

ΠΙΣΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ, ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ  
 ΑΚ. ΕΤΟΣ 2006-2007, 3ο εξάμηνο

## ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΙΙ

### ΜΑΘΗΜΑ 7

#### ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΓΙΑ 2 ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΠΙΝΑΚΕΣ 2x2xk

1

## Περιεχόμενα

- Ανάλυση μεταβλητών για 2 εξαρτημένα δείγματα (Έλεγχος McNemar, δείκτης συμφωνίας κάπα)
- Συγκριτικοί παράγοντες και στρωματοποίηση
- Έλεγχος ανεξαρτησίας Mantel-Haenzel για κάθε επίπεδο συγκριτικού παράγοντα
- Διαφοροποίηση επιδράσεων και έλεγχος ομοιογένειας ΛΣΠ
- Εκτιμητής Mantel-Haenzel κοινού ΛΣΠ για τα επίπεδα ενός συγκριτικού παράγοντα
- Εκτίμηση ΛΣΠ σε εξαρτημένα δείγματα

2

## 1.1 Ανάλυση δίτιμων κατηγορικών μεταβλητών σε εξαρτημένα δείγματα

Έλεγχος σχέση δίτιμων μεταβλητών σε δυο εξαρτημένα δείγματα (ή ζευγαρωτών τιμών).  
 Τέτοια δείγματα εμφανίζονται συχνά στην Ιατρική έρευνα λόγω τη εξομοίωσης (matching) των ασθενών και των μαρτύρων σύμφωνα με κάποιους σημαντικούς συγκριτικούς παράγοντες (συνήθως ηλικία και φύλο).

3

## 1.2 Παράδειγμα 1 – δύο χημειοθεραπείες

- Σύγκριση δύο χημειοθεραπειών για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες.
- Οι δύο ομάδες θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο όμοιες όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου.
- Για να επιτευχθεί αυτό εξομοιώνουμε (ταιριάζουμε) τις δύο ομάδες ανάλογα με την ηλικία (σε ομάδες εύρους 5 ετών) και την κλινική κατάσταση.
- Σε κάθε ασθενή της 1ης ομάδας θεραπείας αντιστοιχεί ένας ασθενής της 2ης ομάδας στην ίδια ηλικιακή κατηγορία και κλινική κατάσταση.
- Οι ασθενείς παρακολουθούνται για 5 έτη
- Μεταβλητή απόκρισης = η επιβίωσή τους στο τέλος των 5 ετών (ΝΑΙ/ΟΧΙ).

4

### 1.3 Παράδειγμα 1 – δύο χημειοθεραπείες (συνέχεια)

Αν δε λάβουμε υπόψη την εξομοίωση τότε θα προκύψει ο ακόλουθος πίνακας:

Πίνακας 1: Δεδομένα καρκίνου του μαστού Παραδείγματος 1 (Rosner 1994, p 377)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΑ 5 ΕΤΗ		Περ Κατ Χ
	1: Ναι	2: Όχι	
1: Α	526	95	621
2: Β	515	106	621
Περ Κατ Υ	1041	201	1242

5

### 1.4 Παράδειγμα 1 – δύο χημειοθεραπείες (συνέχεια)

- ♦ Pearson's  $\chi^2 \Rightarrow$  μη στατιστικά σημαντική σχέση (σε επίπεδο σημαντικότητας 5%) μεταξύ επιβίωσης και θεραπείας (p-value = 0.44)
- ♦ OR = 1.14
- ♦ Στην παραπάνω ανάλυση δε λάβαμε υπόψη ότι η δειγματοληψία είναι **εξαρτημένη (ζεύγη)** παρατηρήσεων με παρόμοια χαρακτηριστικά)
- ♦ Για να κάνουμε σωστή ανάλυση πρέπει να λάβουμε ως μονάδα μελέτης το **εξομοιωμένο ζευγάρι** των ασθενών  $\Rightarrow$  μέγεθος δείγματος: 621.

6

### 1.5 Παράδειγμα 1 – δύο χημειοθεραπείες (συνέχεια)

Οι μεταβλητές που θα χρησιμοποιήσουμε στον πίνακα θα είναι οι συνδυασμοί της επιβίωσης για τις δύο θεραπείες. Έτσι τα δυνατά αποτελέσματα θα είναι τέσσερα:

1. επιβίωση των ασθενών και στις δύο θεραπείες,
2. κατάληξη και στις δύο θεραπείες,
3. επιβίωση στη θεραπεία Α αλλά όχι στη Β και
4. επιβίωση στη θεραπεία Β αλλά όχι στη Α.

7

### 1.6 Παράδειγμα 1 – δύο χημειοθεραπείες (συνέχεια)

Λαμβάνοντας επομένως υπόψη τα ζεύγη τιμών, προκύπτει ο ακόλουθος πίνακας:

Πίνακας 2: Ζεύγη τιμών από δεδομένα καρκίνου του μαστού Παραδείγματος 1 (Rosner 1994, p 377)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ Α	ΘΕΡΑΠΕΙΑ Β ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΑ 5 ΕΤΗ		Περ Κατ Υ <sub>1</sub>
	1: Ναι	2: Όχι	
1: Ναι	510	16	526
2: Όχι	5	90	95
Περ Κατ Υ <sub>2</sub>	515	106	621

8

## 1.7 Στόχος ανάλυσης

Μας ενδιαφέρει το ποσοστό επιβίωσης των δύο ομάδων/θεραπειών να είναι ίσο. Δηλαδή:

$$P(\text{Επιβίωση ασθενών Θεραπείας A}) = P(\text{Επιβίωση ασθενών Θεραπείας B}) \\ \Leftrightarrow \pi_1 = \pi_2 \Leftrightarrow n_{12} = n_{21}$$

Συνεπώς, σε ένα 2 x 2 πίνακα συνάφειας, στην ουσία συγκρίνουμε τις συχνότητες της 2ης διαγωνίου του που δείχνουν την ασυμφωνία των ζευγαριών ως προς τη μεταβλητή απόκρισης.

9

## 1.8 Ορισμοί

**Αρμονικό ζευγάρι** (*concordant pair*) σε μία εξομοιωμένη μελέτη είναι το ζεύγος των παρατηρήσεων όπου το αποτέλεσμα (δηλαδή η μεταβλητή απόκρισης) είναι το ίδιο και για τα δυο άτομα του ζεύγους.

**Δυσαρμονικό ζευγάρι** (*discordant pair*) σε μία εξομοιωμένη μελέτη είναι το ζεύγος των παρατηρήσεων όπου το αποτέλεσμα (δηλαδή η μεταβλητή απόκρισης) διαφέρει για τα δυο άτομα του ζεύγους.

Εναλλακτικές ονομασίες: «συμφωνούντα» και «διαφωνούντα» ζεύγη αντίστοιχα.

10

## 1.9 Διατύπωση υπόθεσης ελέγχου

Θέλουμε να ελέγξουμε την υπόθεση

$$H_0: p=1/2 \text{ vs. } H_1: p \neq 1/2,$$

με  $p$  = η πιθανότητα το δυσαρμονικό ζευγάρι να είναι τύπου A

(δηλαδή το άτομο της θεραπείας A του ζεύγους τιμών να έχει το γεγονός, ενώ το αντίστοιχο άτομο της θεραπείας B να μην έχει το γεγονός)

11

## 1.10 Διατύπωση υπόθεσης ελέγχου (συνέχεια)

Αν η  $H_0$  ισχύει τότε

$$n_{21} \sim \text{Binomial}(1/2, n_D)$$

Όπου  $n_D$  ο αριθμός των δυσαρμονικών ζευγαριών  
Συνεπώς  $E(n_{21}) = n_D/2$  και  $V(n_{21}) = n_D/4$ .

Υπό την προϋπόθεση ότι  $n_D \geq 20$  δηλαδή  $n_D/4 \geq 5$  μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την κανονική προσέγγιση, οπότε:

$$\frac{n_{21} - n_D/2}{\sqrt{n_D/4}} \sim N(0, 1).$$

12

### 1.11 Έλεγχος McNemar

Υψώνοντας στο τετράγωνο προκύπτει ο έλεγχος **McNemar** που χρησιμοποιεί τη συνάρτηση ελέγχου:

$$\frac{(n_{21} - n_D/2)^2}{n_D/4} \sim \chi_1^2 \quad (1.1)$$

όπου  $n_D$  είναι το σύνολο των δυσαρμονικών ζευγαριών δηλαδή  $n_D = n_{12} + n_{21}$

Σε μερικές περιπτώσεις για λόγους διόρθωσης χρησιμοποιείται και ο τύπος:

$$\frac{(|n_{21} - n_D/2| - 1/2)^2}{n_D/4} \sim \chi_1^2 \quad (1.2)$$

13

### 1.12 Εφαρμογή ελέγχου McNemar

Η διαδικασία εφαρμογής του ελέγχου McNemar μπορεί να περιγραφεί από τα ακόλουθα βήματα:

1. Κατασκευάζουμε τον 2x2 πίνακα συνάφειας για τα ζεύγη των εξομοιωμένων παρατηρήσεων.

Γραμμές => το αποτέλεσμα (μεταβλητή απόκρισης) των ασθενών που ακολουθούσαν την θεραπεία Α.

Στήλες => το αποτέλεσμα των ασθενών που ακολούθησαν την θεραπεία Β.

14

### 1.13 Εφαρμογή ελέγχου McNemar (συνέχεια)

2. Υπολογίζουμε τη παρατηρούμενη συνάρτηση ελέγχου του McNemara  $\chi^2_{obs}$  από τον τύπο (1.1) ή (1.2).

Απορρίπτουμε την  $H_0$ : «ποσοστό εμφάνισης νόσου είναι το ίδιο στις δύο ομάδες» αν  $\chi^2_{obs} > \chi^2_{1, 1-a}$ .

Εναλλακτικά υπολογίζουμε το  $p$ -value =  $P(\chi^2 > \chi^2_{obs})$  και απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση αν  $p$ -value <  $a$ .

Σημείωση: ο παραπάνω ασυμπτωτικός έλεγχος ισχύει για  $n_D \geq 20$ .

15

### 1.14 Αποτελέσματα παραδείγματος 1

Εφόσον ο αριθμός των δυσαρμονικών ζευγών  $n_D = 16 + 5 = 21 \geq 20$  μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την παραπάνω διαδικασία οπότε:

$$\chi^2_{obs} = \frac{(|n_{21} - n_D/2| - 1/2)^2}{n_D/4} = \frac{(|5 - 10.5| - 1/2)^2}{10.5/4} = \frac{5^2}{5.25} = 4.76 > \chi^2_{1,0.95} = 3.84$$

συνεπώς απορρίπτουμε την υπόθεση ότι οι δύο θεραπείες είναι ίδιες

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** υποθέτοντας ανεξάρτητα δείγματα είχαμε καταλήξει σε διαφορετικό αποτέλεσμα.

16

### 1.15 Αποτελέσματα παραδείγματος 1 (συνέχεια)

Αν θέλουμε να υπολογίζουμε το  $p$ -value τότε

$$p\text{-value} = P(X^2 \geq \chi_{0.05}^2) = P(X^2 \geq 4.76) = 1 - P(X^2 \leq 4.76) = 1 - 0.9708 = 0.029.$$

Για  $n_D < 20$  θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε τον ακριβή έλεγχο ο οποίος βασίζεται στη Διωνυμική κατανομή. Έτσι το  $p$ -value υπολογίζεται από τον τύπο:

$$p\text{-value} = \begin{cases} 1 & \text{αν } n_{21} = n_D/2 \\ 2 \sum_{k=0}^{n_{21}} \binom{n_D}{k} 2^{-n_D} & \text{αν } n_{21} < n_D/2 \\ 2 \sum_{k=n_{21}}^{n_D} \binom{n_D}{k} 2^{-n_D} & \text{αν } n_{21} > n_D/2 \end{cases}$$

17

### 2.1 Δείκτης συμφωνίας κάπα (kappa)

Στην προηγούμενη ενότητα ελέγξαμε τη σχέση μεταξύ δύο δίτιμων μεταβλητών σε εξαρτημένα δείγματα (εξομοιωμένα ζευγάρια).

Σε μερικές περιπτώσεις ξέρουμε εκ των προτέρων ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των μεταβλητών οπότε στόχος είναι να ποσοτικοποιήσουμε το βαθμό της συμφωνίας.

Αυτό κυρίως συμβαίνει στις μελέτες αξιοπιστίας μετρήσεων (reliability studies) όπου σκοπός είναι να μετρήσουμε την αναπαραγωγιμότητα ή επαναληψιμότητα μιας μεταβλητής (reproducibility & reliability).

18

### 2.2 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

Στις περιπτώσεις αυτές συμπεριλαμβάνουμε την επαναλαμβανόμενη μέτρηση μιας κατηγορικής μεταβλητής σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Άλλη περίπτωση είναι αυτή που θέλουμε να ελέγξουμε την αξιοπιστία μιας μέτρησης με μηχάνημα σε σχέση με μια μέτρηση αναφοράς εμπιστευόμαστε (π.χ. ηλεκτρονικό μηχάνημα μέτρησης αρτηριακής πίεσης και μέτρηση πίεσης από Ιατρό) ή

τη συμφωνία δύο εξεταστών, βαθμολογητών ή Ιατρών.

19

### 2.3 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

Τα δεδομένα όλων των παραπάνω περιπτώσεων συνοψίζονται σε ΙxI πίνακες

(οι δύο μετρήσεις έχουν τον ίδιο αριθμό επιπέδων αφού μετρούν το ίδιο χαρακτηριστικό),

ενώ μας ενδιαφέρει το ποσοστό συμφωνίας  $p_o = \sum_{i=1}^I \pi_{ii}$  το οποίο εκτιμάται από το παρατηρούμενο ποσοστό συμφωνίας

$$p_o = \sum_{i=1}^I n_{ii}/n$$

20

## 2.4 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

Υπό την υπόθεση της ανεξαρτησίας των δύο μετρήσεων (συνεπώς *πλήρη έλλειψη* αναπαραγωγισιμότητας) αναμένουμε ποσοστό συμφωνίας ίσο με

$$\pi_e = \sum_{i=1}^I \pi_{i\bullet} \pi_{\bullet i}$$

ο οποίος δίνεται στο δείγμα από την ποσότητα

$$p_e = \sum_{i=1}^I n_{i\bullet} n_{\bullet i} / n^2$$

δηλαδή το άθροισμα των αναμενόμενων κελιών συμφωνίας.

21

## 2.5 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

Αυτή η αναλογία συμφωνίας οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες και για το λόγο αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως σημείο αναφοράς και σύγκρισης.

Άρα ένα μέτρο συμφωνίας είναι η διαφορά  $\pi_o - \pi_e$  όπου το μηδέν δείχνει μηδενική ή τυχαία αναπαραγωγισιμότητα.

Εμείς όμως θα επιθυμούσαμε να είχαμε ένα μέτρο το οποίο να είναι φραγμένο και η ανώτατη τιμή του να υποδεικνύει πλήρη συμφωνία ή αναπαραγωγισιμότητα.

22

## 2.6 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

Έτσι μπορούμε να διαιρέσουμε με το  $\max(\pi_o - \pi_e) = 1 - \pi_e$  εφόσον η καλύτερη δυνατή περίπτωση είναι  $\pi_o = 1$  όταν έχουμε πλήρη συμφωνία και προκύπτει ο δείκτης συμφωνίας Κάπα του Cohen (1960):

$$\kappa = \frac{\sum_{i=1}^I \pi_{ii} - \sum_{i=1}^I \pi_{i\bullet} \pi_{\bullet i}}{1 - \sum_{i=1}^I \pi_{i\bullet} \pi_{\bullet i}} = \frac{\pi_o - \pi_e}{1 - \pi_e}$$

23

## 2.7 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

ο οποίος εκτιμάται από:

$$\hat{\kappa} = \frac{\sum_{i=1}^I n_{ii} / n - \sum_{i=1}^I n_{i\bullet} n_{\bullet i} / n^2}{1 - \sum_{i=1}^I n_{i\bullet} n_{\bullet i} / n^2} = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Μέγιστη τιμή τιμή του kappa: **1** (πλήρη συμφωνία).

Τιμή **0**: όταν το παρατηρούμενο ποσοστό συμφωνίας είναι ίσο με αυτό που αναμένουμε όταν υπάρχει ανεξαρτησία (άρα οφείλεται σε τυχαιότητα).

**Αρνητικές τιμές**: εμφανίζονται όταν η παρατηρούμενη αναλογία συμφωνίας είναι μικρότερη της συμφωνίας που περιμένουμε λόγω της τυχαιότητας.

Αρνητικές τιμές σύμφωνα τον Agresti (1990, σελ. 366-367) εμφανίζονται σπάνια στην πράξη.

24

## 2.8 Δείκτης συμφωνίας κάπα (συνέχεια)

Η διακύμανση του παραπάνω εκτιμητή δίνεται από τον τύπο

$$\text{Var}(\hat{\kappa}) = \frac{1}{n(1-p_e)^2} \left( p_e + p_e^2 - \sum_{i=1}^I p_{i \cdot} p_{\cdot i} (p_{i \cdot} + p_{\cdot i}) \right)$$

25

## 2.9 Ασυμπτωματικός έλεγχος για κάπα

Ένας ασυμπτωτικός έλεγχος της υπόθεσης

$H_0: \kappa=0$  έναντι της εναλλακτικής  $H_1: \kappa>0$

μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση ελέγχου

$$z = \frac{\hat{\kappa}}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\kappa})}}$$

η οποία ακολουθεί ασυμπτωτικά τη  $N(0,1)$  κατανομή όταν η  $H_0$  ισχύει.

**Σημείωση:** μας ενδιαφέρει ο μονόπλευρος έλεγχος αφού οι αρνητικές τιμές δεν έχουν αξιόλογη ερμηνεία και συνήθως λαμβάνονται ως έλλειψη συμφωνίας και επαναληψιμότητας.

26

## 2.10 Παράδειγμα 2 – Ερωτηματολόγιο διατροφικής συχνότητας

Μελέτες αξιοπιστίας: κυρίως στην Ψυχολογία/ Ψυχιατρική αλλά και στη διατροφική επιδημιολογία (μετρήσεις από ερωτηματολόγια).

Στις μελέτες καταγραφής διατροφικών συνηθειών δίνεται ερωτηματολόγιο διατροφικών συχνοτήτων (Food Frequency Questionnaire) όπου ο ερωτώμενος καλείται να θυμηθεί και να καταγράψει ποια τρόφιμα κατανάλωσε τον τελευταίο μήνα ή χρόνο.

Μεγάλο σφάλμα μέτρησης (λόγω προβληματικής ανάκλησης πληροφορίας).

27

## 2.11 Παράδειγμα 2- συνέχεια

Στο παράδειγμα που ακολουθεί ερωτήθηκαν 537 γυναίκες για το εάν καταναλώνουν περισσότερες της μιας μερίδας μοσχαρίσιο κρέας ανά εβδομάδα.

Οι μετρήσεις έγιναν δύο φορές με απόσταση μερικών μηνών.

Τα αποτελέσματα δίνονται στον Πίνακα που ακολουθεί.

28

## 2.12 Παράδειγμα 2 –συνέχεια

Πίνακας 3: Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε ερωτηματολόγιο διατροφικής συχνότητας Παράδειγματος 2

Y1: Πρώτη μέτρηση	Y2: Δεύτερη μέτρηση		Περ Κατ Y <sub>1</sub>
	1: <= 1 μερίδα/εβδ	2: > 1 μερ/εβδ	
1: <= 1 μερίδα/εβδ	136	92	228
2: > 1 μερ/εβδ	69	240	309
Περ Κατ Y <sub>2</sub>	205	332	537

29

## 2.13 Ερώτημα παραδείγματος 2

Το ερώτημα που μας ενδιαφέρει να απαντήσουμε είναι αν

- ♦ υπάρχει αναπαραγωγισιμότητα;
- ♦ δηλαδή αν το FFQ που δίδεται έχει τη δυνατότητα να αντλήσει τις ίδιες πληροφορίες από τα ίδια άτομα σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές.

30

## 2.14 Αποτελέσματα παραδείγματος 2

Υπολογίζουμε το  $\kappa$  από:

$$p_o = (136+240)/537 = 376/537 = 0.70$$

$$p_e = 205 \times 228/537^2 + 332 \times 309/537^2 = 0.382 \times 0.618 + 0.425 \times 0.575 = 0.518$$

$$\hat{\kappa} = \frac{0.70 - 0.518}{1 - 0.518} = 0.378$$

$se(\hat{\kappa}) = 0.040 \Rightarrow z = 0.378/0.040 = 8.799 > 1.65 \Rightarrow$   
απορρίπτουμε  $H_0 (\kappa=0)$  έλλειψης αναπαραγωγισιμότητας

31

## 2.15 Συμπεράσματα παραδείγματος 2

Στο παραπάνω παράδειγμα είδαμε ότι δεν απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση, επομένως υπάρχει κάποια αναπαραγωγισιμότητα ή συμφωνία άλλα αυτό δε σημαίνει ότι είναι υψηλή.

Γενικά η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται για σχετικά χαμηλές τιμές του  $\hat{\kappa}$  ειδικά για μεγάλα δείγματα (ανάλογη είναι η περίπτωση του δείκτη γραμμικής συσχέτισης του *Pearson* και του αντίστοιχου ελέγχου για  $\rho=0$ ).

32



## 2.16 Εμπειρικός πίνακας για τιμές $\kappa$

Για τον λόγο αυτό οι Landis & Koch (1977) δίνουν έναν εμπειρικό πίνακα για τις τιμές του  $\kappa$ :

1. Αν  $\hat{\kappa} > 0.75$  τότε έχουμε εξοχη αναπαραγωγισιμότητα και επαναληπτικότητα (ή υψηλή συμφωνία).
2.  $0.4 \leq \hat{\kappa} \leq 0.75$  τότε έχουμε καλή αναπαραγωγισιμότητα και επαναληπτικότητα (ή ικανοποιητική συμφωνία).
3. Αν  $0 \leq \hat{\kappa} < 0.4$  τότε έχουμε οριακή αναπαραγωγισιμότητα και επαναληπτικότητα (ή χαμηλή συμφωνία).

33

## 2.17 Χρήση Δείκτη $\kappa$

Σύμφωνα με τον Rosner (1994, σελ. 426) ο δείκτης  $\kappa$  θα πρέπει να προτιμάται για

- τη μέτρηση της αξιοπιστίας μιας μεταβλητής ή ερωτήματος άρα όταν έχουμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ίδιας κατηγορικής μεταβλητής.
- Στις περιπτώσεις σύγκρισης μιας μέτρησης με μία μέτρηση αναφοράς προτείνει τη χρήση της ειδικότητας και ευαισθησίας.

34

## 2.18 Διαφορές κάπα από McNemar

Διαφορές μεταξύ της δοκιμασίας McNemar και του δείκτη  $\kappa$ :

- ♦ **Σκοπός της δοκιμασίας McNemar:** να ελέγξει αν οι περιθωριακές κατανομές είναι ίσες.
  - Έτσι σε 2x2 πίνακες που προκύπτουν από εξομοιωμένα ζεύγη με διαφορετική θεραπεία σε σχέση με την επιβίωση, μας ενδιαφέρει αν η πιθανότητα επιβίωσης είναι η ίδια για τις δύο θεραπείες.

35

## 2.19 Διαφορές κάπα από McNemar (συνέχεια)

- ♦ Αντίθετα ο **δείκτης  $\kappa$**  κρίνει κατά πόσο τα αποτελέσματα των δύο θεραπειών σχετίζονται-συμφωνούν μεταξύ τους.
  - αναφέρεται κυρίως στην εκ-των-προτέρων γνωστή εξάρτηση των δειγμάτων λόγω εξομοίωσης.

36

## 2.19 Διαφορές κάπα από McNemar (συνέχεια)

- ♦ Συχνά έχουμε
  - μεγάλο ποσοστό συμφωνίας (λόγω εξομοίωσης) αλλά και
  - στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ως προς την αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας
  - (σκεφτείτε κατά αναλογία τη σχέση του δείκτη συσχέτισης του Pearson και του t-test ανά ζεύγη: υψηλή συσχέτιση δε σημαίνει και ίσους μέσους).

37

## 2.20 Διαφορές κάπα από McNemar (συνέχεια)

- Επίσης άλλη βασική διαφορά είναι τα κελιά από τα οποία αντλεί πληροφορία η κάθε διαδικασία:
- ♦ **McNemar** βασίζεται στα μη-διαγώνια στοιχεία (δυσαρμονικά ζεύγη τιμών) ενώ
  - ♦ **Δείκτης κάπα** βασίζεται στα διαγώνια στοιχεία (αρμονικά ζεύγη τιμών).

38

## 3.1 Συγχυτικοί παράγοντες

**Συγχυτικός Παράγοντας** (*Confounding factor*) είναι μία μεταβλητή που σχετίζεται και με την ασθένεια αλλά και με τον παράγοντα κινδύνου που εξετάζουμε.

Οι συγχυτικοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τον έλεγχο της σχέσης «ασθένεια - παράγοντας κινδύνου».

39

## 3.2 Αδρανοποίηση Συγχυτικού παράγοντα

Η *αδρανοποίηση* (ή ο έλεγχος) ενός συγχυτικού παράγοντα μπορεί να γίνει:

1. μέσω του σχεδιασμού του πειράματος με *εξομοίωση* (matching),
2. με τυποποίηση ή προτυποποίηση (standardization) των αποτελεσμάτων ως προς το συγχυτικό παράγοντα,
3. με ειδική στατιστική ανάλυση.

40

### 3.3 Αδρανοποίηση συγχυτικού παράγοντα (συνέχεια)

Η αδρανοποίηση των επιδράσεων ενός συγχυτικού παράγοντα ονομάζεται **έλεγχος του συγχυτικού παράγοντα** (*controlling for a confounding factor*),

ενώ για τα αποτελέσματα λέμε ότι είναι διορθωμένα ως προς τον συγχυτικό παράγοντα (confounder adjusted results)

41

### 3.4 Στρωματοποιημένη ανάλυση (ορισμοί)

Η μελέτη της σχέσης ασθένειας - παράγοντα κινδύνου για διαφορετικές ομάδες δεδομένων (συνήθως επίπεδα ενός ή περισσότερων συγχυτικών παραγόντων) ονομάζεται **στρωματοποίηση ή στρωματοποιημένη ανάλυση** (*stratification ή stratified analysis*).

42

### 3.5 Στρωματοποιημένη ανάλυση (ορισμοί)

**Θετικός Συγχυτικός Παράγοντας** (*Positive confounder*) είναι ένας συγχυτικός παράγοντας θετικά (ή αρνητικά) συσχετισμένος και με τη νόσο και με τον παράγοντα κινδύνου.

**Αρνητικός Συγχυτικός Παράγοντας** (*Negative confounder*) είναι ένας συγχυτικός παράγοντας που ικανοποιεί μία από τις ακόλουθες συνθήκες:

1. Είναι θετικά συσχετισμένος με τη νόσο και αρνητικά με τον παράγοντα κινδύνου.
2. Είναι αρνητικά συσχετισμένος με τη νόσο και ικά με τον παράγοντα κινδύνου.

43

### 3.6 Αιτιολογική δίοδος

Ένας συγχυτικός παράγοντας ονομάζεται **αιτιολογική δίοδος** (*causal pathway*) αν ο παράγοντας κινδύνου επηρεάζει το συγχυτικό παράγοντα και αυτός με τη σειρά του τη νόσο.

44

### 3.7 Παράδειγμα 3 – καρκίνος πνεύμονα και αλκοόλ

#### Παράδειγμα 3:

Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να μελετήσουμε τη σχέση μεταξύ **καρκίνου του πνεύμονα** και υψηλής **κατανάλωσης αλκοόλ** (ορισμένης ως μεγαλύτερης ή ίσης των δύο ποτών ημερησίως).

Τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης δίνονται στον ακόλουθο Πίνακα

45

### 3.8 Δεδομένα παραδείγματος 3

**Πίνακας 4:** Δεδομένα Καρκίνου του Πνεύμονα Παραδείγματος 3 (Rosner, 1994, σελ. 399-400).

X: Καταναλ Αλκοόλ	Y: Καρκίνος του πνεύμονα		Περ Κατ X
	1: ναι	2: όχι	
1: $\geq 2$ ποτών	33	1667	1700
2: $< 2$ ποτών	27	2273	2300
Περ Κατ Y	60	3940	4000

46

### 3.9 Στατιστική ανάλυση παραδείγματος 3

Εφόσον πρόκειται για σπάνια ασθένεια μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το ΛΣΠ ως μέτρο σχετικού κινδύνου.

Ο ΛΣΠ είναι ίσος με 1.667, στατιστικά σημαντικός σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=10\%$  (ακριβής  $\chi^2$  ελέγχος  $p=0.065$ ).

Στην παραπάνω ανάλυση - σχέση όμως δε λάβαμε υπόψη μας ένα πολύ ισχυρό συγχυτικό παράγοντα: **το κάπνισμα** του ίδιου του ατόμου που εξετάζουμε.

47

### 3.10 Στρωματοποιημένη ανάλυση

Έτσι λοιπόν η σωστή προσέγγιση είναι να κάνουμε στρωματοποιημένη ανάλυση ανάλογα με το αν κάποιος καπνίζει ή όχι.

Έτσι έχουμε τον ακόλουθο πίνακα:

48

### 3.11 Στρωματοποιημένα δεδομένα παραδ 3

**Πίνακας 5:** Στρωματοποιημένα δεδομένα ως προς κάπνισμα, καρκίνου του πνεύμονα Παραδείγματος 3 (Rosner, 1994, σελ. 399-400).

	Z: Καπνιστές (1)		Περ Κατ	Z: Μη Καπνιστές (2)		Περ Κατ
	Y: Καρκίνος πνεύμονα 1: ναι	2: όχι		Y: Καρκίνος πνεύμονα 1: ναι	2: όχι	
1: >= 2 ποτών	24	776	800	9	891	900
2: < 2 ποτών	6	194	200	21	2079	3000
Περ Κατ Y	30	970	1000	30	2970	3000

49

### 3.12 Αποτελέσματα από στρωματοποιημένα δεδομένα

Αν υπολογίσουμε το ΛΣΠ στον κάθε ένα από τους δύο πίνακες θα βρούμε ότι είναι ίσοι με **1**

- ⇒ συνεπώς δεν υπάρχει σχέση μεταξύ των δύο υπό εξέταση μεταβλητών, δηλαδή της υψηλής κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα
- ⇒ κάπνισμα δρα ως συγχυτικός παράγοντας

50

## 4.1 Προτυποποίηση

### Προτυποποίηση:

μέθοδος που χρησιμοποιείται για να κάνει τους δείκτες θνησιμότητας δύο πληθυσμών ή δειγμάτων συγκρίσιμους, λαμβάνοντας υπόψη κάποιους συγχυτικούς παράγοντες (πχ φύλο και ηλικία).

Υπολογίζουμε το δείκτη (συνήθως την αναλογία) μίας νόσου υποθέτοντας ότι οι πληθυσμοί ή τα δείγματα που συγκρίνουμε έχουν την ίδια κατανομή ως προς το συγχυτικό παράγοντα.

51

## 4.2 Προτυποποίηση (συνέχεια)

Αν  $p_i$  είναι οι δειγματικές αναλογίες εμφάνισης μιας νόσου για το  $i$  επίπεδο ενός συγχυτικού παράγοντα με  $I$  επίπεδα τότε η τυποποιημένη αναλογία της νόσου υπολογίζεται από τον τύπο

$$p^{st} = \sum_{i=1}^I \frac{n_i^*}{n^*} p_i = \sum_{i=1}^I w_i^* p_i$$

Όπου  $n_i^*$ : ο συν. αριθμός ατόμων του πρότυπου πληθυσμού που ανήκουν στο  $i$  επίπεδο του συγχυτικού παράγοντα,  $n^*$ : ο συν. αριθμός ατόμων του πρότυπου πληθυσμού και  $w_i^* = n_i^* / n^*$ : αναλογία ατόμων του πρότυπου πληθυσμού που ανήκουν στο  $i$  επίπεδο του συγχυτικού παράγοντα.

52

### 4.3 Προτυποποίηση (συνέχεια)

Η *τυποποιημένη αναλογία*  $p^{st}$  μπορεί να ερμηνευτεί ως η αναλογία ατόμων που θα είχαν τη νόσο αν ο πληθυσμός μας είχε την ίδια κατανομή του συγχυτικού παράγοντα όπως ο πρότυπος πληθυσμός (ή πληθυσμός αναφοράς).

Ως *πρότυπος πληθυσμός* συνήθως λαμβάνεται ο πληθυσμός μίας χώρας στον οποίο πιθανώς ανήκουν οι υπό-σύγκριση πληθυσμοί ή απλά το άθροισμα των πληθυσμών που συγκρίνουμε.

53

### 5. Συμπερασματολογία για στρωματοποιημένα κατηγορικά δεδομένα

#### Παράδειγμα 4:

Μια μελέτη το 1985 εντόπισε 518 περιπτώσεις καρκίνου σε νοσοκομεία των ΗΠΑ και 518 μάρτυρες μέσω ταχυδρομείου (βλ. Sandler et al, 1985, Amer J Epidem).

Κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η εξέταση του παθητικού καπνίσματος στην εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα.

Το παθητικό κάπνισμα ορίστηκε ως «έκθεση στο κάπνισμα του/της συζύγου που κάπνιζε τουλάχιστον 1 τσιγάρο την ημέρα για τους τελευταίους 6 μήνες». 54

### 5.1 Παράδειγμα 4 (συνέχεια)

Ένας πιθανός συγχυτικός παράγοντας είναι το κάπνισμα του ίδιου του ατόμου που εξετάζουμε, αφού προφανώς συνδέεται με τη νόσο αλλά και με το κάπνισμα της συζύγου (άρα και το παθητικό κάπνισμα όπως ορίστηκε στη μελέτη αυτή).

Τα δεδομένα δίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

55

### 5.2 Στρωματοποιημένα δεδομένα παραδείγματος 4

**Πίνακας 6:** Στρωματωμένα δεδομένα ως προς κάπνισμα, μελέτης σχέσης παθητικού καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα παραδ.4 (Rosner, 1994, σελ. 399-400).

	Z: Μη Καπνιστές (1)		Περ Κατ	Z: Καπνιστές (2)		Περ Κατ
	Y: Παθ. Καπνιστής	Y: Παθ. Καπνιστής		Y: Παθ. Καπνιστής	Y: Παθ. Καπνιστής	
	1: ναι	2: όχι	X	1: ναι	2: όχι	X
1: Ασθενής	120	111	231	161	117	278
2: Μάρτυρας	80	155	235	130	124	254
Περ Κατ Y	200	266	466	291	241	532
<b>OR (95% CI)</b>	<b>2.1 (1.72, 2.47)</b>			<b>1.3 (0.95, 1.64)</b>		

56

### 5.3 Ανάλυση παραδείγματος 4

Από τον περιθωριακό πίνακα (αγνοώντας το ατομικό κάπνισμα)

- ♦  $\Lambda\Sigma\Pi=1.64$  (95% ΔΕ=1.35-1.88).

Αντίθετα από τα στρωματοποιημένα δεδομένα:

- ♦ στους καπνιστές η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική,
- ♦ ενώ αντίθετα για τους μη καπνιστές ο κίνδυνος είναι σημαντικά αυξημένος (περίπου διπλάσιος για τα άτομα που εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα).

57

### 5.3 Ανάλυση παραδείγματος 4

**Ερώτημα:**

*πως θα συνδυάσουμε τους παραπάνω στρωματοποιημένους εκτιμητές σε έναν, που θα λαμβάνει υπόψη του και το συγχυτικό παράγοντα;*

58

### 5.4 Ανάλυση στρωματοποιημένων δεδομένων (2x2xK πίνακες)

Γενικά στην ενότητα αυτή αναφερόμαστε σε 2x2xK πίνακες, όπου K είναι τα επίπεδα του συγχυτικού παράγοντα για τον οποίο θέλουμε να διορθώσουμε/ελέγξουμε τα αποτελέσματα («να λάβουμε υπόψη μας»).

Η υπό έλεγχο υπόθεση είναι:

$\Rightarrow H_0$ : «ανεξαρτησία των μεταβλητών X και Y για όλα τα επίπεδα του συγχυτικού παράγοντα Z», δηλαδή

$\Rightarrow H_0$ :  $OR_1=OR_2=\dots=OR_K = 1$

59

### 5.5 Ανάλυση στρωματοποιημένων δεδομένων (2x2xK πίνακες)συνέχεια

Για κάθε επίπεδο k έχουμε τον ακόλουθο πίνακα

X:		Z=k		Περ.Κατ. X
		1: Ναί	2: Όχι	
1	$n_{11k}$	$n_{12k}$	$n_{1 \cdot k}$	
2	$n_{21k}$	$n_{22k}$	$n_{2 \cdot k}$	
Περ.Κατ. Y	$n_{\cdot 1k}$	$n_{\cdot 2k}$	$n_{\cdot \cdot k}$	

60

### 5.6 Ανάλυση στρωματοποιημένων δεδομένων (συνέχεια)

Υποθέτοντας σταθερές περιθώριες κατανομές και ανεξαρτησία συνεπάγεται

$$n_{11k} \sim \text{HyperGeometric}(n_{1 \bullet k}, n_{2 \bullet k}, n_{\bullet 1k})$$

Όπου *HyperGeometric* (*m, n, N*) είναι η υπεργεωμετρική κατανομή με συνάρτηση πιθανότητας

$$f(x) = \frac{\binom{n}{x} \binom{m}{N-x}}{\binom{n+m}{N}}$$

61

### 5.7 Ανάλυση στρωματοποιημένων δεδομένων (συνέχεια)

Με μέση τιμή  $E(X) = Np = N \frac{n}{n+m}$  και διακύμανση

$$V(X) = Np(1-p) \frac{n+m-N}{n+m-1} = N \frac{nm}{(n+m)^2} \frac{n+m-N}{n+m-1}$$

Συνεπώς, υπό την  $H_0$  έχουμε:

$$E(n_{11k}) = \frac{n_{1 \bullet k} n_{\bullet 1k}}{n_{\bullet \bullet k}}$$

$$V(n_{11k}) = \frac{n_{1 \bullet k} n_{2 \bullet k} n_{\bullet 1k} n_{\bullet 2k}}{n_{\bullet \bullet k}^2 (n_{\bullet \bullet k} - 1)}$$

62

### 5.8 Ανάλυση στρωματοποιημένων δεδομένων (συνέχεια)

Αν ισχύει η  $H_0$ , ο συνολικός αριθμός (αθροίζοντας ως προς το συγχυτικό παράγοντα) των κελιών 11 θα δίνεται ως

$$E = \sum_{k=1}^K E(n_{11k}) = \sum_{k=1}^K \frac{n_{1 \bullet k} n_{\bullet 1k}}{n_{\bullet \bullet k}}$$

και το οποίο θα πρέπει να συγκριθεί με τη αντίστοιχη παρατηρούμενη ποσότητα  $O = n_{11 \bullet} = \sum_{k=1}^K n_{11k}$

Υπό την  $H_0$ ,  $E(O) = E$  και  $V(O) = \sum_{k=1}^K V(n_{11k}) = V$ .

63

### 5.9 Ανάλυση στρωματοποιημένων δεδομένων (συνέχεια)

Κατασκευάζουμε τον έλεγχο Mantel-Haenszel με τη χρήση της συνάρτησης ελέγχου:

$$\chi_{MH}^2 = \frac{(|O - E| - 1/2)^2}{V} \sim \chi_1^2$$

64



### 5.10 Ανάλυση παραδείγματος 4 (συνέχεια)

Με βάση τα παραπάνω, για το παράδειγμα 4 έχουμε:

$$O = n_{111} + n_{112} = 120 + 161 = 281$$

$$E_1 = \frac{231 \times 200}{466} = 99.1, E_2 = \frac{278 \times 291}{532} = 152.1 \Leftrightarrow E = 99.1 + 152.1 = 251.2$$

$$V_1 = \frac{231 \times 235 \times 200 \times 266}{466^2 \times 465} = 28.6$$

$$V_2 = \frac{291 \times 241 \times 278 \times 254}{532^2 \times 531} = 32.95$$

$$V = V_1 + V_2 = 28.6 + 32.95 = 61.55$$

65

### 5.11 Συμπέρασμα παραδείγματος 4

Συνεπώς  $\chi^2_{MH} = \frac{(|281-251.2|-1/2)^2}{61.55} = 13.94 > 3.84 = \chi^2_{1,0.95}$

$p\text{-value}=0.0001887$ ,

⇒ άρα απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση και

⇒ **υπάρχει σχέση παθητικού καπνίσματος και καρκίνου**, ακόμα και αν ελέγξουμε/διορθώσουμε για το ατομικό κάπνισμα

(ή, αλλιώς, αν λάβουμε υπόψη μας το προσωπικό κάπνισμα).

66

### 6. Διαφοροποίηση Επιδράσεων (Effect Modification)

Στον προηγούμενο έλεγχο εξετάσαμε την ύπαρξη ή όχι ανεξαρτησίας νόσου-παράγοντα κινδύνου για κάθε επίπεδο ενός συγχυτικού παράγοντα.

Αν απορριφθεί η υπό-συνθήκη ανεξαρτησία νόσου-παράγοντα κινδύνου μας ενδιαφέρει να δούμε κατά πόσο **η σχέση παραμένει ίδια για τα διάφορα επίπεδα του συγχυτικού παράγοντα**.

Σε αυτή την ενότητα θα δούμε τη δοκιμασία για τον έλεγχο της ομοιογένειας των ΛΣΠ.

67

### 6.1 Διαφοροποίηση Επιδράσεων Ορισμός

**Ορισμός:**

Αν η μορφή και η ισχύς της σχέσης νόσου-παράγοντα κινδύνου αλλάζει για διαφορετικά επίπεδα ενός συγχυτικού παράγοντα τότε υπάρχει αλληλεπίδραση παράγοντα κινδύνου και συγχυτικού παράγοντα πάνω στη νόσο ή αλλιώς διαφοροποίηση της επίδρασης του παράγοντα στη νόσο για διαφορετικά επίπεδα του συγχυτικού παράγοντα (effect modification).

Αυτός ο συγχυτικός παράγοντας ονομάζεται **διαφοροποιητής επιδράσεων (effect modifier)** του παράγοντα κινδύνου στη νόσο.

68

## 6.2 Διαφοροποίηση επιδράσεων στο παράδειγμα 4

Στο παράδειγμα 4 φαίνεται ότι το ατομικό κάπνισμα διαφοροποιεί τις επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στον καρκίνο εφόσον οι δύο ΛΣΠ απέχουν αρκετά μεταξύ τους

- 1.3 για τους καπνιστές και
- 2.1 για τους μη καπνιστές.

Αν κάνουμε τον έλεγχο ομοιογένειας ΛΣΠ που ακολουθεί θα δούμε ότι η διαφορά είναι οριακά στατιστικά σημαντική

δηλαδή σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 10% αλλά όχι σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

69

## 6.3 Διαφοροποίηση επιδράσεων στο παράδειγμα 4 - αποτελέσματα

Ελέγχουμε την υπόθεση

$H_0: OR_1 = OR_2 = \dots = OR_K$  έναντι της εναλλακτικής

$H_1: OR_i \neq OR_j$  για κάποιο συνδυασμό επιπέδων  $i \neq j$  του συγχυτικού παράγοντα.

70

## 6.4 Διαφοροποίηση επιδράσεων στο παράδειγμα 4 - αποτελέσματα

Ο έλεγχος ομοιογένειας των ΛΣΠ χρησιμοποιεί τον ακόλουθο τύπο:

$$\chi_{HOM}^2 = \sum_{k=1}^K w_k (\log \widehat{OR}_k - \overline{\log OR})^2 \sim \chi_{K-1}^2$$

$$w_k = \frac{1}{\text{Var}(\log \widehat{OR}_k)} = \left( \frac{1}{n_{11k}} + \frac{1}{n_{12k}} + \frac{1}{n_{21k}} + \frac{1}{n_{22k}} \right)^{-1}$$

$$\overline{\log OR} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \log \widehat{OR}_k}{\sum_{k=1}^K w_k} \quad \text{και} \quad \widehat{OR}_k = \frac{n_{11k}n_{22k}}{n_{12k}n_{21k}}$$

71

## 6.5 Διαφοροποίηση επιδράσεων στο παράδειγμα 4 - αποτελέσματα

♦ Εναλλακτικός τύπος είναι ο ακόλουθος

$$\chi_{HOM}^2 = \sum_{k=1}^K w_k (\log \widehat{OR}_k)^2 - \frac{(\sum_{k=1}^K w_k \log \widehat{OR}_k)^2}{\sum_{k=1}^K w_k}$$

72

### 6.6 Διαφοροποίηση επιδράσεων στο παράδειγμα 4 - αποτελέσματα

♦ Εφαρμόζοντας τον τελευταίο τύπο έχουμε:

$$\log \widehat{OR}_1 = \log \frac{120 \times 155}{80 \times 111} = \log 2.0945 = 0.7394$$

$$\log \widehat{OR}_2 = \log \frac{161 \times 124}{130 \times 117} = \log 1.3126 = 0.2720$$

$$\omega_1 = \left( \frac{1}{120} + \frac{1}{111} + \frac{1}{80} + \frac{1}{155} \right)^{-1} = (0.0083 + 0.0090 + 0.0125 + 0.0065)^{-1} = 1/0.0363 = 27.55$$

$$\omega_2 = \left( \frac{1}{161} + \frac{1}{117} + \frac{1}{130} + \frac{1}{124} \right)^{-1} = (0.0062 + 0.0085 + 0.0077 + 0.0081)^{-1} = 1/0.0305 = 32.79$$

73

### 6.7 Παράδειγμα 4 - αποτελέσματα

Συνεπώς

$$\chi^2_{\text{HOM}} = 27.55 \times (0.7394)^2 + 32.79 \times (0.272)^2 - \frac{(27.55 \times 0.7394 + 32.79 \times 0.272)^2}{27.55 + 32.79}$$

$$= 15.06 + 2.43 - \frac{857.866}{60.34} = 3.27 \Rightarrow p\text{-value} = 0.070$$

Εφόσον  $\chi^2_{\text{HOM}} = 3.27 < \chi^2_{1,0.95} = 3.84$

δεν απορρίπτουμε την  $H_0$  ότι οι ΛΣΠ της σχέσης παθητικού καπνίσματος και καρκίνου είναι ίσοι για τους καπνιστές και μη καπνιστές, σε επίπεδο σημαντικότητας 5%

74

### 6.8 Εκτίμηση κοινού ΛΣΠ για στρωματοποιημένα δεδομένα

Όταν ο έλεγχος ομοιογένειας (ή ισότητας) των ΛΣΠ δεν απορριφθεί τότε μας ενδιαφέρει να εκτιμήσουμε τον **κοινό ΛΣΠ** λαμβάνοντας όμως υπόψη και το συγχυτικό παράγοντα.

Αυτό γίνεται με τον εκτιμητή κοινου ΛΣΠ των Mantel-Haenszel και δίνεται από τον τύπο

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{k=1}^K n_{11k}n_{22k}/n_{\bullet\bullet k}}{\sum_{k=1}^K n_{12k}n_{21k}/n_{\bullet\bullet k}}$$

75

### 6.9 Εκτίμηση κοινού ΛΣΠ για στρωματοποιημένα δεδομένα (συνέχεια)

Η διακύμανση του λογαρίθμου του παραπάνω εκτιμητή δίνεται από τον ακόλουθο τύπο

$$\text{Var}(\log \widehat{OR}_{MH}) = \frac{\sum_{k=1}^K P_k R_k}{2 \left( \sum_{k=1}^K R_k \right)^2} + \frac{\sum_{k=1}^K (P_k S_k + Q_k R_k)}{2 \left( \sum_{k=1}^K R_k \right) \left( \sum_{k=1}^K S_k \right)} + \frac{\sum_{k=1}^K Q_k S_k}{2 \left( \sum_{k=1}^K S_k \right)^2}$$

$$P_k = n_{11k} + n_{22k}$$

$$Q_k = n_{12k} + n_{21k}$$

$$R_k = n_{11k}n_{22k}/n_{\bullet\bullet k}$$

$$S_k = n_{12k}n_{21k}/n_{\bullet\bullet k}$$

76

### 6.10 Εκτίμηση κοινού ΛΣΠ για στρωματοποιημένα δεδομένα (συνέχεια)

Και φυσικά υπολογίζουμε ένα  $(1-\alpha)100\%$  διάστημα εμπιστοσύνης για το λογάριθμο του ΛΣΠ από τον τύπο

$$\log \widehat{OR}_{MH} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{Var(\log \widehat{OR}_{MH})}$$

Ενώ για το ΛΣΠ δίνεται από το διάστημα

$$\left( e^{\log \widehat{OR}_{MH} - z_{1-\alpha/2} \sqrt{Var(\log \widehat{OR}_{MH})}}, e^{\log \widehat{OR}_{MH} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{Var(\log \widehat{OR}_{MH})}} \right)$$

77

### 6.11 Παράδειγμα 4, εκτίμηση κοινού ΛΣΠ

Στο παράδειγμά μας έχουμε

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{120 \times 155/466 + 161 \times 124/532}{80 \times 111/466 + 130 \times 117/532} = 1.63.$$

Επιπλέον  $Var(\log \widehat{OR}_{MH}) = 0.01646$  συνεπώς ένα 95% ΔΕ δίνεται από τον τύπο

$$\log 1.63 \pm 1.96 \sqrt{0.01646} \Leftrightarrow (0.234, 0.737).$$

Τέλος το 95% ΔΕ είναι ίσο με  $(e^{0.234}, e^{0.737}) = (1.26, 2.09)$ .

78

### 7. Εκτίμηση ΛΣΠ σε Μελέτες εξομοιωμένων ζευγών

Υπάρχει άμεση σχέση της δοκιμασίας McNemar και της προσέγγισης των Mantel-Haenszel.

Στις εξομοιωμένες μελέτες έχουμε ζευγάρια ατόμων με ίδια χαρακτηριστικά όσον αφορά τους συγχυτικούς παράγοντες.

Άρα φανταστείτε τους  $2 \times 2$  πίνακες που σχηματίζονται για κάθε εξομοιωμένο ζευγάρι δηλαδή  $k=1,2,\dots,n$ , όπου  $n$  είναι το σύνολο των εξομοιωμένων ζευγών.

79

### 7. Εκτίμηση ΛΣΠ σε Μελέτες εξομοιωμένων ζευγών

Έτσι θα πρέπει να υπολογίσουμε

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{k=1}^n N_{11k}N_{22k}/N_{\bullet\bullet k}}{\sum_{k=1}^n N_{12k}N_{21k}/N_{\bullet\bullet k}}$$

όπου  $N_{ijk}$  είναι ο αριθμός των ατόμων σε κάθε ζευγάρι που αντιστοιχεί στο συνδυασμό  $i,j$  των μεταβλητών ομάδα/θεραπεία – νόσος για το  $k$  εξομοιωμένο ζευγάρι

(χρησιμοποιούμε  $N_{ijk}$  για τα δεδομένα κάθε ζεύγους και  $n_{ij}$  για τα δεδομένα του συνολικού πίνακα των εξομοιωμένων τιμών).

80

### 7. Εκτίμηση ΛΣΠ σε Μελέτες εξομοιωμένων ζευγών

Σε αυτή την περίπτωση έχουμε για τα ζευγάρια των ασθενών ομάδας/θεραπείας A και B τους ακόλουθους συνδυασμούς:

- ♦ έχουν τη νόσο και οι δύο ασθενείς (1,1),
- ♦ έχει τη νόσο μόνο ο A ασθενής (1,2),
- ♦ έχει τη νόσο μόνο ο B ασθενής (2,1) και
- ♦ κανένας από τους δύο δεν έχει τη νόσο (2,2).

81

### 7. Εκτίμηση ΛΣΠ σε Μελέτες εξομοιωμένων ζευγών

Έτσι έχουμε τον παρακάτω πίνακα

Ζευγάρι (A = i, B = j)	Ομάδα	ΝΟΣΟΣ		Πλήθος Ζευγών		$n_{ij}$
		ΝΑΙ (1)	ΟΧΙ (2)	$N_{1k}N_{22k}/N_k$	$N_{1k}N_{21k}/N_k$	
(1.1)	A (1)	1	0	$1 \times 0/2 = 0$	$1 \times 0/2 = 0$	$n_{11}$
	B (2)	1	0			
(1.2)	A (1)	1	0	$1 \times 1/2 = 1/2$	$0 \times 0/2 = 0$	$n_{12}$
	B (2)	0	1			
(2.1)	A (1)	0	1	$0 \times 0/2 = 0$	$1 \times 1/2 = 0$	$n_{21}$
	B (2)	1	0			
(2.2)	A (1)	0	1	$0 \times 1/2 = 0$	$0 \times 1/2 = 0$	$n_{22}$
	B (2)	0	1			

82

### 7. Εκτίμηση ΛΣΠ σε Μελέτες εξομοιωμένων ζευγών

Από τον οποίο προκύπτει ότι:

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{0 \times n_{11} + \frac{1}{2}n_{12} + 0 \times n_{21} + 0 \times n_{22}}{0 \times n_{11} + 0 \times n_{12} + \frac{1}{2}n_{21} + 0 \times n_{22}} = n_{12}/n_{21}$$

Όπου  $n_{ij}$  είναι το πλήθος των ζευγών των ατομών των ομάδων A και B με αποτέλεσμα (νόσο) i και j αντίστοιχα.

Συνεπώς  $\widehat{OR} = \frac{n_{12}}{n_{21}}$

Ενώ η διακύμανση του λογαρίθμου του παραπάνω εκτιμητή δίνεται από τον τύπο

$$Var(\log \widehat{OR}) = \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}}$$

83

### 7. Εκτίμηση ΛΣΠ σε Μελέτες εξομοιωμένων ζευγών

Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω μπορούμε να υπολογίσουμε 100(1-α)% διαστήματα εμπιστοσύνης για το λογάριθμο του ΛΣΠ από τον τύπο

$$\log \frac{n_{12}}{n_{21}} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}}}$$

και για το ΛΣΠ από τον τύπο

$$\left( e^{\log \frac{n_{12}}{n_{21}} - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}}}}, e^{\log \frac{n_{12}}{n_{21}} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}}}} \right)$$

84

## Υπολογισμός ΛΣΠ στο Παράδειγμα 1

Γυρίζοντας στο παράδειγμα 1, Πίνακα 2 βρίσκουμε ότι ο ΛΣΠ είναι ίσος με  $OR=16/5=3.2$  συνεπώς «η συμπληρωματική πιθανότητα επιβίωσης για την ομάδα/θεραπεία A είναι (περίπου) τριπλάσια της αντίστοιχης συμπληρωματικής πιθανότητας για την ομάδα B».

Επιπλέον  $Var(\log OR)=1/5+1/16=0.2625$  ενώ το 95% ΔΕ για το  $Var(\log OR)$  δίνεται από τον τύπο

$$\log 3.2 \pm 1.96\sqrt{0.2625} \Leftrightarrow (0.159, 2.170)$$

85

## Υπολογισμός ΛΣΠ στο Παράδειγμα 1

και το 95% ΔΕ για το OR δίνεται από τον τύπο

$$(e^{0.159}, e^{2.170}) \Leftrightarrow (1.17, 8.73)$$

Παρόμοια είναι η διαδικασία αν πάρουμε τον αντίστροφο ΛΣΠ. Συνεπώς  $\overline{OR}^{-1}=5/16=0.3125$

⇒ «η συμπληρωματική πιθανότητα επιβίωσης για την ομάδα/θεραπεία B είναι περίπου 70% μικρότερη της αντίστοιχης συμπληρωματικής πιθανότητας για την ομάδα A»

86

## Υπολογισμός ΛΣΠ στο Παράδειγμα 1

⇒(ή εναλλακτικά)

«η συμπληρωματική πιθανότητα θανάτου για την ομάδα/θεραπεία A είναι περίπου 70% μικρότερη της αντίστοιχης συμπληρωματικής πιθανότητας για την ομάδα B».

Το ΔΕ για την ποσότητα αυτή είναι ίσο με

$$(0.3125 \times e^{-1.96\sqrt{0.2625}}, 0.3125 \times e^{1.96\sqrt{0.2625}}) \Leftrightarrow (0.11, 0.85)$$

87