

Στατιστική σε κλινικές δοκιμές: Βασικές έννοιες

Εισαγωγή

Οι στατιστικές μέθοδοι παρέχουν επίσημη αναφορά για τις πηγές μεταβλητότητας όσον αφορά την ανταπόκριση των ασθενών σε μια θεραπεία. Η χρήση στατιστικής επιτρέπει στον κλινικό ερευνητή να εξάγει λογικά και ακριβή συμπεράσματα από τις συλλεχθείσες πληροφορίες και να λαμβάνει σωστές αποφάσεις σε περίπτωση αβεβαιότητας. Η στατιστική είναι το κλειδί για την πρόληψη σφαλμάτων και μεροληψίας στην ιατρική έρευνα. Αυτό το άρθρο καλύπτει ορισμένες βασικές έννοιες της στατιστικής και τις εφαρμογές της στις κλινικές δοκιμές.

Έλεγχος υποθέσεων

Μια υπόθεση είναι μια εικασία ή ένα σύνολο εικασιών που είτε α) κάνει έναν ισχυρισμό σε προσωρινή βάση με σκοπό της καθοδήγησης της επιστημονικής έρευνας, είτε β) επιβεβαιώνει κάτι ως εξαιρετικά πιθανό υπό το πρίσμα καθιερωμένων γεγονότων.

Για τους σκοπούς του παρόντος, μας ενδιαφέρει η υπόθεση που ισχυρίζεται κάτι, για παράδειγμα ότι μια νέα θεραπεία για μια ασθένεια είναι καλύτερη από την υπάρχουσα τυπική θεραπεία. Εάν η νέα θεραπεία ονομάζεται «B» και η τυπική θεραπεία ονομάζεται «A», τότε η υπόθεση δηλώνει ότι η «B» είναι καλύτερη από την «A».

Θα μπορούσε να θεωρήσει κανείς ότι οι επιστήμονες θα προχωρούσαν στην απόδειξη αυτής της υπόθεσης, αλλά δεν συμβαίνει αυτό. Αντιθέτως, ο στόχος αυτός προσεγγίζεται έμμεσα. Αντί να προσπαθεί να αποδείξει την υπόθεση B, η επιστημονική μέθοδος υποθέτει ότι στην πραγματικότητα ισχύει η

υπόθεση Α, δηλαδή ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ της τυπικής θεραπείας και της νέας θεραπείας. Αυτό ονομάζεται «μηδενική» υπόθεση. Στη συνέχεια, οι επιστήμονες προσπαθούν να διαψεύσουν την υπόθεση Α, κάτι που είναι γνωστό ως απόδειξη ότι η μηδενική υπόθεση είναι ψευδής. Αν καταφέρουν να αποδείξουν ότι η υπόθεση Α είναι ψευδής και ότι η τυπική θεραπεία δεν είναι καλύτερη από τη νέα θεραπεία, τότε προκύπτει ότι η υπόθεση Β είναι αληθής και ότι η νέα θεραπεία είναι καλύτερη από την τυπική θεραπεία.

Γιατί γίνεται αυτό;

Δεν υπάρχει απλή απάντηση εδώ. Αυτή είναι η ευρέως αποδεκτή μέθοδος που έχει εξελιχθεί στη σύγχρονη επιστήμη, αλλά ίσως μπορεί να βοηθήσει η χρήση μιας νομικής αναλογίας. Η μηδενική υπόθεση καλύπτει την τρέχουσα κατάσταση ή τη γνώση μας (έτσι, μια δικαστική αναλογία θα ήταν ότι «ο κατηγορούμενος είναι αθώος»), στην οποία πρέπει να δείξουμε εμπιστοσύνη, εκτός αν έχουμε επαρκείς αποδείξεις για το αντίθετο. Ωστόσο, αν προσπαθούσαμε να αποδείξουμε την «εναλλακτική υπόθεση» (όπως είναι γνωστό το αντίθετο της «μηδενικής υπόθεσης»), τότε η αναλογία θα ήταν «ο κατηγορούμενος είναι ένοχος».

Ένας άλλος, ίσως ευκολότερος τρόπος για να φτάσουμε σε αυτό το σημείο είναι να παραθέσουμε ένα απόσπασμα του Άλμπερτ Αϊνστάιν:

«Κανένας αριθμός πειραμάτων δεν μπορεί ποτέ να αποδείξει ότι έχω δίκιο. Ένα μόνο πείραμα μπορεί να αποδείξει ότι έχω άδικο».

Αυτό φαίνεται να υποδηλώνει ότι η προσπάθεια να αποδειχθεί ότι η μηδενική υπόθεση είναι ψευδής ή λανθασμένη αποτελεί πιο ενδελεχή και εφικτό στόχο από το να αποδειχθεί ότι η εναλλακτική υπόθεση είναι σωστή. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό ΔΕΝ επεξηγεί ακριβώς γιατί η επιστήμη υιοθετεί αυτή την προσέγγιση, αλλά ίσως μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε και να αποδεχτούμε ευκολότερα μια δύσκολη έννοια.

Σφάλματα τύπου I και II

Αν κοιτάξετε τον παρακάτω πίνακα, μπορείτε να δείτε ποια είναι η διαφορά μεταξύ των σφαλμάτων τύπου I (ψευδώς θετικά) και των σφαλμάτων τύπου II (ψευδώς αρνητικά).

	Η μηδενική υπόθεση είναι αληθής	Η μηδενική υπόθεση είναι ψευδής
Απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης	Σφάλμα τύπου I «ψευδώς θετικό»	Σωστό αποτέλεσμα «αληθώς θετικό»
Αποτυχία απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης	Σωστό αποτέλεσμα «αληθώς αρνητικό»	Σφάλμα τύπου II «ψευδώς αρνητικό»

Αυτό εξακολουθεί να μην είναι ξεκάθαρο, οπότε για να το εκφράσουμε με απλούστερους όρους, παραθέτουμε ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα:

- Τα σφάλματα τύπου I θα μπορούσαν να σκοτώσουν έναν ασθενή. Φανταστείτε μια μελέτη που κατέληξε στο λανθασμένο συμπέρασμα ότι η τυπική θεραπεία δεν ήταν καλύτερη από τη νέα θεραπεία και, κατά συνέπεια, χορήγησε νέες θεραπείες σε ανθρώπους με καταστροφικά αποτελέσματα. Η διάπραξη σφαλμάτων τύπου I θα ανιχνεύσει εσφαλμένα μια επίδραση που δεν υπάρχει.
- Τα σφάλματα τύπου II σημαίνουν ότι δυνητικά πολύτιμη έρευνα πάει χαμένη. Ίσως αυτή η έρευνα να ήταν πραγματικά χρήσιμη, αλλά καθώς δεν λαμβάνει χώρα περαιτέρω μελέτη, δεν προκαλείται βλάβη στους ασθενείς. Η διάπραξη σφαλμάτων τύπου II θα αποτύχει να ανιχνεύσει μια επίδραση που υπάρχει.

Είναι σαφές, λοιπόν, ότι τα σφάλματα τύπου I είναι σοβαρότερα από τα σφάλματα τύπου II όσον αφορά τους ασθενείς.

Επίπεδο σημαντικότητας

Το επίπεδο σημαντικότητας είναι η πιθανότητα διάπραξης σφάλματος τύπου I. Αυτό επηρεάζεται από το μέγεθος του δείγματος και από τη «στατιστική ισχύ» της δοκιμής.

Στατιστική ισχύς

Η «ισχύς» μιας στατιστικής δοκιμής είναι η πιθανότητα να οδηγήσει ορθώς στην απόρριψη μιας μηδενικής υπόθεσης ή, με άλλα λόγια, η ικανότητα της δοκιμής να ανιχνεύσει ένα αποτέλεσμα, εάν αυτό το αποτέλεσμα υπάρχει πράγματι. Ένας άλλος τρόπος για να το περιγράψουμε αυτό είναι να πούμε ότι η «ισχύς» μιας δοκιμής είναι η πιθανότητα να ΜΗΝ εμφανιστεί σφάλμα τύπου II.

Τιμές πιθανότητας

Οι τιμές πιθανότητας, ή αλλιώς P-values, ταξινομούν την αξιοπιστία των τεκμηρίων σε μια κλίμακα μεταξύ 0 και 1. Μια χαμηλή τιμή πιθανότητας (συνήθως μικρότερη από 0,05 ή 5%) υποδηλώνει ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις κατά της μηδενικής υπόθεσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης, ενώ μια υψηλή τιμή πιθανότητας (μεγαλύτερη από 0,05) υποδηλώνει το αντίθετο.

Συσχέτιση έναντι αιτιώδους συνάφειας

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας δοκιμής, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η συσχέτιση δεν είναι το ίδιο με την αιτιώδη συνάφεια. Συσχέτιση είναι όταν δύο μεταβλητές συνδέονται με κάποιον τρόπο. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι η μία θα αποτελέσει αιτία για την άλλη (υπάρχει κάποια σύνδεση μεταξύ των δύο μεταβλητών). Ένα παράδειγμα αφορά τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) και τη στεφανιαία νόσο (CHD),

όπου οι γυναίκες που έπαιρναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης διέτρεχαν μικρότερο κίνδυνο από στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, αυτό δεν οφειλόταν στην ίδια τη διαδικασία της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, αλλά μάλλον στο γεγονός ότι η ομάδα των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έτεινε να ανήκει σε ανώτερη κοινωνικοοικονομική ομάδα, ακολουθώντας καλύτερη διατροφή και προγράμματα άσκησης από τον μέσο όρο.

Αιτιώδης συνάφεια μπορεί να παρατηρηθεί όταν ένας παράγοντας προκαλεί ένα αποτέλεσμα. Ένας αιτιώδης παράγοντας αποτελεί συχνά μερική αιτία ενός αποτελέσματος. Για τη διάκριση μεταξύ συσχέτισης και αιτιώδους συνάφειας είναι σημαντικό να καταγράφονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους συμμετέχοντες στις δοκιμές. Είναι επίσης απαραίτητο να εφαρμόζεται προσεκτικά η επιστημονική μεθοδολογία κατά τον σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών και να αξιολογείται τυχόν πιθανή μεροληψία στη δοκιμή.

Χειρισμός δεδομένων

Ο χειρισμός δεδομένων είναι η πρακτική της επιλεκτικής αναφοράς δεδομένων με εσφαλμένο τρόπο ή της δημιουργίας ψευδών αποτελεσμάτων. Ενδεικτικό παράδειγμα θα μπορούσε να είναι όταν τα δεδομένα που δεν συμφωνούν με το αναμενόμενο αποτέλεσμα απορρίπτονται σκόπιμα προκειμένου να αυξηθεί το ποσοστό των αποτελεσμάτων που θα επιβεβαιώσουν τη διατυπωμένη υπόθεση. Όταν ένας ερευνητής αφαιρεί τις έκτοπες τιμές (ένα αποτέλεσμα που είναι πολύ μεγαλύτερο ή μικρότερο από το αμέσως επόμενο πλησιέστερο αποτέλεσμα) από τα αποτελέσματα, είναι σημαντικό να επαληθεύει ότι πρόκειται πραγματικά για έκτοπες τιμές και όχι απλώς για αποτελέσματα που διαφέρουν από τα αναμενόμενα ή επιθυμητά αποτελέσματα. Ένα άλλο παράδειγμα χειρισμού δεδομένων είναι όταν ένας συλλέκτης δεδομένων δημιουργεί τυχαία ένα ολόκληρο σύνολο δεδομένων από μία μόνο συλλεχθείσα μέτρηση ασθενούς.

Μετασχηματισμός δεδομένων

Ο μετασχηματισμός δεδομένων είναι η εφαρμογή ενός μαθηματικού τύπου σε ορισμένα δεδομένα που αποκτήθηκαν μέσω μιας δοκιμής. Συχνά χρησιμοποιείται ώστε η παρουσίαση των δεδομένων να γίνει πιο σαφής ή πιο εύκολα κατανοητή. Για παράδειγμα, αν μετράμε την αποδοτικότητα των καυσίμων για τα αυτοκίνητα, είναι φυσικό να μετράμε την αποδοτικότητα με τη μορφή «χιλιομέτρων ανά λίτρο». Ωστόσο, αν αξιολογούσαμε πόσο επιπλέον καύσιμο θα χρειαζόταν για αύξηση της διανυόμενης απόστασης, αυτό θα εκφραζόταν ως «λίτρα ανά χιλιόμετρο». Η εφαρμογή ενός λανθασμένου τύπου για την επίτευξη της νέας παρουσίασης αυτών των δεδομένων στην προκειμένη περίπτωση θα επηρέαζε τα συνολικά αποτελέσματα της δοκιμής.

Συγχώνευση δεδομένων

Η συγχώνευση δεδομένων είναι η πράξη του συνδυασμού δεδομένων από πολλές μελέτες με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της κατάστασης. Μια από τις πιο συνηθισμένες μορφές αυτής της μεθόδου είναι η μετα-ανάλυση, όπου τα αποτελέσματα από διάφορες δημοσιευμένες δοκιμές συγκεντρώνονται για να συγκριθούν. Κατά τη διενέργεια μιας μετα-ανάλυσης, είναι σημαντικό να ελέγχεται προσεκτικά ότι οι μεθοδολογίες των δοκιμών είναι ίδιες ή συγκρίσιμες. Τυχόν διαφορές στον σχεδιασμό πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ώστε να μην υπάρχουν υποκείμενες διαφορετικές μεταβλητές (συγχυτικές μεταβλητές). Ένα παράδειγμα λανθασμένης συγχώνευσης δεδομένων μπορεί να είναι η συγκέντρωση δεδομένων από πολλές δοκιμές με διαφορετικά είδη ποντικών ως δοκιμή σε ζώα.

Συνημμένα