

# Biostatistics for clinicians

Absence of evidence is not evidence of absence

# Biostatistika pro kliniky

Chybění důkazu není důkazem jeho neexistence

Jan Bureš

Current clinical medicine has been under the great pressure of a tremendous amount of information. If we do not want to accept “Ignorance is strength” (9), we must cope with new disciplines like evidence-based medicine (13), experts systems (8) and many others. However, it may be surprising that these new disciplines are not as new as one might think. The principles of evidence-based medicine date back to medieval China when the method of “kaozheng” (practicing evidential research) was used during the reign of Emperor Qianlong (1736 – 1796). In post-revolutionary Paris (1794), the physician Pierre Louis publicly rejected pronouncements by the authorities at that time that venesection was good for the treatment of cholera (based on his systematic observation of patients) (13).

Our daily routine clinical practice needs valid information about diagnosis, therapy, prognosis and prevention. However, traditional sources of this information may be inadequate because they are out of date (textbooks), frequently wrong (experts), ineffective (didactic continuing medical education) or too overwhelming in their volume and too variable in their validity for practical clinical use (medical journals) (13). Some clinicians may feel dissociated from, and intimidated by the ever-increasing emphasis on research (11).

Basic knowledge of (bio)statistics is important not only for publication of medical papers and preparation of scientific theses but even more for one's capability of reading medical papers, for the ability to obtain valid information and avoid bias and pitfalls in interpretation (5,6,22). For instance, Chan et al. (2) reviewed 102 trials (3,736 outcomes were

Současná klinická medicína je pod mimořádným tlakem ohromného množství informací. Pokud nechceme akceptovat „Nevědomost je síla“ (9), musíme zvládnout nové obory, jako jsou medicína založená na důkazech (13), expertní systémy (8) a mnoho dalších. Může však být překvapující, že řada těchto nových oborů není až tak nových, jak by si člověk mohl myslet. Základy medicíny založené na důkazech je možno najít již ve středověké Číně, kde byla metoda „kaoženg“ (provádění průkazného zkoumání) užívána za vlády císaře Čchien-lung (1736 – 1796). V porevoluční Francii (1794) lékař Pierre Louis veřejně odmítl názor tehdejších autorit, že pouštění žilou je prospěšné v léčbě cholery (na základě svého systematického pozorování pacientů) (13).

Naše každodenní rutinní klinická praxe potřebuje validní informace o diagnostice, léčbě, prognóze a prevenci. Avšak tradiční informační zdroje mohou být nedostatečné, protože mohou být zastaralé (učebnice), nezřídka chybné (názory expertů), neefektivní (kurzy postgraduálního vzdělávání) nebo nezvládnutelné pro svůj objem nebo proměnlivou validitu pro praktické klinické využití (lékařské časopisy) (13). Někteří lékaři se mohou cítit izolováni a odrazeni stále se zvyšujícím důrazem na výzkum (11).

Základní znalost (bio)statistiky je významná nejen pro publikování odborných článků a přípravu vědeckých dizertací, ale dokonce ještě důležitější pro schopnost číst lékařské publikace, získat validní informace a vyvarovat se předpojatosti a chyb v interpretaci (5,6,22). Například Chan et al. (2) analyzovali 102 studií (bylo identifikováno celkem 3736 závěrů). Polovina závěrů o účinnosti a 65 % o škodlivosti bylo neúplných. Celkem 86 % respondentů průzkumu (42/49)

identified). Overall, 50 % of efficacy and 65 % of harm outcomes per trial were incompletely reported. Eighty-six percent of survey respondents (42/49) denied the existence of unreported outcomes despite clear evidence to the contrary (2). Swaen et al. (21) reported 75 false positive studies out of 225 reviewed. Another recent survey (10) raises concerns regarding inadequacies in the analysis and reporting of epidemiological publications in mainstream journals.

In current gastroenterology, a possible association of Barrett's oesophagus and colorectal cancer has again been raised recently (14). One must ask whether the colono-Barrett concept makes sense. Is there some rational explanation for the relationship? Why would Barrett's oesophagus and colorectal cancer occur together (15)? Accurate prevalence studies rely on accurate recruitment of patients. Subject selection bias occurs when patients are unintentionally selected who have both Barrett's oesophagus and colorectal cancer or who have neither Barrett's oesophagus nor colon neoplasm. The importance of such selection bias cannot be overemphasized, because the bias (although unintentional) can produce seriously misleading results. Studies are potentially subject to three types of selection bias: subject selection bias, spectrum bias and Berkson's fallacy (15). Berkson's fallacy states that the interplay of differential admission rates "from an underlying population to a particular study group" can result in an artificial association in the study group (1). Another point is that the risk of oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus may be overestimated. Thus in patients with Barrett's oesophagus, colonoscopy to detect colorectal tumours might be more rewarding than frequent oesophagoscopy to detect oesophageal adenocarcinoma (15). Proof is a human concept and never comes from a single piece of evidence or a statistical test. In any study, the possible explanations for the result seen are: truth, bias, confounding, and chance. Unfortunately, the concepts around biostatistics are frequently confusing for clinicians (12).

For all those reasons mentioned above, it is quite mandatory to have a fundamental knowledge in biostatistics. That is why the editorial board of this Journal considered this topic so important as to merit asking Professor Stránský to prepare basic postgraduate education in this field. Since late

odmítlo neúplnost závěrů svých prací, přestože opak byl zřejmý (2). Swaen et al. (21) zjistili 75 falešně pozitivních studií z celkového počtu 225 posuzovaných. Jiná práce z nedávné doby (10) upozornila na nedostatky v analýzách a závěrech epidemiologických publikací v hlavních odborných časopisech.

V současné gastroenterologii se znovu objevila otázka možného vztahu Barrettova jícnu a kolorektálního karcinomu (14). V této souvislosti si musíme především položit otázku, zda má kolo-Barrettova koncepce vůbec nějaký smysl. Existuje nějaké racionální vysvětlení pro takovýto vztah? Proč by se Barrettův jícn a kolorektální karcinom měly vyskytovat společně? Studie určující přesnou prevalenci se spoléhají na přesný nábor pacientů. Zavádějící chyby při výběru osob se mohou vyskytnout, pokud jsou nemocní bezděčně vybíráni jako ti, kteří mají současně Barrettův jícn a kolorektální karcinom a kteří nemají ani jedno z těchto onemocnění. Význam takovýchto zavádějících chyb při výběru může být nedoceníitelný, protože mohou způsobit (být neúmyslně) závažné falešné závěry. Studie jsou potenciálně vystaveny třem typům zavádějících chyb při výběru osob: úskalí vlastního výběru osob, falešná zkreslení ve spektru selektovaných pacientů a tzv. Berksonův klam (15). Berksonův klam znamená, že souhrou náhodných okolností rozdílnými vstupními počty „ze základní populace do konkrétní zkoumané sestavy“ se mohou ve studované skupině zjistit arteficiální souvislosti (ve skutečnosti neexistující) (1). Jinou otázkou je, zda není riziko vzniku adenokarcinomu u Barrettova jícnu nadhodnoceno. V tom případě by u Barrettova jícnu mohla být koloskopie k odhalení kolorektálního karcinomu pro nemocné prospěšnější než časté opakování ezofagoskopií k odhalení adenokarcinomu jícnu (15). Důkaz je ve vědeckém slova smyslu koncepcí, která nevychází z jednotlivého dokladu nebo statistického testu. V každé studii jsou možná následující vysvětlení pro získané výsledky: skutečnost (truth; pravdivý průkaz), falešná zavádějící chyba (bias; zkreslení měnicí výsledky), nepřímá asociace (confounding; „třetí faktor“; jedna nebo více proměnných jsou spojeny jak se zkoumaným znakem, tak výsledkem, a mohou tím ovlivnit závěry studie) a náhoda (chance; náhodná proměnlivost může vést k nesprávným závěrům). Naneštěstí biostatistické pojmy jsou pro kliniky často matoucí (12).

Ze všech výše uvedených důvodů je zcela nezbytné osvojit si základní znalosti v biostatistice. Redakční rada tohoto časopisu považovala tuto otázku za nato-

2004, four parts have been published (16-19). In this issue of the Journal, the Stránský series culminates with its last part on non-parametric statistics (20). Of course, this series serves merely as an introduction (propaedeutics) to problems, as a starting point for further detailed studies of textbooks of biostatistics (Havránek in Czech – ref. 7, and Feinstein in English – ref. 3,4) and/or manuals for statistics software. Since the first part was published we have received very positive feedback response from several readers of the Journal, it was really badly needed. The major advantage of Pravoslav Stránský is the fact that he is both an expert in medical statistics (professor of biophysics) and a clinician (former internist). He is able to explain theoretical issues giving quite practical and easily understandable examples. One is not discouraged from tedious and wordy books, Professor Stránský has whetted clinicians' appetite for implementing (bio)statistics into their daily menu.

## REFERENCES

- Berkson J. The statistical study of association between smoking and lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1955; 30: 319-324.
- Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 2457-2465.
- Feinstein AR. *Clinical Biostatistics*. St Louis: CV Mosby, 1977: 468.
- Feinstein AR. *Clinical Epidemiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 812.
- Greenhalgh T. How to read a paper: statistics for non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. *Br Med J* 1997; 315: 364-366.
- Greenhalgh T. How to read a paper: statistics for non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *Br Med J* 1997; 315: 422-425.
- Havránek T. *Statistika pro biologické a lékařské vědy*. Praha: Academia, 1993: 478.
- Liao S-H. Expert system methodologies and applications – a decade review from 1995 to 2004. *Expert Systems with Applications* 2005; 28: 93 – 103.
- Orwell G. *Nineteen Eighty-Four*. Harmondsworth: Penguin Books Ltd, 1984. České vydání: 1984. Praha: Naše vojsko, 1991.
- Pocock SJ, Collier TJ, Dandreo KJ, de Stavola BL, Goldman MB, Kalish LA, Kasten LE, McCormack VA. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *Br Med J* 2004; 329: 883-888.
- Redmond AC, Keenan A-M, Landorf K. "Horses for courses": the differences between quantitative and qualitative approaches to research. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 92: 159-169.
- Rind DM. Proof, p-values, and hypothesis testing. *UpToDate online*, vol 14.1. Wellesley, 2006.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*. 2nd Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- Siersema PD, Yu S, Sahbaie P, Steyerberg EW, Simpson PW, Kuipers EJ, Triadafilopoulos G. Colorectal neoplasia in veterans is associated with Barrett's esophagus but not with proton-pump inhibitor or aspirin/NSAID use. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 581-586.
- Sontag S. The colono-Barrett relationship: a tie that will not die. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 587-589.
- Stránský P. What should a clinician know about (bio)statistics? / Co potřebuje kliník vědět o (bio)statistice? *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 190-192.
- Stránský P. What should a clinician know about (bio)statistics? How to describe data / Co potřebuje kliník vědět o (bio)statistice? Jak popsat data. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 42-46
- Stránský P. What should a clinician know about (bio)statistics? Hypotheses testing / Co potřebuje kliník vědět o (bio)statistice? Testování hypotéz. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 74-76.
- Stránský P. What should a clinician know about (bio)statistics? Correlation and regression analyses / Co potřebuje kliník vědět o (bio)statistice? Korelační a regresní analýza. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 110-113.
- Stránský P. What should a clinician know about (bio)statistics? Non-parametric statistics / Co potřebuje kliník vědět o (bio)statistice? Neparametrická statistika. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 38 – 40.
- Swaen GG, Teggeler O, van Amelsvoort LG. False positive outcomes and design characteristics in occupational cancer epidemiology studies. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 948-954.
- Westhoff CL. Epidemiologic studies: pitfalls in interpretation. *Dialogues Contracept* 1995; 4: 5-6.

**Correspondence to:**

Professor Jan Bureš, MD, PhD,  
2nd Department of Internal Medicine, Charles University,  
Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching  
Hospital, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic  
E-mail: bureš@lfhk.cuni.cz