

# Metody statystyki medycznej stosowane w badaniach klinicznych

Statistics for clinical research & post-marketing  
surveillance

**część II**

# Program szkolenia część II

## Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

- Test t-Studenta

Przypadek dwóch niezależnych prób (independent sample t-test)

Przypadek jednej próby z powtarzalnymi pomiarami (paired sample t-test)

## Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

- Test ANOVA (jednoczynnikowa analiza wariancji)
- Warunki stosowalności testu ANOVA
- Zagadnienie normalności rozkładów zmiennych
- Zagadnienie jednorodności wariancji a wpływ na rzetelność wyników
- Graficzna prezentacja wyników testu ANOVA

# Program szkolenia część II cd.

## Test niezależności chi-kwadrat

## Analiza wyboru odpowiedniego testu do badania

- Podsumowanie oraz wskazówki dotyczące wyboru odpowiedniego testu do badania

## Analiza korelacji

- Podstawowe pojęcia związane z analizą korelacji
- Współczynnik korelacji liniowej Pearsona
- Wykres zależności korelacyjnej (wykres rozrzutu punktów empirycznych, graficzna prezentacja korelacji liniowej Pearsona).

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Test t-Studenta dla prób niezależnych (independent sample t-test)

Jest testem weryfikującym hipotezę o równości średnich pomiaru cechy dwóch niezależnych prób (pobranych z dwóch niezależnych populacji) np. badamy stężenie LDL dwóch grup:

grupa I – pacjenci;

grupa II – grupa kontrolna.

Formalnie stawiane są następujące hipotezy statystyczne:

$H_0: \mu_1 = \mu_2$  *( $H_0$  jako „brak różnicy” pomiędzy średnimi dwóch analizowanych grup)*

$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$

W zależności od potrzeb badania można hipotezy alternatywne postawić następująco:

$H_1: \mu_1 > \mu_2$  lub  $H_1: \mu_1 < \mu_2$

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Test t-Studenta dla prób niezależnych (independent sample t-test)

### Założenia testu:

1. Zmienne (cechy) powinny mieć rozkład zgodny z normalnym  
{Założenie o normalności można sprawdzić przez analizę rozkładu danych (histogram) lub za pomocą testu normalności}
2. Zmienna (cecha) powinna być mierzona na skalach „mocnych”
3. Wariancje powinny być jednorodne (zróznicowanie, zmienność w dwóch grupach powinna być zbliżona)

Jeśli ten warunek nie jest spełniony istnieje możliwość zastosowania modyfikacji testu t-Studenta dla nierównych wariancji;

W wynikach testu t-Studenta podawany jest poziom istotności  $p$  (p-value). Jest to prawdopodobieństwo błędu związanego z odrzuceniem hipotezy  $H_0$  jeśli ta hipoteza byłaby prawdziwa.

## Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

### Test t-Studenta dla prób niezależnych (independent sample t-test)

- Jeżeli rozkład nie jest zgodny z normalnym należy zastosować test nieparametryczny: np. test Wilcoxona.
- Uwagi: test parametryczny (t-Studenta) bazuje na średnich. Testy nieparametryczne bazują na medianach (kwartylach)

## Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

**Test t-Studenta dla prób niezależnych. Formuła statystyki testowej „t”.**

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Aby wyznaczyć „t” zgodnie z powyższym wzorem konieczna jest znajomość dla każdej próby:

1. Średnich arytmetycznych w każdej próbie
2. Odchyłeń standardowych
3. Liczebności prób  $n_1$  oraz  $n_2$

## Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

**Test t-Studenta dla prób niezależnych. Formuła statystyki testowej „t”.**

### **JAK DECYDOWAĆ O ODRZUCENIU HIPOTEZY?**

Dla wyznaczonej z formuły statystyki testowej „t” z tablic statystycznych odczytuje się wartość **p-value** (poziom istotności; PROGRAMY STATYSTYCZNE WUKONUJĄ TO AUTOMATYCZNIE). Przyjmując poziom krytyczny np. 0,05 należy podjąć następujące decyzje:

1. jeżeli  $p\text{-value} > 0,05$  hipotezę  $H_0$  przyjmujemy
2. jeżeli  $p\text{-value} \leq 0,05$  hipotezę  $H_0$  odrzucamy (można w takim przypadku twierdzić, że średnie parametru w dwóch próbach różnią się istotnie)



# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Zadania

### Zadanie 1.

Zakładając zbliżony poziom zróżnicowania LDL w dwóch grupach: kontrolnej i pacjentów rozwiąż następujące problemy 1 oraz 2. Oceń typ rozkładów w każdej próbie oraz jego zgodność z rozkładem normalnym.

Problem 1: Na podstawie danych dotyczących poziomów LDL w dwóch badanych grupach sprawdź hipotezę, głoszącą, że średnia LDL w grupie pacjentów jest równa średniej w grupie kontrolnej. Zapisz formalne hipotezy.

- a) przyjmij  $\alpha=0,05$
- b) przyjmij  $\alpha=0,01$
- c) przyjmij  $\alpha=0,001$

Problem 2: Czy można twierdzić z prawdopodobieństwem 90%, że poziom LDL jest w grupie pacjentów istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej?

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Zadania

### Zadanie 2.

Zakładając różny poziom zróżnicowania LDL w dwóch grupach: kontrolnej i pacjentów rozwiąż następujące problemy 1 oraz 2.

Problem 1: Na podstawie danych dotyczących poziomów LDL w dwóch badanych grupach sprawdź hipotezę, głoszącą, że średnia LDL w grupie pacjentów jest równa średniej w grupie kontrolnej. Zapisz formalne hipotezy.

- a) przyjmij  $\alpha=0,05$
- b) przyjmij  $\alpha=0,01$
- c) przyjmij  $\alpha=0,001$

Problem 2: Czy można twierdzić z prawdopodobieństwem 90%, że poziom LDL jest w grupie pacjentów istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej?

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Zadania

### Zadanie 3.

Wykonaj zadania 1 oraz 2 korzystając z funkcji statystycznych:

Wskazówki:

1. Wstaw/ funkcje / statystyczne/ test.T
2. W polskiej wersji MsExcel pojęcie ślady oznacza definicję hipotezy  $H_1$ ; jeden ślad to hipotezy typu  $H_1: \mu_1 > \mu_2$  lub  $H_1: \mu_1 < \mu_2$   
dwa ślady to  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$
3. Typ - istnieje możliwość wybrania trzech typów : 1 – sparowany (paired)  
2- test z dwiema próbkami o równej wariancji; 3- test z dwiema próbkami o nierównej wariancji;

## Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

### Test t-Studenta dla prób zależnych. (*paired sample t-test*)

Jest testem weryfikującym hipotezę o równości średnich pomiaru cechy w jednej próbie z powtarzalnymi pomiarami np. badamy stężenie LDL w jednej grupie: PRZED i PO podaniu leku. Problem badawczy jest następujący: czy podanie leku wpłynęło istotnie na poprawę (bądź pogorszenie, generalnie mówiąc na zmianę) poziomu LDL.

Formalnie stawiane są następujące hipotezy statystyczne:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Test t-Studenta dla prób zależnych.

W zależności od potrzeb badania można hipotezy alternatywne postawić następująco:

$$H_1: \mu_1 > \mu_2 \text{ lub } H_1: \mu_1 < \mu_2$$

Gdzie:

$\mu_1$  - średnia pomiaru pierwszego (na pierwszej wizycie)

$\mu_2$  - średnia pomiaru drugiego (na drugiej wizycie)

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Test t-Studenta dla prób zależnych.

Formuła statystyki testowej „t”

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n} \quad s_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n-1}} \quad t = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{n}$$

Gdzie:  $d_i = x_i - y_i$

### Interpretacja wyników testu.

Wynikiem testu t-Studenta jest statystyka testowa  $t$ , dla niej wyznaczany jest poziom istotności  $p$  (*p-value, lub sig.*). Zwykle przyjmuje się krytyczny poziom istotności  $p$  równy 0,05 lub 0,01.

Uzyskana wartość  $p$  niższa od 0,05 wskazuje na odrzucenie hipotezy  $H_0$ . Zatem należy w takim przypadku twierdzić, że pomiar w czasie 2 jest istotnie różny od pomiaru w punkcie 1 (pierwszym punkcie czasowym).

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Zadania

### Zadanie 4.

Dysponując danymi dotyczącymi pomiarów Ca (mg/dl) na dwóch wizytach : wizyta 1 oraz wizyta 2 zweryfikuj hipotezy:

- a) Czy można twierdzić z prawdopodobieństwem 95% , że poziom Ca spadł na wizycie 2?
- b) Czy można twierdzić z prawdopodobieństwem 90%, że poziom Ca wzrósł na wizycie 2?
- c) Czy można przyjąć z prawdopodobieństwem 99%, że poziomy były równe na wizytach 1 oraz 2?
- d) Czy można twierdzić, z prawdopodobieństwem 99%, że zastosowana na wizycie 1 terapia wpłynęła istotnie na zmianę parametru Ca.

# Testowanie istotności różnic dla dwóch średnich

## Zadania

### Zadanie 5.

Dysponując częściowymi danymi z badania obserwacyjnego przeprowadzonego na podstawie CRF po zgromadzeniu danych otrzymano dane dla  $n=49$  pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników zbadaj:

- a) Czy można twierdzić z prawdopodobieństwem 95%, że średnia wieku leczonych kobiet i mężczyzn jest równa? (t-test dla prób niezależnych)
- b) Czy poziom Hb na wizycie 1 i 2 można uznać za zbliżony (z prawdopodobieństwem 95%); (t-test dla powtarzalnych pomiarów – **paired sample t-test**)
- c) Czy leczenie wpłynęło na poprawę poziomu Hb (zweryfikuj hipotezę z na poziomie istotności 0,01)



# Nieparametryczne testy dla porównania wartości z dwóch prób

## Nonparametric tests

- Test U Mann Whitney'a
- Test Wilcoxon
- Test znaków

Under the "Difference test" tab you can carry out a nonparametric test for a difference between two populations or groups, the specific test depending on the option selected.

Sign test: This test is based on the fact that if two samples,  $x$  and  $y$ , are drawn randomly from the same distribution, the probability that  $x_i > y_i$ , for each observation  $i$ , should equal 0.5. The test statistic is  $w$ , the number of observations for which  $x_i > y_i$ . Under the null hypothesis this follows the Binomial distribution with parameters  $(n, 0.5)$ , where  $n$  is the number of observations.

# Nieparametryczne testy dla porównania wartości z dwóch prób

## Nonparametric tests

**Rank sum test:** The Wilcoxon rank-sum test is performed. This test proceeds by ranking the observations from both samples jointly, from smallest to largest, then finding the sum of the ranks of the observations from one of the samples. The two samples do not have to be of the same size, and if they differ the smaller sample is used in calculating the rank-sum. Under the null hypothesis that the samples are drawn from populations with the same median, the probability distribution of the rank-sum can be computed for any given sample sizes; and for reasonably large samples a close Normal approximation exists.

**Signed rank test:** The Wilcoxon signed-rank test is performed. This is designed for matched data pairs such as, for example, the values of a variable for a sample of individuals before and after some treatment. The test proceeds by finding the differences between the paired observations,  $x_i - y_i$ , ranking these differences by absolute value, then assigning to each pair a signed rank, the sign agreeing with the sign of the difference. One then calculates  $W_+$ , the sum of the positive signed ranks. As with the rank-sum test, this statistic has a well-defined distribution under the null that the median difference is zero, which converges to the Normal for samples of reasonable size.

# Nieparametryczne testy dla porównania wartości z dwóch prób

## Nonparametric tests

Under the "Runs test" tab you can carry out a test for the randomness of a given variable, based on the number of runs of consecutive positive or negative values. If you select the option "Use first difference", the variable is differenced prior to the analysis and hence the runs are interpreted as runs of increasing or decreasing values of the original variable. The test statistic is based on a normal approximation to the distribution of the number of runs under the null of randomness.

**Uwagi: test serii jest testem badającym losowość**

# Nieparametryczne testy dla porównania wartości z dwóch prób

## Zadania

### Zadanie 6.

Dysponując częściowymi danymi z badania przeprowadzonego na podstawie CRF po zgromadzeniu danych otrzymano dane dla  $n=49$  pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników zbadaj:

- a) Rozkłady: wieku, wagi i ich zgodność z rozkładem normalnym;
- b) Wyznacz wykresy typu BOX-PLOT dla pomiarów hemoglobiny;
- c) Sprawdź zgodność rozkładów Hb na każdej wizycie z rozkładem normalnym;
- d) Czy poziom Hb na wizycie 1 i 2 można uznać za zbliżony (z prawdopodobieństwem 95%); - test rangowanych znaków Wilcoxon
- e) Czy leczenie wpłynęło na poprawę poziomu Hb (zweryfikuj hipotezę z na poziomie istotności 0,01); - test rangowanych znaków Wilcoxon

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## Problem badawczy

Trzy grupy: pacjent leczony lekiem A, pacjent leczony lekiem B, grupa kontrolna. W każdej grupie mierzony jest parametr X (np. wiek, waga, poziom HB, ciśnienie krwi, IQ itp...). Pytanie badawcze jest następujące:

Czy parametr X różni się pomiędzy trzema badanymi grupami.

Istnieje kilka możliwości rozwiązania tego problemu:

1. Zastosowanie wielokrotnego porównania testem t-Studenta (intependent sample t-Test).

*Rozwiązanie to jest jednak błędne metodologicznie. Błędy bowiem powstałe w wyniku każdego porównania kumulują się.*

2. Zastosowanie testów:

- ANOVA,
- Kruskal-Wallis (nieparametryczna alternatywa testu ANOVA)
- testu mediany.

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## ANOVA

ANOVA - ANALIZA WARIANCJI (*analysis of variance; one way ANOVA*)

Analiza wariacji polega na obserwowaniu różnic między wynikami pewnych grup obiektów badanych ze względu na daną cechę, oraz wyciąganiu wniosków czy na wyniki w poszczególnych grupach miało wpływ kryterium na podstawie którego dokonano podziału na te grupy. Innymi słowy „analiza wariacji jest badaniem związków między zmiennymi, z których jedna jest mierzona na skali przedziałowej (zmienna zależna), a druga na skali nominalnej lub silniejszej (zmienna niezależna).” Analiza wariacji określana jest często mianem ANOVA od słów *ANalysis Of VAriance*.

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## ANOVA

Analiza wariancji jest metodą badania zależności cech. Pozwala stwierdzić czy różnicowanie obiektów ze względu na cechę Y (zależną) ma swoje źródło w różnicowaniu między grupami wyznaczonymi przez czynnik X (niezależny). Zmienna zależna jest mierzona na skali przedziałowej, a zmienna niezależna na skali nominalnej. Analiza wariancji jest celowa, gdy mamy do czynienia z więcej niż dwoma grupami.

W przypadku dwóch grup Anova sprowadza się do testu t-Studenta dla dwóch średnich.

Przykład:

Lek badany, Lek referencyjny, Placebo.

Badamy istotność różnic pomiędzy tymi trzema grupami w parametrze: AUC FEV1

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## ANOVA

Hipotezy formalne:

H<sub>0</sub>: Trzy grupy badanie nie różnią się w pomiarze parametru X.

H<sub>1</sub>: Co najmniej jedna grupa się różni od pozostałych w pomiarze parametru X.

Zapis matematyczny:

$$H_0 : \bar{y}_1 = \dots = \bar{y}_n$$

H<sub>1</sub>: średnie y nie są równe w grupach

Jeżeli przyjmujemy hipotezę H<sub>0</sub>, oznaczać to będzie, iż badana cecha nie różni się istotnie pomiędzy grupami, lub inaczej mówiąc średnie w grupach są takie same.

Przyjęcie hipotezy H<sub>0</sub> ma miejsce wtedy, gdy uzyskane p-value testu jest niższe od zadanej z góry wielkości poziomu istotności  $\alpha$ .



# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## ANOVA - WARUNKI STOSOWALNOŚCI

Przed przystąpieniem do obliczeń należy jednak zbadać pewne założenia (warunki stosowalności) analizy wariancji:

1. Zmienna zależna powinna mieć rozkład normalny  $N(m, \sigma)$
2. Pomiary powinny by niezależne
3. Wariancja powinna być jednorodna we wszystkich grupach. Założenie to można opisać hipotezą:  
 $H_0: \delta_1^2 = \dots = \delta_k^2$

Do weryfikacji tej hipotezy stosuje się powszechnie poniższe testy:

- test Hartleya
- test Cohrana
- test Bartletta
- test Levene'a

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## ANOVA

### Przykład.

Badanie biorównoważności. Zebrano dane:

Grupa 1: Lek badany

Grupa 2: Lek referencyjny

Grupa 3: Placebo.

**Cel badania:** Czy pomiary AUC FEV1 różnią się istotnie w zależności od rodzaju terapii (placebo, lekA, lekB).

Placebo	Lek1	Lek2
27,0	32,0	21,0
21,2	25,7	26,2
33,0	35,0	31,5
27,0	31,9	26,8
20,7	22,5	20,3
41,0	48,0	44,0
23,4	30,1	26,7
18,8	22,8	22,1
-	--	--

*Źródło. Dane umowne.*

PRZED OBLICZENIEM TESTU ANOVA:

- Należy sprawdzić, czy rozkłady w każdej grupie są zgodne z rozkładem normalnym.
- Należy sprawdzić, czy rozkłady cechują się jednorodną wariancją.

**Badanie jednorodności wariancji:**

$$H_0: \delta_1^2 = \delta_2^2 = \delta_3^2$$

Testy: Hartleya, Cochrana, Bartletta, Levene'a.

Hartleya F-maks	Cochrana C	Bartlett Chi-kwadrat	p
2,02	0,47	1,29	0,52

Wartość  $p = 0,52$  wskazuje na to, że hipotezę  **$H_0$  należy przyjąć**.

Można więc przyjąć, iż wariancja AUC FEV1 jest jednorodna w trzech grupach.

Analogiczne wyniki uzyskano w teście jednorodności wariancji Levene'a:

Test Levene'a	
F	poziom p
1,10	0,34

**Uwagi:**

Ms Excel nie daje jednak możliwości wykonania testów jednorodności wariancji dla  $k=3$  prób podobnie jak brak jest testu badającego zgodność rozkładu z próby z rozkładem normalnym.

Wyniki testu ANOVA.

F	poziom p
0,9	0,43

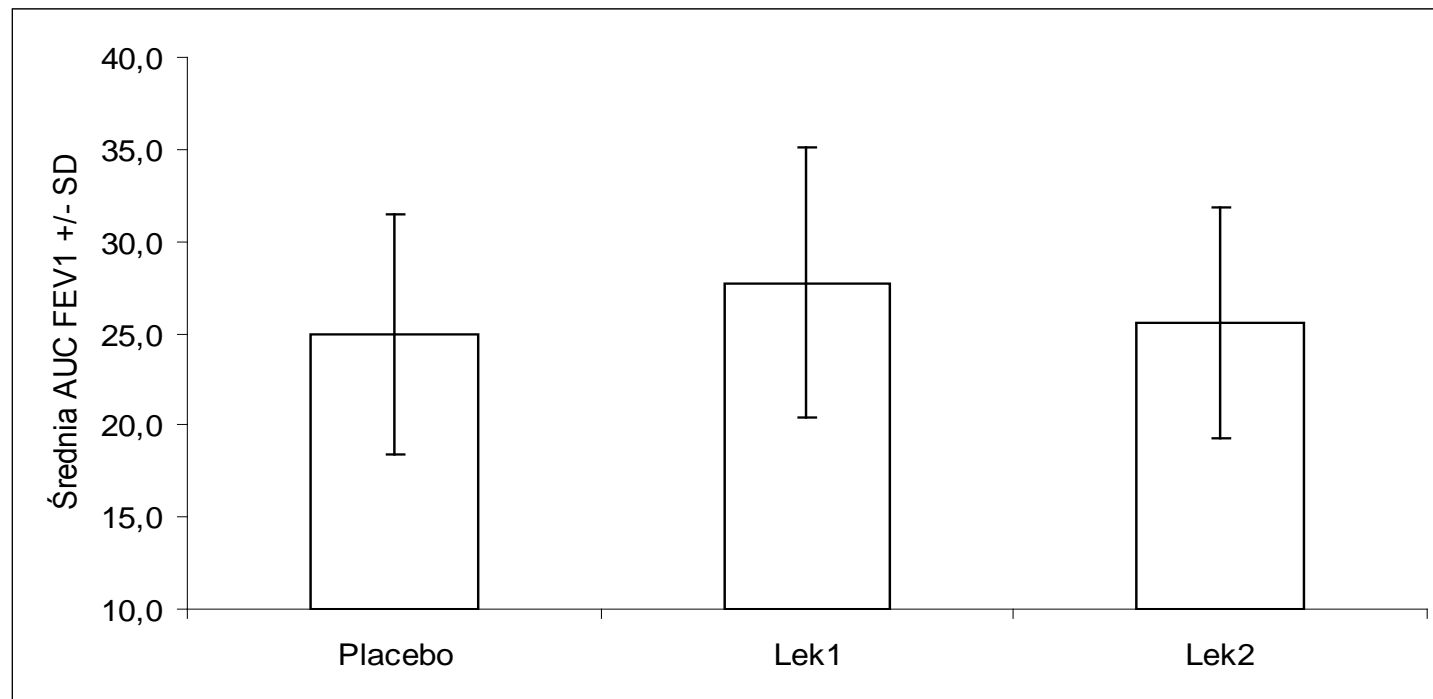
Grupy się **nie** różnią  
 $p > 0,05$

**Wniosek:** uzyskano poziom istotności testu na poziomie  $p > 0,05$ . Należy zatem przyjąć hipotezę  $H_0$ . Można twierdzić, że pomiary AUC FEV1 są zbliżone w trzech grupach pacjentów, niezależnie od metody leczenia.

**Uwagi:**

Nie da się na tym etapie stwierdzić, które grupy różnią się między sobą.

<i>Grupy</i>	<i>ni</i>	<i>Średnia AUC FEV1</i>	<i>SD</i>
Placebo	19	25,0	6,5
Lek1	19	27,7	7,4
Lek2	19	25,6	6,3



# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## Testy Post-hoc. Testy wielokrotnych porównań.

Test NIR [test najmniejszych istotnych różnic] (LSD [[least significant differences](#)])

**Idea:** wyznaczenie tzw. najmniejszych istotnych różnic i porównaniu ich z różnicami średnich;

Jest najmniej odporny na wzrost liczby wielokrotnych porównań, ponieważ poziom istotności odnosi się do pojedynczego porównania. W takim przypadku bardzo szybko wzrasta poziom istotności całego eksperymentu;

Test NIR stosowany jest często jako towarzyszący innym testom.

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## Testy Post-hoc. Testy wielokrotnych porównań.

### Test Tukeya

Najbardziej polecany do porównania par średnich. Pozwala on wyznaczać grupy średnich jednorodnych.

Występuje w dwóch odmianach: równa liczebność próbek, nierówna liczebność próbek (test Spjotvolla i Stolinea).

Test Tukeya jest bardziej konserwatywny aniżeli NIR, lecz mniej niż test Scheffego.

### Test Scheffe

Najbardziej konserwatywny, co oznacza, że rzadziej będziemy odrzucać pojedyncze porównania niż w przypadku innych testów

Zapewnia łączny poziom istotności dla wszystkich porównywanych par uwzględnia wszelkie kontrasty

Najbardziej zachowawczy (błąd pierwszego rodzaju jest najmniejszy)

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## Testy Post-hoc. Testy wielokrotnych porównań.

Najczęściej stosowane testy Post-hoc

- Bonferroni
- Modified Bonferroni Approaches
- Dunn
- Fisher LSD (NIR)
- Dunnet
- Scheffe

Games-Howell (test ten jest odpowiedni w przypadku nie występowania jednorodnych wariacji cechy w grupach)



# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## Testy Post-hoc. Testy wielokrotnych porównań.

Przykładowy raport z testu post-hoc dla testu Bonferroniego.

GRUPA	gr1	gr2	gr3
Gr1		0,20	0,3
Gr2	0,20		0,97
Gr3	0,3	0,97	

**Wniosek:** grupy nie różnią się istotnie w pomiarze AUC FEV1.

# Testowanie istotności różnic dla średnich poziomów parametru w trzech i więcej próbach

## Zadania

### Zadanie 7.

Bazując na danych zbadaj, czy pacjenci w zależności od rozpoznania różnią się w:

- a) Wiek
  - b) Wadze
  - c) Poziomie Hb na wizycie wprowadzającej
  - d) Poziomie Hb na wizycie ostatniej
  - e) Poziomie Ferrytyny na wizycie wprowadzającej
- Przyjmij poziom istotności 0,05
  - Oceń normalność rozkładu poszczególnych zmiennych
  - Przedstaw graficznie wyniki z uwzględnieniem słupków błędów
  - Czy zaostrenie poziomu istotności do 0,01 wpłynie na zmianę wniosków?

# Testowanie zależności pomiędzy dwoma zmiennymi dyskretnymi

## Test niezależności chi-kwadrat

Zastosowanie: dwie zmienne mierzone są na skali jakościowej np. nominalnej.

Przykładowe zastosowanie: wpływ metody przeszczepu na wystąpienie objawu niepożądanego (np. gorączka, wymioty, AE, SAE, Death).

**Przykład:** Test chikwadrat.

Bazując na danych w pliku chikwadrat.gdt oceń wpływ metody operacji kardiochirurgicznej na występowanie działań niepożądanych.

Założenia. Dwie grupy pacjentów:

Control group – kod 1

Study group – kod 2

W bazie rejestrowano następujące parametry safety (0-brak; 1-wystąpienie):

Gorączka

Krwawienie

Reakcje alergiczne

Śmierć

Adverse Event

Serious Adverse Event.

# Testowanie zależności pomiędzy dwoma zmiennymi dyskretnymi

## Test niezależności chi-kwadrat

Wprowadzamy zmienne:

- Metoda leczenia
- AE

Wyniki:

Tablica krzyżowa dla zm. metoda leczenia (wiersze) względem zm. AE (kolumny)

	[ 0]	[ 1]	RAZEM
[ 1]	50,8%	49,2%	59
[ 2]	76,0%	24,0%	50

Metoda leczenia numer 1: 49% pacjentów zanotowało zdarzenie niepożądane (AE)

Metoda leczenie numer 2: 24% pacjentów zanotowało zdarzenie niepożądane (AE).

### TEST CHI-KWADRAT

Test Pearsona chi-kwadrat = 7,29 wartość  $p = 0,0069$  – niski poziom istotności  $p$  ( $p < 0,001$ ) można twierdzić, że metoda operacji numer 2 (Study Group) daje wyższe szanse na niewystępowanie zdarzenia niepożądanego.

# Testowanie zależności pomiędzy dwoma zmiennymi dyskretnymi

## Test niezależności chi-kwadrat

Wprowadzamy zmienne:

- Metoda leczenia
- AE

Wyniki:

Tablica krzyżowa dla zm. metoda leczenia (wiersze) względem zm. AE (kolumny)

	[ 0]	[ 1]	RAZEM
[ 1]	50,8%	49,2%	59
[ 2]	76,0%	24,0%	50

Metoda leczenia numer 1: 49% pacjentów zanotowało zdarzenie niepożądane (AE)

Metoda leczenie numer 2: 24% pacjentów zanotowało zdarzenie niepożądane (AE).

### TEST CHI-KWADRAT

Test Pearsona chi-kwadrat = 7,29 wartość  $p = 0,0069$  – niski poziom istotności  $p$  ( $p < 0,001$ ) można twierdzić, że metoda operacji numer 2 (Study Group) daje wyższe szanse na niewystąpienie zdarzenia niepożądanego.

## Test niezależności chi-kwadrat w Ms Excel

Założenia. Dwie grupy pacjentów:

Control group – kod 1; Study group – kod 2

W bazie rejestrowano następujące parametry safety (0-brak; 1-wystąpienie):

- wystąpienie AE

Problem badawczy: czy w grupie TERAPIA I zdarzenia niepożądane występują częściej niż TERAPIA II?

	wystąpienie AE	
	NIE	TAK
terapia I	5	<b>25</b>
Terapia II	18	<b>12</b>

	wystąpienie AE		
	NIE	TAK	SUMA WIERSZA
terapia I	5	<b>25</b>	30
Terapia II	18	<b>12</b>	30
SUMA KOLUMNY	23	37	60

## Test niezależności chi-kwadrat w Ms Excel

	wystąpienie AE		SUMA WIERSZA
	NIE	TAK	
terapia I	5	<b>25</b>	30
Terapia II	18	<b>12</b>	30
SUMA KOLUMNY	23	37	60

Wyznaczamy zakres przewidywany:

$$23 \cdot 30 / 60 = 11,5$$

$$37 \cdot 30 / 60 = 18,5$$

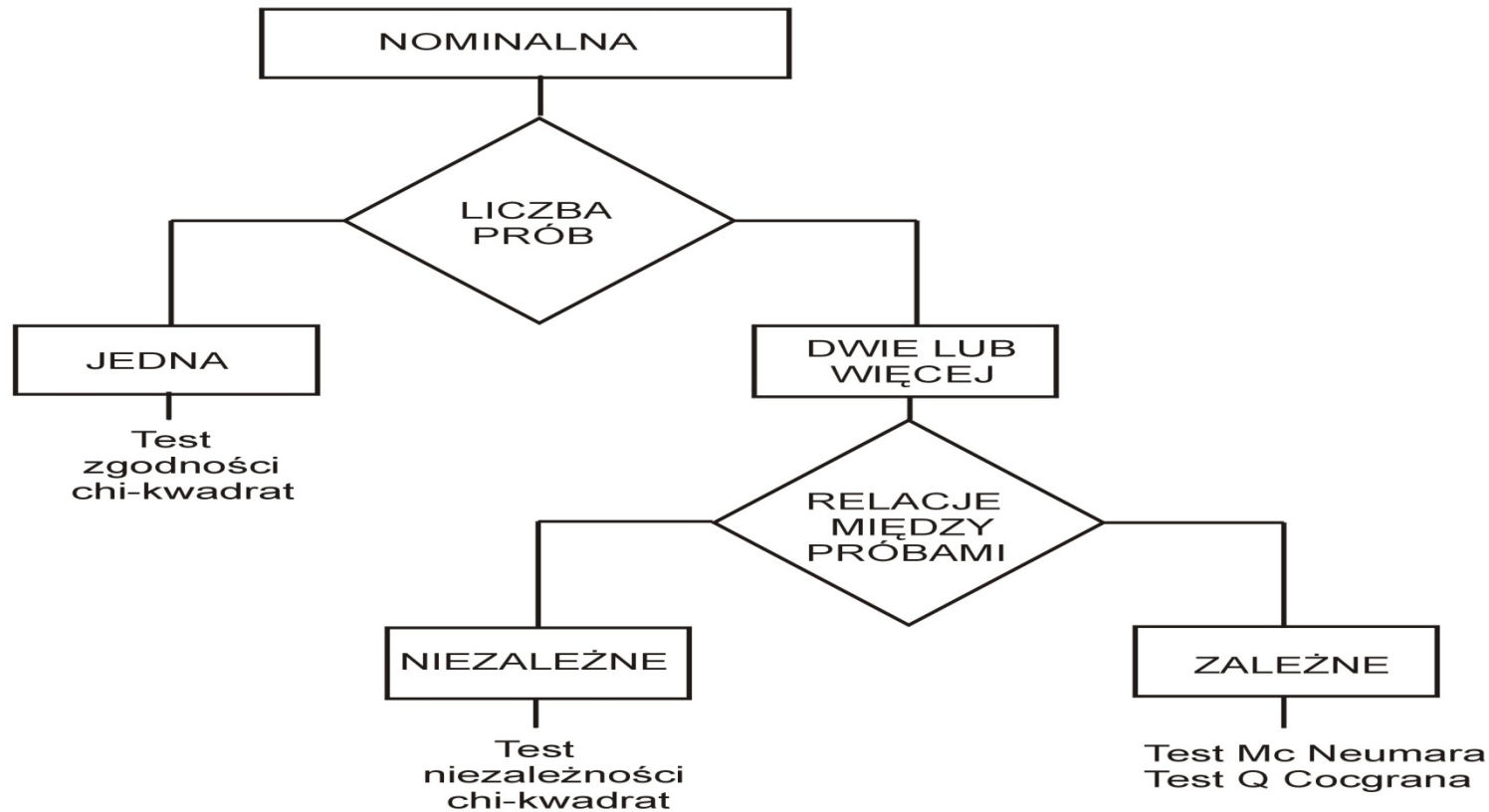
Tabela teoretyczna	wystąpienie AE	
	NIE	TAK
terapia I	11,5	18,5
Terapia II	11,5	18,5

Excel:  
Funkcje statystyczne/ **test.chi**

**Wynik: p=0,0006**

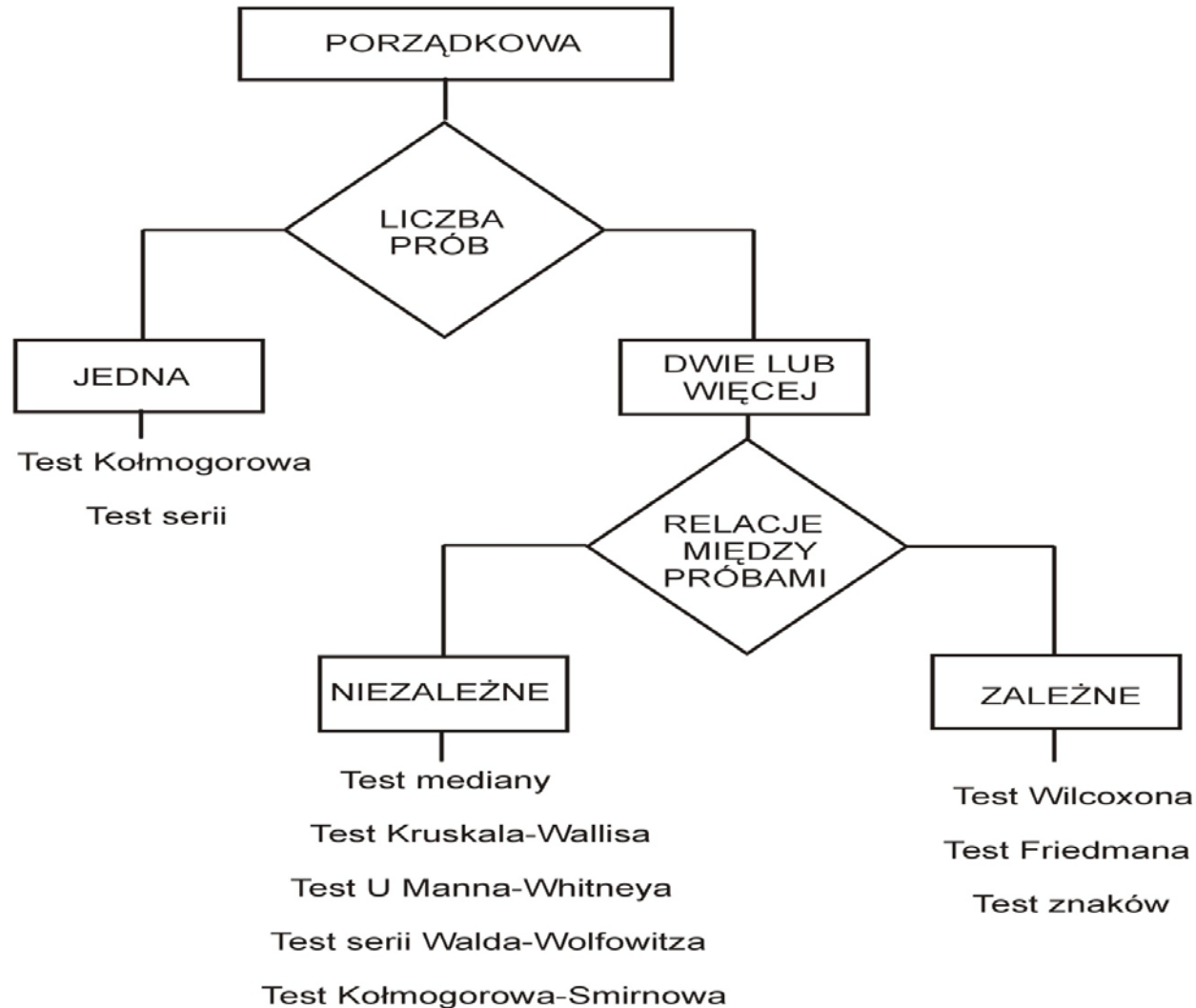
Wniosek: w przypadku terapii pierwszej występowanie zdarzeń niepożądanych jest zdecydowanie częstsze

## Schematy doboru odpowiedniego testu w zależności od skali pomiarowej

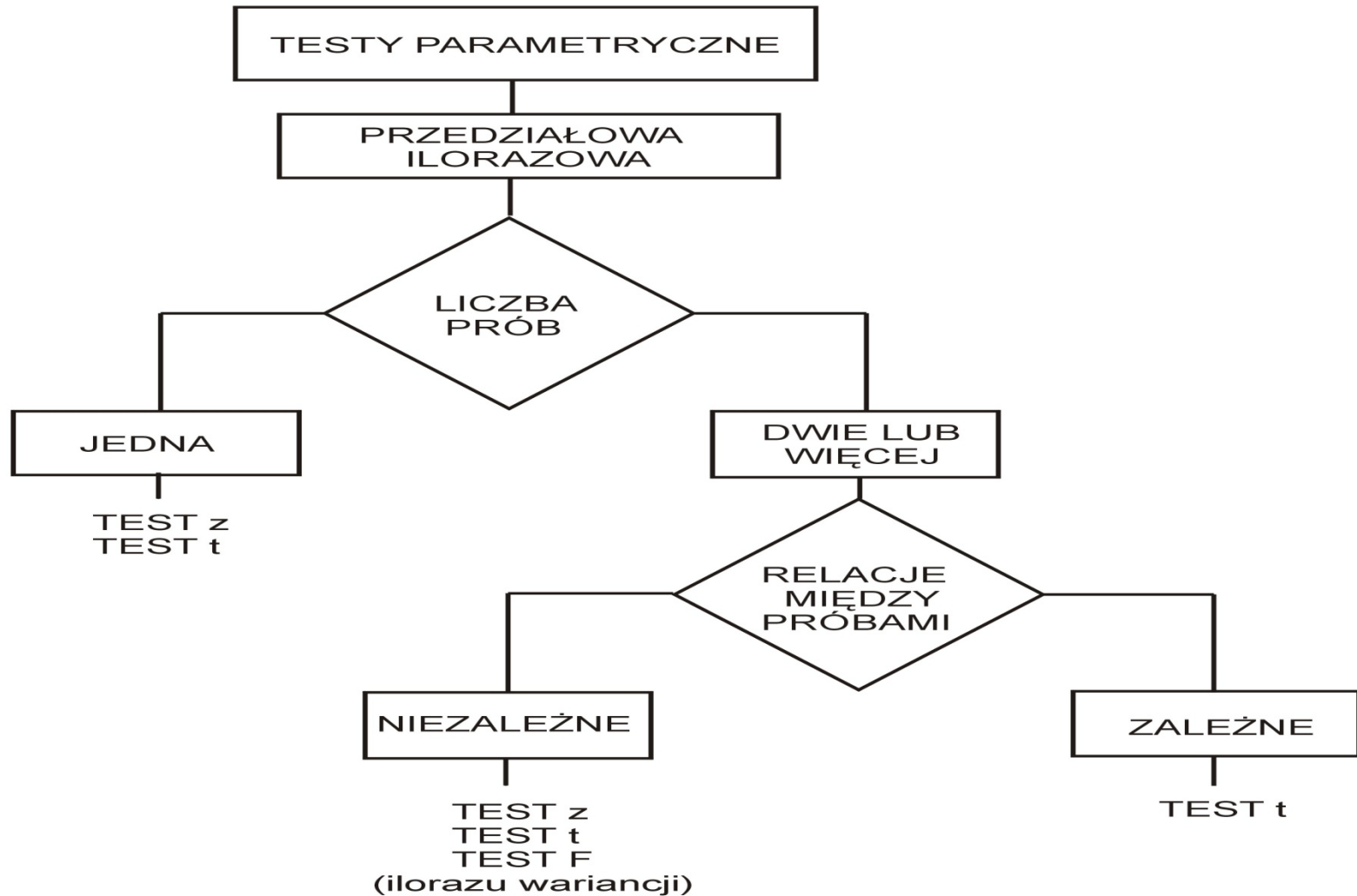




## Schematy doboru odpowiedniego testu w zależności od skali pomiarowej



# Schematy doboru odpowiedniego testu w zależności od skali pomiarowej



# Korelacja

Do czego służy korelacja:

„rak płuc powiązany jest z paleniem papierosów”

„zawał serca powiązany jest z otyłością”

„spłacenie kredytu uzależnione jest od wysokości zarobków”

Im więcej jednego tym więcej drugiego

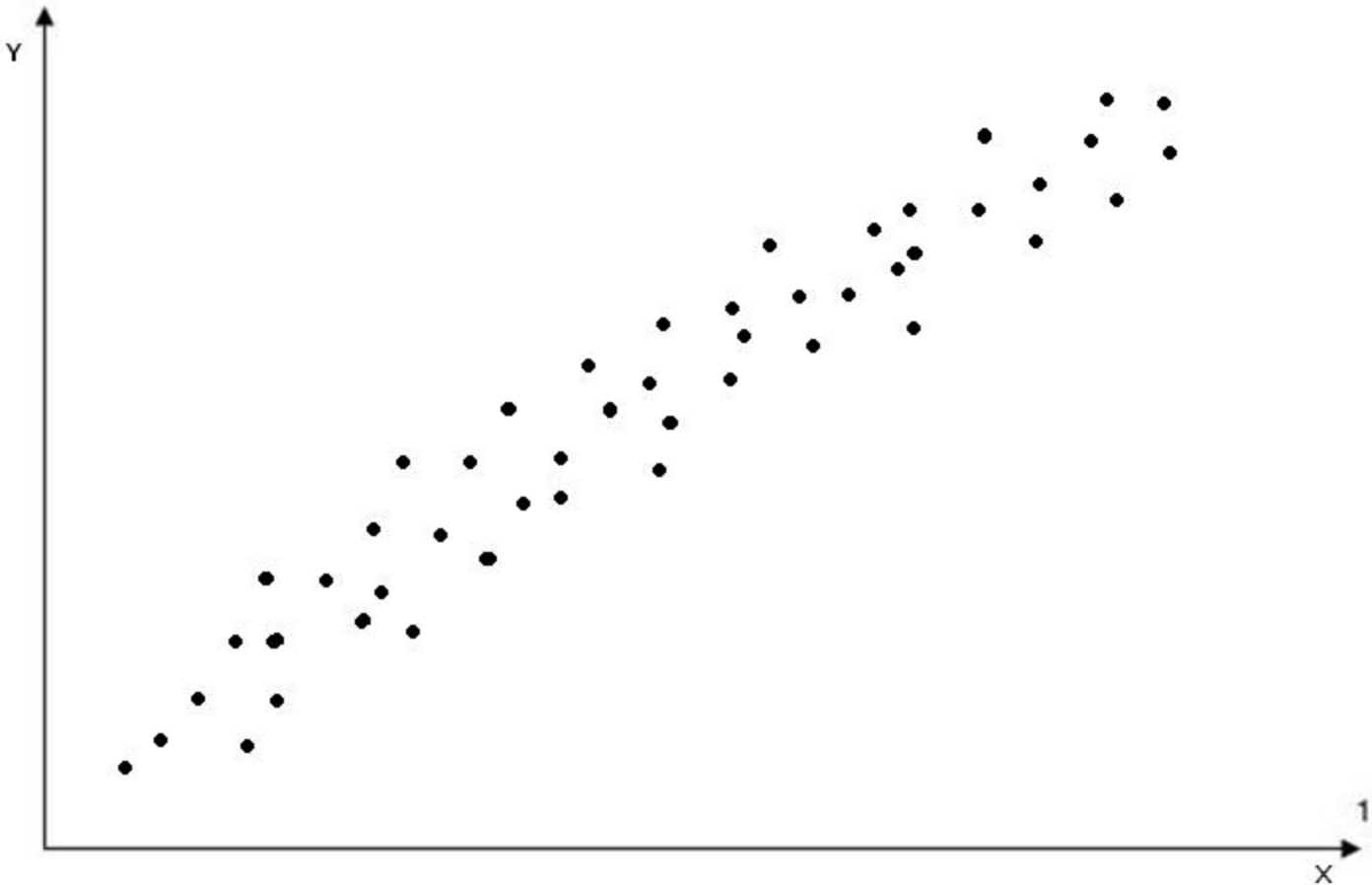
Badanie stopnia i kierunku zależności różnych zjawisk

# Korelacja

## Rodzaje korelacji

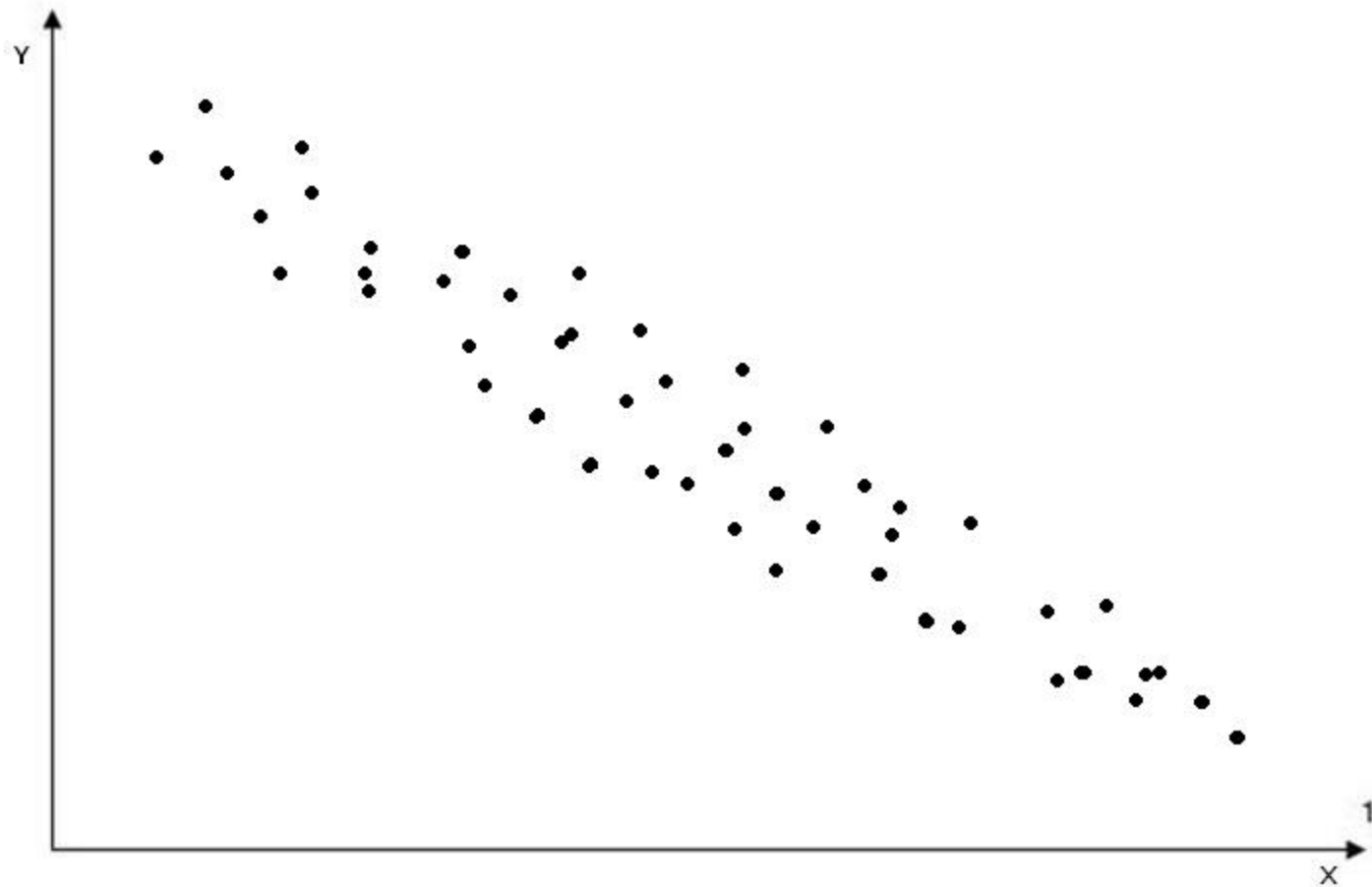
- Korelacja liniowa dodatnia (rys 1.)
  - Korelacja liniowa ujemna (rys 2.)
  - Brak korelacji (rys 3.)
  - Korelacja krzywoliniowa (rys 4.)
- 
- Zależność liniowa (rys 1 i 2.)
  - Zależność krzywoliniowa (rys 4.)

# Korelacja



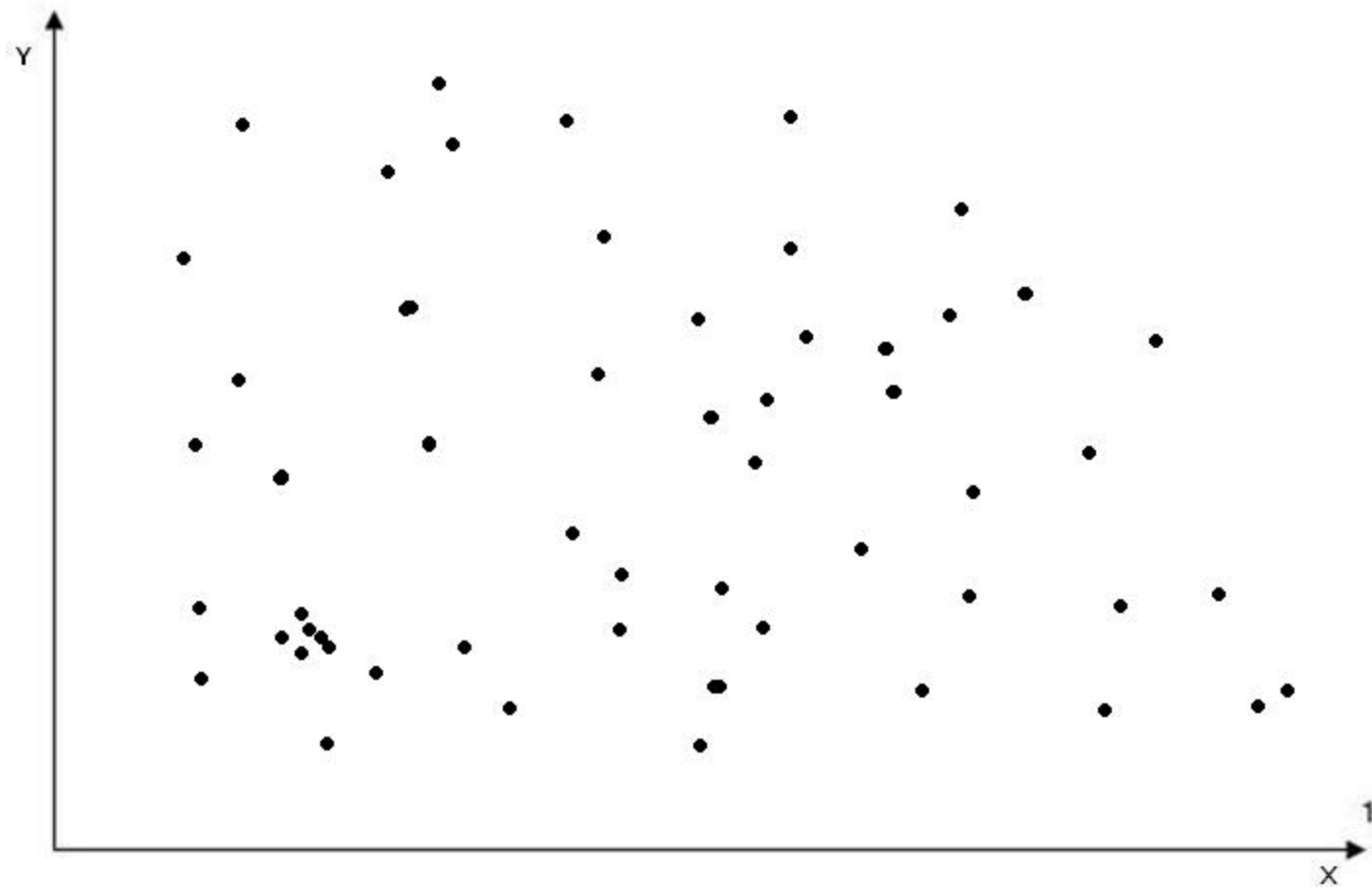
Korelacja liniowa dodatnia

# Korelacja



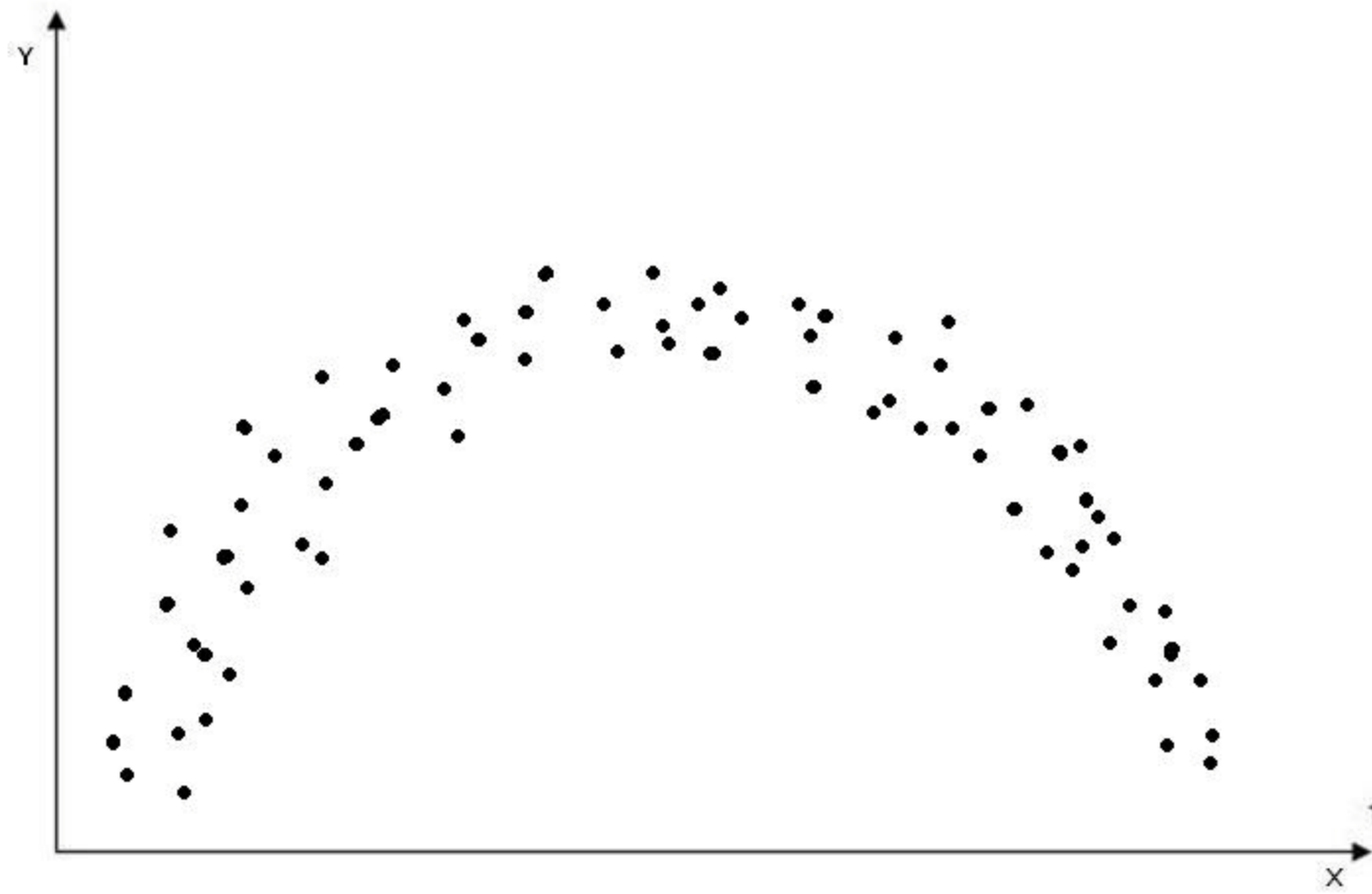
Korelacja liniowa ujemna

# Korelacja



Brak korelacji

# Korelacja



Korelacja krzywoliniowa



## Korelacja

### Współczynnik korelacji liniowej Pearsona

$$r_{xy} = \frac{\text{cov}(x, y)}{S(x)S(y)}$$

Współczynnik korelacji jest liczbą, która wskazuje w jakim stopniu dwa zjawiska są ze sobą powiązane i z jaką siłą jedno zjawisko wywołuje zmianę drugiego.

Współczynnik korelacji Pearsona służy do ustalenia zależności (związku) między dwoma cechami mierzalnymi (ilościowymi). Innymi słowy współczynnik korelacji liniowej Pearsona, jest miernikiem siły związku między dwiema zmiennymi, cechami ilościowymi.

- Współczynnik ten przyjmuje wartości z przedziału [-1,1].
- Jest miernikiem siły związku prostoliniowego między dwiema cechami mierzalnymi.
- Znak współczynnika korelacji informuje o kierunku korelacji natomiast jego bezwzględna wartość o sile związku

# Korelacja

## Siła korelacji

$ r_{xy}  = 0$	brak korelacji
$0 <  r_{xy}  < 0,1$	korelacja niska
$0,1 \leq  r_{xy}  < 0,3$	korelacja słaba
$0,3 \leq  r_{xy}  < 0,5$	korelacja przeciętna
$0,5 \leq  r_{xy}  < 0,7$	korelacja wysoka
$0,7 \leq  r_{xy}  < 0,9$	korelacja bardzo wysoka
$0,9 \leq  r_{xy}  < 1$	korelacja prawie pełna

### Interpretując współczynnik korelacji należy pamiętać o:

- istotności korelacji.
- wartość współczynnika bliska 0 nie zawsze oznacza brak zależności, a jedynie brak zależności liniowej.
- wielkość współczynnika podlega wpływom wartości skrajnych i odstających.

## Korelacja

### Współczynnik korelacji rang Spearmana

Alternatywnym miernikiem siły zależności jest współczynnik korelacji rang Spearmana (*Spearman's rho*)

Współczynnik ten należy stosować dla zmiennych mierzonych na skalach słabszych, a takimi skalami są odpowiedzi na pytania np. stenowe.

$$r_s = 1 - \frac{6 \times \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

Gdzie  $d_i$  są różnicami między kolejnymi numerami nadawanymi osobno dla każdej cechy.

# Korelacja

## Test istotności współczynnika

W celu zbadania istotności obliczonego współczynnika należy przeprowadzić test istotności współczynnika korelacji. Hipotezą zerową jest hipoteza o braku zależności. Natomiast hipoteza alternatywna to hipoteza o istotności współczynnika korelacji.

Zakłada się że poziom istotności (poziom  $p$ , *p-value* lub *Sig.*) mniejszy od 0,05 pozwala na twierdzenie iż zależność występuje. Często zakłada się również gorszy poziom istotności a mianowicie poziom 0,1.

Alternatywną metodą określania siły związku na podstawie obliczonego współczynnika korelacji jest skorzystanie z gotowych przedziałów.

# Korelacja

## Zadania

### Zadanie 8.

Korzystając z danych w arkuszu wyznacz współczynnik korelacji liniowej Pearsona pomiędzy wiekiem a osiąganymi dochodami. Wyznacz wartość współczynnika determinacji.

Uwagi: wyznacz współczynnik za pomocą dodatku Analiza Danych a następnie za pomocą funkcji statystycznych

### Zadanie 9.

Korzystając z danych w arkuszu CRF wyznacz współczynnik korelacji liniowej Pearsona pomiędzy:

- wiekiem a wynikami pomiarów Hb na każdej wizycie
- wiekiem a Ferrytyną na każdej wizycie
- stosowaną dawką leku a poziomem Hb
- Stosowaną dawką leku a poprawą poziomu Hb

Wyznacz wartość współczynników determinacji.

### Zadanie 10.

Korzystając z danych w arkuszu wyznacz współczynnik korelacji liniowej Pearsona pomiędzy wiekiem a wynikami Ca na wizycie 1 i na wizycie 2.