

Tutkimuksen suunnittelu

- tutkimusasetelmien valinta ja satunnaistaminen
- statistiikan suunnittelu tutkimussuunnitelmassa

Eliisa Löyttyniemi, 2017



Turun yliopisto
University of Turku

Miksi satunnaistetaan?

- Jotta tutkimusryhmät olisivat mahdollisimman samankaltaisia paitsi tutkittavan käsittelyn suhteen

=> Näin voidaan päätellä havaitun eron johtuvan käsittelystä.



Satunnaistaminen = Randomisointi

- Randomisoinnilla tarkoitetaan tutkimushenkilöiden jakamista satunnaisesti tutkimusryhmiin
- Jokaisella pitää olla yhtä suuri todennäköisyys päätyä eri tutkimusryhmiin
- Suunniteltava tutkimussuunnitelmassa
- Tehtävä tietokoneohjelmalla
- Talletettava, jotta sen voisi toistaa (siemenluku)
- Metodi ja ohjelma raportoitava julkaisussa/raportissa



RANDOMISATION LIST

Study: XXX

A Randomized, Four Arm, Parallel Design

Planned sample for the study is 40, list includes 48 subjects

The used block size was 8. The randomisation method was random permuted block randomisation.

The randomisation code was generated by SAS, version 9.3 for Windows.

Randomisation list was programmed by Eliisa Löyttyniemi, 5 Feb 2014

PATIENT ID	TREATMENT GROUP
101	B
102	D
103	A
104	C
105	A
106	D
107	C
108	B
109	A
110	C
111	C
112	A
113	B
114	D
115	B
116	D
117	C

A = Interventio x1

B = Interventio x2

C = Interventio x3

D = Interventio x4



Randomisoinnin purku kaksoissokkotutkimuksessa

- Jos tutkimus on kaksoissokko, niin on oltava mahdollisuus jos tarpeellista, avata tutkimuskoodi kesken tutkimuksen
 - Kirjekuoret
 - Tietokoneohjelma
 - Soitto



Satunnaistaminen

- Tutkimushenkilöt voidaan jakaa vain tutkimusryhmiin tai..
- Jos useita keskuksia, niin satunnaistaminen tehdään aina joka keskukseseen erikseen (stratified randomization)
- Jos on mahdollista, että käsittelyn vaikutus voi olla erilainen esimerkiksi eri sukupuolilla, tai syövän vakavuusasteella, niin randomisointi tehdään joka taustatekijän luokkaan erikseen
 - Suunnitelmassa suunniteltava alaluokan minimikoko
- Voidaan tehdä myös tietokoneohjelmalla 'lennossa' tutkimuksen aikana (dynamic randomization, eCRF's), vaatii ammattilaiset



Suosittelava randomisointitapa

- Random permuted block randomization
- Arvonta tehdään jonojen joukosta, eli valitaan yksi jono joukosta AABB, ABAB, ABBA, BAAB, BABA, BBAA

Blocking is a method of restricted randomisation that ensures the treatment groups are balanced at the end of every block. For example, here are two permuted blocks of 4 with treatment groups A and B:

ABBA BABA

- Eli ryhmiin jako on tasapainossa aina n määrän subjektin eli lohkon jälkeen (eikä vasta koko tutkimuksen jälkeen)
 - Hyvä, jos esim tutkimukseen on suunniteltu 100 henkilöä, mutta lopetetaan jo 60 jälkeen, silloin ryhmäjako voi olla vaikka 45-15, jos tasapainotusta pienemmissä erissä ei käytetä



Stratifiointi ja tasapainotus

- Lohkokoko (block size) voi vaihdella ja stratifiointia voi käyttää samaan aikaan

Stratification

Blocking can be used within strata, so that important prognostic characteristics (the stratification factors) are balanced between the treatment groups:

Men	ABAB AABBBB BBABAA BAAB
Women	BBAABA ABBA BBAA ABBA

- Lähde:<http://www.sealedenvelope.com/help/randomiser/block/>



Randomisointi

- Tietenkään ryhmäjaot eivät tarvitse olla 1:1 eli yhtä suuret, vaan voi olla 1:5, 2:3 jne

Choice of block size

Block sizes must be multiples of the number of treatments and take the allocation ratio into account. For 1:1 randomisation of 2 groups, blocks can be size 2, 4, 6 etc. For 1:1:1 randomisation of 3 groups or 2:1 randomisation of 2 groups, blocks can be size 3, 6, 9 etc.

The treatment allocation is predictable towards the end of a block. For this reason block sizes should be kept confidential and not shared with those randomising. Large blocks reduce predictability, but will not restrict the randomisation as closely as small blocks. If interim analyses are planned at particular sample sizes, it is desirable that the treatments are balanced at these points. Having many stratification factors can lead to many incomplete blocks and thereby imbalance. Therefore choice of block size(s) should take into account the sample size, planned interim analyses and number of stratification factors.

- Blokkikokoa/lohkokokoa ei kirjoiteta tutkimussuunnitelmaan!



Satunnaistamisen ajankohta

- Jos ja kun tutkimuksessa on sisäänottokriteerit (inclusion and exclusion criteria), ne tarkistetaan ensin
 - Voi olla myös esim labroja, niiden tulokset odotetaan!
- Tutkimushenkilö allekirjoittaa suostumuksen (informed consent)
- Satunnaistaminen tehdään vasta näiden jälkeen, mahdollisimman lähellä itse tutkimuksen alkua (käsittelyä)
- Useimmiten tilastitiikan analyyseissä populaatio on 'All randomised' eli analysoidaan "Intention to treat (ITT)" periaatteella tai ainakin 'All treated' eli analysoidaan protokollan mukaisesti. Muu täytyy suunnitella ja perustella!



Epäonnistunut randomisointi

- Tutkimushoitaja jakaa tutkimushenkilöt joka toinen toiseen ryhmään ja joka toinen toiseen (vieläpä ennen incl/excl kriteereitä)
- Heitetään noppaa jokaiselle
 - Ei tuota samankokoisia ryhmiä
 - Ei ole toistettava
- Tutkija valikoi ryhmiin 'paremmin' sopivat, jos ryhmä on esim erilainen leikkaustyyppi
- Laitetaan A- ja B-lappua yhtä monta hattuun ja nostetaan sieltä
 - Viimeiselle subjektilla eri todennäköisyys mennä ryhmiin kuin esim ensimmäisellä!

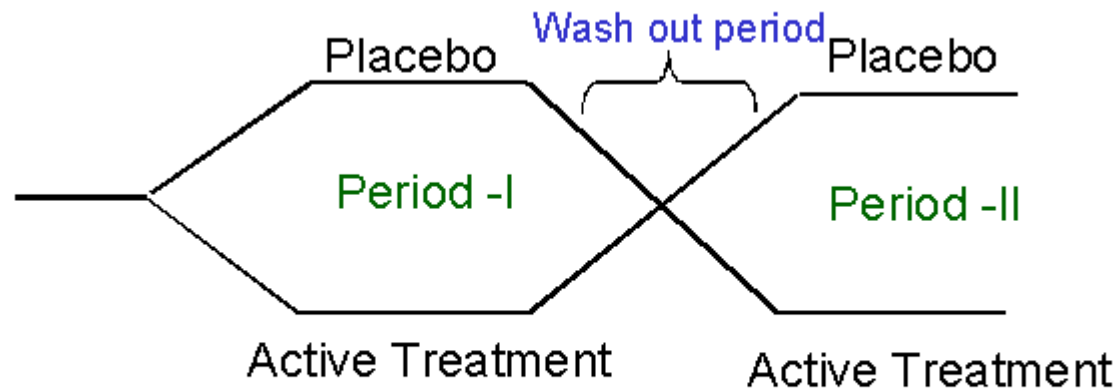


Usein käytettyjä koeasetelmia – Rinnakkaisryhmä

- Usein tutkittavat satunnaistetaan koko tutkimuksen ajaksi yhteen ryhmään (esim lääkerihmä 50mg tai 100mg)
- Ryhmän sisällä voi tapahtua myös esim annostuksen muutoksia kaikilla ryhmään kuuluvilla (esim ensimmäiset 14 päivää 25 mg ja sitten vasta suurempi annos)

Usein käytettyjä koeasetelmia – cross over –tutkimus, vaihtovuorokoe

- Tutkimuksessa tutkimushenkilöt käyvät useamman kuin yhden käsittelyn läpi, useampi periodi, 'välissä wash-out'-periodi
- Esim Puolet henkilöistä saa ensin lääkettä A (period 1) ja sitten B (period 2), toiset saavat ensin B (period 1) ja sitten A (period 2)



Crossover design

- Lähde: <http://accp1.org/pharmacometrics/theory.htm>

Cross-over

- Toisen periodin alussa henkilöiden tila pitää olla sama kuin ensimmäisen periodin alussa
 - Jos se ei ole, niin voidaan havaita ns carry-over efekti, jolloin käsittely A:n vaikutus näyttää olevan erilainen periodilla 1 kuin 2
 - Jos tällainen efekti havaitaan, koko tutkimuksen period 2 poistetaan analyyseistä -> tutkimuksesta tulee liian pieni rinnakkaisryhmätutkimus

Cross-over

- Käsittelyvaikutuksen pitää olla nopea/nopeahko
- Joko krooninen sairaus, tai terve henkilö (mitataan esim. lääkkeen imeytymistä)
- Lääkkeen eroa voidaan mitata kussakin henkilössä, **tehokkaampi koeasetelma** (koska samasta henkilöstä mitattujen arvojen välillä on vähemmän hajontaa kuin henkilöiden välisissä arvoissa)

Milloin EI cross-over?

- Subjektiiiviset muuttujat, esim. silmän kirvely
- Paranevat sairaudet, esim. flunssa
- Pitkä seuranta-aika, kuukausia->

Huonoja tutkimusasetelmia

- Havaitsin kesken laboratoriotöideni, että ihan kuin nämä henkilöt tällä ominaisuudella eroaisivat noista muista...
- Kaikki tutkijat katsoivat kuviani samaan aikaan samassa tilassa ja saattoivat hieman kommunikoidakin...
- Tutkimushoitaja jakoi henkilöt joka toinen ja joka toinen..
 - Refereet kielsivät käyttämästä sanaa randomised
 - Tutkimuksessa on yli 2000 henkilöä ja seuranta yli 10 vuotta..

Tutkimuksen tavoitteiden yhteys statistisiin hypoteeseihin

-Statistiikan suunnittelu tutkimussuunnitelmassa



Turun yliopisto
University of Turku

Tutkimustavoitteet/Study objectives

- Haluamme tutkia jotakin, oppia lisää tutkimuskohteesta
- Haluamme todistaa jotakin
- Tutkimuskohde on mitattavissa oleva
- **Tutkimuksella on oltava selkeä, ennalta suunniteltu tavoite**
- Se kirjoitetaan ylös ja siitä muodostetaan statistinen hypoteesi

Tutkimustavoitteista muodostetaan statistiset hypoteesit

- Study objective is to show difference between...
 - Tutkijan pitää pystyä määrittelemään mikä on kliinisesti merkittävä ero/muutos
 - => tätä käytetään otoskokolaskelmissa!
- Study objective is to show similarity...
 - Samankaltaisuus vaatii erilaisen statistisen lähestymistavan (luottamusvälit usein)
 - Samankaltaisuus täytyy pystyä määrittelemään
 - Luottamusvälirajat ovat mukana otoskokolaskuissa
- Study objective is to evaluate...
 - Ei voida arvioida otoskokoa, koko tutkimus on arpapeliä

To show difference..

- Pitäisi myös valita 1-4 päämuuttujaa tutkimukseen
- Vain ne kirjataan ylös tutkimuksen tavoitteisiin
- Useimmiten voidaan ajatella tämän tarkoittavan keskiarvojen eroa/muutoksen eroa ryhmien välillä lopputilanteessa
 - normaalijakaumaoletus siis taustalla
 - täytyy myös arvioida keskihajonnan suuruutta
- Ei siis ole hyvän tavan mukaista 'analysoidaan kaikki ja raportoidaan merkitsevät...'

To show similarity..

- Samankaltaisuuden osoittaminen on paljon hankalampaa, tyypillisin esimerkki on bioekvivalenttisuus imeytymistutkimuksissa

Typical BE Assessment Criteria

- 90% confidence interval
- Ratio of geometric means
- Acceptance criteria: 80 – 125%
- Log transformed AUC_T & C_{max}

- Lähde : by John Gordon, Hans Kemmler

To evaluate...

- Jos tutkimuksen tavoite on vaan tarkastella
 - tai vielä pahempi; kerrotaan tutkimuksen tavoite siksi mitkä tulokset sattuiivat löytymään
- Testailet kaikki muuttujat, mistä löytyisi tuloksia...
- Todennäköisesti löydät eroja, jotka eivät ole totta (1-tyypin virhe)
- Muut eivät pysty löydöksiäsi toistamaan

To evaluate..

- Et ole todennäköisesti laskenut otoskokoa, joten tutkimuksesi voi olla:
 - Liian pieni, sinulla ei ole mitään mahdollisuuksia havaita eroa (liian alhainen statistinen voimakkuus, 2-tyypin virhe), ero voi löytyä esim vain 10% todennäköisyydellä, vaikka olisi totta!
 - Jos tutkimus on liian pieni, olet todennäköisesti toiminut epäeettisesti tutkimushenkilöitä kohtaan, tuhlanut aikasi, tutkimukseen saadut rahat
 - Tutkimusyhteisö uskoo, että eroa ei ole, vaikka oikeasti eroa on

To evaluate...

- Jos taas teet liian suuren tutkimuksen:
 - Olet taas epäeettinen, tuhlaat tarpeettomasti aikaa ja rahaa
 - No, tutkimuksesta saadaan sentään merkitsevät tulokset, mutta koska et ole suunnitellut tutkimushypoteeseja etukäteen, niin löydös voi olla sattumaa tai sitä ei uskota suunnittelemattomuuden vuoksi

Statistinen suunnittelu tutkimussuunnitelmassa

- Statistiset analyysit pitäisi suunnitella mahdollisimman yksityiskohtaisesti tutkimussuunnitelmassa
 - Näin taataan esim se, että kaikki tarvittavat muuttujat kerätään (auttaa myös lomakkeiden suunnittelussa)
 - Analyysit pystytään suorittamaan suunnitellulla otoskoolla

Statistinen suunnittelu tutkimussuunnitelmassa

- **Useimmiten otoskokolaskuja ja statistista suunnittelua varten kannattaa löytää statistikko työpariksi jo tutkimussuunnitteluvaiheessa!!!**
- Statistikko voi myös auttaa datan keruun, datan tallennuksen suunnittelussa
 - Jos vaativa data, voidaan käyttää myös erikoistuneita data management-henkilöstöä
- Mittausten, datan keruun ja tallennuksen suunnittelu erittäin tärkeää!!!

Statistinen suunnittelu tutkimussuunnitelmassa

- Jos datan keruussa/tallennuksessa epäonnistutaan, voi analyysien teko olla vaikeaa tai jopa mahdotonta
 - Esimerkiksi elinaika-analyyseissä tarvitaan myös päivämäärä, jolloin henkilö on viimeksi nähty ilman tapahtumaa

Analyysisuunnitelma

- Korkeatasoiset lehdet vaativat statistisen analyysisuunnitelman, joka on tehty tutkimuksen suunnitteluvaiheessa tai ainakin ennen statistisia analyysyjä
- Siihen kirjataan kaikki hypoteesit, analyysimetodit, analyyseissä olevat tekijät, oletusten tarkastelu, populaatiot jne.

Lopuksi..

- Mieti tutkimuksen tavoite, kirjoita se ja varmista, että siitä voi muodostaa statistisen hypoteesin
 - Paras tapa on kirjoittaa 'raporttiin/julkaisuun' jo päätulokset kuvitteellisilla numeroilla jo suunnitteluvaiheessa
 - Tuntuu tyhmältä, mutta toimii ja parantaa suunnitelmaa huomattavasti!

Lopuksi..

- Päämuuttujien pitää olla optimaalisia myös statistisessa mielessä
 - Numeerisen datan otoskoko on aina pienempi kuin kategorisen
- Etsi statistikko jo suunnitteluvaiheessa
 - Biostatistiikan yksikkö Turussa...
- Suunnittele datan keruu ja tallennus huolella sekä muista aineiston varmuuskopiointi