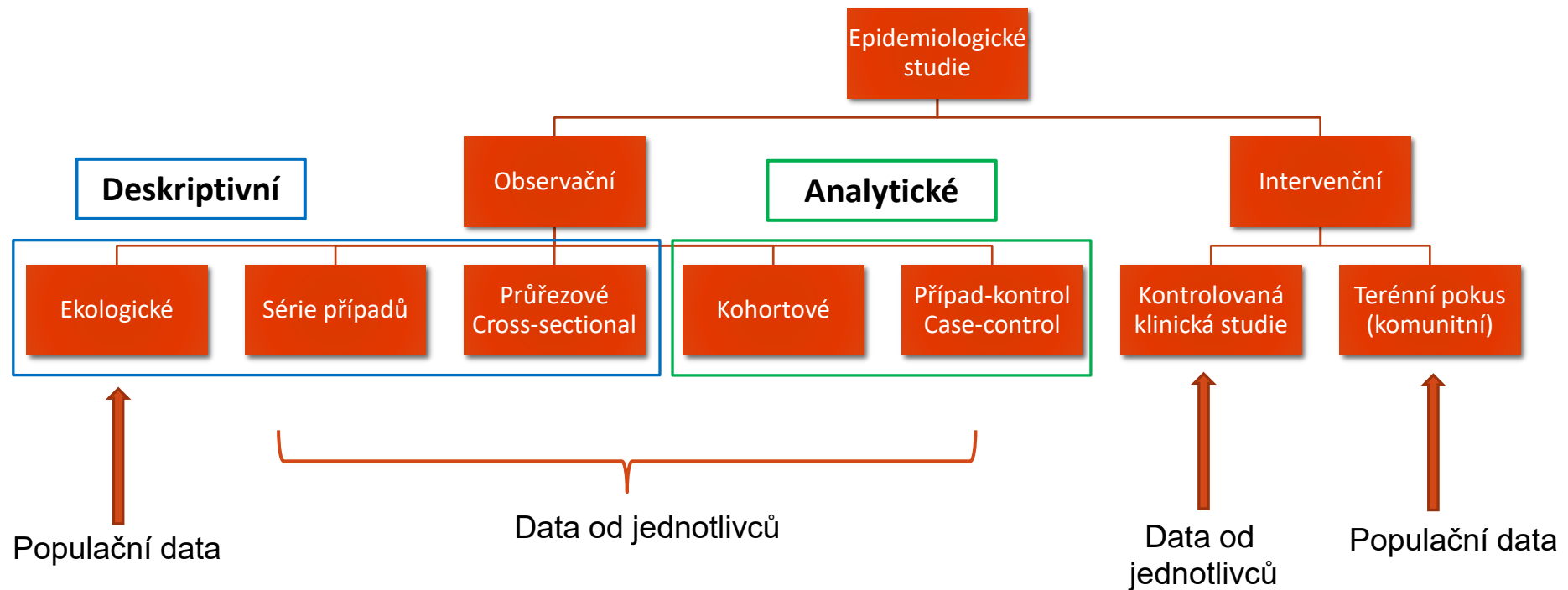


# Kohortové studie

# Typy epidemiologických studií



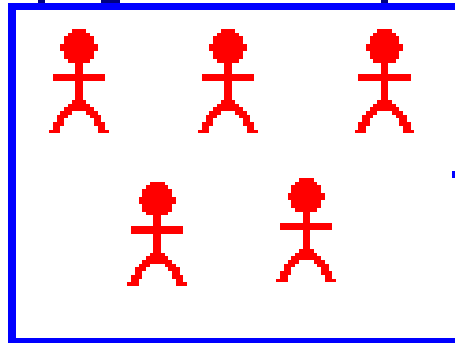
# Charakteristika kohortových studií

- V angličtině **COHORT STUDY, LONGITUDINAL STUDY**
- Dlouhodobé sledování skupiny osob (kohorty) – desítky let
- Kohorta – definovaná populace: komunita, narození děti, zaměstnanci
- Vysoká míra respondence
- Měří expozici různým rizikovým faktorům v průběhu života
- Pozoruje úmrtí, rozvoj onemocnění, rizikové faktory jako hypertenze, dysglykemie

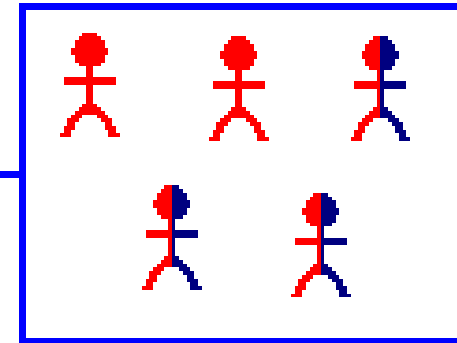
# Kohortové studie umožňují

- Identifikovat nové případy onemocnění
- Poskytnout přímé měření rizika rozvoje onemocnění
- Porovnat riziko onemocnění ve skupinách v průběhu času
- Analytické studie, studie etiologie (příčinné souvislosti)
- Prozkoumat širokou škálu výsledků
- Zaznamenat životní historii jednotlivých částí populace
- Zjistit, jaké okolnosti předpovídají vývoj onemocnění nebo zlepšení zdraví, např. sociální postavení, skóre rizika onemocnění

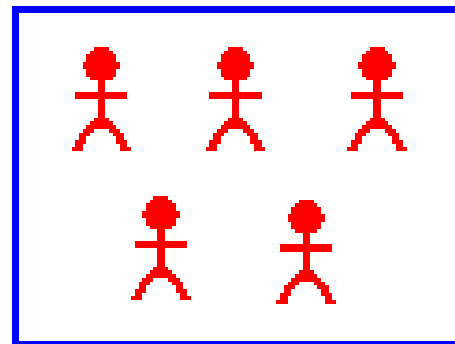
**Group of interest  
(e.g. smokers)**



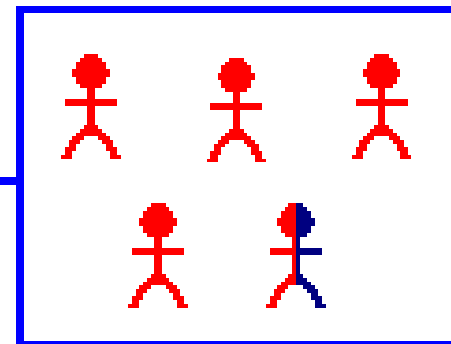
**Follow  
over time**



**Comparison group  
(e.g. non-smokers)**



**Follow  
over time**

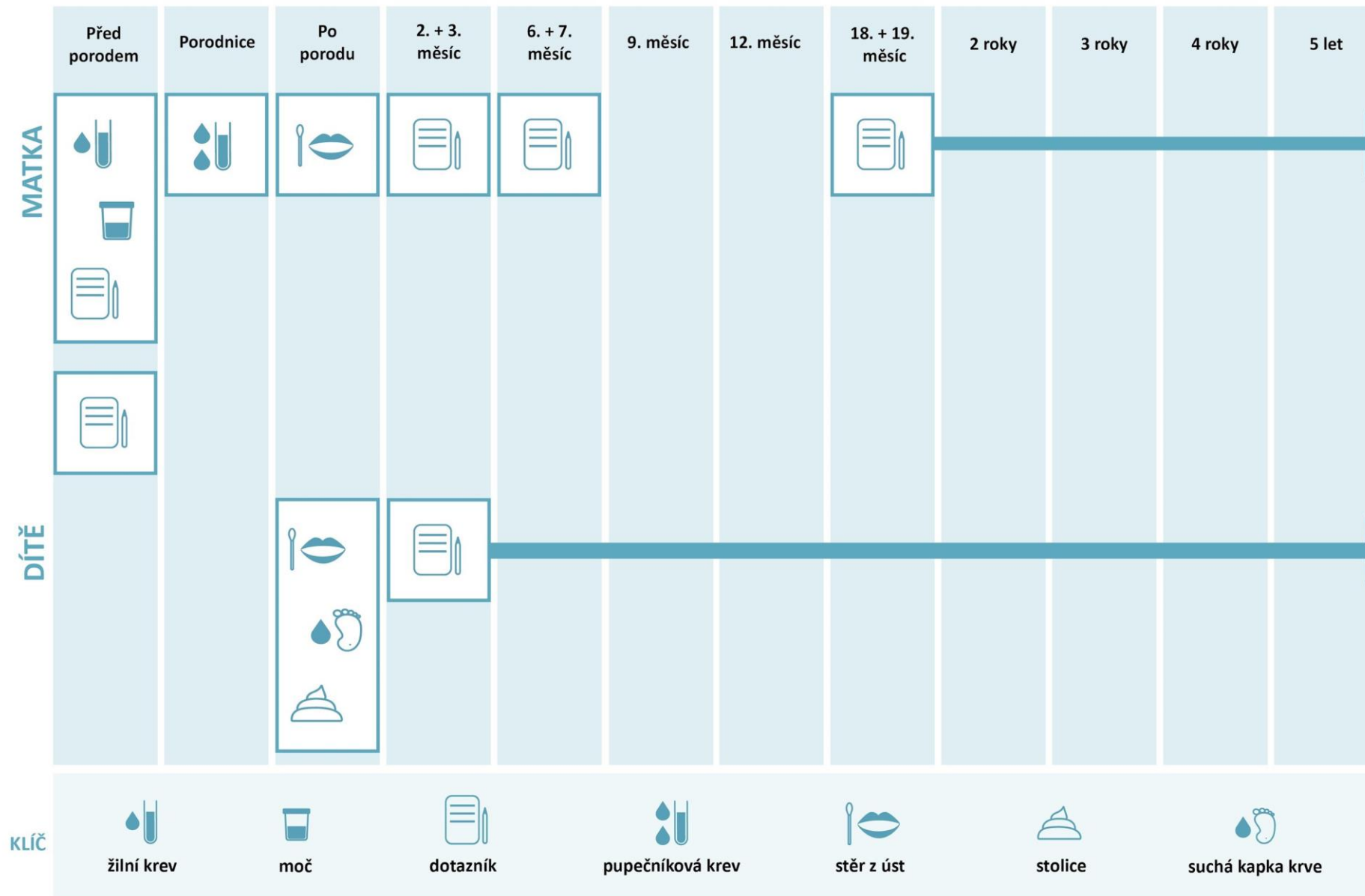


**Compare  
outcomes**

Time



# ČASOVÁ OSA STUDIE CELSPAC: TNG



# Výhody kohortových studií

1. Jasná časová sekvence (expozice před onemocněním)
2. Méně náchylné k „reverzní kauzalitě“
3. Umožňuje výpočet incidence onemocnění
4. Umožňuje výpočet absolutní a relativní míry onemocnění
5. Lze zkoumat mnoho expozic
6. Lze zkoumat mnoho outcomů
7. Menší možnost zkreslení ve srovnání se studií případů a kontrol

# Nevýhody kohortových studií

1. Expozice se může v průběhu času měnit
2. Některé nemoci se vyvíjejí roky/desetiletí
3. Zjištění nemusí být na konci studie relevantní
4. Vysoké náklady kvůli velkému vzorku a dlouhému trvání studie
5. Zátěž pro účastníky
6. Ztráta účastníku v průběhu sledování
7. Problematické posouzení kauzality v observačním prostředí (ačkoli méně problematické v kohortě než u jiných typů observačních studií)



# Kohortové vs. průřezové studie

	Cohort	Cross-sectional
Investigate rare disease	-	-
Investigate rare exposure	++	-
Study multiple exposures	+++	++
Assess temporality	++	-
Direct measure of incidence	+++	-

Adapted from “Basic Epidemiology”, Bonita et al. WHO 2006.

Observační studie – analytické:

# Kohortové studie - příklady



European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood  
Evropská dlouhodobá studie těhotenství a dětství

<https://www.celspac.cz/>



**HAPIEE** Study

Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe)

<https://framinghamheartstudy.org//>



<http://www.share-project.org/>



# Kohortové studie

- **British Birth Cohorts**

  - Millennium Cohort Study

  - 1970 British Cohort Study (BCS70)

  - 1958 National Child Development Study

  - 1946 National Survey of Health and Development

- **Studies of specific diseases (e.g. cardiovascular disease):**

  - Whitehall II study

  - Framingham Study

  - HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Indicators in Eastern Europe)

- **Studies of specific exposures/groups of population**

  - War veterans

  - Nurses Health Study

# Prospektivní kohortové studie

Identifikuje skupinu jednotlivců a sleduje je v průběhu času

Obvykle účelně k posouzení, zda expozice ovlivňuje výskyt následků/onemocnění.

# Retrospektivní kohortové studie

Identifikuje skupinu a získává záznamy/informace z dřívější doby

Cílem je stále porovnávat exponované a neexponované

K expozici a také rozvoji nemoci již došlo

# Výhody a nevýhody retrospektivních kohortových studií

**Výhody:** Rychlost, nižší náklady

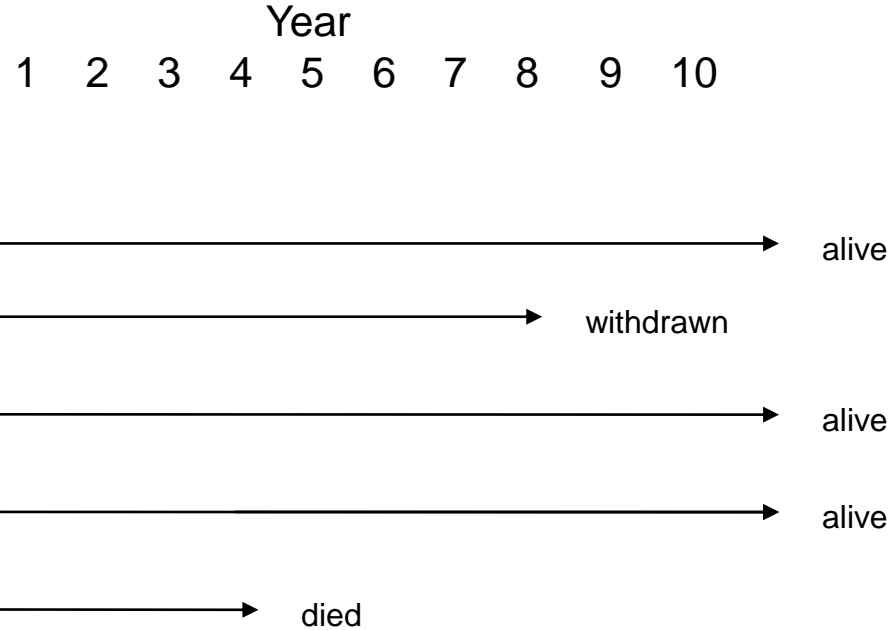
**Nevýhody:** Chyba měření z nekvalitních záznamů  
Expozice nemusí být měřena vhodně

# Otevřené x uzavřené kohorty

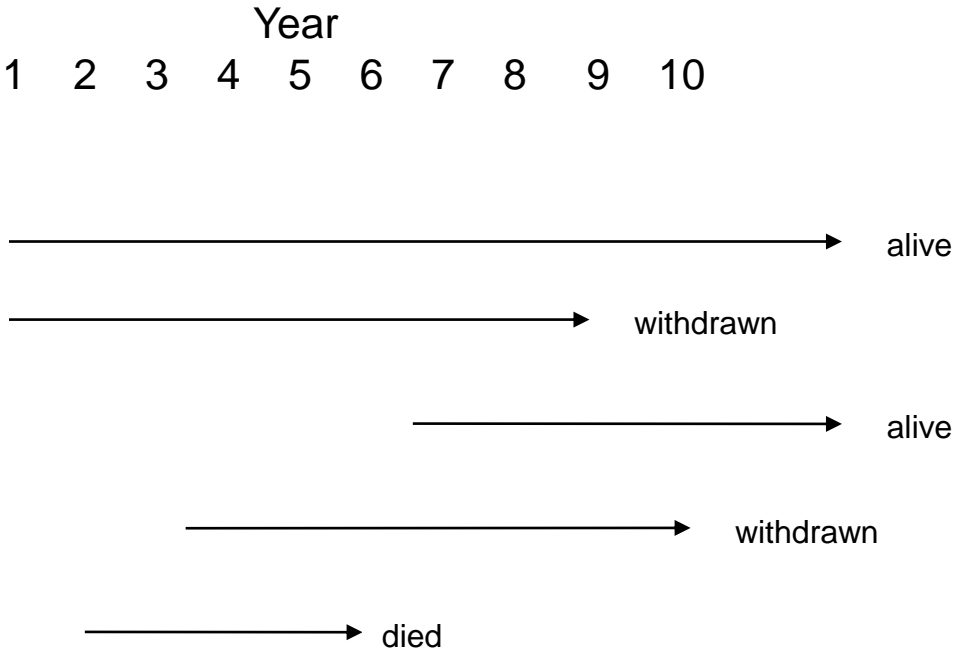
**Otevřené kohorty:** Participanti vstupují a vystupují ze studie

**Uzavření kohorty:** Populace participantů je od začátku uzavřená, lidé mohou pouze opouštět kohortu

# Closed cohort study



# Open cohort study



# Reprezentativnost v kohortových studiích

Validita výsledků závisí na reprezentativnosti vzorku

Reprezentativnost je ovlivněna:

- Výběrem participantů a mírou response
- Špatným měřením expozice či outcomu
- Ztrátou v průběhu trvání studie – stěžejní výzva pro longitudinální studie



# The 1970 British Cohort Study

<https://cls.ucl.ac.uk/cls-studies/>

<i>Year</i>	<i>Age (yr)</i>	<i>Target sample</i>	<i>Achieved sample</i>
1970	Birth	17 287	16 571
1975	5	16 810	13 071
1980	10	17 275	14 874
1986	16	17 529	11 621
1996	26	17 329	9003
2000	30	17 050	11 261
2004	34	13 107	9656

Cohort profile: 1970 British Birth Cohort (BCS70). Elliott & Shepherd. *Int J Epidemiol*. 2006;35(4):836-43.

# Proč participanti opouštějí longitudinální studie?

## **Kdo častěji opouští studie?**

Lidé, s předčasně ukončenou školní docházkou, budou s větší pravděpodobností žít sami, mají nižší SES, zapojují se do méně společenských aktivit, mají kognitivní poruchy a mají horší fyzické funkce

## **Důvody:**

- Studie je příliš časově náročná
- Příliš častý kontakt
- Dotazníky příliš náročné, opakující se
- Cesta na screeningovou kliniku je obtížná
- Nechuť k lékařským vyšetřením
- Testy nejsou považovány za relevantní

# Míra incidence (Incidence rate)

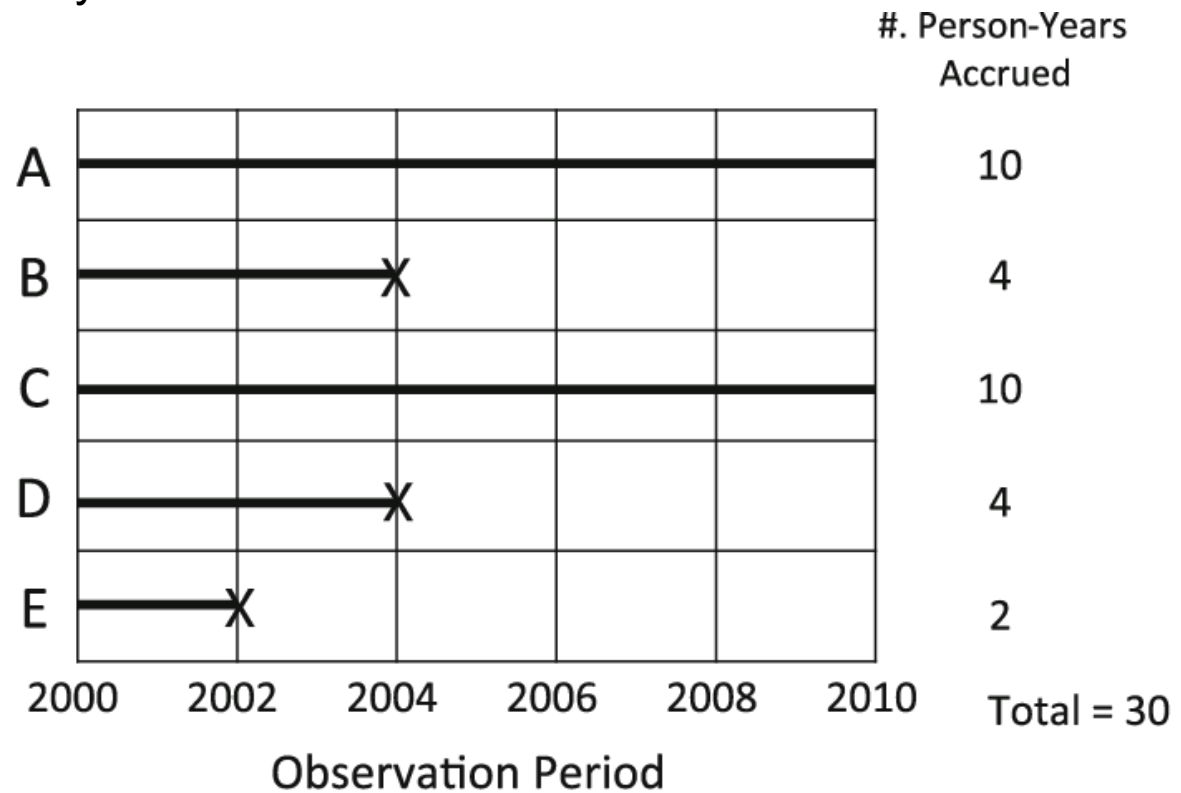
- V průběhu trvání kohortové studie se mění výskyt onemocnění i rizikových faktorů
- Proto počítáme incidence rate, tedy míru incidence, která pracuje ve jmenovateli přímo s jednotkou času Typicky je každá osoba pozorována od stanoveného počátečního času – person-time (person-years, person-months)

Incidence rate: 
$$\frac{\text{Number of new cases of disease or injury during specified period}}{\text{Time each person was observed, totaled for all persons}}$$

Example: Incidence rate 13.9 deaths per 1,000 person-years

# Person-time

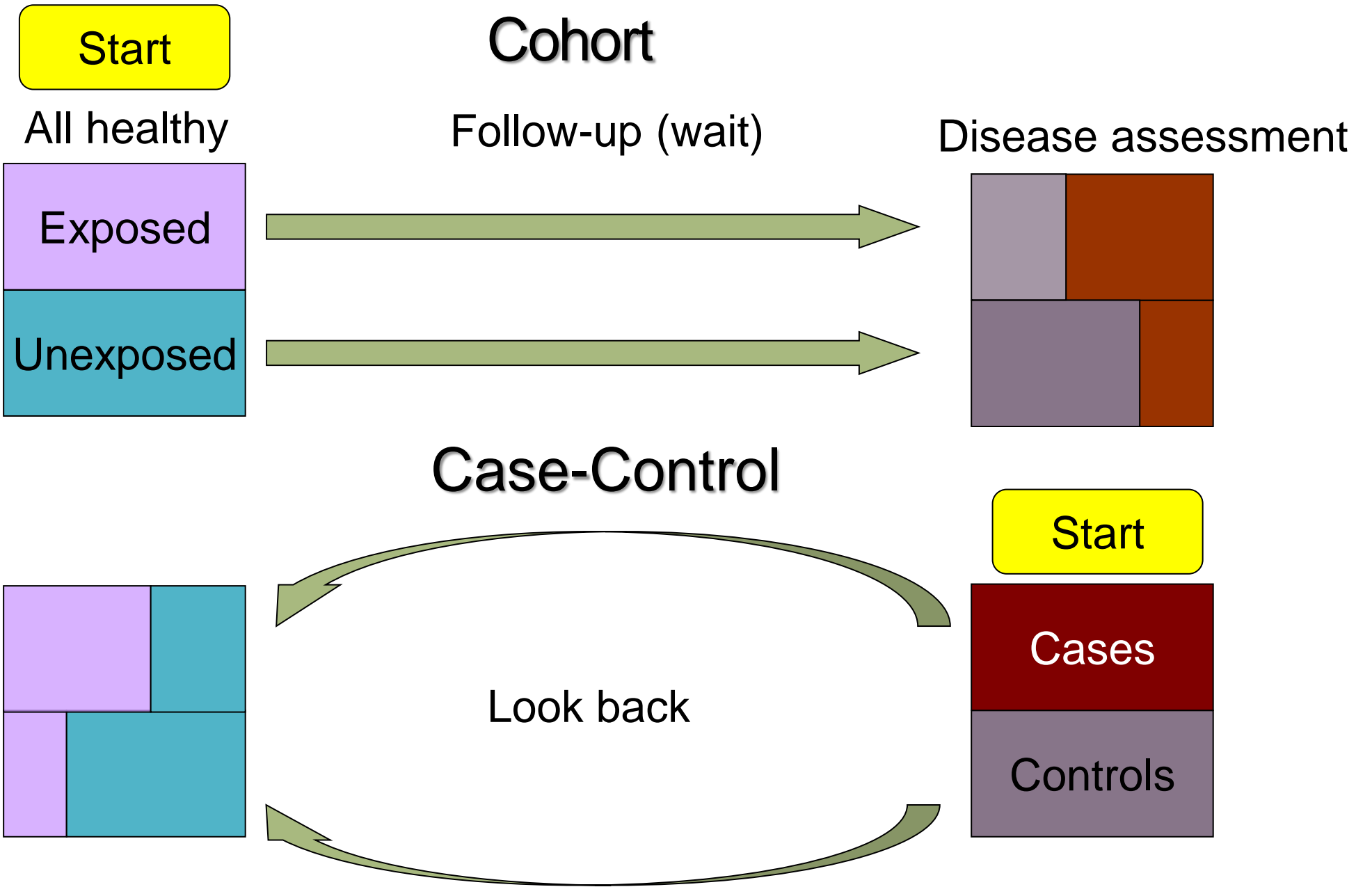
- Počítáme čas který participanti „strávili ve studii“
- Person-years, person-months
- Český ekvivalent osborokly, člověkoroky



# Shrnutí kohortových studií

- Expozice měřena obvykle u zdravých jedinců
- Follow up – dlouhodobé opakované sledování
- Incidence
- Časově náročné a finančně nákladné
- Zřejmá temporalita událostí
- Možná „nejlepší“ z designů observačních studií

# Studie případů a kontrol



# Studie případů a kontrol

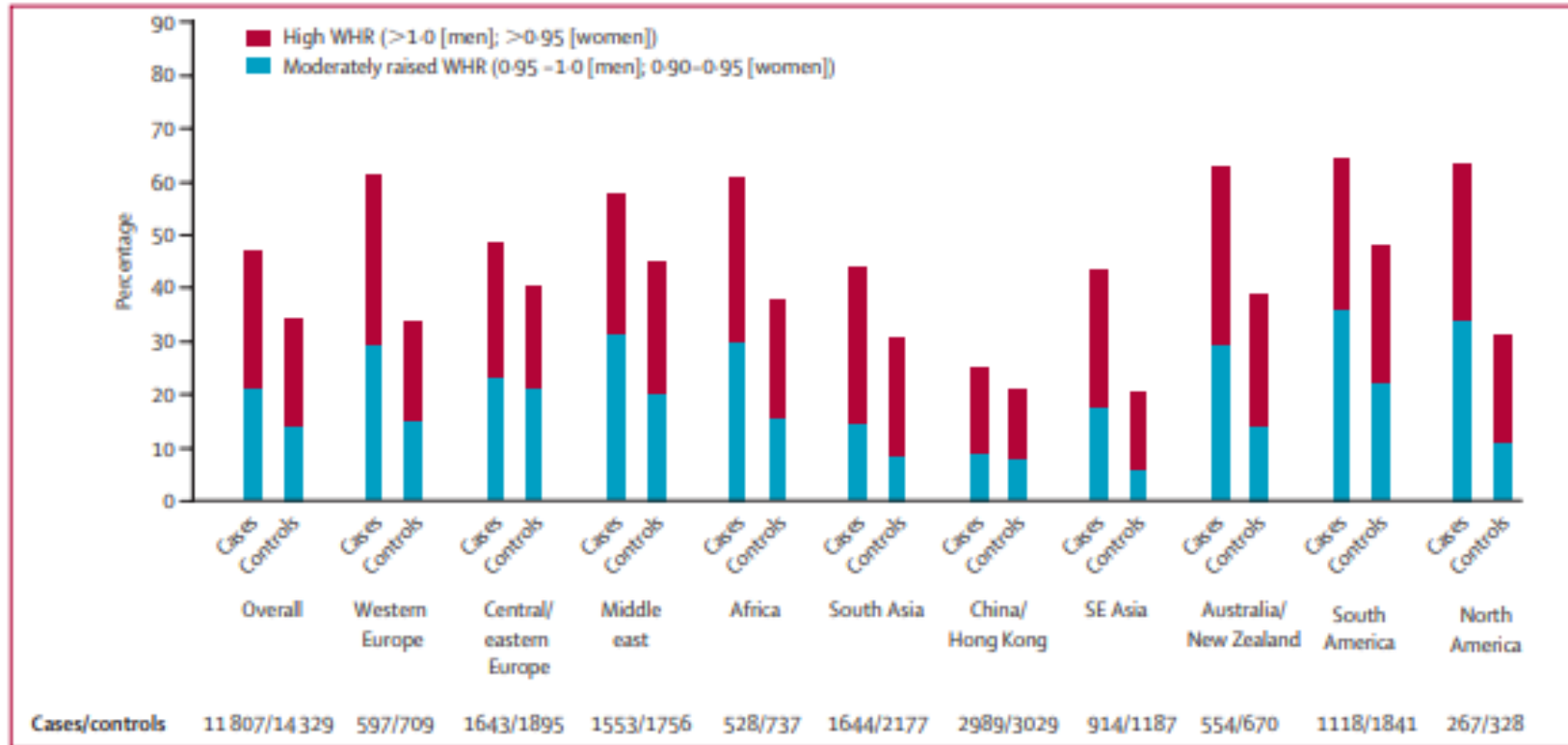


Figure 2: Percentage (age-adjusted) of cases and controls with abdominal obesity (waist-to-hip ratio) overall and by region  
WHR=waist-to-hip ratio.

Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Leonelo Bautista, Maria Grazia Franzosi, Patrick Commerford, Chim C Lang, Zvonko Rumboldt, Churchill L Onen, Liu Lisheng, Supachai Tanomsup, Paul Wangai, Fahad Razak, Arya M Sharma, Sonia S Anand, Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study, *The Lancet*, Volume 366, Issue 9497, 2005, Pages 1640-1649, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605676635>)



# Charakteristika studií případů a kontrol

- V angličtině **CASE-CONTROL STUDY**
- Ideální pro vzácná onemocnění
- Obvykle retrospektivní
- Relativně rychlé
- Relativně levné

# Základní kroky studie případů a kontrol

## 1. Případy

- Definice případu (symptomy, trvání...)
- Výběr případů (pacienti s určitým onemocněním)

Zdroj: Nemocnice / ambulance / atd

Prevalent cases / Incident cases

# Základní kroky studie případů a kontrol

## 2. Kontroly

- Definice kontrol (subjekty bez sledovaného jevu)
- Výběr kontrol (nemocnice, komunita)
- Nemocniční kontroly:
  - Proveditelné, ochota se zúčastnit
  - Mohou být ze stejného sociálního a geografického prostředí jako případy

Hospitalizovaní lidé se liší od běžné populace (mohou mít vyšší nebo nižší úroveň expozice zkoumanému rizikovému faktoru ve srovnání s běžnou populací)

# Nemocniční kontroly

- Proveditelné
- Ochota se zúčastnit
- Mohou být ze stejného sociálního a geografického prostředí jako případy

Hospitalizovaní lidé se liší od běžné populace (mohou mít vyšší nebo nižší úroveň expozice zkoumanému rizikovému faktoru ve srovnání s běžnou populací) – selekční bias

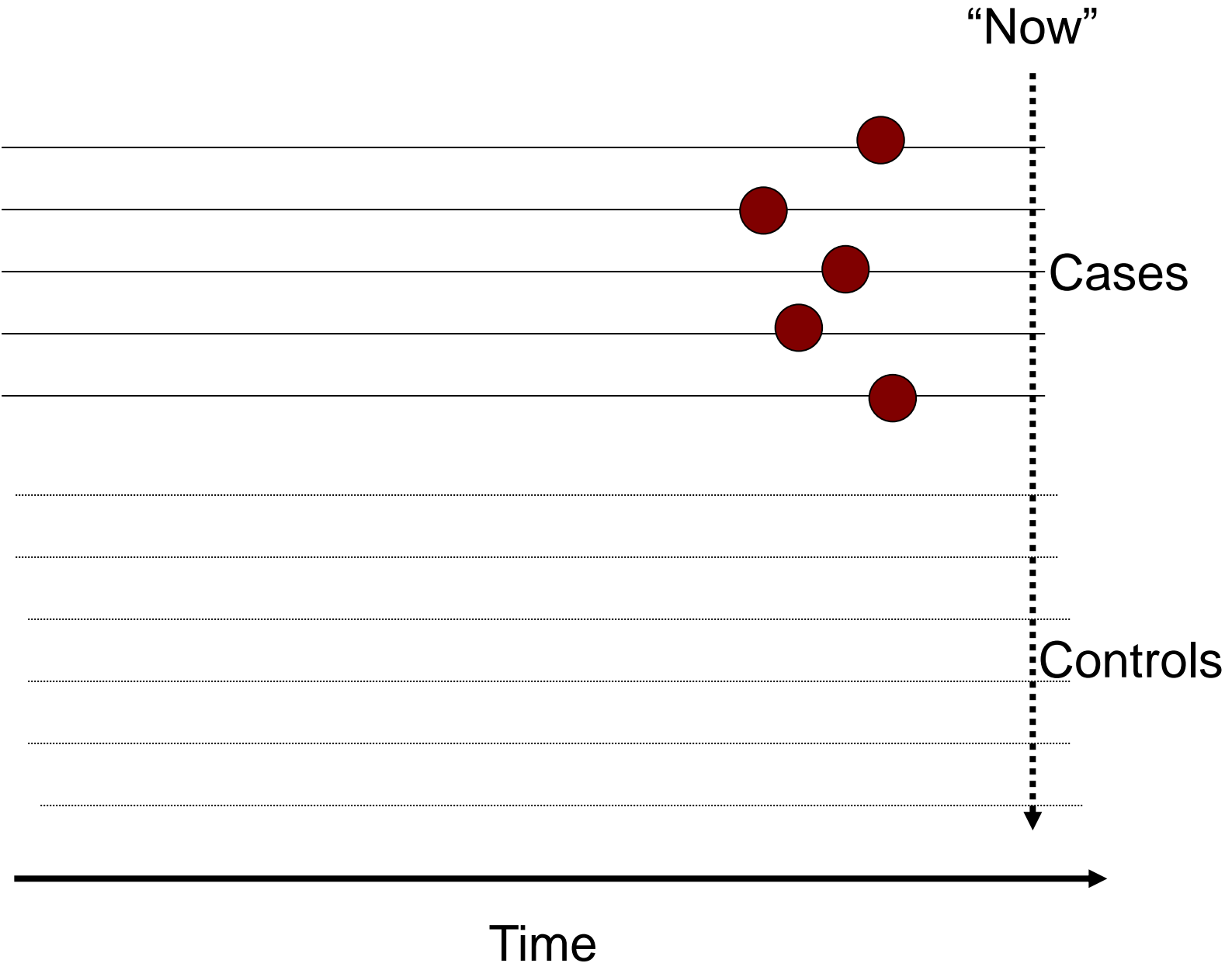
# Komunitní kontroly

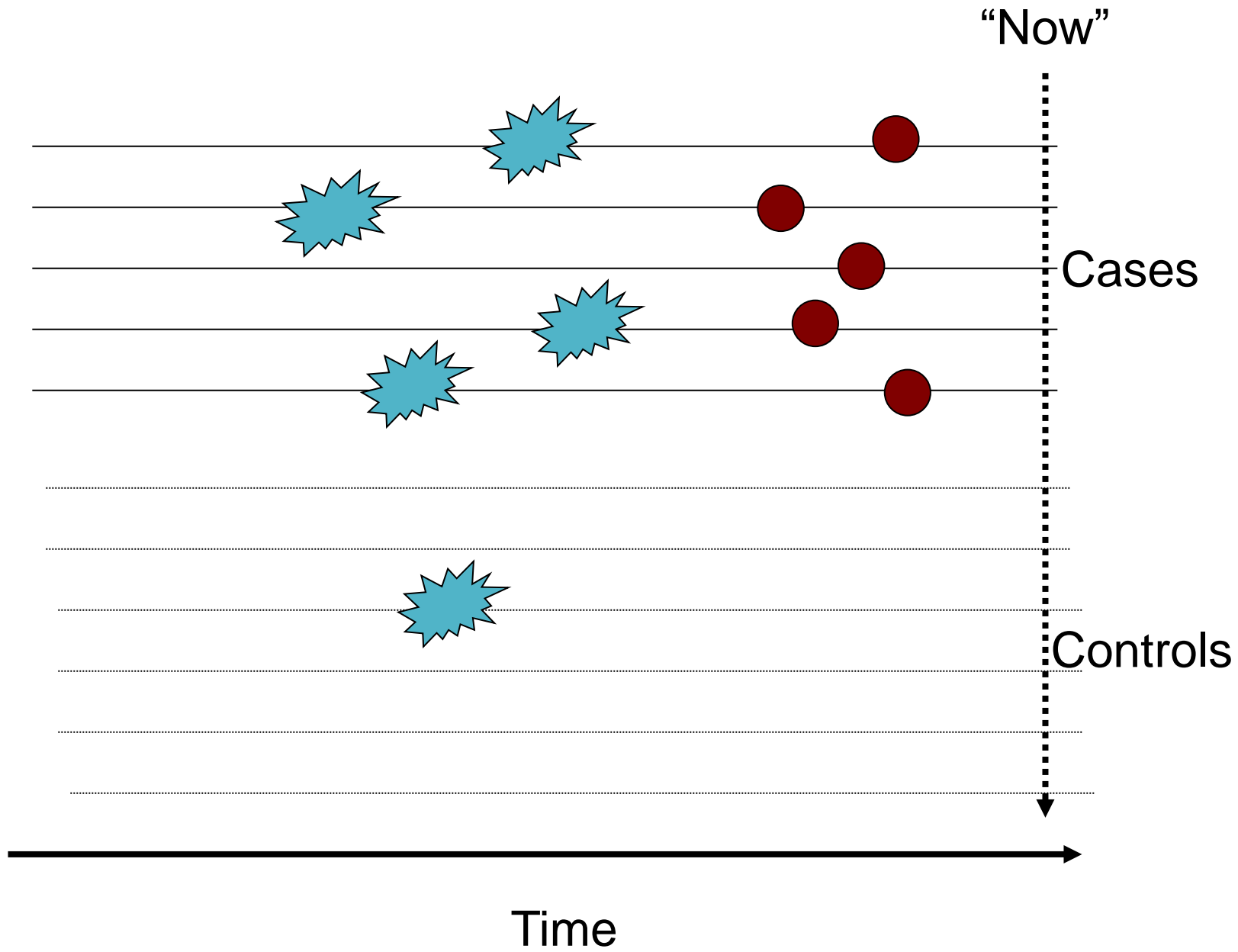
- Mohou snížit selekční bias
- Nižší ochota se zúčastnit
- Časově náročné a nákladné
- Recall bias

# Základní kroky studie případů a kontrol

## **3. Sběr dat a vyhodnocení**

- Hodnocení expozice
- Srovnání frekvence expozice mezi případy a kontrolami







# Jak měříme asociaci ve studiích případů a kontrol?

	Disease +	Disease -
	(cases)	(controls)
Exposure +	a	b
Exposure -	c	d

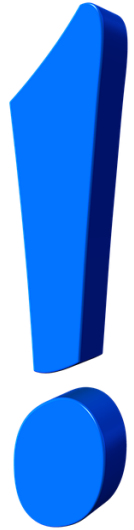
Připomeňte si z dřívějších hodin: **Relativní riziko**=  $[a/(a+b)] / [c/(c+d)]$

Pokud je onemocnění vzácné, pak by **a** bylo velmi malé ve srovnání s **b**, proto by byl poměr šancí **OR**=  $[a/b] / [c/d]$ , velmi blízko relativnímu riziku

# Příklad z kohortové studie, ukazující že OR se blíží RR

	Disease +	Disease -	
Exposed	20	980	1000
Not Exposed	10	990	1000

- Relative risk =  $[20/1000] / [10/1000] = 2.00$
- Odds ratio =  $[20/980] / [10/990] = 2.02$



**Relativní riziko (RR) NELZE počítat  
ze studií případů a kontrol.**

**Lze počítat pouze poměr šancí (OR)**

# Proč OR a ne RR?

	Cases	Controls	TOTAL		Cases	Controls	TOTAL
Exp+	30	100	130		30	300	330
Exp-	10	100	110		10	300	310

$$RR=(30/130)/(10/110)=2.54$$

$$OR=(30/100)/(10/100)=3.00$$

$$RR=(30/330)/(10/310)=2.82$$

$$OR=(30/300)/(10/300)=3.00$$

Rozdílný podíl vzorků mezi případy a kontrolami

RR je ovlivněno podílem mezi kontrolami, zatímco OR je stejné (a není zkresleno)

# Výhody studií případů a kontrol

- Rychlé (případy již existují, není třeba čekat)
- Levné (není nutné zkoumat velký počet lidí)
- Může zkoumat mnoho expozic
- Vhodné pro studium vzácných onemocnění
- Vhodné pro studium stabilních expozic (např. genetické markery)

# Nevýhody studií případů a kontrol

- Nevhodné pro vzácnou expozici
- Nelze vypočítat riziko incidence nebo úmrtnost
- Sklon k výběrovému zkreslení – selection bias
- Sklon k misclassification expozice
- Sklon k reverzní kauzalitě (lidé s nemocí mohli změnit své chování)

# Matched case-control studies

- Případy a kontroly se často liší v důležitých aspektech (věk, pohlaví, etnický původ, chování...)
- To může zkreslit studii
- Jedním ze způsobů, jak eliminovat takové rozdíly, je v těchto faktorech kontroly s případy sladit
- Může být využito více kontrol na jeden případ

# Example: matching in the study of hip fracture

Risk of hip fracture depends on age and sex; men and older people are more likely to suffer; these factors have to be controlled

Matching cases and controls on age and sex will eliminate the confounding by these factors

For each case [male; age 74] recruit one or more controls [male; age 74]

For each case [female; age 81] recruit one or more controls [female; age 81] etc



# Další způsoby jak snížit zkreslení

- Párování může být nepraktické (pokud existuje mnoho vrstev, je obtížné najít kontroly)
- Úprava v analýze
  - stratifikovaná analýza (např. v rámci pijáků a nepijáků)
  - multi-variable analysis („adjustované“ poměry šancí)

# „Vnořená“ studie případů a kontrol

- **Nested case-control study**
- Použití existující kohortové studie
- Případy: subjekty, u kterých se rozvinula nemoc
- Kontroly: náhodný vzorek subjektů, u kterých se nemoc nerozvinula
- Odůvodnění: snížit náklady na laboratorní měření
- Výhoda: žádné zkreslení reportu či měření

# Shrnutí studií případů a kontrol

- Případy vs. kontroly (aktuální stav)
- Žádný follow-up, žádné dlouhodobé sledování
- Vhodné pro vzácné výstupy (outcomes)
- Dotaz na expozici v minulosti
- Žádná incidence nebo prevalence
- Není třeba čekat na případy -> rychlé
- Temporalita může být problematická
- Dobré pro expozice stabilní v čase