proLékaře.cz | 29.4.2024

Analýza dat v neurologii

LXIV. Klinické studie s jedním zařazeným pacientem („N of 1 trials")

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

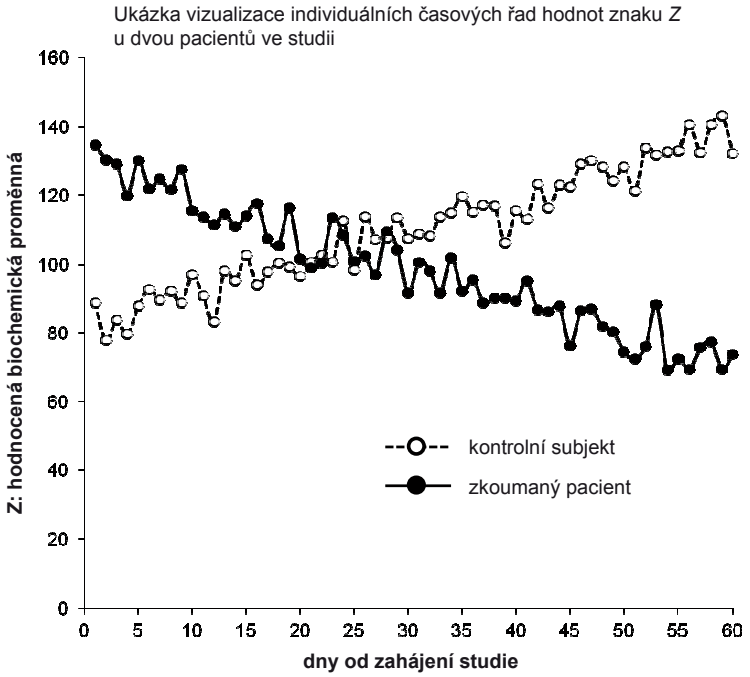
Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno

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

V předchozích dílech seriálu (č. 62 a 63) jsme se věnovali do jisté míry výjimečnému typu klinických studií, tzv. ekologickým neboli korelačním studiím. Tyto studie nepracují s daty konkrétních subjektů, ale dávají do vzájemného vztahu měření získaná na celých kohortách nebo populacích. Při analýze takto agregovaných dat není individualita jedince nijak zohledněna, korelujeme např. podíl kuřáků v sledovaných populacích s incidencí zhoubných nádorů plic. Ačkoli musí být interpretace ekologických studií velmi opatrná, mají v spektru možných experimentálních plánů své opodstatněné místo. Analýzu populačně agregovaných dat si totiž často vynucují situace, kdy individuální data nelze z objektivních důvodů získat. Například nelze kvantifikovat expozici konkrétního člověka škodlivinami stanovenými v ovzduší v místě jeho bydliště, apod.

V tomto díle otevíráme neméně kontroverzní téma, a sice analýzu klinických studií zařazujících pouze jednoho jedince, tzv. „N of 1 trials" nebo „N1 trials". Shodou okolností jde rovněž o značně excentrický typ studií, které mohou být prezentovány jako protipól studií ekologických. Čtenáři nyní jistě zapochybovali, zda je dané téma myšlené opravdu vážně. Analýza dat jednoho pacienta totiž zcela jistě neodpovídá základním standardům statistické analýzy dat a takto postavený experiment nebude schopen podchytit inter-individuální variabilitu v měřených znacích. Od toho se logicky odvíjí vážné problémy se zobecněním výsledků

Analýza časové řady hodnot získaných na vzorku zahrnujícím pouze jednoho pacienta představuje zvláštní typ klinického hodnocení. V „klasických" experimentálních plánech pacienti zařazení do studie tvoří statistický vzorek, kde je každý pacient pro danou proměnnou zastoupen jednou hodnotou, typicky získanou v jednom časovém bodě. Analýza je tedy založena především na hodnocení variability hodnot různých pacientů. Design klinických studií nicméně umožňuje i jiný přístup, kdy od pacienta získáváme sadu hodnot (časovou řadu), kterou lze zpracovat buď a) metodikou analýzy časových řad nebo b) její různé části, ať již definované čistě časově nebo jako úseky dané působením různých experimentálních zásahů, popisujeme a srovnáváme za pomoci statistických metod, tzv. analýzou longitudinálních dat.



V analýze longitudinálních dat je vizualizace důležitým prvkem umožňujícím posoudit průběh časové řady pacienta, její variabilitu i případnou periodicitu.

Analýza longitudinálních dat čelí zejména dvěma typům problémů, které mají dopad na interpretaci výsledků:
1) Možné porušení předpokladu nezávislosti měření, kdy jsou opakovaná měření u téhož jedince s vysokou pravděpodobností na sobě závislá (samozřejmý předpoklad v biologických systémech bez významného externího zásahu); síla této závislosti může být ovlivněna četností a šířkou intervalů měření (např. dvě měření krevního tlaku za stejných podmínek u jednoho člověka v 5min intervalu by měla být téměř stejná, měření v řádu hod mohou být již ovlivněna řadou faktorů; měření v delším časovém úseku mohou rovněž odrážet progresi onemocnění nebo vliv terapie).
2) Druhým problémem je snadná ovlivnitelnost statistické významnosti výsledků nastavenou frekvencí měření (jednodenní měření krevního tlaku pacienta může mít jak $n = 1$ při jednom měření denně, tak $n = 24$ při měření každou hod). Frekvenci měření (a tedy i velikost vzorku) je třeba zvolit nejenom s ohledem na potřebný počet získaných hodnot, ale také s ohledem na potřebu reprezentativního zachycení biologické (experimentální) variability při minimalizaci vlivu závislosti měření (při časově velmi blízkých měřeních zachycujeme variabilitu danou pouze vlastní technikou měření, biologická variabilita znaku se mezi měřeními nestihne projevit).

Příklad 1. Longitudinální data a jejich grafická prezentace.

proLékaře.cz | 29.4.2024

Tab. 1. Příklad experimentálních plánů u N1 studií.

Schéma – posloupnost aplikovaných intervencí	Komentář
K–L–K	Standardní plnohodnotný design umožňující stanovení účinku léčby a také jeho následnou udržitelnost.
K–L	Model, někdy v literatuře nazývaný „quasi-experimental“, umožní posoudit efekt léčby, není však dostatečný jako průkazný test kauzality.
K–L–K–L–K	Pokud to daná nemoc a vlastnosti dané terapie dovolí, je možné realizovat několik opakovaných iterací léčebných fází a sledovat vývoj jejich účinku v čase, či toleranci pacienta v čase.
$K–L_1–K–L_2–K$ $K–Ld_1–K–Ld_2–K$	Opakované léčebné intervence nemusí být nutně stejné, studie může postupně testovat různé léčebné modality (L_1, L_2) nebo rostoucí či snižující se dávky daného aplikovaného léku (Ld_1, Ld_2 – „dose-dependent N1 design“).
K–P–K K–L–K–P–K	N1 design umožňuje rovněž zařadit do sekvence intervencí placebo (P) a sledovat jeho efekt samostatně proti kontrole (K) nebo jej srovnávat s aplikovanou léčbou (L). Fáze léčby a placeba mohou být kombinovány i náhodně, není nutný pevně předepsaný plán.

K – kontrolní fáze, L – aplikace léčebné intervence, P – placebo.

a další rizika zkreslení způsobená výběrem nereprezentativního jedince. Přesto studie analyzující data jednotlivých pacientů nabývají na významu a jsou stále častěji úspěšně publikovány. Věříme, že se nám v tomto a příštím díle podaří čtenáře přesvědčit o jejich přínosu pro základní i aplikovaný klinický výzkum.

Důvodem narůstající obliby N1 klinických studií je zejména postupující personalizace medicíny. Mnohorozměrná diagnostická a léčebná charakteristika nemocí i pacientů stále častěji způsobuje, že i relativně četná onemocnění jsou diagnosticky klasifikována do málo četných tříd, blížících se až k definici vzácných onemocnění. Pro takto fragmentované kategorie je velmi obtížné organizovat „klasické“ klinické studie nabírající vysoké počty pacientů do vzájemně srovnávaných ramen. Řešením jistě může být široká mezinárodní spolupráce center, nicméně takové experimenty bývají organizačně náročné a jejich završení může trvat neúnosně dlouho. Detailní a velmi kvalitně popsaná analýza dat získaných od několika individuálně zařazených jedinců se tak stává exaktní alternativou standardních studií. To platí zejména pro časné fáze klinického hodnocení, kde je předmětem výzkumu prokázání nebo ověření samotné účinnosti nebo bezpečnosti léčebných intervencí.

Výstupem z experimentu s jediným pacientem jsou nejčastěji časové řady hodnot získaných měřením na daném jedinci, přičemž tento může být postupně v čase vystaven různým experimentálním vlivům (léčebným intervencím). Fáze bez aplikace léčby je v roli kontroly a fáze s léčbou může zahrnovat zkoumanou léčebnou modalitu nebo placebo. Různé intervence mohou být v čase střídány, ať již podle pevně daného plánu nebo náhodně. Náhodné střídání experimentální a kontrolní fáze určuje tzv. randomizovanou N1 studii („N of 1 randomized controlled trial“). Ukázku takto v čase sbíraných (longitudinálních) dat u dvou různých subjektů přibližuje příklad 1. Komentář v příkladu 1 dále shrnuje nejčastější interpretační problémy, které analýza longitudinálních dat přináší.

Příklady různých N1 experimentálních plánů založených na střídání kontrolních a experimentálních intervencí v čase přináší tab. 1. Pokud studie začíná kontrolní fází, pak získáváme data od pacienta před vlastní aplikací léčby. Tato výchozí fáze („baseline“) umožní zjistit vstupní hodnoty měřeného parametru a jeho přirozenou variabilitu v čase, což je velmi podstatné pro posuzování následných změn vyvolaných léčbou. Nutnou podmínkou je, aby toto počáteční měření bylo dostatečně dlouhé a poskytlo reprezentativní počet měřených bodů pro analýzu daného znaku. Pacient tak v podstatě sám sobě slouží jako kontrola. Následně, po ukončení experimentální (léčebné) fáze, může měření či sledování pokračovat další kontrolní fází, která umožní zjistit, jak byl efekt léčby udržitelný v čase.

Je zřejmé, že různé experimentální plány N1 studií mají rozdílný informační a důkazní potenciál. Velmi častým účelem měření prováděných na jediném subjektu je pilotní průkaz nebo ověření kauzality vlivu dané léčebné intervence. Pokud se v čase po aplikaci léčby měřené hodnoty významně změní, a tento vliv zůstane zachovaný i po ukončení léčebné intervence, lze výsledek interpretovat jako doklad kauzálního vlivu. Z tohoto hlediska je nejvhodnější experimentální plán „kontrola–léčba–kontrola“, zatímco kombinace „kontrola–léčba“ není dostatečně průkazná, neboť neumožňuje kvantifikovat udržitelnost efektu léčby.

Je samozřejmé, že průkaz kauzality vlivu testované léčebné intervence nelze uzavřít naměřením hodnot u jediného pacienta. Nicméně N1 experimentální plány účinně slouží jako pilotní testy a umožní vytipovat pacienty, u kterých lze očekávat největší přínos. Takto předurčené typy pacientů jsou potom dle příslušných vstupních diagnostických charakteristik nabrány do „klasické“ srovnávací studie. Pilotní testy tak zmenšují riziko neúspěchu následné, často nákladné, studie. Jiným modelem může být realizace N1 studie jako verifikace výsledků předcházejících komparativních studií u určitých skupin pacientů, apod.

Všechny experimentální plány uvedené v tab. 1 začínají fází kontroly, tedy měřením daného znaku u zařazeného jedince bez předcházející léčebné intervence. Tento postup není sice povinný, avšak je aplikován v drtivé většině publikovaných studií. Jen tak lze totiž využít největšího přínosu N1 studií, a sice využít počáteční měření časové řady jako výchozí kontrolu. Experimentátor získá data, ke kterým může další průběh křivky vztahovat a vyjadřovat její hodnoty např. jako index růstu nebo procento počátečních hodnot.

Avšak experimentální plány nabídnuté v tab. 1 nabízejí mnohem širší možnosti než

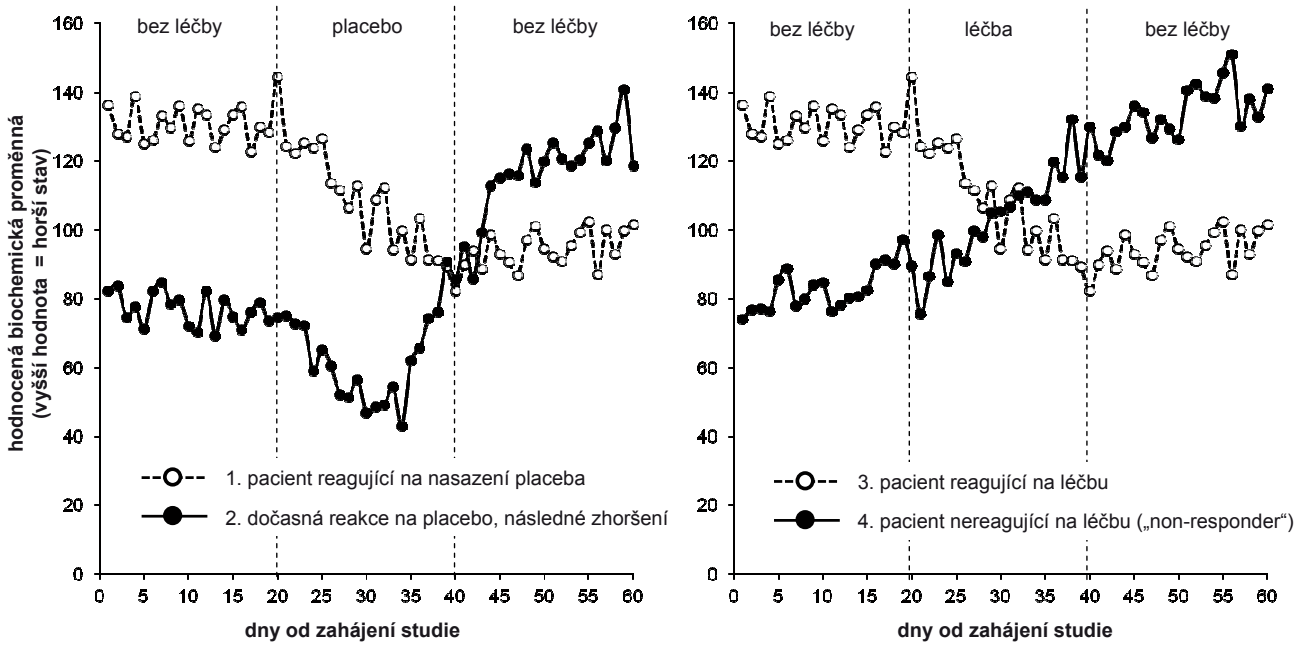
proLékaře.cz | 29.4.2024

Vliv experimentálních (léčebných) intervencí může být hodnocen na úrovni individuálních časových řad, tedy v „N of 1 trials“. Grafy v příkladu znázorňují 60denní sledování biochemického znaku, jehož vyšší hodnota znamená nepříznivý stav pacienta. Po úvodním kontrolním měření (den 1–20) je proveden experimentální zásah (placebo nebo léčba, den 21–40) a následně hodnocen jeho vliv (den 41–60). Vizuálním posouzením průběhu časových řad pacientů můžeme identifikovat pacienty reagující příznivě na podání placeba (pacient 1) nebo léčby (pacient 3), pacienty s dočasnou reakcí na podání placeba (pacient 2), popřípadě pacienty neodpovídající na léčbu (pacient 4).

Grafické znázornění individuálních časových řad je prvním nezbytným krokem analýzy longitudinálních dat. Následuje popisný statistický souhrn a testování hypotéz.

Graf 1. Vizualizace individuálních časových řad dvou pacientů ve studii s nasazením placeba.

Graf 2. Vizualizace individuálních časových řad dvou pacientů ve studii s nasazením léčby.



Příklad 2. Ukázky různých výstupů N1 klinických studií.

pouhé srovnání účinku léčby s počátkem měření. Opakované zařazení léčebné intervence do sekvence kontrolních fází umožní verifikovat nebo replikovat pozorovaný efekt. Pokud to mechanizmus účinku dané léčby dovolí, můžeme takto ověřovat, zda je efekt v čase opakovatelný nebo zda u daného subjektu nevzniká rezistence, která účinek léčby v čase snižuje. Rovněž plány zvyšující či snižující dávku léčiva aplikovaného v časové sekvenci nabízejí široké možnosti využití, zejména u studií sledujících nežádoucí účinky či toxicitu aplikované medikace.

Velmi podstatné je, že sekvence aplikovaných intervencí není nijak striktně předepsána a lze ji měnit či nastavovat v samotném průběhu experimentu. V zásadě tak vzniká výstup klinické studie, která se odehrává přímo v klinické praxi. Například studie sledující toleranci pacienta ke zkoumané léčbě může postupně zařazovat kontrolní fáze ve chvílích, kdy dojde k nárůstu nežádoucích účinků léčby a je nutné její podávání na určitou dobu přerušit.

Na tomto místě je vhodné zdůraznit, že analýza longitudinálních dat ve studiích o jednom jedinci není samozřejmě výhradní výsadou vědních oborů zaměřených na personalizovanou medicínu, molekulární diagnostiku a zkoumání účinků léčiv. Časová sledování v uspořádání „N1“ hrají velký význam rovněž v psychologických, behaviorálních či psychiatrických studiích. Publikované práce z těchto vědních oborů daný typ studie často prezentují pod termíny „single-subject study“, „single-case study“ nebo „single-subject design“. Výhodou psychologických či neuro-behaviorálních věd je možnost relativně snadného střídání různých léčebných intervencí a modalit nebo zařazování placeba v složitější sekvenci léčebných kroků.

Zřetelnou výhodou N1 studií je snadná vizualizace výstupů měřených v čase. Již jednoduché grafické znázornění časové řady umožní posoudit, do jaké míry léčebná intervence měřenou hodnotu změnila a jak se efekt vyvíjí v čase. Ukázkou těchto možností je příklad 2, který doplňuje modelové experimentální plány popsané v tab. 1 a prezentuje různé typy reakce pacienta na aplikované léčebné intervence či placebo. Z dat vykreslených v příkladu 2 vyplývá, že na hodnocení efektu léčby v časově podmíněných plánech má velký vliv délka trvání jednotlivých experimentálních úseků (resp. počet získaných bodů měření), dále variabilita měřeného znaku (přirozená fluktuace v čase) a trendová složka, pokud v průběhu měření dochází ke kontinuálnímu nárůstu či poklesu hodnot.

Statistické analýze dat N1 studií a rozboru jejich přínosu a limitů se budeme detailněji věnovat v dalším díle seriálu.