

Randomizacija in velikost vzorca

Načrtovanje, analiza in interpretacija raziskav

Asist. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

Ljubljana, 9. 12. 2011

Vzorčenje

□ Vzroki vzorčenja:

- hitrejše delo,
- cenejše
- populacije (sploh v biomedicini) so pogosto hipotetične

□ Reprezentativnost vzorca

- pogoj za sklepanje o populaciji
- vzorec je reprezentativen (v kliničnem pomenu), če je porazdelitev pomembnih lastnosti v vzorcu enaka porazdelitvi v populaciji

Vzorčenje

□ Velikost vzorca:

- reprezentativnost : ekonomičnost
- lahko izračunamo, kolikšen vzorec potrebujemo (določimo MOČ študije)

□ Izbiranje vzorca:

- naključni izbor – zagotovilo za nepristranost vzorca;
 - žreb, tabele naključnih števil, računalniški izbor
- nenaključni izbor:
 - sistematični izbor, namenski izbor, priložnostni izbor...

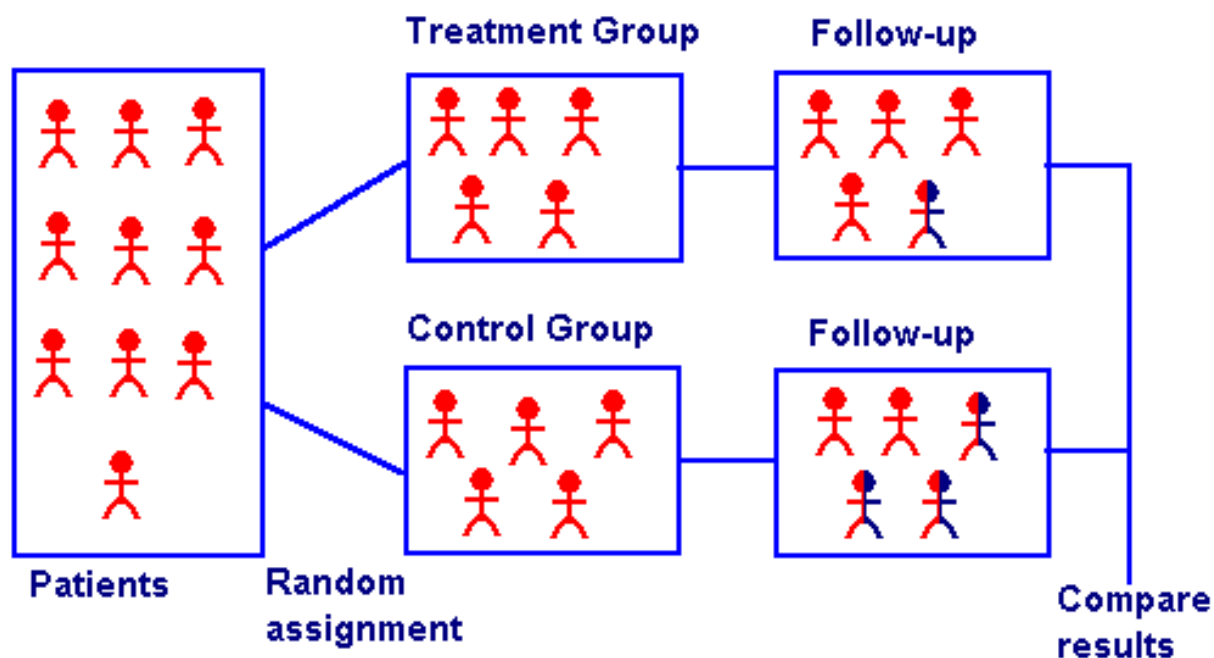
□ Randomizacija

Klinične raziskave

- Randomizirane kontrolirane klinične raziskave
- Kontrolirane klinične raziskave:
 - Kohortne raziskave (prospektivne)
 - Raziskave primerov s kontrolami
- Raziskave, ki niso kontrolirane:
 - raziskave serije primerov
 - raziskave poročila primerov

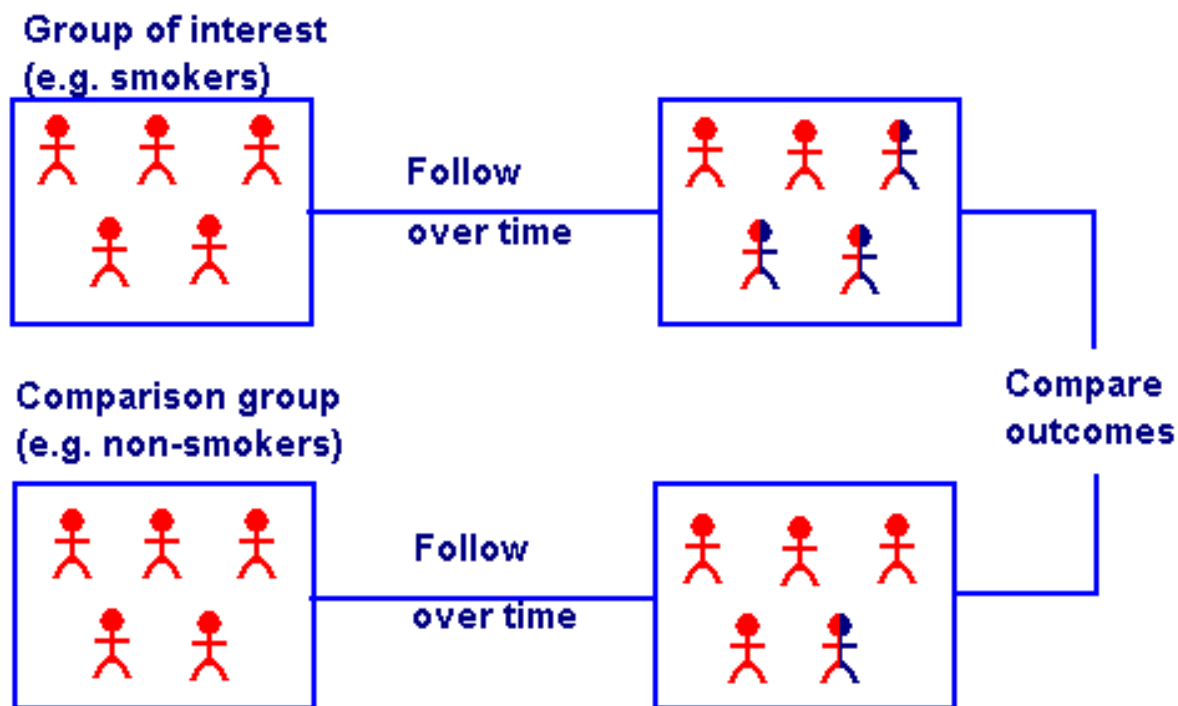
Randomizirane kontrolirane klinične raziskave

Randomized Controlled Studies



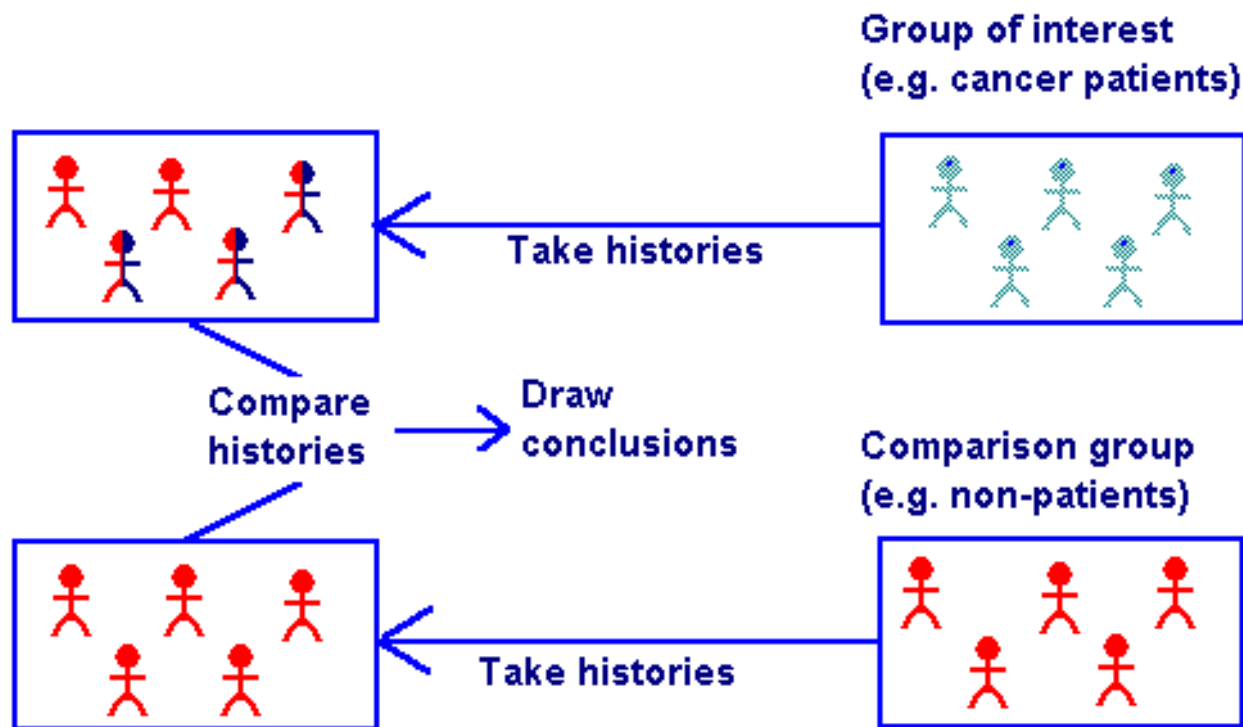
Prospektivne kohortne raziskave

Cohort Studies



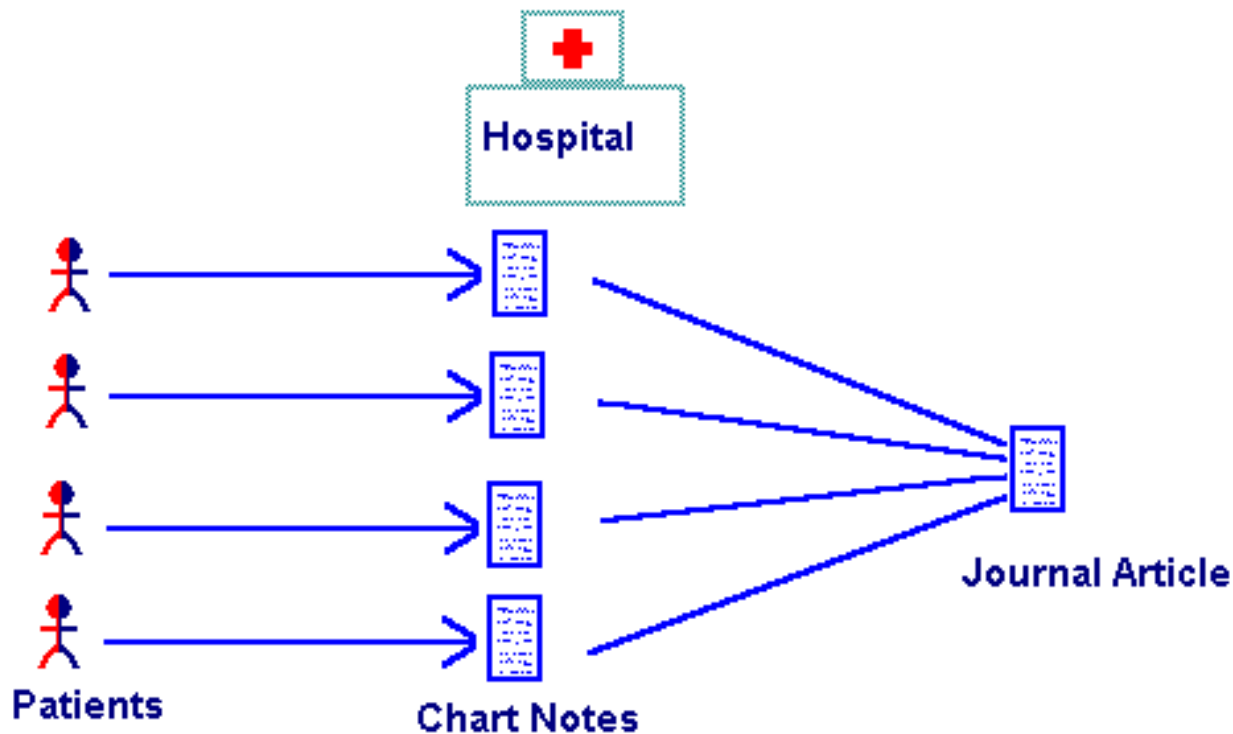
Raziskava primerov s kontrolami

Case Control Studies

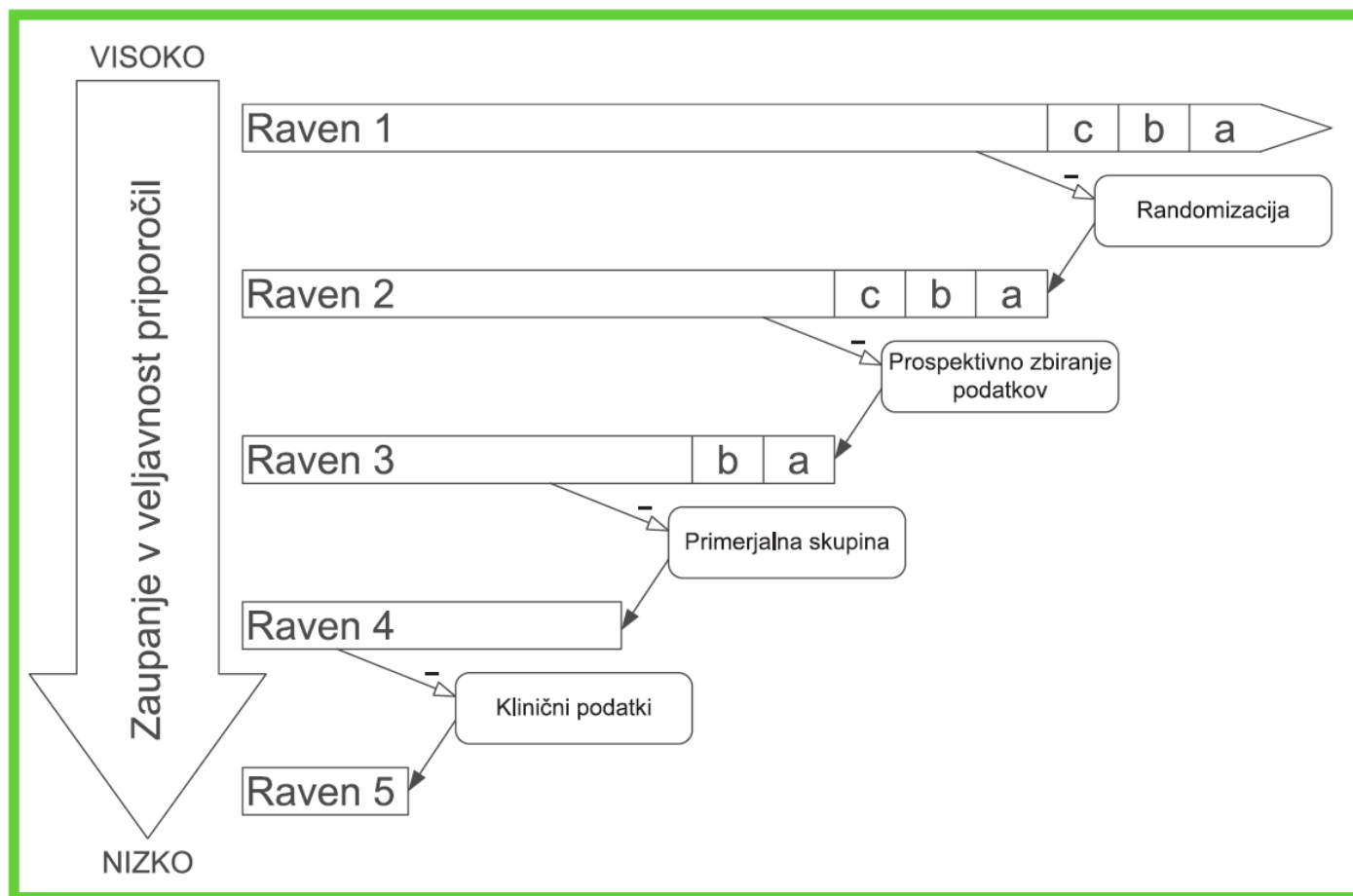


Raziskava serije primerov in raziskava poročila primerov

Case Series and Case Reports



Ravni (stopnje) dokazov



Kakovost dokazov

- Tveganje za pristranost (Risk of Bias) zmanjšamo z:
 - randomizacijo oseb vključenih v raziskavo
 - slepim načrtom raziskav (blinding);
npr. enojno slepe raziskave
 - zakrivanjem informacij o alokaciji (allocation concealment);
npr. dvojno slepe raziskave
 - Izogibanjem selektivnega poročanju (selective reporting).

- Natančnost rezultatov raziskav (Precision) izboljšamo z:
 - večjim številom oseb vključenih v raziskavo.

Vzorec = populacija?

- Točkovna ocena – parameter vzorca enak parametru populacije

- Intervalna ocena (centralni limitni teorem):
 - Aritmetična sredina vzorca, deleži, relativno tveganje, korelacijski koeficient....
 - Standardna napaka (ang. standard error)= standardna deviacija povprečij vzorcev

$$SE = \sigma_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \sim \frac{s}{\sqrt{N}}$$

Kadar populacijske vrednosti σ ne poznamo, nam za oceno σ služi standardna deviacija vzorca

Interval zaupanja (ang. Confidence Interval) za povprečje

- To je interval, ki nam prikazuje natančnost, s katero smo ocenili povprečno vrednost

$$CI = [\text{ocena povprečja}] \pm [\text{kritična meja}] * [\text{stand. napaka}]$$

Kritična meja za 95% CI = 1,96 (Zakaj?)

- V katerem primeru bi se CI zmanjšal in kdaj povečal?

TVEGANJE:

Stopnja tveganja ($\alpha = 5\%$) → določitev kritične meje
(1,96; če je vzorec dovolj velik)

Interval zaupanja za deleže

$$CI = [\text{ocena} = p] \pm [\text{kritična meja}] * [\text{stand. napaka}]$$

Kritična meja za 95% CI = 1,96

$$\text{Standardna napaka ocene deleža} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Primer:

Na naključnem vzorcu 121 ljudi smo ugotovili, da jih 33 ne zajtrkuje.

Izračunajte intervalno oceno deleža ljudi, ki ne zajtrkuje! Kaj bi se zgodilo z intervalom zaupanja, če bi naključno zbrali 1000 ljudi?

$$P = 0,27$$

$$95\% \text{ CI: } 0.19 - 0.35$$

Relativno tveganje (RR)

- Tveganje = verjetnost (p) izida (npr. pojav bolezni, smrti)
- Prisotnost dejavnika, ki tveganje spremeni?

	Disease	No Disease	
Risk factor present	A	B	$A + B$
Risk factor absent	C	D	$C + D$
	$A + C$	$B + D$	

$$\text{Relative risk (RR)} = \frac{\text{EER}}{\text{CER}} = \frac{A / (A + B)}{C / (C + D)}$$

Relativno tveganje (RR) in razmerje obetov (OR)

- Tveganje = verjetnost (p) izida (npr. pojav bolezni, smrti)
- Obet = razmerje med p in $1-p$
- Prisotnost dejavnika, ki tveganje oz. obete spremeni?

	Disease	No Disease	
Risk factor present	A	B	$A + B$
Risk factor absent	C	D	$C + D$
	$A + C$	$B + D$	

$$\text{Relative risk (RR)} = \frac{\text{EER}}{\text{CER}} = \frac{A / (A + B)}{C / (C + D)}$$

$$\text{Odds ratio (OR)} = \frac{[A / (A + C)] / [C / (A + C)]}{[B / (B + D)] / [D / (B + D)]} = \frac{A / C}{B / D} = \frac{AD}{BC}$$

Točkovna ocena: razmerje obetov

- "Age, Sex, and Racial Differences in the Use of Standard Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer", Potosky, Harlan, Kaplan, Johnson, Lynch. JCO, vol. 20 (5), March 2002, p. 1192.

- Example: Ali je spol povezan z uporabo dopolnilne terapije (SAT) pri bolnikih, ki imajo rak kolona?
 - 53% moških je dobilo SAT
 - 62% žensk je dobilo SAT

- Kako opredelimo razliko?

Obeti in razmerje obetov

- Obet = $p/(1-p)$
- Obet, da moški dobi SAT je
 $0.53/(1 - 0.53) = 1.13$.
- Obet, da ženska dobi SAT je
 $0.62/(1 - 0.62) = 1.63$.
- Razmerje obetov = $1.63/1.13 = 1.45$
- Interpretacija: "Ženske imajo za 1.45-krat večje obete za prejem SAT kot moški."

Izračun razmerja obetov iz 2x2 kontingenčne tabele

	SAT	No SAT	
Ženske	a = 310	b = 190	500
Moški	c = 265	d = 235	500
	575	425	1000

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \frac{p_1 / (1 - p_1)}{p_2 / (1 - p_2)} = \frac{(310 / 500) / (190 / 500)}{(265 / 500) / (235 / 500)} \\ &= \frac{310 / 190}{265 / 235} = \frac{310 * 235}{190 * 265} = \frac{ad}{bc} = 1.45 \\ \text{RR} &= \frac{p_1}{p_2} = \frac{310 / 500}{265 / 500} = \frac{310}{265} = 1.17 \end{aligned}$$

Izračun razmerja obetov iz 2x2 kontingenčne tabele

	SAT	No SAT	
Ženski	a = 298	b = 252	550
Moški	c = 202	d = 248	450
	500	500	1000

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \frac{p_1 / (1 - p_1)}{p_2 / (1 - p_2)} = \frac{(298 / 550) / (252 / 550)}{(202 / 450) / (248 / 450)} \\ &= \frac{298 / 252}{202 / 248} = \frac{298 * 248}{252 * 202} = \frac{ad}{bc} = 1.45 \\ \text{RR} &= \frac{p_1}{p_2} = \frac{298 / 550}{202 / 450} = 1.21 \neq 1.17 \end{aligned}$$

Relativno tveganje

$$RR = \frac{p_1}{p_2} = OR \frac{1-p_2}{1-p_1}$$

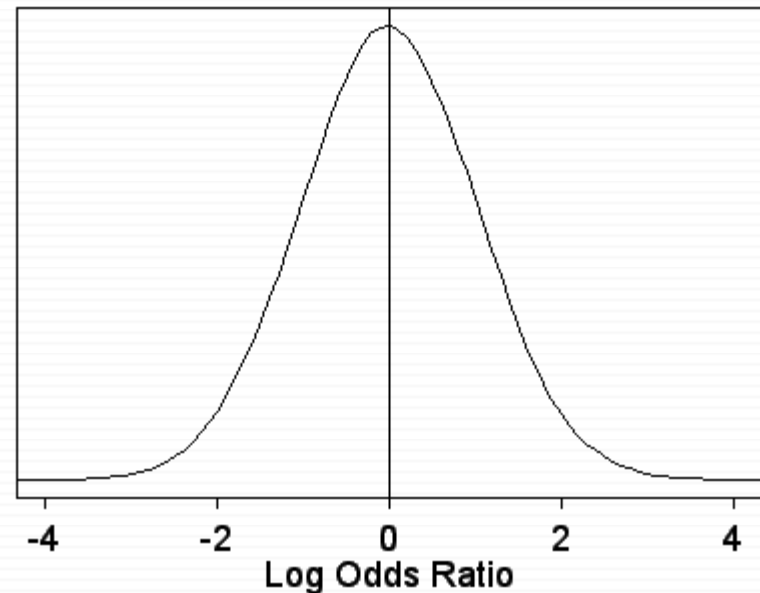
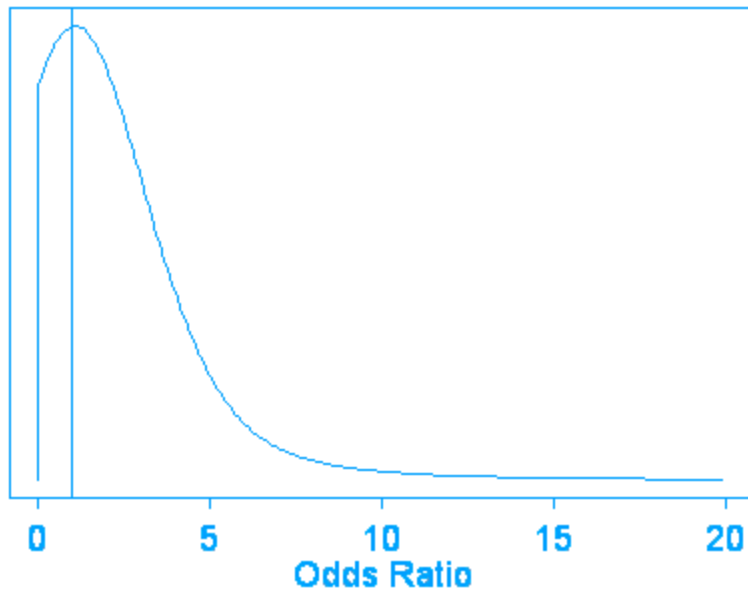
Razmerje obolevnosti je približno enako relativnemu tveganju, če je verjetnost za dogodek majhna (p_2 in $p_1 \sim 0$).

Retrospektivne raziskave (case control) OR favoriziran
 Prospektivne raziskave (cohort studies) RR favoriziran

	Rak	Zdrav	
Kadilec	a	b	?
Nekadilec	c	d	?
	100	1,999,900	2,000,000

retrospektivno
Pomen randomizacije
Prospektivno

Logaritemaska transformacija za RR ali OR



- $\log \text{ OR ali RR} > 0$: povečano tveganje
- $\log \text{ OR ali RR} = 0$: ni razlik v tveganju
- $\log \text{ OR ali RR} < 0$: zmanjšano tveganje

Interval zaupanja za OR in RR

	Disease	No Disease	
Risk factor present	A	B	A+B
Risk factor absent	C	D	C+D
	A+C	B+D	

$$CI(95\%) = e^{\left[\ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]}$$

$$CI(95\%) = e^{\left[\ln(RR) \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{1 - \left(\frac{a}{a+b}\right)}{a} + \frac{1 - \left(\frac{c}{c+d}\right)}{c}} \right]}$$

Interval zaupanja za OR in RR

- Izračunajte interval zaupanja za OR in RR

	Antihiperlipidemiki		Kontrola	
	Preživeli	Umrli	Preživeli	Umrli
Raziskava 1	5552	1025	2789	723
Raziskava 2	88	2	30	3

Raziskava 2: OR = 0.227 (0.0362 – 1.43);
RR = 0.244 (0.0427 – 1.40)

Raziskava 1: OR = 0.712 (0.641 – 0.791);
RR = 0.757 (0.695 – 0.825)

Česa intervali zaupanja ne kažejo

Intervale zaupanja ne smemo smatrati kot dokaz, da razlike niso klinično pomembne.

Zdravilo	Raziskava 1 Uspešnost	Raziskava 2 Uspešnost
A	13/25 (52%)	500/1000 (50%)
B	8/25 (32%)	450/1000 (45%)
Velikost učinka	20%	5%
95% CI	-7% do 47%	0.6% do 9%
P vrednost	0.25	0.03

Napake pri preizkušanju hipotez

□ Napaka prve vrste:

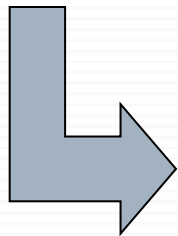
- napaka pri zavrnitvi ničelne hipoteze, čeprav ta velja
- verjetnost: α (TVEGANJE)

□ Napaka druge vrste:

- napaka pri sprejetju ničelne hipoteze, čeprav ta NE velja
- verjetnost: β

-
- Verjetnost za napako druge vrste velikokrat ne poznamo, lahko pa nanjo vplivamo z velikostjo vzorca pa tudi z izbiro primernega tveganja (α).

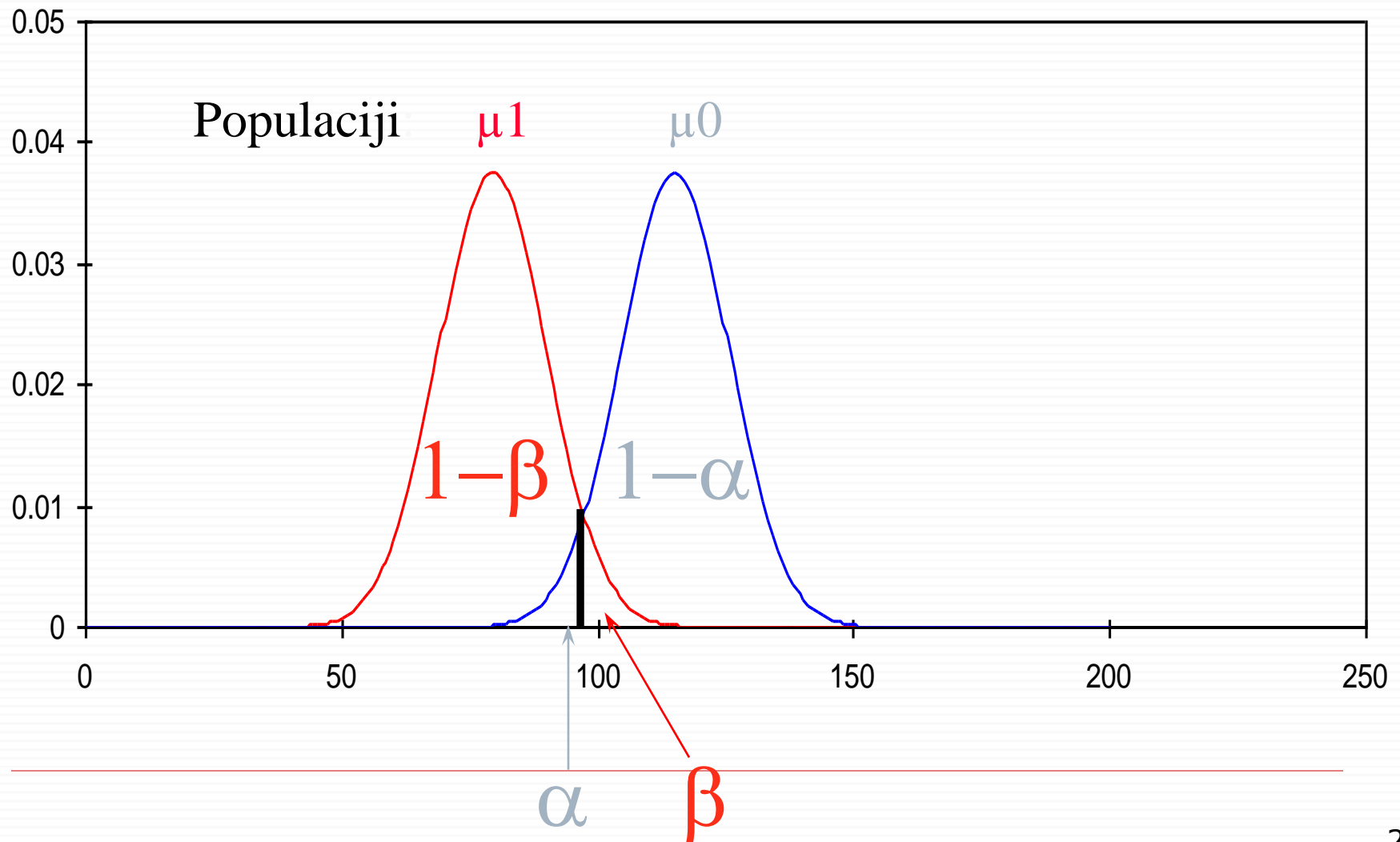
- **Moč preizkusa:** $1-\beta$



verjetnost, da bomo zavrnili ničelno hipotezo, kadar ta dejansko ni pravilna

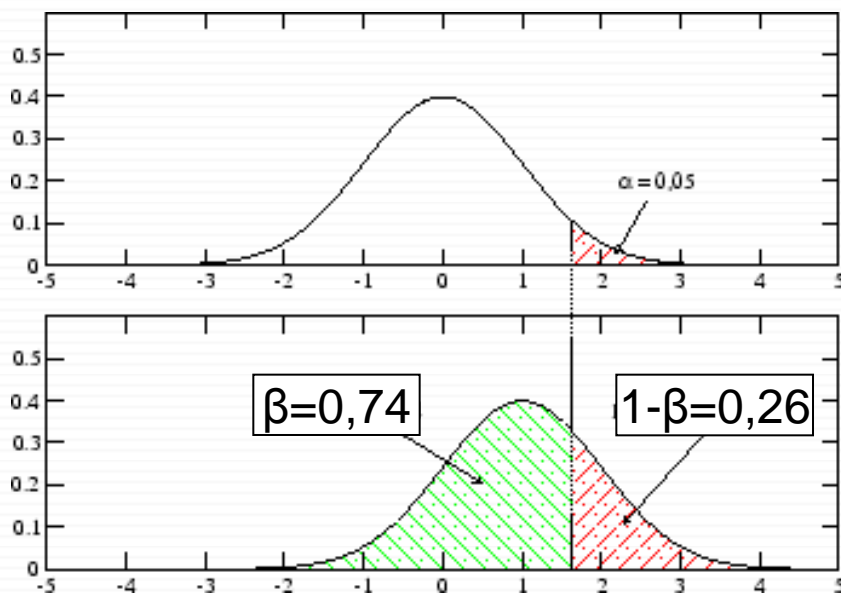
	H_0 velja	H_0 ne velja
H_0 zavrնemo	α napaka I. vrste	$1-\beta$
H_0 sprejmemo	$1-\alpha$	β napaka II. vrste

Verjetnosti: α , β , $1-\alpha$, $1-\beta$

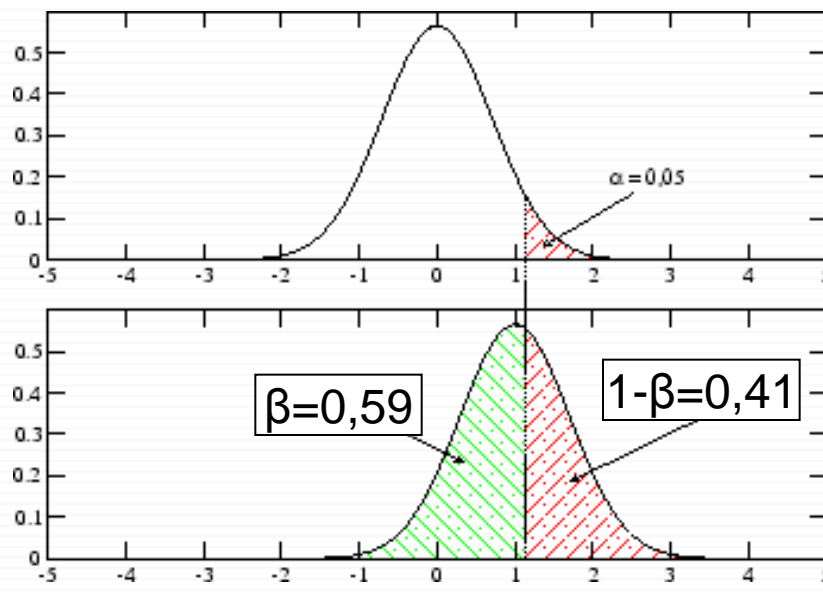


DOLOČITEV MOČI PREIZKUSA

Porazdelitev povprečij vzorcev, vzeti iz dveh populacij z enako varianco, vendar različnimi povprečji in manjšo oz. večjo velikostjo vzorca.



MANJŠA VELIKOST
VZORCA



VEČJA VELIKOST
VZORCA

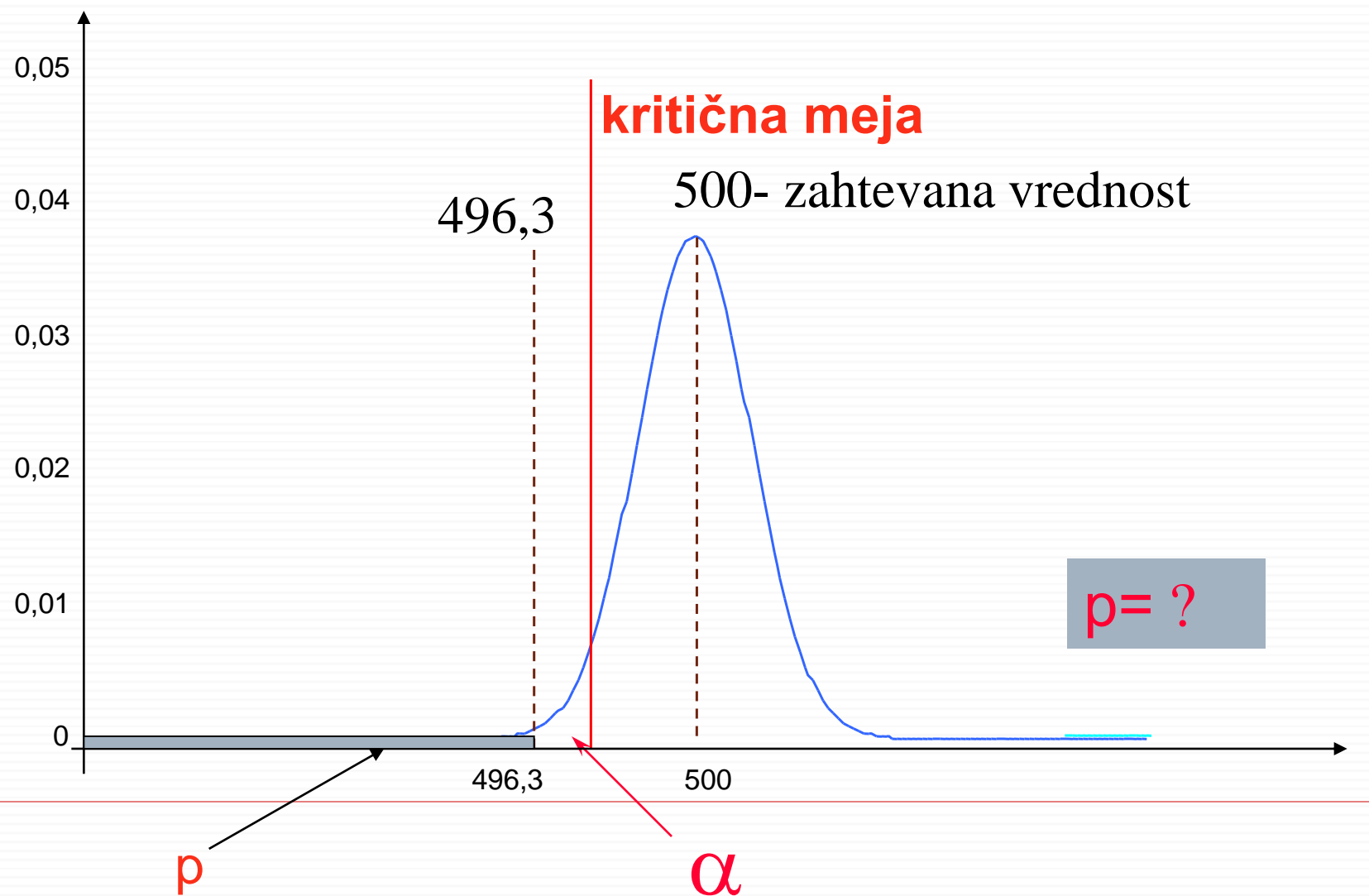
Primer: Določanje vsebnosti zdravilne učinkovine

V tablete vgradimo učinkovino A. Dve leti po izdelavi tablet pomerimo vsebnost te učinkovine, ki ne sme biti manjša kot 500 mg.

Vzeli smo 49 tablet in določili povprečno vsebnost učinkovine in standardno deviacijo

Ali tablete ustrezajo zahtevi, da je vsebnost učinkovine A še vedno 500mg?

Grafični prikaz



$$H_0: \mu \geq \mu_0 \quad H_1: \mu < \mu_0$$

$$z_{\text{exp}} = \frac{|\bar{x} - \mu_0|}{\sigma} \sqrt{N}$$

S

Splošna enačba:

$$z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\sigma} \sqrt{N}$$

$$z_{\text{exp}} = \frac{|496.3 - 500|}{9.50} \sqrt{49} = 2.713$$

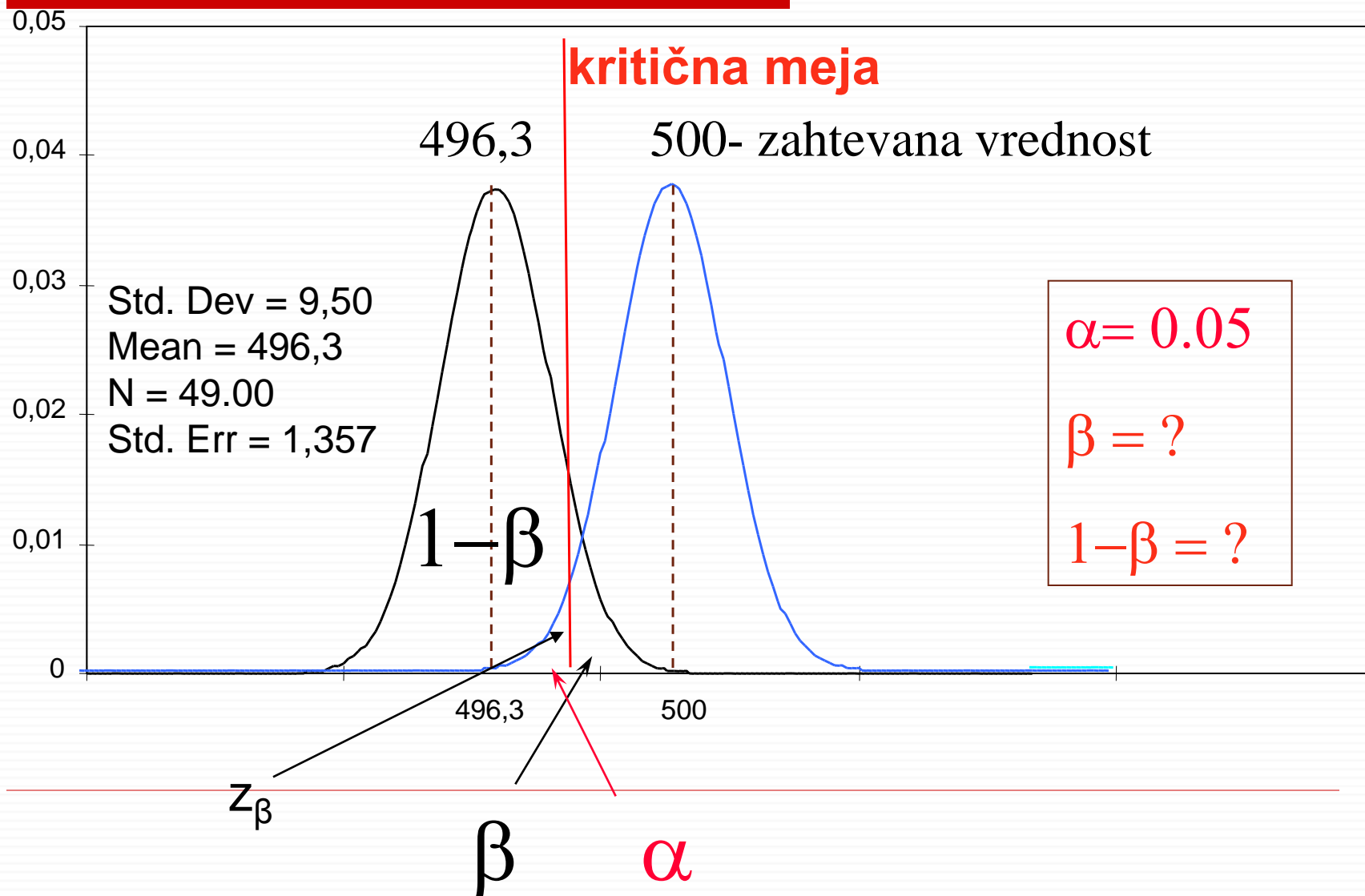
$$z_{\text{tab}} = z_{\alpha} = 1.645$$

$\alpha = 0,05$ Izberemo!

$$z_{\text{exp}} > z_{\text{tab}}, p < \alpha$$

S: signifikantnost oz. značilnost

Moč preizkusa



Moč preizkusa

KRITIČNA MEJA PRI $\alpha=0,05$:

$$500 - 1,645 \times \frac{9,50}{\sqrt{49}} = 497,768$$

$$z_{\beta} = \frac{497,768 - 496,3}{9,50} \times \sqrt{49} = 1,0813$$

$z_{\text{TAB pri } \alpha=0,05}$

$$F(z_{\beta}) = F(1,08) = 0,8599$$

MOČ PREIZKUSA $(1 - \beta) = 0,8599$

Velikost vzorca in moč preizkusa

- Pri izračunu velikost vzorca naredimo odgovoriti na naslednja vprašanja:
 - Kolikšna bo velikost učinka oz. koliko boljša bo terapija in kontrolne skupine?
 - Kakšna bo variabilnost? How much variability **do we expect** in measurements?
 - Katera velikost učinka ja klinično pomembna?
- Odgovor na ta vprašanja statistik ne more odgovoriti.

Kaj vpliva na moč preizkusa

- "effect size" – pričakovan učinek neke spremembe oz. nekega dejavnika tveganja – pričakovani klinični učinek
- Variabilnost učinka – pomen homogenosti vzorca in randomizacije
- Statistični parameter:
 - Stopnja tveganja, ponavadi 5%
 - Vrsta statističnega testa
- Velikost vzorca: čim večji

Kolikšen?

Programi za izračun velikosti vzorca in moči preizkusa

PS: Interactive program for performing power and sample size calculations:

<http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize>

On-line izračun

<http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>

Določanje vsebnosti zdravilne učinkovine: koliko tablet potrebujemo?

- Dovoljeno odstopanje: 5 mg
- Variabilnost vsebnosti: 9.5 mg
- Z-test za en vzorec, $\alpha = 0.05$
- Moč preizkusa: 90%

KRITIČNA MEJA PRI $\alpha=0,05$:

$$500 - 1,645 \times \frac{9,50}{\sqrt{n}} = x$$

$$z_{\beta} = \frac{x - 495}{9,50} \times \sqrt{n}$$

$Z_{\text{TAB pri } \alpha=0,05}$

Moč preiskusa = $F(z_{\beta}) = 0,9$
-> $z_{\beta} = 1.29$

$$\frac{0.84 * 9.5}{\sqrt{n}} = 500 - 1.645 * \frac{9.5}{\sqrt{n}} - 495$$

$$1.29 * 9.5 + 1.645 * 9.5 = (500 - 495) * \sqrt{n}$$

$$n = \left(\frac{9.5 * (1.29 + 1.64)}{5} \right)^2 \sim 31$$

<http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>

The screenshot shows a software window titled "One-sample (or pair...)" with a menu bar containing "Options" and "Help". The main interface is light blue and contains several input fields and sliders:

- sigma**: A dropdown menu set to "Value" and a text box containing "9.5", with an "OK" button to the right.
- True $|\mu - \mu_0|$** : A dropdown menu set to "Value" and a text box containing "5", with an "OK" button to the right.
- n = 31**: A slider control with a red bar and a blue line, ranging from 0 to 40 with major ticks at 0, 10, 20, 30, and 40. The slider is positioned at 31.
- power = .8885**: A slider control with a red bar and a blue line, ranging from 0 to 1 with major ticks at 0, .2, .4, .6, .8, and 1. The slider is positioned at approximately 0.8885.
- Solve for**: A dropdown menu currently set to "n".
- alpha**: A dropdown menu set to "0.05" and a checkbox labeled "Two-tailed" which is currently unchecked.