

Obecná metodologie klinického výzkumu a praxe

MUDr. Igor Kubálek, MSc.

Obecná metodologie klinického výzkumu a praxe.

Tato publikace byla umožněna díky pochopení a sponzorství firem:

MERTRADE

MERTRADE s. s. o., Tř. Spojenců 22, 771 11 Olomouc,
tel. 068 5225143, fax 068 5223347

Kapitola 1: strana 3

Úvod. strana 3

Kapitola 2: strana 5

Historické poznámky. strana 5

Kapitola 3: strana 10

Stručná metodologie
fundamentálního
výzkumu. strana 10

3.1. Metody
experimentální. strana 11

3.2. Metoda observační. ... strana 12

Kapitola 4.: strana 15

Stručná metodologie
aplikovaného výzkumu.
..... strana 15

4.1. Stručná metodologie
klinického výzkumu. strana 15

4.2. Stručná metodologie .. strana 16
populačního výzkumu.

Kapitola 5.: strana 17

Epidemiologická metoda ve
výzkumu. strana 17

5.1. Základní
terminologie. strana 18

5.2. Typy epidemiologických studií.	strana 30
5.3. Míry rizika.	strana 34
5.4. Poznámky ke „speciálním“ epidemiologiím.	strana 40
Kapitola 6.	strana 52
Klinická epidemiologie.	strana 52
6.1. Studie etiologické, prognostické, diagnostické a studie míry.	strana 53
6.2. Paradigma - randomizovaná klinická studie.	strana 55
6.3. Terminologie klinické epidemiologie	strana 62
6.4. Fáze klinických studií.	strana 70
6.5. Analýza klinických studií.	strana 81
6.6. Optimalizace léčby.	strana 88
Kapitola 7:	strana 96
Závěr.	strana 96
Literatura:	strana 97

Epidemiologická metoda a způsob její aplikace

Recenzovali:

Doc. MUDr. H. Podstatová, DrSc.

MUDr. L. Štika, CSc.

Prof. RNDr. S. Komenda, DrSc.

*" Prává kultura je v myšlení, V MYŠLENÍ, "
opakoval a poklepal si na hlavu, " v myšlení! "
" Ta je v srdci, " namítla, " a v tom, jak se chováš, a
chováš se podle toho, kdo jsi. "
Flannery O' CONNOROVÁ.*

Věnováno Hansi A. Valkenburgovi, Janně G. Koppe, Karlu
Číhalovi a dalším výtečným lidem v medicíně, kteří mne naučili
soucítit a přemýšlet.

*Kapitola 1:***Úvod.**

Epidemiologie je věda (logia) zkoumající hromadný (epi) výskyt čehokoli, především však chorob, mezi lidmi (demos = lid). Klinická epidemiologie je pak část epidemiologie vztahující se k pacientovi, z řeckého klinos = postel. Pro klinickou epidemiologii může tedy být předmětem i jednotlivec. Mezi některými současnými vědci se hovoří jako o vědě výskytu, tzv. occurology, což je zjevná narážka na fenomenologickou a observační podstatu epidemiologie a snahy definovat všechny vědy jako obory lidské činnosti, jež jsou vymezeny cílem a metodou. Bohužel ani jedno není atributem všech věd. Veškerá lidská činnost je definována mírou své užítkovosti a vědy jsou definovány užitečností a spotřebou objevů.

Epidemiologie je jediná bio-medicínská věda zabývající se přímo a pouze výskytem choroby, zatímco ostatní biologické vědy se zabývají jednotlivými aspekty nemoci, respektive zdraví. Epidemiologie se pak zevrubně zabývá celkovým jevem (fenomémem) nemoci a podmínkami, za nichž se nemoc vyskytuje, tzv. rizikovými faktory. Epidemiologie je definována takto obsahově a používá k tomu metod, jež jsou krátce a jistě ne vyčerpávajícím způsobem popsány v této publikaci. Stejně jako kterákoli jiná věda je vědou užitečnou multidisciplinárně a klinická epidemiologie, podobně jako jiné nadstavbové obory - i když zatím takto v postgraduální přípravě v České Republice nezohledněná, kupříkladu klinická farmakologie, klinická imunologie, klinická toxikologie, apod., tvoří jistou a neoddělitelnou nadstavbu tzv. základních klinických oborů. Vždyť ani mikroskopická metoda, ELISA, HPLC, finger-printing apod. nejsou limitovány jen na obory, v nichž byly poprvé aplikovány a už vůbec nejsou jen hračkou v rukou metodologů, kteří je vymýšleli a zdokonalují!

Následující stati jsou určeny několika okruhům odborné veřejnosti.

Za prvé doktorandům, vědeckým aspirantům, jež se rozhodli pokračovat po univerzitních studiích v dalším teoretickém i praktickém postgraduálním vzdělávání. Pokud jim tento text pomůže jako učebnice svého druhu, pak splnila svůj účel.

Za druhé je knížka určena klinickým pracovníkům, kteří spolupracují s farmaceutickými firmami při klinickém hodnocení léků a klinickým monitorům, medrepům apod., kteří snad najdou v knize rychlou referenci.

Za třetí je pak určena všem, kteří se v klinické praxi podílejí i na poli vědecké činnosti a kteří, tak jako my, postrádali nějakou česky psanou přehlednou brožuru, v níž by mohli nalistovat nezbytné informace, nebo i pacientům, členům etických komisí, úředníkům či počítačovým pracovníkům a široké laické veřejnosti, jež se snad hlouběji zajímá o své zdraví a o moderní metody a terapeutika a o způsob jejich testování.

Jako každý text i tento má své hranice, jež nepřekročí.

Zvláště pak v oblastech, které se doposud jednoznačně neustálily v českém názvosloví. Odtud pramení i naše snaha po užití anglických či mezinárodních termínů, které by měly pomoci i našim zahraničním studentům orientovat se jak v české, tak zahraniční literatuře. Jako každá příručka i tato se dopouští nutného zjednodušení, a tím i chyb, a stejně jako všechny příručky není její text vyčerpávající.

Sémantický aparát je v mnohých publikacích natolik podoben žargonu, že je ztížena čtivost díla. Naše publikace volí přístup volnějšího vyjadřování i za cenu jistých ústupků přesnosti. Velkou inspirací v tomto polidštění vědy nám byl Olli S. Miettinen.

Cílem není jen podat jakýsi přehled o biomedicínské metodologii, ale zároveň podat i pomocný, skoro učebnicový text těm, kteří zasvěcují svou profesi vědě a vědeckému poznání. Snad oba tábory, těch, co jen nahlédnou, a těch, co budou číst vše od první do poslední stránky, k nám budou shovívavé a odpustí nám velikost sousta, jež jsme si ukousli.

Kapitola 2:

"Read not to contradict and confute, nor to believe and take for granted... but to weigh and consider."
Francis BACON.

Historické poznámky.

Hippocrates v pátém století před Kristem definoval ve svých spisech Corpus Hippocraticum lékařství jako stochastické umění, tj. umění zakládající se na principu pravděpodobnosti, nikoli jistoty. Narážel tak poprvé na samou podstatu nemoci jako na jevovou (fenomenologickou) kategorii. Hippocrates přitom přisuzoval každé nemoci její místo, čas a poruchu svých čtyř štáv. Stochastický jev neznamená však jev nejistý, ale odvozený dedukcí a konkretizací, tedy vztahem obecného k jednotlivému na principu podobnosti, jev, o němž usuzujeme, že může nastat s největší pravděpodobností. Stochastický má tedy rozměr pravděpodobnostní. Stanovení klinické diagnózy vedlo Hippocrata na základě mnoha pozorování, jež měl, k tvorbě analogií.

Stochastický má tedy i rozměr četnostní, neboli množinový a daný jev je jen členem množiny. Pacient s cirhózou a ikterem je členem množiny všech pacientů s ikterem a diferenciální diagnosa ikteru je vlastně rozvahou o pravděpodobnosti (četnosti) dané příčiny. Tato úvaha zůstala v povědomí kliniků po dlouhá staletí, ačkoli takto nebyla nikdy formalizována. Naopak - skoro po celý středověk se na choroby pomýšlelo jako na jistou, tedy fatalistickou kategorii, která brala na sebe zvláště při velkých epidemiích podobu metly boží, Božího hněvu apod. Třeba u Tomáše Aquinského je zdraví odměna Boží.

Po středověku, s nástupem moderní doby, se objevuje první epidemiologická ročenka vydaná Grantem kolem roku 1660, což byla de facto statistika úmrtí v Londýně (Bills of Mortality, London s Dreadful Visitations). V době polemiky o větším vlivu zevního prostředí či genetických predispozicí na vývoj organismů se objevil Darwin a Wallace na straně jedné a statistik Galton na straně druhé.

Galton pozoroval, že otcům, menším než byl výškový průměr, se rodí častěji prvorození synové relativně vyšší, než by se teoreticky očekávalo, a vyšším otcům se rodí zase prvorození synové relativně menší, než by se očekávalo. Oba extrémy, obě odchylky od průměru regredují v další generaci k průměru. Regresní koeficient je tedy menší než jedna. V antropometrii byl již znám pojem sekulárního trendu, ale Galton tímto postřehem zavedl pojem regrese k průměru (regression to the mean). Zhruba ve stejném čase v Paříži, v nemocnici Pitie-Salpetrière založil Pierre Charles Alexandre Louis teorii a praxi tzv. Medicine d'Observation, lékařství založené na pozorování a tzv. numerických metodách, což byl první pokus o kvantifikaci biomedicínských dějů a klinické práce. Louis začal shromažďovat údaje o výskytu chorob a úmrtí, syndromů a symptomů. Prostým sčítáním pak zhodnotil vše a vytvořil tabulky nejčastější symptomatologie a nejpravděpodobnější patologie. Při statistickém zpracování údajů o správnosti indikací pouštění žilou, jež má dnes jen rozumnou indikaci v hyperviskózním syndromu při primární polycytemia vera a při primární hemosideróze, došlo nejen k první aplikaci statistiky v lékařství, ale i počátkům vědecky zdůvodněné medicíny.

Ve druhé polovině devatenáctého století po epidemii cholery v centru Londýna objevil John Snow, že *Vibrio cholerae* se šíří vodou kontaminovanou splašky a vytvořením pojmu clustering (shlukování) tak založil epidemiologii infekčních chorob.

V době Pasteurova působení a základních objevů v mikrobiologii jeho žáky (Yersin, Metchnikoff, Roux, Neisser a další) nadešla epidemiologická konjunktura infekčních, tedy mikroorganismem způsobených chorob. Ta je i nejstarší částí epidemiologie, kde epidemiologická metoda a služba byla nejvíce užita a vyvinuta. V jejích začátcích stáli Gartner, Semmelweiss, Koch, Hansen, pak Ivanovskij, Gabričevskij atd. Dnes se ale i tam

mění názory a dochází k velkým změnám, zvláště v souvislosti s pandemií HIV.

Koncem minulého století pak medicína uspěla překlenout staletou propast mezi společenskými či humanitními vědami a lékařskou vědou a vzniklo tzv. sociální lékařství, jehož základ se přisuzuje Johnu Farrovi. Ve stejné době si Pott všiml zvýšeného výskytu karcinomu skrota u londýnských kominičků a vznikla tak epidemiologie chronických onemocnění a nepřímo byl položen i základ pracovnímu lékařství. Pojem klinická epidemiologie zavedl pro epidemiologickou metodu na pacientech v padesátých letech tohoto století J.R. Paul v USA, ale tento pojem zůstal dlouho na okraji společenského zájmu. Po celou minulou éru dominovala totiž epidemiologii její celospolečenská aplikace, blížíci se sociálnímu lékařství či hygieně.

Nedávno znovu Tannenbaum (1993) poukázal na nutnost revize přístupu k epidemiologii a nezbytnosti její bezprostřední aplikace v klinické praxi a v paralele k Louisově *Medecine d'Observation* hovoří o *evidence-based medicine*. Jak těžké je v praxi do očí svěmu primáři prosadit tuto myšlenku, která stojí v pravém antagonismu k jeho okřídlenému prohlášení: "Ale v mé praxi jsem tohle ještě neviděl."

Je bezesporu mnoho jmen mužů a žen, co se zasloužili o rozvoj epidemiologie, ale podrobnější historický exkurs přesahuje ambice tohoto textu. Vzpomeňme alespoň nejdůležitější instituce a několik periodik u nás i v zahraničí, jež se epidemiologií zabývají.

London School of Hygiene and Tropical Medicine, London

Institute of Public Health, Cambridge

School of Public Health, Boston

NIHES, Rotterdam

Institut Pasteur, Paris

Státní zdravotní ústav, Praha

CDC, Atlanta

NIH, Bethesda

FDA, Bethesda

Je mnoho dalších institucí, jako jsou University v Montrealu, Corku, Dublinu, Liverpoolu, Aberdeenu, Mnichově, Berlíně, Heidelbergu, Římě, Florencii, Paříži, Zurichu, Sidney, Melbourne, Johansburgu, Jeruzalému, Moskvě, státní a národní zdravotnické ústavy apod., které se zabývají epidemiologickou metodou a její aplikací.

Některá periodika s epidemiologickou tematikou.

New England Journal of Medicine,

Lancet,

British Medical Journal,

American Journal of Epidemiology,

European Journal of Epidemiology,

Epidemiological Reviews,

International Journal of Epidemiology,

American Journal of Public Health,

WHO Chronicle,

Morbidity, Mortality Weekly Report.

U nás byli významnými epidemiology kupříkladu: Hlava, Honl, Strimpl, Kabelík, Raška, Stýblo, Janíček, Šejda, Žáček, Kotulán, Ticháček, Krejčí a další.

Podíváme-li se na postavení epidemiologie dnes, je to aplikovaná vědní disciplína, která v úzké spolupráci s laboratorními obory a klinikou se snaží o zdokonalení observačních metod a jejich aplikaci v kterýchkoli medicínských oborech, za účelem etiologických, diagnostických, prognostických studií a za účelem zhodnocení terapeutických a ostatních intervenčních metod. Samozřejmě že jako kterákoli jiná věda má i epidemiologie mohutnou skupinu fundamentálního základního výzkumu, jež zdokonaluje současně užívané metody. Epidemiologická metoda pak, aplikována na různém stupni systémového chápání světa (od molekulárního po populační), může hrát rozdílné úlohy.

V našem textu pojednáváme o aplikaci na organismové úrovni a jen okrajově se zmíníme o nižších či vyšších úrovních. Je

však třeba opět zdůraznit, že metodika je konstantní. Modernějšími podobory v epidemiologii jsou cost-benefit analysis, zvláště užitečná v pojišťovnictví, clinical decision analysis, analýze klinického rozhodování nahrazující postupně individuální stanovisko experta hromadně nabytou zkušeností zvláště ve forenzní medicíně a praktické klinické medicíně, a konečně na podkladě tohoto rozhodování může i etická komise či jiný orgán rozhodnout, co je a co není mravné, neboť není nic horšího než opakovaně chybné rozhodnutí, jež pak poškozuje ve svém důsledku pacienta.

Pokud jde o výzkum, pak jakýkoli výzkum je zbytečný, používá-li chybné metody a falešných praktik a jakýkoli zbytečný výzkum na lidech, či dokonce i zvířatech, nesoucí s sebou nutně jistou dávku diskomfortu či rizika, je amorální.

Kapitola 3:

„On peut meme dire, a parler en rigueur que presque toutes nos connaissances ne sont que probables, et dans le petit nombre des choses que nous pouvons savoir avec certitude, dans les sciences mathematiques elles-memes, les principaux moyens de parvenir a la verite, l'induction et l'analogie, se fondent sur les probabilites....”

LAPLACE.

Stručná metodologie fundamentálního výzkumu.

Dříve než probereme obecnou metodologii, je třeba zmínit pojmy deterministický a stochastický. Deterministický jev je takový jev, který nastane vždy, když bude působit jeho příčina. Každý důsledek má alespoň jednu bezprostřední příčinu a každá příčina působí alespoň jeden důsledek. Stochastický jev znamená jev, který při působení příčiny může s danou pravděpodobností nastat, ale nemusí. Stochastický je pravděpodobnostní.

Znalosti nabyté zkušeností či jednotlivým experimentem nebo pozorováním nazýváme empirickými. Jsou nesdělitelné, časově a místně limitované, jak bude řečeno u tzv. Humova problému. Znalosti nabyté na základě inference, přenesení nazýváme vědeckými a jsou to znalosti sdělitelné, obecné, odtržené od místa a času. Všechny vědecké poznatky mají stochastickou povahu, jež vyplývá právě z míry zevšeobecnění.

Kauzalita je příčinná souvislost. Doposud se našlo ve všech filozofických školách jen jedno jediné společné pravidlo, které bude i jedinou podmínkou v epidemiologickém chápání kauzality: totiž pravidlo časové sukcesivnosti důsledku po příčině. Ostatní Millovy

kánony a Hillova kritéria kauzality v epidemiologii jako síla, trvalost, specifita, biologický gradient čili závislost na dávce, přijatelnost, přiléhavost a soudržnost ostatních příčin, experimentální důkaz a analogie byly vypuštěny. Kauzalita není asociace, tedy kauzalita je jen příčinná souvislost, nikoli jakýkoli vztah mezi dvěma proměnnými.

3.1. Metody experimentální.

Zakladatelem experimentu je Aristoteles, který vycházející původně z Platóna, zavrhl jako žák a kritik Platónův jeho idealismus a vypracoval nový ontologický systém s hlavním důrazem na sylogismus. Ve své logice vytvořil základních 9 figur, tj. myšlenkových postupů a experiment považoval za nejexaktnější způsob vědecké a logické argumentace. Experiment v jeho pojetí zůstal nedotčen do 17. století, kdy s nástupem amsterdamského Zlatého věku a vlámské vědy (Snell, Huygens, Descartes - i když Francouz, Spinoza - Portugalec a Komenský) došlo na jeho rozpracování a revizi. Základ chápání experimentu a jeho roli ve vědeckém poznávání však zůstal nezměněn. Experiment je nejdokonalejší formou poznávání, neboť v determinovaném prostředí sleduje uměle vyvolanou změnu jedné proměnné a důsledek této změny. Kontrolou variability různých podmínek je pak experiment schopen dokázat nejen logicky spojený příčinný vztah, řetězec či dokonce síť, ale může dokonce i kvantitativně tyto spojitosti hodnotit. Experiment je tedy paradigmatickým poznáním.

Aristoteles hovořil o logice experimentu, později, a to teprve v 15. století pronikly experimenty do lékařství, ačkoli už Ibn Sína (Avicenna) se dožadoval ověřování nových tinktur a léčebných prostředků na lidech. Prvním iatrochemistou byl německý lékař a alchymista působící v Londýně v St. Thomas's Hospital Phillipus Aureolus Paracelsus, vlastním jménem Theophrastus Bombastus von Hohenheim, objevitel tzv. St. Thomas's squills, kuliček vyrobených z digitalisu, rtuti a kalia. Experiment na jedincích - kromě zřídlných pokusů za druhé světové války Dr. Mengelem a spol. - byl eticky oprávněn a vědecky kodifikován až o dalších pět

set let později. V roce 1948 zveřejnil Lancet první klinický randomizovaný ~~pokus~~ - hodnocení streptomycinu v léčbě pulmonární tuberkulózy (45).

Každý experiment má dvě základní podmínky: reprodukovatelnost a verifikovatelnost. Každý experiment je nástrojem odhalení nutně kauzální souvislosti, neboť jen jedna proměnná se mění, když ostatní proměnné zůstávají konstantní. Problém v experimentální indukci je v tom, že může vést k neplatným závěrům, jež mohou být přesné, tedy jinak: experimentování vedlo k mnoha filozofickým směrům, které více či méně inklinovaly k deterministickému pojetí světa, kdy příčina vyvolá alespoň jeden důsledek a právě jeden důsledek má alespoň jednu přímou příčinu. Induktivní logika vycházející z experimentu tak vytváří tzv. Humův problém a v důsledku směřuje k agnosticismu.

3.2. Metoda observační.

Druhou, snad pokornější k přírodě či Bohu, je metoda observační. Její význam byl mnohdy přeceňován a spoléhal ve svých dějinách často na teologickou ideologii, s níž byl svou idealistickou povahou spjat.

Observace neboli vědecká aspekce byla vyzdvižena prvně Sotratem, později především teologickými ideology Tomášem Aquinským a jinými filozofy. Obhazuje v podstatě syntetické chápání jevů jako jedinou metodu, která je schopna zodpovědět otázky ve své celistvosti. Observace má velikou nevýhodu v tom, že není schopna definovat kvantitativní vztahy mezi příčinou a důsledkem a ani kauzalita není jednoznačná. Metoda observační však byla základní metodou ve fyzice, astronomii, matematice, statistice a podobně. Je to základní přístup v epidemiologii a klinice.

Ačkoli existují logické a sémantické rozdíly mezi metodou experimentální či observační, je důležité vědět, že obě vycházejí ze společného základu, kterým je testování hypotéz. Hovoříme o verifikování hypotéz, jestliže se snažíme dokázat za jakých

extrémních podmínek daná hypotéza ještě platí, nebo o falzifikaci hypotéz, snažíme-li se dokázat, který nejmenší a nejslabší argument invalidizuje či falzifikuje hypotézu.

Jinak řečeno: tvrdíme-li, že sinusový rytmus srdce je nejfyziologičtější rytmus, při kterém je největší ejekční frakce srdce, a tedy srdce nejlépe funguje jako pumpa, při verifikaci hypotézy budeme sinusový rytmus a jeho ejekční frakci testovat proti jiným rytmům s jejich ejekčními frakcemi a budeme soudit, že sinusový rytmus je výhodnější. Při falzifikaci budeme hledat nesinusový rytmus a ejekční frakci v takových podmínkách (při revmatických vadách a podobně), aby byly výhodnější než rytmus sinusový. Verifikovatelnost hypotéz je dílo Descartovo, falzifikovatelnost Karla Poppera z knihy *Logic of Scientific Discovery*, kde definuje tzv. nekonečnou regresi.

Obě metody - observační a experimentální - vycházejí z měření podmínek, za nichž se výzkum provádí, a z teorie měření a měřících soustav. Teorie měření však přesahuje zcela cíle tohoto textu - podrobnější zmínky o validitě interní, o přiléhavosti a přesnosti v kapitole 6. Obě metody používají i modelování. Modelem reality je u experimentátora experiment sám, u observátora modelové podmínky, o které se snaží, například když Leewenhoek zkonstruoval mikroskop a sledoval jím kapku vody, uviděl množství mikroorganismů, které prostým okem nezaznamenal. Mikroskopie byla tedy modelová podmínka. V současnosti se dostávají do popředí modelové systémy matematické a informační, které buď s deterministickou, nebo stochastickou funkcí předstírají modelové situace.

Vedle metody observační a experimentální je nutno zmínit i čisté teoretické konstrukce, odvozené z psychologie a filozofie, jež pro svou obecnost platí i v lékařství a je nutno na ně brát zřetel. Každá věda začíná svou sémantikou, tedy pojmovým aparátem. Definice pojmu je různá a je nutno vždy zvažovat, co který pojem značí: například diagnosa může mít v klinice jiný význam než v epidemiologii. Diagnóza rakoviny je z hlediska klinického průkaz nádorových buněk, z hlediska epidemiologické statistiky vyplněné hlášení o novotvaru a v epidemiologické metodě výzkumné to může být i jen pozitivita markerů. Tak je nutno se chovat k

epidemiologické diagnóze - jako účelovému pojmu. Pojmy se řadí v soudy a úsudky, které nemusí být vždy správné, i když vycházejí ze správných pojmů a užívají správných logických figur. Na tvorbě úsudků se podílejí tyto mentální konstrukce, psychologické děje: abstrakce, konkretizace, generalizace, komparace, kontrast, analogie, dedukce a indukce, analýza a syntéza.

Pro celou fundamentální vědu je nejdůležitější role vědce a jeho intuice, obraznosti, pílě a nadšení. Vědec je tvůrcem své modelové reality a tvůrcem hypotéz či teorií, jež dokazuje. Vědec tedy nese zodpovědnost za svoje objevy sám.

Hlavním plodem vědeckého badatelského úsilí je pak znalost, náhled na problematiku a její kvalitativní pochopení. Vědecká znalost - náhled (gnosis) je odtržená od místa a času, je sdělitelná, je to pravda ve své pravděpodobnosti, nikoli deterministická, ale stochastická. Kvantifikace jevů souvislostí není hlavním náplní fundamentálního výzkumu.

Kapitola 4.

*"Errare humanum est, sed perserverare diabolicum." To err is human, to forgive divine."
Alexander POPE.*

Stručná metodologie aplikovaného výzkumu.

Pokud pro fundamentální výzkum je prvotní role vědce, nehledě na to, kdo jeho myšlenky a jejich modelovou realizaci zaplatí, je pro aplikovaný výzkum prvotní role spotřebitele, tedy zadavatele úkolu, úlohy. Pověětšinou je to pak on, kdo nese břímě finančních výdajů. Metodologie aplikovaného výzkumu je bytostně spjata s kvantifikací, jako míry asociace a míry případné kauzality. Kvantifikací tak nesledujeme jen, zda se něco stane, když..., ale sledujeme kolik se toho stane, když... Role spotřebitele rozlišuje dva základní soubory aplikace kvantitativních metod v medicíně - klinickou a populační.

Měřitelným fenomenologickým výstupem, tj. jevem v epidemiologii je v klinickém případě nemoc, v populačním případě morbidita. Dodnes se hovoří o epidemiologii jako o populační vědě, což je nepřesné již z toho důvodu, že existuje odvětví klinické epidemiologie směřující k jednotlivci.

4.1. Stručná metodologie klinického výzkumu.

Klinický znamená u lůžka (z řeckého klinos = postel). Klinika zahrnuje pak jak praktickou stránku poskytované péče, tak znalostí o této péči. V dnešní době však klinická pracoviště

povětšinou upřednostňují znalost o nemoci a nikoli znalost o dosažení zdraví vhodnou péčí, i když pozvolna dochází k pronikání závěrů především velkých studií i do praxe. Praxe zahrnuje tedy znalost (gnosis: etiologickou, prognostickou, diagnostickou) a intervenci. Současný stav klinického poznání je však celkově žalostný. Praxe nevyžaduje náhled, ale znalost obecnou (gnosis) a konkrétní intervenci, tedy um. V klinickém výzkumu rozeznáváme několik základních oblastí:

- analýzu klinického rozhodování,
- klinickou epidemiologii pragmatických a explanačních studií,
- vědecký follow-up.

O jejich metodologii pojednává především kapitola 6.

4.2. Stručná metodologie populačního výzkumu.

Populační výzkum je vázán na jednotlivé demografické celky*. Je vhodné si však pamatovat, že nemá zvláštních rozměrů, jež by se odlišovaly metodologicky od jiných oblastí aplikace. Hlavním fenoménem je morbidita a uživatelem je systém zdravotnické péče.

Gnostickými funkcemi jsou: v diagnóze incidence a prevalence (incidenční studie a prevalenční survey), v etiognoze incidence a prevalence vztahené k dané expozici (přisouditelné riziko) a metody modifikované diagnózy (screening), prognostické studie jsou v podstatě studie intervenční epidemiologie a jejich hodnocení (field trials čili polní studie, community trials čili obvodní studie apod.). Prognostické studie jsou však často spojovány s intervenčními, jako analoga klinických studií. Podrobněji viz české písemnictví sociálního lékařství, epidemiologie a biostatistiky.

Kapitola 5.:

„Action without thinking, practice without theory are unimaginable.“

Ludwig von MISES.

„-This sounds pretty haphazard to me.-

-We want something haphazard.-...

-But design is preferable to chance.-

-There you are wrong. Reason is always apparent to a discerning eye. But luck? It's invisible, erratic, angelic.-“

Donna TARTTOVA.

Epidemiologická metoda ve výzkumu.

Epidemiologie je klasicky definována užitím statistického a matematického aparátu ke studiu jevových vztahů, tj. rizikových faktorů a výskytu nemoci, ať už v jejich analýze (etiologické), či syntéze (aplikované studie: diagnostické, prognostické a studie intervenční). Modernější definice hovoří o podmínkách výskytu nemoci jako o předmětu, kdežto uživatelem této epidemiologické metody je buď pacient v případě klinické epidemiologie, nebo společnost v případě populační epidemiologie. Hledíme-li na epidemiologii jako na vědu základního výzkumu, pak jejím vrcholem jsou etiologické studie. Základní fenomenologickou rovnicí hledání je: jev jako objekt a příčina jako subjekt. Tedy: jev = funkce příčiny.

Etiologické studie na rozdíl od studií diagnostických či prognostických přesahují čistě klinickou oblast a dostávají se na pomezí se sociálním lékařstvím na populační úrovni, patofyziologie

na organismové a patobiochemie na molekulární. Intervenční studie ve velkém měřítku jsou doménou preventivního lékařství. K problematice sociálního a preventivního lékařství jsou vydány i mnohé učební texty v českém jazyce.

5.1. Základní terminologie.

Metody práce.

Klasická klasifikace užívaná v epidemiologii hovořila o fázi či metodě deskriptivní, analytické a evaluační, což jsou termíny mající svá analoga v metodě či vztahu, jež se šetří, a odpovídající zhruba:

- deskriptivní
 - studím průřezovým čili ekologickým.
 - studím surveillančním.
 - studím diagnostickým a prognostickým.
- analytické
 - studím etiologickým. (at už follow-up či case-referent studies).
- evaluační
 - studím intervenčním (screening, public health measures).
 - studím klinického rozhodování a klinických hodnocení.

Metodologie je v podstatě neintervenční, neexperimentální, tedy observační. Jako všechny aspekční či observační metody je závislá na úhlu pohledu, tedy na tvorbě kontrastu. Pokud je pokus definován jako změna vyvolaná v systému při změně právě jedné podmínky při zachování všech ostatních podmínek konstantních, je observace neboli vědecká aspekce volně definována jako viditelná (detekovatelná, observovatelná) a observovaná změna systému, při změnách variabilních podmínek, z nichž právě jedna podmínka je vždy přítomná. Trošku pochopitelněji řečeno: při observaci, aspekci nemůžeme měnit podmínky, a tak na rozdílnost či změnu podmínek usuzujeme na základě observačního kontrastu. Kontrastem

rozumíme naprostou shodu podmínek ve skupině indexní a ve skupině kontrolní s právě jednou výjimkou, kterou sledujeme. Tuto podmínku nazýváme v epidemiologii expozicí a značí, že skupiny indexní a kontrolní mají stejnou historickou zkušenost, až právě na tuto podmínku.

Pro kontrast, determinant, i výstup platí, že se odehrávají v čase a jsou to časové pojmy. Příklad: sledujeme-li vliv rentgenového záření na provokaci chronické lymfatické leukémie (jak tomu bylo u studia CLL u nemocných ozařovaných v padesátých letech pro m. Bechtěrev), bude skupina indexní tvořená nemocnými s m. Bechtěrev a ozařovaná v dané době a kontrolní skupinou bude skupina s m. Bechtěrev, která nebyla ozařována v dané době. Ozařování je právě ona etiologická podmínka, která je vždy přítomná ve skupině indexní a která chybí ve skupině kontrolní po dobu trvání kontrastu. Ozařování je tedy expozice.

Kontrast.

V experimentálních studiích tvoříme kontrast změnou podmínek. V epidemiologických jej tvoříme výběrem (selection, sampling, vzorkování), tj. vytvořením indexní a kontrolní skupiny. Tvorba kontrastu je velmi náročná část, protože vedle metodologicky jasného názoru je další nezbytnou podmínkou každé studie i praktická feasibility (vhodnost). A právě ta často brání, aby metodologicky vhodně koncipovaná studie byla proveditelná. Kontrastem rozumíme shodu podmínek mezi kontrolou a indexem s výjimkou právě jedné proměnné (determinantu, faktoru), jejíž příčinnou roli v jevové souvislosti sledujeme. Kontrast může být snížen: biasem tedy systémovou chybou, náhodnou chybou, intraindividuální a interindividuální variabilitou, nevhodným časováním indexu a kontroly.

Čas.

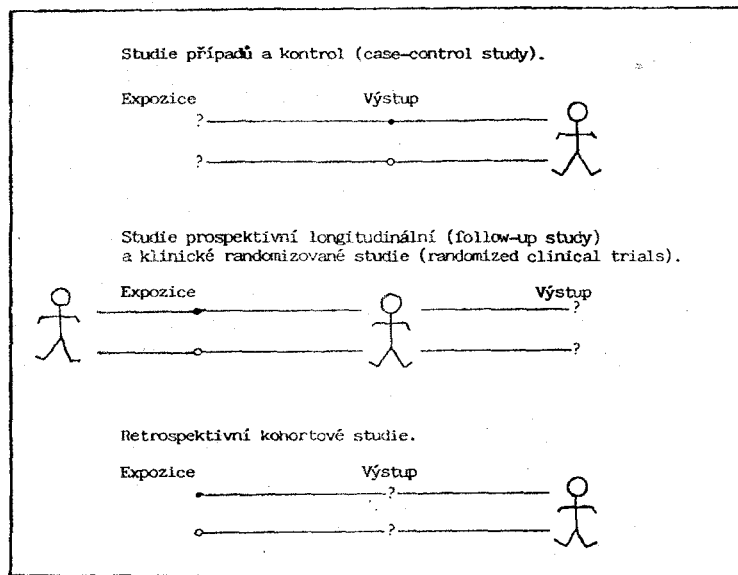
Vedle kontrastu je další důležitou položkou čas, tedy historická zkušenost ve skupině indexní a kontrolní. V jednotlivých typech studií, v nichž hodnotíme výstup (nemoc) jako funkci

determinantu (rizikových faktorů), má každá tato vztahová jevová funkce svůj časový rozměr daný typem studie a historií kontrastu.

Rozeznáváme tak obecně čas:
kalendářní (vztažený k místu),
historický (vztažený k historii kontrastu a tedy čas teoretický) a
čas kohorty (který je vztažen k historické zkušenosti kohorty).

Pro některé mezi časem historickým a kohorty není rozdíl a označují jej za čas individuální. My se přidržíme jednoduchého dělení a čas kohorty je roven času historickému, pokud nebude řečeno jinak. Úlohu času v jednotlivých studiích ukazuje i obrázek č. 1.

Obr. 1.



Ve studiích follow-up, tzv. longitudinálních prospektivních, se čas T_0 přiznává okamžiku výběru do studie, tedy samplingu, randomizace, vzorkování, a čas T_1 , pro nějž platí, že následuje po T_0 , je okamžikem výstupu.

Ve studiích case-control, tzv. retrospektivních longitudinálních, se přiznává T_0 čas výběru, tedy okamžiku výběru

podle přítomnosti či nepřítomnosti výstupu do indexní či kontrolní skupiny, a čas T_1 označuje historickou zkušenost expozice a platí, že T_1 předchází T_0 .

Ve studiích cross-sectional, tzv. průřezových, je role času nejasná a $T_1 = T_0$ a výstup i expozice se jeví ve stejné době.

Bias, confounding.

Každá epidemiologická etiologická studie závisí na tom, jak dokonale se nám podaří vytvořit a udržet při sběru dat a analýze kontrast. Bias je proměnná, která snižuje kontrast, která je přímo spojená jak s výstupem, tak s expozicí a která je samostatným rizikovým faktorem výstupu (tj. je jeho další samostatnou expozicí). Bias se dá kontrolovat nejlépe studijním plánem a důslednou analýzou. Ve studijním plánu jsou to obecně tyto metody, které pomáhají eliminovat bias, ale které se zřídka dají použít všechny:

restrikce,

matching typ I,

randomizace,

blinding.

Bias může výrazně poškodit validitu studie. V analýze pak stratifikace neboli adjustace dat, standardizace jsou metody nápomocné v jeho kontrole, pokud je tato proměnná měřitelná. Confounder nesmí být částí patogenetického řetězce, jehož sled je dán působením determinantu na výstup, pak nehovoříme totiž o confoundingu jako spíše o surrogate, náhražce. Bias máme podle charakteru výskytu:

- selekční (Hawthorn a longshore effect, referral bias a Berkson's fallacy a non-response bias),
- informační (recall bias a misclassification),
- publikační.

Musí platit, že selekční bias má vazbu na výstup v T_1 u follow-up studií a expozici (determinant) v T_1 u case-control studií.

Pokusme se vyjádřit, co to bias čili zatemnění, zastření, zkreslení vlastně je: obecně je to tedy proměnná vztahující se k determinantu a zároveň i k výstupu vedoucí k nesprávným závěrům studie, pokud není při plánování vyloučena nebo analýze kontrolována. Má úzký vztah k validitě studie. Podrobněji (39).

Bias má i statistický význam a je to odchylka, chyba odhadu empirického mediánu či aritmetického průměru a jejich směrodatné odchylky od jeho populačního, teoretického parametru.

Produkt, výstup, outcome.

Je obecně proměnná, jejíž příčinu, diagnózu nebo prognózu hodnotíme. Je to závisle proměnná v jevové souvislosti. V epidemiologii je to nemoc, jako fenomenologický ekvivalent vztahové či příčinné souvislosti.

Modifikátor a modifikace.

Je zesílení nebo oslabení vztahové souvislosti, jež studujeme, proměnná, která nemá úplný samostatný vztah k výstupu nebo determinantu, a není tudíž confounder. Může mít jednostranný vztah k jedné z těchto proměnných. Nemusí být kauzální. Může být i prostředníkem mezi příčinou a důsledkem.

Determinant, expozice, expozure.

Je nezávisle proměnná, jejíž distribuci hledáme a již se pokoušíme vysvětlit existenci výstupu. V kauzálních relacích je to příčina, v epidemiologii rizikový faktor působící v čase. Má svou historickou zkušenost.

Stratifikace, adjustování dat, stratifikovaná analýza.

Po shromáždění všech údajů dostaneme databázi, kterou analyzujeme. Pokud analyzujeme ve všech vrstvách a proměnných najednou, hovoříme o hrubé analýze (crude analysis). Tato analýza se stane adjustovanou, pokusíme-li se některé proměnné vyloučit tím, že je v analýze budeme držet na konstantní hodnotě.

Měřitelnost těchto proměnných, které působí bias nebo i modifikaci, je nezbytnou podmínkou statistické kontroly (adjustace). Vždy adjustujeme podle věku a pohlaví. Ostatní vrstvy, strata, vybíráme podle možné souvislosti mezi determinantem a produktem tak, abychom kontrolovali ty proměnné, jež mohou být samostatnými dalšími příčinami (rizikovými faktory) a působit tak bias nebo modifikaci.

Př.: ve skupině žen nad 50 let sledujeme vliv stravy bohaté na ryby na osteoporozu. Ve skupině kontrolní jsou ženy s dietou chudou na ryby. Hrubá data ukazují, že riziko spojené s frakturou krčku femuru je u těchto žen 3x vyšší. Analyzujeme-li však jen údaje vztažené k věku od 50 do 51 let, zjistíme, že riziko je jen 1,5 x vyšší. Obecně ale vůbec neplatí, že hrubá data poskytují výraznější odhad rizika než data adjustovaná, stratifikovaná. Přidáme-li další stratifikaci podle možného bias, kupříkladu ženy s hormonální terapií estrogenu po menopauze, zjistíme, že relativní riziko pro ženy s nízkým přísunem ryb v dietě je 0,7 x nižší než ve stejné skupině indexové. Předchozí údaje byly tedy zkreslené tím, že ženy s dietou bohatou na ryby měly i častější nebo účinnější hormonální terapii estrogenu. Tento jev musíme vysvětlit. Je možné, že rybí maso, které sice obsahuje více anorganických stopových prvků jako fosforu a kalcia, jež jsou nezbytné pro stavbu či ochranu kostí, obsahuje i více stroncia a kadmia, prvků škodlivých.

Rizikový faktor.

Je faktor, determinant, který má pozitivní rizikovou příčinnou souvislost ke svému výstupu, nemoci. Je to opak preventivního faktoru.

Preventivní faktor

Je faktor, determinant, který má negativní ochrannou příčinnou souvislost ke svému výstupu, nemoci. Je to opak rizikového faktoru.

Chyba.

Chyba může mít několik významů, jež je nutno si před každou studií uvědomit:

- systémová chyba, systemic error, je chyba v samotném plánu studie, která se nedá odstranit opakováním, jen částečně kontrolovat adjustací v analýze, a to tehdy, pokud je měřitelná. Vede k nereprodukovatelným závěrům studie. Takovou chybu nazýváme bias, confounding, a invalidizuje (znehodnocuje) studii.
- náhodná chyba, random error, snižuje účinnost studie tím, že ředí sledovaný kontrast, zamlžuje ho a zvyšuje tak náročnost studie na množství získané informace, které klesá. Dá se odstranit opakováním. Je součástí všech měření. I když vede k chybě, její výsledky jsou reprodukovatelné.

Validita.

Validita, správnost, platnost nebo hodnotnost studie vyjadřuje pravdivost získaných údajů a formulovaných závěrů, tedy jejich shodu s realitou, a zahrnuje dvě složky:

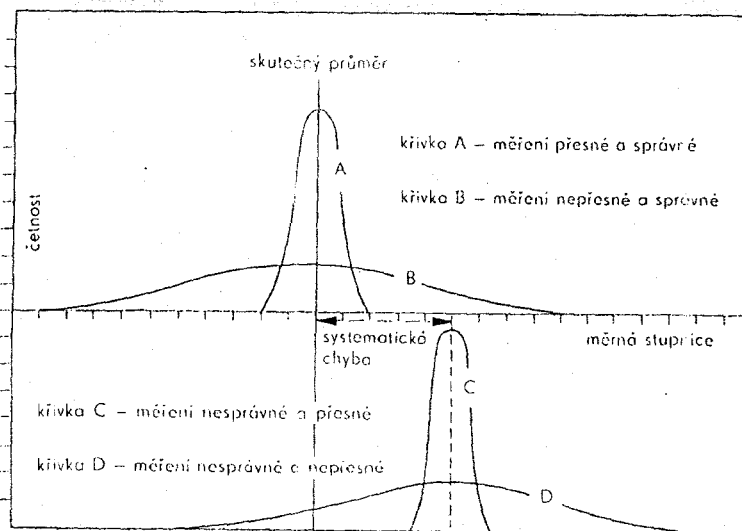
- externí platnost, jež je otázkou posouzení a generalizace závěrů a má v podstatě stejné hranice jako induktivní závěry u experimentálních studií (srovnej tzv. Humův problém).
- interní platnost, což je vyloučení bias.

Přiléhavost.

Přiléhavost (accuracy) studie se skládá ze dvou položek:

- precision, přesnost: tj. vyloučení náhodné chyby měření.
- validity, validita čili správnost, platnost: tj. vyloučení bias.

Obrázek č. 2 ukazuje jejich vztah.



Obr. 2.

Efficacy, efficiency, účinnost studie.

Je podíl získané informace k materiálním, logistickým a duchovním nákladům studie. Špatně plánovaná studie je neúčinná.

Variabilita.

Je vlastnost být rozmanitý. Pro dva určité soubory, z nichž jeden je kontrolní a druhý indexní, platí, že musíme mít co nejvíce kontrastní variability, abychom měli co analyzovat. Variabilita je žádoucí, pokud přispívá k zvýšení kontrastu. Naopak variabilita je nežádoucí, jestliže tento kontrast snižuje. Rozlišujeme interindividuální a intraindividuální variabilitu. Mírou variability je rozptyl (variance).

Měření.

Je základní nástroj vědecké dokumentace a je formalizací jisté proměnné nebo variability, tedy vlastnosti být rozmanitý.

Měření musí být reprodukovatelné, verifikovatelné, přesné a správné.

Regrese k průměru.

Regression to the mean. Zákon popsany Francisem Galtonem stanoví, že opakované měření na tomtéž objektu poskytuje výsledky, jež se stále více blíží skutečnému průměru, tedy: sledujeme-li týž objekt několikrát s odstupem času a předpokládáme-li, že naše měření je stále stejně a dokonale přesné a validní, pak opakováním tohoto měření budeme eliminovat extrémní hodnoty a na četnosti budou naopak nabírat hodnoty průměrné. Tento zákon je vlastně limitním zákonem intraindividuální variability. Ve statistice to znamená, že regresní koeficient je menší než jedna.

Populace.

Je základní nezbytností každé epidemiologické studie. Populací rozumíme jisté množství jedinců od nuly do nekonečna. V teorii epidemiologického výzkumu rozeznáváme několik druhů či typů populací:

- study base, studijní báze, je součin dostupného počtu účastníků (studijní populace, study population) a jejich individuální historické zkušenosti, jež je rámcem studie (délka trvání studie). Ve follow-up studies má rozměr osoba-roky, person-years.
- doména je populace, na níž jsou aplikovatelné závěry té které studie.
- zachycená populace, captive population, je ta populace pragmaticky definovaná, z níž vzniká počet účastníků, což je study population, neboli studijní populace.
- kohorta - je neměnná uzavřená populace, closed population, jejíž členství je definováno událostí (event) a je neměnné a konstantní, je určena k vyměření, protože nedovoluje přísun nových členů.

Př.: vytvořením Framighamské studie (kohorty) se vytvořila

skupina lidí narozených ve Framinghamu v letech před druhou světovou válkou a mající v roce 1948 trvalé bydliště ve Framinghamu. Dnes tato kohorta pomalu vymírá.

- otevřená, dynamická populace je populace, kam účastník náleží na základě členství (membership), které je proměnné a dočasné. Počet prvků populace se tak v libovolném časovém bodě sice mění, ale při dostatečném počtu je de facto konstantní. Příkladem může být spádová oblast nějaké nemocnice, kam se lidé přistěhovávají a odstěhovávají.

Index.

Je ukazatel, případ. Indexní skupina je skupina, na níž sledujeme jevovou souvislost, tedy výskyt nemoci jako funkci nějakého determinantu. V randomizovaných studiích je indexní ta skupina, která dostává nově zkoumané léčivo.

Kontrola.

Je ta skupina, na níž sledujeme jevovou souvislost v jejím komplementu, tedy jevovou souvislost bez determinantu. Kontrolou se stávají ti účastníci studie, kteří, kdyby byli onemocněli, stali by se indexem, případem. V randomizovaných studiích je kontrolní ta skupina, jež dostává placebo.

Výběr, selection, sampling, vzorek, vzorkování.

Je metoda, pomocí níž tvoříme kontrast, tedy skupinu indexní a kontrolní. Je závislá na velikosti výběrové konstanty, tedy na procentu, které ze studijní populace vybíráme, aby závěry studie měly obecnou platnost. Nejdokonalejším vzorkem populace je 100% výběr, census. Hovoříme o několika typech výběru:

- census, namátkový (haphazard),
- prostý náhodný výběr (randomized),
- oblastní či stratifikovaný,
- skupinový, záměrný (restricted).

Všechny typy výběru musí odpovídat možnosti zevšeobecnění čili generalizovatelnosti (generalizability), což je však funkce posudku odborníka. Hlavním předmětem vlastního výběru je správná studijní populace a tvorba kontrastu.

Párování.

Párování má dva významy, a to statistický a epidemiologický. Ve statistice rozumíme párováním sledování dvou proměnných nebo parametrů na jednom souboru.

Př.: sledujeme na jedné skupině nemocných dvě léčebné nebo diagnostické metody a pro nesplněnou podmínku nezávislosti proměnných nemůžeme použít prostého chi-kvadrát testu nebo t-testu, ale použijeme McNemarova testu pro nominální data a párového t-testu pro data metrická. Pokud uijeme metody cross-over, zkřížené studie, pak použijeme zvláštní vyhodnocovací aparát. V epidemiologii je párování pod pojmem matching. Viz matching I a II.

Matching I.

Je párování index-kontrola podle proměnné, jež může být čistě teoreticky confounder. Má vliv pouze na účinnost studie, protože zvyšuje přesnost (precision) svou vazbou na expozici. Nemá vliv na validitu a bias. Je využívána ve follow-up studies. V paradigmatu randomizované klinické studie se mu blíží blokování (uspořádání do bloků).

Matching II.

Je párování index-kontrola podle proměnné, jež může být čistě teoreticky confounder. Nemá vliv ani na přesnost (presicion) svou vyjimečnou vazbou na výstup, a nikoli na expozici. Zvyšuje nebezpečí bias. Nemělo by být proto používáno. Dříve bylo používáno v case-control studies.

Standardizace.

Při porovnávání alespoň dvou populací, které nemají stejné demografické charakteristiky, jako je například věkové složení, se užívá k jejich porovnání metod, jež mají za úkol srovnat, standardizovat, jejich rozdíly. Jsou to metody hojně užívané a tradiční, ale moderní epidemiologie je opouští. Takovým nejběžněji užívaným ukazatelem je tzv. SMR standardized mortality ratio. Jde buď o tzv. přímou standardizaci, kdy demografické charakteristiky (weights čili frakce populace daného věku) násobíme intenzitními faktory druhé populace (rates), nebo počítáme tzv. standardizační faktor, tj. hrubou úmrtnost jedné populace na tisíc obyvatel a tímto koeficientem násobíme jednotlivé složky obyvatelstva. Dostaneme tak právě SMR. To je metoda nepřímá. SMR užívá k výpočtu specifických věkových úmrtností (obvykle lokálních), které se srovnávají se standardem jiným (evropským, českým apod.). SMR se tak vyjadřuje jako procento ze standardu. Přímá standardizace se užívá tak, že obě skutečné populace přirovnáváme k neexistující smyšlené populaci.

Lead time.

Lead time je pojem z intervenčních screeningových studií, který označuje nutný čas měřený v populaci (historickou zkušenost populace) k tomu, aby se screeningové opatření projevilo v masovém měřítku v populační praxi. Je to časový úsek od zavedení screeningu v populaci k poklesu mortality nebo morbidity, na tu kterou chorobu.

Screening.

Základní metodou v intervenční epidemiologii je screening. Vychází z populačního užití diagnostického testu o vysoké senzitivitě a variabilní specificitě. Jeho úkolem je vychytat, prosit populaci s tím účelem, aby nemocní s danou chorobou byli zachyceni a včas léčeni. Je to populační včasná diagnosa. Kupř.: mamografie u žen nad 37 let jako screening karcinomu prsu.

Restrikce, restriction.

Omezením výběru získáme záměrný výběr, a tím omezenou interindividuální variabilitu, která umožňuje lépe stanovit a udržet během studie kontrast. Restrikcí rozumíme kupř.: při studiu karcinomu prostaty je restrikce uplatněna na pohlaví (jen muži), věk (jen nad 60 let) na dostupnost (jenom z Olomouce). Srovnej i výběr, bias, kontrast.

5.2. Typy epidemiologických studií.

Plánování studie je nejdůležitější částí epidemiologické metody, protože špatně naplánovaná studie nemůže dát dobré výsledky, ať už by použila sebelepších statistických metod. Teprve v posledních desetiletích došlo k bouřlivému rozvoji epidemiologické metodologie a k pochopení hierarchie vztahů v jednotlivých případech.

Výběr indexu a kontroly.

Základem každé studie je výběr indexu a kontroly. Kontrolní osoby, kontrolní účastníci jsou většinou vybíráni z příbuzných, z nemocničních návštěv, ze známých a i samotných hospitalizovaných a matchingem I a II. Třeba mít na paměti i nebezpečí, jež se pojí s tvorbou kontroly: Berckson's fallacy (Bercksonova faleš) u hospitalizovaných nemocných, kdy Berckson předpokládá, že hospitalizované kontroly nejsou kontroly zcela nezávislé na indexu, tedy že nejsou nezávislou kontrolou, dále jejich počet, kdy 1:1 se zdá být optimální, a nakonec být opatrný při matchingu, který nevhodnou asociací s jevovou rovnicí může nevhodně ovlivnit účinnost či dokonce platnost studie.

Jednotlivé typy studijních plánů. Study design.

A. Longitudinální prospektivní studie, follow-up studies.

Slouží nejlépe ke studiu etiologických souvislostí. Jejich výhodou je, že postihnou i docela vzácnou nemoc, jež má malou prevalenci, ale dostatečnou incidenci (akutní nemoci) a kumulativní incidenci, jsou jednoznačně interpretovatelné a stanovují expozici. Je to jediný studijní plán, který může stanovit kumulativní incidenci, tedy míru absolutního rizika v populaci. Kumulativní incidenci však stanovují jen tehdy, je-li úplný follow-up, tedy ztráty účastníků ze sledování (loss-to-follow-up) se blíží nule. Nevýhodami jsou finanční i organizační náročnost, zranitelnost validity při velkých odpadech sledovaných účastníků (loss-to-follow up) a nízká účinnost. Jsou nadále vhodné ke sledování dat o přežívání. Bias, který se zde může objevit, je tzv. selekční bias, kdy se v době nábory, výběru nepodaří postihnout přesně expozici a systémovou chybou se tak sníží kontrast a znehodnotí studie. Případem je tzv. longshore worker effect, podle přístavních dělníků, kteří jsou mnohem (neúměrně) zdravější než indexní skupiny při sledování infarktu myokardu. Druhou možností selekčního bias ve follow-up studiích je tzv. Hawthorne effect, který znamená psychologickou změnu chování studovaných porovnávaných skupin, indexní a kontrolní.

Příklad: při sledování životnosti žárovek firmy Hawthorne ve třicátých letech a jejich porovnávání se žárovkami jiné firmy, účastníci studie změnili natolik zvyky ve využívání žárovek, že studie dala zkreslené výsledky ve prospěch konkurence. Odtud i název. Dále i bias z dobrovolného nábory (recruitment bias), kdy je pochybné, zda "normální" člověk se dá rekrutovat k epidemiologické studii.

Zvláštním případem je tzv. case-nested study, v níž odebíráme sice míry expozice na počátku nábory, ale ponecháváme je bez exaktního měření až do doby, než se projeví index. Ten pak společně s kontrolou podrobíme měření a analýze. (Příklad: při studiu infarktu myokardu sledujeme množství skrytých kontrol a indexů, ale celkový cholesterol a HDL a LDL frakce v séru

analyzujeme až tehdy, když účastníci dostanou infarkt. Analýza těchto indexů a kontrol, které ve stejném časovém bodě, okamžiku vybereme z řad sledovaných účastníků, kteří nedostali infarkt, tak dá odpověď.) Rozlišujeme podle vztahu k času:

- prospektivní,
- retrospektivní (označované přesněji jako studie případů a kontrol),
- ambispektivní,
- nested case-control studies.

Follow-up studies jsou nejčastěji užívané studie v populačním výzkumu a populační epidemiologii. ~~Study design~~ follow-up studií je náročný metodologicky a zahrnuje i filozofické zdůvodňování a pojmy otevřené, oblé a zavřené kohorty. Stejně jako i problém průvodní expozice během kohortového sledování a její analýzy pomocí tzv. G_0 -computation. Podrobnější popis však přesahuje rámec textu a odkazujeme na původní písemnictví (49, 51).

B. Case-control studies, studie případů a kontrol.

Tento studijní plán nazývaný studie případů a kontrol a v angličtině mající několik synonym: case-referent studies, retrospective studies atd. je vymoženost posledních několika dekad, kdy metodologický výzkum jasně prokázal, že jsou adekvátní ve studiu etiologických souvislostí studiím longitudinálním. Dodnes však zůstávají předmětem diskuse, která přesahuje rámec tohoto textu. Plánujeme tak, že vyhledáváme případy, k nimž vybíráme kontroly na principu kontrastu. Kontroly jsou nezávislé na případech a naopak.

Př.: Tedy při studiu gastrického krvácení při vředu použijeme jako případy tyto nemocné a k nim jako kontroly nemocné z chirurgického oddělení se zlomeninou radia. U obou budeme sledovat koagulační parametry jako možnou příčinu či expozici. Dle starší literatury existoval nezbytný předpoklad vzácné nemoci pro účinné studium souvislostí metodou case-referent

studies, který byl nahrazen dokonalejším metodologickým aparátem. Ten využívá představu otevřené dynamické studijní populace, tedy studijní populace, do níž může nemocný pouze vstoupit a kde může setrvat libovolně dlouho jako případ a později znovu vystoupit a být tak ve stejné studii i kontrolou. Problém dvojakosti každého účastníka a jeho dvojí účasti ve skupině indexní a kontrolní se řeší tím, že každému případu musíme nalézt vhodnou kontrolu v libovolně malém časovém odstupu od diagnostiky případu. V praxi a na zvoleném příkladu to budeme provádět tak, že k případům z nemocných přijatých na chirurgii a vyhovujících výběrovým kritériím vybereme jako kontroly jen ty pacienty, kteří jsou přijati ve stejnou hodinu, den, týden, jako vlastní případy. Jsou to nejčastěji prováděné etiologické studie v klinickém výzkumu a klinické epidemiologii.

Studie případů a kontrol mají své výhody: jsou levné, organizačně méně náročné, hodí se ke studiu i vzácných chorob, můžeme sledovat na jednom výstupu několik determinantů, a při dobré zdravotnické dokumentaci mají i dlouhou vyvolatelnost. Ale i své nevýhody: mohou být zastřeny bias, zvláště tzv. recall bias, což je informační bias pro nevhodnou anamnézu o expozici, nestanovují absolutní riziko R , a R_0 , mohou mít i selekční bias (tzv. Berkson's fallacy, kdy předpokládáme u nemocničních kontrol zkreslenou expozici jako u případů v indexní skupině). Podle mnohých však nejsou zcela stejně vhodné ke studiím etiologickým, právě pro roli času a popisují jen korelaci, asociaci, nikoli závislost.

Připomínáme ještě, že není zcela dořešena otázka počtu kontrolních skupin k jedné indexní, ani počet kontrol k jednomu případu. Zdá se, že nejvhodnější je jedna kontrola ku jednomu indexu (36, 38, 39, 40, 41, 42).

C. Cross-sectional studies, průřezové či ekologické studie.

Jsou nejjednodušším studijním plánem, který je jen skutečným průřezem populace v daném okamžiku a vyhodnocuje na jedné straně determinant a jeho asociaci či korelaci s výstupem. Ani tyto studie nejsou sto postihnout etiologickou souvislost, už proto, že jediná podmínka kauzálního vztahu, následnost, zde nemůže být

posuzována. Jsou finančně nejlevnější, ale jejich organizace a příprava stojí tolik nefinančních investic jako jiné velké studie. Často jsou použity jako tzv. pilot studies při plánování dlouhodobých rozsáhlých follow-up studií, protože jde o prevalenční diagnostické studie, jež mapují epidemiologický terén.

Obrázek č. 3 ukazuje, jaký je simplifikovaný vztah mezi sbíranými údaji, determinantem, výstupem a hlavními hodnotami, které získáme. Obrázek je převzat a modifikován podle Sacketta a není všeobecně přijímán. Pro svou názornost je ale dobrou učební pomůckou.

Obrázek č. 3: Simplifikovaný vztah determinantu a výstupu v čtyřpolní tabulce při užití různých studijních plánů.

	Výstup +	Výstup -	
Determinant +			studie follow-up
Determinant -			
	studie case-control		průřezové studie

5.3. Míry rizika.

Při každém epidemiologickém bádání sledujeme výskyt rizikových faktorů. Tyto faktory se snažíme kvantifikovat a obecně je vztahujeme ke kontrole, kde míra rizikového faktoru je rovna jedné, respektive nule, a tedy chybí. Je-li riziková míra menší než jedna či nula, hovoříme o protektivním faktoru. Výstupem může být nemoc, komplikace, smrt. Za míry rizika považujeme i epidemiologické míry výskytu:

Incidence, incidenční hustota, incidenční poměr (IR).

Je počet nově vzniklých onemocnění (výstupů) ve studijní populaci během daného časového období, jež je nekonečně malé. Výstižnější je proto starší termín ID nebo IR, incidence density nebo

incidence rate, tedy incidenční poměr nebo incidenční hustota. Je to nepřímý parametr rizika.

Matematicky:

$$I = N_i / N_p \cdot (T_1 - T_0)$$

I = incidence, N_p = počet účastníků, T_1 = kalendářní čas výstupu, T_0 = kalendářní čas expozice, $T_1 - T_0$ = doba trvání sledování.

V úplně evidované (censované) populaci a v sociálním lékařství má incidence stejný rozměr, ale platí, že jde o počet nově vzniklých onemocnění na 100.000 obyvatel za rok. K tomuto údaji jen metodologickou poznámku, že ve jmenovateli je vlastně součin $N_p = 100.000$ a $T_1 - T_0 = 1$ rok. Součin však můžeme získat i tím, že budeme sledovat kupříkladu 20.000 lidí po dobu pět let a za předpokladu, že incidenční hustota je konstantní, je počet nově vzniklých onemocnění na sto tisíc obyvatel na rok. Předpoklad konstantní incidence je podmínkou poissonovské regrese při výpočtu intenzitních veličin (incidence, kumulativní incidence, hazardu). Má množství speciálních charakteristik, na něž odkazujeme do sociálního lékařství:

- mortalita,
- morbidita,
- fatalita,
- mrtvorozenost,
- porodovost,
- potratovost,
- neonatologická mortalita v prvním týdnu či prvním měsíci,
- specifické mortality nemocí,
- hospitalizační ukazatele.

V praxi používáme aproximaci pro výpočet kumulativní incidence, jako přímé míry rizika, z incidenční hustoty:

- buď $CI = IR \cdot dt$.

CI = kumulativní incidence, IR = incidenční hustota, dt = změna času.

V případě, že IR je nízké (vzácná choroba) a dt je krátký časový úsek,

$$\text{- nebo } CI = 1 - e^{-\int(t)IR.dt}$$

kde e = Eulerovo číslo, základ přirozených logaritmů, $\int(t)$ = integrál t podle dt .

Ačkoli počítáme incidenci pomocí časového intervalu, jde v podstatě o časově bodovou hodnotu, neboť časový interval volíme nekonečně malý. Incidenční hustota se mění v delším časovém úseku. Incidenci si musíme představit tedy jako stav momentální incidence nemoci v populaci. Incidence je intenzitní a nepřímou mírou rizika (vzniku nemoci) a může nabývat libovolných kladných hodnot. Incidence je nepřímo úměrná životní délce.

Life expectancy, životní délka (LE) se rovná:

$$LE = 1 / IR.$$

Kumulativní incidence (CI).

Je podíl počtu nově vzniklých onemocnění v časovém období ke všem sledovaným v tomto období. Jde o zlomek s rozměrem od nula do jedné, který je závislý na čase, neboť jde o intervalový údaj. Je to přímý, extenzitní parametr míry rizika a představuje absolutní riziko. Je vždy standardizovaná k věku a pohlaví.

Má několik forem:

- absolutní riziko.
- pětileté přežívání.
- attack rate, tj. poměr počtu nemocných ku počtu vystavených v infekční epidemiologii.
- letalitu (case-fatality), smrtnost.
- počet vrozených vývojových vad.

Life expectancy, životní délka (LE).

Životní délka, průměrná délka života udává životní délku za předpokladu, že vedle studované příčiny neexistují kompetitivní příčiny smrti.

Upravená životní délka.

Je životní délka vypočítaná z prosté životní délky korekcí daným faktorem, který upravuje subjektivní vjem přežívání. Tato analýza má význam při klinickém rozhodování, kdy kupř. rok po laryngektomii se vyrovná dvěma rokům přežívání s nádorem na prosté paliativní léčbě. Korekční faktor je subjektivní mírou a určuje si ho dotyčný (pacient) sám.

Prevalence.

Je počet všech existujících a nově vzniklých onemocnění v populaci během daného období. Udává procento lidí stížených danou nemocí z celkové populace. Je to absolutní momentální riziko nemoci v populaci. Jde o extenzitní parametr odhadu rizika. Má rozměr od nuly do jedné. Mezi prevalencí a incidencí (incidenční hustotou) platí vztah:

$$Prev. = IR \cdot D$$

kde D je délka nemoci, pokud IR je blízká nule a jde o stálý stav, tj. není fluktuace těchto parametrů.

Relativní riziko.

Je mírou asociace determinantu s výstupem. Má několik forem, která v podstatě do sebe vzájemně přecházejí a pro které je terminologie používána in promiscue. Skoro vždy jde však o poměr kumulativní incidence (či její náhražky) ve skupině indexní a kumulativní incidence ve skupině kontrolní. Platí:

$$RR = CI_i / CI_k = R_i / R_k = IR_i / IR_k = OR.$$

Kde předpokládáme, že dt (délka sledování) se blíží nule a pak

$$RR = CIR = IRR,$$

protože $CI = IR \cdot dt$,

a kde jednotlivé symboly značí: RR = risk ratio, CI = kumulativní incidenci, R = riziko (obecně), IR = incidence hustotu (incidenci), OR = odds ratio, tedy poměr šancí, pro než platí:

$$OR = P / (1-P).$$

(Pravděpodobnost P a její komplement 1 - P). Indexy i a k značí indexní a kontrolní skupinu.

Pokud je studie a sledování dlouhé, pak poměr kumulativních incidencí se rovná jedné, neboli „sledujeme-li něco nekonečně dlouho, určitě se s tím něčím něco stane“ A. Hofman. Pokud jde o shora uvedené poměry, má rozměr od nuly do nekonečna. Jinou mírou relativního rizika je rozdíl rizika (RD), s rozměrem od minus jedné do plus jedné, a definovaný jako:

$$RD = R_i - R_k = CI_i - CI_k,$$

a potažmo i rate difference (RD), které má jen jiný rozměr a to od minus do plus nekonečna.

$1/RD$ je zvláštní kalkul vyjadřující v intervenčních preventivních studiích a aplikacích kolik pacientů je třeba léčit, aby se zachránil život právě jednoho.

Prisouditelné riziko, attributable risk.

Je to v podstatě relativní rozdíl rizika. Má význam v nemocech z povolání. rozvinuté země přisuzují riziko z nemoci z povolání těm profesím, jejichž attributable risk je víc než padesát procent. Je definován jako:

$$AR = R_i - R_k / R_i = RR - 1 / RR.$$

Je důležité, že ačkoli je udáván jako zlomek, attributable risk složený ze samostatných rizik může přesáhnout 100 %.

Populační přisouditelné riziko, populational attributable risk.

Je v podstatě zředěná podoba přisouditelného rizika vztahovaná k populaci. Můžeme ji vyjádřit jako:

$$PAR = R_t - R_0 / R_t = AR \cdot P_c = RR - 1 / RR + (1/P_0 - 1),$$

kde symboly značí: R_t = celkové riziko v exponované populaci, R_0 = celkové riziko v neexponované populaci, P_c = procento exponovaných případů, P_0 = procento exponovaných v populaci.

Riziková funkce a logistická funkce rizika.

Je matematický model zasahující do statistiky. Je to zdánlivě jednoduché hodnocení všech složek rizika najednou (nezávisle proměnných, determinantů) a výpočet vlastního poměru šancí, pravděpodobnosti události a jejího komplementu, jako závislou proměnnou na souboru těchto nezávisle proměnných. Událostí rozumíme nemoc, komplikaci, smrt. Pravděpodobnost získaná tímto výpočtem má charakter kumulativní incidence a logaritmovaná podoba má charakter odds ratio, poměru šancí. Obecný vzorec je:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}}$$

respektive v logistické regresi, tedy logaritmickém modelu:

$$\ln \frac{P}{1-P} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

Tato logistická regrese má od svého uvedení do epidemiologie mnoho uplatnění ve výpočtech.

- hodnocení rizika, tzv. riziková funkce
- prognóze
- diagnóze
- odhad odds ratio.

5.4. Poznámky ke „speciálním“ epidemiologiím.

Farmakoepidemiologie.

Je snad nejmladší epidemiologickou disciplínou. Farmakoepidemiologie je definována jinak v Evropě a jinak v USA. V USA, kde se jí nejvíce zabývá Food nad Drug Administration, je pojmána jako metoda studia nežádoucích účinků, kdežto evropský DURG navrhuje za její náplň sledování všech účinků léčiv v populaci. Její náplní pak není jen postmarketingová surveillance (tedy hodnocení a detekce nežádoucích účinků léčiv ve fázi IV klinického hodnocení léčiv), ale případně i interakce léků, jejich vliv na nefarmakologické biologické parametry, hodnocení farmakologické účinnosti, sledování dostupnosti farmakoterapie a její distribuce a nákladů.

Nejznámějším příkladem je snad sledování distribuovaných šarží a jejich případné stažení při prokazatelném výskytu nežádoucích účinků. Pro klasifikaci svých měření a dávkování byl farmakoepidemiologickou skupinou WHO (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) v Oslo navržen tzv. ATC seznam, v němž jsou všechny generické látky sestaveny na základě svého anatomicko - terapeuticko - chemického složení. *

Např.: glukokortikoidy mají anatomickou doménu imunologii, dermatologii, alergologii, plicní atd., svou terapeutickou doménu jako substituční látky, antiinflatorní látky, protišokové, antiedematozní, antiinsulinové, atd., a svou chemickou strukturu jako deriváty kortizolu a přírodní glukokortikoidy a fluorované halogenované glukokortikoidy.

Jiným farmakoepidemiologickým kodexem je sledování jednotlivých šarží Státním ústavem pro kontrolu léčiv. V roce 1979 byl v Praze založen mezinárodní informační systém o užití léčiv DURG (Drug Utilisation Research Group), jehož cílem je "povznést výzkum o užití léků jako prostředek ke zlepšení užití léků a poskytnout Evropské fórum ke spolupráci mezi lidmi, jež se zajímají o farmakoepidemiologii".

Nejstarším farmakoepidemiologickým ústavem na světě je tzv. Food and Drug Administration (FDA) v USA, který byl založen ve třicátých letech tohoto století a je důsledným předchůdcem našeho Státního ústavu kontroly léčiv. Náplní jeho práce je nejen farmakoepidemiologické šetření formou farmakoepidemiologické surveillance nežádoucích účinků, ale i dozor nad klinickým hodnocením léků pomocí tzv. FDA auditu a FDA auditorů.

Epidemiologie úrazů a intoxikací.

Nová mezinárodní klasifikace nemocí využívající desáté revize má možnost i podrobněji v národních statistikách hodnotit i počet a příčiny úrazovosti v jednotlivých regionech a věkových kategoriích. Stejná věc platí i pro akutní intoxikace. Závislost na léčivě a jiné drogové závislosti jsou stále špatně verifikovatelné a jejich epidemiologie je zatím v plenkách.

Epidemiologie stáří

Epidemiologie stáří je dnes s narůstající délkou života a klesajícím přírůstkem, jednou z nejrychleji se vyvíjejících oblastí epidemiologie. Dnešními hlavními předměty zájmu jsou: Alzheimerova demence, osteoporóza a zlomeniny krčku a obratlů, kardiovaskulární onemocnění, makulární degenerace, diabetes druhého typu, onkologická, autoimunní, genetická a degenerativní onemocnění.

Jde tedy v podstatě o epidemiologii chronických onemocnění.

Epidemiologie chronických onemocnění.

Epidemiologie vlekých onemocnění má největší prioritu v dnešní době, což je výsledek prodlužující se délky života a poklesu přirozeného přírůstku v rozvinutých zemích. Jde v podstatě o choroby starší populace. Její metoda je zde rozsáhle probírána a nemá zvláštních charakteristik ani speciálních pojmů, které by zasluhovaly větší pozornosti. Velmi zajímavou a moderní oblastí v

epidemiologii chronických onemocnění je epidemiologie o výskytu degenerativních onemocnění a chorob nejasné etiologie v rodinných. Tato problematika navozuje i metodologické otázky zkoumání interakcí mezi genomem a zevním prostředím a okrajově se dotýká i problému shlukování (clusteringu) těchto chorob.

Epidemiologie infekčních a nakažlivých chorob.

Tato nejstarší subdisciplína epidemiologie je do dnešního dne i nejrozpracovanější disciplínou metodologickou, která má bohatý statistický a sémantický aparát, jež slouží k popisu jevů. Prvním zakladatelem byl John Snow, objevitel jevu, že cholera se šíří vodou. Ve svém spise z roku 1854 podal jasný epidemiologický důkaz. Základní nomenklatura zahrnuje několik pojmů, jež je nutno pro práci v terénu a klinice znát:

Eradikace.

Surveillance.

Epidemiologická diagnóza, šetření a opatření.

Eradikace znamená úplné vymizení agens z cirkulace. K tomu je zapotřebí jasných a nezaměnitelných klinických příznaků, trvalé imunity, dostupné vakcíny či medikamentu, omezenost cirkulace na malou populaci (nejlépe jen antropozoa) či alepoň přístupnost základních ekotopů, odlišitelnost imunizovaných a vnímavých jedinců.

Surveillance je epidemiologická metoda dohledu mající za úkol sledovat a předvídat možný vznik epidemií. Epidemiologická diagnóza je pojem, který má zdůraznit nejen v infektologické epidemiologii, že úhel pohledu je rozdílný pro klinika a pro epidemiologa.

Epidemiologická diagnóza pro výzkum bývá zpravidla daleko přísněji definována, kdežto epidemiologická diagnóza v boji s nakažlivými nemocemi má daleko volnější meze a zahrnuje i případy klinicky možné či pravděpodobné.

Epidemiologické šetření je metoda práce epidemiologa, v níž se seznamuje s okolnostmi vzniku a šíření epidemie pro přípravu boje s epidemií. Je závislá od druhu vzniklé choroby, podle níž řídí

epidemiolog svou aktivitu. Je součástí tzv. včasných opatření v ohnisku nákazy, kam patří i epidemiologická a klinická diagnóza, hlášení, izolace a hospitalizace a deratizace, desinfekce, desinsekce. Zároveň předchází tzv. preventivním opatřením, tj. hygienickým, vakcinačním, depistážním, karanténním opatřením, zdravotnické výchově a osvětě a specifické či nespecifické profylaxi.

Nakažlivý a infekční.

Infekční znamená způsobený mikroorganismem, jež je schopen v makroorganismu množit se a množí se.

Nakažlivý je přenosný, communicable, tj. vedle zdroje má i vnímavého jedince a formu přenosu.

Patogen vyvolává infekci.

Infekce je klinicky zjiřitelná nákaza, zahrnující průnik agens do organismu, jeho množení a vyvolávající reakci makroorganismu.

Kontaminace je neklinicky významné osídlení, obyečně i menší kvantita, neživých objektů a kolonizace jen na povrchu tkání.

Kolonizace je osídlení makroorganismu mikroorganismem, jež se replikuje v nebo na tkáních.

Diseminace je rozesetí nemoci. Může mít epidemiologický i klinický kontext.

Oportunní patogen je patogen vyvolávající infekci v oslabeném organismu, tedy za facilitovaných podmínek.

Obligátní patogen je patogen, který vždy způsobí infekci.

Zdroj a přenos infekce.

Zdroj nákazy je zvíře či člověk, z něhož je možný přenos na člověka nebo do prostředí či na jiného hostitele, v němž se mikroorganismus udržuje. Někteří autoři přiřazují i zevní prostředí, zvláště hovoříme-li o dimorfních houbách (histoplasma, blastomycety a jiné).

Přenos.

Rozlišujeme několik forem přenosu:

- přímým stykem (sexuálně, polibkem, pokousáním, kontaktem, laboratorní nákaza),
- nepřímým stykem, u něhož se uplatňuje živý či neživý vektor, tj.:
 - inhalací, kde je vektorem neživý aerosol, čili kapénkovou infekcí o velikosti kapének poměrně velikých (o průměru od 5 μ),
 - inhalací jiného vzduchového vektoru, vzduchu čili kapének s minimální velikostí,
 - ingestí alimentární cestou (vektorem jsou potraviny),
 - inokulací živým vektorem čili biologickým přenašečem, v němž mikroorganismus prodělává část svého vývojového cyklu (biologický přenos u malárie) a
 - kontaminací mechanickým přenašečem, ať už živým, či neživým, bez vývojového cyklu mikroorganismu ve vektoru (salmonely přenášené domácí mouchou nebo kontaminovanými předměty).

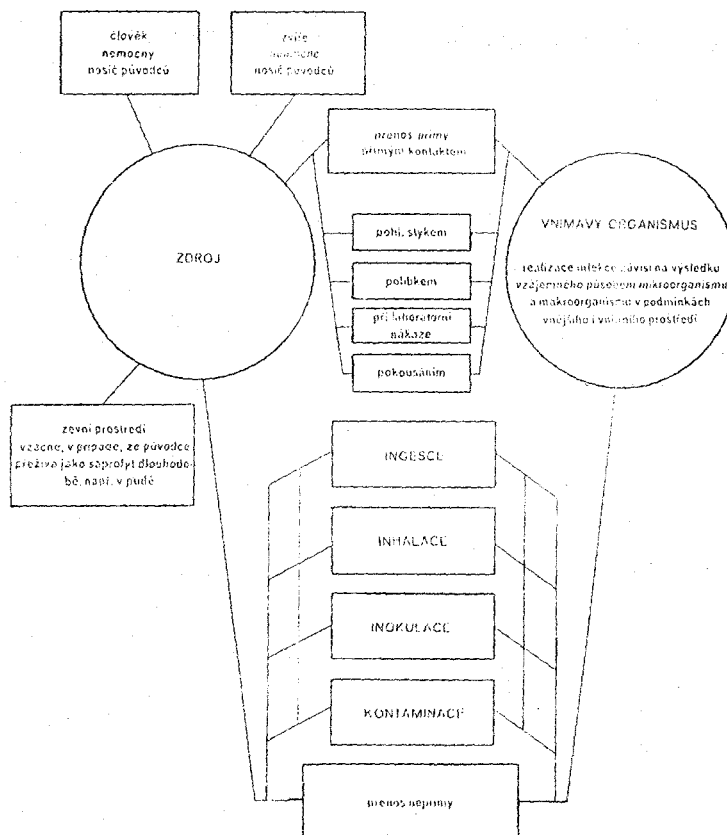
Obrázek číslo 4 ukazuje základní schema přenosu infekce.

Zoonoza je onemocnění přenosné ze zvířete na člověka a naopak. Někdy i antropozoonoza.

Geohelmintozy jsou parazitozy přenosné ze zevního prostředí na člověka.

Antroponozy jsou nemoci přenosné jen z člověka na člověka.

Reservoir je přechodný hostitel nebo biotop, v němž se udržuje infekce v ekosystému. Může to být živočich či zevní prostředí.



Obr. 4. Schéma zdroje a přenosu infekčního agens k vnímavému hostiteli.

Infekce v ekosystému.

Ekosystém je systém jednotlivých ekologických složek, které spolu vnitřně souvisí.

Endemický je takový výskyt, kde incidence onemocnění je trvalá a konstantní, zpravidla vyšší než v jiných oblastech.

Sporadický je jev, který nemá souvislost s dalšími jedinci v populaci a který je ojedinělý ve svém výskytu.

Epidemický je jev, který podléhá časovému i lokálnímu shlukování (clusteringu). Jde tedy o náhlé zvýšení incidence, tedy incidence hustoty, ať už v čase, nebo v prostoru.

Hyperendemický je zvýšení incidence hustoty nad očekávanou hodnotu incidence hustoty v dané oblasti, ale postupně. Hyperendemickou nemocí je kupříkladu tropický diabetes pramenící z nevyvážené stravy v tropech. Jiné hyperendemické choroby jsou avitaminozy a z historie karpatský či alpský kreténismus.

Pandemický znamená šířící se po všech kontinentech. Saprophyt i saprofyt je mikroorganismus množící se v či na organismu a nevytvářející infekci, protože chybí obranná složka makroorganismu. Může se stát i patogenem, např. *Staphylococcus epidermidis*. Od latentní či perzistentní infekce se liší tím, že tyto dvě kategorie jsou vyvolány zpravidla obligátními patogeny a předchází jim fáze akutní infekce.

Saprofyt není za normálních okolností patogenem.

Komensál je organismus blízký saprofytu, tj. dokonce blahodárný pro makroorganismus, s nímž žije v symbioze.

Symbioza je vzájemně výhodné soužití několika živočišných druhů.

Infekce a mikroorganismus.

Mikroorganismus je agens. Za agens považujeme priony, plasmidy, viry, bakterie, chlamydie, protozoa a metazoa, včetně hub a plísní.

Virulence je specifická patogenita mikroorganismu k vnímavému danému živočišnému druhu. Její klasifikace kvantitativní je nepřímo úměrná nutnému kvantu mikroorganismů, jež dostačují k vyvolání infekce. (*Shigella dysenteriae* potřebuje víc jak 1000 gramnegativních tyčků k vyvolání infekce, kdežto pro *salmonella typhimurium* dostačuje 10-100 bakterií. Kochův bacil, *Mycobacterium tuberculosis* je patogenní pro člověka asi v kvantu kolem 1000 mikroorganismů, pro morče jsou to jenom 1-2 acidorezistentní tyčky).

Patogenita je všeobecná schopnost vyvolat u určitého druhu onemocnění, tj. rabies je patogenní pro širokou oblast živočichů i rostlin, naopak virus HIV je omezen na velmi malou část savčí populace.

Invazivita je schopnost vstupu mikroorganismu do makroorganismu a vyloučení jeho imunity s následným poškozením makroorganismu.

Sekulární trend má stejný význam jako v antropometrii či sociologii a znamená pozvolnou změnu proměnné během mnoha let, respektive generací.

Infekce v klinice.

Subklinický, frustní znamená klinicky nedokončený, nedokonaný obraz.

Abortivní forma infekce je forma, která nevyvolá reakci organismu.

Persistentní je infekce vyvolaná nejdříve akutně, později přecházející do formy, během níž je nedetekovatelná infekce.

Latentní je synonymem persistence v klinickém slova smyslu, kdežto v mikrobiologickém slova smyslu znamená detekovatelnost infekce.

Akutní, perakutní, foudroyantní znamená rychle se vyvíjející.

Typy infekce:

- exogenní, tj. přicházející zvenku,
- endogenní, tj. obvykle reaktivace (relaps) persistentní infekce,
- superinfekce je superponování jedné infekce na druhou,
- reinfekce je nová infekce vyvolaná stejným agens,
- primoinfekce je infekce vyvolaná poprvé jedním agens,
- reaktivace je aktivace vnitřně probíhající infekce,
- progrese je nezastavený postup infekce,

- recidiva neboli relaps čili endogenní infekce, někdy i reinfekce.

Infekce může být manifestní, latentní, perzistující, v klinickém pozorování pak typická a atypická.

Terén je pojem původně zavedený Kochem při studiu tuberkulózy:

- nový terén je terén, který se někdy dříve anamnesticky setkal s tuberkulózou, ale je vůči ní neimunní,
- panenský terén je terén (nemocný), který se nikdy nesetkal s infekcí,
- imunní terén je terén specificky odolný vůči infekci, buď pasivní či aktivní imunizací (viz imunizace a očkování),
- terén alergický je ve ftizeologii k patogenetické klasifikaci ten, který bouřlivě reaguje na antigenní stimulaci,
- tuberkulózní terén je otevřeně infekční.

Sezonalita.

Sezonalita je jeden z největších metodologických problémů v infekční epidemiologii, kdy není možno spolehlivě rozlišit mezi pozvolně vznikající epidemií a hyperendemickým výskytem či sezonní variabilitou, protože neexistují vhodné algoritmicizované počítačové statistické balíky, které by tento problém spolehlivě řešily. Sezonní je kupříkladu chřipka v zimních měsících a epidemie chřipky je jedna z nejsmrtelnějších epidemií každý rok, která zabíjí více lidí než onkologická onemocnění!

Epidemiologická křivka.

Epidemiologická křivka je jednou z nejpodstatnějších složek epidemiologického šetření, které má za cíl v daném ohnisku nákazy prokázat vznik a šíření epidemie, a tak připravit podklady k fázi epidemiologické ochrany či epidemiologického zásahu. Epidemiologickou křivku stanovujeme na principu shlukování, kdy tvorbou "okna", jež posunujeme na pomyslné časové ose sledujeme plynule nárůst či pokles incidence choroby. V praxi postupujeme

tak, že zvolíme vhodný časový interval, ve kterém zapisujeme všechny nově hlášené případy. Epidemiologická křivka takto rutinně sestrojená ukazuje epidemiologovi, zda dochází k sekundárním infekcím, a průběh celé epidemie. Je důležité, aby časový interval nebyl příliš dlouhý ani příliš krátký, aby nedošlo ke zbytečné kumulaci, a tím překrývání výsledků či rozmělnění informace. Vystačíme s intervalem, jež se rovná zhruba jedné třetině až čtvrtině průměrné inkubační doby.

Imunita. Imunizace. Očkování.

Imunita je odolnost makroorganismu proti mikroorganismu. Rozlišujeme přirozenou a získanou imunitu, která závisí od způsobu imunizace. Imunita je specifická (protilátková a celulární) a nespecifická. Získaná imunita je umělá (očkováním nebo pasivní imunizací) nebo přirozená (promořením).

Imunizace je proces, během něhož dochází k posílení specifické odolnosti organismu. Patří sem aktivní a pasivní imunizace.

Očkování je metoda preventivního lékařství, tedy intervenční epidemiologie, která využívá imunitních dějů k posílení odolnosti organismu. Historie začíná u Jennera a jeho vakcinaci proti variole. Očkovací látky jsou nesmírně náročné na vývoj, a tak i nesmírně náročné finančně, a je o ně malý zájem. Do dnešního dne jsou sestrojeny několikero systémů vakcín, ale žádná z nich nedovede zabránit průniku infekčního agens do hostitele. Všechny začínají působit až po jeho průniku, tedy po antigenní presentaci makrofágy, a zabraňují množení mikroorganismu. Tento problém se zdá být klíčový pro úspěšný vývoj antiparazitárních vakcín a vakcín proti HIV a jiným plastickým virům.

Očkovací látky jsou zvláštní léky, jsou to účinné preventivní prostředky.

Očkovací kalendáře vycházejí z nařízení některých vlád, nejsou všude ve světě povinné a jsou mezi nimi rozdíly pramenící z různých historických škol, jež formovaly pohled na medicínu.

Promořenost udává procento populace, které díky přirozeně nabyté imunitě (aktivní přirozená imunizace) je proti mikroorganismu odolná. Společně s proočkovanou částí populace udává odolnou část populace. Jejím komplementem je vnímavá část populace.

Velikost vnímavé populace.

Pro úspěch očkování a průnik epidemie je zásadní velikost vnímavé populace, nebo velikost její promořené, tedy imunní části. Charakteristickou je tzv. herd immunity čili kolektivní imunita, imunita stáda, která je výrazem pro skutečnost, že i neimunní jedinec je odolný v populaci, jež čítá dostatek imunních jedinců, kteří svou odolností znemožní šíření, přenos a množení agens. Tato velikost populace se odvozuje od tzv. reprodukčnosti (reproductive rate, R) nemoci, což je množství druhotných případů, jež vzniknou z jednoho původního případu. R_0 značí toto množství v naprosto vnímavé populaci. Je jasné, že pro udržení infekce je nutné, aby tato R_0 byla větší než jedna. Eradikace je dosaženo, pokud frakce úspěšně imunizovaných (p_c) přesáhne hodnotu:

$$p_c = 1 - 1/R_0.$$

Je vhodnější postupovat tak, že použijeme frakci těch, kteří jsou vnímaví. Tu spočítáme jako:

$$x = 1/R_0 = (A - D) / L,$$

kde A značí věk, ve kterém dojde k infekci, D délku života, během níž jsme chráněni mateřskými protilátkami, a L průměrnou délku života.

Z toho pak

$$R_0 = \left[L / (A - D) \right] \cdot R,$$

což je účinná reprodukčnost nemoci (effective reproductive rate) pak dostaneme:

$$R = R_0 \cdot x,$$

kde x = vnímavá část populace, R_0 = basic reproductive rate.

Tato rovnice je však užitečná jen v přirozeném prostředí bez vakcinačního zásahu a pro nemoc, jež zanechává trvalou imunitu.

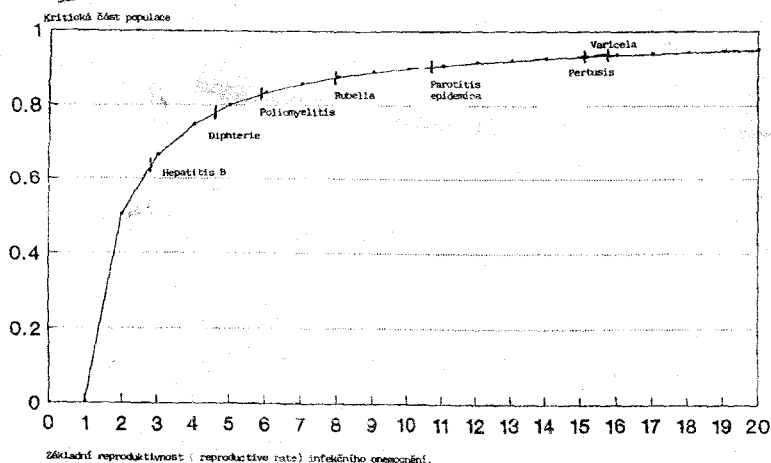
Prahová populace, která umožní vznik imunity stáda, je spočítána jako:

$$N_t = N_0 / R_0$$

kde N_0 je množství vnímavých na počátku epidemie.

Její pojem a logistické funkce odvozené od tohoto parametru a pojem prahové populace ukazuje obrázek č. 5.

Obr. 5



Dalším parametrem v metodologii infekční epidemiologii je tzv. síla infekce (force of infection), λ .

$$\lambda = 1 / (A - D)$$

Podrobněji v originálním článku (3).

Kapitola 6.

*THAT WHO SAVED ONE LIFE IS HE WHO SAVED THE
WHOLE WORLD.
Talmud.*

Klinická epidemiologie.

Obor klinické epidemiologie zahrnuje čtyři velké základní oblasti neintervenční metody, a to plánování a analýzu:

1. diagnostických,
2. etiologických,
3. prognostických a
4. porovnávacích a ohodnocovacích studií.

Je však třeba opětovně zdůraznit, že prognostické studie a studie ohodnocovací se blíží svým charakterem studiím intervenčním. Ve všech těchto studiích porovnááme totiž jistou známou expozici (tuto expozici vyjadřujeme různě: ať už jako míru rizika užitečného k predikci, či jako známý a měřený lék, nebo jako známou intervenci) se stávající nebo historickou kontrolou.

V etiologických studiích sledujeme naopak měřitelný výstup a na základě analýzy kontrastu mezi indexem a kontrolou sledujeme možnou etiologii.

V diagnostických studiích nemáme časový rozměr a na základě souboru všech výstupů a všech expozic v daném časovém bodě usuzujeme na přítomnost dalšího samostatného diagnostického rizikového faktoru. Diagnostické studie, použijeme-li k analýze modernějších metod mnohorozměrné analýzy (logistické regrese) než Bayesova vzorce, jsou tak nejbližší studiím průřezovým z

populační epidemiologie. Použijeme-li klasických metod statistické dedukce (Bayesova teorému), pak v diagnostických studiích srovnáváme předchozí (apriorní) znalost o výskytu nemoci s následnou (posteriorní) znalostí a spoléháme na nepřesné poměry věrohodností, likelihood ratio, o nichž pojednáme dále v textu.

6.1. Studie etiologické, prognostické, diagnostické a studie míry.

Klinická epidemiologie se snaží povýšit znalost aktuální, empirickou, partikulární, faktickou, individuální (ono známé: "...ale v méj praxi jsem se s něčím podobným nesetkal!") vztaženou k času a místu na znalost vědeckou, obecnou, sdělitelnou, statisticky inferenční, abstraktní, odtržitou od místa a času (tj. "pacientův profil není dán tím, že jej léčí pan doktor s jeho praxí, ale objektivními faktory, které jsou souhrou pacientova nerozumy, náhody, přírody, léčení, smůly a lékařova umu a znalostí").

Klinická epidemiologie slouží klinickému výzkumu, tj. odpovídá na otázku, proč vypadá profil pacienta tak, jak vypadá.

Profilem pacienta rozumíme jeho profil klinický a neklinický, jež zahrnuje pacientovy charakteristiky sociální, psychologické, konstituční a jeho okolí. Jako každá epidemiologická studie, tak i klinická studie se dá zjednodušit na funkci (f) výstupu (O), tj. outcome, fenomenu nemoci, v závislosti na determinantu (D), tj. rizikových či preventivních faktorech. Tuto funkci můžeme opět zjednodušit v rovnici:

$$O = f(D).$$

Pro snadnější chápání můžeme rozlišit dvě oblasti: studie intervenční (terapeutické a preventivní) a neintervenční (etiologické, prognostické, diagnostické). Studie míry, kam spadají i klinické randomizované studie, jsou na rozhraní obou.

Rovnice výskytu se dají pro jednotlivé typy charakterizovat takto:

- etiologické: $I = f(D/ED)$ nebo $P = f(D/ED)$,

kde I značí incidenci, P prevalenci, ED externí determinanty a zlomek vyjadřuje podmíněnou pravděpodobnost.

- diagnostické: $P = f(D)$
- prognostické: $I = f(D)$.

Zatímco bias (confounding) může výrazně ovlivnit etiologické studie, v rovnicích prognostických a etiologických hraje bias podružný význam a mění se na modifikátora. Je to dáno i tím, že studie etiologické si kladou otázky kauzality, kdežto prognostické a diagnostické jsou deskriptivní.

Zatímco etiologické studie vymezují v jevové rovnici vždy a pouze jen jeden determinant jako pravděpodobnost podmíněnou externími determinanty, studie prognostické a diagnostické shrnují všechny determinanty v jeden souborný celek.

Etiologické studie nazýváme proto i studii analytickými, studie prognostické a diagnostické se blíží studiím deskriptivním.

Všechny tyto jevové vztahy (occurrence relations) jsou definovány za určitých okolností, kam patří:

- doména, je studijní báze, k níž se vztahují výsledky.
- složky jevové rovnice: determinant, výstup, confounder, modifikátor.

Tyto okolnosti nazýváme podmínkami studie a plán studie pomáhá definovat jejich empirické kategorie:

- studijní bázi, základnu, což je část domény, která je fakticky dostupná. Je to součin počtu dobrovolníků a délka trvání studie.
- definice operativní a konceptuální jednotlivých složek jevové rovnice, tedy při studiu zlomeniny krčku femuru jako funkce osteoporózy máme determinant konceptuální osteoporózy a operační DXA provedenou na pacientech.
- dokumentaci, tj. vyloučení jiných vlivů, kupř.: aby DXA neměřila malacii.
- analýzu dat a statistickou inferenci.

V intervenčním klinicko-epidemiologickém výzkumu existují dvě velké skupiny studií - pragmatických a explanačních.

Explanační studie vysvětlují účinek léku v celé komplexnosti, pragmatické studie většinou srovnávají dva terapeutické postupy a optimalizují je. Explanační používají umělého kontrastu: index versus placebo nebo sham. Pragmatické užívají kontrastu: algoritmus index versus algoritmus kontrola. Explanační studie nejsou vždy z etických důvodů proveditelné. Explanační studie se blíží studiím etiologickým, studie pragmatické mají charakter prognostických studií. Hlavní rozdíly mezi etiologickými a prognostickými nebo diagnostickými studii se dají shrnout:

ETIOLOGICKÉ	PROGNOSTICKÉ A DIAGNOSTICKÉ
explanační	deskriptivní
sdílená doména	nehomogení nesdílené domény
rozišení expozice mezi indexem a kontrolou	expozice se kvantifikuje či kvalifikuje
hierarchie determinantů	suma determinantů
vyloučení bias	neexistuje, jen modifikace
modifikátor je detail	modifikace je důležitá
podmíněnost nutná k detekci	podmíněnost umocňuje význam modifikace

6.2. Paradigma - randomizovaná klinická studie.

Paradigmatem rozumíme z řečtiny příklad, jenž všichni následujeme, jakýsi všeobecně uznávaný standard chování, mentorskou intelektuální konstrukci.

Klinická studie je v užším a vlastním smyslu slova studie zabývající se hodnocením léků v klinické praxi.

Randomizovaná studie je znáhodněná, tedy taková, která vyrovnává pravděpodobnou chybu nestejného rozdělení faktorů v populaci testované a kontrolní. Randomizací, blindingem a intervencí (podáním léku A, respektive B) se blíží experimentu, neboť tyto tři prvky představují uměle vytvořené podmínky. Svou polohou v čase, tedy paralelní léčbou dvou souborů pacientů A a B, z nichž jeden slouží jako index a druhý jako kontrola, se blíží prospektivní longitudinální studii. Pro podobnost s experimentem je to nejdokonalejší forma observace užívaná v klinické epidemiologii.

Terapeutický efekt.

Podkladem každé klinické studie je souhra několika faktorů (činitelů), jež se dají schematicky vyjádřit rovnicí:

$$R_x = NH + OB + EF + Th = f(D).$$

kde: R_x znamená pozorovaný účinek při podání léku X, tedy výstup čili produkt P. NH znamená přirozený vývoj nemoci, ve které je lék indikován a testován, z anglického natural history. OB znamená observation bias, tj. monitorovu, pacientovu či lékařovu podvědomou snahu přisuzovat léku očekávaný účinek. EF znamená v angličtině extraneous factors, tedy zevní faktory, jež mohou zkreslit výsledný efekt, je to bias v epidemiologickém smyslu slova. Th znamená therapeuticum eo ipso (IND, investigated new drug, nově zkoumané léčivo) a jeho vlastní efekt.

$NH + EF + OB + Th$ je souhrn rizikových a preventivních faktorů, tedy determinant (D). Pozorovatel, ať už sponsor, investigator, monitor, auditor či FDA auditor, pacient a veřejnost, pozorují jen R_x , tedy fenomen jako celek. Pro vysledování izolovaného vlivu vlastního léčebného přípravku Th byla vyvinuto několik metod, jež pomáhají eliminovat ostatní jevy.

Při plánování studie (study design) to je:

- protokolizace, tedy formulace kritérií vstupu a definice domény, proti NH a EF

- randomizace s blokováním či prostá randomizace proti NH a EF.
- blinding (oslepení, zaslepení) proti OB, NH a EF.

Při analýze dat to je:

- důslednost definice subjektů v indexní a kontrolní skupině, tj. intention-to-treat analysis, tedy všichni, kteří tvoří soubor pacientů a byli randomizováni, musí figurovat v analýze, včetně pacientů, jež studii nedokončili. Intention-to-treat analysis je účinná proti NH, EF a OB.
- stratifikace proti NH, EF a OB.

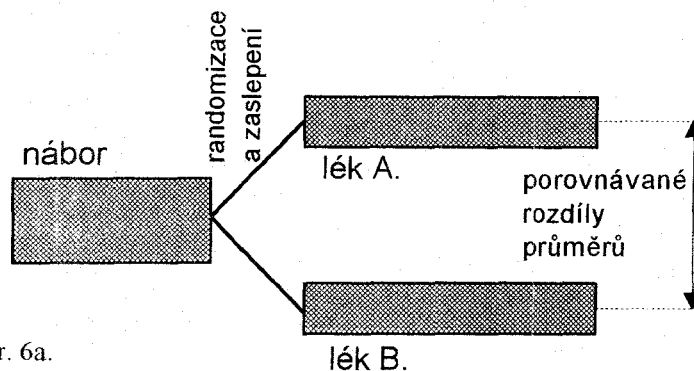
Blinding, zaslepení, je kategorie označující neinformovanost pacienta (jednoduchý blinding) nebo pacienta + lékaře (dvojitý blinding) či dokonce pacienta + lékaře + monitora (trojitý a zbytečně náročný blinding, OS Miettinen: "To pak nikdo neví, co se dělá, a to se přihodí dost často.") o podání skutečného léku či placebo. V tom případě dochází i k částečnému vyrovnání pravděpodobností, zda lék dostane pacient těžce nemocný či lehce nemocný, či při podávání léků bude pacient ze skupiny A vystaven favorizujícím či devaforizujícím činitelům více než pacient ze skupiny B. Z tohoto hlediska je možno chápat blinding i jako možnou perspektivní náhradu randomizace. Toto užití však nepřekročilo rámec teoretických úvah.

Study design čili plánování klinické randomizované studie.

V naprosté většině případů se porovnává placebo s účinnou látkou, nebo tam, kde není možné použít placebo, užívá se staršího léku, případně starší kombinace léků (u antibiotik a cytostatik). Existuje celá řada typů klinických studií, jež mají své indikace a výhody a nevýhody. Obrázek číslo 6 ukazuje jednotlivá schemata.

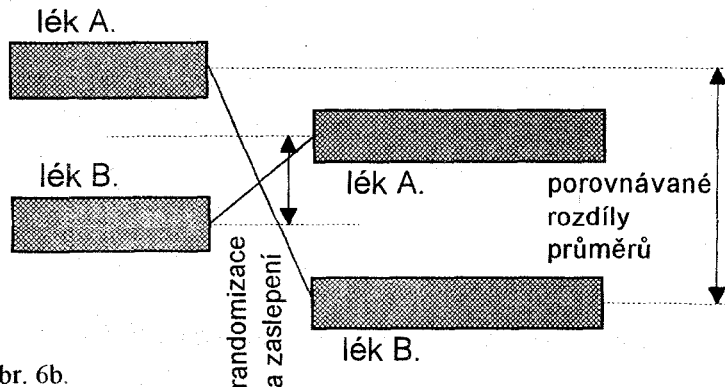
1. Nejjednodušší je tzv. paralelní randomizovaná dvojitě slepá studie se dvěma porovnávanými soubory pacientů A a B, z nichž každý dostane právě jeden lék buď a, nebo b. Historicky nejvýznamějším a prvním příkladem je testování streptomycinu v

léčbě plicní tuberkulózy (45).



Obr. 6a.

2. Často užívaným plánem je tzv. zkřížená studie (cross-over study design), jehož podstata spočívá v tom, že nejdříve po zahajovací době (run-in period) je studovaný lék a podáván skupině A a současně lék b skupině B, pak po určité době (doba vypláchnutí = wash-out period) se lék b podává skupině A a lék a skupině B. Wash-out period závisí především od farmakokinetických vlastností léku, tj. distribučního objemu, eliminační konstanty, biologického poločasu a účinné plasmatické koncentrace, a je to jediná důsledná ochrana proti tzv. carry-over effect, tj. vlivu předchozího léku na efektivnost léku následujícího. Pro složitost determinantu a jeho možné fluktuace v čase (tzv. time trend = časový trend) je metodologie poměrně složitá a zájemce odkazujeme na původní písemnictví (23).



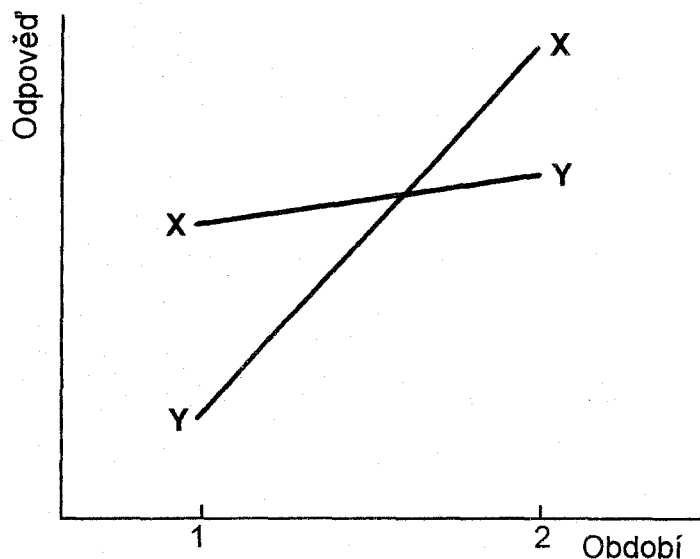
Obr. 6b.

Obrázek č. 7 ukazuje možné změny determinantu a následně i ve výstupu v průběhu studie a podklad chybné možné analýzy.

Zkřížená studie má své výhody:

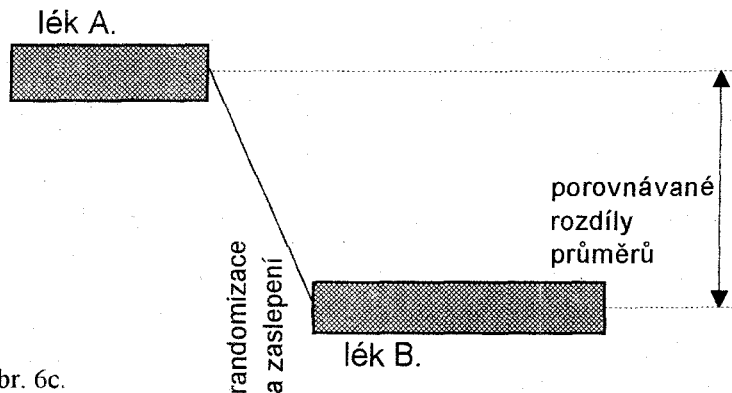
- omezuje intraindividuální variabilitu mezi soubory, a snižuje tak jejich rozptyl rozdílů, a zároveň zvyšuje kontrast mezi indexem a kontrolou, jestliže tento existuje,
- randomizace se omezuje na pořadí aplikace léku, tedy ne na vlastní účinnou látku (IND)
- je možno použít méně subjektů
- je vhodným plánem pro krátkodobě podávané léky s krátkou dobou účinku u chronických onemocnění s dobrou prognózou (kupř. NSAID v terapii revmatoidní artritidy).

Pro analýzu studie je důležité si pamatovat, že při statistickém zpracování ordinálních dat nemůžeme použít párového t-testu, ale ANOVA tedy F-testu.



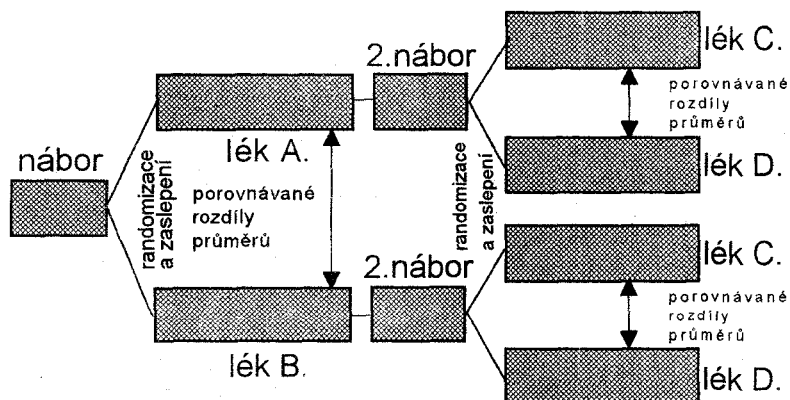
Obr. 7.: Schéma zkřížené studie (cross-over study design)

3. Obdobou studijního plánu zkřížené studie je tzv. N1 trial, tedy studie se stejným plánem jako cross-over trial, ale namísto dvou skupin jde pouze o jednotlivce a jeho opakované vystavení lékovému působení. Jde de facto o vědecké zhodnocení léčby.



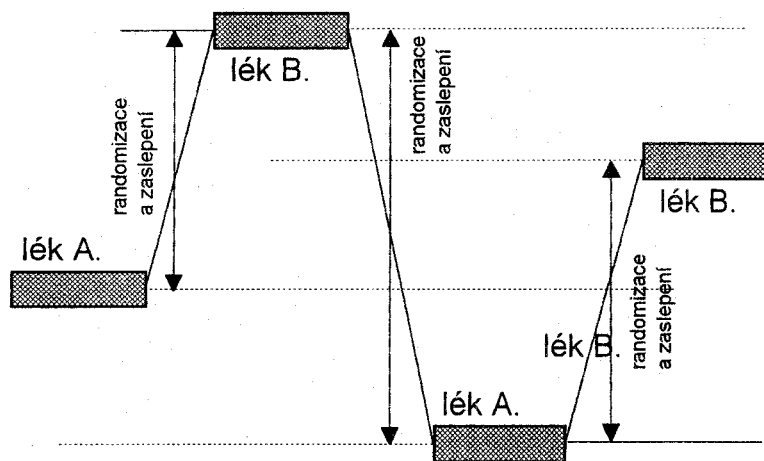
Obr. 6c.

4. Pro zvýšení ekonomické výtěžnosti byl navržen i postup tzv. faktorového studijního plánu (factorial study design), jež je možno použít u dvou farmakodynamicky a farmakokineticky zcela neasociovaných léků, kupř. aspirinu a vitaminu A.



Obr. 6d.

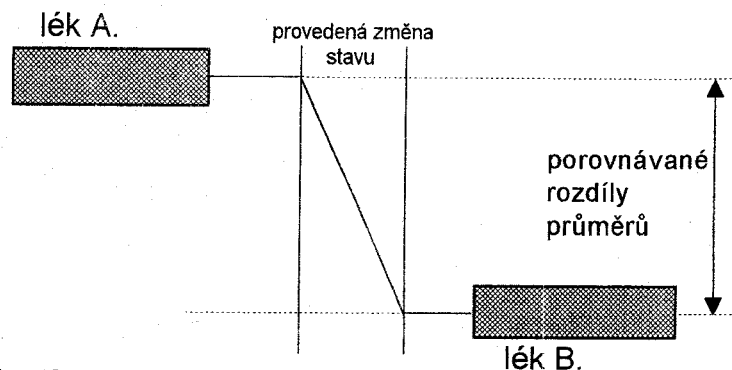
5. Etická náročnost klinických studií je diskutována jinde, zde však připomeňme, že jakákoli studie špatně naplánovaná, teda i ta, jež zhodnocuje již známé hodnoty (a že se to děje v některých zemích často: bádát nad probádaným!) a spojená se sebemenší zátěží pro pacienta a ekonomickým plýtváním je nemorální. Odtud tedy i požadavek na okamžité ukončení studie, prokáže-li se jednoznačný benefit nebo škodlivost léku. Nejdůsledněji řeší tuto problematiku vedle mezidobé (interim) analýzy studijní plán tzv. sekvenčních studií navržených Armitagem 1975 (5). Tyto studie se hojně využívají v onkologii a to nejen pro hodnocení léků, ale i lékových kombinací.



Obr. 6e.

6. Zcela ojedinělým studijním plánem je tzv. before-after study design srovnávající účinek spíše ireverzibilního zásahu, například operace, jako porovnání stavů před a po zásahu. Je to typ retrospektivní kontroly, jež užívá historické, tedy neparalelní kontroly. Pro tento nedostatek v ignorování časové role je tento plán užíván jen zřídka, a to v případech, kde je jasný terapeutický efekt (př. léčba rh-CSF -colony stimulating factors) či kde není než

irreverzibilního řešení (př. urgentní operace).



Obr. 6f.

7. Konečně sem patří i otevřené hodnocení, během něhož pacient i lékař ví, kdo co dostává, a jež se objevilo především v HIV medicíně. Podrobněji o těchto studiích v původní literatuře (62, 63).

6.3. Terminologie klinické epidemiologie

Randomizace.

Je znáhodnění prováděné zpravidla na jednom pracovišti, které metodou generování náhodných čísel počítačem nebo dle tabulek přisoudí dobrovolníkovi číslo, na jehož podkladě je mu podána látka A nebo B, tj. ve dvojitě slepé studii se stane členem indexní nebo kontrolní podskupiny kohorty. Obálková metoda je levnější, ale méně spolehlivá. Nutno podotknout, že náhodné přiřazení do kontrolní skupiny neznamená "ošizení" léčby pro pacienta. Příklad: Lék Ethanol je přisouzen dobrovolníkům ve skupině A neboli těm, kteří mají liché číslo, zatímco ti připadající do skupiny B neboli majitelé sudého čísla obdrží placebo podobné chuti, vůně, barvy, jiskry a konsistence, ale bez milých účinků. Protože obálková metoda nezaručí, že investigátor neinklinuje jako jeho známí dobrovolníci, jež o spolupráci požádal, k pití, navrhne v protokolu sponzor randomizaci přes telefon, kdy při každém náboru

dobrovolníka splňujícího kritéria, investigátor zavolá randomizační centrum, a to přisoudí každému novému rekrutovi číslo. Tato vazba je potom nezlomná.

Blokování.

Je randomizace v určitých blocích, odpovídající matchingu typu I tedy matchingu ve follow-up studiích. Jeho cílem je vytvořit strata dle nějaké charakteristiky, v nichž pak bude provedena stratifikovaná analýza.

Multicentrická studie.

Je studie probíhající na několika místech. Může být předregistrační i poregistrační v závislosti na cílech studie. Vidíme pak i rozdíly ve velikosti souboru. Má zpravidla jedno randomizační centrum. Užívá blokování a minimalizaci.

Minimalizace.

Je metoda, která umožňuje minimalizovat rozdíly v počtu dobrovolníků ve skupině indexní a kontrolní. Je prováděna v randomizačním centru na základě náboru dobrovolníků v jednotlivých periferních centrech. Nota bene: randomizační centrum není zaslepené!

Blinding.

Je metoda užívaná v klinických randomizovaných studiích a prováděna sponsorem k tomu, aby ani lékař, ani dobrovolník nevěděli, kdo z dobrovolníků požívá IND, kdo placebo. Jednoduchý blinding znamená, že neví jen pacient, dvojitý neví ani pacient, ani lékař, trojitý neví ani pacient, ani lékař, ani monitor ap..

Placebo.

Výraz "placebo" pochází z řečtiny a znamená "těším se". Je sensoricky pokud možno neodlišitelná látka podaná coby kontrola IND (investigated new drug, zkoumané nové léčivo).

Fáze.

Je přesně definovaný stupeň vývoje a testování nového léku či jeho mee-too-drug, jež vzniká obměnou ligandů na základní molekule, nebo generika.

Etapa.

Je větší časový a vývojový úsek zahrnující několik fází. Je volněji definovaná jako pre-klinická, klinická, postmarketingová .

Mee-too-drug.

Je lék vznikající nejčastěji chemickou modifikací (substitucí ligandů) na molekule původního preparátu, originálního léku.

Př.: kortisol a jeho syntetické deriváty: dexamethason, triamcinolon apod., nebo ciclosporin A (původní Sandimun a novější Neoral).

Generikum.

Je lék či nová léková forma původního přípravku, pro něhož nebyla zřízena patentová ochrana, nebo pro který tato patentová ochrana už vypršela. Je podstatně levnější (asi o 50 - 70%) než lék originální a musí mít stejné bioekvivalenční a terapeutické vlastnosti jako originál. Jde vlastně o jakousi farmakologickou kopii. Podléhá bioekvivalenčním studiím, na než se od první fáze klinického vývoje a testování vztahují stejná pravidla jako na testování jiných léků.

Kontrolovaná studie.

Je studie užívající kontrolní skupinu, s níž je porovnáván index.

Kontrola.

Je buď placebo, nebo sham, nebo tam, kde není možno neléčit, nejlepší dostupný léčebný prostředek dosud známý.

Index.

Pochází z latinského indicere, tj. ukazovat. Je to podskupina kohorty dostávající testovanou IND.

Investigátor.

Je výraz odvozený z latiny investigere, tj. zkoumat. Je to výzkumník zcela zodpovědný za podání léku dobrovolníkům na podkladě smlouvy se sponsorem. V multicentrických studiích se ustanovuje i koordinátor, dále se na studii podílejí koinvestigátoři, a hlavní investigátor.

Protokol.

Je přesný postup, podle něhož se klinická studie provádí, spočívající na good clinical practice policy.

Smlouva o provedení klinické studie.

Je právní smlouva. Tento druh smlouvy se uzavírá na každou klinickou studii zvlášť. Je nasmlouvána mezi investigátorem a sponsorem. Definují se v ní vlastní práva a vztahy mezi těmito subjekty na základě dodržení protokolu.

Sponsor.

Je zadavatel výzkumné úlohy a klinické studie. Je zodpovědný za veškerý dokladový materiál před započítím studie

(povolení SÚKLu, Ministerstva apod), za věrohodnost faktů z předcházejících etap vývoje.

Poučený souhlas.

Je nutný požadavek etické komise a validity studie k tomu, aby nábor dobrovolníků byl uznán za legální a nedošlo k porušení ani omezení práv jednotlivých dobrovolníků. Z forezního hlediska i nutný předpoklad k tomu, aby případně vzniklé poškození ze studie na dobrovolníkovi zdraví nebylo vymahatelné na investigátorovi. Musí být srozumitelný, psaný v jazyce, kterým dobrovolník vládne, musí obsahovat všechny pravdivé informace o studii a léku v takové formě, aby byl stále srozumitelný a informoval současně i o riziku, které na sebe pacient během zkoušení bere. Musí být podepsán lékařem a dobrovolníkem a každý z podpisů musí být opatřen i vlastní rukou psaným datem! Musí obsahovat i informace o kontrole, tj. placebo, sham či nejlepším dostupném známém léku a musí být pacientovi tento pojem přiměřeně vysvětlen.

IND.

Je zkratka anglického "investigated new drug". Viz zkoumané nové léčivo, originální přípravek.

Originální přípravek, zkoumané nové léčivo, IND.

Je přípravek vznikající v právním smyslu slova jednou z následujících možností:

- nové dosud neznámé, chemicky definované nebo biologicky charakterizované účinné a pomocné látky uvažované k použití u člověka.
- již dříve známé, ne však přesně definované látky a přípravky z nich.
- známé látky, které nebyly dosud užita jako léčivo. - nové dosud nevyzkoušené směsi známých a používaných látek.

- nové indikace, nové dávkování, nová léková forma nebo nová léková aplikace známé a používané látky.
- generikum - v České Republice neregistrovaná léčiva, která dle zahraničních norem neodpovídají českým předpisům o testování.
- a částečně i biologické preparáty, imunomodulancia, imunofarmaka, diagnostika, radiofarmaka, homeopatika a fytotherapeutika

Monitor.

Je sponsorem placený odborník, provádějící dohled nad inestigátory, zda dodržují protokol studie. Zpravidla nebývá zaslepený. Je zodpovědný za celé správné fungování infrastruktury.

Adverse events, adverse experience - nežádoucí jevy.

Jsou jevy, jež se přihodí dobrovolníkům ve studii během této studie bez zjevné prvotní souvislosti s podávaným testovaným IND. Po analýze však mohou být zahrnuty do nežádoucích účinků. Př. fraktura humeru při podávání NSAID.

Adverse effects, adverse reactions - nežádoucí účinky.

Jsou účinky, jež se přihodí dobrovolníkům v celé studii během této studie s prvotní vysvětlitelnou vazbou na podávání léku. Zpravidla spojeny s kontraindikacemi do budoucna. Př. alergická reakce. Type A: primárně se váží k farmakodynamice léku, tj. závisí na dávce. Type B: nezávisí na dávce, neobvyklý, nevycházejí primárně z farmakodynamiky léku.

Side effects - vedlejší účinky.

Jsou účinky objevující se během studie na všech dobrovolnících ve studii, které nemají charakter závažných příhod a

nevedou k dočasnému či trvalému poškození zdraví či ke smrti. Př. nausea, vomitus.

Adverse reactions.

Jsou účinky léku, jež svou závažností stojí na pokraji mezi vedlejšími a nežádoucími účinky. Pro některé autory jsou totéž, co adverse effects. Př. rash.

Dobrovolník.

Je zdravý člověk nebo pacient, dle fáze a typu léku, který podepisuje poučený souhlas s účastí v klinické studii. Může z ní však kdykoli odstoupit. Dobrovolník v užším slova smyslu je dobrovolník zdravý, který je vybírán náhodně "z ulice", nebo z dostupného kolektivu (zdravotní sestry, studenti, pomocný personál apod.). V některých zemích existují i tzv. banky dobrovolníků, tedy honorovaných rekrutů, kteří jsou v seznamech farmaceutických firem a nemocnic.

Auditor.

Je dohlížitel monitora a investigatora najednou. FDA auditor je nadřazen z pozice práva silnějšího a zkušenějšího všem národním i lokálním auditorům.

Contract Reserach Organisation.

Je organizace, která na sebe přebírá zodpovědnost za monitoring po dohodě se sponsorem, jenž ji kontraktuje. Zpravidla se zabývá i analýzou, někdy dokonce i samotným prováděním, tedy přebírá částečně i roli investigátora.

Dummy drug.

Je zdánlivý lék propůjčující placebo sensorické vlastnosti podobné testovanému léku.

Praxe.

Je pojem naplňování odborných i etických norem týkajících se klinického výzkumu. Hovoříme o správné laboratorní praxi, klinické praxi. Dostává se do povědomí i pojem správné výzkumné praxe, ale ten není zatím kodifikován.

Good clinical practice.

Je dle definice: standard, podle kterého se provádějí a hodnotí klinické studie tak, aby byla zachována věrohodnost údajů a ochrana práv, integrity a soukromí dobrovolníka. Srovnej i praxe.

Self-documentary verification.

Je míra shody mezi vlastní studijní a rutinní dokumentací a vypovídá nakolik je i rutinně naplňován pojem správné klinické praxe.

Bioekvivalenční preparát.

Je takový preparát, který dosahuje stejné biologické dostupnosti, bio-availability. Bioekvivalence je nutná podmínka k uznání generika. Bioekvivalenční studie nesmí být prováděny na těch pacientech, jež nemohou dát svůj podpis pod poučený souhlas.

Bioinekvivalence a terapeutická inekvivalence.

Je míra neshody dvou léků (originálu a generika) při porovnávání jejich farmakokinetiky a farmakodynamiky. Může být buď tolerovatelná, nebo netolerovatelná. Míra shody se hodnotí statistickou analýzou rozptylů, tzv. ANOVA testem. Její vhodnost je však pro značnou robustnost výrazně omezená.

FDA.

Food and Drug Administration je federální organizace založená v USA ve třicátých letech dbající na registraci hromadně vyráběných léčivých přípravků a vhodnost jejich užití, na výskyt

nežádoucích účinků a bezpečnost aplikace takovýchto léků. Je to obdoba českého Státního ústavu kontroly léčiv.

Audit.

Je buď mezidobá (interim) statistická analýza, nebo logistický audit hodnotící funkčnost infrastruktury, tedy vlastní práci investigátora a monitora.

Infrastruktura.

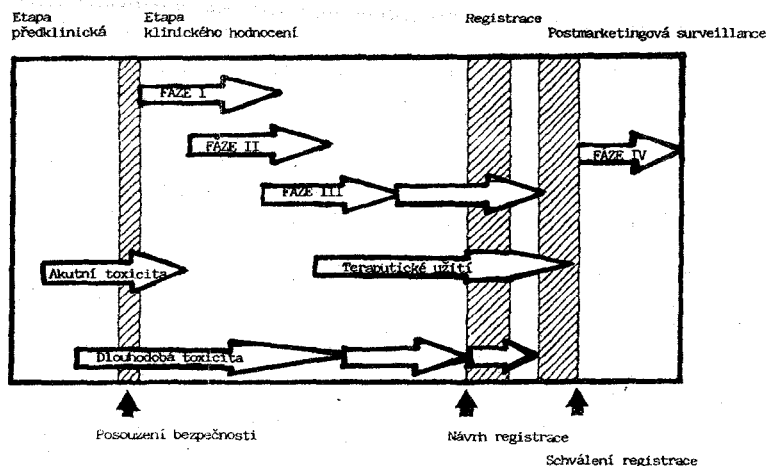
Je soubor všech výkonných právnických a fyzických osob vstupujících do klinické studie od laboratoře, přes klinické pracoviště, po skladování a hladkou distribuci léků, randomizaci a pohotovou etickou komisi a statistický tým.

6.4. Fáze klinických studií.

Ve spuštění celého vývojového procesu, který stojí cca 10 až 250 milionů US dolarů pro uvedení nového originálního přípravku na trh, hrají svou významnou roli mnozí činitelé, a to jak ekonomičtí (závisí především na prevalenci či incidenci nemoci, jejího průběhu, tedy na celospolečenském významu nemoci a na solventnosti zadavatele, konzumenta, tedy společnosti), tak etičtí (závisí na tom, zda všichni postižení vyhledají lékařskou pomoc) i vědečtí (zda existují patogenetické a patobiochemické studie základního výzkumu, jež jednoznačně určují sled a závislosti jednotlivých kroků).

Příklad: na světě je daleko více molekul, jež se testují, proti HIV-1, než proti viru Ebola. Vývoj očkovacích látek, které jsou především nezbytností v zemích třetího světa, se výrazně zpomalil. Obrázek č. 8 ukazuje schema jednotlivých fází studií.

Obr. 8.: Fáze a etapy klinického hodnocení léčiv.



Etapa předklinická.

Předklinická fáze nebo etapa je prvním krokem ve vývoji nového léku a vzniká nejen ve farmaceutických firmách, ale také ve výzkumných ústavech, soukromých laboratořích či na školících a univerzitních pracovištích apod. Začíná v dnešní době hledáním nejvhodnějších modifikací dané originální molekuly, méně často hledáním vlastní účinné molekuly de novo, jak tomu bylo v nedávné době u cyklosporinu A či dříve u penicilinu.

Tvorba nové molekuly zahrnuje:

- analogy, antagonisty, agonisty, dualisty, jež jsou synteticky připravována na podkladě konformačních studií známých efektorů či receptorů.
- screening - z mnoha molekul (6000 až 10000) se testují na jednoduchých organismech (bakteriích, kvasnicích a drosophilae, jež jsou zpravidla transgenicky upraveny, izolované orgány, nádorové bunky a tkáňové kultury) jejich potenciální vlastnosti, později se vybírá, prosívá jen malá část, která se testuje na vyšších organismech (savcích).

- modifikaci struktury známé molekuly (mee-too-drug).
- nové indikace, v nichž se lék použije.

V preklinické fázi se in vitro a in vivo, ale na zvířatech, jež náležejí ke dvěma savcím druhům, ale alespoň jeden není hlodavec, hodnotí:

farmakokinetika a farmakodynamika látky

toxikologie látky:

- obecná : akutní (LD50 po jedné dávce), subakutní a chronická či kumulativní při opakovaných dávkách,
- speciální: teratogenita, mutagenita, kancerogenita, alterace imunitního systému recipienta a eventuelně dalších možných nežádoucích účinků.

Mutagenita - tj. schopnost poškozovat embryonální a fetální vývoj s pozdními projevy v následujících generacích, se provádí tak, že půl gravidních matek F_0 se zabije a vyšetří. Druhá polovina se nechá porodit a z F_1 se nechá narodit třetí generace F_2 , jež se zabije a důkladně vyšetří ve třetím týdnu po narození.

Další požadavek je i ověření perinatální, postnatální toxicity. Délka sledování zvířecích modelů je funkcí délky očekávaného podávání u člověka a přidržuje se zhruba schématu:

1x nebo 1 den u člověka..... 14 dní u zvířat
10 dní u člověka..... 30 dní u zvířat
30 dní u člověka..... 180 dní u zvířat.

Během celé první preklinické etapy se vyvíjejí i nejvhodnější laboratorní metody na detekci farmakokinetiky a farmakodynamiky (markery) látky, jež se ověří a případně budou užity v dalších fázích. Takto připravený originální přípravek, zkoumané nové léčivo, může vstoupit do druhé etapy:

Etapa klinická.

Začíná poté, co sponsor na podkladě etapy předklinické požádá o povolení Ministerstvo zdravotnictví ČR k započetí druhé etapy. Po schválení Ministerstvem se začne první fázi.

Fáze I.

První fáze se provádí v lůžkových zařízeních na zdravých dobrovolnících ve věku od 18 do 70 let, vyjma těhotných žen, v počtu od 5 do 50, obvykle 8 - 20. Tito dobrovolníci jsou podrobněji sledováni než dobrovolníci ve fázi III a musí splňovat podmínky zdraví, proto se i před započtím fáze vyšetřují standardní laboratorní parametry: TK, P, KO a diferenciální počet leukocytů, jaterní testy, testy renálního poškození (vedle urey a kreatininu i NAG v moči), moč chemicky a sediment, a také ty parametry, jež mohou být podávanou látkou ovlivněny. Podrobnost testů závisí od rizika, které nová molekula s sebou přináší.

Některé léky (cytostatika) neumožňují nábor zdravých lidí do skupiny. Každý dobrovolník by měl být na takovém lůžkovém oddělení sledován alespoň po 24 hodin od podání léku v závislosti od jeho farmakokinetiky. Dobrovolníci nesmí participovat v jiných studiích a musí podepsat informovaný souhlas. Cílem první fáze je stanovení farmakokinetiky, biotransformace a farmakodynamiky, akutní toxicity a snášenlivosti u člověka.

Fáze II.

Jde o úvodní, orientační nebo-li pilotní klinickou studii, jejímž cílem je na i nemocných dobrovolnících v počtu od 20 do 200, zpravidla kolem 40, posoudit především dávku, účinnost a případně i bezpečnost léku v základních indikacích. Základní statistikou zde užívanou je hodnocení účinku na dávce, tzv. logitů.

Fáze III.

Hovoříme o rozšířené klinické studii. Ta je oním metodologickým paradigmatickým klinické epidemiologie. Má nejčastěji podobu klinické zaslepené randomizované studie, jak o ní

pojednáno svrchu. Provádí se na dostatečně velikém souboru dobrovolníků-pacientů v té které indikaci, v počtu od 30 do několika tisíc podle povahy léku a očekávaného rozdílu ve výstupu mezi indexní skupinou a kontrolní skupinou, nejčastěji kolem 200 v případě přeregistrační studie a 1000 v případě postregistrační studie. Bývá často multicentrická. Z ekonomického hlediska je to i nejdůležitější článek, v němž přinášíme důkaz o účinnosti léku v dané indikaci a v dané dávce, dále i výčet možných kontraindikací a interakcí. Sledování nežádoucích účinků je zde nedokonalé. V této fázi je možno provést nábor i mezi dětmi, nesvéprávnými, těhotnými a staršími 70 let, pokud je to pro plnou a efektivní indikaci léku nutno.

Fáze IV.

Postmarketingová surveillance je analogem epidemiologické surveillance v epidemiologii infekčních chorob. Je v podstatě náplní farmakoepidemiologie a odpovídá hledání i jiných možností dávkování, ale především sledování kumulace a výskytu nežádoucích účinků daného farmaka v populaci, jejíž velikost co do počtu subjektů dosahuje řádově stovek až desetitísíců. Je to vedle case-referent study (studie případů a kontrol) jediná vhodná a přesná metoda pro jejich detekci. Trvá alepoň 5 let.

Testování generik je zvláštní kapitolou, která se více soustředí na I a II fázi, kdy je testována bioekvivalence. Testuje se tak, že základní farmakokinetický parametr AUC, area under curve, tedy plocha pod křivkou, plasmatické koncentrace se analyzuje F-testem (ANOVA testem) mezi originálem a generikem. AUC se rozděluje na dvě části od podání do 24 hodin a od 24 hodin do vyloučení, jde o tzv. tail, který nesmí činit více jak 20 % celé plochy.

Ve třetí fázi se testuje terapeutická ekvivalence, nejčastěji poměrovými běžnými testy, jež však často za své východisko berou škály určené k porovnání subjektivních hodnocení, jako např.: VAS (visual analogous scale), QIQ (quality of life questionnaire), QLI (quality of life index) apod. Je to proces ne nepodobný hodnocení přezívání a kvality života v přezívacích studiích.

Helsinská deklarace.

Je první souhlasný akt podepsaný všemi členskými zeměmi EC, který formuluje podmínky studií prováděné na lidech. První vydání bylo v roce 1964, další následovaly r. 1975, 1989. Dnešní znění pochází z roku 1990. Tato deklarace shrnuje pojmy, o kterých pojednává tato stať. Jako hlavní kritérium je vyhlášeno kritérium prospěšnosti a minimálního rizika ve smyslu etických a logických norem klinické randomizované studie, formulovaných po streptomycinovém hodnocení britským statistikem A. B. Hillem. Stanovuje i nutnost takového hodnocení na člověku, neboť žádné zvíře, a ani krysa, nejsou člověku dostatečně podobny, kupodivu, aby dostačovaly jen laboratorní a zvířecí studie.

Správná klinická, laboratorní a výzkumná praxe.

Jsou pojmy používané v předklinické a klinické etapě vývoje a hodnocení nového léku a jejich cílem je ochrana práv, soukromí, integrity a zdraví dobrovolníků či pacientů ve studii a pozdějších pacientů. Má se tak zabránit chybám, podvodům a zneužití nového testovaného léku. Formy GLP a GCP jsou i závaznými normami EC a doporučenými normami WHO. Správná laboratorní praxe znamená standard, dle kterého se hodnotí laboratorní ukazatele při studiu farmakodynamiky a farmakokinetiky IND, nového léku. Zahrnuje v podstatě dvě praxe, a to, správnou výrobní praxi, GMP = good manufacture practice, a správnou bioekvivalenční praxi, GBP = good bioekvivalence practice. Specifikuje zodpovědnosti jednotlivých složek do vývoje a testování zapojených. Správná klinická praxe je definována jako: standard, podle kterého se provádí a hodnotí klinická studie tak, aby byla zachována věrohodnost údajů a ochrana práv, integrity a soukromí dobrovolníka. Odpovídá v užším slova smyslu přesné přípravě a dodržování protokolu a definuje tak práva a povinnosti jednotlivých funkčních složek infrastruktury.

Úlohy sponsora:

- do detailu připravit plán a protokol hodnocení

- vybrat a informovat o výsledcích předchozích fází či etap investigátora a průběžně ho informovat o průběžných výsledcích studie (o interim analýze) a všech závažných okolnostech, jež mají bezprostřední vztah ke studii

- vybavit výzkumná centra vhodnou dokumentací
- zabezpečit legislativní a etické požadavky kladené na studii, tj. předkládá návrh na studii Ministerstvu Zdravotnictví České Republiky a lokální etické komisi
- dodat monitory, jež jsou zodpovědni za chod infrastruktury, i auditory a analytiku studie,
- dodat vhodně balený a uskladněný lék na testování, společně s jeho placebem či kontrolou
- dát jasný příkaz k zahájení a zakončení studie, případně i na podkladu interim analýzy, prokáže-li tato jednoznačný efekt
- zabezpečit finanční kompenzaci výloh a krytí spojených se studií
- připravit a aktivně se podílet na přípravě finální zprávy a umožnit její publikaci v odborném tisku.

Povinností investigátora je snažit se výsledky publikovat, ale sponsor nemá právo třeba i negativní výsledky zdržet před publikací, i když se od nich může distancovat.

Úlohy investigátora:

- důkladně se seznámit s předkládaným lékem, jež má být testován, a dosavadní dokumentací
- zabezpečit dostatek dobrovolníků a pacientů, koinvestigátorů
- informovat o studii a jejích podmínkách celé oddělení a dbát na to, aby nešetrným zásahem extramurálních spolupracovníků nebyl porušen protokol, včetně všeobecných praktiků - dodat sponsorovi vlastní životopis s publikační činností a další materiály nezbytné k různým administrativním úkonům

- podepsat a opatřit aktuálním datem souhlas o dodržování protokolu společně se sponsorem
- ustanovit místního koordinátora, jež se bude zabývat organizací a administrativou na pracovišti
- podávat informace o průběhu studie všem zainteresovaným a aktivně spolupracovat se sponsorem
- získat informovaný souhlas dobrovolníků
- zabezpečit uchování a plynulou distribuci IND na pracovišti
- dodržovat etické lékařské a podnikatelské normy včetně mlčenlivosti - správně shromažďovat údaje a vhodným způsobem je schraňovat, aby byly přístupné auditu ze strany monitora, auditora, nebo FDA auditora
- dbát, aby nijakým způsobem nebyla narušena lékařská péče na pracovišti a aby byly dostupné prostředky nutné v urgentní medicíně
- vybavit dobrovolníky identifikační kartou, jež stvrzuje účast ve studii
- dodržovat zdravotnickou dokumentaci běžnou (chorobopis a ambulatní karta či záznam) a speciální (patient sheet). Chorobopis se uskládá minimálně 15 let.
- odsouhlasit a komentovat finální zprávu
- publikovat výsledky bez ohledu na stanovisko sponsora k regulérně nabytým a analyzovaným výsledkům studie
- sledovat po skončení studie i nadále stav dobrovolníků

Úlohy monitora.

Jsou spjaty se zabezpečením chodu celé infrastruktury a kontrolou dodržování protokolu a správné klinické praxe, včetně správného podpisu a datování poučeného souhlasu. Monitor funguje jako bezprostřední článek mezi investigátorem a sponsorem.

Protokol.

Je základním dokumentem správně prováděné klinické studie. Obsahuje tyto základní požadavky:

- název studie a jména, adresy a funkce jednotlivých funkčních složek
- plán a cíl studie: včetně vědeckého zdůvodnění a časového harmonogramu - studijní populaci a bázi, kritéria inkusivní (indikaci) a exlusivní
- studijní vlastní plán, t.j. study design, včetně velikosti vzorku a metod jeho analýzy, randomizace, stratifikace, blokování.
- nežádoucí účinky léku
- míry, markery a laboratorní testy nezbytné a doporučené ke sledování - dávkování v čase a dávku, způsob podání
- poučený souhlas a poučení pacienta o jeho právech a možnosti kdykoli odstoupit ze studie, průběžné informace, poučení o sledování po skončení studie
- formuláře a dokumentaci nezbytnou ke zpracování nasbíraných údajů (patient sheet, case report form, drug handling)
- záznam o tom, co je odklonění od protokolu
- rozvahu o statistické analýze a mezidobé analýze
- závěrečnou zprávu
- návrh, možnost publikace
- administrativní, legislativní a etickou dokumentaci.

Protokol může být v průběhu modifikován jen se souhlasem všech zainteresovaných a sepisuje se k tomuto účelu dodatková smlouva (protocol amendment), ostatní změny se hodnotí jako porušení protokolu (protocol violation) a jsou na vlastní zodpovědnost investigátora nebo toho, kdo změny provedl. Je třeba podtrhnout, že žádná změna je nejlepší změna. Tak je zachována koherence a konsistence studie.

Dokumentace ve studii používaná se neomezuje jen na standartní zdravotnickou dokumentaci a patient sheet, ale i zahrnuje i poučený souhlas, informační list sponsora ke hlášení nežádoucích účinků, databázový list a databázi, finální zprávu (final report) a publikace vzešlé ze studie, stejně jako i všechna povolení.

Etická komise a její úloha.

Etická komise a její písemný souhlas jsou nedílnou součástí každé klinické studie. Etická komise vzniká dle českých právních norem při zdravotnických zařízeních, v nichž se studie odehrávají, což je rozdíl oproti rozvinutým zemím. Etické komise tam totiž slouží k ochraně dobrovolníků či pacientů a přes účast odborníků jsou v nich zastoupeni lokální politikové, duchovní, právníci, tedy laická veřejnost.

Etické komise jsou lokální, neboť by měly posuzovat nejen etickou stránku samotnou, ale i infrastrukturu, jež má studii provádět. Měly by být ustanoveny v lichém počtu nejméně 5 členů, z nichž alepoň jeden je laik, alepoň jeden bez jakékoli vazby na zařízení, v němž se studie provádí, členové by měli být nesterilní profese, věku, pohlaví a zve se i zástupce zdravotnického zařízení, v němž se studie provádí. Souhlas etické komise je nutný před každou studií zvlášť a před každou fází zvlášť.

Etická komise se ke studii a jejímu protokolu, který je dočasně zapůjčen, vyjadřuje před provedením studie. Komise hodnotí prospěšnost, míru rizika, dodržování důvěrnosti, konflikt zájmů a zabezpečení komunikace výsledků. Podrobněji v (43).

Legislativní normy v ČR.

Nejsou zcela totožné s EC, neboť materiály EC mají pro naše zákonodárství jen jakousi referenční a orientační hodnotu. První kodifikace a institucionalizace klinických studií a jejich nezbytnosti se udála v USA ve třicátých letech, kdy byl založen jak centrální federální úřad FDA (Food and Drug Administration), tak i přijat Kefauverův-Harrisův zákon.

Právní normy vztahující se ke klinickým randomizovaným studiím jsou:

- Výnos MZ ČR o předklinickém zkoušení a klinickém hodnocení léčiv č.: 89, 1992 Sb. (jeho předešlá verze 8 / 539, 1990 Sb.).
- Vyhláška MZ ČR o registraci hromadně vyráběných léčivých přípravků a úhradě nákladů s tím spojených č.: 43, 1987 Sb. Fytofarmaka podléhají jen vyhlášce 43/1987 Sb., homeopatika nejsou právně u nás regulovaná. V Slovenské Republice podléhají stejně jako fytofarmaka analogické vyhlášce MZ SR č.72/1987 Sb., a jejich testování se řídí dopisem ředitele odboru MZ SR řediteli Státního ústavu kontroly léčiv dopis, ve kterém se udává postup při registraci homeopatik. Podrobnější informace najdou zájemci v odborné homeopatické literatuře.

Je však třeba opětovně zdůraznit, že i nadále platí preskripční svoboda, t.j. lékař po poučení a souhlasu pacienta může předepsat jakýkoli lék, i když ten není u nás registrován. Samozřejmě na vlastní riziko pacienta i lékaře. Preskripční svoboda umožňuje konečně i politiku individuálního dovozu, kdy na podkladě žádosti a oprávněné indikace je Ministerstvem povolen dovoz léku do země k použití.

Je nutno ještě krátce zmínit postup při provádění předregistračního hodnocení léku. Dovoz léku pro studijní účely v případě schválení žádosti o provádění testovací předregistrační studii nepodléhá obecným importním nařízením vztaheným na léky hromadně dovážené. Testovací množství je vedeno jako zkušební vzorek. Vlastní postup začíná žádostí sponsora na odboru farmacie MZ ČR o provedení předregistrační klinické studie a zároveň předloží kompletní dokumentaci. Po evidenci na MZ je žádost zaslána Komisi pro nová léčiva při Státním ústavu kontroly léčiv, která vypracuje stanovisko, na jehož základě Ministerstvo studii povolí, nebo zamítne, nebo si vyžádá další materiály. Sponsor po obdržení povolení angažuje investigátora a žádá etickou komisi, do jejíhož vlivu investigátor spadá, o stanovisko. Je-li její stanovisko souhlasné, může klinická studie proběhnout na vzorku dobrovolníků nebo pacientů.

6.5. Analýza klinických studií.

Většina klinických studií vystačí s jednorozměrnou statistickou analýzou, o jejíž podrobném matematickém aparátu pojednává v této publikaci profesor Komenda. Zde se omezíme na stručnou rekapitulaci těch částí, jež jsou nejužívanější a doplníme jeho stať pojednáním o speciálním statistickém aparátu užívaném v klinických randomizovaných studiích.

A. Klinické studie užívající metrické či ordinální stupnice pro použité markery či výstupy s normální nebo Studentovou distribucí, jako míry efektu daného léčiva.

Je to i nejčastější případ: hypertenze, glykemie apod.

Výpočet velikosti vzorku dobrovolníků.

Je jednou z nejdůležitějších částí studie, neboť velkým a závažným nedostatkem většiny probíhajících studií je jejich malá výtěžnost, tedy informace získaná v poměru k vynaloženým materiálním i intelektuálním nákladům, jinými slovy jejich nedostatečná velikost, která neumožňuje při dané síle testu (zpravidla 80%) a statistické významnosti (zpravidla na hladině 0,05) jednoznačnou formulaci závěrů. Výpočty a konstanty vycházejí z předpokladu normální distribuce souborů. Podrobněji v (35). Srovnej i tabulku č. 1.

β	Power (1 - β)	z_{β}	z_{α}	$(z_{\alpha} + z_{\beta})^2$
0.500	0.500	0.000	1.960	3.842
0.400	0.600	0.253	1.960	4.897
0.300	0.700	0.524	1.960	6.170
0.200	0.800	0.842	1.960	7.851
0.100	0.900	1.282	1.960	10.511
0.050	0.950	1.645	1.960	12.996

Srovnání proporcí dvou souborů testem chi-kvadrát:

m je počet dobrovolníků v jedné (!) skupině

$$m = (z_\alpha + z_\beta)^2 \cdot (\pi_1(1 - \pi_1) + \pi_2(1 - \pi_2)) / \sigma^2.$$

Srovnání dvou průměrů nepárových souborů:

$$m = 2 (z_\alpha + z_\beta)^2 \delta^2 / \sigma^2.$$

kde $\sigma = \mu_2 - \mu_1$

a $\mu_2 > \mu_1$.

Srovnání dvou průměrů párových souborů, včetně cross-over study:

$$m = (z_\alpha + z_\beta)^2 \delta^2 / \sigma^2.$$

Srovnání nepárových souborů:

Při srovnávání dvou nezávislých souborů dat se používají nejčastěji následující testy:

- t-test pro nepárové výběry při srovnání průměrů dvou souborů, tedy nejčastější případ v klinických studiích při studijním plánu index vs. kontrola,
- t-test pro párové výběry, sleduje-li se rozdílný lék či metoda na jednom souboru opakovaně v případě, že nejde o cross-over study
- v případě, že srovnáváme pomocí cross-over study, tj. kumulujeme efekt terapeutický a možnou fluktuaci determinantů v čase (time-trend), použijeme zvláštní vzorec dle Hillse a Armitage (23) pro malé soubory, kde N je menší než 25, nebo Wilcoxonova testu či jiného neparametrického (sign, znaménkového) testu, nebo F-testu (ANOVA).
- neparametrické testy pro soubory dat s nestandardní distribucí (sign test, Wilcoxonův test), zvlášť vhodné nemůžeme-li plně vyvrátit možnost clusteringu či výraznější fluktuace.

B. *Klinické studie využívající porovnávání kategoričích dat s binominální distribucí.*

Častý případ při rozhodování, zda frakce, procento, vyléčených lékem indexním je vyšší než frakce, procento, vyléčených lékem kontrolním a zda rozdíl těchto zlomků je statisticky významný či nikoli. Při takovémto srovnání se nejčastěji užívají:

- chi-kvadrát test bez ohledu na distribuční funkci při nepárových souborech dat,
- při normální distribuci dat lze použít z-test.
- McNemarův test pro párové soubory bez ohledu na distribuci.

C. *Srovnání rozptylů.*

ANOVA test čili jednovektorová, jednocestná, jednosměrná analýza rozptylů (one-way analysis of variance) čili F-test, její užití a konstrukce. Při studiu generik, jejich bioekvivalenci využíváme robustního F-testu, jež porovnává rozdílnost rozptylů dvou souborů, nikoli průměrů. F-test se hodí i v případě srovnání několika souborů, kde není možno jejich průměry srovnat v posloupnou řadu s konstantními logickými i formálními stupni (tzv. ordinální data). F-test je vhodný i pro posouzení tam, kde není možno užít lineární regrese (např. pro kurvilinearitu, zakřivení regresní přímky) jako míry vlivu nezávisle proměnné veličiny X na závisle proměnnou veličinu Y. Tento test je robustní a distribuční funkce odpovídá druhé mocnině t-testu.

D. *Zkřížené studie a jejich analýza.*

V cross over study, zkřížené studii, využíváme dokonalejšího vzorce podle Hillse a Armitage (23):

- pro testování rozdílů dvou průměrů kontinuálních údajů: společný rozptyl sledovaného rozdílu dvou průměrů:

$$s^2 = \left[(n_a - 1) sd^2 + (n_b - 1) sd^2 \right] / (n_a + n_b - 2),$$

kde s_d je společná směrodatná odchylka, n_a , n_b jsou počty ve skupinách A a B.

Směrodatná odchylka rozdílů je spočítána jako:

$$s = \frac{\sqrt{\frac{s_a^2}{n_a} + \frac{s_b^2}{n_b}}}{2}$$

Tato funkce má t-distribuci o $(n_a + n_b - 2)$ stupňů volnosti.

Ve stejné indikaci můžeme testovat i rozdíly dvou rozptylů: ANOVA není vhodná, použijeme vzorce dle autorů: G statistika, vyhodnocující terapeutický efekt uzpůsobený časovému trendu a představují analogicky k ANOVE sumu čtverců uvnitř subjektů (within subjects) uzpůsobených časovému trendu, má vzorec:

$$G = n_a n_b (d_a + d_b)^2 \left\{ 2 (n_a + n_b) \right\}$$

kde d_a , d_b jsou jednotlivé rozdíly ve skupině A a B.

Z toho pak:

$$G = s / (s^2/2)$$

je mírou terapeutického efektu a má F-distribuci (přesně t-kvadrát) s jedním stupněm volnosti.

- pro testování rozdílů proporcí uijeme znaménkového testu nebo McNemarova testu.
- pro testování ordinálních dat uijeme statistiku nejráději jako pro kontinuální, dá-li se alespoň přibližně očekávat, že vzdálenosti mezi stupni jsou konstantní. Pokud nejsou, uijeme neparametrických testů. O interakci mezi časovým a terapeutickým trendem pojednává původní článek (23).

E. Další analytické metody.

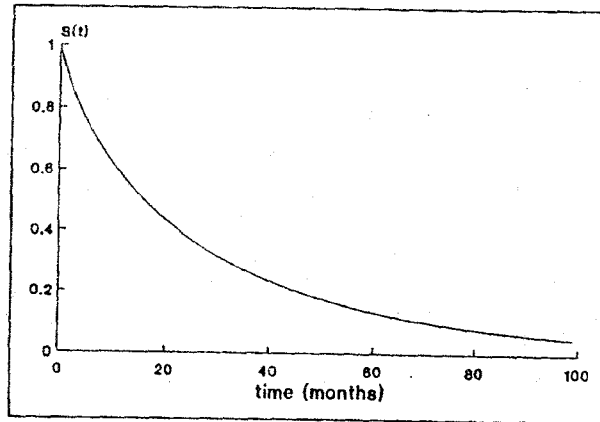
Dalšími statistickými metodami často užívanými v klinických randomizovaných studiích jsou korelace, regrese, analýza censurovaných údajů, analýza přežívání a analýza kvality života.

Analýza přežívání je složitá statistická úvaha vycházející z teorie tzv. censurovaných (střížených) údajů (censored data), což jsou údaje, o nichž nevíme, jak se po určitém sledování chovají dále.

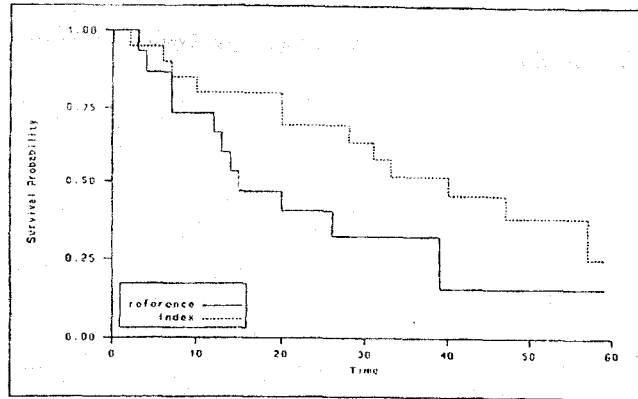
Hodnotíme-li tyto udaje v okamžiku každé censury (tedy při analýze přežívání v okamžiku, kdy se objeví ztráta ze sledování, loss-to-follow-up, nebo v okamžiku dokončení studie, kdy stále mnozí dobrovolníci v kohortě přežívají, withdrawn alive) vytvoříme tzv. Anglickou tabulku přežívání a jejím vynesemím na graf získáme Kaplan-Maierovu křivku. Ta má schodovitý charakter.

Srovnání takovýchto dvou křivek provedeme tzv. log-rank testem. Přisoudíme-li však studii pevné intervaly, v nichž sledujeme přežívání, což je v praxi daleko častější příklad, a hodnotíme-li známé počty úmrtí a známé počty přežívajících v těchto pevných intervalech, musíme pak na nejistá, censurovaná, sřížená data usuzovat nepřímě. Tuto nejistotu vyjádříme arbitrárně jako poloviční pravděpodobnost, že se dotyční dožijí následujícího intervalu po intervalu, ve kterém jsme je sledovali naposledy.

Obr. 9. Křivky přežívání.



Příkladná křivka přežívání.



Kaplan-Meierovy křivky přežívání pro indexní a kontrolní skupinu.

Matematicky použijeme Coxův proporcionální model rizika (Cox proportional hazard) a vynesem na graf získáme hladkou linii přežívání. Můžeme užít i Poissonovy regresní funkce pro přežívání nebo hazard, což je jeho komplement. Obrázek č. 9 ukazuje rozdílnost a konstrukci obou případů.

Jako každá analýza přežívání i analýza přežívání v klinických studiích může být zdokonalena o záznam kvality života. K tomu se často užívá Visula Analogous Scale, vizuální analogová škála. Je konstruována jako pruh o neurčité, ale standartní délce (kupř. 15 cm), na jehož jednom konci je znaménko (-) pro pessimum a na druhém znaménko (+) pro optimum. Stupnice by neměla být dělená, aby pacient neagraloval či nesimuloval. Zápis se vyhodnocuje podle šablony, kterou má u sebe investigator a výsledek zapisuje do dokumentace. Hodnotíme jako ordinální data. Existují však i další stupnice, ale o nich podrobněji v literatuře (47).

F. Metaanalýza.

Je nově popsaná metoda, která shromažďuje (pool) studie s přibližně stejnými kritérii exluse a include k souhrné analýze. Je jakýmsi kvantitativním analogem kvalitativního přehledu. Statistika tak má svoje výhody: velký počet dobrovolníků zvyšuje sílu jednotlivých testů a zvyšuje přesnost (precision) za předpokladu, je-li efekt typický. Ale metaanalýza má i své nevýhody: náklonnost

k agravaci výběrového biasu (recruitment - pro variabilitu metodologie jednotlivých studií, a publication bias - pro skutečnost, že ne všechny studie, zvláště ty s negativním efektem, jsou publikovány), který může poškodit validitu studie. (Nicolaus Day: "Metaanalýza vás s jistotou přesvědčí o existenci něčeho, co ve skutečnosti neexistuje.") V metaanalýze je analyzovaná jednotkou studie, nikoli pacient. Při souhrnném hodnocení všech dílčích studií vycházíme z:

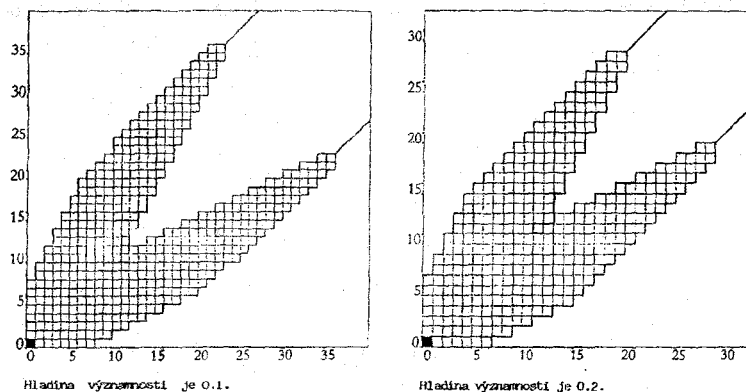
- porovnání efektu ve studiích, zda byl a jak moc signifikantní vs. počet studií nesignifikantních,
- spočítání běžného aritmetického průměru jednotlivých měř rizika,
- spočítání průměrné standardizované míry rizika, jež bere v úvahu velikost skupin a studií,
- spočítání souhrnného relativního rizika dle Mantel Haenzela:

$$RR_{MH} = a(c+d)/T / c(a+b) / T.$$

Metaanalýza má i svou interim formu, jež spočívá v průběžném sledování nových studií a úpravou kumulativního RR podle jednotlivých výsledků. Metaanalýza zvláště pak v klinických randomizovaných studiích může přispět k jednoznačné formulaci závěrů, a to přesněji než jednotlivé studie. Je vhodnější ke klinickým intervenčním studiím, než k observačním, právě pro spolehlivost výběru dobrovolníků. Podrobněji v (53).

G. Sekvenční analýza.

Je analýza lékové účinnosti používaná nejčastěji v opakovaných indikacích, u vleklých chorob, jako např. v onkologii. Hodí se i ke srovnávání léků za subjektivního hodnocení pacienta. Má výhodnou jednoduchost a etickou výši v tom, že studie není prodloužována, můžeme-li se vyjádřit o účinnosti léku A nebo B. Podrobněji v (52).



Obrázek č. 10 ukazuje diagram určený k hodnocení sekvenčních studií, tzv. hare's ears, zaječí uši. V každé terapeutické sekvenci, během níž srovnáváme lék A s lékem B, zaškrtneme čtverec blíže osy, která představuje lepší lék. Přestoupíme-li během několika sekvencí středovou čáru, je testovaný rozdíl významný právě na zvolené hladině významnosti.

6.6. Optimalizace léčby.

Klinická epidemiologie se na základě shromážděných údajů v předchozích etapách snaží o optimalizaci strategie léčby, tedy o optimalizaci indikací. Vychází z několika oborů - matematiky, statistiky, pravděpodobnostního počtu, logiky, medicíny a epidemiologie. Vedle klinického rozhodování a jeho analýzy se blíží ke cost-benefit analýze, tedy analýze cena-prospěch, a k life quality assessment, stanovení kvality života. Jde tudíž o zcela kvalitativní formu využívající kvantitativních modelů.

Test a jeho funkce.

Diagnostický test slouží k posílení pravděpodobnosti, že je-li pozitivní je daná patologie přítomná. Řečeno matematictěji: vnitřní hodnoty testu (likelihood ratio) udávají jeho schopnost na základě odhadované předtestové pravděpodobnosti jevu (nemoci) a

testového výsledku rozhodnout s větší postestovou pravděpodobností o jeho skutečné existenci. Vychází tak z předpokladu, že předtestová pravděpodobnost je známá a homogenně rozložená v dané populaci a že testové vnitřní hodnoty jsou stálé a známé. Je to forma statistické dedukce založená na Bayesově teorému. Odtud i největší kritika odpůrců, kteří nepovažují předtestovou pravděpodobnost za konstantní, ale proměnlivě rozloženou a v podstatě za neznámou. Kromě toho lze likelihood ratio, což je nepřesný vnitřní parametr testu, záležející na cut-off, prahové hodnotě testu, nahradit přesnými parametry čili koeficienty získanými z logistické regrese. Test má následující hodnoty, jež jsou funkcí přítomnosti, respektive nepřítomnosti nemoci:

	nemoc přítomná	nemoc nepřítomná	celkem
test pozitivní	a	c	a + c
test negativní	b	d	b + d
celkem	a + b	c + d	a + b + c + d

Pozitivní prediktivní hodnota:

$$PPV = a / (a + c).$$

Udává relativní počet (procento) všech pozitivních testů, jež jsou konkordantní s přítomností nemoci, ku všem pozitivním testům. Má zvláštní význam ve screeningu.

Negativní prediktivní hodnota:

$$NPV = d / (b + d).$$

Udává relativní počet (procento) všech negativních testů, jež jsou konkordantní s nepřítomností nemoci, ku všem negativním testům.

Senzitivita:

$$Se = a / (a + b).$$

Udává relativní počet (procento) všech pozitivních testů, jež jsou konkordantní s přítomností nemoci, ku všem případům, v nichž je přítomná nemoc. Je to procentuální, relativní hodnota správně pozitivních testů, odtud i jméno TPV (true positive value).

Specificita:

$$Sp = d / (c + d).$$

Udává relativní počet (procento) všech negativních testů, jež jsou konkordantní s nepřítomností nemoci, ku všem případům, v nichž je nemoc nepřítomná. Je to procentuální, relativní hodnota všech správně negativních testů, odtud i TNV (true negative value).

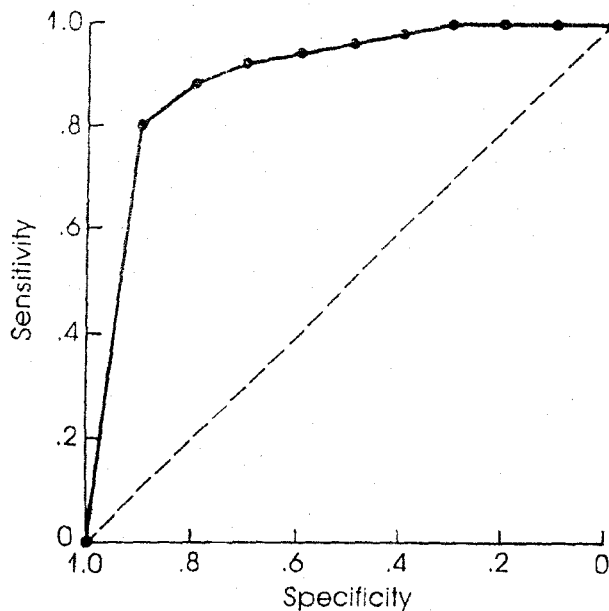
Falešně pozitivní hodnota:

$$FPV = b / (a + b).$$

Falešně negativní hodnota:

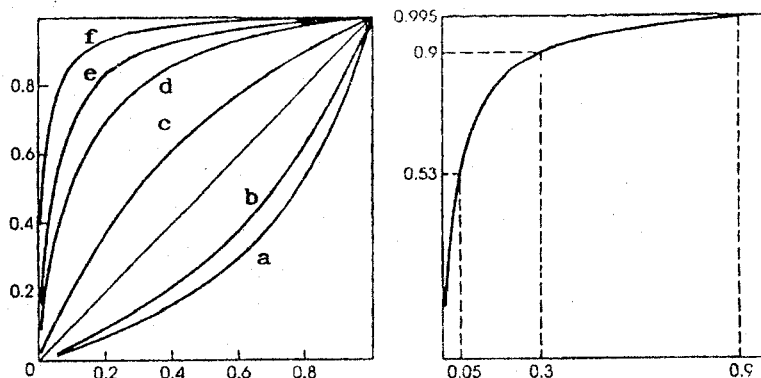
$$FNV = c / (c + d).$$

Pro obojí falešné hodnoty platí, že jsou komplementární ke svým správně pozitivním či negativním protějškům.



Obr. 11 a. Konstrukce ROC-curve.

Obr. 11 b. Zobrazení, jak arbitrární stanovení prahové hodnoty testu mění jeho diagnostickou funkci. Část vpravo ukazuje, jak předtestová pravděpodobnost mění diagnostickou hodnotu testu.



Charakteristikou každého testu je jeho prahová hodnota (threshold value, cut-off), která valnou mírou rozhoduje o vzájemném poměru senzitivity a specificity. Každý test používaný v praxi je dán jistým rozmezím "normálních hodnot", jež jsou dány za předpokladu normální distribuce jeho funkce jako průměr (aritmetický případně geometrický) a rozpětí je rovno součtu a odečtu dvou násobků standartní odchylky. Tedy za předpokladu, že test má normální distribuci $N(0,1)$, bude jeho průměr 0 a rozpětí $(-2, +2)$. V tomto rozpětí bude ležet 95% všech měřených hodnot. Rozhodneme-li se, že zúžíme okno a "přitvrdíme" test, tak abychom zvýšili jeho specificitu, použijeme třeba jen hodnot kladných, tj. v intervalu od 0 do nekonečna. Tak posílíme specificitu a zanedbáme ty hodnoty, jež jsou pod tímto stříhem (cut-off value). Získáme test pathognomický. Naopak budeme-li chtít, aby byli zachyceni všichni, co mají skutečný test (rozuměj, že každý test je de facto jen odhadem reality a není tedy skutečný), tedy i nejmenší anomálii, pozitivní, využijeme nespecifického, ale senzitivního testu s intervalem kupř. od minus nekonečna do plus jedné.

Testem hygienogonickým rozumíme test, jež je stoprocentně specifický a stoprocentně senzitivní. Poměr mezi senzitivitou a specificitou charakterizuje každý test. Je-li tento

poměr při měnící se senzitivitě a specificitě vyneseno na souřadnice, dostaneme křivku ROC, receiver-operator characteristic curve, jež je na obrázku č. 11. Vznikla za II. světové války při testování leteckých radarů. Jak zmíněno, je prahová hodnota testu většinou výsledkem konvence: obrázek č. 11 ukazuje, jak měnící se hodnota stříhu (cut-off value) ovlivňuje posttestovou pravděpodobnost přítomnosti nemoci.

Bayesův teorém.

Základním statistickým počtem vztahujícím se k likelihood ratio, tedy poměru vnitřních testových charakteristik, je příklad statistické dedukce v epidemiologii, tzv. Bayesův teorém. Má tři podoby:

- jako poměr senzitivity a specificity: LR je Likelihood Ratio (poměr pravděpodobnosti)

$$LR = Se / 1 - Sp = TPR / FNR.$$

- jako počet pravděpodobnosti nemoci, jako funkci předtestové prevalence a diagnostického testu se známým LR:

$$P(O/T) = P(O) \cdot LR,$$

z toho $LR = P(O/T) / P(O)$, a odtud jeho forma využitelná ve screeningu

$$PPV = Se \cdot P(O) / Se \cdot P(O) + (1 - Sp) \cdot (1 - P(O)),$$

a konečně ve své obecné formě je LR definováno jako:

$$P(O) = Odds / 1 + Odds(O),$$

kde

$$Odds(O) = P(O) / 1 - P(O) = P(O) / P(o),$$

a

$$P(O) = Odds(O) / 1 + Odds(O).$$

P je pravděpodobnost O je onemocnění, tedy nemoc přítomná, o je nemoc nepřítomná T je test pozitivní(+),

Odds z britského dostihového sportu znamená poměr šance (pravděpodobnosti) a jejího nesplnění: v sázkových kancelářích

Fortuna má podobu zlomu tři ku jedné, že vyhraje Sparta nad Slavii. Součet všech těchto čtyř čtvrtin dává jednu celou, tedy jistotu že buď Sparta vyhraje nebo prohraje. O remíze se neuvažuje. Stejně je to i s diagnostickým testem buď je pozitivní, nebo negativní o hraničních hodnotách se neuvažuje.

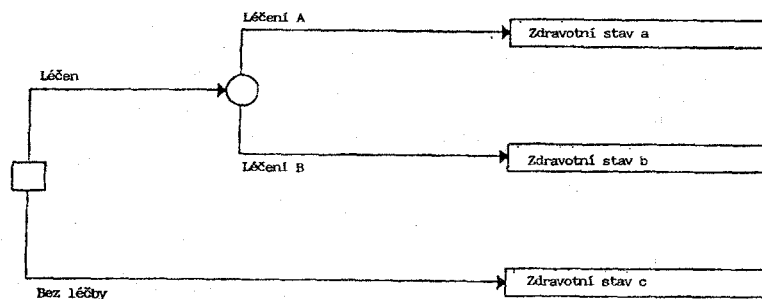
Poslední forma má i tzv. všeobecnou podobu, nejvíce využitelnou v lékařské diagnostice:

$$P(O/T+) / P(o/T+) = P(O) / P(o) \cdot P(T+/O) / P(T+/o).$$

Analýza klinického rozhodování.

Strom rozhodování:

K analýze klinického rozhodování je nutná tvorba decision tree, stromu rozhodování, který je zobrazen na obrázku č. 12 : jde v podstatě o zapsání jednotlivých pravděpodobností úmrtí k jednotlivým strategiím. Pro jednoduchost demonstrujeme jen případ, ve kterém vystupují jen tři možnosti.



Jeho konstrukce vychází z předpokladu podmíněné a nepodmíněné pravděpodobnosti. Formalizací tohoto přístupu jsou tzv. body výběru, volby (decision points), o nichž obecně lze říci: jestliže nastane situace A nemůže současně nastat situace a, která je k A komplementární. Další částí jsou tzv. možné události (chance events), které jsou podmíněně pravděpodobné vzhledem k podmiňujícímu bodu výběru, o nichž platí: jestliže nastane situace A podmíněná bodem volby A, pak za této podmínky mohou nastat

dvě situace, a to buď B nebo b, o nichž platí, že B/A je komplementární k b/A a naopak. Demonstrujeme situaci na příkladu: U pacienta s podezřením na hlubokou žilní trombozu (HZT) váháme, zda provést venografii či začít ihned léčbu. Můžou nastat čtyři situace adekvátní 2x2 tabulce:

	Pacient léčen	Pacient neléčen
Pacient má HZT	správně léčit	chyba neléčit M = 10%
BEZ HZT	chyba léčit M = 1%	správně neléčit M = 0%

M je mortalita. P je pravděpodobnost přítomnosti: HZT je hluboká žilní tromboza, hzt není hluboká žilní tromboza, V je venografie. Riziko smrti u venografie je 0,2%.

$$P(M|T) = 2\% \cdot P(HZT) + 1\% \cdot P(hzt)$$

$$P(M|V) = 0,2\% + 99,8\% \cdot 2\% \cdot P(HZT).$$

Venografie je totiž stoprocentní patognomonický test a jeho pozitivita eliminuje kompletně riziko mortality 10% pro neléčenou hlubokou žilní trombozu. 99,8% udává koeficient, o kolik se sníží riziko smrti u správně léčeného, pokud použijeme takovýto patognomonický test.

$$P(M|t) = 10\% \cdot P(HZT).$$

Spočítáme tedy prahy jednotlivých rozhodnutí na základě poměru (odds) jednotlivých benefitů a rizika:

1. léčit vs neléčit (10% - 2%) . P(HZT) = 1% . P(hzt) z toho odds = 1/9 = 11,1%.

2. neléčit vs venografie 8% . P(HZT) = 0,2%. P (HZT) = 2,5%.

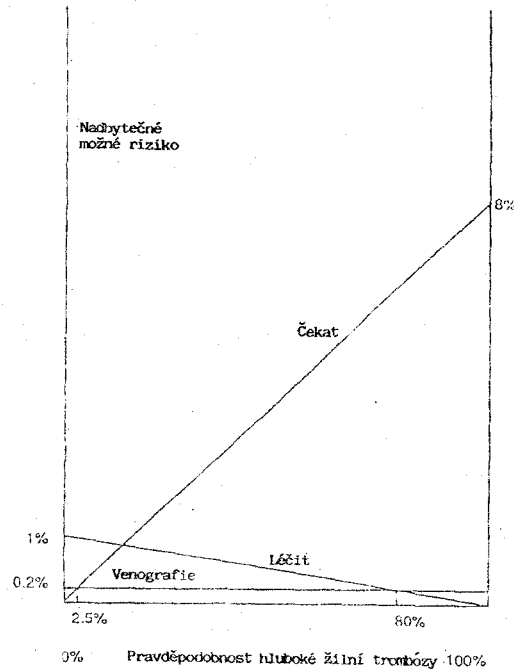
3. Venografie vs léčit na slepo 0,2% = 1% . P(hzt) P(hzt) = 20% P(HZT) = 80%.

U těchto výpočtů je třeba si uvědomit, že P(M|V) je konstantní a nezávisí na stavu pacienta, zda má či nemá trombozu, proto na obrázku č. 13 vidíme riziko venografie jako rovnoběžku s

nulou. Z grafu můžeme lehce odečítat složité výpočty a použít jej jako nomogramu jednoduchého rozhodování.

Ve složitějších situacích můžeme zkonstruovat celý strom rozhodování a jeho finální podoby použít při skutečném rozhodování i v praxi. Dnes již ve světě existují samočinné počítačové rozhodovací systémy, které na základě důkazů spočítají při průměrném riziku a průměrných podmíněných poravděpodobnostech v dané situaci průměrně nejlepší řešení. A to je v podstatě cíl celé "evidence-based medicine".

Pacient s možnou hlubokou žilní trombózou



Kapitola 7:

Závěr.

Cílem předešlých statí bylo vytvořit příručku rychlé orientace, jakýsi výkladový slovník pro ty, kteří se zabývají užitím epidemiologické metody v klinice. Zmínili jsme i nezákladnější principy populační epidemiologie a nastínili jsme nejběžněji užívaný statistický aparát. V dalších částech se zmíníme podrobněji a z hlediska formální matematiky i správněji o často užívaných statistických testech a načrtne jejich matematické zdůvodnění.

Uvědomuje si omezení textu, jehož cílem je spíše vysvětlit než poučovat, uvítá autor případné poznámky čtenářů, aby v případných následných vydáních se zaměřil na ty úseky, které jsou příliš hutně napsány.

Literatura:

1. Abbé KAL, Detsky AS, O'Rourke K: Metaanalysis in Clinical Research, *Annals of Int Med* 1987;107: 224-233.
2. Altman DG: *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman and Hall. London 1990.
3. Anderson RM, May RM: Immunisation and herd immunity, *Lancet*, 335; 1990: 641-5.
4. Antoch J: O Dorfmanově skupinovém testování. Robust 94, *Sborník prací zimní školy JČMF 1-10*, Malenovice 1994.
5. Armitage P: *Sequential medical trials*, 2nd ed., Blackwell Oxford, 1975.
6. Bossuyt PMM, Lubsen J: *Klinische Besliskunde*. Centrum voor klinische besliskunde Rotterdam 1990.
7. Burianová B (ed.): *Epidemiologie* Avicenum, Praha 1981.
8. Campbell MJ, Machin D: *Medical Statistics, a commonsense approach*, West Sussex: John Wiley and Sons, 1991.
9. Clayton D, Hills M: *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford University Press, Oxford. 1993.
10. Cox DR: Regression models and life-tables. *JR Stat Soc (B)* 1972, 34.187-220.
11. Doll R, Hill AB: Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *BMJ* 1950(ii) 739-48.
12. EEC Note for Guidance Good clinical practice for trials on medical products in the European Community. *Pharmacology and Toxicology* 1990; 67: 361-72.
13. Evans A: *Epidemiology and control of infectious diseases*.
14. Greenland S: The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980.112:564-9.
15. Grobbee DE, Lubsen J, Habbema JDF: *Clinical epidemiology and clinical decision analysis*. Erasmus University Rotterdam, 1994.
16. Grobbee DE, Hofman A: *Epidemiologie van ziekten in Nederland*. Bunge, Utrecht. 1989.

17. Griensven GJP, Coutinho RA: Epidemiology of Infectious Diseases. NIHES, Rotterdam, Amsterdam. 1994.
18. Guyatt G, Sackett D, Taylor WD, Chong J, Robberts R, Pugsley S: Determining optimal therapy - randomized trials in individual patients. N Engl J Med 1986.314.889 - 92.
19. Hejtmánek M: Metodologické principy biologických věd. Universita Palackého, Olomouc. 1995.
20. Hennekens Ch: Epidemiology in Medicine. Little Brown Co. Boston, 1987.
21. Herzberger B: What do we mean by a quality of life? Clin Res Found, Freiburg I/B, 1990.
22. Hills M: Statistical aspects of disease clustering. London school of Hygiene and tropical Medicine. London 1994.
23. Hills M, Armitage P: The two period cross-over clinical trial, Br J Clin Pharmac, 1979,8,7-20.
24. Hofman A: Epidemiology for Clinicians. Erasmus University Rotterdam. 1993.
25. Hoes AW, Grobbee DE: Notes on non-randomized studies of drug efficacy and adverse drug reactions. In: Clinical trials, Good Clinical Practice and Drug Risk Assessment, Grobbee DE et al. (eds). Erasmus Univ, Rotterdam. 1994.
26. Internat. Committee of Medical Journals Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. BMJ. 1991,302.338-41.
27. Kalbfleisch JG: Probability and statistical inference. I, II. Springer Verlag, 1985.
28. Komenda S: Úvod do metodologie zdravotnického výzkumu. Univ. Palackého, Olomouc 1995.
29. Komenda S, Mazuchová J: Biometrie pro mediky. Učební text. Univerzita Palackého, Olomouc. 1992.
30. Komenda S: Základy statistiky ve zdravotnictví. Učební text. Univerzita Palackého, Olomouc. 1992.

31. Komenda S: Biometrie. Učební text. Univ Palackého, Olomouc. 1994.
32. Krejčí Z (ed.): Základy hygieny. SPN, Praha. 1988.
33. Kubánková V, Hendl J: Statistika pro zdravotníky. Avicenum Praha. 1986.
34. Květina J, Martínková K: Klinické zkoušení léků. LF UK Hradec Králové, 1994.
35. Machin D, Campbell MJ: Statistical Tables for the Design of Clinical Trials. Blackwell Sci Publ, Oxford. 1987.
36. Mantel N, Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Nat Cancer Inst 1959; 22: 719-48.
37. Miettinen OS: The need for randomization in the study of intended effects. Stat in Medicine, 1983; 2: 267- 71.
38. Miettinen OS: Theoretical Epidemiology. John Willey, New York. 1985.
39. Miettinen OS: Estimability and estimation in case-referent studies. Am J Epidemiol 1976. 103: 226-35.
40. Miettinen OS, Cook EF: Confounding: essence and detection. Am J Epidemiol 1981. 114: 593-603.
41. Miettinen OS: Advanced Study Design Erasmus University Rotterdam. 1993.
42. Miettinen OS: MSc. in Epidemiology Notes, Erasmus University, 1994, Rotterdam.
43. Modr L: Úloha etických komisí při posuzování klinického zkoušení léků. Remedia, 1991; 1:60-1.
44. Morgenstern H, Kleinbaum DG, Kupper LL: Measures of Diseases Incidence Used in Epidemiologic Research. International Journal of Epidemiology 1980; 9:97-104.
45. MRC. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ, 1948; II: 769-82.
46. Niederland TP, Dzúrik R (eds.): Klinické aspekty skúšania nových liečiv. Osveta, Martin. 1993.

47. Pocock SJ: Clinical Trials. A Practical Approach. John Willey Chichester. 1983.
48. Pocock SJ, Thompson SG: Primary prevention trials in cardiovascular disease. J Epidemiol Comm Hlth. 1990. 44: 3-6.
49. Robins JM, Greenland S: Identifiability and Exchangeability for Direct and Indirect Effects. Epidemiology, 1992, 3: 143-55.
50. Rose GA: Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol. 1985;14:32-38.
51. Rothmans KJ: Modern Epidemiology. Little Brown Co. Boston. 1985.
52. Sachs L: Applied statistics. Springer-Verlag, 1984.
53. Stewart LA, Parmar MKB: Meta-analysis based on the literature or on individual patient data: Is there a difference? Lancet 1993;341:418-22.
54. Stijnen T: Effect estimation: time-to-event outcome variable. In: Clinical trials, Good Clinical Practice and Drug Risk Assessment, Grobee DE et al. (eds). Erasmus University Rotterdam. 1994.
55. Stijnen T, Mulder PGH: Modern statistical methods in data analysis. Erasmus University Rotterdam. 1993.
56. Šejda J a spolupracovníci: Principy obecné epidemiologie. Avicenum, Praha 1987.
57. Tijssen JGP, Lubsen J: Principles of intervention research. Eur Heart J. 1987;8-SII:17-22.
58. Ticháček B: Epidemiologická metoda a její aplikace. Avicenum, Praha. 1989.
59. Vanderbroucke JP, Hofman A: Grondslagen der epidemiologie, Bunge, Utrecht. 1990.
60. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandell JS: Selection of controls in case-control studies. Am J Epidemiol 1992. 135: 1019-28.
61. Zar JH: Biostatistical analysis. Prentice-Hall. 1984.

62. Zelen M: New Design for Randomized Clinical Trials. N Engl J Med. 1979; 300: 1242 - 5.
63. Zelen M: Strategy and Alternate Randomized Designs in Cancer Clinical Trials. Cancer Treatment Reports. 1982; 55:1095-100.
64. Žáček A: Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Avicenum. Praha. 1984.
65. Květina J, Martínková J, Grossmann J, Štika L: Léky v předklinickém a klinickém výzkumu. (Vademecum k systematické biomedicínských výzkumů). Univerzita Karlova, Praha - VLA JEP, Hradec Králové. 1994.