

STATISTICKÁ ANALÝZA DAT O PACIENTECH S PSORIÁZOU

Jaromír Běláček, Emanuel Marques, Zoltán Paluch

Anotace

Príspevok pojednáva o metodice a výsledcích statistické analýzy dat pořízených při léčbě pacientů s psoriázou na Dermatovenerologické klinice nemocnice Na Bulovce v letech 2015-17. Poměrně velký rozsah datového souboru (čítající K=485 standardních klinických markerů pro N=289 pacientů) vyžaduje aplikovat statistické postupy jako by šlo o hromadné zpracování dat. V příspěvku bude představena logistika tohoto zpracování vycházející z metodik etablovaných v minulosti na oddělení Biostat při 1. LF UK Praha s ukázkou hlavních výsledků. Při zpracování takto poměrně rozsáhlého klinického souboru dat můžeme používat zavedené statistické metodologie (One-Way resp. Two-Way ANOVA pro opakovaná měření nebo χ^2 -testy nezávislosti v kontingenčních tabulkách), které však musíme redukovat na několik málo neefektivnějších třídění. Na jejich základě pak analyzujeme výstupní sestavy statisticky významných p-hodnot pro řadu simultánních a odvozených marginálních testů.

Klíčová slova

ANOVA, χ^2 -kvadrát analýza nezávislosti a homogenity v kontingenčních tabulkách, testy normality, hromadné zpracování dat, psoriáza, léčba psoriázy, biologie

1 Popis problému – cíle prezentace

Psoriáza neboli lupénka je onemocnění kůže, které postihuje až 4.8% světové populace [1]. Jedná se o neinfekční zánětlivé onemocnění zprostředkované T-buňkami charakterizované dysregulací našeho imunitního systému [2]. Je to multifaktoriální nemoc, kde genetika hraje velkou roli. Postižení obvykle neohrožuje pacienty na životě, mnoho splývající odlupovající plaky však může i velmi znepříjemňovat nemocným život. Pokožka může být poškozena v malém, ale také velmi velkém rozsahu až do 100% tzv. klinický obraz erythrodermie. Kromě kůže mohou být postiženy také nehty na nohou i na rukou, ale také klouby.

V návaznosti na rozsah poškození jsou pacienti podrobováni různým typům léčby. U méně závažných forem psoriázy bývá aplikována *lokální léčba* (masti, gely, tělová mléka apod.). Její výhodou je dobrá tolerance, minimální systémová absorpce a snížení rizika možných systémových nežádoucích účinků. U závažnějších postižení se může zvážit tzv. *konvenční systémová léčba*, která se prostřednictvím tablet nebo injekcí rozvádí krevním oběhem do celého organismu (obvykle je podáván methotrexát, cyklosporin nebo acitretin). U pacientů selhávajících na takovou léčbu, nebo kteří takové preparáty netolerují či jsou u nich kontraindikovány, se může zvážit eskalace terapie na *biologickou léčbu*, která je zatím považována za nejúčinnější dostupnou terapii [3]. Biologika jsou produkována technologií rekombinantní DNA, zaměřené na specifické cíle imunopatogenní dráhy nemoci. Jedná se o nejmodernější formu léčby psoriázy. Vzhledem k její výnikající účinnosti, lékaři předepisují více těchto látek a dříve v procesu onemocnění. Bez důsledných a dlouhodobých studií bezpečnosti těchto látek se však začínají objevovat pozdní publikace o závažných nežádoucích účincích [4]. Právě na jejich výskyt při biologické léčbě byl zaměřen výzkum MUDr. Marquese a doc. Palucha, Ph.D., MBA na Dermatologické klinice Nemocnice Na Bulovce, který zde v letech 2015-17 shromáždil výsledky vyšetření pro soubor N=289 pacientů [5,6].

V rámci tohoto příspěvku jsou shrnuty informace vztažené k metodice a způsobům hromadného zpracování dat o těchto pacientech, které – přestože nejde o typická „big data“ – pře-

kračují svým rozsahem rámec běžných klinických studií. Soubor o pacientech s psoriázou obsahoval K=489 diagnostických a medicínských markerů různého typu, což vyžaduje aplikaci sofistikovaných zpracovatelských postupů, jejichž finálním účelem musí být oddělení statisticky významných výsledků od těch nevýznamných. Hlavní koncepty a logistika statistického zpracování je shrnuta ve statích 2 a 3. Výsledky pro klinické závěry jsou referenční formou a spíše jen pro ilustraci uvedeny v závěrech (ve statí 4).

2 Pacienti s psoriázou

Data o pacientech s psoriázou byla uspořádána do jedné velké excelovské tabulky: markery ve sloupcích byly nejprve řazeny chronologicky (tak jak byly pořizovány nejprve při vstupních a potom pětkrát s půlroční periodou opakovaných systematických prohlídkách); v řádcích tabulky bylo všech N=289 pacientů uspořádáno do skupin podle tří základních typů léčby (*1-lokální, 2-systémové a 3-biologické*), a pro biologickou léčbu dále v členění podle individuálních biologik (tzn. medikací se specifickými názvy: *4-etarnecept; 5-adalimumab; 6-infliximab; 7-ustekinumab; 8-secukinumab*).

V rámci vstupního vyšetření byla u pacientů s psoriázou kromě běžných demo-, fyzi- a anamnestických znaků (jako věk, pohlaví, vzdělání, výška, hmotnost, krevní tlak, fototyp, kožní anamnéza, délka manifestace psoriázy v letech apod.) vyšetřena i řada méně standardních ukazatelů (např. možnost stresových faktorů v rodině i v zaměstnání, rodinná anamnéza výskytu psoriázy, infekce, virózy, hormonální změny, obezita, konzumace alkoholu, koření, kouření a detailní info o minulých a stávajících nemocech pacientů). Sada vstupních 160ti markerů dotazovala u pacientů dosavadní užívání řady konkrétních léčebných přípravků (antibiotika, antidepresiva, beta-blokátory, diuretika, statiny, NSA), včetně již výše zmíněných v té době pěti nejvýznamnějších biologik s délkou jejich užívání v měsících.

Po zařazení pacientů podle stanoveného typu léčby bylo v rámci pěti pravidelných půlročních prohlídek vedle obligátních vyšetření (PASI [Psoriasis Area Severity Index]; BSA [odhad celkového povrchu těla], hmotnost, krevní tlak) ověřováno spektrum přibližně 20ti nežádoucích účinků léčby, včetně nedávných infekcí, užívání specifických antibiotik a na dvacet dalších standardních biochemických markerů. Většina těchto indikátorů byla shledána (a jejich hodnoty naměřeny) v rámci všech opakovaných klinických vyšetření.

3 Logistika hromadného zpracování dat

3.1 Verifikace a kontrola dat

První fází statistického zpracování musí být „verifikace a kontrola dat“. Se zvětšujícím se rozsahem souboru samozřejmě vzrůstá riziko chyb vzešlých již ze samotného pořizování dat. Neefektivněji lze chyby tohoto typu nalézt načtením do statistického programu a pečlivě prohlédnout výpis hodnot všech sledovaných markerů. Často se tyto chyby projevují špatně kvalifikovaným typem proměnné, než který bychom např. u numerické proměnné očekávali (a program ji mylně interpretuje jako *textovou* nebo *datovou* proměnnou). Anebo se chybové hodnoty identifikují jako odlehlá pozorování (když v uspořádaném výpisu hodnot jedné proměnné nalezneme hodnotu např. o řád vyšší nebo nižší než u většiny ostatních pacientů) – obvykle jde o špatně umístěnou desetinnou čárku či tečku.

V některých případech mohou být data zatížena měřicími chybami diagnostických přístrojů (když je měřicí přístroj nevhodně nakalibrován, systematicky usekává např. všechny vysoké nebo nízké naměřené hodnoty). U některých markerů mohou být ale i odlehlá pozorování validně naměřenými hodnotami. Pro tyto situace je vhodné data přeuspořádat tak, aby stejné markery pořízené při opakovaných vyšetřeních byly v datovém souboru

umístěny vedle sebe. A někdy je třeba také ohlídat, zda všechny hodnoty v primárním datovém souboru typované jako nuly jsou „skutečně platné-funkční nuly“ anebo zda na jejich místě nemají být spíše vynechané-prázdné hodnoty. (V souboru pacientů s psoriázou může být takovým příkladem proměnná „Počet dosavadních hospitalizací“, která nemá faktický význam u pacientů „s žádnou hospitalizací“ – takže formální nuly by mohly vést ke zkresleným interpretacím.)

Někdy jsou data v Excelu pořízena tak, že je zapotřebí unblock vyměnit mnoho omylem natypovaných desetinných teček za čárky – některé chyby a překlepy ale nelze na úrovni primárního datového souboru opravit jinak než individuálním překlíknutím v rámci každé buňky zvlášť. Pro datovou tabulku obsahující více než 100 000 buněk, jako byla ta pro soubor psoriatických pacientů, je ale takové řešení nepoužitelné. Kvalitní zpracovatelské pakety mají naštěstí systémové prostředky, které dokáží převést všechny hodnoty proměnných typu text, které lze interpretovat jako čísla, na hodnoty nových *numerických proměnných*. Tímto nástrojem fungujícím pod systémem SPSS muselo být v souboru pacientů s psoriázou opraveno téměř 3/4 markerů, než se podařilo převést vstupní excelovský soubor do standardně zpracovatelného formátu. Tato fáze přípravy dat obnáší opakovanou kontrolu výpisů základních popisných statistik až po výpis všech individuálních hodnot pro všechny proměnné na úrovni 1. stupně třídění.

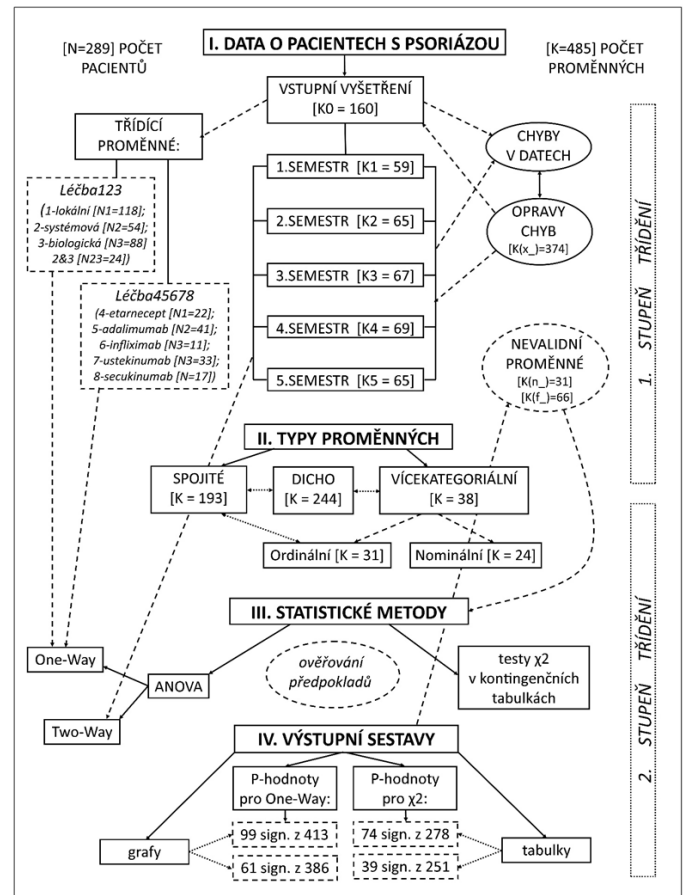
3.2 Identifikace typů proměnných

Druhá fáze statistického zpracování se týká „identifikace typů proměnných s ohledem na možnosti budoucího metodického zpracování“. Obecně platí, že se zvyšujícím se rozsahem statistického souboru musí zpracovatel-statistik počítat s čím dál tím menším rejstříkem využití dnes již pestrého spektra použitelných statistických metod. Příprava dat i finální tabulkové výstupní sestavy budou totiž vyžadovat spoustu nadstandardního zpracovatelského času. Navíc každá chyba při zpracování (vynechání některé proměnné nebo překlepnutí v názvu proměnné při práci s rozsáhlým seznamem systematicky zpracovávaných proměnných) může obnášet velmi nepříjemnou časovou újmu.

V rámci souboru pacientů s psoriázou byly postupně identifikovány všechny základní typy proměnných – I/ *spojité* (s potenciálně libovolnými hodnotami měřených markerů diskretizovaných pouze zaokrouhlovací chybou – v celém souboru bylo těchto proměnných nalezeno 193); – II/ *kategoriální* (nabývající dvou nebo více konečných diskretních hodnot – těch více než dvoukategoriálních bylo v souboru nalezeno 38). Za speciální případ obou těchto typů můžeme považovat dichotomické proměnné (nabývající právě dvou numerických hodnot – v celkovém počtu 244). Přitom vícekategoriální proměnné mohou být dvou typů – IIa) *ordinální* (hodnoty v kategoriích jsou vzestupně uspořádané a každá vyšší hodnota reprezentuje určitý vyšší stupeň-úroveň daným markerem měřeného kritéria; lze je tedy interpretovat jako spojité i kategoriální proměnné – v souboru jsme jich našli celkem 31); – IIb) *nominální* (hodnota v každé jednotlivé kategorii má pouze kvalitativní význam a nijak nesouvisí s hodnotami v ostatních kategoriích – celkově 24). Pro snadnější práci s proměnnými v rozsáhlejších souborech je vhodné připojit před všechny typicky kategoriální proměnné kupř. symbol „c_“, před dichotomické symbol „d_“ apod.

U kategoriálních proměnných vzrůstá pracnost hromadného zpracování ještě tím, že všechny individuální hodnoty kategorií musí být opatřeny popiskami. Tyto informace je nutné natypovat do příslušných segmentů zpracovatelského programu, protože jinak by se výstupní třídící sestavy tabulek staly nepřehledné. Totéž platí o prezentaci i interpretaci modelů založených na třídění vyšších stupňů. Za úspěšnější můžeme v tomto smyslu považovat výstupy po spojité proměnné, kde se prostřednic-

tvím již předzpracovaných *průměrů* (nebo také *mediánů*) získá vlastně jedna dimenze formálního třídění navíc. Potom lze efektivně prezentovat ještě třídění na dalším stupni (zde např. pro Two-Way ANOVA s faktorem opakovaných měření).



Obrázek 1 – Logistika hromadného zpracování souboru dat o pacientech s psoriázou (distribuce počtů pacientů a počtů proměnných podle nejdůležitějších skupin)

3.3 Výběr statistických metod

Správná kvalifikace typů proměnných je zásadní pro třetí fázi zpracování datového souboru, kdy kvalifikujeme jednotlivé proměnné pro „použití specifických statistických metod“. V kontextu typologie proměnných představené výše půjde zjevně buď o aplikaci statistických procedur použitelných – I/ na spojité data; – II/ na data kategoriální. Za standardní pro případ I/ považujeme rozsáhlé spektrum modelů ANOVA (pro normálně rozdělené náhodné veličiny, včetně tzv. generalizovaných ANOVA pro více speciální spojité distribuce proměnných), v případě velkého množství markerů se a priori omezujeme na One-Way ANOVA. U kategoriálních markerů ad II/ budeme povětšinou vycházet ze standardní metodiky χ^2 -testů nezávislosti a homogenity v aplikaci na dvojrozměrné kontingenční tabulky, které statistický program umí vytvořit pro každou vybranou dvojici kategoriálních proměnných. V rámci obou metodik jsme se u pacientů s psoriázou omezili na třídění podle dvou nejvýznamnějších faktorů – A) podle tří základních *typů léčby* (identifikovaných v rámci proměnné *Léčba123*); – B) podle individuálních *biologik* (pouze při systémové léčbě v rámci pětihodnotové proměnné *Léčba45678*).

Pro dichotomické proměnné můžeme v principu použít obou výše zmíněných přístupů k analýze: pro případ ad I/ interpretujeme výsledky u nula-jedničkových proměnných jako „procenta jedniček“; v případě ad II/ interpretujeme testy χ^2 -nezávislosti

spíše jako testy *homogenity řádkových* nebo *sloupcových procent*). Rovněž ordinální proměnné lze obvykle analyzovat metodikou ANOVA i prostřednictvím testů χ^2 , pro nominální markery lze však použít pouze testy χ^2 . V průběhu celého „hromadného zpracování“ bychom však měli hlídat, zda nejsou systematicky porušovány základní teoretické předpoklady, tzn. – I/ pro ANOVA normalita nebo alespoň středová jednovrcholovost empirických distribučních rozdělení; – II/ pro testy χ^2 bychom zase měli kontrolovat, zda máme v tříděných tabulkách *dostatečně velké empirické četnosti* (přibližně 95% četností očekávaných při hypotéze nezávislosti by mělo být „ ≥ 5 “).

Pro finální statistické zpracování musí být tedy data uspořádána tak, aby proměnné podléhající spojitě ANOVA byly seskupeny v rámci jednoho samostatně stojícího „seznamu proměnných“ a data vstupující do χ^2 -analýz do jiného (z výše uvedeného je zřejmé, že některé proměnné se v těchto seznamech mohou vyskytovat duplicitně). Na sofistikované testování normality u spojitých proměnných nezbývá u rozsáhlých datových souborů obvykle moc času (pro proměnné, u kterých se hypotéza o normalitě zamítá, by mohla být aplikována ještě specifická „transformace k normalitě“ anebo uplatňovány jiné např. *neparametrické* alternativy k ANOVA). Podobně by i tabulky s nepostačujícími četnostmi pro legitimní použití *asymptotických* χ^2 -testů měly být komprimovány na menší tzn. až třeba na úroveň tabulek čtyřpolních.

3.4 Finalizace výstupních sestav

Pokud by nyní panovala představa, že po úspěšném průchodu navolenými statistickými procedurami stačí jen programem vygenerované výstupní sestavy vyexportovat a poslat koncovému odběrateli, je bohužel rovněž mylná. Zadavatel analýz se totiž musí především ve výstupních sestavách „vyznat“. Za tímto účelem musí tedy zpracovatel-statistik data znovu vyexportovat (obvykle do Excelu) a na úrovni rozsáhlých tabulkových výstupů zvýraznit nejvýznamnější výsledky (nejlépe barevným podbarvením). Ve statistických sestavách lze obvykle nejuniverzálněji podbarvit *statisticky významné p-hodnoty*, případně testové statistiky, na nichž jsou p-hodnoty založeny. (V Excelu lze pro tyto účely velmi výhodně využít prostředků tzv. *podmíněného formátování*.) Přitom p-hodnot je ve statistických outpotech celá řada, takže prezentace by měla být přizpůsobena hierarchii významnosti testovaných hypotéz (od *simultánních* F-testů v ANOVA po *mnohonásobná srovnávání* a od *souhrnných* χ^2 -testů nezávislosti po analýzu reziduí v jednotlivých buňkách *kontingenčních tabulek*).

Teprve na úrovni výstupních sestav jsme však obvykle schopni posoudit i validitu jednotlivých vstupních proměnných. Shledáme, že některé výpočty pro některé proměnné ze statistických sestav zcela vypadnou, v jiných sestavách, někdy pro jiné proměnné se nevytiskou např. p-hodnoty. Pověštinou toto souvisí s tím, že příslušná proměnná má statisticky nepodchytilný „zdroj měnlivosti“ tzn. že příslušná závisle proměnná má již na úrovni primárního souboru identické hodnoty (obvykle samé nuly) nebo obsahuje kromě nul třeba jen jedinou jedničku (což u některých statistických procedur vadí), anebo taková situace nastane při některém základním třídění. V těchto situacích je tedy vhodnější příslušné proměnné ve vstupních seznamech specificky identifikovat: proměnné s konstantními hodnotami ve sloupcích opatřit třeba předponou „n_“ (takových „nulových“ markerů bylo v souboru nalezeno 31) a např. nula-jedničkové (dichotomické) proměnné, které obsahují nanejvýš 1-3 jedničky (a ostatní nuly) identifikovat s předponou „f_“ (v souboru nalezeno 66 takových potenciálně „falešných“ proměnných). Pak již se bezpečněji zorientujeme ve výstupních sestavách, protože pro všechny tyto proměnné bychom logicky „měli dostávat“ nesignifikanční výsledky.

Pokud statistický program dokáže systematickým způsobem prezentovat statisticky významné výsledky i prostřednictvím grafů, jsme již téměř u konce. Profesionální statistické pakety vhodné pro systematické analýzy (SPSS) však obvykle neprodukuje grafické výstupy v kvalitě vhodné pro prezentační či publikační účely a naopak – softwary vhodné pro finální grafické prezentace (např. program STATISTICA) zase neumožňují plně automatizovat reprezentativní grafické přílohy. Potom se tedy musíme uchýlit k vizuální prezentaci alespoň těch statisticky nejvýznamnějších výsledků, které pořídíme za cenu individuálního zaklikávání standardních tlačítkových sestav. Je zajímavé sledovat výsledky One-Way ANOVA na grafech pro markery vzešlé z pololetně se opakujících vyšetření. Pro taková data (zejména pokud byla úplná) jsme pak ještě využili grafické výstupy pro modely Two-Way ANOVA (s fixním faktorem *Léčba123* resp. *Léčba45678* a druhým pro pětici po půlroce opakovaných měření). Ale pokud si přejeme kupř. z programu STATISTICA transformovat do Excelu ještě speciální tabulkové výstupy, musíme k tomuto účelu použít speciálně vytvořené makro (!).

4 Diskuse a závěry

Analýza výše popsaného souboru pacientů s psoriázou byla provedena pragmatickými metodickými postupy a nástroji, jak přísluší náležitě a pečlivě zdokumentované kohortní studii založené na vstupním a následně opakovaných vyšetřeních pacientů. Rozsah studie přesahuje jiné klinické studie především šíří spektra naměřených markerů, nikoli počtem pacientů, který se pro dané účely jeví jako postačující. Studie byla cílena především na nežádoucí účinky moderní biologické léčby ve vztahu k tradičním léčbám (lokální a konvenční systémová). Výběr pacientů pro jednotlivé typy léčby (identifikace prostřednictvím tříhodnotové proměnné *Léčba123*) byl proveden s ohledem na závažnost postižení pacientů psoriázou – v korespondenci s typem léčby byli pacienti podrobováni odpovídajícím léčebným terapiím, jmenovitě u biologické léčby aplikaci pěti léčebných přípravků (jejich identifikace v rámci druhé třídící proměnné *Léčba45678*).

Všechny markery obsažené v databázi psoriatických pacientů byly (po pečlivé klasifikaci do dvou obsáhlých seznamů podle svého typu) vytříděny podle obou třídících proměnných v rámci One-Way ANOVA (anebo Two-Way pro opakovaná měření) resp. do dvourozměrných kontingenčních tabulek. Na úrovni simultánních testů (F-testů pro One-Way resp. souhrnných testů χ^2 -nezávislosti) jsme získali 24,0% resp. 26,6% statisticky významných p-hodnot (99 z celkově 413 resp. 74 z 278) pro třídění podle *Léčba123* a 15,8% resp. 15,5% statisticky významných p-hodnot (61/376 resp. 39/251) pro třídění podle *Léčba45678*. Korespondence statistických významností mezi One-Way ANOVA a testy χ^2 se potvrdila zejména na úrovni dichotomických proměnných, kde nelze předpokládat nesymetrické porušení teoretických vstupních předpokladů pro aplikaci obou principiálně odlišných statistických metodik. (Nižší podíl signifikantních testů při třídění podle *Léčba45678* si vysvětlujeme jednak nižším vstupním počtem $n=112$ pacientů léčených pouze biologickou léčbou; navíc třídění podle pěti typů biologik je kvalitativně na jiné úrovni než podle typů léčby pro pacienty s různě závažným rozsahem postižení.)

Z hlediska zařazení pacientů do skupin podle typu léčby jsme shledali následující statisticky nejvýznamnější rozdíly – a) podle pohlaví, věku a také výšky pacientů; – b) podle vstupní anamnézy (doby manifestace nemoci, frekvence výskytu viróz, infekcí, hormonálních změn, hyperurikémie, depresí apod.); – c) podle častějšího užívání antibiotik (indikace v širším spektru) a dalších speciálních léků proti psoriáze; – d) podle řady nežádoucích účinků biologické léčby; – e) stopově na úrovni několika biochemických markerů. Pověštinou se indikace ad c)-e) vysky-

tovaly při pololetních prohlídkách opakovaně. Ale řada jiných se u psoriatických pacientů systematicky nevyskytovaly.

Výsledky studie navazují na klinické zkušenosti a v odborné literatuře již publikované závěry o účincích a bezpečnosti různých typů léčby psoriázy pro různé skupiny pacientů a doplňují je o informace týkající biologické léčby. V tomto příspěvku bylo zejména poukázáno na to, že i v rámci víceméně rutinního statistického zpracování dat můžeme verifikovat řadu hodnotných a možná i inovativních výsledků, pokud se zpracování provádí pečlivě a systematicky. Další medicínské zhodnocení těchto výsledků je připraveno v podrobnějších studiích [7], kde je věnován velký prostor zejména diskusím o zařazení výše nastíněných výsledků do kontextu mezinárodně publikovaných výzkumů.

Literatura

- [1.] Boháč P, Marques E, Jůzlová K, Jirásková-Zákostelecká Z, Šmerhovský Z, Hercogová J.. Výskyt infekčních komplikací při biologické léčbě psoriázy. *Česká Dermatovenerologie* 6(4), 2016, 232-6
- [2.] Hercogová, J.. Psoriasis. *Česká Dermatovenerologie* 1(1), 2011, 8-26.
- [3.] Zweegers J, Otero ME, van den Reek JMPA et al.. Effectiveness of biologic and conventional systemic therapies in adults with chronic plaque psoriasis in daily practice: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 96, 2016, 453-8.
- [4.] Kothary N, Diak IL, Brinker A et al.. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 65(3), 2011, 546-551.
- [5.] Marques E, Paluch Z, Hercogová J: Biological (Super Safe ?) Agents. 28th EADV Congress, 9-13 October 2019, Madrid, e-Poster list, PO455, www.eadvmadrid2019.org
- [6.] Marques E, Paluch Z, Hercogová J: The use of biological agents in the therapy of psoriasis vulgaris – an overview. *Česká Dermatovenerologie* 9(3), 2019, 172-179
- [7.] Marques E, Paluch Z, Boháč P, Běláček J, Hercogová J: Epidemiology of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Comparison between Psoriatics Treated with Biological Agents, Conventional Systemic Drugs and Topical Therapy. v přípravě do tisku

Kontakt

Jaromír Běláček, RNDr., CSc.

Ústav statistiky a operačního výzkumu,
PEF MENDELU,
Zemědělská 1, 613 00 Brno
belacek@mendelu.cz

Emanuel Marques, MUDr.

Dermatovenerologická klinika,
FN Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha
Ústav Dermatologie a Venerologie,
3. LF UK, Praha
Ústav farmakologie a toxikologie,
2. LF UK, Praha
emanuel.marques.derm@gmail.com

Paluch Zoltán, doc., MUDr., Ph.D., MBA

Ústav farmakologie a toxikologie,
2.LF UK, Praha
zoltan.paluch@lfmotol.cuni.cz