

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

Obecné principy

Definice a výběr případů

Výběr kontrol

Zjištění expozice

Analýza a interpretace

Výhody a nevýhody

Prof.MUDr.Vladimír Janout,CSc.

Ústav preventivního lékařství LFUP

Olomouc

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

- ◉ TESTUJE HYPOTÉZU
- ◉ VYUŽÍVÁ PŘIROZENÝ KONTROLNÍ SKUPINU
- ◉ NEMÁ EXPERIMENTÁLNÍ POUSOBENÍ
- ◉ TESTUJE VZTAH MEZI RIZIKOVÝM FAKTOREM A NEMOCÍ

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

- PRINCIP:

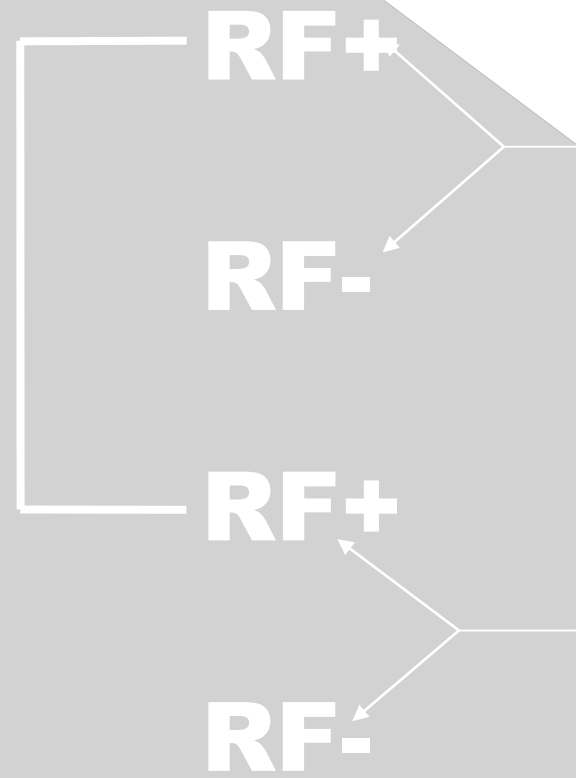
Srovnání proporce
rizikového faktoru u
nemocných = “případy”
“kontroly”

(zdravý jedinec = nemající testovanou
nemoc)

NÁSLEDEK: S

EXPOZICE: zjišťování
anamnéze od rodinných
„psychologické pitvy“

**ODDS
RATIO
(OR)**



HISTORIE

- historie testů a epidemiologie
- moderní studie příčiny rakoviny v 19. století
 - ... Ca prsu a faktory reprodukce
 - ... epitelom rtu a kouření dýmek
- velký vzestup použití této metody
 - ... Ca penisu a absence obřízky včetně sexuální hygieny (1947)
 - ... VH a transfuze (1947)
 - ... Ca plic a kouření (1950)

HISTORIE

- další

... kongenitální

(1978)

... leukémie a nízká

... hepatocelulární a

... infekce močových cest

(1979)

... asbestóza a HLA systém (1977)

... syndrom náhlého úmrtí kojenců

(1975)

... CHD a tělesná aktivita (1977)

... syndrom toxického šoku a tampony (1980)

... Ca měchýře a umělá sladidla (1980)

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

- ◉ DEFINICE PŘÍPADŮ
- ◉ VÝBĚR PŘÍPADŮ
- ◉ VÝBĚR KONTROL
- ◉ ZJIŠTĚNÍ EXPOZICE
- ◉ ANALÝZA
- ◉ INTERPRETACE

DEFINICE PŘÍPADŮ

- ◉ Důležité
- ◉ Přesná definice
- ◉ Někdy jednoduché, někdy složité - hypotézy (výše ?)
- ◉ Někdy nutno případy klasifikovat
 - ... definitivní
 - ... pravděpodobné
 - ... možnéa analyzovat tyto podskupiny separátně

METODY IDENTIFIKACE PŘÍPADU

Na příklad u kardiologie
identifikovat příznaky

- PŘÍZNAKY angina pectoris
- FYZ.VYŠETŘENÍ hypertenze
- POZOROVÁNÍ PAS. srdeční arytmie
- INDUKOVANÉ zátěžový test +, -
- NEPŘÍMÝ MARKER abnorm. enzymy
- ODPOVĚĎ NA LÉK nitroglycerin.test

VÝBĚR PŘÍPADŮ

- * všechny případy
- * hospital-based study
population based study ...
- * incidentní nebo prevalentní případy
- * validita by neměla být ovlivněna snahou
dosáhnoutí zevšeobecnění výsledků

VÝBĚR KONTROL

- * výběr zdrojů
zdroj případů
- * kontroly ... nemocní
... populační
... specifické (příbuzní)
- * počet kontrolních skupin — větší
- * poměr počtu subjektů ve skupině případů
kontrolní skupině ... nejvíce 1 : 4

VÝBĚR KONTROL

*NEMOCNICE

výhody:

- ... dostupnost
- ... dostatečný počet kontrol
- ... dobré povědomí o nemoci
- ... menší proporce nespolehlivosti

nevýhody:

- ... příčina hospitalizace (riziko pro kontrolu)
- ... rozdílnost oblastí odkud pocházejí pacienti a kontroly (spádová nemocnice pro léčebných zákroků)

VÝBĚR KONTROL

* POPULACE VÝHODY

- ... snížení možnosti
- ... výsledky studie
- ... zajištění kontroly ze

VÝBĚR KONTROL

- * POPUŠENÍ
nevýhody
 - ... výběr obvykle z dostupných zdrojů (seznamy, internet)
 - ... finančně nákladný
 - ... časově náročný
 - ... problém v kontaktování
 - ... časově náročným zaměstnancům s jinými zájmovými aktivitami = bias
 - ... hůře si vzpomínají na případnou expozici
 - ... více nespolupracujících (buď odmítnou nebo nejsou nikdy zastiženi)

VÝBĚR KONTROL

* SPECIÁLNÍ

výhody:

- ... jsou to obvykle lidé
- ... dobře spolupracují
- ... zajištěna kontrola
(etnikum, sociální skupina)

nevýhody

- ... podobný životní styl (kouření, výživa)
- ... možnost podcenění vztahu příčina a následek

PÁROVÁNÍ - MATCHING

VÝHODY

- dvojstranné párování
- “sousedské párování”
- zlepšuje statistickou moc
- zvyšuje validitu výsledků
- umožňuje lepší interpretaci výsledků

NEVÝHODY

- při větším počtu párování je často obtížné najít dostatek vhodných párování
- nepárované případy a kontroly nemohou být analyzovány ... ztráta potenciálních informací
- overmatching = podcenění efektu studie
- zvyšuje náklady studie

ZJIŠTĚNÍ EXPOZICE

- * PŘÍMÉ (méně časté)
 - od osob ve sledované skupině
 - ... interview
 - ... dotazník (zaslaný)
- * NEPŘÍMÉ (častější)
 - od jiných osob
 - ... příbuzní (u dětí)
 - ... lékař
 - z lékařských záznamů
 - z ostatních záznamů (zaměstnání, pojištění)
 - biologické expoziční testy

ZJIŠTĚNÍ EXPOZICE

- * stejné množství
skupiny
- * validní způsob měření
kouření ... aniž by bylo
... jak dlouho
... od kolika let
... kolik
... způsob kouření
... druh kuřiva
- * expozice by měla být relevantní ve vztahu
etiologii zkoumané nemoci
- * nástroje pro zlepšení paměti

ANALÝZA STUDIÍ PŘÍPADŮ A KONTROL

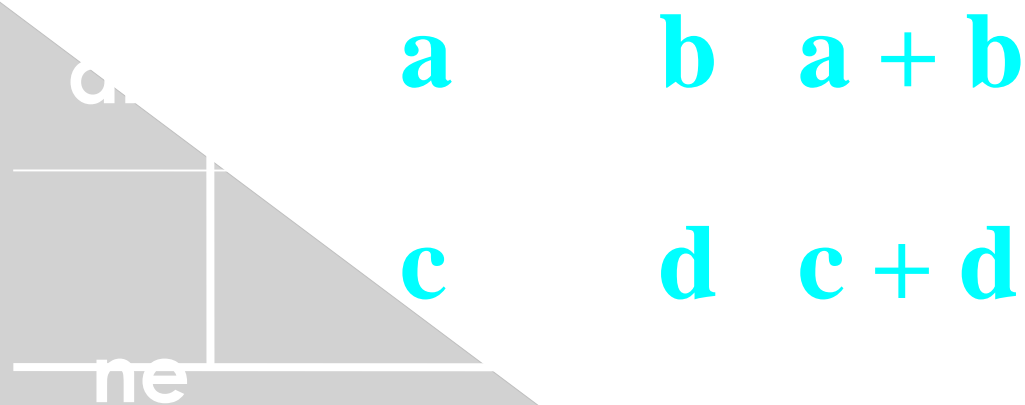
* SROVNÁNÍ FREKVENCÍ
SKUPINĚ PŘÍPADŮ
KONTROL

* ODDS RATIO

odhad relativního rizika

za předpokladu, že vyšetřovaná nemoc je
frekventní

EXPOZICE



Pravděpodobnost expozice případů

Pravděpodobnost expozice kontrol = $(b/c + d/c)$

$$\text{ODDS RATIO} = (a/c)/(b/d) = a.d/b.c$$

ANALÝZA STUDIÍ PŘÍPADŮ A KONTROL

INTERPRETACE

0 - 0.3	VELMI SILNÉ RIZIKO
0.4 - 0.5	STRANĚ SILNÉ RIZIKO
0.6 - 0.8	SLABÝ RIZIKO
0.9 - 1.1	ŽÁDNÝ RIZIKO
1.2 - 1.6	SLABÉ RIZIKO
1.7 - 2.5	STŘEDNÍ RIZIKO
> 2.5	SILNÉ RIZIKO

INTERPRETACE VÝSLEDKU STUDÍ PŘÍPADŮ A KONTROL

* NÁHODNÁ CHYBA

* BIAS

... selekční

... informační

... ostatní

* CONFOUNDING (zavádějící faktor)

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

● VÝHODY

- ... pro vzácné nemoci
- ... pro nemoci s dlouhou inkubační a latentní dobou
- ... mohou studovat více etiologických faktorů u jedné nemoci
- ... rychlé a nenáročné
- ... jednoduché

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

- ◎ NEVÝHODY
 - ... nevhodné pro etiologické studie
 - ... nemohou přímě odhadnout riziko
 - ... někdy se obtížně hodnotí časová následnost jevů
 - ... náchylné k bias
 - selekční, informační (recall)

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

UPLATNĚNÍ KLINICKÁ ÚROVEŇ

- směřován obvykle na diagnostiku a způsoby managementu onemocnění
- u pacientů, u vzácných onemocnění
- expozice ... fyziologický stav v minulosti, lék, léčebná metoda

KOMUNITNÍ ÚROVEŇ

- směřován na otázky veřejného zdraví, na vliv různých expozic na zdraví celé populace

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

KOMUNITA

- velké soubory
- expozice (i nejobtížnější)
- životní styl, socioekon.úroveň,

PRACOVNÍ ÚROVEŇ

- určit vztah mezi nemocemi a pracovními expozicemi (chemické, fyzikální, a psychické)
- i běžné nemoci mohou mít vazbu na pracovní prostředí (Ca plic)
- často u vzácných nemocí (angiosarkom jatek)

KLINICKÝ VÝZKUM

SEKVENČNÍ

Příklad: vliv O₂ na RLF
nedonose

- kazuistika...první případ
- případy a kontroly...1940
výsledek=ne O₂ ale celkem
když byl zjištěn vz
expozice O₂ a RLF
- kohortová...středně dlouhá expozice O₂
studií - výsledek=někde ano někde ne
- klinický pokus...potvrdil vztah ale ne bezpečně
hranici expozice

KOMUNITNÍ VÝZKUM

SEKVENČNÍ

Příklad: morbidita

konzuma

- korelační...mortalita
analýza ve 20 zemích
“lipidové etiologii aterosklerózy”
- průřezová studie...počáteční Framingham
County=vztah mezi hladinou cholesterolu a
mortalitou
- studie případů a kontrol ... řada studií
- kohortové studie (dlouhodobé, prospektivní)
- randomizovaný komunitní pokus...snížení lipidů
pokles mortality

VÝZKUM NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ

SEKVENCE

Příklad: rakovina
průmyslu

- zvýšená proporcionální incidence (respiračního a GU ústrojí)
prevalence u nádorů kolon, plic
početického ústrojí - lymfatická leze
- historická kohortová studie = přímé stanovení RR
- studie případů a kontrol (nested)
nepřímý odhad RR

NESTED CASE-CONTROL STUDY

HISTORICKA

pracující v
gumárenském průmyslu

NESTED CASE-CONTROL STUDY

EXPOZICE

nádor ano

nádor ne

NESTED CASE-CONTROL STUDY

Příklad: studie

hladině mědi v séru

- *základní vzorek krve*
- *získány od 5000 telefonů*
- *výskyt nádorů u této kohorty*
- *nádorů*
- *pak byla analyzována séra od 133 pacientů*
- *a 241 kontrol na hladinu mědi*
- *statisticky porovnána frekvence nádorů u vysokých*
- *a nízkých hladin mědi*

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

TYPY:

EXPLORATORY

...užívané
(v ranném stadiu)
ještě málo známo
...hodnocení vztahu
více možnými expozicemi

EXPLANATORY

zaměřeny na jednoduchý vztah jedné
nemoci a jedné expozice

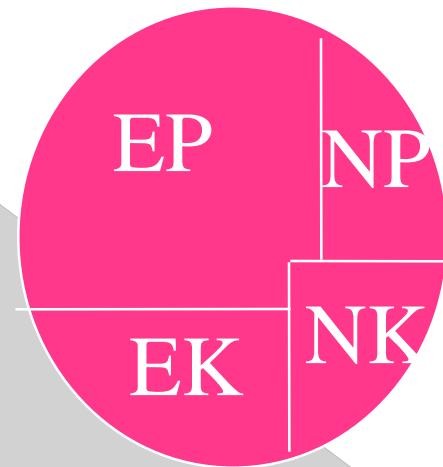
BERKSONŮV PARADOX

V roce 1974 byla v New Yorku
populace vybraná z nemocnic
od všeobecné populace
které ovlivňují pravděpodobnost



selektivní

hospitalizace



EP = exponované případy EK = exponované kontroly

BERKSON'S FALLACY

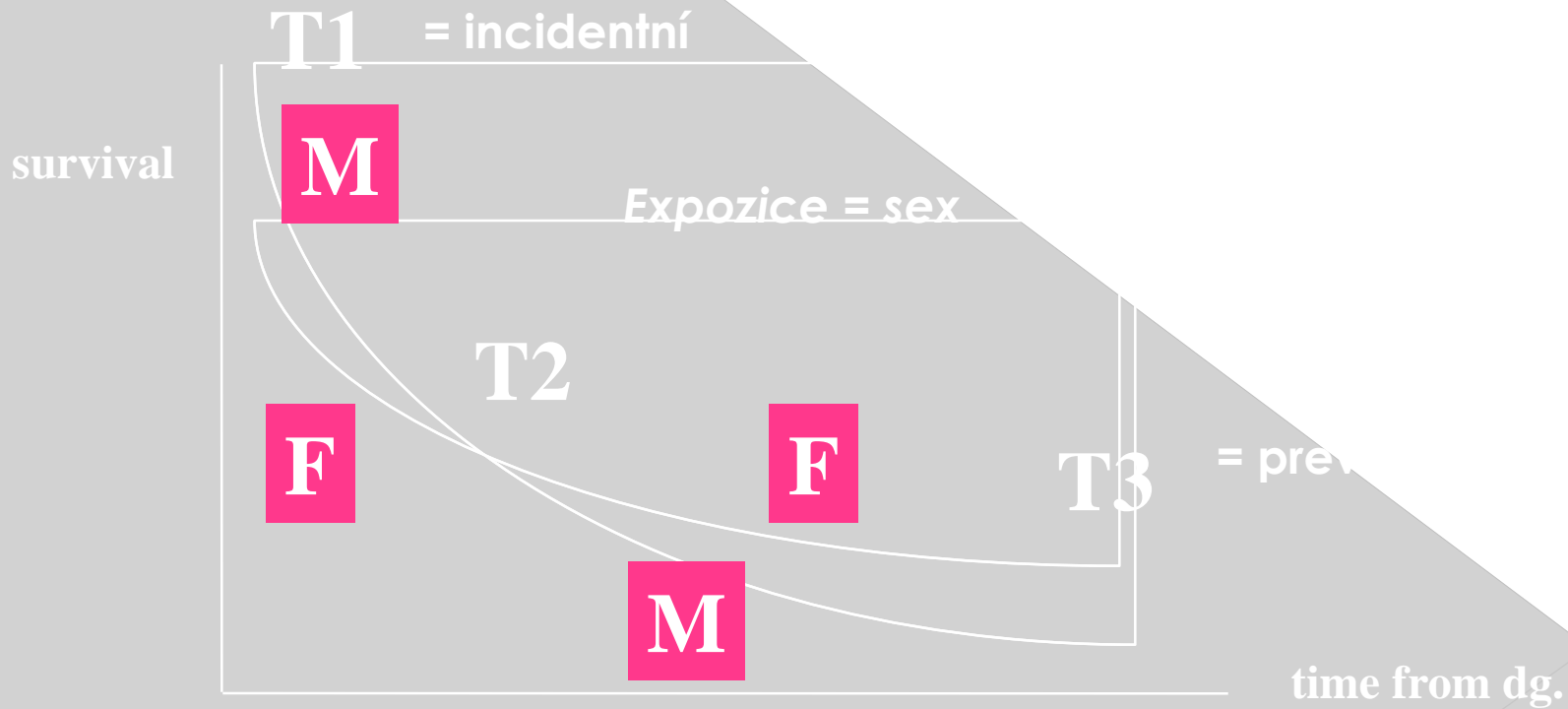
Příklad:

Studie případů
zhodnocení vztahu
u dětí.

Jestliže děti s astmatem
poruchami jsou spíše hospitalizované
těchto poruch, pak frekvence těchto
hospitalizovaných dětí s astmatem
u dětí ve všeobecné populaci.
Arteficielně zvýšený vztah u těchto proměnných

NEYMAN FALLACY

V roce 1990 bylo odhadováno, že každých 1000 mužů a žen s onemocněním může být 100 případů, jestliže onemocnění je vzácné.



Sex specific survival from colorectal cancer

SELEKTIVNÍ VÝBĚR

- při studiu vzácných onemocnění
- případy zespánkové kómy
- v těchto centrech
- komplikované, těžké
- průběhem, které vždy
- případů v populaci
- faktory selektivního výběru nemocných

Příklad: *Toxic shock syndrome, Wisconsin*
lékařů dostalo dotazník s popisem nemoci
informaci o možné souvislosti s menstruací.

38 případů ... 35 během menstruace

jinde menší proporce případů během menstruace

DETECTION BIAS

* jestliže expozice
případ bude k

PREFEREN

Příklad: exogenní estrogeny

Užívání estrogenů může způsobit
které vede k intra-endometriálnímu
asymptomatický Ca endometria může

NESPOLUPRACUJÍCÍ

selection
vybrány do
od osob, které by
důvodů zahrnuty (

- vynechání osob pro nedostatek
- přehlédnutí diagnostikovaných
nedostatky v hlášení
- vyloučení diagnostikovaných osob pro
přístup k lékařské dokumentaci
- odmítnutí spolupráce pacientem nebo lékařem

MISCLASSIFICATION

* špatné umístění

NEDIFERENCIACE

- projeví se rovněž u lidí bez expozice
- nezávisle na stavu (nezávislá na expozice)

Příklad: MI a TK ... chybou totiž bylo, že v kontrolních skupinách určeno několik osob jako expozice

- “job title” ... jako náhrada za profes.exp
- sex, alkohol, drogy ... sociálně akceptovatelné životní odpověď

MISCLASSIFICATION

DIFERENCIACE

- projevit

Příklad: MI a TIA u osob s hypertenzí u

- recall bias ... vzpomnutí

Příklad: matky poškozených dětí

- sekvenční bias ... časová posloupnost

Příklad: lékař odmítne ženě se susp. nádorou
ordinovat OC - jestliže jsou tyto ženy pak staří
jako případy Ca prsu, může být chybění OC mylně
považováno za protektivní faktor

MISCLASSIFICATION

DIFEREN

- interview

pomocí inter

*okolnosti, za kter

musí být stejné jak p

... čas od podezřelé expo

... místo interview (nemocnice

... formát interview

... způsob kladení otázek

... množství možné iatrogenizace

... znalost hypotézy výzkumu na straně osoby
interviewera

CONFOUNDING



POUŽITÍ PŘI HODNOCENÍ VAKCINACE

- používané
vaccine

* POSTUP:

- ... vyhledat případy
- ... vybrat srovnatelné
- ... určit proporci vakcinních skupinách

CASE-POPULATION STUDY

proporce vakcinace mezi případy
proporce vakcinace u populace (stejná)
hrubá metoda pro předběžný odhad

POUŽITÍ PŘI HODNOCENÍ LÉČBY A PREVENTIVNÍCH PROGRAMŮ

* účinnost

osob s chlopňovou

endokarditidy

48 případů BE (až
zároku)

200 kontrol s vadou a zá

OR = 0.51 ... 49% účinnost

- odhady účinnosti i u podskupin p
- relativní účinnost pro různé intensity k
(dávky)

nečekávané přínosy nebo vedlejší

POUŽITÍ PŘI HODNOCENÍ SCREENINGU

srovnání

osob ... s ne

... bez ne

příklad: Hemocult v p

colorectální Ca

frekvence screeningu u os

frekvence screeningu u osob

osud byl takto vyhodnocen screening

.. Ca prsu, čípku, colon, recta

.. v prenatální péči syfilis

POUŽITÍ PŘI HODNOCENÍ EPIDEMIÍ

- * srovnání nemocnosti
vybraných případů
- nevyžadují pracovně náročné sledování
- pracují jen s frakcí případů
- vhodné pro předběžnou diagnostiku
- použití i u konečného testování
 - ... kde kohorta nemocných je těžké sledovat
 - ... kde populace v riziku je těžké sledovat
 - ... nested case-control study design

POUŽITÍ V GENETICKÉ EPIDEMIOLOGII

- * tento typ studie se zabývá účely genetické epidemiologie a zkoumá roli genetických faktorů ve vlivu životního prostředí na vznik nemocí
- použití jak při studiu rizikových populací
- retrospektivní dotaz na genetické faktory
- použití genetických markerů je výhodné, protože tyto charakteristiky jsou stabilní a slouží jako indikátory vnímavosti jedince k dané nemoci

POUŽITÍ V EPIDEMIOLOGII PROFESIONÁLNÍCH NEMOCÍ

* u profesí
vyskytujících se
čas

Tři typy :

- nested case control studie
profesionální kohorty
- community (registry) - based studie
prováděná ve všeobecné populaci
- record-linkage study, kde případy a
jsou identifikovány z oficiálních záznamů
konfrontovány z jinými zdroji údajů (profesní

CASE-CROSSOVER DESIGN

- * case-crossover design je používán pro akutní onemocnění, u kterých je předpokládáno, že onemocnění je způsobeno krátkodobými faktory, které působí přechodně před vznikem onemocnění s akutním nástupem
- * pojem „crossover“ vyjadřuje, že všechny subjekty ve studii jsou sledovány jako kontroly, tj. mají fázi léčby, která je považována za optimální z hlediska kontroly onemocnění
- * jsou zde zaručeny konstantní charakteristiky sledovaných subjektů