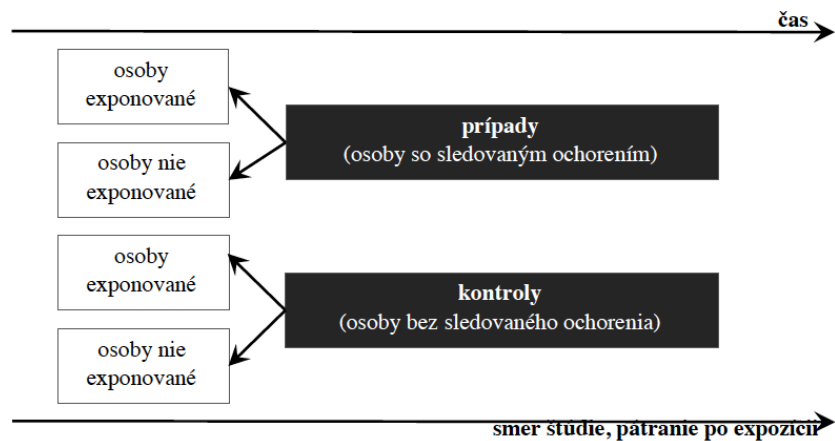


### Štúdie prípadov a kontrol

Štúdie prípadov a kontrol sa tiež používajú na určenie stupňa asociácie medzi rôznymi rizikovými faktormi a výsledkami. V tejto štúdiu, ako naznačuje názov, existujú dve skupiny subjektov: **prípady** a **kontroly**. Prípady sú osoby, ktoré majú konkrétnu chorobu, stav alebo postihnutie. Kontroly sú obvykle osoby, ktoré nemajú túto chorobu. Výskumníci zvyčajne identifikujú vhodné reprezentatívne kontroly, ktoré vyberú z bežnej populácie. Potom sa retrospektívne skúmajú možné expozície rizikovým faktorom, ktorým mohli byť vystavení ako pacienti, tak kontrolné subjekty. Výber osôb do kontrolnej skupiny je veľmi dôležitou súčasťou štúdií prípadov a kontrol (obrázok č. 5).



Obrázok 5 Zvyčajný dizajn štúdie prípad – kontrola podľa Šejda et al. (2005).

Keďže ide o porovnávaciu štúdiu, ľudia s príslušnou chorobou (alebo problémom) sú porovnávaní s ľuďmi bez tejto choroby (problému) (definícia č. 6). Porovnávaciu, kontrolnú alebo referenčnú skupinu poskytuje informácie o očakávanom profile rizikových faktorov v populácii, z ktorej sa vyberá prípadová skupina. Vzhľadom na retrospektívnu povahu sú tieto štúdie často oslabené z možného **bias v dôsledku „zapamätania si“ (recall bias)**. Štúdie prípadov a kontrol sú lacné, efektívne a často menej časovo náročné v porovnaní s kohortovými. Tento návrh štúdie je vhodný najmä pre zriedkavé ochorenia a také, ktoré majú dlhšie obdobie latencie.

---

**Case control study (Syn.: case comparison study, case compare study, case history study, case referent study, retrospective study)** (Pozn. prekl.: v slovenčine najčastejšie: retrospektívna štúdia, porovnávaciu štúdia prípadov ochorenia, štúdia prípadov s obdobnými charakteristikami, anamnestická štúdia, štúdia prípad – kontrola, referenčná štúdia ochorení - ide o zriedkavo používané termíny) – pozorovacia epidemiologická štúdia osôb s daným ochorením (alebo inou výslednou premennou veličinou) a primeranej (vhodnej) kontrolnej (porovnávacjej, referenčnej) skupiny osôb, ktoré toto ochorenie nemajú (naň netrpia). Závislosť určitého atribútu ochorenia sa skúma porovnávaním ochorených a neochorených osôb vzhľadom na častosť, s ktorou je daný atribút u ochorených a u neochorených prítomný, alebo ak ide o kvantitatívnu premennú veličinu, vzhľadom na úroveň (množstvo, intenzitu) daného atribútu – v oboch skupinách (resp. v každej skupine, ak ich je viac). Skrátka, expozícia podozrievanému rizikovému faktoru v anamnéze sa porovnáva medzi jednotlivými „prípady“ a „kontrolami“, ktoré sa podobajú čo do takých základných ukazovateľov (charakteristík) ako vek, pohlavie, u ktorých sa však dané (sledované) ochorenie alebo stav nevyskytuje.

Takúto štúdiu možno nazvať „retrospektívnu“ preto, lebo sa začína začiatkom ochorenia a „pozerá sa späť“ na predpokladané kauzálne faktory (jednoduchšie: 1. začína sa v prítomnosti, pričom je už výsledok (napríklad ochorenie) známy a 2. pozerá sa do minulosti, a to v snahe zistiť príčinu). Prípady ochorenia a ich kontroly možno v rámci „case control study“ nahromadiť

---

---

tiež „prospektívne“; znamená to, že sa každý nový prípad ochorenia diagnostikuje, zaznamenáva a zaraďuje do štúdie, pričom aj takýto druh štúdie možno nazývať „retrospektívnu“, pretože sa po zistení výsledku (výskytu ochorenia) „pozerá späť“ do minulosti s cieľom zistenia príčiny. Termíny „prípady“ a „kontroly“ sa niekedy používajú na opis subjektov v rámci randomizovaného kontrolovaného experimentu (randomized controlled trial), pritom sa však nemá používať výraz „case control study“ (pozn. prekl.: v slovenčine prichádza takáto dilema sotva do úvahy) (Last, 1999).

**Studie prípadů a kontrol Case control study** – analytická retrospektívna štúdie, ve které se zpětně dohledává a porovnává prevalence expozice rizikovému faktoru (nebo více faktorům) ve skupině případů (subjektů se studovanou nemocí, úmrtím, markérem nemoci apod.) a ve skupině kontrol bez studované nemoci či jiného studovaného jevu (Šejda et al., 2005).

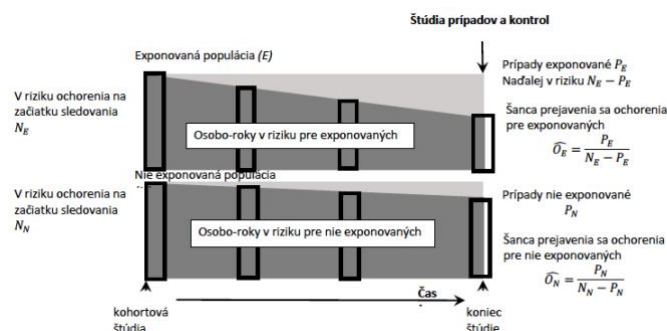
---

#### Definícia 6 Štúdie prípadov a kontrol

Prípady možno získať z viacerých zdrojov: z klinického záznamníctva, zo zoznamu populácií prípadov, z nových prípadov identifikovaných v kohortovej štúdií a z tých, ktoré boli identifikované pri prierezovom prieskume. Ideálny súbor prípadov by bol nový (incident) a reprezentatívny vo všetkých prípadoch typu záujmu o študijnú otázku v študovanej populácii. Prípady z registrov obyvateľstva a kohortových štúdií zvyčajne spĺňajú tento ideál najlepšie. Prípady zistené v klinických štúdiách sú zvyčajne veľmi špecifické, zatiaľ čo tie z prierezovej štúdie sú väčšinou predstavujú prevládajúce – bežné javy v populácii (Bhopal, 2002).

Prípady sa porovnávajú s kontrolami a miera asociácie sa vypočíta z údajov, ktoré boli zistené na záver sledovania. Stanoví sa počet prípadov a počet osôb, ktoré sú stále v riziku ochorenia. V oboch týchto skupinách sa následne zisťuje expozícia určitému faktoru. Pri tom sa hľadá v minulosti subjektu, teda je to **retrospektívna analytická štúdia**. Na začiatku tohto typu štúdie môže byť kohortová štúdia, ako to ilustruje obrázok č. 6. Jej výsledkom je exponovaná a neexponovaná populácia, z ktorých sa identifikujú prípady. Vlastná štúdia prípadov a kontrol je na konci sledovania, kedy sa spočíta počet prípadov (alebo osobo-rokov)  $P_E$  v exponovanej skupine a počet prípadov (alebo osobo-rokov) v neexponovanej skupine  $P_N$ .

Vzhľadom na to, že dizajn štúdie predpokladá výber kontrol uskutočnený nie na základe náhody, ale podľa rozhodnutia epidemiológa, pre odhad vzťahu medzi príčinou a následkom nie je možné používať pravdepodobnosť. To je zároveň dôvod, prečo nie je možné počítať riziko (risk) a pomer rizík (relative risk), ale pracuje sa so šancou (odds) a pomerom šancí (odds ratio). Pre výpočet šance vzniku ochorenia alebo iného javu spojeného so zdravím potrebujeme poznať počet ľudí (alebo osobo-rokov), ktorí zostávajú v riziku v každej zo sledovaných skupín. Na začiatku poznáme počty ľudí, ktorí vstúpili do sledovania  $N_E$  a  $N_N$  a odpočítaním počtu prípadov získame počet ľudí, ktorí zostávajú naďalej v riziku zo skupiny exponovaných  $N_E - P_E$  a zo skupiny neexponovaných je to  $N_N - P_N$ . Šanca prejavu ochorenia alebo javu spojeného so zdravím v skupine exponovaných je  $\widehat{O}_E = \frac{P_E}{N_E - P_E}$  a analogicky pre nie exponovaných to bude  $\widehat{O}_N = \frac{P_N}{N_N - P_N}$ . Všimnite si, že naďalej označujeme šancu písmenom  $O$  (od slova odds) so striedkou, kde táto upozorňuje, že ide o bodový odhad na základe výberu z populácie. Väčšinou nás zaujíma, ktorá zo skupín má väčšiu šancu ochoreť, alebo aký je účinok expozície a preto oba bodové odhady porovnáme  $\widehat{OR} = \frac{\widehat{O}_E}{\widehat{O}_N}$ . Toto porovnanie nazývame bodovým odhadom pomeru šancí (odds ratio). Na odhad pre celú populáciu – intervalový odhad pomeru šancí použijeme postup, ktorý sme popísali v kapitole venovanej odhadom rizika.



Obrázok 6 Štúdiá prípadov a kontrol podľa Rodriguesa a Kirkwooda (1990)

Na ilustráciu postupu použijeme fiktívnu štúdiu, kde bolo sledovaných 1 600 ľudí. Výskumník mal na začiatku štúdie vedomosť o 40 prípadoch ochorenia (alebo iného stavu), z ktorých sa u 30 z nich preukázala expozícia skúmanému faktoru rizika a u 10 táto ozrejmene nebola. Pre porovnanie vybral 570 ľudí, ktorí boli exponovaní študovanému faktoru rizika, a 990 ľudí, ktorí neboli. Zdôrazňujeme, že tento počet bol zvolený nezávisle od počtov prípadov. To je zároveň aj dôvod, prečo nie je možné použiť relatívne riziko, keďže výskumník sám, svojím rozhodnutím o veľkosti skupiny kontrol neumožnil prejaviť sa náhode a tým použiť pravdepodobnosť, ako sa to robí pri výpočte incidencie a relatívneho rizika. Preto musel použiť šancu pre prípady a pre kontroly a porovnať ich vo forme  $\widehat{OR}$ . Tabuľka č. 5 predstavuje údaje a postup pri výpočte miery asociácie expozície a výsledku.

	Prípady	Kontroly	Šanca	Spolu
Exponovaní	30	570	30/570	600
Neexponovaní	10	990	10/990	1000

$$\widehat{OR} = \frac{30/570}{10/990} = \frac{0,05}{0,01} = 5$$

Tabuľka 5 Pomer šancí ako miera asociácie v štúdií prípadov a kontrol

Výsledok potom interpretujeme, že šanca ochoriť u exponovaných prípadov je 5-krát väčšia ako u neexponovaných kontrol vo výbere, na ktorom sme vykonali štúdiu. Pri zovšeobecnení na celú populáciu sme za použitia OpenEpi dostali intervaly 95% istoty pre  $OR$  a to horný 10,7 a dolný 2,5. Výhodou štúdie prípadov a kontrol je to, že pomer šancí  $OR$  je dobrou aproximáciou relatívneho rizika  $RR$  v prípade, že študujeme zriedkavý zdravotný jav. Pokiaľ by bol jav častý,  $OR$  sa bude od  $RR$  vzdalovať. V praxi sa odhad rizika vo forme pomeru šancí  $OR$  v štúdií prípadov a kontrol môže použiť na spoľahlivý odhad relatívneho rizika, za predpokladu, že ide o mimoriadne prípady, ktoré boli získané zo známej a definovanej populácie. Zároveň kontroly boli odobraté z rovnakej definovanej populácie a boli by v skupine prípadov, ak by sa ochorenie vyvinulo. Kontroly boli vybrané nezaujateľným spôsobom, napr. nezávisle od stavu expozície, a tiež pre niektoré typy štúdie musí platiť, že ochorenie je zriedkavé.

### Vnorená štúdiá prípadov a kontrol (nested case control)

Kohortová štúdiá je charakteristická tým, že sledovanie populácie v riziku sa začína v momente expozície a pokračuje dotedy, kým nenastane zdravotný jav, choroba, úmrtie, alebo sa zdravý jedinec stratí či vyradí zo sledovania. Vnorená štúdiá prípadov a kontrol sa používa vtedy, keď sú náklady na veľký počet kontrol vysoké a výsledok je zriedkavý. Využitím údajov, ktoré boli predtým získané z veľkej kohortovej štúdie, sa znížia náklady na začatie novej štúdie prípadov a kontrol. V priebehu kohortovej štúdie sa zisťuje, či u osôb v kohorte nastane sledovaný jav. Pokiaľ áno, osoba je klasifikovaná ako prípad. Potom sa k nej podľa stanovených pravidiel vyberie kontrolná, prípadne niekoľko kontrolných jedincov. Analyzuje sa potom ako jednoduchá štúdiá prípadov a kontrol.

**Nested case control study („hniezdová“ retrospektívna štúdia)** – retrospektívna štúdia, pri ktorej prípady ochorenia i kontroly pochádzajú z populácie danej (sledovanej) kohorty. Účinky niektorých potenciálne konfundujúcich (skresľujúcich, mýliacich, „pletúcich“, mätúcich) faktorov sa tým obmedzujú alebo eliminujú, pretože niektoré potrebné údaje o ochoreniach a kontrolách sú už k dispozícii. Pri tomto type retrospektívnej štúdie sa kontrolný súbor vyberá spomedzi subjektov vystavených riziku v čase výskytu každého prípadu ochorenia v kohorte, čím sa pri následnej analýze zohľadňuje „konfundujúci“ účinok faktora času (Last, 1999).

**Studie vložená** – studie prípadů a kontrol, kdy jsou případy a kontroly brány z populace zahrnuté do kohortové studie (Šejda et al., 2005).

*Definícia 7 Vnorená, „hniezdová“, nested štúdia prípad-kontrola.*

Tento prístup možno ukázať na fiktívnom príklade uvedenom v článku *A Nested Case-Control Study* (LaMorte, 2016). Predpokladajme, že prospektívna kohortová štúdia bola vykonaná u takmer 90 tisíc žien na účely štúdia determinantov rakoviny a kardiovaskulárnych ochorení. Ženy na začiatku poskytnú základné informácie o expozícii pesticídmi a tiež vzorky krvi a moču, ktoré sú zmrazené na budúce použitie. Potom sú ženy sledované počas ôsmich rokov a výskumníci chcú otestovať hypotézu, že expozícia pesticídmi, akým je DDT, je rizikovým faktorom rakoviny prsníka. Od začiatku štúdie uplynulo osem rokov a u 1 439 žien v kohorte sa vyvinula rakovina prsníka. Vzhľadom na to, že sú k dispozícii zmrazené vzorky krvi zo začiatku štúdie, majú možnosť všetky analyzovať na prítomnosť expozície DDT na začiatku štúdie predtým, než mali nejaký druh rakoviny. Problém je v tom, že majú takmer 90 000 vzoriek od žien a náklady na analýzu každej vzorky krvi by stáli 20 dolárov. Ak by vyšetrotelia mohli analyzovať všetkých 90 000 vzoriek, tak by získali výsledky uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 6.

Expozícia DDT	Rakovina prsníka		Spolu
	Áno	Nie	
Áno	360	13 276	13 636
Nie	1 079	75 234	76 313
Spolu	1 439	88 510	89 949

**RR = 1.87 (95 % interval istoty: 1.66 – 2.10)**

*Tabuľka 6 Výskyt rakoviny prsníka podľa expozície DDT urobenej na kohorte žien (podľa LaMorte, 2016)*

V tomto prípade by išlo o klasickú prospektívnu kohortovú štúdiu a výskumník by bol plne oprávnený odhadnúť relatívne riziko  $RR = 1.87$  (95 % interval istoty: 1.66 – 2.10). Problém však bol v tom, že cena za takýto postup (za analýzu všetkých vzoriek) by bola 1,8 milióna dolárov, s ktorými projekt nepočítal. Zatiaľ čo 1 439 identifikovaných rakovín prsníka je znepokojujúcim počtom, predstavuje len 1,6 % celej kohorty, takže možno povedať, že ochorenie je pomerne zriedkavé. Náklady na analýzu všetkých vzoriek krvi, ktoré boli získané od všetkých zdravých žien, sú veľmi veľké. Existuje však účinnejšia alternatíva, t. j. použitie stratégie **výberu vzorky** kontrol. K odhadu rozloženia expozície v populácii, ktorá tieto prípady vyprodukovala, použijeme len vzorku z celej kohorty.

Vyberieme krvné vzorky od 2 878 žien bez ochorenia, čo predstavuje dvakrát viac kontrol ako počet prípadov. Vzhľadom na to, že výskumník vyberal kontroly musel použiť na odhad rizika šancu. Šanca vzniku rakoviny prsníka pre ženy, ktoré boli exponované DDT, bola  $360/1\,079 = 0,33$  a u žien, u ktorých nebola rakovina diagnostikovaná, bola  $432/2\,446 = 0,18$ . Teda pomer šancí vzniku rakoviny prsníka u prípadov a kontrol bol 1,9 (95 % interval istoty 1.6 – 2.2). Pri tomto prístupe sa podobný odhad rizika zistil po analýze krvných vzoriek iba z malej vzorky celej populácie za zlomok nákladov s takmer žiadnou stratou presnosti. V podstate bola použitá stratégia prípad kontrola, ale bola vykonaná v kontexte prospektívnej kohortovej štúdie. Preto sa tento dizajn nazýva „vnorenou“ štúdiou prípadov a kontrol v rámci kohortového prístupu.

Expozícia DDT	Rakovina prsníka		Spolu
	Áno	Nie	
Áno	360	432	792
Nie	1 079	2 446	3 525
	1 439	2 878	4 317

$OR=1,9$  (95 % interval istoty 1.6 – 2.2)

*Tabuľka 7 Výskyt rakoviny prsníka podľa expozície DDT urobený na vzorke kontrol (podľa LaMorte, 2016)*

Spomedzi realizovaných štúdií s takýmto dizajnom uvádzame výskum vzťahu užívania perorálnych antidiabetík a rizika sepsy (Shih et al., 2015). Sledovaná osoba sa stala prípadom v momente diagnostikovania sepsy. K tomuto dátumu potom výskumníci náhodným výberom vybrali z ostatných sledovaných kontrolu. Navyše, aby odstránili niektoré mätúce faktory, vybrali kontrolných jednotlivcov podľa veku prípadu, pohlavia, mesiaca a roku vstupu do štúdie, miesta bydliska a príjmu. Prípad a kontrolu spárovali, čo je určitá komplikácia dizajnu. A nakoniec tento súbor asi 43 015 prípadov a 43 015 kontrol analyzovali ako štúdiu prípadov a kontrol za použitia pomeru šancí ako miery vzťahu medzi liečivom a vznikom sepsy.

#### ***Kohortová štúdia prípadov ochorenia (Case-cohort study)***

Táto metóda je vo svojej podstate odberom vzoriek z epidemiologickej kohortovej štúdie alebo klinickej štúdie, v ktorej sa ako porovnávacía skupina pre všetky prípady, ktoré sa vyskytujú v kohorte, použije náhodná vzorka kohorty nazývaná subkohorta. Tento dizajn sa vo všeobecnosti používa, ak je možné sledovať takúto kohortu pre výsledky ochorenia, ale je príliš nákladné zhromažďovať a spracovávať informácie o všetkých študovaných subjektoch (Langholz, 2005). Prípady sa v štúdií case-cohort (tiež case-subcohort) stanovujú na konci sledovania. Všetky prípady (alebo náhodná vzorka všetkých prípadov) a náhodná vzorka zdrojovej populácie (t.j. kontroly) sú zahrnuté v štúdií. Kontroly sú vybrané napríklad náhodným výberom z celej pôvodnej populácie v riziku. Preto sa v súbore kontrol môžu vyskytovať jedinci, ktorí na konci štúdie patria medzi prípady.

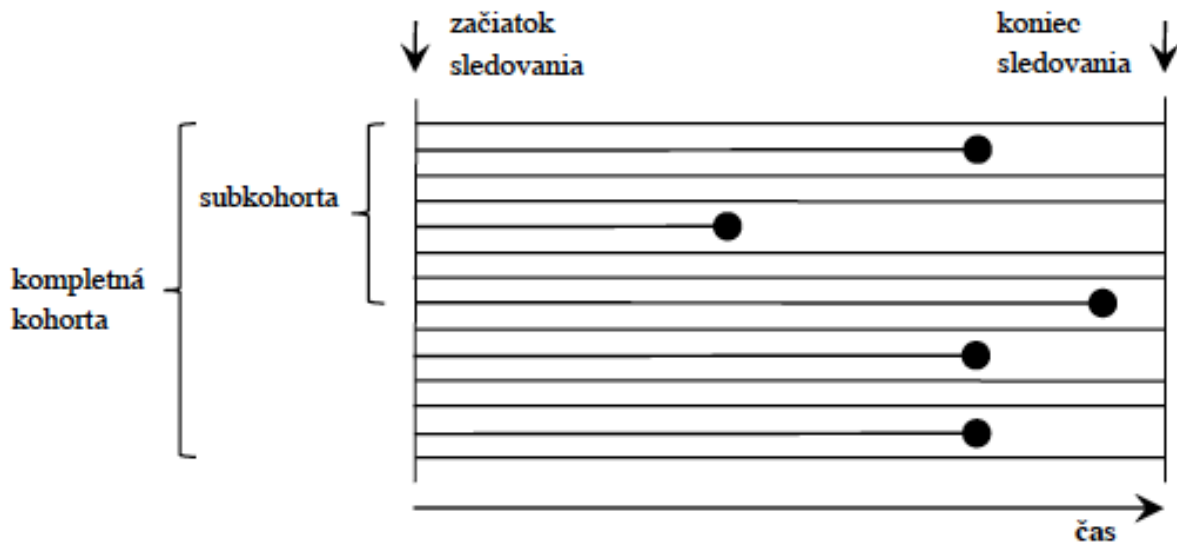
---

**Case-cohort study (kohortová štúdia prípadov ochorenia)** – takáto analytická štúdia porovnáva anamnézu výskytu prípadov určitého sledovaného ochorenia s anamnézou výskytu v prípade súboru prežívajúcich neochorených osôb v rámci tej istej kohorty, porovnávajúc tak prípady ochorenia a „neochorenia“ po celú dobu prežívania. Kohortová štúdia prípadov ochorenia má výhodu úspornosti, spočívajúcej v použití súboru rovnakej (tej istej) kohorty. V protiklade s tým je „nested case control study“ (retrospektívna štúdia nahromadených prípadov ochorenia) – kde sa prípady ochorenia a kontroly pochádzajúce z tej istej kohorty nemusia nutne porovnávať po celú dobu prežívania alebo longitudinálneho sledovania (Last, 1999).

---

#### ***Definícia 8 Kohortová štúdia prípadov ochorenia***

Výber subkohorty je ilustrovaný na obrázku č. 7. Je v ňom znázornená populácia z ktorej vyberáme a pozorujeme všetky osoby počas celého sledovaného obdobia. V populácii sa v priebehu sledovania vyskytujú prípady a týmto spôsobom sa táto rozdelí na prípady a kontroly.



Obrázok 7 Výber subkohorty. Riadky predstavujú časové obdobie, počas ktorého sú jednotlivci pozorovaní. Bodky znázorňujú prípady. Podľa (Keogha a Coxa, 2014).

Keďže prípady a kontroly neboli vyberané experimentátorom môžeme použiť relatívne riziko pre zhodnotenie vzťahu expozície a vzniku javu či ochorenia. Použije sa bežná 2x2 tabuľka, v prípade s viacerými premennými je výhodné vypočítať odhady pomocou logistickej regresie.

Príkladom použitia kohortovej štúdie prípadov ochorenia je porovnanie efektívnosti dvoch vakcín na mumps, ktorú vykonali vo Švajčiarsku. Autori porovnávali Rubiniho očkovaciu látku s Jeryl-Lynn. Štúdia zahŕňala 111 malých detí s klinickými príušnicami, ktoré boli od januára 1999 do mája 2000 nahlásené do Švajčiarskeho federálneho úradu verejného zdravotníctva (SFOPH) lekárom primárnej starostlivosti, členom Švajčiarskej Sentinel Surveillance Network (SSSN). Sentineloví lekári tiež vybrali 661 detí z tej istej kohorty narodenia ako v prípadoch. Výber ďalších detí sa vykonal tak, že požiadali všetkých zúčastnených lekárov náhodne vybrať prvých päť detí z vyššie uvedenej kohorty narodenia podľa ich záznamov bez ohľadu na stav ochorenia dieťaťa. Prijalo sa iba jedno dieťa na rodinu. Východiskovým bodom odberu vzoriek bolo buď prvé písmeno priezviska lekára (pre abecedne zoradené lekárske mapy), alebo číslo, ktoré bolo náhodne pridelené koordináčnym centrom štúdie (pre numericky usporiadané ambulatné záznamy). Lekárom, ktorí neodpovedali na výzvu sa táto pripomínala telefonicky dvakrát. Pomery šancí boli odvodené porovnaním detí s príušnicami, ktoré boli očkované kmeňom Rubini alebo Jeryl-Lynn, s tými, ktorí neboli očkovaní. Pomery šancí boli tiež použité na priame porovnanie rizika mumpsu medzi deťmi, ktoré boli očkované kmeňom Rubini a Jeryl-Lynn. Použitá očkovacia látka proti mumpsu bola považovaná za hlavnú premennú, ktorá charakterizovala expozíciu (Richard et al. 2003).

V článku, ktorý uverejnil časopis ECDC, autori uvádzajú príklady použitia tohto dizajnu pre štyri scenáre. Prvým je vypuknutie bodovej epidémie v uzavretom priestore (školy, párty, loď s turistami). Druhý scenár popisuje využitie popisovaného dizajnu pre odhad účinnosti vakcíny počas prepuknutia epidémie. Tretí zo scenárov sa zaoberá spracovaním epidémie ochorení z jedla v reštaurácii. Napokon štvrtý z nich popisuje výhody tohto dizajnu pri vyšetrowaní prepuknutí epidémie s viacerými možnými druhmi prípadov (rozdielne intenzity, rozdielne prejavy) (de Waroux et al., 2012). Všetky popisy sú podrobne diskutované a poskytnú záujemcovi podrobnosti, ktorým sme sa v tejto časti nemohli venovať.