

SONAR Spastic Dystonia Registry

Registr pacientů s první akutní CMP v karotickém povodí s permanentním neurologickým deficitem.

Podmínky pro zařazení:

Každý pacient s první akutní CMP v karotickém povodí s permanentním neurologickým deficitem, za který se považuje deficit, který je přítomen po více než 7 dnech od CMP

Podepsání informovaného souhlasu k průběhu projektu a ke sběru dat

Vylučovací kritéria:

Datum CMP není známo

Recidiva CMP

TIA nebo RIND

CMP ve VB povodí

Trvalé bydliště mimo městskou spádovou oblast daného klinického centra

Design studie

Observační, analytická, prospektivní – longitudinální, kohortová studie. Pacienti budou zařazováni dle vstupních kritérií a budou charakterizováni dle přítomnosti či nepřítomnosti expozice potenciálním rizikovým faktorům na začátku studie (primární CMP – vyšetření při první návštěvě). Na základě opakovaných návštěv budou získány podklady k hodnocení četnosti výskytu spasticity a k porovnávání různých skupin pacientů dle rizikových faktorů.

Primární cíl studie

- bodový a intervalový odhad incidence a prevalence spasticity (celkem a klinicky závažné spasticity při MAS 3+) po 12 měsících od primární CMP

Sekundární cíle studie

- analýza a kvantifikace asociace mezi potenciálními rizikovými faktory a rizikem vzniku spasticity a klinicky závažné spasticity
- zobecnění odhadů prevalence spasticity po primární CMP pro spádové oblasti iktových center ČR
- analýza mortality ve sledované kohortě pacientů

Další výstupy studie

- databázové zázemí a pilotní verze informačního systému pro sledování zátěže, výsledků a kvality péče v klinické praxi iktových center ČR

Experimentální plán studie, náběr pacientů

Na studii budou participovat tři klinická centra garantující velkou spádovou oblast ve velkých městských aglomeracích, s dobrou a rychlou obslužností záchranné služby (Praha, Brno, Olomouc; „high-volume centers“).

Vedle informovaného souhlasu a splnění vstupních kritérií musí všichni zařazení pacienti spadat do městské spádové oblasti daného centra, tj. musí v ní mít trvalé bydliště. Tímto je zajištěna geograficky přesná definice zájmové oblasti s možností pozdějšího populačního zobecnění získaných výsledků a dále je tak redukována variabilita v době od prvních vážných příznaků CMP do přijetí v nemocnici.

Jelikož studie bude sledovat i analytické cíle (např. hodnocení reálné prevalence rizikových faktorů a jejich vlivu na spasticitu po CMP), pak náběr pacientů musí být co nejvíce reprezentativní a náhodný. Z tohoto důvodu budou do studie zařazení všichni pacienti vyhovující vstupním a vylučovacím kritériím. Náběr pacientů bude probíhat od jasně stanoveného data a bude ukončen, jakmile databáze dosáhne počtu záznamů, který je nastaven statistickým plánem. Náběr dle schématu „all consecutive patients“ minimalizuje rizika zkreslení (*selection bias*) a umožňuje populační a demografické zobecnění výsledků. Daný model umožní kvantifikovat epidemiologickou zátěž a zároveň povede k pilotnímu souboru dat, na jehož základě bude možné navrhnout univerzální informační systém vyhovující celé síti iktových center ČR.

Všichni řádně zařazení pacienti budou mít podepsaný informovaný souhlas, na základě kterého budou centrem adresně zváni k plánovaným návštěvám a vyšetřením. Důvody přerušení účasti pacienta ve studii budou u každého případu zaznamenávány v databázi. Jelikož studie bude organizována jako observační na bázi klinického registru, budou data z jednotlivých návštěv průběžně kontrolována a validována. Ukončení sledování pacienta (řádne i předčasné) bude v databázi řádně zaznamenáno – bez tohoto záznamu nebude záznam považován za validní.

Doba trvání projektu

Projekt je plánován na **celkové období 28 měsíců**:

- Náběr pacientů: 12 měsíců
- Zajištění sledování v čase, follow-up: 12 měsíců
- Dokončení validace data, doplnění dat a zpracování: 4 měsíce

Projekt není striktně časově omezen, neboť jeho cílem je plně reprezentativní náběr vhodných pacientů ze spádové oblasti do určitého počtu záznamů. Pokud se statisticky nastavenou velikost vzorku nepodaří naplnit během 12 měsíců, může být doba náběru pacientů prodloužena.

Cílová populace pro navržený projekt

Cílová populace projektu SONAR je definována vstupními kritérii. Jde o pacienty s primární CMP v karotickém povodí s permanentním neurologickým deficitem, za který se považuje deficit, který je přítomen po více než 7 dnech od CMP.

Tato populace pacientů bude nabírána z geograficky a demograficky definované a popsané spádové oblasti tří klinických center. Počty zachycených pacientů tedy bude možné využít i odhadu populační prevalence CMP a spasticity v modelovém teritoriu větších měst ČR.

Celkem lze na jednotlivých centrech předpokládat následující počty ročně léčených CMP:

- VFN Praha: 341
- Sv. Anna Brno: 200
- FN Olomouc: 250

○ **Celkem: přibližně 790 CMP**

- Z toho 75 % primárních, 85 % ischemických, 75 % v karotickém povodí, 65 % přímo z městské spádové oblasti a vyhovující vstupním kritériím (+ rezerva pro očekávatelné odmítnutí spolupráce pacientem):

CELKEM očekávatelných a dostupných 240 – 260 pacientů za rok.

Analýza cílové populace a odhad počtu dostupných pacientů - závěr: jelikož je v průběhu sledování nutné počítat i se ztrátou určité části pacientů mezi 1. a 3. návštěvou (odhadovaný „drop-out“ cca 15 – 20 %), pak je cílová populace nemocných hraničně velká pro naplnění cílů studie (viz též statistický plán studie). Z tohoto důvodu nelze doporučit žádnou selekci pacientů a projekt je navržen jako sledování všech pacientů přicházejících na centra během 1 roku a vyhovujících vstupním kritériím projektu SONAR.

Statistický plán studie

Prevalence spasticity jako cílového parametru je očekávána v rozsahu 17 – 45 %, s pravděpodobnou střední hodnotou 25-30 %. Prevalenci těžké invalidizující spasticity lze předpokládat v rozsahu 4 – 13 %. Na tyto rozsahy je kalkulována potřebná velikost vzorku a síla použitých testů.

Statistický plán je nastaven pro primární cílový parametr studie, tj. relevantní bodový a intervalový odhady prevalence spasticity a těžké spasticity po 12 měsících sledování. Potřebná velikost vzorku byla kalkulována dle standardních postupů, např. Riffenburgh RH (2006) Statistics in Medicine. Elsevier: London. Do odhadu vstupují předpokládané hodnoty prevalence cílového parametru a dále dosažitelná tolerance výsledného odhadu v podobě poloviny intervalu spolehlivosti.

Odhad potřebné velikosti vzorku současně sleduje hodnocení celkového výskytu spasticity (MAS 1+) a dále těžké invalidizující spasticity (MAS 3+). Na základě rešerše literatury jsou předpokládány určité intervaly očekávané prevalence obou znaků.

Potřebná velikost vzorku pro odhad prevalence spasticity celkem:

		Tolerance			
		(polovina 95% intervalu spolehlivosti)			
Předpoklad prevalence		1%	3%	5%	10%
20%		6147	683	246	61
25%		7203	800	288	72
30%		8067	896	323	81

Potřebná velikost vzorku pro odhad prevalence těžké invalidizující spasticity:

		Tolerance			
		(polovina 95% intervalu spolehlivosti)			
Předpoklad prevalence		1%	3%	5%	10%
4%		1475	164	59	15
9%		3146	350	126	31
13%		4345	483	174	43

Stanování potřebné velikosti vzorku – závěr: pro relevantní odhad celkové prevalence v hranicích přibližně 20 – 25 % je třeba zařadit 263 pacientů. Při této velikosti vzorku bude zajištěn i relevantní odhad prevalence těžké spasticity. Uvedená velikost vzorku bude ve spádových populacích center dosažitelná (viz rozbor cílové populace projektu).

Metodika statistických analýz

K popisu primárních dat budou využity standardní nástroje sumární statistiky, tj. frekvenční analýza pro kategoriální proměnné a medián a kvantilové rozsahy pro spojité proměnné. Vývoj párově provázaných hodnot znaků v čase, tj. mezi návštěvami (např. prevalence spasticity) bude hodnocen Friedmanovým testem (neparametrický model ANOVA pro párově provázaná sledování) a pomocí Cochranova Q testu jako zobecněné formy hodnocení párových sledování kategoriálních znaků. Vztah potenciálních rizikových faktorů a prediktorů k výskytu spasticity (binárně kódovaný cílový parametr) bude hodnocen pomocí kontingenčních tabulek, jednorozměrné a vícerozměrné logistické regresní analýzy. Zjištěné asociace budou kvantifikovány odhadem poměru šancí (OR) s 95% intervaly spolehlivosti.

Klinický registr SONAR – technologie

Softwarové řešení sběru a analýzy dat bude složeno z několika komponent, které budou zabudovány do jediné aplikace – systému SONAR. Hlavním přístupovým nástrojem bude webový prohlížeč (optimálně Internet Explorer od verze 5.5), který bude přímo napojen na on-line přístupnou serverovou aplikaci. Webový prohlížeč a serverová aplikace spolu budou

komunikovat na zabezpečeném portu protokolu TCP/IP chráněném technologií SSL (Secure Socket Layer) verze 3 (používající 128-bitové šifrování pomocí certifikátu vydaném Certifikační autoritou Masarykovy univerzity).

Serverová aplikace využije webové technologie HTTP 1.1; bude použitý programovací jazyk ASP. Aplikace je vyvíjena ve spolupráci Institutu biostatistiky a analýz MU a amerického systému pro sběr dat klinických studií - TrialDB, který je používán rovněž na univerzitě v Yale USA (Nadkarni et al. 1998; Nadkarni et al. 2000). Možnosti výsledného systému, který je optimalizován pro provoz v prostředí českých zdravotnických zařízení, lze stručně charakterizovat následovně:

- **Plná autorizace a zabezpečení dat.** Systém vždy vyžaduje zabezpečenou autentizaci neboli ověřování přístupových práv. To je umožněno víceúrovňovým systémem účtů. Účet je tvořen dvojicí Uživatelské jméno (Login) a Heslo. Uživatelský účet může zakládat, měnit či mazat pouze správce databáze. Každý účet obsahuje definici úrovně přístupu, tj. k jakým datům má konkrétní osoba přístup a jakou činnost s nimi může provádět (čtení, zápis, změna, zamykání). Veškeré přenosy dat jsou šifrovány, což zabraňuje jejich zneužití během přenosu.
- **Plná dostupnost dat pro jednotlivé participující subjekty.** Systém umožňuje autentizovanému uživateli okamžitý přístup k aktuální datům přidruženým pouze a jen jeho účtu.
- **Vývojová podpora a možnost flexibilní úpravy databáze i během projektu.** Data jsou uložena v robustní databázi, jejímž dodavatelem je špička v oblasti databází – společnost ORACLE.
- **Snadné zadávání a správa dat.** Systém je uživatelsky snadno pochopitelný, veškeré zadávání probíhá přes webové formuláře, které budou uspořádány v klinicky logické formě.
- **Lokální i centrální zálohování dat.** Autentizovaný uživatel má možnost vyplněné formuláře zálohovat (ve formátu MS Excel) a tisknout. Autentizovaný uživatel má možnost data, ke kterým má oprávněný přístup, on-line vyexportovat tak, aby byla přístupná i lokálně.

Implementace databáze SONAR a sběr dat na centrech

Protokol předpokládá složení informačního systému SONAR ze dvou zásadních komponent:

a) Fáze I vývoje systému - centrální repozitář, registr, ukládající anonymizovaná data dílčích databází a zajišťující centrální validaci dat, jejich management i analytické zpracování a reporting; v rámci tohoto řešení bude probíhat i anonymizované hlášení záznamů z jednotlivých center (=standardizovaný centrální registr)

b) Fáze II vývoje systému - dílčí databáze SONAR pro jednotlivá centra, která budou na centrech lokálně instalována (s plným exportním a importním rozhraním pro komunikaci s centrálním repozitářem). Tato fáze vybuduje základnu pro registr použitelný i rozsáhlejší sítě klinických pracovišť, resp. center. Její součástí je i předpokládaná podpora pro přímou analýzu administrativních dat nemocnic.

- V tomto uspořádání bude možné zajistit lokální sběr dat v klinických centrech v plném rozsahu, tedy i s identifikátory pacienta. Anonymní exporty budou generovány v pravidelných intervalech a to vždy tak, aby neumožnily v centrálním repozitáři přímou ani nepřímou identifikaci jedince. Uvedené uspořádání rovněž umožní zprovoznění požadovaných funkcí SW, např. generování zpráv vyzývajících ke zvaní pacientů k pravidelným návštěvám.
- Navržený způsob implementace vytvoří a ověří pilotní základ informačního systému, který může být následně dobudován a rozšířen na celou síť iktových center ČR.

Ochrana dat zadaných do systému a jejich dostupnost

Ochrana osobních a citlivých dat jednotlivých pacientů

- tato data jsou dle návrhu sbírána a ukládána pouze v ZZ odpovědných za léčbu;
- navržený systém na centrální úrovni s osobními daty nijak nepracuje, anonymizace před exportem dat je provedena v ZZ, je ireverzibilní a úplná;

Ochrana dat zdravotnických zařízení

- ZZ je primárním a odpovědným bodem sběru dat; sběr dat musí být minimalizován a zaměřen pouze na údaje nezbytné pro hodnocení pacientů dle protokolu projektu SONAR.
- zadáváním dat dle registru SONAR se nemění práva pořizovatelů dat (klinických center) nakládat s nimi; ZZ zůstávají majiteli dat a rozhodují o jakékoli formě jejich využití.

Centrální úložiště systému obsahuje pouze plošná, anonymizovaná data, která neposkytuje žádným dalším subjektům a třetím stranám.

V čele projektu stojí odborná rada (OR) složená ze zástupců všech participujících klinických center. OR garantuje kontrolu funkčnosti systému a zajišťuje recenzní řízení nad prováděnými analýzami. OR rovněž rozhoduje o časech, formách a účelu zpracování dat a formě prezentace výstupů. Zástupci klinických center mají v OR rovnocenné postavení.

Reference

Nadkarni, P. M., Brandt, C., Frawley, S., Sayward, F. G., Einbinder, R., Zelterman, D., Schacter, L., and Miller, P. L. (1998). Managing attribute-value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* 5, 139-51.

Nadkarni, P. M., Brandt, C. M., and Marenco, L. (2000). WebEAV: automatic metadata-driven generation of web interfaces to entity-attribute-value databases. *J Am Med Inform Assoc* 7, 343-56.

Riffenburgh RH (2006) *Statistics in Medicine*. Elsevier: London.