proLékaře.cz | 28.4.2024

Analýza dat v neurologii

LXV. Přínosy a rizika klinických studií 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

Předchozí díl seriálu otevřel zcela nové téma, a sice plánování a hodnocení klinických studií s pouze jedním zařazeným pacientem (tzv. „*N of 1 trials*" nebo „*N1 trials*"). Téma, které na první pohled odporuje všem uznaným pravidlům „správné statistiky", tedy důrazu na nezkreslený nábor reprezentativního vzorku, provedení kontroly velikosti vzorku s ohledem na nulovou hypotézu experimentu, nastavení statistických testů, exaktní hodnocení variability experimentálních dat a spolehlivosti prováděných odhadů. V řadě těchto aspektů mají samozřejmě studie o jednom pacientovi velkou slabinu, avšak minulý díl seriálu také zdůraznil mnoho jejich výhod. Jelikož jde o téma stále vzbuzující diskuze i v současné literatuře, rozhodli jsme se tento díl věnovat rozboru výhod a limitů N1 studií a tyto doložit citacemi vybraných publikací.

Připomeňme jen, že nejčastějším výstupem N1 studií je časová řada hodnot získaná sledováním zařazeného pacienta, přičemž tento je v čase postupně vystavován různým intervencím. Nejčastěji začíná měření kontrolní fází („*baseline*"), která kvantifikuje vstupní chování a variabilitu sledované veličiny, dále mohou následovat různé fáze experimentální (aplikace léčiva v opakovaných intervencích či v různých dávkách, střídání různých léčebných postupů apod.). Získáváme longitudinální data, kde je pacient v podstatě sám sobě kontrolou.

Rostoucí přidaná hodnota N1 studií souvisí s personalizací medicíny, avšak tato není jediným důvodem jejich častého využívání. Studie o jednom pacientovi mají velký edukační potenciál, mohou sloužit jako pilot ověřující určité hypotézy anebo jako verifikace nálezů klasických studií na určitých typech pacientů. Pravda je totiž taková, že četné nevýhody mají rovněž kontrolované randomizované klinické studie, které jsou často velmi náročné na realizaci a nákladné. Jakkoli je N1 studie nikdy nemohou nahradit z hlediska reprezentativnosti a statistické síly, mohou sloužit jako účinný nástroj klinického výzkumu v mnoha problematických situacích a zejména mohou ušetřit prostředky zacílením výzkumu na předběžně ověřené typy pacientů, u nichž je daná léčba účinná [1].

Vedle medicíny založené na důkazech (*Evidence-based Medicine*; EBM) v současnosti sílí potřeba exaktních analýz dat z reálné klinické praxe. Takzvaná Real World Evidence (RWE) ale nemůže být pojímána jako protipól nebo dokonce konkurent EBM, oba přístupy jsou komplementární a vzájemně se doplňují. Nicméně pro RWE jsou N1 studie téměř ideálním nástrojem, neboť i výstupy z longitudinálních observačních studií lze vnímat jako sadu N1 pozorování, tedy pozorování jednotlivých pacientů. S trochou nadsázky můžeme tvrdit, že N1 studie sbližují výzkum a klinickou praxi. Toto tvrzení bylo potvrzeno i velmi exaktními několikaletými studiemi, které srovnávaly přístup k pacientovi v řízené N1 studii s běžnou klinickou praxí. Výstupy lze shrnout velmi pozitivně ve prospěch N1 studií, jejichž protokoly slouží jako objektivně dané a standardizované klinické postupy. Řada srovnávacích studií tak konstatovala, že aplikace N1 přístupu v klinické praxi zásadně nezvyšuje náklady na léčbu, posiluje spolehlivost a jistotu lékařů i pacientů, a dokonce může omezit nadbytečnou léčbu, zejména preskripci podpůrných léků [2,3].

Tabulka 1 přináší srovnání N1 studií s randomizovanými komparativními studiemi (*Randomized Controlled Trials*; RKS) a snad přispěje k objasnění role N1 studií ve světě medicíny založené na důkazech. Každý z přístupů má v systému získávání důkazů svoje místo, přičemž N1 studie nelze jednoznačně posunout pouze do role nástroje doplňujícího klasické klinické studie. Přibývá totiž aplikací, kde N1 studie nastupují jako hlavní, ne-li jediná možná, metodika výzkumu. Randomizované kontrolované studie řízené protokolem a statisticky nastavenou velikostí vzorku v současnosti systémově selhávají např. při výzkumu léčby vzácných onemocnění [4], neboť se ve věku personalizované medicíny principiálně míjejí s nově nastupujícím primárním cílem výzkumu. RKS hledají odpověď na otázku „Která léčba statisticky nejlépe (tedy průměrně) účinkuje na celkové (cílové) populaci?", zatímco N1 studie sledují odpověď na otázku „Jak nalézt konkrétního pacienta, pro kterého je daná léčba v dané situaci nejlepším řešením?".

Klinický výzkum se dále potýká s metodickými problémy v segmentech medicíny, kde rychlý nástup inovací, často podmíněných farmakogenomikou, neumožňuje mnohaleté sledování velkých souborů pacientů a také v oblastech, kde je heterogenita charakteristik pacientů tak vysoká, že nelze spoléhat na získání dostatečně velkého a přitom homogenního vzorku subjektů. Typickým příkladem posledně zmíněné situace je paliativní péče [5]. Ve všech těchto oblastech mohou a zřejmě i budou hrát významnou úlohu N1 studie.

Rozbor v tab. 1 částečně slouží jako obhajoba smyslu existence N1 studií. Pokud by prezentované argumenty přesto nebyly pro čtenáře přesvědčivé, snad zde zaujme fakt, že N1 studie odrážejí několik zásadních koncepčních charakteristik a postupů lidského poznávání jako takového. Studie zařazující jediného pacienta jsou totiž plně v souladu se základním principem medicíny, a tím je léčba a vyléčení konkrétního pacienta. N1 studii můžeme z tohoto pohledu vnímat jako nástroj optimalizace léčby konkrétního pacienta při plném využití jeho vlastních dat. Odborně hovoříme o managementu péče o pacienta, která může být efektivnější, je-li prováděna jako kontinuálně

proLékaře.cz | 28.4.2024

Tab. 1. Výhody, nevýhody a přínos N1 studií ve srovnání s randomizovanými komparativními studiemi (RKS).

Uplatnění v různých fázích klinického hodnocení	
RKS	Typicky fáze III hodnocení, tedy ověření účinnosti v klinické praxi na dostatečně velkém vzorku pacientů a kontrol. Studie řízené protokolem a statisticky nastavenou velikostí vzorku.
N1	Jako pilotní experimenty v úvodních fázích hodnocení (fáze I, II) – ověřování hypotéz o účinnosti či bezpečnosti terapie, hledání optimální dávky léku, apod. Nebo naopak jako verifikační studie prováděné následně po publikaci studií III. fáze klinického hodnocení.
Reprezentativnost výstupů – potenciál zobecnění výsledků	
RKS	Reprezentativnost je dána velikostí statistického vzorku, avšak ani ta nezajistí nelimitované zobecnění výsledků. To je omezeno zejména vstupními kritérii studie, podle kterých je nabírán často úzce vymezený vzorek pacientů a kontrol. Závěry RKS jsou tak odvozeny ze vzorku, který nemusí odpovídat spektru pacientů v reálné klinické praxi.
N1	Studie o jednom pacientovi nemají žádnou možnost populačního zobecnění výsledků. Jsou však užitečné při verifikaci RKS na typech pacientů, které např. nebyly adekvátně pokryty vstupními kritérii.
Srovnatelnost kontrolních měření s experimentálními	
RKS	Srovnatelnost kontrolního a experimentálního ramene je podmínkou úspěchu RKS, neboť jde principiálně o studie komparativní. Problém nastává, pokud má být zajištěna srovnatelnost v mnoha charakteristikách pacienta a nemoci, zejména na molekulární či genetické úrovni – v takovém případě rostou požadavky na velikost vzorku a komplikuje se design studie. Není výjimkou, kdy se RKS stává z tohoto důvodu nerealizovatelnou (nedostatek pacientů u vzácných chorob, eskalované náklady, apod.)
N1	V N1 studii je pacient sám sobě kontrolou, výstup experimentální fáze lze vždy vztáhnout ke kontrolním (typicky vstupním) měřením. Jelikož jde o téhož jedince, je většinou zajištěna srovnatelnost ve všech parametrech.
Statistická optimalizace, síla testů	
RKS	Statistická část protokolu je odvislá od velikosti vzorku, tedy od počtu subjektů v ramenech studie. Ten je nastavován s ohledem na typ nulové hypotézy a požadovaný minimální detekovatelný rozdíl mezi rameny.
N1	Rovněž N1 experimenty mohou protokolárně nastavovat statistickou metodiku. Síla testů je dána počtem měřících epizod v čase, jejichž délka vychází z povahy měřeného parametru. Rozhodující je počet měřených bodů v rámci epizod.
Randomizace jako nástroj snižující riziko zkreslení	
RKS	Randomizace zařazení pacientů do různých ramen RKS je přímo součástí definice těchto studií. Jde tedy o randomizaci na úrovni zařazených subjektů (jedinců) hodnocení.
N1	N1 studie samozřejmě nemohou randomizovat zařazené jedince, avšak jejich experimentální plán umožňuje randomizované zařazování různých léčebných intervencí a kontrolních fází v čase. Například lze randomizovat po sobě jdoucí nasazení dvou různých léků a tak získat data o jejich vzájemné interakci. Výstupy si stále udržují plnou srovnatelnost, neboť jde o téhož jedince. Tento typ randomizace v takovém flexibilním rozsahu je v RKS obtížněji proveditelný. Na druhou stranu je randomizace v N1 plánech problematická z hlediska možného překryvu efektu po sobě jdoucích fází a někdy i z hlediska etického (např. náhodné kumulování etap agresivní léčby po sobě, apod.).
Flexibilita designu, adaptace na měnící se podmínky experimentu	
RKS	RKS jsou v drtivé většině řízeny striktním protokolem, který značně limituje reakci na změnu podmínek. Často tak pacient, u kterého dojde k nežádoucím účinkům terapie, či k jiným změnám, bývá z dalšího sledování vyřazován. Rovněž zkoumání postupného střídání dávek léku, či následná aplikace různých postupů („*switch*“) jsou limitované a vedou k požadavkům na větší velikost vzorku.
N1	N1 studie jsou naopak velmi flexibilní a v podstatě umožňují operativně reagovat v průběhu samotného experimentu. Při eskalaci nežádoucích účinků léčby lze zařadit i neplánovanou přestávku a dále v léčbě pokračovat; rovněž „*switch design*“ je možný a běžný.
Možnost zaslepení studie	
RKS	Zaslepování studií, ze strany pacienta i investigátora, je běžným nástrojem RKS.
N1	Rovněž N1 studie umožňují zaslepení ze strany pacienta, i ze strany výzkumného týmu („*double blind study*“), např. mohou být zaslepeně střídány jednotlivé etapy (intervence) s placebem. Tento postup nelze využít ve chvíli, kde je vývoj nemoci sledován v reálném čase a investigátor musí být připraven např. vysadit léčbu při eskalaci toxicity apod.
Rychlost získání výsledků	
RKS	Časový aspekt je velkou slabinou RKS. V závislosti na protokolu musí studie proběhnout dle původního nastavení, což zejména u cílových parametrů závislých na čase (např. přežití pacientů) může RKS protáhnout na mnoho let. Výstupy pak limituje i klesající počet zapojených subjektů.
N1	N1 naopak většinou nabízejí odečítání a hodnocení výsledků doslova v reálném čase.

proLékaře.cz | 28.4.2024

hodnocená N1 studie [1]. V takovém případě má N1 studie charakter studie prospektivní či průřezové. Avšak N1 studie lze realizovat v plné škále experimentálních plánů. Design N1 studií tedy může být prospektivní, průřezový i retrospektivní, jednotlivé N1 profily lze slučovat, srovnávat i kombinovat na základě metaanalýz, plány mohou zahrnovat randomizaci intervencí, jejich „switch“ či dávkový gradient u terapie.

V současnosti je zejména zajímavé nasazení N1 studií při retrospektivním hodnocení odpovídajícím observační studii. Informační systémy nemocnic se všemi laboratorními vyšetřeními a záznamy o léčbě lze vnímat v podstatě jako soubor individuálních trajektorií unikátních pacientů, kde „N1 trajektorie“ může být samostatně analyzována a může být motivací či poučením pro léčbu dalších podobných pacientů. Literatura používá i pojem „multiple N-of-1 trials evaluation“. Z takto získaných N1 profilů lze provádět následná shrnutí a metaanalýzy [6]. Kombinace profilů a výstupů léčby jednotlivých pacientů může přinést významnou informaci o chování cílové populace a o inter-individuální variabilitě sledovaných znaků. Retrospektivní doplňování dat a jejich analýza je nadto stále častějším postupem při verifikaci diagnostické a prognostické síly různých biomarkerů. V takovém případě lze např. k longitudinálním klinickým datům (N1 profil) zpětně doměřit panel biomarkerů z materiálu uloženého v tkáňových bankách.

Velkou výzvou podporující koncept N1 studií je současný rozvoj nástrojů sledujících zdravotní stav pacienta pomocí vzdáleného přenosu dat (tzv. mHealth). Tyto systémy sledující např. hladinu inzulinu u diabetiků či hodnoty tlaku u kardiaků primárně generují časové řady hodnot, které zpětně analytik třídí do různých fází, např. dle zátěže sledovaného člověka, dle denní doby, apod. Koncept N1 studií se zde přirozeně uplatňuje přímo v praxi a lze jej využít i při plánování experimentů, např. zařazení zátěžového testu do denního rytmu sledované osoby. Vzhledem k prudkému technologickému pokroku a k rostoucím možnostem informačních technologií je zřejmé, že v této oblasti existuje velký potenciál i pro N1 studie [7].

Avšak při obhajobě významu N1 studií nemusíme argumentovat vysoce sofistikovanými technologiemi dálkového monitoringu pacientů. Koncept N1 studií plně souzní i s běžným způsobem lidského uvažování. Například na konferencích běžně prezentované kazuistiky lze při standardizovaném pojetí vnímat jako zprávu z N1 studií. Rovněž záznamy z trajektorie pacienta zdravotnickým systémem v průběhu nemoci, doplněné o výsledky potřebných vyšetření, lze vnímat jako sadu N1 profilů, vhodných k dalšímu zpracování a ke zpětné vazbě pro klinickou praxi. S postupující standardizací zdravotní dokumentace pacientů a s rozvojem aplikací elektronického zdravotnictví se tak již velmi brzy dočkáme situace, kdy koncept N1 studií bude uplatňován i při souhrnné analýze dat na národní úrovni. Při retrospektivních analýzách standardizovaných dat může rozbor individuálních profilů pacientů přinést jen pozitiva. Například ve formě poučení pro budoucnost při léčbě rizikových nebo nějak výjimečných klinických stavů, při včasném rozpoznávání pacientů neodpovídajících na léčbu apod. [8–10].

Velkou otázkou, řešenou i v současné literatuře, je použití randomizace intervencí v N1 studiích [11]. Náhodné zařazování jednotlivých fází experimentu může totiž zásadně ovlivnit interpretaci a zdaleka ne vždy znamená přidanou hodnotu. Představme si pevný plán studie kombinující placebo (P) a léčbu (L) v pořadí PLPLPLPL. Randomizací můžeme získat sekvence s problematickou interpretací LPPLPLLP anebo dokonce PPPPLLLL. Zde se protokol studie, např. v případě pro pacienta náročné léčby, může dostat až za hranu akceptovatelných klinických nebo etických rizik.

Z výše uvedených důvodů je u N1 experimentů spíše doporučen předem daný a promyšlený plán střídání sekvencí. Randomizaci je možné uvažovat u dlouhotrvajících studií, kde je větší prostor pro náhodné kombinace etap. Randomizace je přidanou hodnotou rovněž v případě, kdy takto probíhá paralelně více N1 studií, které chceme následně podrobit metaanalýze. Randomizované pořadí intervencí v takovém případě umožní zkoumat dosažený efekt i ve vztahu k pořadí sekvencí. Obecně platí, že se randomizace intervencí lépe uplatní u studií behaviorálních či psychologických, než např. při léčbě nádorových onemocnění. Náhodné střídání různých psychiatrických či psychologických intervencí vystavuje pacienta menšímu riziku a bývá méně svázáno protokolem léčby, než bývají postupy akutní medicíny. To je jistě hlavní důvod, proč jsou N1 studie často aplikovány v psychiatrii, klinické psychologii či výzkumu poruch kognitivních funkcí nebo poruch chování v dětském věku [12]. Metodická literatura častěji doporučuje N1 studie pro stabilní podmínky, např. při léčbě chronických onemocnění, než pro akutní medicínu [13].

Abychom byli objektivní, musíme v našem krátkém přehledu literatury zmínit, že existuje řada prací, které se k masivnímu uplatnění N1 studií staví spíše kriticky, ať již z důvodů omezené využitelnosti dat [14] či z důvodů vynaložených nákladů, zejména u drahých léčebných intervencí [15]. Rovněž je pravdou, že i randomizované kontrolované studie umožňují řadu vysoce adaptivních experimentálních plánů, vč. modelů sledujících gradient dávky léku, sekvenčního podávání různých léků či tzv. „cross-over desing“, ve kterém se subjekty stávají v podstatě svou vlastní kontrolou [16,4]. Tyto možnosti tedy nejsou výhradní výsadou N1 studií. Avšak tato fakta nijak nezpochybňují výše popsanou roli N1 studií a jejich význam ve světě individualizované medicíny. Nadto zde nepojednáváme o objevu několika posledních let, N1 studie měly dlouhou dobu na prosazení své pozice v metodické výbavě moderního klinického výzkumu. Původní práce definující N1 design klinických studií se datují do sedmdesátých let minulého století, doporučit lze např. práci Guyatt et al [17].

Možnosti N1 studií je jistě nutné přijímat kriticky a s vědomím silných omezení. Vhodná aplikace, zejména kombinovaná s dalšími typy studií, minimalizuje řadu rizik zkreslení a může přinést mnoho výhod. Tím se N1 studie nijak neodlišují od jakékoli jiné metodologie – vždy záleží na znalostech, zkušenosti a rozhodnutí experimentátora.

Příští díl seriálu zaměříme na metodiku analýzy dat N1 studií.

Literatura

1. Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, et al. Using n-of-1 trials to improve patient management and save costs. J Gen Intern Med 2010;(9):906–13. doi: 10.1007/s11606-010-1352-7.

2. Larson EB, Ellsworth AJ, Oas J. Randomized clinical trials in single patients during a 2-year period. JAMA 1993;270(22): 2708–12.

3. Mahon J, Laupacis A, Donner A, et al Randomised study of n-of-1 trials versus standard practice. BMJ 1996;312(7038):1069–74.

4. Gerss JW, Kopcke W. Clinical trials and rare diseases. Adv Exp Med Biol 2010;686:173–90. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_11.

5. Grande GE, Todd CJ. Why are trials in palliative care so difficult? Palliat Med 2000;14(1):69–74. doi: 10.1191/026921600677940614.

6. Zucker DR, Schmid CH, McIntosh MW, et al. Combining single patient (n-of-1) trials to estimate population treatment effects and to evaluate individual pa-

proLékaře.cz | 28.4.2024

tient responses to treatment. J Clin Epidemiol 1997;50: 401–10.
7. Topol EJ. Transforming medicine via digital innovation. Sci Transl Med. 2010;2(16):16cm4. doi: 10.1126/scitranslmed.3000484.
8. Jansen IH, Olde Rikkert MG, Hulsbos HA, et al. Toward individualized evidencebased medicine: five 'n-of-1' trials of methylphenidate in geriatric patients. J Am Geriatr Soc 2001;49(4):474–6.
9. Cepeda MS, Acevedo JC, Alvarez H, et al. An n-of-1 trial as an aid to decision-making prior to implanting a permanent spinal cord stimulator. Pain Med. 2008;9(2):235–9. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00329.x.
10. Collins FS. Research agenda. Opportunities for research and NIH. Science 2010;327(5961):36–7.
11. Lillie EO, Patay B, Diamant J, et al. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? Per Med 2011;8(2):161–73.
12. Nikles CJ, Mitchell GK, Del Mar CB, et al. An n-of-1 trial service in clinical practice: testing the effectiveness of stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2006;117:2040–6. doi: 10.1542/peds.2005-1328.
13. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. Nature. 2015;520(7549):609–11. doi: 10.1038/520609a.
14. Guyatt GH, Jaeschke R. N-of-1 randomized trials – where do we stand? West J Med 1990;152(1): 67–8.
15. Scuffham PA, Yelland MJ, Nikles J, et al. Are n-of-1 trials an economically viable option to improve access to selected high cost medications? The Australian experience. Value Health 2008;11:97–109.
16. Everitt BS, Pickler A. Statistical Aspects of The Design of Clinical Trials. Imperial College Press; London, UK, 2004.
17. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, et al. Determining optimal therapy – randomized trials in individual patients. N Engl J Med 1986; 314(14): 889–92.

Na webových stránkách **www.csnn.eu**
naleznete aktualizované pokyny pro autory.