

Analýza dat v neurologii

LVII. Koncept atributivního rizika v analýze populačních studií – IV. Hodnocení populačního efektu preventivních programů

Minulý díl seriálu jsme věnovali odhadům tzv. preventabilní frakce (*PF*) a populační preventabilní frakce (*PPF*) jako parametrům hodnocení vlivu protektivních faktorů na výskyt nemoci nebo jiných nežádoucích jevů. Odhad hodnoty *PPF* lze považovat za kvantifikaci vlivu protektivního faktoru v dané populaci, přičemž tento vliv určuje jednak síla protektivního vztahu faktoru a dané nemoci – dána např. hodnotou relativního rizika (*RR*), která je u protektivního faktoru vždy menší než 1; jednak jeho reálný výskyt (prevalence) ve sledované populaci. *PPF* je možné jednoduše definovat jako podíl hypotetické celkové zátěže populace danou nemocí (podíl hypotetické celkové incidence), kterému bylo zabráněno v důsledku expozice protektivním faktorem.

Hodnocení vlivu protektivních faktorů lze ovšem zobecnit pro téměř jakékoli ochranné zásahy směřující k redukci rizika nemoci; stejné teoretické postupy a ukazatele můžeme aplikovat také u preventivních programů či obecně tzv. preventivních zdravotnických intervencí. Populační intervence typu skríniny, programy včasného zachytu onemocnění, nebo kampaně směřující k posílení zdravého životního stylu se dají při jistém stupni zobecnění hodnotit jako nástroje zvyšující prevalenci protektivních faktorů v cílové populaci. V konečném důsledku se tedy efekt takových intervencí projeví ve zvýšení hodnoty *PPF*. Statistické analýzy jsou v hodnocení kvality preventivních programů nezastupitelné, neboť umožňují optimalizovat řadu aspektů určujících konečný úspěch intervence. Zmiřme se v této souvislosti o následujících úkolech, které takovou optimalizaci nutně podmiňují:

Krok 1 – plánování cíle. Výběr správných protektivních faktorů s optimálním potenciálem ve vztahu k dané nemoci – založeno na hodnotách *RR*, poměru šancí (*OR*), *PF* – a s optimálním populačním potenciálem v dané populaci (založeno na odhadu *PPF*). Tyto výpočty umožní zacílit preven-

tivní program na faktory, které mají značný protektivní potenciál, a tedy jsou dostatečně silně asociovány s cílovou nemocí a jsou také dostatečně prevalentní (četné).

Krok 2 – predikce dosažitelného efektu.

Modelování dosažitelného efektu s ohledem na očekávaný výkon preventivního programu a dostupnost cílové populace. U diagnostických programů se zde zapojuje i hodnocení senzitivity a specifity vyšetření, u kampaní očekávaná vnímavost populace apod.

Krok 3 – popis výchozího, referenčního stavu. Zmapování výchozí situace před vlastní intervencí (referenční stav). Analýza dílčích kohort a identifikace slabých míst plánované intervence.

Krok 4 – hodnocení dosaženého dopadu.

Monitoring výsledků intervence a exaktní hodnocení dosaženého efektu se zohledněním parametrů konkrétní populace.

Tyto kroky mají neoddiskutovatelný význam, neboť populační programy jsou často velmi nákladné a jejich nesprávné nastavení může ohrozit či zcela eliminovat plánovaný efekt. Jelikož tyto programy musíme vždy nastavovat s ohledem na reálnou situaci v dané populaci, nevystačíme pouze s teoretickými předpoklady a metrikami. Nesmíme zapomínat, že odhady kvantitativního vlivu rizikových faktorů (populační atributivní frakce; *PAF*) či protektivních faktorů (populační preventabilní frakce; *PPF*) jsou teoretické a skutečný efekt může být ovlivněn situací, kterou tyto výpočty nemohou zohlednit. V minulém díle jsme diskutovali o interpretaci hodnoty *PAF* = 75 %, která značí vliv silného rizikového faktoru, zřejmě i s vysokou prevalencí v dané populaci. Interpretace říká, že eliminací tohoto faktoru můžeme dosáhnout až 75% redukce incidence nemoci, kterou daný faktor způsobuje. Jde tedy o odhad dosažitelného maxima, který ale nezaručuje, že takový efekt v konkrétní praktické situaci skutečně na-

L. Dušek, T. Pavlík,
J. Jarkovský, J. Koptíková

Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno



doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz
MU, Brno
e-mail: dusek@iba.muni.cz

stane. A obdobně, hodnota *PPF* = 75 % znamená, že působení daného protektivního faktoru může zabránit vzniku až 75 % všech potenciálně možných onemocnění, opět s ohledem na konkrétní podmínky reálné situace.

Proto z výše uvedených důvodů do výpočtů probíraných v předchozích kapitolách tohoto seriálu nezbytně vstupují další faktory a k modelování efektu jsou vyvíjeny sofistikované postupy. V tomto díle se pokusíme čtenářům na relevantních příkladech některé zásadní aspekty této vědy přiblížit.

Výše uvedené kroky 1–3 určující zacílení preventivních programů přiblížíme příkladem inspirovaným prací B. Kopjara z roku 2000, který velmi pěkně dokládá informační význam hodnocení *PPF*. Metodická práce se zaměřuje na odhady a význam *PAF* a *PPF* u úrazů hlavy ve vztahu k cyklistice, resp. k jízdě na kole bez helmy jako k rizikovému faktoru. Postup výpočtů vč. metodického výkladu a grafických nástrojů přinášíme v příkladu 1 a v níže uvedeném výkladu.

Na tomto snadno pochopitelném modelu náš příklad dokládá téměř učebnicový postup hodnocení populačního dopadu rizikového faktoru až po prediktivní hodnocení *PPF* dosažitelné informační kampaní. Příklad pracuje s odhadem populační atributivní frakce (*PAF*) provedeným na základě odhadu pravděpodobnosti a *RR*, tedy ni-

Předkládaný příklad je inspirován publikací Kopjar (2000) a studuje vliv nenošení cyklistické helmy na zranění hlavy analyzovaný pomocí metodiky populační atributivní frakce (PAF). Odhad hodnoty PAF lze považovat za kvantifikaci vlivu rizikového faktoru v dané populaci (zde nenošení helmy), přičemž tento vliv určuje jednak síla vztahu rizikového faktoru s danou nemocí (zde vliv nenošení helmy na zvýšení počtu zranění hlavy) a jednak jeho prevalence (zde podíl cyklistů nenosících helmu) v dané populaci.

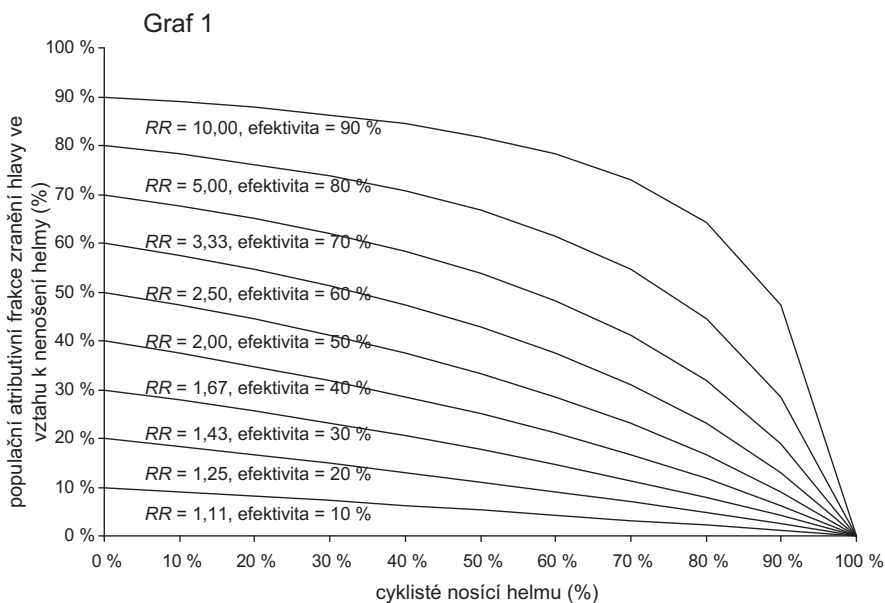
PAF lze spočítat dle vztahu:
$$\frac{\text{incidence zranění hlavy u všech cyklistů} - \text{incidence zranění hlavy u cyklistů s helmou}}{\text{incidence zranění hlavy u všech cyklistů}}$$

Vzhledem k tomu, že v řadě případů nejsou k dispozici požadované incidence, je další možností tzv. Levinova rovnice, kdy P_{NH} je podíl cyklistů **N**enosících **H**elmu a RR je relativní riziko na zranění hlavy u cyklistů nenosících helmu ve srovnání s cyklisty nosícími helmu.

$$PAF = \frac{P_{NH}(RR-1)}{P_{NH}(RR-1)+1}$$

V grafu 1 simulujeme PAF za situace různého podílu cyklistů nosících helmu a různé efektivity helmy (procento zranění hlavy zabráněných díky použití helmy) na zabránění zranění hlavy (potažmo RR nenošení helmy vůči jejímu nošení cyklisty).

Z grafu je patrná vysoká PAF zranění hlavy u populací s vysokým podílem cyklistů nenosících helmu v případě vysoké efektivity helmy. PAF klesá s rozšířením nošení helmy v populaci a při klesající efektivitě helmy.



Citace: Kopjar B. Population preventable fraction of bicycle related head injuries. Inj Prev 2000;6:235–8. doi: 10.1136/ip.6.3.235.

Příklad 1a. Populační atributivní frakce na příkladu zranění hlavy u cyklistů v závislosti na nenošení helmy.

koli přímo z incidence sledovaných jevů. Odhad incidence je totiž velmi náročný na extenzivní datové sběry, a nejsou-li incidentní data věrohodně k dispozici, je alternativní výpočet velmi žádoucí (viz též díl 53 a 54 seriálu).

Odhad PAF na základě znalosti incidence (I):
$$PAF = \frac{[I_{\text{všechny úrazy hlavy u cyklistů}} - I_{\text{úrazy hlavy u cyklistů s helmou}}]}{[I_{\text{všechny úrazy hlavy u cyklistů}}]}$$

Zde tedy nahrazujeme výpočtem pomocí odhadů podílu a RR (tzv. výpočet dle Levinova):

$$PAF = [P_{NH} \times (RR - 1)] / [P_{NH} \times (RR - 1) + 1],$$

kde P_{NH} je odhad podílu (prevalence) cyklistů nepoužívajících helmu a RR je odhad relativního rizika zranění hlavy v důsledku nepoužívání helmy. V případě nízké incidence zranění hlavy lze hodnotu RR nahradit odhadem poměru šancí (OR), např. z retrospektivních studií případů a kontrol.

Příklad 1 s využitím výše popsaného vztahu ukazuje predikce hodnoty PAF pro různé populace lišící se hodnotou RR a P_{NH} . Je patrné, že s rostoucí hodnotou RR (rostoucí riziko při jízdě bez helmy) a se snižující se prevalencí užívání helmy roste významně potenciální efekt možných preventivních opatření, tedy hodnot PAF (příklad 1, graf 1). V provedené simulaci různé hodnoty RR (příp. OR) představují různou rizikovost zranění hlavy při jízdě bez helmy, vždy vztaženou k referenční populaci používající helmu. Různé hodnoty RR tak mohou simulovat např. různé typy helem lišících se svou efektivností v prevenci úrazů, efektivnější helma používaná v referenční populaci nutně navýší hodnotu RR u populace, která ji nevyužívá.

Další simulace v příkladu 1 (graf 2) ukazují velmi cenný aspekt praktického modelování dopadu preventivních opatření. Nikdy totiž nevystačíme pouze s odhady

hodnot PAF nebo PPF. Zůstaneme-li u úrazů hlavy, pak ty se samozřejmě v reálném životě stávají nejen cyklistům bez helmy. Existuje vždy určitá incidence úrazů i při používání helmy. Představme si ideální populaci, kde 100 % cyklistů helmu používá. Zde jsou nutně všechny úrazy hlavy zjištěné při používání helmy a dosažitelný efekt prevence zaměřené na nošení helmy by byl nulový. To ostatně vyplývá i z výše uvedeného vztahu pro PAF, při $P_{NH} = 0$ je hodnota PAF = 0. Jak dokládá příklad 1, s rostoucí prevalencí užívání helmy nevyhnutelně narůstá podíl úrazů u cyklistů s helmou až ke zmíněnému extrému 100% nošení helmy při jízdě. A naopak, čím efektivnější daná helma je, tím vyšší je RR úrazu hlavy při jejím nenošení. Rostoucí hodnota RR tedy indikuje, že se podíl úrazů hlavy u cyklistů nosících helmu snižuje. Pravděpodobnost úrazu hlavy u cyklisty s helmou (P_{UH}) je dána vztahem:

$$P_{UH} = P_H / [P_H + (1 - P_H) \times RR],$$

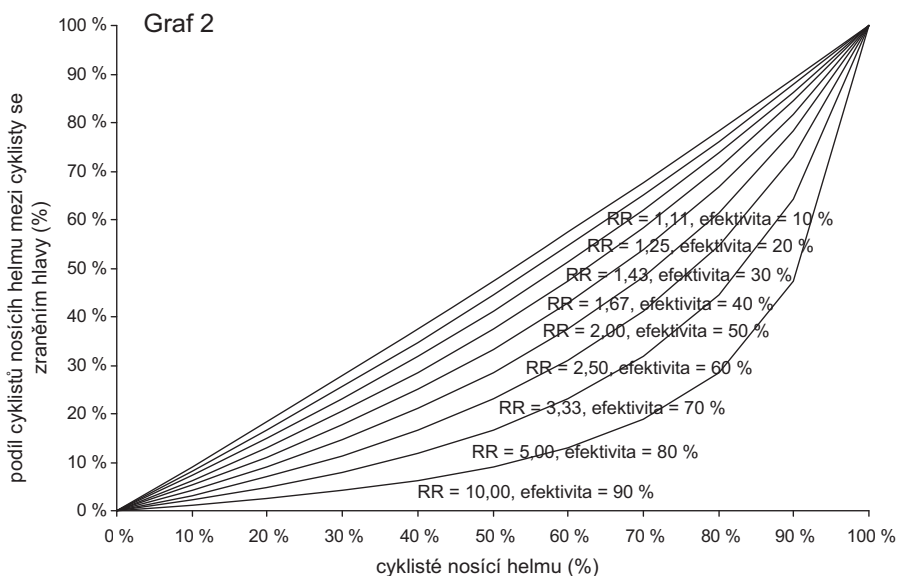
Další otázkou související s populační atributivní frakcí (PAF) je podíl cyklistů nosících helmu mezi cyklisty se zraněním hlavy (tato hodnota je nenulová za všech situací, kdy efektivita ochranného opatření nemá 100% efektivitu). Podíl cyklistů s helmou mezi zraněnými stoupá jednak se vzrůstajícím podílem nošení helmy mezi cyklisty, jednak v případě nízké efektivitě helmy pro zabránění vzniku zranění. Při interpretaci výsledku je třeba si uvědomit, že jde o procento z celkového počtu zranění hlavy (tento absolutní počet se mění také se změnou podílu cyklistů nosících helmu a s efektivitou helmy na zabránění zranění hlavy).

Podíl cyklistů nosících helmu mezi cyklisty se zraněním hlavy (P_{UH} – pravděpodobnost úrazu cyklisty s Helmou) lze vypočíst dle vzorce, kde P_H je podíl cyklistů nosících Helmu a RR je relativní riziko na zranění hlavy u cyklistů nenosících helmu ve srovnání s cyklisty nosícími helmu.

$$P_{UH}(\%) = \frac{P_H}{P_H + (1 - P_H) \times RR} \times 100$$

V grafu 2 simulujeme zastoupení cyklistů nosících helmu mezi cyklisty se zraněním hlavy za situace různého podílu cyklistů nosících helmu a různé efektivitě helmy (procento zranění hlavy zabráněných díky použití helmy) pro zabránění zranění hlavy (potažmo RR nenošení helmy vůči jejímu nošení cyklisty).

Z grafu je patrný stoupající podíl cyklistů nosících helmu mezi cyklisty se zraněním hlavy u populací s vysokým podílem cyklistů nosících helmu a s nízkou efektivitou helmy pro zabránění zranění.



Citace: Kopjar B. Population preventable fraction of bicycle related head injuries. Inj Prev 2000;6:235–8. doi: 10.1136/ip.6.3.235.

Příklad 1b. Zastoupení cyklistů nosících helmu mezi cyklisty se zraněním hlavy.

kde P_H je odhad pravděpodobnosti, že cyklisté nosí helmu a RR je odhad relativního rizika zranění hlavy v důsledku nepoužívání helmy v relaci k populaci helmu používající.

Reálná situace tedy vyžaduje pracovat se třemi kategoriemi událostí (rizikových jevů), přičemž ne všechny lze započítat mezi preventabilní. V našem příkladu se zraněním hlavy u cyklistů jde o následující skupiny (v uvedených modelových vztazích: I značí incidenci příslušné skupiny; RR je odhad relativního rizika zranění hlavy v důsledku nepoužívání helmy; I_B je požadová incidence úrazů hlavy, tj. incidence v populaci, kde nikdo nenosí helmu; P_H je podíl uživatelů helmy mezi cyklisty; P_{NH} je podíl cyklistů nepoužívajících helmu):

- Zranění (**Z**) u cyklistů nosících helmu (**H**) – nepreventabilní (**NP**)
 - $I_{ZHNP} = I_B \times P_H \times RR^{-1}$
 - I_{ZHNP} : hodnota narůstá s rostoucí požadovou incidencí v dané populaci a s podílem cyklistů užívajících helmu; ros-

toucí hodnota RR (efektivnější ochrana helmou) naopak hodnotu I_{ZHNP} snižuje.

- Zranění (**Z**) u cyklistů bez helmy (**NH**) – preventabilní (**P**)
 - $I_{ZNHP} = I_B \times P_{NH} \times (1 - RR^{-1})$
 - I_{ZNHP} : hodnota narůstá s rostoucí požadovou incidencí v dané populaci a s podílem cyklistů nepoužívajících helmu; rostoucí hodnota RR (efektivnější ochrana helmou) hodnotu I_{ZNHP} zvyšuje – v extrémním případě, kdy by nepoužívání helmy nepředstavovalo žádné riziko ($RR = 1$) je hodnota $I_{ZNHP} = 0$.
- Zranění (**Z**) u cyklistů bez helmy (**NH**) – nepreventabilní (**NP**)
 - $I_{ZHNHP} = I_B \times P_{NH} \times RR^{-1}$
 - I_{ZHNHP} : hodnota narůstá s rostoucí požadovou incidencí v dané populaci a s podílem cyklistů nepoužívajících helmu; rostoucí hodnota RR (efektivnější ochrana helmou) hodnotu I_{ZHNHP} snižuje.

Příklad 1 dokumentuje význam všech tří kategorií na simulačním grafu (graf 3).

Je velmi důležité si uvědomit význam požadové incidence sledované události, tedy incidence, kdy dostupnost ochranného opatření či prevalence protektivního faktoru (zde ochranná helma) je rovna nule. Pokud tuto incidenci přesně neznáme, můžeme ji nahradit indexem 1 (v našem příkladu – graf 3: incidence = 1 při 0% užívání helmy). Při znalosti nebo simulaci ochranné efektivnosti helmy (hodnota RR) potom dosažením do výše uvedených vztahů můžeme modelovat dopad rostoucí prevalence používání helmy na relativní incidenci preventabilních úrazů hlavy. Z příkladu 1 (grafu 3) je patrná přímá úměra mezi touto incidencí a prevalencí preventivního opatření.

Doufejme, že jsme čtenáře relativně delším výkladem neodradili a že příklad s nošením helmy u cyklistů je instruktivní a bude snadné jej aplikovat na jakoukoli jinou experimentální nebo modelovou situaci. Všechny uvedené vztahy zůstanou stejné, za preventivní opatření lze dosadit jakýkoli preven-

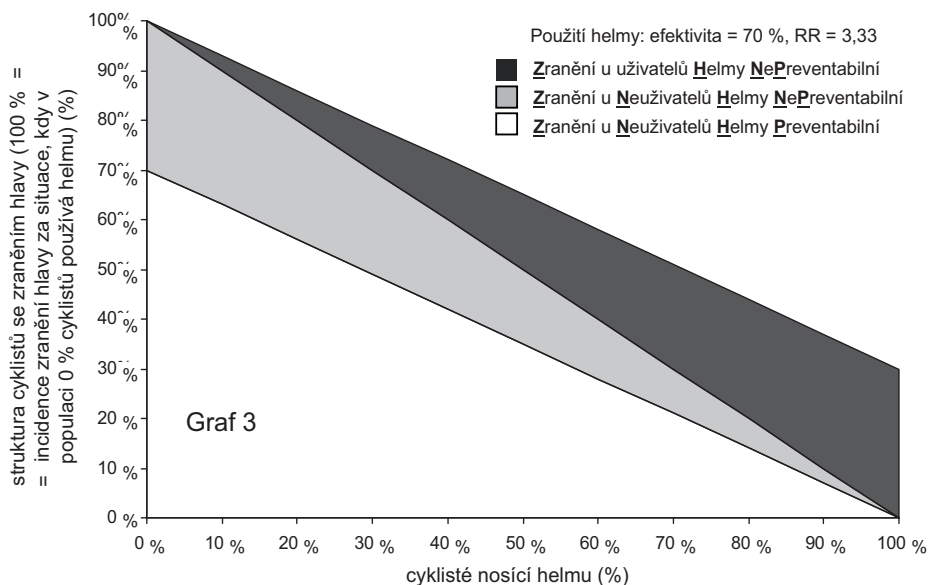
Výpočet zastoupení cyklistů s helmou mezi cyklisty se zraněním hlavy v příkladu 1b neodpovídá na otázku absolutního snížení počtu úrazů hlavy v důsledku nošení helmy v populaci. Další možností výpočtu je tak kvantitativní analýza populace cyklistů se zraněním hlavy ve vztahu k nošení helmy. Cyklisty se zraněním hlavy můžeme pro účely výpočtu rozdělit do tří skupin:

- Incidence Zranění u Neuživatelů Helmy Preventabilní: $I_{ZNHP} = I_B \times P_{NH} \times (1 - RR^{-1})$
- Incidence Zranění u Neživatelů Helmy NePreventabilní $I_{ZHNHP} = I_B \times P_{NH} \times RR^{-1}$
- Incidence Zranění u uživatelů Helmy NePreventabilní $I_{ZHNHP} = I_B \times P_H \times RR^{-1}$

kde I_B je požadová (Bazální) incidence (za situace, kdy 0 % cyklistů používá helmu) úrazů hlavy v populaci (pokud neznáme její skutečnou hodnotu je možné použít hodnotu 1 a výsledné hodnoty při nenulovém použití helmy cyklisty jsou vztaženy relativně k této základní hodnotě), P_{NH} je podíl cyklistů Nepoužívajících Helmu, P_H je podíl cyklistů používajících Helmu a RR je relativní riziko na zranění hlavy u cyklistů nenosících helmu ve srovnání s cyklisty nosícími helmu.

V grafu 3 simulujeme strukturu populace cyklistů se zraněním hlavy vzhledem k nošení helmy a preventabilitě úrazu za situace různého podílu cyklistů nosících helmu, 70% efektivity helmy (procento zranění hlavy, kterým bylo zabráněno díky použití helmy) a při relativním riziku pro nenošení helmy vůči jejímu nošení cyklisty $RR = 3,33$.

Z grafu je patrný celkový pokles počtu zranění hlavy se stoupajícím podílem cyklistů nosících helmu oproti situaci, kdy v populaci 0 % cyklistů nosí helmu.



Citace: Kopjar B. Population preventable fraction of bicycle related head injuries. Inj Prev 2000;6:235–8. doi: 10.1136/ip.6.3.235.

Příklad 1c. Populace cyklistů se zraněním hlavy vzhledem k nošení helmy a preventabilitě úrazu.

tivní program či rizikový faktor (zde nenošení helmy). Vždy je ale nutné respektovat zejména následující fakta, která nemusí být vždy zřejmá (viz příklad 1 – graf 3, 4):

- Při nulové prevalenci ochranného opatření není možné říci, že máme k dispozici 100 % rizikových událostí, kterým můžeme preventabilně zabránit. V reálném světě téměř vždy existuje určitá požadovaná incidence (pravděpodobnost) událostí, které zůstanou nepreventabilní. Tato incidence klesá s rostoucí hodnotou RR , tedy s rostoucí hodnotou RR při nepoužívání (nepřítomnosti) daného ochranného faktoru (roste protektivní síla faktoru).
- I pokud dosáhneme 100% prevalence (100% působení) ochranného opatření (protektivního faktoru), v praxi nemůžeme kalkulovat s tím, že sledovanou (rizikovou) událost zcela eliminujeme. I mezi osobami chráněnými daným opatřením zů-

stává určitá pravděpodobnost vzniku této události. Ta je závislá jednak na požadované incidenci rizikového jevu a dále klesá s rostoucí hodnotou RR , tedy s rostoucí protektivní silou daného faktoru.

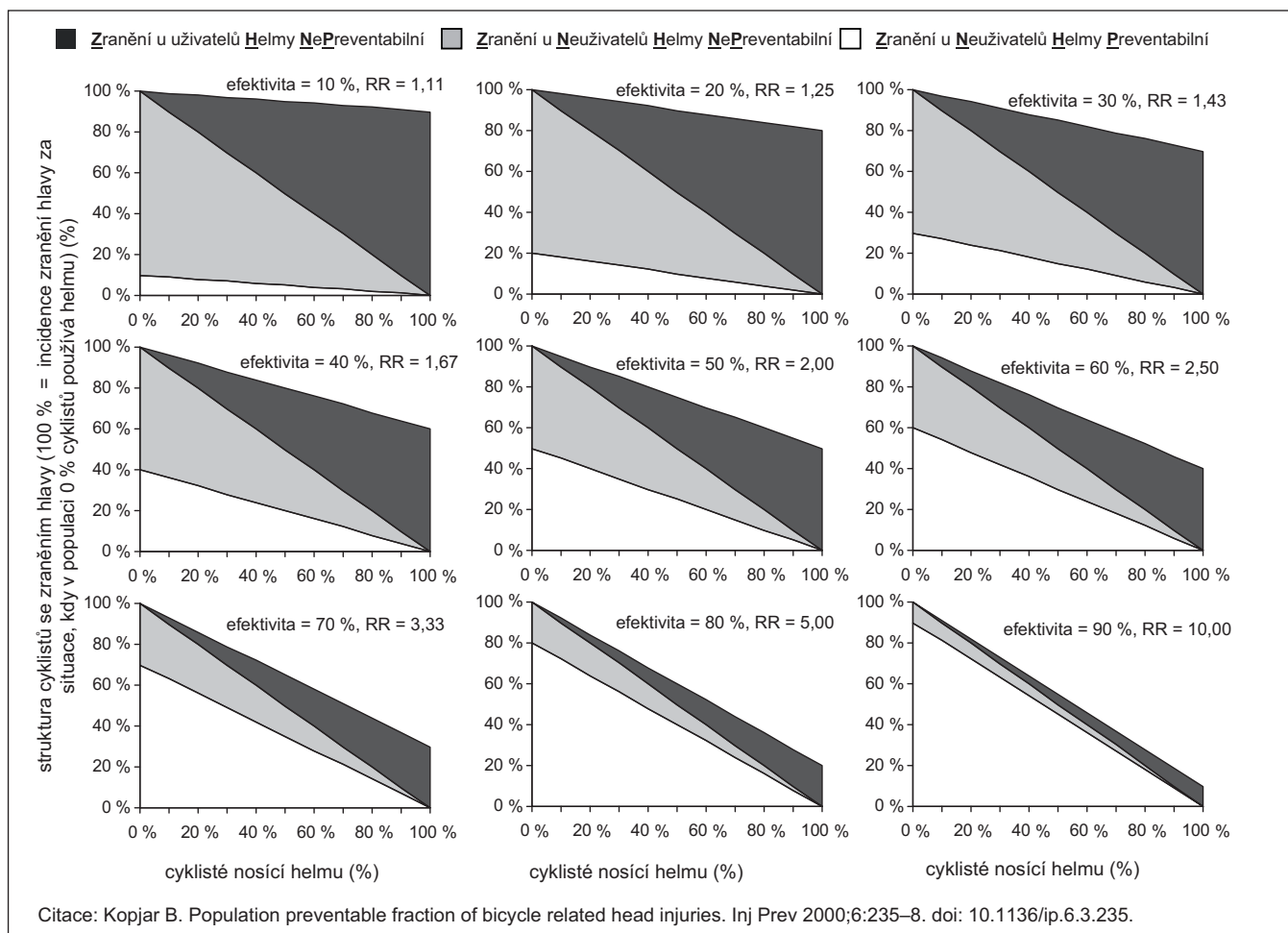
Odhad PAF nebo PPF jsou užitečnými mírami dosažitelného efektu prevence, které ale ve svém výpočtu nezahnují řadu v reálném světě běžně se vyskytujících vlivů a jevů. Zejména se zmiňme o následujících:

- požadovaná incidence rizikového jevu představující nepreventabilní složku i při aplikaci (expozici) ochranného faktoru;
- různá efektivnost zkoumaného protektivního faktoru v různých populačních podskupinách, projevující se různou hodnotou RR vůči sledované události;
- vzájemný překryv výskytu (koincidence) více rizikových či protektivních faktorů, či jejich vzájemná interakce (synergismus, antagonismus) znemožňující prostě

sčítání dílčích odhadů PAF či PPF (viz díl 55 seriálu);

- působení dalších faktorů ovlivňujících (modulujících) vliv protektivních faktorů (confounding effects).

V konečném důsledku tak odhady PAF či PPF spíše nadhodnocují dosažitelný dopad preventivních intervencí, mimo jiné také v důsledku snížené spolehlivosti vstupních údajů. Tyto údaje vycházejí především z různých observačních studií a často pouze přibližně popisují situaci, která skutečně nastane v konkrétním populačním programu. Velmi kvalitní vstupy pro výpočet PAF (PPF) lze zajistit jen exaktně plánovanou intervenční studií, která je ale většinou v praxi nereálná. Proto je výše uvedený postup výpočtu pro praxi velmi užitečný. Umožňuje totiž simulovat celou škálu dosažitelného efektu, pracovat s různými hodnotami RR a také lokalizovat odhady do populací s různou požadovanou incidencí rizikového jevu či nemoci.



Příklad 1d. Populace cyklistů se zraněním hlavy vzhledem k nošení helmy a preventabilitě úrazu při různé efektivitě helmy (graf 4).

Čtenářům, které tato problematika zaujala, nabízíme v odkazech literatury několik velmi užitečných metodických prací, vč. vynikající práce B. Kopjara (2000), která inspirovala tento díl seriálu.

Literatura

Coughlin S, Benichou J, Weed DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994;16:51–64.
 Eide EG, Gefeller O. Sequential and average attributable fractions as aids in the selection of preventive strategies. *J Clin Epidemiol* 1995;48(5):645–55.

Kopjar B. Population preventable fraction of bicycle related head injuries. *Inj Prev* 2000;6:235–8. doi: 10.1136/ip.6.3.235.
 Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15–9.