

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Kauzální inference



Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Tomáš Fürst, Ph.D.**

Vypracoval(a): **Jakub Litschmann**

Studijní program: B0541A170017 Aplikovaná matematika

Studijní obor Aplikovaná matematika - specializace Data Science

Forma studia: prezenční

Rok odevzdání: 2024

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Autor: Jakub Litschmann

Název práce: Kauzální inference

Typ práce: Bakalářská práce

Pracoviště: Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Fürst, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2024

Abstrakt: Tato práce se zabývá kauzalitou a tím, jak ji podchytit v datech. Dále se zabývá randomizovanými kontrolovanými studiemi, které jsou považovány za optimální přístup k vyšetřování kauzálního efektu v datech z oblasti zdravotnictví. Zaměřuje se rovněž na strategie pro práci s observačními daty, v nichž se snažíme odvodit kauzální vztahy. V praktické části práce jsou pak tyto metody aplikovány na reálná data týkající se pacientů s Covidem-19 za účelem odhalení vlivu podávání vigantolu a ivermektinu na prognózu těchto pacientů.

Klíčová slova: kauzalita, randomizovaná kontrolovaná studie, párování dat

Počet stran: 41

Počet příloh: 1

Jazyk: český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author: Jakub Litschmann

Title: Causal inference

Type of thesis: Bachelor's

Department: Department of Mathematical Analysis and Application of Mathematics

Supervisor: RNDr. Tomáš Fürst, Ph.D.

The year of presentation: 2024

Abstract: This bachelor's thesis is concerned with causality and how to capture it in data. It also discusses randomized controlled trials, which are considered to be the optimal approach to investigate causal effect in healthcare data. It also focuses on strategies for working with observational data in which we seek to infer causal relationships. In the practical part of the bachelor's thesis, these methods are then applied to real-world data involving Covid-19 patients to uncover the effect of vigantol and ivermectin administration on the prognosis of these patients.

Key words: causality, randomised controlled study, data matching

Number of pages: 41

Number of appendices: 1

Language: Czech

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracoval samostatně pod vedením pana RNDr. Tomáše Fürsta, Ph.D. a všechny použité zdroje jsem uvedl v seznamu literatury.

V Olomouci dne

.....
podpis

Obsah

1 Úvod	7
2 Kauzalita vs korelace	8
2.1 Ukázky zdánlivé korelace	9
3 Randomizované kontrolované studie	12
3.1 Historie RCT	13
3.2 Randomizované kontrolované studie - současnost	17
4 Párování	18
4.1 Identifikace klíčových proměnných	18
4.2 Volba míry podobnosti subjektů	19
4.3 Samotné párování	19
4.4 Hodnocení kvality párování	22
5 Vliv podání vigantolu na prognózu pacientů s Covidem-19	23
5.1 Párování s využitím všech dostupných confounderů	24
5.2 Párování s využitím pěti klíčových confounderů	29
5.3 Srovnání s výsledky analýzy nespárovaných dat	32
5.4 Diskuze o podávaných dávkách vitamínu D	33
6 Vliv podání ivermektinu na prognózu pacientů s Covidem-19	36
6.1 Párování dat	36
6.2 Vyhodnocení	38
7 Závěr	39
Literatura	40

Poděkování

Rád bych poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce RNDr. Tomáši Fürstovi, Ph.D. za odborné vedení, jeho čas a rady, které mi pomohly sepsat tuto práci. Také bych chtěl za podporu poděkovat své rodině a přátelům.

Kapitola 1

Úvod

Když se řekne kauzalita, asi každému se vybaví poučka, která říká, že korelace neimplikuje kauzalitu. V této práci se pokusíme přiblížit, co to vlastně kauzalita je a jak ji můžeme definovat. Dále si uvedeme informace o metodách použitých v randomizovaných kontrolovaných studiích, které se v oblasti zdravotnictví prokázaly jako nejlepší pro zkoumání kauzálního efektu. Také si přiblížíme metody umožňující nám se vypořádat se situací, kdy máme k dispozici pouze observační data, ale chtěli bychom z nich určit kauzální efekt. V praktické části práce si poté ukážeme, jak lze tyto metody aplikovat na reálná data o pacientech s Covidem-19 a odhadnout z nich, jakou roli mělo podávání vigantolu a ivermektinu na prognózu pacientů. Obecně půjde o analýzu, ve které budeme moct všechny proměnné rozdělit do těchto tří skupin:

- Sledovaný výstup (outcome): Označuje samotný výsledek našeho zkoumání. Zaměříme se přitom na výstupy ve tvaru binární proměnné (např. uzdravení/smrt pacienta, výskyt/nevýskyt komplikací).
- Intervence: Identifikuje, zda jsme u daného pozorování provedli intervenci, či nikoliv. Má tvar binární proměnné (např. podali/nepodali jsme pacientovi daný lék).
- Ostatní proměnné (confounders): Všechny ostatní sledované proměnné, které ovlivňují sledovaný výstup (např. věk pacienta, výskyt komorbidit).

Cílem analýzy bude zjistit možný kauzální vztah mezi intervencí a sledovaným výstupem.

Kapitola 2

Kauzalita vs korelace

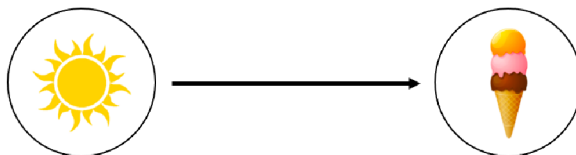
Ve statistice je kauzalita často zkoumána prostřednictvím tzv. korelačních studií. Pojem kauzalita pochází z latinského slova *causa*, což v překladu znamená příčina. Pokud slovo kauzalita zadáme do Wikipedie, hned na prvním řádku se nám zobrazí: „Kauzalita znamená příčinnost, kauzální vztah mezi příčinou a jejím následkem“. Z toho již můžeme pochopit, že kauzální vztah bude platit, pokud jedna veličina ovlivňuje veličinu další. Pojďme se podívat, jak se kauzalita definuje v matematice.

Definice 1 *Mějme náhodné veličiny X a Y . Náhodná veličina X kauzálně ovlivňuje náhodnou veličinu Y , pokud*

$$\exists x_0, x_1 \in X : P(Y \mid do(X = x_0)) \neq P(Y \mid do(X = x_1)).$$

V definici se nám objevil operátor „do“, který nám v tomto případě označuje intervenci, kterou provedeme u náhodné veličiny X . Je důležité si uvědomit rozdíl mezi $P(Y \mid do(X = x_0))$ a $P(Y \mid X = x_0)$. Operátorem „do“ totiž označujeme, že jsme naším zásahem hodnotu náhodné veličiny X zvolili jako x_0 , ale u druhého případu je hodnota veličiny X nabyta náhodně.

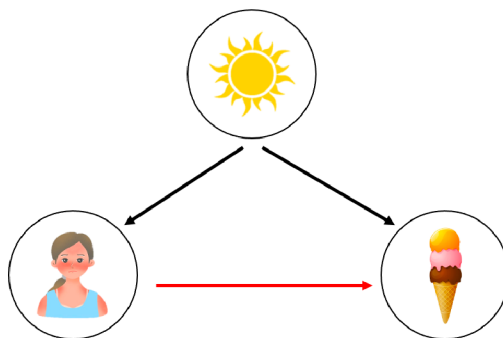
Korelační analýza oproti tomu zkoumá obecně vztah dvou (nebo více) proměnných. Korelace (korelační koeficient) měří to, jak silně jsou zkoumané proměnné provázány, tj. jak silně se „mění společně“. Vykazují-li dvě proměnné vysokou korelaci, znamená to, že pokud jedna proměnná roste, druhá rovněž roste (pozitivní korelace), nebo klesá (negativní korelace). To však nemusí znamenat, že jedna proměnná je příčinou změny proměnné druhé. Pojďme si vysvětlit, jaký je rozdíl mezi korelací a kauzalitou na jednoduchém příkladě. Počet hodin slunečního svitu a počet prodaných zmrzlin (během dne) jsou náhodné veličiny. Je zřejmé, že čím déle svítí slunce, tím víc zmrzlin se prodá. Mezi slunečním svitem a počtem prodaných zmrzlin tedy existuje kauzální vztah. Toto demonstruje obrázek 2.1.



Obrázek 2.1: Grafické znázornění kauzality

Nyní se zaměříme na vztah mezi počtem lidí se spálenou pokožkou a počtem prodaných zmrzlin. Pokud bychom zkoumali tento vztah pomocí korelační analýzy, zřejmě bychom došli k závěru, že korelace mezi těmito veličinami je vysoká. Tato korelace by se však nedala z logiky věci vysvětlit přímou příčinnou souvislostí. Došli bychom k závěru, že čím déle bude svítit slunce, tím bude vyšší počet lidí se spálenou pokožkou a zároveň i počet prodaných zmrzlin (viz obrázek 2.2 - černé šipky naznačují kauzalitu (tedy i korelaci) a červená šipka pouze korelaci).

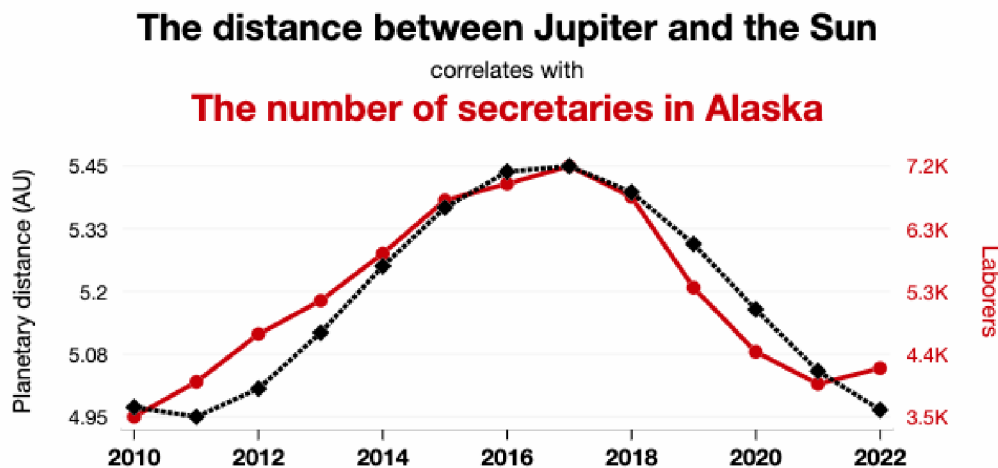
Tento příklad je ukázkou toho, kdy korelace mezi dvěma proměnnými není způsobena příčinným vztahem mezi těmito proměnnými, jinými slovy není kauzální. Je-li korelace způsobena nějakým třetím faktorem, který ovlivňuje obě proměnné, nebo je zcela náhodná (nedokážeme ji vysvětlit na základě známých skutečností), mluvíme o tzv. zdánlivé (falešné, nepravé) korelaci. Proměnné, které mohou být příčinou toho, že mezi dvěma proměnnými se objeví korelace, která není založena na příčinné souvislosti, označujeme jako confoundery.



Obrázek 2.2: Grafické znázornění zdánlivé korelace

2.1. Ukázky zdánlivé korelace

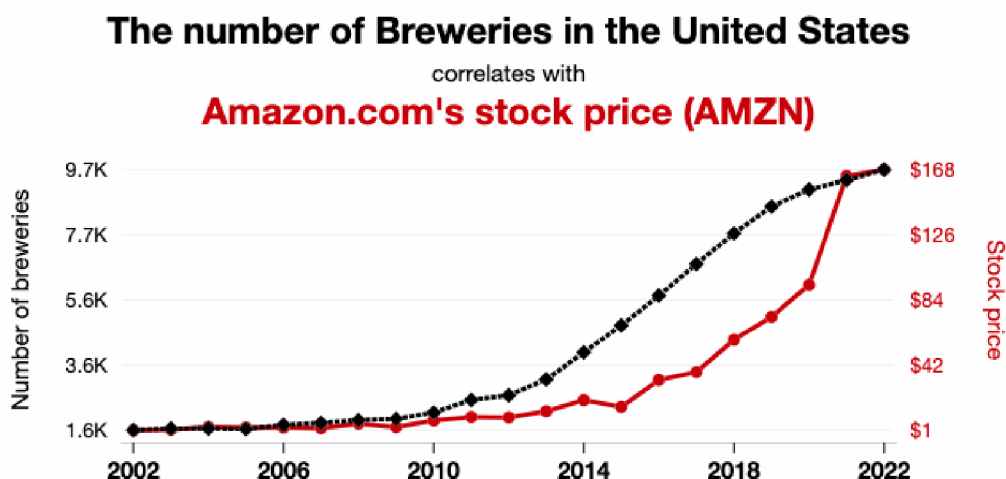
Zajímavé příklady zdánlivé korelace lze najít například na webové stránce [1]. Uvedme si dva z nich. Existuje velmi silná korelace ($r = 0,950$) mezi vzdáleností mezi Jupiterem a Sluncem a počtem sekretářek na Aljašce. Toto demonstruje obrázek 2.3.



Obrázek 2.3: Korelace mezi vzdáleností Jupiteru a Slunce a počtem sekretářek na Aljašce [1]

Znamená to, že, pokud se Jupiter vzdálí Slunci, tak na Aljašce zaměstnají více sekretářek? Ne tak docela, v tomto případě se pravděpodobně jedná o zcela náhodnou korelaci, tj. pravděpodobně nenajdeme veličinu, která by ovlivňovala vzdálenost Jupiteru od Slunce a zároveň počet sekretářek na Aljašce.

Druhým příkladem je silná korelace ($r = 0,898$) mezi počet pivovarů v USA a cenou akcií Amazonu, kterou lze pozorovat na obrázku 2.4.



Obrázek 2.4: Korelace mezi počtem pivovarů v USA a cenami akcií Amazonu [1]

Ani v tomto případě nemůžeme mluvit o kauzalitě. Na rozdíl od předcházejí-

cího příkladu zde můžeme najít confounder, který ovlivňuje počet pivovarů i cenu akcií Amazonu. Může jim být například hrubý domácí produkt (HDP) USA jakožto míra stavu ekonomiky USA. Lze očekávat, že s rostoucím HDP poroste jak počet pivovarů, tak i cena akcií Amazonu.

Ve výše uvedených příkladech jsme rozdíl mezi kauzalitou a korelací určovali intuitivně. Jak ale máme poznat, zda mezi veličinami je pouze korelace, nebo mezi nimi existuje kauzální vztah? Cestou k odhalení kauzálních vztahů je eliminace vlivu confounderů, což řeší například použití randomizované kontrolované studie.

Kapitola 3

Randomizované kontrolované studie

Randomizované kontrolované studie (RCT, z angl. Randomized Controlled Study) jsou nejlepší metodou pro posouzení kauzálního efektu intervence na zdravotní stav pacienta/výsledek léčby. Můžeme u nich totiž nejlépe eliminovat vliv jiných pozorovatelných faktorů, které mohou ovlivnit léčbu, ale také se v nich daří eliminovat faktory, které nemůžeme sledovat. Vlivem randomizace se eliminuje i výběrové zkreslení (anglicky selection bias), což je pro nás žádoucí.

RCT musí splňovat následující podmínky:

1. Randomizace
2. Kontrolní skupina
3. Zaslepení studie

Nyní si tyto aspekty studie popíšeme detailněji.

Randomizace

Randomizaci chápeme ve smyslu náhodného rozdělení jedné populace do dvou (nebo více) disjunktních populací, čímž zabráníme zkreslení efektu intervence vlivem rizikových faktorů (confounderů), které nám mohou ovlivnit výsledky léčby. Čím větší máme vzorek osob, tím větší máme pravděpodobnost, že si bude skupina léčených podobná se skupinou kontrolních pacientů.

Samotný proces randomizace je vcelku jednoduchý. Můžeme při něm použít různé metody. Například můžeme využít hodů mincí nebo také generování náhodných čísel. Pokud máme jeden, nebo více faktorů, u kterých si myslíme, že by mohly výsledky ovlivnit, můžeme použít stratifikované výběry. Pro jeden faktor to znamená, že si nejprve rozdělíme pacienty na ty, u kterých tento faktor pozorujeme a ty, u kterých tento faktor nepozorujeme a poté provádíme randomizaci

tak, ať jsou tito pacienti ve skupinách léčených a kontrolních stejně zastoupeni. Například při léčbě Covidu-19 může být rizikový faktor kouření. Nejdříve si tedy rozdělíme pacienty do skupin kuřáků a nekuřáku a z nich poté polovinu kuřáků dáme do skupiny léčených pacientů a druhou polovinu do kontrolní skupiny. Obdobný postup opakujeme u nekuřáků. U více faktorů postupujeme obdobně, pouze s tím, že strata musí být stanovena pro kombinace všech faktorů.

Kontrolní skupina

Je známo, že i použití neúčinné léčby (intervence) může mít pozitivní vliv na pacientův stav. To se vysvětluje tzv. autosugescí (vírou v pacienta v pozitivní efekt léčby), kdy se pacient příliš upíná na pozitivní změny při své léčbě a potlačuje změny negativní. Na stav pacienta má podstatný vliv samotný pocit pacienta, že je efektivně léčen. Toto bývá označováno jako placebo efekt. K potlačení tohoto efektu se v RCT využívá kontrolních skupin, do nichž jsou zařazeni pacienti, kteří jsou léčeni standardním způsobem (pro srovnání se skupinou pacientů, kteří jsou léčeni experimentálně), nebo dostávají placebo (neúčinnou látku, která je pouhým okem nerozlišitelná od testovaného léku).

Zaslepení studií

Jako další metodu určenou ke snížení vlivu zkreslení používáme zaslepení, tj. utajení toho, zda je pacient zařazen do léčené, nebo kontrolní skupiny. Je nežádoucí, aby nám studii ovlivňovaly subjektivní názory pacientů, lékařů, nebo také osob vyhodnocujících data. Ve studii můžeme využít jednoduché, dvojité, nebo trojitě zaslepení.

Jednoduše zaslepená studie je taková, kdy pouze pacient neví, jestli je zařazen do léčené, nebo kontrolní skupiny. U dvojité zaslepené studie to neví pacient ani lékař. Nejvyšší míra zaslepenosti je u trojitě zaslepené studie, kdy informaci o zařazení pacienta do léčené, nebo kontrolní skupiny nezná pacient, lékař, ani osoba vyhodnocující data. K odslepení studií dochází až po vyhodnocení výsledků.

3.1. Historie RCT

Samotné randomizované kontrolované studie měly svůj vývoj a postupy, které jsou dnes již jejich neodmyslitelnou součástí, se do nich zařazovaly postupně. Nyní se podíváme na historické milníky tohoto vývoje.

Danielův půst

Prvního předchůdce randomizované kontrolované studie můžeme datovat již asi do roku 600 před Kristem. Tato studie byla popsána v Knize Daniel [2]. Daniel z dvora krále Nebuchadnezzara nechtěl jíst jídlo z královského dvora, protože

nebylo košer, proto požádal, aby mohl jíst pouze zeleninu a pít pouze vodu. Velitel mu to nejprve nechtěl povolit, ale později svolil a uskutečnil test (studii). Daniela a jeho tři kamarády nechal deset dní na dietě, kdy jedli pouze zeleninu a pili pouze vodu a ostatní mladí muži jedli jídlo z královského dvora. Po deseti dnech velitel porovnal tyto dvě skupiny a došel k závěru, že Daniel a jeho tři kamarádi vypadají v lepší kondici než ostatní muži a tímto studii uzavřel.

Tato dieta je využívána i v dnešní době a její účinností se zabývali například výzkumníci ve článku [3]. Do popisované studie se po dobu 21 dnů zapojilo 43 účastníků (13 mužů a 30 žen). Na konci studie byl u těch, kteří drželi dietu zaznamenán nižší počet bílých krvinek, nižší hladina močoviny v krvi a nižší hladina bílkovin. Studie se však dle mého názoru účastnil příliš nízký počet osob a zastoupení pohlaví (může být confounderem) bylo nerovnoměrné, tudíž její výsledky lze těžko zobecňovat na celou populaci.

James Lind a léčba kurdějí

První dokonalejší studii provedl skot James Lind v roce 1747 na lodi Salisbury [4]. V těchto dobách trápily námořníky kurděje. Lind vybral 12 námořníků, které rozdělil do šesti dvojic, na nichž po dobu 14 dnů zkoušel různé typy léčby. Těmi byly:

1. užívání 1,1 litru jablečného moštu denně
2. užívání 25 mililitrů vodou zředěné kyseliny sírové denně
3. užívání 18 mililitrů octa třikrát denně před jídlem
4. vypití půl pinty (cca 0,9 litrů) mořské vody denně
5. konzumace dvou pomerančů a jednoho citrónu (pouze po dobu šesti dní, potom došly zásoby)
6. konzumace pasty z česneku, hořčičného semínka, sušené ředkvičky a myr-hové pryskyřice denně

Nejlepší efekt měla „léčba“ dvěma pomeranči a jedním citrónem, kdy po šesti dnech byl jeden námořník znovu připraven do služby a druhému se velmi výrazně zlepšil jeho zdravotní stav. U ostatních se zdravotní stav výrazně nezměnil. I v tomto případě je zjevným nedostatkem studie nízký počet účastníků. Přesto se zdálo, že studie naznačuje pozitivní přínos konzumace citrusů na léčbu kurdějí. Lind však ve svých knihách jednoznačně citrusy jako lék na kurděje nevedl, navíc citrusy v té době byly drahým a nedostatkovým zbožím. K využití poznatků z této studie došlo až na přelomu 18. a 19. století. Až ve 20. století byl dán pozitivní efekt užívání citrusů do souvislostí, jelikož byl objeven význam vitamínů pro lidský organismus.

Mesmerismus a první zaslepená studie

Techniky mesmerismu dostaly jméno podle německého lékaře F. A. Mesmera (1734 - 1815). Mesmer věřil v to, že existuje nějaká magnetická tekutina, kterou je tvořen celý vesmír a choroby vznikají tím, že je v postiženém místě zabráněno jejímu volnému průběhu. Jeho léčba probíhala tak, že na postižená místa přikládal magnety a nebo postižená místa ponořil do „magnetické“ vody. Později tvrdil, že místo magnetů může používat svoje ruce, takže tuto léčbu prováděl svými rukama. Pacienty byly především ženy a Mesmer tvrdil, že překážky k volnému průběhu magnetické tekutiny leží zejména v jejich podbříšku, stehnech a někdy i ve vaječnicích.

Jeho praktiky se však se zvyšující popularitou přestaly líbit pařížským lékařům a ti přesvědčili krále, ať svolá komisi a jeho praktiky prošetří. Předsedou komise byl Benjamin Franklin, první velvyslanec USA ve Francii. Komise přišla se dvěma variantami experimentu. Rozhodli, že část subjektů bude magnetizována, ale nebude to vědět a druhá část subjektů nebude magnetizována, ale bude si myslet, že je. Přišli tedy se zaslepením studie, což bylo na tu dobu velmi inovativní řešení.

Závěrem komise bylo, že vliv zázračné tekutiny, ve kterou Mesmer věřil nebyl prokázán a jeho metody fungují pouze tehdy, když o nich pacient ví (věří v to, že probíhají) [5].

Léčba revma a první použití placebo

Jak již bylo zmíněno, placebo je velmi důležitý prvek v randomizovaných kontrolovaných studiích. Poprvé bylo použito Austinem Flintem v roce 1863, což je uvedeno v jeho článku o léčbě revma [6]. Flint podával placebo ve formě silně zředěné tinktury z hořkoně obecné 13 pacientům s revma a jejich výsledky poté porovnával s výsledky studie, kterou provedl již dříve, ve které používal v té době standardní léčbu revma.

Z 13 pacientů „léčených“ tinkturou byl u 12 stejný průběh nemoci jako u těch z předešlé studie, pochyby měl pouze u jednoho pacienta, u kterého se v průběhu studie objevila perikarditida, endokarditida a zápal plic. Těmito výsledky tak získal důkazy ve prospěch své hypotézy, že tehdejší léčba revma nebyla účinná.

První moderní randomizovaná kontrolovaná studie

S první studií, která naplno používala prvky randomizované kontrolované studie, přišel A. B. Hill v roce 1948. Studie zkoumala účinky streptomycinu na léčbu tuberkulózy, která ve 20. století zabila přes 100 milionů lidí na celém světě. Streptomycinem se začalo léčit již ve 30. letech 20. století ve Francii, ale do Británie a dalších zemí byl tento lék zaveden až po druhé světové válce.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, jedna dostávala streptomycin a měla nařízený klid na lůžku a druhá měla nařízený pouze klid na lůžku. Zdravotníci

však bojovali s tím, že v té době byl v Británii nedostatek streptomycinu, tudíž museli určit pravidla, jaké pacienty do studie zařadit, aby měli co nejmenší skupinu, ale zároveň co nejrepresentativnější vzorek pacientů. Vybírali pacienty z různých nemocnic tak, aby žádní dva pacienti ze stejného zařízení neměli stejný typ tuberkulózy. Takto vybrali 109 pacientů ze 7 nemocnic ve Velké Británii. Dva pacienti ale ve fázi výběru zemřeli, tudíž do výsledné analýzy bylo zařazeno pouze 107 pacientů. Z nich bylo 55 (51 %) léčeno streptomycinem a 52 (49 %) bylo v kontrolní skupině.

Při výběru, jaké pacienty zařadit do jaké skupiny nechtěli nechat rozhodovat lékaře v daných nemocnicích, proto pro rozdělení do skupin využili metody pseudonáhodných čísel a do nemocnic poté poslali zapečetěné obálky rozdělené podle pohlaví a každému pacientovi dali jednu z těchto očíslovaných obálek, ve které byl napsáno, do jaké skupiny patří.

Při vyhodnocování výsledků bylo využito také určitého zaslepení. Při analýze nebyly vyhodnocovány pouze měřitelné charakteristiky pacientů, ale také jejich rentgenové snímky. Aby se předešlo zaujatosti lékařů ať už u jedné, nebo druhé skupiny, tak lékaři vyhodnocující snímky nevěděli, zda se dívají na snímek pacienta z léčené, nebo kontrolní skupiny.

Na konci 6 měsíčního sledování se z 50 léčených pacientů 33 (60 %) zlepšilo, 13 (24 %) zhoršilo a 4 (7 %) zemřeli. Z 52 kontrolních pacientů se 24 (46 %) zlepšilo, 12 (23 %) zhoršilo a 14 (27 %) zemřelo. U ostatních zůstal stav nezměněn. [8]

Nepopulární studie s velkým společenským dosahem

I v dnešní době se diskutuje o vlivu toho, kdo je zadavatelem studie, na její realizaci. Jednou z prvních ukázek kontroverzní nepopulární studie s velkým společenským dopadem je studie o vlivu kouření na vznik rakoviny plic. Kouření bylo na začátku 50. let 20. století velmi populární, ve Spojeném království kouřilo dle [9] 80 % mužů a 40 % žen. Na vzestupu byly i nemoci jako rakovina úst, plic a cévní choroby. V té době nikdo tyto nemoci do souvislosti s kouřením nedával. Možnou souvislost se rozhodli prozkoumat R. Doll a A. B. Hill, kteří mezi lety 1948 - 1950 provedli studii, kdy v anglických nemocnicích oslovili 1 465 pacientů pod 75 let s podezřením na rakovinu plic a do kontrolní skupiny zařadili 1 465 pacientů ze stejné věkové skupiny, kteří byli v nemocnici s jiným onemocněním. Pojítkem mezi pacienty s podezřením na rakovinu plic bylo, že skoro všichni byli kuřáci. Doll a Hill proto došli k závěru, že kouření je velmi významný faktor vzniku rakoviny plic. Ve svém článku uvedli: „Riziko vzniku nemoci proporcčně roste s množstvím vykouřených cigaret. Může být 50 krát větší mezi těmi, kteří vykouří 25 nebo více cigaret za den než mezi těmi, kteří nekouří.“ [10]

I když tato čísla vypadala hrozivě a samotný R. Doll kvůli nim přestal s kouřením, jejich výzkum a i podobné studie ve Spojených státech byly ignorovány. Jejich výsledky byly „shazovány“ i lékaři, kteří nedokázali uvěřit tomu, že pouze samotné kouření může za nárůst počtu případů rakoviny plic. Tyto výroky tedy

nahrávaly tabákovému průmyslu, který měl podporu lékařů, což je v dnešní době skoro nepředstavitelné. Tabákové společnosti v roce 1954 vydaly tzv. Frank statement (v překladu Upřímné prohlášení), v němž tvrdí, že maximálně dbají na to, ať není kouření zdraví škodlivé a zpochybňují výsledky studií, které spojují kouření a rakovinu plic. [11]

R. Doll a A. B. Hill však přišli s taktikou, jak dostat lékaře na svou stranu. V říjnu 1951 odeslali dotazníky, ve kterých se 59 600 lékařů ptali, zda kouří a na další otázky s tím spojené. Návratnost dotazníku byla poměrně vysoká, odpovědělo 40 500 (68 %) lékařů. Tímto začal výzkum spojitosti rakoviny plic a kouření přímo na lékařích. V roce 1956 bylo od počátku výzkumu mezi kuřáky zaznamenáno 200 úmrtí na rakovinu plic, zatímco u nekuřáků byl počet úmrtí na rakovinu plic zanedbatelný. Tyto výsledky lékaři začali brát v úvahu a začali se přidávat na stranu Dolla a Hilla. [12]

3.2. Randomizované kontrolované studie - současnost

V současné době jsou randomizované kontrolované studie nedílnou součástí medicíny založené na důkazech, tzv. EBM (z angl. evidence based medicine). Její definice dle [13] zní tak, že medicína založená na důkazech „je systematický přístup k léčbě, propojující nejlepší dostupné vědecké důkazy s klinickou zkušeností lékaře a s preferencemi a potřebami ošetřovaného pacienta“. Volným překladem to tedy znamená, že lékařovo "know-how" je spojováno s výsledky vědeckých výzkumů, například právě s výsledky randomizovaných kontrolovaných studií. Jak ale upozorňuje [14], občas se EBM zaměňuje s pouhým použitím vědeckých studií v praxi. U EBM je však důležité i to, že se musí brát v potaz samotný pacient a léčba se musí individualizovat na základě jeho potřeb.

Zdravotníci však většinou informace nečerpají přímo ze studií, ale využívají tzv. metaanalýzy, které shrnují poznatky ze studií o daném tématu. Tyto metaanalýzy publikuje například známa Cochrane library, která je sice placená, ale některé státy platí lékařům přístup přímo z prostředků ministerstva zdravotnictví, popřípadě jej svému personálu hradí jednotlivá zdravotnická zařízení [14]. V současnosti tato knihovna [15] čítá přes 7,5 tisíce příspěvků.

V praxi však můžeme narazit na situaci, kdy máme data, ale jejich sběr neodpovídá randomizované kontrolované studii. Přesto z nich můžeme při identifikaci kauzálních vztahů získat relevantní výsledky. Jaký postup v této situaci zvolit, si představíme v kapitole věnované párování dat. V další části této práce si následně tyto metody představíme na konkrétních datech.

Kapitola 4

Párování

Při posuzování kauzálního vztahu mezi dvěma proměnnými by pro nás bylo nejlepší, kdybychom si vytvořili dvě rozdílné situace. V jedné bychom na celé sledované populaci provedli intervenci a sledovali bychom, jaký bude mít vliv na náš sledovaný výstup. V druhé situaci bychom intervenci neprovedli a opět bychom zkoumali, jaký to bude mít vliv na náš sledovaný výstup. Tyto dva výsledky bychom poté porovnali a zjistili, zda existuje kauzální vztah mezi intervencí a naším sledovaným výstupem.

Tuto metodu však v praxi nelze využít, ale budeme se snažit, abychom se k ní co nejvíce přiblížili. Z našich získaných dat použijeme ve vlastní analýze pouze část, ve které bude z hlediska klíčových proměnných skupina, která prošla intervencí, co nejvíce podobná kontrolní skupině. Tento krok nazýváme párování.

Jak se párování provádí?

1. Identifikace klíčových proměnných
2. Volba míry podobnosti subjektů
3. Samotné párování
4. Hodnocení kvality párování

Tyto části si nyní představíme.

4.1. Identifikace klíčových proměnných

Nejdůležitější je si určit, jaké proměnné zařadit do skupiny confounderů/klíčových proměnných. Do ní můžeme zařadit všechny proměnné a tím po párování maximalizujeme (s ohledem na proměnné v našich datech) podobnost subjektů ze skupiny, která prošla intervencí, s kontrolní skupinou. Na druhou stranu můžeme využít odbornou znalost a do skupiny confounderů zařadit pouze proměnné,

u kterých víme, že nejvíce ovlivňují náš sledovaný výstup. Tímto postupem můžeme získat soubor s větším rozsahem spárovaných subjektů, jelikož nám bude stačit, když si skupina, která prošla intervencí, a kontrolní skupina budou podobny v menším počtu proměnných.

4.2. Volba míry podobnosti subjektů

Jak jsme již dříve zmínili, cílem párování je najít pro každé z n pozorování ze skupiny, která prošla intervencí, co nejvíc podobné pozorování z kontrolní skupiny. Nejprve však musíme definovat, co znamená, že jedno pozorování je podobné jinému.

Mějme p parametrů charakterizujících jednotlivá pozorování. Ty normalizujeme tak, aby měly aritmetický průměr 0 a rozptyl 1. Pro pozorování \mathbf{x} napíšeme hodnoty parametrů do vektoru $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_p]$. Pro pozorování \mathbf{y} napíšeme hodnoty parametrů do vektoru $\mathbf{y} = [y_1, y_2, \dots, y_p]$. Pro výpočet podobnosti pozorování \mathbf{x} a \mathbf{y} se nejčastěji využívá euklidovská vzdálenost:

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^p (x_i - y_i)^2}, \quad (4.1)$$

nebo také (pro případ, kdy $p \geq 2$) je možno využít Mahalanobisovu vzdálenost:

$$d(x, y) = \sqrt{(x - y)^T \Sigma^{-1} (x - y)} \quad (4.2)$$

kde Σ představuje korelační matici našich dat.

4.3. Samotné párování

Když už víme, jak vypočítat vzdálenost jednotlivých pozorování, můžeme přistoupit k samotnému párování. Představíme si metody, jak lze dojít k takovým výsledkům, že rozdíl mezi skupinou, která prošla intervencí, a skupinou kontrol bude ve všech confounderech „minimální“.

Metoda nejbližšího souseda

Nejtriviálnější metoda, kterou můžeme při párování použít se nazývá metoda nejbližšího souseda a jak už její název napovídá, hledáme vždy dvě sobě blízká pozorování, přičemž jedno je z množiny pozorování, které prošly intervencí a druhé z kontrolní skupiny. Při použití této metody postupujeme následovně:

1. Rozdělíme si data do matice pozorování, které prošly intervencí a do matice pozorování, které intervencí neprošly.

2. Jako matici X uložíme matici, která má menší počet pozorování. Do matice Y uložíme matici s větším počtem pozorování.
3. Zvolíme první pozorování matice X a najdeme takové pozorování z matice Y , se kterým si je nejvíc podobné (mají nejmenší vzdálenost).
4. Pozorování, které prošlo intervencí, uložíme do matice případů a spárované pozorování uložíme do matice kontrol. Zároveň obě pozorování odstraníme z matic X a Y .
5. Poté se vracíme do kroku 3 a pokračujeme do doby než matice X bude prázdná.

Algoritmus můžeme případně upravit tak, že v kroku 3 nebudeme vybírat první pozorování z matice X , ale budeme vybírat náhodné pozorování.

Při prvotních iteracích algoritmu se většinou úspěšně nachází dobré shody mezi pozorováními z našich dvou matic. Avšak se zmenšujícím se počtem dostupných pozorování, která můžeme navzájem spárovat, se zvětšuje jejich vzdálenost a tudíž jsou si méně podobná. Tento problém můžeme vyřešit nastavením tzv. caliperu, který představuje hodnotu, kterou když přesáhne vzdálenost spárovaných pozorování, tak tento pár nebudeme zahrnovat do výsledné analýzy. Rosenbaum a Rubin ve své práci [16] doporučují jako caliper použít 0,25 násobek směrodatné odchylky vzdáleností spárovaných pozorování.

Uvedeným postupem dostaneme n párů s jejich vzdálenostmi $\mathbf{d} = [d_1, d_2, \dots, d_n]$. Celkovou vzdálenost těchto párů definujeme jako

$$d_c = \sum_{i=1}^n d_i. \quad (4.3)$$

Postup s užitím caliperu však může zapříčinit vyškrtnutí velkého množství dat, proto je v našem zájmu najít pro případ potřeby lepší párovací metodu.

Optimální párování

Metoda optimálního párování se zaměřuje na minimalizaci celkové vzdálenosti, abychom mohli najít nejlepší možné párování napříč naším datovým souborem. Ve srovnání s předešlou metodou je však časově a výpočetně náročnější. Například kdybychom postupovali tak, že najdeme všechna možná párování a potom bychom vybrali to nejlepší z nich, tak při počtu 100 subjektů vystavených intervencí a 1 000 kontrol máme 100 000 možných párů a při počtu 1 000 subjektů vystavených intervencí a 10 000 kontrol již máme 10 milionů různých párů, což už při použití metody nejbližšího souseda představuje značný problém. Proto se využívají algoritmy založené na teorii grafů, které v menším počtu iterací dokáží dojít k optimálnímu výsledku.

Nyní si ukažme, jak takový algoritmus může vypadat:

1. Vstupem algoritmu je graf $G=(A,B,E)$, kde A jsou vrcholy odpovídající subjektům ze skupiny, která prošla intervencí a B jsou vrcholy odpovídající subjektům z kontrolní skupiny. Předpokládáme, že chceme párovat vrcholy z množiny vrcholů A s vrcholy z množiny vrcholů B . E označuje hrany mezi vrcholy z množin A a B . Hrany mají velikost rovnu vzdálenosti mezi příslušnými subjekty z obou skupin.
2. Postupně procházíme vrcholy z množiny A a hledáme k nim vrchol, z množiny B , který je mu nejbliž. Pokud je vrchol z množiny B nespárovaný s žádným jiným vrcholem z množiny A , tak tyto vrcholy spárujeme (a označíme je jako spárované).
3. Pokud by vrchol z množiny B byl spárovaný, zjistíme, zda je lepší jeho původní spárování, nebo nám pomůže tento vrchol přepárovat. Pokud by lepší nebylo, necháme vrcholu B spárování, které měl.
4. Pokud by bylo lepší nové spárování, přepárujeme vrchol z množiny B s aktuálně vybraným vrcholem z množiny A a vrchol z množiny A , se kterým byl původně spárovaný, označíme jako nespárovaný.
5. Takto postupujeme až do chvíle, kdy už žádná změna nebude vést ke zlepšení.

Někdy nám však ani takové párování nemusí přinést tížený výsledek, a proto musíme použít jiné metody.

Propenzitní skóre

Pozorování nemusíme párovat pouze podle jejich klíčových proměnných, ale k účelu párování nám může pomoci tyto proměnné redukovat, což nám umožňuje propenzitní skóre.

Toto skóre definovali v roce 1983 Rosenbaum a Rubin jako pravděpodobnost, že u daného pozorování bude provedena intervence. Pokud si zavedeme náhodnou veličinu Z , která bude označovat, zda proběhla ($Z = 1$), nebo neproběhla ($Z = 0$) intervence a pro každé pozorování budeme mít naměřené parametry $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_p]$, budeme chtít odhadnout $P(Z = 1 | \mathbf{X} = \mathbf{x})$, což bude hodnota propenzitního skóre pro dané pozorování.

Určitě nás napadne, že pravděpodobnost toho, že u daného pozorování proběhne intervence, bude určitým způsobem souviset s parametry daného pozorování. Proto se nabízí, že

$P(Z = 1 | \mathbf{X} = \mathbf{x})$ odhadneme pomocí logistické regrese:

$$P(Z = 1 | \mathbf{X} = \mathbf{x}) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)}} \quad (4.4)$$

Jedná se o nejčastější metodu odhadu požadovaných skóre, ale nemusí být jedinou. K redukci klíčových proměnných pomocí skóre lze použít také metody strojového učení jako jsou neuronové sítě nebo support vector machine. U nich nám však nevyjde $P(Z = 1|\mathbf{X} = \mathbf{x})$, ale pouze určitá míra jistoty, se kterou by měla u daného pozorování proběhnout intervence. Ta se však uvedené pravděpodobnosti často blíží.

Námi odhadnuté hodnoty skóre si poté uložíme ke každému pozorování a párování provádíme podle výše uvedených metod s tím, že vzdálenost je definována pouze na základě propenzitních skóre.

4.4. Hodnocení kvality párování

Zatím jsme si však neujasnili, jak můžeme určit, zda nám při párování vznikly dvě natolik podobné skupiny, abychom s nimi mohli dále pracovat. Nápovědou pro kontrolu kvality je například absolutní rozdíl standardizovaných průměrů (ASMD, z angl. Absolute Standardized Mean Difference), který je pro kvantitativní proměnné definován jako

$$\text{ASMD} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{S_1^2 + S_2^2}{2}}} \quad (4.5)$$

a pro kvalitativní proměnnou je definován jako

$$\text{ASMD} = \frac{|\hat{p}_1 - \hat{p}_2|}{\sqrt{\frac{\hat{p}_1(1-\hat{p}_1) + \hat{p}_2(1-\hat{p}_2)}{2}}}. \quad (4.6)$$

Je-li hodnota ASMD blízka 0, můžeme skupiny považovat z hlediska daného klíčového parametru za vyvážené. Pokud je hodnota $\text{ASMD} > 0,1$, může to být znamením nevyváženosti.

Exaktní řešení dává například použití testu o shodě středních hodnot (u kvantitativních klíčových proměnných), nebo test nezávislosti v kontingenční tabulce (u kvalitativních klíčových proměnných).

Kapitola 5

Vliv podání vigantolu na prognózu pacientů s Covidem-19

V této kapitole si představíme, jak odhadnout kauzální efekt na reálných datech. Konkrétně budeme zjišťovat, zda při hospitalizaci s Covidem-19 měli pacienti, kterým byl podáván vigantol, lepší prognózu (propuštění z nemocnice vs úmrtí). Předpokládá se, že by vitamín D (například ve formě vigantolu) by mohl přispět k ochraně před onemocněním Covidem-19 a také by měl zmírňovat jeho průběh [17]. To souvisí s tím, že receptory pro vitamín D jsou přítomny na buňkách imunitního systému. National Institute of Health (USA) však uvádí, že neexistují jednoznačné důkazy pro a nebo proti použití vitamínu D při léčbě Covidu-19, a proto nedává žádně doporučení k jeho použití. Jako důvod uvádějí, že přestože byly v recenzovaných časopisech na toto téma zveřejněny různé studie, tak většina má omezení z hlediska velikosti vzorků, nebo nedostatečné randomizace. Navíc je studie těžké srovnávat a potvrdit tak jejich závěry, protože byly pacientům podávány různé dávky vitamínu D a také se mezi studiemi lišila závažnost onemocnění u léčených pacientů. Více se o některých studiích dozvíme v kapitole 5.8, kdy je porovnáme s našimi daty, které si nyní představíme.

Popis datového souboru

Pro analýzu mi byla vedoucím práce, RNDr. Fürstem poskytnuta data o 991 pacientech léčených od 1. 1. 2021 do 31. 4. 2021 převážně v severomoravských nemocnicích (FN Ostrava, Městská nemocnice Ostrava, VFN Praha, Nemocnice Krnov, Nemocnice Třinec). V tomto období v České republice probíhala "jarní" vlna epidemie s nejvyššími přírůstky okolo 16 tisíc případů Covidu-19 denně. Výstupní proměnnou pro nás je proměnná Ukončení, ve které máme zakódovanou hodnotu našeho sledovaného výstupu. Ten nabýval třech hodnot. Pacient buď zemřel, byl přeložen na jiné oddělení, nebo byl propuštěn. Jelikož sme nedokázali zjistit, zda přeložení pacienta znamená přeložení na JIP (jeho stav se zhoršil), nebo pouze na jiné oddělení (jeho stav se zlepšil, nebo zůstal stejný), tak jsme

tyto pacienty z analýzy vyřadili.

Analýzu jsme provedli s dvěma možnými výběry confounderů. V první variantě jsme do analýzy zařadili všechny dostupné confoundery, abychom získali maximálně podobné skupiny pacientů v léčené a kontrolní skupině. Tento postup vedl k velkému počtu vyloučených pacientů z důvodu neúplných údajů. V druhé variantě jsme na základě lékařského doporučení vybrali pouze 5 hlavních confounderů. Při tomto postupu se nám povedlo spárovat podstatně větší množství pacientů.

5.1. Párování s využitím všech dostupných confounderů

Jak již bylo uvedeno, tento přístup by nám měl přinést nejkomplexnější výsledky a nejlépe spárované pacienty z obou skupin, avšak za cenu toho, že těchto párů budeme mít menší počet. Na těchto datech si také představíme, s jakými proměnnými se v našem datovém souboru můžeme setkat. Po odstranění neúplných záznamů máme nyní v našich datech 571 pacientů, jejichž charakteristiky si nyní blíže představíme.

Údaje o pacientech:

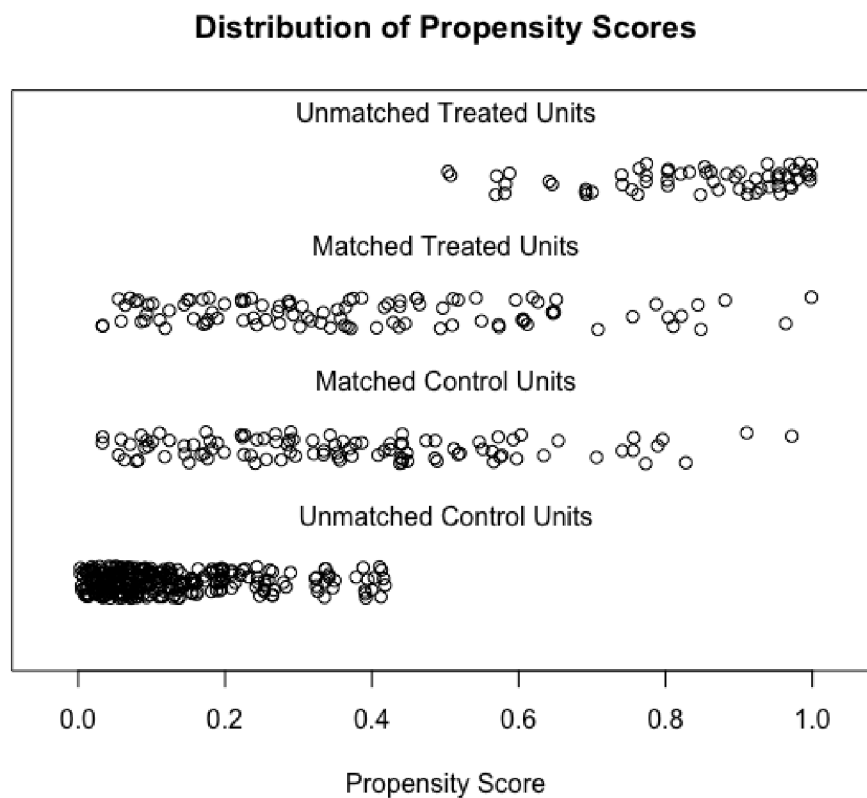
- Tělesné charakteristiky pacientů
 - Věk: 28 - 99 let (medián: 70 let)
 - Pohlaví: 324 mužů, 247 žen
 - Výška: 136 - 199 cm (medián: 170 cm)
 - Váha: 42 - 226 kg (medián: 86 kg)
- Stav během hospitalizace
 - Stav (při přijetí): 101 nevyžaduje O₂, 313 vyžaduje O₂, 157 vyžaduje umělou plicní ventilaci
 - Nejnižší saturace během léčby: 24 % - 100 % (medián: 86 %)
 - Pneumonie: 62 bez pneumonie, 55 jednostranná pneumonie, 454 oboustranná pneumonie
 - Terapie O₂: 94 bez terapie, 226 kyslíková maska, 116 vysokoprůtoková zvlhčená nosní kanyla, 135 umělá plicní ventilace
 - Nejvyšší hodnota CRP: 0,4 - 550,0 ng/l (medián: 149,9 ng/l)

- Biochemické hodnoty pacienta
 - Nejvyšší počet leukocytů: $2,3 \cdot 10^9$ - $99,0 \cdot 10^9$ /l (medián: $13,2 \cdot 10^9$ /l)
- Komorbidity
 - Lymfopénie: 154 bez lymfopénie, 417 s lymfopénií
 - Hypertenze: 166 bez hypertenze, 405 s hypertenzí
 - Dyslipidemie: 337 bez dyslipidemie, 234 s dyslipidemií
 - ICHS: 429 bez ICHS, 142 s ICHS
 - Prodělaná cévní mozková příhoda (CMP): 516 bez CMP, 55 s prodělanou CMP
 - Chronické plicní onemocnění: 466 bez onemocnění, 105 s onemocněním
 - Chronické onemocnění ledvin: 486 bez onemocnění, 85 s onemocněním
 - Diabetes mellitus: 366 bez diabetu, 164 diabetes I. typu, 41 diabetes II. typu
 - Fibrilace síní: 472 bez fibrilací, 99 s fibrilacemi
 - Maligní nádor: 503 bez mal. nádoru, 68 s mal. nádorem
- Léčba
 - Antibiotická léčba: 72 bez léčby, 499 s léčbou
 - Isoprinosine: 468 neléčeno, 103 léčeno
 - Kortikoidy: 99 neléčeno, 472 léčeno
 - Vigantol: 407 neléčeno, 164 léčeno
 - Antikoagulace: 21 bez antikoagulace, 346 dostávalo profylaxi, 204 léčeno plnou léčbou
 - Ivermektin: 553 neléčeno, 18 léčeno
- Výstupy léčby
 - Počet dnů hospitalizace: 1 - 62 dnů (medián: 12 dní)
 - Ukončení: 211 úmrtí, 360 propuštění

Párování dat

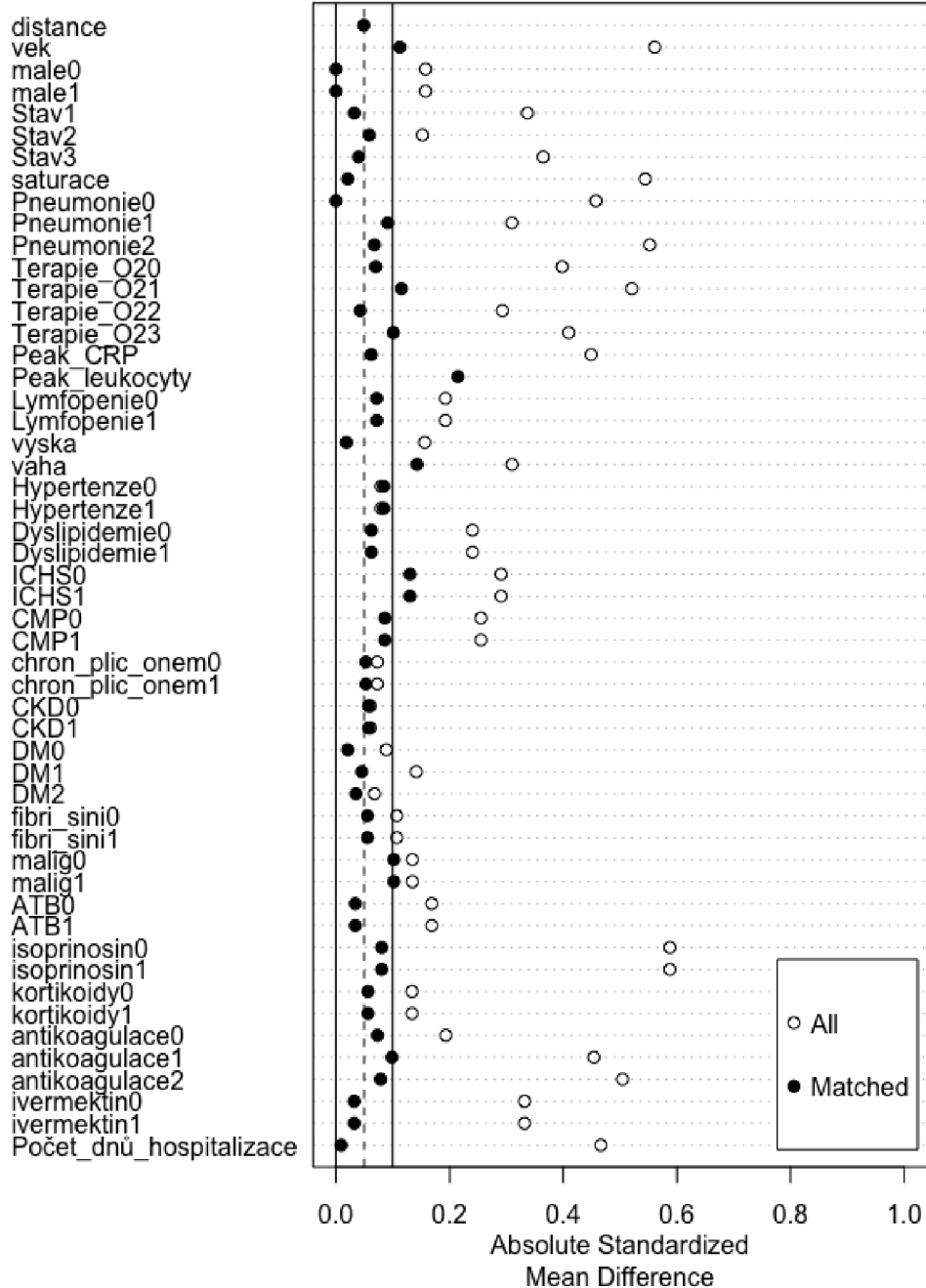
Párování proběhlo metodou nejbližšího souseda aplikovanou na propenzitní skóre (ps), přičemž podobnost subjektů byla určena euklidovskou vzdáleností. Výsledky tohoto přístupu nebyly uspokojivé a proto jsme museli využít nastavení caliperu a to na hodnotu $0,2 \cdot \sigma(ps)$. Tímto způsobem se nám podařilo vytvořit 102

párů. Rozdělení jejich propenzitních skóre můžeme vidět na obrázku 5.1. Touto metodou se nepodařilo spárovat pacienty léčené vigantolem, u nichž byla pravděpodobnost léčby vigantolem na základě jejich confounderů vysoká (propenzitní skóre blízké 1)



Obrázek 5.1: Rozdělení propenzitních skóre spárovaných a nespárovaných dat (data spárovaná pro všechny confoundery)

Pro vyhodnocení kvality párování si znázorníme, jaké nám vyšly ASMD pro jednotlivé confoundery a porovnejme je s rozdíly, které jsme měli v datech před párováním (obrázek 5.2).

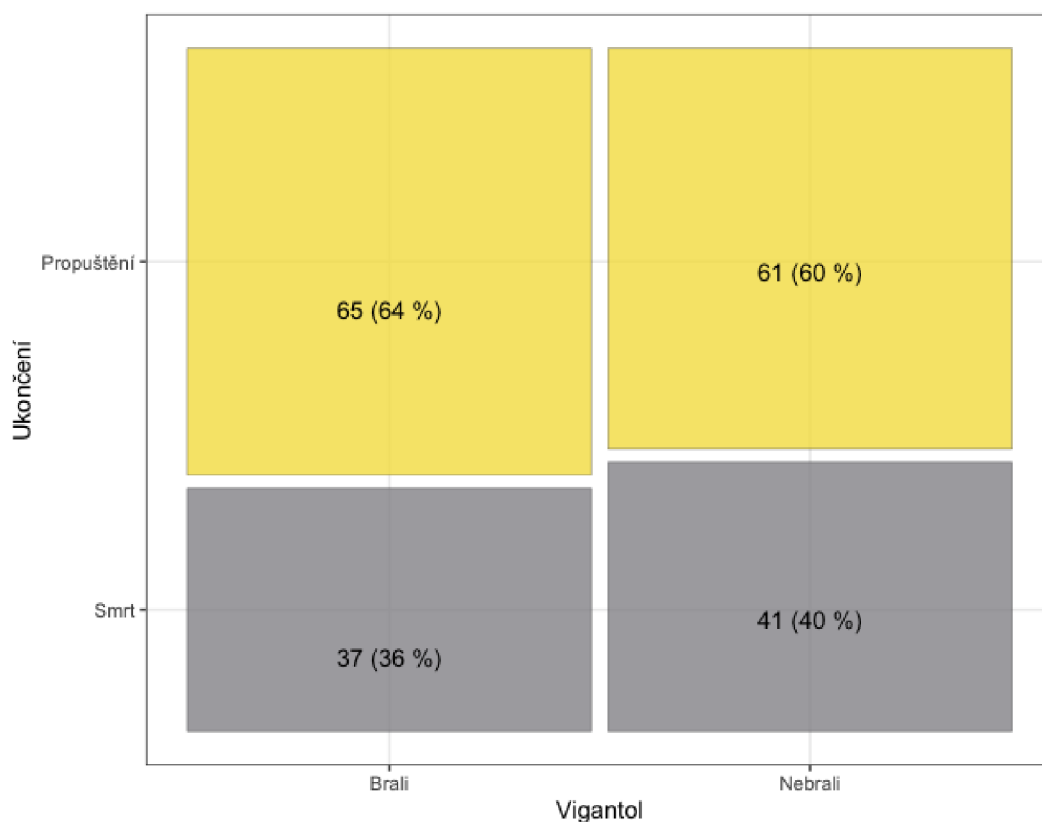


Obrázek 5.2: Absolutní rozdíly std. průměrů ve spárovaných datech (data spárovaná pro všechny confoundery)

Exaktním posouzením jsme zjistili, že rozdíly mezi skupinami ve všech confounderech nejsou ve spárovaných datech statisticky významné (na hladině významnosti 5 %).

Vyhodnocení

Když se podíváme, jak dopadlo našich 204 vybraných pacientů, tak ze skupiny 102 léčených pacientů 37 (36 %) zemřelo a 65 (64 %) bylo propuštěno. Naopak ze skupiny 102 neléčených pacientů 41 (40 %) zemřelo a 61 (60 %) bylo propuštěno (viz obrázek 5.3). Na základě Fisherova testu (p -hodnota = 0,666) můžeme tvrdit, že podání vigantolu nemělo statisticky významný vliv na to, zda pacient zemřel, nebo byl propuštěn.



Obrázek 5.3: Vliv vigantolu na prognózu pacienta (data spárovaná pro všechny confoundery)

5.2. Párování s využitím pěti klíčových confounderů

Při tomto přístupu jsme pro párování vybrali pouze 5 proměnných (pohlaví, věk, stav pacienta při přijetí, terapie O₂ a výskyt pneumonie). Tyto proměnné byly vybrány na základě lékařských doporučení jako ty, které nejvíce ovlivňují prognózu pacientů s Covidem-19. Po vybrání těch pacientů, jejichž záznam obsahoval všechny hodnoty, jsme měli k dispozici 777 osob. Uveďme si nyní charakteristiky proměnných, podle kterých budeme párovat.

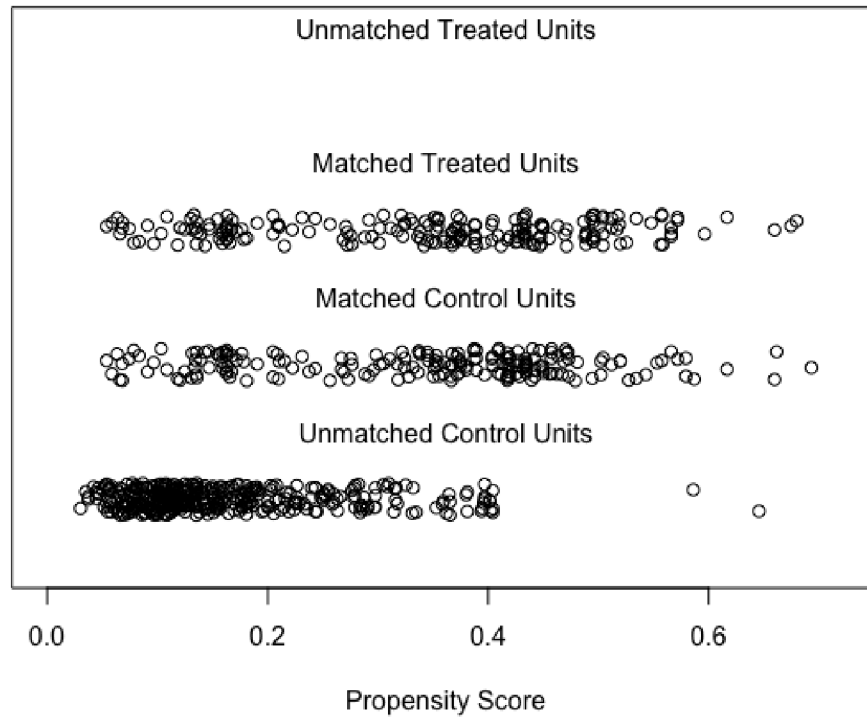
Údaje o těchto pacientech:

- Tělesné charakteristiky pacienta
 - Věk: 26 - 99 let (medián: 71 let)
 - Pohlaví: 423 mužů, 354 žen
- Stav během hospitalizace
 - Stav (při přijetí): 139 nevyžaduje O₂, 455 vyžaduje O₂, 183 vyžaduje UPV
 - Pneumonie: 105 bez pneumonie, 82 jednostranná pneumonie, 590 oboustranná pneumonie
 - Terapie O₂: 129 bez terapie, 365 kyslíková maska, 135 HFNC, 148 UPV
- Léčba
 - Vigantol: 582 neléčeno, 195 léčeno
- Výstupy léčby
 - Ukončení: 273 úmrtí, 504 propuštění

Párování dat

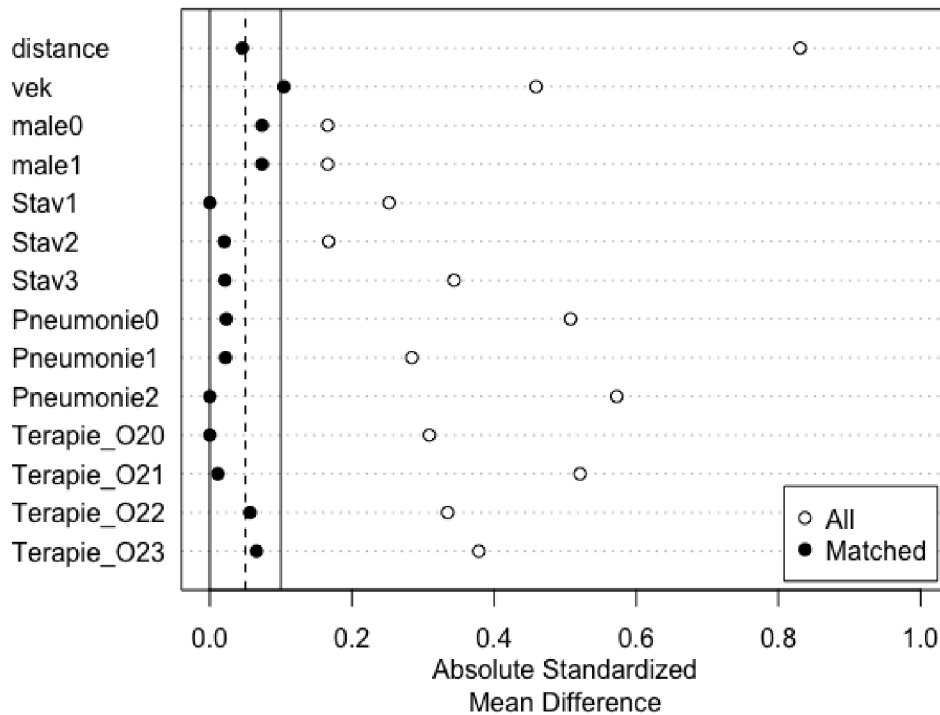
Podobně jako v předešlém případě jsme pro párování použili metodu nejbližšího souseda aplikovanou na propenzitní skóre, přičemž podobnost subjektů byla určena euklidovskou vzdáleností. Avšak již nebylo nutné omezovat výběr párů zadáním caliperu. Ke každému ze 195 léčených pacientů jsme byli schopni přiřadit jednoho pacienta ze skupiny neléčených a to tak, že mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v žádném parametru. Když se navíc podíváme na rozdělení jejich propenzitních skóre (obrázek 5.2), zjistíme, že jsou rozprostřena po celém intervalu od 0 do 1, to znamená, že jak v léčené, tak neléčené skupině máme pacienty, kteří měli různé pravděpodobnosti, že jim bude vigantol podán.

Distribution of Propensity Scores



Obrázek 5.4: Rozdělení propenzitních skóre spárovaných a nespárovaných dat (data spárovaná pro vybrané confoundery)

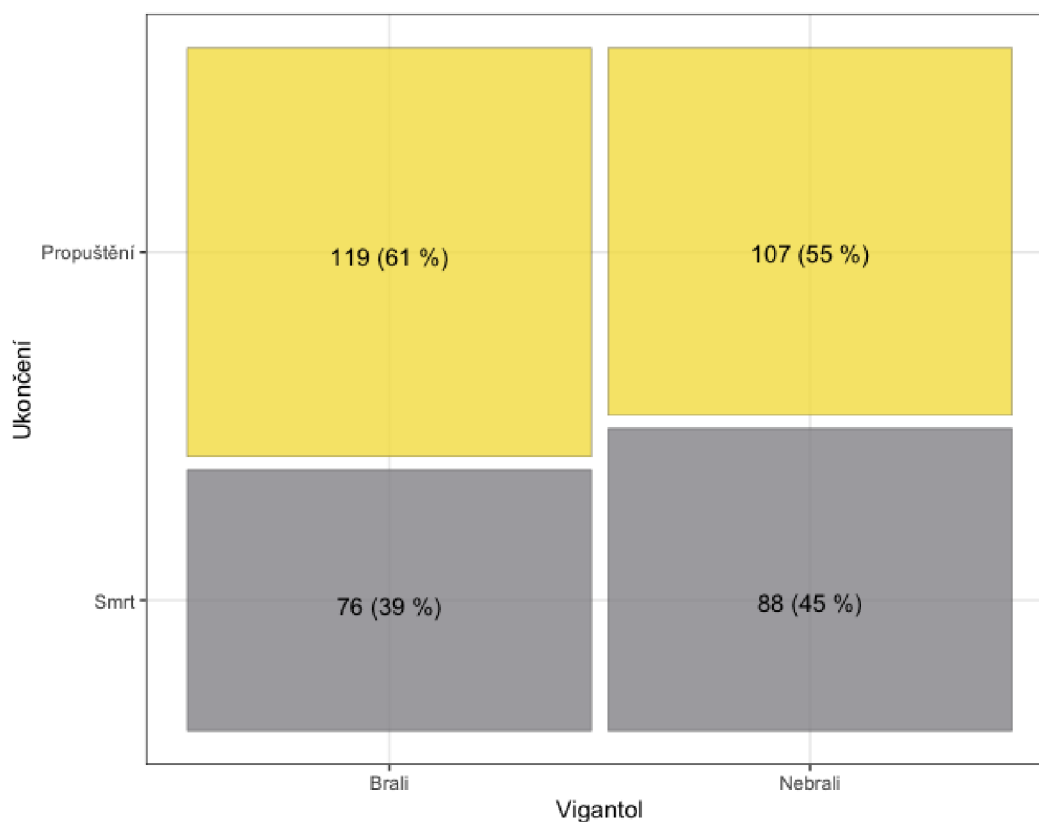
Také z absolutních rozdílů standardizovaných průměrů ve spárovaných datech můžeme usoudit, že párování proběhlo úspěšně (viz obrázek 5.5)



Obrázek 5.5: Absolutní rozdíly std. průměrů ve spárovaných datech (data spárovaná pro vybrané confoundery)

Vyhodnocení

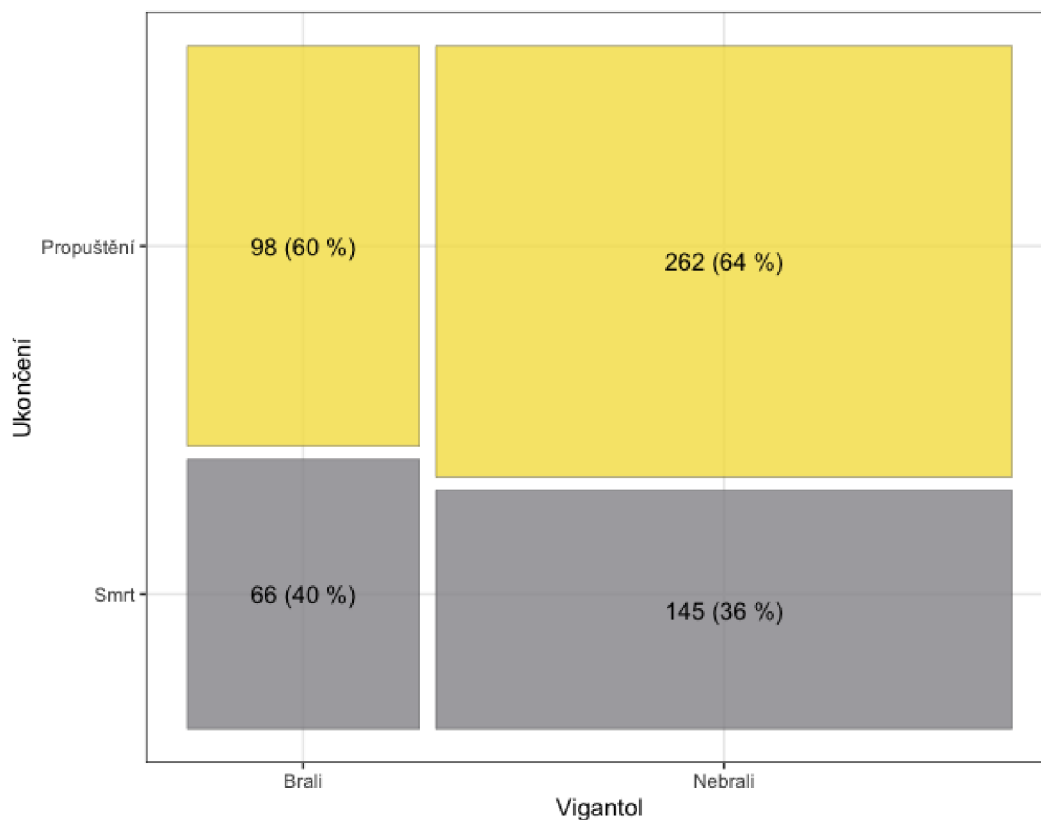
V tomto druhém přístupu ze 195 pacientů léčených vigantolem 76 (39 %) zemřelo a 119 (61 %) bylo propuštěno. Ze skupiny 195 pacientů neléčených vigantolem 88 (45 %) zemřelo a 107 (55 %) bylo propuštěno (viz obrázek 5.6). Jak je zřejmé, zde jsou rozdíly v počtu zemřelých pacientů výraznější než v prvním případě, ale při Fisherově testu (p -hodnota = 0,259) nám opět vyšlo, že podávání vigantolu statisticky významně nesouvisí s prognózou pacienta.



Obrázek 5.6: Vliv vigantolu na prognózu pacienta (data spárovaná pro vybrané confoundery)

5.3. Srovnání s výsledky analýzy nespárovaných dat

Pro zajímavost se ještě podíváme, jak by analýza vlivu na vigantolu na prognózu pacienta dopadla v případě, že bychom data nespárovali, tj. neměli bychom zajištěnu podobnost skupin léčených a kontrolních pacientů. Jak můžeme vidět na obrázku 5.3, vyšlo nám, že úmrtí mezi lidmi, kterým byl podáván vigantol, je proporčně lehce vyšší, než u těch, kterým vigantol podáván nebyl. V tomto případě jsme s využitím párování nedošli k odlišným závěrům.

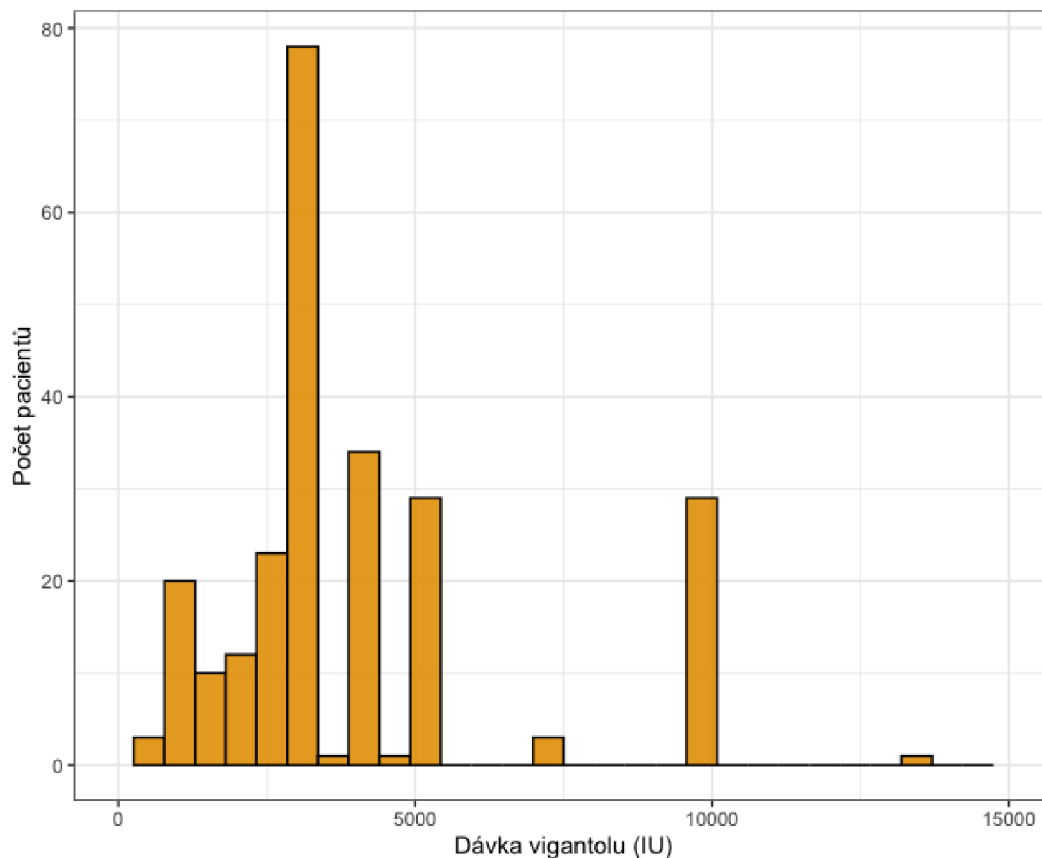


Obrázek 5.7: Vliv vigantolu na prognózu pacienta (původní data)

Je nutné si však uvědomit ještě další věc a to, že výsledky naší analýzy mohou být zkreslené velikostí dávky vigantolu, kterou pacienti dostávali. O tomto problému se dozvíme víc v další kapitole.

5.4. Diskuze o podávaných dávkách vitamínu D

Problémem velikosti podávaných dávek vitamínu D se zabývá také National Institutes of Health, pro kterou, jak bylo uvedeno v kapitole 5, je nesourodost podávaných dávek v různých studiích jedním z důvodů, proč nevydala žádná doporučení ohledně použití vitamínu D k léčbě Covidu-19. Na obrázku 5.8 máme zobrazeny dávky vigantolu v mezinárodních jednotkách (IU). Můžeme si všimnout, že většina pacientů dostávala do 5 000 IU vitamínu D (medián byl 3 000 IU). Do grafu nebyly pro lepší názornost zahrnuti dva pacienti, u kterých byly dávky 36 000 IU a 100 000 IU (výsledkem obou pacientů bylo propuštění z nemocnice).



Obrázek 5.8: Distribuce podávaných dávek vigantolu v analyzovaných datech

Pro srovnání EFSA (European Food Safety Authority) udává doporučenou denní dávku vitamínu D v zimních měsících (tedy v období, kdy sběr našich dat probíhal) na 1 000 IU/den u dospělého člověka. Odborníci však tvrdí, že pro nastartování imunitních procesů v těle je potřeba 2 000 IU/den. [18] Z toho vyplývá, že léčba vigantolem u většiny pacientů výrazně nepřesahovala doporučenou denní dávku pro zdravého člověka.

Tyto údaje ještě můžeme srovnat s údaji ze studií, které National Institutes of Health označila jako ty s největší vypovídající hodnotou. Argentínská studie s 218 pacienty porovnávala, jak se bude vyvíjet tzv. rSOFA (respiratory sequential organ failure assessment score) skóre. Léčeným pacientům dávali 500 000 IU a neléčeným placebo. Výsledkem bylo, že mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl jak v tomto skóre, tak v délce hospitalizace nebo v mortalitě. Další studie, která proběhla ve Francii, se účastnilo 254 pacientů ve věku nad 65 let. Zde porovnávali, jaké výsledky budou pacienti mít při podávání vysokých dávek vitamínu D (400 000 IU) a normálních dávek vitamínu D (50 000 IU). Zde se po 14 dnech významně lišila mortalita mezi skupinou s vysokou dávkou (7 mrtvých (6 %) ze 127 pacientů) a s normální dávkou (14 mrtvých (12 %)

ze 127 pacientů). Po 28 dnech však již mortalita nebyla signifikantně rozdílná. Z těchto dvou studií tak můžeme vidět, že v našich datech dostávali pacienti násobně menší dávky vitamínu D, což naše výsledky mohlo ovlivnit. Zda je to ovlivnilo, či nikoliv už však nevíme. [17]

Kapitola 6

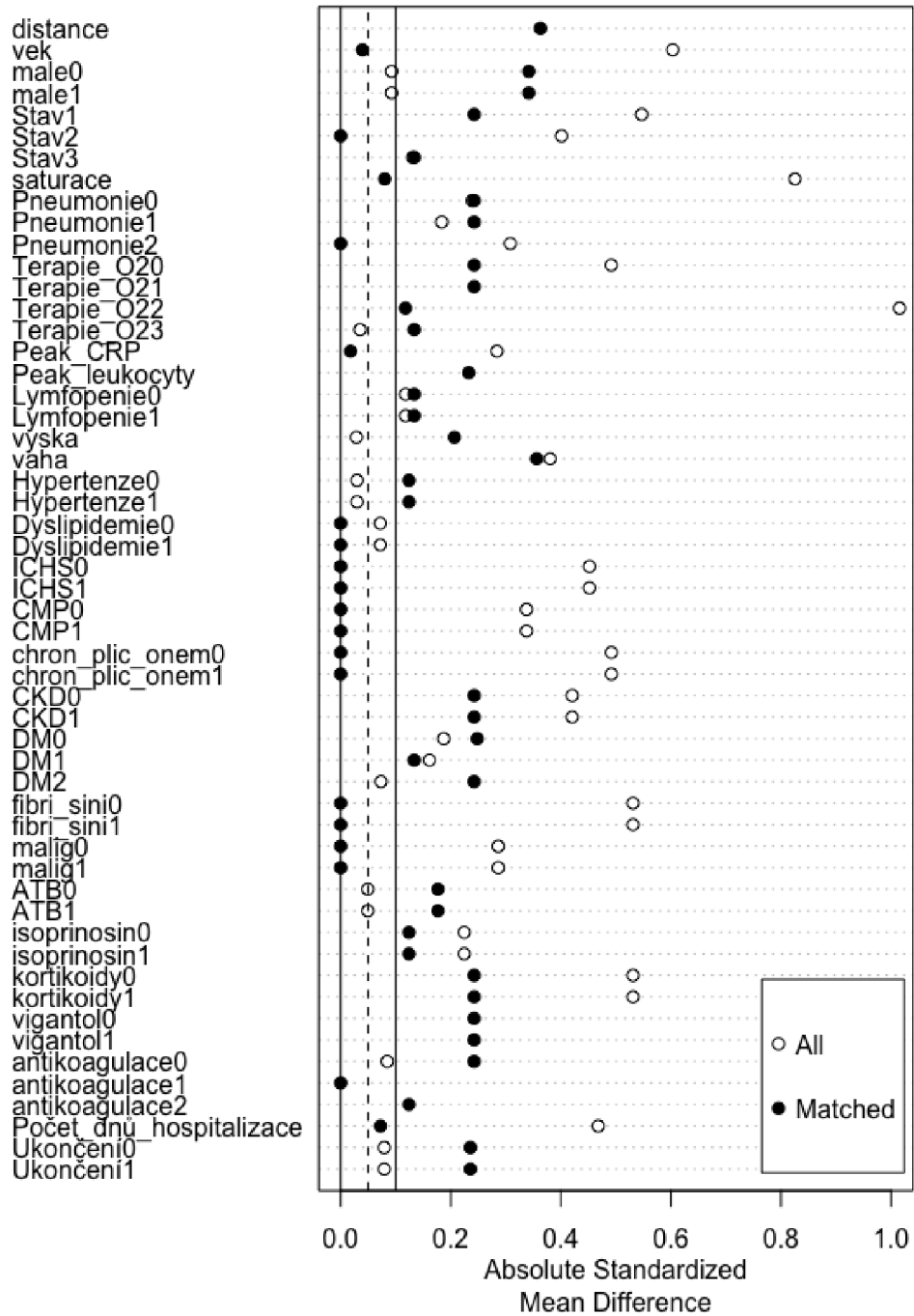
Vliv podání ivermektinu na prognózu pacientů s Covidem-19

Nyní ještě přistupme k analýze, zda pacientům s Covidem-19 pomáhá podávání ivermektinu k lepší prognóze. Použijeme stejná data jako v kapitole 5.1. Pouze uděláme změnu, že za intervenci budeme považovat podávání ivermektinu, který je pokládán za velmi kontroverzní léčivý přípravek. U lidí se například používá při léčbě výskytu vši, roztočů a jako antiparazitika. Využívá se i ve veterinární medicíně. Také u ivermektinu proběhly různé studie, ale EMA (Evropská léková agentura), která se situací ohledně ivermektinu zabývala, jeho použití při léčbě Covidu-19 nedoporučuje, jelikož tyto studie měly různá omezení a nespĺňovaly zásady EBM. Uvádí, že ivermektin je tělem dobře snášen v malých dávkách, ale aby bylo dosaženo účinných koncentrací v plicích, je potřeba mnohem vyšší množství, které by mohlo být pro tělo toxické.[19]

6.1. Párování dat

Párování opět proběhlo pomocí metody nejbližšího souseda, kterou jsme aplikovali na všechny dostupné confoundery. Nebylo zde potřeba využít propenzitního skóre, jelikož jsme dostali uspokojivé výsledky pouze použitím metody nejbližšího souseda. Jak jsme si však mohli všimnout již na začátku, máme v našem datovém souboru pouze 18 osob, kterým byl podáván ivermektin.

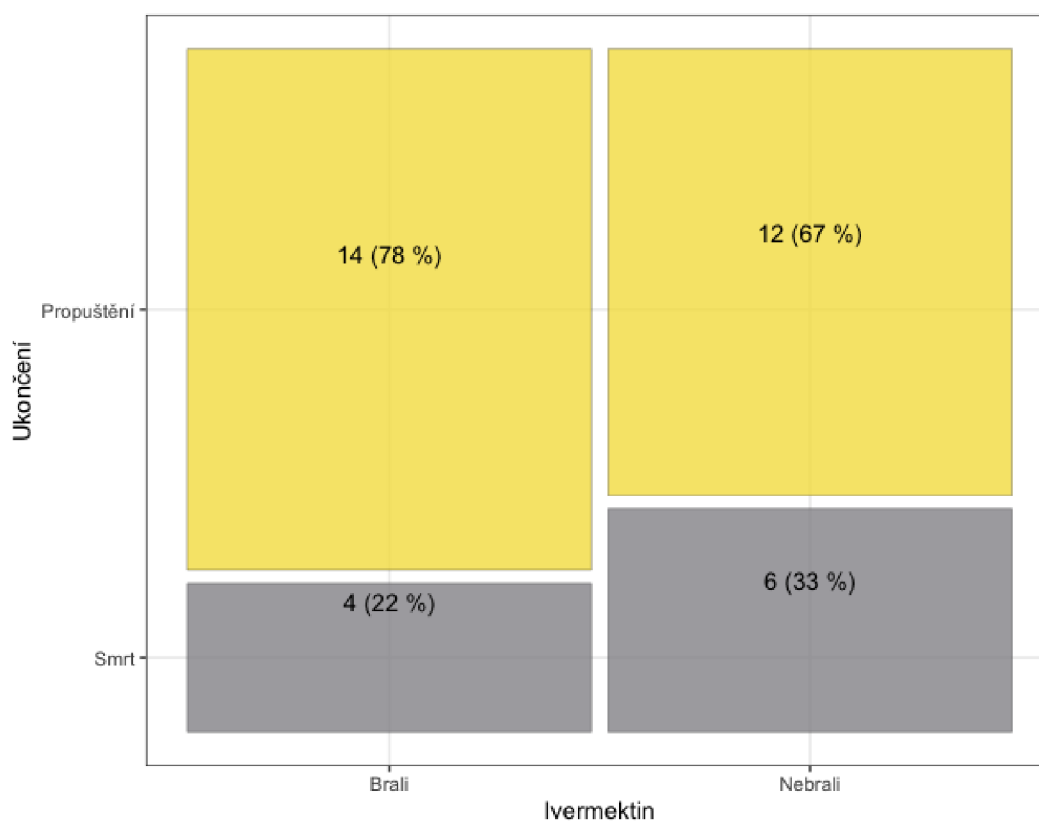
Opět si pro ilustraci můžeme uvést absolutní rozdíly standardizovaných průměrů ve všech parametrech (obrázek 6.1). Zde máme již větší rozdíly mezi oběma skupinami v jednotlivých parametrech, ale rozdíly nejsou statisticky významné.



Obrázek 6.1: Absolutní rozdíly std. průměrů ve spárovaných datech (ivermektin)

6.2. Vyhodnocení

Z našich 18 vybraných pacientů léčených ivermektinem zemřelo 6 (33 %) pacientů. Ze skupiny 18 pacientů neléčených ivermektinem zemřeli 4 (22 %) pacienti (viz 6.2). Již z tohoto nám je jasné, že rozdíl je velmi malý. To, že je statisticky nevýznamný nám dokládá Fisherův test (p -hodnota = 0,711).



Obrázek 6.2: Vliv ivermektinu na prognózu pacienta (spárovaná data)

Tato analýza má však svoje nedostatky. Například ani v jedné skupině nebyly zahrnuty osoby, které prodělaly cévní mozkovou příhodu nebo mají chronické plicní onemocnění. Ve skupině léčené ivermektinem nejsou osoby, které měly jednostrannou pneumonii, vyžadovaly kyslíkovou masku a nebo měly cukrovku 2. typu. Výsledky tudíž mohou být tímto zkreslené. Také máme příliš úzký vzorek pacientů, na kterých vztah mezi vyléčením a užíváním ivermektinu zkoumáme. Musíme tedy tyto výsledky brát s rezervou a vědomím, že data mají zmíněná omezení.

Kapitola 7

Závěr

V práci jsme si představili základní informace o kauzalitě a porovnali ji s korelací. Také jsme probrali téma randomizovaných kontrolovaných studií, jejich základní aspekty, historii, ale i současnost. Doplnili jsme, jak si z našich observačních dat napárovat data a alespoň se přiblížit randomizované kontrolované studii a odhadnout z těchto dat kauzalitu. Tyto přístupy jsme si poté ukázali na datech o pacientech s Covidem-19 a zjistili jsme, že jak vigantol, tak ivermektin nemá statisticky významný vliv na prognózu těchto pacientů. Veškeré analýzy byly prováděny v softwaru R (RStudio Team (2022). RStudio: Integrated Development Environment for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>) s využitím knihoven, které jsou uvedeny v příloženém kódu. Pro hodnocení statistické významnosti byla využita hladina významnosti 5 %.

Literatura

- [1] Spurious correlations. Spurious correlations [online]. [cit. 2023-07-26]. Dostupné z: <https://www.tylervigen.com/spurious-correlations>
- [2] DANIEL. Kniha Daniel. Edice Akordu. Brno, 1947.
- [3] Bloomer RJ, Kabir MM, Canale RE, Trepanowski JF, Marshall KE, Farnley TM, Hammond KG. Effect of a 21 day Daniel Fast on metabolic and cardiovascular disease risk factors in men and women. *Lipids Health Dis.* 2010 Sep 3;9:94. doi: 10.1186/1476-511X-9-94. PMID: 20815907; PMCID: PMC2941756.
- [4] Milne I. Who was James Lind, and what exactly did he achieve. *J R Soc Med.* 2012 Dec;105(12):503-8. doi: 10.1258/jrsm.2012.12k090. PMID: 23288083; PMCID: PMC3536506.
- [5] LAUKAITYTE, Urte. Mesmerising Science. The Public Domain Review [online]. 2018 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: <https://publicdomainreview.org/essay/mesmerising-science-the-franklin-commission-and-the-modern-clinical-trial/>
- [6] Flint, A., "A Contribution Toward the Natural History of Articular Rheumatism, Consisting of a Report of Thirteen Cases Treated Solely with Palliative Measures", *American Journal of Medical Science*, Vol.46, (July 1863)
- [7] GREEN, Christopher D. On Small Differences in Sensation. GREEN, Christopher D. *Classics in the History of Psychology* [online]. 2005 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: <https://psychclassics.yorku.ca/Peirce/small-diffs.htm>
- [8] Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ* 2:769-782
- [9] Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000 Aug 5;321(7257):323-9. doi: 10.1136/bmj.321.7257.323. PMID: 10926586; PMCID: PMC27446.

- [10] Doll R, Bradford Hill A. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J*; 1950. 2: 739.
- [11] Tobacco Industry Research Committee, Tobacco Tactics, updated 07 February 2020, accessed 08 April 2024.
- [12] GARFIELD, Simon. The man who saved a million lives. Online. *The Guardian*. 2005. Dostupné z: <https://www.theguardian.com/society/2005/apr/24/smoking.medicinandhealth>. [cit. 2024-04-08].
- [13] SACKETT, David L, William M C ROSENBERG a J A Muir GRAY, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res* [online].2007, vol. 455,s. 3-5,dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340682>>. ISSN0009-921X.
- [14] Příspěvatelé WikiSkript, Medicína založená na důkazech [online], , c2023, Datum poslední revize 25. 03. 2023, 11:51 UTC, [citováno 5. 03. 2024] <https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Medic%C3%ADna_zalo%C5%BEen%C3%A1_na_d%C5%AFkazech&oldid=462636>
- [15] Cochrane [online]. 2024 [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: <https://www.cochrane.org/about-us#:~:text=To%20produce%20trusted%20and%20timely,publish%20in%20the%20Cochrane%20Library>.
- [16] Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1985). Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods That Incorporate the Propensity Score. *The American Statistician*
- [17] NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Covid-19 Treatment Guidelines. Online. 2023. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-d/>. [cit. 2024-04-03].
- [18] EUC. Vitamin D – účinky, dávkování a následky jeho nedostatku. Online. 2021. Dostupné z:<https://euc.cz/clanky-a-novinky/clanky/vitamin-d-ucinky-davkovani-a-nasledky-jeho-nedostatku/>. [cit. 2024-04-03].
- [19] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Použití ivermektinu pro léčbu nemoci COVID-19. Online. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/pouziti-ivermektinu-pro-lecbu-nemoci-covid-19#:~:text=Na%20pou%C5%BE%C3%ADv%C3%A1n%C3%AD%20ivermektinu%20v%20souvislosti,s%20nemoc%C3%AD%20COVID%2D19%20nedoporu%C4%8Duje..> [cit. 2024-04-03].