Multiples Testen

-Step Down Tests-

Dr. Martin Scharpenberg

MSc Medical Biometry/Biostatistics

WiSe 2019/2020

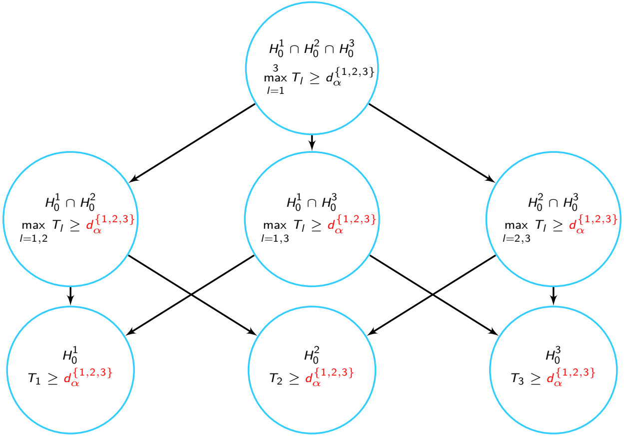
Simultane Test-Prozeduren (STP)

- Zum Testen von h Nullhypothesen $H_0^1, \dots H_0^h$
- Benutze für jedes H_0^j eine Teststatistik T_j, $j = 1, \dots, h$
- Bestimme d_α, so dass für $H_0 = H_0^1 \cap \dots \cap H_0^h$

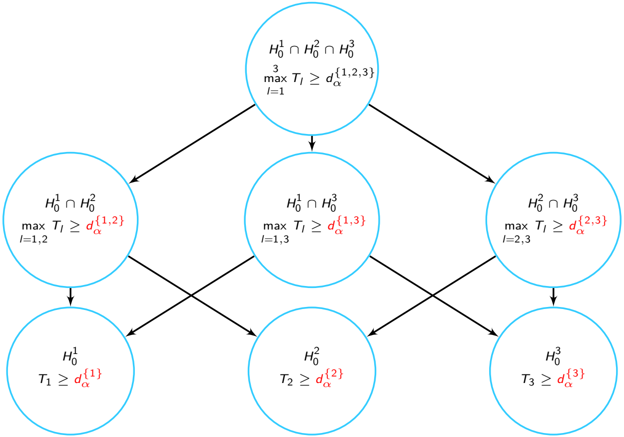
$$P_{H_0}(\max_{l=1}^{h} T_l \geq d_\alpha) = \alpha$$

- Verwerfe H_0^j, falls $T_j \geq d_\alpha$
- *Wir haben gesehen:* Bei Teilmengen-Pivotalität haben wir starke Kontrolle der FWER
- Wir gehen im Folgenden von Teilmengen-Pivotalität aus

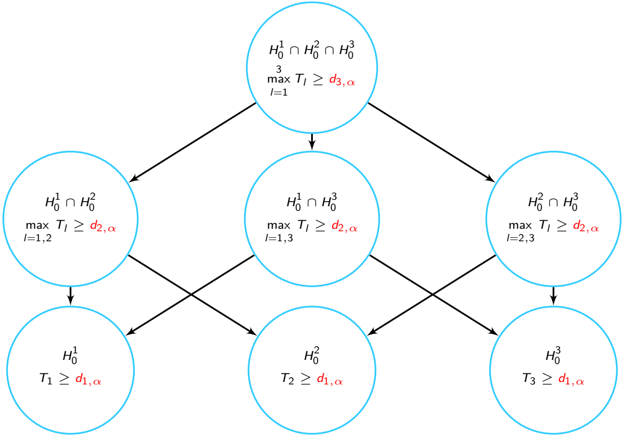
STP als Abschlusstest (mit 3 Hypothesen)



Verbesserung des STP durch Abschlusstest-Prinzip



Verbesserung im einfachen Fall $d_\alpha^J = d_{k,\alpha}$ $(k = |J|)$



Verbesserung einer STP durch Abschlusstest

- Für $J \subseteq J_0 = \{1, \ldots, h\}$ sei wieder $H_0^J = \cap_{l \in J} H_0^l$
- Bestimme für jedes $J \subseteq J_0$ die kritische Grenze d_α^J mit

$$P_{H_0^J}(\max_{l \in J} T_l \geq d_\alpha^J) = \alpha$$

- Verwende den Abschlusstest mit

$$\varphi_J^\alpha = \mathbf{1}(\max_{l \in J} T_l \geq d_\alpha^J) \qquad \text{für} \quad H_0^J, \quad J \subseteq J_0$$

- D.h., wir verwerfen H_0^i, wenn

$$\max_{l \in J} T_l \geq d_\alpha^J \qquad \text{für alle } J \subseteq J_0 \text{ mit } i \in J$$

Eigenschaften

- Die Verbesserung ist **kohärent** (weil Abschlusstest)
- Die Verbesserung ist **konsonant**, weil die krit. Grenzen monoton sind:

$$d_\alpha^J \leq d_\alpha^{J'} \quad \text{für alle } J \subseteq J'$$

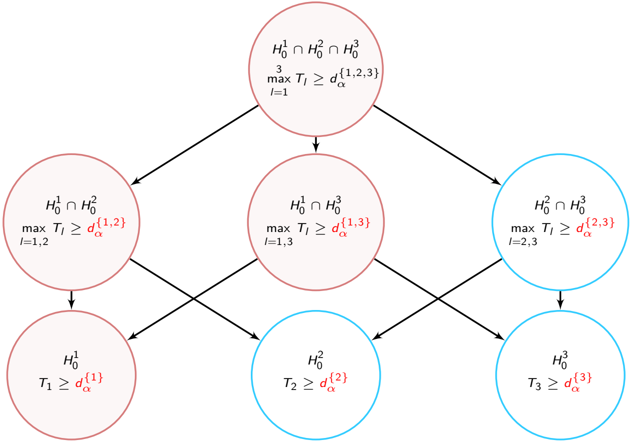
- Die Monotonie von d_α^J folgt aus Teilmengen-Pivotalität:

$$\begin{aligned} P_{H_0^J}(\max_{I \in J} T_I \geq d_\alpha^{J'}) &= P_{H_0^{J'}}(\max_{I \in J} T_I \geq d_\alpha^{J'}) \\ &\leq P_{H_0^{J'}}(\max_{I \in J'} T_I \geq d_\alpha^{J'}) = \alpha \end{aligned}$$

und somit: $P_{H_0^J}(\max_{I \in J} T_I \geq d_\alpha^J) = \alpha \quad \Rightarrow \quad d_\alpha^J \leq d_\alpha^{J'}$

Konsonanz der verbesserten STP

$$T_1 = \max(T_1, T_2, T_3) = \max(T_1, T_j) \geq d_\alpha^{\{1,2,3\}} \geq d_\alpha^{\{1,j\}} \geq d_\alpha^{\{1\}} \quad \text{für } j = 2, 3$$



Lokale Konsonanz (Brannath & Bretz, 2010)

Definition – Lokale Konsonanz

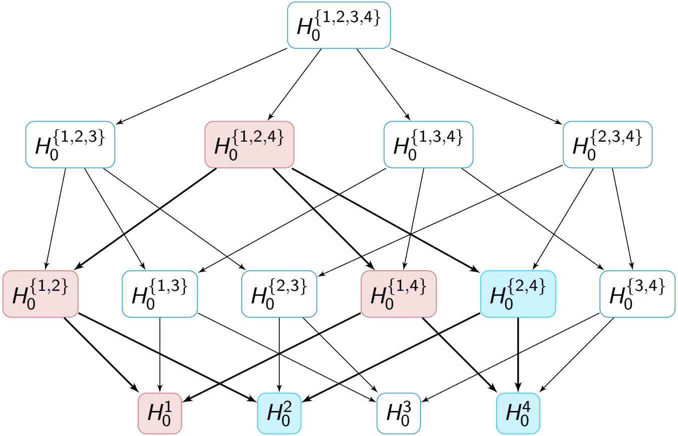
Gegeben seien die Hypothesen $H_0^1, \ldots, H_0^h$. Ein multipler Test φ^α auf dem Abschuss $\mathcal{H} = \mathcal{C}(H_0^1, \ldots, H_0^h)$ heißt **lokal konsonant**, falls für alle $J \subseteq \{1, \ldots, h\}$

$$\{\varphi_J^\alpha = 1\} = \bigcup_{i \in J} \{\min_{i \in J' \subseteq J} \varphi_{J'}^\alpha = 1\}$$

- *Lokale Konsonanz* bedeutet, dass für jedes $J \subseteq J_0$ der (lokale) Abschlusstest auf $\mathcal{C}(H_0^j : j \in J)$ konsonant ist
- Eine STP ist nicht nur konsonant, sondern auch lokal konsonant!
- **Bemerkung:** Die Orginal-Definition von *Konsonanz* von Gabriel (1969) ist stärker als *lokale Konsonanz* und schwächer als unsere vereinfachte Definition von Konsonanz aus der VL-Einheit 6

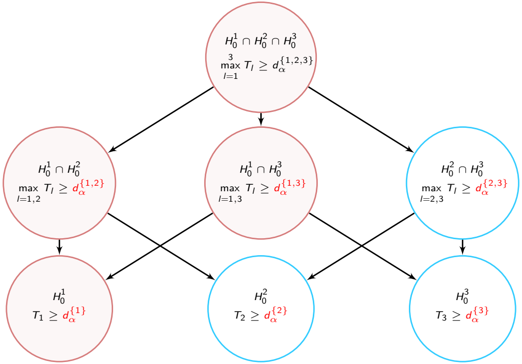
Lokale Konsonanz der verbesserten STP

$$T_1 = \max(T_1, T_2, T_4) = \max(T_1, T_j) \geq d_\alpha^{\{1,2,4\}} \geq d_\alpha^{\{1,j\}} \geq d_\alpha^{\{1\}} \quad \text{für } j = 2, 4$$



Abkürzung lokal-konsonanter Abschlusstests

$T_1 = \max(T_1, T_2, T_3) \geq d_\alpha^{\{1,2,3\}} \quad \Rightarrow \quad$ müssen rote Hypothesen **nicht** testen!



Abkürzung lokal-konsonanter Abschlusstests

Bertrachten lokal konsonanten Abschlusstest für $H_0^1, \dots, H_0^h$.

1. Wenn $\varphi_{J_0}^\alpha = 0$ akzeptiere alle $H_0^1, \dots, H_0^h$.
   Wenn $\varphi_{J_0}^\alpha = 1$, dann gibt es ein i_1, so dass $H_0^{i_1}$ verworfen wird, d.h.
   $$\varphi_J^\alpha = 1 \text{ für alle } i_1 \in J \subseteq J_0$$
   $\Rightarrow$ wir müssen kein H_0^J mit $i_1 \in J \subseteq J_0$ mehr betrachten.
2. Betrachte $J_1 = J_0 \setminus \{i_1\}$:
   Wenn $\varphi_{J_1}^\alpha = 0$, dann akzeptiere alle H_0^l für $l \in J_1$
   Wenn $\varphi_{J_1}^\alpha = 1$, dann gibt es ein $i_2 \in J_1$, das verworfen wird, d.h.
   $$\varphi_J^\alpha = 1 \text{ für alle } i_2 \in J \subseteq J_1$$
   $\Rightarrow$ wir müssen kein H_0^J für J mit $i_2 \in J \subseteq J_1$ mehr betrachten.
3. Betrachte $J_2 = J_0 \setminus \{i_1, i_2\}$: ....

Step-Down Test (Abkürzung des STP-Abschlusstests)

Ordne die Teststatistiken für $H_0^1, \dots, H_0^h$: $\quad T_{i_1} \geq \dots \geq T_{i_h}$.

1. Wenn $T_{i_1} < d_\alpha^{J_0}$ stoppe und akzeptiere alle $H_0^1, \dots, H_0^h$.
   Wenn $T_{i_1} \geq d_\alpha^{J_0}$, dann verwerfe $H_0^{i_1}$ und gehe zu Schritt 2.
2. Betrachte $J_1 = J_0 \setminus \{i_1\}$:
   Wenn $T_{i_2} < d_\alpha^{J_1}$, stoppe und akzeptiere alle H_0^l für $l \in J_1$
   Wenn $T_{i_2} \geq d_\alpha^{J_1}$, dann verwerfe $H_0^{i_2}$ und gehe zu Schritt 3.
3. Betrachte $J_2 = J_0 \setminus \{i_1, i_2\}$: $\quad \dots\dots\dots\dots\dots$

Step-Down Test mit adjustierten p-Werten

- Bezeichnen mit $t_1, \ldots, t_h$ die beobachteten Werte von $T_1, \ldots, T_h$
- Für $i \in J \subseteq J_0$ betrachte den adjustierten p-Wert von i relativ zu J:

$$p_i^J = P_{H_0^J}(\max_{l \in J} T_l \geq t_i)$$

- Ordne die Teststatistiken: $t_{i_1} \geq \ldots \geq t_{i_h}$
  1. Wenn $p_{i_1}^{J_0} > \alpha$ stoppe und akzeptiere alle $H_0^1, \ldots, H_0^h$
     Wenn $p_{i_1}^{J_0} \leq \alpha$, dann verwerfe $H_0^{i_1}$ und gehe zu Schritt 2
  2. Betrachte $J_1 = J_0 \setminus \{i_1\}$:
     Wenn $p_{i_2}^{J_1} > \alpha$, stoppe und akzeptiere alle H_0^l für $l \in J_1$
     Wenn $p_{i_2}^{J_1} \leq \alpha$, dann verwerfe $H_0^{i_2}$ und gehe zu Schritt 3.
  3. Betrachte $J_2 = J_0 \setminus \{i_1, i_2\}$: $\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots$

Beispiel: Effektivität von Eniporide

Vergleich von 4 Dosen Eniporide zu Plazebo bei akutem Herzinfarkt in randomisierter Studie mit ingesamt 430 Patienten

- **Gruppe 1:** Placebo (88 Pat.)
- **Gruppe 2:** 50 mg Eniporide (86 Pat.)
- **Gruppe 3:** 100 mg Eniporide (91 Pat.)
- **Gruppe 4:** 150 mg Eniporide (74 Pat.)
- **Gruppe 5:** 200 mg Eniporide (91 Pat.)

Primärer Endpunkt: α-HBDH AUC (0 bis 72 Stunden)

Negative Werte des Endpunkts (und Teststatistik) sind günstig!

Dunnett-Methode – Beispiel Eniporide mit R

```
> zeymer2  <- read.table('ZeymerS2.dat',header=T)
> library(multcomp)
> bmod <- aov(HBDH ~ group, data=zeymer2)
> bmod_glht <- glht(bmod, linfct = mcp( group="Dunnet") )
> summary(bmod_glht, test=adjusted("free"))
```

```
         Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses
Multiple Comparisons of Means: Dunnett Contrasts
Fit: aov(formula = HBDH ~ group, data = zeymer2)

Linear Hypotheses:                    step-down  single-step
           Estimate Std. Error t value p value    p value     p raw
1 - 0 == 0    1.100      3.938   0.279  0.7801     0.9960     0.780
2 - 0 == 0   -4.000      3.883  -1.030  0.4828     0.6921     0.303
3 - 0 == 0  -10.300      4.096  -2.515  0.0425 *   0.0425 *   0.012
4 - 0 == 0   -9.600      3.883  -2.473  0.0425 *   0.0477 *   0.014
--
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported - free method)
```