní a ostatní zdraví. Frakce nebo proporce nemocných tvoří prevalenci nemoci.

Toto jednorázové vyšetření populace s diferenciací jednotlivců na nemocné a zdravé, je nazýváno prevalenční studie. Jiný název pro tyto studie je **průřezová studie** (cross-sectional study), protože vyšetřením osob je získána průřezová informace o jejich stavu v určitém okamžiku.

Příklad:

Vyšetřením krevního tlaku u všech mužů v regionu praktického lékaře byla zjištěna hypertenze u 350 mužů z 1000 vyšetřených. Prevalence hypertenze byla v tomto případě 350 případů na 1000 osob, nebo 35%.

Příklad:

K 31. 12. 1995 byla prevalence HIV pozitivních osob v České republice ... na 10 000 000 osob.

30.2.2 INCIDENČNÍ STUDIE

Na rozdíl od prevalence je incidence měřena tak, že se nejprve zjistí osoby, které nemoc nebo jiný sledovaný znak nemají a potom se v průběhu určitého času opakovaně vyšetřují za účelem zjištění nově vzniklé nemoci (nebo znaku).

Tento proces je nazýváno kohortová studie a bude podrobněji diskutován v kapitole o riziku.

Incidence může být zjišťována jako tzv. **riziko** nebo **kumulativní incidence**, kdy se jedná o poměr nových případů onemocnění k populaci dané velikosti, kde všichni jedinci jsou pozorováni v průběhu určitého času a kde nové případy jsou akumulovány v průběhu tohoto času.

Příklad:

Na onkologickém oddělení bylo sledováno přežívání 300 pacientů s nádorovým onemocněním. Po 1 roce zemřelo 54 pacientů, což představovalo úmrtnost (incidenci úmrtí) 54/300/1 rok.

Po 5 letech zemřelo celkem 250 pacientů – úmrtnost 250/300/5 let.

Incidence může být zjišťována ještě druhým způsobem, kdy se měří počet nových případů ve stále se měnící populaci, kdy každý jedinec je vnímavý ke studovanému jevu a tedy zahrnut do studie po různě dlouhou dobu. Důvodem může být postupné zařazování osob do studie, kdy prvně zařazení jedinci jsou přirozeně sledováni delší období než poslední. Dalším důvodem je rozdílné období od začátku sledování do vzniku nemoci, případně ukončení sledování pro odstoupení nebo úmrtí pacienta.

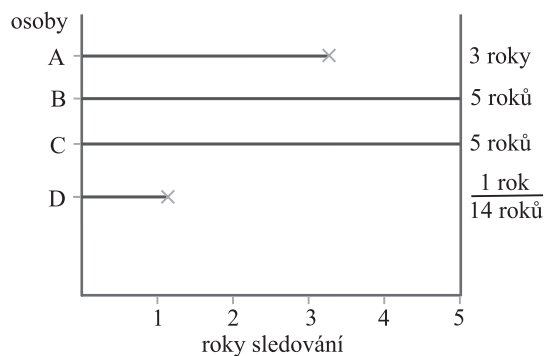
Incidence je pak vyjádřena poměrem, kde v čitateli jsou opět nově vzniklá onemocnění, ale ve jmenovateli jsou tzv. **osobočasy** (osoboroky, osobodny a pod.), které jsou součtem hodnot jednotlivých osob jak dlouho byly pozorovány (obr.18).

Příklad:

Do studie byly postupně zařazovány osoby s hladinou cholesterolu pod 5.2 a nad 5.2 a bylo u nich sledováno úmrtí na koronární nemoc srdeční. Ve skupině osob s cholesterolem pod 5.2 bylo celkem 14 úmrtí a sledované osoby se na studii podílely celkem 68239 osoboroky což představuje incidenci 0.00021. U osob s cholesterolem nad 5.2 bylo celkem 26 úmrtí a sledované osoby se podílely na studii celkem 36581 osoboroky což představuje incidenci 0.00071, tedy 3.5 x větší.

Výpočet incidence pomocí osobočasu

Obr. 18

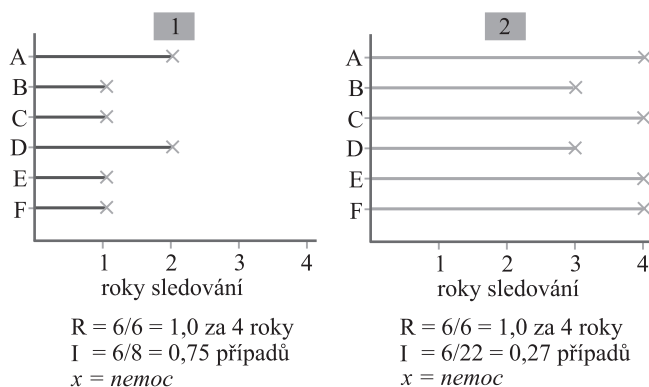


incidence = $2/14 = 0,14$ případů/osoboroky v riziku
 $x = nemoc$

Rozdíl mezi rizikem a incidencí za osobočas je znázorněn na obr.19. V obou příkladech je riziko (kumulativní incidence) stejné, ale je zřejmé, že incidence (incidence za osobočas), tedy rychlost s jakou se objevují nové případy onemocnění, je vyšší v prvním příkladu.

Rozdíl mezi rizikem (R) a incidencí (I)

Obr. 19



30.3 INTERPRETACE UKAZATELŮ FREKVENCE

Při stanovení incidence a prevalence je třeba pečlivě definovat jak údaje v čitateli tak ve jmenovateli, tedy případy onemocnění a populaci.

30.3.1 DEFINICE „PŘÍPADŮ“

Případ obecně znamená nemoc nebo stav, jehož frekvence je zjišťována.

Pro některé stavy jsou vypracována jasná a vyčerpávající diagnostická kritéria, podle nichž je možno případ přesně určit (revmatoidní artritida, hypertenze a pod.).

Na přesné definici případu často záleží i jeho frekvence (zařazením pouze klasických případů se jejich počet zmenší, naopak zařazením i pravděpodobných případů bude jejich počet větší).

30.3.2 DEFINICE „POPULACE“

Aby bylo možno posuzovat frekvenci případů, je třeba znát přesně velikost a ostatní charakteristiky skupiny osob (populace), ze které případy pocházejí.

Termín „populace v riziku“ znamená vnímavost ke studovanému jevu nebo nemoci.

Příklad:

Při stanovení incidence nebo prevalence karcinomu děložního čípku není vždy možné do jmenovatele zahrnout celou ženskou populaci, protože její významná část může být na př. po hysterektomii (USA, New York, 30-45% žen po 50 resp.60 letech). Při nerespektování tohoto stavu by výsledky studie byly značně podhodnocené.

Epidemiologové obvykle užívají pojem populace pro všechny jedince, kteří žijí v určité geografické oblasti. Toto pojetí populace je správné ve studiích, které jsou prováděny na všeobecné populaci.

V klinické praxi a při studiu klinických otázek je relevantní populací obvykle populace pacientů, postižených stejnou nemocí a kteří pocházejí ze stejného klinického prostředí, ve kterém bude informace o frekvenci použita.

Jiná bude situace ve spádové fakultní nemocnici a jiná pro účely praktického lékaře.

Příklad:

Jak již bylo zmíněno v kapitole 1.2.6., incidence dalšího záchvatu křečů u dětí, které měly jeden záchvat febrilních křečů se liší podle toho zda se údaje zjišťovaly v podmínkách praktických lékařů (okolo 5%) nebo v podmínkách některých

klinik (až 75%). Která informace je použitelná pro čtenáře závisí na jeho profesi – jedná-li se o praktického lékaře, bude relevantní informace spíše 5%, jedná-li se o dětského neurologa ze specializovaného klinického pracoviště, bude relevantní informací spíše 75%.

30.4 VLIV VZORKU POPULACE

Údaje o frekvenci často pocházejí ze studií, které se zabývají pouze zvládnutelným vzorkem populace, protože studovat celou populaci je obvykle nemožné.

Zde pak vyvstane otázka, zda je vzorek reprezentativní pro celou populaci. To záleží na způsobu výběru vzorku.

U náhodného výběru, kde všichni jedinci mají teoreticky stejnou pravděpodobnost, že budou vybráni, je vzorek reprezentativní pro populaci, ze které byl vybrán (přirozeně za předpokladu dostatečné velikosti vzorku).

U ostatních způsobů výběru vzorku je často přítomen bias, takže vzorek nemusí populaci reprezentovat. U takových nálezu je potom velmi nutná jejich uvážlivá interpretace.

30.5 VZTAH MEZI INCIDENCÍ A PREVALENCÍ

Prevalence je závislá na incidenci, na délce trvání nemoci a na jejím zakončení (úmrť, uzdrava).

Prevalence odráží na jedné straně incidenci a na druhé straně délku trvání nemoci. U akutních onemocnění s krátkou dobou trvání nemoci jsou oba ukazatele (prevalence a kumulativní incidence) stejné. U chronických onemocnění se tyto ukazatele mohou významně lišit.

Zvýšení hodnoty prevalence může být způsobeno:

- zvýšením incidence
- zabráněním úmrtí a prodloužením trvání nemoci pomocí léčby při nedosažení plné uzdravy (tím může paradoxně dojít ke zvýšení prevalence v důsledku úspěšné terapie)

Příklad:

Úspěšná chemoterapie některých nádorů a užívání inzulínu v léčbě diabetu zvýšilo prevalenci těchto nemocí.

Snížení hodnoty prevalence může být způsobeno:

- snížením incidence
- zkrácením období trvání nemoci
- rychlejší uzdravou v důsledku úspěšné léčby
- rychlejším úmrtím (zde opět paradoxně může dojít ke snížení prevalence při neúspěšném zvládnutí nemoci).

Příklad:

U koronární nemoci srdeční 25 – 40% všech úmrtí nastává během 24 hodin od začátku příznaků u osob, které předtím tuto nemoc neměly. Prevalenční studie proto tyto případy většinou nezachytí a tak může dojít ke snížení prevalence.

30.6 UKAZATELE ODVOZENÉ Z INCIDENCE A PREVALENCE

Existuje celá řada dalších ukazatelů, které jsou odvozeny převážně z incidence a méně často z prevalence.

Lékař se může setkávat především z několika vybranými:

Nemocnost (morbidita) – může být na bázi jak incidence tak i prevalence a vyjadřuje buď frekvenci nových onemocnění nebo frekvenci všech existujících onemocnění.

Úmrtnost (mortalita) – jedná se o incidenci úmrtí.

Příklad:

V České republice se v roce 1991 vyskytlo 1 onemocnění tetanem a pacient na tetanus zemřel. Úmrtnost na tetanus v tomto roce byla 1/10 000 000 obyvatel.

Smrtnost (letalita) – je na bázi incidence a ukazuje poměr počtu zemřelých na určitou nemoc k počtu nemocných na stejnou nemoc (vyjadřuje se obvykle v %).

Příklad:

V České republice v roce 1991 onemocněl na tetanus 1 pacient a na tetanus také zemřel. Smrtnost na tetanus v tomto roce byla 100%.

Z uvedených příkladů jasně vyplývá rozdílnost obou ukazatelů jak úmrtnosti tak smrtnosti, které jsou však v praxi bohužel často navzájem chybně zaměňovány. Přitom vyjadřují zcela odlišné charakteristiky nemoci:

- úmrtnost vyjadřuje frekvenci jevu v určité populaci a v určitém období, která byla v daném příkladu extrémně nízká
- smrtnost vyjadřuje závažnost průběhu daného onemocnění, která byla naopak v tomto příkladu extrémně vysoká.

Attack rate – jedná se o ukazatel na bázi kumulativní incidence, který je používán především u akutních infekčních onemocnění s krátkou dobou trvání, které se vyskytly u limitovaného okruhu exponovaných jedinců obvykle v lokální epidemii.

Příklad:

Ve skupině 70 vysokoškolských studentů, kteří se účastnili lyžařského výcviku se objevila epidemie salmonelózy, která postihla 45 studentů.

Attack rate je v tomto případě 45/70 nebo lépe 64%.

Porovnáním tohoto ukazatele u skupin studentů, kteří konzumovali různá jídla je možno zjistit vehikulum, kterým se tato infekce šířila.

30.7 VYUŽITÍ INCIDENCE A PREVALENCE

A) Pro odhad rizika

– zde je užitečným ukazatelem incidence, která přímo měří pravděpodobnost, že zdravý jedinec onemocní určitou chorobou.

– prevalence není dobrým ukazatelem rizika, protože je funkcí nejen výskytu nemoci ale také jejího trvání.

B) Pro plánování a hodnocení potřeby zdravotní péče

– prevalence je užitečná pro plánování potřeby zdravotnických pracovníků a zařízení zdravotní péče

– incidence poskytuje informace o efektivitě prevence a preventivních programů

C) Pro vyhodnocení vhodnosti diagnostických a terapeutických možností

– prevalence ovlivňuje prediktivní hodnotu diagnostického testu

– volba optimálního terapeutického postupu vyžaduje znalost prevalence nemoci a informaci o riziku (incidenci) spojeném s různými možnostmi léčby

D) Pro srovnávání frekvencí nemocí

– mezi osobami exponovanými a neexponovanými rizikovému faktoru a tím prokazování kauzality vztahu mezi rizikem a nemocí (viz podrobněji v kapitole o riziku).

31 RIZIKO

Riziko znamená pravděpodobnost, že lidé, kteří nemají určitou nemoc ale jsou exponováni rizikovým faktorům, mohou tuto nemoc získat.

Riziko se vypočítá podle vzorce:

$R = \text{nově vzniklá onemocnění} / \text{počet osob vystavených riziku}$

a sledovaných na vznik nemoci

Lidé se neustále zajímají o rizika vzniku nemocí. Na jedné straně to mohou být chemické látky nebo jaderné havárie, vyvolávající nádorová onemocnění, na druhé straně na příklad orální kontraceptiva v etiologii kardiovaskulárních nemocí nebo sexuální chování a jeho úloha při vzniku AIDS.

31.1 RIZIKOVÉ FAKTORY

Faktory, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku nějaké nemoci jsou nazývány rizikové faktory.

Rizikové faktory dělíme obvykle na 5 základních skupin:

1. chemické: toxické látky, karcinogeny a pod.
2. fyzikální: záření, hluk a pod.
3. biologické: infekce, pyly a pod.
4. psychosociální: ztráta manžela, stupeň kultury, behaviorální (kouření, výživa, inaktivita, řízení vozidla bez pásů) a pod.
5. genetické: HLA a pod..

Rizikový faktor může být příčinným faktorem nemoci, nebo jen **marker** zvýšené pravděpodobnosti jejího vzniku.

Příklad:

U koronární nemoci srdeční je hypercholesterolemie příčinným faktorem, zatímco obezita je markerem vyššího výskytu nemoci.

Expozice rizikovému faktoru může být:

- jednorázová (infekce, radiační havárie)
- dlouhodobá (kouření, hypertenze, sexuální promiskuita, slunění), která je častější.

Množství rizika, které je charakterizováno dávkou expozice, může být ve vztahu k následné nemoci.

Příklad:

Episody těžkých spálenin po slunečním ozáření jsou prediktorem pro melanom, zatímco kumulativní dávka slunečního záření je rizikovým faktorem pro ostatní nádory kůže

Výběr metod pro zjišťování a měření expozice je závislý na jejím biologickém efektu a na patofyziologii nemoci.

31.2 INFORMACE O RIZIKU

Některá rizika jsou zřejmá a není problém je rozeznat. Nemoci, které způsobují (plané neštovice, intoxikace CO), následují většinou v krátkém intervalu po expozici a příznaky bývají typické.

Na druhé straně většina nemocí, které jsou v popředí zájmu epidemiologů pro svoji vysokou nemocnost i úmrtnost jsou nemoci chronické, kde vztah mezi expozicí a nemocí už není tak zřejmý.

Proto je provedení odhadu rizika, pouze na základě svých zkušeností s pacienty, pro lékaře prakticky nemožné. Důvody jsou následující:

- dlouhé období latence mezi expozicí a nemocí
- častá expozice rizikovému faktoru
- nízká incidence nemoci
- malé riziko expozice
- nemoc je běžná
- multifaktoriální příčiny a mnohočetné následky

31.2.1 OBDOBÍ LATENCE MEZI EXPOZICÍ A NEMOCÍ

Mnoho chronických nemocí má dlouhé období latence mezi expozicí rizikovému faktoru a první manifestací nemoci. Proto může být vzájemná souvislost mezi expozicí a nemocí přehlédnuta.

Příklad:

Infekce virem hepatitidy B a následný vznik primárního karcinomu jater.

31.2.2 ČASTÁ EXPOZICE RIZIKOVÉMU FAKTORU

Mnoho rizikových faktorů se objevuje ve společnosti tak často, že se ani nezdaří být nebezpečné. Pouze srovnáním frekvence nemoci v jiné populaci je možno rozeznat riziko, které může být ve skutečnosti značné.

Příklad:

Kouření a nemoci spojené s tímto rizikem jako je Ca plic, koronární nemoc srdeční, chronická bronchitída a pod.

31.2.3 NÍZKÁ INCIDENCE NEMOCI

Většina nemocí, tedy i takové, které jsou považovány za časté, jsou ve skutečnosti z hlediska kvantity jejich výskytu vzácné.

Příklad:

Ca plic je jeden z nejméně častých zhoubných nádorů u mužů, především u silných kuřáků. Přesto jeho incidence se pohybuje v hodnotách okolo 1/1000 mužů v populaci. Proto v každodenní klinické praxi není toto onemocnění tak časté, aby z jeho pozorování mohl kliník vyvozovat validní závěry o působení rizika.

31.2.4 MALÉ RIZIKO EXPOZICE

Jestliže riziko expozice je malé, je třeba pozorovat velké počty osob aby se prokázal rozdíl mezi exponovanými a neexponovanými jedinci.

Příklad:

Vztah mezi pitím černé kávy a Ca pankreatu není stále jistý, protože odhady rizika jsou tak malé, že nevylučují působení náhodných nebo systematických chyb.

31.2.5 NEMOC JE BĚŽNÁ

Jestliže je nemoc běžná v populaci a některé rizikové faktory pro její vznik jsou již známe, je často obtížné odlišit působení nového rizika od ostatních rizik. Také někdy chybí primární motivace pro odhalení rizika když už je známo nějaké vysvětlení příčiny vzniku nemoci.

Příklad:

Náhlé a neočekávané úmrtí u dospělých osob je často ve vztahu ke koronární nemoci srdeční. Ale je zřejmé, že jsou zde asi i jiné příčiny, protože řada případů není adekvátně objasněna.

31.2.6 MULTIFAKTORIÁLNÍ PŘÍČINY A MNOHOČETNÉ NÁSLEDKY

U chronických nemocí obvykle není pozorován jednoduchý vztah mezi jedním rizikovým faktorem a jednou nemocí. Častěji se objevují multifaktoriální příčiny jedné nemoci a nebo naopak mnohočetné působení jednoho rizikového faktoru na více nemocí.

Příklad:

Koronární nemoc srdeční má asi 200 možných rizikových faktorů, z toho asi 10 významných.

Kouření se podílí jako rizikový faktor na celé řadě nemocí.

Příklad:

Hypertenze u někoho vede k městnavému srdečnímu selhání a u někoho ne. Stejně tak někteří lidé s normálním krevním tlakem mohou trpět městnavým srdečním selháním.

Vztah mezi hypertenzí a městnavým srdečním selháním je komplikován situací, že jsou další příčiny tohoto stavu a hypertenze zase působí řadu jiných nemocí.

Ačkoliv osoby s hypertenzí mají asi 3 x větší riziko vzniku městnavého srdečního selhání a hypertenze je hlavní příčinou tohoto stavu, nebyl tento vztah jasně v podvědomí lékařů až do nedávné doby.

Z výše uvedených důvodů nemůže klinik pouze na základě svých pozorování potvrdit vztah mezi expozicí a nemocí, i když může tento vztah podezírat. Pro přesnou informaci se musí obrátit k lékařské literatuře, zejména ke studiím, které zahrnují velké počty pacientů.

31.3 POUŽITÍ RIZIKA

31.3.1 PŘEDPOVĚĎVÝSKYTU NEMOCI

Přítomnost rizikových faktorů u jedince je většinou užívána k předpovědi výskytu nemoci. Kvalita této předpovědi je závislá na podobnosti populace, ze které vznikl odhad tohoto rizika s populací (ze které je také tento jedinec), pro kterou je tato předpověď provedena.

Přítomnost rizikových faktorů u jedince zvyšuje **pravděpodobnost**, že by mohl onemocnět danou nemocí, ve srovnání s jedincem, u kterého tyto rizikové faktory nejsou přítomny.

Neznamená to však, že musí skutečně onemocnět! U většiny osob s přítomností závažných rizikových faktorů nedojde ke vzniku onemocnění v nejbližších letech.

Příklad:

Silný kuřák cigaret má sice 20 x větší riziko vzniku Ca plic než nekuřák, přesto však pravděpodobnost vzniku této nemoci je u něho odhadována pouze 1:100 v nejbližších 10 letech.

U jednotlivce je pro předpověď vzniku nemoci závažnější přítomnost časných známek nemoci (počátečních stadií) než přítomnost rizikových faktorů. Obecně řečeno současná přítomnost lehkého onemocnění je nejlepší prediktor budoucího závažného onemocnění.

Příklad:

Vysoký krevní tlak u jedince v současnosti je předpokladem pro jeho závažné zvyšování v budoucnosti.

Snižovaná ventilační funkce plic v současnosti, je předpokladem pro její závažné snižování v budoucnosti.

31.3.2 PŘÍČINNOST NEMOCI

Obecně se často předpokládá, že zvýšená incidence nemoci u exponovaných osob ve srovnání s neexponovanými, je v důsledku jejich expozice rizikovému faktoru (rizikovým faktorům).

Rizikové faktory však nemusí být příčinné faktory!

Rizikové faktory mohou pouze zprostředkovaně, nepřímo ovlivňovat výskyt nemoci tím, že jsou ve vztahu se skutečnými příčinami nemoci.

Příklad:

Nízké zdravotní uvědomění u nastávající matky je rizikovým faktorem pro nízkou porodní váhu u novorozence.

Vlastními příčinnými faktory jsou však spíše špatná výživa, kouření, nedostatečná prenatální péče a pod., které jsou spojeny s jejím nízkým zdravotním uvědoměním

Rizikové faktory, které nejsou příčinnými faktory nemoci jsou nazývány **markery**, protože označují zvýšenou pravděpodobnost vzniku nemoci.

31.3.3 DIAGNOSTIKA NEMOCI

Přítomnost rizikového faktoru zvyšuje pravděpodobnost, že nemoc je přítomna. Proto znalost tohoto rizika může být využita v diagnostickém procesu,

Na druhé straně však přítomnost rizikového faktoru zvyšuje pravděpodobnost přítomnosti nemoci u daného jedince v daném okamžiku jen velmi málo ve srovnání s ostatními klinickými známkami.

Příklad:

Vyšší věk a mužské pohlaví jsou relativně významné rizikové faktory pro vznik koronární nemoci srdeční. Přesto prevalence nemoci u starých mužů je asi jen 12.0% ve srovnání s prevalencí u mladých žen, která je asi 0.4%.

Když se však vezmou v úvahu i specifické klinické známky jako je typ bolesti na hrudníku a výsledek zátěžového EKG, pak se prevalence koronární nemoci srdeční zvýší na 99.8% u starých mužů a na 93.1% u mladých žen.

V diagnostickém procesu je častěji výhodné použít spíše chybně výrazně specifického rizikového faktoru pro vyloučení nemoci u daného pacienta.

Příklad:

U pacienta s pleurálním nálezem bude zdůvodněně uvažovat v diferenciální diagnostice o mezoteliomu, bude-li pacient profesionálně exponován azbestu.

Nebyl-li však pacient nikdy azbestu exponován, bude diagnóza mezoteliomu méně pravděpodobná.

Znalost rizikových faktorů může být využita i pro zlepšení efektivity screeningových programů tím, že budou pro screening vybrány podskupiny pacientů se zvýšeným rizikem.

Příklad:

Ženy, které mají v rodinné anamnéze výskyt Ca prsu budou mít při mamografickém screeningu pravděpodobně vyšší záchytlost tohoto onemocnění než ostatní ženy.

31.3.4 PREVENCE NEMOCI

Jestliže je rizikový faktor současně i příčinným (etiologickým) faktorem, jeho potlačení může být využito k prevenci nemoci, bez ohledu na to, zda je znám patogenetický mechanismus vzniku nemoci.

V historii epidemiologie je mnoho takových příkladů.

Příklad:

Již Snow v roce 1854 v Londýně při epidemii cholery, kdy ještě nebyl znám původce onemocnění, našel vyšší riziko onemocnění mezi obyvateli, kteří pili podezřelou vodu a zamezil dalšímu šíření epidemie odstavením tohoto vodního zdroje.

Příklad:

V České republice došlo v minulosti k výskytu řady vodních a potravinových epidemií virové hepatitidy v době, kdy ještě nebyli objeveni původci tohoto onemocnění.

Přesto bylo možno zjistit zvýšené riziko onemocnění u určité skupiny obyvatel, kteří pili podezřelou vodu nebo konzumovali podezřelou potravinu.

Zákazem používání podezřelého zdroje vody nebo potravy bylo pak vždy šíření epidemie zastaveno.

Příklad:

Kouření cigaret je rizikovým faktorem pro výskyt řady závažných nemocí. Přesto, že není přesně známo, která substance v cigaretovém kouři se podílí etiologicky na vzniku daných onemocnění, je možno omezením kouření zabránit vzniku těchto nemocí.

31.4 STUDIE URČUJÍCÍ RIZIKO

Pro určení rizika existuje několik vědeckých přístupů v rámci epidemiologických studií.

31.4.1 OBSERVAČNÍ STUDIE

Nejlepším způsobem jak prokázat zda expozice určitému rizikovému faktoru zvyšuje riziko vzniku nemoci je experiment.

Osoby bez nemoci rozdělit na skupiny a jednu skupinu exponovat rizikovému faktoru a ostatní ne. Rozdíly frekvence nemoci v těchto skupinách by se pak mohly přisuzovat vlivu rizikového faktoru.

V řadě situací při řešení závažných klinických otázek (AIDS, nádory a pod.) však není možno experiment provádět z etických i jiných důvodů.

Proto je třeba postupovat jiným způsobem, který zahrnuje prosté pozorování věcí tak jak se v životě přirozeně staly – tento princip naplňují t.zv. observační studie.

Na rozdíl od experimentu jsou observační studie vystaveny vlivu různých náhodných i systematických chyb (bias, confounding), protože při pozorování skupin osob, které byly exponovány nebo nebyly exponovány je předpoklad, že se tyto skupiny osob budou lišit také v mnoha jiných hlediscích. Jestliže jsou tato hlediska nějak spojena s otázkou možného rizika vzniku nemoci, mohou se podílet na zkrleslení dosaženého vztahu mezi expozicí a nemocí.

31.4.2 KOHORTOVÉ STUDIE

Kohortové studie jsou založeny na principu observační studie.

Termín „kohorta“ je užíván k popisu skupiny osob, které mají něco společného když jsou poprvé shromážděni a které jsou potom pozorovány po určitou dobu, aby se zjistilo co se s nimi stane.

Pro toto pozorování musí být zvolena správná délka období sledování s ohledem na délku období, které je nutné pro vznik nemoci.

Princip kohortové studie spočívá ve vybrání osob, která nemá sledovaný následek (nemoc). Tyto osoby jsou potom rozděleny do skupin podle míry expozice předpokládanému rizikovému faktoru a pozorovány po zvolenou dobu zda se u nich objeví následek (nemoc) a v jaké frekvenci.

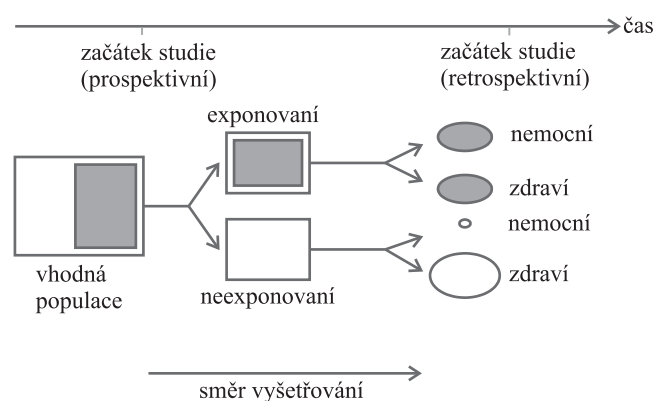
Konstrukce kohortové studie je znázorněna na obr.20.

Kohortové studie mají několik synonym:

- longitudinální, vyjadřující dlouhodobé sledování osob
- prospektivní, vyjadřující časový směr vyšetřování
- incidenční, vyjadřující hodnocení nově vzniklých nemocí (riziko nebo incidence)

Konstrukce kohortové studie

Obr. 20



Příklad:

Klasickým příkladem kohortové studie je Framinghamská studie rizikových faktorů koronární nemoci srdeční.

Tato studie začala v roce 1949, kdy byl vybrán reprezentativní vzorek 5209 mužů a žen ve věku 30-59 let z 10000 obyvatel města Framingham blízko Bostonu v USA.

Z těchto osob nemělo v době prvního vyšetření koronární nemoc srdeční 5127 osob a proto byly v riziku vzniku této nemoci v následujícím období.

Tyto osoby byly opakovaně vyšetřovány ve dvouletých intervalech po dobu 30 let a bylo prokázáno, že riziko vzniku koronární nemoci srdeční je spojeno s vysokým krevním tlakem, zvýšeným sérovým cholesterolem, kouřením cigaret, intolerancí glukózy a levostrannou komorovou hypertrofií.

Byly zjištěny značné rozdíly v riziku u osob nemajících žádný z uvedených rizikových faktorů a těmi, kteří měly všechny uvedené rizikové faktory.

Kohortové studie mohou být prováděny několika způsoby:

1. Historická kohortová studie – retrospektivní
2. Současná kohortová studie – prospektivní

Rozdíl mezi současnou a historickou kohortovou studií je znázorněn na obr.21.

Výhody kohortových studií jsou:

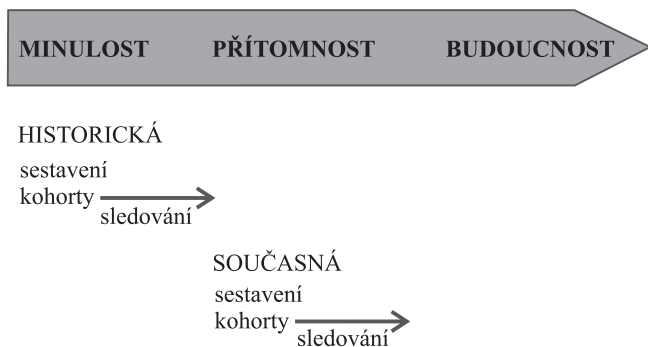
- vyjadřují přímo incidenci nemoci (nebo riziko)
- odpovídají na stejnou otázku, jakou si klade klinik tj. zda u osob exponovaných rizikovému faktoru vznikne nemoc

- zjištění expozice není ovlivňováno bias, který se může objevit v případech, že nemoc je již známa (jako u studií případů a kontrol – viz další kapitoly)
- mohou zjišťovat vztah mezi expozicí a více nemocemi najednou.

Nevýhody kohortových studií jsou:

- jejich efektivita je menší, protože musí studovat mnoho osob, aby se prokázala hledaná nemoc (proto se nehodí ke studiu vzácně se vyskytujících nemocí)

Rozdíl mezi současnou a historickou kohortovou studií Obr. 21



Příklad:

Ve Framinghamské studii bylo sledováno více než 5000 osob, aby se v prvních 8 letech sledování prokázalo u pouze 5% osob, že měly koronární příhodu.

- jsou časově, finančně, materiálově i personálně náročné, protože obvykle studují velkou skupinu osob po delší období

Příklad:

Ve Framinghamské studii (a podobně i v ostatních studiích tohoto typu) nebyly sledované osoby pod stálou kontrolou organizátorů studie, protože byly sledovány ve svém běžném životě. Proto musela být vynaložena velká finanční částka i velké úsilí, aby se dařilo sledované osoby ve studii udržet a pravidelně vyšetřovat.

- výsledky jsou k dispozici obvykle až za dlouhou dobu

Příklad:

Průběžné výsledky Framinghamské studie byly k dispozici až za řadu let a celá studie trvala 30 let.

- mohou zjišťovat vztah mezi nemocí a expozicí pouze několika rizikovým faktorům, které jsou na počátku studie identifikovány.

Příklad:

Ve Framinghamské studii to byly především: hladina cholesterolu, krevní tlak, kouření a intolerance glukózy.

Z výše uvedených důvodů není obvykle možné, aby kohortové studie byly používány pro všechny klinické případy, kdy je třeba zjišťovat riziko. Z praktických a ekonomických důvodů je tento přístup obvykle rezervován pouze pro nejvýznamnější klinické problémy, které by měly být přesně objasněny.

V ostatních případech jsou používány studie případů a kontrol, které sice nejsou tak přesné, ale jsou jednodušší, rychlejší a méně náročné (viz další kapitoly).

31.5 SROVNÁVÁNÍ ZJIŠTĚNÉHO RIZIKA

Riziko (nebo incidence) vyjadřuje počet nových případů onemocnění vzniklých v definované populaci v určitém časovém období.

Většinou je však třeba srovnávat riziko (nebo incidenci) nemoci ve dvou nebo více kohortách, které mají rozdílnou expozici určitému rizikovému faktoru.

Pro toto srovnávání se užívají čtyři epidemiologické ukazatele asociace, neboli vztahu mezi expozicí a nemocí:

- atributivní riziko
- relativní riziko
- populační atributivní riziko
- populační atributivní frakce

31.5.1 ATRIBUTIVNÍ RIZIKO

Tento ukazatel odpovídá na otázku:

„O co je vyšší riziko vzniku nemoci u osob exponovaných určitému faktoru ve srovnání s rizikem u osob neexponovaných?“

Nebo:

„Jaké riziko vzniku nemoci je možno přisoudit studovanému rizikovému faktoru?“

Atributivní riziko se vypočítá podle vzorce:

$AR = \text{riziko u exponovaných} - \text{riziko u neexponovaných}$

Atributivní riziko ve vztahu k určité expozici se tedy získá odečtením rizika u neexponovaných osob, které vzniklo z jiných příčin.

Příklad:

Při zjišťování AR vzniku Ca plic u kuřáků (exponovaní) se od jejich rizika odečte riziko u nekuřáků, vznikající z jiných příčin (ionizující záření, azbest, a pod.).

31.5.2 RELATIVNÍ RIZIKO

Tento ukazatel odpovídá na otázku:

„Kolikrát větší je pravděpodobnost vzniku nemoci u osob exponovaných určitému rizikovému faktoru ve srovnání s neexponovanými?“

Relativní riziko se vypočítá podle vzorce:

$RR = \text{riziko u exponovaných} / \text{riziko u neexponovaných}$

Relativní riziko vyjadřuje především sílu vztahu mezi expozicí a nemocí. Neříká nic o rozsahu absolutního rizika. I u vysokých hodnot relativního rizika může být absolutní riziko velmi malé, jestliže je výskyt nemoci vzácný.

Proto se tento ukazatel používá především u studií prokazujících etiologii nemoci.

Je-li $RR = 1$ znamená to, že není rozdíl v riziku vzniku nemoci pro osoby exponované a neexponované a že tedy není žádný vztah mezi expozicí předpokládanému rizikovému faktoru a danou nemocí.

Je-li $RR > 1$ znamená to, že je vztah mezi expozicí a nemocí a čím větší je hodnota RR , tím silnější je tento vztah.

Je-li $RR < 1$ znamená to, že je negativní vztah mezi expozicí a nemocí, tj. že expozice „chrání“ před vznikem nemoci.

Příklad:

RR vzniku Ca plic pro kuřáky je asi 20.0. Znamená to, že riziko (pravděpodobnost) vzniku této nemoci je u kuřáků 20 x větší ve srovnání s nekuřáky.

31.5.3 INTERPRETACE ODHADU RIZIKA PRO JEDNOTLIVCE

Klinická interpretace relativního a atributivního rizika je značně rozdílná.

Příklad:

Ve studii o vztahu mezi užíváním orálních kontraceptiv a úmrtností na kardiovaskulární nemoci bylo zjištěno $RR = 4.2$ a $AR = 22.7/100\ 000$ osoboroků u žen.

Jednotlivá žena, která by zvažovala rizika spojená s užíváním orálních kontraceptiv, by musela hodnotit tyto dvě odlišné koncepce rizika velmi rozdílně.

Na jedné straně je 4 x větší riziko úmrtí velmi vysoké (podle RR). Na druhé straně ale pravděpodobnost vyjádřená poměrem 2 : 10 000 (podle AR) je velmi malá.

31.5.4 POPULAČNÍ RIZIKO

Ukazatele populačního rizika odpovídají na otázku: „Jakým množstvím nemoci přispívá rizikový faktor k celkovému výskytu nemoci v určité populaci?“

Tato informace je užitečná při rozhodování, které rizikové faktory jsou důležité a které zanedbatelné z celkového pohledu na zdravotní stav určité populace. Na základě těchto informací pak zdravotnické orgány mohou stanovit priority pro rozdělování sil a prostředků.

Populační atributivní riziko

Populační atributivní riziko se vypočítá podle vzorce:

$$PAR = AR \times \text{prevalence rizikového faktoru}$$

Populační atributivní riziko odpovídá na otázku:

„Jaká incidence nemoci v populaci je ve vztahu k výskytu rizikového faktoru?“

Představuje excesivní incidenci nemoci v populaci, která je ve vztahu k výskytu rizikového faktoru. Je produktem atributivního rizika a prevalence rizikového faktoru v populaci.

Populační atributivní frakce

Populační atributivní frakce se vypočítá podle vzorce:

$$PAF = PAR / \text{celková incidence nemoci v populaci}$$

Populační atributivní frakce odpovídá na otázku:

„Jakou frakci nemoci v populaci je možno přisoudit expozici určitému rizikovému faktoru?“

Při odhadu populačního rizika je třeba vzít v úvahu frekvenci expozice rizikovému faktoru.

Relativně slabý rizikový faktor (ve smyslu RR), který je ale velmi prevalentní v populaci, má významný vliv na celkovou incidenci nemoci v populaci než silnější rizikový faktor, který se ale vyskytuje zřídka.

Příklad:

Na obr. 22 je znázorněno jak prevalence rizikového faktoru v populaci určuje vztah mezi individuálním a populačním rizikem.

Část A ukazuje stoupající atributivní riziko úmrtí se stoupajícím diastolickým krevním tlakem.

Část B ukazuje, že ale pouze malé procento osob má extrémně vysoké hodnoty diastolického krevního tlaku. Většina hypertoniků má hodnoty diastolického krevního tlaku mezi 90-100 mmHg.

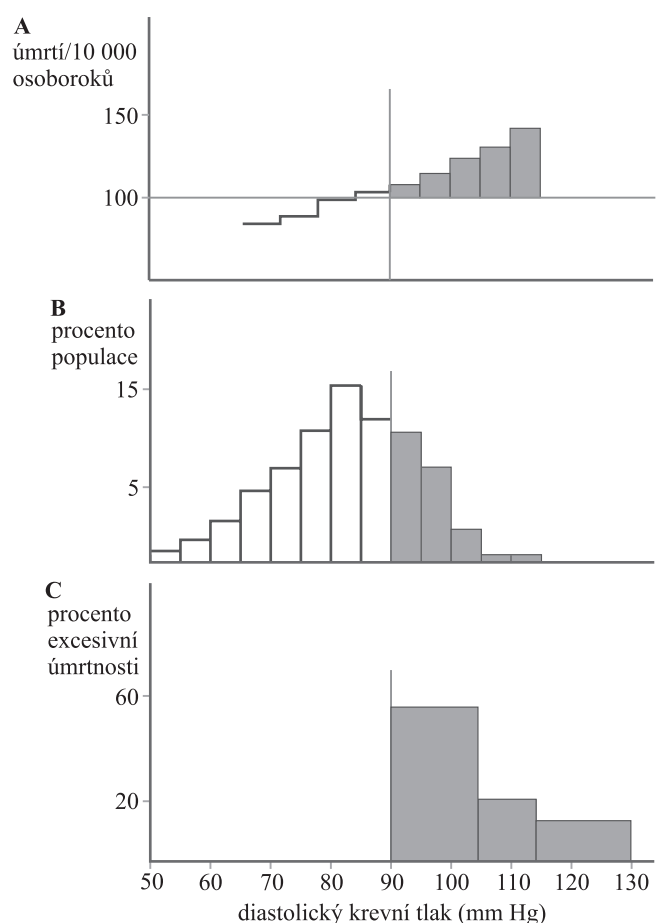
Část C ukazuje, že nejvyšší procento excesivní úmrtnosti je právě ve skupině mírné hypertenze 90 – 105 mmHg.

Paradoxně tedy mohou lékaři zabránit nejvíce úmrtím tak, že zaměří efektivní léčbu spíše na mírnou než na těžkou hypertenzi.

Výše popsaná situace v příkladu, která je v protikladu s obvyklým uvažováním klinika byla nazvána „preventivní paradox“.

Vztah mezi atributivním rizikem, prevalencí rizikového faktoru a populačním rizikem u hypertenze

Obr. 22



32 PROGNOZA

Nemocní lidé kladou lékařům řadu otázek, které se týkají jejich nemoci:

- je nebezpečná?
- mohu na ní zemřít?
- budu mít bolesti?
- jak dlouho budu moci vykonávat své současné aktivity?
- mohu se úplně uzdravit?

Odpovědi na tyto otázky souvisejí se schopností lékaře vyjádřit se k prognóze nemoci.

32.1 ROZDÍL MEZI RIZIKEM A PROGNOZOU

Riziko a prognóza mají mnoho společného a oba ukazatele jsou odhadovány pomocí kohortových studií. Přesto je třeba rozlišovat podmínky, které vedou ke zvýšení rizika vzniku nemoci a podmínky, pomocí kterých je možno předpovídat další průběh nemoci po jejím vzniku.

Podmínky pro odhad rizika jsou nazývány rizikovými faktory. Podmínky pro odhad prognózy jsou nazývány prognostické faktory.

Rozdíl mezi rizikem a prognózou je v tom, že:

- rizikové faktory obvykle určují jevy s nízkou pravděpodobností vzniku.

Příklad:

Riziko vzniku různých nemocí je obvykle v řádech od 1:100 do 1:10000, takže vztah mezi expozicí rizikovému faktoru a nemocí může klinikovi uniknout pokud nemá k dispozici informace z validních studií, které zahrnují velké množství subjektů sledovaných po dlouhou dobu.

- na druhé straně prognóza popisuje relativně časté jevy.
- riziko popisuje vznik nemoci
- prognóza uvádí řadu následků nemoci jako je úzdrava, úmrtí, komplikace, invalidita a pod.
- rizikové faktory a prognostické faktory nemusí být stejné, naopak často mohou být zcela rozdílné

Příklad:

Nízký krevní tlak snižuje riziko vzniku infarktu myokardu ale je špatným prognostickým faktorem, pokud je hypotenze v průběhu akutního stádia této nemoci.

32.2 PŘIROZENÝ VÝVOJ NEMOCI A KLINICKÝ PRŮBĚH NEMOCI

Přirozený vývoj nemoci představuje průběh nemoci bez lékařského zásahu.

I tam, kde lékařská péče je běžně dostupná jsou nemoci, které v důsledku svého charakteru zůstávají většinu svého vývoje nerozeznány a tedy i neovlivňovány lékařskými zásahy.

Příklad:

Anemie, mírné deprese, některé zhoubné nádory (prostata) a pod.

Klinický průběh nemoci představuje vývoj nemoci již diagnostikované a léčbou ovlivňované, takže průběh může být modifikován.

Popis průběhu určité nemoci pochází obvykle ze vzorku stejných nemocných a může být ovlivněn „sampling bias“

Příklad:

Publikované sestavy nemocných z velkých nemocnic nebo speciálních center mohou být ovlivněny výběrem těchto pacientů, kteří mají obvykle závažnější nebo méně typický průběh onemocnění a proto zde byli léčeni.

Jestliže prognóza vychází z popisu nemoci, který byl učiněn ve specializovaném zdravotnickém zařízení, může se tento popis lišit od skutečného průběhu nemoci.

Příklad:

Roztroušená skleróza z pohledu klinického neurologa představuje závažné ochromující a nezřídka i letální onemocnění.

Jestliže se však vezme v úvahu klinický průběh všech těchto nemocných v určité geografické oblasti, bylo v jedné studii zjištěno, že po několika desetiletích od začátku nemoci bylo naživu ještě 50% všech postižených, tedy přibližně stejná proporce jako u osob stejného věku a pohlaví, které však netrpí touto nemocí.

32.3 UKAZATELE PROGNOZY

Ukazatele, používané pro vyjádření prognózy mají společný základ v incidenci – tj. jevy, vznikající v kohortě pacientů během určitého času.

Při definování ukazatele musí být specifikováno:

- čas, od kterého je následek sledován
- osoby v riziku
- definice jevu
- období sledování.

Nejčastěji jsou používány následující ukazatele prognózy:

1. **5-leté přežití** – procento pacientů, přežívajících 5 let od určitého bodu v průběhu nemoci (začátek příznaků, diagnóza, začátek léčby a pod.)
2. **smrtnost** – procento zemřelých na určitou nemoc z počtu nemocných na tuto nemoc
3. **odpověď** – procento pacientů s příznaky zlepšení po intervenci (léčba, zákrok a pod.)
4. **remise** – procento pacientů ve fázi, kdy nemoc již není zjištělná
5. **relaps** – procento pacientů s návratem nemoci po období bez příznaků nemoci.

32.4 ANALÝZA PŘEŽITÍ

Při interpretaci prognózy je třeba znát průměrnou pravděpodobnost, že se u pacienta s určitou nemocí objeví následek (např. úmrtí) v kterémkoliv časovém období v průběhu jeho nemoci.

Prognóza, vyjádřená výše uvedenými sumárními ukazateli, neposkytuje tuto informaci.

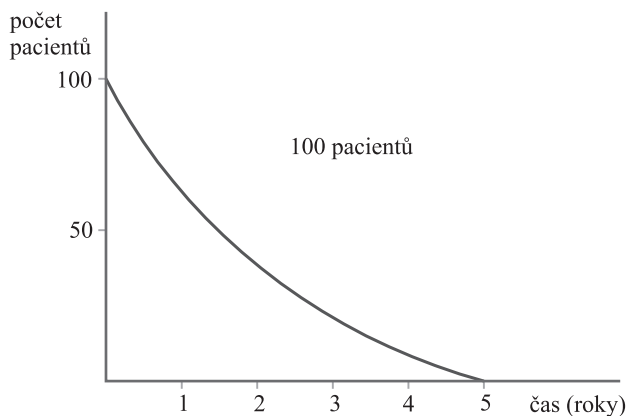
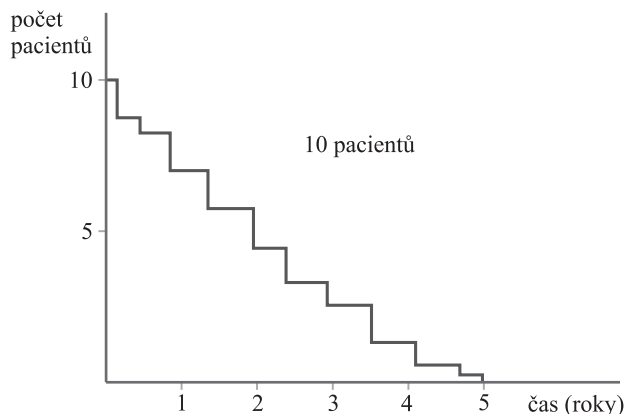
Metodou, která tuto informaci poskytuje je analýza přežití. Jejím účelem není podle jejího názvu pouze zda pacient je v určitém okamžiku živ a nebo mrtev, ale tímto způsobem je možno analyzovat i ostatní charakteristiky, které se objeví

v průběhu nemoci jenom jednou a mají dichotomní charakter (koronární příhoda, relaps nádoru nebo kompletní remise a pod.).

Informace o „přežití“ se mohou získat tak, že se shromáždí kohorta pacientů s danou nemocí (nebo stavem) v určitém časovém bodě v průběhu jejich nemoci (diagnóza, začátek léčby a pod.) a potom se pozorují až do té doby než u všech vznikne očekávaný následek (úmrtí a pod.). Tím vznikne stupňovitý graf jak je ukázáno na obr. č. 23. Při větším počtu sledovaných pacientů se graf změní na hladší křivku.

Analýza přežití u malé a větší kohorty

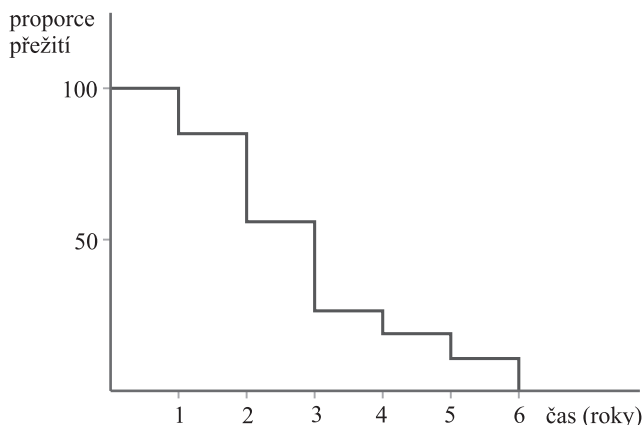
Obr. 23



Z této informace je pak možno odvodit rok po roku prognózu přežití podobných pacientů. Vlastní **analýza přežití** (obr. č. 24) má na vertikální ose pravděpodobnost přežití vyjádřenou procentem přežívajících z počtu osob, které jsou v riziku úmrtí a na horizontální ose je časový interval (roky, měsíce, týdny a pod.) od začátku pozorování.

Analýza přežití

Obr. 24

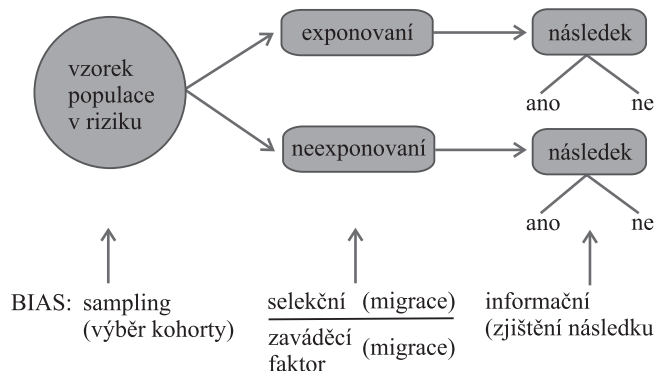


32.5 BIAS V KOHORTOVÝCH STUDIÍCH

Bias v kohortových studiích, které stanovují buď riziko nebo prognózu může zvrátit jejich výsledek oběma směry. Vytvořením rozdílu tam kde není a naopak.

Možnost uplatnění bias v různých fázích kohortové studie ukazuje obr. 25.

Možnost uplatnění bias v různých fázích kohortové studie Obr. 25



32.5.1 ASSEMBLY BIAS

V kohortových studiích se může uplatnit typ selekčního bias, který je nazýván „assembly bias“ nebo „susceptibility bias“.

Dojde k tomu v případě, že skupiny pacientů, vybrané ke sledování, se liší ještě jiným (jinými) faktorem (faktory) než právě faktorem, který je předmětem studie (na příklad prognostický faktor). Tyto jiné faktory pak mohou být příčinou zjištěného rozdílu mezi skupinami osob aniž se uplatnil sledovaný faktor.

Při studiu prognostických faktorů se může uplatnit rozdíl mezi sledovanými kohortami v:

- rozsahu nemoci
- přítomnosti jiných onemocnění
- různá fáze průběhu nemoci při zařazení pacienta
- předchozí léčba

Příklad:

U Hodgkinovy nemoci se za prognostický faktor považuje velikost mediastinálního nálezu při prvním zjištění nemoci.

Ve studii, která sledovala 79 pacientů, v různém stádiu nemoci a s přítomností příznaků nebo asymptomatických, u všech došlo po ozáření k remisi, bez ohledu na velikost mediastinálního nálezu.

U pacientů s velkým mediastinálním nálezem byla frekvence relapsu častější (74%) než s malým (27%) nebo žádným (19%) nálezem. Tato skutečnost byla zjištěna bez ohledu na stádium nemoci a přítomnost příznaků.

Proto mohla být velikost mediastinálního nálezu považována za nezávislý prognostický faktor a ve studii se neuplatnil selekční (assembly) bias.

32.5.2 MIGRAČNÍ BIAS

Migrační bias se může objevit tehdy, jestliže pacienti z jedné skupiny se přesunou do druhé nebo jsou ze studie úplně ztraceni (bias v důsledku „ztrát ze sledování“).

Migrační bias je další formou selekčního bias.

Ztráty se sledování se objevují prakticky ve všech studiích a nejsou-li příliš velké a charakteristiky ztracených subjektů

jsou stejné v obou (nebo ve všech) skupinách, pak tento bias nebude ve studii působit.

V praxi tomu ale je obvykle naopak. To znamená, že charakteristiky ztracených subjektů nejsou stejné ve všech sledovaných kohortách. A protože důvody pro ztrátu subjektu ze sledování jsou často ve vztahu k prognóze (úmrť, úzdrava, vedlejší účinky léčby a pod.), mohou ovlivnit jednu kohortu více než druhou. Proto kohorty, které na počátku studie byly srovnatelné, mohou v průběhu času tuto vlastnost pozbyť.

Pacienti mohou být také přeřazeni v průběhu sledování z jedné kohorty do druhé. Děje-li se tak ve větším měřítku, může to podhodnotit sledovaný rozdíl mezi kohortami.

Příklad:

U velké skupiny fyzicky pracujících mužů (3975 osob) byla klasifikována jejich práce na těžkou a lehkou. U všech byl pak po dobu 22 let sledován výskyt fatálního infarktu myokardu.

V průběhu studie bylo zjištěno, že někteří, původně klasifikovaní ve skupině těžké práce, změnilí svoji práci na lehkou. Proto byla každý rok sledování prováděna reklasifikace a riziko bylo posuzováno vždy v ročních intervalech.

Bylo zjištěno, že muži s lehkou (obvykle sedavou) prací, měli dvojnásobné riziko vzniku fatálního infarktu myokardu než muži s prací těžkou. Pokud by nebyla prováděna reklasifikace, pak by výsledek dosažený po 22 letech sledování mohl být podhodnocen.

32.5.3 INFORMAČNÍ BIAS

Jedna z forem informačního bias vzniká tehdy, jestliže pacienti v jedné kohortě mají větší pravděpodobnost, že u nich bude zjištěn sledovaný následek.

U některých druhů sledovaných následků jako je úmrtí, akutní koronární příhody nebo většina nádorových onemocnění, není pravděpodobné, že by byly přehlédnuty.

Ale u méně výrazných následků jako je příčina úmrtí, subklinické onemocnění, vedlejší účinky a pod. může být zjištěná frekvence ovlivněna rozdíly ve způsobu zjišťování.

Příklad:

V jedné studii byl sledován vztah mezi asymptomatickou stenózou krční tepny a výskytem mozkových ischemických příhod.

Aby byl vyloučen informační bias byli pacienti klasifikováni pomocí Dopplerovské ultrasonografie bez znalosti předchozího auskultačního nálezu na tepně.

Celkem bylo sledováno 500 pacientů po 4 roky a všichni pacienti, kteří aktivně nespoupravovali byli telefonicky dotazováni na vznik následku.

Studie ukázala, že pacienti se stenózou větší než 75% měli více než 20% incidenci mozkových ischemických příhod, tj. 4 x více než pacienti se stenózou menší než 30%.

32.5.4 OMEZENÍ SELEKČNÍHO BIAS

Při hodnocení vlivu určitého faktoru na prognózu nemoci je optimální metodou srovnání dvou kohort, s přítomností a bez přítomnosti studovaného faktoru, za předpokladu, že vše ostatní je v obou kohortách stejné.

V praxi však ono „vše ostatní“ obvykle nebývá stejné při realizaci takové kohortové studie.

Proto je třeba provádět určitá opatření, která by omezovala vliv těchto „rozdílností“, a to jak při přípravě studie, tak i při její analýze.

Při přípravě studie se mohou použít následující opatření:

Randomizace

Randomizace je jedna z nejlepších metod jak vytvořit přibližně stejné sledované skupiny, které se pak liší pouze studovaným faktorem (prognostickým nebo etiologickým a pod.).

Princip randomizace spočívá ve skutečnosti, že osoby do studie přidělujeme tak, že každá osoba má stejnou šanci být v jedné nebo druhé skupině.

Bohužel, pro studium prognózy se obvykle randomizace nehodí.

Restrikce

Osoby, které jsou zařazovány do studie, mohou být zúženy pouze na takové osoby, které mají určité charakteristiky, takže se přilíší od sebe neliší.

Příklad:

Pro studium vlivu věku na prognózu akutního infarktu myokardu budou vybráni pouze muži, mající první, nekomplikovaný přední infarkt.

Taková restrikce přirozeně vytvoří homogennější skupiny, avšak na úkor zevšeobecnění dosažených výsledků!

Párování (matching)

Párování znamená, že pro každého pacienta v jedné skupině, bude zařazen do druhé skupiny jeden nebo více pacientů se stejnými charakteristikami (věk, pohlaví, profese, stádium nemoci, tíže nemoci, progresse nemoci, předchozí léčba a pod.), kteří se budou lišit výhradně ve studovaném faktoru.

Při párování je možno provádět sjednocování pouze pro několik faktorů, protože je obtížné nalézt pacienty, kteří by byli stejní ve více hlediscích.

Faktor, který byl sjednocován při párování nemůže být přirozeně vyhodnocován ve studii.

Při analýze studie se mohou použít následující opatření:

Stratifikace

Po získání údajů je možno analyzovat a prezentovat výsledky podle podskupin pacientů (strata), kteří mají podobné charakteristiky.

Příklad:

Při srovnávání peroperační úmrtnosti pro koronární bypass ve dvou kardiologických centrech může celková úmrtnost v jednom centru být vyšší.

Při stratifikaci podle závažnosti onemocnění jednotlivých pacientů a tedy podle úrovně preoperačního rizika může být úmrtnost v jednotlivých skupinách v obou centrech identická.

Vyšší celkovou úmrtnost v jednom centru může způsobit vyšší podíl pacientů se závažnějším preoperačním rizikem.

Standardizace

Při srovnávání na příklad úmrtnosti ve dvou skupinách populace je nutné provádět standardizaci, tj. přepočítat výsledky v jednotlivých skupinách na standardní populaci (na příklad věkové složení).

Pokud se posuzuje nestandardizovaná úmrtnost, může být rozdílný výsledek ovlivněn nestejným věkovým složením porovnávaných skupin populace.

Mnohorozměrná analýza (multivariable analysis)

Ve většině klinických situací působí více faktorů najednou a jejich vzájemné vazby jsou komplexní, tj. mohou působit vzájemně na sebe i na následek, který je studován.

Mnohorozměrná analýza je metoda simultánního zvažování účinku více faktorů. Je schopna seřadit různé faktory podle síly jejich působení.

Podrobnější popis této metody je mimo rámec této publikace.

Analýza sensitivity (best case/worst case analysis)

Jestliže nejsou údaje o nějakém závažném prognostickém faktoru k dispozici, je možno odhadnout jeho vliv na studii podle extrémního rozložení tohoto faktoru, kdy v nejlepším případě (best case) by nebyl přítomen vůbec a v nejhorším případě (worst case) by mohl být přítomen vždy.

Příklad:

Ve studii o léčení lehkého diabetu bylo zjištěno, že pacienti léčení tolbutamidem měli zvýšené riziko úmrtí na kardiovaskulární nemoci ve srovnání s pacienty, léčenými inzulinem nebo dietou.

Údaje o kouření, jako významném rizikovém faktoru nebyly k dispozici. Jestliže by ve skupině léčené tolbutamidem bylo více kuřáků, mohla by vyšší úmrtnost být v souvislosti s kouřením a ne léčbou tolbutamidem.

Uvedenou analýzou však bylo uzavřeno, že i kdyby kuřáci převyšovali v této skupině o 20% (což je extrémně nepravděpodobné – 1 : 50000), zvýšené riziko úmrtí by stále perzistovalo. Bylo tedy uzavřeno, že kouření se neuplatnilo jako příčina zjištěného rozdílu.

Protože kromě randomizace mají všechny ostatní metody své limitace, je vhodné použít více metod najednou.

Příklad:

Ve studii, zabývající se otázkou, zda přítomnost předčasných komorových kontrakcí (arytmie) snižuje přežívání po akutním infarktu myokardu je možno:

- pomoci restrikce vybrat pouze pacienty, kteří nejsou ani mladí ani staří a nemají neobvyklé příčiny své nemoci
- párovat pacienty podle věku
- hodnotit výsledky v podskupinách podle tíže klinického stavu (přítomnost městnavého srdečního selhání nebo chronické obstruktivní plicní nemoci)
- standardizovat výsledky podle všech ostatních faktorů, které mohou být ve vztahu k prognóze, kromě arytmie.

33 INTERVENCE

Jakmile je u pacienta zjištěna podstata jeho nemoci a je vyslovena předpověď dalšího průběhu, vyvstává další důležitá otázka: Co může lékař pro pacienta udělat? Existuje efektivní intervence – léčba, která by příznivě ovlivnila průběh nemoci?

Klinická epidemiologie poskytuje lékaři základ pro posouzení, zda určité léčebné postupy jsou efektivní a zda by je měl zahrnout do svého terapeutického repertoáru.

Při objevování a zavádění nových metod léčení je potřeba:

- bohatý zdroj nových slibných terapeutických postupů
- metody, prokazující, že nová léčba je nejen účinná ale i účelná.

33.1 HYPOTÉZY

Nové možnosti léčby vznikají prakticky ze všech medicínských aktivit.

Některé vyplývají z mechanismů vzniku a průběhu nemoci na celulární nebo molekulární úrovni.

Jindy mohou být objeveny náhodou z prostého pozorování lékařů a mechanismus jejich působení nemusí být vždy znám.

Příklad:

U pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří dostali amantadin pro prevenci chřipky, došlo ke zlepšení jejich neurologických příznaků.

Obdobná situace je u prostředků lidového léčitelství, které většinou postrádají vědecký důkaz svého působení ale přesto mohou být potenciálně užitečné.

Řada protinádorových léků byla objevena prostým zkoušením různých substancí v léčbě nádorových onemocnění.

Některé hypotézy o látkách využitelných nejen v léčbě ale i v prevenci, vznikly v epidemiologických studiích.

Příklad:

Burkittovo pozorování, že střevní nemoci jsou méně časté v Africe, kde je strava bohatá na vlákninu. Pozorování, že konzumace červeného vína snižuje riziko koronární nemoci srdeční.

33.2 TESTOVÁNÍ HYPOTÉZ

Pro některé terapeutické postupy nebylo třeba formálního testování, protože jejich efekt byl natolik silný a přesvědčivý, že stačila pouze klinická zkušenost.

Příklad:

Objevení penicilinu pro léčbu pneumonie. Chirurgická léčba apendicitidy.

Ve většině případů je však léčebný efekt méně dramatický a je proto potřeba podrobit hypotézu formálnímu testování v epidemiologickém výzkumu. Z řady důvodů jako je koexistence, chybné srovnávání, spontánní změny v průběhu nemoci, ale i „přání otcem myšlenky“, může být pravý vztah mezi léčbou a její účinností zatemněn.

Někdy současná znalost mechanismu nemoci, založená na extenzivních experimentech na zvířatech nebo na fyzi-

ologických pozorováních u lidí láká k předpovědi určitého účinku bez formálního testování.

To však může mít za důsledek nepříjemná překvapení, protože mechanismy nemoci mohou být známy pouze částečně.

Příklad:

Na základě jasných fyziologických úvah a podobností s koronární nemocí srdeční, byl prováděn při obstrukci a. carotis int. cerebrální bypass v prevenci ischemické cerebrovaskulární nemoci.

Teprve randomizovaný klinický pokus ukázal ve srovnání s konzervativně léčenými pacienty, že úmrtnost a ataka této nemoci byly u chirurgicky i konzervativně léčených pacientů po 5 letech prakticky identické.

Proto je téměř vždy nutné testovat i ty nejlepší terapeutické hypotézy, ne proto aby se ukázala jejich neplatnost ale aby se potvrdila jejich účinnost.

33.3 STUDIE ÚČINNOSTI LÉČBY

Pro zjištění efektivity léčby existují dva postupy:

- observační studie
- intervenční studie

Oba způsoby jsou rozdílné jak ve svých postupech, možnostech provedení i síle poskytnutého důkazu.

Observační studie byly zmíněny v kapitole o prognóze. Při studiu účinnosti léčby zůstává princip stejný, jen místo prognostického faktoru je předmětem studia terapeutický postup.

Hlavní výhodou tohoto postupu je poměrně snadné provedení takové studie.

Hlavním nedostatkem je pak pravděpodobnost, že v různých léčených skupinách budou ještě jiné rozdíly než pouze léčba sama, které pak mohou zkreslit závěry studie.

Intervenční studie jsou v případě hodnocení účinnosti léčby představovány t.zv. **klinickým pokusem**, který je vlastně speciálním druhem kohortové studie, kde však klíčové otázky jako je:

- výběr léčených skupin pacientů
- povaha intervence
- sledování pacientů během léčby a po léčbě
- měření následku

jsou specifikovány a určovány tím, kdo studii provádí. Tak je možno odstranit většinu náhodných i systematických chyb včetně zavádějících faktorů.

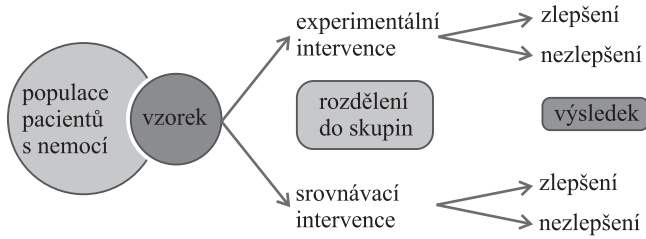
33.4 RANDOMIZOVANÝ KLINICKÝ POKUS

Struktura klinického pokusu je znázorněna na obr.26. Pacienti jsou do studie vybíráni z velké skupiny pacientů, kteří mají nemoc (stav), u které má být léčba studována.

Po výběru jsou náhodným způsobem (randomizace) přidělováni do dvou skupin – jedné experimentální, kde je aplikována zkoušená léčba a druhé kontrolní, která dostává buď placebo, nebo stávající standardní léčbu.

Potom jsou obě skupiny sledovány a dosažené rozdíly ve výsledcích mohou být přičítány zkoušené intervenci.

Podrobnější popis jednotlivých kroků klinického pokusu je následující.



33.4.1 VÝBĚR PACIENTŮ

Pacienti, kteří jsou vybráni do studie, určují pozdější rozsah zevšeobecnění výsledků na jiné pacienty. Mezi mnoha důvody, proč pacienti ze stejnou nemocí nemusí být vybráni jsou:

- nesplňují specifické vstupní podmínky
- odmítnou účast ve studii
- nespolupracují v průběhu studie.

Vstupní podmínky obvykle zajišťují homogenitu pacientů ve studii pomocí restrikce. Častým důvodem pro vyloučení pacienta je atypický průběh nemoci, přítomnost dalších nemocí nebo neobvykle špatná prognóza, která by mohla znamenat jeho pozdější neúčast na vyšetřování, kontraindikace uvažované léčby a konečně známky nespolehlivosti.

Tím, že je minimalizována heterogenita pacientů, je pravděpodobnost vysoké validity studie a malá pravděpodobnost, že rozdíly ve výsledcích mohou být v důsledku jiných faktorů než léčby samotné. Vyloučením řady ostatních pacientů však klesá zevšeobecnitelnost výsledků studie.

Pacienti, kteří odmítnou účast ve studii jsou obvykle systematicky rozdílní od těch, kteří souhlasí s účastí (v socioekonomickém postavení, tíži nemoci, ostatních zdravotních problémech a pod.).

Pacienti, kteří řádně nespolupracují v počátečním období studie, jsou vyloučeni ze studie.

Z výše popsanych důvodů jsou tedy pacienti, kteří ve studii zůstali vysoce selektovanou skupinou ze všech pacientů, majících danou nemoc (tab.6). Proto ani výsledky klinického pokusu nemohou být bezvýhradně přebírány do klinické praxe a zevšeobecněny na všechny pacienty s danou nemocí.

Výběr pacientů pro klinický pokus

Tab. 6

Procento pacientů	Populace pacientů s nemocí
100	Pacienti s intervenovanou nemocí vstupní kritéria: věk fáze nemoci léčba ostatní nemoci
25	Pacienti vhodní pro intervenci nespolupracující odmítnou účast na studii nedodržují pokyny
15	Randomizovaní pacienti ztráty ze studie: úmrtí změna bydliště
10	Pacienti, kteří dokončí studii

33.4.2 INTERVENCE

Intervence (léčba a pod.) musí odpovědět na otázku zda je tak efektivní, aby byla zavedena do běžné praxe. Protože většina nemocí je působena kombinovaným působením řady faktorů, měla by intervence změnit výrazně jeden nebo

raději více z nich, aby bylo dosaženo výrazného léčebného účinku.

Srovnávané skupiny

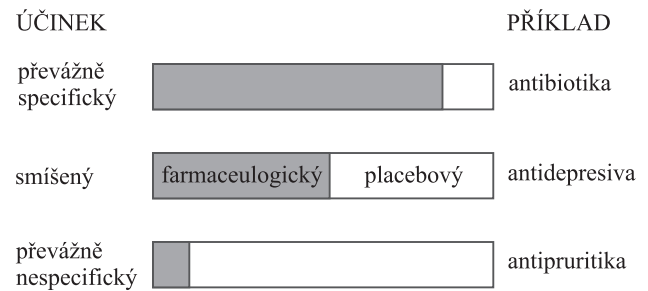
Výsledky dosažené u skupiny pacientů, u nichž byla aplikována zkoušená léčba, je možno srovnávat s několika skupinami pacientů:

- pacienti, kteří nemají žádnou léčbu
- pacienti, kteří jsou pouze pozorováni ... tato skupina je důležitá pro posouzení t.zv. „Hawthomova efektu“, tj. skutečnosti, že lidé, kteří jsou předmětem zájmu (na příklad tím, že se účastní studie), mají tendenci vědomě nebo podvědomě měnit svoje chování v tom smyslu, že chtějí lékaři vyhovět a mají zájem na tom aby studie dopadla dobře. Srovnání s touto skupinou může měřit míru účinnosti mimo tento efekt
- pacienti, kteří dostávají placebo ... placebo je definováno jako látka, nerozeznatelná od zkoušené léčby co do vzhledu, barvy, vůně, chuti, která však postrádá účinnou substanci, která je obsažena na příklad v léku (vakcíně a pod.). Bylo zjištěno, že i prosté podávání placebo, které pacienti berou s přesvědčením, že jim pomůže, má určitý efekt na některé pacientovi potíže, t.zv. „placebo efekt“ (jeden z nepříznávaných principů homeopatie?).

Placebo efekt má rozdílný význam pro epidemiologa a pro klinika – epidemiolog jej používá jako základ, od něhož měří specifickou účinnost intervence, klinik jej používá jako jednu z možností jak ulevit pacientovým obtížím.

Účinek klinické intervence

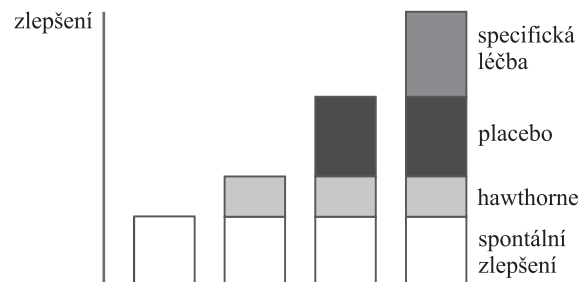
Obr. 27



Mnoho klinických intervencí má jak specifický tak i nespecifický účinek (obr. 27). Pro klinika je vždy nejdůležitější celkový účinek intervence, ve srovnání se stavem bez jakéhokoliv léčení. Na druhé straně je však dobré vědět, jakou část z celkového účinku představuje specifický účinek dané intervence, aby se vyloučil její nebezpečný nebo nepříjemný účinek a někdy i vysoké náklady v případě, že by její specifický přínos k celkovému účinku byl velmi malý (obr. 28)

Celkový efekt léčby a podíl jednotlivých složek

Obr. 28



- pacienti, kteří mají obvyklou léčbu ... jediná eticky opodstatněná otázka při srovnávání s touto skupinou pacientů je zda zkoušená léčba je lepší než obvyklá – při předpokladu, že je známo, že obvyklá léčba je účinná.

33.4.3 ROZDĚLENÍ DO SKUPIN PODLE INTERVENČE

Nejlepší způsob jak rozdělit osoby v klinickém pokusu do jednotlivých intervenčních skupin je **randomizace**. Princip randomizace spočívá v tom, že všechny osoby, participující na studii, mají stejnou šanci být zařazeny do kterékoliv skupiny (buď experimentální nebo kontrolní).

Pomocí randomizace je kontrolována většina bias ale znamená to, že složení obou (všech) skupin je stejné.

Proto se někdy doporučuje ještě před randomizací rozdělit osoby podle důležitých charakteristik (věk, pohlaví), které by mohly mít vliv na efekt zkoušené intervence, do podskupin (strata) a potom provádět randomizaci v každé jednotlivé podskupině – **stratifikovaná randomizace**.

Metody randomizace zahrnují tabulky náhodných čísel nebo počítačové programy.

33.4.4 ROZDÍLY VZNIKLÉ PO RANDOMIZACI

V klinickém pokusu obvykle nesetrvávají všechny osoby, které byly původně vybrány:

- u některých se zjistí, že nemají nemoc pro kterou byly do pokusu zařazeny
- některé přestanou spolupracovat
- některé přestanou brát léky, zkoušené v pokusu
- u některých se projeví vedlejší účinky léků a proto jsou vyřazeny
- u některých se objeví nové onemocnění, pro které musí přestat brát léky, zkoušené v pokusu
- někteří se z různých důvodů podrobí jiné léčbě, než která je uplatňována v pokusu.

Výsledkem je poněkud jiné složení skupin v době hodnocení výsledků intervence než bylo na počátku pokusu.

Pacienti, kteří nemají nemoc

Někdy je důležité (a to jak v klinickém pokusu tak i v klinické praxi), aby bylo rozhodnuto o určité léčbě dříve, než se zjistí, zda pacient skutečně má a nebo nemá danou nemoc, pro kterou je léčba určena.

Příklad:

Do studie o účinnosti antiendotoxinu (monoklonální protilátky proti endotoxinu) na přežívání u sepse, působené gram-mikroby bylo zařazeno 543 pacientů se sepsí, která byla suspektní s gram- infekce. Pacienti pak byly randomizovány pro léčbu antiendotoxinem a placebem.

Ve skupině 200 pacientů (37%), kteří měli pomocí hemokultury prokázanou gram- sepsí, byla léčbou snížena smrtnost ze 49 na 30% což je významný rozdíl, který nemohl vzniknout v důsledku působení náhodné chyby. U zbývajících 63% nebyl důvod pro účinnost použité specifické léčby, proto celková smrtnost ve skupině intervenované byla 43% ve srovnání se 39% ve skupině s placebem, tedy výsledek, který mohl být ovlivněn pouze náhodnou chybou.

Z výsledků tohoto pokusu bylo zřejmé, že léčba byla účinná u gram- bakteriémie ale nebyla účinná obecně u sepse. Oba tyto výsledky jsou cenné. První pro epidemiologa, který studuje účinnost antiendotoxinu u bakteriémie a druhý pro klinika, který se potřebuje rozhodnout jakou léčbu indikovat u sepse ještě předtím, než je znám výsledek hemokultury a tedy jestli se jedná o bakteriémii nebo ne.

Jestliže pacienti, u kterých se zjistí, že předpokládanou nemoc nemají, jsou vyřazeni ze studie, má to nepříjemný následek, že se velikost studované skupiny zmenšuje a stu-

die nemusí mít dostatečnou sílu, aby prokázala rozdíl mezi intervencí a kontrolou.

Dodržení podmínek pacientem (compliance)

Po randomizaci je důležité jak pacient dodržuje léčebný režim, který je anotován v klinickém pokusu. Pacienti nemusí přesně porozumět které léky a v jakých dávkách mají užívat nebo mohou splést různé druhy léků, což může způsobit, že se účinnost léčby nemusí prokázat, nebo ne v takovém rozsahu jako za optimálních podmínek, kdy všichni bezchybně spolupracují. Tyto problémy se častěji objevují při ambulantní léčbě mimo nemocnici.

Srovnávání účinnosti intervence u spolupracujících a nespolupracujících pacientů v randomizovaném pokusu však může být zavádějící.

Příklad:

Ve studii o vlivu hypolipidemik na koronární nemoc srdeční užívala skupina 1103 pacientů Clofibrat a 2789 pacientů placebo. Mortalita po 5 letech sledování byla 20.0% ve skupině léčených Clofibratem a 20.9% ve skupině s placebem, ukazující, že léčba nebyla efektivní.

Ukázalo se však, že ne všichni pacienti skutečně řádně užívali předepsanou léčbu. Při posuzování otázky, zda byl Clofibrat účinný u pacientů, kteří jej skutečně řádně užívali, byla zjištěna jejich mortalita 15.0%, ve srovnání s těmi, kteří řádně neužívali a měli mortalitu 24.6%.

Ale u pacientů, kteří řádně užívali placebo byla mortalita 15.1% ve srovnání s těmi co placebo řádně neužívali a měli mortalitu 28.3%.

Takže nebyla tímto způsobem zjištěna asociace mezi léčbou a prognózou onemocnění. Z toho vyplývá, že vyhodnocení léčebného efektu by se nemělo provádět v podskupinách, vzniklých až po randomizaci.

Další intervence

Pacienti mohou po randomizaci do skupin dostávat další léčbu, která může ovlivňovat účinnost zkoušené léčby především tehdy, jestliže není stejně rozložena v obou (ve všech) skupinách.

Příklad:

Při léčbě AIDS řada pacientů může získat další léky mimo těch, které jsou zkoušeny v klinickém pokusu a tím může být efekt zkoušeného léku podhodnocen, protože se nemusí projevít výraznější rozdíl mezi léčenou a kontrolní skupinou.

33.4.5 ZASLEPENÍ POKUSU

Účastníci studie mohou systematicky měnit své chování pokud ví, který pacient dostal jakou léčbu.

Způsob, jak minimalizovat efekt tohoto jevu je zaslepení pokusu, tj. aby různí účastníci studie nevěděli, kdo jakou léčbu dostává.

Zaslepení se může realizovat ve čtyřech fázích klinického pokusu:

- ti co vybírají pacienty do studie a přidělují je do jednotlivých skupin, by neměli vědět, do které skupiny pacienti přicházejí, aby to neovlivňovalo jejich rozhodnutí o přijetí pacienta do studie
- pacienti by neměli vědět jaký druh léčby dostávají
- lékaři, kteří posuzují příznaky léčených pacientů, by neměli znát jejich způsob léčby
- epidemiolog, který vyhodnocuje výsledky pokusu by neměl znát způsob léčby v jednotlivých skupinách do doby, než je vyhodnocení hotovo – pak může dojít k dekodifikaci.

Obvykle se první úroveň možného zaslepení nepočítá a pokus je nazýván jako:

- jednoduchý slepý pokus = pacient neví
 - dvojitý slepý pokus = pacient a lékař neví
 - trojitý slepý pokus = pacient, lékař a epidemiolog neví.
- Klinický pokus, kde zaslepení není možné, nebo není prováděno, je nazýván **otevřený pokus**.

Příklad:

Při srovnávání invazivní (chirurgické) terapie a konzervativní (medikamentózní) terapie není zaslepení možné, protože rozdíly ve způsobu léčby jsou příliš evidentní.

Ale i tam, kde zaslepení je možné, mohou některé příznaky, provázející určitou léčbu, napovídat jak pacientovi tak i lékaři, do které skupiny byl pacient zařazen.

Příklad:

V klinickém pokusu primární prevence kardiovaskulárních chorob dostala sledovaná skupina cholestyramin a kontrolní skupina prášek stejného vzhledu, barvy, chuti a vůně, pouze bez účinné složky – tedy perfektní placebo.

Na konci prvního roku sledování však bylo výrazně více vedlejších příznaků u pacientů užívajících cholestyramin.

Podle těchto příznaků mohli pacienti rozeznat, který přípravek dostávají.

33.4.6 VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Jestliže je výsledkem klinického pokusu jednoznačný závěr jako že pacient buď zemřel nebo přežil, je málo pravděpodobné, že by došlo k chybě při klasifikaci.

Je-li však závěr závislý na názoru některého z účastníků studie (pacient, lékař), může být výsledek ovlivněn bias.

Příklad:

Skutečnost, že pacient zemřel je nepochybná, ale příčina smrti již nemusí být zcela jasná.

Při vyhodnocení výsledků klinického pokusu je možno použít několika způsobů:

- **snížení relativního rizika:**

výsledek v kontrolní skupině – výsledek v léčené skupině

—————
výsledek v kontrolní skupině

- **snížení absolutního rizika:**

výsledek v kontrolní skupině – výsledek v léčené skupině

- počet osob, které je třeba léčit, aby se zabránilo vzniku jednoho následku (na př. smrti):

1

—————
výsledek v kontrolní skupině – výsledek v léčené skupině

Vyhodnocení výsledků klinického pokusu může být provedeno a prezentováno dvojím způsobem:

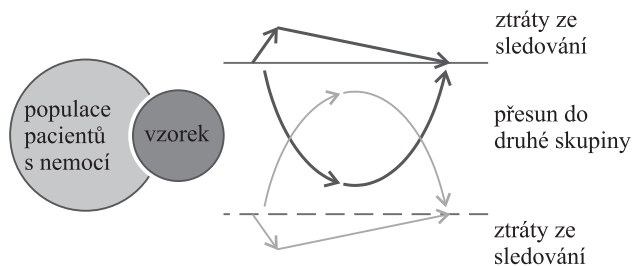
- podle toho jak byli pacienti randomizováni do skupin
- podle toho jak pacienti skutečně léčbu absolvovali

Správný způsob záleží na problému, který je ve studii řešen.

Jestliže otázka zní „jaká léčba je nejlepší“ v okamžiku kdy musí lékař učinit rozhodnutí o léčbě – pak je na místě analýza podle randomizace do skupin, bez ohledu na to, zda někteří pacienti léčbu skutečně dostali nebo ne.

Analýza podle původního léčebného záměru

Obr. 29



Tento způsob vyhodnocení se nazývá analýza podle původního léčebného záměru (**intention to treat**) nebo také **management trial** (obr. 29). Tento způsob má výhodu v tom, že odpovídá situaci, ve které se nachází lékař při svém rozhodování. Není-li však rozdíl zjištěn, nemusí to znamenat, že léčba je skutečně neefektivní ale pouze že rozdíl nebyl zjištěn.

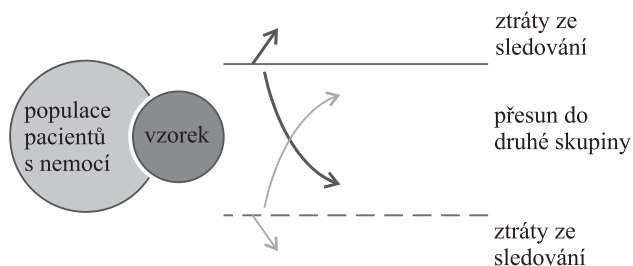
Jiná otázka může být „zda nová léčba jako taková je lepší“

Pro tento účel je lepší analyzovat pouze pacienty, kteří skutečně léčbu absolvovali, bez ohledu na to, do které skupiny byli randomizováni (může se stát, že pacienti během pokusu změní skupinu).

Tento způsob vyhodnocení je nazýván **explanatory trial** (obr. 30) a nejedná se již o randomizovaný pokus ale spíše o kohortovou studii se všemi problémy, které je třeba zohlednit při vyhodnocování.

Analýza podle skutečně absolvované léčby

Obr. 30



Výsledky klinického pokusu jsou hodnoceny ve vztahu ke dvěma zásadním otázkám:

1. Je léčba účinná za optimálních okolností?
2. Je léčba účelná v běžné praxi?

Účinnost léčby – **efficacy**, se posuzuje pouze u osob, které se podrobily léčbě a spolupracovaly podle lékařských pokynů.

Účelnost léčby – **effectivity**, se posuzuje u osob, kterým byla léčba nabídnuta, bez ohledu na to, zda se řídily radami lékaře. Jde především o to, zda léčba je v praxi prospěšná.

Jestliže není léčba účelná, může to být proto, že její účinnost je nízká a nebo, že je špatná její přijatelnost pro pacienta, nebo z obou důvodů.

33.4.7 APLIKACE VÝSLEDKŮ KLINICKÉHO POKUSU NA PACIENTA

Zkušenosti vyplývající z klinického pokusu jsou směsí mnoha rozdílných pacientů a výsledek je jejich průměrem. Klinika přirozeně ale především zajímá přesnější odhad pro jeho jednotlivého pacienta. To lze učinit dvěma způsoby – studiem podskupin a studiem jednotlivých pacientů metodicky stejně rigorózními postupy jako při klinickém pokusu.

Studium podskupin – v průběhu klinického pokusu se

často objevuje lákavá myšlenka analyzovat výsledky v jednotlivých podskupinách. To může vyústit v získání falešně pozitivního výsledku, který ve skutečnosti neexistuje. Stejně tak může dojít k falešně negativnímu závěru, protože v podskupinách dochází k velké redukci počtu sledovaných osob, který nemusí existující vztah prokázat. Klinické pokusy, které jsou dostatečně velké aby prokázaly zásadní otázku mohou být na druhé straně příliš malé, aby prokazovaly detailnější podotázky. Tato rizika je třeba mít na paměti, pokud se rozhodne o analýze podskupin.

Příklad:

V klinickém pokusu léčení hypertenze bylo signifikantní snížení komplikací ve skupině léčené antihypertenzivy. Ve skupině placebo (70 pacientů) jich bylo 27 a ve skupině léčené (73 pacientů) pouze 2 ($p < 0.001$).

Tento hlavní výsledek byl akceptován, ale byly vzneseny další otázky jako na příklad, zda léčení zabrání vzniku infarktu myokardu? Tato otázka nemohla být zodpovězena, protože bylo ve studii málo pacientů. Ve skupině placebo byly zaznamenány 4 infarkty myokardu a ve skupině léčené žádný.

Studium jednotlivých pacientů – tyto pokusy jsou nazývány „N = 1“ a mohou být provedeny zcela rigorózně bez vlivu náhodné a systematických chyb.

Principem je podání léku i placebo jednotlivému pacientovi v náhodném pořadí po krátkou dobu (1 – 2 týdny). Pacient i lékař, který hodnotí výsledek neví co pacient dostává a příznaky zlepšení se pak statisticky vyhodnotí.

Tento způsob je vhodný tam, kde je rychlá odpověď na léčbu a kde se případný účinek léku nepřenášší z období do období. Je vhodný na příklad pro rychlý screening hypotéz a vybrání těch, které jsou pak hodnoceny v randomizovaném klinickém pokusu.

Příklad:

Nemoci vhodné pro tuto metodu jsou na příklad: migréna, bronchospasmus a pod.

33.4.8 ALTERNATIVY RANDOMIZOVANÉHO KLINICKÉHO POKUSU

Randomizovaný pokus je zlatým standardem mezi epidemiologickými metodami a měl by být použit všude tam, kde to je možné.

Jsou však situace, kdy to z různých důvodů možné není:

- v určité době a v určitém místě není dostatek pacientů s nemocí, která je předmětem studia
- není dostatek finančních prostředků, protože tyto pokusy jsou značně nákladné
- výsledky jsou k dispozici až za dlouhou dobu, což u některých naléhavých nemocí nemusí být únosné (AIDS)
- někdy je v lékařské praxi již prostředek používán a je obtížné přesvědčit lékaře a potenciální účastníky, že je klinický pokus nutný.

Z těchto důvodů nejsou pro řadu rozhodnutí o nevhodnější léčbě k dispozici údaje z klinických pokusů. Ale přesto se lékař musí rozhodnout! Jaké jsou tedy alternativy a jak věrohodné jsou jejich výsledky?

Sekundární analýza údajů

Jednou z alternativních možností je analýza velkých databází, které byly shromážděny při běžné péči o pacienty a jejich léčení, údaje pro zdravotní pojišťovny nebo dokumentace pro jinou administrativu. Tato metoda je nazývána sekun-

dární analýzou údajů, protože tyto údaje nebyly primárně shromažďovány pro výzkumné účely.

Výhodou této analýzy je:

- pracuje obvykle s velkým souborem, který vylučuje vliv náhodné chyby
- proto je také možné studovat různé podskupiny (vytvořené buď různou léčbou, nebo vlivem na různé nemoci (stádia a pod.)
- soubor takových pacientů je více podobný běžné praxi než soubor z čistě experimentálního pokusu a proto jsou výsledky lépe zevšeobecnitelné
- je levnější než klinický pokus
- výsledek je k dispozici poměrně velmi brzy.

Nevýhodou však je, že:

- údaje nejsou shromažďovány pro studovaný záměr a nejsou tak pečlivě vedeny
- některé důležité údaje mohou chybět, protože se nezdály důležité v době pořizování databáze
- není vždy zcela možné provádět srovnávání, která by nebyla ovlivněna různými systematickými chybami.

Srovnání v jiném čase a místě

Kontrolní skupina pacientů může být vybrána v jiném období nebo v jiném místě než skupina experimentální.

Příklad:

Mohou se srovnávat výsledky u současných pacientů, léčených novým způsobem léčby s výsledky u pacientů dřívějších, kteří byli léčeni jiným způsobem.

Mohou se srovnávat chirurgické výsledky u pacientů operovaných v jedné nemocnici s výsledky pacientů operovaných v jiné nemocnici, kde se používala jiná metoda.

Kontrolní skupina, vybraná v minulosti se nazývá **historická** nebo **nesoučasná kontrolní skupina**. Tento způsob výběru má mnoho nedostatků:

- v průběhu času se mění diagnostické metody
- mění se prognóza pacientů

Proto by interval mezi výběrem experimentální skupiny a historické kontrolní skupiny měl být co nejkratší.

Příklad:

Některá onkologická centra proto porovnávají výsledky svých současných chemoterapeutických programů s těmi, které byly používány v nedávné minulosti.

Kontrolní skupina, která byla léčena jinou metodou v jiné nemocnici může být také zatížena řadou systematických chyb, které mohou způsobit rozdíl v prognóze pacientů bez ohledu na metodu léčení:

- závažnost nemoci u pacientů
- zručnost a schopnost zdravotnického personálu.

Nekontrolovaný pokus

Jedná se o hodnocení pouze jedné skupiny pacientů, kteří podstoupili intervenci, která je předmětem zájmu. Předpokladem pro použití tohoto typu studie je víra, že jakékoliv zlepšení, pozorované po léčbě je skutečně důsledkem léčby. Tento předpoklad však může být neoprávněný z řady důvodů:

nepředvídaný následek – u některých nemocí je možno úspěšně předvídat jejich další vývoj (vzteklina vede obvykle k úmrtí), ale u většiny nemocí může být klinický průběh vel-

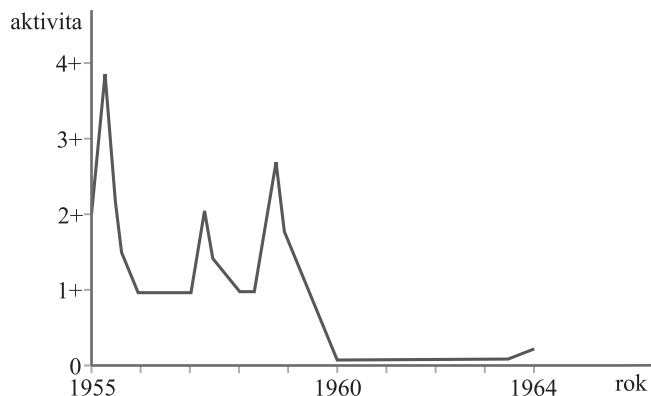
mi variabilní jak u jednoho a téhož pacienta tak i od pacienta k pacientovi. Proto posuzování výsledků u skupiny pacientů bez kontrolní skupiny může být nespolehlivé.

Příklad:

Na obr.31 je znázorněn průběh systémového lupus erythematosus u pacienta v letech 1955 – 1964, tedy v době, kdy nebyla k dispozici žádná účinná léčba. Přesto u pacienta došlo v letech 1960 – 1963 ke spontánní remisi, která by mohla být přičítána úspěšné léčbě, pokud by ji před tímto obdobím dostal

Průběh systémového lupus erythematosus před obdobím imunosupresivní léčby

Obr. 31



nespecifický efekt – u nekontrolovaného pokusu nelze vyloučit nespecifický účinek Hawthornova a placebo efektu
regrese k průměru – léčba je obvykle nasazována při neobvyklém nebo závažném průběhu nemoci (vysoká teplota, vysoký krevní tlak a pod.). Následná měření pak mají tendenci ukazovat zlepšení z čistě statistických důvodů (viz bod 2.7)

předvídatelné zlepšení – u řady nemocí dojde ke zlepšení, aniž se na tom podílela nasazená léčba (akutní respirační infekce, akutní gastroenteritida a pod.).

Nonrandom rozdělení do skupin podle intervence

Toto rozdělení může spontánně provádět ošetřující lékař pacientů, tak jak k němu přicházejí.

Tento způsob je také použitelný, ale má všechny výhody i nevýhody kohortových studií.

Rozhodnutí o způsobu léčby a tedy o přidělení do určité skupiny může být ovlivněno závažností průběhu nemoci, další přidruženou nemocí, pacientovou spoluprací a pod.. Proto se pacienti v různých skupinách mohou také lišit jinými charakteristikami, které mohou ovlivnit výsledek pozorování.

33.5 FÁZE KLINICKÉHO POKUSU

Při studiu účinnosti léku je zvykem postupovat určitým standardním způsobem obvykle ve 3 fázích:

Fáze I. – má za úkol určit rozmezí dávky, která je dobře tolerována a je bezpečná. Tato fáze obvykle zahrnuje jen malý počet pacientů (10 – 15) bez kontrolní skupiny.

Fáze II. – poskytuje předběžné informace o účinnosti léku a o vztahu dávky a účinku. Nemusí být zaslepena, má většinou kontrolní skupinu, ale počet pacientů je malý na definitivní potvrzení účinku.

Fáze III. – poskytuje definitivní důkaz účinnosti a frekvenci běžných vedlejších účinků, pracuje s velkým počtem pacientů (i několik tisíc) a je obvykle součástí předlicenčního řízení u nových léků.

Ani tato fáze však není dostatečně velká na sledování méně běžných vedlejších účinků. Proto se tyto účinky sledují až po zavedení léku na velkém počtu běžně léčených pacientů v rámci t.zv. „**postmarketing surveillance**“, která je někdy nazývána fází IV.

33.6 ETICKÉ OTÁZKY KLINICKÉHO POKUSU

Pro provedení klinického pokusu musí být na jedné straně dostatek pochybností o testované intervenci, aby bylo oprávnění ji neposkytnout polovině účastníků studie.

Na druhé straně však musí být dostatek přesvědčení o předpokládané účinnosti intervence, aby bylo oprávnění ji aplikovat druhé polovině účastníků studie.

Všechny osoby zařazené do pokusu musí dát předem tzv. „**informovaný souhlas**“ (informed consent), který by měl zahrnovat informaci pacienta o:

- účelu studie
- jejím průběhu
- možném riziku
- prospěchu, který mohou mít z účasti na studii
- právu pacienta kdykoliv odstoupit z pokusu.

V klinickém pokusu by se neměly prověřovat agens a postupy, o kterých je známo, že jsou škodlivé – jediná možná forma jsou studie z odstraněním jejich působení (program ukončení kouření a pod.).

V každém klinickém pokusu by měla být předem stanovena pravidla pro zastavení pokusu v případě, že se ukáže:

- že léčba je účinná a není etické dále podávat placebo
- že by mohla být léčba pro pacienta nebezpečná. Tyto aspekty by měla sledovat předem jmenovaná skupina odborníků, která vyhodnocuje klinický pokus z těchto hledisek.

Klinický pokus musí být předem projednán a schválen v etické komisi.

34 PREVENCE

Většina lékařů se věnuje medicíně proto, že se jim chce léčit nemoci. Ale většina pacientů by raději vůbec neonemocněla a pokud se nemohou nemoci vyhnout, pak by přivítali, aby jejich nemoc byla včas podchycena a léčena tak, aby je co nejméně poškodila.

Abyste toho bylo možno dosáhnout, je třeba provádět u pacientů, kteří ještě nemají specifické příznaky nemoci řadu opatření k identifikaci a modifikaci rizikových faktorů k zamezení vzniku nemoci a nebo k jejich včasnému podchycení. Tyto aktivity lékaře jsou prováděny většinou v rámci **preventivních periodických zdravotních prohlídek**.

Preventivní akce představují a nebo by alespoň měly představovat značnou část lékařské praxe. Jejich realizace může probíhat buď v rámci vyšetřování pacienta pro nějakou nemoc nebo jako samostatná preventivní akce.

Prevence je prováděna buď na úrovni individuálního pacienta nebo na úrovni celé společnosti (komunity). V případě některých specifických nemocí může být lepší ten nebo onen způsob.

Příklad:

V prevenci dopravních úrazů je asi nejlepší legislativní opatření, nařizující povinné používání bezpečnostních pásů ve vozidlech.

Naproti tomu v prevenci kolorektálního karcinomu je v současné době asi nejlepší provádění screeningu na okultní krvácení.

Nejlepší je však kombinace všech dostupných možností prevence jak na úrovni jednotlivce, tak i společnosti.

Příklad:

V prevenci následků způsobených kouřením je možno kombinovat individuální působení lékaře na pacienta aby přestal kouřit s opatřeními ve společnosti, které zamezují reklamě tabákových výrobků, ovlivňují ceny cigaret a provádějí vhodnou zdravotní výchovu a tím přispívají k tomu, aby mladí lidé vůbec nezačali kouřit.

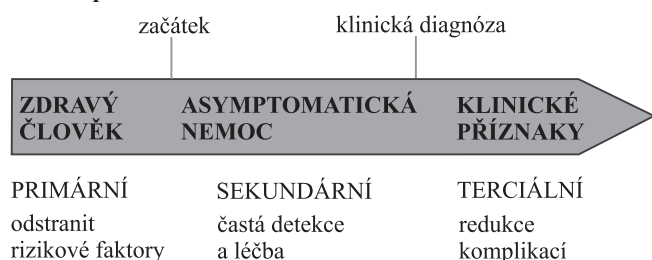
34.1 ÚROVNĚ PREVENCE

Prevence je obecně definována jako „činnost prováděná k tomu, aby se něco nestalo“. Z tohoto pohledu by bylo možno řadu činností v medicíně definovat jako prevenci. V praxi se však jedná většinou o jasně vymezené úkony, tak jak budou popsány níže.

I když lékaři dnes provádějí více preventivních činností než dříve, stále věnují více svého času diagnostice a léčbě nemoci než prevenci.

Úrovně prevence

Obr. 32



Podle toho kdy jsou preventivní opatření v průběhu nemoci prováděna, rozeznávají se tři úrovně prevence (obr. 32):

- primární
- sekundární
- terciární.

34.1.1 PRIMÁRNÍ PREVENCE

Účelem primární prevence je zabránit vzniku nemoci

Toho je možno dosáhnout buď odstraněním příčiny nemoci nebo vytvořením takových podmínek aby se nemoc nemohla uplatnit.

Příklad:

Poradenství pro pacienta aby přestal nebo nezačal kouřit, aby konzumoval jídla s nízkým obsahem nasycených tuků a cholesterolu a vysokým obsahem vlákniny, aby pravidelně a přiměřeně cvičil a užíval bezpečné sexuální praktiky je příkladem odstraňování příčin nemocí (rizikových faktorů).

Imunizace proti infekčním nemocem je příkladem vytvoření podmínek, za kterých se nemoc nemůže uplatnit.

Primární prevence je často prováděna mimo zdravotnickou sféru na úrovni „komunity“ a tato opatření mají obvykle vytvářet vhodné celospolečenské podmínky pro realizaci primární prevence u dané nemoci.

Příklad:

Zákaz reklamy tabákových výrobků, podpora výroby a prodeje zdravotně vhodných potravin, chlorování nebo fluoridace pitné vody, zákony nařizující používání bezpečnostních pásů ve vozidlech a pod.

34.1.2 SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Účelem sekundární prevence je včasná detekce nemoci a zabránění jejímu dalšímu rozvoji.

Toho je možno dosáhnout pravidelným vyšetřováním buď jednotlivých osob v ordinaci lékaře a nebo skupin osob v preventivních programech.

Příklad:

Vyšetření krevního tlaku v ordinaci lékaře při návštěvě pacienta z jiného důvodu.

Vyšetření markerů virové hepatitidy u skupiny osob ve styku s nemocným.

Screening je metoda, která je užívána v sekundární prevenci k včasnému odhalení dosud nepoznaného průběhu nemoci.

Screening může být proveden pomocí:

- anamnestického zjišťování přítomnosti rizikových faktorů (kouření a pod.)
- fyzikálního vyšetření pacienta (vyšetření prostaty palpací a pod.)
- laboratorních metod (stanovení glykémie a pod.)
- ostatních metod (sigmoideoskopie a pod.)

34.1.3 TERCIÁRNÍ PREVENCE

Účelem terciární prevence je zabránění vzniku komplikací nemoci, případně jejímu dalšímu zhoršování, které by vedlo k imobilizaci a invalidizaci pacienta.

Terciární prevence často splývá s léčebnými postupy u pacienta, ale dobře prováděná terciární prevence je často mimo běžný rozsah poskytované léčebné péče.

Příklad:

U diabetika nestačí pouhá kontrola glykémie ale je třeba zajistit pravidelné oftalmologické vyšetření pro včasný záchyt diabetické retinopatie, zdravotní výchovu pacienta s ohledem na péči o nohy, vyšetření rizikových faktorů kardiiovaskulárních nemocí a monitorování přítomnosti bílkoviny v moči, aby mohly být použity inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu v prevenci renálního selhání.

Terciární prevence je zejména důležitá při ošetřování pacientů s nemocemi s infaustní prognózou. Zde je úkolem terciární prevence zlepšit nebo alespoň udržet kvalitu života po období, které mu ještě zbývá.

Příklad:

U pacienta s amyotrofickou laterální sklerózou je možno časnou gastrostomií a tracheostomií zabránit respiračnímu selhání, které by mohlo být příčinou hospitalizace na jednotce intenzivní péče s endotracheální intubací.

34.2 KRITÉRIA PRO PREVENTIVNÍ PROHLÍDKY

Pro rozhodnutí lékaře zda u některé nemoci provádět preventivní prohlídku, jsou rozhodující 3 základní kritéria:

- význam nemoci
- kvalita screeningového testu
- účinnost intervenčního opatření pro primární prevenci nebo účinnost léčby pro sekundární prevenci.

34.2.1 VÝZNAM NEMOCI

Předmětem screeningového vyšetření by měly být především stavy, které jsou významné z hlediska nemocnosti, úmrtnosti nebo jinak nebezpečné z hlediska života a zdraví člověka

Závažnost zdravotního stavu je dána jeho prognózou, která byla diskutována v kapitole 6.

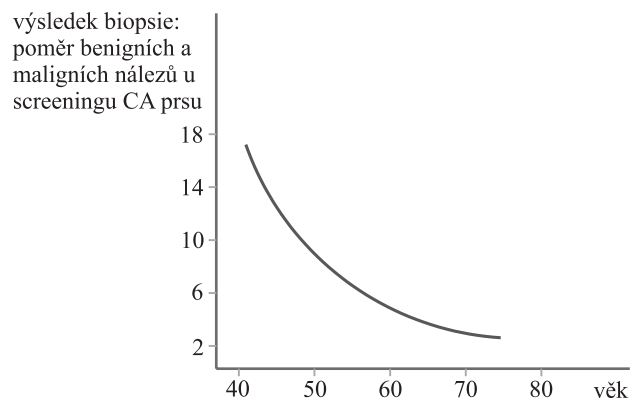
Mimo to je třeba vzít v úvahu i frekvenci nemoci, která se může vyskytovat především v určité věkové skupině ale jinak může být vzácná. Pro screening je pak vhodná pouze tato věková skupina.

Příklad:

Karcinom prsu se obvykle vyskytuje u žen starších 50 let. U žen ve věku okolo 20 let je vzácný a proto screening u této věkové skupiny by byl nevhodný. Jednak proto, že by byla malá výtěžnost vyšetření a také falešně pozitivní nálezy by mohly poškodit řadu žen při jejich ověřování.

Výtěžek screeningového vyšetření vzhledem k věku pacienta

Obr. 33



34.2.2 KVALITA SCREENINGOVÉHO TESTU

Kvalita screeningového testu, ať už se jedná o laboratorní test nebo jiné vyšetření, je obecně dána následujícími kritérii:

senzitivita a specifita – prevalence nemoci, po které je testem pátráno, je obvykle nízká i ve vysoce rizikových skupinách. Proto by měl být screeningový test dostatečně senzitivní, aby odhalil pokud možno všechny případy nemoci a dostatečně specifický, aby bylo minimum falešně pozitivních výsledků, které vyžadují dalšího ověření.

Senzitivita a specifita screeningového testu je určena stejně jako pro diagnostický test (kapitola 3.2.) s výjimkou toho, že zlatý standard zde nepředstavuje jiný test ale období vyšetřování.

Příklad:

Při použití Hemocultu na zjišťování okultního krvácení u kolorektálního karcinomu bude senzitivita testu určena poměrem počtu karcinomů, zjištěných screeningem k tomuto počtu plus počet karcinomů následně odhalených u osob s negativním výsledkem vyšetření (falešně negativních) v následujícím roce.

Tato metoda pro zjišťování senzitivity a specifity je nazývána jako „detekční metoda“.

Detekční metoda je vhodná pro většinu testů, ale má určitý nedostatek pro některé nádorové screeningové testy. Ten spočívá v tom, že abnormalita, zjištěná testem, by měla progredovat v klinicky zjevné onemocnění, za předpokladu, že by nebyla objevena.

Příklad:

Při screeningu karcinomu prostaty pomocí PSA (prostatického specifického antigenu) je předpoklad, že bude zachycena řada pozitivních nálezů, protože histologická forma karcinomu prostaty je velmi častá (25% 50 letých a 100% 90 letých mužů má tyto histologické změny). Tedy z tohoto hlediska je senzitivita PSA vysoká.

Ale u většiny těchto nálezů by nedošlo k jejich malignímu zvratu.

Tuto situaci řeší tzv. „incidenční metoda“, která počítá senzitivitu testu pomocí incidence u osob, které nebyly vyšetřovány screeningem a intervalového poměru frekvence nádoru u osob vyšetřovaných screeningem.

Příklad:

U karcinomu prostaty by tedy byla senzitivita definována jako:

$$I = \frac{\text{frekvence u mužů se screeninem}}{\text{incidence u mužů bez screeningu}}$$

Protože prevalence většiny nemocí je nízká, bývá nízká i pozitivní prediktivní hodnota testu a to i u testů s vysokou specificitou (kapitola 3.3.1.). Proto musí být lékař připraven na to, že u mnoha pozitivních pacientů se při dalším vyšetřování ukáže, že nemoc nemají. Tento problém může být minimalizován tím, že screening bude prováděn u vysoce rizikových skupin populace, kde je předpoklad, že prevalence nemoci bude vyšší.

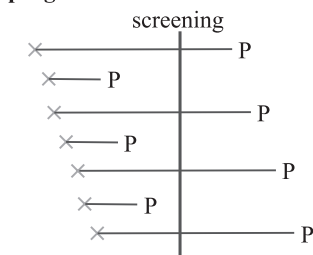
Příklad:

Ve studii, která biopticky ověřovala nálezy ze screeningu na karcinom prsu se ukázalo, že poměr benigních nálezů k ma-

ligním u žen ve věku pod 40 let byl 16, zatímco u žen starších 70 let byl 3 (obr. 34).

Lenght time bias - při screeningu se zachytí spíše pomalu progredující případy onemocnění a ty mají obvykle lepší prognózu

Obr. 34



X = začátek nemoci

P = objevení se klinických příznaků

Při opakovaném screeningu u stejné skupiny osob bude výtěžnost postupně nižší, protože při prvním vyšetření budou odhaleny případy, které už trvají různě dlouhou dobu – prevalentní případy. Při druhém kole screeningu bude mít většina zjištěných případů začátek mezi prvním a druhým screeningem, pouze některé mohly být přehlédnuty při prvním vyšetřování. Proto ve druhém a dalším screeningu se většinou jedná o incidentní případy. To znamená, že také pozitivní prediktivní hodnota testu klesne po prvním kole screeningu.

jednoduchost a nízká cena – optimální screeningový test trvá krátkou dobu (několik minut), vyžaduje minimální přípravu pacienta, může být proveden při běžné návštěvě pacienta a není drahý.

Příklad:

Příkladem jednoduchého testu, který splňuje výše uvedená kritéria je například měření krevního tlaku.

Méně jednoduchý test je například audiogram, který už těžko splňuje podmínky screeningového testu.

Příkladem složitějšího vyšetření, které nemůže být akceptováno jako screeningový test je například kolonoskopie.

Cena screeningového testu je přirozeně složena nejen z poplatku za dané vyšetření ale zahrnuje také cenu za následné vyšetřování pozitivních pacientů. Cena je ovlivňována také tím, jestli lze screeningové vyšetření provádět při běžné návštěvě pacienta nebo jestli vyžaduje speciální návštěvu.

bezpečnost – u diagnostických testů, kdy pacient přichází k lékaři s potížemi, je zdůvodněné a etické určité riziko, vyplývající z provedení diagnostického testu.

Screeningové testy, kdy většina osob je pravděpodobně zdravá, by neměly být spojeny s rizikem pro pacienta.

Příklad:

Kolonoskopie provedená u pacienta s gastrointestinálními potížemi jako diagnostický test je akceptovatelná pro svoji malou nebezpečnost.

V případě použití tohoto vyšetření ke screeningovým účelům však může být málo bezpečná, protože existuje, i když malé, riziko perforace střeva (v 0.2%).

přijatelnost pro pacienta i lékaře – dobrý screeningový test by měl být přijatelný pro pacienta, aby bylo dosaženo co nejvyšší účasti na screeningu v nejrizikovějších skupinách populace. V praxi tomu bohužel vždy tak není.

Příklad:

Ženy, které mají nejvyšší riziko vzniku karcinomu děložního čípku nemají obvykle nejvyšší účast na pravidelné kontrole pomocí cytologického vyšetření.

Obdobně u nejstarších věkových skupin, kde je nejvyšší riziko vzniku kolorektálního karcinomu, nebývá nejvyšší účast na screeningu.

Neměl by být přehlížen význam přijatelnosti testu i pro lékaře z hlediska časového zatížení a ostatních faktorů.

psychologický účinek – výsledek screeningového testu může mít významný psychologický účinek na pacienta.

Pozitivní psychologický efekt při negativním výsledku vyšetření a naopak.

Příklad:

U žen, které měly falešně pozitivní výsledek mamografického vyšetření, tj. že následným vyšetřením bylo prokázáno, že se u nich nejedná o karcinom prsu, bylo zjištěno, že za několik měsíců téměř polovina z nich (47%) udávala anxiózní stavy, vyplývající z obavy před tímto onemocněním. U 17% se tyto stavy promítaly do jejich běžného života.

Tento účinek je obzvláště významný u genetického screeningu, kde zjištění přítomnosti genu znamená pouze vyšší riziko výskytu určité nemoci a nikoliv jistotu onemocnění.

Příklad:

Byly zjištěny geny (BRC1 a BRC2), jejichž pozitivita u pacienta je spojena s významně vyšším rizikem vzniku tohoto nádoru. Na druhé straně onemocnění tímto nádorem i osoby s negativním nálezem těchto genů. Pro pacienta i pro lékaře je obtížné rozhodnout, jaká opatření stanovit a jakým opatřením se podrobit, aby se pacientovi co nejvíce prospělo (na příklad oboustranná totální mastektomie u 20 leté pozitivní ženy bez jakéhokoliv jiného nálezu?!)

riziko falešně pozitivních nálezů – toto riziko, spojené s negativními psychologickými důsledky, je přítomno u každého screeningového testu.

Jestliže se však zvyšuje počet provedených screeningových testů, což umožňuje moderní technologie a automatické systémy na vyšetřování vzorků krve, zvyšuje se také pravděpodobnost zjištění falešně pozitivních výsledků.

Měření výsledků screeningového vyšetření se obvykle udává na intervalové stupnici, kde jako „normální“ je hodnoceno 95% výsledků. Čím větší je pak počet provedených testů, tím větší je riziko falešně pozitivních nálezů.

Příklad:

Vzájemný vztah mezi počtem provedených testů a procentem osob s alespoň jedním abnormálním testem je uveden na následující tabulce 7:

Z tabulky vyplývá, že při „dostatečném“ počtu testů je možno zjistit abnormální výsledek prakticky u každého člověka.

Závislost procenta osob s abnormálním testem na počtu použitých testů Tab. 7

Počet testů	Procento
1	5
5	23
20	64
100	100

34.2.3 ÚČINNOST INTERVENČNÍCH OPATŘENÍ

Příklady intervenčních opatření v primární prevenci jsou:

- očkování proti infekčním nemocem
- užívání anopyrinu v prevenci infarktu myokardu
- poradenství v otázkách životního stylu jako na příklad:
 - ... zanechání kouření
 - ... změnit způsob výživy na nízkocholesterolovou dietu.

Všechna intervenční opatření by měla být účinná (efficacy) to znamená s pozitivními výsledky za ideálních podmínek a současně účelná (effectivity), s pozitivními výsledky za běžných podmínek.

Tyto parametry jsou obvykle lépe dokumentovány u léků a vakcín než u behaviorálního poradenství. Přesto musí klinici vycházet z přísně vědeckých závěrů i u těchto opatření než je doporučí svým pacientům. Behaviorální faktory jsou v současné době určujícími faktory zdravotního stavu populace a účelné poradenství může pozitivně ovlivnit zdravotní stav lépe než jakákoliv jiná opatření.

Intervenční opatření v sekundární prevenci jsou vcelku stejná jako u léčby v kurativní medicíně.

Rozhodujícím faktorem je **efektivní časná léčba** zjištěné nemoci, protože není-li časná léčba účinná, potom časný záchyt nemoci pouze prodlužuje období, po které je nemoc známa, aniž by to nějak pomohlo pacientovi.

Dalším důležitým faktorem je **zlepšení následku nemoci** u pacienta, kde byla nemoc odhalena v asymptomatickém stádiu ve srovnání s následky nemoci u pacienta léčeného až po manifestaci nemoci. Jestliže jsou následky nemoci v těchto dvou situacích stejné, pak není screening přínosný.

Příklad:

Ve studii, která prováděla screening karcinomu plic pomocí rtg plic a cytologie sputa se ukázalo, že kuřáci cigaret, u kterých byl screeningem zjištěn karcinom plic měli na konci studie stejnou mortalitu jako kuřáci, u kterých byl zjištěn karcinom plic na základě klinických příznaků.

34.2.4 SYSTEMATICKÉ CHYBY (BIAS) U SCREENINGU

Nejlepší způsob jak ověřit účinnost léčebné metody je randomizovaný pokus (kapitola 7). To platí pro jakoukoliv intervenci včetně časné léčby po screeningovém vyšetření.

Ověřování účinnosti časné léčby u pozitivních pacientů ve screeningu trvá velmi dlouho a vyžaduje velký soubor studovaných pacientů.

Příklad:

Časná léčba screeningem vyhledaného kolorektálního karcinomu může snížit úmrtnost na tuto nemoc až o jednu třetinu. Ale k prokázání tohoto efektu je třeba 13 letého sledování.

Účinnost screeningu je ovlivňována následujícími systematickými chybami (bias).

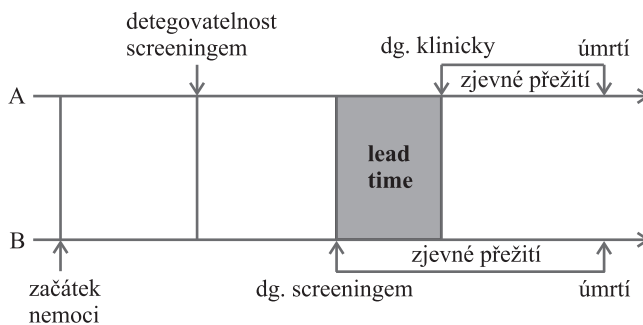
Lead time bias – tento druh bias zahrnuje období mezi detekcí nemoci pomocí screeningu a časem, ve kterém by nemoc byla běžně diagnostikována po manifestaci klinických příznaků (obr. 34).

Délka tohoto období záleží jednak na schopnosti screeningu objevit časné stádium nemoci a také na přirozené biologické progresi nemoci.

Je-li tento „lead time“ krátký, jako je to obvykle u karcinomu plic, pak léčba případů, podchycených screeningem, není účinnější než léčba případů, zjištěných na základě klinických příznaků.

Lead time bias při vyhodnocování screeningového vyšetření

Obr. 35



A = pacient diagnostikovaný podle klinických příznaků,
B = pacient diagnostikovaný screeningem

Je-li naopak „lead time“ dlouhý, jako na příklad u karcinomu děložního čípku, kde progresse nemoci z karcinoma in situ do klinicky invazivního onemocnění trvá až 30 let, pak léčba screeningem vyhledaných onemocnění je velmi efektivní.

Lead time bias ovlivňuje výsledky účinnosti léčby u pacientů vyhledaných screeningem ve srovnání s pacienty léčenými po začátku příznaků tím, že pacienti vyhledaní v časné fázi onemocnění mají zdánlivě delší dobu přežití i když ve skutečnosti časná léčba není účinnější. Prodlužuje se totiž jen období nemoci nikoliv období přežívání.

Metoda, která může vyloučit působení lead time bias je srovnání věkově specifické mortality v obou skupinách – se screeningem i bez screeningu.

Length time bias – vzniká tím, že u případů vyhledaných screeningem je větší proporce pomalu progredujících lézí než u případů diagnostikovaných na základě klinických příznaků (obr. 35). Tato vyšší proporce pomalu progredujících lézí působí zdánlivě lepší účinnost časné léčby ve srovnání se standardní léčbou.

Screening má vyšší výtěžnost tehdy, jestliže se nemoc vyvíjí pomalu. Většina nádorů má různé růstové formy, některé rostou rychleji a některé pomaleji. Screening většinou zachytí spíše pomaleji rostoucí nádory, protože ty jsou přítomny po delší dobu než rychle rostoucí, které jsou obvykle diagnostikovány již na základě klinických příznaků. Z toho vyplývá, že nádory odhalené screeningem mají již sami o sobě lepší prognózu bez ohledu na časný začátek léčby.

Compliance bias – tento typ bias je výsledkem toho, v jakém rozsahu pacienti dodržují rady lékaře. Pacienti, kteří dobře spolupracují, mají obecně lepší prognózu bez ohledu na screening. Při porovnání následků nemoci u skupiny osob, které se dobrovolně podrobily screeningovému vyšetření se skupinou osob, které screening nepodstoupily, nemusí být lepší výsledky ve skupině screeningu důsledkem léčby ale jiných faktorů, souvisejících se spoluprácí pacientů.

Působení systematických chyb v důsledku length time a compliance bias může být odstraněno tím, že účinnost léčby je posuzována v randomizovaném pokusu, kde je zastoupení na příklad rychle a pomalu rostoucích nádorů stejné a také míra spolupráce pacientů by měla být přibližně stejná.

Protože však je provedení randomizovaného pokusu velmi náročné, používá se k prověření účinnosti intervenčních opatření v prevenci také jiného typu studií jako jsou na příklad kohortové studie (kapitola 5) nebo studie případů a kontrol (kapitola 10).

Příklad:

Ve studii, která testovala účinek sigmoidoskopie na snížení mortality na kolorektální karcinom vzniklý v této oblasti,

byla sledována frekvence screeningové sigmoidoskopie v předchozích 10 letech u pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří zemřeli a kteří dosud žijí. Pacienti byli párováni z hlediska věku a pohlaví a podle znaků nemoci, které by mohly ovlivnit jak screening tak i pravděpodobnost vzniku nádoru. Bylo zjištěno, že pacienti, kteří zemřeli na kolorektální karcinom měli nižší frekvenci screeningové sigmoidoskopie (8.8%) než pacienti v kontrolní skupině, kteří dosud žili (24.2%) a že sigmoidoskopie, následována časnou terapií, zabránila téměř 60% úmrtí na distální kolorektální karcinom.

34.2.5 PŘÍNOS NEBO POŠKOZENÍ PACIENTA?

Prevence nemocí a podpora zdraví jsou stále více aktuální a populární metody ochrany zdraví. Je třeba si však uvědomit, že některé preventivní aktivity mohou pacienta i poškodit.

Poškození může nastat jako:

- komplikace samotného screeningového vyšetření
 - nežádoucí důsledek následného testování nebo léčení
 - psychologické trauma u falešné pozitivních výsledků testu.
- Proto musí lékař před použitím screeningu zvažovat všechny přínosy i eventuelní možnosti poškození pacienta.

35 NÁHODNÁ CHYBA

Když se lékaři snaží poučit ze zkušenosti, ať už vyjádřené výzkumem nebo přímo z praxe při ošetřování pacientů, je jejich snaha negativně ovlivňována dvěma procesy – systematickými chybami (bias) a náhodnou chybou (chance).

Náhodná chyba je přítomna prakticky ve všech pozorováních, může být minimalizována ale nikdy ji nelze úplně vyloučit. Při interpretaci klinických údajů je tendence přeceňovat význam náhodné chyby ve srovnání s bias a řada kliniků se domnívá, že dosažením statistické významnosti výsledku nemůže „troška“ bias nic pokazit. Ale ve skutečnosti je tomu naopak. Jestliže jsou údaje shromažďovány s nerozpoznanými systematickými chybami, pak ani elegantní statistické metody výsledek nezachráně.

Náhodná chyba přichází v úvahu při závěrech ze všech studií, které jsou založeny na srovnávání vzorků populace. V této kapitole bude diskutována úloha náhodné chyby v klinickém pokusu, ale obecné principy jsou shodné i v ostatních typech epidemiologických studií.

35.1 NÁHODNÁ CHYBA V KLINICKÉM POKUSU

Rozdíly zjištěné mezi léčenou a kontrolní skupinou v klinickém pokusu nemohou představovat skutečné rozdíly, protože v obou skupinách se uplatňuje náhodná variabilita (kapitola 1.2.2.).

Statistické testy pomáhají odhadnout jak se pozorované hodnoty blíží skutečným hodnotám. Klinický výzkum je obvykle prováděn na vzorku pacientů a ne u všech pacientů s danou nemocí. Proto je možné, že tento vzorek nemusí být stejný jako celá populace pacientů.

Pro posouzení úlohy náhodné chyby v klinických pozorováních se používají dva postupy:

- testování hypotézy – tradiční postup, vyjádřený hodnotou „p“, který zjišťuje jestli je efekt (rozdíl) přítomen, pomocí tzv. nulové hypotézy, která předpokládá, že mezi vyšetřovanými skupinami rozdíl není
- odhad efektu a interval spolehlivosti – novější postup, který odhaduje rozmezí hodnot, uvnitř kterých je obsažena skutečná hodnota.

35.2 TESTOVÁNÍ HYPOTÉZY

Při statistickém hodnocení výsledku klinického pokusu mohou nastat čtyři možné varianty (tab. 8):

- intervence má rozdílný efekt a takový byl i závěr studie
- intervence má stejný efekt a takový byl i závěr studie
- intervence má stejný efekt, ale závěr studie byl, že efekt je rozdílný (falešně pozitivní závěr) – chyba typu I (alfa).

Alfa znamená pravděpodobnost s jakou výsledek bude hodnocen jako rozdílný, zatímco ve skutečnosti je stejný

- intervence má rozdílný efekt, ale závěr studie byl, že efekt je stejný (falešně negativní závěr) – chyba typu II (beta). Beta znamená pravděpodobnost s jakou výsledek bude hodnocen jako stejný, zatímco ve skutečnosti je rozdílný.

Z těchto čtyř variant jsou první dvě správné a druhé dvě chybné.

Vztah mezi výsledkem statistického testu a skutečným rozdílem mezi dvěma léčenými skupinami
Tab. 8

		Skutečný rozdíl	
		Přítomen	Nepřítomen
Závěr statistického testu	Významný	Správný	Chyba typu I (alfa)
	Nevýznamný	Chyba typu II (beta)	Správný

Tabulka 8 je podobná tabulce 2 x 2, která srovnává výsledky diagnostických testů (kapitola 3.1.1.). V tomto případě je „testem“ závěr klinického pokusu, učiněný na základě statistického zhodnocení výsledků ze vzorku pacientů. Místo „nemoci“ je v této tabulce hodnocena skutečná situace v účinnosti léčby (pokud může být zjištěna na příklad pozorování všech pacientů s určitou nemocí nebo velkého počtu vzorků těchto pacientů). Chyba typu I – alfa je analogická falešně pozitivnímu a chyba typu II – beta falešně negativnímu výsledku testu. Při nepřítomnosti bias, je za nejistotu statistických závěrů odpovědná náhodná variabilita.

Protože náhodná variabilita se uplatňuje ve všech pozorováních, je třeba se ptát, do jaké míry se podílí na výsledku konkrétní studie. Pravděpodobnost chyby, způsobené náhodnou variabilitou, je odhadována pomocí statistických metod, které jsou založeny na předpokladu určitých matematických vlastností údajů, které dovolují výpočet pravděpodobnosti, že dosažený výsledek byl pouze v důsledku náhodné chyby.

Se statistickými pojmy jako nulová hypotéza, variabilita, regrese, síla studie a pod. není většina kliniků rutinně obeznána, proto se budou následující oblasti této kapitoly zabývat statistickými jevy pouze z hlediska pochopení základní koncepce bez kvantitativního vyjadřování jednotlivých závislostí.

35.2.1 TESTOVÁNÍ FALEŠNĚ POZITIVITY

Jestliže závěr studie udává, že jedna intervence je lepší než druhá, vyvstává otázka, jestli tento výsledek není ovlivněn pouze náhodnou chybou. Jinými slovy zda se v takovém případě nejedná o falešně pozitivní výsledek neboli o chybu typu I – alfa.

Hodnota „p“ – představuje kvantitativní odhad pravděpodobnosti, že pozorovaný rozdíl v intervenci by mohl být pouze v důsledku náhodné chyby a že ve skutečnosti mezi studovanými skupinami rozdíl není.

Správně by se měla tato hodnota označovat „p-alfa“, aby se odlišila od odhadu jiného druhu chyby, označované jako „p-beta“. Jestliže je v literatuře označeno pouze „p“, jedná se obvykle o „p-alfa“.

Pravděpodobnost „p-alfa“ je udávána všude tam, kde závěr studie ukazuje, že jeden ze způsobů intervence je více účinný než druhý. Jestliže „p-alfa“ přesáhne určitou hranici a závěr studie bude, že není rozdíl mezi oběma způsoby intervence, pak v takové situaci není hodnota „p-alfa“ relevantní a měla by se stanovit pravděpodobnost „p-beta“.

V odborné literatuře se stalo zvykem používat hodnotu „p“ pod 0.05 jako výraz **statistické významnosti** zjištěného

rozdílu. Hodnota větší než 0.05 je považována za statisticky nevýznamný rozdíl. Tato hranice je výsledkem určité konvence v medicínském výzkumu, který připouští 5% pravděpodobnost omylu jako nejvyšší přijatelnou hranici chyby. Na tuto hranici však mohou být různé názory a proto je asi správnější udávat v konkrétní studii konkrétní hodnoty „p“ a nikoliv pouze konstatování, že „p“ je větší nebo menší než 0.05.

Statistická významnost a klinický význam – zjištěný statisticky významný rozdíl bez ohledu na to jak nízká je hodnota „p“ nemusí ovšem znamenat, že rozdíl je klinicky významný. Hodnota „p“ udává pouze, že rozdíl existuje, ale neříká nic o jeho rozsahu a klinické významnosti. Ve skutečnosti i malý rozdíl může být statisticky vysoce významný, jestliže je studován dostatečně velký vzorek pacientů.

Příklad:

Ve studii GUSTO byl srovnáván vliv tPA (tkáňového aktivátoru plasminogenu) a streptokinázy, spolu s aplikací heparinu, na časné úmrtí (do 30 dnů) u akutního infarktu myokardu. Jednalo se o rozsáhlou multicentrickou studii, zahrnující více než 41000 pacientů z 15 zemí.

Studie ukázala, že úmrtnost po aplikaci tPA byla nižší (6.3%) než po aplikaci streptokinázy (7.3%). Zjištěný rozdíl byl vysoce statisticky významný ($p < 0.001$) i když ve skutečnosti nebyl velký. K zabránění jednoho takového úmrtí by bylo třeba léčit asi 100 pacientů tPA místo streptokinázy. tPA je však podstatně dražší než streptokináza a má větší riziko vzniku hemoragické cerebrovaskulární příhody.

Proto zůstává otázkou, zda tento částečný efekt je klinicky využitelný a tedy zda zjištěný statisticky významný rozdíl v úmrtnosti je po zvážení všech okolností také „klinicky významný“.

Na druhé straně i velmi nepřesvědčivý statisticky významný rozdíl může mít velmi významný klinický a léčebný účinek, pokud studie byla provedena na malém vzorku pacientů.

35.2.2 TESTOVÁNÍ FALEŠNÉ NEGATIVITY

Jestliže závěr studie udává, že není rozdíl mezi testovanými způsoby intervence, vyvstává otázka, jestli není tento výsledek ovlivněn pouze náhodnou chybou. Jinými slovy zda se v takovém případě nejedná o falešně negativní výsledek neboli o chybu typu II – beta.

Riziko falešně negativního výsledku vzniká především ve studiích, prováděných na malém počtu pacientů.

Chybě typu beta je obvykle věnována menší pozornost než chybě typu alfa z několika důvodů:

- její výpočet je obtížnější
- negativní výsledky studie nejsou tak zajímavé
- pro vysvětlení, že skutečný rozdíl nebyl zjištěn, se hledá jiný důvod než náhodná chyba.

Pravděpodobnost, že v klinickém pokusu bude zjištěn statisticky významný rozdíl za předpokladu, že tento rozdíl skutečně existuje se nazývá **statistická síla** studie (pokusu).

Statistická síla studie je vyjádřena vzorcem:

$$1 - p\text{-beta}$$

Statistická síla a p-beta jsou komplementární způsoby vyjádření stejného principu.

Statistická síla je analogická senzitivitě diagnostického testu.

Velikost vzorku – při srovnávání dvou způsobů intervence je třeba posoudit, zda náhodná variabilita nemůže být pří-

činou pozorovaného rozdílu účinnosti, neboli zda je velikost vzorku (počet pacientů) dostatečně velká, aby vyloučila náhodnou chybu jako příčinu zjištěného výsledku.

Počet pacientů pro adekvátní srovnání účinnosti dvou způsobů léčby je závislý na čtyřech charakteristikách dané studie:

- rozsah rozdílu, který by měl být zjištěn – ve studii je možno pátrat i po velmi malých rozdílech mezi studovanými způsoby léčby, ale čím menší je rozdíl, tím větší počet pacientů je zapotřebí k jeho zjištění. Proto je nejmenší rozdíl, po kterém má smysl pátrat definován jako takový, který je ještě klinicky významný. Na druhé straně k prokázání velkého rozdílu, tedy významně vyššímu účinku jedné léčby, je potřeba poměrně malého počtu pacientů
- chyba typu I (alfa) – velikost vzorku je také závislá na riziku chyby typu alfa (při závěru, že intervence je účinná i když ve skutečnosti není). Největší akceptovatelné riziko je na úrovni $p\text{-alfa} = 0.05$ (1 z 20)
- chyba typu II (beta) – akceptovatelná pravděpodobnost této chyby je obvykle na úrovni 0.20 tj. 20% pravděpodobnost neprokázání rozdílu tam kde ve skutečnosti existuje. Při stanovení kritérií pro obě chyby, je obvykle pro chybu typu beta přijatelný 4 x větší rozsah této chyby než u chyby typu alfa, protože jsou kladeny vyšší požadavky na jistotu, že účinek skutečně existuje, když se ve studii prokáže
- druh posuzovaných údajů – jestliže je výsledek studie vyjádřen na nominální stupnici a proto v počtech nebo proporcích jeví, statistická síla je tím větší, čím je větší počet sledovaného jevu.

Příklad:

V klinickém pokusu prokazujícím účinnost intervence prostřednictvím frekvence úmrtí, je rozhodující spíše počet osob, které zemrou než počet osob sledovaných ve studii. To znamená, že studie 100 pacientů, kde bude registrováno 50 úmrtí bude přibližně stejně průkazná jako studie 1000 pacientů, ze kterých 50 zemře.

- jestliže je výsledek studie vyjádřen na kontinuální stupnici (TK, cholesterol) je statistická síla závislá na stupni rozdílnosti hodnot jednotlivých pacientů, tedy čím větší variabilita hodnot u pacientů, tím menší statistická síla studie.

Vzájemné vztahy mezi faktory, podmiňující velikost vzorku

Obecně platí, že pro jakýkoliv počet pacientů ve studii, existuje vzájemný doplňující vztah mezi chybou alfa a beta. Čím větší je akceptovaná jedna chyba, tím menší je riziko působení chyby druhé.

Obě chyby jsou stejně důležité, nedá se říci, že by jedna z nich byla horší než druhá.

Důsledky akceptování většího rozsahu jedné z nich záleží na konkrétní klinické situaci:

- jestliže je lepší a účinnější intervence velmi potřebná (v případě, kdy nemoc je nebezpečná a není žádná alternativní intervence) a navrhovaná (testovaná) intervence není nebezpečná, je přijatelné vyšší riziko závěru, že intervence je účinná, i když ve skutečnosti není (velká chyba alfa) s tím, že je minimalizována pravděpodobnost neprokázání léčebného efektu (malá chyba beta)
- jestliže je nemoc méně nebezpečná, existuje alternativní intervence, nebo je nová intervence nebezpečná nebo drahá, je lépe minimalizovat pravděpodobnost zjištění, že intervence je účinná, když ve skutečnosti není (malá chy-

ba alfa) s tím, že může být velká pravděpodobnost neprokázání léčebného efektu tam, kde ve skutečnosti existuje (velká chyba beta).

Přirozeně je možné redukovat obě chyby tím, že se zvýší počet pacientů a sledované jevy jsou frekventnější, variabilita je snížena nebo je prokazován větší léčebný efekt.

Při používání konvenčně stanovených obvyklých parametrů pro obě chyby (5% pro chybu alfa a 20% pro chybu beta) je možno pozorovat vztah mezi velikostí léčebného efektu a počtem pacientů ve studii na následujícím příkladu.

Příklad:

Malá velikost vzorku

V pokusu, který prověřoval účinnost nesteroidních antiflogistik u střední polypózy bylo do pokusu zahrnuto celkem 22 pacientů s familiární adenomatózní polypózou. Z nich 11 dostávalo lék a 11 placebo. Po 9 měsících měli léčení pacienti o 44% méně polypů než pacienti s placebem. Tento rozdíl byl statisticky významný ($p=0.014$). Protože zde byl velký léčebný efekt a velký počet polypů u pacientů (někteří měli více než 100), bylo potřeba poměrně malého počtu pacientů k průkazu léčebného efektu, který nebyl ovlivněn náhodnou chybou.

Velká velikost vzorku

U dříve popisovaného klinického pokusu GUSTO, ve kterém byla prověřována účinnost tPA a streptokinázy u infarktu myokardu, bylo zařazeno do studie 41000 pacientů, aby byla zajištěna 90% pravděpodobnost zjištění 15% redukce mortality (o 1% ve srovnání s kontrolní skupinou), s hodnotou p -alfa 0.05, za předpokladu, že mortalita u pacientů v kontrolní skupině byla nejméně 8%.

Velikost vzorku musela být takto velká, protože poměrně malá proporce pacientů měla sledovaný následek (úmrtí) a velikost léčebného efektu také nebyla příliš velká (15%). Přitom organizátoři studie požadovali poměrně vysokou pravděpodobnost (90%) zjištění účinku, pokud existuje.

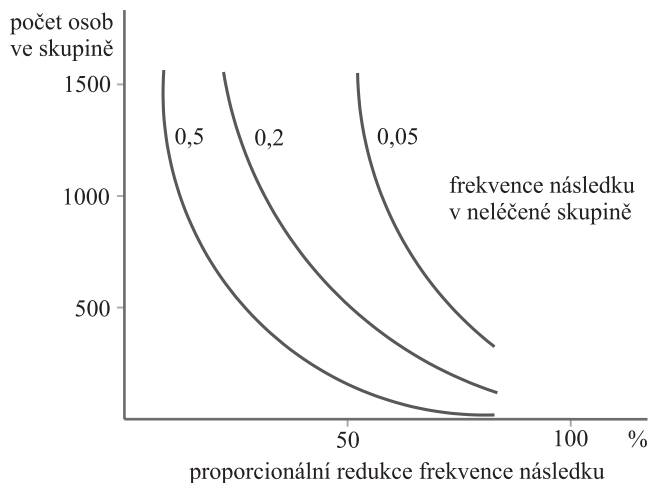
Ve většině klinických pokusů, prováděných v současné době, je třeba velkého počtu pacientů. Je to proto, že léčebné metody s velkým léčebným efektem (insulín u diabetu a pod.) už byly prokázány. U současně řešených otázek, především u chronických nemocí s multifaktoriální a vzájemně interaktivně působící etiologií, je obvykle efekt nově studovaných léčebných postupů menší.

O to větší důležitost je připisována dostatečně velké velikosti vzorku, aby takový menší léčebný efekt byl skutečně prokázán a odlišen od působení náhodné chyby.

Lékař by měl být schopen posoudit statistickou sílu publikovaných sdělení. Na obr.36 je znázorněn vztah mezi velikostí vzorku a rozdílem ve frekvenci následku u léčebných skupin při některých základních hodnotách frekvence následku v kontrolní skupině. Je zřejmé, že studie, zahrnující méně než 100 pacientů mají menší schopnost zjistit statisticky významný rozdíl i u relativně velkého léčebného efektu. Také obtížně prokazují léčebné efekty menší než 25%.

V praxi je možno statistickou sílu studie odhadnout pomocí vzorců, tabulek nebo počítačových programů, které jsou běžně k dispozici.

Potřebný počet osob v každé skupině pro dosažení 80% pravděpodobnosti detekce rozdílu mezi léčenou a neléčenou skupinou na 5% hladině při dané frekvenci následku Obr. 36



35.3 ODHAD EFEKTU A INTERVAL SPOLEHLIVOSTI

Zjištěná hodnota efektu-účinnosti (léčebný efekt u klinického pokusu nebo relativní riziko v kohortové studii) je považována pouze za **odhad efektu**. Jedná se o nejlepší odhad skutečného efektu, který může být daná studie poskytnut.

Skutečný efekt je ale pravděpodobně poněkud jiný než ten, kterého bylo dosaženo ve studii. Z důvodů náhodné variability bude v každé studii dosažený efekt buď menší nebo větší než skutečný efekt. Proto je potřeba zjistit celkový rozsah této variability, která je podmíněna náhodnou chybou.

Statistickým zpřesněním a vyjádřením stability odhadu efektu je **interval spolehlivosti**, udávaný obvykle jako 95% interval spolehlivosti okolo zjištěného odhadu.

Interpretace intervalu spolehlivosti určuje, že s 95% pravděpodobností tento interval zahrnuje i hodnotu skutečného efektu. Přitom skutečná hodnota je pravděpodobně blíže k bodu odhadu efektu, než ke krajním hodnotám intervalu. A pouze v 5% se může teoreticky nacházet mimo hranice intervalu spolehlivosti.

Interval spolehlivosti obsahuje podobné informace jako statistická významnost. Jestliže hodnota, odpovídající žádnému efektu (tj. RR = 1 nebo rozdíl v léčbě = 0), se nachází mimo 95% interval spolehlivosti zjištěného odhadu, je pravděpodobně, že výsledek je statisticky významný na hladině 0.05. Naopak, jestliže interval spolehlivosti zahrnuje tuto hodnotu, pak výsledek není statisticky významný.

Interval spolehlivosti poskytuje další informace na příklad o statistické síle studie. Jestliže zahrnuje hodnotu, odpovídající žádnému efektu a je poměrně široký, může být dosaženo statistické významnosti tím, že se zvýší statistická síla studie (zvětší se velikost souboru).

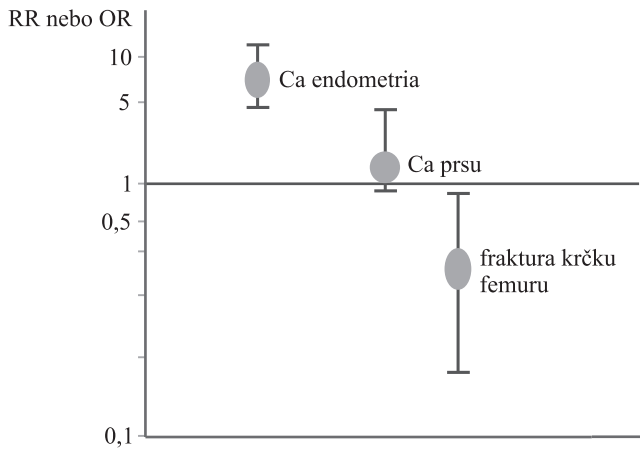
Interval spolehlivosti ukazuje rozsah plausibilních hodnot a tím umožňuje zhodnotit významnost dosažených výsledků.

Příklad:

Na obr.37 jsou znázorněny na logaritmické stupnici odhady efektu a intervaly spolehlivosti pro působení exogenních estrogenů na karcinom endometria, karcinom prsu a frakturu krčku femuru.

Je zřejmé, že hormonální substituční terapie je spojena s rizikem vzniku karcinomu endometria, má malou pravděpodobnost rizika vzniku karcinomu prsu a má protektivní účinek před frakturou krčku femuru.

Odhad efektu a intervaly spolehlivosti - rizika a prospěch podávání exogenních estrogenů u žen po menopauze Obr. 37



Princip odhadu efektu a intervaly spolehlivosti se užívají ke zpřesnění statistických údajů při vyjádření incidence a prevalence, relativního a atributivního rizika a v ostatních sumarizačních statistikách. Pro jejich větší vypovídací schopnost se používají jako rutinní způsob prezentace výsledků klinického výzkumu spíše než hodnoty „p“.

36 STUDIUM PŘÍPADŮ

Nejvíce lékařských vědomostí pochází z intenzivního studia nemocných pacientů. Také moderní vzdělávání lékařů je založeno na prezentaci „případu“ a diskuse kolem jeho nemoci. Většina klinickopatologických konferencí a jiných forem setkání začíná prezentací zajímavého případu, pomocí kterého jsou pak ilustrovány obecné principy. Také velká část lékařské literatury je věnována studiu případů, ať už se jedná o:

- individuální kazuistiky
- větší série případů – porovnávání skupiny případů s kontrolní skupinou (studie případů a kontrol).

36.1 KAZUISTIKY

Kazuistika je detailní popis jednotlivého případu nebo malé skupiny případů (obvykle do 10). Je to důležitý způsob jak informovat lékařskou veřejnost o nových nebo neobvyklých případech nemoci. Asi 20-30% původních sdělení v hlavních, obecně zaměřených lékařských časopisech, jsou studie, popisující 10 a méně případů.

36.1.1 VYUŽITÍ KAZUISTIK

Především je to jediný způsob jak je možno prezentovat vzácné nebo jednotlivé zajímavé případy.

Jedná se o bohatý zdroj hypotéz o příznacích, průběhu nemoci o riziku, prognóze i léčení.

Příklad:

Příkladem nemocí, které byly prvně rozpoznány pomocí kazuistik jsou na příklad malformace dětí způsobené užíváním thalidomidu matkami, lymeská borelióza, syndrom toxického šoku.

Kazuistiky také pomáhají objasnit mechanismus nemoci nebo léčby tím, že detailně popisují někdy náročná klinická a laboratorní vyšetřování, jejichž komplexnost, cena a často i experimentální povaha, omezují jejich použití právě pouze na malé skupiny pacientů. Takové studie přispívají k pochopení genetických, metabolických a fyziologických základů dané nemoci a představují do jisté míry přechod mezi laboratorním a klinickým výzkumem.

Příklad:

Anestetikum halothan byl podezírán, že působí hepatitidu. Protože však byla frekvence hepatitidy po expozici halothanu nízká a současně byly i jiné příčiny hepatitidy u chirurgických pacientů, nebyla otázka halothanové hepatitidy zcela jasná.

Až zkušenost s jedním případem přinesla objasnění. U anesteziologa se objevila rekurentní hepatitida, vedoucí k cirhóze. Ataky hepatitidy se objevovaly pravidelně za několik hodin po návratu do zaměstnání.

Proto byl podroben experimentální expozici malým dávkám halothanu, po kterých byla hepatitida klinicky, biochemicky i histologicky dokumentována.

Kazuistiky až na vyjíměčné případy nemohou být základem pro změnu klinické praxe, protože nemohou odhadovat frekvenci popisovaného jevu a jsou zatíženy jak systematickými tak i náhodnými chybami.

Kazuistiky jsou popisy vyjíměčných případů, které i když

se vyskytují v určitém nahromadění, nemusí být ještě biologicky stejně vysvětlitelné. Proto všechny informace o možné asociaci, založené na pozorování případů, musí být hodnoceny s velkou opatrností, protože se jedná jen o hypotézy, které musí být ověřeny ve vyšším stupni epidemiologických studií.

36.2 SÉRIE PŘÍPADŮ

Série případů jsou studie větších skupin pacientů (obvykle 10 a více) se stejnou nemocí. Větší počet pacientů dovoluje zhodnotit působení náhodné chyby a proto na rozdíl od kazuistik je možno provádět určitá statistická šetření na příklad stanovení hodnoty „p“.

Hlavní problém u série případů je chybění kontrolní skupiny. Jen vyjíměčně to není problém hlavní.

Příklad:

V období od června 1981 do února 1983, tedy několik let po objevení AIDS byly shromážděny informace od 1000 nemocných AIDS z USA, kteří odpovídali požadavkům definice tohoto onemocnění. U těchto nemocných byly popsány jejich demografické a behaviorální charakteristiky.

Pneumonie působená Pneumocystis carinii byla zjištěna v 50%, Kaposiho sarkom ve 28% a oportunní infekce ve 14%. Asi 94% těchto nemocných bylo zařazeno do skupiny homosexuálních nebo bisexuálních mužů, nitrožilních toxikomanů nebo pacientů s hemofilií.

Přesto, že v této studii neexistovala kontrolní skupina, objasnily tyto nálezy náhled na tuto nemoc a určily další cestu vyšetřování. Bylo to možné proto, že zjištěné nálezy u nemocných byly velmi přesvědčivé a naopak bylo známo, že tyto nálezy jsou u zdravých lidí vzácné.

Je však třeba si uvědomit, že u tohoto typu studií může mít i relativně jasná asociace bez přítomnosti kontrolní skupiny zavádějící efekt.

Příklad:

Bolesti v zádech byly často spojovány s možností protruze jedné nebo více meziobratlových plotének. Několik sérií případů, kde bylo provedeno u nemocných vyšetření pomocí magnetické rezonance, ukázalo, že většina nemocných má tyto nálezy na páteři pozitivní. To by podporovalo předcházející hypotézu.

Jestliže se však podobné vyšetření provedlo u bezpříznakových jedinců, byly zjištěny podobné abnormality meziobratlových plotének, které vyvrátily původní hypotézu o příčině bolesti v zádech.

36.3 STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

Otázku, zda je předpokládaná příčina častější u pacientů s určitou nemocí, je třeba studovat pomocí studie, která je charakterizována několika aspekty:

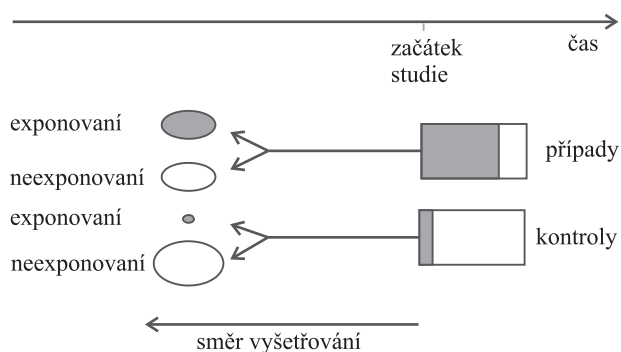
- na rozdíl od série případů musí mít kontrolní skupinu osob, které nemoc nemají
- ve studii musí být dostatečný počet osob, aby bylo vyloučeno působení náhodné chyby
- skupina případů a skupina kontrol si musí být co nejpodobnější a měly by se lišit pouze v přítomnosti nebo nepřítomnosti nemoci
- osoby musí být do studie vybrány tak, aby se minimalizoval vliv systematických chyb.

Kazuistiky ani série případů nemohou naplnit tato kritéria. Ani kohortové studie někdy nemají k dispozici dostatek jedinců, aby se vyloučilo působení náhodné chyby. Proto jsou často používány studie případů a kontrol, které sledováním frekvence rizikového faktoru (expozice) ve skupině případů a kontrol splňují výše uvedené předpoklady.

36.3.1 KONSTRUKCE STUDIE

Základní schéma konstrukce studie případů a kontrol je znázorněno na obr. 38. Do studie jsou vybráni pacienti s nemocí (případy) a skupina „jinak podobných“ osob bez nemoci (kontroly), u kterých je potom retrospektivně sledována frekvence expozice. Získané údaje pak mohou být použity k odhadu relativního rizika nemoci ve vztahu ke studovanému riziku.

Konstrukce studie případů a kontrol Obr. 38



Příklad:

Ve studii případů a kontrol byla studována otázka, zda užívání nesteroidních antiflogistik zvyšuje riziko vzniku onemocnění ledvin.

Po vybrání skupiny případů (pacienti s onemocněním ledvin) a kontrolní skupiny, bylo pátráno po předchozí léčbě uvedenými léky. Bylo zjištěno, že pravděpodobnost expozice uvedeným lékům byla 2.1 x větší u případů ve srovnání s kontrolami.

Co znamená osoby „jinak podobné“ při výběru kontrolní skupiny?

V kohortové studii rizika užívání nesteroidních antiflogistik pro vznik onemocnění ledvin, by podobnost znamenala příslušnost ke stejné kohortě osob, ze které pak vznikají případy s tím, že všechny osoby jsou na počátku studie zdravé (z hlediska onemocnění ledvin). Na příklad osoby pocházející ze stejné komunity nebo od stejného ošetřujícího lékaře.

Ve studii případů a kontrol jsou však případy vybírány v nemocnici nebo v jiných zdravotnických zařízeních, kde pacienti přirozeně pocházejí z rozličných komunit a jsou léčeni různými lékaři. Proto výběr „podobných“ osob do kontrolní skupiny je jedním z hlavních problémů tohoto typu studie. Také pátrání po expozici, v tomto případě užívání určitých léků, je ovlivněno přítomností nemoci u skupiny případů, kteří interpretují minulost přesněji než zdraví lidé.

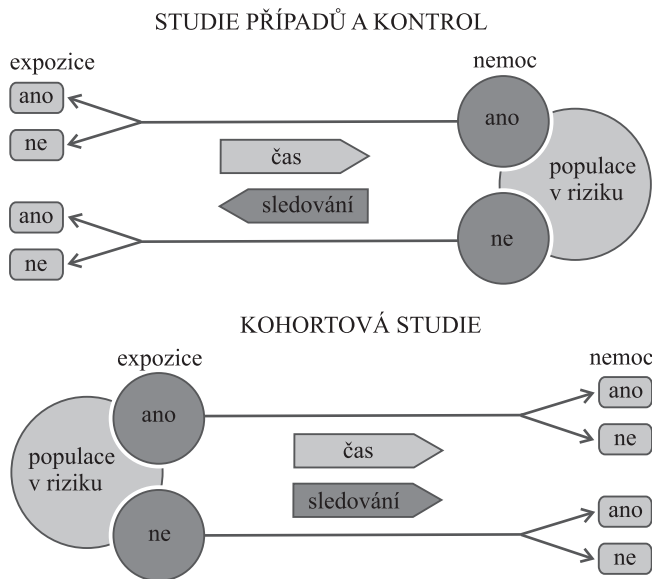
36.3.2 STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL VE SROVNÁNÍ S KOHORTOVOU

Studie případů a kontrol a kohortové studie jsou observační studie jejichž odlišná konstrukce je znázorněna na obr. 39.

Rozdíl studií případů a kontrol od kohortových studií a prevalenčních studií je znázorněn na následujícím schématu:

Srovnání konstrukce studie případů a kontrol a studie kohortové

Obr. 39



Kohortové studie:

- začínají s definovanou populací osob v riziku
- případy nejsou vybírány ale zjišťovány v průběhu studie
- kontroly nejsou obvykle vybírány ale přirozeně vyplývají z neexponovaných osob
- expozice je měřena ještě před vznikem nemoci (případů)
- riziko nebo incidence nemoci a relativní riziko mohou být měřeny přímými metodami

Studie případů a kontrol:

- populace v riziku není obvykle definována
- případy jsou vybírány z dostupných pacientů
- kontroly jsou vybírány tak, aby co nejvíce připomínaly případy
- expozice je měřena, rekonstruována nebo sdělována, až po vzniku nemoci
- riziko nebo incidence nemoci nemůže být měřena přímými metodami, relativní riziko expozice může být pouze odhadováno pomocí odds ratio

Prevalenční studie:

- začínají s definovanou populací
- případy nejsou vybírány ale zjišťovány jednorázovým vyšetřením populace
- kontroly v pravém smyslu neexistují, vedle nemocných jsou pouze osoby, u kterých nemoc nebyla zjištěna
- expozice je měřena, rekonstruována nebo sdělována, až po vzniku nemoci
- riziko nebo incidence nemoci nemůže být měřena přímými metodami, relativní riziko expozice může být pouze odhadováno pomocí odds ratio.

36.3.3 ODDS RATIO

Pro anglický název „odds ratio“ není zatím vhodný český překlad, proto je dále používán původní anglický termín.

Vztah mezi expozicí rizikového faktoru a následkem (nemocí) je možno studovat jak pomocí studií případů a kontrol, tak pomocí studií kohortových. Rozdíl je v tom, z jaké výchozí pozice studie začíná:

- studie případů a kontrol vychází od nemocných a zdra-

vých osob a studuje míru jejich expozice rizikovému faktoru

- kohortová studie vychází od osob exponovaných a neexponovaných rizikovému faktoru a studuje frekvenci nemoci v těchto skupinách.

Vyjádření rizika je možné přímými metodami u kohortových studií a nepřímou u studií případů a kontrol jak je uvedeno na následujícím příkladu.

Příklad:

Při studiu vztahu mezi kouřením a ca plíc začíná kohortová studie od kuřáků (exponovaní) a nekuřáků (neexponovaní) a prospektivně sleduje výskyt ca plíc (následek/nemoc) v obou skupinách. Tak je možno přímo stanovit riziko (nebo incidenci) u kuřáků a nekuřáků a porovnáním těchto dvou rizik přímo stanovit relativní riziko.

Studie případů a kontrol začíná od nemocných ca plíc (následek/nemoc) a zdravých osob a retrospektivně sleduje frekvenci kuřáctví (expozice) v obou skupinách. Porovnáním těchto dvou frekvencí expozice se stanoví odds ratio, které poskytuje odhad relativního rizika.

Odds ratio se přibližně rovná relativnímu riziku tehdy, je-li incidence nemoci nízká – v praxi by u neexponovaných osob neměla být vyšší než 1/100. Většina nemocí, u kterých jsou studie případů a kontrol používány, splňují tento předpoklad.

36.3.4 VÝHODY A NEVÝHODY STUDIÍ PŘÍPADŮ A KONTROL

Mezi hlavní výhody tohoto typu studií patří:

- lékař není omezen přirozenou frekvencí nemoci, protože vybírá již existující případy a proto je studie obvykle méně nákladná časově, personálně i materiálně
- příčinné nebo prognostické faktory jsou identifikovány rychle a je proto možno brzy přijmout účinná preventivní opatření (význam především u nemocí s dlouhou dobou latence).

Pro svoji schopnost rychle a efektivně odpovídat na položené otázky, bývají tyto studie velmi časté v lékařské literatuře a jejich popularita je závislá na validitě dosažených výsledků vzhledem k jejich náchylnosti k systematickým chybám (bias).

Validita studií případů a kontrol je závislá na míře srovnatelnosti skupiny případů se skupinou kontrol. To znamená, že případy i kontroly by měly pocházet ze stejné základní populace a ideálně by měly mít všechny charakteristiky stejné, včetně stejné šance být exponovány, s výjimkou přítomnosti studované nemoci.

Mezi hlavní nevýhody studií případů a kontrol patří jejich náchylnost k různým typům systematických chyb (bias):

1. Výběrový (selekční) bias při výběru případů

- a) V minulosti byla skupina případů vybírána převážně z nemocnic a tyto případy nebyly zcela reprezentativní pro celou populaci, protože zahrnovaly více netypických případů a spíše onemocnění se závažnějším průběhem. Pokud je možnost vybírat případy z celé populace je situace méně ovlivňována touto chybou
- b) Případy by měly být vybírány z nových onemocnění (incidentní případy), protože délka trvání již existující nemoci (prevalentní případy) může být ve vztahu ke sledované expozici

Příklad:

Při výběru prevalentních případů duodenálního vředu může být dotaz na pití černé kávy, jako rizikového faktoru, zkrácen

tím, že většina prevalentních případů již černou kávu nepije, právě z důvodů svého delší dobu existujícího onemocnění.

2. Výběrový bias při výběru kontrol

- a) Hlavní potenciál pro uplatnění systematických chyb je při výběru kontrol, protože kontroly nejsou přirozeně se vyskytující skupina, ale jsou arteficiálně vybírány ke skupině případů. Nejlepší způsob výběru kontrol je výběr jak skupiny případů tak kontrol ze stejné populace. Jsou-li případy vybrány jako výsledek kohortové nebo prevalenční studie, pak kontroly mohou být vzorek ostatních osob ze stejné populace. Tento způsob se nazývá **populační (nested) studie případů a kontrol**.

Příklad:

Při studiu vlivu výrazné fyzické aktivity v prevenci primární srdeční zástavy (PCA), byla vybrána skupina případů tohoto onemocnění z populace velkého města, kde se tyto případy vyskytly mimo nemocnici.

Kontroly byly vybírány vytáčením náhodně vybraných telefonních čísel ve stejné oblasti města, kde většina obyvatel měla doma telefon.

Případy i kontroly měly stejná vstupní kritéria do studie: věk 25-75 let, nepřítomnost klinicky zjištěného srdečního onemocnění a jiného onemocnění, které by limitovalo fyzickou aktivitu a partner, který mohl informovat o fyzické aktivitě osoby. Kontroly byly stejného věku, pohlaví, rodinného stavu a měly stejné bydliště jako případy. Vstupní kritéria zajistila, že případy i kontroly pocházely ze stejné populace a měly stejnou možnost provozování fyzické aktivity.

Výsledky studie prokázaly, že osoby s vysokou fyzickou aktivitou ve volném čase měly o 65-75% menší riziko PCA než osoby se spíše sedavými zálibami.

- b) Výběr případů i kontrol ze stejné populace je ideální postup, který však obvykle není možný. Proto se často vybírají obě skupiny z pacientů v nemocnici, což je daleko schůdnější varianta. Pacienti v nemocnici jsou ale vzorkem populace, který je zatížen řadou systematických chyb, které je nutno vzít v úvahu při aplikaci výsledků na celou populaci. Aby byla vybrána pokud možno co nejlépe srovnatelná kontrolní skupina, je třeba přistoupit k **párování (matching)** kontrol s případy. Párování znamená nalezení jedince s obdobnými charakteristikami jako má případ a lišícího se pouze nepřítomností nemoci. Párování se provádí především vzhledem k věku, pohlaví, profesi a místu bydliště, což jsou obvykle hlavní charakteristiky spojené s nemocí.

Párování však má i svoje riziko. Jestliže je předmětem párování faktor, který je ve vztahu ke studované expozici, může dojít k tomu, že případy a kontroly mají stejnou anamnézu vzhledem k expozici. Takové situaci se říká „over-matching“ a tím, že odds ratio se v důsledku bias blíží k 1, minimalizuje schopnost studie prokázat skutečný rozdíl v expozici mezi oběma skupinami.

Příklad:

Jestliže při studiu vlivu nesteroidních antiflogistik na vznik ledvinného onemocnění bude párování provedeno mimo jiné i vzhledem k přítomnosti artritických příznaků, které jsou těmito léky běžně léčeny, pak je předpoklad, že případy (osoby s onemocněním ledvin) i kontroly budou mít podobnou expozici užívání těchto léků a jejich vztah k onemocnění ledvin se chybně neprokáže.

- c) třetí možností jak zajistit řádnou kontrolní skupinu, je výběr **více kontrolních skupin**. Tyto kontrolní skupiny by

měly být vybrány z více zdrojů. Jestliže je skupina případů vyřazena z pacientů v nemocnici, pak kontrolní skupiny mohou být vybrány:

- z jiných pacientů v nemocnici
- v sousedství případů z běžné populace
- z příbuzných případů.

Bude-li zjištěna shoda v odds ratio u jednotlivých kontrolních skupin, pak to potvrzuje správnost výsledku a nepřítomnost bias. Bude-li však odds ratio rozdílné, ukazuje to na možnost ovlivnění výsledku bias a poskytuje to možnost vyšetření, kde je jeho příčina.

Příklad:

Ve studii vlivu estrogenů na ca endometria byly případy vybrány z pacientek fakultní nemocnice. Jako kontrolní skupiny byly vybrány pacientky z gynekologické kliniky téže nemocnice a dále vzorek žen, žijících ve stejné spádové oblasti fakultní nemocnice.

Zatímco jiné nemoci (hypertenze, diabet a pod.) byly daleko častější u skupiny případů a pacientek hospitalizovaných na gynekologické klinice, bylo dlouhodobé užívání estrogenů jednoznačně vyšší u skupiny případů, ve srovnání s oběma kontrolními skupinami (OR 4.1 a 3.6).

Tato konzistence výsledků u zcela rozdílných kontrolních skupin potvrdila správnost výsledků a vyloučila možnost ovlivnění bias.

36.3.5 MĚŘENÍ EXPOZICE

Ve studiích případů a kontrol se expozice vyšetřuje v době, kdy je nemoc u případů již známá. Také při tomto zjišťování může docházet ke vzniku **informačního bias**, který se projevuje ve třech formách:

1. Přítomnost nemoci přímo ovlivňuje expozici

Příklad:

Ve studii o vlivu léčby hypertenze betablokátory na prevenci infarktu myokardu, byly ze studie vyloučeny všechny osoby s anginou pectoris nebo jinými příznaky koronární nemoci srdeční, protože angina pectoris je jednou z hlavních indikací pro léčbu betablokátory.

Bylo zjištěno, že pacienti s hypertenzí, léčení betablokátory, měli významně nižší riziko infarktu myokardu i když byly vyloučeny všechny osoby s projevy koronární nemoci srdeční.

2. Přítomnost nemoci ovlivňuje pacientovo vědomí o expozici

Příklad:

Pacienti s nemocí si vzpomenu na expozici lépe než osoby zdravé, protože různým rizikovým faktorům je dáována ve sdělovacích prostředcích značná publicita a nemocní lidé spíše hledají souvislosti se svojí nemocí.

Tento druh bias lze zmenšit tím, že expozice je zjišťována z písemných záznamů na př. ošetřujícího lékaře nebo dotazem u rodinných příslušníků, kteří jsou schopni o expozici informovat.

3. Přítomnost nemoci ovlivňuje měření nebo záznamy o expozici

Příklad:

Jestliže lékař, který si je vědom rizika nesteroidních antiflogistik v etiologii onemocnění ledvin a bude přijímat takového pacienta, spíše se bude anamnesticky dotazovat na užívání těchto léků než u osob zdravých nebo s jinou nemocí.

Proto při následném retrospektivním hodnocení dokumentace, může být tato pozitivní anamnéza zjišťována častěji u případů než u kontrol.

37 KAUZALITA

Princip této kapitoly je nejlépe začít příkladem.

Příklad:

Před několika lety byly studentům medicíny předloženy výsledky studie o vztahu mezi kouřením porodníků a Apgar skóre u dětí, které porodili. Studie zjistila, že kouření u porodníků negativně ovlivňuje Apgar skóre u novorozenců.

Studenti měli komentovat tyto výsledky a bylo správně řečeno, že závěry studie prostě nedávají smysl, i když studie byla provedena bez větších metodických závad.

Lékaři se často setkávají s informacemi o možné příčinné souvislosti a je třeba, aby rozeznali pouhou **asociaci (vztah)**, někdy podložený i statistickou významností, od **kauzální asociace**, která musí splnit řadu dalších podmínek než je akceptována.

37.1 KONCEPCE KAUZALITY

V medicíně je pod pojmem **příčina** často diskutována otázka:

- etiologie
- patogeneze
- mechanismu vzniku
- rizikových faktorů.

Pro rozhodovací procesy v praxi je příčinnost významná pro:

- diagnostiku
- léčbu
- prevenci.

Příklad:

Diagnostické procesy u infekčních onemocnění zahrnují přirozeně i pátrání po etiologickém (příčinném) agens.

Diagnostické procesy také závisejí na informacích o přítomnosti rizikových faktorů, které vymezují rizikové skupiny pacientů, kde je prevalence nemoci vysoká.

Téměř každá intervence je přirozeně založena na přesvědčení, že je zde kauzální působení na příčinu nemoci (hypolipidemia).

Také pro úspěšnou prevenci je nejdůležitější znalost vztahu příčina-následek (imunizace).

Na rozdíl od lékařů, kteří jsou především zainteresováni na příčinných vztazích, které lze aktuálně vyléčit nebo které lze léčbou zlepšit, jsou epidemiologové zainteresováni i na zjišťování kauzálních faktorů, které nelze současně ovlivnit s tím, že se dá předpokládat jejich úspěšné ovlivnění v budoucnu (imunizací, léčbou a pod.).

37.1.1 JEDNOTLIVÉ A MNOHOČETNÉ PŘÍČINY

Koncepce jednotlivé příčiny byla formulována v roce 1882 čtyřmi Kochovými postuláty, které určovaly, zda infekční agens je příčinou určité nemoci:

- původce musí být přítomen u každého případu nemoci
- původce musí být izolován a kultivován v čisté kultuře
- původce musí vyvolat specifické onemocnění při inokulaci experimentálnímu zvířeti
- původce musí být zpětně vykultivován ze zvířete a určen.

Tato koncepce byla založena na předpokladu, že určitá nemoc má jednu příčinu a že určitá příčina způsobuje jednu nemoc.

Kochovy postuláty mají svou opodstatněnost i v současné době, kdy byly zvažovány v nedávném období při objevu Legionářské nemoci a nověji i AIDS.

S postupem času však bylo zřejmé, že nelze s Kochovy postuláty vystačit u většiny závažných neinfekčních nemocí.

Příklad:

Ukázalo se, že kouření se uplatňuje v etiopatogenezi ca plic, chronického obstrukčního onemocnění plic, vředové nemoci, koronární nemoci srdeční a dalších nemocí.

Na druhé straně na příklad koronární nemoc srdeční má mnohočetné příčiny jako kouření, hypertenze, hypercholesterolémie, dědičnost a mnoho dalších.

Také u infekčních nemocí, kde se zdálo být koncepce jednotlivé příčiny zcela patřičná se ukázalo, že přítomnost mikrobiálního původce je sice nutným ale ne jediným nezbytným předpokladem pro vznik nemoci.

Příklad:

AIDS nemůže vzniknout bez expozice HIV, ale ne každá expozice HIV vyústí v onemocnění AIDS.

Tuberkulóza nemůže vzniknout bez expozice mikrobiálnímu původci tuberkulózy, ale ne každá expozice vyústí v onemocnění tuberkulózou,

Existuje řada dalších faktorů jak na straně mikroorganismu i makroorganismu, které hrají zásadní úlohu při vzniku nemoci.

37.1.2 PŘÍČINNOST VE VZTAHU K NÁSLEDKU (NEMOCI)

Jestliže biomedicínské teoretické obory studují příčinnost nemoci, pak se většinou jedná o patogenetické mechanismy vzniku nemoci. Poznání těchto mechanismů má značnou zásluhu na pokroku medicíny v tomto století.

Na druhé straně je vznik řady nemocí podmíněn méně specifickými rizikovými faktory především z behaviorální a environmentální oblasti. Tyto faktory mohou být ještě důležitějšími příčinami nemoci než jsou patogenetické mechanismy.

Příklad:

Velká proporce kardiovaskulárních nemocí a nádorů je vázána na behaviorální (kouření, výživa a pod.) a environmentální faktory.

Šíření AIDS je ve významné vazbě na sexuální chování a toxikomanii.

Úmrtí na násilné činy a nehody jsou vázána na sociální podmínky jako je rozvoj automobilizmu, přístup ke zbraním a alkoholu a pod..

Nazírání na příčinnost nemocí výhradně z pohledu buněčné nebo molekulární úrovně, omezuje možnosti využití řady klinických intervencí. Jestliže není znám patogenetický mechanismus vzniku nemoci ale jsou známy její rizikové faktory, mohou být použity k úspěšné léčbě nebo prevenci.

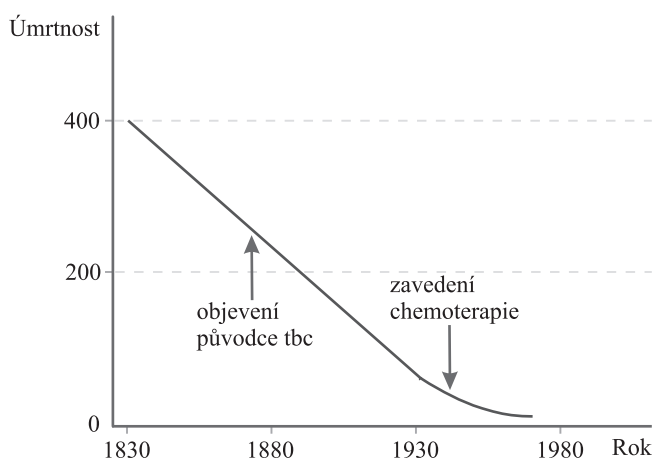
Někdy klinici váhají uznávat tyto faktory, které ovlivňují vnímavost člověka nebo míru expozice. Přesto jsou velmi významnými komponentami příčinnosti.

Příklad:

Zlepšení sociálních a ekonomických podmínek, které ovliv-

ňují vnímavost člověka, jako jsou přeplněnost prostorů k bydlení, stav výživy a pod., sehrály v rozvinutých zemích daleko větší roli v poklesu tuberkulózy než intervence, která byla objevena až řadu desetiletí po jejím dramatickém poklesu (obr. 40).

Úmrtnost na plicní tuberkulózu v Anglii a Walesu Obr. 40



Všeobecně je možno říci, že úvahy o příčinnosti jsou obvykle velmi komplexní a zahrnují jak faktory molekulárně biologické tak i behaviorální a environmentální.

Příklad:

Pokles úmrtnosti na koronární nemoc srdeční v USA v posledních desetiletích byl jednoznačně způsoben poklesem expozice celé populace u několika rizikových faktorů: – větší proporce populace s hypertenzí je efektivně léčena

- muži středního věku méně kouří
- snížila se spotřeba živočišných tuků a cholesterolu.

*Tento příznivý vývoj byl společným výsledkem jak biome-
dicínských tak epidemiologických studií a je otázka, zda by
ho bylo dosaženo bez širšího pochopení otázek příčinnosti.*

37.1.3 SOUČASNÉ PŮSOBNÍ VÍCE PŘÍČIN

Jestliže je nemoc působena více příčinami, výsledné riziko může být větší nebo menší než jak by se mohlo zdát prostou kombinací účinku jednotlivých příčin.

Při synergickém působení je výsledný efekt větší než prostý součet působení jednotlivých příčin a při antagonistickém působení je menší.

Příklad:

*Na obr.41 je znázorněna pravděpodobnost vzniku kardio-
vaskulárního onemocnění během 8-letého období u mužů ve
věku 40 let.*

*Muži, kteří nekouřili a měli nízké hodnoty cholesterolu a
systolického krevního tlaku, měli nízké riziko vzniku ne-
moci (12/1000).*

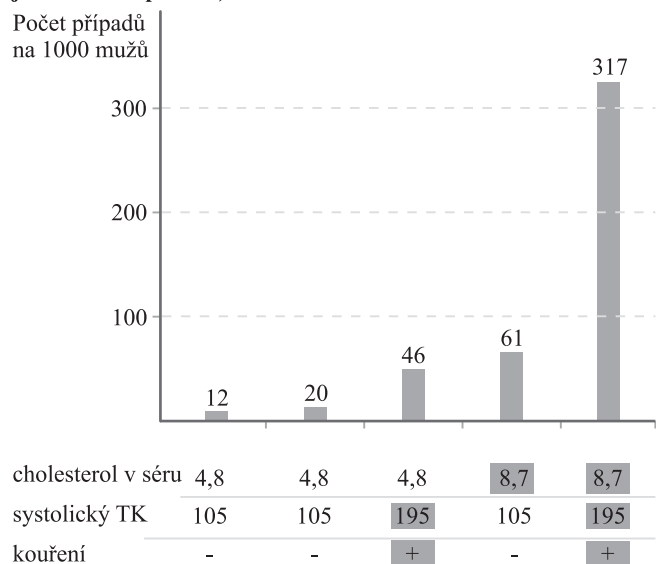
*Riziko vzrůstalo od 20 do 61/1000, jestliže byly u mužů
přítomny jednotlivé rizikové faktory samostatně.*

*Jestliže však byly přítomny všechny tři rizikové faktory
najednou, absolutní riziko vzniku kardiovaskulárního one-
mocnění bylo 317/1000, tedy téměř 3 x větší než prostý sou-
čet jednotlivých rizik.*

Osvětlení příčinnosti nemoci je daleko složitější když je ve hře více příčinných faktorů než pouze jeden. Na druhé straně je však možné příznivě ovlivnit pacientovo zdraví tím, že ovlivníme pouze jeden nebo několik současně působících

faktorů. Pokud by v předchozím příkladu muži přestali kouřit a léčili si hypertenzi, měli by podstatně menší riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění i přes přetrvávající působení ostatních faktorů.

Interakce více rizikových faktorů při vzniku kardiovaskulárního onemocnění u mužů během 8letého období (abnormální hodnoty jsou v šedém políčku) Obr. 41



37.2 STANOVENÍ KAUZALITY

V medicíně není obvykle možné stanovit kauzální vztah bez jakýchkoliv pochybností. Je možné pouze zvýšit přesvědčení lékařů o kauzalitě vztahu mezi příčinou a následkem. Většinou vyžaduje stanovení příčinnosti více studií, které z různých hledisek podávají potřebné důkazy.

37.2.1 ASOCIACE A KAUZALITA

U předpokládané příčiny a následku musí být nejprve zjištěn vzájemný vztah – asociace, aby se mohlo uvažovat o jejich vzájemné příčinné souvislosti – kauzalitě.

Je třeba si uvědomit, že všechny zjištěné asociace nemusí být kauzální.

Přínos a případné poškození pacienta při screeningovém vyšetření Tab. 9

Každoroční mamografický screening Ca prsu po dobu 10 let			
Ano 1000 žen		Ne 1000 žen	
300 žen	falešně pozitivní mamogram	————	
150 žen	vyšetření pro pozitivní mamogram	————	
15 žen	zjištěn Ca prsu	15 žen	zjištěn Ca prsu
5 - 8 žen	zemře na Ca prsu	7 - 8 žen	zemře na Ca prsu

U tab. 9 je znázorněno, které asociace musí být vyloučeny, než se přistoupí k úvaze a kauzalitě. Postupně je třeba vyloučit selekční a informační bias, dále náhodnou chybu, aby se zjistilo zda asociace ve skutečnosti opravdu existuje. Před prohlášením takové asociace za kauzální je třeba pro-
věřit zda asociace není pouze nepřímá, způsobená třetím-za-

vádějícím faktorem (confounding). Jestliže i tato možnost je vyloučena, je pravděpodobnost kauzální asociace velmi vysoká.

37.2.2 DRUH STUDIE POUŽITÉ K PRŮKAZU KAUZALITY

Při úvahách o kauzalitě je důležité vzít v úvahu druh a sílu studie, použité k jejímu stanovení.

Ze studií, které byly postupně zmíněny v této publikaci je přirozeně nejlepší randomizovaný klinický pokus s potřebným počtem pacientů, zaslepením lékařů, pacientů i epidemiologů a pečlivě standardizovanými metodami měření a analýzy všech údajů.

Radomizovaný klinický pokus je však obvykle používán k prokázání kauzální asociace v případě léčby a prevence. Tento druh studie je však obtížně použitelný při studiu příčinné nemoci. Pro tyto účely se používají observační studie (studie případů a kontrol nebo studie kohortové).

Všeobecně je možno říci, že čím dále od randomizovaného pokusu je v hierarchii epidemiologických studií ta, která byla použita pro průkaz kauzality, tím je větší pravděpodobnost ovlivnění studie různým druhem bias a tím menší je věrohodnost takového průkazu.

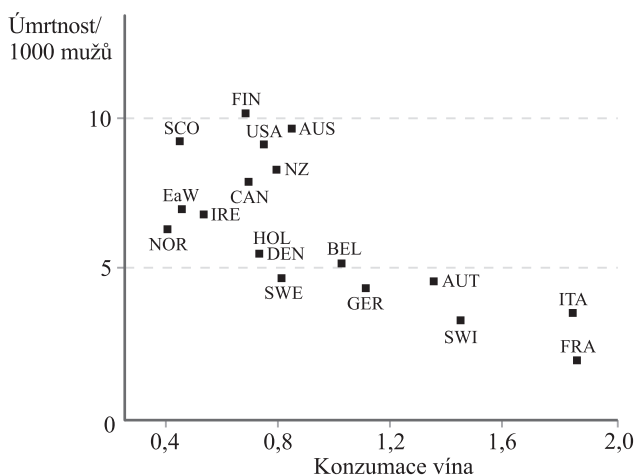
Nejlepším dalším druhem je dobře konstruovaná kohortová studie, která je schopna minimalizovat vliv zavádějících faktorů a selekčního a informačního bias.

Ostatní druhy studií jsou náchylné na různé typy systematických chyb, které pak oslabují dosažený výsledek.

Především korelační studie (někdy nazývané ekologické studie), u nichž je expozice rizikovému faktoru charakterizována průměrnou expozicí u skupiny osob (na příklad při srovnávání různých zemí), jsou vystaveny specifické formě bias, která je nazývána „ekologický klam“ (ecological fallacy). Ten spočívá v možnosti, že jedinci postižení studovanou nemocí, nemusí být vůbec exponováni uvažovanému riziku. Proto tyto studie obvykle pouze generují určitou hypotézu, která pak musí být ověřena v jiném druhu epidemiologických studií.

Úmrtnost na kardiovaskulární nemoci v Evropě ve vztahu ke konzumaci vína

Obr. 42



Příklad:

V jedné takové studii, ověřující v 18 rozvinutých zemích vliv různých ekonomických, zdravotních a výživových faktorů na vznik koronární nemoci srdeční byla zjištěna silná negativní asociace úmrtnosti na tuto nemoc s konzumací vína (obr. 42). Výsledkem studie byla hypotéza, že alkohol chrání před vznikem této nemoci. Hypotéza byla dále ověřována, ale dosud nebyla jednoznačně vysvětlena.

37.2.3 ZÁKLADNÍ KRITÉRIA PRO POSUZOVÁNÍ KAUZALITY

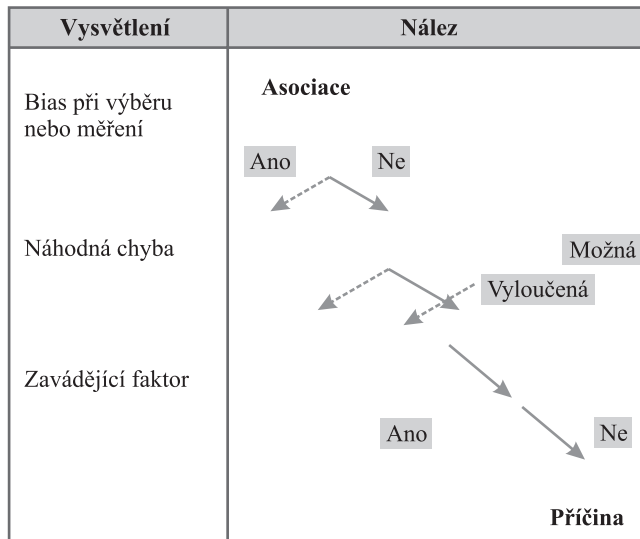
V roce 1965 navrhl britský statistik Hill sadu základních kritérií pro posuzování kauzality, která jsou od té doby široce používána s malými modifikacemi.

V tabulce 10 je uveden přehled těchto kritérií:

Časový vztah mezi příčinou a následkem – příčina musí přirozeně časově předcházet následek. Tento princip, který se zdá být zcela jasný, může činit problém ve studiích, které hodnotí jak expozici tak i následek současně (průřezové studie, studie případů a kontrol).

Asociace a kauzalita

Obr. 10



Příklad:

Snižená hladina beta karotenu u nádorů může být buď příčinným faktorem pro nádorová onemocnění a nebo jejich následkem.

Síla asociace – čím větší je relativní riziko, tím je větší pravděpodobnost, že zjištěná asociace by mohla být kauzální.

Příklad:

Vysoká hodnota relativního rizika (300) vzniku hepatocelulárního karcinomu po infekci virem hepatitidy B téměř jednoznačně potvrzuje kauzální vztah těchto dvou nemocí.

Vztah dávky a účinku – tento vztah je vyjádřen tehdy, jestliže různá dávka expozice způsobuje různou míru následku. Je-li možno tento vztah prokázat, podporuje kauzalitu pozorované asociace.

Příklad:

Úmrtnost na ca plic je ve zřejmé závislosti na počtu vykouřených cigaret (obr. 43).

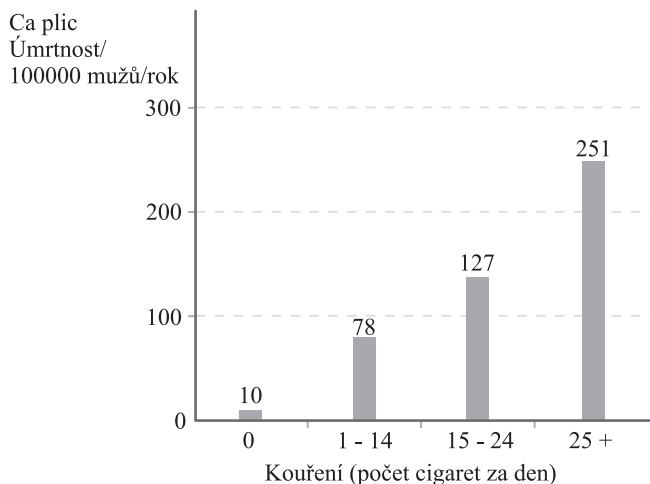
Reverzibilita asociace – jestliže podezříváný faktor odstraníme nebo snížíme jeho expozici, mělo by následovat snížení frekvence následku.

Příklad:

Osoby, které přestaly kouřit, snížily pravděpodobnost svého onemocnění ca plic v závislosti na délce období od zanechání kouření.

Vztah dávky a účinku mezi kouřením a úmrtností na Ca plic u mužů

Obr. 43



Konzistence – jestliže více studií, provedených různými autory, v různé době a v různém prostředí dospěje ke stejným výsledkům, pak je pravděpodobnost kauzální asociace zvýšena.

Biologická věrohodnost – když je pro zjištěnou asociaci znám biologický mechanismus, který je schopen vysvětlit pozorovaný vztah, podporuje to kauzalitu tohoto vztahu. Je však třeba vzít v úvahu skutečnost, že to co je hodnoceno jako biologicky věrohodné (plauzibilní), závisí na stavu lékařské vědy v určitém čase. Není-li známo biologické vysvětlení ale ostatní důkazy kauzality existují, může to znamenat chybní současné lékařské znalosti, které by mohly tuto kauzální závislost uspokojivě vysvětlit.

Specificita – tuto podmínku splňuje většina infekčních onemocnění. Naopak většina chronických onemocnění ji nesplňuje. Pokud je tato podmínka splněna, podporuje kauzalitu. Není-li splněna, může se přesto jednat o kauzální asociaci.

Analogie – kauzalita je podpořena jestliže existuje analogický příklad podobné expozice nebo nemoci. Všeobecně je však analogie slabým dokladem kauzality.

Příklad:

Je-li známo, že pomalý virus působí chronické degenerativní onemocnění CNS (subakutní sklerozující panencefalitidu) lze snadněji akceptovat, že jiný virus může působit na příklad degenerativní postižení imunitního systému (AIDS).

38 ROZHODOVACÍ PROCESY

Lékař je často při svých rozhodovacích procesech odkázán na výsledky výzkumu, publikovaného v lékařské literatuře.

Pro posouzení vědecké důvěryhodnosti publikovaných závěrů výzkumu, musí lékař vystupovat aktivně. To znamená nečíst jen pasivně literaturu, bez systematického posuzování základních vědeckých principů. To nevede k odhalení případných nedostatků publikovaných sdělení a může navíc být zavádějící pro jeho následná rozhodnutí. Je třeba vybírat vhodnou literaturu s vědomím, jaký druh informace by měla obsahovat a přitom hodnotit její vědeckou úroveň.

Metodologické principy klinické epidemiologie, diskutované v předchozích kapitolách, by měl lékař aplikovat do svých každodenních rozhodovacích procesů, aby jeho lékařská praxe byla průběžně založena na aktuálních vědeckých informacích.

To předpokládá mimo znalost těchto základních principů také soustavné studium odborné literatury a při tomto procesu je vhodné dodržovat následující postup:

- **identifikace potřebné literatury...**to vyžaduje pečlivý výběr únosného počtu článků z nepřehledného množství sdělení
- **zhodnocení předkládaných výsledků...**podle principů uvedených v předchozích kapitolách
- **syntéza důkazů pro rozhodovací proces...**představuje určitý souhrnný přehled (meta analýza), který by měl poskytnout nejlepší odhad řešeného problému, podle kterého se lékař může řídit do doby, než bude k dispozici lepší informace.

38.1 IDENTIFIKACE POTŘEBNÉ LITERATURY

Všechny články v odborné literatuře nejsou stejně důležité pro rozhodovací procesy.

Oblíbené přehledné články (reviews) obsahují obvykle to, co se všeobecně považuje za pravdu, ale nejsou originálními zprávami o výzkumu, který by měl tuto pravdu objasnit. Jsou také většinou psány lidmi, kteří mají na určitý problém svůj názor, takže je zde určitá možnost subjektivního ovlivnění. Výsledky současného a kvalitního výzkumu nemusí být vždy v přehledných člancích postíženy a mohou tak odborně zaostávat.

Příklad:

K roku 1980 existovaly výsledky již 12 randomizovaných klinických pokusů hodnotících profylaktický efekt lidocainu v léčbě akutního infarktu myokardu. Prakticky všechny ukázaly, že tato intervence nebyla lepší a často byla i horší než podání placeba.

Přesto většina přehledných článků, publikovaných v osmdesátých letech doporučovala rutinní nebo selektivní používání této léčby.

Výsledky laboratorního výzkumu popisují mechanismy nutné pro porozumění biologie nemoci. Tyto studie jsou obvykle nejbohatším zdrojem hypotéz, které však musí být dále ověřeny na lidské populaci, tj. na aktuálních pacientech, představujících komplex biologických i sociálních faktorů, od kterých je laboratorní výzkum záměrně oproštěn.

Výsledky studií, prováděných na lidské populaci, jsou

Kritéria pro posuzování kauzality (podle hilla)

Tab. 11

Kritéria	Specifikace
Časový vztah	Příčina předchází následek
Síla asociace	Velikost relativního rizika
Dávka a účinek	Větší expozice = vyšší postižení
Reverzibilita	Redukce expozice = snížení postižení
Konzistence	Opakovaná zjištění různými osobami v různých místech, za různých okolností a v různém čase
Biologická věrohodnost	Vysvětlitelnost v té době známými biologickými mechanismy
Specifická	Jedna příčina vede k jednomu následku
Analogie	Kauzální vztah je již stanoven pro podobnou expozici nebo nemoc

nejlepším zdrojem informací za předpokladu, že mají svoji interní validitu a schopnost zevšeobecnění výsledků.

Při výběru vhodného článku z mnoha publikovaných je nejtěžší redukovat množství literatury na zvládnutelný počet a přitom nevynechat důležité a významné práce. Při výběru je možno uplatnit následující kritéria:

- zabývá se článek hledaným klinickým problémem ?
- jedná se o původní výzkum dané problematiky ?
- je tento výzkum založen na validní vědecké metodologii?

38.2 ZHODNOCENÍ PŘEDKLÁDANÝCH VÝSLEDKŮ

Při čtení vybraného článku je třeba posoudit kvalitu výsledků, které z výzkumu vyplývají. Studie by měla čtenáři odpovědět na otázky, které jsou společné pro všechny typy studií a dále na otázky specifické pro jednotlivé druhy studií.

Obecné otázky platné pro všechny druhy studií

- jaká otázka je ve studii řešena a zda tomu odpovídá zvolený druh studie
- jaká populace (pacienti), jaké rizikové faktory a jaké následky jsou studovány ... vzhledem k následné zevšeobecnitelnosti výsledků
- jaká je pravděpodobnost ovlivnění výsledků různými druhy bias ... systematické rozdíly mezi srovnávanými skupinami (v charakteristikách pacientů, v rizikových faktorech, v následcích nebo v metodách měření-vyšetřování) mohou snižovat interní validitu studie
- jak velký je zjištěný efekt (účinek, rozdíl), protože klinické rozhodnutí nezáleží pouze na tom zda efekt je zjištěn ale také na jeho velikosti
- jaká je pravděpodobnost ovlivnění výsledků náhodnou chybou ... lékař by měl znát rozpětí hodnot, kde uvnitř leží skutečná hodnota (interval spolehlivosti) a nebo jaká je míra pravděpodobnosti, že byl dosažený výsledek pozorován pouze náhodou (hodnota „p“ pro pozitivní výsledky a „síla“ studie pro negativní výsledky).

Studie prokazující hodnotu diagnostických testů

- je test jasně popsán, včetně hraničního bodu, od kterého je hodnocen jako abnormální
- existuje „zlatý standard“ pro skutečné zjištění přítomnosti nebo nepřítomnosti nemoci

- odpovídá spektrum pacientů s nemocí a bez nemoci spektru pacientů, pro které má být test používán ... senzitivita je ovlivněna tíží onemocnění a specificita charakteristikami jedinců bez nemoci
- není zhodnocení testu a nemoci ovlivněno bias ... jestliže výsledky testu by byly určovány se znalostí stavu pacienta a naopak
- je provedení testu sumarizováno pomocí senzitivity a specificity nebo likelihood ratio ... tato informace je nutná pro rozhodnutí, zda test používat nebo ne
- jsou prediktivní hodnoty v relaci s klinicky smysluplnou prevalencí ... prediktivní hodnoty závisí na prevalenci, pokud by byly osoby s nemocí a bez nemoci vybírány odděleně bez ohledu na prevalenci nemoci, pak by prediktivní hodnoty neměly klinický význam.

Prevalenční studie

- jak je definován „případ“ ... na tom záleží hodnota prevalence
- v jaké populaci jsou případy hledány ... v rizikové populaci je prevalence přirozeně vyšší
- není prevalence, zjišťovaná na vzorku populace, ovlivněna bias ... aby mohl být odhad prevalence na vzorku použit pro celou populaci

Kohortové studie

- jsou všichni členové kohorty: zařazení do studie na jejím počátku ... jinak by osoby s velmi špatným a velmi mírným průběhem nemusely být zahrnuty do studie v riziku pro vznik následku (nemoci) ... u osob, které již nemoc měly a nebo jí mít nemohou by sledování nemělo smysl ve stejné časové fázi průběhu nemoci ... prognóza se liší podle toho, od jakého časového okamžiku z hlediska průběhu nemoci se začínají hodnotit následky
- je zajištěno kompletní sledování všech členů kohorty ... ztráty ze studie ovlivní výsledek, pokud mají lepší nebo horší průběh, než ti co ve studii zůstávají
- jsou všichni členové kohorty sledování na vznik následku stejně intenzivně ... jinak mohou být rozdíly ve výskytu následku důsledkem bias ve vyšetřování
- nejsou srovnávané skupiny ovlivněny bias ... všechny charakteristiky jedinců v obou skupinách musí být stejné s výjimkou sledovaného rizika.

Randomizovaný klinický pokus

- jsou naplněny základní předpoklady pro kohortovou studii ... protože klinický pokus je formou kohortové studie
- jsou pacienti přiděleni do sledované a kontrolní skupiny náhodným způsobem ... jako jediný efektivní způsob srovnání léčby bez ovlivnění bias
- jsou pacienti, lékaři i organizátoři studie „zaslepeni“ z hlediska přidělení pacientů do skupin ... pomáhá odstranění některých typů bias
- jsou výsledky hodnoceny podle přidělení do léčebných skupin nebo podle skutečné léčby ... hodnocení podle původního léčebného záměru (intention to treat) neboli management trial, odpovídá na otázku praktického použití léčby a hodnocení podle skutečně aplikované léčby (effiacy) neboli explanatory trial, je vlastně kohortovou studií, ukazující teoretický efekt léčby (intervence).

Studie případů a kontrol

- jsou případy zařazené do studie na začátku svého onemocnění (incidentní) ... rizikové faktory u prevalentních případů mohou být ve vztahu ke vzniku nebo trvání nemoci
- jsou kontroly podobné případům s výjimkou přítomnosti nemoci ... pro validní srovnání, neovlivněné bias
- jsou metody získávání informací o expozici stejné a neovlivněné bias ... jinak by zjištěná expozice mohla být nadhodnotit nebo podhodnotit odhad rizika.

Meta-analýza

- jsou posuzovány všechny existující studie (publikované i nepublikované) ... cílem je posoudit všechny ne pouze některé, jejichž výběr může být ovlivněn bias
- obsahuje meta-analýza pouze vědecky významné studie (s malou pravděpodobností přítomnosti bias) ... cílem je získat věrohodný výsledek
- při kalkulaci sumárního výsledku: jsou studie homogenní (podobnost pacientů, intervencí a následků) je hodnocení studií váženo podle jejich velikosti ... větší a přesnější studie mají přirozeně větší váhu.

38.3 SUMARIZAČNÍ METODY

Meta-analýza

Současný stav znalostí o určitém problému je obvykle hodnocen podle výsledků všech studií, které se zabývají daným problémem.

V dnešní době je nejčastěji používána metoda tzv. meta-analýzy tj. proces sumace výsledků vědeckého výzkumu pomocí strukturované analýzy.

Tento postup je zvláště významný tehdy, je-li k dané problematice k dispozici alespoň několik studií se zjevně rozdílnými závěry.

Explozi této metody ukazuje její frekvence na příklad v informačním systému MEDLINE, kde bylo pod tímto názvem evidováno v letech 1990-1994 více než 2000 prací.

Provedení meta-analýzy je rozloženo do několika kroků:

- identifikace nejlepších článků
- vyhodnocení jednotlivých vybraných článků z hlediska splnění metodologických předpokladů
- sumarizace (kvantitativně vyjádřená) výsledků do jedné velké studie s větší statistickou silou, než kterákoliv ze zařazených studií.

Pooling

Jedná se o proces spojení a agregace údajů z několika malých studií, zabývajících se stejným problémem a které jsou si podobné ve většině aspektů.

Tím se získá materiál dostatečně velký pro posouzení studovaného efektu.

Tento postup je výhodný především tam, kde jak sledovaná rizika nebo nemoci jsou málo frekventní, aby bylo docíleno dostatečné statistické síly studie.

Příklad:

Mnoho studií popisovalo riziko vzniku peptického vředu při léčbě kortikosteroidy. Bylo však obtížné určit zda kortikosteroidy působí vznik vředu, protože byly podávány obvykle v situacích, kde ostatní faktory jako stres, sliznici dráždítky a pod. se mohly také podílet na jeho vzniku.

Byly provedeny randomizované klinické pokusy, které prokázaly vznik vředu jako vedlejší účinek podávaných kortikosteroidů. Žádný z těchto pokusů však nebyl dostatečně veliký, aby definitivně prokázal tuto hypotézu.

V přehledu 71 samostatně hodnocených pokusů bylo průměrně 86 pacientů a 1 peptický vřed na 1 studii.

Při spojení (agregaci) těchto studií dohromady bylo k dispozici celkem 6111 pacientů a 80 peptických vředů. Výskyt vředu ve skupině s kortikosteroidy byl 1.8 a v kontrolní skupině 0.8 ($RR = 2.3$, $CI = 1.4-3.7$).

Tato kombinace studií měla teprve dostatečnou statistickou sílu k průkazu předpokládaného rizika.

38.4 PODPORA PRO ROZHODOVÁNÍ LÉKAŘE

Klinický výzkum a jeho výsledky by měly být hlavním vodítkem při rozhodování lékaře v otázkách jeho lékařské praxe. Přechod od osobní zkušenosti k této formě rozhodování je nazýván „lékařská praxe založená na důkazech“.

Při uplatňování tohoto principu jsou důležité jednak znalosti **klinické epidemiologie**, aby byl každý lékař schopen správně interpretovat výsledky výzkumu do diagnostických i terapeutických úkonů své každodenní lékařské praxe.

Druhou možností je příprava **lékařských směrnic**, které transformují výsledky vědeckého výzkumu do jasných a jednoznačných doporučení pro lékaře. Na přípravě takových směrnic obvykle participují nejen výzkumní pracovníci ale i klinici, ekonomové a také pacienti, aby byly podchyceny všechny významné otázky spojené s jejich používáním.

Příklad:

V současné době byla vydána v ČR příručka „Programy kvality a standardy léčebných postupů“, která bude pravidelně doplňována

Směrnice nemají přirozeně předepisovat formu lékařského rozhodnutí, ale mají sloužit jako kvalifikovaný průvodce danou problematikou.

Meta-analýza, která zkoumala využívání a efekt takových směrnic, založených na výsledcích randomizovaných pokusů a jiných validních studií ukázala, že v 90% došlo u lékařů ke změně v postupech jejich péče o pacienta v souladu se směrnicemi a ve více než 80% došlo i u pacientů ke zlepšení jejich stavu.

Literatura:

- ⇒ 1. Feinstein, A.R.: Clinical Epidemiology – the architecture of clinical research, W.B.Saunders Company, 1985.
- ⇒ 2. Kramer, M.S.: Clinical Epidemiology and Biostatistics, Springer-Verlag, 1988.
- ⇒ 3. Fletcher, R.H., Fletcher, S.W., Wagner, E.H.: Clinical Epidemiology – the essentials, second edition, Williams and Wilkins, 1988.
- ⇒ 4. Ebrahim, S.: Clinical Epidemiology of Stroke, Oxford University Press, 1990.
- ⇒ 5. Sackett, D.L., Haynes, R.B., Guyatt, G.H., Tugwell, P.: Clinical Epidemiology – a basic science for clinical medicine, Little, Brown and Company, 1991.
- ⇒ 6. Knapp, R.G., Miller, M.C.III: Clinical Epidemiology and Biostatistics, Harwal Publishing Company, 1992.
- ⇒ 7. Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T.: Basic Epidemiology, WHO Geneva, 1993.
- ⇒ 8. Wassertheil-Smoller, S.: Biostatistics and Epidemiology – a primer for health professionals, Springer-Verlag, 1995.
- ⇒ 9. Janout, V.: Základy epidemiologie, Univerzita Palackého Olomouc, 1995.
- ⇒ 10. Janout, V.: Epidemiologické studie, IDV PZ Brno, 1996.
- ⇒ 11. Janout, V.: Klinická epidemiologie-nedílní součást klinických rozhodovacích procesů, GRADA Avicenum, 1998
- ⇒ 12. Fletcher, R.H., Fletcher, S.W., Wagner, E.H.: Clinical Epidemiology – the essentials, third edition, Williams and Wilkins, 1996.