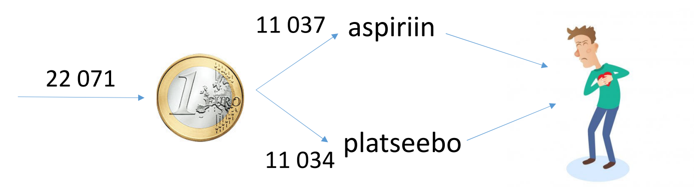
Biostatistika
2. loeng

Riskide hindamine ja võrdlemine

Märt Möls
martm@ut.ee

Kas aspiriin on hea?

Harvardi meditsiinikooli inimesed jagasid 22071 inimest juhuslikult kahte gruppi. Pooled neist inimestest võtsid ülepäeva sisse tableti aspiriini, ülejäänud võtsid ülepäeva sisse tableti platseebot. Inimesed ise ei teadnud, kas nad võtavad platseebot või aspiriini. Katsealuseid jälgiti viis aastat ja loeti siis kokku, kui paljud katsealustest said infarkti ühes ja kui paljud teises rühmas.



Kas aspiriin on hea?

Harvardi meditsiinikooli inimesed jagasid 22071 inimest juhuslikult kahte gruppi. Pooled neist inimestest võtsid ülepäeva sisse tableti aspiriini, ülejäänud võtsid ülepäeva sisse tableti platseebot. Inimesed ise ei teadnud, kas nad võtavad platseebot või aspiriini. Katsealuseid jälgiti viis aastat ja loeti siis kokku, kui paljud katsealustest said infarkti ühes ja kui paljud teises rühmas.

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

Kas haigestumisrisk on sama?

Kas eksisteerib seos ravi ja haiguse esinemise (tervisetulemus) vahel?

Kas aspiriin on hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

Hii-ruut test (*Chi-square test, χ²-test*):

$$\chi^2 = \frac{\left(104 - 11\,037 \cdot \frac{293}{22\,071}\right)^2}{11\,037 \cdot \frac{293}{22\,071}} + \frac{\left(189 - 11\,034 \cdot \frac{293}{22\,071}\right)^2}{11\,034 \cdot \frac{293}{22\,071}} + \frac{\left(10\,933 - 11\,037 \cdot \frac{21\,778}{22\,071}\right)^2}{11\,037 \cdot \frac{21\,778}{22\,071}} + \frac{\left(10\,845 - 11\,034 \cdot \frac{21\,778}{22\,071}\right)^2}{11\,034 \cdot \frac{21\,778}{22\,071}}$$

$$= 24{,}43$$

Kas aspiriin on hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

χ^2-test
Tõepärasuhte test
(*Likelihood Ratio test, LR-test, G-test*)

ligikaudsed testid
(võivad I-liiki viga teha liiga sageli; suure valimi korral OK)

Fisheri täpne test
(*Fisher exact test*)

Barnardi täpne test (*Barnard CSM*)
Boschloo täpne test

täpsed testid
Ei tee kunagi esimest liiki viga lubatust sagedamini

parem

NB! Test peab olema valitud enne seda, kui olete oma andmeid näinud!

Kas aspiriin on hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

Parim hinna/kvaliteedi suhtega test aastal

χ^2-test — paber ja pliiats — 1924
Tõepärasuhte test (*Likelihood Ratio test, LR-test, G-test*) — taskuarvuti

Fisheri täpne test (*Fisher exact test*) — PC / rüperaal — 2024

Barnardi täpne test (*Barnard CSM*) — väga võimas arvuti ja palju aega — 2044
Boschloo täpne test

parem

Kas aspiriin on hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

χ^2-test — paber ja pliiats
Tõepärasuhte test (*Likelihood Ratio test, LR-test, G-test*) — taskuarvuti

Fisheri täpne test (*Fisher exact test*) — PC / rüperaal

Barnardi täpne test (*Barnard CSM*)
Boschloo täpne test

parem

Käesoleva hetke jaoks liiga hea?
(Sageli praktikas kasutamiseks liiga aeglane; nõuab arukat/haritud kasutajat, harimatutes kätes ohtlik)

Kas aspiriin on hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

```
tabel=rbind(
      c(104, 10933),
      c(189, 10845))
```

või

```
tabel=table(ravi, tulemus)
```

χ^2-test
Tõepärasuhte test
(*Likelihood Ratio test, LR-test, G-test*)

Fisheri täpne test
(*Fisher exact test*)

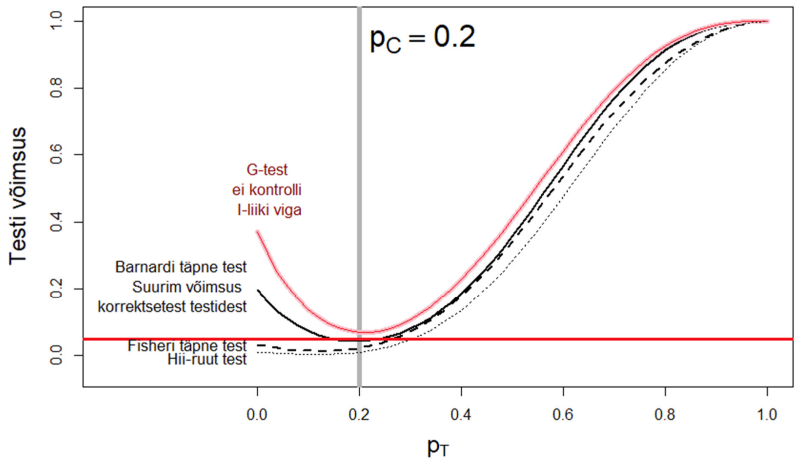
Barnardi täpne test (*Barnard CSM*)
Boschloo täpne test

parem

```
> chisq.test(tabel)
X-squared = 24.429, df = 1, p-value = 7.71e-07

> GTest(tabel)
G=25.372, X-squared df=1, p-value = 4.727e-07

> fisher.test(tabel)
p-value = 5.033e-07

> library(DescTools)
> BarnardTest(tabel, method="csm")
```

Testide võimsus väikese valimi korral

$n_C = 20$
$n_T = 10$
ol. nivoo 0,05



Kas aspiriin on hea? Kui hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

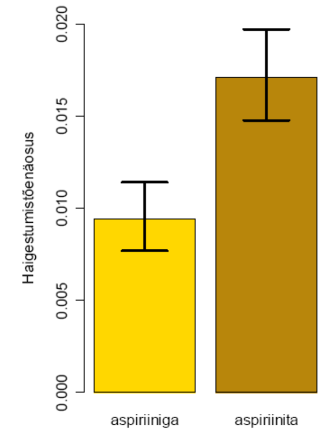
p_T - ravi saanute haigestumistõenäosus
p_C - kontrollide haigestumistõenäosus

$$\hat{p}_T \sim N(p_T; p_T(1-p_T)/n_T)$$

$$P\left(p_T - 1,96\sqrt{\frac{p_T(1-p_T)}{n_T}} \le \hat{p}_T \le \dots\right) = 0,95$$

$$\hat{p}_T \pm 1,96\sqrt{\hat{p}_T(1-\hat{p}_T)/n_T}$$ Ligikaudne 95%-usaldusintervall

0.007693....0.011332



Kas aspiriin on hea? Kui hea?

	Infarkt	ei saanud Infarkti	Kokku
Aspiriin	104	10 933	11 037
Platseebo	189	10 845	11 034
Kokku	293	21 778	22 071

p_T - ravi saanute haigestumistõenäosus
p_C - kontrollide haigestumistõenäosus

$$\hat{p}_T \sim N(p_T; p_T(1-p_T)/n_T)$$

$$P\left(p_T - 1,96\sqrt{\frac{p_T(1-p_T)}{n_T}} \le \hat{p}_T \le \dots\right) = 0,95$$

$$\hat{p}_T \pm 1,96\sqrt{\hat{p}_T(1-\hat{p}_T)/n_T}$$ Ligikaudne 95%-usaldusintervall

0.007693....0.011332

Võrdluseks täpsed usalduspiirid:

```
binom.test(104,11037)
```
0.0077 ... 0.0114

```
library("exactci")
binom.exact(104, 11037,
        tsmethod="minlike")
```
üldiselt eelistatum

0.0077 ... 0.0114

Kas aspiriin on hea? Kui hea?

$\hat{p}_T = 0{,}0094$ aspiriin
$\hat{p}_C = 0{,}0171$ kontroll

Riskide vahe *(Risk difference, RD)*

$$RD = p_C - p_T$$

$$\widehat{RD} = 0{,}0171 - 0{,}0094 = 0{,}0077$$

Kui $p_T < p_C$

Absoluutse riski vähenemine
(Absolute Risk Reduction, ARR)

$$ARR = p_C - p_T$$

Kui $p_T > p_C$

Absoluutse riski suurenemine
(Absolute Risk Increase, ARI)

$$ARI = p_T - p_C$$

Kui suudame 10 000 inimest regulaarselt aspiriini tarbima panna,
siis hoiaksime 5 aasta jooksul ära 10 000 · RD ≈ 77 infarkti

Probleem: riskide vahed on sageli ebaatraktiivselt väikesed....
(teed palju aastaid tööd ja saad tulemuseks mikroskoopiliselt väikese paranemise???)

Kas aspiriin on hea? Kui hea?

$\hat{p}_T = 0{,}0094$ aspiriin
$\hat{p}_C = 0{,}0171$ kontroll

Suhteline risk (Relative *Risk, RR*)

$$RR = p_T/p_C$$

$$\widehat{RR} = 0{,}0094/0{,}0171 = 0{,}55$$

Riski suhteline vähenemine
(*Relative Risk Reduction, RRR*)

risk vähenes 45%
RRR = 45%

Riski suhteline suurenemine
(*Relative Risk Increase, RRI*)

Kas aspiriin on hea? Kui hea?

$\hat{p}_T = 0{,}0094$ aspiriin
$\hat{p}_C = 0{,}0171$ kontroll

Kui palju inimesi peame ravima, et ära hoida ühte ebameeldivat sündmust (haigestumist/surma/...)

Number needed to treat, NNT
(*raviparemuse arv*)

$$NNT = 1/ARR$$

$$\widehat{NNT} = 1/0{,}077 = 128{,}8$$

kui uuritav ravi/sekkumine on tegelikult kahjulik, siis räägitakse hoopis suurusest **Number Needed to Harm (NNH)** (*ravihalvemuse arvust*)

Keskmiselt tuleb 129 tubli ravimivõtjat vältimaks ühte infarkti 5 aasta jooksul...

Kas aspiriin on hea? Kui hea?

$\hat{p}_T = 0{,}0094$ aspiriin
$\hat{p}_C = 0{,}0171$ kontroll

Šansside suhe
(*Odds ratio, OR*)

$$OR = \frac{p_T/(1-p_T)}{p_C/(1-p_C)}$$

$$\widehat{OR} = \frac{104/10933}{189/10845} = 0{,}5458\ldots$$

Üks sagedamini kasutatav mõõdik. Kui teised näitajad (riskide vahe, suhteline risk, ...) on eelkõige leitavad/kasutatavad randomiseeritud uuringute puhul, siis šansside suhet on võimalik (kergemini) hinnata ka teiste katseplaanide/uuringutüüpide korral

Kui tegemist on haruldase haigusega, siis OR ≈ RR

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$

$$\widehat{ARR} = \hat{p}_C - \hat{p}_T$$

$$\mathrm{D}\left(\widehat{ARR}\right) = \mathrm{D}\left(\hat{p}_C - \hat{p}_T\right) = \mathrm{D}\left(\hat{p}_C\right) + \mathrm{D}\left(\hat{p}_T\right)$$

Sõltumatud hinnangud – leitud erinevate valimite pealt (erinevaid inimesi kasutades)

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$
$$\widehat{ARR} = \hat{p}_C - \hat{p}_T$$

$$\mathrm{D}\left(\widehat{ARR}\right) = \mathrm{D}\left(\hat{p}_C - \hat{p}_T\right) = \mathrm{D}\left(\hat{p}_C\right) + \mathrm{D}\left(\hat{p}_T\right)$$

$$X = \begin{cases} 1 & \text{tõenäosusega } p_C \\ 0 & \text{tõenäosusega } 1 - p_C \end{cases}$$

$$\mathrm{E}(X) = 1 \cdot p_C + 0 \cdot (1 - p_C) = p_C$$

$$\hat{p}_C = \overline{X}$$

$$\mathrm{D}\left(\overline{X}\right) = \frac{\mathrm{D}(X)}{n_C}$$

$$\mathrm{D}\left(\overline{X}\right) = \frac{p_C(1 - p_C)}{n_C}$$

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$
$$\widehat{ARR} = \hat{p}_C - \hat{p}_T$$

$$\mathrm{D}\left(\widehat{ARR}\right) = \mathrm{D}\left(\hat{p}_C - \hat{p}_T\right) = \mathrm{D}\left(\hat{p}_C\right) + \mathrm{D}\left(\hat{p}_T\right)$$
$$= p_C(1 - p_C)/n_C + p_T(1 - p_T)/n_T$$

$$\hat{\mathrm{D}}\left(\widehat{ARR}\right) = \hat{p}_C(1 - \hat{p}_C)/n_C + \hat{p}_T(1 - \hat{p}_T)/n_T$$

Suure valimi korral: $\hat{p}_C \sim N(p_C; p_C(1 - p_C)/n_C)$ $\qquad \hat{p}_T \sim N(p_T; p_T(1 - p_T)/n_T)$

$$\widehat{ARR} = \hat{p}_C - \hat{p}_T \sim N\left(p_C - p_T;\ p_T(1 - p_T)/n_T + p_T(1 - p_T)/n_T\right)$$
$$\sim N\left(ARR; \mathrm{D}(\widehat{ARR})\right)$$

$$P\left(ARR - 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})} \le \widehat{ARR} \le ARR + 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}\right) = 0{,}95$$

$$P\left(-1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})} \le \widehat{ARR} - ARR \le +1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}\right) = 0{,}95$$

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$
$$\widehat{ARR} = \hat{p}_C - \hat{p}_T$$

$$P\left(ARR - 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})} \le \widehat{ARR} \le ARR + 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}\right) = 0{,}95$$

$$P\left(-1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})} \le \widehat{ARR} - ARR \le +1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}\right) = 0{,}95$$

$$P\left(-\widehat{ARR} - 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})} \le -ARR \le -\widehat{ARR} + 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}\right) = 0{,}95$$

$$P\left(\widehat{ARR} + 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})} \ge ARR \ge \widehat{ARR} - 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}\right) = 0{,}95$$

Ligikaudne 95%-usaldusintervall *ARR*-le:

$$\widehat{ARR} \pm 1{,}96\sqrt{\hat{\mathrm{D}}\left(\widehat{ARR}\right)}$$

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$
$$NNT = 1/ARR$$

$$-2 \le ARR \le 2 \Rightarrow 1/ARR \in (-\infty; -1/2] \cup [1/2; \infty)$$

$$NNT \in \left(-\infty; \frac{1}{\widehat{ARR} - 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}}\right] \cup \left[\frac{1}{\widehat{ARR} + 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}}; \infty\right)$$

$$1 \le ARR \le 2 \Rightarrow 1/ARR \in [1/2; 1]$$

$$NNT \in \left[\frac{1}{\widehat{ARR} + 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}}; \frac{1}{\widehat{ARR} - 1{,}96\sqrt{\mathrm{D}(\widehat{ARR})}}\right]$$

Ligikaudne 95%-usaldusintervall *ARR*-le:

$$\widehat{ARR} \pm 1{,}96\sqrt{\hat{\mathrm{D}}\left(\widehat{ARR}\right)}$$

Usaldusintervall RR-le, OR-le

Delta meetod

Olgu hinnangu $\hat{\theta}$ jaotuseks ligikaudu normaaljaotus,

$$\hat{\theta} \sim N(\theta; \sigma^2).$$

Millise jaotusega on transformeeritud hinnang,

$$g(\hat{\theta}) \sim ...?$$

Kui $g'(\theta) \neq 0$, siis ligikaudu

$$g(\hat{\theta}) \sim N\left(g(\theta); (g'(\theta))^2 \cdot \sigma^2 \right)$$

$$\hat{p} \sim N(p; p(1-p)/n) \quad \Rightarrow$$

$$\log(\hat{p}) \sim N(\ldots; \ldots).$$

Delta meetod

Olgu hinnangu $\hat{\theta}$ jaotuseks ligikaudu normaaljaotus,

$$\hat{\theta} \sim N(\theta; \sigma^2).$$

Millise jaotusega on transformeeritud hinnang,

$$g(\hat{\theta}) \sim ...?$$

Kui $g'(\theta) \neq 0$, siis ligikaudu

$$g(\hat{\theta}) \sim N\left(g(\theta); (g'(\theta))^2 \cdot \sigma^2 \right)$$

$$\hat{p} \sim N(p; p(1-p)/n) \quad \Rightarrow$$

$$\log(\hat{p}) \sim N(\log(p); 1/p^2 \cdot p(1-p)/n).$$

$$\log(x)' = 1/x \quad (\log(x)')^2 = 1/x^2 \quad (g'(\theta))^2 = 1/p^2$$

Delta meetod

Olgu hinnangu $\hat{\theta}$ jaotuseks ligikaudu normaaljaotus,

$$\hat{\theta} \sim N(\theta; \sigma^2).$$

Millise jaotusega on transformeeritud hinnang,

$$g(\hat{\theta}) \sim ...?$$

Kui $g'(\theta) \neq 0$, siis ligikaudu

$$g(\hat{\theta}) \sim N\left(g(\theta); (g'(\theta))^2 \cdot \sigma^2 \right)$$

$$\hat{p} \sim N(p; p(1-p)/n) \quad \Rightarrow$$

$$\log(\hat{p}) \sim N\left(\log(p); \frac{1-p}{np}\right).$$

(jätkub usaldusintervalli leidmine RR-le...)

Seega Delta-meetodit kasutades on (asümptootiliselt, ligikaudu):

$$\log(\widehat{p_T}) \sim N\left(\log(p_T)\,;\ \frac{1}{p_T^2} \cdot \frac{p_T(1-p_T)}{n_T}\right)$$

ja

$$\log(\widehat{p_T}) - \log(\widehat{p_C}) \sim N\left(\log(p_T) - \log(p_C)\,;\ \frac{1-p_T}{p_T n_T} + \frac{1-p_C}{p_C n_C}\right)$$

log(a)-log(b)=log(a/b)

ehk

$$\log(\widehat{RR}) \sim N\left(\log(RR);\ \frac{1-p_T}{p_T n_T} + \frac{1-p_C}{p_C n_C}\right)$$

$$\log(\widehat{RR}) \pm 1{,}96\sqrt{\frac{1-p_T}{p_T n_T} + \frac{1-p_C}{p_C n_C}} \qquad \widehat{RR} \cdot \exp\left(\pm 1{,}96\sqrt{\frac{1-p_T}{p_T n_T} + \frac{1-p_C}{p_C n_C}}\right)$$