

# מגמת מוסמך בביוסטטיסטיקה - המחלקה לסטטיסטיקה וביה"ס לבריאות הציבור האוניברסיטה העברית

## הקדמה

ביוסטטיסטיקה עוסקת ביישום של סטטיסטיקה לבעיות במחקר רפואי. ברמה הבינ"ל, ביוסטטיסטיקה היא אחד התחומים הפעילים ביותר בסטטיסטיקה כיום. בישראל, התחום נמצא בשלבי התפתחות, לאור מגמת הגידול במחקר רפואי בארץ. מטרת מגמת המוסמך בביוסטטיסטיקה היא להעניק לתלמיד בסיס יציב בשיטות סטטיסטיות, בשילוב עם ידע וניסיון מיוחד בניתוח וייעוץ בתחום הביוסטטיסטי. התוכנית מופעלת במשותף ע"י המחלקה לסטטיסטיקה וביה"ס לבריאות הציבור של האוניברסיטה העברית. קיימות אפשרויות טובות לתעסוקה בתחום בסקטור הממשלתי (בעיקר בלשכה המרכזית לסטטיסטיקה ובמשרד הבריאות), בבתי חולים העוסקים במחקר רפואי, בתעשייה ובחברות לייעוץ סטטיסטי.

ביוסטטיסטיקה כוללת אוסף רחב של יישומים סטטיסטיים לרפואה. שני תחומי יישום עקריים הם כדלהלן (ראו פירוט נרחב יותר בתיאור הקורסים בהמשך):

1. ניסויים קליניים - מחקרים שמטרתם להעריך את היעילות של טיפול רפואי או של תוכנית מניעה.

2. אפידמיולוגיה - מחקרים שמטרתם:

- א. למדוד שיעורי תמותה ותחלואה באוכלוסייה מסוימת, כולל קביעת הסתברויות תמותה כפונקציה של גיל (לוחות חיים) וקביעת הסתברויות תחלואה ממחלה ספציפית כפונקציה של גיל.
- ב. לקבוע את הגורמים הקשורים עם מחלה מסוימת. מחקרים שבדקו האם התרופה כנגד בחילות בוקר, Bendectin, גורמת לפגמים מולדים, ומחקרים שבדקו האם מגורים ליד כבלי חשמל בעלי מתח גבוה מהווים סכנה לבריאות, הם דוגמאות למחקרים המיועדים לבחון גורמי סיכון פוטנציאליים.

## מבנה כללי של התוכנית

התוכנית כוללת קורסי יסוד למוסמך בסטטיסטיקה וסמינר בשיטות סטטיסטיות, מספר קורסים מיוחדים למגמה לביוסטטיסטיקה ופרויקט יישומי. קורסי היסוד מיועדים להעניק לתלמיד רקע הכרחי בתיאוריה סטטיסטית ושיטות הסטטיסטיות העיקריות כגון מודלים לינאריים כלליים, שיטות לניתוח רב משתני, ושיטות לניתוח סדרות עתיות. הסמינר מיועד להעניק לתלמיד חשיפה מעמיקה לתחום סטטיסטי ספציפי. בקורסים המיוחדים למגמה התלמיד ילמד הן את העקרונות של תכנון מחקרים והן שיטות סטטיסטיות בעלות חשיבות מיוחדת לניתוח מחקרים רפואיים. הקורסים יכללו תיאור ודיון במחקרים רפואיים אמיתיים. במסגרת הפרויקט התלמיד יעסוק בעצמו בניתוח או בתכנון של מחקר רפואי מעשי בהדרכת אחד ממורי החוג.

## תיאור כללי של הקורסים המיוחדים למגמה

עקרונות של תכנון ניסויים ושיטות דגימה: מטרתו של קורס זה היא להעניק לתלמיד הכרה בסיסית במבנה, מושגי יסוד, ותכונות של תבניות מחקר עיקריות במחקר מדעי בכלל ובמחקר רפואי בפרט (ניסויים עם קבוצות בקרה, מחקר חתך, מחקר רטרוספקטיבי, ומחקר מעקב) ובשיטות דגימה. ידע זה יספק לתלמיד את הרקע הבסיסי החיוני למתן יעוץ סטטיסטי, לתכנון מחקרים, ולקריאה ביקורתית של מאמרים מחקריים בספרות המדעית והרפואית.

ניתוח נתונים בינאריים: קורס זה עוסק בניתוח משתנים בעלי שני ערכים אפשריים (כגון חולה/בריא, נרפא/לא נרפא וכדומה). נתונים מסוג זה נפוצים במחקרים רפואיים המיועדים לבחון את הקשר בין טיפול רפואי, או גורם סיכון פוטנציאלי, לבין מחלה מסוימת.

ניתוח הישרדות: קורס זה עוסק בניתוח נתונים על הזמן עד אירוע מסוים (כגון מוות, מחלה, ריפוי וכדומה). נתונים מסוג זה נפוצים מאד הן במחקר רפואי והן בתחומים אחרים כגון אמינות. למשל, מחקר שמטרתו להשוות את השפעתם של שני טיפולים - כימותרפיה והקרנות - על משך ההישרדות של חולי לוקמיה, הוא דוגמה אחת לשימוש בנתוני הישרדות. ההבדל העיקרי בין נתוני הישרדות לבין נתונים אחרים על משתנה רציף טמון בכך שמשך הזמן עד לאירוע הנחקר אינו בהכרח ידוע עבור כל הנחקרים. כך למשל, בזמן סיום מחקר כנ"ל, חלק מהחולים עדיין בחיים והזמן עד לאירוע (מוות) אינו ידוע. אולם, עבור חולים אלו, ידוע שהם שרדו לפחות עד זמן סיום המחקר. שיטות בניתוח הישרדות מיועדות לנצל את כל המידע על כל נבדק.

אפידמיולוגיה: אפידמיולוגיה עוסקת במדידת שכיחותן של מחלות ובקביעת גורמים הקשורים במחלות בכללם גורמי סיכון המגדילים את הסיכויים לחלות במחלה מסוימת, או גורמים מגינים המקטינים את הסיכוי לכך. הקורס יעניק לתלמיד רקע יסודי בתחום כולל עקרונות של תכנון מחקרים אפידמיולוגיים ופענוח תוצאותיהם.

ניסויים קליניים: מטרתו של ניסוי קליני היא לבדוק את היעילות של טיפול רפואי חדשני (או מספר טיפולים חדשנים), כולל טיפול למחלה קיימת וטיפול למניעת מחלה. בניסוי קליני משווים בין קבוצה אחת של נחקרים שמקבלים את הטיפול החדשני לבין קבוצה שניה של נחקרים (קבוצת הבקרה) שמקבלים טיפול סטנדרטי או טיפול דמי (פלצבו). ניסויים קליניים מהווים בסיס מרכזי לקבלת החלטות טיפוליות: כיום טיפולים רפואיים חדשים חייבים לעבור הערכה ניסויית מדוקדקת בטרם תתקבל החלטה על השימוש בהם. הקורס יציג את העקרונות הכלליים של תכנון וניתוח של ניסויים קליניים.

נושאים נבחרים בביוסטטיסטיקה: שיטות לניתוח סידרתי של ניסויים קליניים (על מנת לעצור את הניסוי מוקדם במידה ויש תוצאות ברורות לפני הסוף המתוכנן) ומבוא לניתוח נתונים ממחקרים עם מדידות חוזרות על פני הזמן (בעיקר המודל המעורב הכללי).

פרויקט בביוסטטיסטיקה: במסגרת הפרויקט התלמיד יתן יעוץ סטטיסטי למחקר רפואי מעשי בהדרכת אחד ממורי החוג. מתן היעוץ יכלול הדברות אינטראקטיבית עם החוקר הרפואי וביצוע ניתוחים סטטיסטיים מתאימים לפי מטרות המחקר, מבנה המחקר, והנתונים. במקביל, התלמיד ילמד על הרקע הרפואי של המחקר במסגרת קורס בתחום הרלוונטי. מתן יעוץ סטטיסטי תוך הדברות עם החוקר והבנה טובה של הרקע הרפואי מהווה דרך אופיינית לעבודתו של ביוסטטיסיקאי בשטח.

### תיאור מפורט של הקורסים המיוחדים למגמה

עקרונות של תכנון ניסויים ושיטות דגימה:

1. ניסויים: קבוצות בקרה וטיפול, עקרון הרנדומזציה וחשיבותה למניעת הטיות וכבסיס לניתוח סטטיסטי, עקרון העוורון (blinding), תכנונים עם קבוצות מקבילות לעומת תכנוני מעבר (parallel vs. crossover designs) - דיון כללי.
2. מחקרי תצפית (observational studies): הבדל בין מחקר תצפית לבין ניסוי, בעית ה"בלבול" (confounding), קריטריונים לקביעת סיבתיות על סמך מחקרי תצפית, תבניות מחקר עקריות כולל מחקר חתך (cross-sectional design), מחקר רטרוספקטיבי, ומחקר מעקב, סוגים טיפוסיים של הטיות הנובעות מבחירה סלקטיבית של תצפיות.
3. קביעת גודל מדגם.
4. עקרונות הדגימה מאוכלוסייה סופית: דגימה הסתברותית ולא – הסתברותית; מושגי יסוד; אוכלוסייה; מסגרת; תוכנית דגימה; אומדן והתפלגות הדגימה; הטיות ושונות הדגימה.
5. אמידת ממוצעים ופרופורציות, חישוב טעויות הדגימה של האומדים ואמידתן תחת שיטות דגימה נפוצות (מדגם מקרי פשוט, מדגם שכבות, מדגם אשכולות, דגימה בהסתברויות יחסית לגודל).
6. טיפול בתצפיות חסרות ובתצפיות חריגות.

ניתוח נתונים בינאריים: ניתוח לוחות  $2 \times 2$  לחקירת הקשר בין שני משתנים בינאריים, שיטות לצירוף לוחות  $2 \times 2$  משכבות שונות, שיטות רגרסיה לחקירת הקשר בין משתנה תגובה בינארי לבין משתנים מסבירים בדידים ו/או רציפים (רגרסיה לוגיסטית ורגרסיה לוגיסטית מותנית), שיטות לנתונים בינאריים מתואמים (כגון תצפיות על אותו חולה בזמנים שונים), הערכת שיטת אבחון.

ניתוח הישרדות: מבנה נתוני הישרדות, מושגי יסוד כולל פונקציה ה-hazard (סיכון) המתארת כיצד משתנה הסיכון להתרחשות אירוע עם הזמן, שיטות פרמטריות ואי-פרמטריות לתיאור ההישרדות במדגם יחיד, שיטות להשוואה בין שתי קבוצות, שיטות רגרסיה לחקירת הקשר בין

משתנים מסבירים פוטנציאליים לבין זמן ההישרדות ובכללן מודלי רגרסיה פרמטריים, מודל הרגרסיה הסמי-פרמטרי של Cox ורגרסיה פואסונית לנתוני הישרדות מקובצים לקטעי זמן שונים. כחלק מהחומר הנ"ל יוצגו השיטות האפידמיולוגיות הקלאסיות לאמידת שיעורי סיכון ורמת הסיכון היחסי בין שתי אוכלוסיות עם תיקון לגורם שלישי קטגוריאלי (למשל מין או גיל).

אפידמיולוגיה: שילוב של קורס בעקרונות באפידמיולוגיה עם תרגיל שמתמקד בפענוח נתונים אפידמיולוגיים. נושאים: הגדרות ושימושים של אפידמיולוגיה, דוגמאות היסטוריות של חשיבה אפידמיולוגית שהובילה לפריצות דרך, מדידה של בריאות וחולי באוכלוסייה, סוגי מחקר באפידמיולוגיה, מדדי קשר ומדדי השפעה, משתנים דמוגרפיים בהקשר לבריאות, חשיבותו של הזמן באפידמיולוגיה כולל מגמות קצרות וארוכות טווח, השוואות בינלאומיות ואזוריות של תמותה ותחלואה, הטיה במחקרים אפידמיולוגיים, בדיקת הקשר בין גורם סיכון לבין הסיכוי לחלות במחלה לאחר שלוקחים בחשבון את השפעתו של משתנה נוסף הקשור הן בגורם הסיכון והן במחלה, וקביעת קשר של סיבתיות בריאות, ניסויים קליניים, וקבלת החלטות בבריאות הציבור.

ניסויים קליניים: רציונאל לעריכת ניסויים קליניים, ניסוח שאלת המחקר, קביעת אוכלוסיית המחקר, שימוש בפלצבו, הענות, רנדומיזציה, קביעת גודל מדגם, אספקטים של תכנון ניסויים, ניתוח הנתונים, ניסויים במספר מרכזי מחקר, ניתוחי ביניים, סוגיות אתיות, אישור של תרופה חדשה בישראל, ניתוח-על (meta-analysis) של תוצאות ממספר ניסויים קליניים.

## תוכנית הלימודים

א. קורסי יסוד למוסמך בסטטיסטיקה וסמינר (\* יש לבחור בין הסמינרים הקיימים במחלקה)

- |                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| 1. מודלים סטטיסטיים למתקדמים א' | 6 נ"ז        |
| 2. מודלים סטטיסטיים למתקדמים ב' | 6 נ"ז        |
| 3. הסתברות ותהליכים מקריים      | 6 נ"ז        |
| 4. שיטות חישוביות               | 2 נ"ז        |
| 5. סמינר בשיטות סטטיסטיות*      | 3 נ"ז        |
| 6. סמינר לתלמידי מוסמך          | <u>1 נ"ז</u> |
|                                 | 24 נ"ז       |

ב. קורסי חובה נוספים בסטטיסטיקה במגמה לביוסטטיסטיקה

- |  |              |
|--|--------------|
| 7. עקרונות של תכנון ניסויים ושיטות דגימה | 3 נ"ז        |
| 8. ניתוח נתונים בינאריים                 | 2 נ"ז        |
| 9. ניתוח הישרדות                         | 2 נ"ז        |
| 10. נושאים נבחרים בביוסטטיסטיקה          | <u>1 נ"ז</u> |
|  | 8 נ"ז        |

הערות: קורס 7 לא בהכרח יינתן כל שנה. קורסים 8 ו-9 בד"כ יינתנו לסירוגין כל שנתיים.  
קורס 10 לפי תיאום עם פרופ' צוקר.

ג. קורסים בתכנון וניתוח מחקרים רפואיים (בבית הספר לבריאות הציבור)

- |  |              |
|--|--------------|
| 11. a. עקרונות ושימושים באפידמיולוגיה    | 2 נ"ז        |
| b. פיענוח נתונים אפידמיולוגיים סטטיסטיים | 3 נ"ז        |
| 12. ניסויים קליניים                      | <u>2 נ"ז</u> |
|  | 7 נ"ז        |

ד. פרויקט מעמיק בביוסטטיסטיקה

- |                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 13. קורס בתחום אפידמיולוגי ספציפי | 2 נ"ז        |
| 14. מעבדה בייעוץ סטטיסטי          | <u>2 נ"ז</u> |
|                                   | 4 נ"ז        |

הערות: קורס 13 יילמד בסמסטר א' בבית הספר לבריאות הציבור. יש לבחור בין הקורסים ברשימה המצורפת. קורס 14 הינו קורס שנתי בחוג לסטטיסטיקה. שני הקורסים 13 ו-14 יילמדו באותה שנה (בד"כ השנה השניה של לימודי המוסמך), ופרויקט הייעוץ בקורס 14 ישולב עם נושא האפידמיולוגי הנלמד בקורס 13.

ה. קורסי בחירה: תלמידים במסלול הלא מחקרי נדרשים ללמוד עוד קורסי בחירה בחוג לסטטיסטיקה בהיקף של 6 נ"ז בסה"כ.

סה"כ מספר נ"ז: במסלול המחקרי: 43 נ"ז. במסלול הלא מחקרי: 49 נ"ז.

## קורסים בתחומים אפידמיולוגים בביה"ס לבריאות הציבור

יש לבחור באחד מהקורסים הרשומים להלן כחלק מהפרויקט הביוסטטיסטי (סעיף ד' בתוכנית הלימודים). כל אחד מהקורסים האלה שווה 2 נ"ז.

1. פרקים נבחרים באפידמיולוגיה
2. אפידמיולוגיה גנטית
3. אפידמיולוגיה של סרטן
4. הבטים חברתיים והתנהגותיים באפידמיולוגיה
5. אפידמיולוגיה קרדיו-וסקולרית