

Biostatistika
2. loeng

Riskide hindamine ja võrdlemine

Märt Möls
martm@ut.ee

Eelmises loengus...

Levimus

Esmashiigestumus:

- Haigestumusrisk: $IP = \text{juhte} / \text{inimesi aasta alguses}$
- Esmashiigestumuskordaja: $IR = \text{juhte} / \text{riskiaeg}$

Aeg haigestumiseni $X \sim \text{Exp}(IR)$

juhte $I \sim \text{Poi}(IR \cdot \text{riskiaeg})$

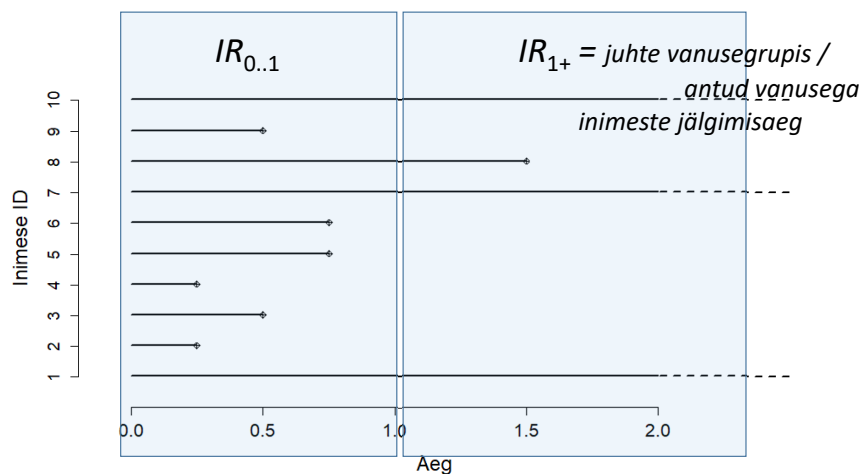
EkspONENTJAOTUS on mäluta ehk mittevananev jaotus – tõenäosus haigestuda järgmisel aastal ei sõltu sellest, kui kaua keegi on haigust suutnud vältida:

$$P(X < t + 1 | X > t) = P(X < 1)$$

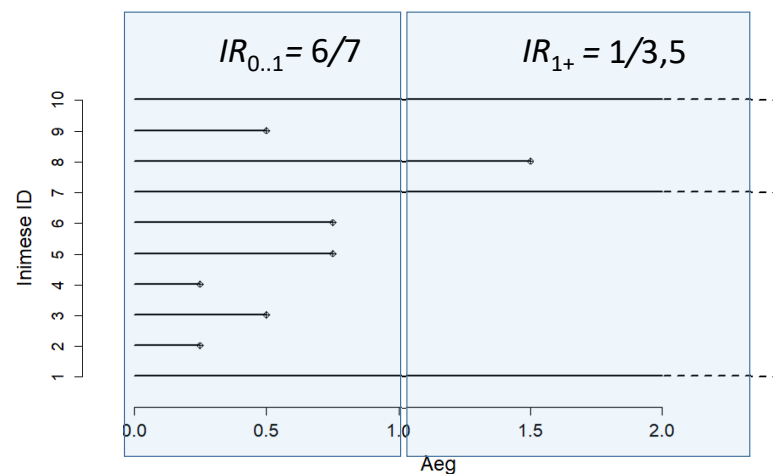
Selline tingimus pole aga sageli rahuldatud – näiteks aasta jooksul peale operatsiooni on komplikatsiooni esinemise tõenäosus märksa suurem kui järgmisel aastal peale operatsiooni...

Lahendus: vanusest (ajast) sõltuvad haigestumuskordajad...

Esmahaigestumus (*Incidence*): haigestumuse vanusekordaja



Esmahaigestumus (*Incidence*): haigestumuse vanusekordaja



Suremuskordaja (mortality rate / death rate):

MR = surmade arv mingil ajavahemikul / riskiaeg

Nimetus muutub, matemaatiline sisu/sobivad meetodid ei muutu.

Haigestumus(suremus)kordaja oma toorel kujul võib kergesti inimesi eksiteele viia. Näiteks oli suremuskordaja Inglismaal 1901. aastal 15,7 (1000 inimese kohta aastas), 1981. aastal aga 15,6 (1000 inimese kohta aastas). Kas see tähendab, et asjalood olid 1981.a. sama halvad kui 1901. aastal?

Vaatame suremust vanusegrupiti:

Vanusegrupp	suremuskordaja (MR)		vanusegrupi osakaal %	
	1901	1981	1901	1981
15-19	3,5	0,8	15,36	11,09
20-24	4,7	0,8	14,07	9,79
25-34	6,2	0,9	23,76	18,81
35-44	10,6	1,8	18,46	15,99
45-54	18,0	6,1	13,34	14,75
55-64	33,5	17,7	8,68	14,04
65-74	67,8	45,6	4,57	10,65
75-84	139,8	105,2	1,58	4,28
84+	276,5	226,2	0,17	0,64

suremuskordaja või esmashaigestumiskordaja leidmine kahe vanusegrupi korral

$$IR = (I_1 + I_2) / (aeg_1 + aeg_2)$$
$$= I_1 / (aeg_1 + aeg_2) + I_2 / (aeg_1 + aeg_2)$$
$$= I_1 / aeg_1 \cdot aeg_1 / (aeg_1 + aeg_2) + I_2 / aeg_2 \cdot aeg_2 / (aeg_1 + aeg_2)$$
$$= IR_1 \cdot osakaal_1 + IR_2 \cdot osakaal_2$$

Suremus(haigestumus)kordaja standardimine I

Leiame, milline oleks olnud 1901. aasta suremuskordaja, kui ühiskonna vanuseline struktuur oleks olnud samasugune kui 1981.a.

Vanusegrupp	vanuserühma suremuskordaja aastal 1901	vanuserühma osakaal 1981.a.	
15-19	3,5	0,1109	3,5*0,1109=0,38815
20-24	4,7	0,0979	
25-34	6,2	0,1881	
35-44	10,6	0,1599	
45-54	18,0	0,1475	
55-64	33,5	0,1404	
65-74	67,8	0,1065	
75-84	139,8	0,0428	
84+	276,5	0,0064	
MR			26,04

Ehk kui peaksime praeguse elanikkonnaga hakkama saama 1901.a meditsiini ja elutingimustega, sureks aastas 1000 inimese kohta 10 inimest rohkem kui praegu.

Suremus(haigestumus)kordaja standardimine II

Kahjuks tuleb sageli ette olukordi, kus pole selge, millise riigi või rahvastikugrupi suremusega millisel aastal lugejad uuringu tulemust võrrelda soovib hakata. Lahenduseks on nn. standardrahvastiku kasutamine: tulemuste võrreldavaks tegemiseks kasutatakse etteantud teoreetilist vanusestruktuuri.

Vanuserühm	Maailm (Segi, 1960)	WHO World (2000-2025)	Euroopa (ESP, 1976)	EU-27+EFTA (2011-2030)
0-4	12 000	88 569	8 000	5 226
5-9	10 000	86 870	7 000	5 334
10-14	9 000	85 970	7 000	5 343
15-19	9 000	84 670	7 000	5 401
20-24	8 000	82 171	7 000	5 727
25-29	8 000	79 272	7 000	6 210
30-34	6 000	76 073	7 000	6 664
35-39	6 000	71 475	7 000	6 953
40-44	6 000	65 877	7 000	7 030
45-49	6 000	60 379	7 000	7 012
50-54	5 000	53 681	7 000	6 884
55-59	4 000	45 484	6 000	6 636
60-64	4 000	37 187	5 000	6 247
65-69	3 000	29 590	4 000	5 606
70-74	2 000	22 092	3 000	4 772
75-79	1 000	15 159	2 000	3 811
80-84	500	9 097	1 000	2 719
85-	500	6 348	1 000	2 425
Kokku	100 000	1 000 000	100 000	100 000

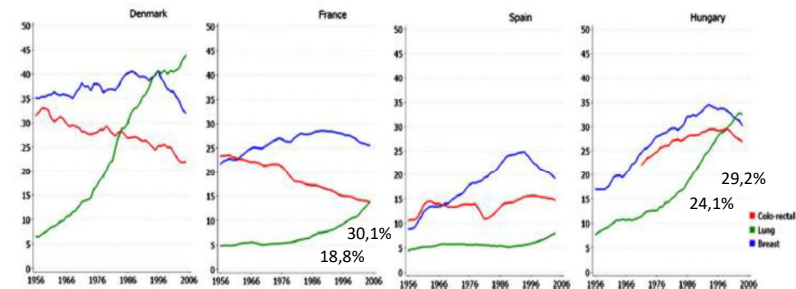


Fig. 4b – Trends in age-standardised (European standard) mortality rates from colorectal, lung and breast cancers in females in Denmark, France, Spain and Hungary (Source: WHO mortality database⁹).

Terminoloogiast

Tavaline haigestumuskindaja (crude incidence rate)

Mittestandardiseeritud haigestumuskindaja leitud üle kõigi vanusegruppide.

Suremuse korral: *crude mortality rate*

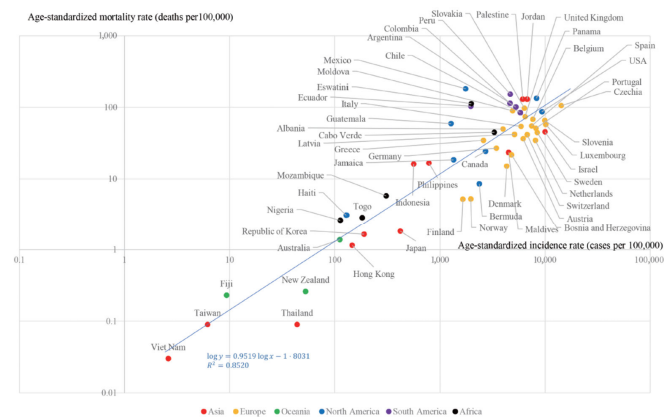


Figure 1. Age-standardized incidence and mortality rates (all ages). R^2 coefficients of determination.

Usaldusintervallide leidmisel alustame tähelepanekust, et uute haigusjuhtude arv (I) on enamasti (vähemalt ligikaudu) Poissoni jaotusega juhuslik suurus:

$$I \sim \text{Poi}(IR * riskiaeg);$$

Poissoni jaotuse korral on aga juhusliku suuruse dispersioon võrdne keskvaartusega ehk Poissoni jaotuse parameetriga:

$$D(I) = IR * riskiaeg.$$

Seega

$$D(\widehat{IR}) = D(I/riskiaeg) = D(I)/riskiaeg^2 = IR/riskiaeg = IR^2/I$$

ja ligikaudne 95%-usaldusintervall tegelikule esmahaigestumusele on leitav valemiga

$$\widehat{IR} \pm 1,96 \frac{\widehat{IR}}{\sqrt{I}}$$

Standardiseeritud suremuskordaja täpsus

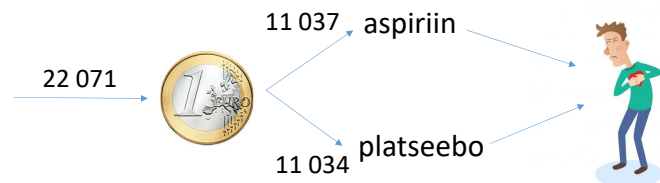
Eri vanuserühmadele leitud suremuskordaja hinnangud on sõltumatud. Seega:

$$D(0,25 MR_{noored} + 0,55 MR_{keskealised} + 0,2 MR_{vanad}) = 0,25^2 D(MR_{noored}) + 0,55^2 D(MR_{keskealised}) + 0,2^2 D(MR_{vanad}),$$

kus $D(MR_{noored})$ on noorte suremuskordaja dispersioon (arvutatud samamoodi kui esmahaigestumuskordaja dispersioon). Kui valimimahud on (enamikes vanuserühmades) piisavalt suured võib standardiseeritud haigestumuskordaja hinnangut vaadelda kui normaaljaotusega juhuslikku suurust.

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, χ^2 -test):

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

=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)

Fisheri täpne test
(Fisher exact test)

Barnardi täpne test *(Barnard CSM)*

Boschloo täpne test

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

täpsed testid
Ei tee kunagi esimest liiki viga lubatust sagedamini

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

Tõepärasuhte test
(Likelihood Ratio test, LR-test, G-test)

Fisheri täpne test
(Fisher exact test)

Barnardi täpne test *(Barnard CSM)*

Boschloo täpne test

paber ja pliiats

taskuarvuti

PC / rüperaal

väga võimas arvuti ja palju aega

1924

2024

2044

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

> 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)

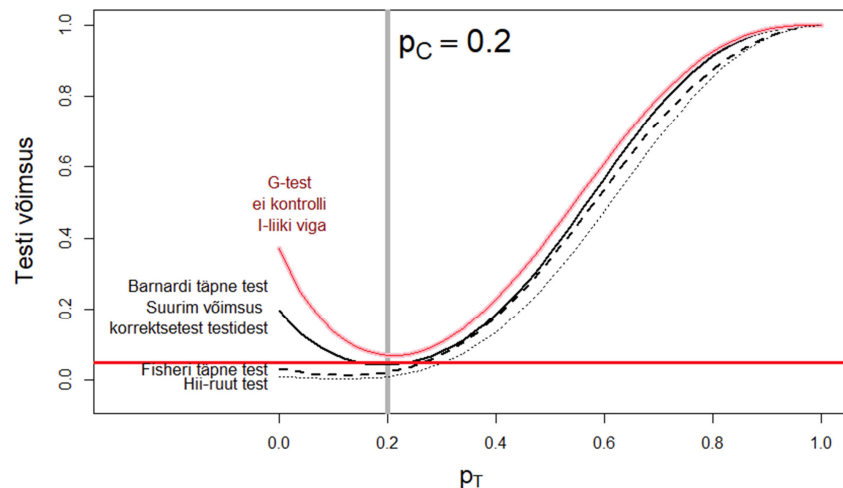
p-value = 5.033e-07

> 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

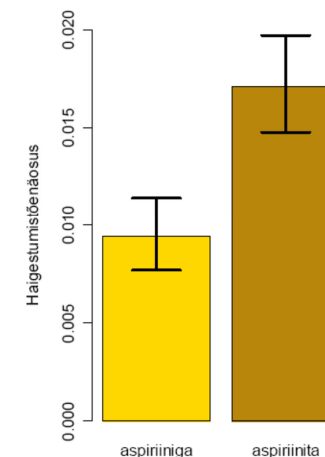
p_C - kontrollide haigestumistõenäosus

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

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

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

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

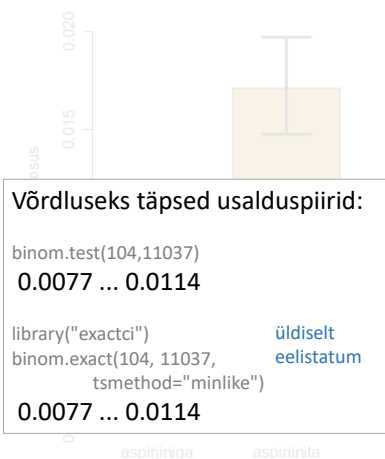
p_C - kontrollide haigestumistõenäosus

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

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

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

0.007693....0.011332



Kas aspiriin on hea? Kui hea?

$$\hat{p}_T = 0,0094 \quad \text{aspiriin}$$

$$\hat{p}_C = 0,0171 \quad \text{kontroll}$$

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 $10\,000 \cdot RD \approx 77$ infarkti

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

Kas aspiriin on hea? Kui hea?

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

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?

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

Šansside suhe

(Odds ratio, OR)

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

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

Kui tegemist on haruldase haigusega, siis $OR \approx RR$

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

Kas aspiriin on hea? Kui hea?

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

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

Number needed to treat, NNT

(raviparemus arv)

$$NNT = 1 / ARR$$

$$\widehat{NNT} = 1 / 0,0077 = 128,8$$

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

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

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$

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

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

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

Usaldusintervallid

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

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

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

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

$$D(\overline{X}) = \frac{D(X)}{n_C} \quad \hat{p}_C = \overline{X}$$

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

Usaldusintervallid

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

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

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

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

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

$$P(ARR - 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})} \leq \widehat{ARR} \leq ARR + 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})}) = 0,95$$

$$P(-1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})} \leq \widehat{ARR} - ARR \leq +1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})}) = 0,95$$

Usaldusintervallid

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

$$P(ARR - 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})} \leq \widehat{ARR} \leq ARR + 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})}) = 0,95$$

$$P(-1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})} \leq \widehat{ARR} - ARR \leq +1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})}) = 0,95$$

$$P(-\widehat{ARR} - 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})} \leq -ARR \leq -\widehat{ARR} + 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})}) = 0,95$$

$$P(\widehat{ARR} + 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})} \geq ARR \geq \widehat{ARR} - 1,96\sqrt{D(\widehat{ARR})}) = 0,95$$

Ligikaudne 95%-usaldusintervall ARR -le:

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

Usaldusintervallid

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

Ligikaudne $(1-\alpha)\%$ -usaldusintervall ARR -le:

$$\widehat{ARR} \pm z_{\alpha/2}\sqrt{\hat{D}(\widehat{ARR})}$$

Ligikaudne 95%-usaldusintervall ARR -le:

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

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$

$$NNT = 1/ARR$$

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

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

Ligikaudne 95%-usaldusintervall ARR -le:

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

Usaldusintervallid

$$ARR = p_C - p_T$$

$$NNT = 1/ARR$$

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

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

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

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

Ligikaudne 95%-usaldusintervall ARR -le:

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

Delta meetod

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

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

Millise jaotusega on transformeeritud hinnang,

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

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

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

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

$$\log(\hat{p}) \sim N(\log(p); \underbrace{1/p^2}_{\text{arrow from } 1/p^2 \text{ in } (g'(\theta))^2} \cdot \underbrace{p(1-p)/n}_{\text{arrow from } p(1-p)/n \text{ in } \sigma^2}).$$

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

Delta meetod

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

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

Millise jaotusega on transformeeritud hinnang,

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

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

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

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

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

(jätakub 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

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

ehk

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

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

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

Esimesed kliinilised randomiseeritud uuringud:

1835 – Nürnbergi soolatest (pimetest; testiti tol ajal äärmiselt populaarset homöopaatia ravimeetodit ja leiti see olevat mitteefektiivne. 50 katsealust, kellest osa said destilleeritud lumesulamisvett; osa nn homöopaatilist soolalahust kontsentratsioonis 1:10⁶⁰)

<http://www.jameslindlibrary.org/articles/inventing-the-randomized-double-blind-trial-the-nurnberg-salt-test-of-1835/>

1946 – tuberkuloosi ravi streptomütsiini abil (antibiootikum)