

## Typy studií

Design studie a jeho volba je velmi komplexní problematika. Design je ovlivněn především cílem studie (co by chtěl zadavatel studií prokázat), klinickými aspekty (jakým parametrem je možné splněné cíle studie u zkoumané populace sledovat) a statistickými aspekty.

Přehled hlavních designů udává následující tabulka

Klinické experimentální studie (studie s terapeutickou intervencí)		
Studie s kontrolou	Paralelní (souběžná) kontrola	Randomizovaná klinická studie
		Nerandomizovaná klinická studie
	Sekvenční kontrola	Self-controlled design
		Cross-over design
Externí nebo historická kontrola (nebezpečí „bias“ zkreslení)		
Studie bez kontroly		
Observační studie (studie bez terapeutické intervence)		
Case-series (deskriptivní) studie		
Case-control studie (retrospektivní, odpovídá na otázku „Co se stalo?“)		
Cross-sectional studie (zjišťuje prevalenci, odpovídá na otázku „Co se děje?“)		
Kohortová studie (prospektivní, odpovídá na otázku „Co se stane?“)		
Historická kohortová studie		

## Klinická studie

Klinická studie (experimentální studie v humánní medicíně) je charakterizována intervencí, tj. léčbou s použitím farmak, nebo použitím jiného léčebného procesu (např. rehabilitace). Typické je dělení klinických studií na **studie s kontrolou** a **studie bez kontroly**. Studie s kontrolou musí mít alespoň dvě ramena (experimentální a kontrolní). Standardem v klinickém výzkumu je randomizovaná klinická studie s alespoň jedním experimentálním ramenem a alespoň jedním kontrolním ramenem, kdy léčba v obou ramenech probíhá paralelně (souběžně). Obecně není doporučováno použití tzv. historické kontroly (tj. kontroly z jiné studie) kvůli velmi pravděpodobnému bias (výchylce, rozdílům mezi zkoumanými populacemi a výběry). Jediná možnost, jak bias omezit, je randomizace.

### Randomizace

Randomizace znamená náhodné rozdělení výběru z jedné populace do dvou (nebo více) ramen, tj. náhodné rozdělení osob do kontrolní a experimentální skupiny. V případě randomizace je každá disproporce mezi rameny (bias) jen náhodná a každé rameno by mělo mít vyvážené zastoupení pohlaví, věku, stádií nemoci a dalších i nesledovaných rušivých faktorů.

### Otevřená, jednoduše zaslepená, dvojité zaslepená a trojitě zaslepená randomizovaná klinická studie

Randomizovaná studie může být **otevřená** (pacient i lékař ví do kterého ramene studie je pacient randomizován, tj. jaká léčba je použita), **jednoduše zaslepená** (pacient neví, jak je

randomizovaně léčen, ale jeho ošetřující lékař ano), **dvojitě zaslepená** (neví to pacient ani lékař) nebo **trojitě zaslepená** (neví to ani statistik, který studii vyhodnocuje, ten zná pouze údaj o randomizaci typu A nebo B).

### **Realizace klinických studií**

Klinické studie, jejichž záměrem je testování nových léků, se realizují jako dvojitě (nebo trojitě) zaslepené, placebem kontrolované studie. Dvojitě zaslepení zabraňuje zkreslení výsledků ze strany měřeného subjektu (pacienta) i ze strany měřitele (lékaře), trojitě navíc ze strany statistika, který data analyzuje.

**Placebo** je neúčinná látka, stejného tvaru a barvy jako zkoušený lék. V případech, kdy nelze placebo použít (pacienta nelze ponechat bez léčby), se porovnávají účinky nového léku oproti léku standardně používanému.

### **Fáze klinické studie**

Po předklinických zkouškách v laboratoři.

1. První podání látky lidským subjektům - stanovení vhodné velikosti dávky nového léku, snášenlivosti a základních údajů pro farmakokinetiku.
2. Zjištění léčebné účinnosti léku, ověření vhodnosti zvažovaných indikací. Registrace výskytu případných nežádoucích účinků.
3. Fáze potvrzující účinnost a bezpečnost léčiva – s velkým počtem pacientů, často mezinárodní charakter studie. Hodnocení je srovnávací, buď s placebem, nebo standardně používaným léčivem. Fáze je podkladem pro registraci nového léku.
4. Sledování léčiva při používání v široké klinické praxi včetně nežádoucích účinků. Ověřování účinku v dalších menších studiích (často marketingového charakteru) na nových populacích.

Příklad klinické studie - testy nového léku na leukémii

V Česku bylo ukončeno první klinické testování nové účinné látky GS-9219, kterou objevil český vědec profesor Antonín Holý. Přípravek dává naději, že bude účinný při léčbě některých druhů leukémie. Testování probíhalo v několika vybraných klinikách: FN Olomouc, Všeobecná FN v Praze, FN Královské Vinohrady, Brno a Hradec Králové.

Jednalo se o první fázi testování, kdy se zkoušela toxicita, tolerance a snášenlivost léku pro pacienty a hledala se nejvhodnější (netoxická) dávka pro člověka. Teprve v dalších fázích se by se testoval protinádorový účinek léku. Podle stejných zásad se přípravek testoval i ve Spojených státech na pěti špičkových pracovištích (celkem 60 pacientů).

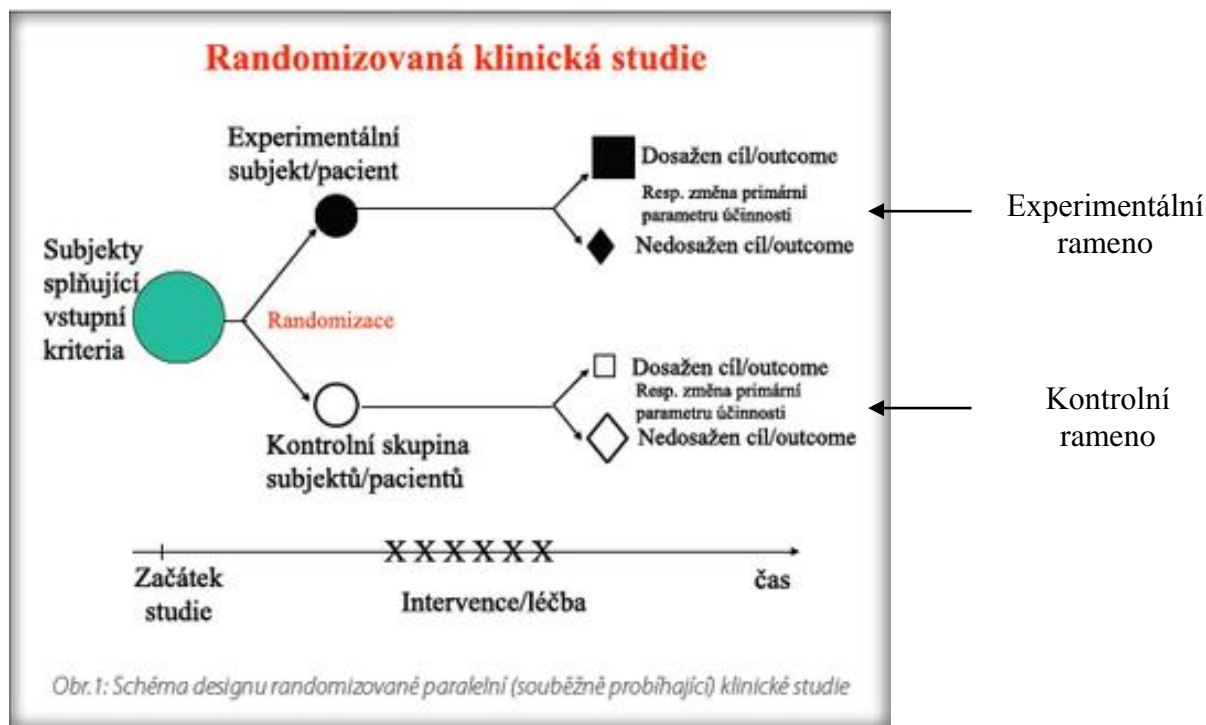
Profesor Antonín Holý



Látka GS-9219 v testech na psech odborníky velmi překvapila, byla schopná zničit rakovinové buňky během pěti dnů od podání jedné jediné infuze.

Unikátnost látky spočívá v tom, že likvidovala pouze nádorové buňky a zdravých si neвшímala. Pokud by byl lék úspěšný na lidech, bylo by možné s ním začít léčit nejdříve za šest až osm let. V první fázi testování však bylo zjištěno, že je látka pro lidské subjekty příliš toxická, proto bylo testování zastaveno a další fáze se již nerealizovaly.

Schéma designu randomizované klinické studie



Randomizovaná klinická studie je charakterizována tím, že léčba v obou ramenech probíhá paralelně a každý pacient je léčen jen jednou z randomizovaných terapií.

## Zkřížená studie (cross-over design)

Často užívaný je tzv. zkřížený (cross-over) design, kdy pacient v randomizovaném pořadí dostane postupně obě terapie. Cross-over design je velmi výhodný protože umožňuje posoudit individuální odpověď každého pacienta na obě léčby a porovnat efekt v první a druhé periodě, tj. posoudit jak se efekt léčby mění s časem.

### Proč se cross-over design nepoužívá častěji?

Použití tohoto designu je spojeno s problémem, který omezuje jeho použitelnost:

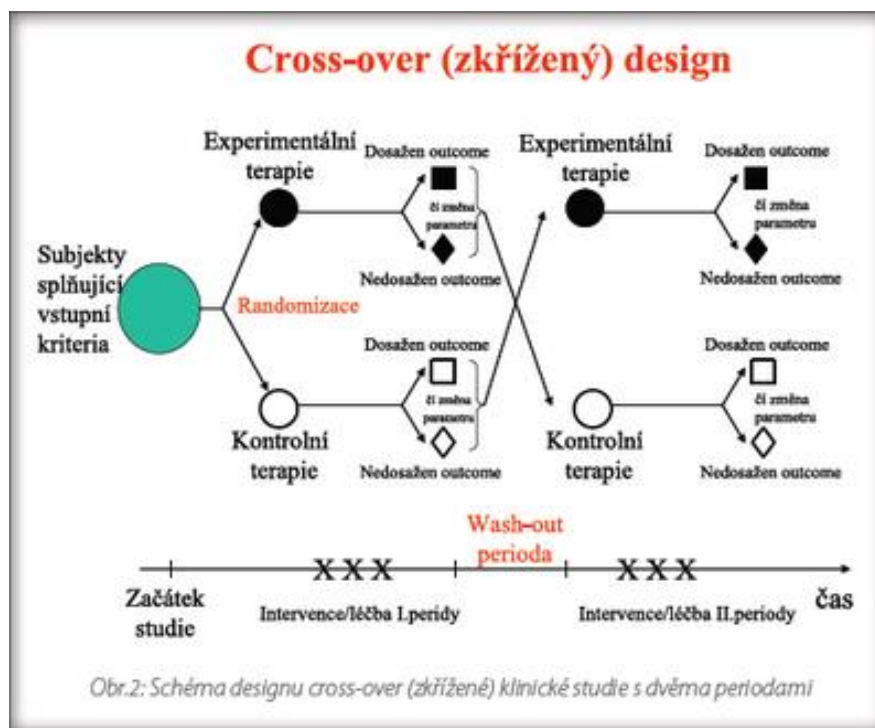
- 1) Pacient může být po první periodě již „vyléčen“ a druhá perioda by tedy nebyla smysluplná (či etická). Optimální je, aby byl pacient na začátku každé z period v přibližně stejném stavu. To lze zaručit u farmakokinetických studií při přiměřeně dlouhé wash-out periodě k vyloučení účinné látky z organismu.
- 2) Etický důvod - může se jednat o vážnou diagnózu a pacientovi, který je zjevně responder na terapii v první periodě, by bylo neetické ji vysadit a změnit na terapii druhé periody.

- 3) Příliš dlouhý carry-over effect (přenos léčebného efektu první periody i po vysazení léčby až do druhé periody) – efekt prvního léku by se mísil s efektem léku ve druhé periodě.

### Výhody a nevýhody zkřížené studie

- Porovnání účinku na stejných osobách je přesnější
- Vyžaduje menší počet respondentů
- Lze studovat jen krátkodobé účinky léků, studie jsou vhodné pouze pro studium chronických stabilních onemocnění
- Odstoupení pacientů ze studie snižuje kvalitu studie
- Možnost nežádoucího přenesení účinku léku z 1. fáze do 2. fáze studie
- Pořadí podání léků může ovlivnit jejich účinek

Schéma designu cross-over klinické studie



Wash-out perioda – je perioda bez léčby mezi léčebnými periodami I a II, musí se určit dostatečně dlouhá tak, aby nebyl ovlivněn účinek přípravku podaného ve 2. fázi.

### Studie bez kontroly

Jsou to studie, kde například chceme prokázat, že léčebná odpověď nastane u většího procenta případů, než je předem definované procento (např. 60%). Nebo chceme prokázat, že procento nežádoucích účinků je menší než nějaké předem stanovené procento. **Myslí se tím ovšem statisticky významně (větší, či menší)!**

### Studie bez intervence

Jsou to studie bez jakéhokoliv terapeutického postupu, uplatňují se zde však diagnostické postupy včetně např. biopsie.

Tři základní designy těchto studií:

- **case-control** studie (český termín „případ-kontrola“ se obvykle nepoužívá),
- **kohortová** studie a

- **průřezová studie** (cross-sectional).

### Case-control design

porovnává dvě populace na základě výběru z každé z nich a to případy (pacienty=cases) a kontroly (srovnávací skupinu).

Oba dva výběry by měly být vyvážené z hlediska věku či zastoupení pohlaví. I tak ale může být mezi výběry bias, který nesouvisí s tím, kdo patří mezi případy a kdo mezi kontroly.

V case-control studiích nás zajímá otázka:

**„Jaké jsou příčiny toho, že se u daných osob vyvinula určitá diagnóza?“**

Tento design patří mezi retrospektivní, používá se hlavně při zjišťování příčin choroby, rizikových faktorů a také při evaluaci (hodnocení) diagnostických postupů.

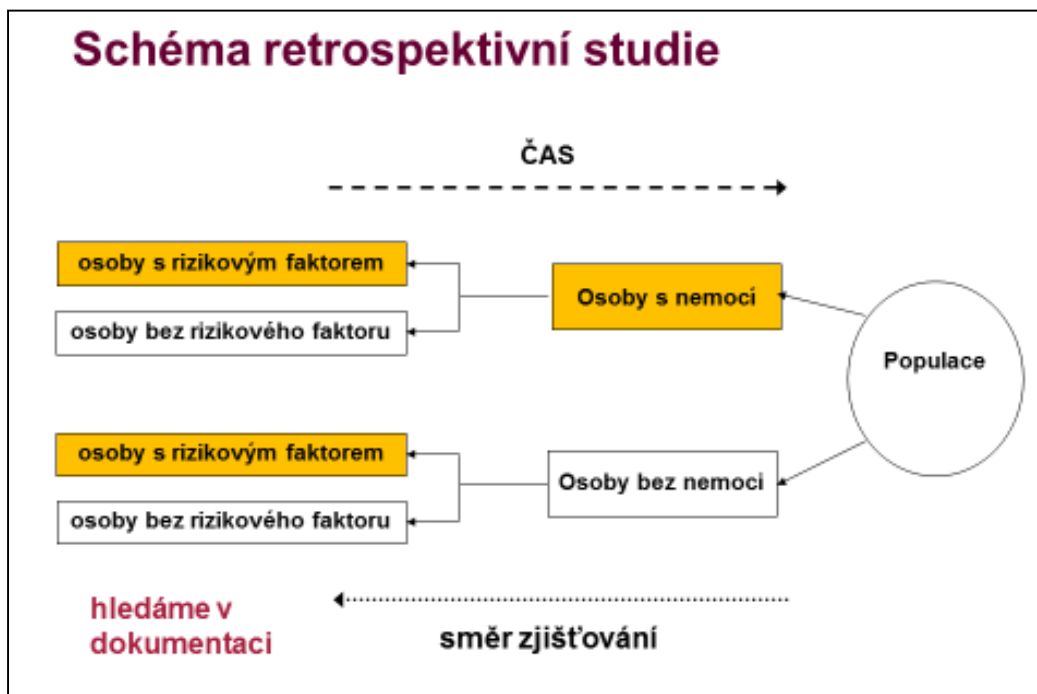
### Retrospektivní studie

(také studie případů a kontrol)

V tomto typu studií testujeme hypotézu o možné příčině nemoci (tj. vycházíme od nemoci a jdeme nazpět k příčině nemoci).

- Vytvoříme dva soubory - soubor osob s nemocí a soubor osob bez nemoci, tj. soubor kontrolní.
- U obou souborů zjišťujeme (např. z dokumentace) podíl osob, které přišly do styku s daným rizikovým faktorem.

Schéma designu retrospektivní studie



### Vytvoření kontrolního souboru

Kontrolní soubor, tj. soubor osob bez nemoci, by měl být výběrem ze stejné populace, jako soubor sledovaný.

Tvoří-li sledovaný soubor pacienti dané nemocnice, vybíráme velmi často do kontrolního souboru pacienty z téže nemocnice, ale s jinou diagnózou.

Důvod:

je-li sledovaný soubor zkreslen oproti základní populaci (kvalitou bydlení, typem zaměstnání, atd.), bude stejně zkreslen také soubor kontrolní.

### **Metoda párového vyvažování (matching)**

způsob jak dosáhnout vzájemné srovnatelnosti sledovaného a kontrolního souboru

Ke každé osobě ze sledovaného souboru hledáme kontrolu se stejnými znaky (tj. pohlavím, věkem, zaměstnáním, atd.)

Použití: Je-li rozsah základní populace velký a výběry jsou malé

### **Výhody a nevýhody retrospektivní studie**

- metoda je lépe technicky proveditelná a vystačí s menším rozsahem souborů
- řada potřebných údajů nemusí být v dokumentaci k dispozici

*Příklady retrospektivních studií*

- U souboru osob s karcinomem plic a bez karcinomu zjišťujeme kouření a přítomnost dalších rizikových faktorů
- Studium vztahu mezi vývojovými vadami u novorozenců a medikací matek v průběhu těhotenství

*Příklad*





## Prospektivní (kohortová) studie

Na počátku máme výběr z jedné populace, u žádné z osob prozatím nebyla diagnostikována nemoc, jejíž výskyt sledujeme.

Vytvoříme dva soubory

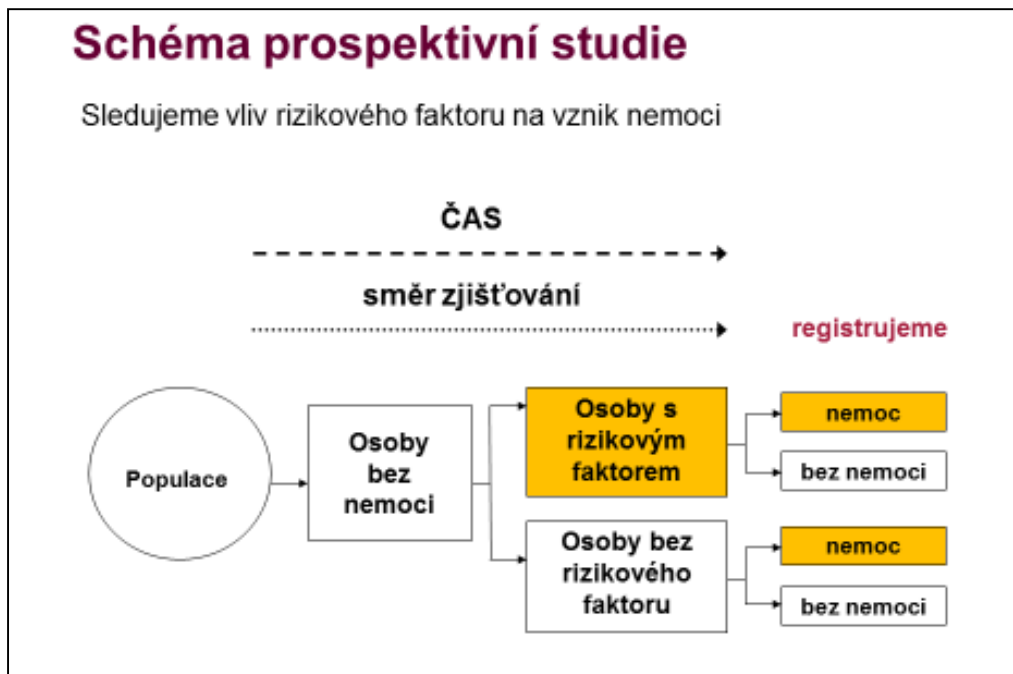
- soubor osob se sledovaným rizikovým faktorem a
- soubor osob bez rizikového faktoru.

Oba soubory sledujeme v čase a zjišťujeme, kolik osob onemocnělo. Časový horizont, kterého se týká tato otázka, může být velmi dlouhý, i několik desítek let.

Např. „Framingham Heart Study“ začala v roce 1948 a běží dosud (tato kohorta byla již dvakrát doplňována také proto, aby se ukázal vývoj v čase).

Kohortová studie se používá na zjištění příčin nemoci a nalezení prognostických (rizikových) faktorů vzniku onemocnění.

Schéma designu prospektivní studie



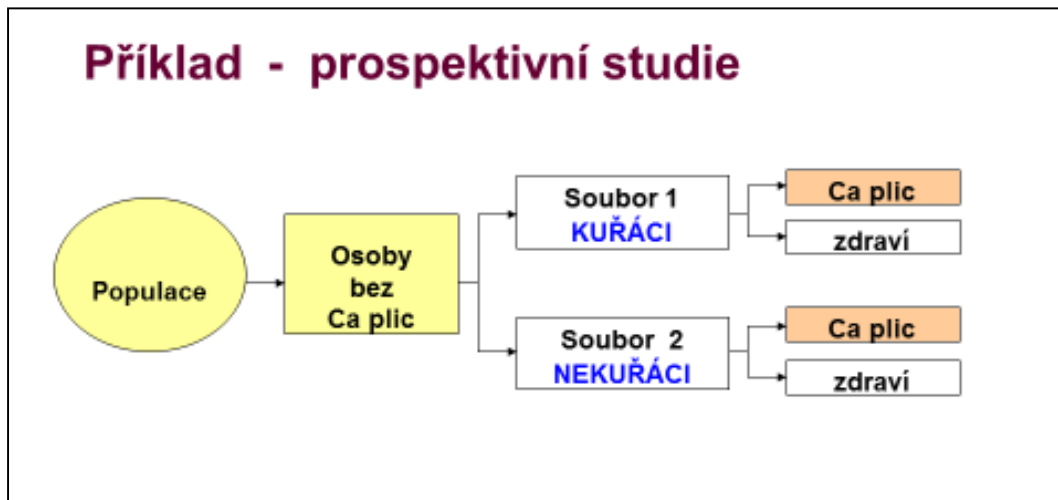
### Výhody a nevýhody prospektivní studie

- studie umožňuje postupovat od příčiny k důsledku
- umožňuje plánovat a stanovit pevná kritéria
- značné nároky na čas a prostředky
- ztráta osob z evidence při déletrvajícím sledování
- změna zvyků a chování sledovaných osob

### *Příklady prospektivních studií*

- 1) Prenatální rizika a atopie v dětském věku
  - studie souvislosti výskytu astmatu a atopie u dětí s
  - atopií v anamnéze matky
  - kouřením matky
  - počtem porodů matky
  - konzumací antioxidantů (vitamínu E) v těhotenství
- 2) Sledování vztahu mezi typem zaměstnání a vývojem varixů
- 3) Sledování vztahu mezi kouřením a výskytem rakoviny plic

### *Příklad*



### **Průřezová (cross-sectional) studie**

Tato studie na základě výběru z populace odpovídá na otázku: “*co se děje právě teď*”.

Např. jaká je právě nyní incidence či prevalence nějakého onemocnění?

Často nás také zajímá zastoupení stádií a forem onemocnění v populaci v souvislosti s daným onemocněním. V libovolný okamžik provedeme náhodný výběr ze základní populace – to nám umožní učinit odhady o podílu nemocných osob a počtu osob s rizikovým faktorem.

Průřezové šetření můžeme provést na studii prospektivní i retrospektivní.

### *Příklad průřezové studie*

Studie MONICA, epidemiologická studie zaměřená na kardiovaskulární onemocnění (probíhala ve 21 zemích Evropy).

V průběhu 10-ti let byl ve třech průřezových šetřeních zjišťován výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů (kouření, DM, vysoký TK, vyšší triglyceridy, porucha metabolismu lipidů) a úmrtnost na srdeční a cévní onemocnění. V každém průřezovém šetření bylo vyšetřeno kolem 30000 mužů a 30000 žen ve věku 35-64 let.



## Longitudinální studie

Longitudinální studie je označení pro studie, v nichž jsou stejní respondenti zkoumáni, měřeni nebo dotazováni opakovaně v několika časových okamžicích – zpravidla několika let nebo několika desítek let.

Studie bývají většinou realizovány prospektivně. Typickým rysem je provádění opakovaných měření na stejných jedincích.

**Multicentrická studie** je označení pro studii, která probíhá ve více centrech (např. na klinikách různých nemocnic).

## Chyby ve studiích

**Výběrová chyba** (sampling error) vzniká v důsledku toho, že neprovádíme úplné šetření, ale zkoumáme pouze výběr, tedy část cílové populace.

K **nevýběrové chybě** (non-sampling error) dochází v průběhu procesu měření, zjišťování a zpracování údajů zaviněním přístroje, výzkumníka či respondenta. Může být důsledkem neúplnosti odpovědí, chyb měření nebo ztráty již získané informace.

Podle povahy rozlišujeme **náhodné chyby** (random errors), které vznikají nepozorností respondenta či tazatele a přinášejí jak nadhodnocení, tak podhodnocení správné hodnoty znaku a **systematické chyby** (systematic errors), které jsou naopak výsledkem chybně formulované otázky nebo měřením nesprávně seřazeným přístrojem a působí ve vztahu ke správné hodnotě vždy jen jedním směrem. Za **formální chyby** v datech se považují takové chyby, kdy např. nekuřák odpovídá na otázku, kolik vykouří cigaret.

## Kontrolní otázky:

1. Vysvětlete základní principy klinických studií.
2. Vysvětlete princip zkřížené studie (cross-over designu), uveďte omezující důvody pro širší použití, uveďte výhody a nevýhody
3. Vysvětlete princip prospektivní studie, uveďte její výhody a nevýhody.
4. Vysvětlete princip průřezové studie, uveďte její výhody a nevýhody.
5. Vysvětlete princip retrospektivní studie, uveďte její výhody a nevýhody.
6. Definiujte pojem slepý pokus, dvojitě slepý pokus, trojitě slepý pokus, placebo.

## Literatura

Učební text byl zpracován s podporou následující zdrojů:

- Zvárová J.: Biomedicínská statistika I, Základy statistiky pro biomedicínské obory, KAROLINUM, 2004.  
(učebnice je dostupná na webové adrese <http://ucebnice.euromise.cz>)
- Kasal P., Svačina Š. a kol.: Lékařská informatika, 1998. (kapitola Statistika).
- Hendl J.: Přehled statistických metod zpracování dat. Analýza a metaanalýza dat.
- Ladislav Pecan, Statistika nuda NENÍ! Pharm Business Magazine, červen/červenec 2008.