616-036.22

PRINCIPY "NEINFEKČNÍ" EPIDEMIOLOGIE

Mjr. doc. MUDr. Jiří BERAN, CSc., kpt. MUDr. Roman PRYMULA, CSc., plk. prof. MUDr. Miroslav ŠPLIŇO, DrSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Vývoj epidemiologie

Již od pradávna, tak jak existovalo lidstvo, existovaly i nemoci, z nichž především infekční měly výrazný vliv na početní stav populace. V mnoha evropských městech dodnes můžeme vidět například památníky obětem morových epidemií. Během válek byly počty zemřelých v důsledku přenosných onemocnění vyšší než ztráty

způsobené střelnými zbraněmi. Proto sledování počtu nemocných, popisování klinických příznaků a pátrání po příčinách onemocnění byly nutnou součástí práce lékařů (8).

Před druhou světovou válkou a po ní měla epidemiologie vymezeno okrajové místo v systému lékařských věd (8). V současné době zaujímá ve vyspělém světě výraznou pozici především díky své detailně propracované a obecně kdekoli použitelné epidemiologické metodologii (1, 4, 7, 8). Z tohoto důvodu je někdy nazývána filozofií medicíny a například v USA a Velké Británii je nástavbovým oborem na ostatní lékařské disciplíny (1, 2, 3, 4, 5).

Z hlediska objektu zájmu můžeme ve vývoji epidemiologie vystopovat několik etap (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8):

1. Sledování infekčních onemocnění v lidské populaci a faktorů, které tento výskyt ovlivňují. Tato etapa existuje, jak již bylo řečeno, velmi dlouho. Například na území Království českého se touto činností zabývali tzv. physici regni již od roku 1585 (8). Vrcholu dosáhla česká epidemiologie v šedesátých a sedmdesátých letech našeho století, a to díky působení profesora Rašky a docenta Pečenky. Čeští a samozřejmě slovenští epidemiologové se podíleli v té době pod hlavičkou WHO i na likvidaci varioly.
2. Sledování onemocnění, která nejsou infekční, se datuje především od doby většího zájmu společnosti o tzv. civilizační nemoci, jako jsou kardiovaskulární choroby, nádorová onemocnění a diabetes mellitus. Ve světě došlo k rozvoji na tomto poli v šedesátých letech, u nás přibližně o deset let později.
3. Sledování rizikových faktorů považovaných za příčiny "civilizačních chorob" je třetí časovou etapou. Registrace a následná analýza těchto faktorů sleduje druhou etapu s desetiletým odstupem. To, co znamenal Raška pro rozvoj "infekční" epidemiologie, to znamenal profesor Ticháček pro rozvoj moderní "neinfekční" epidemiologie, především pak její metodologie. Jako vůbec první u nás aplikoval a rozpracoval obecnou metodologii právě na oblast civilizačních chorob a jejich příčin.
4. Sledování vzájemného vztahu mezi rizikovým faktorem a nemocí, k jehož rozvoji dochází v posledních několika letech. Zkoumání se soustřeďuje na tři základní stupně tohoto vztahu - relaci, asociaci a kauzalitu.

Epidemiologická metoda práce

Každý vědní obor má svoji pracovní metodu jako prostředek zkoumání i praktické činnosti (4, 6, 7).

Základem epidemiologické metody práce je deskriptivní epidemiologie, která popisuje rozšíření onemocnění v populaci podle tří základních skupin charakteristik (osoba, místo, čas). Na jeho základě dochází k vyslovování pracovních hypotéz o příčinných souvislostech, které prověřuje analytická epidemiologie. Ta používá dvou základních časových přístupů - prospektivního a retrospektivního, s využitím všech znalostí o epidemiologických studiích.

Experimentální epidemiologie pak testuje, např. zjištěný rizikový faktor nebo vhodné opatření ke snížení nemocnosti. Příkladem může být terénní kontrolovaná studie na zjištění účinnosti léku. Experimentální epidemiologie na rozdíl od předchozích již umožňuje intervenční zásah do průběhu studie.

Nejvyšší formou epidemiologické metody je epidemiologická bdělost neboli surveillance. A právě ta se již nesoustřeďuje izolovaně na nemoc nebo rizikový faktor, ale především na jejich vzájemný vztah se všemi souvislostmi. Je pak kvalifikovaným podkladem pro vyslovení epidemiologické prognózy.

Všechny tyto přístupy musí vycházet ze zásad obecné metodologie, která zahrnuje znalosti způsobů objasňování příčinnosti, zásady statistické determinace jevu a správnou manipulaci se základními kvalitativními a kvantitativními charakteristikami (7).

Typy epidemiologických studií

Epidemiologické studie jsou především v anglosaské literatuře děleny na dva hlavní typy - pozorovací a experimentální (2, 4).

Pozorovací studie pouze popisují rozložení onemocnění v lidské populaci a zkoumají možné etiologické faktory, které tuto distribuci podmiňují. V průběhu těchto studií není ovlivňována expozice patřičnému rizikovému faktoru. Existují dva základní analytické designy - kohortová studie a studie případů a kontrol (2, 4, 6, 7).

U první z nich je sledovaná skupina rozdělena na dvě části (schéma 1) podle toho, kdo je a kdo není vystaven rizikovému faktoru. Klasickým příkladem je skupina kuřáků jako riziková a skupina nekuřáků jako skupina bez působení rizikového faktoru. Obě skupiny jsou sledovány po určitý časový úsek a jsou zaznamenávána onemocnění (rakovina plic) u obou skupin, pro které je rizikový faktor skutečnou příčinou onemocnění.

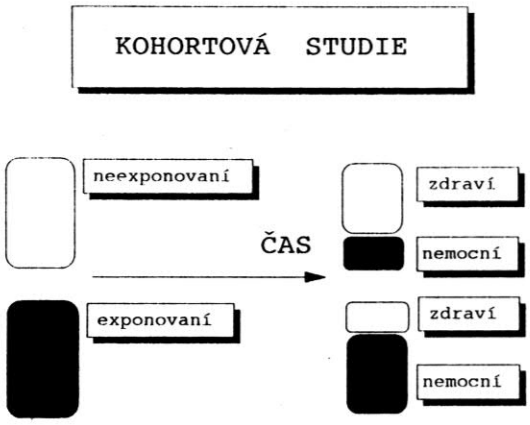

Schéma 1 Obecný návrh na provedení kohortové studie

Rovněž studie případů a kontrol (schéma 2) vychází z rozdělení sledovaných skupin opět na dvě části, nyní ale podle přítomnosti, či nepřítomnosti nemoci. První skupinu tvoří tedy nemocní s rakovinou plic a druhou jejich zdravé kontroly. Zpětně v minulosti se zkoumá u případů i kontrol, kdo byl vystaven rizikovému faktoru, a kdo ne (kuřáci a nekuřáci).

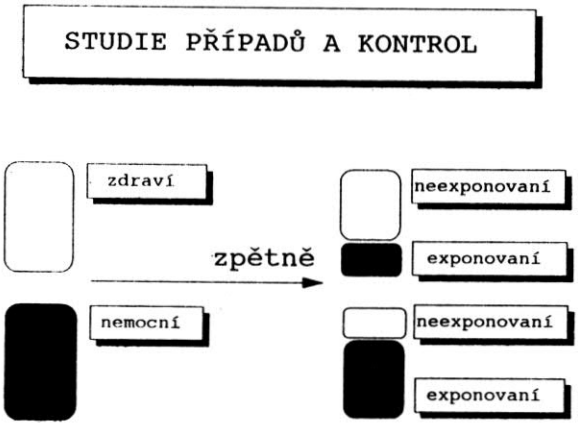

Schéma 2 Obecný návrh na provedení studie případů a kontrol

V podstatě kohortová studie vychází z odhadu rozdílů onemocnění mezi skupinami definovanými na základě expozice rizikovému faktoru, kdežto studie případů a kontrol odhaduje rozdíly v expozici rizikovému faktoru mezi skupinami definovanými podle přítomnosti, či nepřítomnosti onemocnění.

V průřezové studii je sledována předem definovaná populace, přičemž jak onemocnění, tak i rizikový faktor jsou vymezeny k určitému časovému bodu. Někdy bývá konstruována jako varianta studie případů a kontrol (2, 4, 6, 7).

Pro ekologické studie je jednotkou analýzy geografická oblast, přičemž charakteristiky jednotlivých osob nejsou získávány. Jednotlivé ukazatele zdravotního stavu ze sledované oblasti s rizikovým faktorem jsou například porovnávány s jinou oblastí, kde rizikový faktor nepůsobí. Tento design byl použit např. při studiu účinku dioxinu po havárii chemické továrny v italském Sevesu (5).

Na rozdíl od pozorovacích studií umožňují experimentální studie kontrolu nad expozicí rizikovému faktoru. Velmi často jsou v literatuře děleny do dvou základních skupin (4, 5, 6, 7).

Klinická kontrolovaná studie je obvykle koncipována jako jednoduše, dvojitě nebo trojitě slepý pokus.

Intervenční studie především v posledních několika letech dosahují všeobecného rozšíření. Umožňují preventivní vyloučení rizikového faktoru z působení na celou populaci nebo na specifickou skupinu.

Moderní ukazatele

Ukazatele hodnocení zdravotního stavu populace jsou přejímány především z anglicky psané literatury a pro některé z nich prozatím nebyly vytvořeny české ekvivalenty. V obecné rovině je dělíme do tří skupin (4, 5):

1. Ukazatele výskytu nemoci umožňují popis rozložení onemocnění v populaci. Některé z nich, jako incidence a prevalence jsou pro nás dostatečně známy, jiné jako risk, rate a odds nejsou v českých odborných časopisech příliš často užívány.
   Risk (riziko) můžeme charakterizovat jako podíl počtu nových případů onemocnění (ve sledované kohortě, v určené časové periodě) a celkového počtu osob v "riziku" na počátku časové periody (schéma 3).
   Rate je opět podílem nových případů onemocnění a "person time at risk" (PTR) během celé časové periody. Jmenovatelem jsou v tomto případě tzv. člověkoroky v riziku a opět dobrým příkladem by byly prokouřené roky kuřáků (schéma 4).
   Odds (převaha, tj. převaha zdravých nad nemocnými nebo naopak) je podíl počtu nových případů onemocnění a počtu osob ze sledované kohorty, které neonemocněly (schéma 5).

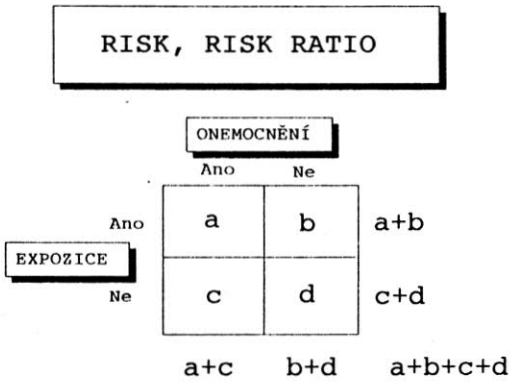

Schéma 3 Definice a výpočet "risk"

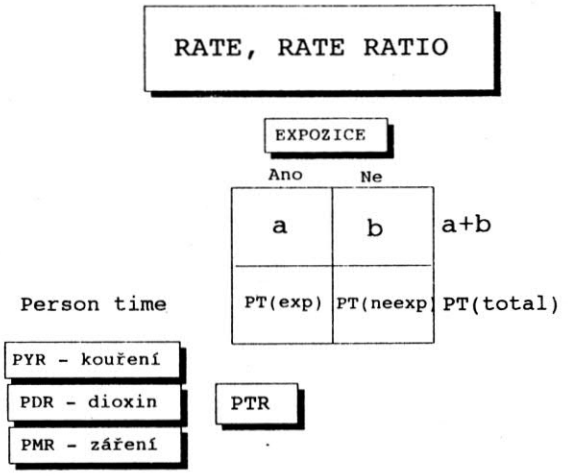

Schéma 4 Definice a výpočet "rate"

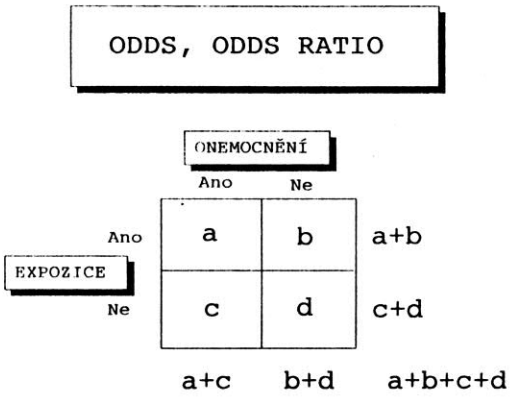

Schéma 5 Definice a výpočet "odds"

2. Ukazatele účinku expozice můžeme dělit na absolutní a relativní. Rozdíl rizika mezi skupinami exponovanými a neexponovanými je samozřejmě absolutním vyjádřením. Do skupiny relativních ukazatelů patří risk ratio, rate ratio a odds ratio. Jejich relativita je dána podílem každého z nich u osob exponovaných a neexponovaných konkrétnímu rizikovému faktoru:

RISK, RISK RATIO

$$\text{RISK} \frac{\text{Počet nových případů v kohortě v časové periodě}}{\text{Celkový počet osob v riziku na počátku}}$$

$$R(exp) = \frac{a}{a+b} \qquad R(neexp) = \frac{c}{c+d}$$

$$RR = \frac{Re}{Rn} = \frac{a\,(c+d)}{c\,(a+b)}$$

RATE, RATE RATIO

$$\text{RATE} \frac{\text{Počet nových případů v kohortě v časové periodě}}{\text{Celkový počet osob x čas v riziku}}$$

$$Ra(exp) = \frac{a}{PT(exp)} \qquad Ra(neexp) = \frac{b}{PT(neexp)}$$

$$RaR = \frac{Ra(exp)}{Ra(neexp)}$$

ODDS, ODDS RATIO

$$\text{ODDS} \frac{\text{Počet nových případů v kohortě v časové periodě}}{\text{Počet těch, kteří se nestali případy}}$$

$$ODDSe = a/b \qquad ODDSn = c/d$$

$$OR = \frac{a \cdot d}{c \cdot d}$$

3. Ukazatele vlivu expozice na populaci nám ukazují, jak významný je rizikový faktor z populačního hlediska. Na vážnost celospolečenského dopadu je usuzováno primárně z incidence rizikového faktoru (50 % populace kouří) a je pak například vypočítáváno celkové riziko a atributivní riziko (population attributable risk).

Relace, asociace a kauzalita

Současné hodnocení zdravotního stavu populace se provádí na základě komplexního pohledu na vzájemný (neizolovaný) vztah rizikového faktoru a nemoci. Podle úrovně znalosti tohoto vztahu můžeme hovořit o třech stupních (4, 5).

Prvním z nich je relace nemoci a rizikového faktoru a hovoříme o ní tehdy, jestliže byl tento vztah popsán alespoň v několika případech (kazuistiky, série kazuistik).

Asociace mezi rizikovým faktorem a nemocí existuje tehdy, jestliže ukazatele, jako risk ratio, rate ratio a odds ratio jsou větší než 1 (riziko u exponovaných je tedy větší). Většina studií ustrne na tomto stupni a případnou prokázanou asociaci mezi nemocí a rizikovým faktorem považuje za kauzální vztah a studovaný rizikový faktor je vydáván za příčinu onemocnění.

V této souvislosti je nutno zmínit se i tom, že na začátku studie je třeba eliminovat působení náhodné chyby, bias i confounding (1, 2, 3, 4, 5).

Ovšem průkaz kauzality (třetí stupeň vztahu rizikového faktoru a nemoci) je i po této eliminaci velmi komplikovaný a v jeho průběhu musí být splněna základní kritéria (schéma 6):

1. Síla asociace je zjišťována především jako poměr výskytu onemocnění u skupiny s rizikovým faktorem a skupiny bez něj. Například za dostatečnou sílu asociace je považována skutečnost, že u kuřáku je rakovina plic 10krát častější než u nekuřáků.
2. Konzistentnost (consistency) asociace spočívá v možnosti opakovaného sledování tohoto vztahu u jiných osob, v jiném místě a jiné době.
3. Specifita asociace je třetí důležitou charakteristikou, která musí být potvrzena. Znamená, že rizikový faktor je skutečnou příčinou, která způsobuje onemocnění nebo působí jako jeden z mnoha příčinných faktorů. V případě infekčních onemocnění je specifita dána konkrétním původcem onemocnění a je snadno prokazatelná. V případě ostatních onemocnění je průkaz velmi složitý.
4. Časová souvislost asociace je často přirovnávána ke koni (rizikový faktor), který táhne vozík (onemocnění). Rizikový faktor musí existovat a působit ještě před vznikem vlastního onemocnění.
5. Biologický gradient asociace znamená, že při zvýšení extenzity rizikového faktoru se objeví v populaci větší počet onemocnění a při zvýšení intenzity se pak zkracuje doba do vzniku onemocnění, popřípadě se objevují těžší klinické formy.

6. Biologická opodstatněnost působení rizikového faktoru by měla být v současné době prokázána až na molekulární úroveň (molekulární úroveň různých typů rakovinotvorného procesu).
7. Koherentnost asociace, která znamená, že data a výsledky by neměly být v rozporu s obecně známými fakty o přirozené historii a biologii vzniku onemocnění.
8. Možnost ověření asociace v experimentu je nejčastěji prezentována jako možnost vyloučit rizikový faktor z působení na osoby preventivním zásahem.

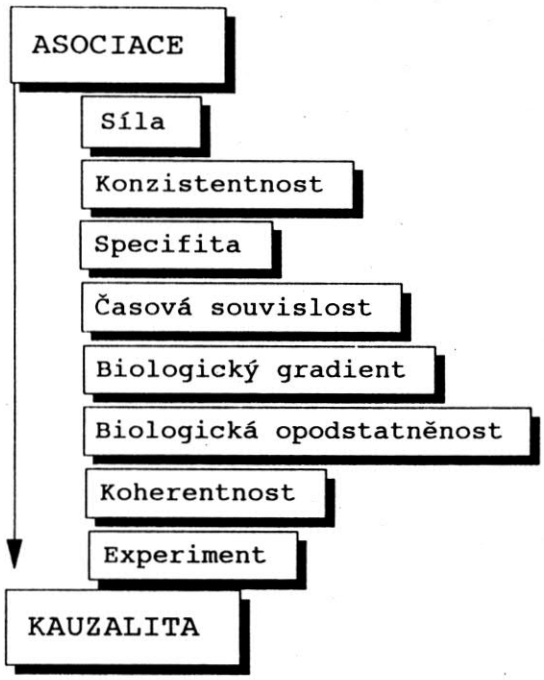

Schéma 6 Obecný postup při průkazu kauzálního vztahu mezi rizikovým faktorem a onemocněním

Interpretace výsledků

Až do současné doby jsem neměl možnost seznámit se v České republice se studií, která by, ať už na poli infekční, nebo neinfekční epidemiologie, důsledně diskutovala o otázce asociace mezi rizikovým faktorem a nemocí a teprve poté hovořila o rizikovém faktoru jako o skutečné příčině onemocnění. Naše studie končí v lepším případě na úrovni výpočtu risk (rate, odds) ratio a domněnce, že zkoumaný rizikový faktor je kauzální.

Diskuse o skutečných vlastnostech asociace není vůbec prováděna. Stejně tak na začátku výzkumu, ale ani v diskusi po ukončení a prezentaci výsledků, nejsou zmiňovány možnosti působení náhodné chyby, systémové chyby (bias) a zavádějících faktorů (confounding).

Naproti tomu většina britských a amerických studií se snaží chyby i confounding odstranit (4, 5) nebo jejich působení zmírnit ještě před vlastní diskusí o vlastnostech asociace. Dále provádějí důslednou diskusi ve výše uvedených osmi atributech kauzálního vztahu mezi rizikovým faktorem a vlastním onemocněním, a i když vychází rizikový faktor jako kauzální, jsou tito autoři v celkovém hodnocení kauzality velmi opatrní.

Souhrn

Dnešní epidemiologie jako věda značně rozšiřuje objekt zájmu svého zkoumání. Původně se zabývala rozložením infekčních onemocnění v populaci a zkoumala faktory, které tuto distribuci ovlivňovaly. V posledních několika desetiletích přecházela od sledování přenosných onemocnění postupně k popisu a analýze všech onemocnění, která se v současné době vyskytují na naší planetě. Protože se také zabývá chorobami, které sužují civilizaci jako důsledek jejího rozvoje, je někdy epidemiologie s tímto výzkumným cílem označována jako "neinfekční". Mezi její základní principy patří především to, že vychází z tradic a historických zkušeností epidemiologie infekčních onemocnění, metod klasické statistiky a v práci používá epidemiologickou metodu práce. Při analýze využívá adekvátní design epidemiologické studie a při hodnocení zdravotního stavu populace používá nové, moderní ukazatele. V žádném případě nezkoumá nemoc a rizikový faktor izolovaně, nýbrž je analyzuje vzájemně ve třech stupních, a to jako relaci, asociaci a kauzalitu.

Literatura

1. ABRAMSON, J. H.: Survey Methods in Community Medicine. Fourth Edition. New York, Churchill Livingstone 1990. 340 s.
2. ALDERSON, M.: An Introduction to Epidemiology. 2.vyd. London, The Macmillan Press LTD 1992. 336 s.
3. FLETCHER, R. H.: Clinical Epidemiology - the Essentials. Baltimore, Williams and Wilkins 1988. 246 s.
4. LEON, D.: Modern Epidemilogical Methods and Design. Materiály pro kurs WHO. London 1993.
5. LEON, D.: Enviromental Epidemiology. Materiály pro kurs WHO. London 1993.
6. ŠEJDA, J.: Principy obecné epidemiologie. 1. vyd. Praha, Avicenum 1987. 219 s.
7. TICHÁČEK, B.: Epidemiologická metoda a její aplikace. 1. vyd. Praha, Avicenum 1989. 169 s.
8. TICHÁČEK, B.: Tradice a vývoj epidemiologie v Čechách. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 43, 1994, č. 1, s. 3-4.

Klíčová slova: Epidemiologie; Civilizační choroby; "Neinfekční" epidemiologie; Pozorovací studie; Intervenční studie; Kohortová studie; Studie případů a kontrol; Epidemiologická metoda práce; Risk ratio; Rate ratio; Odds ratio; Relace; Asociace; Kauzalita.

Do redakce došlo 31. 10. 1994