

PŘÍČINY NEMOCÍ

SLEDOVÁNÍ VÝSKYTU NEMOCÍ V
POPULACI

SLEDOVÁNÍ PŘÍČIN NEMOCÍ

EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE

Příčiny nemocí

- **Miasma**
- **Kontangium**

Multifaktoriální koncepce vzniku nemocí:

Predisponující faktory – dispozice (fyziologické, genetické)

Umožňující faktory – dlouhodobá situace

Bezprostředně působící faktory – „spouštěče“

Posilující faktory – momentálně riziková sociální situace, chování, přispěje k propuknutí a rozvinutí nemoci

Etiologie

Patogeneze

Nepřátelé epidemiologa I

Náhoda

P: pravděpodobnost, že asociace je nahodilá;

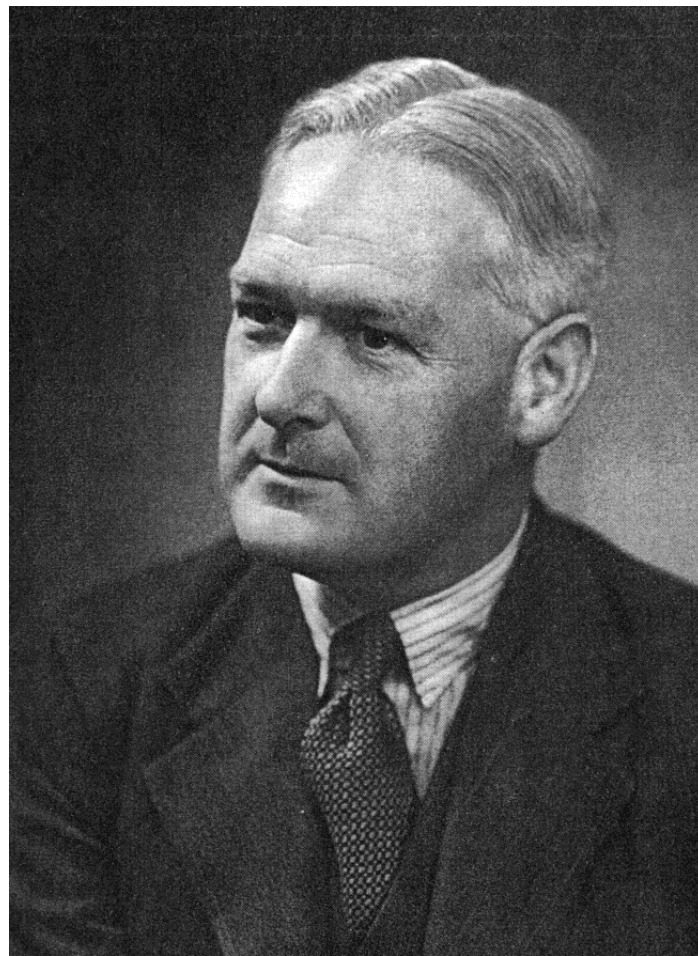
P < 5 %

Signifikance nevyjadřuje pravdu, ale pravděpodobnost

*Signifikantní: výsledek může být nahodilý, ale je to málo pravděpodobné
(záleží na velikosti vzorku)*

„The glitter of the t-table diverts attention of the inadequacy of the fare“

(Sir Austin Bradford Hill)



Nepřátelé epidemiologa II

Bias I

Bias = svah, sklon, pud

Systemová chyba v provedení studie.

Výběrové bias: nesoulad kontroly a pokusné skupiny

Pokusná a kontrolní skupina se mohou lišit buď jen v přítomnosti/nepřítomnosti nemoci

nebo

jen v přítomnosti/nepřítomnosti rizikového faktoru,

jinak úplně stejné!

*Nemocniční pacienti: vstupuje do hry
důvod, proč byli hospitalizováni*

Nepřátelé epidemiologa II

Bias II

Systemová chyba v provedení studie.

Výběrové bias: např. studie nemoci provedena v nemocnici/ u dárců krve - oproti populaci koncentrovány nadprůměrně vážné / bezpříznakové případy

Observační bias: informace o pokusné a kontrolní skupině získány nestejně

Response bias, recall bias: případy si spíše vzpomenou než kontroly

Interviewer bias: nestejný přístup tazatele k případům a kontrolám

Bias měření: tázaný neví a vymýšlel by si - možnost vyhnout se odpovědi

Publikační bias: výsledky studií potvrzující hypotézu se publikují, negativní výsledky mnohdy nikoliv.

Nepřátelé epidemiologa III

Confounding

Třetí faktor = confounder

jsou zde dvě různé asociace:

confounder-nemoc

confounder-zkoumaný faktor

Pokusná a kontrolní skupina se smějí
lišit opravdu jen ve sledovaném
faktoru !

EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE

POPISNÉ:

Kasuistiky: 1 případ (case report)

Série případů

Korelační (populační) studie

Průřezové studie

ANALYTICKÉ:

Studie případů a kontrol

Studie kohortové prospektivní

Studie kohortové retrospektivní

INTERVENČNÍ:

Klinický pokus

Terénní pokus

POPISNÉ STUDIE

* **Kasuistiky: 1 případ (case report)**

Série případů

* **Korelační (populační) studie**

* **Průřezové studie**

Sledují distribuci nemoci v populaci

Odpovědi na otázky:

Kdo ?

Kde ?

Kdy ?

Populace není sledována v čase, informace se vztahuje vždy k jednomu určitému okamžiku. Nelze zjistit, co bylo dříve a co později, co příčina a co následek.

Mohou zjistit souvislost (asociaci), nikoliv však kauzalitu.

Mohou pomoci nastínit hypotézu, zpravidla však nemohou její pravdivost doložit.

Výsledky též poslouží zdravotníkům, když je potřeba vytipovat místa, kde by bylo nejvíce třeba zasáhnout prostředky prevence.

KASUISTIKY

Popis 1 případu (case report): přináší informace o nemoci

Důležité u vzácných nemocí

Popis sérií případů (case series):

Upozorní na objevení se nemoci

Lze formulovat hypotézu o příčině

Kdo ?

Kdy ?

Kde ?

1980-1981 5 případů *Pneumocystis carinii* u homosexuálních mužů - AIDS

80. léta: případy erythema migrans v okolí Lyme, Connecticut

KORELAČNÍ STUDIE

= **EKOLOGICKÉ** alias **POPULAČNÍ STUDIE**

Využívají údajů o frekvenci nemoci a výskytu rizikového faktoru z celé populace, které lze zpravidla snadno nalézt v různých statistických přehledech a databázích a téměř libovolně kombinovat.

Porovnávají údaje z různých populací, případně i stejné populace v různém čase

Lineární asociace jedné veličiny s druhou

Míru korelace dat o rizikovém faktoru a četnosti nemoci zjišťují pomocí korelačního koeficientu $r <-1;1>$

při lineární korelaci: $y = rx + a$

Lze formulovat hypotézu o příčině

Snadné, rychlé a levné provedení

Vztah příčina – nemoc není vztažen na jednotlivce – ve statistice o rizikovém faktoru jsou zahrnuty jiné osoby než v souboru stanovujícím prevalenci nemoci

Uniká vliv mnoha faktorů, ztrácejí se složitější souvislosti, snadno confounding

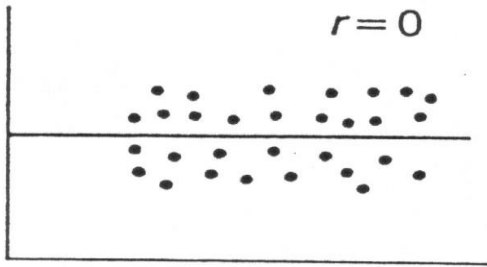
KORELAČNÍ STUDIE

= EKOLOGICKÉ **alias** POPULAČNÍ STUDIE

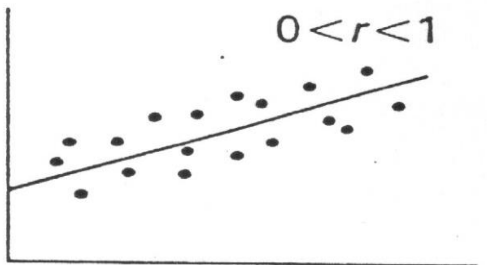
Zdroje informací – zpravidla databáze vytvářené pro jiné účely:

- sčítání obyvatelstva
- statistiky o narození, nemoci, úmrtí apod.
- zdravotní prohlídky
- chorobopisy
- záznamy o nemoci u terénních lékařů
- údaje o výživě obyvatelstva (konzumaci potravin)
- údaje o spotřebě léků a dalších produktů
- Meteorologické, ekonomické a jakékoliv jiné statistiky

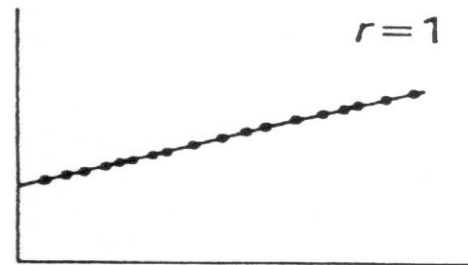
provedení studií rychlé a nenáročné



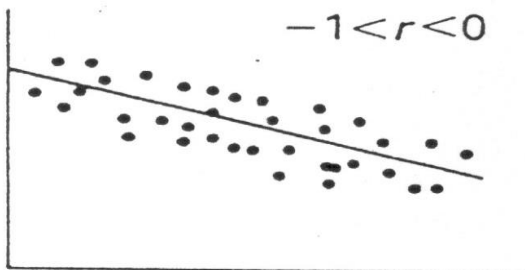
(a) No correlation



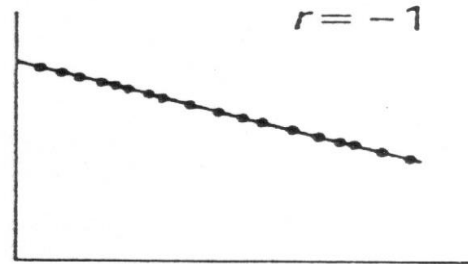
(b) Imperfect positive correlation



(c) Perfect positive correlation



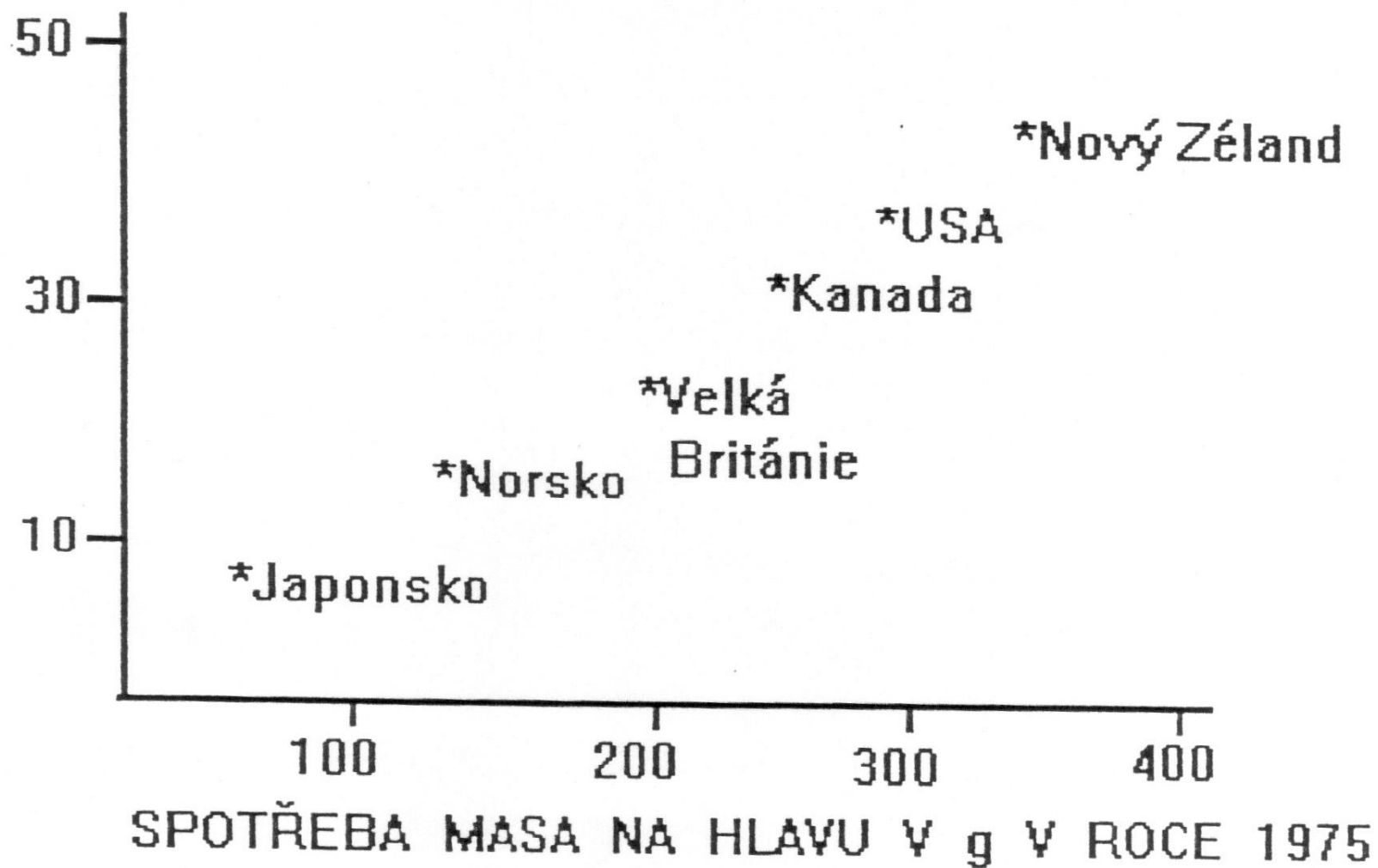
(d) Imperfect negative correlation



(e) Perfect negative correlation

Figure 9.2 Scatter diagrams illustrating different values of the correlation coefficient. Also shown are the regression lines.

INCIDENCE CA STŘEV



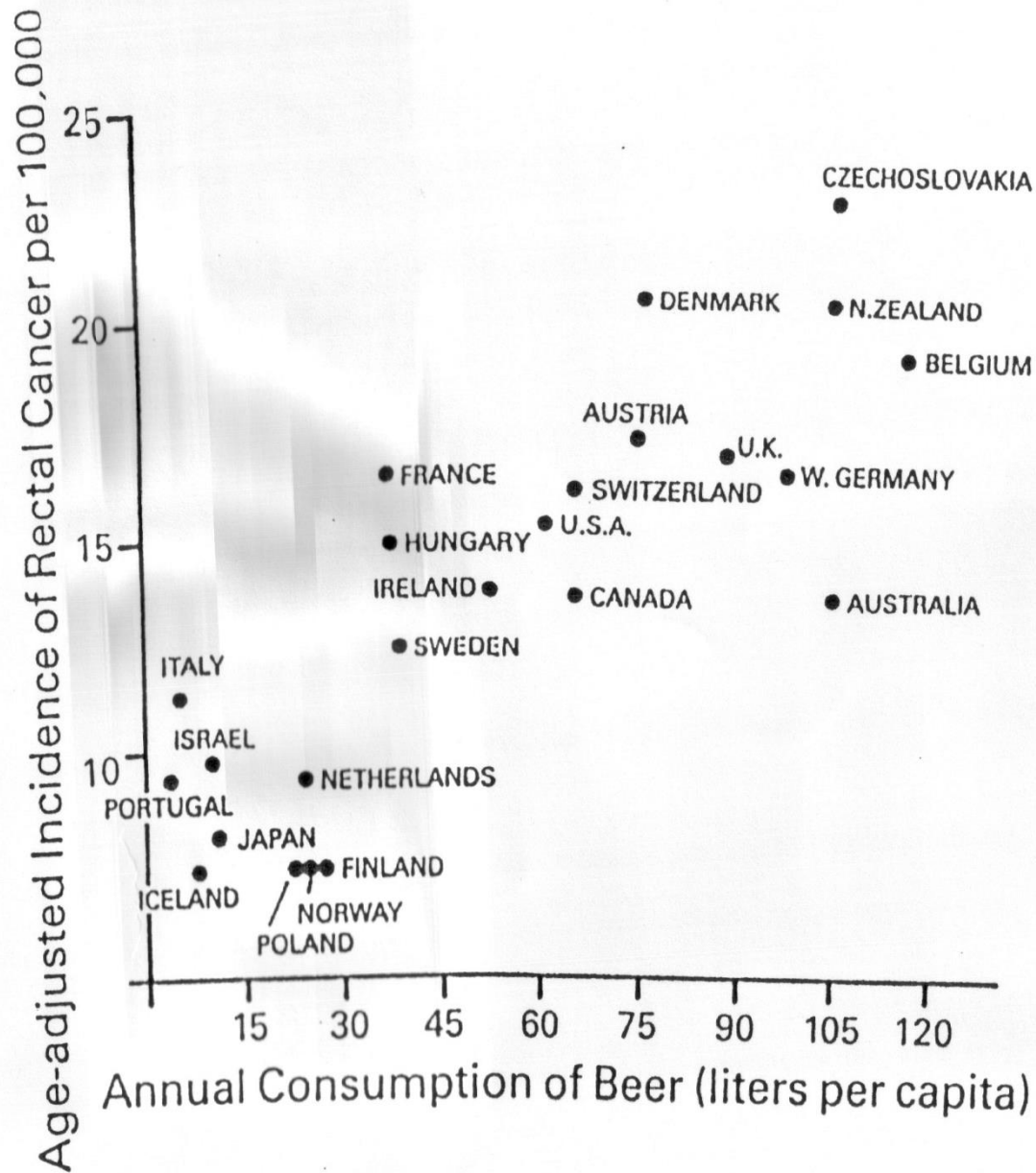
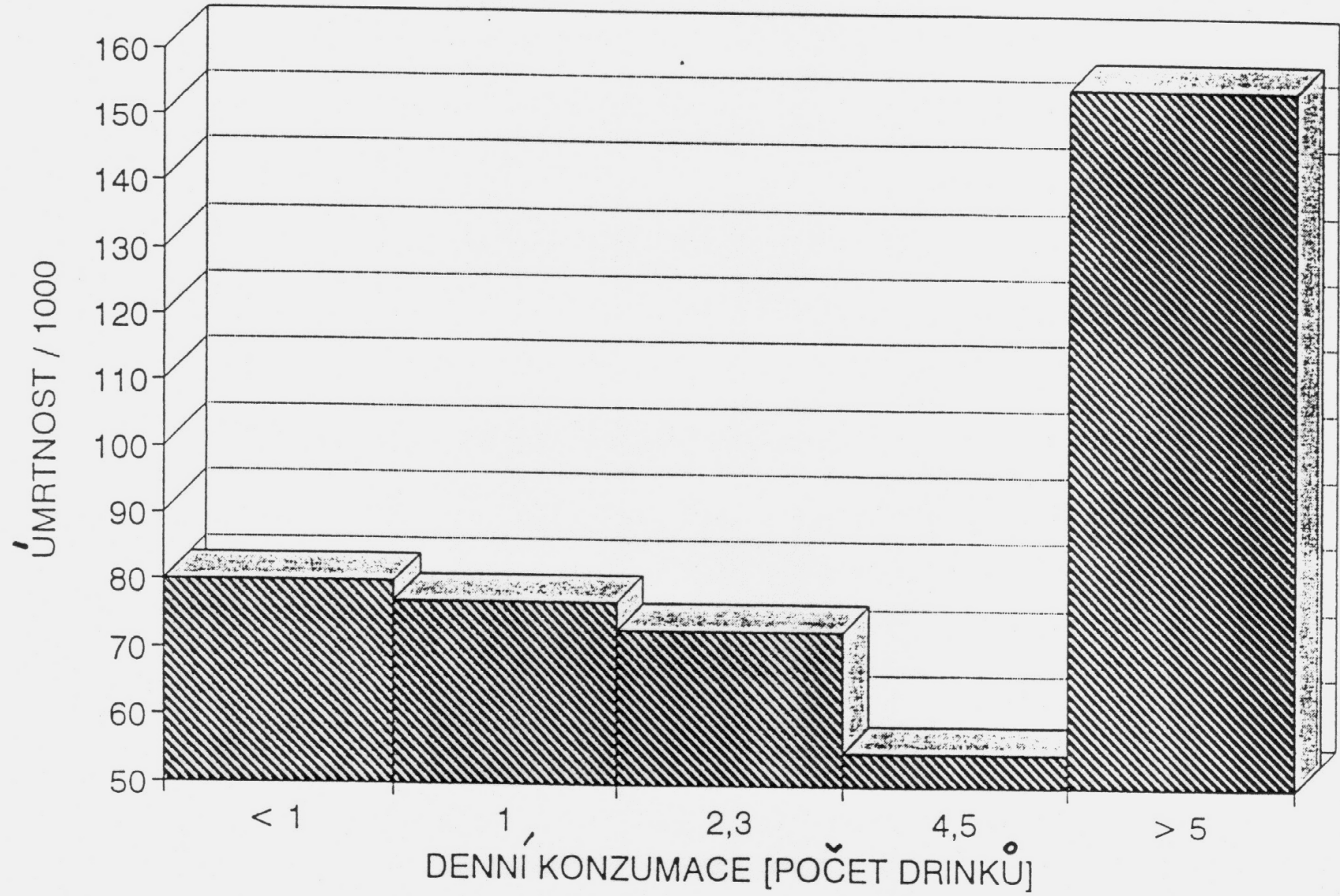


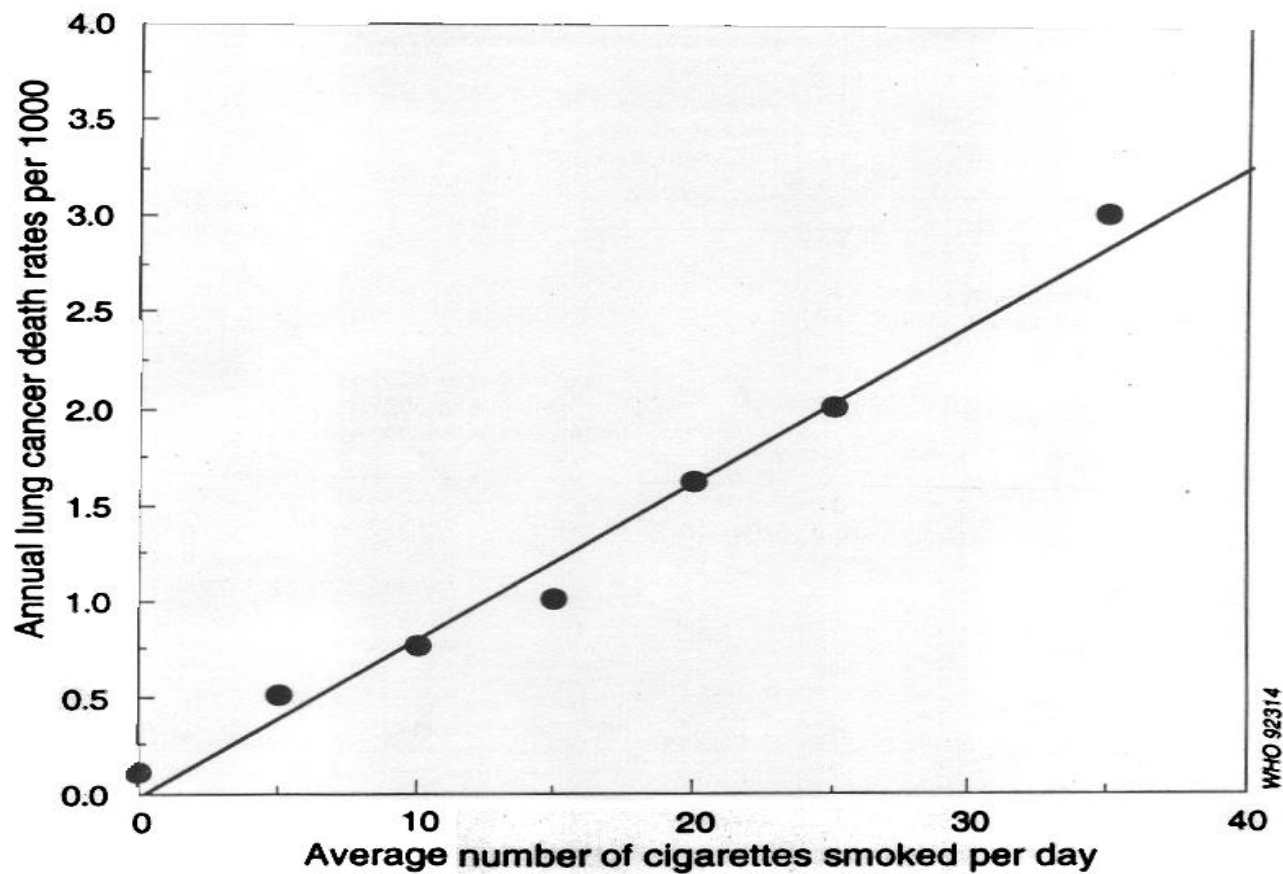
Figure 10-1. Example of data from an ecological study (from Breslow and Enstrom, 1974).

KONZUMACE ALKOHOLU A KORONÁRNÍ NEMOC

ÚMRTNOST



Death rates from lung cancer (per 1000) by number of cigarettes smoked, British doctors, 1951-1961



WORLD HEALTH ORGANIZATION

Toxoplasmosis – A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries

Jaroslav Flegr^{1*}, Joseph Prandota², Michaela Sovičková¹,
Zafar H. Israili³

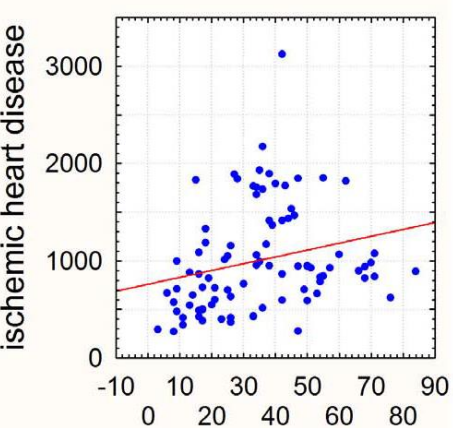
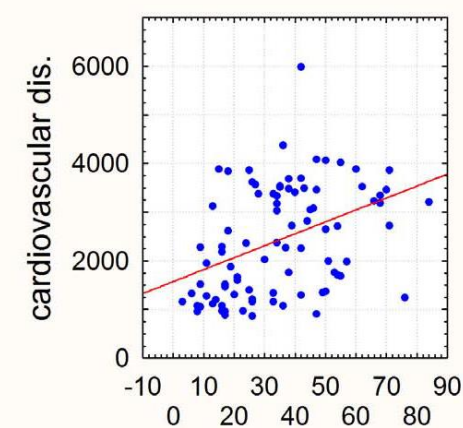
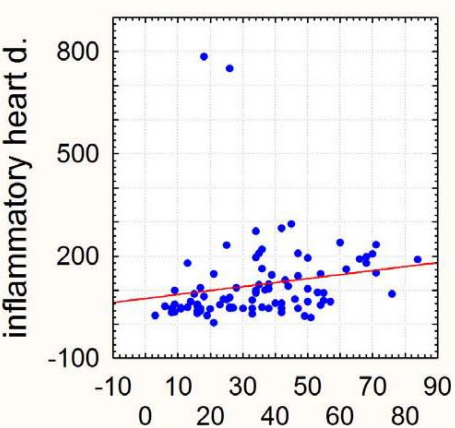
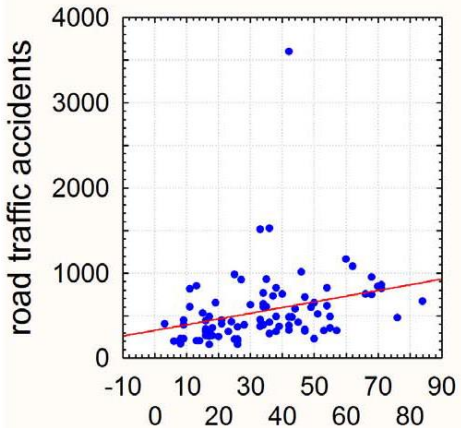
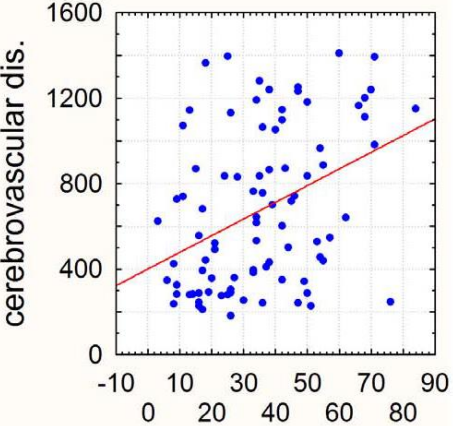
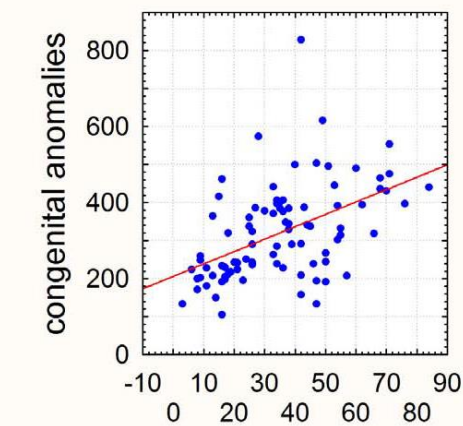
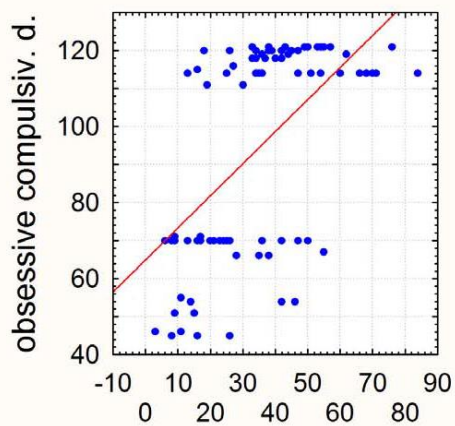
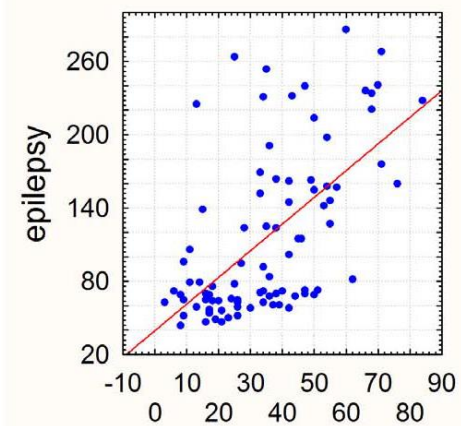
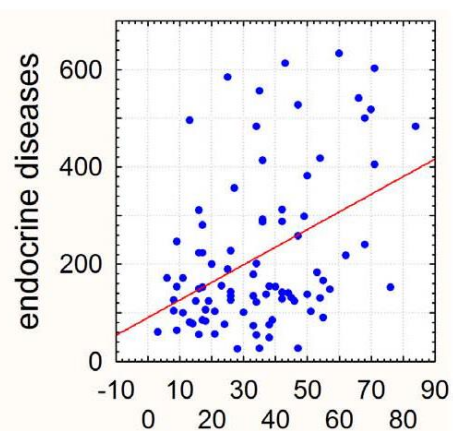
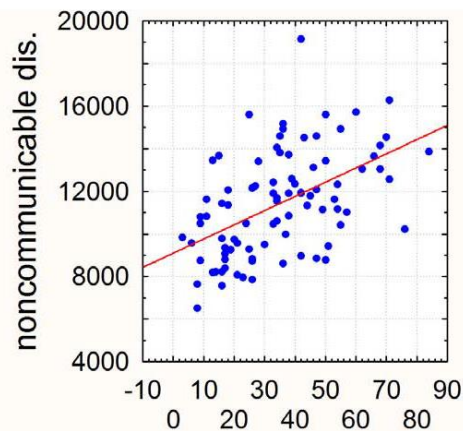
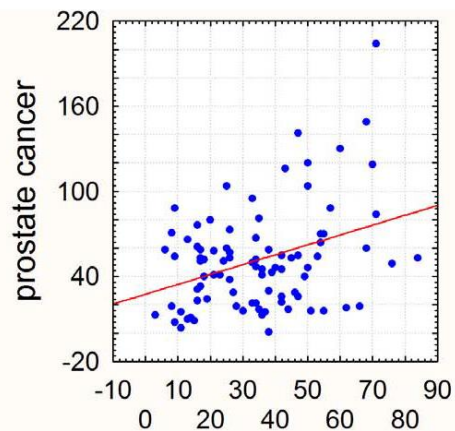
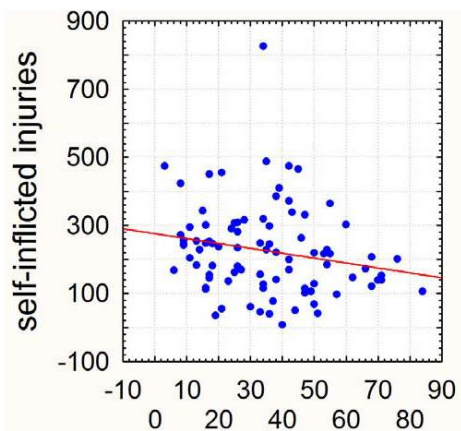
PLOS ONE 1 March 2014 Volume 9 Issue 3 e90203

Figure 2. Correlation of prevalence of toxoplasmosis with various disease-attributed DALY for 88 WHO-member countries. The xaxes show prevalence of toxoplasmosis (%) in women of childbearing age and y-axes the number years of 'healthy' life lost by virtue of being in a state of poor health or disability due to particular disease per 100,000 inhabitants in 2004.

doi:10.1371/journal.pone.0090203.g002

Table 1. Prevalence of latent toxoplasmosis in women of childbearing age in various countries.

Country	Prevalence (%)	Adj. Prevalence (%)	Reference	Period
Albania	49	42	[10]	2004–2005
Argentina	60	53	[11]	2001
Australia	23	16	[12]	2001
Austria	42	36	[13]	1997
Brazil	50	50	[18]	2012
Burkina Faso	25	25	[19]	2006
Canada	20	17	[21]	2006
Colombia	54	54	[22]	2006
Cuba	55	55	[25]	2004
Czech Republic	20	16	[26]	2007
Costa Rica	76	76	[23]	1996
Croatia	29	24	[24]	2000
Chile	39	33	[39]	1996
China	11	11	[40]	2006
Iceland	13	8	[30]	1998
India	35	35	[41]	2003
Indonesia	53	46	[42]	2006
Iran	39	33	[43]	2007



PRŮŘEZOVÉ (PREVALENČNÍ) STUDIE I (CROSS-SECTIONAL STUDIES)

Provádějí se často pro monitorování zdravotního stavu obyvatelstva

Vyšetří se určitý výsek populace, u každého jedince víme, zdali je vystaven rizikovému faktoru a zdali má nemoc

Lze sledovat i více nemocí najednou

Údaje u riziku a nemoci se opravdu vztahují vždy k určitému jedinci

Výsledky se vztahují jen k určitému časovému momentu – zjistí jen prevalenci

Nastupující nemoc může změnit chování (zaměstnání) lidí a „přesunout“ je z rizikové do kontrolní skupiny či naopak

Nemoci s nízkou prevalencí (a třeba i vysokou incidencí, případně i vysokou smrtností) a remise nemoci mohou unikat

Časová souslednost a vztah příčiny a následku mohou unikat

PRŮŘEZOVÉ (PREVALENČNÍ) STUDIE II (CROSS-SECTIONAL STUDIES)

Zjistí momentální prevalenci nemoci ve skupině exponované sledovanému rizikovému faktoru a současně ve skupině kontrolní.

Shodnost nebo odlišnost prevalence v obou skupinách se zjistí pomocí tabulky 2 x 2

	Riziko +	Riziko -
Nemoc +	a	b
Nemoc -	c	d

Formulace hypotézy na základě deskriptivních studií

Metoda rozdílu: čím se případy liší od kontrol

Metoda shody: v čem se případy s kontrolami shodují

Metoda souběžné variance: kvantitativní souvislost velikosti rizika a frekvence nemoci

Metoda analogie: předpokládá podobnost příčin se známou nemocí, jejíž výskyt vykazuje podobné znaky

KDO ?

(pohlaví, věk, povolání, sociální zařazení, etnická skupina, zvyky, stravovací návyky ...)

KDE ?

(kontinent, země, region, klima, nadmořská výška, typ krajiny, urbanizace...)

Studie migrantů

KDY ?

**(ve kterém ročním období – roční periodicitu
v jakém roce – změny četnosti v průběhu let a desetiletí)**

ANALYTICKÉ STUDIE

Studie případů a kontrol

Studie kohortové prospektivní

Studie kohortové retrospektivní

Dlouhodobé sledování

**Je známa expozice rizikovému faktoru
a výskyt nemoci u jednotlivých osob v
průběhu času**

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL I

(CASE-CONTROL STUDIES)

Epidemiolog sestaví na základě vyšetření skupinu případů a skupinu kontrol:

Případy: diagnostikována nemoc

Kontroly: nemoc nediagnostikována. V ostatních parametrech (věk, pohlaví, bydliště, profese...) naprosto stejné složení jako ve skupině případů.

Matching

U všech osob z obou skupin dohledá (ze zdravotní/pracovní dokumentace, dotazy osob, rodičů, pěstounů, příbuzných...), zda byli exponováni rizikovému faktoru

Sleduje se pravděpodobnost expozice u případů a kontrol. Vypočítá se odds ratio – poměr kolikrát více exponovaných mezi případy než mezi kontrolami

STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL II

(CASE-CONTROL STUDY)

Vhodná pro vzácné nemoci

Mělo by se pokud možno pracovat s novými případy, nepracovat s prevalencí

Analýza epidemie – zjištění vehikula infekce: porovnání co jedly případy a co kontroly

Problémy:

Přesná definice případu (case definition) – riziko misclassification

výběr kontrolní skupiny (pacienti téže nemocnice, přátelé/příbuzní/spolupracovníci /spolubydlící... nemocných) – riziko selekčního bias

Riziko confounding

KOHORTOVÁ STUDIE I

(COHORT STUDY)

KOHORTA = COHORS:

V armádě antického Říma vojenský oddíl
1/10 legie

Složená ze 3 manipulů a ze 6 centurií

Počet vojáků: 400-600, i méně,
v císařské době 500 (*cohors quinquenariae*)
nebo 1000 (*cohors miliariae*).

Velitelé: centurio
tribun
praefect

(Ottův slovník naučný)

KOHORTOVÁ STUDIE II

(COHORT STUDY)

Dlouhodobé sledování dvou kohort:

Kohorta osob exponovaných rizikovému faktoru

Kohorta osob neexponovaných

V obou kohortách sledováno objevování se nových případů (incidence) nemoci

Porovnání rizika vzniku nemoci v kohortách exponovaných a neexponovaných: relativní riziko (RR)

RETROSPEKTIVNÍ KOHORTOVÁ STUDIE (RETROSPECTIVE COHORT STUDY)

- Kohorty sestaveny a sledovány do minulosti:**
- podle zdravotnických či pracovních záznamů, rozhovorů s příslušnými osobami, nebo jejich rodiči či opatrovníky.**
 - vyšetří se současný stav**

porovná se riziko vzniku nemoci v kohortě v minulosti exponovaných a dosud neexponovaných rizikovému faktoru a spočítá se RR

Vhodné tam, kde existují přesné záznamy o minulé exposici

PROSPEKTIVNÍ KOHORTOVÁ STUDIE

(PROSPECTIVE COHORT STUDY)

Na počátku studie epidemiolog sestaví 2 kohorty zdravých osob, (jejich složení dle pohlaví, věku a všech dalších parametrů musejí být naprosto stejné):

Exponovaní rizikovému faktoru

Neexponovaní

Dlouhodobě se sleduje incidence - kolik onemocnělo exponovaných a kolik neexponovaných, doba sledování se vyjadřuje v osobodnech.

Vypočítá se RR.

Výhody: nejhodnověrnější studie, nejmenší problémy se selekčním bias
osvětlí časovou souslednost

Ize testovat mnohočetný efekt jedné expozice,

nebo i vliv více potenciálních rizikových faktorů na jednu nemoc (více kohort současně)

i pro vzácné expozice

Problémy: osoby vypadlé ze sledování mohou zkreslit výsledky, zvláště kdyby se ztrácela určitá kategorie. Prověřit.

Nevýhody: náročné časově

finančně

nevhodné pro nemoci s nízkou incidencí

INTERVENČNÍ STUDIE I

Slouží k testování účinnosti léčebných postupů

léčiv

preventivních opatření – i eliminace rizikového f.
vakcín

Jako kohortové studie, ale expozice je určena experimentátorem.

Účinek intervence se měří srovnáním frekvence následku v experimentální skupině s frekvencí následku v kontrolní skupině

Prováděny na lidech – vázány etickými normami:

- Nikdo nesmí být nucen
- Odmítnutí nesmí ovlivnit další léčbu
- Nesmí být za účast placen
- Nesmí být léčen způsobem, který by se jevil jako méně účinný než způsob jiný
- **MUSÍ BÝT JASNĚ DEFINOVANÝ CÍL**

INFORMOVANÝ SOUHLAS PACIENTA

-nutný pro všechny studie prováděné na lidech:

Pacient svým podpisem ztvrzuje dobrovolný souhlas s účastí ve studii a informovanost o účelu a metodách studie, možných rizicích i prospěchu pro pacienta, příp. pro lidstvo.

Compliance: spolupráce pacienta

INTERVENČNÍ STUDIE II

Intervenční studie může zachytit i malé a středně velké účinky intervence (10% redukce mortality)

Nutnost maximálně omezit bias.

Výběrové:

RANDOMIZACE: „Náhodné“ rozdělení do pokusných a kontrolních skupin tak, aby obě měly stejné složení (pohlaví, věk, etnikum....)

Informační bias minimalizuje ZASLEPENÍ:

SLEPÝ POKUS (blind experiment):

Pokusná osoba neví, zdali je ve skupině pokusné či kontrolní.

DVOJITÝ SLEPÝ POKUS (double blind experiment):

Experimentátor, který přichází s pokusnými osobami do styku, je nerozděluje do skupin a neví, kdo je ve skupině pokusné a kdo v kontrolní. Kontrolní místo léku dostávají neúčinné a neškodné

PLACEBO

TROJITÝ SLEPÝ POKUS: Ani ten kdo data předběžně vyhodnocuje a třídí neví, kdo je ve skupině pokusné a kdo v kontrolní.

INTERVENČNÍ STUDIE III

PARAMETR= END POINT:

Kvalita života (běžné úkony ano/ne)

Přežívání (doba)

Komplikace (%)

Výsledky: Relativní riziko

Křivky přežívání

**Výhody: dobře připravená studie má vysoce validní výsledky
zachytí malé i středně velké účinky intervence**

**Nevýhody: drahé, náročné, nutno dodržovat stále se zpřísňující etické
normy a zákony**

INTERVENČNÍ STUDIE IV

A1. THERAPEUTICKÝ POKUS

U pacientů s danou nemocí – zmírnit příznaky, zabránit relapsu, snížit riziko smrti

A2. PREVENTIVNÍ POKUS

Zda intervence sníží riziko vzniku nemoci

B1. KLINICKÝ POKUS

Účinnost prostředku nebo opatření testována u jednotlivých nemocných osob

B2. TERÉNNÍ POKUS

Na „zdravých“ osobách z všeobecné populace (preventivní opatření)

B3. KOMUNITNÍ POKUS

Na celé populaci dané komunity – socioekonomické rizikové faktory

DOTAZNÍKY

- Vyplňují sami pacienti
- Vyplňuje experimentátor při pohovoru
 - osobním
 - telefonickém

Riziko informačního bias - zaslepení !

Dotazníky standardní – převzaté z jiných studií
vlastní

DOTAZNÍKY

Zásady:

- srozumitelné, pochopitelné, jednoznačné
- 1 dotazník = 1 téma
- Nabízené odpovědi vyčerpávající, vzájemně se vylučující, dohromady zahrnují všechny možnosti – vždy lze nějakou vybrat
- Jasná grafická podoba
- Obecnější a „balastní“ otázky na začátku, kardinální otázky a dotazy „na tělo“ až ke konci
- Možnost vyhnout se odpovědi, když tázaný neví a vymýšlel by si (**bias měření**).
- Jednoduchá kvantifikace odpovědi

DOTAZNÍKY

Problémy:

- Zákon na ochranu osobních údajů
- Etické normy (**informovaný souhlas**)
- Zařazení pacientů do skupin (nemoc ano/ne) jen podle dotazníků: riziko misclassification
- Riziko informačního bias
- Výběr respondentů reprezentujících populaci
- Dostatečná odpovědávost

Studie, při kterých se nevrátily alespoň 2/3 dotazníků, bývají považovány za nevěrohodné.

Riziko vypadnutí některých důležitých skupin respondentů