proLékaře.cz | 6.5.2024

Analýza dat v neurologii

LVI. Koncept atributivního rizika v analýze populačních studií – III. Preventabilní frakce

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

Předchozí díly seriálu se zabývaly konceptem atributivního rizika čistě z pohledu studia rizikových faktorů. Tedy faktorů, které při zkoumání jejich následku v asociačních studiích dosahují hodnot relativního rizika (*RR*) větších než 1. Odhady populační atributivní frakce (*PAF*) v takové situaci udávají podíl celkové incidence nemoci, který je důsledkem působení daného rizikového faktoru. Od těchto výpočtů pak můžeme odvodit kvantitativní odhad, kolika onemocněním můžeme v dané populaci zabránit, pokud příslušný rizikový faktor eliminujeme (viz díly 54 a 55 seriálu). Ačkoli tento kontext hodnocení rizikových faktorů v literatuře převažuje, rozhodně není jediný možný. Podobným způsobem můžeme samozřejmě hodnotit sílu vlivu a kvantitativní dopad i u faktorů protektivních. Interpretace zde bude logicky opačná, neboť jde o faktory definované hodnotami relativního rizika, případně poměru šancí (*OR*) menšími než 1.

U protektivních faktorů neodhadujeme atributivní riziko, ale tzv. **preventabilní frakci** (Preventive Fraction; *PF*), která udává podíl celkových případů onemocnění, jež nenastanou, pokud bude populace vystavena danému protektivnímu faktoru (ve srovnání s populací, na kterou protektivní faktor nepůsobí). Hodnotu *PF* jednoduše odvodíme z výsledku asociačních studií, které kvantifikovaly vliv protektivního faktoru pomocí *RR* (prospektivní studie) nebo *OR* (retrospektivní studie). Hodnotu *PF* pak vypočítáme jako:

Pro popis vlivu protektivních faktorů na výskyt případů onemocnění používáme tzv. preventabilní frakci (*PF*), která udává podíl celkových případů onemocnění v populaci, které nenastanou, pokud bude tato populace vystavena danému protektivnímu faktoru (ve srovnání s populací, na kterou protektivní faktor nepůsobí). Preventabilní frakci onemocnění můžeme odvodit z asociačních studií kvantifikujících vliv faktoru na výskyt onemocnění jako relativní riziko (*RR*) nebo poměr šancí (*OR*) pomocí vztahu

$PF = 1 - RR$

nebo

$PF = 1 - OR$.

Alternativou je výpočet z dostupných odhadů rizika výskytu nemoci v populaci exponované protektivním faktorem (R_E) a rizika výskytu nemoci v populaci bez této expozice (R_{NE}), kdy

$PF = (R_{NE} - R_E)/R_{NE}$.

Pro odhad vlivu protektivních faktorů na populační úrovni využíváme kombinace prevalence faktoru v populaci a s ním asociované preventabilní frakce, tzv. populační preventabilní frakce (*PPF*). *PPF* je vypočtena jako

$PPF = P_E \times (1 - RR) = P_E \times PF$,

kde P_E je prevalence protektivního faktoru v celé sledované populaci.

Výše uvedený vztah kvantifikuje populační dopad protektivního faktoru s ohledem na sílu jeho vlivu (čím nižší je hodnota *RR*, a tedy vyšší *PF*, tím je protektivní vliv silnější) a s ohledem na jeho reálný výskyt v dané populaci (čím větší je prevalence P_E, tím větší vliv v populaci).

Následující tabulka shrnuje příklady hodnocení protektivních faktorů s různou hodnotou *RR* a s různou prevalencí v populaci a jejich promítnutí do konečné hodnoty populační preventabilní frakce (*PPF*).

	Protektivní faktor 1		Protektivní faktor 2		Protektivní faktor 3		Protektivní faktor 4	
Onemocnění	**ne**	**ano**	**ne**	**ano**	**ne**	**ano**	**ne**	**ano**
ne	10	100	45	100	28	100	10	100
ano	40	50	79	8	40	85	40	1
Riziko onemocnění	0,800	0,333	0,637	0,074	0,588	0,459	0,800	0,010
***RR* (protektivní faktor)**	0,417		0,116		0,781		0,012	
PF	$1 - RR = 0,583$		$1 - RR = 0,884$		$1 - RR = 0,219$		$1 - RR = 0,988$	
Prevalence protektivního faktoru P_E	0,800		0,270		0,900		0,100	
PPF	$PF \times P_E = 0,583 \times 0,800 = 0,467$		$PF \times P_E = 0,884 \times 0,270 = 0,239$		$PF \times P_E = 0,219 \times 0,900 = 0,197$		$PF \times P_E = 0,988 \times 0,100 = 0,099$	

Příklad 1. Výpočet a interpretace preventabilní frakce (*PF*) a populační preventabilní frakce (*PPF*).

proLékaře.cz | 6.5.2024

Analyzujeme vliv kouření na výskyt určitého typu respiračního onemocnění. Na základě studie s 283 osobami bylo odhadnuto relativní riziko (*RR*) kuřáctví a nekuřáctví pro vznik onemocnění a s nimi asociované atributivní riziko (*AR*) a preventabilní frakce (*PF*). Pro hodnocení dopadů preventivního programu zaměřeného na zvýšení podílu nekuřáků v populaci byla vypočtena pro různé hodnoty prevalence nekouření (= měřítko úspěchu preventivního programu) hodnota populační atributivní frakce (*PAF*) a populační preventabilní frakce (*PPF*).

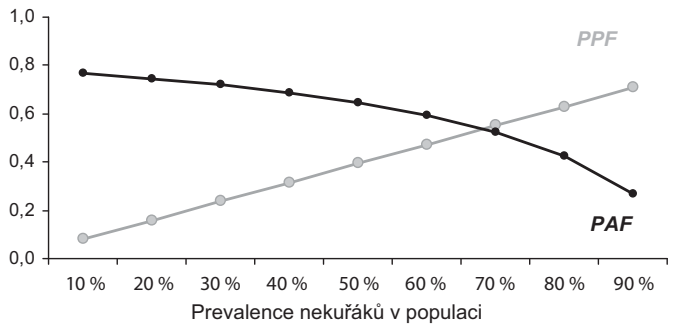
Vyhodnocení vztahu kouření k výskytu hodnoceného respiračního onemocnění na základě dat provedené studie.

Onemocnění	kuřáci	nekuřáci	celkem
ne	40	200	240
ano	25	18	43
celkem	65	218	283

RR (kuřáci): 4,658
RR (nekuřáci): 0,215
AF (atributivní riziko): 0,302
PF (preventabilní frakce): 0,785

Výpočet hodnot populační atributivní frakce (*PAF*) a populační preventabilní frakce (*PPF*) při různé prevalenci kuřáků a nekuřáků:

Prevalence									
nekuřáci	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
kuřáci	90 %	80 %	70 %	60 %	50 %	40 %	30 %	20 %	10 %
Incidence onemocnění									
populace	35,4 %	32,4 %	29,4 %	26,4 %	23,4 %	20,3 %	17,3 %	14,3 %	11,3 %
PPF	0,079	0,157	0,236	0,314	0,393	0,471	0,550	0,628	0,707
PAF	0,767	0,745	0,719	0,687	0,647	0,594	0,523	0,423	0,268



Vyhodnocení populační atributivní frakce (*PAF*) a populační preventabilní frakce (*PPF*) pro různé hodnoty prevalence ochranného faktoru v populaci umožňuje posoudit dopady preventivních programů při různé dosažené úspěšnosti.

Z výsledků je patrné, že i když *PPF* a *PAF* jsou záporně korelovány, není jejich změna při změně prevalence protektivního či rizikového faktoru numericky shodná. V tomto konkrétním případě *PPF* roste při změně prevalence protektivního faktoru o 10 % o hodnotu 0,079, *PAF* však klesá, a to nepřímo úměrně. Oba ukazatele tak poskytují odlišnou informaci o vlivu prevalence expozičního faktoru na výskyt hodnoceného onemocnění.

Příklad 2. Vztah populační atributivní frakce (*PAF*) a populační preventabilní frakce (*PPF*).

$PF = 1 - RR$

nebo

$PF = 1 - OR$.

Je zřejmé, že platí následující vztah: čím silnější je vliv protektivního faktoru, tím nižších hodnot (vždy menších než 1) nabývá hodnota *RR*, případně *OR*, a tím větší je hodnota *PF*. A tím větší je tedy i podíl hypotetické celkové incidence onemocnění, který daný protektivní faktor eliminuje. Interpretační rozdíl oproti atributivnímu riziku je zřejmý. Chceme-li u rizikových faktorů snížit incidenční zátěž, kterou způsobují, hovoříme o eliminaci působení daného faktoru, v důsledku čehož proporcionálně klesne množství nemocných. U protektivních faktorů je situace jednodušší. Tyto faktory samy snižují počet nemocných, a výpočet *PF* tak lze přímočaře provést z odhadů *RR* či *OR*.

Preventabilní frakci můžeme také odhadnout z dostupných odhadů rizika výskytu nemoci v populaci exponované protektivním faktorem (R_E) a rizika výskytu nemoci v populaci bez této expozice (R_{NE}). Jelikož expozice zde snižuje riziko vzniku onemocnění, platí logicky:

$$PF = (R_{NE} - R_E)/R_{NE}.$$

Ke kvantitativnímu odhadu populačního vlivu protektivních faktorů používáme obdobný koncept jako u faktorů rizikových a odhadujeme tzv. populační preventabilní frakci (Population Preventive Fraction; *PPF*). Tento ukazatel lze jednoduše definovat jako podíl hypotetické celkové zátěže populace danou nemocí (podíl celkové hypotetické incidence), kterému bylo zabráněno v důsledku expozice protektivním faktorem. Výpočet je opět relativně jednoduchý:

$$PPF = P_E \times (1 - RR) = P_E \times PF,$$

kde P_E je prevalence protektivního faktoru v celém vzorku (populaci).

Podobně jako u populačního atributivního rizika (*PAR*) výše uvedený vztah kvantifikuje populační dopad protektivního faktoru s ohledem na sílu jeho vlivu (čím nižší je hodnota *RR*, tím je protektivní vliv silnější) a s ohledem na jeho reálný výskyt v dané populaci (čím větší je prevalence P_E, tím větší je zásah neboli expozice v populaci). Jako extrémní a spíše hypotetický příklad uveďme protektivní faktor, který se vyskytuje téměř u všech osob v dané populaci (např. $P_E = 0{,}95$) a je přitom i velmi silný (např. $RR = 0{,}05$). Potom je hodnota *PPF* rovna 0,90 a kvantifikuje, že daný protektivní faktor zabrání až 90 % všech možných onemocnění ve srovnání s populací bez působení tohoto faktoru.

PF je evidentně odhadem potenciálního vlivu protektivního faktoru, který můžeme prediktivně aplikovat i v úvahách na úrovni jedince. *PPF* již ale pracuje s konkrétní populací a populační dopad preventivního faktoru váží i jeho skutečnou prevalencí, resp. prevalencí jeho expozice v populaci. Odhad *PPF* můžeme v podstatě označit za promítnutí efektu protektivních faktorů do reálné populace. Kvalitativní síla faktoru, tedy síla jeho vztahu k dané nemoci (zde měřená

proLékaře.cz | 6.5.2024

např. hodnotou *RR* < 1). přitom nemusí nijak souviset s jeho prevalencí a tedy s dostupností expozice v konkrétní populaci. Velmi silný protektivní faktor, s hodnotami *RR* výrazně nižšími než 1, tak může mít až zanedbatelný kvantitativní populační dopad v důsledku malé prevalence a naopak. Tuto skutečnost dokládá na různých kombinacích hodnot příklad 1.

Ačkoli výpočet a interpretaci *PF* přirovnáváme k již dříve vysvětlenému atributivnímu riziku a atributivní frakci, je nutné zdůraznit jeden zásadní rozdíl v interpretaci jinak velmi obdobných matematických vztahů. U atributivní frakce hodnotíme rizikový faktor, který navyšuje počet onemocnění, a tudíž zde hodnotíme skutečně pozorovaný počet nemocných (jevů) v exponované populaci i v populaci bez expozice. U *PF* však jde o hodnocení protektivního faktoru, a tedy v exponované populaci hodnotíme počet nepozorovatelných jevů (*non-observable cases, counter-factual*), neboť expozice zde zabránila jejich vzniku (ve srovnání s populací referenční). Mezi oběma koncepty tak není možné provádět přímočaré převody, neboť jejich referenční populace jsou nesouměřitelné. Například podíl všech nádorů plic, ke kterým by v konkrétní populaci nedošlo v důsledku zvýšení prevalence osob, jež přestaly kouřit (populační preventabilní frakce), není roven podílu nádorů plic, které se ve stejné populaci nově objeví v důsledku srovnatelného navýšení prevalence kuřáků. Tuto závažnou vlastnost obou konceptů přibližuje příklad 2.

Předchozí odstavec ovšem nijak nerelativizuje dosavadní výklad. Nadále platí, že odhady populační atributivní frakce (*PAF*) i populační preventabilní frakce (*PPF*) nabízejí interpretaci směřující k prevenci nemocí či jiných negativních jevů. Avšak jejich interpretace a zejména numerické hodnoty nejsou jednoduše zaměnitelné. Hodnota *PAF* rovna 75 % značí vliv velmi silného rizikového faktoru, který bude mít zřejmě i vysokou prevalenci. Interpretace říká, že kompletní eliminací tohoto faktoru můžeme dosáhnout až 75% redukce incidence nemoci, kterou daný faktor způsobuje. U exponované i neexponované populace můžeme v tomto případě experimentálně počty onemocnění pozorovat, exponovaná populace je pod vlivem rizikového faktoru. Stejná hodnota *PPF* je interpretována tak, že působení daného protektivního faktoru zabránilo vzniku 75 % všech potenciálně možných onemocnění (tedy na exponované populaci již nepozorovatelných).

Ve všech výše uvedených příkladech si na místě protektivního faktoru můžeme představit nejrůznější myslitelné vlastnosti jedinců v populaci, např. přítomnost genetických mutací, určitý somatotyp, stravovací zvyk, pravidelné rekreační sportování apod. Odsud je jen krůček k tomu, abychom jako protektivní faktor hodnotili nějakou cílenou zdravotnickou intervenci, která chce dosáhnout navýšení prevalence protektivních, pozitivních atributů dané populace, např. včasné diagnostické vyšetření, skríning, kampaň omezující kouření apod. Účinný zásah této intervence u daného jedince nahrazuje v naší terminologii expozici (hodnota P_E pak vyjadřuje např. podíl osob zapojených do skríningu) a odhady *PF* a *PPF* mohou sloužit k zpětnému hodnocení nebo k prospektivní optimalizaci preventivních populačních programů. Při hodnocení dopadu zdravotnických intervencí v reálné populaci ovšem do hry vstupuje více faktorů a nevystačíme pouze s teoretickými modely. Této problematice budeme věnovat další díl seriálu.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti

Biogen

platinový partner

genzyme A SANOFI COMPANY

MERCK

zlatí partneři

Pfizer

stříbrný partner