

Analiza podatkov

Načrtovanje, analiza in interpretacija raziskav

Asist. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

Ljubljana, 7. 1. 2011

Potek raziskav

- ❑ Idejno načrtovanje (oblikovanje zasnove) raziskave (designing).
- ❑ Načrtovanje izvedbe raziskave (planning).
- ❑ Organiziranje izvedbe raziskave oziroma priprave na njeno izvedbo (organizing).
- ❑ Izvajanje raziskave (implementing, conducting) – zbiranje podatkov in njihova analiza.
- ❑ Predstavitev izsledkov (presentation of the results)

Potek statistične analize podatkov

- Postavitev raziskovalnega vprašanja/problema
 - Plan analize raziskave: Namen? Vrsta statistične analize? Kakšne podatke potrebujemo?
Načrt (design) raziskave
 - Zbiranje podatkov
 - Kodiranje podatkov, vnos in čiščenje podatkov
 - Izvedba analize
 - Interpretacija rezultatov
 - Refleksija
 - Kaj novega smo odkrili?
 - Kaj so naši predlogi/nasveti?
 - Kakšne so omejitve naše analize?
-

Vrste podatkov

□ Kvalitativni podatki

Npr. pridobljeni iz vprašalnikov, intervjujev.

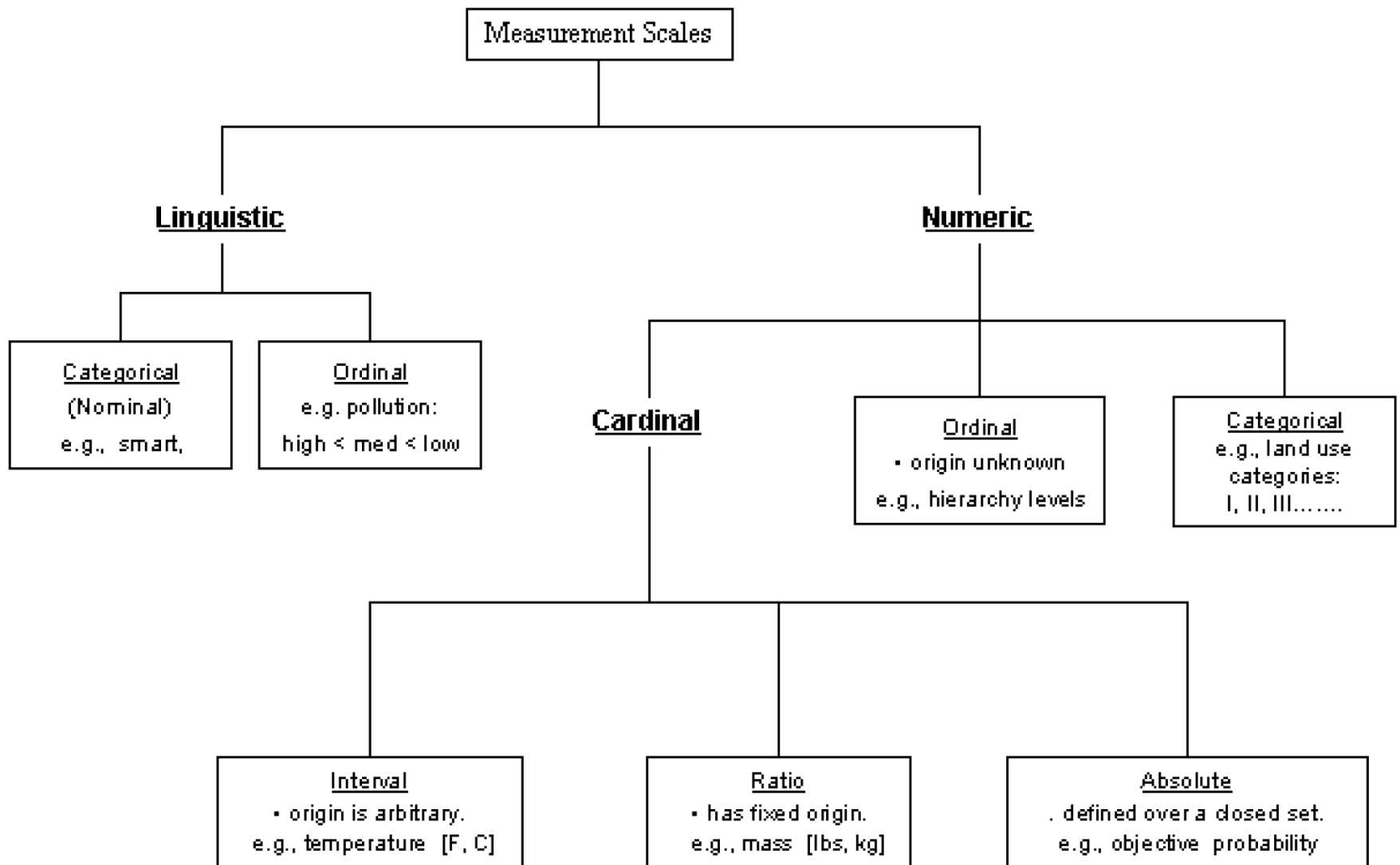
Lahko jih predstavimo numerično ali opisno

Kategorične spremenljivke -> zvezne spremenljivke (npr. Likertova lestvica)

□ Kvantitativni podatki (meritve)

Ordinalne kategorične spremenljivke (dihotomne ali politomne)

Zvezne spremenljivke



Measurement Scales

Numeričen opis spremenljivke

- Frekvence (relativna, kumulativna), frekvenčna tabela
- Kontingenčna tabela
- Deleži
- Srednja vrednosti (modus, mediana, kvartili, povprečje, geometrično povprečje)
- Mere variabilnosti (razpon, standardni odklon, varianca, interkvartilni razpon)

Grafična predstavitev

- Stolpčni diagram
- "tortni grafikon"
- Histogram, poligon
- Kvantilni diagram
- XY razsevni diagram
- ...

Podatkovna baza

- Vnos podatkov (ročno, s programom)
- 1 stolpec ena spremenljivka
- 1 vrsta ena statistična enota
- Definicija kategorije
- Preveriti vnos podatkov (čiščenje podatkovne baze, iskanje nemogočih podatkov)
- Označiti manjkajoče podatke
- Izločiti nepotrebne podatke
- Upoštevanje dodatnih opomb oz. dogodkov ki niso bili predvideni, izključitev določenih podatkov?
- Transformacija spremenljivke

Odvisni in neodvisni vzorec

Odvisna vzorca		
Bolnik	Zdravilo A	Zdravilo B
1	1.9	0.7
2	0.8	2.0
3	1.1	-0.2
4	0.1	-1.2
5	-0.1	-0.1
6	4.4	3.4
7	5.5	3.7
8	1.6	0.8
9	4.6	0.0
10	3.4	-1.6

Neodvisna vzorca		
Bolnik	Zdravilo A	Zdravilo B
1	1.9	/
2	0.8	/
3	1.1	/
4	0.1	/
5	-0.1	/
6	4.4	/
7	5.5	/
8	1.6	/
9	4.6	/
10	3.4	/
11	/	0.7
12	/	2.0
13	/	-0.2
14	/	-1.2
15	/	-0.1
16	/	3.4
17	/	3.7
18	/	0.8
19	/	0.0
20	/	-1.6

Izstopajoči podatki (osamelci)

- Posledica napake (preiskovalca, prostovoljca, meritve (!), oznake, vnosa ali izračuna) – če to potrdimo potem tak podatke izključimo, ker je podatek pristranski – BIAS.
- Posledica variabilnosti biološkega parametra v populaciji ali naključne napake meritve potem izstopajočega podatka ne smemo izključiti

Pristranskost in naključna napaka

Razlikovati moramo med **pristranskostjo** oz. sistematično napako, ki vodi do neveljavnosti rezultatov in **naključnimi napakami**, ki vodijo v manjšo natančnost ocene vrednosti opazovanih pojavov.

Vrste pristranskosti

1. Pristranskost izbire:

napaka zaradi sistematičnih razlik v značilnostih med izbranimi in neizbranimi v raziskavo oziroma pristranskost, ki nastane zato, ker opazovane osebe niso reprezentativne za preučevano prebivalstvo; sem sodijo pristranskost nabora, pristranskost samoizbire (nesodelovanje v raziskavah) in pristranskost zaradi izgube iz sledenja.

2. Pristranskost razvrščanja:

vse tiste sistematične napake, ki se pripetijo ob merjenju pojava. Sem sodijo pristranskosti, kot so: subjektivnost izvajalca raziskave, anamnestična pristranskost in pristranskost napačne razvrstitve.

Reševanje pristranskosti

Pristranskosti ne moremo popravljati v fazi analiziranja podatkov, prav tako praviloma tudi ne z večanjem števila opazovancev.

Kako pa?

- z jasno opredeljeno raziskovano populacijo
- z jasnimi vključitvenimi in izključitvenimi kriteriji
- z jasno opredeljenimi "vzroki" in "posledicami",
- z zagotavljanjem objektivnosti meritev,
- z izobraževanjem izvajalcev raziskave,
- z jasno napisanim načrtom raziskave (protokolom),
- z randomizacijo, če je potrebna,
- s preverjanjem orodij in instrumentov za zbiranje podatkov (umerjanje laboratorijskih aparatov, preverjanje vprašalnika s pilotno študijo...).

Moteče spremenljivke

Če opazujemo povezanost med enim "vzrokom" in "posledico", se lahko zgodi, da je lahko povezanost, ki jo zasledimo, pomešana z učinkovanjem neke druge izpostavljenosti na isti izid.

Moteče spremenljivke - primer

RAZISKOVALNO VPRAŠANJE:

Ali uživanje čezmernih količin alkohola
veča tveganje za nastanek pljučnega raka?

Alkohol
"vzrok"



Pljučni rak
"posledica"

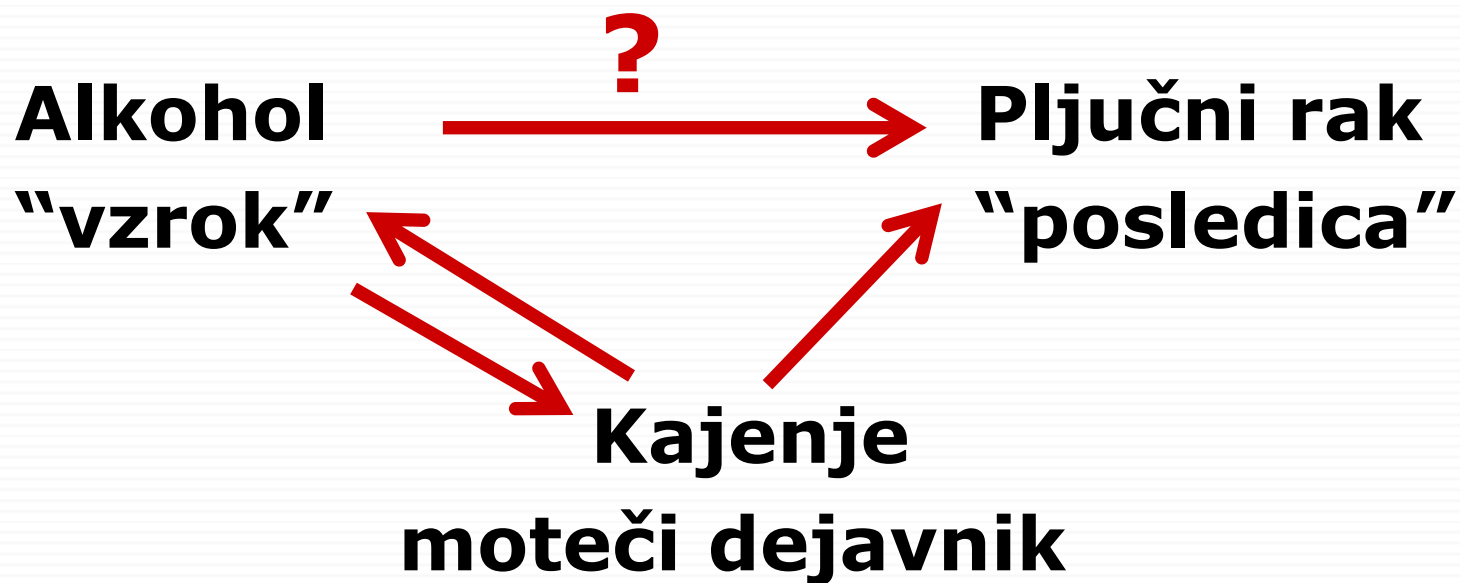
PREDPOSTAVKA:

raziskovalec opazi, da se pljučni rak pojavi
pogosteje pri pivcih alkohola.

Moteče spremenljivke - primer

PREDPOSTAVKA:

raziskovalec opazi, da se pljučni rak pojavi pogosteje pri pivcih alkohola.

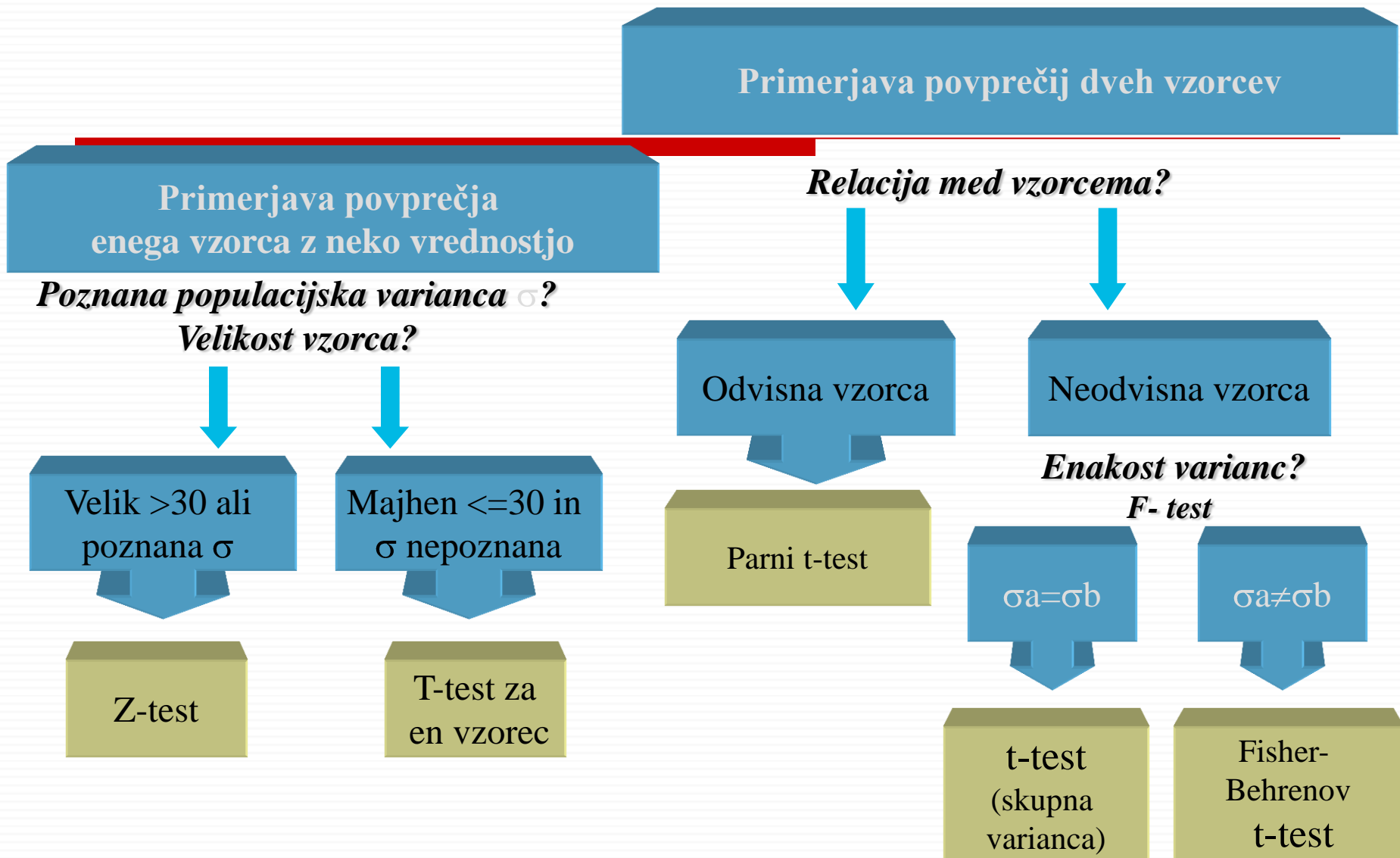


Inferenčna (sklepna) statistika

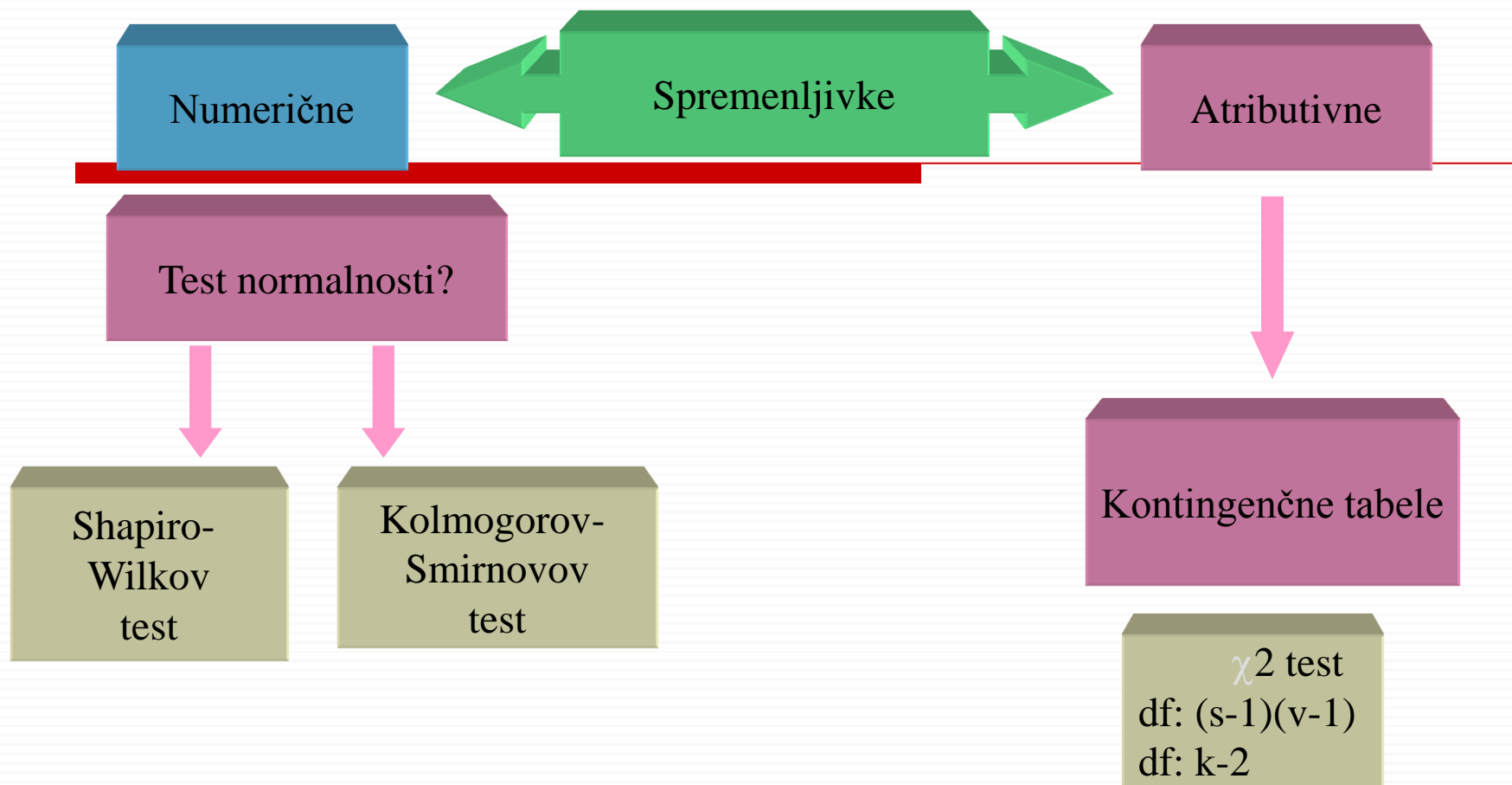
- Sklepanje rezultatov iz vzorca na celotno populacijo
- Uporaba statističnih hipotez

Potek testiranja hipotez

- Izbor ustreznega statističnega testa
- Postavimo ničelno hipotezo: H_0
- Postavimo alternativno hipotezo: H_1 oz. H_a
- Izberemo stopnjo tveganja α oz. kritično mejo
- Iz podatkov vzorca izračunamo testno statistiko (z , t , χ^2 ...odvisno od tipa spremenljivk)
- Skušamo zavreči H_0 :
 - Zavržemo H_0 , potem lahko sprejmemo H_1
 - Ne moremo zavreči H_0 , tudi sprejmemo jo NE!
 - Vrednosti nesignifikatne
 - Interpretacija v okviru preizkusa, velikosti vzorca, stopnje tveganja



Shema podaja le osnovni nabor statističnih parametričnih testov in velja ob predpostavki, da se proučevana spremenljivka porazdeljuje normalno!



Shema podaja le osnovni nabor statističnih testov!

Neparametrični testi

Parni t-test -> Wilcoxon test vsote rangov

T-test za neodvisna vzorca -> Mann-Whitney test

ANOVA -> Kruskal-Wallis test, Friedmanov test

Pearsonova korelacija -> Spearmanova korelacija

Test proporcev -> χ^2 test,

Moč preizkusa je manjša.

Ne slonijo na predpostavki o normalnosti porazdelitve

Izračun temelji na rangih odvisne spremenljivke

Kategorične spremenljivke

Linearna regresija in ANOVA

- Parametrični testi (zahteva o normalnosti porazdelitve spremenljivke)
- Testiranje vpliva enega ali več dejavnikov in njihovih medsebojnih interakcij
- Število enot/število dejavnikov > 10
- Transformacija kategoričnih spremenljivk

Programi za statistično analizo

- MS Excel
- SPSS
- SAS
- R
- SigmaPlot
- ...

Primer raziskave: KAVA-ČAJ

Gustav III švedski kralj (1746-92)

Raziskovalna domneva: Pitje kave povzroča smrt.

Obnavljanje: pitje kave oz. čaja 3x na dan

Izvedba: dva na smrt obsojena enojajčna dvojčka pomilosti, eden pije kavo, drugi čaj obsojenec pije kavo oz. čaj do smrti; smrt naj ugotovita dva neodvisna zdravnik.

Rezultati: Pivec čaja je umrl prvi, čeprav za tedanje čase pri častitljivi starosti 83 let.

Sklep: Kraljevi zdravniki so sklepali, da je čaj bolj škodljiv kot kava.

Primer raziskave: skorbut

Ladijski zdravnik James Lind: »Skorbut povzroči več smrti angleški kraljevi mornarici kot španska in francoska mornarica skupaj.« Izvede poskus leta 1747, to je prvi zabeleženi klinični poskus.

Raziskovalna domneva: ustrezen dodatek prehrani »zdravi« skorbut.

Primer raziskave: skorbut

Obnavljanje: dodatki osnovni prehrani

- jabolčnik
- kapljice vitriol (na osnovi žveplove kisline)
- pitje slane vode
- mešanica česen + gorčica + redkvice
- kis
- 2 pomaranči + 1 limona

Izvedba: Izbere 12 podobnih mornarjev, ki so oboleli za skorbutom. Razdeli jih v 6 skupin, po 2 mornarja na obravnavanje.

Rezultati: po 1 tednu zmanjka citrusov, stanje teh dveh mornarjev se izjemno izboljša. Nekaj pozitivnega vpliva tudi pri jabolčniku.

Interim analysis – vmesna analiza

- Ali je smiselno nadaljevati z raziskavo samo zato, ker je bilo tako načrtovano?
- Od podatkov (analize) odvisna zgodnja zaustavitvev raziskave.
- Vpliv informacij iz drugih, podobnih, raziskav.
- Drugi razlogi za zaustavitvev:
 - Pojav resnih neželenih učinkov.
 - Slaba kakovost zbranih podatkov.
 - Nizka udeležba prostovoljcev.
 - Raziskovalno vprašanje ni več aktualno.
 - Vodenje prostovoljcev je slabo.
 - Pomanjkanje sredstev.

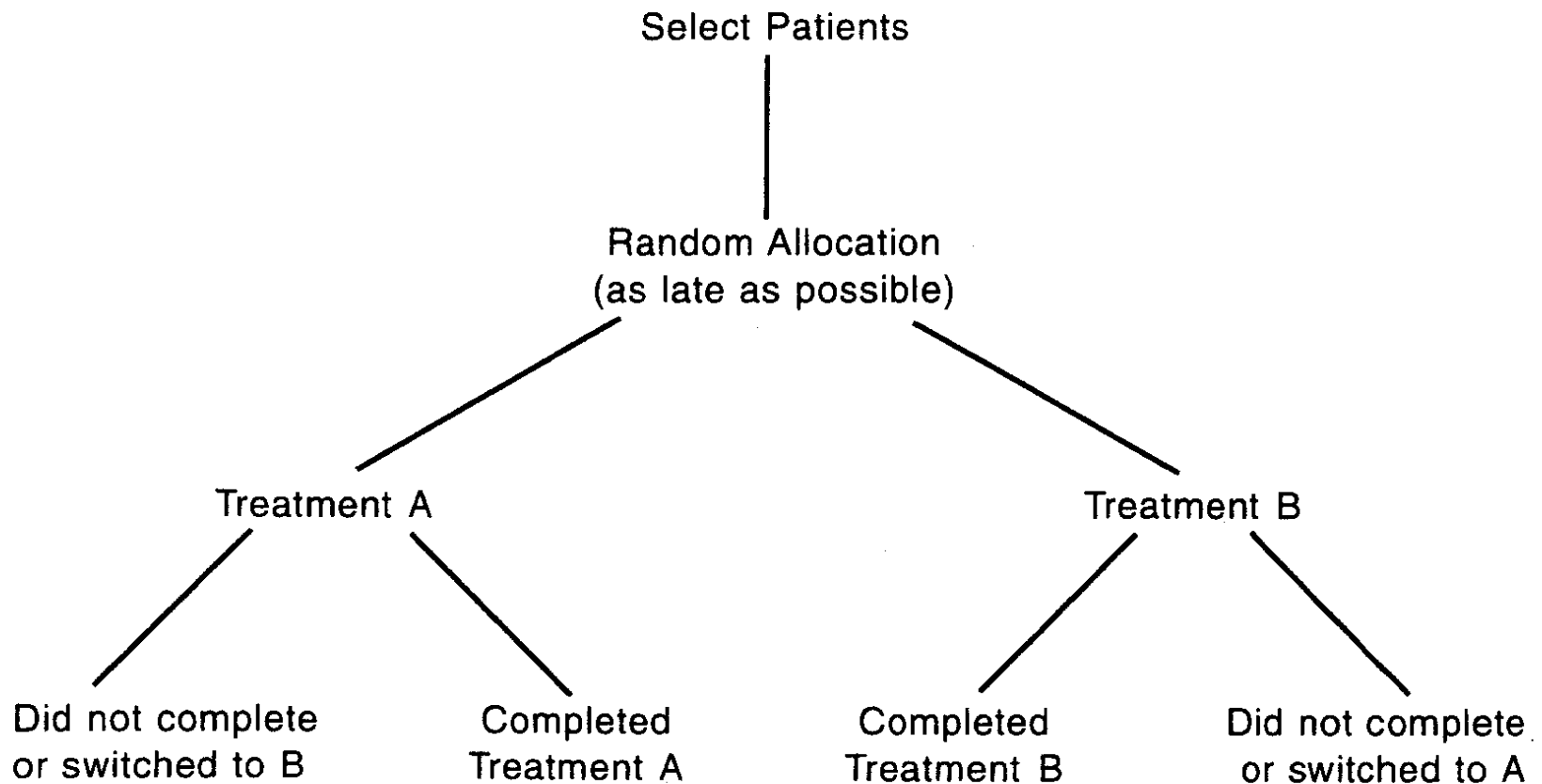
Vpliv vmesne analize na rezultat

- Vključuje relativno majhno število podatkov
- Povečuje se verjetnost za napake 1. vrste
- Pristranskost, če se rezultate poda raziskovalcem.

ITT in PP analiza

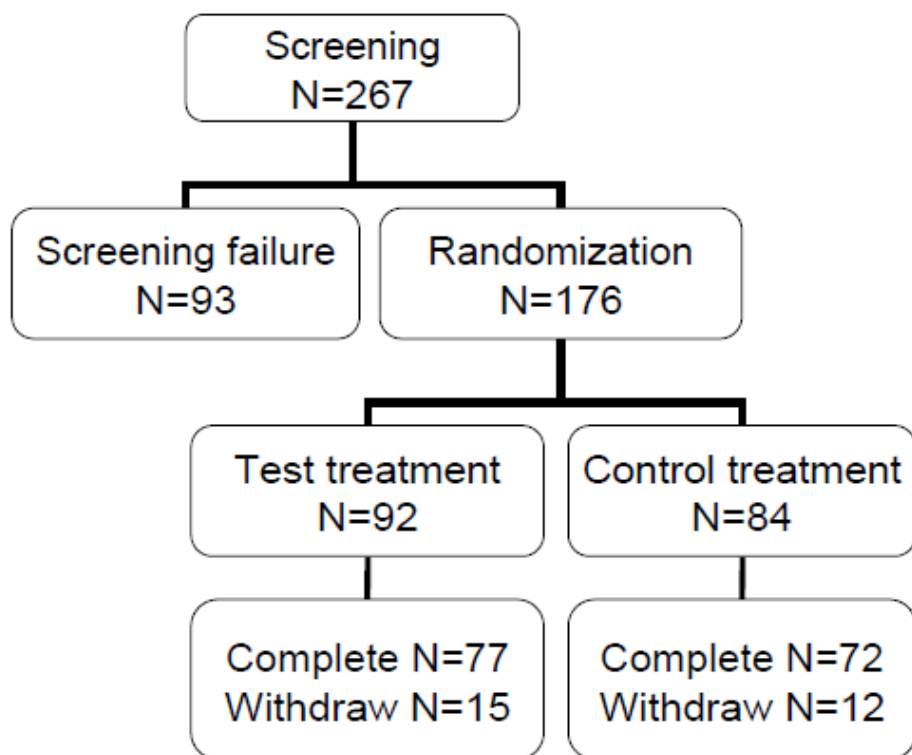
- RCT
- ITT - analiza glede na namero zdravljenja - ang. intention to treat analysis (analiziramo vse prostovoljce, ki so randomizirani)
- PP – analiza po protokolu - per protokol analysis (statistična analiza rezultatov kliničnih raziskav zbranih le za del preizkušancev; npr. le tisti, ki so končali raziskavo oz. so do časa sledenja ustrezali zahtevam v protokolu)
- SOT – as treated safety population

ITT in PP



ITT in PP

- Disposition of patients



- List of patients excluded from ITT population

	TRT	Reason for exclusion
R004	T	Patient didn't take any medication
R020	C	Patient had no past treatment evaluation
...		

TRT=Treatment

- List of patients excluded from PP population

	TRT	Reason for exclusion
R008	C	Patient did not complete study
R026	T	Patient took prohibited medication
R033	T	Patient lack of efficacy evaluation at the last visit
...		

TRT=Treatment

Regression to the mean regresija proti povprečni vrednosti

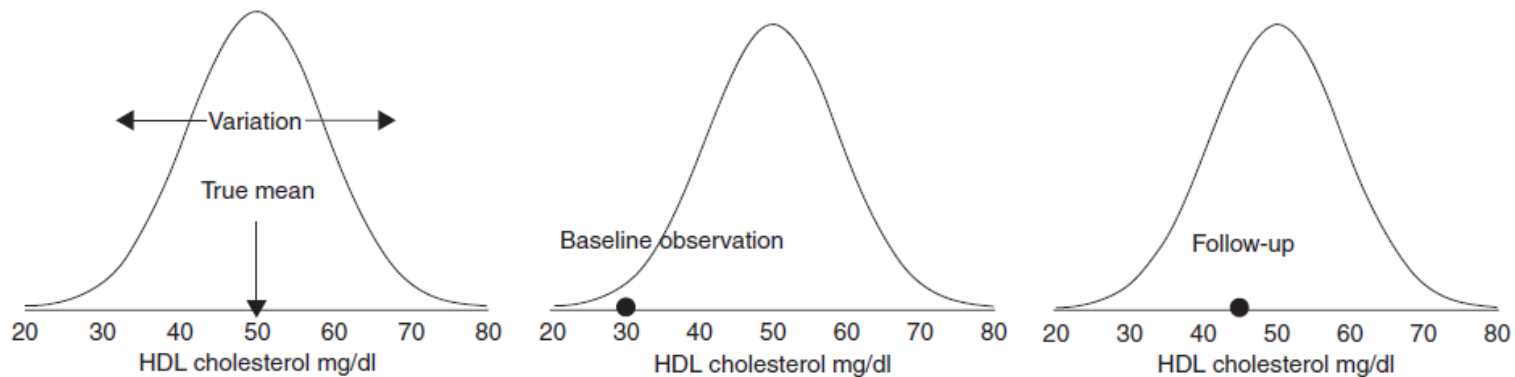


Figure 1 Graphical example of true mean and variation, and of regression to the mean using a Normal distribution. The distribution represents high density lipoprotein (HDL) cholesterol in a single subject with a true mean of 50 mg/dl and standard deviation of 9 mg/dl

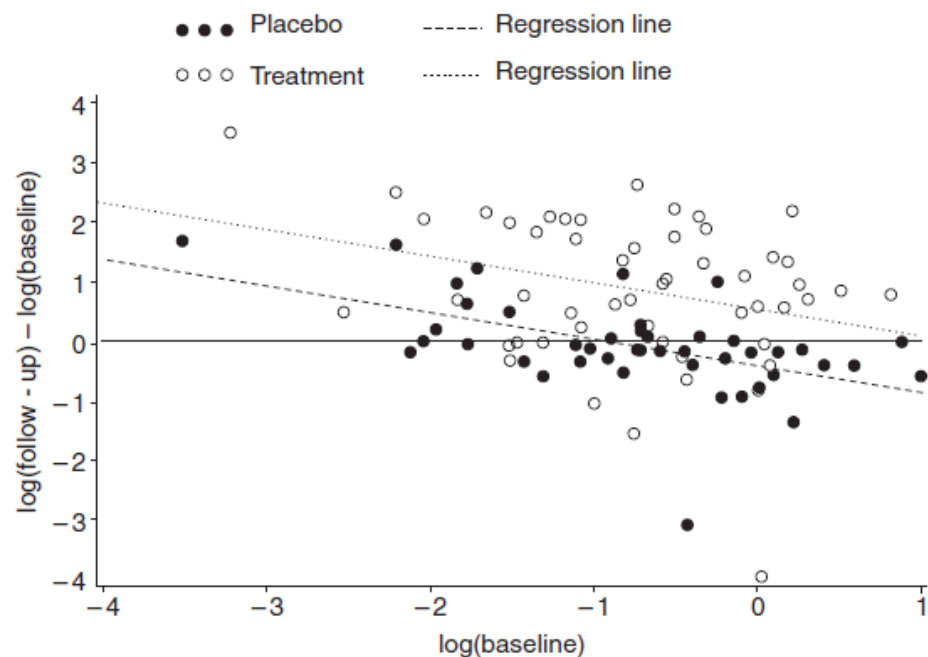


Figure 3 Scatter-plot of $n = 96$ paired and log-transformed betacarotene measurements showing change ($\log(\text{follow-up})$ minus $\log(\text{baseline})$) against $\log(\text{baseline})$ from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. The solid line represents perfect agreement (no change) and the dotted lines are fitted regression lines for the treatment and placebo groups

Table 1 Analysis of change (follow-up result minus baseline) in log-transformed betacarotene measurements

Parameter	<i>n</i>	Mean change	95% CI change	<i>P</i> -value
<i>a) No cut-off (n = 96)</i>				
Placebo	44	-0.09	-0.33, 0.15	0.46 ^a
Treatment	52	0.85	0.51, 1.20	<0.0001 ^a
Difference (Treatment-Placebo)	96	0.94	0.51, 1.37	<0.0001
<i>b) Baseline cut-off <0.5 μM/l (n = 49)</i>				
Placebo	23	0.24	-0.04, 0.53	0.09 ^a
Treatment	26	1.09	0.60, 1.57	0.0001 ^a
Difference (Treatment-Placebo)	49	0.84	0.27, 1.41	0.004

^a Using a paired *t*-test.

Raziskava INCROSS

- Načrt raziskave
- Primarni in sekundarni markerji učinkovitosti
- Uporabljena statistična analiza
- Razlaga tabele 2 in 3
- Razlaga slike 3 in 4
- Komentar na raziskavo

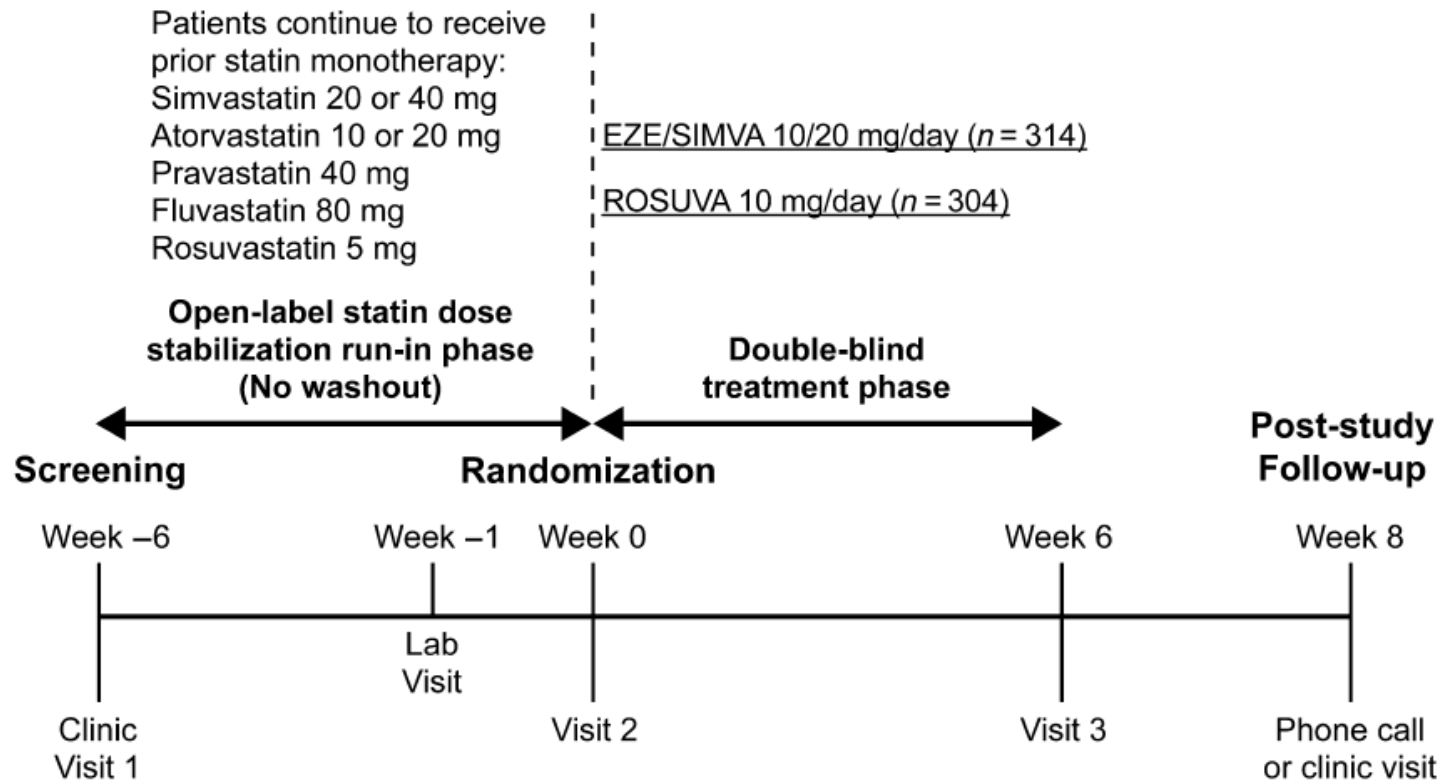
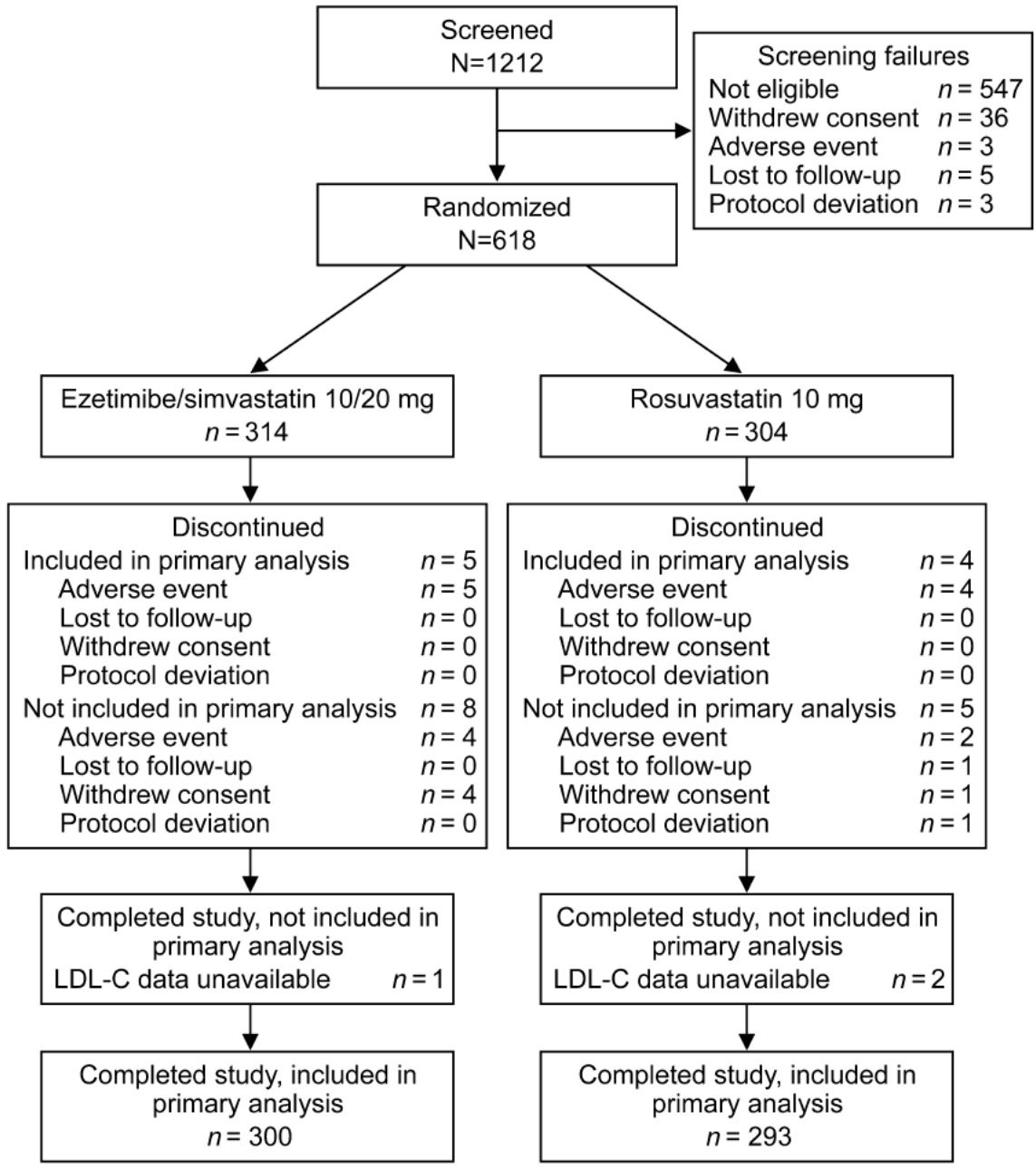


Figure 1 Study design. Patient’s medical history and current brand/dose of statin reviewed at Visit 1. Eligibility of study entry based on LDL-C ≥ 2.59 mmol/l and ≤ 4.92 mmol/l. Randomisation to treatment (ezetimibe 10/20 mg or rosuvastatin 10 mg) at Visit 2 after stratification by baseline statin potency (low or high) and eligibility based on acceptable serum chemistry values for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine kinase, triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)



The primary efficacy variable was mean per cent change in LDL-C from baseline (week 0) to study end-point (last postbaseline measurement during the 6-week active treatment period). Key secondary efficacy variables were the percentages of patients achieving LDL-C < 2.59 mmol/l (< 100 mg/dl) and < 1.81 mmol/l (< 70 mg/dl) at study end-point. Predefined secondary efficacy variables included the mean per cent change at study end-point in total cholesterol (TC), TG, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-HDL-C, LDL-C/HDL-C and TC/HDL-C ratios, apolipoprotein (apo) B and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

Table 2 Baseline LDL-C concentrations and number (%) of patients in each statin potency stratum receiving specific brands and doses of statin monotherapies

	EZE/SIMVA 10/20 mg (<i>n</i> = 314)		ROSUVA 10 mg (<i>n</i> = 304)	
	Baseline LDL-C (mmol/l)	No. of patients (%)	Baseline LDL-C (mmol/l)	No. of patients (%)
Low potency statin (Stratum 1)	3.25 (0.42)	189 (60.2)	3.23 (0.44)	180 (59.2)
Fluvastatin 80 mg	3.12 (0.48)	18 (9.5)	3.20 (0.45)	17 (9.4)
Lovastatin 20 mg*	–	0	2.75 (–)	1 (0.6)
Pravastatin 40 mg	3.39 (0.39)	40 (21.2)	3.20 (0.39)	30 (16.7)
Atorvastatin 10 mg	3.23 (0.40)	66 (34.9)	3.30 (0.49)	63 (35.0)
Simvastatin 20 mg	3.22 (0.44)	65 (34.4)	3.19 (0.41)	69 (38.3)
High potency statin (Stratum 2)	3.16 (0.42)	125 (39.8)	3.27 (0.43)	124 (40.8)
Atorvastatin 20 mg	3.10 (0.41)	52 (41.6)	3.21 (0.38)	51 (41.1)
Rosuvastatin 5 mg	3.22 (0.42)	44 (35.2)	3.33 (0.49)	50 (40.3)
Simvastatin 40 mg	3.16 (0.44)	29 (23.2)	3.24 (0.40)	23 (18.5)

*One patient taking lovastatin 20 mg was allowed to participate in this study.

EZE/SIMVA, ezetimibe/simvastatin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ROSUVA, rosuvastatin.

Table 3 Least squares mean percent change from baseline and between-group differences (EZE/SIMVA – ROSUVA) in efficacy parameters at the last available postbaseline evaluation during the 6-week study period

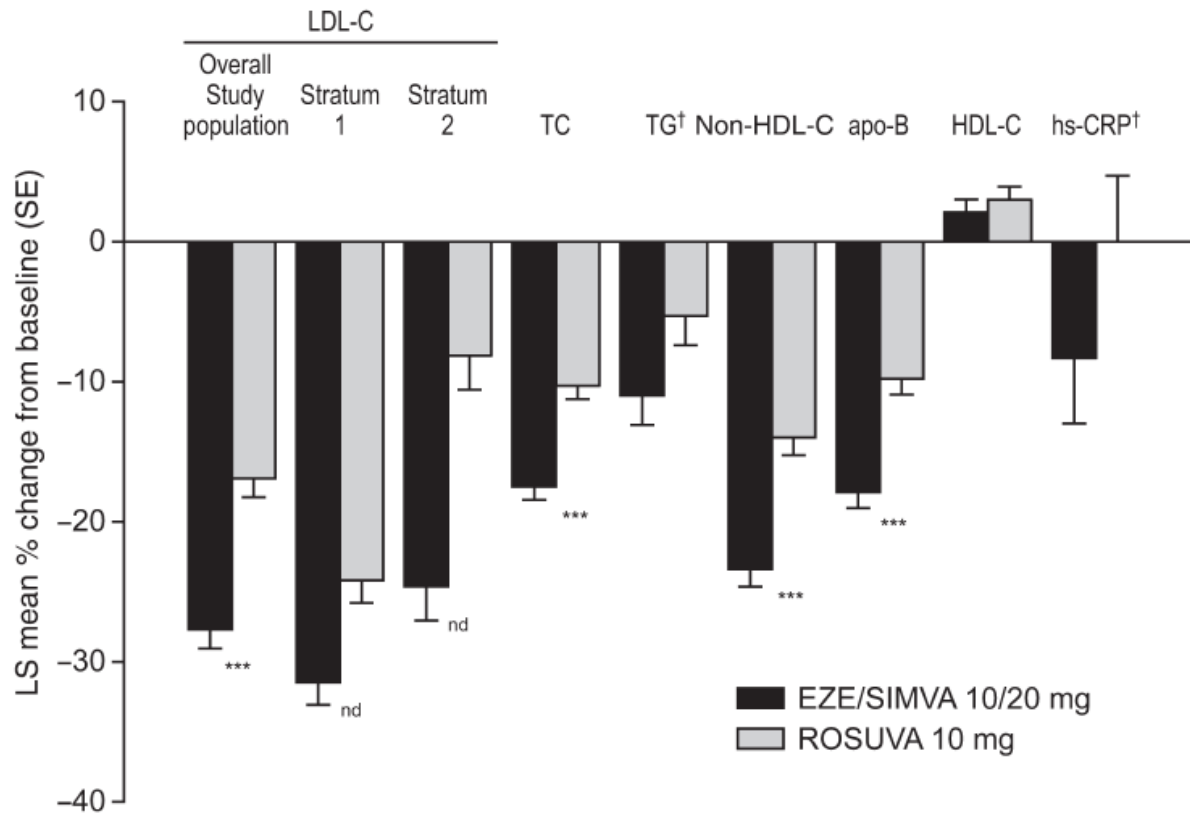
Efficacy parameter	Least-squares mean % change (95% CI)		Between-group difference (95% CI)	p-value
	EZE/SIMVA 10/20 mg (n = 301–305)‡	ROSUVA 10 mg (n = 292–297)‡		
LDL-C	–27.7 (–30.3, –25.0)***	–16.9 (–19.6, –14.3)***	–10.7 (–14.1, –7.3)	≤ 0.001
TC	–17.5 (–19.4, –15.7)***	–10.3 (–12.2, –8.5)***	–7.2 (–9.6, –4.8)	≤ 0.001
HDL-C	2.1 (0.3, 3.9)**	3.0 (1.2, 4.9)***	–0.9 (–3.2, 1.4)	0.433
TG†	–11.0 (–15.3, –6.8)***	–5.3 (–9.9, –1.2)**	–5.1 (–9.6, –0.3)	0.056
non-HDL-C	–23.4 (–25.8, –21.0)***	–14.0 (–16.5, –11.6)***	–9.4 (–12.5, –6.3)	≤ 0.001
apo B	–17.9 (–20.1, –15.7)***	–9.8 (–12.0, –7.6)***	–8.1 (–10.9, –5.3)	≤ 0.001
LDL-C/HDL-C ratio	–27.4 (–30.4, –24.4)***	–17.8 (–20.9, –14.8)***	–9.6 (–13.5, –5.7)	≤ 0.001
TC/HDL-C ratio	–17.8 (–19.9, –15.6)***	–11.5 (–13.7, –9.3)***	–6.3 (–9.1, –3.4)	≤ 0.001
hs-CRP†	–8.3 (–16.7, 0.0)**	0.0 (–7.1, 6.3)	–6.7 (–16.7, 2.9)	0.172

p ≤ 0.05 vs. baseline; *p ≤ 0.001 vs. baseline.

†Expressed as median study endpoint value (95% CI of median); the difference in medians was obtained by Hodges-Lehman estimation.

‡The number of patients contributing to the efficacy analyses varied for each of the parameters shown.

apo, apolipoprotein; CI, confidence interval; EZE/SIMVA, ezetimibe/simvastatin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ROSUVA, rosuvastatin; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.



†Expressed as median percent change from baseline (\pm standard error of median)
 *** $p \leq 0.001$ for EZE/SIMVA vs. ROSUVA
 nd = not done

Figure 3 Mean per cent change (\pm standard error) from baseline in lipid parameters following 6 weeks of treatment with ezetimibe/simvastatin (EZE/SIMVA) 10/20 mg or rosuvastatin (ROSUVA) 10 mg

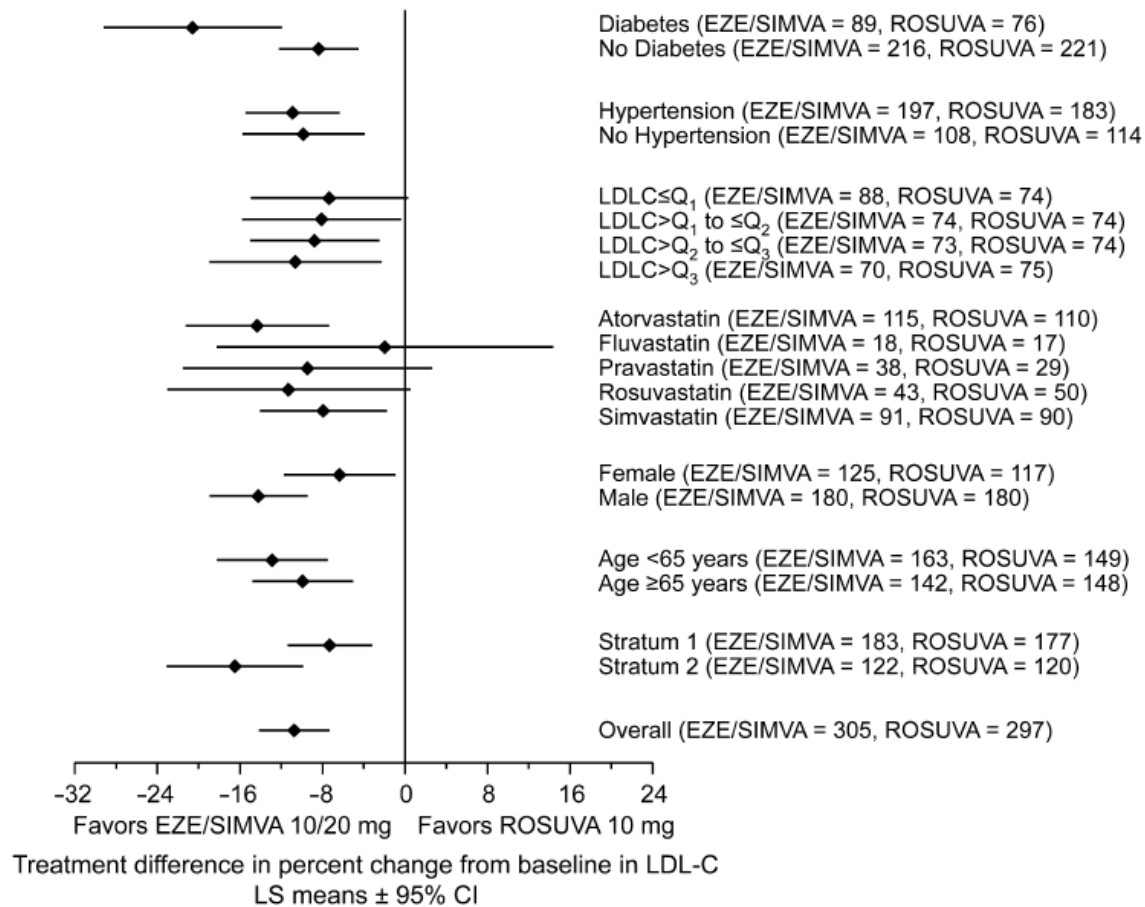


Figure 4 Between-treatment group differences (ezetimibe/simvastatin vs. rosuvastatin) in least squares mean per cent change in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) at study end-point (95% CI) in the overall study population and within subgroups defined by statin potency stratum [use of low (Stratum 1) and high (Stratum 2) potency statin monotherapy prior to randomisation], statin brand used prior to randomisation, gender, age, baseline LDL-C (stratified by quartile) and prior history of diabetes or hypertension. Numbers in parentheses indicate number of patients in each treatment group in the respective subcategory

Regression to the mean regresija proti povprečni vrednosti

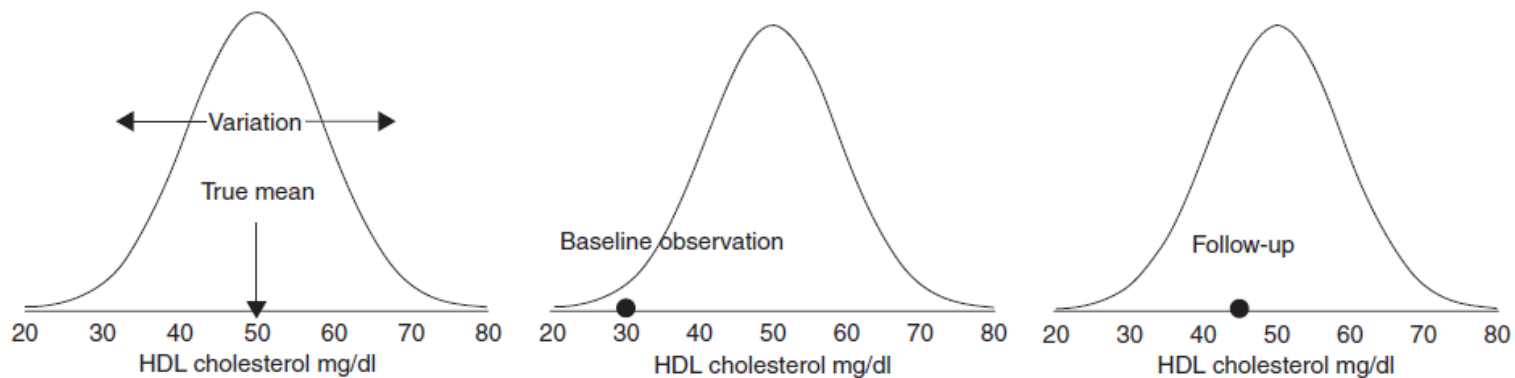


Figure 1 Graphical example of true mean and variation, and of regression to the mean using a Normal distribution. The distribution represents high density lipoprotein (HDL) cholesterol in a single subject with a true mean of 50 mg/dl and standard deviation of 9 mg/dl

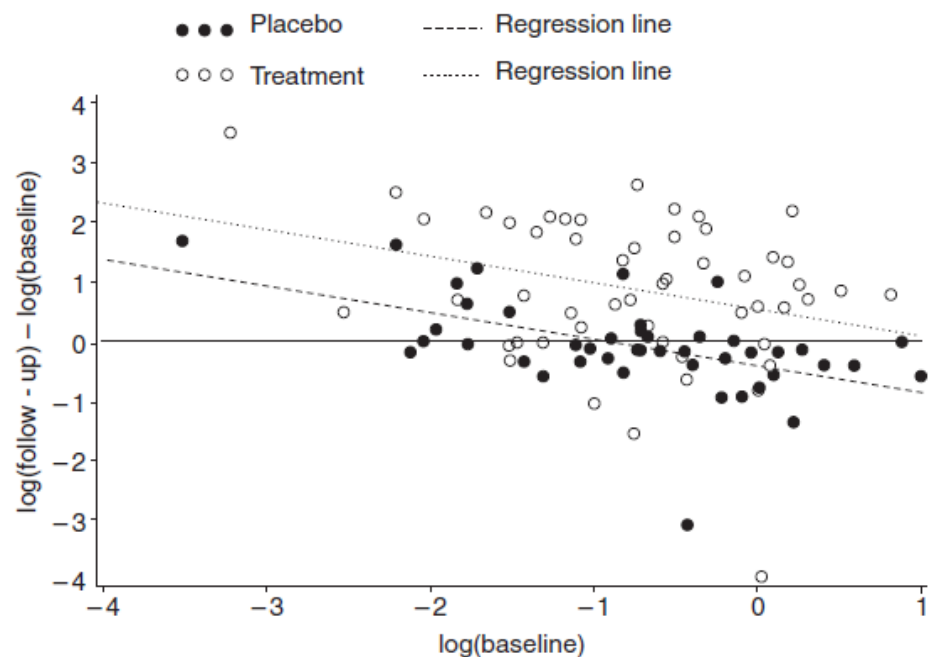


Figure 3 Scatter-plot of $n = 96$ paired and log-transformed betacarotene measurements showing change ($\log(\text{follow-up})$ minus $\log(\text{baseline})$) against $\log(\text{baseline})$ from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. The solid line represents perfect agreement (no change) and the dotted lines are fitted regression lines for the treatment and placebo groups

Table 1 Analysis of change (follow-up result minus baseline) in log-transformed betacarotene measurements

Parameter	<i>n</i>	Mean change	95% CI change	<i>P</i> -value
<i>a) No cut-off (n = 96)</i>				
Placebo	44	-0.09	-0.33, 0.15	0.46 ^a
Treatment	52	0.85	0.51, 1.20	<0.0001 ^a
Difference (Treatment-Placebo)	96	0.94	0.51, 1.37	<0.0001
<i>b) Baseline cut-off <0.5 μM/l (n = 49)</i>				
Placebo	23	0.24	-0.04, 0.53	0.09 ^a
Treatment	26	1.09	0.60, 1.57	0.0001 ^a
Difference (Treatment-Placebo)	49	0.84	0.27, 1.41	0.004

^a Using a paired *t*-test.

Komentar IN-CROSS

It appears that the Farnier study inclusion criteria were designed to select patients who would be likely not to respond to increase in statin dose, but can we predict what will happen when those patients are started on a cholesterol absorption blocker? It has been shown that patients who are hyporesponders to statins are hyperresponders to ezetimibe (5). A range of estimates for the extra LDL-lowering resulting from addition of ezetimibe to statin therapy have been published, with a typical extra reduction of about 18%, but that was in a mixed population and not a statin-non-responsive one. Therefore, it is possible that the Farnier trial participants may have had a greater than 18% response.

Interpretacija....

Lord Rutherford famously said that 'If your experiment needs statistics, you ought to have done a better experiment', and also concluded that 'All science is either physics or stamp collecting'. Unfortunately in medicine, statistics is essential and as everyone knows, Benjamin Disraeli claimed that there are 'Lies, damned lies, and statistics'. Thus, it is important to review any study with extreme caution to try to identify the loopholes.