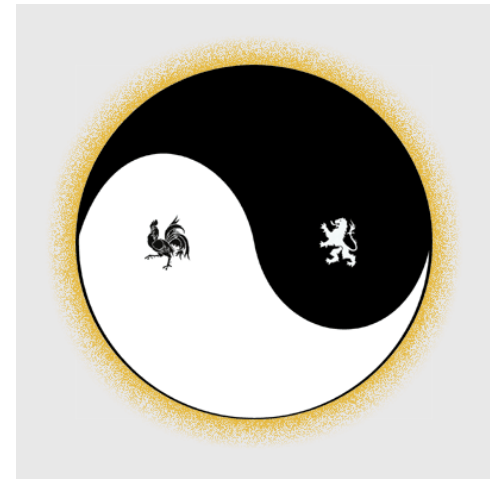


Vizsgálettervezés, power analízis; a biostatistikai munka folyamata általában



Dr. Prohászka Zoltán
Az MTA doktora
Semmelweis Egyetem
III. Sz. Belgyógyászati Klinika
2009-02-12
prohoz@kut.sote.hu



Vizsgálettervezés

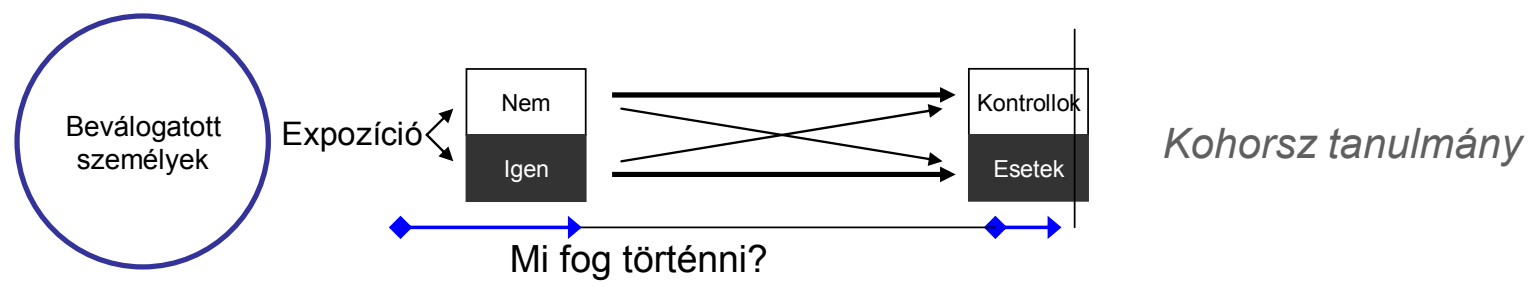
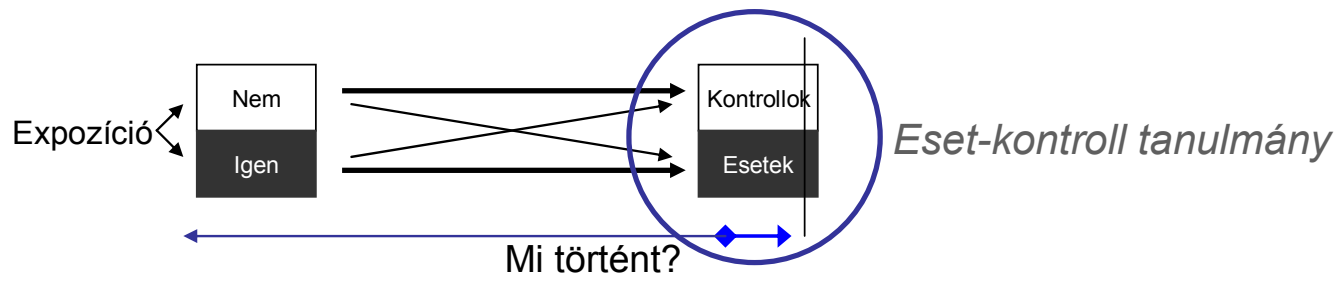
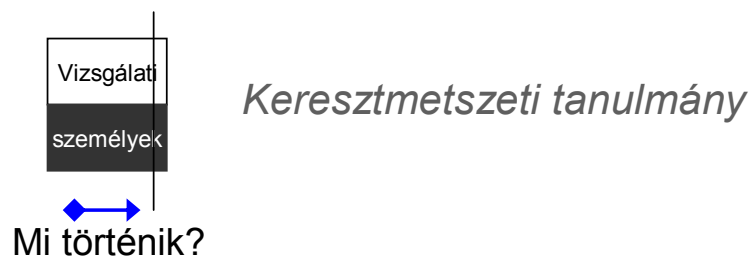
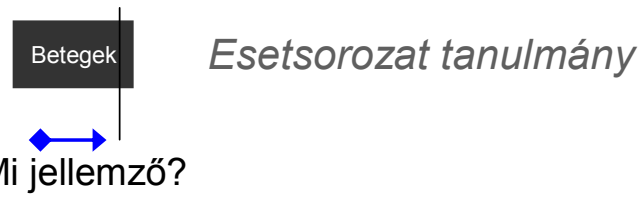
- Irodalomkutatás, hipotézis felvetés, megalapozás, vizsgálat típus kiválasztása
- Hipotézis vizsgálat, power-analízis
- Módszertan kiválasztása
 - Torzításmentesség biztosítása, megbízhatóság (érzékenység, variancia)
- Betegbeválogatás, definíciók, biológiai mintavétel
 - Torzításmentesség (mintavételi, prevalencia, válaszadási, rejtett) biztosítása
- Adatfeldolgozás
- Statisztikai elemzés
- Interpretálás
 - Csak arra a kérdésre adjunk választ, amit feltettünk
 - Csak olyan választ adjunk, ami a kérdésnek megfelelő
 - Csak olyan kérdést tegyünk fel, amit meg is kívánunk és tudunk válaszolni

- Ebben az előadásban nem lesz szó a klinikai kísérletek tervezésével kapcsolatos kérdésekről

Klinikai vizsgálat típusok és az azokkal megválaszolható kérdések

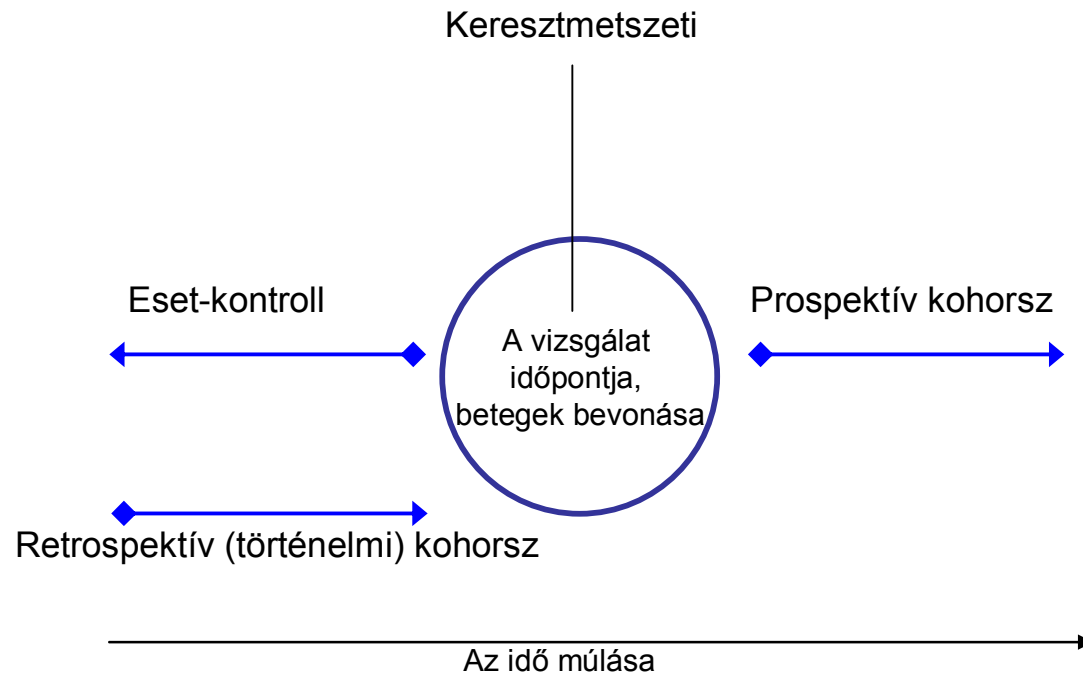
- Megfigyeléses vizsgálatok, korrelációs vizsgálatok, „clinical study”
- Beavatkozással járó vizsgálatok, „clinical trials”
- Meta-analízis

Beosztás	Vizsgálat típusa	Megjegyzés
Megfigyeléses vizsgálatok		
	1. Esetsorozat vizsgálatok	Leíró, hipotézis generáló
	2. Keresztmetszeti vizsgálatok	Leíró, hipotézis generáló (Diagnosztikai döntéshozatal támogatása, súlyosság besorolása, mechanizmusok felvetése, ajánlások megfogalmazása)
	3. Eset-kontroll vizsgálatok	Leíró, hipotézist vizsgáló (Betegség okainak feltárása, rizikótényezők azonosítása)
	4. Kohorsz vizsgálatok	Követéses, hipotézist vizsgáló (Betegség okainak, rizikófaktorainak feltárása, természetes lefolyás leírása, prognosztikai tényezők azonosítása)



A kék nyilak a vizsgálati kérdés irányát jelölik.

A vizsgálat (betegbeválogatás) ideje, az idő és a megfigyeléses klinikai vizsgálatok kapcsolata. A kék nyilak a vizsgálati kérdés irányára utalnak.



A hipotézisvizsgálat

- Van-e különbség a két **populáció átlagai** között?
- A null hipotézis az, hogy nincs.
- Ha valóban nincs különbség (a minták átlagaiban megfigyelt különbséget a véletlen okozza, $p > 0.05$), akkor helyesen fogadjuk el a null hipotézist.
- Ha valóban van különbség (a megfigyelt különbség kialakításában a véletlen szerepe elhanyagolható, $p < 0.05$), akkor helyesen fogadjuk el az alternatív hipotézist.
- Azt, hogy mekkora a **minták átlagai** között a különbség, és hogy ehhez mekkora p érték tartozik, a mintaszám és a variancia határozza meg.
- **Ha a mintaszám nagy és a variancia kicsi, akkor kis különbség is szignifikáns lesz.**

Fals negatív ($\beta < 0,2$)

		A valós helyzet	
		H0	H1
A döntésünk	H0	Helyes elfogadás	Type II error (β)
	H1	Type-I error (α)	Helyes elvetés

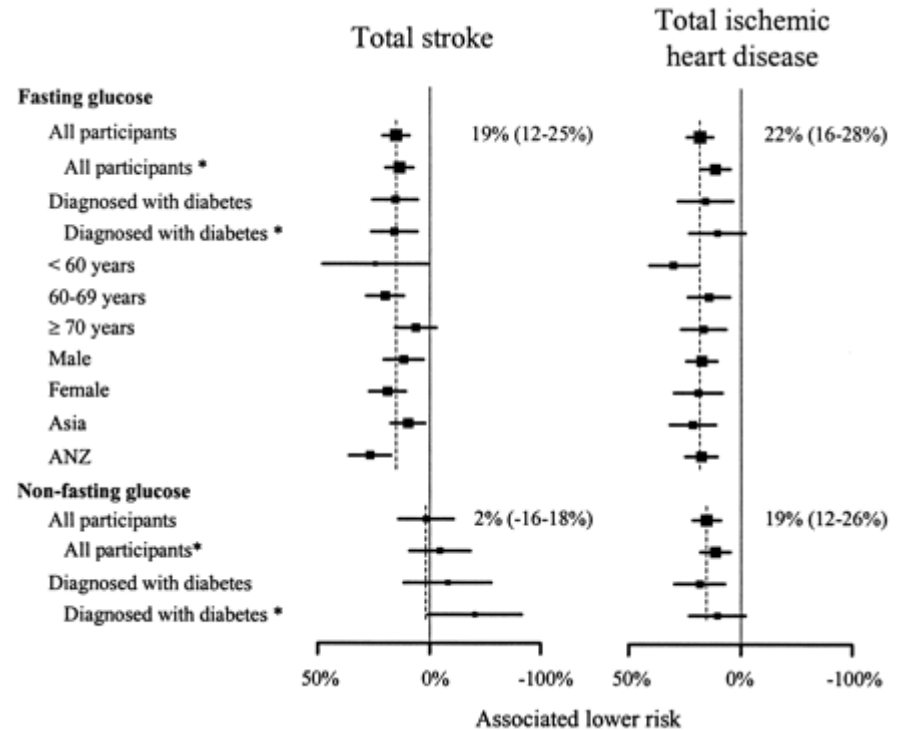
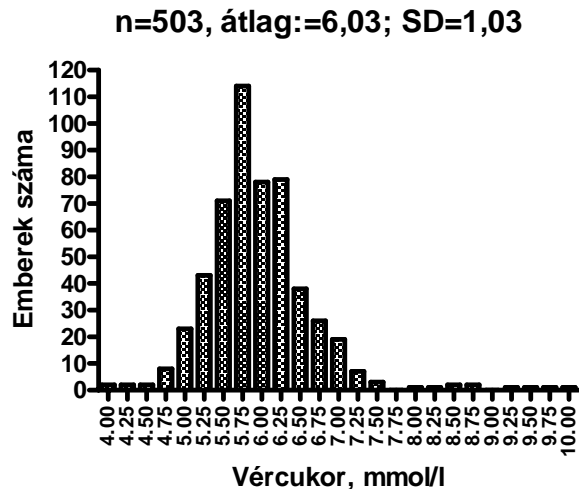
Fals pozitív ($\alpha < 0,05$)

A „kellően kicsi” és az „elégségesen nagy” a statisztikában

- A „kellően kicsi” és a „kellően nagy” fogalmak természetesen viszonylagosan értendők.
- A kutatások tervezési fázisában pontosan az adott szakterület vonatkozásában kell megismerkedni a „játékosok” méreteivel, vagyis azzal, hogy mi a „kellő mértékű...”
- A kutatások tervezésével egyben prediktáljuk is az eredményeket
- A sikeres mintavételezés determinálja, hogy milyen pontosan tudjuk a **mintából a populáció** valós értékeit becsülni
- Más szavakkal: *„Milyen precízen tudom megbecsülni a populáció valós értékét, ha egy adott nagyságú mintát választok ki?”,* vagyis: *„Mekkora mintára van szükségem a valós érték megfelelő becsléséhez?”*
- Kövessük végig egy életszerű példával, hogy mit és hogyan kell terveznünk ahhoz, hogy pontos, precíz és megbízható eredményeket kapjunk

Diabetes mellitus, éhomi vércukor érték, kardiovaszkuláris rizikó

- A diabetes standard, protokoll szerinti kezelése mellett osztályunkon a következő éhomi vércukorértékeket mérjük egy év alatt:



Associations of 1 mmol/l reduction in usual glucose and risk of total stroke and IHD by subgroups. Diabetes Care. 2004 Dec;27(12):2836-42. 237.460 beteg, >1.2 millió ember-év követés

Mi a kellően nagy vércukorcsökkenés?

- „Fasting blood glucose is an important determinant of CVD burden, with considerable potential benefit of usual blood glucose lowering down to levels of at least 4.9 mmol/l,,
- Ha ezt saját betegeink vonatkozásában is fontosnak tartjuk, akkor el lehet fogadni kiindulási alapnak.
- A hipotézis alátámasztása előzetes adatokkal:
 - Van biológiai értelme a további vércukorcsökkentésnek betegeinkben (fokozott glikémiás kontroll, új gyógyszer), mert az 1 mmol/l további éhomi vc. csökkenés további 19-22%-os CVD rizikócsökkenést okozna.
- Tervezzünk egy vizsgálatot saját adatainkkal, betegeinkkel, hogy eldönthessük egy új gyógyszer (eljárás) hatásosságát!
- Prospektív kohorsz vizsgálat

Protokoll szerint kezelt cukorbetegek, kiindulási vc

Alternatív kezelés

Cukorbetegek, 6 hetes vc

- Prospektív kohorsz vizsgálat, végpont: vércukorszint
- Követés: 6 hét
- Egykaros, önkontrollos elrendezés

- Mekkora mintára van szükség ahhoz, hogy az átlag 6 mmol/l-es (SD 1,0 mmol/l) vércukorszintben bekövetkező 1 mmol/l-es változást $p < 0,05$ szinten szignifikánsnak találjam?

- Más szavakkal: ha az alternatív kezelés valóban csökkenti a vércukrot, mekkora mintaszám mellett fogom a végtelenszer megismételt kísérletek eredményei között a > 1 mmol/l-es átlagos vércukorszint csökkentést az esetek legalább 95%-ában megfigyelni?

- Ha a $p < 0.05$ értéket tekintem szignifikánsnak, akkor ezzel azt mondtam, hogy Type I error rate (alpha)=5% (fals pozitivitás). Ennél természetesen lehetek szigorúbb is (megengedőbb extrém ritkán).

- A statisztikai erő (P) a béta (Type II error, fals negativitás) értékével van összefüggésben: $P = 1 - \text{béta}$.

A statisztikai erőt (power, P) befolyásoló tényezők

- A vizsgálati **elrendezés**
 - Párosított vagy nem, egy- vagy kétoldalas...
- A **minta nagysága** (sample size, N)
- A kísérletben **megfigyelt hatás/változás** nagysága (effect size, ES)
- A mérési hiba vagy **variancia**, ami származhat a véletlen hatásából és a biológiai variabilitásból is (kísérleteinkben ennek az eredője tapasztalható).

- A 4 dolog természetesen összefügg, és emiatt nehéz és bonyolult a vizsgálatok tervezése. „Cserébe” azt kapjuk, hogy a jól tervezett vizsgálatok rendre azt az eredmény hozzák, amit a kutatók várnak.

Power análisis

The image shows a screenshot of the STATISTICA software interface. The main window is titled 'STATISTICA - Spreadsheet1' and displays a spreadsheet with 10 rows and 4 columns labeled 'Var1', 'Var2', 'Var3', and 'Var'. The spreadsheet is currently empty. Overlaid on the spreadsheet is a dialog box titled 'Power Analysis and Interval Estimation: CHF(195)-07.12'. The dialog box has a 'Quick' tab and a list of statistical tests. The 'Sample Size Calculation' option is selected. The list of tests includes:

- Power Calculation
- Sample Size Calculation (selected)
- Interval Estimation
- Probability Distributions
- One Mean, t-Test
- Two Means, t-Test, Ind. Samples
- Two Means, t-Test, Dep. Samples (selected)
- Several Means, Planned Contrast
- Several Means, ANOVA, 1-Way
- Several Means, ANOVA, 2-Way
- One Variance, Chi-Square Test
- Two Variances, F-Test
- One Correlation, t-Test
- Two Correlations, Z-Test
- Squared Multiple Correlation
- One Proportion, Z, Chi-Square Test
- Two Proportions, Z-Test
- Two Proportions, Paired Sample
- Survival - Log-Rank Test
- Survival - Exponential, Accrual
- Survival - Exp., Accrual/Dropouts
- Structural Equation Modeling

The dialog box also includes buttons for 'OK', 'Cancel', and 'Options'. The Windows taskbar at the bottom shows the Start button, several application icons, and the system tray with the time 16:15.

	1	2	3	4
	Var1	Var2	Var3	Var
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Dependent Sample t-Test: Samp

Quick Settings I/O

OK

Back

Restore Defaults

Options

Fixed Parameters

Mu1: 6

Mu2: 5

Alpha: 0,05

Sigma1: 1

Sigma2: 1

Rho: 0,10

Power Goal: 0,90

Type of Hypothesis

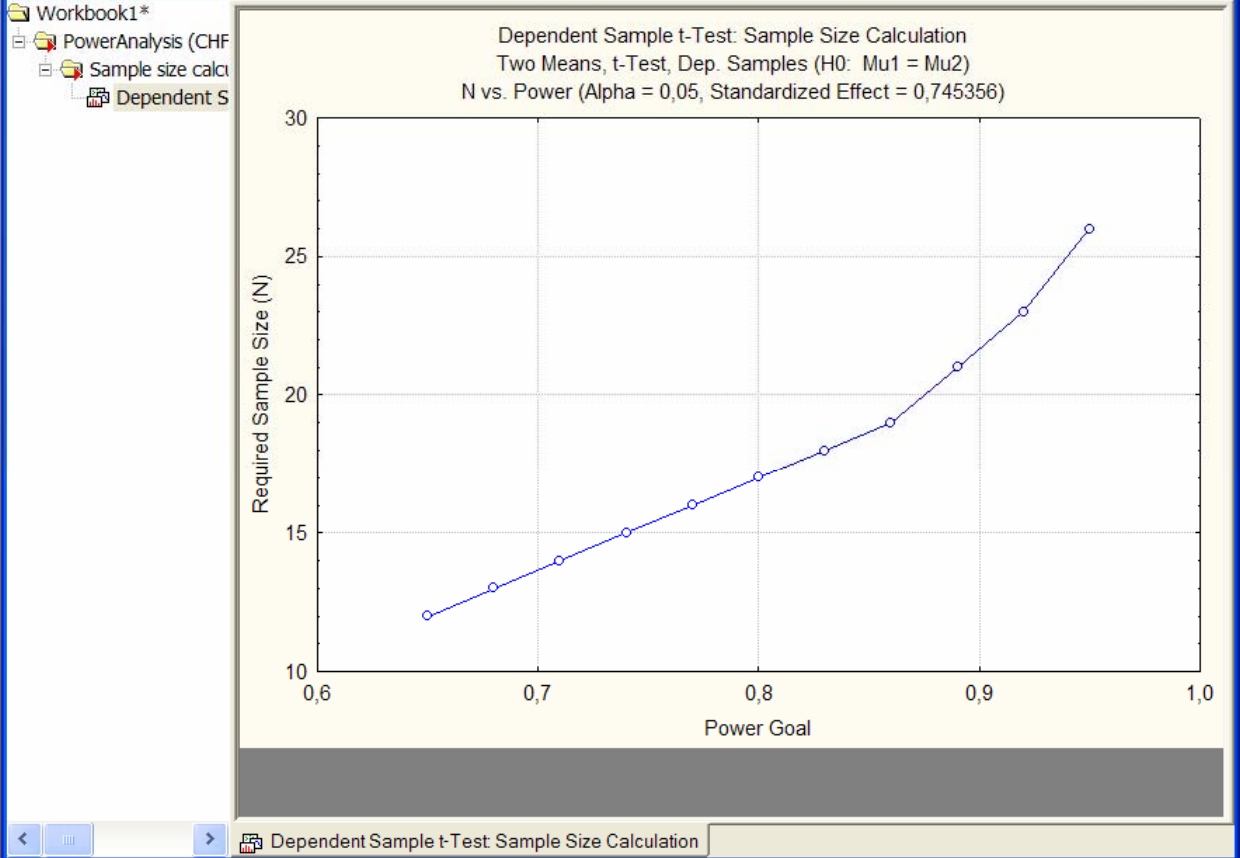
- 2-tailed (Mu1 = Mu2)
- 1-tailed (Mu1 <= Mu2)
- 1-tailed (Mu1 >= Mu2)



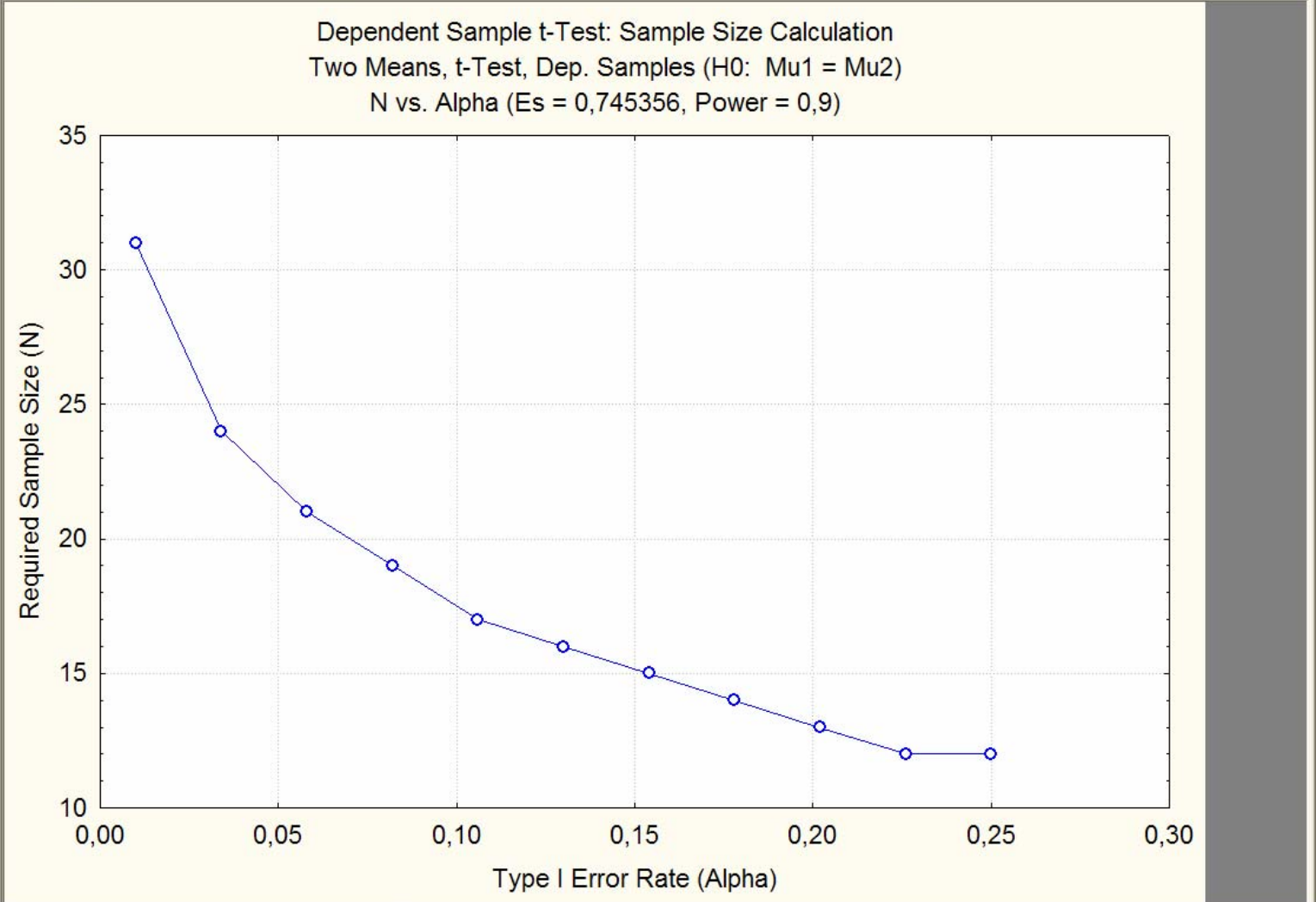
Data: Spreadsheet1 (10v by 10c)

	1 Var1	2 Var2	3 Var3	4 Var4
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Workbook1* - Dependent Sample t-Test: Sample Size Calculation



- Workbook1*
 - PowerAnalysis (CHF)
 - Sample size calc
 - Dependent S
 - Dependent S
 - Dependent S



STATISTICA - Spreadsheet1

File Edit View Insert Format Statistics Data Mining Graphs Tools Data Window Help

Arial 11 B I U

Data: Spreadsheet1 (10v by 10c)

	1 Var1	2 Var2	3 Var3	4 Var4
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Dependent Sample t-Test: Samp

Quick Settings I/O

OK

Back

Restore Defaults

Options

Fixed Parameters

Mu1: 6.0

Mu2: 5.9

Alpha: 0.05

Sigma1: 1.0

Sigma2: 1.0

Rho: 0.10

Power Goal: 0.90

Type of Hypothesis

- 2-tailed (Mu1 = Mu2)
- 1-tailed (Mu1 <= Mu2)
- 1-tailed (Mu1 >= Mu2)

Dependent Sam...

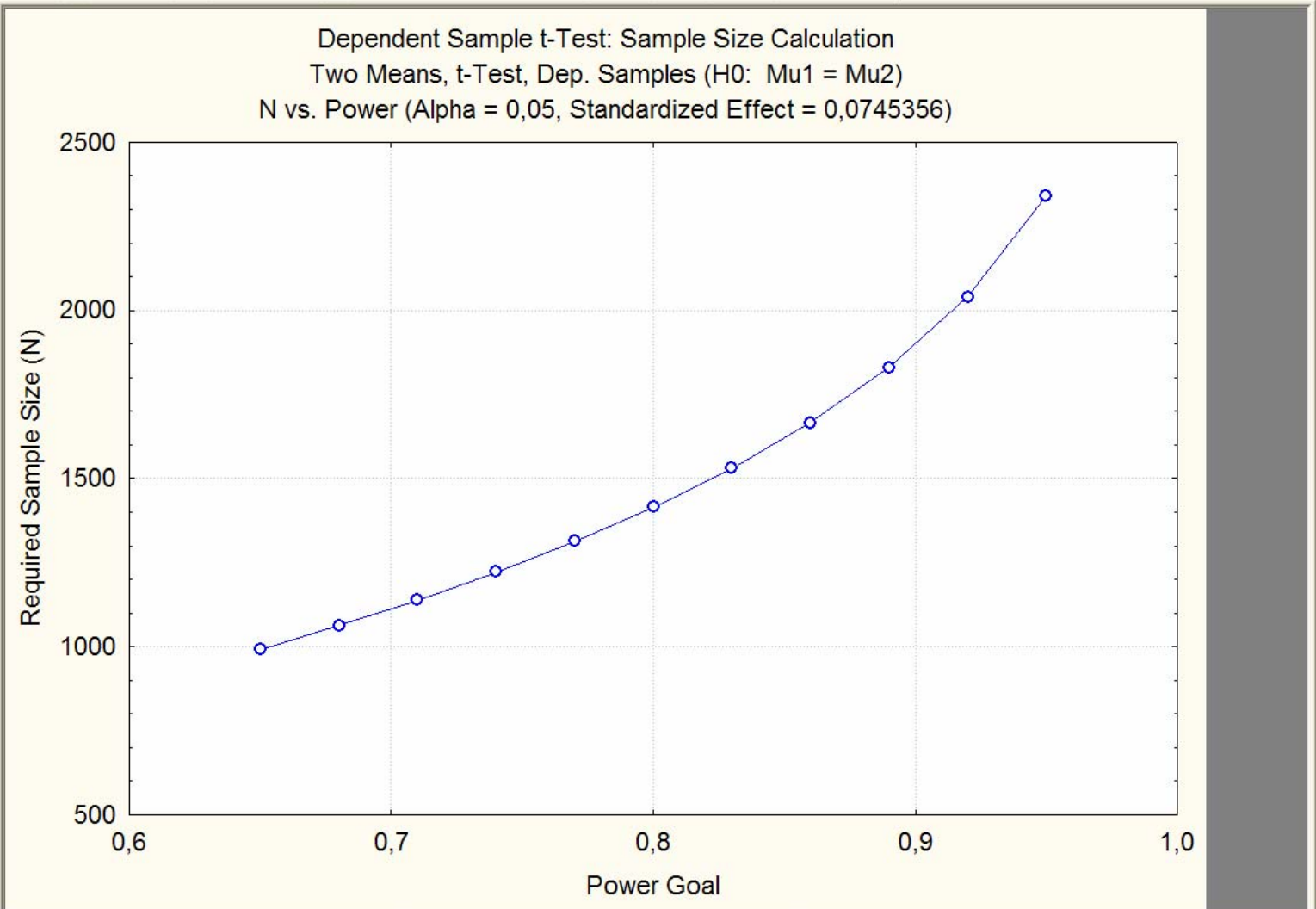
f Spreadsheet1 C1.V1

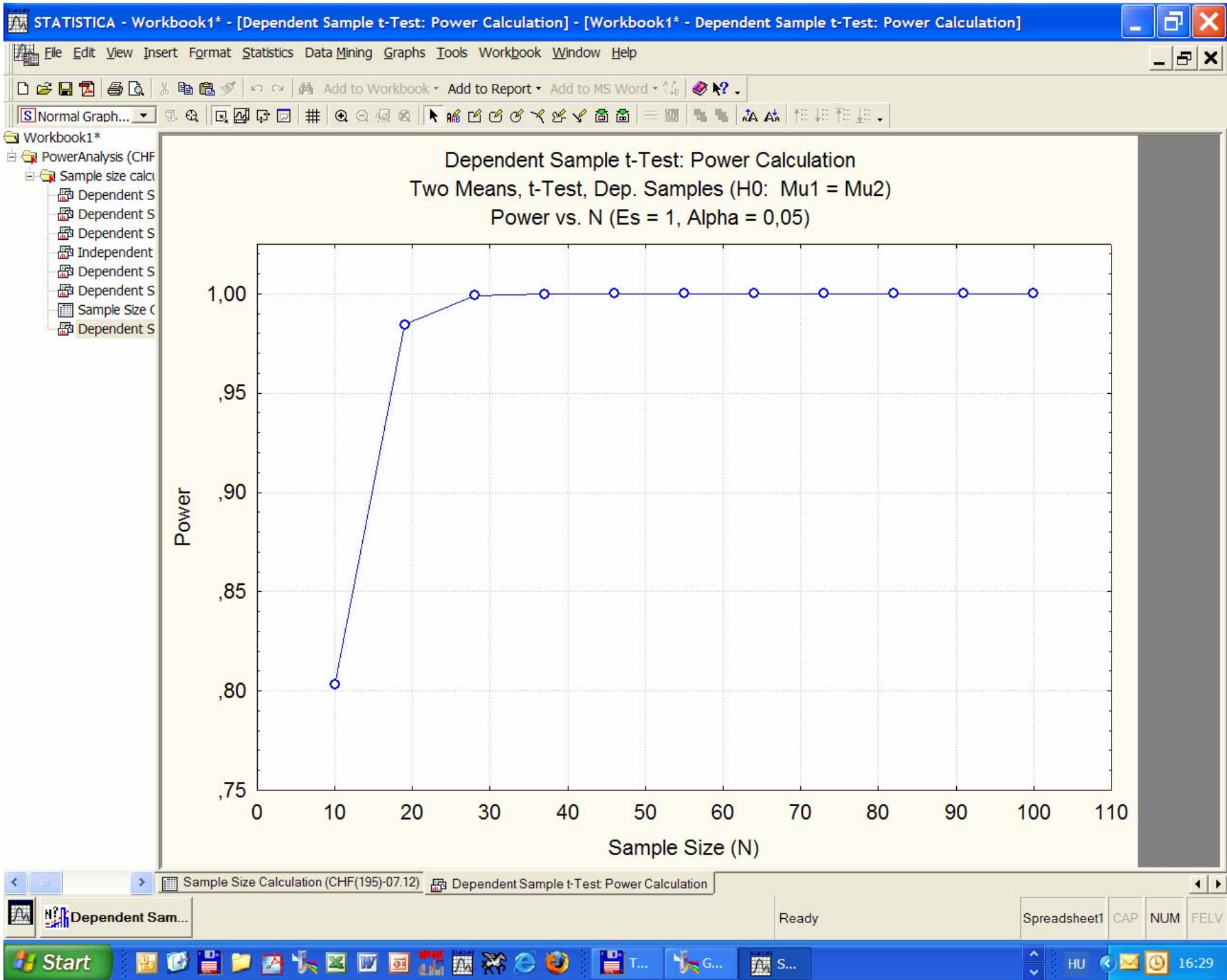
Set:OFF Weight:OFF

Start

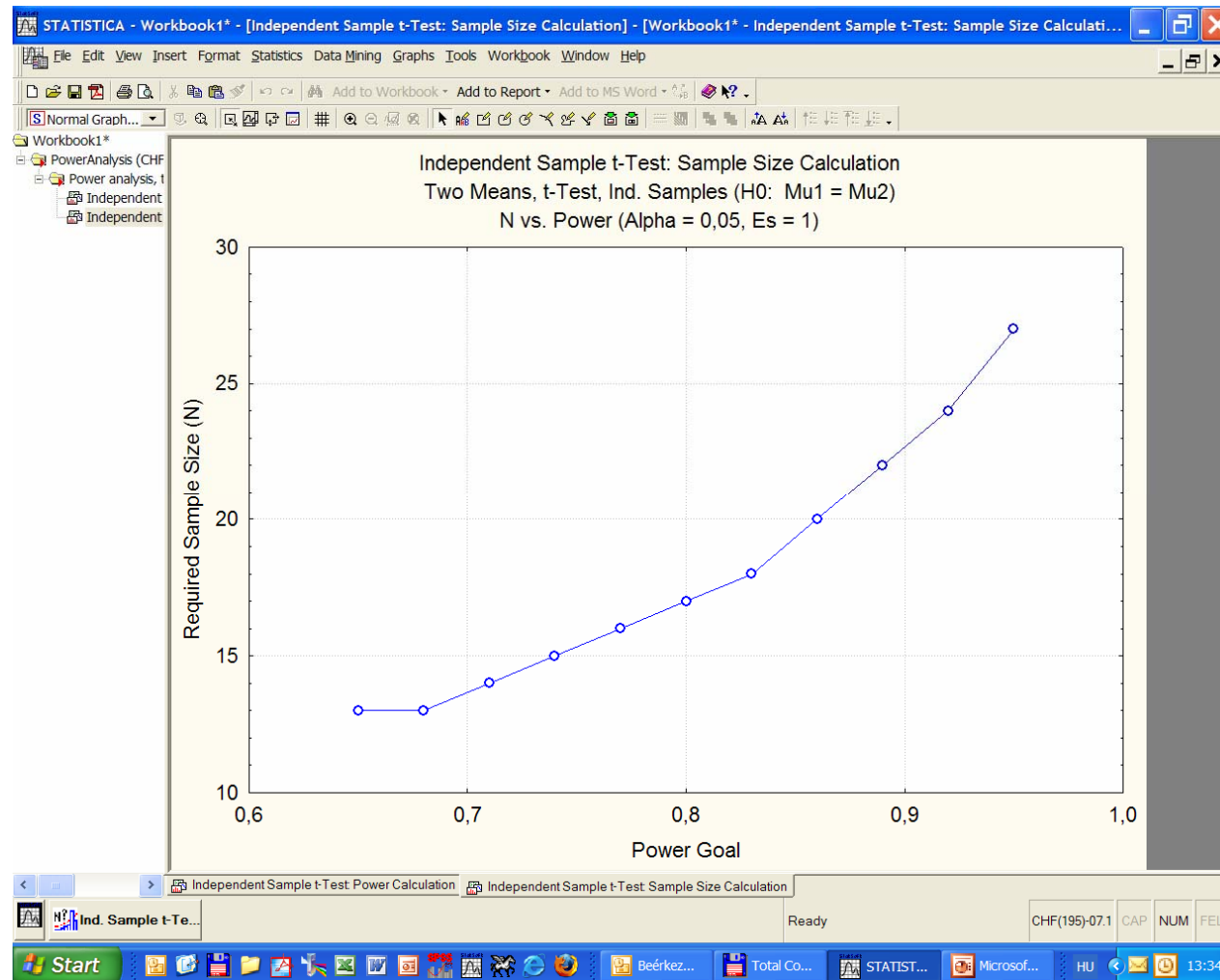
16:23

- Workbook1*
- PowerAnalysis (CHF)
- Sample size calc
- Dependent S
- Dependent S
- Dependent S
- Independent
- Dependent S





- Tegyük fel, hogy nem önkontrollosra, hanem parallel kontrollusra tervezzük vizsgálatunkat (a betegek egyik fele a hagyományos, protokoll szerinti kezelést kapja, míg a másik csoport kapja az alternatív kezelést)
- A kérdés az, hogy a két független csoportot mekkorára kell tervezni, hogy az 1 mmol/l-es különbséget $\alpha=0.05$ mellett szignifikánsnak találjuk?

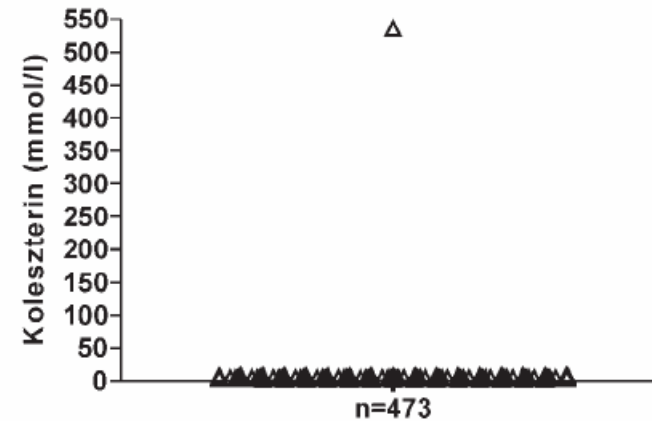


A vizsgálat kivitelezése, a vizsgálati eredmények összegyűjtése

- Minden vizsgálat során írásos protokollra (ami egyezség a vizsgálatot végzők és az alanyok között) van szükség, melynek részei
 - Beteg beleegyező nyilatkozata, tájékoztatása
 - Betegbevonás dokumentumai (eligibility check, exclusion criteria)
 - Adatok rögzítése (papír űrlap, iPod, on-line űrlap) jelentése (internet) a bevonással párhuzamosan
 - Mintakezelési utasítás
 - Mérési protokoll, eredmények (naplózás)
 - Adatbázis kiépítés, karbantartás (kódolás, szűrés, validálás)
 - Tájékoztató analízis a vizsgálat első 10-20%-a után
 - Ábrázolás, elemzés

Adatbázis ellenőrzés, karbantartás, validálás

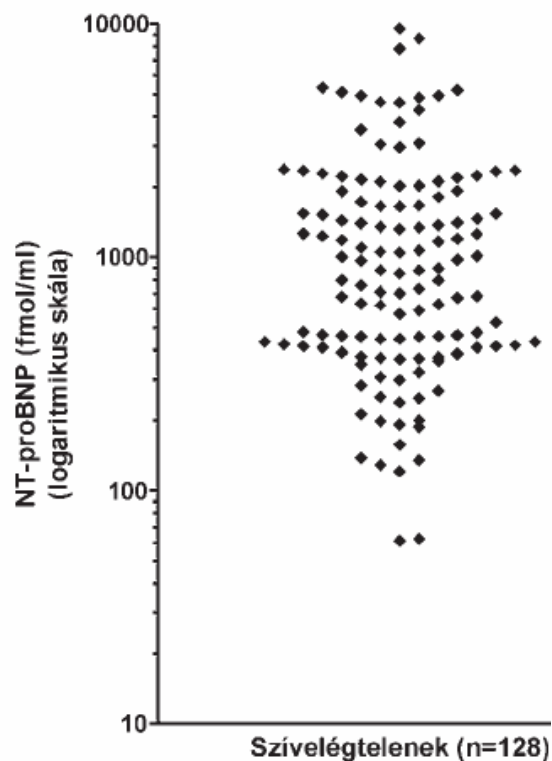
- Protokoll betartásának ellenőrzése
- Kódolás ellenőrzése
- Hibakeresés, biológiai nonszensz-szűrés
- Outlier és extrém elemzés
- Logikai ellenőrzés (dátumok, események, diagnózisok)
- Adatok szemmel való megtekintése fontos!



10.1. ábra
A 472 egészséges kontroll személy koleszterinszintje és egy hibás (536 mmol/l) érték bemutatása

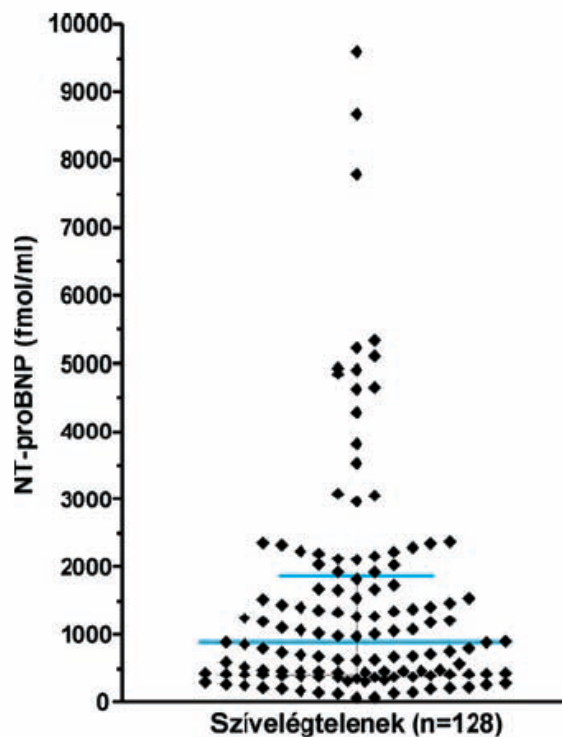
Az adatok bemutatásának, összegzésének és ábrázolásának módjai

- A változó típusa és eloszlása döntő a választandó eljárás vonatkozásában
 - Használjuk a szórást (SD) nem ferdült, szimmetrikus eloszlású, folytonos változók esetén (az átlaggal).
 - Használjunk percentiliseket (leggyakrabban interkvartilis tartományt) a ferdült, nem szimmetrikus eloszlású numerikus és ordinális változók esetén (a mediánnal).
 - A variációs koefficiens használata akkor indokolt a minta szétszórtságának bemutatására, ha eltérő skálán mért értékek szóródását kívánjuk összehasonlítani (pl. azonos molekula mérése eltérő módszerekkel).



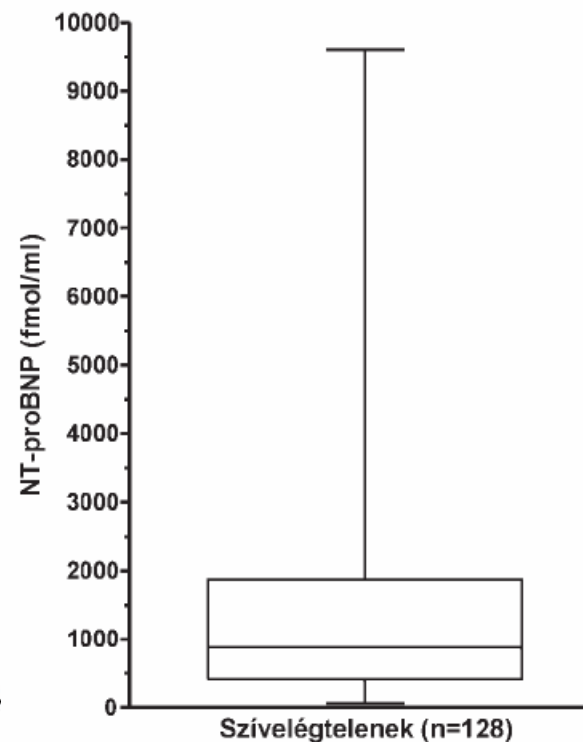
10.2. ábra

A szívégtelenségben szenvedők NT-proBNP szintjének bemutatása logaritmus skálán.



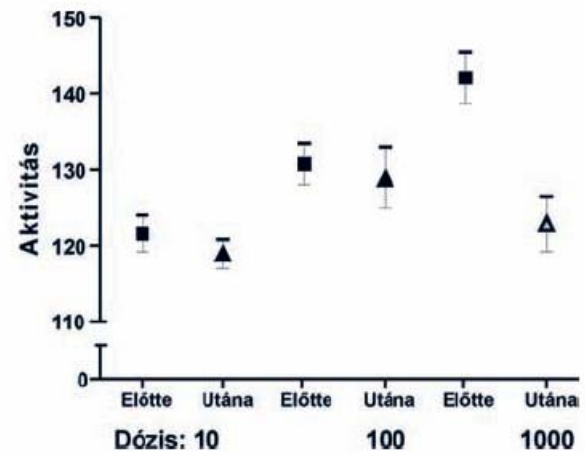
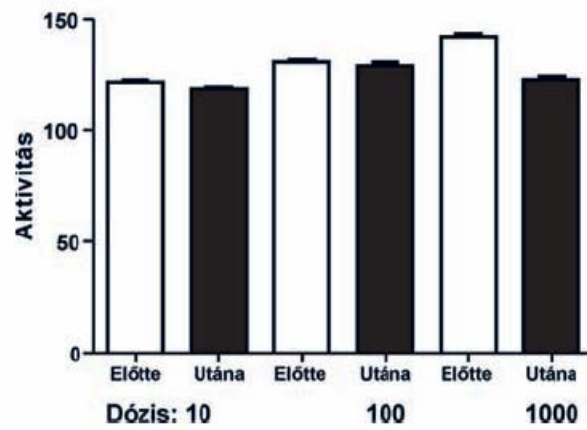
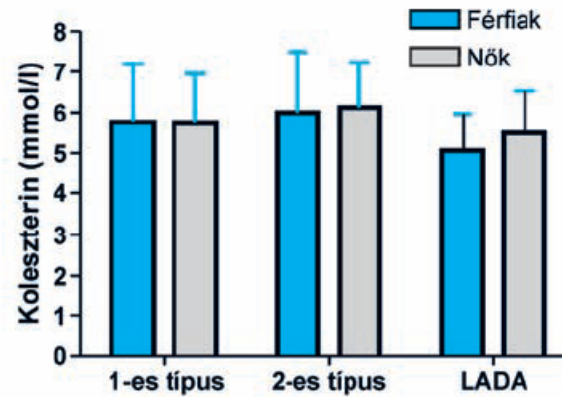
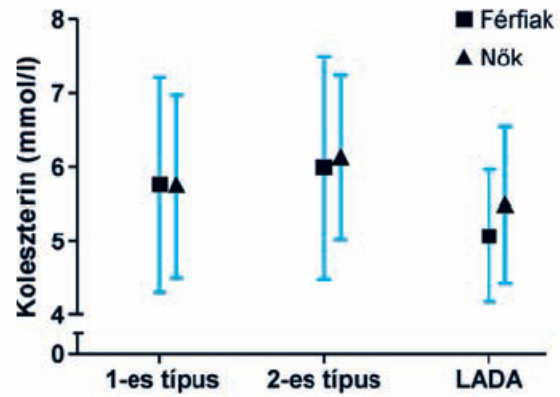
10.3. ábra

A szívégtelenségben szenvedők NT-proBNP szintjének bemutatása, a vízszintes vonal a medián, az alatta a 25-75-ös percentilisek értékét jelzik. Az adatok széles terjedelmet mutatnak.



10.4. ábra

A szívégtelenségben szenvedő betegek NT-proBNP szintje box-and-whiskers ábrázolási móddal. A vízszintes vonal a mediánt, a téglalap alsó (25) és felső (75) élei a percentiliseket, míg a pálcikák a terjedelmet jelölik.



Diszkrét eloszlású változók összegzése, bemutatása

Az incidencia és a prevalencia kiszámítását bemutató példa

	Egészséges	Megbetegedett	Összes táborozó
Összes táborban	1310	35	1345
	Incidencia:	$[(35/1345) \cdot 1000]/2$	13/1000 táborozó/hónap
Érintett táborban	110	35	145
	Prevalencia:	35/145	0,24

- Arány, viszonyszám
- Ráta: alappal való osztás (pl. halálozás/1000 ember/év, esemény/10.000 ember/év)
- Hányados

Az esemény ráta

Hipotetikus adatok a halálozási ráta direkt adjusztálásához

	Megyei kórház				Egyetemi klinika			
	Élve születések száma		Halálozás		Élve születések száma		Halálozás	
Születési súly	n	%	n	Ráta*	n	%	n	Ráta*

Összesen	2000		30	15,0	2850		61	21,4
----------	------	--	----	------	------	--	----	------

*Halálozások száma/1000 élveszületés/év

Az esemény ráták adjusztálása

- Adjusztálás, vagyis illesztés, annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy
 - *„Hogy alakulna a halálozás az egyetemi klinikán, ha pontosan ugyanolyan arányban születnének babák az egyes súly-kategóriákban, mint a megyei kórházban?”*
- Direkt és indirekt módszer
- Az egyes születési súly-kategóriákba eső esetszámokat mint súlyszámokat használva lehet kiszámítani az adjusztált rátákat
- Az elv megegyezik a többváltozós modelleknél alkalmazott adjusztálással

Hipotetikus adatok a halálozási ráta direkt adjusztálásához

	Megyei kórház				Egyetemi klinika			
	Élve születések száma		Halálozás		Élve születések száma		Halálozás	
Születési súly	n	%	n	Ráta*	n	%	n	Ráta*
<1500 g	30	1,5	6	200	94	3,3	19	202,1
1500 –2499 g	140	7	11	78,6	260	9,1	22	84,6
≥ 2500 g	1830	91,5	13	7,1	2496	87,6	20	8,0
Összesen	2000		30	15,0	2850		61	21,4

*Halálozások száma/1000 élveszületés/év

- Az egyetemi klinikán a születéssúly-megoszlásra adjusztált halálozási ráta 16,3/1000 élveszületés /év lenne

A többváltozós modellek

- Az előző példa egyben jelzi azt is, hogy miért van szükség többváltozós modellekre
- A betegségek többsége multifaktoriális, még az ún. monogénes betegségek is
- A vizsgálat tárgyát képező változó mindig csak részben magyarázza a független változót (reziduum)
- Az összes magyarázó változó megtalálására csekély az esély
- A vizsgálat tervezési szakaszában dől el, hogy mekkora lesz a reziduum. Nagy lesz, ha
 - Az ismert és lényeges (irodalom!) vagy vélelmezhető (tehetségünk és gondosságunk) változók mérését/rögzítését elmulasztjuk
 - Tervezési hibát vétünk
 - Vizsgálattípus, mintavétel
 - Torzítás
 - Elemszám

Vizsgálettervezés

- Irodalomkutatás, hipotézis felvetés, megalapozás, vizsgálat típus kiválasztása
- Hipotézis vizsgálat, power-analízis
- Módszertan kiválasztása
 - Torzításmentesség biztosítása, megbízhatóság (érzékenység, variancia)
- Betegbeválogatás, definíciók, biológiai mintavétel
 - Torzításmentesség (mintavételi, prevalencia, válaszadási, rejtett) biztosítása
- Adatfeldolgozás
- Statisztikai elemzés
- Interpretálás
 - Csak arra a kérdésre adjunk választ, amit feltettünk
 - Csak olyan választ adjunk, ami a kérdésnek megfelelő
 - Csak olyan kérdést tegyünk fel, amit meg is kívánunk és tudunk válaszolni