

Sammenligning af to grupper followup studier

Morten Frydenberg
Institut for Biostatistik®

Sammenligning af to proportioner

- Risikodifferens
- Relativ risiko

Sammenligning af to rater

- Ratedifferens
- Rate ratio

Beregninger i hånden - skal I kunne, når ugen er slut!

Hvordan gør man i **STATA** - så ved I hvor I kan finde det!

Introduktion til statistiske test.

Morten Frydenberg MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

1

Eksempel 1: Fiskeindtag under graviditet og tidlig fødsel

Fiskeindtag	Gestationsalder		Total	Obs. Risk
	<37uger	≥37uger		
Aldrig	20	262	282	7.1 (4.1; 10.1)%
Højt	52	1723	1775	2.9 (2.1; 3.7)%

Formål: at udtale sig om forskellen i risiko for tidlig fødsel mellem de to grupper!

Der er to måder, hvor på vi kan måle forskel i risiko:

1. Ved en **differens**: **(7.1-2.9)%=4.2%**
2. Ved en **ratio**: **7.1/2.9=2.4**

Kilde

Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; **324**: 447-50.

Morten Frydenberg MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

2

Fiskeindtag under graviditet og tidlig fødsel Risikodifferens

Fiskeindtag	Gestationsalder		Total	Obs. Risk
	<37uger	≥37uger		
Aldrig	20	262	282	7.1 (4.1; 10.1)%
Højt	52	1723	1775	2.9 (2.1; 3.7)%

Lad π_A (og π_H) betegne risikoen for tidlig fødsel blandt de der aldrig indtager fisk (og de med et højt indtag).

Risikodifferensen: $RD = \pi_A - \pi_H$, angiver så differensen i risiko for tidlig fødsel.

I dette studie får vi

$$\widehat{RD} = \hat{\pi}_A - \hat{\pi}_H = 0.042 = 4.2\%$$

Med et sikkerhedsinterval:

$$CI(RD) = (0.011; 0.073) = (1.1; 7.3)\%$$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

3

Fiskeindtag under graviditet og tidlig fødsel Risikodifferens

$$RD: 4.2 (1.1; 7.3)\%$$

Konklusion:

Risikoen for tidlig fødsel er et mellem **1.1** og **7.3 procentpoint** større, hvis man ikke indtager fisk end hvis man har et højt indtag af fisk. Det bedste bud er en forskel på **4.2** procentpoint.

Specielt kan vi **afvise**, at der ikke er nogen risikoforøgelse, $RD = 0$, da **0** ikke ligger i sikkerhedsintervallet!

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

4

Fiskeindtag under graviditet og tidlig fødsel Relativ risiko

Fiskeindtag	Gestationsalder		Total	Obs. Risk
	<37uger	≥37uger		
Aldrig	20	262	282	7.1 (4.1; 10.1)%
Højt	52	1723	1775	2.9 (2.1; 3.7)%

Relative risiko: $RR = \pi_A / \pi_H$,

Skriver lidt om får vi $\pi_A = \pi_H \cdot RR$

dvs. **RR** angiver **hvor gange mange større** risikoen er for de, der intet indtager i forhold til de, der indtager meget.

I dette studie får vi $\widehat{RR} = \frac{\hat{\pi}_A}{\hat{\pi}_H} = \frac{7.1\%}{2.9\%} = 2.42$

Med et sikkerhedsinterval: $CI(RR) = (1.47; 3.99)$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

5

Fiskeindtag under graviditet og tidlig fødsel Relativ risiko

$$RR: 2.42 (1.47; 3.99)$$

Konklusion:

Risikoen for tidlig fødsel er et mellem **1.47** og **3.99 gange** større, hvis man ikke indtager fisk end hvis man har et højt indtag af fisk. Det bedste bud er at den er **2.42** gange større.

Specielt kan vi **afvise**, at der ikke er nogen risikoforøgelse, $RR = 1$, da **1** ikke ligger i sikkerhedsintervallet!

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

6

Fiskeindtag under graviditet og tidlig fødsel valg af eksponeret/ikke eksponeret.

Vi har sammenlignet **intet indtag mod højt indtag** og fik:

$$RD: 4.2 \text{ (1.1;7.3)\% og } RR: 2.42 \text{ (1.47;3.99)}$$

Bytter vi om og ser på **højt indtag mod intet indtag** fås:

$$RD: -4.2 \text{ (-1.1;-7.3)\% og } RR: 0.41 \text{ (0.25;0.68)}$$

Tolkning:

De med højt indtag har mellem **1.1** og **7.3** procentpoint lavere risiko.

De med højt indtag har en risiko der er et sted mellem **0.25** og **0.68** gange den for de, der ikke spiser fisk.

De to beskrivelser er ækvivalente!

Eksempel slut

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

7

Associationsmål for proportioner : Risiko differenser

Population	Status		Total	Sandsynlighed
	1	0		
1	a	b	n_1	π_1
2	c	d	n_2	π_2

$$\hat{\pi}_1 = \frac{a}{n_1} \quad \hat{\pi}_2 = \frac{c}{n_2} \quad \text{se}(\hat{\pi}_i) = \sqrt{\hat{\pi}_i(1-\hat{\pi}_i)/n_i}$$

Risiko Differens: $RD = \pi_1 - \pi_2$

$$\widehat{RD} = \hat{\pi}_1 - \hat{\pi}_2 = \frac{a}{n_1} - \frac{c}{n_2}$$

$$\text{se}(\widehat{RD}) = \sqrt{\text{se}(\hat{\pi}_1)^2 + \text{se}(\hat{\pi}_2)^2} = \sqrt{a \cdot b / n_1^3 + c \cdot d / n_2^3}$$

$$CI(RD) = \widehat{RD} \pm 1.96 \cdot \text{se}(\widehat{RD})$$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

8

Associationsmål for proportioner : Risiko differenser

Fiskeindtag	Gestationsalder		Total	Obs. Risk
	<37uger	≥37uger		
Aldrig	20	262	282	0.0709
Højt	52	1723	1775	0.0293

$$\widehat{RD} = 0.0709 - 0.0293 = 0.0416$$

$$\text{se}(\hat{\pi}_1) = \sqrt{0.0709 \cdot (1 - 0.0709) / 282} = .0153$$

$$\text{se}(\hat{\pi}_2) = \sqrt{0.0293 \cdot (1 - 0.0293) / 1775} = .0040$$

$$\text{se}(\widehat{RD}) = \sqrt{0.0153^2 + 0.0040^2} = 0.0158$$

$$95\% CI(RD): 0.0416 \pm 1.96 \cdot 0.0158 = (0.0107; 0.0726)$$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

9

Associationsmål for proportioner : Relativ risiko

Population	Status		Total	Sandsynlighed
	1	0		
1	a	b	n_1	π_1
2	c	d	n_2	π_2

Relativ Risiko: $RR = \frac{\pi_1}{\pi_2}$

$$\widehat{RR} = \frac{\hat{\pi}_1}{\hat{\pi}_2} = \frac{a \cdot n_2}{c \cdot n_1}$$

$$\text{se}(\ln(\widehat{RR})) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{c} - \frac{1}{n_2}}$$

$$CI(\ln(RR)) = \ln(\widehat{RR}) \pm 1.96 \cdot \text{se}(\ln(\widehat{RR}))$$

$CI(RR)$ ved transformation

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

10

Associationsmål for proportioner : Relativ risiko

Fiskeindtag	Gestationsalder		Total	Obs. Risk
	<37uger	≥37uger		
Aldrig	20	262	282	0.0709
Højt	52	1723	1775	0.0293

$$\widehat{RR} = \frac{0.0709}{0.0293} = 2.4209$$

$$\ln(\widehat{RR}) = \ln(2.4209) = 0.8841$$

$$\text{se}(\ln(\widehat{RR})) = \sqrt{\frac{1}{20} - \frac{1}{282} + \frac{1}{52} - \frac{1}{1775}} = 0.2552$$

$$95\% CI(\ln(RR)): 0.8841 \pm 1.96 \cdot 0.2552 = (0.3840; 1.3843)$$

$$95\% CI(RR): (\exp(0.3840); \exp(1.3843)) = (1.4681; 3.9921)$$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

11

Associationsmål i for proportioner: STATA

Kommando: `csi 20 52 262 1723`

Output:

	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	20	52	72	
Noncases	262	1723	1985	
Total	282	1775	2057	
Risk	.070922	.0292958	.0350024	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	.0416262		.0106562	.0725962
Risk ratio	2.420895		1.468111	3.992022
Attr. frac. ex.	.5869296		.3188525	.7495004
Attr. frac. pop	.163036			

chi2(1) = 12.48 Pr>chi2 = 0.0004				

**Tabellen
er
vendt**

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

12

Eksempel 2: Rygevaner og hoftebrud

Rygevaner	Hoftebrud		
	Nye tilfælde	Risikotid i år	Obs. IR per 1000 år
≥15 g/dag	139	99,742	1.39 (1.18; 1.65)
Aldrig røget	30	36,181	0.83 (0.58; 1.19)

Formål: at udtale sig om **forskellen i incidensen** af hoftebrud blandt de der ryger meget og de der aldrig har røget!

Der er to måder, hvor på vi kan måle forskel i incidens:

1. Ved en **differens**: $(1.39 - 0.83) = 0.56$ per 1000 år
2. Ved en **ratio**: $1.39 / 0.83 = 1.68$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

13

Rygevaner og hoftebrud

Rygevaner	Hoftebrud		
	Nye tilfælde	Risikotid i år	Obs. IR per 1000 år
≥15 g/dag	139	99,742	1.39 (1.18; 1.65)
Aldrig røget	30	36,181	0.83 (0.58; 1.19)

Lad IR_{15} (og IR_A) betegne incidensraten af hoftebrud blandt de, der ryger mere end 15 g/dag (og de aldrig har røget).

IncidenceRateDifferensen: $IRD = IR_{15} - IR_A$, angiver så differensen i risiko for hoftebrud.

IncidenceRateRatioen: $IRR = IR_{15} / IR_A$, angiver så forholdet mellem raterne.

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

14

**Rygevaner og hoftebrud
ratedifferens**

Regner vi på tallene fås: $IRD: 0.56$ (0.19; 0.94) per 1000 år

Konklusion:

Der forventes et sted mellem **0.19** og **0.94** flere hoftebrud per **1000 personår** blandt de, der ryger mere end 15 g/dag, i forhold til de, der aldrig har røget. Det bedste bud er **0.56**.

Ækvivalent

Der forventes et sted mellem **19** og **94** flere hoftebrud per **100,000 personår** blandt de, der ryger mere end 15 g/dag, i forhold til de, der aldrig har røget. Det bedste bud er **56**.

Specielt kan vi **afvise**, at der ikke er nogen risikoforøgelse, $IRD = 0$, da **0** ikke ligger i sikkerhedsintervallet!

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

15

**Rygevaner og hoftebrud
rateratio**

Regner vi på tallene fås: $IRR: 1.68$ (1.13; 2.49)

Konklusion:

Der forventes et sted mellem **1.13** og **2.49** gange flere hoftebrud blandt de, der ryger mere end 15 g/dag, i forhold til de, der aldrig har røget. Det bedste bud er **1.68**.

Ækvivalent

Raten er blandt, der ryger mere end 15 g/dag, et sted mellem **13** og **149 %** højere end den er for de, der aldrig har røget. Det bedste bud er at den er **68 %** højere.

Specielt kan vi **afvise**, at der ikke er nogen risikoforøgelse, $IRR = 1$, da **1** ikke ligger i sikkerhedsintervallet!

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

16

Sammenligning af to rater: Rate differens

Population	Antal nye tilfælde	Risikotid	Rate
1	Y_1	T_1	IR_1
2	Y_2	T_2	IR_2

IncidenceRateDifferens $IRD = IR_1 - IR_2$

$$\widehat{IRD} = \widehat{IR}_1 - \widehat{IR}_2 = \frac{Y_1}{T_1} - \frac{Y_2}{T_2}$$

$$se(\widehat{IRD}) = \sqrt{\frac{Y_1}{T_1^2} + \frac{Y_2}{T_2^2}}$$

$$CI(\widehat{IRD}) = \widehat{IRD} \pm 1.96 \cdot se(\widehat{IRD})$$

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

17

Sammenligning af to rater: Rate diferens

Rygevaner	Nye tilfælde	Risikotid i år	Obs. IR per 1000 år
≥15 g/dag	139	99,742	1.3936
Aldrig røget	30	36,181	0.8292

$\widehat{IRD} = (1.3936 - 0.8292)$ per 1000år = **0.5644** per 1000år

$$se(\widehat{IRD}) = \sqrt{\frac{139}{99742^2} + \frac{30}{36181^2}}$$

$$= \sqrt{\frac{139}{99.742^2} + \frac{30}{36.181^2}} \text{ per 1000år}$$

$$= 0.1921 \text{ per 1000år}$$

95% $CI(\widehat{IRD})$: $0.5644 \pm 1.96 \cdot 0.1921$

= **(0.19; 0.94)** per 1000år

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

18

Hypoteser og statistiske test.

Observeret Forventet (hypotese)

$$z = \frac{0.884 - 0.6931}{0.255} = 0.748$$

Usikkerhed på estimat

Det vi har **observeret** ligger således **0.748** standard errors væk fra det vi vil **forvente**, hvis **hypotesen var sand**!

Hvis man **sjældent** vil se sådan en afvigelse, **når hypotesen er sand**, så kan vi **ikke tro på hypotesen**.

P-værdien er sandsynligheden for at observere en afvigelse, som den vi har set (eller end endnu større).

Denne sandsynlighed er beregnet **givet hypotesen er sand**.

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

25

Hypoteser og statistiske test.

Observeret Forventet (hypotese)

$$z = \frac{0.884 - 0.6931}{0.255} = 0.748$$

Usikkerhed på estimat

P-værdien er her **p=45%**.

Det vil sige, at vi kan **sagtens** observere det vi har set, hvis hypotesen sand.

Data **strider** således **ikke** mod hypotesen.

Hypotesen kan **ikke afvises**.

Det vidste vi godt for **2** ligger jo i **sikkerhedsintervallet**:

RR: 2.42 (1.47;3.99)

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

26

Hypoteser og statistiske test.

En anden hypotese:

Ingen sammenhæng: **RR=1**dvs.: **ln(RR)=0**

Observeret Forventet

$$z = \frac{0.884 - 0}{0.255} = 3.46$$

Usikkerhed på estimat

En væsentlig større forskel!

P-værdien er her **p=0.05%**.

Det vil sige, at vi **umuligt** kan observere det vi har set, hvis hypotesen sand.

Data **strider** således **kraftigt** mod hypotesen.

Hypotesen må **afvises**.

Det vidste vi godt for **1** ligger **ikke** sikkerhedsintervallet:

RR: 2.42 (1.47;3.99)

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

27

Hypoteser og statistiske test.

Hvor kommer p-værdien fra ?

Fra en computer eller tabel :

	P-værdi	z-værdi	$\chi(1)^2$ -værdi
	100%	0.00	0.00
	50%	0.67	0.45
$z=0.748$	20% < p-værdi < 50%	1.28	1.64
	10%	1.64	2.71
	5%	1.96	3.84
	1%	2.58	6.63
$z=3.46$	0.1%	3.29	10.83
0.01% < p-værdi < 0.1%	0.01%	3.89	15.13

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

28

Test for ingen association i 2x2 tabeller

Population	Status		
	1	0	
1	a	b	n_1
2	c	d	n_2
	s_1	s_0	N

Hypotese: "Ingen association"

Test:

$$X^2 = \frac{(a \cdot d - b \cdot c)^2 \cdot N}{n_1 \cdot n_2 \cdot s_1 \cdot s_0}$$

Slåes op i en χ^2 -fordeling med 1 frihedsgrad.

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

29

Test for ingen association i 2x2 tabeller

Fiskeindtag	Gestationsalder		Total
	<37uger	≥37uger	
Adrig	20	262	282
Højt	52	1723	1775
Total	72	1985	2057

Hypotese:

Ingen sammenhæng mellem fiske og tidlig fødsel.

Teststørrelsen kan let beregnes i hånden som:

$$X^2 = \frac{(20 \cdot 1723 - 262 \cdot 52)^2 \cdot 2057}{282 \cdot 1775 \cdot 72 \cdot 1985} = 12.48$$

p-værdi **<0.1%** - Hypotesen forkastes !

Morten Frydenberg

MPH, Introduktionsmodul - Uge 3 - Dag 2

30

Lidt om odds ratio og relativ risiko ved sammenligning af to grupper.

Der er to relative mål til sammenligning af to hyppigheder:

$$RR = \frac{\pi_1}{\pi_2} \text{ og } OR = \frac{\pi_1}{1-\pi_1} \bigg/ \frac{\pi_2}{1-\pi_2}$$

I et **follow-up** studie er det kan estimere begge .

I et **case-reference** studie er det (som regel) kun muligt at estimere **OR** men **ikke RR**.

Men hvis hyppigheder er små - sjældne events - så vil **OR** være tæt på **RR**, da :

$$OR = \frac{\pi_1}{\pi_2} \cdot \frac{1-\pi_2}{1-\pi_1} = RR \cdot \frac{1-\pi_2}{1-\pi_1}$$

Tæt på 1 hvis π_1 og π_2 begge er små.