

Repetitorium: Obecná epidemiologie

Autor: doc. RNDr. Marek Petráš, Ph.D.

Recenzoval/a: doc. MUDr. Daniela Janovská, CSc.; MUDr. Eliška Selinger

Předěšlé vydání: není

Aktuální vydání: 1. (srpen 2024)

Obsah

1.	ÚVOD.....	2
1.1.	DEFINICE EPIDEMIOLOGIE	2
1.2.	DETERMINANTY (FAKTORY, PREDIKTORY).....	2
2.	METODOLOGIE V EPIDEMIOLOGII.....	3
2.1.	DESKRIPTIVNÍ STUDIE.....	3
2.2.	ANALYTICKÉ STUDIE	4
2.3.	KLINICKÉ STUDIE (INTERVENČNÍ NEBO LI EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE)	5
2.4.	ZKRESLENÍ VE STUDIÍCH	8
3.	UKAZATELE.....	9
3.1.	UKAZATELE FREKVENCE, DESKRIPTIVNÍ METODY.....	9
3.2.	UKAZATELE ASOCIACE, ANALYTICKÉ METODY.....	11
3.3.	HODNOCENÍ ASOCIACE PŘÍČINY A NÁSLEDKU	12
4.	SKRÍNING A VALIDITA TESTŮ	14
4.1.	VALIDITA TESTU	14
	LITERÁRNÍ ZDROJE.....	16

1. Úvod

Epidemiologie pochází ze 3 řeckých slov: Epi = nad nebo mezi; Demos = lid; Logos = slovo nebo studium. Spojením všech tří slov = epidemiologie – studium toho, co lidi postihuje.

5 základních otázek v epidemiologii

(5W: What – Who – When – Where- Why; převzato ze žurnalistiky):

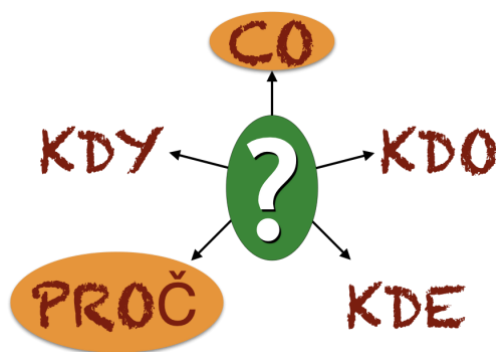
CO = co stalo, jaká zdravotní událost

KDO = komu se zdravotní událost přihodila

KDY = kdy došlo ke zdravotní události

KDE = kde se zdravotní událost vyskytla

PROČ = proč se zdravotní událost přihodila (klíčová otázka: Hledání příčiny události napomáhá tato otázka PROČ)



1.1. Definice epidemiologie

Epidemiologie je studium distribuce a determinant stavu nebo událostí ve vztahu ke zdraví specifických populací a poznatky aplikuje ke zvládnutí zdravotních problémů.

- a. Distribuce = frekvence a vzorce
 - Frekvence = počet zdravotních událostí, počet případů daného onemocnění v populaci
 - Vzorce = výskyt zdravotní události ve specifické populaci (podle věku, pohlaví, souběžných onemocnění apod.), čase a místě; napomáhají si lépe uvědomit kdo, kde a kdy je častěji postižen zdravotní událostí.
- b. Determinanty = příčiny neboli faktory, někdy také prediktory, které ovlivňují výskyt zdravotní události (žádná zdravotní událost se totiž nevyskytuje náhodně, vždy je podmíněna akumulací determinant.)
- c. Aplikace = komunikace s širokou a odbornou veřejností specificky vedená tak, aby se snížil nebo dokonce eliminoval výskyt zdravotní události

1.2. Determinanty (faktory, prediktory)

Jaké faktory zkoumat závisí na charakteru a cílech studie; zkoumají se jen ty faktory, které by mohly ovlivnit výskyt zdravotní události; 3 oblasti, ze kterých se determinanty vybírají:

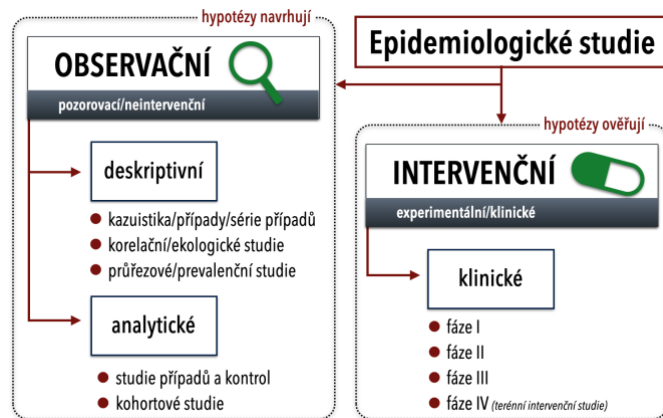
- a. Člověk – klíčové faktory jsou pohlaví a věk; dalším významným faktorem je chování, speciálně kouření (dnes užívání nikotinových produktů, tj. nemusí to být jen výhradně kouření cigaret), případně dieta, sportovní aktivity, apod; ostatní lidské faktory: etnikum či rasa, zdravotní stav (komorbidity), vzdělání, rodinný stav, socioekonomické faktory nebo pracovní faktory
- b. Místo – trvalý nebo přechodný pobyt (velikost obce), pobyt v přírodě, klimatické pásmo, komunitní a pracovní prostředí, voda (vodní plocha)
- c. Čas – rozhodující faktor (příčina musí vždy předcházet následek), dlouhodobá nebo opakovaná expozice, sezónnost události, historie (výskyt události v minulosti a současnosti)

2. Metodologie v epidemiologii

Metodologie je založena na studiích, jejichž cílem je hledání nejen distribuce zdravotní události, ale také určení její příčiny nebo faktorů, které její výskyt zvyšují nebo snižují. Výsledkem je identifikovat rizikové faktory a určit jejich roli a dále navrhnout a ověřit preventivní opatření, které by snížilo riziko výskytu takového onemocnění. Epidemiologické studie pracují s hypotézami, které buď navrhuji nebo naopak potvrzují.

Observační (neboli pozorovací, neintervennční) studie = studie, ve kterých se intervence (expozice) neplánuje (cíleně neprovádí), ale pouze se pozoruje její náhodné působení ve studijní (studované) populaci. Obecně platí, že tyto studie hypotézy navrhuji.

Klinické (intervennční, experimentální) studie = studie, ve kterých se intervence plánuje a provádí, proto musí být vedeny tak, aby účastníci ve studii zdravotně nepoškodili. Obecně platí, že tyto studie se provádí za účelem ověření hypotéz.



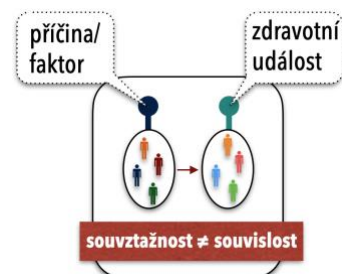
2.1. Deskriptivní studie

a) Studie případů, nebo série případů (kazuistiky)

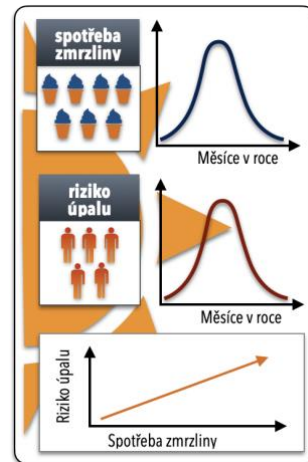
- Charakteristika – nejmenší studie vedené u jedince nebo u několika málo jedinců; studie není plánována, ale vyplývá z náhodné zdravotní události: neobvyklá diagnóza, neobvyklá nežádoucí příhoda, neobvyklá příčina
- Výsledek – popis zdravotní události, zahrnující obvykle osobní, rodinnou a případně specifickou anamnézu (pracovní, cestovatelskou apod.), popis vyšetření, diagnostiky, opatření (léčba), výsledek opatření atd.
- Hypotézy – výhradně navrhuji; stávají se podkladem pro vedení jiných epidemiologických studií
- Zdroj dat – náhodné případy ze záznamu pacientů v registrech ambulance nebo nemocnice
- Omezení:
 - Absence analytických a deskriptivních metod
 - Absence kontrolní skupiny
 - Absence odhalení asociace – vztahu mezi příčinou a následkem
- Význam – publikace kazuistik, princip hlášení případů do registrů nežádoucích příhod (farmakovigilance), chorob (surveillance) apod.
- Náročnost – nízká (jak časová, tak finanční, včetně malého studijního týmu)

b) Korelační (ekologická) studie

- Charakteristika – tento typ studie hodnotí zdravotní události a příčiny na dvou různých populacích, tj. na jedné populaci hodnotí následek a na jiné populaci možnou příčinu ve stejném čase nebo hodnotí zdravotní událost a příčinu na stejné populaci, ale ve dvou odlišných časech (obdobích)
- Výsledek – určení korelace = souvztáhnosti mezi zdravotní událostí a možnou příčinou, která nemusí být totožná s asociací mezi událostí a příčinou



- Hypotézy – výhradně navrhuji; dobrý podklad pro vedení jiných epidemiologických studií
- Zdroj dat – registry, databáze chorob, národní ročenky, demografické ročenky apod.
- Omezení – korelace zdravotní události a možné příčiny není vedena na jedincích, ale na souborech jedinců, což vede ke stanovení souvztažnosti, která nemusí být shodná s asociací;
 - Absence kontrolní skupiny
 - Absence asociace – nahrazena korelací (= souvztažnost)
- Význam – publikace korelačních studií omezena; rychlá inspirace k vedení epidemiologických studií s průkaznou asociací
- Náročnost – nízká (jak časová, tak finanční, včetně malého studijního týmu); limitací může být přístup do zdrojových databází



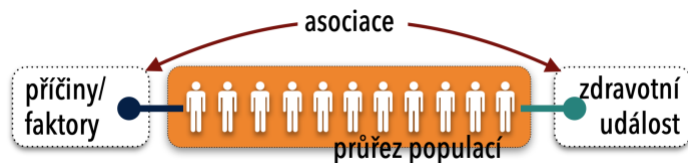
Poznámka – výklad korelace: Korelační studie vychází z modelu korelací. Korelace hodnotíme pomocí tzv. korelačního koeficientu, který stanovíme odpovídající metodou. Pokud data vykazují normální rozdělení, pak se použije Pearsonův korelační koeficient a v opačném případě Spearmanův korelační koeficient.

Bez ohledu na výpočet bývá korelační koeficient jako r , jehož hodnota se pohybuje v intervalu -1 až $+1$. Je-li hodnota $r=0$, pak říkáme, že korelace mezi zkoumanými jevy nebyla dosažena. Je-li však $r=-1$, pak byla zjištěna negativní korelace, tj. s rostoucí hodnotou jednoho jevu hodnoty druhého jevu klesají. Je-li $r=+1$, pak to znamená, že s rostoucí hodnotou jednoho jevu rostou i hodnoty druhého jevu = pozitivní korelace.

V praxi se dále můžete setkat s koeficientem determinace, což je kvadrát korelačního koeficientu a jeho hodnoty se tím pádem pohybují v rozmezí od 0 do 1. Tento koeficient se někdy označuje také jako koeficient přilnavosti.

c) Průřezové (prevalenční studie)

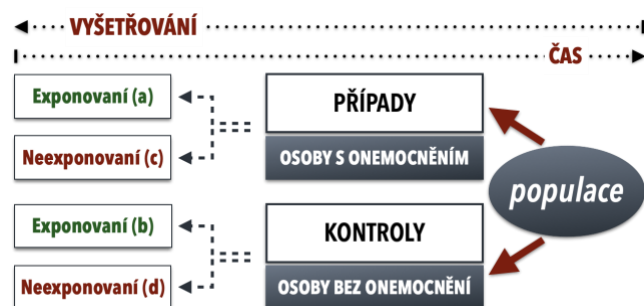
- Charakteristika – jediná deskriptivní studie, která je schopna identifikovat možný vztah (asociaci) mezi zdravotní událostí a možnou příčinou; studie je vedena u jedinců a u každého z nich se zkoumá zdravotní událost a příčina (faktory); typickým znakem pro tento typ studie je zkoumání v jednom časovém bodě
- Výsledek – určení asociace s použitím analytických metod; kontrolní skupina bývá simulována (např. muži se stanou kontrolní skupinou pro skupinu žen)
- Hypotézy – zpravidla navrhuji
- Zdroj dat – vlastní sběr údajů např. formou dotazníku, záznamů z laboratorního měření
- Omezení – průřezové studie zaznamenávají data vztažená výhradně k jednomu časovému okamžiku, proto neumožňují hodnotit vývoj v čase;
 - Riziko informačního zkreslení (riziko nepřesných a zavádějících výpovědí účastníků studie)
- Význam – publikace studie; stanovení frekvence a vzorců výskytu v populaci
- Náročnost – průměrná (časová, finanční, velikost studijního týmu)



2.2. Analytické studie

d) Studie případů a kontrol

- Charakteristika – studie založená na porovnání expozice u nemocných (případy) a „zdravých“ jedinců (tj. kontrola – jedinci bez daného sledovaného onemocnění, kterým se vymezují případy); vychází z předem známých případů (specifické onemocnění = zdravotní následek) a musí určit jedince bez sledovaného onemocnění tak, aby byly jedincům ve

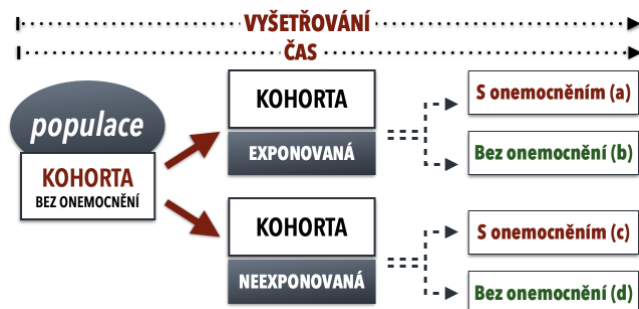


skupině případů podobné – vyrovnávání kontrol k případům v poměru 1:1 až 1:5; podmínkou je shody obou skupin v pohlaví, věku a dalších parametrech rozhodujících pro konkrétní studii

- Výsledek – určení asociace s použitím analytických metod; studie zahrnuje kontrolní skupinu
- Hypotézy – zpravidla navrhuji
- Zdroj dat – vlastní sběr údajů např. formou dotazníku, záznamů z laboratorního měření; obvykle se jedná o retrospektivní sběr dat
- Omezení – studie případů a kontrol zaznamenávají data vztažená výhradně k jednomu časovému okamžiku, proto nehodnotí vývoj zdravotní události v čase;
 - Riziko informačního zkreslení (výpovědi účastníků toho, co si pamatují)
 - Riziko výběrového zkreslení (určení kontrolní skupiny)
- Význam – publikace studie, studie vzácných onemocnění
- Náročnost – průměrná (časová, finanční, velikost studijního týmu)

e) Kohortová studie

- Charakteristika – studie založena na sledování specifické skupiny – označené jako kohorta (= skupina se specifickým znakem, jako je věk, národ, etnikum, pracovní zařazení apod.); na konci sledování se kohorta rozdělí podle expozice (příčiny, faktoru) na exponovanou a neexponovanou a dále se vyšetřuje, kolik jedinců v každé z těchto kohort onemocnělo nebo zůstalo bez sledovaného onemocnění; zaznamenávají události v časovém intervalu (měsíce, roky)
- Výsledek – určení asociace s použitím analytických metod; kontrolní skupina je kohorta neexponovaná
- Hypotézy – zpravidla navrhuji (někdy se prospektivní kohortové studie konstruují za účelem ověření hypotéz)
- Zdroj dat – vlastní sběr údajů např. formou dotazníku, záznamů z laboratorního měření; tyto studie mohou data sbírat prospektivně (zahájení studie – zaznamenávání studijních dat, která se odehrávají v čase sběru – ukončení studie) nebo retrospektivně (data ze databází nebo registrů sesbíraná v minulosti)
- Omezení – rizika informačního a výběrového zkreslení jsou z observačních studií nejnižší; vyšší riziko obou zkreslení je u retrospektivních studií oproti prospektivním studiím
- Význam – publikace studie; studie vzácných expozic/intervencí
- Náročnost – vysoká u prospektivních studií, nízká až průměrná u retrospektivních studií (časová, finanční, velikost studijního týmu)



2.3. Klinické studie (intervenční neboli experimentální studie)

- Charakteristika – studie, které intervenci plánují a organizují; provádějí se vždy jako prospektivní studie; expozice nebo faktor v observačních studiích je v klinických studiích intervence = léčba, očkování, zákrok apod.; následek v observačních studiích je v klinických studiích změna zdravotního stavu (uzdravení, zlepšení zdravotního stavu, doba přežití apod.); vždy studie hodnotí bezpečnost intervence
- Výsledek – určení asociace intervence a změny zdravotního stavu s použitím analytických a statistických metod; kontrolní skupina je skupina bez testované intervence
- Hypotéza – hypotézy ověřují a navrhuji (předregistrační studie fáze 3 hypotézy vždy ověřují)
- Zdroj dat – vlastní sběr údajů podle přesně předem stanovených postupů (záznamové listy pacienta, laboratorní nálezy, deník pacienta apod.) např. formou dotazníku, záznamů z laboratorního měření; tyto studie vždy sbírají data prospektivně (zahájení studie – zaznamenávání studijních dat, která se odehrávají v čase sběru – ukončení studie)
- Omezení – nízké riziko informačního a výběrového zkreslení jsou nejnižší

- Význam – registrace intervence (léčivý přípravek, vakcína, zákrok apod.), publikace studie
- Náročnost – extrémně vysoká (časová, finanční, velikost studijního týmu)

Specifické pro klinické studie

- Veličiny v klinické studii:
 - Účinnostní (zlepšení zdravotního stavu – subjektivně a/nebo objektivně, délka doby přežití)
 - Bezpečnostní (frekvence nežádoucích příhod bez ohledu na kauzalitu, vitální parametry – tělesná teplota, tepová a dechová frekvence, krevní tlak, laboratorní parametry, závažné nežádoucí příhody, včetně úmrtí, subjektivní hodnocení pacientem – tolerabilita/snášenlivost intervence)
 - Exploratorní (nepovinná veličina pro výzkumné účely, nové veličiny/parametry, hodnocení vztahu k dosavadním poznatkům)

- Metody minimalizace zkreslení specifické pro klinické studie:

- Randomizace – náhodné rozřazení: proces náhodného přiřazování léčiva (intervence) pacientům v posloupnosti jejich zařazování; přiřazování se provádí podle předem sestavené randomizační tabulky; tento postup eliminuje nebo minimalizuje výběrové zkreslení

- Zaslepení – blinding: proces, ve kterém účastníci studie neví, jaká intervence byla subjektu provedena; rozlišujeme jednoduché (single), dvojité (double) a trojitě (triple) zaslepení (blinding); tento postup zabrání riziku informačního zkreslení (každý účastník vypovídá nezájatě, neboť neví, jakou intervenci obdržel)

Kdo je léčen neví	Zaslepení		
	jednoduché	dvojitě	trojitě
Pacient	jeden z nich	ano	ano
Lékař		ano	ano
Statistik	ne	ne	ano
Laborant	Zaslepení vždy		

- Placebo – je slepou intervencí:

- optimálně je stejného složení jako testovaná intervence bez účinné látky a musí splňovat podmínky nerozlišitelnosti: stejná léková forma (stejně balení), stejný vzhled (barva, konzistence), stejná chuť a vůně
- alternativně neúčinný přípravek stejné barvy, vzhledu, vůně, chuti...

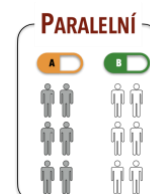
- Kombinace randomizace a zaslepení – vede k nejkvalitnějším výsledkům klinické studie; otevřená studie je bez randomizace a zaslepení; je-li studie zaslepená, musí být vždy randomizovaná



- Stanovení velikosti vzorku – jaký počet pacientů je třeba zařadit do studie, aby výsledek byl statisticky průkazný; velikost vzorku se stanovuje na základě dosavadních poznatků podobných nebo stejných intervencí, které se v klinické studii mají hodnotit – to někdy může scházet; pro získání potřebného počtu pacientů se použijí statistické modely a využijí se předpokládané výsledky navržené z dosavadních poznatků.

- Design klinické studie:

- Paralelní – přiřazování intervence A a B ve stejném čase jedné a druhé skupině pacientů; výsledkem je porovnání změny zdravotního stavu ve skupině s intervencí A a s intervencí B (tj. nepárových dat); nejčastější uspořádání klinických studií



- Sériový – intervence A se přiřadí všem pacientům a po jejím ukončení se stejným pacientům aplikuje intervence B; výsledkem je porovnání změny zdravotního stavu na stejné skupině jak po intervenci A tak po intervenci B (tj. párová data); velkým omezením je působení obou intervencí v různém čase a efekt druhé intervence ovlivněný efektem první intervence – riziko interakce intervencí; okrajové používání, vhodné pro specifické studie sledující např. interakce intervencí
- Překřížený – uspořádání využívající principy jak paralelního, tak sériového designu; obě intervence A a B se přiřadí dvě skupinám pacientů podle modelu paralelního uspořádání a po jejich ukončení se obě intervence v obou skupinách prohodí – tj. překříží se; porovnání obou intervencí lze hodnotit jak z nepárových, tak z párových dat a lze dokonce hodnotit případnou interakci intervencí; i přes řadu výhod bývá tento design používán jen okrajově
- Faktoriální – uspořádání ve čtyřpolní tabulce; vychází z principu paralelního designu a přidává se např. slepá intervence X (placebo); toto uspořádání má jednu významnou výhodu – umožňuje ve výsledku vyhodnotit více pacientů s alespoň jednou intervencí A nebo B (paralelní uspořádání 3 skupin A:B:X = 13:13:13, podobně stejný počet pacientů se ve faktoriálním uspořádání rozvrství AX:BX:AB:XX = 10:10:10:10, což znamená, že 20 pacientů užívalo alespoň jednu intervenci A a 20 alespoň jednu intervenci B – při stejném počtu pacientů se získá více informací); tento design své uplatnění nachází v klinických studiích pro vzácné onemocnění
- Sekvenční – uspořádání totožné s paralelním; liší se jen tím, že se postupně zařazuje menší počet pacientů (jeden cyklus) a další pacienti se zařadí až po vyhodnocení dílčích výsledků z předešlé skupiny; tento postup se několikrát opakuje až do získání statistické průkaznosti nebo je-li naplněn předem stanovený počet cyklů; toto uspořádání je využíváno tehdy, není-li možné stanovit předem potřebný počet pacientů, na kterém je možné dosáhnout statistické průkaznosti



- Fáze klinických studií – jsou prováděny tak, aby se zabránilo ublížení pacientům vstupujících do klinického hodnocení:
 - Fáze I – je první klinická studie prováděna u člověka; protože je třeba postupovat opatrně, do této fáze se zařadí jen několik málo pacientů nebo zdravých dobrovolníků (jednotky až několik málo desítek); fáze I se navrhuje pro ověření velikosti dávky intervence, farmakodynamiku a farmakokinetiku distribuce intervence v těle pacienta apod.; vždy se hodnotí bezpečnost nové intervence; tyto studie bývají otevřené (bez randomizace a/nebo zaslepení), aby bylo možné rychle zasáhnout, pokud by intervence vedla k četným a závažným reakcím
 - Fáze II – může následovat po úspěšném dokončení fáze I; do studií této fáze se zařazuje větší počet pacientů než do fáze I a zpravidla se jejich počet pohybuje v desítkách až stovkách; tyto studie jsou vedeny k získání dalších poznatků ohledně účinnosti testované intervence, schématu podávání intervence a hodnotí její bezpečnost na větším souboru pacientů; v této fázi mohou být studie již randomizovány a/nebo zaslepeny
 - Fáze III – byla-li předešlá fáze úspěšná, lze pokračovat ve fázi III; studie této fáze bývají vedeny jako před-registrační, a proto musí ověřit účinnost testované intervence se statistickou průkazností; obvykle vyžadují vysoký počet pacientů (stovky až tisíce, někdy překračující desetitisíce); jsou vedeny jako randomizované a zaslepené; znovu ověřují bezpečnost intervence a všechny sesbírané poznatky se aplikují v příbalové informaci nebo souhrnu vlastností přípravku (SPC)
 - Fáze IV – je-li intervence zaregistrována, pak mohou být vedeny studie fáze IV, někdy jako peregistrační nebo terénní studie; jsou vedeny na populaci pacientů a zpřesňují dosavadní poznatky ohledně bezpečnosti a kontraindikací a specifických skupin pacientů

Souhrn studií		Studie					
		Kazuistika (studie případů)	Korelační (Ekologická)	Průřezová (Prevalenční)	Případů a kontrol	Kohortová	Klinická
Výsledek (asociace)		-	-	+	++	+++	++++
Čas	Retrospektivní	-	+	+	+	+	-
	Prospektivní	aktuální	-	-	(+)	+	+
Ukazatele	Frekvence	-	-	Prevalence	Prevalence	Incidence	Prevalence/Incidence
	Asociace	-	-	RR (OR)	OR	všechny ukazatele	všechny ukazatele
Zkoumání	Vzácný následek	-	+	-	+++	-	+
	Vzácná příčina/expozice	-	+	-	-	+++	+++
Zkreslení	Výběrové	-	?	průměrné	vysoké	nízké	není
	Informační	-	?	vysoké	vysoké	nízké	nízké
Zavádějící faktory		-	vysoké	průměrné	průměrné	průměrné	nízké
Náklady a čas		nízké	nízké	průměrné	průměrné	vysoké	extrémně vysoké

OR ... poměr šancí, RR ... relativní riziko, ? ... neznámé (nelze určit)

2.4. Zkreslení ve studiích

Zkreslení (systematická chyba, bias) – systematická chyba ve sběru, analýze a interpretaci dat, která vede ke zkreslení výsledku.

Typy zkreslení:

- **Výběrové zkreslení** (selection bias) – zkreslení, ke kterému dochází, pokud se charakteristiky osob zahrnutých do výběru systematicky liší od charakteristik cílové populace; vysoké riziko při výběru kontrolní skupiny ve studii případů a kontrol
Příklad: Do studie, která zkoumá účinky nového léku na cholesterol, jsou zařazeni výhradně mladí a relativně zdraví dobrovolníci, což může zkreslit výsledky, protože starší a nemocní (obvykle s vyšší hladinou cholesterolu) mohou na léčbu odpovídat odlišně.
- **Informační zkreslení** (information bias) – nepřesný sběr dat v důsledku jejich získávání:
 - o Observer a Interviewer bias – nejisté hodnocení příčiny/expozice a následku (záměrné nebo nezáměrné přiřazování následku k dané diagnóze, zaujaté dotazování se účastníka apod.)
Příklad: Pokud lékař ví, kdo dostal nový lék a kdo placebo, může nevědomky hodnotit účinnost léku zaujatě (vyšetřovat pacienty jinak důkladně).
 - o Recall bias – nejistá výpověď účastníka (nepamatuje si, záměrně nebo nezáměrně chybně odpovídá)
Příklad: Pokud účastníci studie nejsou schopni přesně si vzpomenout, kolik cigaret vykouřili za poslední rok, může to ovlivnit výsledky studie o kouření a zdravotních rizicích.
- **Publikační zkreslení** (publication bias) – zkreslení informací vycházející z tendence autorů publikovat pouze pozitivní výsledky a výsledky považované za nové objevy.

Minimalizace rizik zkreslení:

- **Observační studie:**
 - o Obecně – potřeba oslovit do studie jedince, kteří by jinak nebyli ochotni odpovídat na dotazy (např. zjednodušení dotazníku, krátký strukturovaný rozhovor apod.); vést strukturovaný rozhovor; aplikovat validovaný nebo mezinárodní dotazník
 - o Specificky – ve studii případů a kontrol přesně vymezit vyrovnávací klíčové parametry (faktory) pro obě skupiny; v observačních studiích připustit možnost neznalosti odpovědi (důvod absence pamatování si dotazované informace)
 - o Provádět analýzy senzitivity a vyhodnocovat konzistenci výsledků

- Klinické studie:
 - o Randomizace – snižuje až eliminuje rizika výběrového zkreslení
 - o Zaslepení – eliminuje rizika informačního zkreslení
- Publikáčn^í zkreslení – aplikace kvalitativní a kvantitativní syntézy publikovaných studií v impaktovaných časopisech a neimpaktovaných časopisech, včetně posterů, prezentací apod.

3. Ukazatele

3.1. Ukazatele frekvence, deskriptivní metody

Deskriptivní metody – střed souboru dat

Základní metody jsou:

- Aritmetický průměr = součet všech hodnot sledované veličiny vztažený k počtu hodnot
- Medián = hodnota veličiny ležící uprostřed všech hodnot sledované veličiny; rozděluje soubor na dvě poloviny
- Modus = nejčastější hodnota v souboru dat

Ukazatele frekvence = vyjadřují četnost výskytu zdravotní události ve sledované populaci

- Extenzivní ukazatele frekvence = procentuální výskyt zdravotní události k danému okamžiku
- Intenzivní ukazatele frekvence = výskyt zdravotní události za časové období vyjádřený k osoba-čas

$\text{Ukazatel frekvence} = \frac{x}{y} \times k$			
Extenzivní ukazatel		Intenzivní ukazatel	
k = 100 %		k = 100 000 osoba-rok (1 000 osoba-dní apod.)	
Okamžiková prevalence		Intervalová prevalence	
x	Počet všech onemocnění (případů) k danému okamžiku	x	Počet všech onemocnění (případů) ve sledovaném období
y	Celá sledovaná populace (včetně nemocných)	y	Celá sledovaná populace (včetně nemocných)
Attack rate (Riziko, Vzplanutí)		Incidenční míra (Incidence, Nemocnost, Morbidita)	
x	Počet pouze nových onemocnění (případů) k danému okamžiku	x	Počet pouze nových onemocnění (případů) za celé období sledování
y	Sledovaná populace v riziku (= bez onemocnění na počátku sledování)	y	Sledovaná populace v riziku (obvykle se vztahuje k populaci bez onemocnění na konci sledování; v národních populacích se nahrazuje středním stavem obyvatelstva, tj. počtem obyvatelstva dle demografické ročenky)
Smrtnost (Letalita)		Úmrtnost (Mortalita) = incidence úmrtí*	
x	Počet zemřelých na dané onemocnění	x	Počet pouze nově zemřelých za celé období sledování
y	Počet nemocných na dané onemocnění	y	Sledovaná přeživší populace na konci sledování (v národních populacích se nahrazuje středním stavem obyvatelstva, tj. počtem obyvatelstva dle demografické ročenky)

*) Specifická úmrtnost (mortalita):

- Kojenecká úmrtnost: úmrtí do 1 roku života
- Novorozenecká: úmrtí do 28. dne života
 - časná: úmrtí do 6. dne života
 - pozdní: úmrtí mezi 7. až 28. dnem života
- Po novorozenecká: úmrtí mezi 29. až 364. dnem

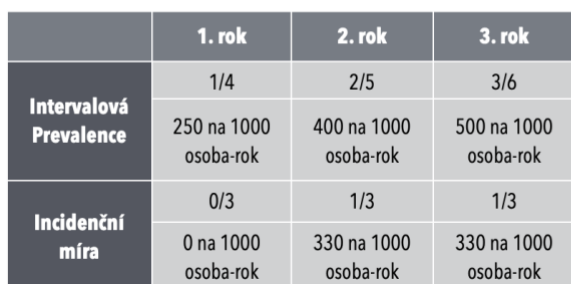
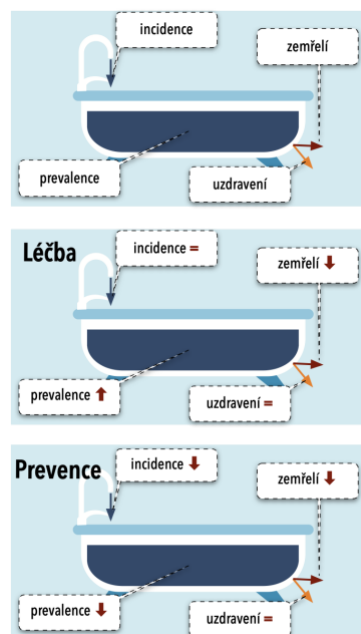


Diagram showing the duration of observation for six patients (A-F) over 4 weeks. The x-axis represents time in weeks (0 to 4). The y-axis lists patients A through F. A legend indicates that the orange line represents the duration of observation.

Patient	Start (Weeks)	End (Weeks)
A	0	4
B	1.5	4
C	0	2.5
D	0	1
E	2.5	4
F	3.5	4

Doba sledování	0-1	0-2	0-3	0-4
Okamžiková Prevalence	1/6	2/6	3/6	4/6
	16,7 %	33,3 %	50 %	66,7 %
Attack rate	0/5	1/5	2/5	3/5
	0 %	20 %	40 %	60 %

- Incidence a délka doby trvání onemocnění ovlivňují prevalenci.
- Prevalence je přímo úměrná incidenci a délce trvání.
- Paradoxně neúspěšná léčba (vede k úmrtí) snižuje prevalenci a úspěšná léčba (oddalující úmrtí) zvyšuje prevalenci.
- Je-li onemocnění dlouhodobé (měřeno v rocích, tj. např. HIV/AIDS, chronické nebo onkologické onemocnění) rozdíly mezi prevalencí a incidencí jsou velké.
- Je-li onemocnění krátkodobé (akutní), rozdíly mezi oběma ukazateli jsou minimální.
- Zásadní rozdíl mezi ukazateli incidence a prevalence závisí na délce doby sledování, ke které se oba vztahují.
- Prevence vždy snižuje incidenci, což vede ke snížení prevalence
- Grafické znázornění – prevalenční kotlík / epidemiologická vana (incidence = přitékající voda; prevalence = voda ve vaně; odtok vody z vany = uzdravení a zemřelí/mortalita)



3.2. Ukazatele asociace, analytické metody

Ukazatelé asociace = parametry kvantifikující míru vztahu mezi příčinou (faktorem) a následkem. Základní ukazatele asociace se získávají z čtyřpolní tabulky (2x2 tabulky nebo kontingenční tabulky).

Čtyřpolní / 2x2 tabulka (kontingenční tabulka)

Expozice (příčina/faktor)	Onemocnění (následek)		Součet (řádky)
	ANO	NE	
ANO	a	b	a+b
NE	c	d	c+d
Součet (sloupce)	a+c	b+d	a+b+c+d

a = počet nemocných exponovaných; b = počet ne nemocných exponovaných; c = počet nemocných bez expozice; počet ne nemocných bez expozice; Poznámka: uspořádání tabulky může být také opačné, tj. v řádcích se vynese onemocnění a do sloupců pak expozice.

Ukazatelé asociace:

a) Odvozené ze čtyřpolní tabulky

1. Relativní riziko (risk ratio) = kolikrát vyšší je riziko onemocnění po expozici než bez expozice.

$$\bullet \text{ Výpočet: } RR = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}} = \frac{a \times (c+d)}{c \times (a+b)}$$

• Uplatnění – v průřezových a kohortových studiích

2. Poměr šancí (odds ratio) = kolikrát vyšší je šance při expozici onemocnět než neonemocnět.

$$\bullet \text{ Výpočet: } OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a \times d}{b \times c} \text{ (někdy označované jako křížové pravidlo)}$$

• Uplatnění – vždy ve studiích případů a kontrol; lze ho aplikovat také v průřezových, kohortových nebo klinických studiích

b) Ostatní ukazatele

3. Poměr incidenčních měr (incidence rate ratio) = kolikrát vyšší je výskyt onemocnění po expozici než bez expozice za sledované období; ukazatel je podmíněn časem sledování, a tak výsledek asociace se oproti RR a OR přesňuje.

$$\bullet \text{ Výpočet: } IRR = \frac{IR_{exp}}{IR_{unexp}}; \text{ jednoduchý}$$

poměr incidencí (incidenčních měr, IR) exponovaných oproti neexponovaným jedincům

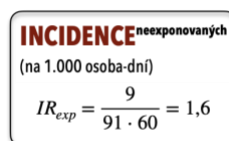
• Uplatnění – v kohortových nebo klinických studiích

• Příklad – viz obrázek: Ve skupině neexponovaných bylo 9 nemocných ze 100 sledovaných, tj. 9 %, zatímco ve skupině exponovaných bylo 21 nemocných ze 100 sledovaných, tj. 21 %. Pokud bychom aplikovali ukazatele asociace OR nebo RR, došli bychom k závěru, že častěji onemocněli exponovaní než neexponovaní. V tomto případě nebyla zahrnuta doba sledování. Protože sledování neexponovaných bylo 3x kratší než sledování exponovaných, tj. jen 60 dní oproti 180 dnům, je třeba zhodnotit, zda vyšší počet nemocných nemohl být způsoben právě delší dobou sledování. Na tuto otázku nám odpoví ukazatel – poměr incidencí/poměr incidenčních měr. Incidence onemocnění u neexponovaných dosáhla 1,6 případů na 1.000 osoba-dní a u exponovaných byla 1,5 případů na 1.000 osoba-dní. Jednoduchý poměr těchto incidencí (IRR) ukázal, že výskyt onemocnění byl jak u exponovaných, tak neexponovaných stejný, tj. bez statisticky významných rozdílů.



$$RR = 2,3 \text{ (95\% CI: 1,1-4,8)}$$

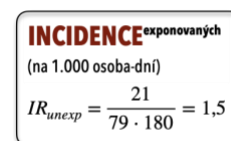
$$OR = 2,7 \text{ (95\% CI: 1,2-6,2)}$$



$$IRR = 0,9 \text{ (95\% CI: 0,4-2,2)}$$



Onemocnění - častěji u exponovaných než neexponovaných

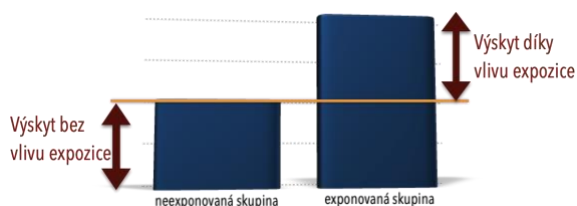


Onemocnění - shodný výskyt u exponovaných a neexponovaných

4. Atributivní riziko/Rozdíl rizik (attributive risk, risk difference) = o kolik vyšší byl výskyt u exponovaných oproti neexponovaným; vyjadřuje o kolik vzrostl počet nemocných nebo zemřelých, pokud se objevila v populaci expozice (např. pandemie COVID-19); jedná se o rozdílový ukazatel

- Výpočet:

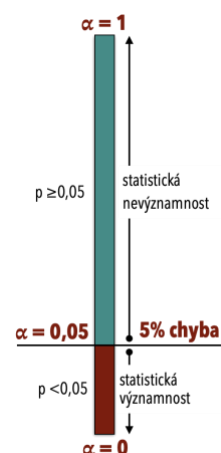
$$AR = Ar_{exp} - Ar_{unexp};$$
nejčastěji jako rozdíl attack rate exponovaných oproti neexponovaným jedincům
- Uplatnění – v observačních i klinických studiích



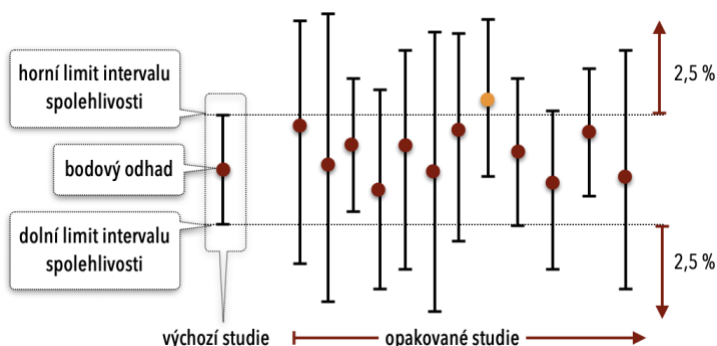
3.3. Hodnocení asociace příčiny a následku

- a) Ukazatele vyjádřené poměrem mohou vést k dělení nulou, které nevede k získání jeho výsledku. Proto se provádí pomocí Haldane-Anscombe korekce: ke každé hodnotě ve čtyřpolní tabulce se přičte buď 0,5 nebo 0,1. Tím se oboje nulové pole a poměrový ukazatel lze vypočítat.
- b) K prokázání asociace je třeba znát statistickou významnost ukazatele:

- p-hodnota – výsledek statistické metody a pomáhá určit, zda se zkoumané skupiny od sebe statisticky významně liší; k tomu je třeba nejprve stanovit tzv. hladinu významnosti α .
- Hladina významnosti α – se stanoví z přípustné chyby, která byla přijata jako úzus 5 % – tzn. připouštíme, že přesnost stanovení, měření může být zatížena 5% chybou, kterou považujeme za přípustnou pro přesný výsledek (někdy se ale můžeme setkat i s jinak stanovenou chybou jako např. 1 % nebo naopak 20 %); hladina významnosti se hodnotově vyjadřuje v intervalu 0 – 1, takže 5% chyba pak představuje hladinu významnosti 0,05.
- Statisticky významný výsledek – pokud vypočtená p-hodnota bude menší než hladina významnosti α ($p < \alpha$), pak příslušný ukazatel identifikoval vztah/asociaci mezi příčinou (expozicí, faktorem) a následkem (zdravotní událostí).



- Interval spolehlivosti (CI) – intervalový odhad, kde se budou objevovat bodové odhady, pokud studii my nebo někdo jiný znovu zopakuje; v analogii s hladinou významnosti se také tento interval určuje s přesností 95 %, protože byla obecně přijata 5% chyba výsledku, tzn. 95% interval spolehlivosti vyjadřuje oblast, ve které se budou nacházet budoucí bodové výsledky opakované studie, s 95% „přesností“ (ze 100 opakovaných studií bude celkem 5 výsledků ležet mimo původní interval spolehlivosti).



- Průkaz asociace:
 - Pomocí p-hodnoty porovnáním s hladinou významností (obvykle je-li $p < 0,05$, byla asociace prokázána)
 - Pomocí intervalu spolehlivosti: pokud obsahuje hodnotu středu, pak asociace nebyla prokázána; hodnota středu je pro poměrové ukazatele 1 a pro rozdílové ukazatele 0 (viz níže)

c) Interpretace asociace prokázané statistickou významností – faktory:

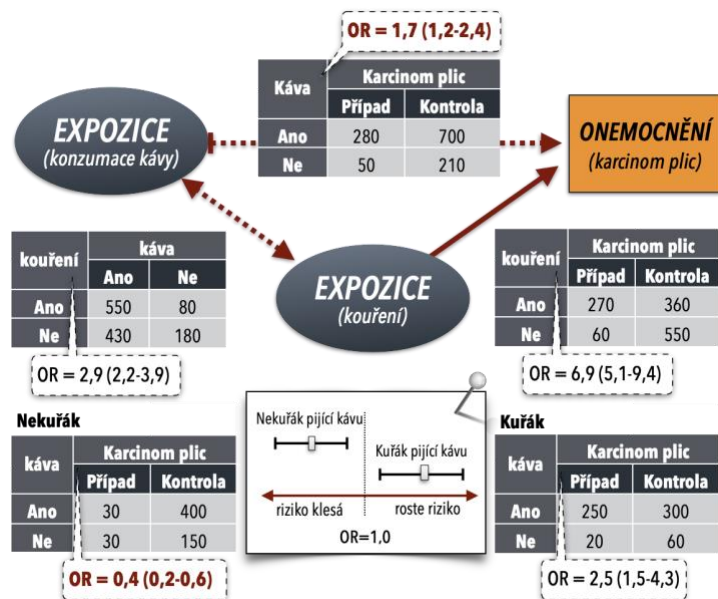
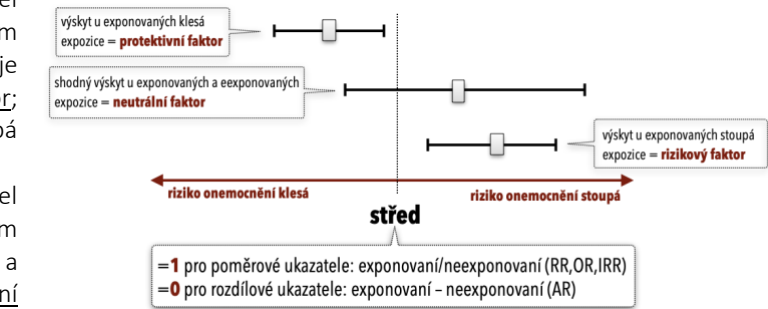
- Je-li poměrový ukazatel exponovaných k neexponovaným >1 , pak expozice je riziková a je hodnocena jako rizikový faktor; čím je hodnota vyšší, tím stoupá riziko onemocnění.

- Je-li poměrový ukazatel exponovaných k neexponovaným <1 , pak expozice je protektivní a je hodnocena jako protektivní faktor; čím je hodnota nižší, tím stoupá ochrana proti onemocnění.

- Je-li poměrový ukazatel exponovaných k neexponovaným ≈ 1 , pak expozice působí neutrálně a je hodnocena jako neutrální faktor.
- Zavádějící faktor (confounder) - zastírá skutečný vztah mezi rizikovým/protektivním faktorem a následkem (nemocí, úmrtím); chybně identifikuje asociaci s následkem.

Příklad – viz obrázek: Při zkoumání vztahu mezi konzumací kávy a výskytem karcinomu plic byla prokázána asociace, vyjádřená $OR = 1,7$ s 95% CI: 1,2–2,4. Stejně tak byla prokázána asociace mezi kouřením a výskytem karcinomu plic. Který z těchto faktorů byl rizikový? Oba nebo jen jeden? Navíc se ukázal vztah mezi kouřením a konzumací kávy, neboť kuřáci častěji konzumovali kávu.

Ke zjištění skutečné asociace bylo třeba zkoumat vztah mezi konzumací kávy a výskytem karcinomu plic u nekuřáků a kuřáků odděleně. Ukázalo se, že nekuřáci konzumující kávu měli mnohem nižší výskyt karcinomu plic než nekuřáci, kteří kávu nekonzumovali. Naopak u kuřáků byla původní asociace potvrzena. Z toho vyplývá, že kouření se stalo zavádějícím faktorem pro konzumaci kávy a vedlo k chybnému určení konzumace kávy jako rizikového faktoru pro výskyt karcinomu plic.



d) Zevšeobecnění a kauzalita – Hillova kritéria (Bradford Hill)

- Síla asociace – bude-li hodnota ukazatele asociace velmi vysoká nebo velmi nízká, pak bude vysoká pravděpodobnost, že by zkoumaný vztah mezi příčinou a následkem mohl existovat.
- Konzistence asociace – máme-li soubor, na kterém byla zjištěna příslušná asociace a vybereme-li si ze souboru jen jeho část, např. děti, dospělé nebo starší dospělé, muže či ženy a potvrdíme-li stejnou asociaci, pak je vysoce pravděpodobné, že nalezená asociace existuje.
- Specifická účinku – je dána tím co očekáváme; budeme-li např. pozorovat po očkování zvýšený výskyt lokálních nežádoucích účinků, které jsou očekávatelné, pak takováto specifická účinku bude prokazovat možnou asociaci v naší studii.
- Časová posloupnost příčiny a následku (temporalita) – je jednoznačným kritériem pro hodnocení studované asociace; pokud by se následek stal dříve, než došlo k příčině, pak jednoznačně nemá smysl hodnotit tento vztah, který neexistuje.
- Biologický gradient – budeme-li pozorovat vyšší výskyt onemocnění v případech, kdy byla dávka expozice vyšší, budeme si více jisti, že takový vztah mezi expozicí a následkem existuje.
- Biologická přijatelnost (plauzibilita) – zkoumaný či studovaný vztah mezi příčinou a následkem je vhodné zhodnotit také z hlediska dosavadních poznatků v biologii (např. budeme-li provádět očkování, pak zvýšená teplota v důsledku očkování je možná, neboť očkování stimuluje imunitní systém na základě vyvolání zánětlivých procesů, které i přes svoji regulaci mohou u některých jedinců skutečně vést až k pozorování zvýšené teploty a někdy i horečky).

- Koherence – je vlastně míra, do jaké je uvažována kauzální hypotéza kompatibilní s dosavadními teoriemi a poznatky.
- Experiment – volíme tehdy, pokud potřebujeme náš nalezený vztah skutečně potvrdit (takový experiment modelujeme například tak, že najdeme populaci, která není vystavena zkoumané příčině, expozici či faktoru a na ní si ověřujeme, zda zkoumaný následek existuje či nikoli; je-li zjištěn, pak je vysoce pravděpodobné, že původně nalezený vztah je oprávněný.
- Analogie – podobnost námi zjištěné asociace s dříve prokázanou asociací; jestliže obecně víme, že v období podzimu a zimy se zvyšuje riziko infekčních onemocnění, pak výskyt chřipky je v tomto období očekávatelný, neboť je analogický k výskytu respiračních infekčních onemocnění.

4. Skríníng a validita testů

Skríníng (prosévání) – metoda vyhledávání časných stádií (závažných) onemocnění nebo patologických stavů, které onemocnění předcházejí v době, kdy jedinec nemá žádné příznaky vyhledávaného onemocnění. Skríníng patří mezi sekundární prevenci.

Princip:

- Populační soubor podstoupí jednoduché klinické nebo laboratorní testování tak, aby se zmenšil na soubor pravděpodobně nemocných nebo predisponovaných rizikovým faktorem
- Soubor pravděpodobně pozitivních se dále testuje přesnými a spolehlivými metodami, aby se vybrali jen skutečně pozitivní jedinci vyžadující intervenci
- Cílem je snížit smrtelnost, snížit počty těžkých klinických stavů, snížit riziko rekurencí, zlepšit kvalitu života

Skríníngový test:

- Musí být jednoduchý a snadno proveditelný
- Není diagnostickým testem (diagnóza vyžaduje další specifická vyšetření)
- Nemusí být vždy přesný a spolehlivý (riziko, že nemocný nemusí být pozitivní nebo naopak pozitivní nemusí být nemocný)
- Příklady: dotazník zaměřený na rizikové faktory, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření (sérologie, cytologie, biochemie), radiologické vyšetření (mamografie, počítačová tomografie, ultrazvuk) apod.

Kritéria pro zavedení skríníngu (Wilson & Jungner kritéria):

- závažný zdravotní problém
- vysoká prevalence nemoci
- rozpoznatelné preklinické stadium (fáze onemocnění)
- existence a dostupnost přijatelné léčby
- existence vhodného testu
- přijatelnost testu pro veřejnost (etika a sociální důsledky)
- přijatelnost testu pro lékaře
- nízká cena (nákladovost)
- možnost soustavného užívání testu (interval skríníngu)

4.1. Validita testu

Validita testu – vyjadřuje jeho schopnost měřit skutečný stav; míra validity je stupeň shody výsledků testu s výsledky referenčního testu (někdy označovaného jako zlatý standard).

Přesnost – ovlivněna: samotným testem, jeho prováděním, zdravotním stavem testovaného, měřícím přístrojem, podmínkami měření

Čtyřpolní nebo 2x2 tabulka (kontingenční tabulka)

Výsledek skrínigového testu	Výsledek referenčního testu nebo standardní metody		Součet (řádky)
	Pozitivní: S onemocněním	Negativní: Bez onemocnění	
Pozitivní	a (skutečně pozitivní)	b (falešně pozitivní)	a+b
Negativní	c (falešně negativní)	d (skutečně negativní)	c+d
Součet (sloupce)	a+c	b+d	a+b+c+d

Výsledky zkoušeného testu získané ze čtyřpolní tabulky

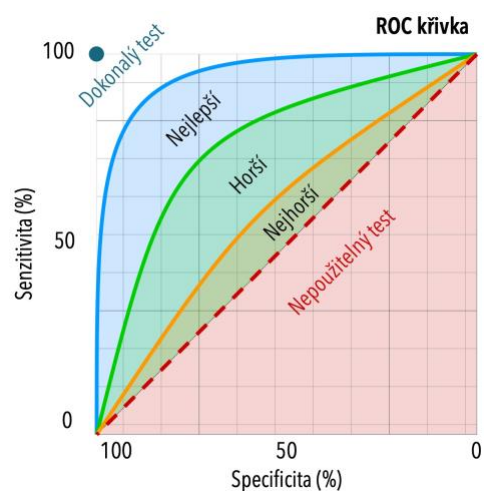
Parametr testu	Výpočet	Interpretace
Senzitivita (%)	$= \frac{a}{a + c} \times 100\%$	Pravděpodobnost, že jedinec s onemocněním bude testován s pozitivním výsledkem; míra skutečné positivity.
Specifická (%)	$= \frac{d}{b + d} \times 100\%$	Pravděpodobnost, že jedinec bez onemocnění bude testován s negativním výsledkem; míra skutečné negativity.
Prediktivní hodnota pozitivního testu (%)	$= \frac{a}{a + b} \times 100\%$	Pravděpodobnost, že jedinec s pozitivním výsledkem testu je skutečně s onemocněním.
Prediktivní hodnota negativního testu (%)	$= \frac{d}{c + d} \times 100\%$	Pravděpodobnost, že jedinec s negativním výsledkem testu je skutečně bez onemocnění.
Přesnost (%)	$= \frac{a + d}{a + b + c + d} \times 100\%$	Míra shody pozitivního a negativního výsledku skrínigového testu s proporcí jedinců s onemocněním a bez onemocnění; dokonalá shoda nastane při absenci falešně pozitivních (b=0) a falešně negativních (c=0).
Prevalence onemocnění (%)	$= \frac{a + c}{a + c + b + d} \times 100\%$	

Vhodnost skrínigového testu:

- Vysoká specifická a vysoká prediktivní hodnota negativního testu
- Prediktivní hodnota pozitivního testu je závislá na prevalenci onemocnění; je-li prevalence v populaci nízká, pak je v této populaci prediktivní hodnota nízká

Vztah mezi senzitivitou a specifitou testu:

- ROC křivka (Receiver Operating Characteristic) = grafické vyjádření umožňující posoudit vypovídací schopnost diagnostického testu v závislosti na jeho senzitivě a specifitě.
- Čím je vyšší senzitivita, tím je nižší specifická a naopak.
- Nejlepší test dosahuje největší plochy pod křivkou ROC; vysoká senzitivita a specifická.
- Je-li vysoká senzitivita a specifická, test se stává referenčním (dokonalý test; zlatý standard).



Literární zdroje

1. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T, World Health Organization. Basic epidemiology. Published online 2006. Accessed June 4, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/43541>
2. CDC. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition: An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. 3rd ed. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Office of Workforce and Career Development; 2012.
<https://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section8.html>
3. Göpfertová D. Epidemiologie: [průvodce epidemiologickou metodou]. Vyd. 1. Triton; 1999.
4. Silva I dos S, DosSantos Silva I. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Internat. Agency for Research on Cancer [u.a.]; 1999.
5. Zvárová J, Malý M, Bencko V. Statistické metody v epidemiologii. 1. vyd. Karolinum; 2003.