

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”

A Bizonyítékok Alapuló Orvoslásnak (Evidence Based
Medicine – EBM) nincs egyértelmű definíciója. Én a
fentebb olvasható kijelentést szeretem használni.
Ebből két lényeges részt emeltem ki.

Ebben az előadásban a diák (reményeim szerint) jól
követhetőek, így kevés jegyzetet fűztem hozzájuk.

Biostatisztika – nade miért?

- „Azért, hogy el tudjuk dönteni, elhiggyünk-e valamit, amit olvasunk, vagy
hogyan észrevegük, hol van benne a hiba, vagyis hogy ne dőlünk be olyan
könnyen a statisztikai büvészkedéseknek, műtermékeknek és tévedéseknek.”
(*Id. excel file csodaszor, 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 lényegét
kiemelve tudjuk közölni.”
- „Azért, hogy pontosan értsük a szakirodalmat.”
(Reiczsigel J.)

Miért tanuljunk statisztikát – úgy általában, illetve
orvostanhallgatói pályafutásunkhoz.

Statisztikai eredmények – hogyan lesznek?

- Összegyűjtjük az adatokat, majd elemezzük.

Hogyan „lesznek” a statisztikai eredmények?
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...

NEM. ELŐBB tervezzünk, utána gyűjtögessünk.

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?

...

[Ehhez excel példa!!!!](#)

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)

Megjegyzés: [tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!](#)

Lehetséges egyszerre a hatásnagyságról és szignifikanciáról információt kani? IGEN. Használjunk konfidencia-intervallumokat.
[Ehhez excel példa!!!!](#)

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) ($1-\beta$)

Statistikai ERŐ

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

Az ábrán felsorolt tényezők egymástól függenek. Ezért bármelyik becslése a többi ismeretében (becslésével) lehetséges.

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

(megértjük a próba feltételeit)

nem mérünk elég precízen

más hibák (lásd mindjárt)

Tervezzünk előre!!

Pechünk volt (mintavételi hiba, véletlen)

-Kérdezze meg statisztikusát...

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

Esetszám vicces videó:

<https://www.youtube.com/watch?v=Hz1fyhVOjr4>

Mintabeli érték

Populációbeli (valódi) érték

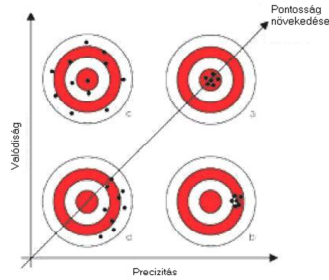
Hibák

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

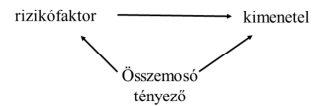
Mintavételből származó
(„véletlen”) hiba
(elemszám növelésével csökken)

(Megjegyzés: **tanul meg a fentiek, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**)

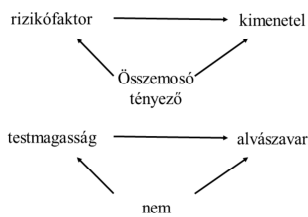
Másként...



Összemosó (megzavaró) hiba (confounding)



Összemosó hiba



Leggyakoribbak: nem, életkor – mindig gondoljunk rá!

tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szerejűk kérdezni!

Az alvászavar valójában nem függ a testmagasságtól: a férfiaknál gyakoribb az alvászavar és magasabbak is. Az összemosó tényező miatt a mért (első ránézésre úgy tűnő) hatás nagyobb, de akár kisebbnek is látszhat a valóságosnál. Leggyakoribb megzavarók: nem, életkor – erre mindig gondoljunk!!!!!!!!!!

Kiválasztási, Információs hiba

Kiválasztási hiba:
Különbség van a felmérésbe beválasztottak és nem beválasztottak vagy a beválasztottak csoportba sorolása között (egy kimenetelt befolyásoló paraméter tekintetében)
típusos hibák: életkor, nem eltérő a csoportokban
alappopuláció eltérő
utánkövetés eltérő

Információs hiba:
Téves az alanyoktól kapott, alanyokról gyűjtött információ (, amely befolyásolja a kimenetelt)
típusos hibák: visszaemlékezés rossz
elfogódottság

tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szerejűk kérdezni!

Kiválasztási hiba:
Tudva, hogy a nem befolyásolja az alvázavart, az új gyógyszert kapók, illetve a placebót kapó csoportok között eltérő a nők aránya
Utánkövetés megszűnése – IV droghasználóknál vagy homoszexuálisoknál gyakoribb az AIDS: akik AIDS-esek lesznek, gyakrabban „kilépnek” az utánkövetésből, mint akik nem kapnak AIDS-t, valamint az IDU használók is gyakrabban „eltűnnek”, mint homoszexuálisok
Alappopuláció más: csonttörés nőknél és táplálkozás összefüggése: csonttöröttet trauma osztályról választjuk, kontrollt az adott kórház belgyógyászatáról (De a belgyógyászatban levőknek más betegsége is van! Pl. diabetes gyakoribb!!)

Információs hiba:
Visszaemlékezés: azok a szülők, akiknek a gyermeke daganatos, jobban visszaemlékeznek gyermekük korábbi fertőzőes megbetegedéseire, mint azok, akiknek

gyermek egészséges.
Elfogódottság: a gyermekeket, időseket, bizonyos populációkat jobban megvizsgáljuk, mint nem ilyeneket.

További:
Catalogue of Bias Collaboration, Spencer EA, Brassey J, Mahtani K., 2017. <https://catalogofbias.org/>

Milyen módszerekkel?

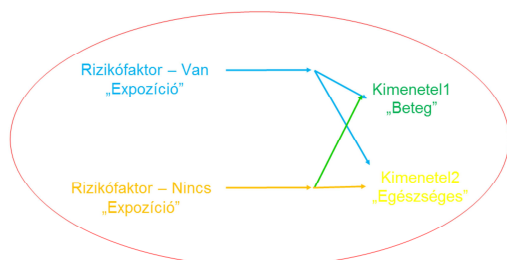
Klinikai vizsgálatok alapvető típusai (study designs):

Megfigyelés: 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: tanulj meg a fentiekert, mert vizsgán szeretjük kérdezni!

Keresztmetszeti



A rizikófaktor és kimenetel meglétét egyszerre (ugyanakkor) vizsgáljuk

A rizikófaktor és kimenetel meglétét egyszerre (ugyanakkor) vizsgáljuk.

Például:

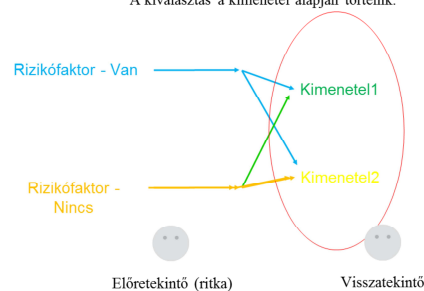
Ki ivott reggel kávé, mennyi érzi ébernek magát
Családfő olvas-e újságot – tudja-e hogy a HIV terjedhet anyáról gyerekére.

Vakság – relatív (életkorához, neméhez, stb megfelelő)
kis testtömeg – OK (fertőzéssel szembeni érzékenység – pl. nematoda – vakság 2. vezető oka) v. okozat???

Oksági viszonyt NEM tud vizsgálni!

Eset-Kontroll

A kiválasztás a kimenetel alapján történik.

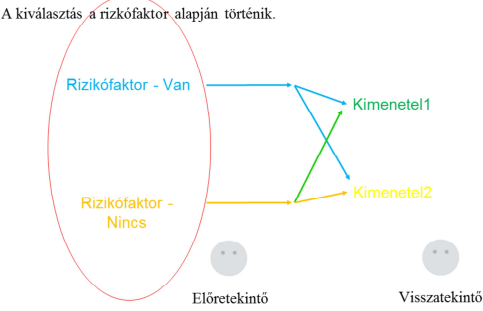


A kiválasztás alapja a kimenetel (betegség megléte vagy hiánya).

Hatékony, ha a betegség ritka!

(Prospektív eset-kontroll pl.: születési rendellenesség – még terhesség során vérvétel sok embertől, akinek lesz fejlődési rendellenessége: ő az eset, többiek közül néhány a kontroll – ezeknek nézzük a vérében az adott antitestet (van-e).)

Kohort



A kiválasztás alapja a rizikófaktor megléte, illetve hiánya.
Fejsérülés volt – lesz-e demenciája?
Dohányzik – emlőtumor?

Megjegyzés

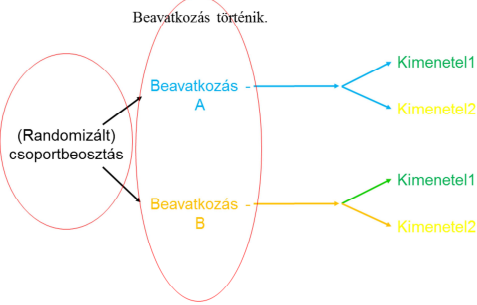
Prevalencia - a betegség gyakorisága a vizsgált populációban egy adott időpontban.
Incidencia - az új betegek száma a veszélyeztetett populációban egy adott időintervallumban.
Új, Időintervallum!

Akut betegség: prevalencia ~ incidencia
Krónikus betegség: prevalencia ? incidencia

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

Egyéb hasonló - illetve ezek pontosításai - fogalmak is vannak, de azok a tárgy keretében nem oktatjuk.

Kísérletes



Ismérve:
Beavatkozunk – pl: egyik csoport gyógyszer, másik placebót kap.
Emiatt általában randomizált, hogy ki melyik csoportba kerüljön.

A randomizációval csökkenthetők a torzítások – a MEG NEM mért confounder is kiküszöbölhető.

Tanulmányok tulajdonságai

	Kereszt-metszeti	Eset-kontroll	Kohort	Kísérletes
Tulajdosság	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 mindhármán 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/~gcramsey/Gallery.html>

Statisztika(kus) viccek:

<http://my.ilstu.edu/~gcramsey/Gallery.html>

+Megjegyzések

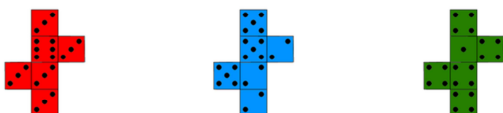
- Korreláció:
 - *kiemelten fontos az ábra;*
 - *korreláció nem jelent ok-okozatot*
© pl: <http://www.fastcodesign.com/3030529/infographic-of-the-day/hilarious-graphs-prove-that-correlation-isnt-causation>
- Többszörös összehasonlítás
 - © pl: *A csoki segít a lefogásban*
<https://io9.gizmodo.com/i-fooled-millions-into-thinking-chocolate-helps-weight-1707251800>

Korreláció – ok-okozat:

<https://www.fastcompany.com/3030529/hilarious-graphs-prove-that-correlation-isnt-causation>

Többszörös összehasonlítás: <https://io9.gizmodo.com/i-fooled-millions-into-thinking-chocolate-helps-weight-1707251800>

Nem-transzitivitás



*Id. excel file

Linkek:

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

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

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

Nem tranzitivitás

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

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

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

Bármilyen kérdést, kérdést, javaslatot a veres.daniel@med.semmelweis-univ.hu címen várók.