LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

Test d'ipotesi

Confronto tra 2 campioni

Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona

CONFRONTO TRA DUE CAMPIONI

INFORMAZIONI SOLO SUL CAMPIONE E NON SULLA POPOLAZIONE

- Due trattamenti ipotensivi A e B vengono sperimentati su due gruppi di soggetti ipertesi
- la mortalità per tumore alla vescica viene confrontata in un gruppo di soggetti esposti ad amine aromatiche e in un gruppo di controllo

- la pressione arteriosa della popolazione di pazienti trattati con A è minore/uguale/maggiore della popolazione trattata con B
- l'esposizione ad amine aromatiche aumenta/diminuisce/non modifica la mortalità nella popolazione esposta

OBIETTIVO: fare inferenze sulla differenza tra parametri

Parametri della popolazione da stimare $\Rightarrow$ $\mu_1-\mu_2=\delta$

$\Downarrow$

$\bar{x}_1-\bar{x}_2 \Leftarrow$ Stime del parametro

STIMA CAMPIONARIA DI $\bar{x}_1-\bar{x}_2$

si supponga di avere due campioni casuali indipendenti di dimensione n_1 ed n_2:

$x_{11}, x_{12}, \ldots, x_{1n_1} \rightarrow$ *n_1* determinazioni indipendenti della v.c. X_1

$X_1 \sim$ Norm (μ_1,σ_1^2)

$x_{21}, x_{22}, \ldots, x_{2n_2} \rightarrow$ *n_2* determinazioni indipendenti della v.c. X_2

$X_2 \sim$ Norm (μ_2,σ_2^2)

DISTRIBUZIONE della media CAMPIONARIA

$\bar{X}_1$ **$\sim N(\mu_1,\sigma_1/\sqrt{n_1})$**

$\bar{X}_2$ **$\sim N(\mu_2,\sigma_2/\sqrt{n_2})$**

sotto l'ipotesi di indipendenza:

$$E(\bar{x}_1-\bar{x}_2)=\mu_1-\mu_2$$

$$Var(\bar{x}_1-\bar{x}_2)=\sigma_1^2/n_1+\sigma_2^2/n_2$$

errore standard:

$$ES(\bar{x}_1-\bar{x}_2)=\sqrt{\sigma_1^2/n_1+\sigma_2^2/n_2}$$

DISTRIBUZIONE CAMPIONARIA

$\Downarrow$

$$\bar{x}_1-\bar{x}_2 \sim N(\mu_1-\mu_2;\sqrt{\sigma_1^2/n_1+\sigma_2^2/n_2})$$

INTERVALLO DI CONFIDENZA al 95%

$$(\bar{x}_1-\bar{x}_2)\pm 1.96\cdot ES(\bar{x}_1-\bar{x}_2)$$

TEST PER IL CONFRONTO TRA DUE MEDIE CAMPIONARIE

Su grandi campioni

Ipotesi nulla

H_0: $\mu_1 = \mu_2 \Rightarrow \mu_1 - \mu_2 = 0$

Ipotesi alternativa

Test a due code | Test a una coda

H_1: $\mu_1 \neq \mu_2$ | H_1: $\mu_1 < \mu_2$ | H_1: $\mu_1 > \mu_2$

Regione critica:

$z < -z_{\alpha/2}$ o $z > z_{\alpha/2}$ | $z < -z_{\alpha}$ | $z > z_{\alpha}$

· se è <u>vera l'ipotesi nulla</u> (H_0) $\Rightarrow$ $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \sim N(0, \sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_2^2/n_2})$

·se σ_1^2 e σ_2^2, note $Z = \dfrac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - 0}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \dfrac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_2^2/n_2}} \sim N(0, 1)$

·se σ_1^2 e σ_2^2, ignote $Z = \dfrac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - 0}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \dfrac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}} \sim N(0, 1)$

Esercizio 1:

In uno studio sull'età al menarca, condotto tra le donne statunitensi, si ottennero le seguenti informazioni per le donne di età compresa tra i 21 e i 30 anni e fra i 31 e i 40 anni:

	Donne di età tra i 31 e i 40	Donne di età tra i 21 e i 30
	1	2
n	66	78
x	13.88	12.42
s^2	1.924	1.156

Si può affermare che l'età al menarca è inferiore nelle donne più giovani?

Si vuole verificare il seguente sistema d'ipotesi: $\begin{cases} H_0: \mu_1 = \mu_2 \\ H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \end{cases}$

$ES(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = \sqrt{(1.924/66) + (1.156/78)} = 0.2101$

$$Z = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - 0}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \frac{13.88 - 12.42}{0.2101} = 6.95 \Rightarrow p\ (= \alpha_{oss}) < 0.001$$

z=6.95 e pertanto c'è un notevole margine di sicurezza per affermare che l'età al menarca è minore nelle donne più giovani che non nelle donne più anziane

L'intervallo di confidenza al 95% della differenza tra le due medie campionarie è pari a:

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm z_{\alpha/2} \cdot ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \longrightarrow (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm 1.96 \cdot ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$$

(13.88-12.42)±1.96*0.2101

1.46 ±0.41

da 1.05 a 1.87 anni

TEST PER IL CONFRONTO TRA DUE PROPORZIONI SU GRANDI CAMPIONI

Test a due code

$$\begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 = \pi \\ H_1: \pi_1 \neq \pi_2 \end{cases}$$

Test a una coda

$$\begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 \\ H_1: \pi_1 > \pi_2 \end{cases} \quad \begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 \\ H_1: \pi_1 < \pi_2 \end{cases}$$

sotto H_0 $\Rightarrow$ $ES(p_1 - p_2) = \sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n_1} + \frac{\pi(1-\pi)}{n_2}}$

- **Stima di π:** $\hat{\pi} = \frac{n_1 p_1 + n_2 p_2}{n_1 + n_2}$

- **Test d'ipotesi:** $Z = \frac{(p_1 - p_2) - 0}{\sqrt{\frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_2}}}$

- **Intervallo di confidenza:** $(p_1 - p_2) \pm z_{\alpha/2} ES(p_1 - p_2)$

Esercizio 2:

In un clinical trial per stabilire l'efficacia di un nuovo trattamento A si confrontano gli effetti della sopravvivenza con quelli di un precedente trattamento B. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale ai due trattamenti

Su 257 pazienti trattati con A, 41 morirono nel I° anno $\Longrightarrow$ **p_1=41/257=0.1595**

Su 244 pazienti trattati con B, 64 morirono nel I° anno $\Longrightarrow$ **p_2=64/244=0.2623**

C'è evidenza che il tmt A sia più efficace di B?

$$\begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 = \pi \\ H_1: \pi_1 > \pi_2 \end{cases}$$

- stima di π: p=(41+64)/(257+244)=0.21

sotto H_0:

$$ES(p_2 - p_1) = \sqrt{\frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_2}} = \sqrt{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})} =$$

$$= \sqrt{0.21(0.79)(\frac{1}{257} + \frac{1}{244})} = 0.0364$$

$$Z = \frac{(p_1 - p_2) - 0}{\sqrt{\frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_2}}} = \frac{(0.1595 - 0.2623)}{0.0364} = 2.81 \Rightarrow \alpha_{oss}=0.0025$$

$\Downarrow$

rifiuto l'ipotesi nulla

Poiché abbiamo rifiutato l'ipotesi nulla, $ES(p_1-p_2)$ diventa:

$$ES(p_2 - p_1) = \sqrt{\frac{\pi_1(1-\pi_1)}{n_1} + \frac{\pi_2(1-\pi_2)}{n_2}} =$$

$$\sqrt{\frac{0.16(1-0.16)}{257} + \frac{0.26(1-0.26)}{244}} = 0.0362$$

INTERVALLO DI CONFIDENZA (95%)

(0.2623-0.1595)±1.96*0.0362 $\longrightarrow$ (0.1028 ±0.0710) *IC*(95%): 0.0318-0.1738

TEST PER IL CONFRONTO TRA DUE MEDIE CAMPIONARIE

Su piccoli campioni

Per n piccolo, s non è una buona stima di σ ⇒ Non si può utilizzare Z ⇒ test t

IPOTESI PER L'UTILIZZO DEL TEST t

$X_1 \sim$ Norm (μ_1,σ^2)

$X_2 \sim$ Norm (μ_2,σ^2)

⇒

- Campioni indipendenti
- $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$: **OMOSCHEDASTICITA'**

Sotto H_0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu$, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ ⇒ I due campioni sono tratti dalla stessa popolazione

s_1 e s_2 sono entrambe stime di σ $s_1^2 = \Sigma (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 / (n_1 - 1)$

$s_2^2 = \Sigma (x_{2i} - \bar{x}_2)^2 / (n_2 - 1)$

$$s_p^2 = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{(n_1-1)+(n_2-1)} = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{(n_1+n_2-2)}$$

STIMA POOLED DELLA VARIANZA

$$ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}} = s_p\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Test a due code

H_0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu$
H_1: $\mu_1 \neq \mu_2$

Test a una coda

H_0: $\mu_1 = \mu_2$
H_1: $\mu_1 < \mu_2$

H_0: $\mu_1 = \mu_2$
H_1: $\mu_1 > \mu_2$

Regione critica:

$t < -t_{\alpha/2}$ o $t > t_{\alpha/2}$ $t < -t_{\alpha}$ $t > t_{\alpha}$

Test:
$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_p^2\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \sim t_{n1+n2-2}$$

Esercizio 3:

A due gruppi di pazienti sono stati somministrati 2 tipi di collutori diversi A e B. Dopo 48 ore è stato assegnato il seguente punteggio clinico alla riduzione della quantità della placca:

Punteggio della placca

Collutorio A	Collutorio B
32	14
60	39
25	24
45	13
65	9
60	3
68	10
83	14
120	1
110	30

I due collutori hanno una diversa attività sulla scomparsa della placca?

n_1=10 n_2=10
$\bar{x}_1$=66.8 $\bar{x}_2$=15.7
s_1^2=943.29 s_2^2=142.68

n_1 e n_2 sono entrambe inferiori a 30, bisogna fare le seguenti <u>assunzioni</u>:

- il punteggio relativo alla placca ha una distribuzione normale in entrambi i gruppi
- La varianza del punteggio è uguale nei due gruppi
- I campioni sono stati estratti in modo indipendente e casuale

$S^2_{pooled=}$ (943.29*(10-1)+142.68(10-1))/(10+10-2)=542.98

E.S.$(\bar{X}_1-\bar{X}_2)$=√542.985*(1/10+1/10)=10.42

$t_=$ (66.8-15.7)/10.42=51.1/10.42=4.9

$t \sim t_{n1+n2-2}$ ⇒ $t \sim t_{18}$ con $t_{18,\ 0.025}$=2.1

⇒ i due collutori agiscono in maniera diversa: la riduzione della placca è maggiore nel gruppo che utilizza il primo collutorio.

Dimensione campionaria e precisione della stima

La forma generale dell'intervallo di confidenza è:

$$\hat{\theta} \pm z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta})$$

$$-z_{\alpha/2}ES(\hat{\theta}) \quad \vdash\!\!-\!\!-\!\!-\!\!-\quad \hat{\theta} \quad -\!\!-\!\!-\!\!-\!\!\dashv \quad +z_{\alpha/2}ES(\hat{\theta})$$

La sua ampiezza (precisione) è data da :

$$\hat{\theta} + z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta}) - \hat{\theta} + \hat{\theta} \pm z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta}) = 2[z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta})]$$

Il margine d'errore d è definito da metà ampiezza:

d = $z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta})$

Esempio 1- Uno studio americano per valutare la differenza nell'età al menarca tra due generazioni di donne (con una differenza di 10 anni) ha riportato che la generazione più recente aveva un anticipo del menarca di circa un anno e mezzo.

L'intervallo di confidenza al 95% della differenza tra l'età media del menarco tra le più anziane e le più giovani è:

1.46 ±0.41 da 1.05 a 1.87 anni

0.41 anni rappresenta il *margine d'errore*

Esempio 2- Uno studio condotto su un campione casuale della popolazione dell'ASL di Verona d'età compresa tra i 20 e i 44 anni ha identificato 94 asmatici su 1930 soggetti. La prevalenza di asma nel campione era pertanto

P= 4.9%

L'intervallo di confidenza al 95% della vera prevalenza di asma nella popolazione studiata è: 3.9% - 5.9%

In questo caso il margine d'errore = 1%

Calcolo della dimensione campionaria in base alla precisione desiderata

Quanti soggetti devo studiare se voglio ottenere una stima con un <u>livello di confidenza 1-α</u> e un <u>margine d'errore che sia <= d</u>?

A – Il caso di una media campionaria:

d = $z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta}) = z_{\alpha/2} \dfrac{\sigma}{\sqrt{n}}$

Quindi il valore minimo di n perché il margine d'errore stimato non sia superiore a d è:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2} \cdot \sigma}{d}\right)^2$$

Il calcolo della numerosità campionaria per uno studio finalizzato alla stima di un parametro richiede informazioni sul valore della deviazione standard della variabile in studio (indagine pilota).

Esempio: se si vuole stimare il valore medio di una variabile (d.s=15) mediante intervallo di confidenza al 95% e con un margine d'errore non superiore a 5, qual è il numero minimo Di soggetti da studiare?

n= $(1.96)^2 (15)^2 / (5)^2 = 36$

B – Il caso di una proporzione campionaria:

$$d = z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \longrightarrow n = \frac{(z_{\alpha/2})^2 pq}{d^2}$$

Esempio : si vuole stimare con IC 95% la prevalenza di asma con un margine d'errore non superiore al 1%. Quale deve essere la dimensione del campione? (Si sa che in Europa la prevalenza della malattia è del 5%)

$n = (1.96)^2 (0.05)(0.95)/(0.01)^2 = 1900$

B – Il caso della differenza tra medie:

$$d = z_{\alpha/2}\sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_2^2/n_2}$$

Posto $n_1 = n_2 = n$

$$n = \frac{(z_{\alpha/2})^2 (s_1^2 + s_2^2)}{d^2}$$

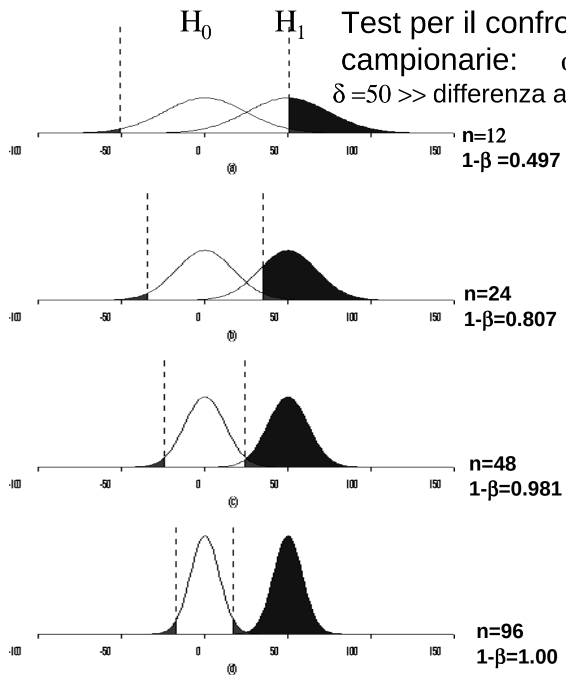
Si vuole stimare la differenza media di glicemia nei maschi e nelle femmine con 95%CI con un margine d'errrore non superiore a 3mg/ml. Quanti maschi e femmine dovrò campionare? (si assuma che la ds sia uguale nei maschi e nelle femmine e abbia valore di 10mg/ml)

$N = (1.96)^2 \cdot 2(10)^2 / (3)^2 = 44$ per sesso

Dimensione campionaria e potenza del test

Test per il confronto tra due medie campionarie: $\alpha = 0.05$ $s^2 = 60$

$\delta = 50$ >> differenza attesa tra le medie $H0: \mu1 = \mu2$



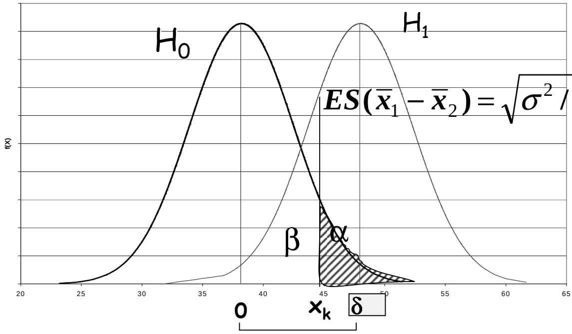
La potenza del test (area blu) aumenta all'aumentare di n!!!!

In genere n dovrebbe essere tale da garantire una potenza di almeno 0.80

In genere,la numerosità campionaria necessaria per il confronto tra due medie (o la potenza del test) dipende dalle seguenti quantità:

- La differenza attesa tra le due medie: δ .
  Tanto **>** δ tanto < n a parità di potenza richiesta;
- La deviazione standard σ della variabile.
  Tanto **<** σ tanto < n a parità di potenza richiesta;
- La probabilità d'errore di I° tipo α.
  Tanto **<** α tanto < è la potenza del test;
- La probabilità d'errore di II tipo β.
  Tanto **> 1-** β tanto > n .

Ho: μ1−μ2=0



$$\boldsymbol{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \sqrt{\sigma^2/n + \sigma^2/n} = \sigma\sqrt{2/n}}$$

δ =**differenza attesa tra le medie**

$$x_k = 0 + z_{1-\alpha}.\sigma\sqrt{2/n}$$
$$x_k = \delta - z_{1-\beta}.\sigma\sqrt{2/n}$$

$$\Rightarrow \quad n = \frac{2(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}).\sigma^2}{\delta^2}$$

Una compagnia farmaceutica vuole studiare l'effetto di un antidepressivo in pazienti con disturbi nevrotici di tipo ansiogeno.
Un gruppo di controllo sarà confrontato a un gruppo sperimentale.
La variabile di risposta primaria è uno score per l'ansia: HAM-A.
Una differenza di 4 nello score è considerata clinicamente rilevante.
Da precedenti studi si sa che la d.s. del HAM-A è 7.
Quanti pazienti dovremo assegnare a ciascun gruppo se vogliamo
Un potenza del 80% per un test a due code con α=0.05 ?

$$n = \frac{2(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}).\sigma^2}{\delta^2} = \frac{2(7)^2(1{,}96 + 0.842)^2}{(4)^2} = 49$$