

KOHORTOVÉ STUDIE

Prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

CHARAKTERISTIKA

- V kohortových studiích jsou skupiny jednotlivců definovány na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti **expozice** studovanému rizikovému faktoru pro danou nemoc.
- V době, kdy je určována expozice, nesmí být přítomny známky nemoci u sledovaných osob, které jsou pak sledovány po určitou dobu, zda se u nich vyvine nemoc nebo ne.
- Z tohoto základního schématu vyplývá řada předností:
 - - časová sekvence expozice a nemoci je většinou zřejmá
 - - jsou vhodné zejména pro málo častou expozici (na př. profesionální rizika)
 - - dovolují zhodnocení mnohočetného efektu expozice jednomu rizikovému faktoru (na příklad užívání orálních kontraceptiv a následné riziko vzniku řady nádorů - prs, ovárium, melanom a infarktu myokardu).
- Většinou je třeba sledovat velké skupiny osob po řadu let, proto jsou tyto studie časově i finančně nákladné.
Minimalizují selekční bias, ale je zde zase riziko vzniku bias tím, že řada osob je ze sledování ztracena .

CHARAKTER A KONSTRUKCE STUDIE

Kohortové studie jsou obvykle **prospektivní**, to znamená, že expozice a následek jsou hodnoceny až po začátku studie - alternativní název je longitudinální studie.

- Někdy ale může být kohortová studie **retrospektivní**, jestliže využívá historických informací o předchozí expozici i vzniku následku. To, že se jedná o kohortovou studii vyplývá ze směru vyšetřování, které probíhá vždy, tedy i v tomto případě, od expozice k následku!
- Určitou modifikací klasické kohortové studie je zařazení studie případů a kontrol do její struktury - *na příklad na začátku studie se provede odběr séra od všech jedinců a vzorky se zmrazí a uschovají, pak se osoby dlouhodobě sledují na vznik nádorů a nakonec se provede vyšetření séra jen u skupiny postižených nádorem a příslušných kontrol než u všech jedinců ve studii* - tento přístup má význam především při používání drahých a špatně dostupných testů.

Výběr exponované populace

- Je ovlivněn a záleží na mnoha okolnostech:
- - typ expozice ... je rozhodující pro výběr - některé expozice jsou běžné (hypertenze u gravidních žen), některé vzácné (umělé oplodnění). Z toho rezultuje skupina populace, ze které se vybírá
- - frekvence expozice ... některá je častá (kouření, pití kávy), jiná je méně častá (v pracovním prostředí a pod.). V těchto případech je třeba vybrat speciální exponovanou skupinu, která slouží k prvnímu průkazu vztahu expozice a nemoci a pak je možno dále provádět generalizaci na celou populaci
- - dostupnost informací ... jelikož hlavním požadavkem na validitu studie je schopnost získat od všech zúčastněných kompletní a přesné údaje o expozici i o následku, jsou tyto studie často prováděny u populace nikoliv pro její expozici, ale která tyto požadavky splňuje (lékaři, sestry, veteráni, studenti a pod.)
- - frekvence následku (nemoci) ...pokud je nemoc v populaci vzácná, je lépe sledovat speciální exponovanou skupinu (na příklad frekvence mesotheliomu u mužů v USA je asi 8.2/1 mil.osob, to znamená, že ani sledování kohorty 20 000 mužů by nemuselo zachytit ani jeden případ onemocnění, ale u pracujících s asbestem stejná skupina zachytí dostatečný počet případů k objasnění vztahu mezi touto expozicí a nemocí)
- - předpoklad pro spolupráci ... také tento aspekt musí být zvažován při volbě populace, ze které bude kohorta vybírána

Výběr exponované populace

- Stupeň expozice může být **dichotomní**, to znamená, že osoby se dělí na exponované a neexponované (gravidita a její vliv na ...). V jiných studiích může být expozice kvantifikována do různých stupňů (tíže onemocnění a její vliv na ...).
- Tyto stupně mohou být někdy odděleny **hraničním bodem** (cutoff point), který odděluje hodnoty, které jsou nad ním a pod ním a expozice se opět stává dichotomní.
- Speciální kohorty se často používají pro studium expozic a nemocí vzácněji se vyskytujících (vliv chemických látek na vznik nádorů a pod.), zatímco kohorty ze všeobecné populace pro běžná rizika a běžné nemoci (Framinghamská studie a pod.).

Výběr kontrolní skupiny

- Výběr kontrolní skupiny je stejně důležitý a stejně obtížný jako u studií případů a kontrol. Základním principem zůstává, že obě skupiny si mají být co nejpodobnější ve všech charakteristikách, které se mohou nějak týkat studované nemoci a rozdíl by měl být pouze v předpokládaném etiologickém faktoru.
- Také informace, získávané od kontrolní skupiny by měly být adekvátní a srovnatelné s exponovanou skupinou.
- Je-li sledována jen jedna kohorta a její členové jsou přiřazováni do různých skupin podle kategorie expozice, může se použít t.zv. **interní kontrolní skupiny**. Členové kohorty, klasifikovaní jako exponovaní jsou srovnáváni se členy stejné kohorty, kteří exponováni nejsou a nebo jsou exponováni v různém stupni (Framinghamská studie a pod.).
- Jestliže je posuzováno současně několik rizikových faktorů, pak kontrolní, neexponovaná skupina by měla být definovaná jako osoby bez přítomnosti jakéhokoliv ze studovaných faktorů. Může pak sloužit jako jediná, **referenční kontrolní skupina** pro všechny zvažované faktory.
- Je-li sledována speciální kohorta (u profesionální expozice a pod.), nelze většinou použít interní kontrolní skupinu a je třeba použít **externí kontrolní skupinu**, na př. všeobecnou populaci z oblasti, kde žijí příslušníci sledované skupiny. To ovšem předpokládá, že příslušníci populace nejsou, nebo jsou jen minimálně exponováni studovanému faktoru. Do jaké míry jsou také exponováni ... do té míry je potom podhodnocen skutečný vztah mezi expozicí a nemocí.

Výběr kontrolní skupiny

- Také při výběru exponované a neexponované skupiny z různého časového období může docházet ke zkreslení výsledku v důsledku lišících se postupů v těchto časových obdobích (lékařská péče a pod.).
- Při práci se speciální kohortou na příklad v průmyslovém závodě se může projevit vliv nazývaný "efekt zdravého pracovníka" (**healthy worker effect**), znamenající, že příslušníci sledované kohorty pracovníků nějakého závodu jsou v průměru zdravější než populace, která se skládá jak z pracovníků ostatních profesí, ale také z lidí, kteří nemohou pracovat na příklad pro nemoc a pod..
- Opět při srovnávání s populací je riziko podhodnocení. To platí o když je populace vybraná co možná nejpodobněji se sledovanou skupinou ve smyslu základních demografických i geografických charakteristik. Ale i tehdy se může lišit na příklad v kouření, konzumaci alkoholu, ve způsobu výživy a v jiných faktorech, které mohou nemoc také ovlivňovat. Tyto faktory většinou nejsou známy u jednotlivců v populaci, takže pozorovaný rozdíl může být v důsledku třetího činitele (confounding), který nemůže být kontrolován.

Výběr kontrolní skupiny

- Z toho vyplývá, že pro kontrolní skupinu je lepší najít na příklad uvnitř sledovaného závodu (nebo z jiného podobného závodu) skupinu pracovníků, kteří nejsou vystaveni sledovanému riziku ale jejich profese je stejná nebo velmi podobná.
- Další cesta je výběr několika kontrolních skupin. Jsou-li pak výsledky konsistentní ve všech kontrolních skupinách, zvyšuje to věrohodnost předpokládané závislosti expozice a nemoci.
- Zásady platící pro výběr obou skupin jak exponované tak i neexponované jsou shrnuty v následujícím schématu:
 - - neexponovaní by měli být vybíráni ze stejné (srovnatelné) populace jako exponovaní
 - - osoby v obou skupinách by měly být bez příznaků nemoci a vnímavé ke studované nemoci
 - - základní charakteristiky osob v obou skupinách by měly být stejné s výjimkou studovaného etiologického faktoru
 - - informace o expozici a nemoci by měly být ekvivalentní (v kvalitě i v kvantitě) v obou skupinách
 - - obě skupiny by měly být dostupné pro dlouhodobé sledování
 - - více kontrolních skupin zvyšuje validitu pozorované asociace

Zdroje údajů o expozici

- Před začátkem každé kohortové studie je třeba zvážit dostupnost a přesnost údajů o expozici, na základě které jsou osoby rozdělovány do skupin.
- **Expozice je definována jako:**
 - ... akutní, jednorázová (narození, asfyxie a pod.)
 - ... dlouhodobá (kouření, hypertenze v těhotenství a pod.)
- V rámci definice expozice je třeba se zaměřit na následující charakteristiky jak je ukázáno na příkladu hypertenze v graviditě:

MÍRA EXPOZICE

HYPERTENZE V GRAVIDITĚ

Intenzita

Střední hodnota krevního tlaku

Trvání

Trvání hypertenze v týdnech

Pravidelnost

Počet těhotenství s hypertenzí

Variabilita

Rozsah hodnot krevního tlaku

Zdroje údajů o expozici

- Údaje o expozici mohou pocházet z následujících zdrojů:
- 1. existující záznamy zdravotnické nebo i jiné (v zaměstnání)
- 2. dotazníky a interview ... poskytují údaje i o možných třetích činitelích jako je výživa, kouření, pohyb a ostatní faktory životního stylu.
- Nevýhodou tohoto aktuálního zjišťování údajů může být bias ve smyslu ovlivnění odpovědi v souvislosti se znalostí studovaného problému
- 3. objektivní zjišťování hodnot ... krevní tlak, cholesterol a pod.. Jsou-li hodnoty získávány u všech zúčastněných standardním způsobem, poskytují objektivní údaje bez bias
- 4. měření faktorů životního prostředí ... v životním i pracovním prostředí je obtížné stanovit přesnou expozici. Vyžaduje to obvykle opakovaná měření, často i na pracovním místě (ne jenom v objektu), nebo užití osobních dozimetrů

Zdroje údajů o expozici

- Často je třeba uvedené postupy kombinovat (ve Framinghamské studii bylo použito jak dotazníku tak laboratorních vyšetření, vyšetření pacienta a speciální diagnostické postupy).
- Všeobecně jsou preferovány objektivní metody měření expozice a nebo biologické markery než subjektivní informace o expozici (subjektivní údaj o užívání léku x vyšetření metabolitu léku v moči)
- Pouze jedině zjištění expozice při zařazení osoby do studie může být spojeno se změnou expozice v nedávné době nebo i v průběhu studie, proto se doporučuje opakované zjišťování expozice. Osoby se změněnou expozicí v průběhu studie nesmí být vyřazeny, protože by se ovlivnil výsledek studie.

Zdroje údajů o následku

- Před začátkem sledování musí být u všech osob vyloučen sledovaný následek (nemoc). Je to někdy obtížné, zvláště tehdy, jestliže se nemoc vyvíjí pomalu a pozvolna a je asymptomatická až do svého pozdního stádia.
- Sledování (surveillance) musí být stejné pro obě skupiny, včetně frekvence vyšetřování.
- **Informace o nemoci** mohou pocházet z těchto zdrojů:
 - 1. ze zdravotnických záznamů od terenních lékařů i z nemocnic
 - 2. osoby samy referují o vzniku nemoci
 - 3. pravidelné vyšetřování osob organizátorem studie ... je časově i finančně nejnáročnější ale poskytuje objektivní informace. Ten kdo osoby vyšetřuje by neměl znát jejich přidělení do skupiny exponované a neexponované
 - 4. z úmrtních listů ... je-li sledovaným hlediskem (end point) úmrtí. Ale už specifická úmrtnost na určitou nemoc může způsobit problémy, protože příčina úmrtí nebývá vždy přesně určena
 - 5. z pitevních protokolů ... jedna z nejlepších informací, ale vzhledem k malé propitvanosti v našich podmínkách i všeobecně jen málo kdy použitelná.

Zdroje údajů o následku

- Expozice někdy může ovlivňovat způsob vyšetřování.
- *Příklad: děti s těžší perinatální asfyxií mohou být spíše podrobovány psychologickým a inteligenčním testům a tak u nich mohou být spíše diagnostikovány vývojové problémy než u ostatních dětí.*
- Hlavní zásadou však zůstává - dodržet stejný způsob získávání údajů a nebo vyšetřování osob v obou skupinách - exponované i neexponované.

Délka sledování (follow up)

- U všech kohortových studií (retrospektivních i prospektivních) se sleduje vznik následku od expozice. Ne u všech osob se podaří získat všechny potřebné informace a to může být hlavním zdrojem bias
- Délka období, potřebného pro vznik následku od expozice (období latence), určuje frekvenci pravidelných vyšetření (čím je kratší, tím jsou vyšetření častější). Čím je doba latence delší, tím je větší riziko, že sledování osob nebude kompletní (stěhování, změna zaměstnání a pod.). Ztráty při sledování, pokud nejsou rovnoměrně rozděleny do obou skupin, exponované i neexponované, mohou opět způsobit bias.

ANALÝZA

- 1. Relativní riziko
- 2. Atributivní riziko

VÝHODY A NEVÝHODY

- Jako všechny ostatní druhy epidemiologických studií mají i kohortové studie svoje unikátní přednosti ale i limitace, které musí být vzaty v úvahu při rozhodování o volbě této studie.
- Všeobecně řečeno, je-li kohortová studie řádně připravena a řádně provedena, může poskytnout cenný odhad o vztahu mezi expozicí a následkem.
- Na následujícím schématu jsou uvedena hlavní výhody a nevýhody tohoto postupu:
 - **Výhody**
 - * je-li expozice vzácná
 - * může testovat mnohočetný efekt jediné expozice (faktoru)
 - * může osvětlit dočasný vztah mezi expozicí a nemocí
 - * je-li prospektivní, minimalizuje bias při určení expozice
 - * umožňuje přímé měření incidence nemoci u exponované a neexponované skupiny

VÝHODY A NEVÝHODY

■ Nevýhody

- * neefektivní u vzácné nemoci, pokud není vysoké atributivní riziko v %
- * je-li prospektivní, je velmi drahá a časově náročná
- * je-li retrospektivní, vyžaduje dostupnost odpovídajících záznamů
- * validita výsledku může být vážně narušena ztrátami při sledování