

Organizace a prezentace výsledků klinických a laboratorních studií

Kalousová M., Zima T.

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Základním předpokladem dobré prezentace výsledků klinických a laboratorních studií je správně provedená studie. V medicíně založené na důkazech (EBM – evidence based medicine) existují různé typy studií s rozličným významem a odlišnou výpovědní hodnotou. Každý typ studie má svá specifika, kterých je nutno se při realizaci držet – originální hypotéza, design studie, vhodná metodika, výběr nemocných včetně jejich počtu, kontrolní skupina a náležité statistické zpracování. Výsledky studie je pak třeba prezentovat přijatelnou a srozumitelnou formou, nejlépe názorně s využitím přehledných tabulek, grafů a obrázků. Podrobnější prezentace bude jistě v článku, naproti tomu přednáška či poster mají být především názorné a zaujmout posluchače.

Klíčová slova: medicína založená na důkazech, metodika, studie.

SUMMARY

Kalousová M., Zima T.: The organization and presentation of the results of clinical and laboratory studies

A well performed study is an indispensable prerequisite for a good presentation of results of clinical and laboratory studies. In evidence based medicine (EBM) several types of studies exist, each of them with different significance. Each study type has its specific features which have to be respected when realizing the study – original hypothesis, study design, convenient methods, and selection of patients including their number, control group and adequate statistical evaluation. Study results have to be presented in an understandable form, if possible with tables, graphs and figures. A more detailed presentation is usually provided in a paper while a lecture or a poster should be mainly interesting and attractive for the audience.

Key words: evidence-based medicine, method, study.

Typy studií

Základním předpokladem dobré prezentace výsledků klinických a laboratorních studií je dobře provedená studie. **V medicíně založené na důkazech (EBM – evidence based medicine)** existují různé typy studií s různým významem a různou výpovědní hodnotou. **Hierarchie studií** se liší podle sledovaného efektu, jinak to může být u terapeutických studií, jinak ve studiích laboratorních či např. v genetice (tab. 1).

Table 1. Hierarchy of studies

- | |
|--|
| 1. Meta-analysis of randomized controlled trials |
| 2. Randomized controlled trial |
| 3. Prospective cohort study |
| 4. Retrospective cohort study |
| 5. Case-control study |
| 6. Cross-sectional study |
| 7. Case series |
| 8. Case report |

(according to [Stel et al., 2007] and [Jager et al., 2007])

Randomizované kontrolované studie

Připadá-li v úvahu terapeutická intervence, pak jsou požadovány **randomizované kontrolované studie (RCT – randomized controlled trial)**, které odstraní selekční bias danou klinickými pracovníky – pacienti

jsou náhodně rozděleni na experimentální a kontrolní skupinu. Randomizace pomáhá vytvořit shodné či velmi podobné skupiny co do významných rizikových faktorů vztahujících se k předmětu studia. Je doporučeno, aby ani po randomizaci pacient ani lékař nevěděli, do které skupiny byl pacient zařazen. Studie tak může být jednoduše zaslepena, kdy buď lékař, nebo nemocný nevědí, zda nemocný dostává lék či placebo, nebo dvojitě zaslepena, kdy ani lékař ani pacient nevědí, kdo patří do léčené skupiny.

Někdy však randomizovaná kontrolovaná studie není proveditelná, je nemožná, nevhodná, neadekvátní či není nezbytná. RCT jsou značně finančně náročné. Nelze srovnávat novou neznámou metodu s dobrým a všeobecně uznávaným způsobem léčby. RCT se nehodí na studium vzácných onemocnění či takových onemocnění a komplikací, které se vyvíjejí dlouhou dobu. Výsledky RCT může být obtížné generalizovat, pokud je studie provedena na vysoce selektované populaci se striktními kritérii pro zařazení či nezařazení/vyřazení pacienta. Pokud je naprosto jasný efekt z observačních studií, je RCT zbytečná [1]. Také např. genetika nepotřebuje randomizované kontrolované studie. Randomizace je třeba, aby se odstranily matoucí (confounding) faktory dané indikací, tedy rozdělení pacientů lékařů-kliniky do různých skupin na základě jejich prognózy. Zde je studovaná „expozice“ genetická varianta a tu klinik nevolí, ta člověku již jednou byla dána.

Observační studie

U **observačních studií** se může objevit selekční bias kliniků, ale takové studie jsou nezbytností, aby se vůbec našla hypotéza, kterou bude randomizovaná kontrolovaná studie testovat. Navíc u studií bez terapeutické intervence jsou observační data často mnohem lépe použitelná [2]. Observační studie jsou vhodné především pro studium etiologie, diagnózy, prognózy nebo nežádoucích účinků. Specifické problémy mohou vyžadovat specifické řešení a hierarchie studií pak může mít menší význam [1].

V **kohortových studiích** je vytvořena skupina – kohorta, která je dále podrobně zkoumána. Studie může být buď **prospektivní**, kdy se zaměříme na nějaký rizikový faktor a sledujeme výsledný stav nemocných v průběhu času, nebo **retrospektivní**, kdy nás zajímá skladba skupiny a významné medicínské události v minulosti.

Studie typu **případ-kontrola** se mohou použít, pokud chceme studovat rozdíl mezi zdravými a nemocnými nebo nemocnými s určitými komplikacemi a bez nich. Zpětně v čase sledujeme přítomnost nějakého rizikového faktoru, kterým může být nějaký nový biomarker. Velkou pozornost je třeba věnovat výběru kontrolní skupiny. Tento typ studií se hodí např. pro sledování vzácných událostí či pro studie v genetice [1].

Průřezová studie poskytuje popis situace v určité době (např. prevalence choroby) či studium určitého problému v určitém čase. Může dobře popsat aktuální situaci, ale její přínos k hodnocení příčiny a následku je většinou omezený. Může však být cenným podkladem pro další studie.

Kazuistika či soubor kazuistik obvykle popisuje nový mechanismus, novou etiologii nebo nové terapeutické pozorování u jednoho či několika nemocných. Tyto popisy případů ukazují na nová pozorování v souvislosti s obecně uznávanými medicínskými znalostmi a zkušenostmi [3]. Mohou být základem pro další studie, ale někdy mohou být dostatečným důkazem, např. při závažném nežádoucím účinku léku, a tolik uznávané randomizované kontrolované studie pak z etických důvodů již nelze provádět.

Realizace studií

Každý typ studie má svá specifika, kterých je nutno se při realizaci držet – originální hypotéza, design studie, vhodná metodika, výběr nemocných včetně jejich počtu, kontrolní skupina a náležitě statistické zpracování.

Originální hypotéza je postavena na dobré znalosti problematiky, důkladném studiu dosavadních literárních údajů a analýze problému. Originální hypotéza, tedy cíl studie, – to, co se má zkoumat, ale ještě nemusí znamenat, že studie bude dobře provedena. Protože k čemu jsou myšlenky, pokud je nemá kdo realizovat? Takto se můžeme poučit již z Ezopových bajek... Studii je třeba naplánovat podle toho, co se od ní očekává – **design studie**. Důležitá je také volba vhodné metodiky, což většinou vyžaduje příslušné přístrojové a materiálové

vybavení či navázání spolupráce s pracovištěm, které je toto schopno poskytnout. Velkou pozornost je třeba věnovat výběru **sledované a kontrolní skupiny**. Sledovaná skupina musí být dobře definovaná, s jasnými kritérii pro zařazení a nezařazení či vyřazení tak, aby se co nejvíce omezily potenciální matoucí faktory. Je třeba zvážit, zda kontrolní skupinou mohou být např. dárce krve, či zda je nezbytné volit skupinu věkově starší, nebo je možno jako kontroly použít nemocné s jinou diagnózou či srovnávat nemocné s určitými komplikacemi a bez komplikací, protože provedení příliš invazivních vyšetření u zdravých dobrovolníků by nebylo etické. Také počty subjektů v jednotlivých skupinách je třeba volit tak, aby bylo možné náležitě **statistické zpracování**. Je proto výhodou – a u větších studií naprosto nezbytné – konzultovat studii se statistikem ještě před jejím provedením, aby byly zvoleny vhodné počty, síla testu a vůbec byl připraven přijatelný návrh datové matice, aby další zpracování bylo co nejsnazší. Kvalitně provedená statistika je pro studii klíčová, protože použití nesprávných metod může vést ke špatným závěrům.

Samozřejmostí je **schválení studie etickou komisí a informovaný souhlas** osob zařazených do studie. Tomu je potřeba věnovat velkou pozornost, především pokud s sebou studie nese nějaká rizika pro sledované subjekty, např. invazivnější vyšetření či zkoušení nových léků. Podobně jsou určitým specifikem projekty zabývající se analýzou genetického materiálu. Podrobnosti přesahují rámec tohoto sdělení, nicméně bychom rádi zdůraznili alespoň ochranu osobních údajů, uchovávání vzorků pod identifikačním číslem a možnost zkoumaných osob nesouhlasit se zařazením do studie či svůj souhlas kdykoliv zrušit, aniž by to pro ně mělo jakékoli důsledky. V případě pokusů na zvířatech musí být studie schválena Komisí na ochranu zvířat proti týrání.

Prezentace výsledků – jak správně napsat článek

Celkové pojednání o studii obsahuje nejen výsledky, ale komplexní popis studie. Výsledky studie je třeba prezentovat přijatelnou a srozumitelnou formou, nejlépe názorně s využitím přehledných tabulek, grafů a obrázků. Podrobnější prezentace bude jistě v článku, naproti tomu přednáška či poster mají být především názorné a zaujmout posluchače.

Struktura článku (tab. 2) se může lišit podle požadavků redakce, kterých je třeba se vždy držet. Základ ale bývá stejný – podat podrobné informace o studii, výsledcích a diskutovat o jejich významu tak, aby čtenář získal dostatečnou představu o tom, co a jak bylo uděláno, popř. mohl studii zopakovat. Původní článek popisující studii bývá běžně rozdělen do několika základních oddílů – úvod, metodika, výsledky, diskuse a použitá literatura. Vždy je také opatřen souhrnem.

Souhrn (abstrakt) podává základní informace o studii. Může být strukturován do několika pododdílů či obsahovat volně plynoucí text, většinou o rozsahu

Table 2. General structure of a paper

Summary (abstract)	introduction (background, aim of the study), methods, results, conclusion, key words
Introduction	basic overview of the studied problem, hypothesis, aim of the study
Methods	type of the study, study design, study population, control group, used clinical and laboratory methods, statistics
Results	overview of results, tables, graphs, figures
Discussion	confrontation of the results with literature data, conclusions
References	references cited in the text

cca 200–250 slov. Vždy ale obsahuje úvod do problematiky a cíl studie, metodiku zahrnující charakteristiku studie, sledovaný soubor a co a jak bylo měřeno či studováno, výsledky obsahující nejvýznamnější zjištění včetně číselných hodnot a statistických signifikací a závěr shrnující hlavní výsledky a jejich význam. Souhrn bývá doplněn několika klíčovými slovy, která dobře charakterizují celou studii.

V **úvodu** by měl být čtenář uveden do problematiky, o co se vlastně jedná, co je známo z literatury a jaké jsou cíle studie – hypotéza, tedy co a proč bylo studováno.

Metodika by měla obsahovat detailní charakteristiku studie přizpůsobenou jejímu typu a rozsahu – **typ studie, design**, podrobná klinická a laboratorní **charakteristika sledovaných a kontrolních jedinců** (pokud toto bylo cílem studie, pak je uvedeno až ve výsledcích), kritéria pro zařazení a nezařazení či vyřazení. Detaily mohou být uvedeny v tabulkách, na které je v textu odkazováno. Další oddíl metodiky pak obsahuje **použité metody** studie – laboratorní i klinické s konkretizací použité přístrojové techniky a materiálu, případně s odkazem na webové stránky. Poslední částí metodiky je **statistické zpracování výsledků** – jaký program byl použit a jaké konkrétní metody. V případě méně obvyklých metod je na místě podrobnější popis.

Dalším oddílem jsou **výsledky**. Základní informace jsou uvedeny v textu, podrobnosti pak pro větší názornost v tabulkách, grafech (popř. na obrázcích, na které je v textu odkazováno). Jednotlivé formy prezentace výsledků by se měly vzájemně doplňovat, ne duplikovat a každá část samostatně by měla být jasná a dobře srozumitelná. Uvedení statistických signifikací je samozřejmostí.

Poslední a často nejpracnější částí článku při jeho sepisování je **diskuse**. Na začátku by měla být shrnuta nejvýznamnější zjištění a v dalších odstavcích pak tato zjištění konfrontována v souvislosti s dostupnou literaturou. Je vhodné zmínit také limitace studie, např. zda byl dostatečný počet sledovaných jedinců, či zda je studie spíše pilotní, nebo zda jsou známy nějaké faktory, které by výsledky mohly modifikovat nebo ztížit jejich interpretaci. Z výsledků jsou pak vyvozeny závěry, které jsou shrnuty v závěru diskuse.

V samostatném oddíle, většinou na konci článku (**prohlášení, poděkování**) by měly být zmíněny střety zájmů, zvláště pokud se jedná o lékové studie či testování nových metod a přístrojů, aby si čtenář sám mohl udělat obrázek, zda výsledky studie nemohly

být nějak ovlivněny. Zde je také místo pro poděkování za finanční podporu grantovým agenturám a uvedení grantů, výzkumných záměrů a stipendií. Slušností je zmínit se o dalších spolupracovnících, kteří se na studii podíleli, ale nejsou součástí autorského kolektivu, tzn. přispěli k realizaci studie, ale jejich přínos byl menší, než jsou požadavky kladené na autory (např. technická asistence nebo zajištění odběrů nemocných).

Na konci článku je uváděn seznam použité **literatury**, na kterou je v textu odkazováno. Zásadou je citovat primární práce.

Pozornost je třeba věnovat také jazyku a stylu – aby byl článek srozumitelný a čtivý.

Závěr

O problematice realizace studií a jejich prezentace se často diskutuje, existuje řada podrobných literárních zdrojů a jsou pořádány různé kurzy o tom, jak správně dělat vědeckou práci či napsat článek. Na ně odkazujeme zájemce o podrobnosti, protože jsme si vědomi, že předložený článek nemůže podat vyčerpávající informace, ale pouze základní pohled na problematiku a několik praktických rad z vlastních zkušeností autorů.

Literatura

1. **Jager, K. J., Stel, V. S., Wanner, C., Zoccali, C., Dekker, F. W.** The valuable contribution of observational studies to nephrology. *Kidney Int.*, 2007, 72 (6), p. 671–675.
2. **Stel, V. S., Jager, K. J., Zoccali, C., Wanner, C., Dekker, F. W.** The randomized clinical trial: An unbeatable standard in clinical research? *Kidney Int.*, 2007, 72 (5), p. 539–542.
3. **Vandenbroucke, J. P.** In defence of case reports and case series. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 134 (4), p. 330–334.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 0000VFN2005.

Do redakce došlo 14. 4. 2010.

Adresa pro korespondenci
Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN
Na Bojišti 3
121 08 Praha 2
e-mail: marta.kalousova@seznam.cz