

# **ZÁKLADY METODOLOGIE KLINICKÉHO VÝZKUMU A BIOSTATISTIKY**

**Tomáš Novák**

**Psychiatrické centrum Praha**



# Úkol 1

- ⊗ Senzitivita a specificita nového testu pro schizofrenii je shodně 90%. Prevalence onemocnění v populaci je 1%. Subjekt je vyšetřen a má pozitivní výsledek. Jaká je pravděpodobnost, že nemocí skutečně trpí?

$$\text{Senzitivita} = a / a+c$$

$$\text{Specificita} = d / b+d$$

$$\text{PPH} = a / a+b$$

$$\text{NNH} = d / c+d$$

	Nemoc přítomna	Nemoc nepřítomna
Test pozitivní	a <input type="text" value="9"/>	b <input type="text" value="100"/>
Test negativní	c <input type="text" value="1"/>	d <input type="text" value="900"/>

$$\text{PPH} = 9 / 109 = 0,083$$

# Úkol 2

- ⊗ Ve farmakologické studii se na účinné látce zlepšilo 40% pacientů a na placebo 20% pacientů. Kolik pacientů musíme léčit abychom v porovnání s placebem dosáhli jednoho zlepšení

NNT number need to treat =  $1 / \text{zlepšení na aktivní látce} - \text{zlepšení na placebo}$

$$\text{NNT} = 1 / (0,4 - 0,2) = 5$$

**Musíme léčit 5 pacientů, abychom u jednoho dosáhli zlepšení**

# Úkol 3

⊗ Ze 100 pacientů ve skupině s látkou A zlepšeno 40 (40%), z 30 pacientů ve skupině s látkou B zlepšeno se zlepšilo 18 (60%). Která látka je účinnější?

	+	-
A	40	60
B	18	12

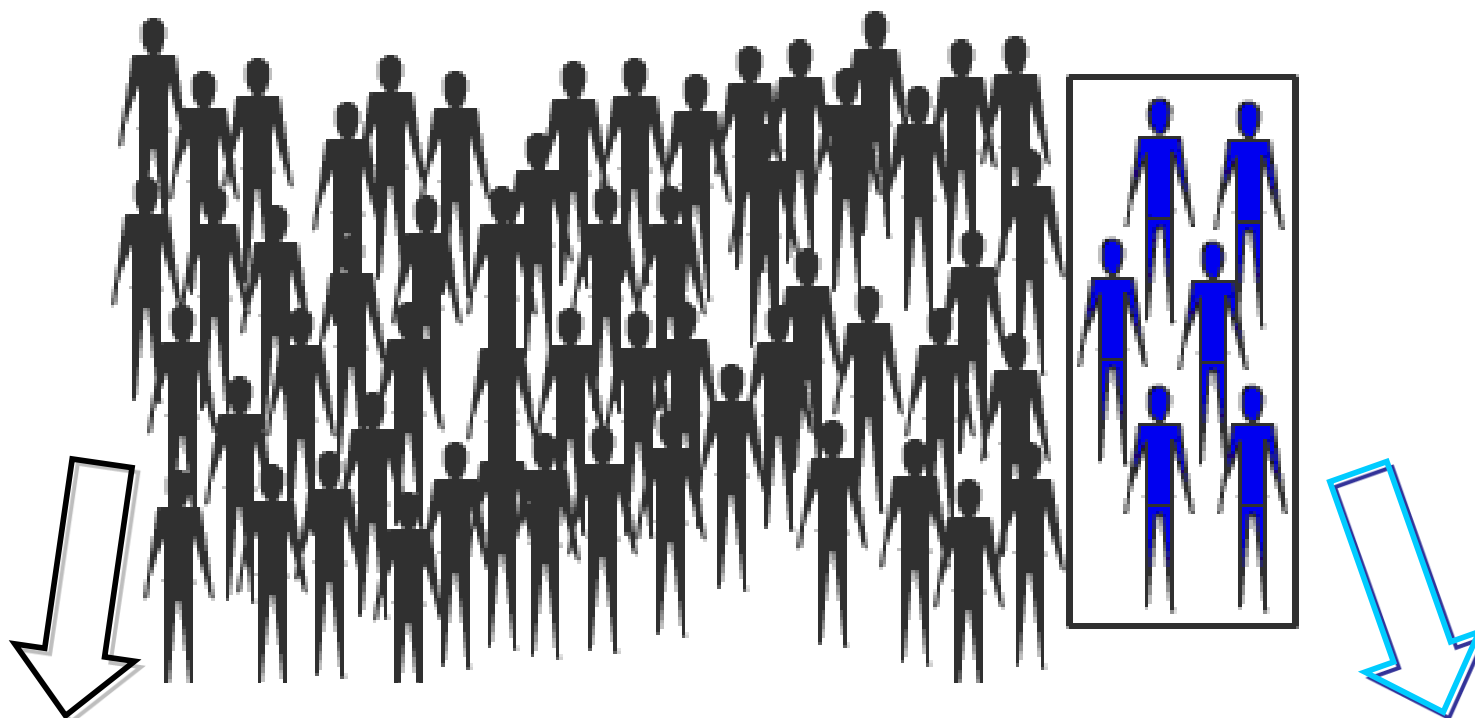
$p = 0,06$

Rozdíl není významný

# Úkol 4

⊗ 2 studie srovnávající nové AD a placebo z pohledu redukce škály MADRS.

	MADRS	SD	N	p		MADRS	SD	N	p
AD	13	7	20	0,08	AD	12	7	100	0,04
PL	9	7	20		PL	10	7	100	



**Populace** – výčet všech jedinců, kteří splňují určitou charakteristiku (všeobecná p., p. žen ve věku 15-25let, p. jedinců s dg. schizofrenie)

**Testování hypotéz**

**Statistický odhad**

**Vzorek/Výběr** – vybraná část populace (velikost, reprezentativnost), která je objektem zkoumání. Z pozorování vzorku usuzujeme na vlastnosti populace

## **Populace - parametry**

$\mu$  průměr,  $\sigma$  směrodatná odchylka,  $\pi$  pravděpodobnost

## **Náhodný výběr (vzorek) - statistiky**

$\bar{x}$  průměr,  $s$  směrodatná odchylka,  $p$  relativní četnost

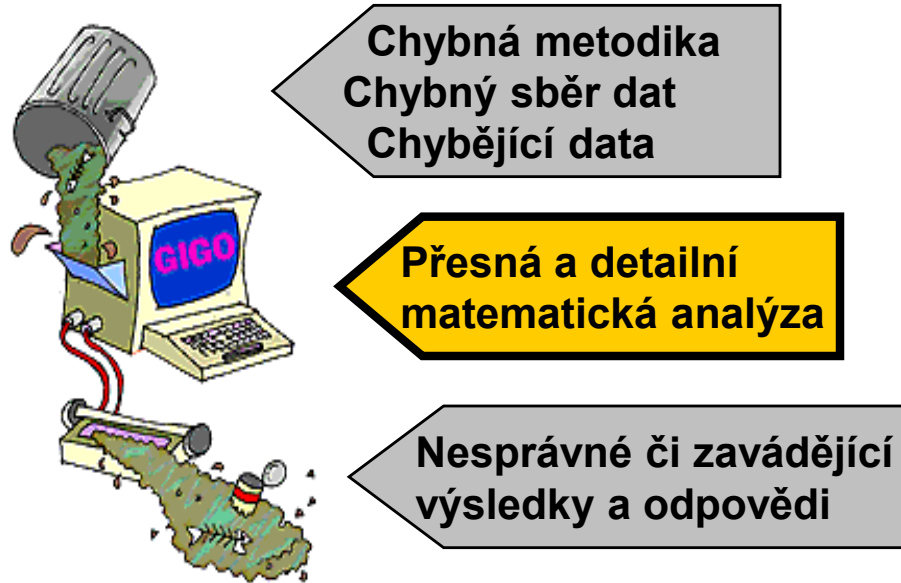
## **Statistické odhady**

Na základě statistik získaných z dat v náhodném výběru (vzorku) odhadujeme populační parametry

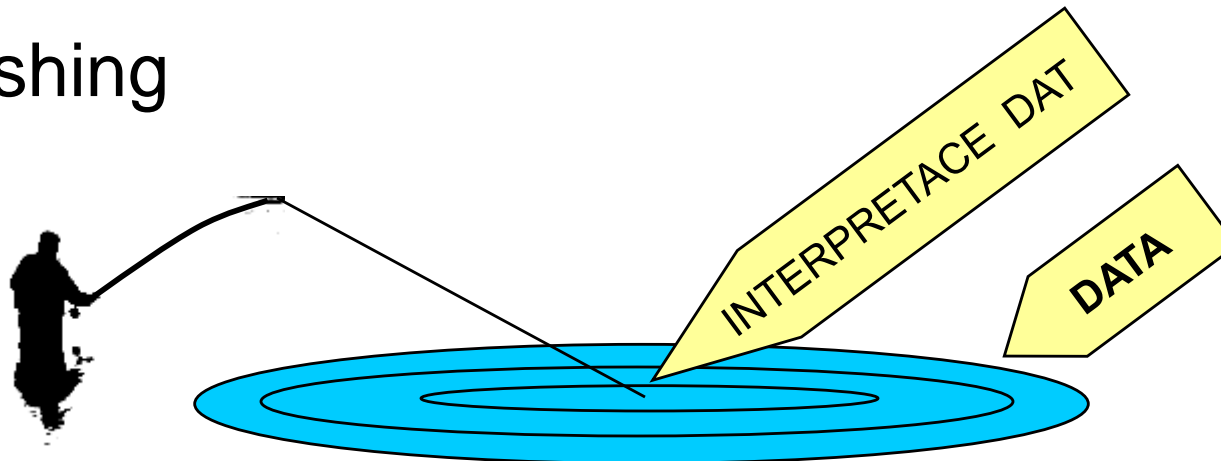
## **Testování hypotéz**

Formulujeme hypotézu o populačním parametru a tu následně testujeme, tj. srovnáváme s daty (statistikou) z náhodného výběru (vzorku)

# Garbage in, garbage out (GIGO)



## Fishing



# Validita pozorování

## ⇒ Interní

míra platnosti pozorování pro sledovaný vzorek

Interní validitu narušuje:

- ⇒ Náhodná chyba (chance)
- ⇒ Systematická chyba (bias)
- ⇒ Zavádějící faktory (confounding f.)

## ⇒ Externí

míra platnosti pozorování pro jiný vzorek nebo populaci

Externí validita závisí na:

- ⇒ Reprezentativnosti vzorku – nakolik vzorek odráží skutečné charakteristiky populace

# Náhodná chyba (chance)

Odráží míru náhodné variability výsledků pozorování ve vzorku populace

Ovlivněná velikostí vzorku

Citlivostí měřících nástrojů

**Statistická významnost** ( $p$ ) určuje s jakou pravděpodobností může být výsledek pozorování ovlivněn náhodnou chybou

# Systematická chyba (bias)

Situace, kdy se výsledky systematicky odchyľují od skutečných hodnot

**Výběrový** (selekční) bias – systematická chyba vlivem rozdílného výběru vzorků (skupin)

**Observační** (informační) bias – systematická chyba vlivem osobní preferenci hodnotitele či hodnoceného

**Eliminace bias**

Randomizace, párování, zaslepení, apod.

# Zavádějící faktor

Je ve vztahu k expozici a je nezávisle na expozici rizikovým faktorem pro sledovanou nemoc

**„Confounding bias“**

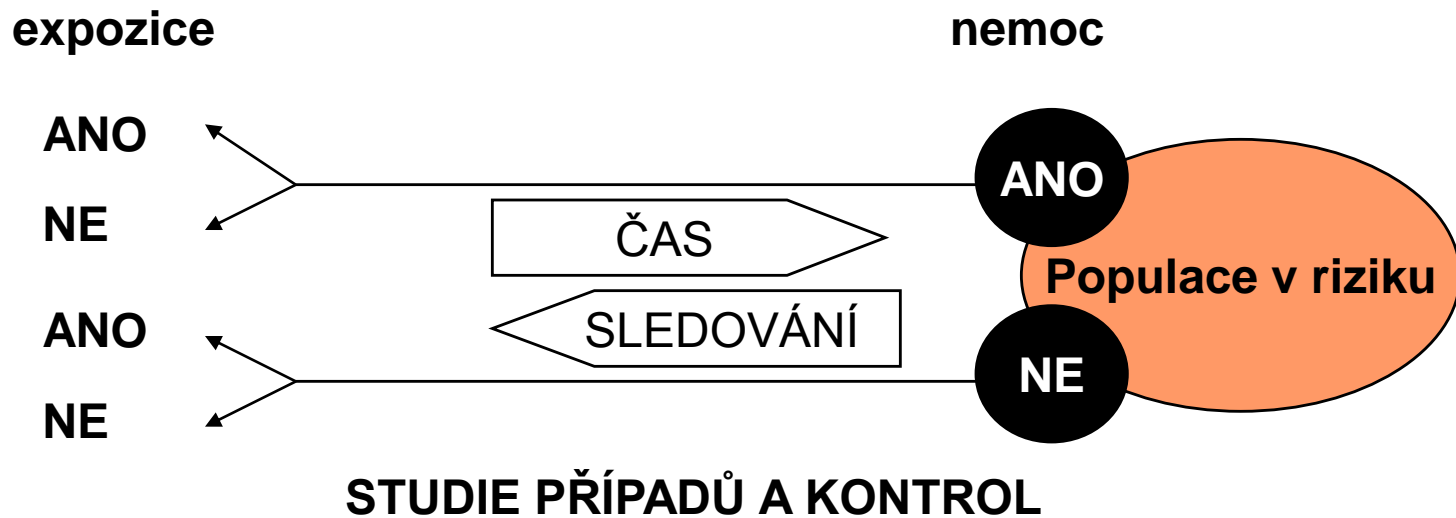
Nejsou-li skupiny vyváženy dle možných zavádějících faktorů, nelze skupiny validně srovnávat

**Eliminace zavádějícího faktoru**

Stratifikovaná randomizace, restrikce

<b>Typ studie</b>	<b>Sběr dat</b>	<b>Forma</b>	<b>Užití</b>
<b>Průřezová</b>	Jednorázový (opakovaný)	Observační	Prevalence (změny v čase)
<b>Kohortová</b>	Longitudinální (prospektivní)	Observační	Prognóza Přírozený průběh nemoci Etiologie
<b>Případů a kontrol</b>	Longitudinální (retrospektivní)	Observační	Etiologie (zvláště u vzácných jevů)
<b>Intervenční</b>	Longitudinální (prospektivní)	Experimentální	Terapie Prevence Laboratorní experimenty

# Observační studie



# KOHORTOVÉ STUDIE

**Kohorta** – definovaný vzorek populace **bez sledované nemoci** s různou mírou expozice rizikovému faktoru  
Longitudinální, prospektivní a incidenční

**Výhody:**-přímé určení incidence nemoci nebo rizika  
-není ovlivnění bias (výsledek není znám)  
-lze hodnotit vztah mezi expozicí a více nemocemi

**Nevýhody:**-nutný velký soubor, riziko „drop out“  
-časově a finančně náročné (výsledky obvykle s velkým odstupem)  
-lze hodnotit účinek jen u předem definovaných rizikových faktorů

# ANALÝZA KOHORTOVÉ STUDIE

nemoc	expoziční	
	Ano	Ne
Ano	a	b
Ne	c	d

Riziko nemoci u exponovaných =  $a/(a+c)$

Riziko nemoci u neexponovaných =  $b/(b+d)$

- Atributivní riziko („o kolik?“)

**AR** = riziko exponovaných – riziko neexponovaných

- Relativní riziko („kolikrát?“)

**RR** = riziko exponovaných / riziko neexponovaných

# STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

**Případy a kontroly** jsou definovány **přítomnosti nemoci**, v ostatních faktorech se neliší (párování)

Longitudinální, retrospektivní

**Výhody:**-rychlá, levná a dostupná metoda

- není „drop out“

- vhodná i pro vzácné nemoci

- lze studovat řadu rizikových faktorů

**Nevýhody:** výběrový bias (případy i kontroly)

# ANALÝZA STUDIE PŘÍPADŮ A KONTROL

Status	Expozice	
	Ano	Ne
Případ	a	b
Kontrola	c	d

**Odds ratio (OR)** kolikrát je při expozici rizikového faktoru větší/menší šance na nemoc proti absenci expozice

$$OR = (a \times d) / (b \times c)$$

U vzácných nemocí podobný RR, jinak jen nepřímý ukazatel

# Klinický pokus/klinická studie

Longitudinální, prospektivní, intervenční

⇒ **Otevřené sledování** (nekontrolovaný pokus)

⇒ **Naturalistické sledování** (imituje reálnou klinickou praxi)

Riziko bias vysoké, nižší síla důkazu, pilotní studie

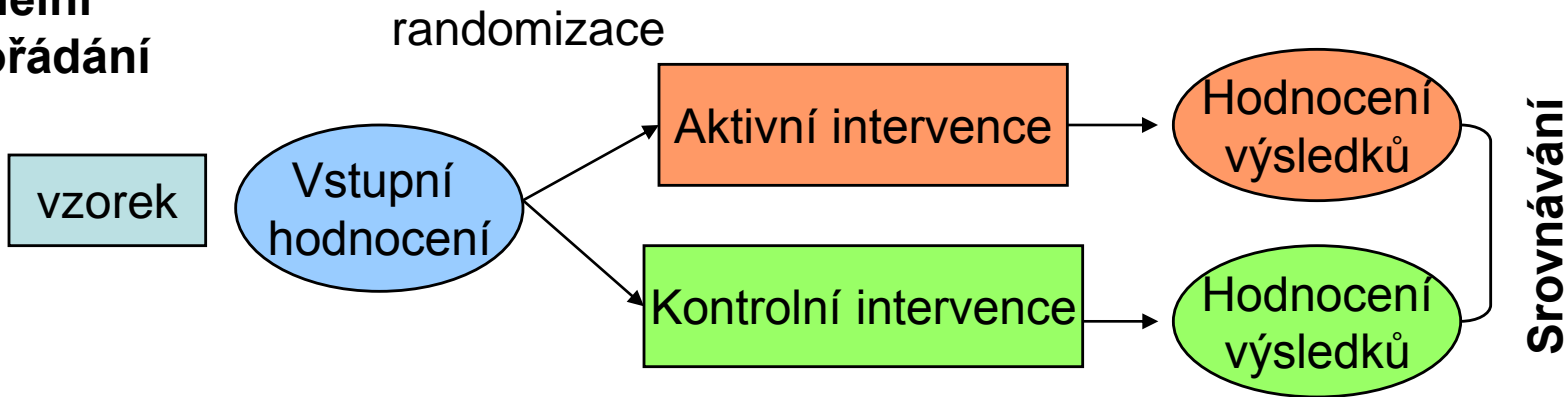
⇒ **Randomizovaný klinický pokus (studie)**

(RCT = randomized controlled trial)

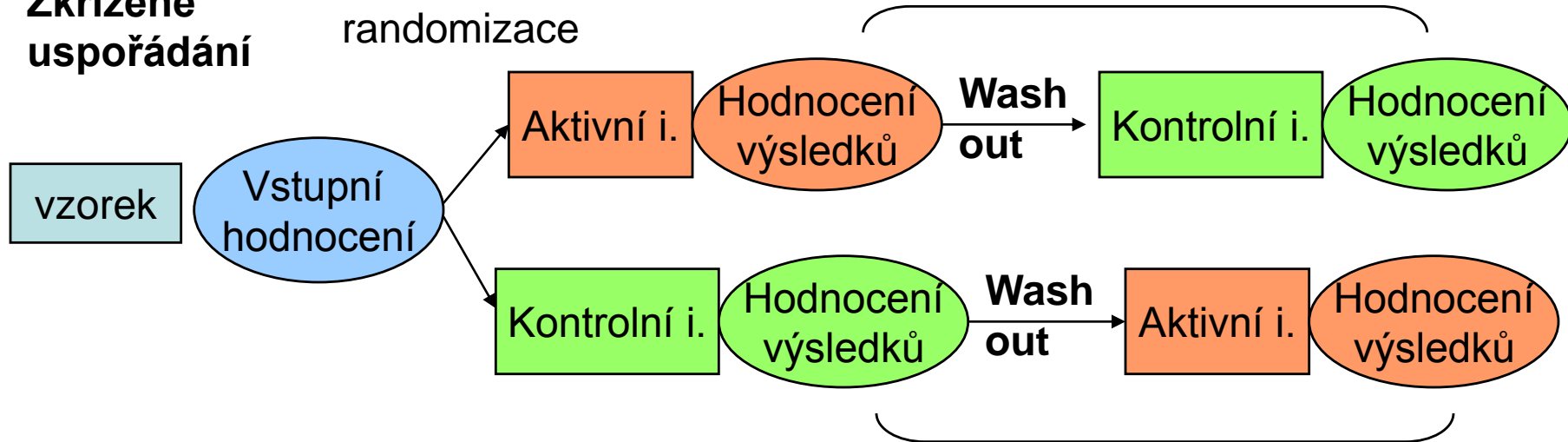
Minimalizace bias (randomizace, restrikce, zaslepení, kontrolní skupina) někdy však za cenu snížení externí validity (omezená možnost generalizace)

# Formy klinického pokusu / studie

## Paralelní uspořádání



## Zkřížené uspořádání



# Analýza kontrolovaného pokusu

## Snížení relativního rizika

$$\text{RRR} = \frac{\text{výsledek v kontrolní sk.} - \text{výsledek v aktivní sk.}}{\text{výsledek v kontrolní sk.}}$$

## Snížení absolutního rizika

$$\text{ARR} = \text{výsledek v kontrolní sk.} - \text{výsledek v aktivní sk.}$$

**Number need to treat** – počet osob, které je nutno léčit, aby se zabránilo rozvoji jednoho následku

$$\text{NNT} = 1 / \text{ARR}$$

**Intention to treat analýza** – hodnocení subjektů dle příslušnosti ke skupině bez ohledu, zda studii dokončí

**On treatment analýza** – hodnoceny jsou pouze subjekty, které dokončily celou studii (nedoporučuje se, riziko bias)

# Validita kontrolovaného pokusu

- ➔ **Výběr vzorku** (reprezentativnost vzorku)
- ➔ **Velikost vzorku** (omezení chyby II. typu (falešných nálezů))
- ➔ **Restrikce** (eliminace zavádějících faktorů, tzv. vstupní a výstupní kritéria, síla testu – 90-95%)
- ➔ **Kontrolní skupina** (komparace)
- ➔ **Randomizace** (eliminace vlivu pozorovatele)
- ➔ **Zaslepení** (eliminace observer bias)
- ➔ **Drop out** (>20% předčasných ukončení je zatíženo významným bias)

Pacienti se schizofrenií  
zařazení do RCT reprezentují  
asi 15% skutečné klinické  
populace s touto diagnózou

## DROP OUT v :

RCT s antidepresivy: 24-37%

RCT s antipsychotiky 50-64%

RCT u OCD 29-44%

RCT ostatní úzkostné poruchy 35-37%

# Dilema klinické studie

## Homogenita (interní validita)

- Rozdílné podskupiny pacientů mohou narušit závěry pro většinu
  - Omezení populace snižuje vliv zavádějících faktorů a umožňuje vést studie s menším souborem pacientů
- Omezit výběr k dosažení homogenní skupiny

## Zobecnitelnost (externí validita)

- Cílem studie je dosjít k závěrům, které jsou platné pro celou populaci
  - Jsou-li však některé podskupiny vyloučeny, zobecnění je obtížné
- Zvolit co možná nejširší vstupní kritéria

# Testování hypotéz

Stanovíme nulovou hypotézu a alternativu ( $H_0=H_A$ )

Stanovíme hladinu významnosti  $\alpha$  (obvykle 0,05)

Zvolíme **testovací statistiku** (testové kritérium),  
tj. předpoklad o pravděpodobnostním rozložení

Spočteme hodnotu testové statistiky (**statistický test**)

Příprava experimentu

Spočteme odpovídající **p hodnotu**

→ Je-li  $p < 0,05$  **zamítáme** nulovou hypotézu

→ Je-li  $p > 0,05$  **nezamítáme** nulovou hypotézu

**Skutečnost**

<b>Rozhodnutí výzkumníka</b>	<b><math>H_0</math> je pravdivá</b>	<b><math>H_0</math> není pravdivá</b>
<b>Nezamítnutí <math>H_0</math></b>	<b>Správné rozhodnutí 1-alfa</b>	<b>Chyba II typu (falešně negativní) beta</b>
<b>Zamítnutí <math>H_0</math></b>	<b>Chyba I typu (falešně pozitivní) alfa</b>	<b>Správné rozhodnutí 1-beta (síla testu)</b>





**Skutečnost**

**Rozhodnutí soudu**

**Nevinen**

**Vinen**

**Osvobozen**

**Správné rozhodnutí**

**Zločinec na svobodě**

**Odsouzen**

**Odsouzen nevinný**

**Správné rozhodnutí**

<b>Rozhodnutí soudu</b>	<b>Nevinen</b>	<b>Vinen</b>
<b>Osvobozen</b>	<b>Správné rozhodnutí</b>	<b>Zločinec na svobodě</b>
<b>Odsouzen</b>	<b>Odsouzen nevinný</b>	<b>Správné rozhodnutí</b>

# Hladina významnosti a p- hodnota

## Hladina významnosti $\alpha$

odpovídá riziku chyby I typu (zamítnutí nulové hypotézy, když tato platí) stanovíme předem (obvykle 0,05 neboli 5%)

**p hodnota (p value)** je dosažená hladina významnosti

Udává pravděpodobnost s jakou bychom za předpokladu platnosti hypotézy dostali náš výsledek (nebo výsledek ještě extrémnější) pokud bychom experiment mnohokrát opakovali.

p hodnota není pravděpodobnost platnosti hypotézy!!!

Je-li  $p < 0,05$  výsledek je statisticky **signifikantní (\*)**

Je-li  $p < 0,01$  výsledek je statisticky **vysoce signifikantní (\*\*)**

**Neplést statistickou významnost a klinickou (věcnou) významnost**

# Statistická versus klinická významnost

## P hodnota neříká nic o klinické významnosti

„Děje se něco nenáhodného“

Významně ovlivněna velikostí souboru

„5% fundamentalismus“

### Studie A1

Lék A: 4 zlepšili, 6 se nezlepšilo

Lék B: 6 zlepšilo, 4 se nelepšili

=>  $p = 0,328$



### Studie A2

Lék A: 40 se zlepšilo, 60 se nezlepšilo

Lék B: 60 se zlepšilo, 40 se nezlepšilo

=>  $p = 0,004$



### Studie B1

Lék A: 1 zlepšil, 9 se nezlepšilo

Lék B: 5 zlepšilo, 5 se nelepšilo

=>  $p = 0,051$



### Studie B2

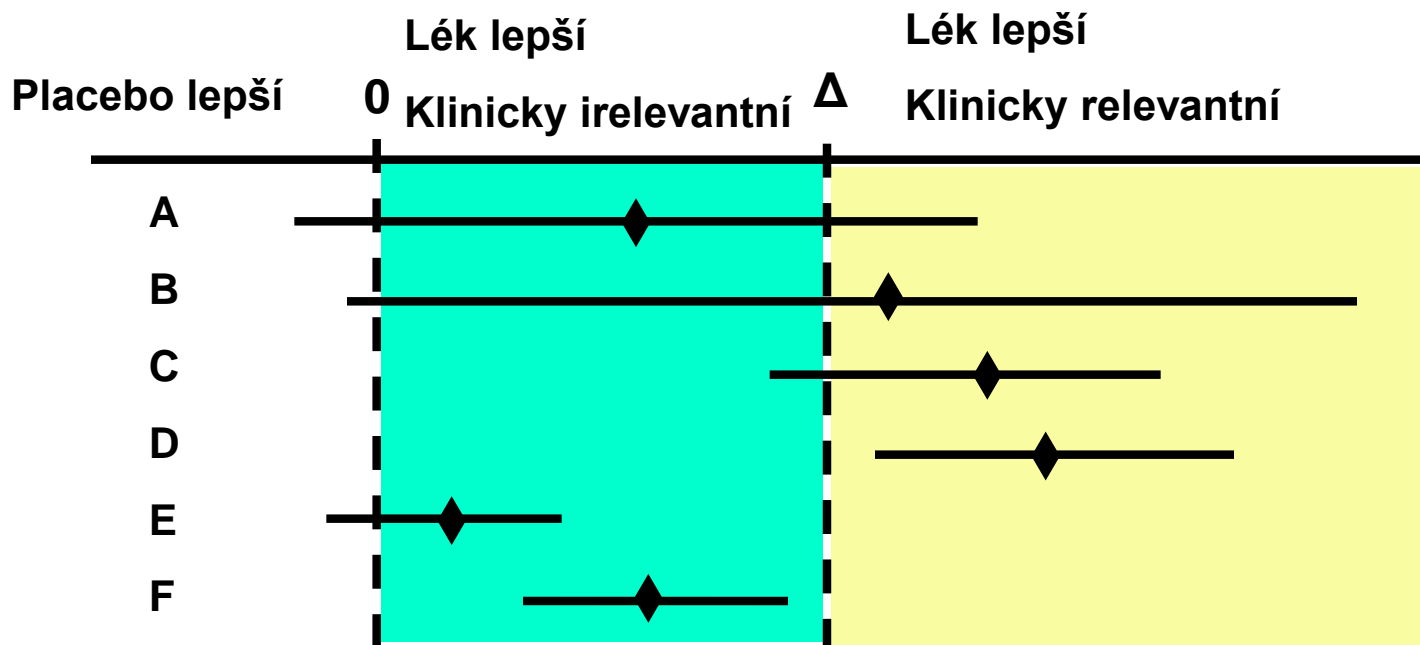
Lék A: 40 se zlepšilo, 60 se nezlepšilo

Lék B: 54 se zlepšilo, 46 se nezlepšilo

=>  $p = 0,047$



# Intervaly spolehlivosti a klinická významnost



	STATISTICKÁ VÝZNAMNOST	KLINICKÁ VÝZNAMNOST
A	NE	MOŽNÁ
B	NE	MOŽNÁ
C	ANO	MOŽNÁ
D	ANO	ANO
E	NE	NE
F	ANO	NE

# VÝHODY INTERVALŮ SPOLEHLIVOSTI

Vidíme velikost odhadu (poloha intervalu) i přesnost odhadu (šíře intervalu)

Rychle určíme statistickou i klinickou významnost

Horní a dolní mez nesou důležitou informaci (máme 95% jistotu, že rozdíl je alespoň dolní mez)

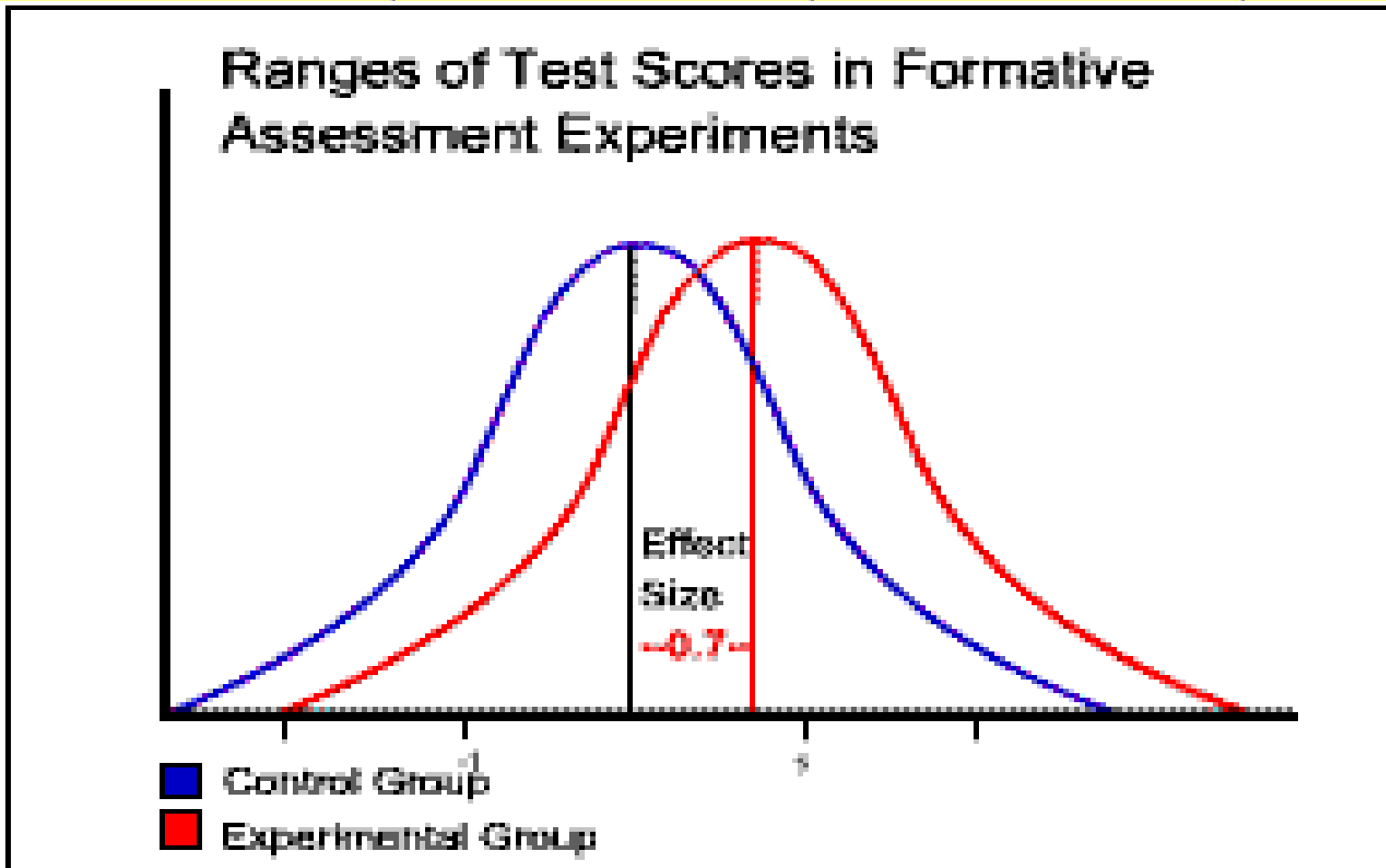
## Omezení:

Neurčíme přesnou  $p$  hodnotu

Široký IS ukazuje (bez ohledu na statistickou významnost) především na nedostatek informací a nepřesnost odhadu

Intervaly spolehlivosti mají přednost, ideální je uvádět **IS** i **p** hodnotu

Cohen's Standard	Effect Size	Percentile Standing	Percent of Nonoverlap
	2.0	97.7	81.1%
	1.9	97.1	79.4%



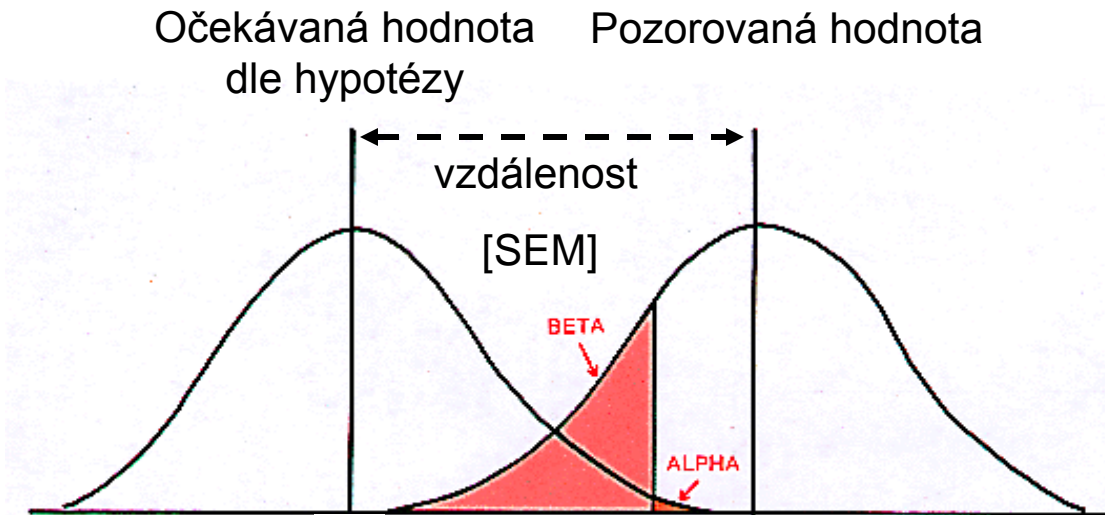
<b>SMALL</b>	<b>0.2</b>	<b>58</b>	<b>14.7%</b>
	0.1	54	7.7%
	0.0	50	0%

# Volba statistického testu

- ✓ Závislost pozorování
  - ✓ Typ proměnné
    - ✓ Rozložení dat
- ✓ Počet proměnných
- ✓ Počet skupin(výběrů)
  - ✓ Typ hypotézy

# Testová statistika

$$Z = \frac{\text{pozorovaná hodnota} - \text{očekávaná hodnota}}{\text{směrodatná chyba pozorované hodnoty}}$$



Dostatečná vzdálenost pro zamítnutí hypotézy je  $2 \cdot \text{SEM}$

# Závislost skupin/pozorování

Závislé x

Párové s  
hodnot

Nepárové  
hodnot



**proměnná**

**kvalitativní**

**kvantitativní**

**nominální**

**ordinální**

**diskrétní**

**kontinuální**

**Nelze seřadit**

**Pohlaví**

**Odpověď na  
léčbu**

**seřazeny**

**Psychiatrické  
škály**

**Celočíselné  
hodnoty**

**Počet sebevražď**

**Dny v remisi**

**Lze dosáhnout  
jakýchkoli hodnot**

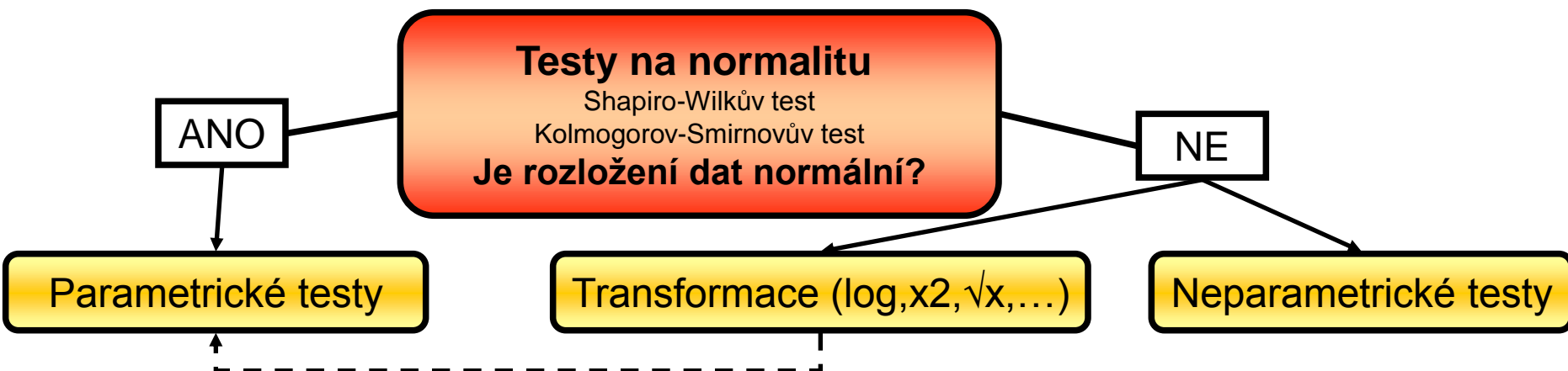
**BMI**

**Hladina prolaktinu**

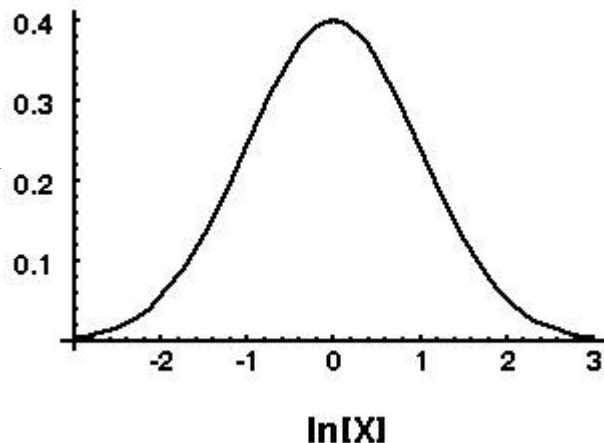
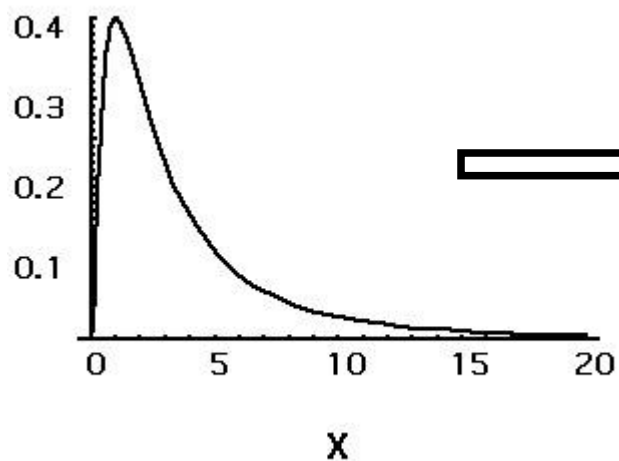


# Rozložení dat

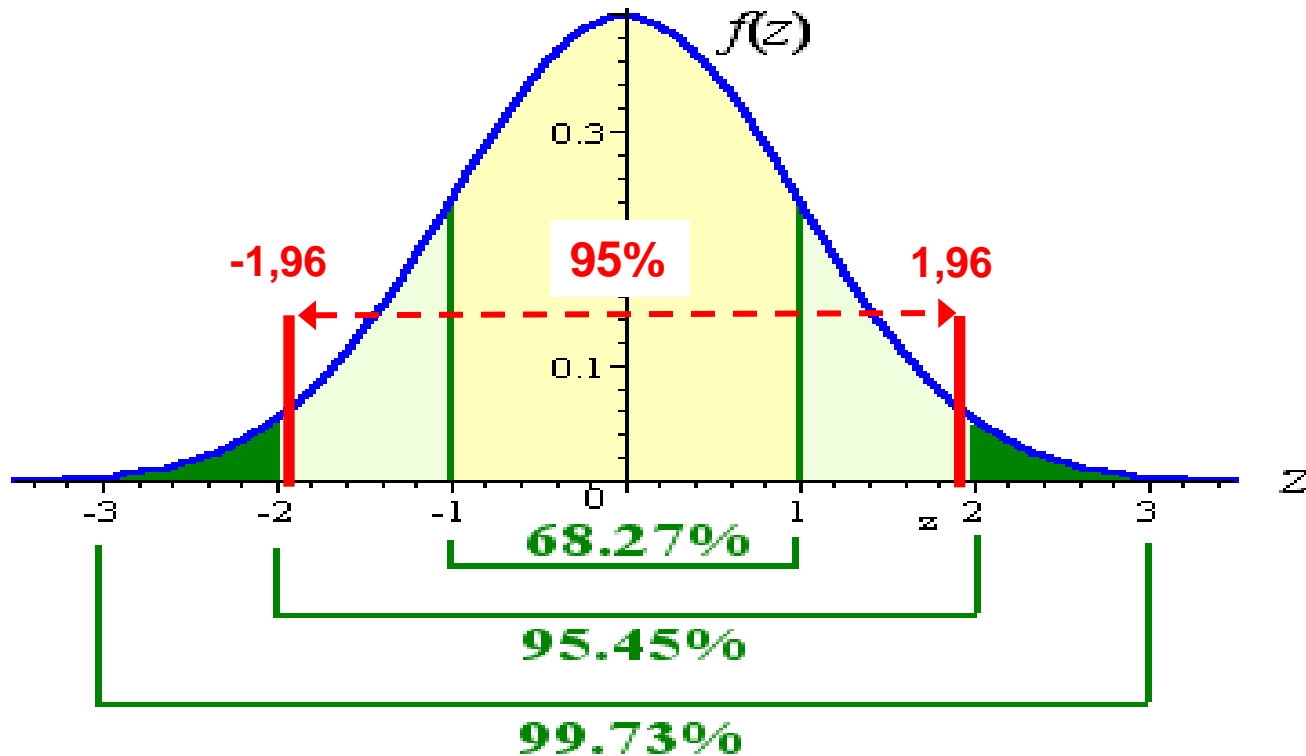
Normální x nenormální rozložení ?



Log transformace



# Normální rozložení



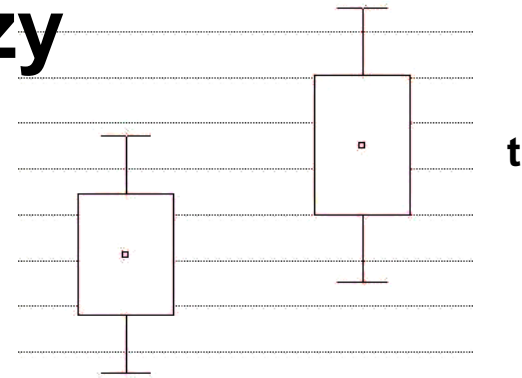
Normální rozložení  $N(\mu ; \sigma)$  př. IQ (100;15)

Standardní normální rozložení  $N(0;1)$

$z$  skór =  $(x - \mu) / \sigma$

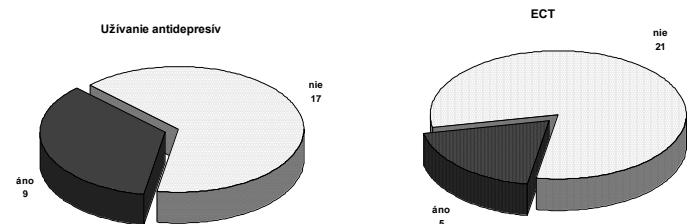
# Typ hypotézy

⇒ Srovnání polohy



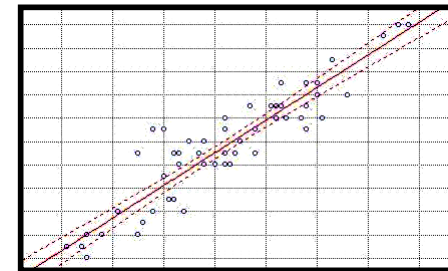
t

⇒ Srovnání četnosti



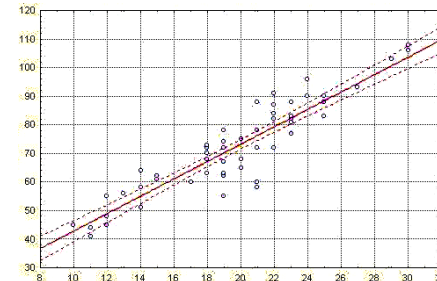
$\chi^2$

⇒ Vztah mezi jevy



r

⇒ Závislost jednoho jevu na druhém



$y = a + bx$

proměnná		1 proměnná					2 prom.	k prom.
data \ výběr		nezávislé			závislé			
		1 výběr	2 výběry	k výběrů	2 výběry	k výběrů		
spojitá	poloha	Jedno-výběrový t test	Nepárový t test	ANOVA	Párový t test	ANOVA opak. měření	Pearson korelační koefic.	Mnohonásobný korelační koeficient
	variabilita	IS	F test	Bartlett				
ordinální	poloha	Jedno-výběrový Wilcoxon	Mann-Whitney test	Kruskal – Walis test	Párový Wilcoxon	Friedman test	Spearman korelační koefic.	
	variabilita							
nominální	pravd. výskytu	$\chi^2$	$\chi^2$ 2x2 tab Fisher	$\chi^2$ rxs tab			Kontingenční korel. koefic.	Vícerozměrná analýza

	Typ dat		
Cíl	Kvantitativní normálně rozložené	Kvantitativní nenormální, ordinální	Binominální Kategoriální
Popis skupiny	Průměrný věk skupiny	Skór v škále PANSS ve skupině	Podíl žen ve skupině
Srovnání jedné skupiny s normou	IQ ve zkoumané skupině vs norma	Délka hospit ve skupině vs norma	Srovnání míry odpovědi na léčbu a odpovědi standardní
Srovnání dvou nepárových skupin	Srovnání věku ve skupině léčené a kontrolní	Srovnání vstupního skóru PANSS mezi dvěma skupinami	Srovnání míry odpovědi mezi skupinami léčenou lékem A a B
Srovnání dvou párových skupin	Srovnání hladin chol na začátku léčby a po roce	Srovnání skóru PANSS na začátku léčby a po týdnu	Srovnání odpovědi na léčbu lékem A a B v jedné skupině

	Typ dat		
Cíl	Kvantitativní normálně rozložená	Kvantitativní nenormálně rozl a ordinální	Binominální Kategoriální
Srovnání 3 a více nepárových skupin	Srovnání hl chol ve 3 skup léčených různými AP	Srovnání délky hosp 3 skup léčených různými AP	Srovnání odpovědi na léčbu dle stupně vzdělání
Srovnání 3 a více párových skupin	Srovnání hl chol v průběhu léčby (10 odběrů po měs)	Srovnání skóru PANSS v průběhu léčby (4x)	Srovnání odpovědi na lék A, B a placebo v jedné skupině
Hodnocení asociace mezi 2 proměnnými	Vztah hl chol a věku	Vztah délky léčby a skóru PANSS při vstupu	Vztah mezi stupněm vzdělání a mírou compliance
Předpověď jedné hodnoty z hodnoty jiné	Závislost hl chol na věku	Závislost délky hosp na vstupním skóru PANSS	Závislost odpovědi na léčbu na pohlaví, diagnóze a epizodě

# Závěr: hledání odpovědí

- ✓ **Co?** (položít si správnou otázku, cíl studie)
- ✓ **Jak?** (zvolit vhodný design studie)
- ✓ **Jaký?** (výběr adekvátních metod a nástrojů)
- ✓ **Kdo?** (výběr studijní populace)
- ✓ **Kde?** (volba místa, prostředí)
- ✓ **Kdy?** (časový plán studie)
- ✓ **Kolik?** (zdroj financování, podpora)
- ✓ **Proč?** (analýza a interpretace dat, publikace)