

Biostatisztika és informatika alapjai

14. előadás:

A bizonyítékokon alapuló orvoslás. Klinikai
vizsgálatok.

2018. December 13.

Veres Dániel

A Bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM)

A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján
hozott lelkiismeretes, egyértelmű és logikus
döntések sorozata, amely az adott beteg személyre
szabott kezelését szolgálja.

Ismert statisztikai eredmények

Személyes tudás, gyakorlat

„Józan paraszti ész”

Biostatisztika – nade miért?

- „Azért, hogy el tudjuk dönteni, elhiggyünk-e valamit, amit olvasunk, vagy hogy észrevegyük, hol van benne a hiba, vagyis hogy ne dőljünk be olyan könnyen a statisztikai bűvészkedéseknek, műtermékeknek és tévedéseknek.”
(*ld. excel file csodaszer, továbbiak később...)
- „Azért, hogy jobban meg tudjuk ítélni, szerencsénk volt-e vagy pechünk – vagy éppen egyik sem.”
- „Azért, hogy jobban meg tudjuk ítélni, mi mennyit ér, miért mennyit érdemes kockáztatni.”
- „Azért, hogy saját vizsgálataink tervezését, illetve kiértékelését ügyesebben el tudjuk végezni.”
- „Érdekes, váratlan eredményt kaptam? Most felfedeztem valamit, vagy csak a véletlen játéka, amit látok?”
- „Azért, hogy eredményeinket érthetőbben és hatásosabban, a lényegyet kiemelve tudjuk közölni.”
- „Azért, hogy pontosan értsük a szakirodalmat.”
(Reiczigel J.)

Statisztikai eredmények – hogyan lesznek?

- Összegyűjtjük az adatokat, majd elemezzük.

Statisztikai eredmények – hogyan lesznek?

- ~~Összegyűjtjük az adatokat, majd elemezzük.~~
- Hogyan jutunk el az adatokig?

Megfontolandó szempontok:

- Mi a cél, mi a kérdés?
- Milyen hibaforrásokra kell tekintettel lenni?
- Mekkora legyen a minta?
- Milyen módszerek alkalmazhatunk?
- Milyen mintavételi technikák állnak rendelkezésre?
- ... Na akkor gyűjtsük az adatot...

Statisztikai eredmények – hogyan lesznek?

- ~~Összegyűjtjük az adatokat, majd elemezzük.~~
- Hogyan jutunk el az adatokig?

Megfontolandó szempontok:

- Mi a cél, mi a kérdés?
- Milyen hibaforrásokra kell tekintettel lenni?
- Mekkora legyen a minta?
- Milyen módszerek alkalmazhatunk?
- Milyen mintavételi technikák állnak rendelkezésre?
- ... Na akkor gyűjtsük az adatot...
- **A legkifinomultabb, legprecízebb adatelemzés sem kárpótol egy rosszul megtervezett, kivitelezett adatgyűjtést, felmérést!!!!!!!**

Mi a cél?

Van-e különbség?
Van-e korreláció?
Van-e hatás?
...

Mi a cél - Releváns?

Van-e különbség?
Van-e korreláció?
Van-e hatás?
...

Lehet, hogy van „különbség” – de ez RELEVÁNS?

azaz klinikailag lényeges „különbség”?

Ezt a klinikai tudás, szakismeret, gyakorlat alapján tudjuk –
ERRŐL a STATISZTIKA NEM MOND SEMMIT!

De nagyon lényeges része a tervezésnek.

A „különbség” mértékének leírására szolgál a *hatásnagyság*

Hatásnagyság

Lehet, hogy van „különbség” – de ez RELEVÁNS? Lényeges klinikailag?
– Mekkora a hatás nagysága? Azaz pl.:

Átlagok, mediánok különbsége, hányadosa
Másik csoportba kerülve mennyivel (hányszorosára) változik?

Korrelációs együttható, meghatározottsági együttható (R^2)
A függő (y) változóban bekövetkező változás hanyad részéért felel a független (x) változó megváltozása?

Merekség
X egységnyi változására mennyivel (hányszorosára) változik y?

Esélyhányados, rizikóhányados
Hányszorosára nő az esélye, kockázta, ha van rizikófaktor?
...

Hiba 1 - Szignifikancia

Az alapprobléma: nem vizsgálhatunk meg mindenkit (a populációt)!

Megoldás: mintavétel – de...

...mintavételi bizonytalanság („véletlen”)... Hipotézisvizsgálatok!

A vizsgált hatás csak a véletlen műve?

A „különbség” szignifikáns?

(*ld. excel file: sugárzás)

Hatásnagyság és Szignifikancia

Konfidencia intervallum!

(*ld. excel file: sugárzás, konf2)

Ha van különbség, ki tudjuk mutatni?

| | | A populációban (a valóságban) a null hipotézis: | |
|------------------------------------|--------------------------------|--|--|
| | | Igaz | Hamis |
| A döntés: a null hipotézist: | Megtartom (Nem vetem el) | Helyes döntés | Hiba (másod fajú) (β) (álnegatív eredmény) |
| | Elvetem | Hiba (első fajú) (α) (álpozitív eredmény) | Helyes döntés (erő) ($1-\beta$) |

↑
Statisztikai ERŐ

Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

Erő

Ha van, ki tudjuk mutatni?

Könnyebb kimutatni, ha:

nagy az elemszám

nagy a hatásnagyság

(néhol egyebek is: kicsi szórás...)

nagy statisztikai erejű próba:

legmagasabb skálájú a változó (*lásd excel: skála)

(statisztikai „bűn” nem a lehető legmagasabb

skálán mintavételezni)

„hatékony” párosítás, párosított (ismétléses) próba

Erő (1-β)



Egymástól függenek.

Például elemszám becsléséhez:
Mekkora hatásnagyság,
Mekkora első és másodfajú hiba,
Mekkora szórás
Milyen próbával

Releváns, de mégsem szignifikáns

Okai lehetnek:

kicsi statisztikai erő:

kicsi elemszám (+klinikai problémák: pénz, etikai kérdések)

nagy a változatosság a vizsgált paraméterben, illetve alanyokban

kicsi erejű próbát használunk

(megsértjük a próba feltételeit)

nem mérünk elég precízen

Tervezzünk előre!!

más hibák (lásd mindjárt)

Pechünk volt (mintavételi hiba, véletlen)

-Kérdezze meg statisztikusát...

(© pl: <https://www.youtube.com/watch?v=PhODigCZqL8>)

Mintabeli érték

Populációbeli (valódi) érték

Hibák

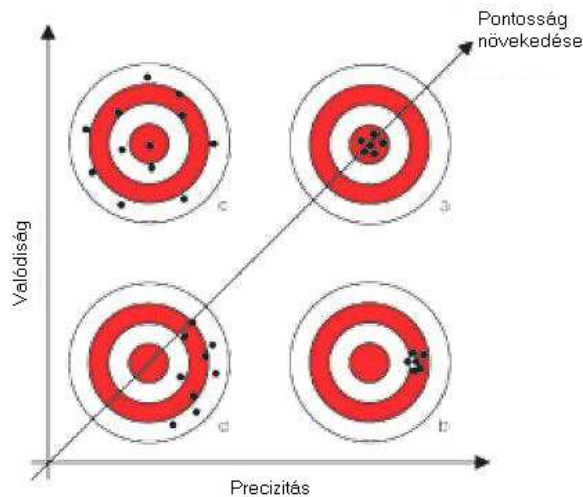
Torzítás (szisztémás hiba) (bias):
Kiválasztási hiba (Selection bias)
Információs hiba (Information bias)
Összemosó tényező (Confounding bias)

Mintavételből származó
(„véletlen”) hiba

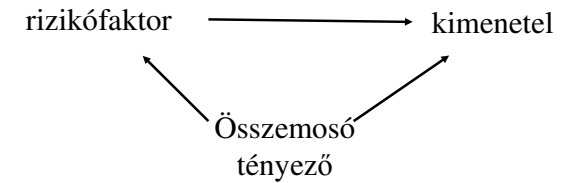
(elemszám növelésével csökken)

(Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!!**)

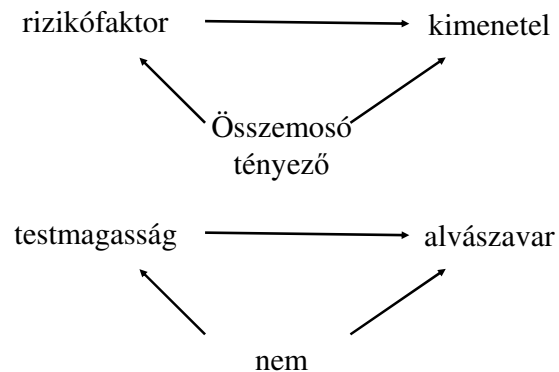
Másként...



Összemosó (megzavaró) hiba (confounding)



Összemosó hiba



Leggyakoribbak: nem, életkor – mindig gondoljunk rá!

Kiválasztási, Információs hiba

Kiválasztási hiba:

Különbség van a felmérésbe beválasztottak és nem beválasztottak vagy a beválasztottak csoportba sorolása között (egy kimenetelt befolyásoló paraméter tekintetében)

tipikus hibák: életkor, nem eltérő a csoportokban
alappopuláció eltérő
utánkövetés eltérő

Információs hiba:

Téves az alanyoktól kapott, alanyokról gyűjtött információ (, amely befolyásolja a kimenetelt)

tipikus hibák: visszaemlékezés rossz
elfogódottság

Milyen módszerekkel?

Klinikai vizsgálatok alapvető típusai (study designs):

Megfigyeléses: nem avatkozok be, csak megfigyelek

Keresztmetszeti – adott időpillanatban

Eset-kontroll – előre/visszatekintő (pro-/retrospektív)

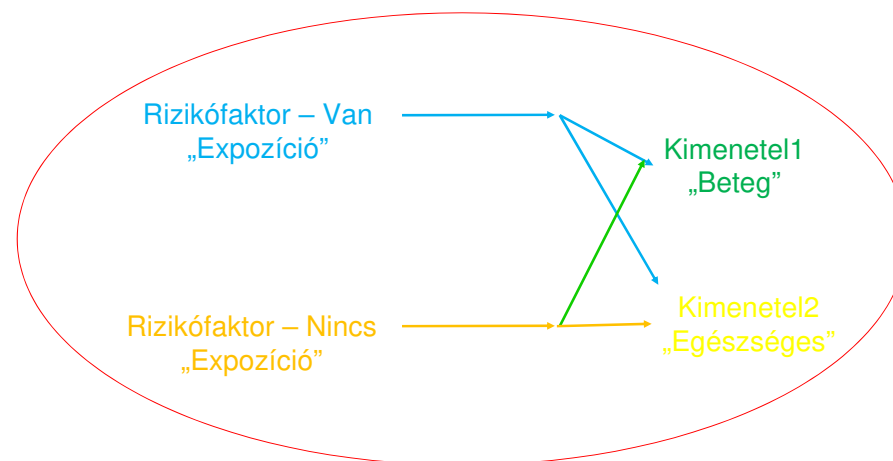
Kohort/Kohorsz – előre/visszatekintő (pro-/retrospektív)

Kísérletes (experimentális): aktívan beavatkozok („kezelek”)

pl. randomizált kontrollált/klinikai vizsgálat (RCT)

Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

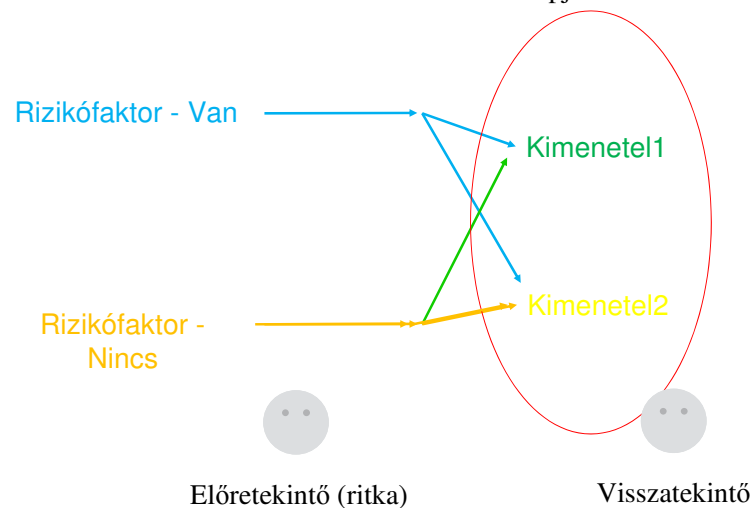
Keresztmetszeti



A rizikófaktor és kimenetel meglétét egyszerre (ugyanakkor) vizsgáljuk

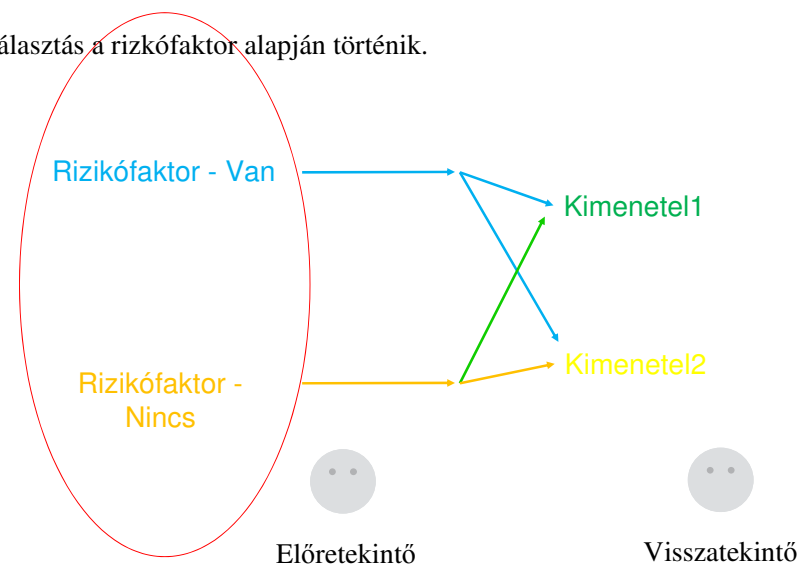
Eset-Kontroll

A kiválasztás a kimenetel alapján történik.



Kohort

A kiválasztás a rizikófaktor alapján történik.



Megjegyzés

Prevalencia - a betegség gyakorisága a vizsgált populációban egy adott időpontban.

Incidencia - az új betegek száma a veszélyeztetett populációban egy adott időintervallumban.

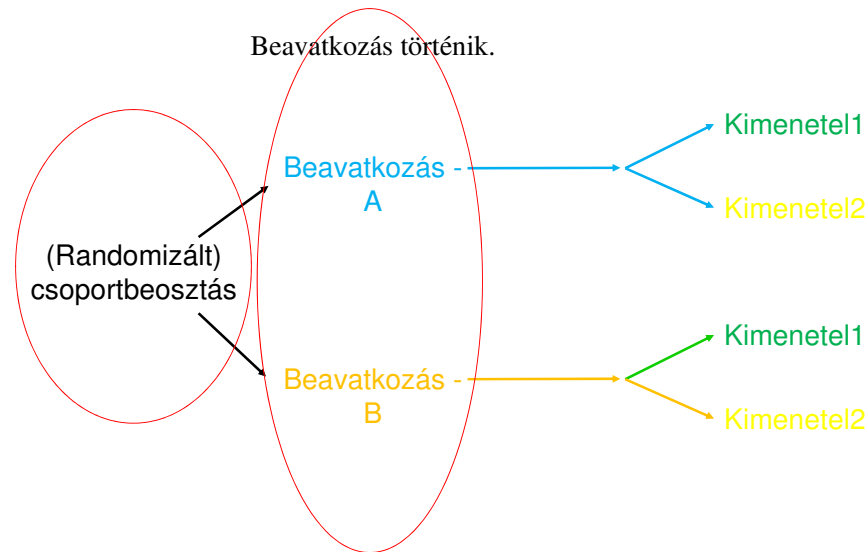
Új, Időintervallum!

Akut betegség: prevalencia ~ incidencia

Krónikus betegség: prevalencia ? incidencia

Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

Kísérletes



Tanulmányok tulajdonságai

| | Kereszt-metszeti | Eset-kontroll | Kohort | Kísérletes |
|-------------|-------------------------------------|--|--|---|
| Tulajdnóság | Kiválasztás egy adott időpontban | Kiválasztás alapja: kimenetel (eset/kontroll) | Kiválasztás alapja: rizikófaktor | Beavatkozás történik |
| Előny | Olcsó, könnyű kivitelezni, azonnali | Ritka betegségeknel jó, viszonylag olcsóbb, gyorsabb | Ritka rizikófaktoroknál jó | Hibák könnyebb kiszűrése |
| Hátrány | Ok vagy okozat nem megállapítható | Kontrollok kiválasztása nehéz – kiválasztási, információs (pl. visszaemlékezés) hiba gyakori | Hosszú követési idő gyakori információs (pl. követési, visszaemlékezés) hiba | Drága, nehéz kivitelezni, gyakran etikai gondok |

Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

...

Egy matematikus, egy alkalmazott matematikus és egy statisztikus mindhárman egy bizonyos munkára jelentkeztek. A felvételi beszélgetésen megkérdezték tőlük, hogy mennyi 1+1?

Matematikus: Be tudom bizonyítani, hogy létezik, de azt nem, hogy csak egy megoldás van.

Alkalmazott matematikus: A válasz közelítően 1.99, a becslés szórása 0.01.

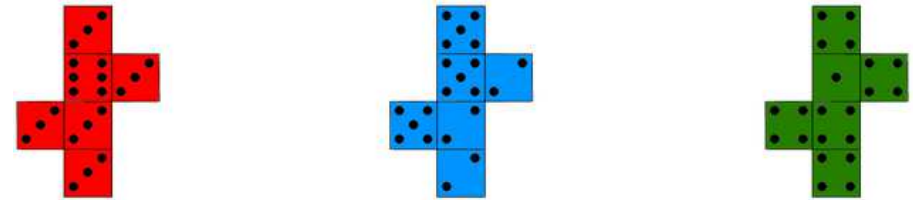
Statisztikus (kilépett a szobából, majd hirtelen visszatért és érdeklődött): tehát mit szeretnétek, mennyi legyen?

[stat viccek forrása: http://www.ilstu.edu/~ggramsey/Gallery.html](http://www.ilstu.edu/~ggramsey/Gallery.html)

+Megjegyzések

- Korreláció:
 - *kiemelten fontos az ábra;*
 - *korreláció nem jelent ok-okozatot*
©pl: <http://www.fastcodesign.com/3030529/infographic-of-the-day/hilarious-graphs-prove-that-correlation-isnt-causation>
- Többszörös összehasonlítás
 - ©pl: *A csoki segít a lefogyásban*
<https://io9.gizmodo.com/i-fooled-millions-into-thinking-chocolate-helps-weight-1707251800>

Nem-tranzitivitás



*ld. excel file

Linkek:

https://en.wikipedia.org/wiki/Nontransitive_dice

<http://singingbanana.com/dice/article.htm>

<https://plus.maths.org/content/taxonomy/term/789>