

Magdalena Rosińska

## METODY BADAŃ SKUTECZNOŚCI POPULACYJNEJ INTERWENCJI W PRZYPADKU CHORÓB ZAKAŹNYCH

### THE METHODS OF POPULATION EFFECTIVENESS STUDIES FOR THE INFECTIOUS DISEASES

Zakład Epidemiologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego  
– Państwowy Zakład Higieny w Warszawie  
Kierownik: Andrzej Zieliński

#### STRESZCZENIE

Pomiar efektu, jaki na zdrowie populacji ma wdrożenie programu kontroli, leczenia lub zwalczania danej choroby jest kluczowy ze względu na konieczność monitorowania programu i jego ewentualnych modyfikacji. Efekt taki obejmuje bezpośrednie i pośrednie skutki przeprowadzenia interwencji, a także zależy od objęcia interwencją właściwej grupy w populacji. W pracy przedstawiono wybrane zagadnienia skuteczności populacyjnej w odniesieniu do chorób zakaźnych

**Słowa kluczowe:** skuteczność populacyjna, badania ekologiczne, choroby zakaźne

#### ABSTRACT

The paper reviews the use of measurements of population effectiveness in public health. Main concepts of ecological study, ecological fallacy and interpretation of the population measures are outlined. Two specific issues are discussed in more detail – vaccination effectiveness and measuring of effectiveness of chronic diseases treatment programs. The paper draws attention to the role of routine surveillance in continuous assessment of the population effects of implemented programs – aiming either at treatment or prevention of diseases.

**Key words:** population effectiveness, ecological studies, infectious diseases

#### WSTĘP

Celem działań podejmowanych poprzez system ochrony zdrowia jest poprawa ogólnego stanu zdrowia społeczeństwa. W tym zawierają się przedsięwzięcia mające na celu zapobieganie występowaniu chorób, ich leczenie i zapobieganie ich następstwom. Podejmowane działania mają lub powinny mieć swój ściśle sprecyzowany cel, który może być sformułowany na poziomie pacjenta, np. eliminacja patogenu z organizmu pacjenta, czy złagodzenie przebiegu choroby poprzez zaszczepienie. Cele podejmowanych działań mogą się również wyrażać na poziomie społeczeństwa.

Badania skuteczności interwencji leczniczych wśród ludzi rozpoczyna zwykle uzyskanie dowodów na jej skuteczność w warunkach kontrolowanych (badania III fazy, czyli próby kliniczne). Próby kliniczne dostarczają dowodów na indywidualną skuteczność (ang. *efficacy*) terapii lub działań profilaktycznych, np. szczepień, a dzięki randomizacji można oczekiwać losowego rozkładu czynników zakłócających, a przez

to zniesienia ich wpływu (1). Jednakże ze względów etycznych, a często również finansowo - logistycznych brak jest możliwości w tego typu badaniach oceny długoterminowych wyników, oceny rzadkich działań ubocznych, działania w poszczególnych grupach pacjentów obciążonych innymi chorobami, jak i innych szczegółowych problemów.

Dlatego do standardów badań skuteczności należą badania obserwacyjne, w których bada się skuteczność (ang. *effectiveness*) leczenia, na poziomie indywidualnym lub na poziomie populacyjnym (1). Skuteczność indywidualna dotyczy obserwacji poszczególnych pacjentów leczonych lub nie, zgodnie z obowiązującymi wskazaniami i decyzją lekarza prowadzącego, w kierunku wystąpienia określonych punktów końcowych. Najczęściej stosowanym w tej sytuacji schematem badawczym jest badanie kohortowe. Brak randomizacji w podziale na grupę leczoną i nieleżoną może prowadzić do porównywania grup, u których już na początku obserwacji ryzyko wystąpienia punktu końcowego ma rozkład stronniczy. Jednakże pomimo wielu możliwych

\* Praca przedstawiona na Konferencji Naukowej "Leczenie chorób zakaźnych", 18-20 września 2008, Bydgoszcz

błędów systematycznych i obecności czynników zakłócających w przypadku wielu chorób, tak zakaźnych jak i niezakaźnych, jest to metoda, dzięki której opracowano obecne schematy postępowania terapeutycznego lub profilaktyki i określono ich skuteczność.

W badaniach obserwacyjnych zwykle skuteczność terapii jest nieco niższa, na co wpływa głównie zaawansowany stan kliniczny pacjentów przy rozpoczęciu terapii („błąd leczenia ze wskazań”) (2-3). Rozwiązanie tego problemu wymaga niestandardowej analizy, uwzględniającej parametry kliniczno-immunologiczne, które mogą być jednocześnie czynnikami zakłócającymi i mediatorami działania terapii (3).

Z perspektywy zdrowia publicznego szczególną uwagę zwraca się na obciążenie populacji chorobą, a także redukcję zachorowalności, chorobowości i/lub umieralności, związaną z mniej lub bardziej formalnym wdrożeniem programu leczniczego lub profilaktycznego. Skuteczność populacyjna opisuje wpływ objęcia leczeniem na podstawie obowiązujących kryteriów odpowiedniej podgrupy osób na występowanie choroby lub jej skutków w populacji (1, 4).

Skuteczność populacyjna terapii obok skuteczności indywidualnej zależy od właściwego ukierunkowania interwencji, rzeczywistej możliwości objęcia grupy docelowej interwencją oraz od szeregu czynników osobistych warunkujących postrzeganie ryzyka zakażenia i choroby, czy szukanie pomocy medycznej. Biorąc pod uwagę całościową informację, wynikającą z badań skuteczności populacyjnej, jest ona kluczową miarą dla zdrowia publicznego, zwłaszcza monitorowania strategii polityki zdrowotnej.

Celem obecnej pracy jest przedstawienie metod badania skuteczności populacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności populacyjnej szczepień oraz programów leczenia przewlekłych chorób zakaźnych.

## SCHEMAT BADANIA W BADANIACH SKUTECZNOŚCI POPULACYJNEJ

W badaniach populacyjnych efekt jest mierzony na poziomie populacji, a badanym czynnikiem jest wdrożenie danego programu profilaktycznego lub leczniczego w danej populacji. Dlatego jednostką badania nie będą indywidualne osoby, ale populacje, w związku z czym mamy do czynienia z badaniem ekologicznym (5). W najprostszym układzie można porównywać populacje wyróżnione na podstawie podziału administracyjnego. Określa się wówczas wdrożenie badanej interwencji np. w danym województwie lub kraju, a następnie mierzy wskaźnik osiągnięcia celu interwencji, na przykład porównując poziom zaszczepienia i zapadalności na świnkę pomiędzy województwami.

Z uwagi na to, że wprowadzanie kolejnych możliwości terapeutycznych lub wdrażanie poszczególnych programów często ma miejsce w ściśle określonych przedziałach czasu kalendarzowego, ocena skuteczności populacyjnej często opiera się na porównaniu poszczególnych miar w kolejnych latach (6). W takim schemacie populacją badaną i kontrolną będzie w praktyce ta sama populacja, lecz w innym okresie czasu.

Ważnym aspektem zaplanowania takiego badania jest porównywalność badanych populacji pod względem czynników potencjalnie związanych z występowaniem choroby. W przypadku, gdy znane są takie różnice np. różna struktura wiekowa w przypadku chorób wieku dziecięcego, można oceniać skuteczność populacyjną w każdej z grup wiekowych oddzielnie, zastosować wskaźniki standaryzowane lub skorygować porównania wykorzystując metody analizy wieloczynnikowej.

Skuteczność interwencji będzie mierzona miarą względną porównującą wybrany wskaźnik, w populacji poddanej interwencji i w populacji niepoddanej interwencji lub pomiędzy populacjami o różnym stopniu wdrożenia tej interwencji. Wybrany wskaźnik będzie zależał od zakładanego celu programu, dostępnych danych oraz specyfiki choroby. W najprostszych przypadkach porównywana jest zapadalność na daną chorobę, jak np. w przypadku badania skuteczności programu szczepień. Wówczas stosowaną miarą będzie ryzyko względne (RR) czy jego dopełnienie (1-RR), jak ma to miejsce w definicji skuteczności szczepień. Można jednak porównywać inne wskaźniki jak np. umieralność z powodu raka szyjki macicy w przypadku monitorowania skuteczności szczepień przeciwko HPV, występowanie skutków choroby, np. liczby przeszczepów wątroby w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby. Stosując proste wskaźniki występowania zjawiska zakłada się jednak brak istotnej dynamiki występowania choroby i porównywalne ryzyko wyjściowe w populacji. W przypadku niektórych chorób, zwłaszcza chorób przewlekłych, z odroczoną chorobowością, może to nie być właściwe podejście, co opisano poniżej.

Źródłem danych dla badań skuteczności populacyjnej jest nadzór epidemiologiczny, włączając w to rutynową zgłaszalność, nadzór laboratoryjny z identyfikacją szczepów, badania przekrojowe, a czasami nawet długoterminowo prowadzone badania kohortowe lub inne w zależności od organizacji nadzoru epidemiologicznego w danym kraju. Z założenia muszą one jednak dotyczyć dobrze zdefiniowanej populacji (ogólnej lub reprezentatywnej dla ogólnej).

## OGRANICZENIA I BŁĘDY SYSTEMATYCZNE W BADANIACH POPULACYJNYCH

Omawiając metody badań populacyjnych należy od razu zastrzec, że nie dotyczą one ryzyka, czy rokowania dla indywidualnego pacjenta. Wykazanie efektu populacyjnego może wskazywać na istnienie efektów indywidualnych, ale nie stanowi na to żadnego dowodu, ani nie może być stosowane do określania siły efektu indywidualnego. W badaniach tego typu występuje bowiem zjawisko „błędu ekologicznego” (ang. *ecological fallacy*) (5).

Błąd ekologiczny jest wynikiem uśrednienia narażenia i pomiaru średniego jego efektu, np. w postaci częstości występowania choroby. Nie ma możliwości ustalenia, czy chorują akurat osoby narażone, czy też częstsze występowanie choroby na danych obszarach jest związane z zupełnie innym, niezależnym czynnikiem. Jedynie jeśli można uznać, że dana interwencja dociera w zasadzie do wszystkich osób w wybranej populacji (wyróżnionej na podstawie okresu czasu i/lub geograficznie), wówczas możemy wyciągać wnioski dotyczące jej indywidualnego wpływu. W badaniach skuteczności populacyjnej interwencji zazwyczaj dowiedziona jest już skuteczność indywidualna, lub też dana interwencja powinna z założenia docierać do większej części społeczeństwa (np. kampania medialna).

Jednak w takim badaniu wciąż należy rozważać obecność czynników zakłócających, czyli takich, które będą związane, np. wystąpią jednocześnie, z badaną interwencją i mają wpływ na występowanie choroby. Jednym z czynników zakłócających jest również funkcjonowanie nadzoru epidemiologicznego zwłaszcza w zakresie czułości (odsetka rejestrowanych przypadków) i dodatniej wartości predykcji (odsetka potwierdzonych przypadków), ale również kompletności i jakości danych. W przypadku występowania dużych różnic w tym zakresie w czasie lub w jednostkach administracyjnych badanie skuteczności populacyjnej może być niewiarygodne. Należy jednak zaznaczyć, że 100% czułość nadzoru nie jest niezbędna dla poprawności wyciąganych wniosków.

Na szczególną uwagę zasługuje problem porównywania populacji w czasie. Oprócz niezależnych czynników zakłócających, które mogą wpłynąć na wystąpienie choroby, niezwykle ważna jest dynamika występowania choroby na badanych terenie.

## SKUTECZNOŚĆ PROGRAMÓW SZCZEPIEŃ

W populacyjnych badaniach programów szczepień można wykorzystać dane dotyczące stanu zaszczepienia w porównaniu do zapadalności na chorobę, której zapo-

biega się poprzez ten program, na podstawie rutynowo gromadzonych danych (7). Wiele z częstych chorób, którym zapobiega się poprzez szczepienia, w sposób naturalny występuje cyklicznie. Zależy to od okresowego nagromadzenia osób wrażliwych w populacji ponad poziom warunkujący szybkie szerzenie się patogenu. W przypadku wdrażania szczepień i zwiększania się odsetka osób uodpornionych następuje wydłużenie cyklu. Stąd w badaniach skuteczności populacyjnej szczepień, często opierających się na szeregach czasowych, musi zostać uwzględniona nie tylko cykliczność występowania choroby, ale również fakt zmiany okresu cyklu. Można przed przystąpieniem do porównań usunąć składnik cykliczny szeregu czasowego metodą stosunkowo mało czułą na zmiany długości cyklu, np. metodą średniej ruchomej (8). Jednak skuteczność populacyjna, choć w mniejszym stopniu niż indywidualna, ulega zmniejszeniu w latach epidemicznych, kiedy to stopień uodpornienia populacji jest wyższy niż wynikałoby to ze stanu zaszczepienia, wobec tego różnica zachorowalności pomiędzy regionami o wysokim a regionami o niskim stopniu zaszczepienia, będąca miarą skuteczności populacyjnej, ulega zmniejszeniu.

Obserwowana skuteczność populacyjna w przypadku wielu chorób przekracza skuteczność indywidualną ze względu na występowanie odporności zbiorowiskowej (9-10). W badaniach nad występowaniem świnki w Polsce, zaobserwowano duży spadek zapadalności niezwiązany bezpośredni ze stanem zaszczepienia w grupach dzieci nieobjętych jeszcze rutynowym programem szczepień. W grupie tej znaczący odsetek dzieci został zaszczepiony w ramach szczepień zalecanych i wyraźny efekt odporności zbiorowiskowej można było zaobserwować przy stanie zaszczepienia 30 – 40% (11).

Programy szczepień zwykle rozpoczynają wdrażanie szczepień w pewnej grupie wiekowej, któremu towarzyszy lub nie, doszczepianie starszych roczników. Pomimo ogólnego spadku zachorowalności czasem dochodzi do sytuacji, w której zachorowania zaczynają częściej występować w starszym wieku, kiedy przebieg kliniczny jest cięższy. Do tego typu sytuacji dochodzi zwłaszcza w kontekście niskiego stopnia zaszczepienia, gdy utrzymuje się istotne krążenie patogenu w populacji.

## SKUTECZNOŚĆ POPULACYJNA PROGRAMÓW LECZENIA CHOROÓB PRZEWLEKŁYCH

Problemem w badaniach skuteczności populacyjnej przewlekłych chorób zakaźnych jest odroczone chorobowość związana z przewlekłymi zakażeniami. Wiąże się ona z wydłużonym okresem bezobjawowym

lub skapoobjawowym. W celu zbadania skuteczności populacyjnej wdrożenia programów leczniczych, nawet jeśli ich celem jest zmniejszenie zachorowalności i umieralności, nie można przyjąć zapadalności czy umieralności jako wskaźnika, ze względu na zbyt dużą zależność od dynamiki rozwoju epidemii.

Problem ten został szczegółowo zbadany w przypadku zakażeń wirusem HIV, ale wypracowane wówczas rozwiązania dotyczą również innych przewlekłych zakażeń, gdzie pojawiają się podobne problemy metodologiczne. Na zapadalność na AIDS nakładają się trzy procesy – dynamika epidemii zakażeń wirusem HIV, naturalna progresja choroby i efekt dostępności leczenia antyretrowirusowego. W początkowej fazie epidemii, nawet przy całkowitym braku dostępności leczenia HAART, zapadalność na AIDS jest niewielka w związku z długotrwałym okresem bezobjawowym zakażenia HIV. Szczytu zapadalności AIDS można się spodziewać dopiero po około 10 latach od wystąpienia ogniska HIV. Na przykład w Polsce udokumentowane ognisko HIV wśród osób stosujących środki odurzające we wstrzyknięciach miało najprawdopodobniej miejsce pod koniec lat 80. (12). Dlatego terapia HAART została wprowadzona właśnie w momencie, w którym mogłoby dojść do najwyższego wzrostu zachorowalności na AIDS. O ile wystąpienie tego ogniska mogło wpłynąć na wzrost zapadalności na AIDS po 1996 r., to wzrost ten został spowolniony przez dostępność terapii.

W krajach Europy Zachodniej i w USA problem HIV rozpoczął się w pierwszej połowie lat 80., dlatego też w momencie wprowadzania terapii HAART zapadalność na AIDS mogła osiągnąć już swój szczyt. Z uwagi jednak na brak możliwości bezpośredniego przesłедzenia liczby nowych zakażeń w czasie, a w związku z tym braku informacji na temat liczebności populacji narażonej na zachorowanie w danym okresie, zapadalność na AIDS, czy umieralność nie będą odpowiednimi wskaźnikami skuteczności populacyjnej leczenia antyretrowirusowego. W tej sytuacji zwykle proponuje się mierzyć różnice czasu przeżycia osób zakażonych w różnych okresach czasu kalendarzowego, zakładając, że wówczas kolejno pojawiały się poszczególne opcje terapeutyczne (2, 6). Ważne jest jednak, by porównywane grupy miały w chwili włączenia do badania podobne rokowanie kliniczne. W przypadku HIV stratyfikuje się grupę biorąc pod uwagę np. liczbę komórek CD4 / $\mu$ l przy rozpoznaniu HIV lub uwzględnia jedynie osoby, u których wystąpiły objawy AIDS (pierwszy epizod AIDS). Poniżej skoncentrowano się na grupie osób, u których rozpoznano AIDS. Porównując średni czas przeżycia w kolejnych okresach kalendarzowych pojawia się problem kwalifikacji chorych do poszczególnych okresów. W przypadku porównywania zapadalności każde zachorowanie kwalifikuje się według daty wystąpienia. W przypadku porównywania

czasu przeżycia, kwalifikując chorych do danego okresu kalendarzowego według daty rozpoznania, uzyskamy zaniżenie skuteczności populacyjnej, gdyż pewna grupa chorych przeżywa do kolejnego okresu kalendarzowego, bez wystąpienia punktu końcowego i może skorzystać z dostępnej wówczas opcji terapeutycznej. Z kolei zaliczając chorych do najpóźniejszego okresu kalendarzowego, do którego dożyli, wybieramy do grupy, dla której terapia jest dostępna wszystkich tych, którzy przeżyli dostatecznie długo. Nawet więc jeśli terapia jest zupełnie nieskuteczna, wykażemy jej efekt populacyjny, gdyż uwzględnimy w okresie kalendarzowym, kiedy stała się ona dostępna, dłużej żyjących, co oczywiście sprawi, że średni czas przeżycia w tym okresie się wydłuży (stronniczość selekcji dłużej żyjących). Z reguły więc dzieli się czas obserwacji danego chorego na czas przed i czas po umownej granicy dostępności danej opcji terapeutycznej, stosując odpowiednie techniki statystyczne, uwzględniające opóźnione wejście chorych do obserwacji w grupie odpowiadającej późniejszym okresom kalendarzowym (4).

## PODSUMOWANIE

Pomiar skuteczności populacyjnej jest kluczowym narzędziem oceny wdrażanych programów kontroli i zwalczania chorób. Skuteczność populacyjna jest pochodną skuteczności indywidualnej, charakterystyki pacjentów poddawanych interwencji, właściwego rozpoznawania choroby oraz dostępności i osiągalności leczenia. Pomiar skuteczności populacyjnej na poziomie całej populacji lub w grupach, które uzna się za istotne, daje podstawy do kontynuacji programu w obecnej formie lub może wskazać kierunki koniecznej modyfikacji, która pozwoli na maksymalizację jego efektu w skali populacji. Skuteczność populacyjna przekłada się następnie na relację koszty – efekty poszczególnych programów leczenia/ interwencji. Badania te są szczególnie istotne w przypadku oceny kosztów zapobiegania chorobom, którym można zapobiegać poprzez szczepienia ze względu na złożone interakcje pomiędzy dynamiką występowania choroby, czynnikami warunkującymi odporność zbiorowiskową, wiekiem zakażenia się i związanym z tym przebiegiem klinicznym oraz ewolucją patogenów wywołujących zachorowania.

## PIŚMIENNICTWO

1. Munoz A, Gange SJ, Jakobson LP. Distinguishing efficacy, individual effectiveness and population effectiveness of therapies. *AIDS* 2000;14:754-756.
2. Philip AN, Grabar S, Tassie JM, Costagliola D, Lundgren JD, Egger M, for the EuroSIDA, the French

- Hospital Database on HIV and Swiss HIV Cohort Study Groups. Use of observational databases to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection: comparison of cohort studies with randomized trials. *AIDS* 1999; 13:2075 – 2082.
3. Cole SR, Hernen, Robins JM, Anastos K, Chmiel J, Detels R, Ervin C, Feldman J, Greenblatt R, Kigsley L, Lai S, Young M, Cohen M, Munoz A. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2003;158:687-694.
  4. Sabin CA. Assessing the impact of highly active antiretroviral therapy on AIDS and death. *AIDS* 1999;13:2165-2166.
  5. Morgenstern H. Ecologic studies w Rothman KJ, Greenland S red. *Modern Epidemiology* 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott William&Wilkin, Filadelfia 2008: 512-531.
  6. Tarwater PM, Mellors J, Gore ME, Margolick JB, Phair J, Detels R, Munoz A. Methods to assess population effectiveness of therapies in human immunodeficiency virus incident and prevalent cohorts. *Am J Epidemiol* 2001; 154:675-681.
  7. Schuchat A, Bell BP. Monitoring the impact of vaccines postlicensure: new challenges and new opportunities. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:437-56.
  8. Burr T, Graves T, Klamann R, Michalak S, Picard R, Hengartner N. Accounting for seasonal patterns in syndromic surveillance data for outbreak detection. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006 Dec 4;6:40.
  9. Zieliński A, Stefanoff P. Odporność zbiorowiskowa i efektywność szczepień ochronnych. *Przeegl Epidemiol* 2004;58 Suppl 1:10-6.
  10. Zieliński A. Pojęcie odporności zbiorowiskowej do oceny efektywności szczepień ochronnych. *Przeegl Epidemiol* 1999;53(3-4):245-55.
  11. Stefanoff P, Rosinska M, Rogalska J, Czarkowski MP, Zieliński A. Effect of immunization on mumps incidence 5 years after implementation of mumps vaccine into the childhood immunization schedule in Poland. *Expert Review of Vaccines* (w druku)
  12. Rosińska M. Ocena skuteczności populacyjnej programu leczenia antyretrowirusowego wśród dorosłych na tle sytuacji epidemiologicznej HIV w Polsce. Praca na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Zieliński. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2007.

Otrzymano: 9.10.2008 r.

Zakwalifikowano do druku: 18.12.2008 r.

#### **Adres do korespondencji:**

Magdalena Rosińska

Zakład Epidemiologii

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy

Zakład Higieny

Chocimska 24, 00-791 Warszawa

e-mail: mrosinska@pzh.gov.pl