

6. Základy epidemiologického výskumu

Deskriptívne, observačné a Intervenčné štúdie

6MMEH1

Metody ekonomického hodnotení zdravotníckych programů

doc. Ing. Peter Pažitný, MSc. PhD.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Obsah

1. úvod do epidemiologie
2. deskriptivne štúdie
3. typy výsledkov v deskriptívnych štúdiách
4. observačné štúdie
5. typy výsledkov v observačných štúdiách
6. intervenčné štúdie
7. typy výsledkov v intervenčných štúdiách



1. Epidemiológia

Študuje:

- **rozloženie** chorôb alebo porúch zdravia v populácii
- **faktory**, ktoré podmieňujú alebo ovplyvňujú zdravie alebo výskyt ochorení



Epidemiológiá

- pôvodne vychádzala zo štúdia výskytu infekčných chorôb
- neskôr štúdium chorôb neinfekčnej etiológie, najmä chronických ochorení a ich rizikových faktorov
- vznik **epidemiologických metód a klinickej epidemiológie**



Klinická epidemiológia

- predikcie o individuálnych pacientoch na základe klinických pozorovaní na skupine podobných pacientov a s použitím vedeckých metód na zabezpečenie dostatočnej presnosti týchto predikcií



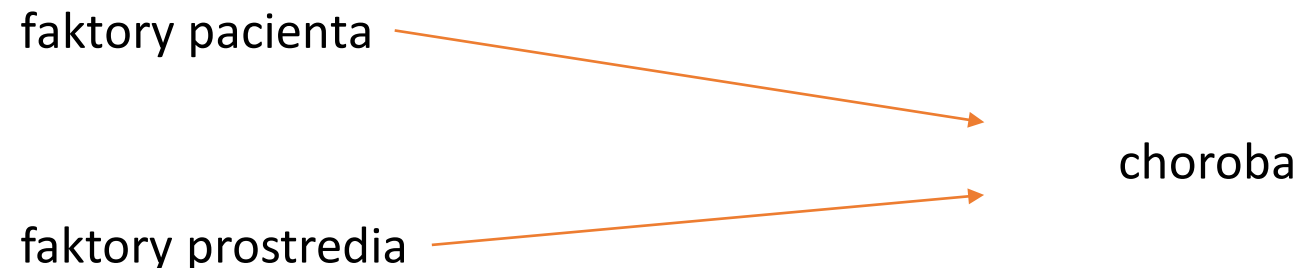
Ceile epidemiológie

- identifikovať rizikové faktory
- objektívne preukázať ich úlohu vo vzniku a rozvoji chorôb
- následne vypracovať, navrhnúť a overiť príslušné preventívne, diagnostické alebo liečebné opatrenia



Epidemiológia

- vychádza z predpokladu:
 - **výskyt chorôb nie je náhodný**, ale vždy je v priamej či nepriamej súvislosti so spôsobom života človeka
- tieto **faktory** (genetické, životného štýlu a životného prostredia) zohrávajú rozhodujúcu úlohu v predispozícii, vzniku, šírení aj pretrvávaní chorôb v populácii
- možno ich identifikovať a účinok objektívne vyjadriť





Využitie pidemiológie

- popis distribúcie chorôb v rôznych populačných skupinách a geografických oblastiach
- hodnotenie trendov výskytu chorôb
- pátranie po príčinách chorôb
- lepšie spoznávanie chorôb a jednotlivých rizikových faktorov pri ich vzniku
- objektívne overovanie preventívnych, diagnostických a liečebných postupov



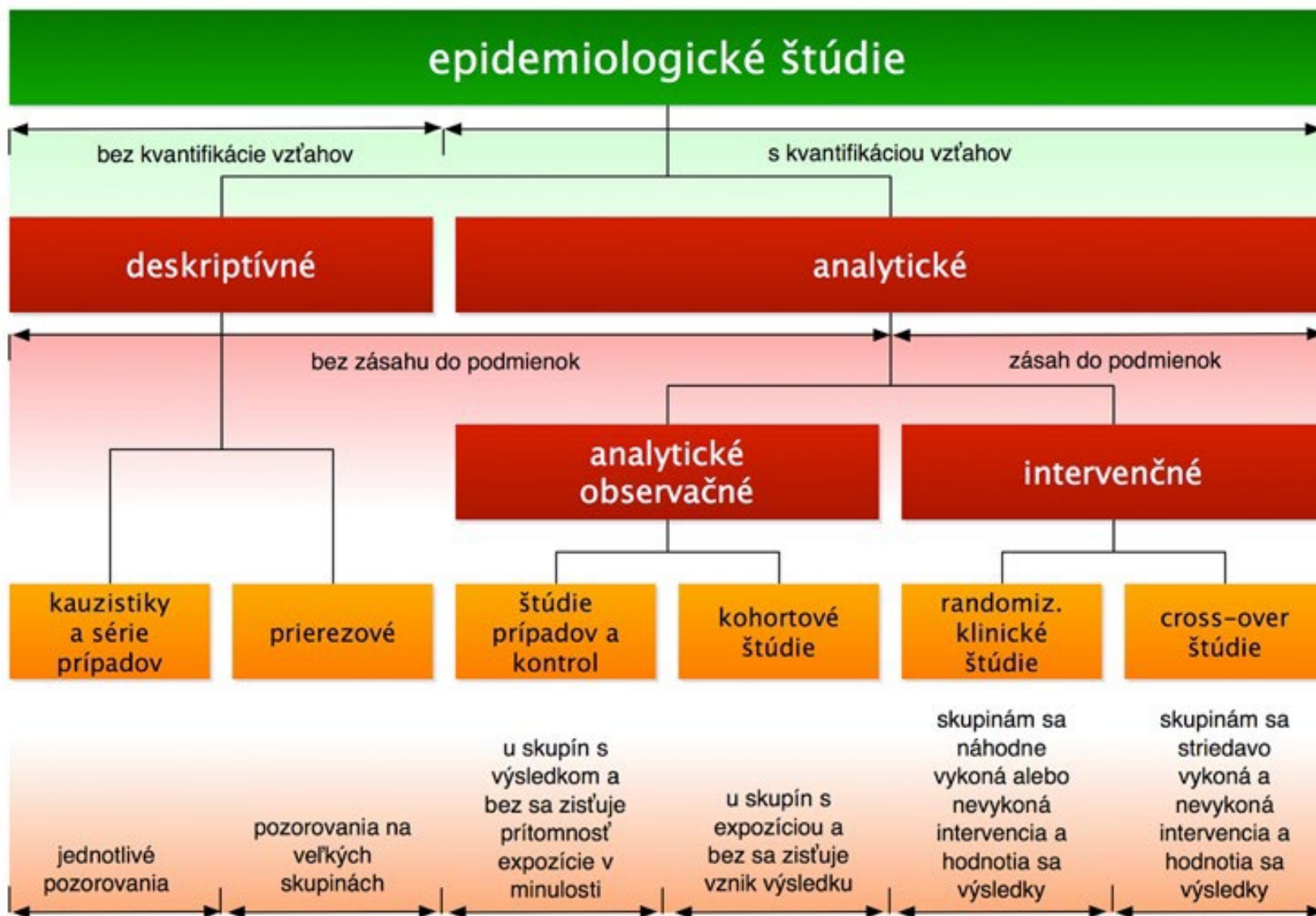
Metódy epidemiológie

- vedecké skúmanie pomocou tzv. epidemiologických štúdií:
- **deskriptívne** – nesnažia sa kvantifikovať vzťah medzi javmi, len ho popisujú
- **analytické** – snažia sa kvantifikovať vzťahy medzi javmi
 - **observačné** – bez aktívneho zásahu: len pozorujeme a hodnotíme
 - **intervenčné (experimentálne)** – s aktívnym zásahom: meníme podmienky expozície



Metódy epidemiológie

- sledované javy:
 - výsledky (napr. vznik choroby, smrť, zmena zdravotného stavu)
 - expozícia rizikovým faktorom
 - intervencie
- hranice medzi jednotlivými štúdiami nie sú ostré





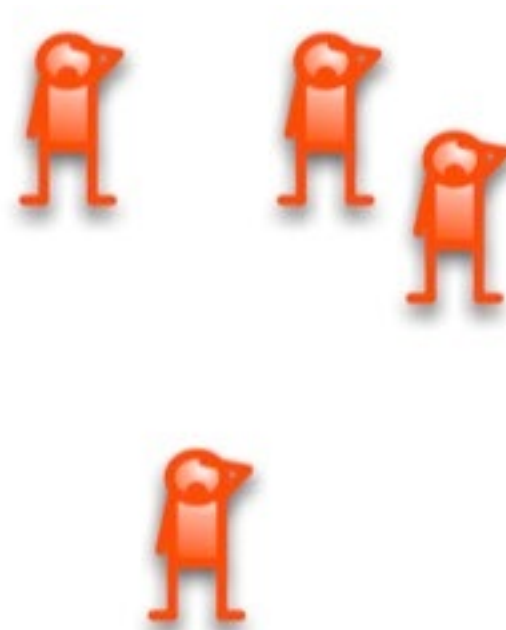
2. Deskriptívne štúdie

- popisujú rozloženie ochorení a porovnávajú ich výskyt v rôznych populačných skupinách, rôznych teritoriálnych oblastiach a v rôznych časových obdobiach
- odpovedá na otázky kto?, kde? a kedy? ochorel alebo neochorel určitú chorôb
- zvyčajne *incidencia, prevalencia a úmrtnosť*
- typy štúdií
 - **2.1 kazuistiky a série prípadov**
 - **2.2 prierezové štúdie** v súboroch vybraných jednotlivcov



2.1 Kazuistiky a série případů (*Case series, Case studies*)

- pozorovanie jednotlivých pacientov v ambulancii/nemocnici
- užitočné pre vyslovenie hypotéz, ale nemôžu testovať kauzálnu závislosť
- pri skúsenosti jednej osoby alebo pracoviska podozrivá prítomnosť rizikového faktora môže byť úplne náhodná



skúmame
prítomnosť
choroby

súčasnosť



2.1 Kazuistiky (Např. Pacient NULA PRI COVID-19 v USA)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

On January 19, 2020, a 35-year-old man presented to an urgent care clinic in Snohomish County, Washington, with a 4-day history of cough and subjective fever. On checking into the clinic, the patient put on a mask in the waiting room.

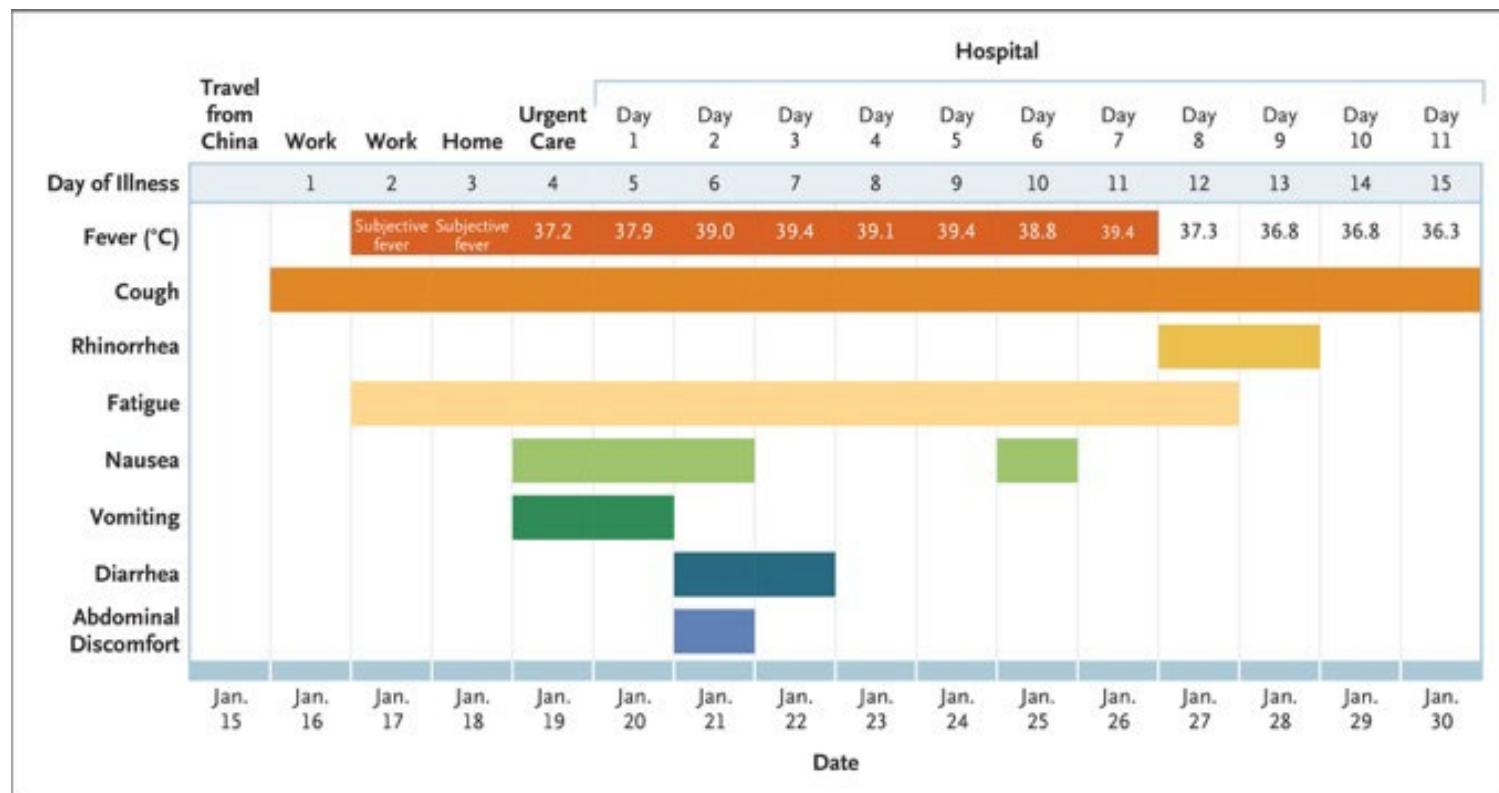
After waiting approximately 20 minutes, he was taken into an examination room and underwent evaluation by a provider.

He disclosed that he had returned to Washington State on January 15 after traveling to visit family in Wuhan, China.

The patient stated that he had seen a health alert from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) about the novel coronavirus outbreak in China and, because of his symptoms and recent travel, decided to see a health care provider.

2.1 Kazuistiky

(Např. Pacient NULA PRI COVID-19 v USA)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

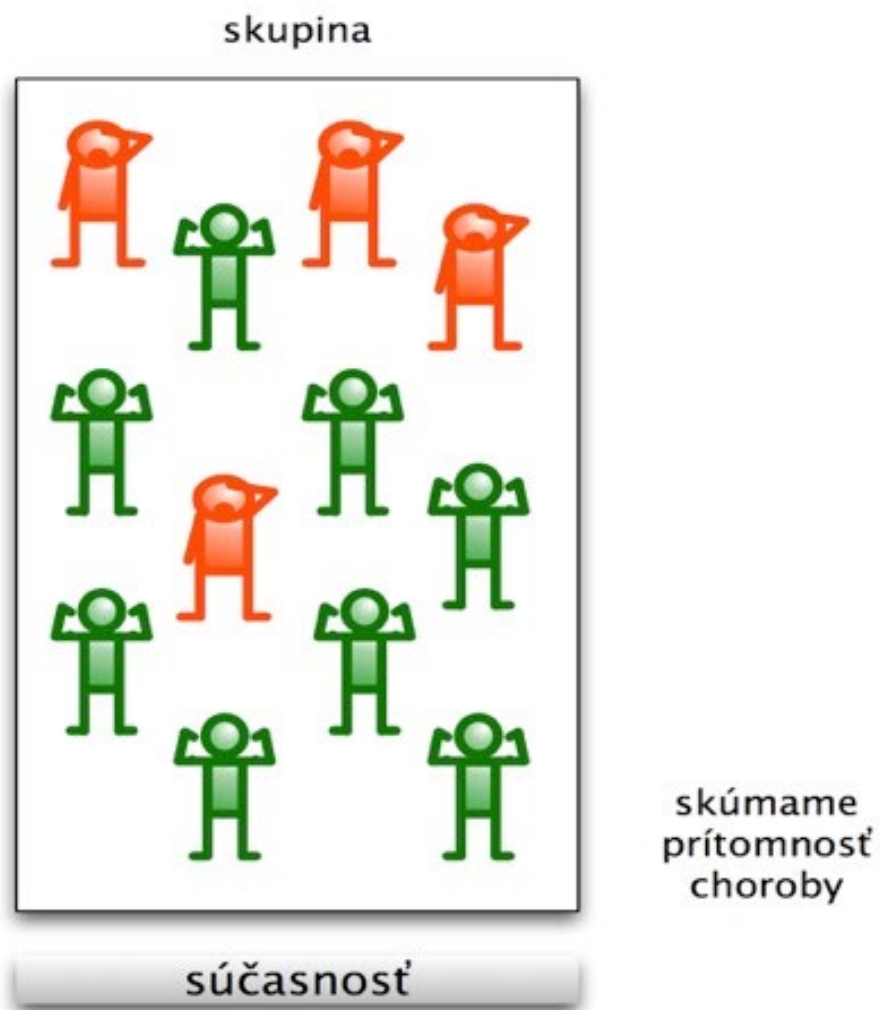


2.2 Prierezové štúdie (*Cross-sectional surveys*)

- zisťuje sa výskyt choroby alebo rizikového faktora u náhodne vybratej vzorky populácie z vymedzených skupín obyvateľstva
- údaje sa môžu použiť na porovnanie rôznych populácií alebo jednej populácie v čase
 - výskyt choroby napr. u fajčiarov a nefajčiarov, obéznych a neobéznych, obyvateľov SR vs. EÚ a pod.
 - alebo výskyt expozície (rizikového faktora) u chorých a zdravých osôb
- môžu poukazovať na vzťah medzi faktormi a ochoreniami, ale *nie na kauzalitu*



Prierezová štúdia (Cross-sectional survey)





2.2 Prierezové štúdie

(NAPR. Fajčenie matiek ako rizikový faktor pri dojčenskej kolike)

* A cross-sectional study of maternal smoking as a risk factor for infant colic. The results of the study are shown below

	Infant colic	No infant colic	Total
Mother smoking	15	167	182
Mother not smoking	111	2,477	2,588
	126	2,644	2,770

* Reijneveld SA, Brugman E, Hirasing RA. Infantile colic: maternal smoking as potential risk factor. Arch Dis Child 2000;83(4):302-303.



3. Merané výsledky v prierezových štúdiách

- **chorobnosť** (morbidity)
 - vyjadruje frekvenciu **ochorenia** v populácii
 - základnými ukazovateľmi sú **incidencia** a **prevalencia**
- **úmrtnosť** (mortality)
 - počet **úmrtí na ochorenie** vo vzťahu k počtu obyvateľov



Incidenca

- meria výskyt nových ochorení v populácii, vymedzenej miestne aj časovo

$$\text{incidenca} = \frac{\text{počet nových ochorení v určitom období}}{\text{počet osôb v riziku}}$$

- pre celú populáciu:

$$\frac{\text{počet nových ochorení za rok}}{\text{stredný stav populácie}} \times 100\,000$$

- zvyčajne sa udáva na 100 000 obyvateľov



Incidence

- **persons time (osobočas)** – niekedy sa incidence udáva na násobok počtu osôb v riziku (možná expozícia) a časového intervalu (dni, mesiace, roky) sledovania
 - dva roky sledovania 100 osôb je rovnocenné jednoročnému sledovaniu 200 osôb a pod.
- **kumulatívna incidence** - proporcia osôb, ktorá ochorie počas vymedzeného obdobia sledovania, k celkovému počtu osôb v štúdiu
- Príklad: z 10 000 žien vo vekovej kategórii 46-55 rokov je v priebehu jedného roka diagnostikovaných 100 prípadov rakoviny prsníka
 - kumulatívna incidence je $100/10000 = 0,01$ (čiže 1% v priebehu jedného roka)



Prevalencia

- meria frekvenciu všetkých (nielen nových) ochorení v populácii

$$\text{prevalencia} = \frac{\text{počet všetkých prípadov v určitom období}}{\text{počet osôb v riziku}}$$

- pre celú populáciu:

$$\frac{\text{počet všetkých prípadov ochorenia}}{\text{stredný stav populácie}} \times 100\,000$$



Prevalencia

- **prevalencia za určité období** (period prevalence, intervalová prevalencia)
 - počet všech existujících případů tohto ochorenia, zaznamenaných kedykoľvek v priebehu sledovaného časového obdobia (zvyčajne roky), odvodený od počtu obyvateľov v danej lokalite (alebo súboru)
- **bodová prevalencia** (point prevalence)
 - počet všech existujících případů daného ochorenia k určitému dátumu, odvodený od počtu obyvateľov v danej lokalite

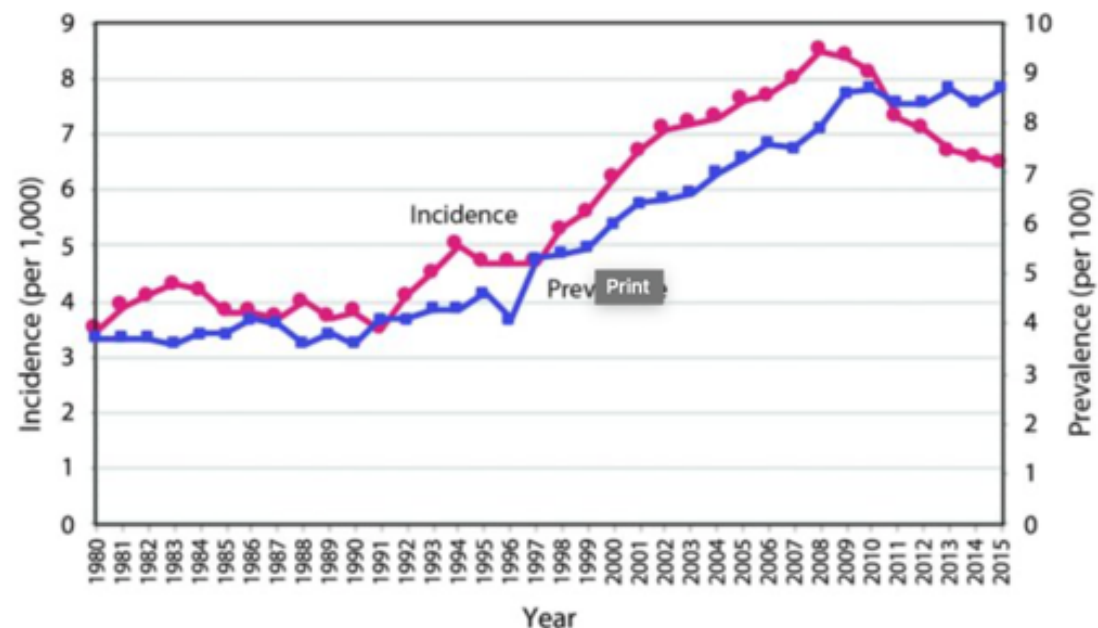


Incidenca a prevalencia

- incidencia a prevalencia sa veľmi často zamieňajú, každý však poskytuje trochu iné informácie
- **incidenca** vystihuje dynamiku vývoja epidemiologickej situácie, aktuálne riziko chorôb v populácii v stanovenom období
- **prevalencia**, ako kumulatívny ukazovateľ, celkovú epidemiologickú závažnosť v čase sledovania
- hodnoty sa líšia u chronických ochorení
- u akútnych ochorení, kedy neexistujú žiadne prípady pretrvávajúce z predchádzajúceho obdobia, sú oba ukazovatele takmer totožné a nemá cenu ich rozlišovať

Incidencia a prevalencia (napr. Diabetes v USA)

Figure 1. Trends in Incidence and Prevalence of Diagnosed Diabetes Among Adults Aged 18 or Older, United States, 1980–2015



Note: Rates are age-adjusted to the 2000 US standard population.

Data sources: Centers for Disease Control and Prevention, United States Diabetes Surveillance System and National Health Interview Survey.



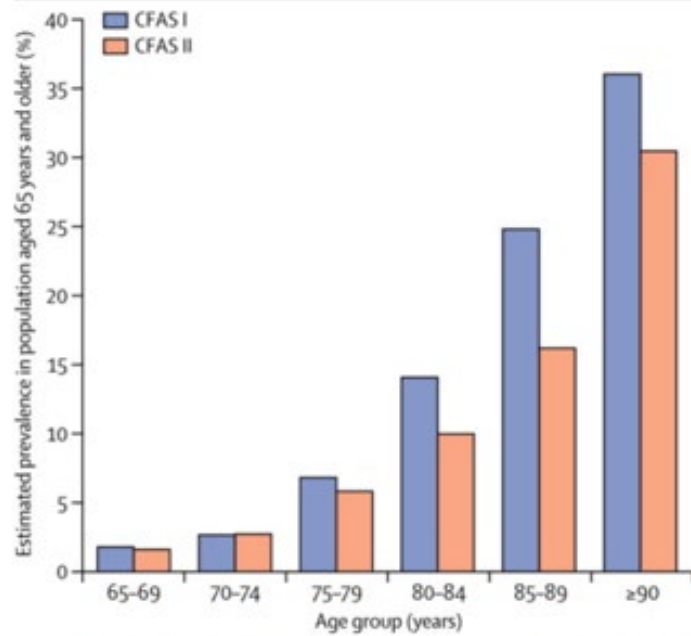
Špecifická chorobnosť

- vyjadruje chorobnosť v určitej vybranej skupine obyvateľstva, špecifikovanej napríklad vekom, pohlavím, zamestnaním
 - špecifická chorobnosť podľa veku, pohlavia, zamestnania

$$\text{špecifická chorobnosť} = \frac{\text{počet prípadov ochorenia}}{\text{počet osôb vymedzenej skupiny}}$$

Špecifická chorobnosť

(Např. Prevalencia Alzheimerovej choroby podľa veku)



[Download : Download high-res image \(168KB\)](#)

[Download : Download full-size image](#)

THE LANCET

Volume 382, Issue 9902, 26 October–1 November 2013, Pages 1405–1412

Figure 1. CFAS I and CFAS II age-specific dementia prevalence

CFAS=Cognitive Function and Ageing Study.



Úmrtnost (mortalita)

- počet úmrtí (na ochorenie) vo vzťahu k počtu obyvateľov
- "incidencia smrti"
- zvyčajne sa prepočítava sa na 1000 obyvateľov za rok

$$\text{úmrtnosť} = \frac{\text{počet úmrtí}}{\text{počet osôb vymedzenej skupiny}} \times 1000$$

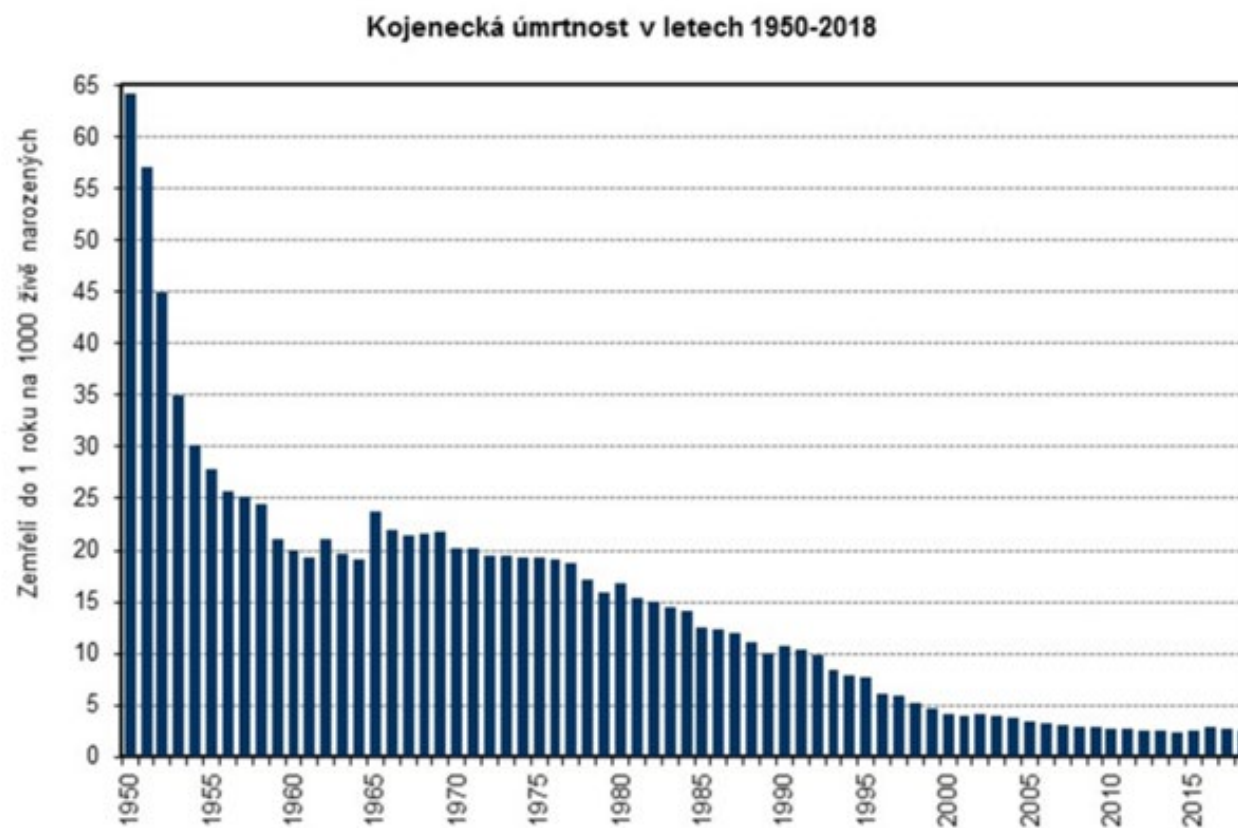


Úmrtnost (mortalita)

- **špecifická úmrtnost**
 - pre špecifické podskupiny (napr. novorodenecká úmrtnost, perinatálna úmrtnost)
- **štandardizovaná úmrtnost** (standardized mortality ratio, SMR)
 - aká je úmrtnost na sledovanom súbore vo vzťahu k „očakávanej“ štandardnej úmrtnosti
 - o koľko percent je zistená úmrtnost väčšia alebo menšia ako v štandardnej populácii
 - $SMR = \frac{\text{skutočné úmrtia v študovanej populácii}}{\text{očakávané úmrtia v študovanej populácii}} \times 100 \%$



Úmrtnost (mortalita) (Např. Kojenecká úmrtnost)





Letalita (smrtnost')

- vyjadruje klinickú závažnosť ochorenia, pričom nehovorí nič o jeho frekvencii

$$\text{letalita} = \frac{\text{počet úmrtí na dané ochorenie}}{\text{počet osôb s ochorením}} \times 100\%$$

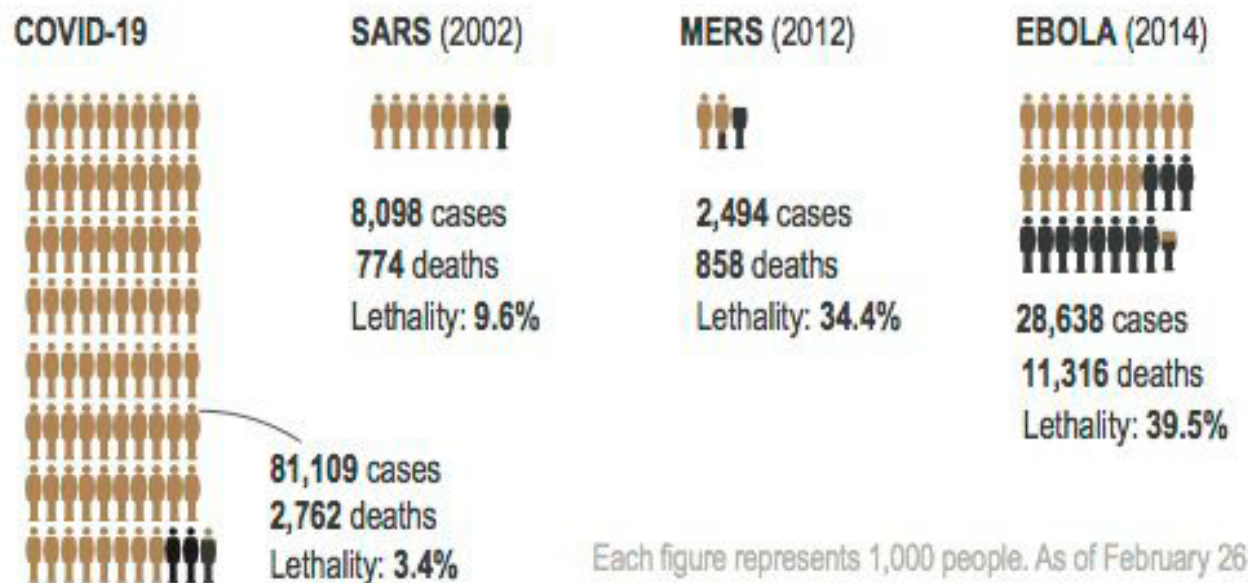
- letalita a úmrtnosť sa často zamieňajú, každý však poskytuje úplne inú informáciu:
 - úmrtnosť – ako často dochádza k úmrtiu na určitú chorobu v populácii
 - letalita – aká časť zo všetkých chorých, ktorí majú určitú chorobu, na ňu zomrie

Letalita (smrtnost')

(Např. COVID-19, SARS, MERS a EBOLA)

The death rate is lower for the new coronavirus

The death rate for COVID-19 is lower than for SARS and MERS, diseases caused by coronaviruses related to the one that causes COVID-19. But the new virus ultimately could prove more deadly if it spreads to far more people than the others did.



Source: World Health Organization

AP

Deskriptívne štúdie: zhrnutie

- popisujú rozloženie ochorení

Typy štúdií:

- **2.1 kazuistiky a série prípadov**
- **2.2 priereznové štúdie**
- merané parametre:
 - **incidencia** – výskyt nových prípadov choroby
 - **prevalencia** – výskyt všetkých prípadov choroby
 - **mortalita** – počet úmrtí (na chorobu) v populácii
 - **letalita** – počet úmrtí na chorobu medzi chorými





4. Observačné štúdie

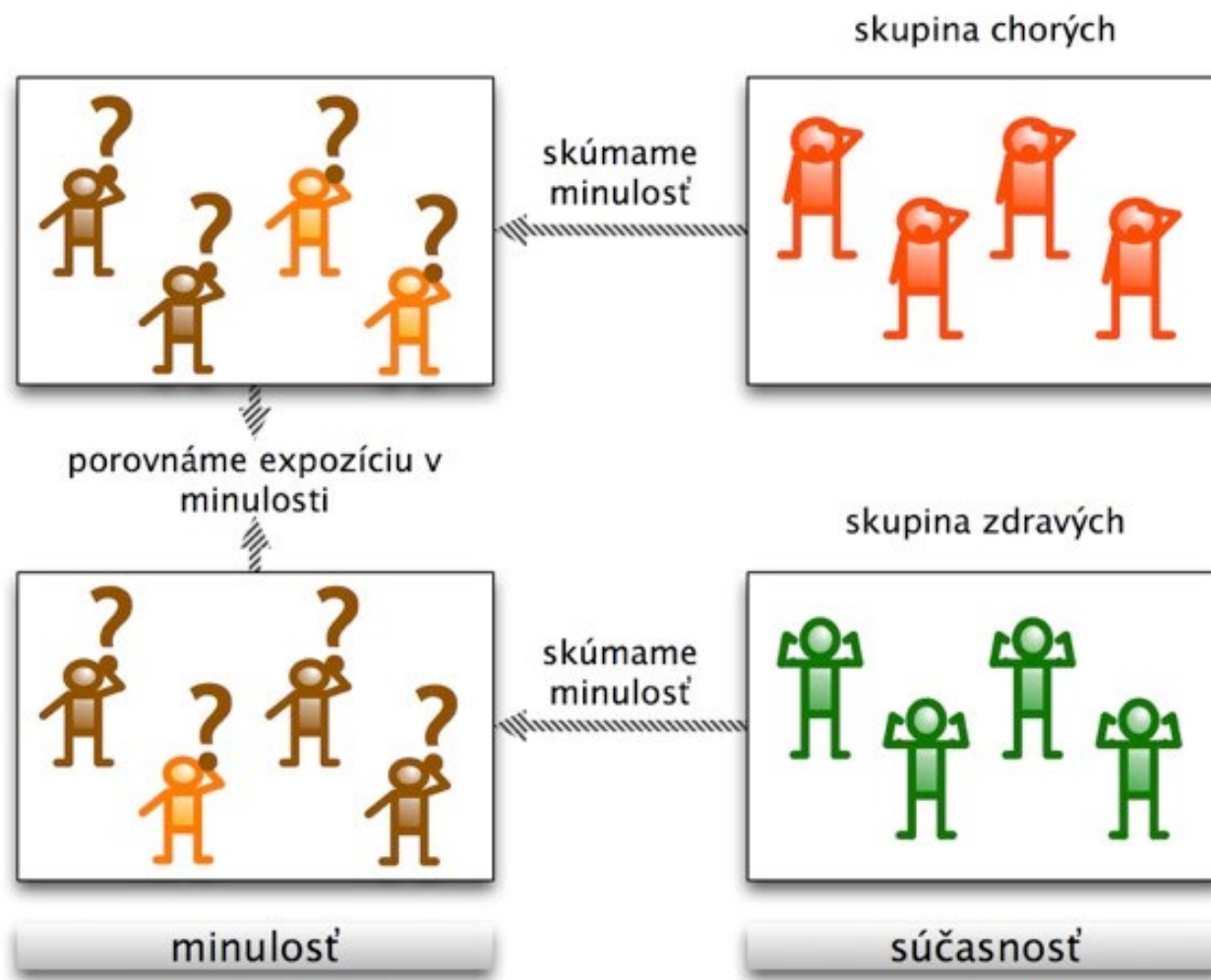
- overujú hypotézy, či existuje kauzálny vzťah medzi rizikovým/protektívnym faktorom a chorobou
- dva základné typy štúdií:
 - **4.1 Štúdie prípadov a kontrol**
 - porovnávajú prítomnosť rizikového/protektívneho faktora u skupiny s chorobou a bez
 - **4.2 Kohortové štúdie**
 - porovnávajú výskyt choroby u skupín s rizikovým/protektívnym faktorom a bez
- používajú kontrolnú skupinu (jednu alebo viacero)
 - umožňuje štatistické testovanie získaných údajov a posúdenie sledovaných kauzálnych vzťahov



4.1 Štúdie prípadov a kontrol (*Case-control studies*)

- porovnanie prítomnosti rizikového faktora medzi skupinou osôb chorých (prípadoch) a skupinou osôb zdravých (kontrolná skupina)
- spätne sa hľadá expozícia rizikovým faktorom – vždy retrospektívna

Štúdia prípadov a kontrol (Case-control study)





4.1 Štúdie prípadov a kontrol (*Case-control studies*)

- Príklad : potvrdenie alebo vylúčenie kauzality vzťahu medzi dlhoročným používaním umelých sladidiel a rizikom vzniku rakoviny močového mechúra
 - **prípady:** 592 hospitalizovaných pacientov s primárnou rakovinou dolných močových ciest
 - **kontrolná skupina:** 536 zdravých osôb získaných náhodným výberom
 - zisťovala sa konzumácia umelo sladených nápojov a potravín, spotreba cukru a ďalšie možné rizikové faktory pre vznik rakoviny močového mechúra, vrátane fajčenia, dlhodobo užívaných liekov a pitie kávy
 - nebol nájdený žiaden rozdiel a teda hypotéza o možnom kauzálnom vzťahu medzi umelými sladidlami a rakovinou močového mechúra sa nepotvrdila



4.1 Štúdie prípadov a kontrol (*Case-control studies*)

Výhody:

- relatívne **rýchle a lacné**; možnosť rýchleho zopakovania
- vhodné pre
 - choroby s dlhou latenciou a chronické ochorenia
 - zriedkavé ochorenia
- možnosť sledovania **viacerých rizikových faktorov** u jednej choroby
- žiadne riziko pre vybrané subjekty



4.1 Štúdie prípadov a kontrol (*Case-control studies*)

Nevýhody:

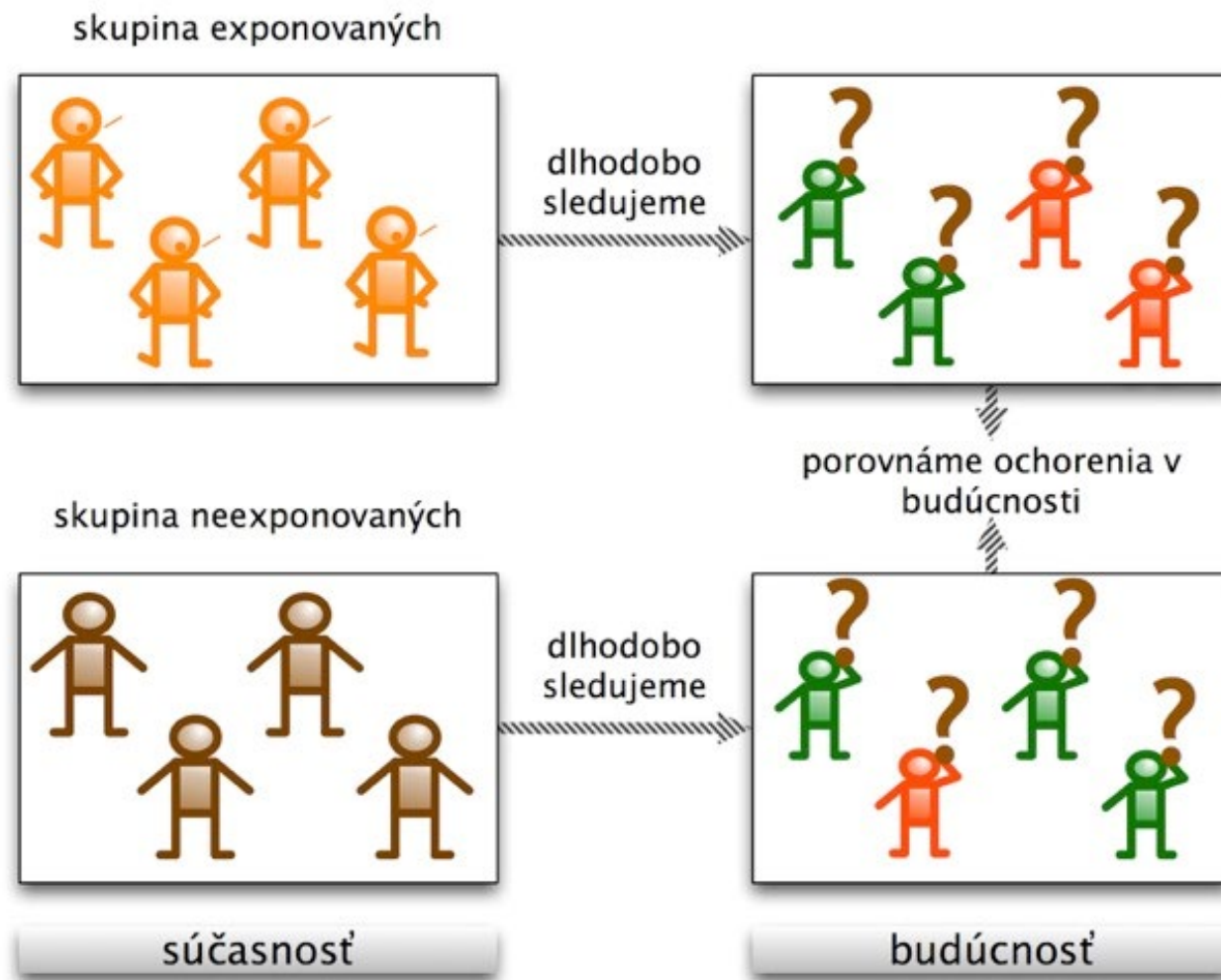
- **nevhodné** pre štúdium **vzácných expozícií**
- pri retrospektívnom pátraní je ťažké až nemožné určiť časový interval medzi expozíciou a vznikom ochorenia
- nemožné detailne študovať biologický mechanizmus rozvoja ochorenia, stanoviť klinické spektrum choroby – do sledovanej skupiny vyberáme len jasne definované a manifestované prípady
- **spätné overenie záznamov** v existujúcej dokumentácii (nekompletná dokumentácia, subjekt si nepamätá na všetky presne, ovplyvnenie systematickou chybou)



4.2 Kohortové štúdie (*Cohort studies*)

- dlhodobo sledujeme 2 skupiny (kohorty):
 - **exponovanú** (skupina základná) rizikovému faktoru
 - **neexponovanú** (skupina kontrolná) rizikovému faktoru
- v čase expozície sa choroba u žiadneho subjektu nenachádza
- na záver porovnáme, či sa v niektorej skupine objavil vyšší výskyt jedného alebo viacerých ochorení

Kohortová štúdia (Cohort study)





4.2 Kohortové štúdie (*Cohort studies*)

Typy kohortových štúdií:

- **retrospektívne** (historické kohortové štúdie)
 - všetky relevantné javy (expozícia, ochorenie) vznikli pred začiatkom štúdie
- **prospektívne** (súčasné kohortové štúdie)
 - expozícia mohla byť pred začiatkom, ale následok (ochorenie) vzniká až po začiatku



4.2 Kohortové štúdie (*Cohort studies*)

- Príklad: retrospektívna kohortová štúdia v 60-tych rokoch na overenie hypotézy, že expozícia azbestom vedie k vzniku karcinómu pľúc:
 - zo záznamov sociálneho poistenia z rokov 1948-51 bola identifikovaná veľká skupina robotníkov exponovaných azbestovému prachu
 - z rovnakých ako aj ďalších záznamov boli vyhládané všetky úmrtia na rakovinu pľúc v priebehu nasledujúcich 15 rokov
 - úmrtnosť na rakovinu pľúc u exponovaných robotníkov bola následne porovnávala s úmrtnosťou na rakovinu pľúc u inej skupiny robotníkov z textilnej továrne a rovnako aj s úmrtnosťou v normálnej populácii mužov rovnakého veku
 - výsledok: zvýšený výskyt karcinómu pľúc u robotníkov exponovaných azbestu
- výsledky potvrdené aj v nasledujúcej prospektívnej kohortovej štúdii:
 - zahŕňala všetkých 17 800 členov tzv. Azbestovej pracovnej únie v USA a Kanade
 - začala začiatkom roka 1967 a všetci boli sledovaní až do roku 1975
 - porovnanie úmrtnosti na karcinóm pľúc s ostatnou mužskou populáciou rovnakého veku



4.2 Kohortové štúdie (*Cohort studies*)

Výhody:

- vhodné pre **vzácné rizikové faktory**
- môžu posúdiť **viacpočetné následky** jedinej expozície
- môžu osvetliť dočasný vzťah medzi expozíciou a následkom
- u prospektívnych štúdií sa minimalizuje skreslenie (bias) v odhade expozície
- dovoľujú priame porovnanie incidencie v základnej i kontrolnej skupine



4.2 Kohortové štúdie (*Cohort studies*)

Nevýhody

- nie sú vhodné pre štúdium zriedkavých ochorení
- u prospektívnych štúdií je značná časová aj finančná náročnosť
- u retrospektívnych štúdií je potrebná dostupnosť spoľahlivých a kompletných záznamov
- validita je ohrozená stratou osôb v ktorejkoľvek skupine



5. Merané výsledky v observačních štúdiách

- vzťah medzi rizikovými faktormi a následkami (ochorenie, úmrtie)
- **v kohortových štúdiách:**
 - **relatívne riziko RR**
 - **atributívne riziko AR**
- **v štúdiách prípadov a kontrol:**
 - **odhad relatívneho rizika OR (odds ratio)**
- štatisticky sa testuje signifikancia sledovaných hodnôt (RR, AR, OR)



Relativne riziko (RR) v kohortových štúdiách

- určuje mieru asociácie medzi expozíciou a chorobou (resp. zdravotným následkom)
- pomer incidencie v exponovanej a neexponovanej skupine
 - udáva **koľkokrát je výskyt ochorenia v exponovanej skupine vyšší alebo nižší než v neexponovanej skupine**
- výsledkom je absolútne číslo, ktorého výška vypovedá o sile asociácie
 - ak $RR = 1$ ochorenie je rovnako pravdepodobné v oboch skupinách
 - ak $RR > 1$ ochorenie je pravdepodobnejšie medzi exponovanými
 - ak $RR < 1$ ochorenie je pravdepodobnejšie medzi neexponovanými

$$RR = \frac{\text{incidencia následkov u exponovaných osôb}}{\text{incidencia následkov u neexponovaných osôb}}$$

Relativné riziko (RR)

	ochorenie/ úmrť áno	ochorenie/ úmrť nie	spolu
expozícia áno	a	b	a + b
expozícia nie	c	d	c + d
spolu	a + c	b + d	a + b + c + d

$$RR = \frac{\text{incid. exponovaných}}{\text{incid. neexponovaných}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

RR větší ako 1 = Fajčenie zvyšuje riziko rakoviny pľúc

The relative risk (RR)

Cohort study

	Lung cancer	No lung cancer	Total
Smokers	18	582	600
Non	6	1194	1200

Risk for smokers= $18/600=0.03$

Risk for non-smokers= $6/1200=0.005$

RR= $0.03/0.005=6$

RR rastie v závislosti od počtu rokov fajčenia a dennej intenzity fajčenia

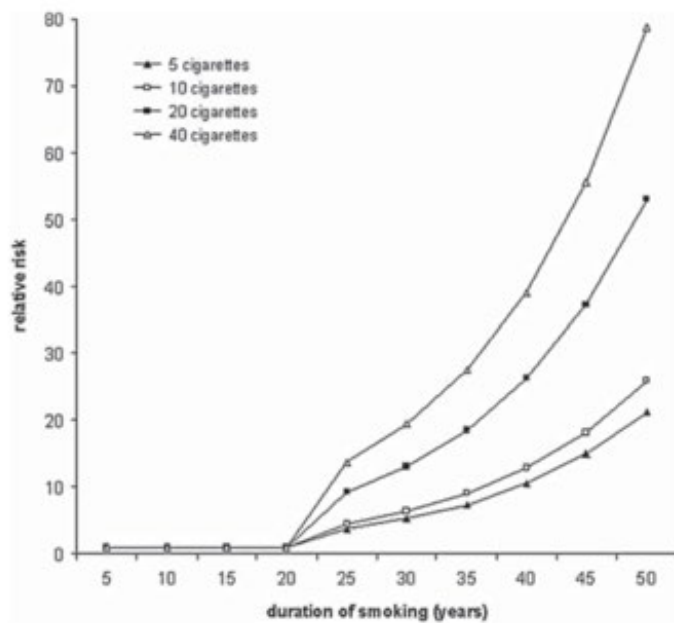


Figure 1. Relative risk of lung cancer in male population in relation to duration and daily number of smoked cigarettes, model-based values on European study [19].

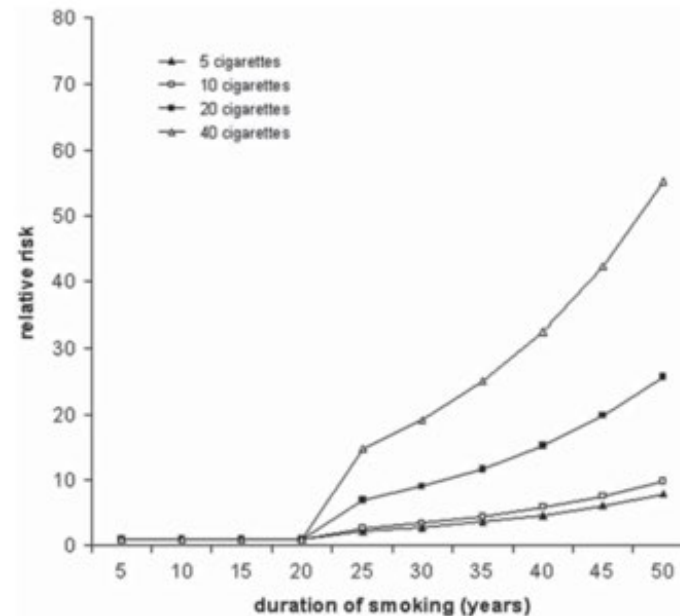


Figure 2. Relative risk of lung cancer in female population in relation to duration and daily number of smoked cigarettes, model-based values on European study [19].

Future lung cancer incidence in Poland and Finland based on forecasts on hypothetical changes in smoking habits

JOANNA DEDKOWSKA¹, URSZULA WOJCIECHOWSKA¹, HANNA-LEENA KOSKINEN^{2,3}, ANDREA TAVILLA⁴, TADEUSZ DYBA¹ & TIMO HAKULINEN²

¹Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, 5 Roentgen St, 02-781, Warsaw, Poland; ²School of Public Health, University of Tampere, Finland; ³Finnish Cancer Registry, Helsinki, Finland and ⁴Istituto Superiore di Sanità, Unit of Epidemiology and Biostatistics, Rome, Italy



RR menší ako 1 = Ochranný efekt očkovania

Measuring of Risk

Measures of association: Risk Ratio(RR)

	Varicella +	Varicella -	Total
Vaccinated	18	134	152
Unvaccinated	3	4	7
Total	21	138	159

Risk of varicella among vaccinated children= $18/152 \times 100 = 11.8\%$

Risk of varicella among unvaccinated children= $3/7 \times 100 = 42.9\%$

$RR = 11.8/42.9 = 0.28$

The vaccinated children were only approximately as one fourth to develop varicella as were unvaccinated children.

17

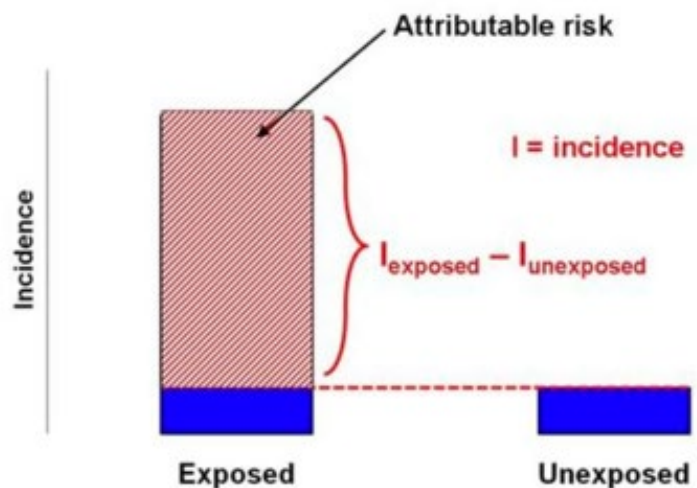


Zhnutie: Relatívne riziko (RR)

- ak je RR väčšie ako 1 = expozícia zvyšuje riziko ochorenia resp. úmrtia
- ak je menšie ako 1 = má sledovaný faktor naopak ochranný efekt
- čím je hodnota RR väčšia, tým je asociácia silnejšia
- hodnoty RR sa v krajných prípadoch môžu pohybovať od nuly (situácie, keď ochorejú resp. zomrú len neexponované osoby) až po nekonečno (situácie, kedy sa následok prejaví výlučne u exponovaných osôb a žiadnych neexponovaných)

Atributívne riziko (AR) v kohortových štúdiách

- vyjadruje absolútny efekt expozície, alebo o koľko je incidencia vyššia u exponovaných ako u neexponovaných
- $AR = I_E - I_N$
 - kde I_E je incidencia exponovaných a I_N incidencia neexponovaných



Atributívne riziko (AR)

Exposure	CHD yes	CHD no	Total
Smokes	84	2,916	3,000
Doesn't smoke	87	4,913	5,000
Total	171	7,829	8,000

$$CI_E = 84/3000 = 28.0 \text{ per } 1000$$

$$CI_U = 87/5000 = 17.4 \text{ per } 1000$$

$$AR = CI_E - CI_U = 28.0 - 17.4 = 10.6 \text{ per } 1000$$



Zhnutie: RR/AR – v čom je teda rozdiel?

- Relatívne riziko (RR) meria silu vzťahu a možnosti kauzality medzi expozíciou a ochorením (úmrtím)
- Atributívne riziko (AR) indikuje potenciál pre prevenciu, ak by expozícia bola eliminovaná



Odds ratio (OR, pomer šancí) v študiách případov a kontrol

- vyjadruje, či (a koľkokrát) je následok (choroba) pravdepodobnejší v skupine exponovaných ako neexponovaných
- odhad relatívneho rizika: OR je veľmi podobné ako RR, najmä ak je frekvencia následku u neexponovaných nízka
- ak $OR = 1$ ochorenie je rovnako pravdepodobné v oboch skupinách
- ak $OR > 1$ ochorenie je pravdepodobnejšie medzi exponovanými (rizikový faktor)
- ak $OR < 1$ ochorenie je pravdepodobnejšie medzi neexponovanými (ochranný faktor)

$$OR = \frac{\text{pomer exponovaných k neexponovaným medzi chorými}}{\text{pomer exponovaných k neexponovaným medzi zdravými}}$$

Odds ratio (OR, pomer šancí)

	ochorenie/ úmrtnie áno	ochorenie/ úmrtnie nie	spolu
expozícia áno	a	b	a + b
expozícia nie	c	d	c + d
spolu	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{OR} = \frac{\text{exp. k neexp. u chorých}}{\text{exp. k neexp. u zdravých}} = \frac{a / c}{b / d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

ODDS RATIO

Crude Diabetes-CHD association

DIABETES	CHD		Total
	Yes	No	
Yes	26	190	216
No	91	2249	2340
Total	117	2439	2556

$$OR_{Crude} = (26 \times 2249) / (91 \times 190) = 3.38$$

- CHD – coronary heart disease (ischemická choroba srdca)
- Pravdepodobnosť cukrovky u pacientov s ischemickou chorobou srdca je 3,38-krát vyššia ako pravdepodobnosť cukrovky u tých, ktorí nemajú srdcové ochorenie.



ODDS RATIO

Odds Ratio

	None or Light smoker (0-9 per day)	Moderate to Heavy smoker (10-35+ per day)	Total
Lung cancer patients	22	583	605
Controls	204	576	780
Total	226	1159	1385

(e) Odds of LC regular smokers: 583/576

- Odds of LC non-smokers: 22/204
- Odds ratio: $(583/576)/(22/204) = 9.385$
- Odds of having lung cancer are 9.4 times higher for the regular smokers



Observačné štúdie: zhrnutie

- hľadajú kauzálny vzťah medzi rizikovým/protektívnym faktorom a chorobou
- typy štúdií (s kontrolnou skupinou):
 - **4.1 Štúdie prípadov a kontrol**
 - **4.2 Kohortové štúdie**
- merané parametre:
 - **relatívne riziko (kohortové štúdie)**– udáva koľkokrát je výskyt ochorenia v exponovanej skupine vyšší alebo nižší než v neexponovanej skupine
 - **odds ratio (štúdie prípadov a kontrol)** – vyjadruje, či (a koľkokrát) je následok (choroba) pravdepodobnejší v skupine exponovaných ako neexponovaných



6. Intervenčné štúdie

- organizátor štúdie len nepozoruje, ale sám aktívnym zásahom (intervenciou) vytvára podmienky štúdie
 - **určuje expozíciu**
 - rozdeľuje sledované osoby do základnej (experimentálnej) skupiny, zostavenej z exponovaných osôb a kontrolnej skupiny zloženej z neexponovaných osôb
- z etických dôvodov neprichádza do úvahy zámerná expozícia faktorom poškodzujúcim zdravie => len na testovanie efektívnosti pozitívnych zásahov: nových liečebných postupov, zákrokov a liekov alebo preventívnych postupov
- rozdeľovanie účastníkov do skupín v štúdii procesom náhodného pridelovania (randomizáciou)



Rozdiel medzi observačnými a intervenčnými štúdiami

- observačné štúdie
 - vyhodnotenie dát, ktoré pozorujeme v populácii
- intervenčné štúdie
 - zasahujeme do prirodzených podmienok, na to, aby sme získali a vyhodnotili dáta



Príklady hodnotených „zásahov“ (intervencií)

- lieky alebo liečebné postupy
- medicínske technológie
- metódy primárnej prevencie
- programy pre skríning
- spôsoby organizovania a poskytovania zdravotnej starostlivosti
- komunitné programy
- behaviorálne intervencie



Porovnávané skupiny v intervenčních štúdiách

- Zmeny v jednej intervenčnej skupine
 - nízka výpovedná hodnota výsledkov

Rozdiely medzi dvoma (a viac) skupinami:

- možnosti usporiadania:
 - intervencia vs. žiadna intervencia
 - intervencia vs. placebo
 - intervencia A vs. intervencia B
- kontrolné skupiny:
 - historické kontrolné skupiny
 - **súčasné** kontrolné skupiny: **randomizované** alebo nerandomizované zaradenie do skupín



Randomizácia

- proces, ktorým **náhodne priradíme účastníkov** štúdie do experimentálnych skupín, bez schopnosti predpovedať, kto sa ocitne v ktorej skupine
- cieľ:
 - **predísť systematickým chybám** pri meraní
 - dosiahnuť **porovnateľnosť oboch skupín**
 - podiel pacientov s arytmiou v jednotlivých skupinách by bol pravdepodobne veľmi podobný
- prípadne aj stratifikovaná randomizácia
 - náhodné priradovanie v rámci podskupín podľa charakteristík, ktoré by mohli ovplyvniť účinok intervencie (napr. podľa vekových kategórií, pohlavia, štádia choroby atď.)



Randomizácia

Proces randomizácie:

- hádzanie mincou
 - "hlava" = v experimentálnej skupine, "oroľ" = v kontrolnej skupine
- tabuľky náhodných čísel
- počítače
 - pseudo-náhodné čísla (na základe matematickej rovnice alebo vopred stanoveného zoznamu)
- web stránky s náhodnými číslami (random.org)
 - pravé náhodné čísla (založené na skutočnej náhode (entropii) nezávislej na počítačoch – napr. čas do rádioaktívneho rozpadu, atmosferický šum v rádiu)
- takmer náhodný výber
 - párne/nepárne rodné číslo, začiatkové písmeno mena v prvej alebo druhej polovici abecedy



Výber účastníkov štúdie

- definícia tzv. **experimentálnej populácie** = súbor pacientov, ktorí spĺňajú demografické, medicínske a iné kritériá (inklúzne a exklúzne kritériá)
 - zabezpečuje väčšiu homogenitu sledovaných súborov
 - napr. vylúčení pacienti s atypickým priebehom choroby, so závažnými ďalšími chorobami (komorbiditami) alebo pacienti, pri ktorých sa predpokladajú kontraindikácie novej liečby alebo mimoriadne zlá prognóza danej choroby
 - ale: nakoľko takáto skupina zodpovedá skutočnej populácii pacientov? (prenositeľnosť do praxe)
- **dobrovoľníci** ochotní zúčastniť sa štúdie
 - písomným informovaným súhlasom účastníka
 - môže byť zo strany účastníka kedykoľvek ukončený
 - ale: dobrovoľníci sa v mnohých dôležitých charakteristikách odlišujú od „nedobrovoľníkov“



Zaslepenie štúdie

- cieľom zabrániť vzniku informačného biasu
 - vyvolaný buď pacientom alebo hodnotiacou osobou: podvedome naklonený buď pozitívne alebo negatívne voči experimentu

Typy zaslepenia:

- **otvorená** – bez zaslepenia
 - zámerne alebo keď nie je možné (napr. pri porovnávaní chirurgického a konzervatívneho postupu)
- **jednoito slepá** – účastník štúdie
- **dvojito slepá** – aj ošetrojúci lekár
- **trojito slepá** – aj hodnotiteľ, analytik, štatistik,...



Použitie placeba

- kontrolná skupina
 - dostáva buď placebo alebo obvyklú doterajšiu liečbu
- placebo
 - „liek“ alebo „intervencia“ bez aktívnej látky/zásahu do organizmu
 - inak sa nelíši od skúmaného postupu
 - = nie je viditeľný rozdiel (tablety rovnakého tvaru a farby, injekcia rovnakej farby a objemu apod.)
 - zakódovanie skúmanej látky aj placebo pri výrobe, resp. pred distribúciou, kód sa uschová a odkóduje až po ukončení štúdie



Použitie placeba

- nemožno použiť vždy: **etický faktor**
 - existujú dôkazy, že doterajšia liečba je účinnejšia ako placebo
 - existujú náznaky, že testovaný liek je zásadne lepší než doterajšia liečba
 - riešenia: add-on terapia alebo výmena „ramien“
- podávanie placeba má objektívne preukázateľný účinok, tzv. **placebový efekt**
 - vyplýva z viery pacienta v úspech liečby, správaním lekára pri vedení liečby, aj samotnou osobnosťou a autoritou lekára
 - je rôzny u rôznych liekov a postupov a jeho kvantifikácia je zložitá (vysoký je u antidepresív, analgetík alebo antipyretik, relatívne nízky u antibiotík)



Spolupráca účastníkov štúdie

- **Adherencia (aktívne správanie), compliance (pasívne nasledovanie)**
- niektorí účastníci môžu po čase z najrôznejších dôvodov zo štúdie odstúpiť, nemusia vždy štandardne dodržiavať stanovené podmienky liečebného postupu
- dôvodom môže byť obyčajné neporozumenie pokynom lekára, omyly alebo sa môže jednať aj o zámerné porušovanie podmienok (napr. pri výskyte nežiaducich vedľajších reakcií lieku)
- zlá adherencia častejšie ohrozuje štúdie realizované bez priameho dohľadu lekára, napr. pri ambulantnej liečbe

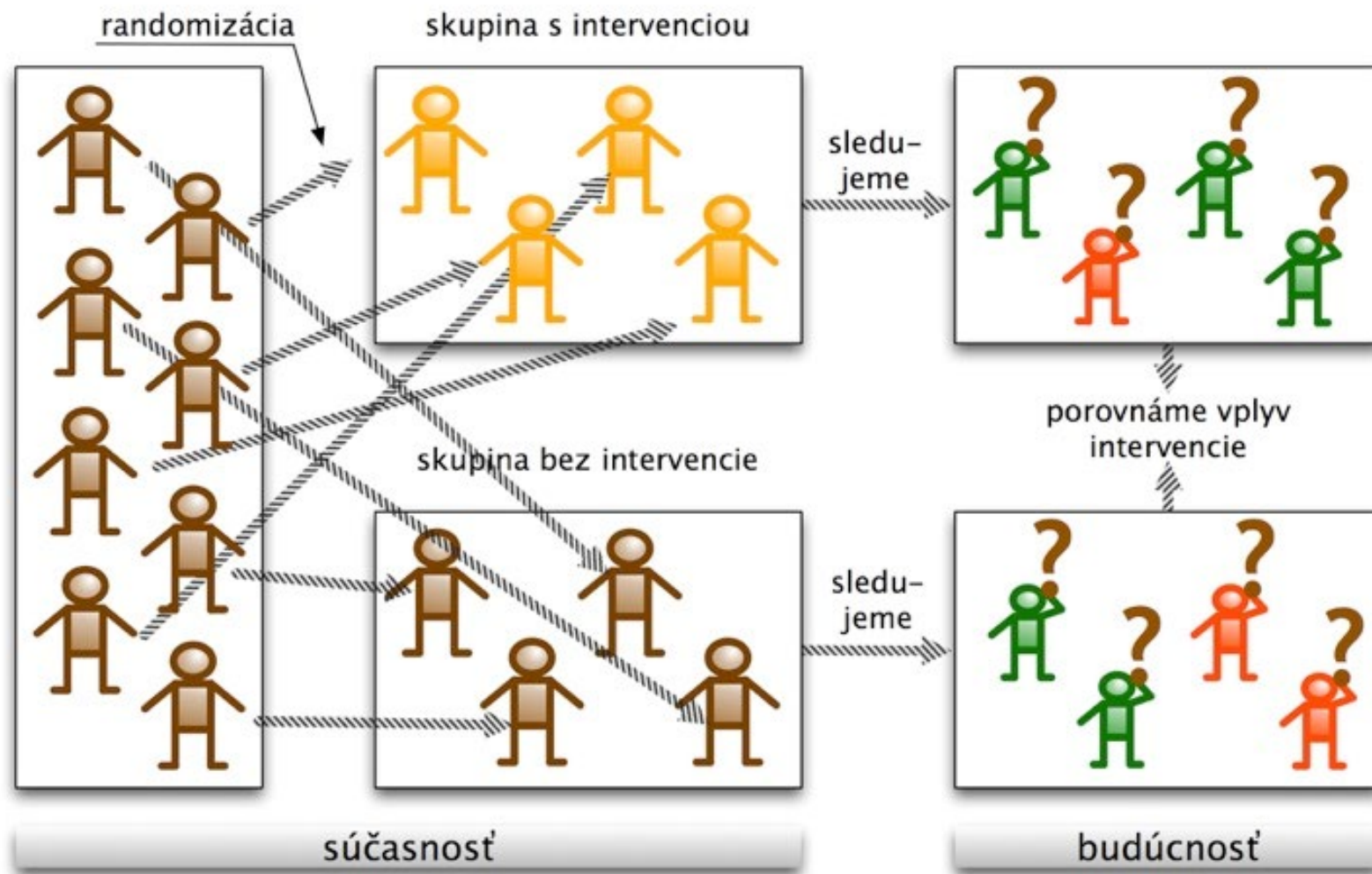


Dizajn randomizovanej štúdie

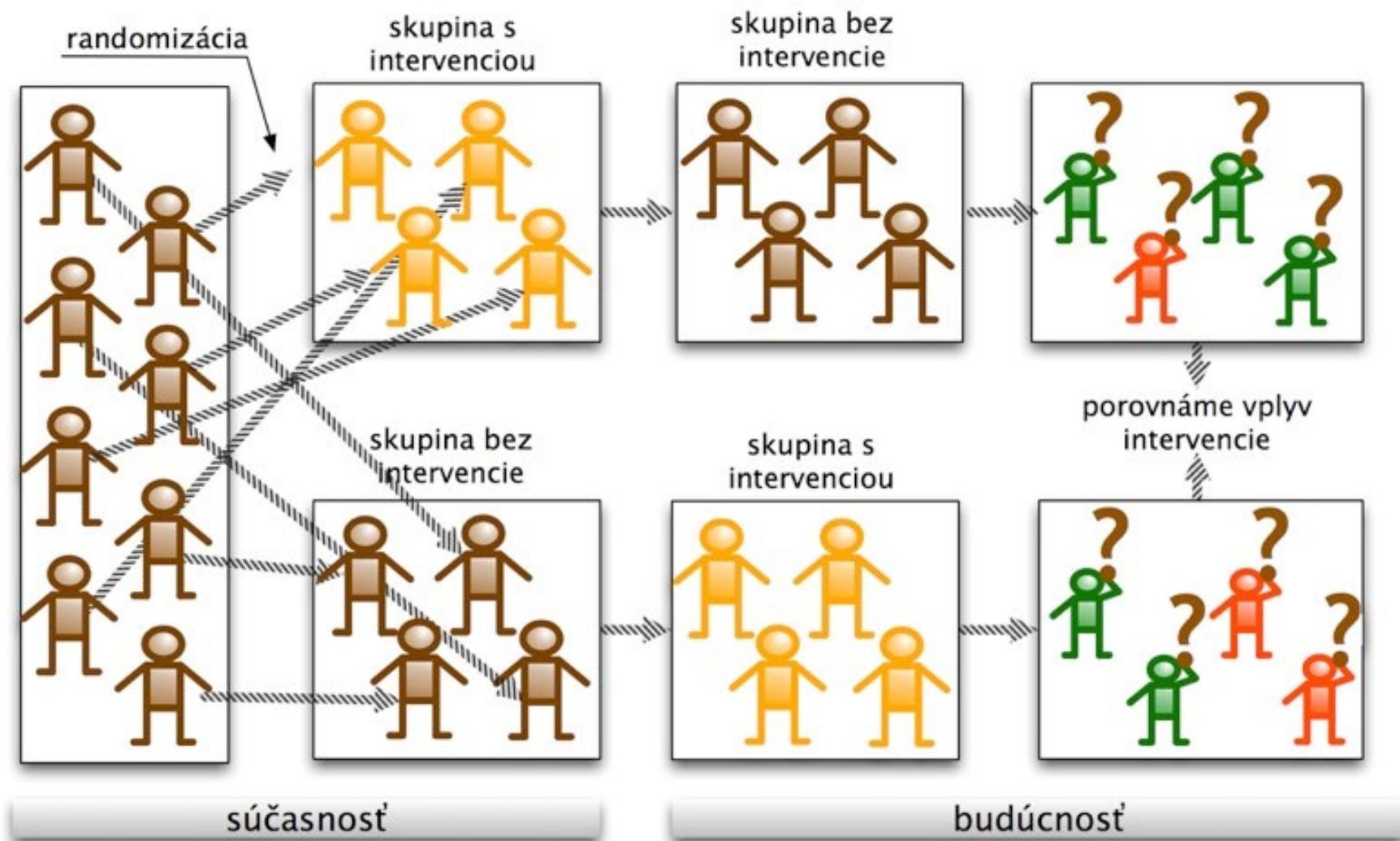
Typy randomizovaných klinických štúdií:

- paralelné, resp. jednoduché štúdie
- crossover štúdie
- faktoriálne (A, B, A aj B, ani A ani B)

Randomizovaná klinická štúdia (Randomised control trial)



Randomizovaná crossover štúdia (Randomised crossover trial)

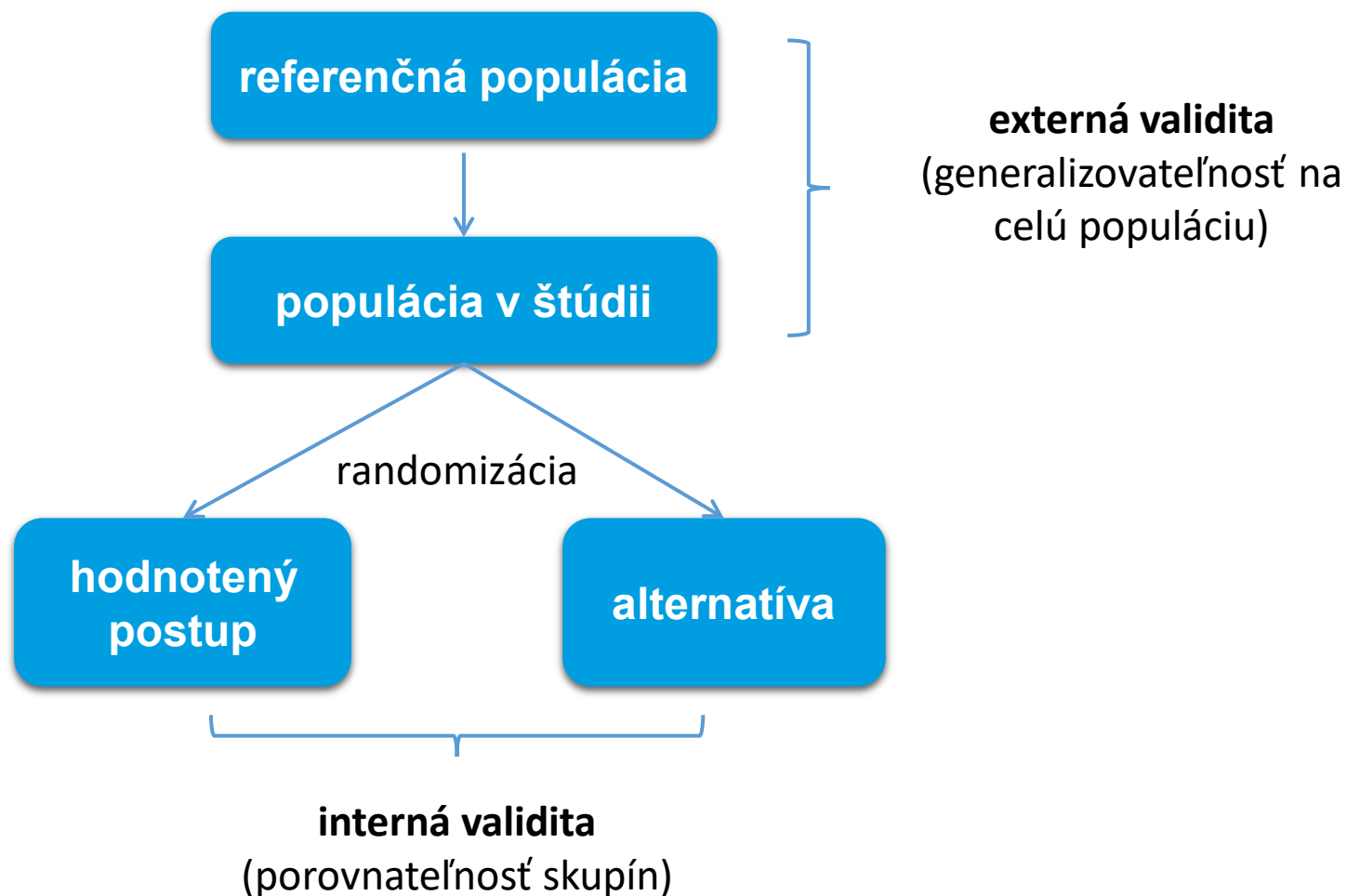




Interpretácia výsledkov

- finálne rozhodnutie o tom, či prínosy daného spôsobu liečby prevažujú nad jeho nedostatkami
- závisí od kvality štúdie: nie všetky intervenčné štúdie sú dobre navrhnuté a vykonané
 - vykonaná randomizácia
 - uvedené všetky významné dôsledky liečby vrátane komplikácií a vedľajších účinkov
 - analýza všetkých zaradených subjektov
 - „on treatment“ – vyhodnotenie len skutočne liečených pacientov
 - „intention to treat“ – zahrnutie všetkých zaradených pacientov - ak prestanú prijímať predpísanú liečbu, môžu to urobiť z dôvodu intolerancie alebo závažných vedľajších účinkov
 - ako by konečný výsledok štúdie ovplyvnili výsledky pacientov, ktorí sa stratili a nebolo možné ich ďalej sledovať: **analýza senzitivity**: krajné varianty

Interná a externá validita štúdie





Výsledky štúdie

- **štatistická významnosť výsledkov**

- neznamená preukázanie účinnosti alebo neúčinnosti terapie: len že náhoda ako príčina pozorovaného rozdielu je nepravdepodobná
- štatisticky nesignifikantný výsledok neznamená preukázanie neefektívnosti daného postupu – neschopnosť preukázať rozdiel na 95% hladine štatistickej významnosti (počet subjektov, krátkosť štúdie)

- **klinická významnosť**

- skutočný prínos nového liečebného alebo preventívneho postupu



7. Meranie výsledkov v intervenčných štúdiách

- podobný pohľad ako pri kohortných štúdiách (skupina exponovaných a neexponovaných)
 - kde „expozíciu“ zabezpečuje organizátor štúdie
 - vďaka randomizácii máme väčšiu istotu v pravdivosť výsledkov



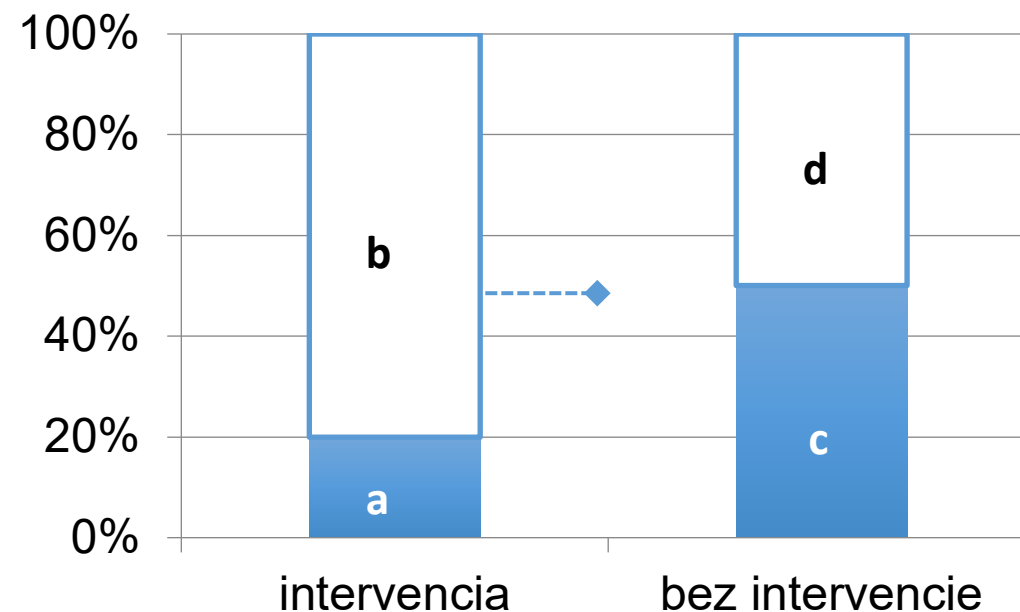
7. Meranie výsledkov v intervenčných štúdiách

merané hodnoty v intervenčných štúdiách:

- meranie výskytu výsledkov
 - **relatívne riziko (RR)**
 - **odds ratio (OR, pomer šancí)**
 - **relatívna redukcia rizika (RRR)**
 - **absolútna redukcia rizika (ARR)**
 - **potrebný počet liečených (number needed to treat, NNT)**
- meranie zmien v hodnotách
 - **zmena v priemených/stredných hodnotách**
 - **zmena v prežívaní**

Výsledky štúdie: relatívna redukcia rizika

- o koľko percent dokáže intervencia znížiť (alebo zvýšiť) riziko hroziace subjektom v kontrolnej skupine (tzv. základné riziko)



$$\text{RRR} = \frac{\text{inc. v kontrolnej sk. (I}_K\text{)} - \text{inc. v intervenčnej sk. (I}_E\text{)}}{\text{incidencia v kontrolnej sk. (I}_K\text{)}} = \frac{c / (c + d) - a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Relativná redukcia rizika (RRR)

	ochorenie/ úmrtie áno	ochorenie/ úmrtie nie	spolu
experimentálna skupina	a	b	a + b
kontrolná skupina	c	d	c + d
spolu	a + c	b + d	a + b + c + d

$$RRR = \frac{I_K - I_E}{I_K} = \frac{c / (c+d) - a / (a+b)}{c / (c+d)}$$



Výsledky štúdie

- relatívna redukcia rizika neberie do úvahy v absolútnej výške základné riziká, ktoré hrozia subjektom v kontrolnej skupine
- **absolútna redukcia rizika (ARR)**
 - rozdiel vo výskyte sledovanej udalosti v kontrolnej skupine a experimentálnej skupine
- **NNT (number need to treat)**
 - počet pacientov, ktoré je potrebné po určitú dobu liečiť, aby sa u jedného z nich dosiahlo žiadaného výsledku a bol uchránený určitej udalosti, napríklad smrť, zhoršenie choroby atď.

$$ARR = I_K - I_E$$

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$



Zhrnutie: RRR, ARR, NNT

- Relatívna redukcia rizika (RRR) – vypovedá, o koľko sa zníži (zvýši) riziko bez ohľadu na veľkosť bazálneho rizika.
- ARR je klinicky relevantnejšie ako RRR, pretože RRR „ignoruje“ bazálne riziko. Preto malé rozdiely v riziku môžu byť výrazné, keď sa po-rovnajú s malým bazálnym rizikom.
- NNT udáva absolútny počet pacientov, ktorí musia byť liečení, aby sa zabránilo vzniku jednej udalosti, t. j. aby jeden z nich mal z liečby úžitok



Implementácia do klinickej praxe

- **teoretická účinnosť (efficacy)** – za podmienok klinickej štúdie
- **klinická účinnosť (effectiveness)** – reálna účinnosť v skutočnej klinickej praxi
- rozdiely spôsobujú faktory na strane pacienta i lekára:
 - charakteristiky pacientov v štúdii vs. pacientov v reálnej klinickej praxi
 - pacienti v štúdii sú starostlivo sledovaní a motivovaní dobrovoľníci
 - lekár v každodennej praxi nebude mať dostatok prostriedkov a času venovať sa kontrole pacientov
 - vybavenie ambulancie, vykonávané vyšetrenia



Intervenčné štúdie: zhrnutie

- aktívny zásah do podmienok, sledujeme vplyv tejto intervencie
- randomizácia, zaslepenie a placebo
- dizajn štúdie: jednoduchá, cross-over, faktoriálna
- merané parametre:
 - relatívne riziko, odds ratio
 - relatívna a absolútna redukcia rizika, NNT



Zhrnutie

- Epidemiologia študuje:
 - **rozloženie** chorôb alebo porúch zdravia v populácii
 - **faktory**, ktoré podmieňujú alebo ovplyvňujú zdravie alebo výskyt ochorení
- Pôvodne vychádzala zo štúdia výskytu infekčných chorôb, neskôr sa zaoberá aj štúdiom chorôb neinfekčnej etiológie, najmä chronických ochorení a ich rizikových faktorov
- Ciele epidemiologie sú **identifikovať rizikové faktory**, objektívne **preukázať ich úlohu vo vzniku a rozvoji chorôb** následne vypracovať, navrhnúť a overiť príslušné **opatrenia**
- Metódy epidemiologie delíme na **deskriptívne** (kazuistiky a série prípadov, prierezové štúdie) a **analytické** (štúdie prípadov a kontrol, kohortové štúdie, randomizované klinické štúdie a cross-over štúdie)



Zdroje

- Centers of Disease Control and Prevention, United States Diabetes Surveillance System and National Health Interview Survey
- DRUMMOND, M F. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2015. ISBN 978-0-19-966587-7.
- Didkowska J. et al, 2010. *Future lung cancer incidence in Poland and Finland based on forecasts on hypothetical changes in smoking habits*. Acta Oncologica, v. 50, p. 81-87.
- Matthews F. et al, 2013. *A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II*. The Lancet, November 2013, v. 382, p. 1405-1412.
- Reijnevel S.A., Brugman E., Hirasing R.A., 2000. *Infantile Colic: Maternal smoking as potential risk factor*. Archives of Disease in Childhood.
- The New England Journal of Medicine
- WHO, 2020

Ďakujem veľmi pekne za pozornosť