

# Ne postoji apsolutno bezbedno

---

Damjan Krstajić

Utisak mi je da je danas široko rasprostranjeno pitanje da li je neka vakcina bezbedna. Isto pitanje se može postaviti za bilo koju terapiju. Na žalost, naučnici ne mogu da pokažu da je neka nova terapija sto posto bezbedna. Mišljenja sam da nam nedostaje razumevanje ovoga u našem javnom diskursu. Cilj mi nije da ulazim u toksikologiju ili individualnu osetljivost na razne terapije, već da problem objasnim u okvirima logike i verovatnoće.

Radi naše diskusije neka pod bezbednom terapijom podrazumevamo onu koja ne ugrožava život pacijenta. Dakle, ne dovodi u pitanje njegov život, niti od njega pravi trajnog invalida i ne ostavlja neke trajne negativne posledice. Da napomenem, ovo nije zvanična definicija, već pojednostavljena, da možemo da sagledamo problem u okviru logike. Takođe, ovde ne razmatramo kvalitet terapije.

Za početak, nije tačno da naučnici ne mogu da pokažu da je terapija X sto posto bezbedna. Mogu. Potrebno je da je apsolutno svi ljudi na svetu prime i da vidimo da je kod svih bezbedna. Problem je što u trenutku kada se na taj način potvrdi da je terapija X sigurno bezbedna za sve, tada taj problem više neće biti aktuelan. Do tada, ne možemo tvrditi da je ona apsolutno sigurna za svakoga, ali možemo probati da razumemo problematiku sa verovatnoćama.

Ako imamo pet pacijenata i na njima se pokaže da je terapija X bezbedna, kolika je verovatnoća na osnovu uzorka da ona nije bezbedna za šestog, novog pacijenta? Ispada  $0 / 5 = 0\%$ . Šta ako se ona pokazala bezbednom na 50000 pacijenata, koja je verovatnoća na osnovu uzorka da ona nije bezbedna za 50001. pacijenta? Opet ispada  $0 / 50000 = 0\%$ . Nešto nije u redu. Ne može biti isto ako se ona pokazala bezbednom na petoro i na 50000 ljudi. U pomoć dolazi interval poverenja.

U statistici, u većini slučajeva, za procenjenu cifru imamo i formulu za izračunavanje šireg intervala poverenja za tu estimaciju. Naša procena iz uzorka verovatno nije apsolutno tačna i postoji formula kako da se izračuna opseg u kojem se najverovatnije nalazi naša procena. Što je uzorak veći, to je naša procena sigurnija i samim tim dobićemo uži interval poverenja.

Tako u slučaju kad u uzorku imamo sve bezbedne pacijente, sa 95% sigurnosti možemo da kažemo da je verovatnoća da terapija X nije bezbedna u intervalu od 0 do  $3/n$ , gde je  $n$  veličina uzorka. Šta to konkretno znači? U prvom slučaju, kad imamo samo 5 bezbednih pacijenata, sa velikom sigurnošću možemo da kažemo da je verovatnoća da terapija X nije bezbedna u intervalu od 0% do 60% ( $3/5$ ). To znači da u lošem scenariju mi procenjujemo da među sledećih novih 5 pacijenata može biti najviše 3 kojima terapija neće biti bezbedna. Pojednostavljeno, u prvom slučaju ( $n=5$ ) ne možemo ništa da procenimo u vezi bezbednosti terapije.

U drugom slučaju ( $n=50000$ ) sa 95% sigurnosti tvrdimo da je verovatnoća da terapija X nije bezbedna u intervalu od 0% do 0.006% ( $3/50000$ ). To znači da među sledećih novih 50000 pacijenata mi sa velikom sigurnošću procenjujemo da broj pacijenata kojima terapija neće biti bezbedna će biti od nijednog (nula) do troje.

Jednačina intervala poverenja, za slučaj kad imamo sve bezbedne pacijente u uzorku, nam govori da što je terapija masovnija i veći broj ljudi je bezbedno primi, to je rizik da ona nije bezbedna za svakog novog pacijenta sve manji. Međutim, uprkos ekstremno maloj verovatnoći da terapija X nije bezbedna, pametni naučnici će i dalje biti pri stavu da ne mogu da tvrde da je ona apsolutno sigurna, ali da mogu da je preporučuju. Zašto ne kažu da je definitivno bezbedna, ako je toliko mala verovatnoća? Zbog crnog labuda.

Crni labud se danas u određenim krugovima koristi kao termin za događaj koji je veoma malo verovatan, maltene nezamisliv, a kada se desi menja stvarnost. U našem jeziku postoji izraz „kad na vrbi rodi grožđe“, dok su stari Rimljani slično govorili u stilu „kad budeš video crnog labuda“ podrazumevajući da je to nemoguće, jer su svi labudovi beli. Međutim, sa pronalaskom Australije evropski čovek je prvi put video nešto do tada nemoguće - crnog labuda!

Drugim rečima, važi sledeće pravilo - odsustvo o potvrdi (štetnosti, postojanju crnog labuda ili nečeg trećeg) ne može da se uzme kao potvrda o odsustvu toga.

U našem svakodnevnom životu lako primetimo kad neko izbegava da nam kaže celu istinu tako što je neodređen. Problem nastaje kada se od lekara traži definitivni odgovor na pitanje da li je neka terapija sto posto bezbedna. Pozitivan odgovor na to pitanje jednostavno logički nema smisla.

Reference koje podržavaju činjenice spomenute u članku

1. Interval poverenja

[https://en.wikipedia.org/wiki/Confidence\\_interval](https://en.wikipedia.org/wiki/Confidence_interval)

2. Slučaj kad imamo 0% proporcije u uzorku nema u našim udžbenicima, ali postoje dva naučna rada koji to obrađuju

a) Hanley, James A., and Abby Lippman-Hand. "If nothing goes wrong, is everything all right?: interpreting zero numerators." *Jama* 249.13 (1983): 1743-1745.

b) Eypasch, Ernst, et al. "Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder." *Bmj* 311.7005 (1995): 619-620.

3. Teorija crnih labudova

[https://en.wikipedia.org/wiki/Black\\_swan\\_theory](https://en.wikipedia.org/wiki/Black_swan_theory)