



INSTITUT
BIOSTATISTIKY
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

Plánování, organizace a hodnocení klinických studií

Základy statistického zpracování dat a jejich
interpretace



Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Institut biostatistiky a analýz

Tomáš Pavlík



INSTITUT
BIostatistiky
A ANALÝZ
Masarykova univerzita

KLÍČOVÉ PRINCIPY STATISTICKÝCH ODHADŮ



Klíčové principy statistických odhadů

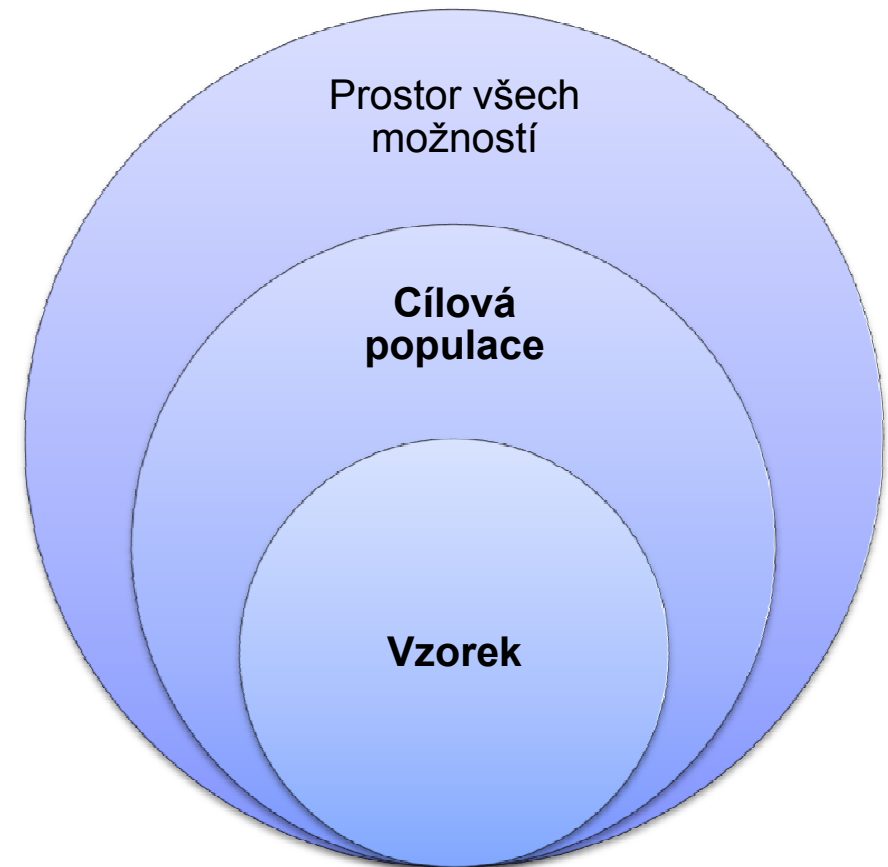


Klíčové principy – zkreslení

- V jakémkoliv hodnocení se **snažíme vyhnout zkreslení výsledků** („*biased results*“), tedy zkreslení výsledků jinými faktory než těmi, které jsou cíli studie.
- Statistické srovnání není nikdy 100% spolehlivé, existuje náhoda a tedy i pravděpodobnost chybného úsudku.
- Chceme použít adekvátní metody pro odstranění vlivů, které by zkreslily výsledky a nebyly přitom náhodné (např. zastoupení pohlaví, věk, apod.).

Klíčové principy – reprezentativnost

- **Cílová populace** – skupina subjektů, o které chceme zjistit nějakou informaci.
- **Experimentální vzorek** – podskupina cílové populace, kterou „máme k dispozici“.
- Vzorek musí odpovídat svými charakteristikami cílové populaci.
- Chceme totiž zobecnit výsledky na celou cílovou populaci.



Klíčové principy – srovnatelnost

- Korektní výsledky při srovnávacích analýzách lze získat pouze při srovnávání srovnatelného.
- V kontrolovaných klinických studiích je srovnatelnost zajištěna randomizací (do určité míry).
- U studií bez randomizace je nutné se tématu srovnatelnosti skupin věnovat.



Klíčové principy – spolehlivost

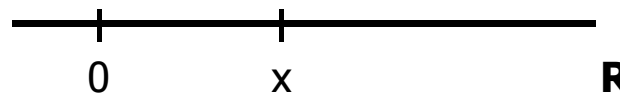
- Ve většině studií nás zajímá **kvantifikace sledovaného efektu nebo charakteristiky**, obecně náhodné veličiny, ve formě jednoho čísla, tzv. bodového odhadu.
- Bodový odhad je však sám o sobě nedostatečný.
- Je nutné ho doplnit **intervalovým odhadem**, který odpovídá pozorované variabilitě sledované veličiny a odráží spolehlivost výsledku.

Klíčové principy – spolehlivost



Měříme sledovanou veličinu a následně spočítáme odhad.

Jak moc lze tento bodový odhad zobecnit na cílovou populaci?



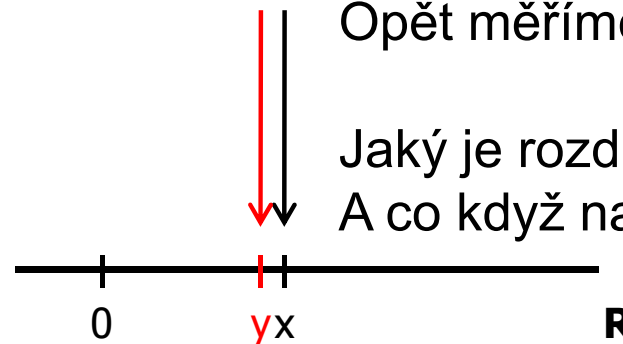
Klíčové principy – spolehlivost



Opět měříme sledovanou veličinu.

Jaký je rozdíl?

A co když naopak přidáme někoho jiného?



Klíčové aspekty – významnost

- Analytické výsledky studie nemusí odpovídat realitě a skutečnosti. **Statistická významnost jednoduše nemusí znamenat příčinný vztah!**
- Statistická významnost pouze indikuje, že pozorovaný rozdíl není náhodný (ve smyslu stanovené hypotézy). Stejně důležitá je i **praktická významnost, tedy významnost z hlediska lékaře nebo biologa.**
- Statistickou významnost lze ovlivnit velikostí vzorku.



BODOVÉ A INTERVALOVÉ ODHADY

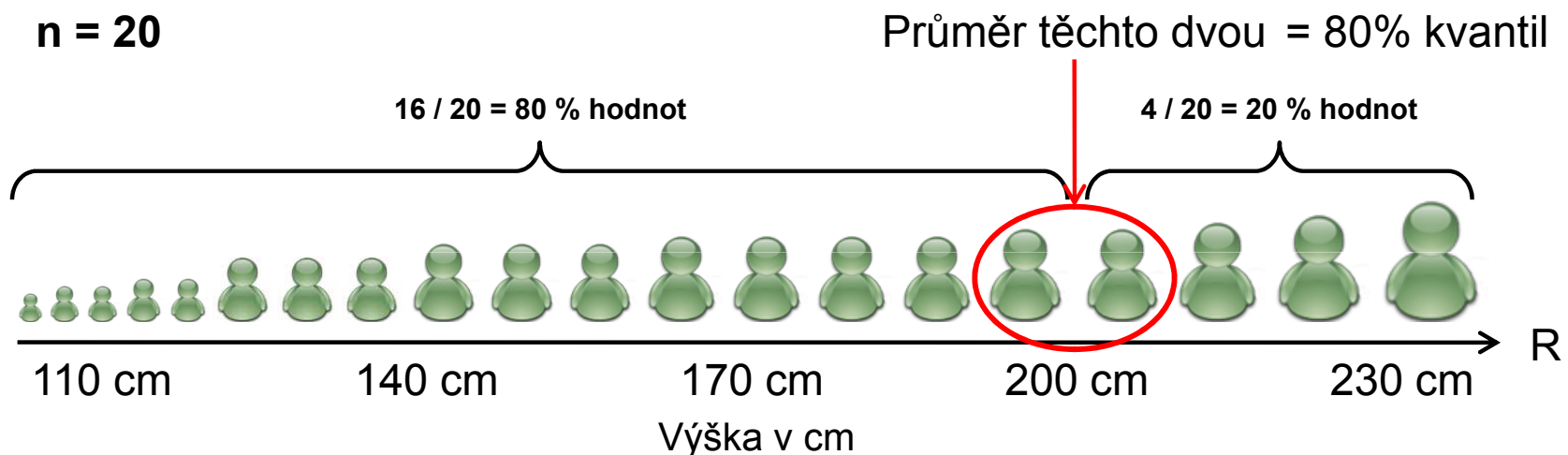


Cíl výpočtu bodových odhadů

- Na základě reálných pozorování náhodné veličiny chceme získat informaci o chování a variabilitě sledované veličiny.
- Chceme sestavit odhad, který by na základě pozorovaných dat poskytl **nejlepší možný odhad** neznámého „těžiště“ nebo „rozptylu pozorovaných hodnot“.

Pojem kvantil

- Kvantil lze definovat jako číslo na reálné ose, které rozděluje pozorovaná data na dvě části: $p\%$ kvantil rozděluje data na $p\%$ hodnot a $(100-p)\%$ hodnot.
- Máme soubor 20 osob, u nichž měříme výšku. Chceme zjistit 80% kvantil souboru pozorovaných dat.



Intervalový odhad

- Bodový odhad je prvním krokem ve statistickém popisu dat.
- Co nám říká jedno číslo? Studie 1 může publikovat číslo x_1 , studie 2 číslo x_2 . Které je správnější, lepší, přesnější?
- Bodový odhad je sám o sobě nedostatečný pro popis parametru rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny.
- Zajímá nás přesnost (spolehlivost) bodového odhadu.

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet 100(1 - α)% intervalu spolehlivosti:

$$100(1 - \alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(\bar{X} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); \bar{X} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet $100(1 - \alpha)\%$ intervalu spolehlivosti:

$$100(1 - \alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(\bar{X} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); \bar{X} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

1. **Velikost vzorku** – s rostoucí velikostí vzorku je IS užší (máme více informace a odhad je přesnější), zároveň se kvantily t rozdělení blíží kvantilům standardizovaného normálního rozdělení.
2. Variabilita náhodné veličiny
3. Spolehlivost, kterou požadujeme

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet $100(1 - \alpha)\%$ intervalu spolehlivosti:

$$100(1 - \alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(\bar{X} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); \bar{X} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

1. Velikost vzorku
2. **Variabilita náhodné veličiny** – čím náhodná veličina vykazuje větší variabilitu, tím je IS pro odhad střední hodnoty širší, tedy odhad je méně přesný.
3. Spolehlivost, kterou požadujeme

Interval spolehlivosti pro průměr jako odhad střední hodnoty

- Vzorec pro výpočet $100(1 - \alpha)\%$ intervalu spolehlivosti:

$$100(1 - \alpha)\% \text{ IS pro } \mu = (D, H) = \left(\bar{X} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); \bar{X} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

1. Velikost vzorku
2. Variabilita náhodné veličiny

3. **Spolehlivost, kterou požadujeme** – chceme-li mít větší jistotu, že náš IS pokrývá neznámou střední hodnotu, IS musí být samozřejmě širší, stačí-li nám menší spolehlivost, bude užší. Standardně se používá 95% IS (ale také 90% anebo 99%)

Příklad – konstrukce intervalu spolehlivosti

- Chceme sestavit 95% IS pro odhad střední hodnoty systolického tlaku studentů vysokých škol.

$$n = 100$$

$$\bar{X}_n = 123,4 \text{ mm Hg}$$

$$s = SD = 14,0 \text{ mm Hg}$$

$$SE = 14 / \sqrt{100} = 1,4 \text{ mm Hg}$$

$$t_{1-\alpha/2}(n-1) = 1,98$$

} naměřené hodnoty

→ z tabulek

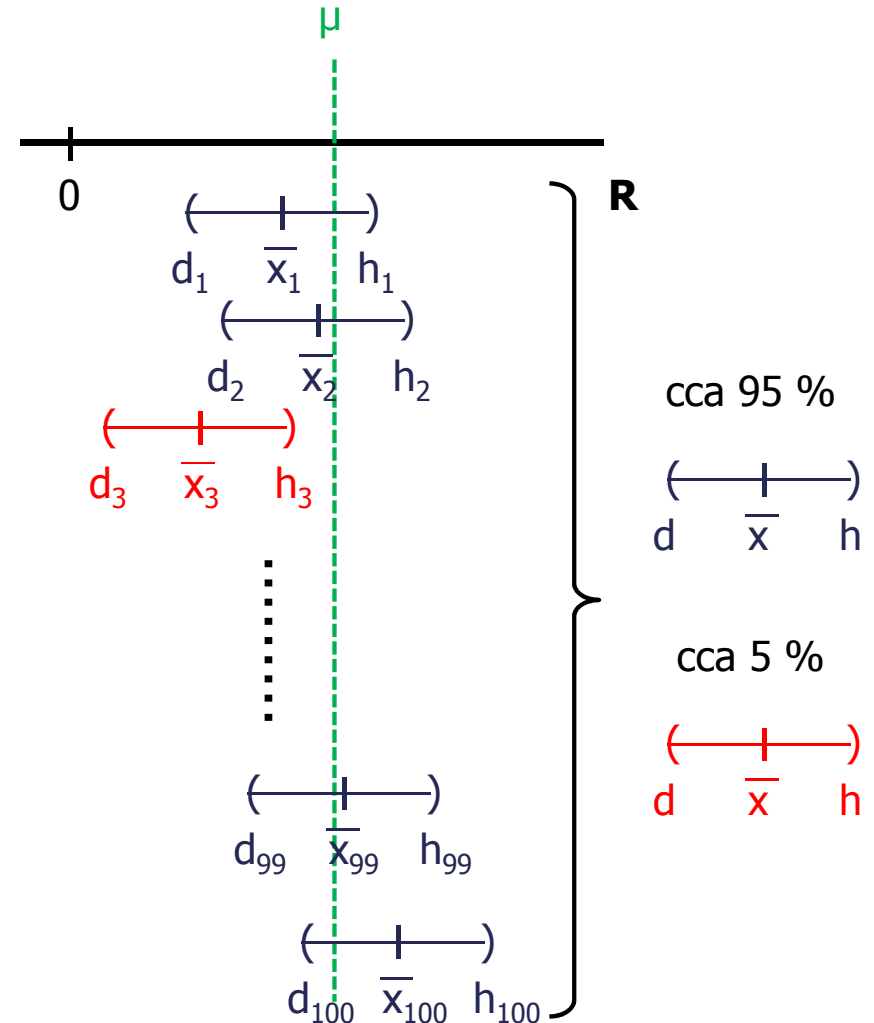
$$95\% \text{ IS} = (D, H) = \left(\bar{X} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1); \bar{X} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\alpha/2}(n-1) \right)$$

$$95\% \text{ IS} = (D, H) = \left(123,4 - \frac{14,0}{\sqrt{100}} t_{1-0,05/2}(99); 123,4 + \frac{14,0}{\sqrt{100}} t_{1-0,05/2}(99) \right)$$

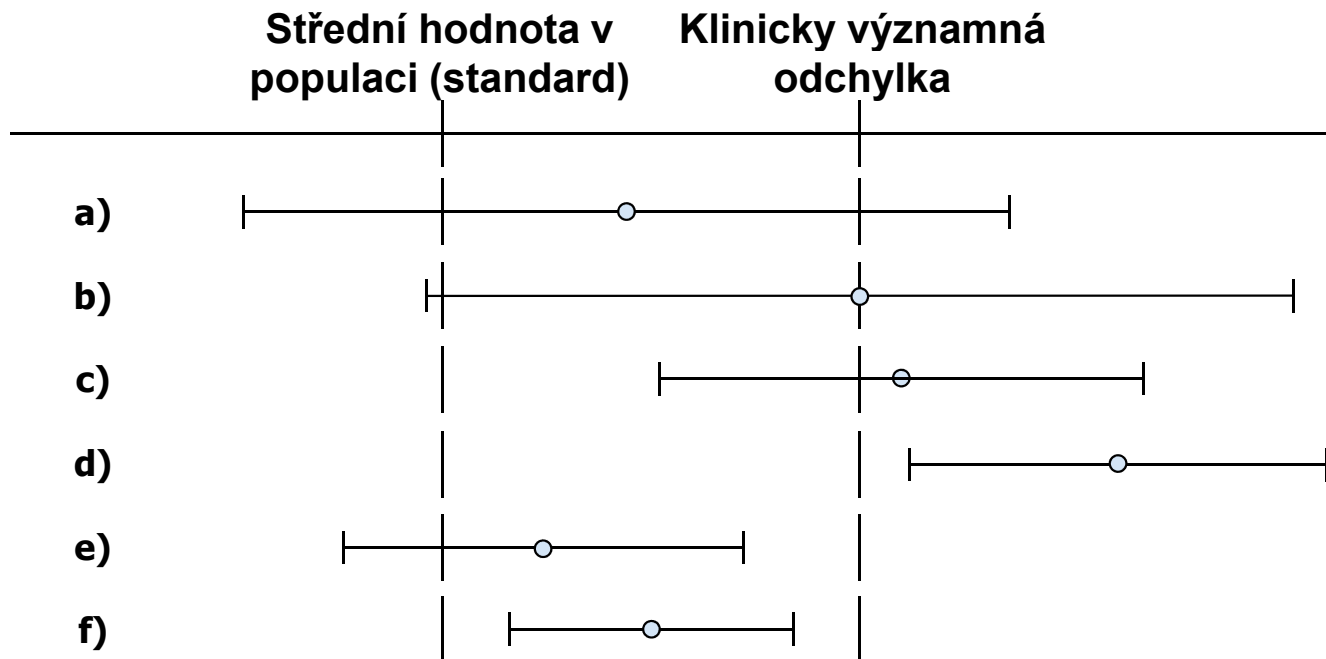
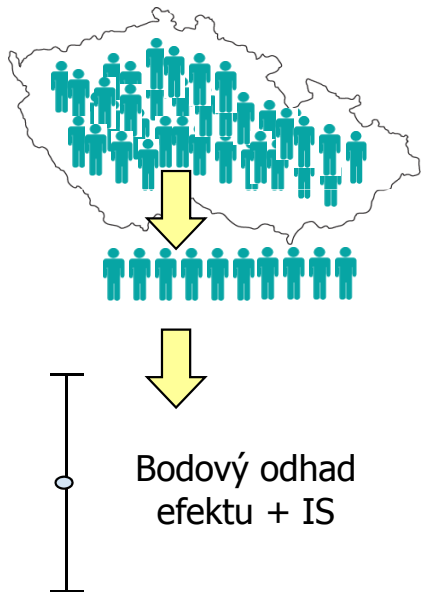
$$95\% \text{ IS} = (D, H) = (120,6; 126,2)$$

Interpretace intervalu spolehlivosti

- 95% interval spolehlivosti má následující interpretaci:
- Pokud bychom opakovaně vybírali skupiny subjektů o stejné velikosti (n) a počítali výběrový průměr s 95% IS, pak 95 % těchto intervalů spolehlivosti neznámý parametr obsahuje a 5 % ho neobsahuje. Tedy 95% IS obsahuje neznámý parametr s rizikem α .



Použití intervalu spolehlivosti



Možnost	Statistická významnost	Klinická významnost
a)	ne	možná
b)	ne	možná
c)	ano	možná
d)	ano	ano
e)	ne	ne
f)	ano	ne

Klíčové principy – významnost

		Praktická významnost	
		ANO	NE
Statistická významnost	ANO	OK, praktická i statistická významnost jsou ve shodě.	Významný výsledek je statistický artefakt, prakticky nevyužitelný.
	NE	Výsledek může být pouhá náhoda, neprůkazný výsledek.	OK, praktická i statistická významnost jsou ve shodě.



Statisticky nevýznamný výsledek neznamena, že pozorovaný rozdíl ve skutečnosti neexistuje! Může to být způsobeno nedostatečnou informací v pozorovaných datech!