

# Epidemiologická metodologie

## část 2

Doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.

FZV, UPOL

# Studie případů a kontrol

# Studie případů a kontrol

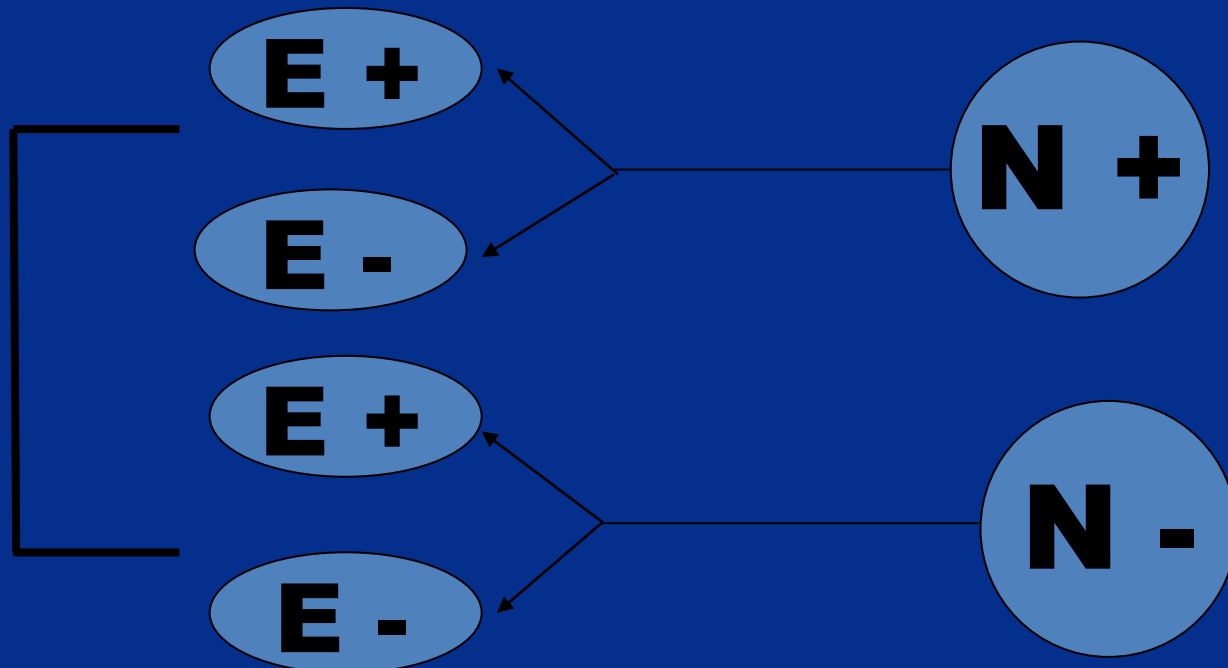
- jedna z analytických studií, testuje hypotézy
- testuje vztah mezi expozicí (rizikovým faktorem) a následkem (nemocí)
- využívá přirozených situací, nemá experimentální povahu
- historie této metody je úzce spjata s historií užití
- epidemiologie ke studiu příčin nemocí (Paříž 1830)
- moderní studie případů a kontrol se datují od 20. let 20. století

# STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

(EXPOZICE) PŘÍČINA ← NÁSLEDEK

## PRINCIP:

Srovnání proporce expozice určitému rizikovému faktoru u skupiny osob nemocných = “případy” a zdravých = “kontroly” (zdravých osob = bez sledované nemoci)



# Sekvence postupu

- **DEFINICE PŘÍPADŮ**
- **VÝBĚR PŘÍPADŮ**
- **VÝBĚR KONTROL**
- **ZJIŠTĚNÍ EXPOZICE**
- **ANALÝZA**
- **INTERPRETACE**
- **VÝHODY A NEVÝHODY**

# Definice případů

- Důležitý předpoklad validity studie
- Přesná diagnostická kritéria **co je případ**
- Určení dg.:
  - \* jednoduché - rozštěp patra
  - \* složitější - hypertenze (syst.? diast.? výše?), ACH
- Někdy je vhodné případy klasifikovat jako:
  - \* definitivní
  - \* pravděpodobné
  - \* možné
- analyzovat tyto podskupiny separátně

# Výběr případů

**Všechny případy nebo vzorek? - reprezentativní vzorek**

**1. v nemocnici - hospital-based study**

**- více těžkých forem nemoci (aplikace výsledku studie může být obtížnější v terénní praxi, kde je obvykle více lehčích forem)**

**2. v populaci - population based study**

**- všechny formy nemoci (aplikace výsledku studie je všeobecnější)**

# Výběr případů

- Incidentní nebo prevalentní případy?
- Incidentní – pokud je to možné (dlouhodobost trvání případu může mít vztah ke studované expozici).

*Př. Vliv pití černé kávy na vznik duodenálního vředu (DV)*

- V poradně vybereme sledované případy s DV a v jejich dokumentaci zjistíme zda pijí černou kávu.

*Co většinou zjistíme?*

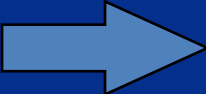
- Prevalentní případy kávu nepijí. Může dojít ke zkreslení výsledku studie (černá káva jako ochranný faktor vzniku duodenálního vředu).



# Výběr případů

- **Výběr případů může někdy zahrnovat:**
  - jen muže nebo ženy
  - jen některé věkové skupiny
  - jen určité etnikum
  - případně další omezení
- **Validita studie by ale neměla být ovlivněna snahou o dosáhnutí zevšeobecnění výsledků.**

# Výběr kontrol

- výběr ze stejné populace jako byl zdroj případů
- kontroly: 1. nemocniční  
2. populační  
3. specifické (příbuzní, přátelé, sousedi daného případu)
- počet kontrolních skupin  více je lépe
- poměr počtu subjektů ve skupině případů a v kontrolní skupině:
  - nejvíce 1 : 4 (Proč? Pro záchyt expozice i v kontrolní skupině)

# Výběr kontrol - nemocniční

- Výhody:

1. dostupnost
2. dostatečný počet
3. dobré povědomí o expozici jako případy
4. menší proporce nespolupracujících

- Nevýhody:

1. příčina hospitalizace – může vést k podcenění síly vztahu mezi expozicí a následkem

*Př. Ca plic a kouření. Plicní klinika: případy – Ca plic; kontroly - bez Ca plic, ale s chronickou bronchitidou.*

**Je to správně vybraná kontrolní skupina?**

# Výběr kontrol - nemocniční

## Nevýhody:

**2. rozdílnost oblasti odkud pochází případy a kontroly (spádová nemocnice pro řadu léčebných zákroků)**

*Př. FN Olomouc – případy z regionu Olomouc a kontroly ze širší spádové oblasti (např. ze severních Čech), které mohou mít poruchy imunity v důsledku znečištění ovzduší.*

# Výběr kontrol - populační

- **Výhody:**
  1. snížení možnosti selekčního bias
  2. výsledky studie jsou lépe zevšeobecnitelné
- **Nevýhody:**
  1. výběr obtížný (registr populace, volební seznamy)
  2. finančně nákladný
  3. časově náročný

# Výběr kontrol - populační

4. problém v kontaktování zdravých lidí s časově náročným zaměstnáním a řadou zájmových aktivit = bias
5. hůře si vzpomínají na případnou expozici
6. více nespolupracujících (buď odmítnou a nebo nejsou nikdy zastiženi)

# Výběr kontrol - specifické

- **Výhody:**

1. obvykle zdraví lidé
2. dobře spolupracují-mají zájem na “případu”
3. zajištěna kontrola řady zavádějících faktorů (etnikum, sociální skupina, životní prostředí, životní styl)

- **Nevýhody:**

1. podobný životní styl (kouření, výživa) = možnost podhodnocení vztahu mezi příčinou a následkem

# Zjišťování expozice

- **PŘÍMÉ**

1. od osob ve studii

- a) dotazník pomocí interview

- b) dotazník (zaslání) – pokud možno krátký

- **NEPŘÍMÉ**

1. od jiných osob

- a) příbuzní (u dětí)

- b) lékař

2. z lékařských záznamů (nejčastěji)

3. z ostatních záznamů (zaměstnání, pojištění ...)

4. biologické expoziční testy (profes. expozice)



# Zjišťování expozice - zásady

- Stejný způsob zjišťování expozice v obou skupinách (případy a kontroly)
- Validní způsob zjišťování expozice:
  - kouření ... ano x ne
  - ... od kolika let
  - ... jak dlouho
    - ... kolik
    - ... způsob kouření
    - ... druh kuřiva
- Zjišťování expozice by mělo být relevantní ve vztahu k etiologii zkoumané nemoci (Ca plic: kouření hlavně dříve a jak dlouho; KNS: hlavně v nedávné době)

# Analýza studií případů a kontrol

- Cílem studie je zjistit míru rizika expozice pro vznik následku, což přímo objasňuje relativní riziko (u kohortových a intervenčních studií)
- **ODDS RATIO**
  - dobrý odhad relativního rizika (rizika následku) - u málo frekventní nemoci

# ANALÝZA STUDIÍ PŘÍPADŮ A KONTROL

## INTERPRETACE OR (RELATIVNÍHO RIZIKA) v praxi

>0 – 0,3	SILNÝ PROSPĚCH
0,4 – 0,5	STŘEDNÍ PROSPĚCH
0,6 – 0,8	SLABÝ PROSPĚCH
0,9 – 1,1	ŽÁDNÝ EFEKT
1,2 – 1,6	SLABÉ RIZIKO
1,7 – 2,5	STŘEDNÍ RIZIKO
> 2,5	SILNÉ RIZIKO

# Studie případů a kontrol - výhody

- pro vzácné nemoci
- pro nemoci s dlouhým obdobím latence
- mohou studovat více etiologických faktorů u jedné nemoci
- rychlé a nenáročné
- jednoduché

# Studie případů a kontrol -nevýhody

- nevhodné pro vzácné expozice
- nemohou přímo měřit relativní riziko
- někdy se obtížně hodnotí časová následnost jevů (expozice a následku)
- náchylné k bias ( selekční, informační -recall)

# Kohortové studie

# Charakteristika kohortové studie

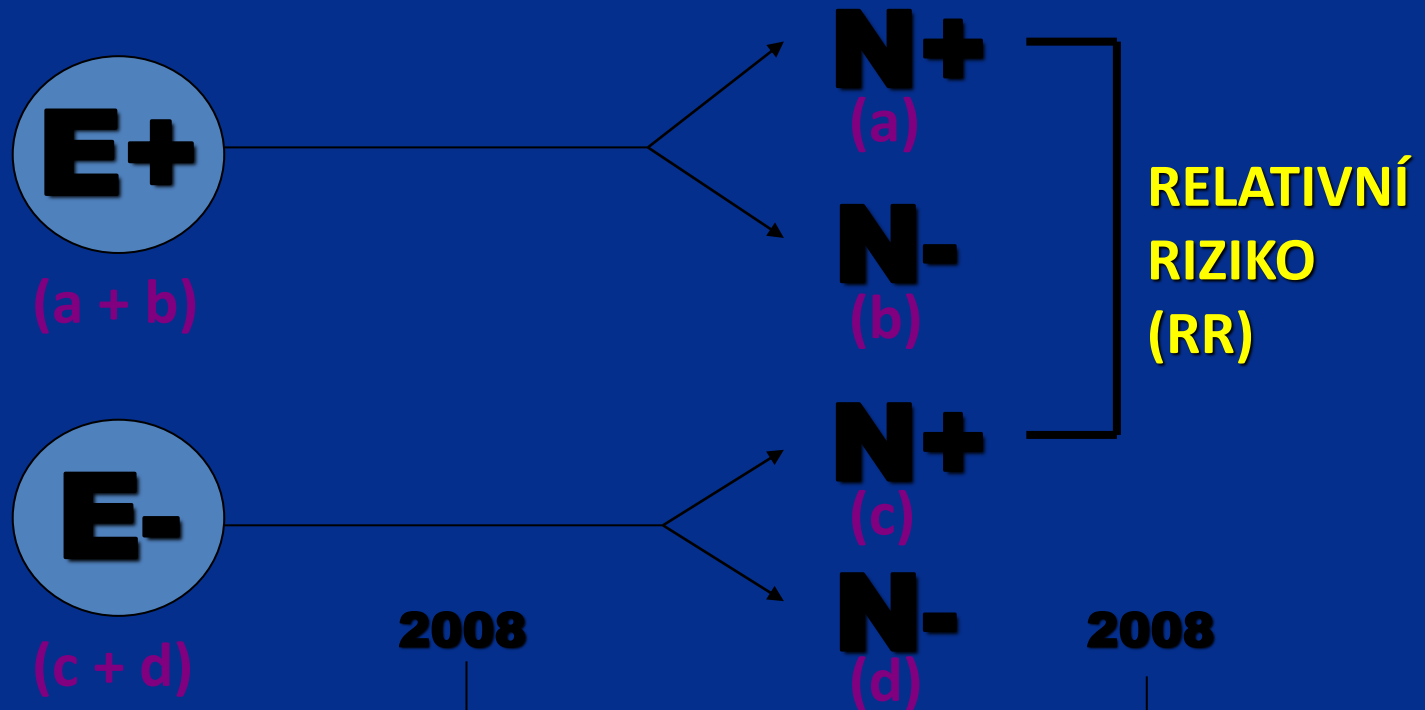
- Skupiny jednotlivců jsou definovány na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti expozice studovanému rizikovému faktoru pro danou nemoc.
- Jsou vhodné zejména pro málo častou expozici.
- V době, kdy je určována expozice, nesmí být přítomny známky nemoci u sledovaných osob, které jsou pak sledovány po určitou dobu, zda se u nich vyvine nemoc nebo ne.
- Většinou je třeba sledovat velké skupiny osob po řadu let, proto jsou tyto studie časově i finančně nákladné.
- Minimalizují selekční bias, je riziko vzniku bias tím, že řada osob je ze sledování ztracena.

# Kohortové studie - schéma

(EXPOZICE) PŘÍČINA → NÁSLEDEK

Cílem studie je zjistit míru rizika expozice pro vznik následku, což přímo objasňuje relativní riziko

3 typy: retrospektivní (historická), ambispektivní, prospektivní



PROSPEKTIVNÍ

AMBISPEKTIVNÍ

RETROSPEKTIVNÍ



# Výběr skupin

- 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
- Předpoklad pro spolupráci

# Zdroje údajů o expozici

- **Existující záznamy zdravotnické nebo i jiné (v zaměstnání)**
- **Dotazníky a interview ... poskytují údaje i o možných třetích činitelích ( výživa, kouření, pohyb a ostatní faktory životního stylu. ) Riziko bias.**
- **Objektivní zjišťování hodnot - krevní tlak, cholesterol a pod.. Jsou-li hodnoty získávány u všech zúčastněných standardním způsobem, poskytují objektivní údaje bez bias.**
- **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 následku

- Před začátkem sledování musí být u všech osob vyloučen sledovaný následek (nemoc). Bývá obtížné, když 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.
- Zdroje informací o nemoci:
  - Ze zdravotnických záznamů od terénních lékařů i z nemocnic
  - Od samotných sledovaných osob
  - Pravidelné vyšetřování osob organizátorem studie (časově i finančně nejnáročnější ale poskytuje objektivní informace. Vyšetřující by neměl znát jejich přidělení do skupiny exponované a neexponované).
- Z úmrtních listů ... je-li sledovaným hlediskem (end point) úmrtí. (riziko -příčina úmrtí nebývá vždy přesně určena)
- Z pitevních protokolů ... jedna z nejlepších informací (vzhledem k malé propitvanosti v našich podmínkách i všeobecně jen málo dy použitelná.)

# 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.

# VÝHODY A NEVÝHODY

- Je-li kohortová studie řádně připravena a řádně provedena, může poskytnout cenný odhad o vztahu mezi expozicí a následkem.
- **Výhody:**
- **Vzácná expozice**
- **Může testovat mnohočetný efekt jediné expozice (faktorů)**
- **Může osvětlit dočasný vztah mezi expozicí a nemocí**
- **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 %**
- **Prospektivní studie je velmi drahá a časově náročná**
- **Retrospektivní, vyžaduje dostupnost odpovídajících záznamů**
- **Validita výsledku může být vážně narušena ztrátami při sledování**

# Intervenční studie

# DEFINICE

**Intervenční studie je druh epidemiologické studie, ve které se mění “proměnná” v jedné nebo více skupinách populace**

**(eliminace rizikového faktoru nebo aplikace nového léčebného schématu)**

**Účinek intervence se měří srovnáním frekvence následku v experimentální skupině s frekvencí následku v kontrolní skupině.**



# Charakteristika intervenční studie

- **Osoby jsou zahrnuty do studie na základě jejich expozice**, expozice je určena epidemiologem
- **Pokud je studie dobře připravena a provedena poskytuje nejvyšší záruky o validitě výsledků**
- **Může zachytit i malé nebo středně velké účinky intervence (10% redukce mortality), které mohou být maskovány**
- **Problémy - etické**
  - nemožnost kontroly genetických a environmentálních faktorů

# Typy intervenčních studií

## ➤ KLINICKÝ POKUS

- účinnost prostředku nebo opatření je testována u nemocných osob

## ➤ TERENNÍ POKUS

- u zdravých osob, údaje jsou sbírány “v terénu” od osob ze všeobecné populace

# DESIGN A PROVEDENÍ

- **FORMULACE PROBLÉMU** - první krok na začátku každé studie
- Parametrem, který odpovídá na danou otázku ve studii je t.zv. end point:
  - kvalita života ... schopnost provádění běžných denních úkonů
  - přežívání ... procento pacientů přežívajících po určitou dobu
  - komplikace ... procento

# Výběr studované populace

- Studovaná populace je skupina osob, u kterých je studie provedena.
- Je odvozena z referenční populace ... skupina osob, na kterou se vztahuje generalizace výsledků (může být omezena věkem ..)
- Z referenční populace je vybrána experimentální populace ... pacienti mající určitou nemoc a léčeni v určité nemocnici.
- Studovaná populace ... zahrnuje osoby jak ochotné tak vhodné ke spolupráci podle předem určených kritérií.

# Velikost vzorku

- Etické a ekonomické důvody **snižují velikost vzorku.**
- Statistické **důvody** - **zvyšují velikost vzorku**
- **Důležité zajistit nejen dostatečně velký vzorek osob, ale také mít jistotu o dostatečně velkém počtu následků (end points) a vysoké míře compliance.**

# Výběr účastníků

- **Osoby musí být plně informovány o účelu studie, použitých metodách a o možném riziku , které vyplývá z jejich účasti, stejně jako o prospěchu**
- **“Informovaný souhlas” ... dobrovolné potvrzení, že osoba souhlasí s účastí ve studii, podpisy**
- **Nikdo nesmí být nucen k účasti**
- **Osoby musí být informovány, že odmítnutí účasti nebude mít žádné negativní důsledky na jejich další ošetřování.**

# Randomizace

- **Proces, ve kterém jsou osoby náhodně rozděleny do intervenované a kontrolní skupiny**
- **Před randomizací musí mít každá osoba stejnou pravděpodobnost zařazení do té či oné skupiny.**
- **Zařazení do intervenované skupiny nesmí být ovlivněno přáním osoby ani lékaře.**
  
- **Metody randomizace:**
  - **tabulky náhodných čísel**
  - **počítačové programy**

# Zaslepení

- **Zařazení do skupin není známo určitým osobám:**
  - **jednoduchý slepý pokus - pacient neví**
  - **dvojitý slepý pokus - pacient a lékař neví**
  - **trojitý slepý pokus - pacient, lékař a epidemiolog neví**



# ZASLEPENÍ NENÍ MOŽNÉ

- V některých situacích není možné zaslepení jak pacientů tak i lékařů:
  - chirurgické zákroky
  - programy obsahující zásadní změny ŽS
- Tam kde není možné zaslepení, je třeba užívat objektivní kritéria pro měření výstupu (end-point)

# UDRŽENÍ A ZHODNOCENÍ SPOLUPRÁCE (COMPLIANCE)

- **Důvody pro “non compliance”**
  - ... účast na studii přináší problémy
  - ... vznik vedlejších příznaků (léčby)
  - ... zapomínání užívat lék
  - ... volba alternativní léčby
  - ... kontraindikace léčby
- **Rozsah “non compliance” je ve vztahu k délce a složitosti studie**

# Compliance

- **ZVÝŠENÍ “COMPLIANCE”**
  - výběr motivovaných jedinců
  - poskytnutí jasných instrukcí
  - častý kontakt s pacientem
  - omezené trvání intervence
- **MONITOROVÁNÍ “COMPLIANCE”**
  - pacient podává pravidelně informace
  - počítání léků (neužitých tabletek)
  - detekce léku/metabolitu v krvi nebo v moči

**Všechny tyto metody mají své limitace !!!**

# ANALÝZA VÝSLEDKŮ

- Srovnání výstupů (end points) v intervenované a v kontrolní skupině
- Vyhodnocení vlivu náhodné chyby, bias a zavádějícího faktoru
- Relativní riziko
- Křivky přežívání

# ANALÝZA VÝSLEDKŮ

relativní riziko (RR) - poměr mezi rizikem vzniku následku v intervenované a v kontrolní skupině

RR = 1 ... riziko je stejné v obou skupinách

interval spolehlivosti - vyhodnocuje přesnost odhadu rizika

křivky přežití - grafické znázornění jevů, které se staly v průběhu času ... mortalita v čase

- dovolují odhad mediánu přežití a % přežívajících v kterémkoliv časovém okamžiku

# INTERVENČNÍ STUDIE

- **VÝHODY** - je-li studie dostatečně veliká, randomizovaná, správně navržená, provedená a analyzovaná ... poskytuje nejsilnější a nejvíce validní epidemiologický důkaz o vztahu mezi expozicí a následkem  
“zlatý standard”
- **NEVÝHODY** - drahá  
obtížně proveditelná  
etické problémy

# INTERPRETACE VÝSLEDKU EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ

- \* **NÁHODNÁ CHYBA**
- \* **SYSTEMATICKÁ CHYBA (BIAS)**
  - ... selekční
  - ... informační
  - ... ostatní
- \* **ZAVÁDĚJÍCÍ FAKTOR (CONFOUNDING)**