

Epidemiologie

6.seminář

RIZIKA – výpočet a interpretace ukazatelů asociace v epidemiologických studiích



Rizika jako ukazatele asociace

Epidemiologické studie

- snaha objasnit vztah mezi výskytem nemoci (úmrtí, komplikací) a rizikovým faktorem
- K měření velikosti asociace (vztahu) mezi nemocí a sledovaným znakem → tzv. ukazatele asociace tj. **míry rizika**

- ## Výpočet rizik slouží k **vyhodnocení studií**, ve kterých je možné srovnávat výskyt nemocí ve dvou skupinách – rizikové a kontrolní.
-

Příčiny nemocí a jejich studium (1)

→ nejvýznamnější oblast epidemiologie

Etiologie – soubor poznatků o příčinách nemoci

Patogeneze – racionální výklad vnitřního fyziologického mechanismu vedoucího od zdraví k nemoci

Etiopatogeneze – představuje úzkou návaznost obou procesů

Příčiny nemocí a jejich studium (2)

- Studium etiologie a patogeneze jednotlivých nemocí je předmětem zkoumání příslušných lékařských oborů - **epidemiologie speciální**

 - Obecné zásady všeobecně použitelné při studiu všech stavů a událostí mající vztah ke zdraví - **epidemiologie obecná**
-

Příčiny nemocí a jejich studium (3)

Dvě krajní schémata:

a) Jedna příčina → mnoho následků

b) Mnoho příčin → jeden následek

Multifaktoriální koncepce etiologie nemoci dnes všeobecně přijímána.

Zjednodušující modely:

- osoba – místo – čas
- osoba – etiologický činitel – prostředí
- osoba – znak – nemoc

Pozn.: závěry zobecňovány až po věrohodném ověření v praxi

Riziko v epidemiologii (1)

= **pravděpodobnost výskytu nepříznivého jevu** (*např. že osoba onemocní nebo zemře*)

- k hodnocení rizika můžeme využít **metody matematické statistiky**
 - Pravděpodobnost se obvykle váže k určitému souboru osob a k vymezenému časovému intervalu
-

Riziko v epidemiologii (2)

Riziko - podíl počtu případů, v nichž sledovaný jev nastal, k celkovému počtu případů, u nichž nastat mohl. (x opak rizika – **naděje**)

Rizikový faktor → taková vlastnost člověka nebo charakteristika životního prostředí, u kt.bylo zjištěno že přispívá (s urč.pravděpodobností) ke vzniku poruchy zdraví (úmrtí) nebo ke zhoršení zdravotního stavu

Riziková skupina → osoby vystavené působení rizikového faktoru, např.osoby s dědičnou zátěží, vystavené nebezpečí infekce, záření, hluku apod.

Míry rizika

- výpočet rizik je založen na srovnání dvou pravděpodobností (nemoci, úmrtí) – ve skupině exp. a neexp. – tj. *porovnání incidencí*
 - porovnat velikost dvou čísel lze dvěma způsoby:
 1. podílem → podílem výskytu jevu u exponovaných a neexponovaných → **relativní riziko (RR)**
 2. rozdílem → rozdílem výskytu jevu u exp. a neexp. → **atributivní riziko (AR)**
-

a) Relativní riziko RR (1)

- ukazatel vystihující vztah mezi expozicí rizikovému faktoru a zdravotním následkem, určující míru zjištěné asociace. Je vyjádřeno ***poměrem incidencí*** v exponované a neexponované (kontrolní) skupině kohortové studie, neboli ***kolikrát*** je vyšší nebo nižší v základním než v kontrolním souboru.
- výsledkem je absolutní číslo, jehož výše odpovídá o síle asociace (*síla etiolog.působení sledovaného faktoru*)

$$RR = \frac{\text{incidence následku u exp.osob}}{\text{incidence následku u neexp.osob}} = \frac{I_e}{I_o}$$

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a}{a+b} * \frac{c+d}{c}$$

Výpočet rizik u prospektivní studie (2)

	Nemocní	zdraví	Σ
Exponovaní (RF)	a	b	a+b
Neexp. (bez RF)	c	d	c+d
Σ	a+c	b+d	a+b+c+d

a) Relativní riziko RR (1)

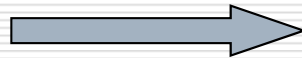
- RR > 1** ⇒ expozice **zvyšuje riziko** onemocnění resp. úmrtí → **rizikový faktor**
- RR < 1** ⇒ sledovaný faktor má naopak **ochranný efekt**
- RR = 1** ⇒ **závislost neprokázána**

Čím větší je hodnota RR, tím silnější asociace je prokázána (RR > 3 **silná asociace**, RR > 10 **velmi silná asociace**)

Význam při hodnocení etiologie nemoci.

RR v kohortových (prospektivních) studiích (incidence risk)

- Poměr kumulativních incidencí obou skupin
- Pravděpodobnost(riziko)nemoci exponovaných
= $a / (a+b)$
- Pravděpodobnost(riziko) nemoci u neexp.
= $c/(c+d)$



$$\text{relativní riziko} = I_e / I_o = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$$
$$= a(c+d) / c(a+b) \quad (\text{RR} = \text{risk ratio})$$

Kolikrát častěji umřou(onemocní) osoby ve skupině exponované(rizikové) než ve skupině neexponované).

Poznámka: Vycházíme- li z poměru tzv. incidence rate, je ve jmenovateli místo počtu osob počet sledovaných roků bez nemoci → **rate ratio** !

Výpočet rizik u prospektivní kohortové studie

U prospektivních studií může výpočet rizik vycházet z:

□ **incidence risk** → risk ratio

□ **incidence rate** → rate ratio

→ RR

Poznámka: *u všech typů studií nelze počítat všechny míry rizika!!!*

b) Atributivní riziko AR (1)

→ **absolutní efekt expozice**, neboli **o kolik** je incidence vyšší u exponovaných než u neexponovaných

$$AR = I_e - I_o$$

ROZDÍL vyjadřuje absolutní efekt expozice. Umožňuje odhadnout velikost nadbytečných ztrát v důsledku působení rizikového faktoru.

Je tedy mírou rozsahu studovaného zdravotního problému ve skupině exponovaných.

b) Atributivní riziko AR (2)

Interpretace:

AR=0 \Rightarrow ***závislost neprokázána***

AR=I_e \Rightarrow všechny případy nemoci
v celé populaci lze přičíst
sledovanému faktoru

AR<0 \Rightarrow ***ochranný faktor***

c) Podíl atributivního rizika (AR%)

- Jaký podíl (%) případů nemoci ve skupině exponovaných lze připsat vlivu působení studovaného faktoru

$$AR\% = (AR/I_e) \times 100 = (I_e - I_o)/I_e \times 100$$

d) Populační atributivní riziko

PAR

obdoba AR, ale vychází z **incidence nemoci v celém souboru, ne pouze v exponované skupině**

$$\text{PAR} = I_t - I_o$$

I_t ... incidence jevu **v celé populaci**

I_o ... incidence jevu **v neexponované části populace**

$$\text{PAR} = p_e \times \text{AR}$$

Ize použít, pokud je znám podíl exponovaných v celé populaci (p)

→ uvádí, **kolik případů** (nemoci, komplikace, úmrtí) lze připsat na vrub sledovaného činitele v **celé populaci** (podmínkou je reprezentativní výběr)

e) Podíl populačního atributivního rizika (atributivní frakce) **PAR%** (**PAF**)

- **podíl** případů nemoci, které lze přisoudit expozici v celé populaci → rozdíl mezi výskytem následku u celé populace a neexponovaných vztažený na incidenci v **celé populaci**

$$PAR\% = (PAR/I_t) \times 100 = [(I_t - I_o)/I_t] \times 100$$

Pokud známe RR, lze použít:

$$PAR\% = p(RR-1)/[1+p(RR-1)],$$

kde p je podíl osob v populaci vystavených riziku

Míry rizika

Relativní riziko RR → **podíl** výskytu nemoci v souboru exponovaném (rizikovém) k výskytu nemoci nebo úmrtí v souboru neexponovaném (kontrolním). Kolikrát častěji onemocní osoby exp. než os. neexponované?

Atributivní riziko AR → s jakou pravděpodobností onemocní, popřípadě umírají osoby v důsledku působení výhradně jen rizikového faktoru → **rozdíl** výskytu nemoci v souboru exponovaném a v souboru neexp.osob, které riziku nebyly vystaveny.
Kolik případů nemoci v exponované populaci vzniklo v důsledku sledovaného faktoru?

Populační atributivní riziko PAR → viz AR, ale vztaženo na celou populaci. *Kolik případů nemoci lze připsat působení sledovaného činitele v celé populaci?*

Podíl atributivního rizika AR% - jaký podíl(%) případů nemoci ve skupině exponovaných lze připsat působení rizik. činitele

Podíl populačního atributivního rizika (frakce) PAR% → jaký podíl (%) případů nemoci v celé populaci lze připsat vlivu působení sledovaného faktoru?

Relativní riziko v kohortových studiích

Data z kohortové studie zaměřené na vztah orálních kontraceptiv a následné bakteriurie

	bakteriurie ano	bakteriurie ne	celkem
užívání OC	27	455	482
neužívání OC	77	1 831	1 908
celkem	104	2 286	2 390

$$\text{Relativní riziko} = \text{relative risk} = \text{risk ratio} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} = \frac{27 \times 1908}{77 \times 482} = 1,39.$$

Interpretace: U žen, které užívaly OC, došlo k bakteriurii 1,4 krát častěji, než u těch, které OC neužívaly.

Pozor: statistická významnost RR – konfidenční interval- zahrnuje jedničku ?. Zde 95% CI(0,91;2,13) → zahrnuje jedničku → RR není statisticky významné!

Výpočet atributivního rizika (AR)

Data z kohortové studie zaměřené na vztah orálních kontraceptiv a následné bakteriurie

	bakteriurie ano	bakteriurie ne	celkem
užívání OC	27	455	482
neužívání OC	77	1 831	1 908
celkem	104	2 286	2 390

$$AR = I_e - I_0 = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} = \frac{27}{482} - \frac{77}{1908} = \underline{\underline{0,01566.}}$$

Interpretace: Zhruba 16 případů bakteriurie na 1000 žen užívajících OC lze přisoudit právě OC. (předpoklad - OC je rizikový faktor).

Výpočet podílu atributivního rizika (AR%)

$$AR\% = \frac{AR}{I_e} \times 100 = \frac{(I_e - I_0)}{I_e} \times 100.$$

$$AR\% = \frac{0,016}{\frac{27}{482}} \times 100 = 0,2855 \times 100 = \underline{\underline{28,6\%}}.$$

Interpretace: 28,6% případů bakteriurie u žen užívajících OC bylo způsobeno studovaným rizikovým faktorem – tj. užíváním OC. (28,6% případů bakteriurie je preventabilních).

Výpočet populačního atributivního rizika (PAR)

$$\text{PAR} = I_t - I_0$$

$$\text{PAR} = \text{AR} \times P_e$$

$$\text{PAR} = I_T - I_0 = \frac{104}{2390} - \frac{77}{1908} = 0,00316, \text{ tzn. } \underline{3,16/10^3/3 \text{ roky}}$$

$$\text{PAR} = \text{AR} \times P_e = 0,01566 \times \frac{482}{2390} = 0,00316, \text{ tzn. } \underline{3,16/10^3/3 \text{ roky}}$$

Interpretace: V případě nepodávání OC by celkový výskyt bakteriurie u žen klesl o 3,16 případů na 1000 za 3 roky.

Výpočet podílu populačního atributivního rizika (PAR%) (PAF-frakce)

$$\text{PAR}\% = \frac{\text{PAR}}{I_T} \times 100.$$

$$\text{PAR}\% = \frac{3,16}{43,515} \times 100 = \underline{7,3\%}.$$

Interpretace: Pokud OC skutečně způsobuje bakteriurii, pak cca 7% případů by v celé populaci mohlo být preventivně zvládnuto eliminací OC.

Výpočet rizik u retrospektivní studie (1)

U retrospektivních studií nelze přímo stanovit incidenci nemoci, a tudíž ani AR a RR tak, jak uvedeno dříve.

Vychází se z **incidence ODDS** expozice!

Výpočet rizik u retrospektivní studii (2)

	nemocní	kontroly	Σ
exponová ní	a	b	a+b
neexpono vaní	c	d	c+d
Σ	a+c	b+d	a+b+c+d

Výpočet rizik u retrospektivní studie (3)

- Neznáme incidenci nemoci, proto nelze počítat RR ani AR!!!
- Možný odhad RR na základě sázkového poměru- odds ratio OR
- Předpoklady:
 - nízká frekvence nemoci
 - reprezentativní výběr

Odhad RR = ODDS RATIO (OR) - poměr pravděpodobnosti expozice ve skupině případů a kontrol

$$OR = (a \times d) / (b \times c)$$

Odhad vychází ze sázkového rizika,

OR = absolutní číslo, vyjadřující asociaci mezi expozicí a následkem, ale **pouze nepřímo** – vychází z porovnání prevalencí expozice zjišťované retrospektivně

Na základě OR lze poměrně přesně odhadnout RR!

Tab. * Data z retrospektivní studie

	nemocní	kontroly	celkem
exponování	a	b	$a + b$
neexponování	c	d	$c + d$
celkem	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Pravděpodobnost nemocného být exponován $= \frac{a}{a + c}$

Pravděpodobnost nemocného nebýt exponován $= \frac{c}{a + c}$

Odds expozice u nemocných $= \frac{a/(a + c)}{c/(a + c)} = \frac{a}{c}$

Odds expozice u kontrol $= \frac{b/(b + d)}{d/(b + d)} = \frac{b}{d}$

Relativní riziko = odds ratio (OR)

$$= \frac{\text{odds expozice u nemocných}}{\text{odds expozice u kontrol}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

Odds expozice u kontrol $= \frac{b/(b + d)}{d/(b + d)} = \frac{b}{d}$

Modelový příklad **retrosp.st.** věnované vztahu kouření a Ca plic

	Nemocní	kontroly	celkem
kuřáci	700	300	1000
nekuřáci	300	700	1000
celkem	1000	1000	2000

$$\text{RR} = \text{odds ratio} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{700 \times 700}{300 \times 300} = 5,44 \quad 95 \% \text{ CI } (4,48 ; 6,62)$$

RR je statisticky významné na 5% hladině významnosti. Kuřáci mají asi 5,5 vyšší pravděpodobnost, že onemocní bronchogenním karcinomem než nekuřáci.

Výpočet podílu atributivního rizika v retrospektivní studii

$$\mathbf{AR\%} = [(RR-1) / RR] \times 100 \quad (\text{místo } RR \rightarrow OR)$$

Data z retrospektivní studie o vlivu kouření na vznik bronchogenního karcinomu

	Nemocní	Kontroly	celkem
kuřáci	700	300	1 000
nekuřáci	300	700	1 000
celkem	1 000	1 000	2 000

$$\text{Relativní riziko} = OR = \frac{ad}{bc} = \frac{700 \times 700}{300 \times 300} = 5,4.$$

$$\mathbf{AR\%} = \frac{(RR - 1)}{RR} \times 100 = \frac{5,4 - 1}{5,4} \times 100 = \mathbf{81\%}.$$

Interpretace: 81% případů bronchogenních karcinomů u kuřáků je způsobeno kouřením.

Výpočet podílu populačního atributivního rizika v retrospektivní studii

$$\text{PAR}\% = \frac{P_e \times (RR - 1)}{P_e \times (RR - 1) + 1} \times 100.$$

$$\underline{\text{PAR}\%} = \frac{P_e \times (RR - 1)}{P_e \times (RR - 1) + 1} \times 100 = \frac{0,30 \times (5,4 - 1)}{0,30 \times (5,4 - 1) + 1} \times 100 = \underline{56,9\%}.$$

Pozn. *Výskyt kuřáků v populaci je 30% - údaj z jiných zdrojů*

Interpretace: Při eliminaci kouření by počet bronchogenních karcinomů v celé populaci klesl o 57%.

Příklad (retrospektivní studie)

V souboru 536 dětí narozených s vrozenou vývojovou vadou a 466 dětí narozených bez vady se sledoval vztah mezi výskytem vady novorozence a výskytem vady v rodině otce.

Z 536 dětí s vadou se současně vada vyskytovala v rodině otce u 50 dětí, z 466 dětí kontrolních (narozených bez vady) se vada v rodině otce vyskytovala u 8 dětí.

1. Vypočítejte **relativní riziko** a výsledek **interpretujte.**
 2. Vypočítejte jaké % VV v celé populaci připadá na vrub přítomnosti VV v rodině otce $(p=0,015)$
-

Řešení: příklad (retrospektivní studie)

	ano	ne	celkem
vada	50	486	536
kontrol.	8	458	466
celkem	58	944	1002

1. $ODDS_{vada} = 50/486 = 0,102$

$ODDS_{kontr.} = 8/458 = 0,017$

Odhad $RR = OR = 50 \times 458 / 8 \times 486 = 5,9$

V rodinách , kde se vyskytuje VV v rodině otce je cca 6x větší riziko, že se narodí dítě s VV.

2. $PAF(PAR\%) = p \times (RR-1) / 1 + p \times (RR-1) = 0,015 \times (5,9-1) / 1 + (5,9-1) = 6,8\%$

0,015 = 1,5% vad v populaci

6,8% vad u dětí je geneticky podmíněno genetickou zátěží ze strany rodiny otce.

Příklad: Kouření a úmrtnost lékařů U.K.

Studie britských lékařů byla zahájena v roce 1951 s cílem zkoumat vztahy mezi kouřením a úmrtností.

Všichni registrovaní lékaři ve Spojeném království byli požádáni, aby vyplnili jednoduchý dotazník o svých kuřáckých zvycích. Odpovědělo celkem 34 440 lékařů – mužů, tj. asi 69% všech, kteří byli naživu při rozesílání dotazníků. Z celkového počtu 34 440 respondentů jich v r. 1951 bylo klasifikováno 17% jako nekuřáci.

Za 20 let sledování (1951 – 1971) došlo ve studovaném souboru k 10 000 úmrtí: 441 z nich na ca plic a 3 191 na ICHS.

V tabulce je dána standardizovaná úmrtnost na 100 000 mužů a rok.

Příčina úmrtí	Roční stand. úmrtnost	Na 100 000 mužů
	Nekuřáci	Kuřáci
Ca plic	10	140
ICHS	413	669

Příklad: Kouření a úmrtnost lékařů U.K.

Otázka 1: Vypočítejte relativní a atributivní riziko pro úmrtnost na ca plic (ICHS) u kuřáků ve srovnání s nekuřáky z dat v tabulce.

Otázka 2:

- a) Která z obou nemocí má silnější etiologický vztah ke kouření?
 - b) U které z obou nemocí lze větší počet úmrtí vzhledem k počtu kuřáků připsat na vrub kouření?
 - c) Jaký podíl z celkového počtu úmrtí na ca plic (ICHS) lze ve studii britských lékařů připsat na vrub kouření?
 - d) Jaké předpoklady jste museli učinit při výpočtech v příkladě c ?
-

Řešení: Kouření a úmrtnost lékařů U.K.

Ca plíc

1) $RR = 140/10 = I_{\text{expon.}}/I_{\text{neexpon.}} = 14$

$AR = 140 - 10 = 130$

ICHS

2) $RR = 669/413 = I_{\text{expon.}}/I_{\text{neexpon.}} = 1,6$

$AR = 669 - 413 = 256$

a) Při posuzování etiolog. vztahu k RF vycházíme z RR. Silnější vztah ke kouření má **ca plíc**.

b) Při posuzování absolutního dopadu RF vycházíme z AR, eliminací kouření bychom zabránili dvojnásobnému počtu úmrtí na ICHS (265) než na Ca plíc (130).

c) Prevalence kouření = $100 - 17 = 83\%$

$PAF (Ca plíc) = \frac{p \times (RR - 1)}{p \times (RR - 1) + 1} = \frac{0,83 \times (14 - 1)}{0,83 \times (14 - 1) + 1}$
 $= \frac{10,79}{11,79} \times 100 = 91,5\%$

Řešení: Kouření a úmrtnost lékařů U.K.

$$\text{PAF (ICHS)} = 0,83 \times (1,6 - 1) / 0,83 \times (1,6 - 1) + 1 = 0,498 / 1,498 \times 100 = 34\%$$

d) Předpoklad: **Prevalence** kuřáků zůstává **stejná** po dobu celé studie.
