
Når utvalget er lite

MEDISIN OG TALL

ARE HUGO PRIPP

apripp@ous-hf.no

Are Hugo Pripp er forsker og biostatistiker ved Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, Forskningsstøtteavdelingen, Oslo universitetssykehus. Han er professor II ved Fakultet for helsevitenskap, OsloMet – storbyuniversitetet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Noen ganger må forskere trekke konklusjoner basert på resultater fra små utvalg. Da er planlegging av studien og valg av statistiske metoder spesielt viktig.

Sjeldne sykdommer, eksperimentell utprøving på forsøksdyr eller tidkrevende laboratorieanalyser er typiske årsaker til at utvalgsstørrelsen blir mindre enn det som er nødvendig for å trekke en tilstrekkelig sikker konklusjon. Statistisk analyse av små utvalg kan være utfordrende, fordi en liten utvalgsstørrelse gir økt usikkerhet og ustabile estimater. Jo mindre utvalg og færre observasjoner, desto større er risikoen for at man ikke kan trekke en holdbar konklusjon. Dette er spesielt relevant for randomiserte kliniske studier med få deltagere.

Hvordan planlegge en liten studie?

God planlegging av medisinsk forskning og kliniske studier er alltid viktig, og kanskje særlig hvis utvalget er lite. Er det få pasienter i studien, gjelder det å få mest mulig informasjon fra de man faktisk har inkludert. Planleggingen kan bestå av flere trinn. Definer først den ideelle utvalgsstørrelsen (antall pasienter) med et tradisjonelt studieopplegg (1). Bestem deretter hvor mange pasienter det faktisk er mulig å inkludere. Er dette vesentlig færre enn ønsket, kan man vurdere å utvide inklusjonskriteriene eller forlenge oppfølgingstiden. Ofte trenger man flere samarbeidspartnere, og multisenterstudier kan være nyttige for å øke antall deltagere. Hvis det er flere utfallsmål som har klinisk betydning, bør man velge et som er sensitivt og har liten spredning. Noen ganger kan man vurdere å tillate en lavere statistisk styrke (2).

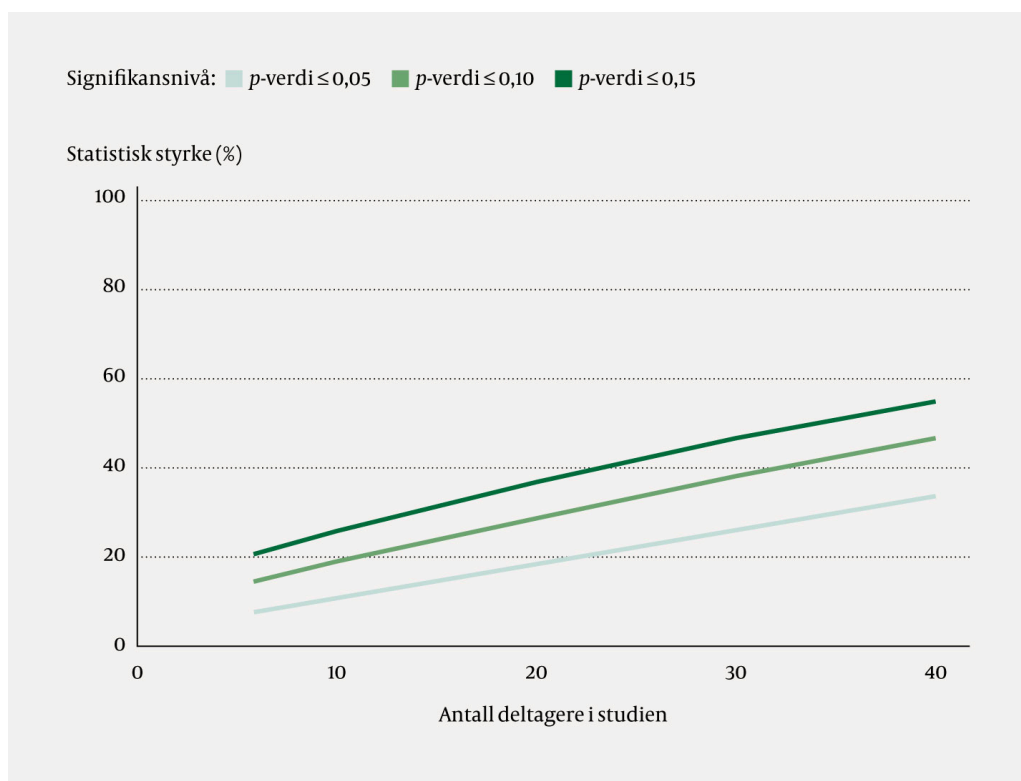
The International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) Small Population Clinical Task Force er en av flere arbeidsgrupper som har arbeidet med retningslinjer for randomiserte kliniske studier med små utvalg, særskilt med tanke på sjeldne sykdommer. De gir bl.a. følgende råd (3):

- Bruk repeterte og longitudinelle data (observer utfallsvariabelen over tid), planlegg tilstrekkelig oppfølgingstid og anvend statistiske metoder som utnytter informasjonen fra alle oppfølgingstidene.
- Unngå dikotome utfallsvariabler (ja/nei-svar), men mål heller på en skala (kontinuerlige utfallsvariabler) og bruk sammenslåtte utfallsvariabler hvis hensiktsmessig.
- Vurder observasjonelle studier, registerstudier eller overkrysningsstudier (der pasienten er sin egen kontroll) istedenfor tradisjonelle randomiserte intervensjonsstudier.
- Registrer alvorlige bivirkninger og hendelser selv om utvalget er lite.

Analyse av data fra små utvalg

P -verdier beregnet fra små utvalg er svært følsomme for endringer i dataene og bør trolig vektlegges mindre enn p -verdier i større studier (4). Av den grunn, og for å kunne påvise statistisk signifikante forskjeller med en rimelig sannsynlighet, har det vært anbefalt å senke kravet til statistisk signifikans og tillate at resultater med p -verdier noe høyere enn 0,05 regnes som signifikante (3). Som for alle studier er estimer av effekter med tilhørende konfidensintervaller av større betydning enn en enkelt p -verdi. Der fremkommer også usikkerheten tydelig.

Lav statistisk styrke (sannsynligheten for å avdekke forskjell) (5), er en grunnleggende utfordring med små utvalg. Ved en middels effektstørrelse, dvs. Cohens d lik 0,5 (6), som etter egen erfaring er ganske alminnelig for kliniske studier, er den statistiske styrken betydelig lavere enn anbefalte 80 % når utvalget er lite. Lavere krav til statistisk signifikans øker den statistiske styrken, men med høyere risiko for et falskt positivt funn (figur 1).



Figur 1 Sammenhengen mellom antall deltagere i en liten studie og statistisk styrke basert på en to-utvalgs t -test ved middels effektstørrelse (Cohens d lik 0,5) (6). Sannsynligheten for å kunne påvise en statistisk signifikant forskjell mellom to grupper er lav selv med mindre strenge signifikansnivåer.

Mange bekker små gjør ikke alltid en stor å

Mange medisinske gjennombrudd skjer som følge av noen få enkeltobservasjoner, men små studier med få deltagere må anses som eksplorative, spesielt hvis man studerer mange utfall. Ofte er det heldigvis mulig å følge opp med en ny studie med en større pasientgruppe. Men ved en rekke alvorlige helsetilstander er pasientpopulasjonen liten, og det er umulig å gjøre tilstrekkelig store studier. Da er god bruk av statistiske metoder vesentlig, men selv med god planlegging og optimale statistiske metoder gir ikke små studier like sikre resultater som store randomiserte kontrollstudier.

REFERENCES

1. Pripp AH. Antalls- og styrkeberegninger i medisinske studier. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0414. [PubMed][CrossRef]
2. Parmar MK, Sydes MR, Morris TP. How do you design randomised trials for smaller populations? A framework. BMC Med 2016; 14: 183. [PubMed][CrossRef]
3. Day S, Jonker AH, Lau LPL et al. Recommendations for the design of small population clinical trials. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 195. [PubMed][CrossRef]
4. Mitani AA, Haneuse S. Small Data Challenges of Studying Rare Diseases. JAMA Netw Open 2020; 3: e201965. [PubMed][CrossRef]

5. Lydersen S. Statistisk styrke – før, men ikke etter! Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0847. [PubMed][CrossRef]

6. Cohen J. The Effect Size Index: d. I: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2. utg. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, 1988: 20–7.

Publisert: 21. april 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0085

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 10. juli 2026.