



# Merkitsevyyttä massasta – tilastollinen voima

Tilastollinen voima tarkoittaa todennäköisyyttä havaita tilastollisesti merkitsevää löydös, mikäli se on havaittavissa.

**T**ilastollinen voima on yksi keskeisimpiä menetelmäopin ja tilastotieteen käsitteitä tieteellisessä tutkimuksessa. Yksinkertaisimmillaan tilastollinen voima tarkoittaa todennäköisyyttä havaita tilastollisesti merkitsevää löydös, mikäli se on havaittavissa (1). Jos aineisto ei sisällä minikäänlaista yhteyttä kahden eri muuttujan välillä, tilastollisesti merkitsevää löydöstä ei voida koskaan havaita. Jos sellainen todetaankin, kyseessä on satunnaisvaihtelun aikaansaama väärä positiivinen löydös.

Tilastollinen voima liittyy suoraan tutkimuksen otoskoko eli aineiston laajuuteen. Mitä enemmän tutkimuksessa on tutkittavia, sitä suurempi on sen tilastollinen voima. Eli mitä paremmaksi voima halutaan, sitä useampia potilaita tai tutkimusyksiköitä tarvitaan. Mahdollisimman suuren tilastollisen voiman kääntöpuoli on siten suuri aineiston tarve. Tilastollista voimaa ja otoskoko optimoitaessa joudutaankin punnitsemaan toisaalta tutkimuksen menetelmällistä laatua ja toisaalta käytännön näkökohtia kuten potilasrekrytinnin kestoa.

Otoskokolaskut ovat oleellinen osa tutkimusten ennakkorekisteröintiä. Tut-

kimuksen suunnitteluvaiheessa on pyrittävä varmistamaan riittävän suuri tilastollinen voima. Suunnitteluvaiheessa pitää arvioida oletetun löydöksen voimakkuutta, jotta otoskoko voidaan laskea asianmukaisesti. Laskukaavaan asetetaan haluttu voiman taso ja arvioitu vaikutuksen koko, joka oletetaan havaittavan, sekä tyypin I virhetaso. Arvioidun vaikutuskoon sijasta voidaan käyttää myös luottamusvälin leveyttä, joka halutaan saavuttaa. Tyypin II virhetaso on tilastollisen voiman ns. komplemmentti. Jos tilastollinen voima asetetaan 90 %:iin, tyypin II virhetaso on 10 % (1–0,9).

Pieni tilastollinen voima on siis lähes suora seuraus pienestä otoskoosta (2). Tällä on useita tutkimuksen tulkintaan ja tulosten hyödyllisyyteen liittyviä seurauksia. Selvin seuraus on tulosten epätarkkuus, joka ilmenee leveinä luottamusväleinä. Leveät luottamusvälit ovat ongelmallisia tulosten tulkinnan kannalta, ja virhetulkinat ovatkin yleisiä. Vähäinen voima eli pieni otoskoko tarkoittaa myös tutkimushavainnon huonoa toistettavuutta. Tuloksen epätarkkuuden ja satunnaisvaihtelun vuoksi seuraava, täysin identtinen tutkimus saattaa antaa aivan päinvastaisen tuloksen.

Pieni otoskoko ja vähäinen tilastollinen voima saattavat aiheuttaa myös tutkimuslöydösten ns. inflatoitumisen (3).

Tämä tarkoittaa tilannetta, jossa verrattain pienessä aineistossa havaitaan suhteellisen suuri, tilastollisesti merkitsevää vaikutuskoko. Vaikutuksen pitää pienessä aineistossa olla suuri, jotta se saavuttaa tilastollisen merkitsevyyden. Jos lääkkeen teho on todellisuudessa  $x$  yksikköä, pienessä aineistossa vasta huomattavasti suurempi teho (esimerkiksi 1,3x eli 30 % suurempi) havaitaan tilastollisesti merkitsevä.

Tutkimuksen otoskokolasku voi olla periaatteessa oikein tehty, mutta tilastollinen voima voi silti olla vain näennäisesti riittävä. Tällöin kyse on yleensä siitä, että tutkijat ovat asettaneet oletetun aineistossa havaittavan vaikutuskoon aivan liian suureksi. Esimerkiksi

*Tilastollisella voimalla ei ole enää tutkimuksen päätyttyä mitään tulkintaa.*

### Trexan 25 mg/ml injektioeste, liuos, esitötetty ruisku

**Vaikuttava aine:** metotreksaatti. **Käyttöaiheet:** Aktiivinen nivelreuma aikuisilla. Vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste tulehduskipulääkkeisiin on riittämätön. Vaikea itsestään ja vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävä vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoidilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla. **Annostus ja antotapa:** Metotreksaattia saavat määrätä vain lääkkeen ominaisuuksiin ja vaikutusmekanismiin perehtyneet lääkärit. Potilaalle on kerrottava selkeästi, että lääkevalmistetta annetaan kerran viikossa. Viikkoannos ei yleensä saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg annoksiin liittyy toksisuuden merkittävä lisääntyminen, etenkin luuydindeprensio. **Nivelreuma:** aloitusannos 7,5 mg kerran viikossa ihon alle tai lihakseen. Annosta voidaan suurentaa asteittain 2,5 mg viikossa. **Pediatriset alle 16-v. potilaat, joilla juveniili idiopaattinen polyartriitti:** suositeltu annos 10-15 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa, korkein annos 20 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa. Ei alle 3-vuotiailla. **Psoriaasi ja nivelpsoriaasi:** aloitusannos 7,5 mg kerran viikossa ihon alle tai lihakseen. Annosta voidaan suurentaa asteittain. Tarkemmat annokset ja erityiset potilasryhmät: kts. valmisteyhteenveto. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Vaikea maksan vajaatoiminta. Alkoholien väärinkäyttö. Vaikea munuaisten vajaatoiminta. Aiemmin todetut verisolumuutokset (luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombositopenia, merkittävä anemia). Vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot (Tb ja HIV). Suuontelon ja aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat. Raskaus ja imetys. Samanlainen rokotus elävällä rokotteella. **Varoitukset ja niihin liittyvät varoimet:** Potilaalle kerrottava selkeästi, että Trexan-annos annetaan kerran viikossa, ei joka päivä. Hoitoa saavia potilaita seurattava asianmukaisesti toksisten vaikutusten ja haittavaikutusten suhteen. Raskaus on on suljettava pois ennen metotreksaattihoidon aloittamista. Hedelmällisessä iässä olevien mies- ja naispotilaiden kanssa on keskusteltava lisääntymiseen liittyvistä riskeistä. Lab.kokeet ennen metotreksaattihoidon aloittamista ja seuranta hoidon aikana, kts. valmisteyhteenveto. **Yhteisvaikutukset:** Alkoholit, hepatotoksiset lääkevalmisteet, hematologiset lääkevalmisteet. Suun kautta otettavat antibiootit. Antibiootit. Voimakkaasti plasman proteiineihin sitoutuvat lääkeaineet. Probenisidi, heikot orgaaniset hapot, pyrolysolit, tulehduskipulääkkeet. Luuytimeen haitallisesti vaikuttavat lääkevalmisteet. Folaatinpuutosta aiheuttavat lääkevalmisteet. Foolihappoa tai foliinihappoa sisältävät valmisteet. Muut reumalääkkeet. Sulfasalatsiini. Merkaptopuriini. Protonipumpun estäjät. Teofylliini. Kofeiiniä tai teofylliiniä sisältävät juomat. Katso tarkat yksityiskohdat valmisteyhteenveto. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Valmistetta ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana, kts. valmisteyhteenveto. **Haittavaikutukset:** Ihon alle annettuna on paikallisesti hyvin siedetty. Vain paikallisia ihoreaktioita on havaittu, ja ne vähenevät hoidon aikana. Merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat hematopoeettisen järjestelmän heikkeneminen ja gastrointestinaaliset häiriöt. **Hyvin yleiset:** stomatiitti, dyspepsia, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, kohonnut transaminaasiarvot. **Yleiset:** Leukopenia, anemia, trombositopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumonia, suun haavaumat, ripuli, eksanteema, eryteema, kutina. Katso tarkemmin valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat 1.2.2021** (vmh sis. alv): **0,3 ml** (7,5 mg): 12,29 €; **0,4 ml** (10 mg): 12,98 €; **0,6 ml** (15 mg): 14,00 €; **0,8 ml** (20 mg): 16,80 €; **1 ml** (25 mg): 17,86 €. **Korvattavuus:** Käyttöaiheen mukaisesti peruskorvattava 40 %. Erytyiskorvattava, alempi erityiskorvattavuusluokka 65 %: hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat. Erytyiskorvattava, ylempi erityiskorvattavuusluokka 100 %: yleinen erythrodermia. **Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto. Pohjautuu valmisteyhteenvetoon 30.7.2020.

ORION PHARMA 02/2021



yhden keskihajonnan suuruinen ero ryhmien välillä otoslaskussa voidaan tulkita jo epärealistiseksi ilman syvempää perustelua.

Pieniin ja vähäisen voiman tutkimuksiin liittyy myös muita lieveilmiöitä (2). Pienen otoskoon tutkimukset kärsivät todennäköisesti enemmän ”pöytälaatikkoefektistä” eli tutkimusten julkaisematta jättämisestä, mistä syntyy julkaisuharhaa. Pienet tutkimukset saattavat olla myös huonommin suunniteltuja ja sisältää enemmän valikoivaa raportointia. Ennakkorekisteröinti ja tutkimusprotokollan julkaisu ovat keskeisiä keinoja, joilla voidaan vähentää valikoivaa julkaisutoimintaa.

Tilastollisella voimalla ei ole enää tutkimuksen päätyttyä mitään tulkintaa. Yksittäisen tutkimuksen kohdalla myös tyyppi I tai II virheen mahdollisuutta on mahdotonta arvioida enää tutkimuksen jälkeen. Jälkikäteen voidaan toki pohtia käänteisesti, mikä oli tutkimuksen voima havaita tietyn suuruinen löydös juuri sen kokoisella aineistolla, joka tutkimuksessa oli mukana (4). Tämä ns. retrospektiivinen voimalasku voidaan myös raportoida tutkimuksessa. ●

ALEKSI REITO  
aleksi@reito.fi

#### KIRJALLISUUTTA

- 1 Krzywinski M, Altman N. Power and sample size. *Nat Methods* 2013;10:1139-40.
- 2 Button K, Ioannidis J, Mokrysz C ym. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:365-76.
- 3 Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated? *Epidemiology* 2008;19:640-8.
- 4 Gelman A, Carlin J. Beyond Power Calculations: Assessing type S (Sign) and type M (Magnitude) errors. *Perspect Psychol Sci* 2014;9:641-51.

#### SIDONNAISUDET

Aleksi Reito: Apurahat (valtion tutkimusrahoitus 2018), luontopalkkiot (Orion).