

# Asszociációs mértékek

Solymosi Norbert

*Kvantitatív állatorvosi epidemiológia*

Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék

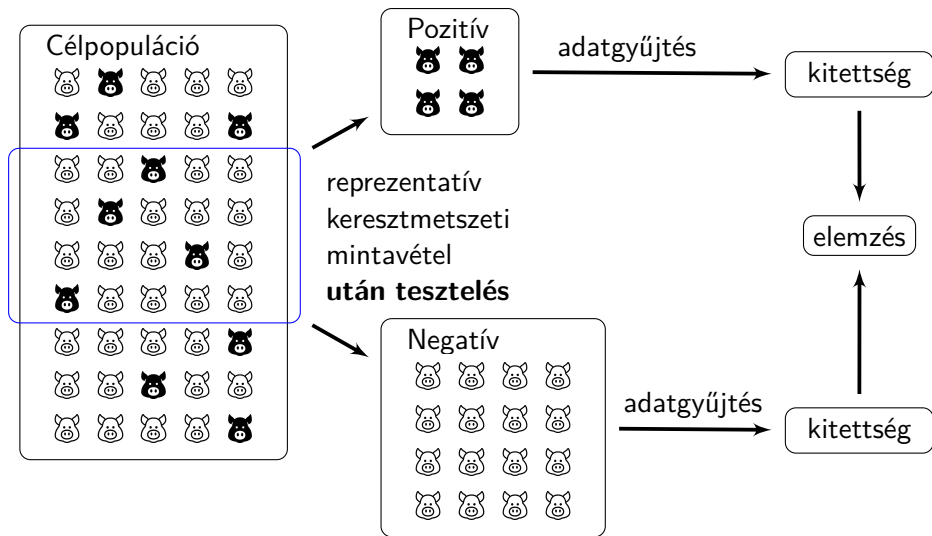
Állatorvostudományi Egyetem

- leíró epidemiológia (eddig)
- analitikus epidemiológia
  - a feltételezett oki tényező és a betegség közötti összefüggést vizsgálja a populációban
  - abszolút és relatív asszociációs mértékek segítségével fejezzük ki, hogy a kitettség milyen mértékben változtatja a betegség megjelenését
- típusai
  - klinikai vizsgálatok
  - megfigyeléses vizsgálatok
    - keresztmetszeti** az egyedek kitettségi vagy egészségi állapotuktól függetlenül kerülnek a mintába
    - eset-kontroll** az egyedek egészségi állapotuk alapján kerülnek a mintába
    - kohorsz** az egyedek kitettségük alapján kerülnek a mintába
  - prospektív vagy retrospektív

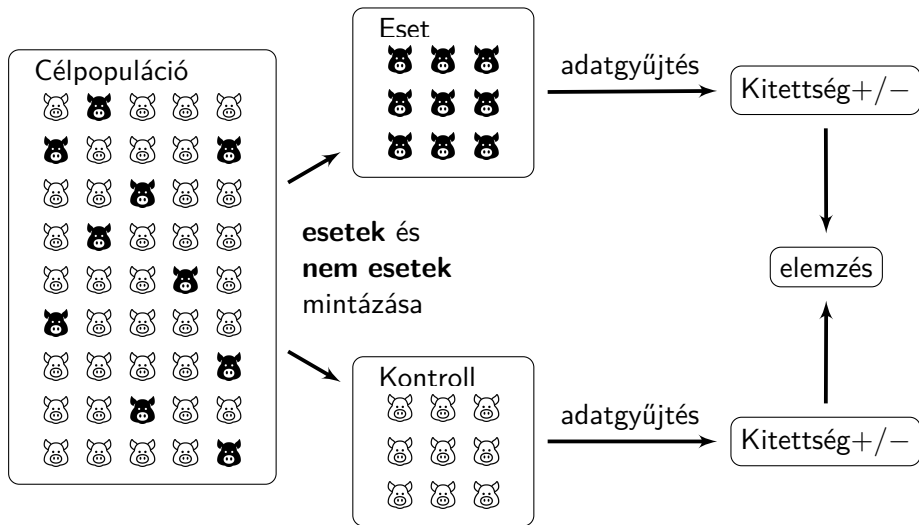
## Esettanulmányok és esetsorozatok



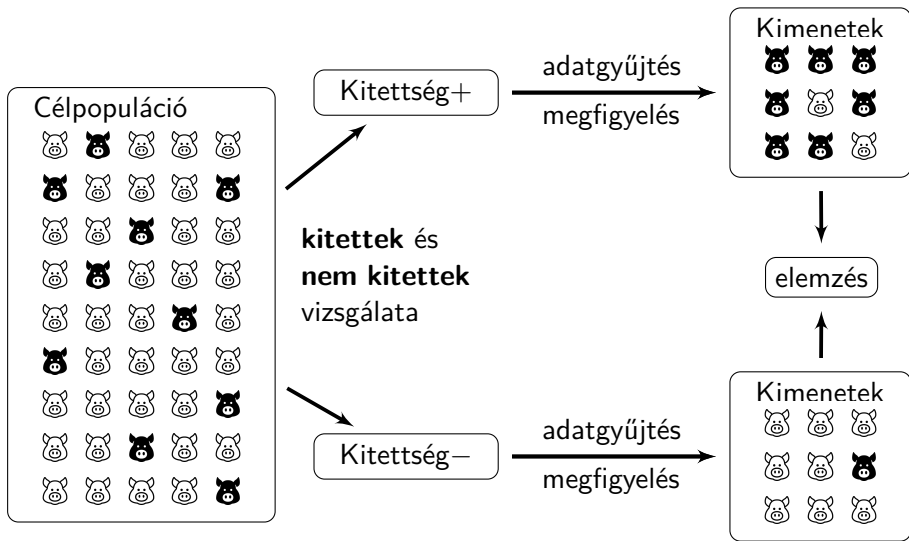
## Keresztmetszeti vizsgálatok



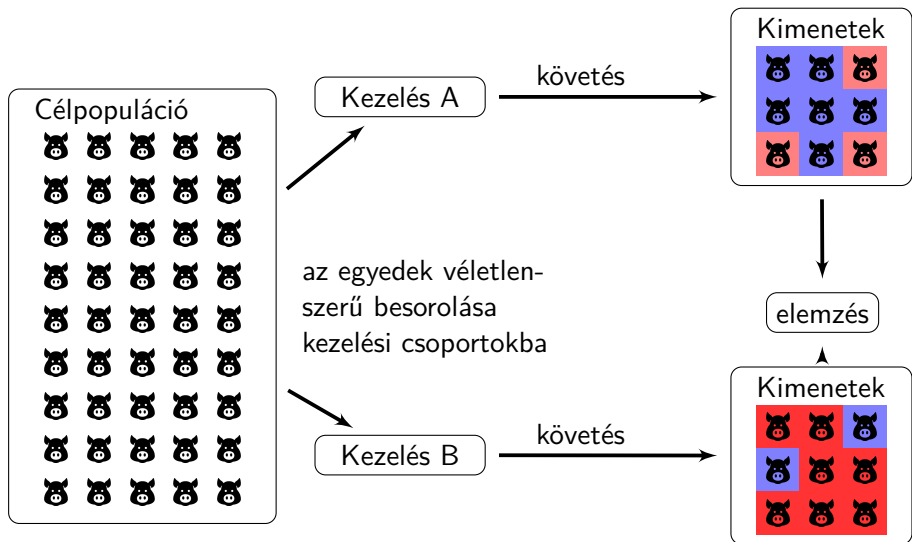
## Eset-kontroll vizsgálatok



## Kohorsz vizsgálatok



## Randomizált klinikai (kontrollált) vizsgálatok



Randomized Controlled Trial, RCT

## Összefüggés?

- Lyme borreliózis
  - fertőzött várandósok között a születési rendellenességek gyakoriságát befolyásolja-e az antibiotikum-kezelés?(Lakos and Solymosi, 2010)
  - az életkor hogyan és milyen mértékben függ össze a szeropozitivitással?(Lakos et al., 2012)
- Dirofilaria
  - a melegebb területeken nagyobb a D. immitis vagy D. repens fertőzöttség mértéke?(Farkas et al., 2020)
- Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
  - a ERCP után kialakuló pankreatitisz esélyét milyen mértékben csökkenti az indomethacin rektális alkalmazása?(Patai et al., 2015)
- Halvaszületés
  - az első ellés során nagyobb a halvaszületés esélye?(Szenci et al., 2018)
- COVID-19
  - a COVID-19 betegek felgyógyulására van-e hatása a túlsúllynak?(Nakeshbandi et al., 2020)



## Kitettség

- Lyme borreliózis
  - fertőzött várandósok között a születési rendellenességek gyakoriságát befolyásolja-e az **antibiotikum-kezelés**?
  - az **életkor** hogyan és milyen mértékben függ össze a szeropozitivitással?
- Dirofilaria
  - a **melegebb** területeken nagyobb a D. immitis vagy D. repens fertőzöttség mértéke?
- Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
  - a ERCP után kialakuló pankreatitisz esélyét milyen mértékben csökkenti az **indomethacin** rektális alkalmazása?
- Halvaszületés
  - az **első ellés** során nagyobb a halvaszületés esélye?
- COVID-19
  - a COVID-19 betegek felgyógyulására van-e hatása a **túlsúllynak**?

## Kimenet

- Lyme borreliózis
  - fertőzött várandósok között a **születési rendellenességek** gyakoriságát befolyásolja-e az antibiotikum-kezelés?
  - az életkor hogyan és milyen mértékben függ össze a **szeropozitivitással**?
- Dirofilaria
  - a melegebb területeken nagyobb a D. immitis vagy D. repens **fertőzöttség** mértéke?
- Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
  - a ERCP után kialakuló **pankreatitisz** esélyét milyen mértékben csökkenti az indomethacin rektális alkalmazása?
- Halvaszületés
  - az első ellés során nagyobb a **halvaszületés** esélye?
- COVID-19
  - a COVID-19 betegek **felgyógyulására** van-e hatása a túlsúllynak?

- Lyme borreliózis
  - fertőzött várandósok között a születési rendellenességek gyakoriságát befolyásolja-e az antibiotikum-kezelés?
  - az életkor hogyan és milyen mértékben függ össze a szeropozitivitással?
- Dirofilaria
  - a melegebb területeken nagyobb a D. immitis vagy D. repens fertőzöttség mértéke?
- Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
  - a ERCP után kialakuló pankreatitisz esélyét milyen mértékben csökkenti az indomethacin rektális alkalmazása?
- Halvaszületés
  - az első ellés során nagyobb a halvaszületés esélye?
- COVID-19
  - a COVID-19 betegek felgyógyulására van-e hatása a túlsúllynak?
- ha azonosítani tudunk a kimenettel kapcsolatba hozható tényezőket, az támpontot jelenthet további vizsgálatok irányába (még ha nem is ismertük meg a pontos oktant)
- ha a kockázatot tudjuk kezelni, a betegség kezelésére is van esélyünk

A szokásos  $2 \times 2$  táblázat

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

dichotóm helyzetben

A szokásos  $2 \times 2$  táblázat

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

A betegség kockázata a kitett csoportban:

$$R_{E+} = \frac{a}{a + b}$$

A szokásos  $2 \times 2$  táblázat

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

A betegség kockázata a nem kitett csoportban:

$$R_{E-} = \frac{c}{c + d}$$

A szokásos  $2 \times 2$  táblázat

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

A betegség kockázata a teljes populációban:

$$R_T = \frac{a + c}{a + b + c + d}$$

Nakeshbandi et al. (2020) a túlsúlynak a COVID-19 kimenetre vonatkozó hatását vizsgálta (kohorsz).

- a 139 normál testsúlyú beteg közül 51 halt meg
- a 150 túlsúlyos beteg közül 81 halt meg
- van kapcsolat a túlsúly és a halálozás között?
- ha van, akkor milyen erősségű?



Nakeshbandi et al. (2020) a túlsúlynak a COVID-19 kimenetre vonatkozó hatását vizsgálta (kohorsz).

- a 139 normál testsúlyú beteg közül 51 halt meg
- a 150 túlsúlyos beteg közül 81 halt meg
- van kapcsolat a túlsúly és a halálozás között?
- ha van, akkor milyen erősségű?

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E+} = \frac{81}{150} = 540 \text{ eset} / 1000$$

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$R_T = \frac{132}{289} = 457 \text{ eset} / 1000$$

Van kapcsolat a túlsúly és a halálozás között?

- a 139 normál testsúlyú beteg közül 51 halt meg
- az incidencia-kockázat a normál testsúlyú betegek között  $R_{E-} = 51/139 = 367$  eset per 1000
- a 150 túlsúlyos beteg közül 81 halt meg
- az incidencia-kockázat a túlsúlyos betegek között  $R_{E+} = 81/150 = 540$  eset per 1000

Van kapcsolat a túlsúly és a halálozás között?

- a 139 normál testsúlyú beteg közül 51 halt meg
- az incidencia-kockázat a normál testsúlyú betegek között  $R_{E-} = 51/139 = 367$  eset per 1000
- a 150 túlsúlyos beteg közül 81 halt meg
- az incidencia-kockázat a túlsúlyos betegek között  $R_{E+} = 81/150 = 540$  eset per 1000
- Ha az  $R_{E+}$ ,  $R_{E-}$  és  $R_T$  értékeket meghatároztuk, különböző asszociációs mértékeket számolhatunk ki
- Fő típusaik:
  - hatásmértékek
  - összhatás-mértékek
  - terápiás hatás mértékei
  - az összefüggés erősségének mértékei

Felróható kockázat: a kitettek közötti incidencia-kockázatnak az a része, ami a kitettségnek tulajdonítható

$$AR = R_{E+} - R_{E-}$$

Felróható kockázat: a kitettek közötti incidencia-kockázatnak az a része, ami a kitettségnek tulajdonítható

$$AR = R_{E+} - R_{E-}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E+} = \frac{81}{150} = 540 \text{ eset} / 1000$$

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$AR = 540 - 367 = 173 \text{ eset} / 1000$$

attributable risk, AR

Felróható kockázat: a kitettek közötti incidencia-kockázatnak az a része, ami a kitettségnek tulajdonítható

$$AR = R_{E+} - R_{E-}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E+} = \frac{81}{150} = 540 \text{ eset} / 1000$$

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$AR = 540 - 367 = 173 \text{ eset} / 1000$$

- a COVID-19 betegek között a túlsúlynak tulajdonítható (1000 főre vonatkoztatott) 173 haláleset
- a betegség kitettségnek megfeleltethető esetszám-növekményének abszolút értékét adja meg

attributable risk, AR

Felróható hányad: a kitettségnek felróható betegek részaránya a kitettek között

$$AF = \frac{R_{E+} - R_{E-}}{R_{E+}}$$

Felróható hányad: a kitettségek felróható betegek részaránya a kitettek között

$$AF = \frac{R_{E+} - R_{E-}}{R_{E+}}$$

	Halál+	Halál−	Σ
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
Σ	132	157	289

$$R_{E+} = \frac{81}{150} = 540 \text{ eset} / 1000$$

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$AF = \frac{540 - 367}{540} = 0.32$$

attributable fraction, AF



Felróható hányad: a kitettségek felróható betegek részaránya a kitettek között

$$AF = \frac{R_{E+} - R_{E-}}{R_{E+}}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E+} = \frac{81}{150} = 540 \text{ eset} / 1000$$

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$AF = \frac{540 - 367}{540} = 0.32$$

- a kitett betegek kitettségéből származtatható részaránya
- a túlsúlyosak közti halálozás 32%-a tulajdonítható a túlsúlynak

attributable fraction, AF

Populációs felróható kockázat: a kitettségnek felróható incidencia-kockázat a teljes populációban

$$PAR = R_T - R_{E-}$$

Populációs felróható kockázat: a kitettségnek felróható incidencia-kockázat a teljes populációban

$$PAR = R_T - R_{E-}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$R_T = \frac{132}{289} = 457 \text{ eset} / 1000$$

$$PAR = 457 - 367 = 90 \text{ eset} / 1000$$

Populációs felróható kockázat: a kitettségnek felróható incidencia-kockázat a teljes populációban

$$PAR = R_T - R_{E-}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$R_T = \frac{132}{289} = 457 \text{ eset} / 1000$$

$$PAR = 457 - 367 = 90 \text{ eset} / 1000$$

- a COVID-19 betegek között a halálozás kockázatából 90 eset (1000 főre vetítve) tulajdonítható a túlsúlynak (PAR=0.09)

population attributable risk, PAR

Populációs felróható hányad: a betegség populációbeli, a kitettségnek felróható részaránya

$$PAF = \frac{R_T - R_{E-}}{R_T}$$

Populációs felróható hányad: a betegség populációbeli, a kitettségnek felróható részaránya

$$PAF = \frac{R_T - R_{E-}}{R_T}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$R_T = \frac{132}{289} = 457 \text{ eset} / 1000$$

$$PAF = \frac{457 - 367}{457} = 0.20$$

population attributable fraction, PAF

Populációs felróható hányad: a betegség populációbeli, a kitettségnek felróható részaránya

$$PAF = \frac{R_T - R_{E-}}{R_T}$$

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

$$R_{E-} = \frac{51}{139} = 367 \text{ eset} / 1000$$

$$R_T = \frac{132}{289} = 457 \text{ eset} / 1000$$

$$PAF = \frac{457 - 367}{457} = 0.20$$

- annak a valószínűsége, hogy a populációból véletlenszerűen kiválasztott egyed a kitettség következtében beteg
- a COVID-19 betegek között a halálozások 20%-a tulajdonítható a túlsúlynak

population attributable fraction, PAF

Hogyan határozhatjuk meg egy új gyógyszer hatását?

**Eseményráta (event rate)** a populációban az eseménnyel érintett egyedek részaránya

**Abszolút kockázatcsökkenés (absolute risk reduction, ARR)** a kontroll és a kezelt eseményráta különbsége;

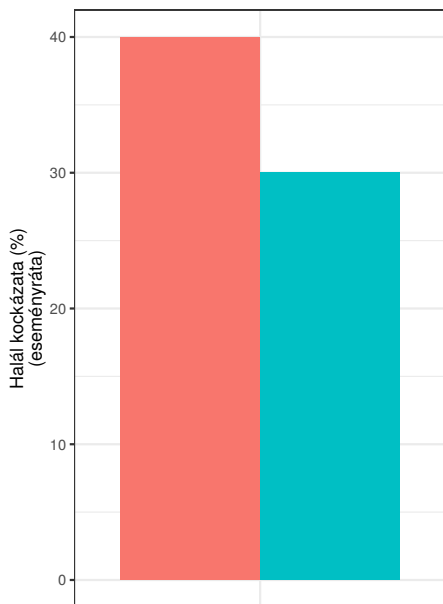
**Abszolút kockázatonövekedés (absolute risk increase, ARI)** a kezelt és a kontroll eseményráta különbsége;

**Relatív kockázatcsökkenés (relative risk reduction, RRR)** két csoport eseményrátáinak különbsége a nem kezelt csoport eseményráta részarányaként kifejezve

**Kezelési minimum (number needed to treat, NNT)** azoknak a betegeknek a száma, akiknek részesülnie kell a kezelésben, hogy egyiküknél kedvező eredményt kapjunk ( $NNT = 1/ARR$ )

**Ártalmi minimum (number needed to harm, NNH)** azoknak a betegeknek a száma, akiknek részesülnie kell a kezelésben, hogy egyiküknél kedvezőtlen eredményt kapjunk ( $NNH = 1/ARI$ )



Csoport ■ nem kezelt ■ kezelt

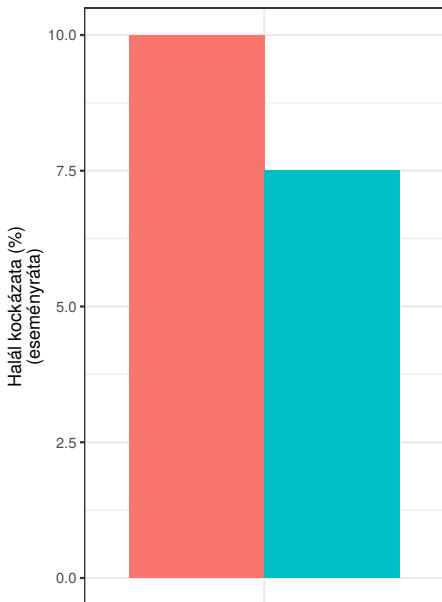
Tegyük fel, hogy egy új gyógyszer hatását vizsgáljuk **magas kockázatú** (pl. idős férfiak) COVID-19 betegek között

Abszolút kockázatcsökkenés:

$$0.4 - 0.3 = 0.1$$

Relatív kockázatcsökkenés:

$$\frac{0.4 - 0.3}{0.4} = \frac{0.1}{0.4} = 0.25$$

Csoport ■ nem kezelt ■ kezelt

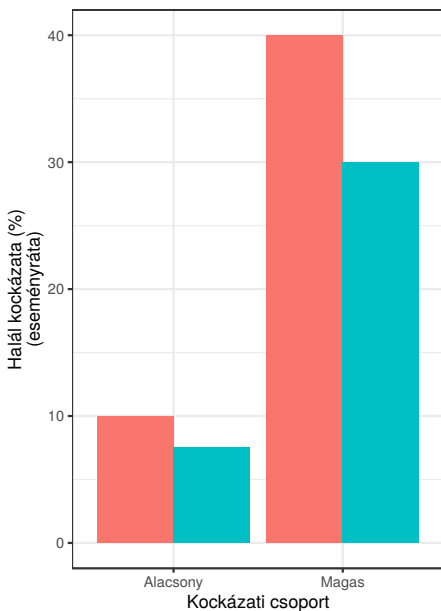
*Ugyanazt a gyógyszert egy  
**alacsonyabb kockázatú** (pl. fiatal  
nők) csoportban is alkalmazták*

Abszolút kockázatcsökkenés:

$$0.1 - 0.075 = 0.025$$

Relatív kockázatcsökkenés:

$$\frac{0.1 - 0.075}{0.1} = \frac{0.025}{0.1} = 0.25$$

Csoport ■ nem kezelt ■ kezelt

Abszolút kockázatcsökkenés:

Nagyobb kockázat:  $0.4 - 0.3 = 0.1$ 

Kisebb kockázat:

$$0.1 - 0.075 = 0.025$$

Relatív kockázatcsökkenés:

$$\text{Nagyobb kockázat: } \frac{0.4 - 0.3}{0.4} = 0.25$$

$$\text{Kisebb kockázat: } \frac{0.1 - 0.075}{0.1} = 0.25$$

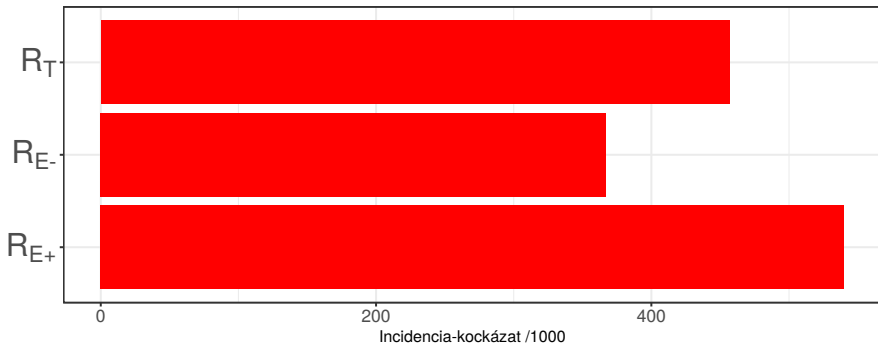
Az abszolút kockázatcsökkenés kisebb, ha az eseményráta alacsonyabb, míg a relatív kockázatcsökkenés („kezelés hatékonysága”) kevésbé érzékeny az eseményráta mértékére.

## Kezelési minimum (NNT)

Nagyobb kockázat: 
$$\text{NNT} = \frac{1}{0.4 - 0.3} = \frac{1}{0.1} = 10$$

Kisebb kockázat: 
$$\text{NNT} = \frac{1}{0.1 - 0.075} = \frac{1}{0.025} = 40$$

- ha egy kezelés NNT-je 10:
  - tíz beteget kell kezelnünk ahhoz, hogy egy betegnél kedvező eredményt kapjunk
  - minden beteg esetén 1/10 annak a valószínűsége, hogy a kezelés jótékony hatású
- ha az abszolút kockázatcsökkenés nagy, akkor kevesebb beteg kezelésénél is kapunk már legalább egy kedvező eredményt
- ha az abszolút kockázatcsökkenés kicsi, akkor sok beteget kell kezelnünk ahhoz, hogy keveseknél jótékony hatást tapasztaljunk

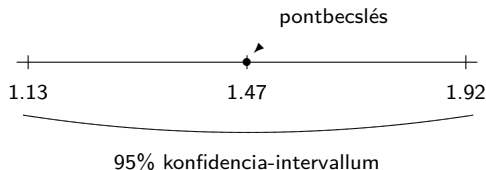


Relatív kockázat (RR): a kitett és a nem kitett csoporton belüli incidencia-kockázat hányadosa.

$$RR = \frac{R_{E+}}{R_{E-}} = \frac{540 \text{ eset} / 1000}{367 \text{ eset} / 1000} = 1.47$$

Értelmezése: a halál bekövetkeztének kockázata 1.47-szer nagyobb a túlsúlyos betegek között, mint a normál testsúlyúak között.

Közlésének formája  $RR=1.47$  (95% CI: 1.13 - 1.92).



Amennyiben a kockázatban eltöltött idő is rendelkezésre áll, akkor az incidencia-ráták (IR) hányadosa: a kitettek között számított incidencia-ráta osztva a nem kitettek incidencia-rátájával.

## Incidencia-kockázat (vagy incidencia-ráta) **hányadosa**:

- becslést ad arra vonatkozóan, hogy a kitettek között hányszor nagyobb a betegség előfordulásának kockázata, mint a nem kitettek között
- ha  $RR = 1$ :
  - a kitettek és nem kitettek között az előfordulás kockázata megegyezik
- ha  $RR > 1$ :
  - a kitettség növeli a betegség kockázatát, amennyivel nagyobb 1-nél, annál nagyobb mértékben
- ha  $RR < 1$ :
  - a kitettség (pl. kezelés) csökkenti a betegség kockázatát
- nem becsülhető eset-kontroll vizsgálatokban, mivel a kontrollokra nem számítható incidencia  $\rightarrow$  OR



Kockázat  $\frac{3}{10} = 0.30$

Esély  $\frac{3}{7} = 0.43$



## Esélyhányados: kohorsz vizsgálatok

- a betegség esélye a kitettek között osztva a betegség esélyével a nem kitettek között

---

odds ratio, OR

## Esélyhányados: kohorsz vizsgálatok

- a betegség esélye a kitettek között osztva a betegség esélyével a nem kitettek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

A betegség esélye a kitettek között

$$O_{E+} = \frac{a}{b}$$

## Esélyhányados: kohorsz vizsgálatok

- a betegség esélye a kitettek között osztva a betegség esélyével a nem kitettek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

A betegség esélye a nem kitettek között

$$O_{E-} = \frac{c}{d}$$

## Esélyhányados: kohorsz vizsgálatok

- a betegség esélye a kitettek között osztva a betegség esélyével a nem kitettek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

A betegség esélye a teljes populációban

$$O_T = \frac{a + c}{b + d}$$

## Esélyhányados: kohorsz vizsgálatok

- a betegség esélye a kitettek között osztva a betegség esélyével a nem kitettek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

$$OR = \frac{O_{E+}}{O_{E-}}$$

$$O_{E+} = \frac{a}{b}, O_{E-} = \frac{c}{d}$$

## Esélyhányados: kohorsz vizsgálatok

- a betegség esélye a kitettek között osztva a betegség esélyével a nem kitettek között

	Halál+	Halál–	$\Sigma$
Túlsúlyos	81	69	150
Normál	51	88	139
$\Sigma$	132	157	289

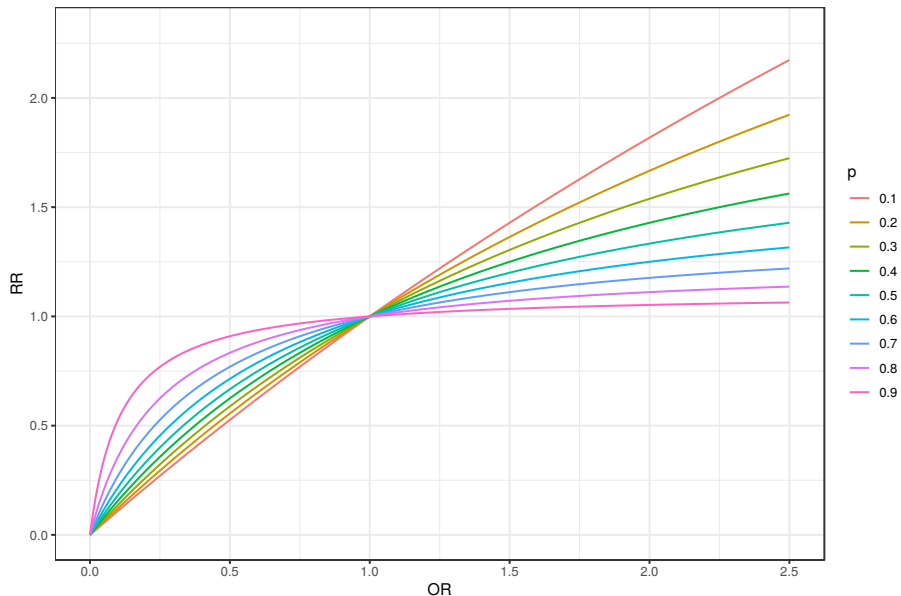
$$O_{E+} = \frac{81}{69} = 1.17$$

$$O_{E-} = \frac{51}{88} = 0.58$$

$$OR = \frac{1.17}{0.58} = 2.02 \text{ (95\% CI: 1.26 - 3.24)}$$

- a betegség esélye adott kitettség mellett
- értékének értelmezése mint az RR-nél

odds ratio, OR



## Esélyhányados: eset-kontroll vizsgálatokban

- a kitettség esélye a betegek között osztva a kitettség esélyével a nem betegek között



## Esélyhányados: eset-kontroll vizsgálatokban

- a kitettség esélye a betegek között osztva a kitettség esélyével a nem betegek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Esély a betegek között

$$O_{D+} = \frac{a}{c}$$

## Esélyhányados: eset-kontroll vizsgálatokban

- a kitettség esélye a betegek között osztva a kitettség esélyével a nem betegek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Esély a nem betegek között

$$O_{D-} = \frac{b}{d}$$

## Esélyhányados: eset-kontroll vizsgálatokban

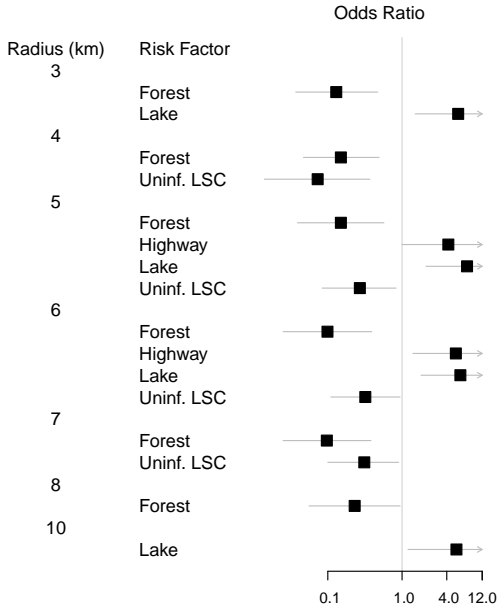
- a kitettség esélye a betegek között osztva a kitettség esélyével a nem betegek között

	Betegség+	Betegség−	$\Sigma$
Kitettség+	$a$	$b$	$a + b$
Kitettség−	$c$	$d$	$c + d$
$\Sigma$	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

$$OR = \frac{O_{D+}}{O_{D-}}$$

$$O_{D+} = \frac{a}{c}, O_{D-} = \frac{b}{d}$$

Kohorsz	Eset-kontroll
<i>Sorrend</i>	
1. Kitettségi státusz számbavétele	1. Egészségi státusz számbavétele
2. Egészségi státusz számbavétele	2. Kitettségi státusz számbavétele
<i>Összefüggés erősségének mértéke</i>	
RR vagy OR	OR
<i>Az esélyhányados értelmezése</i>	
a betegség esélye a kitettek között	a kitettség esélye a betegek között
a nem kitettek köztihez hasonlítva	a nem betegek köztihez hasonlítva



sértéstelepek  
Aujeszky-féle betegségre  
vonatkozó  
szeropozitivitásának a  
jelzett sugáron belül  
előforduló környezeti  
tényezőkkel való  
kapcsolata

**Nodal status**

Positive  
Negative

**Tumour size**

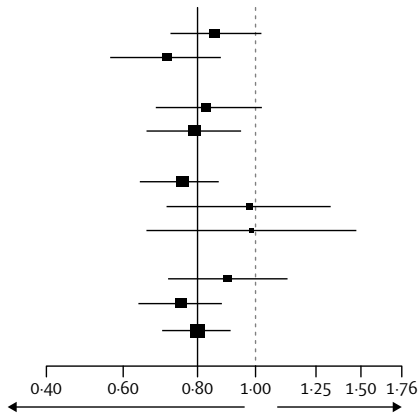
$\leq 2$  cm  
> 2 cm

**Receptor status**

Positive  
Negative  
Unknown

**Previous chemotherapy**

Yes  
No

**All patients**

- az alcsoportok konfidencia-intervalluma mindig tágabb, mint az összes mintából számított (CI függ a minta méretétől)
- ha a főhatás jelentősen eltér a hatástalansági értéktől, akkor az azzal átfedő alcsoport konfidencia-intervallum nem jelent hatástalanságot
- a főhatást jelző egyenes hasznos abban, hogy láthatóvá teszi alcsoportok eltérését attól, pl. hogy ha az alcsoport konfidencia-intervalluma nem fed át vele, akkor jelentősen eltér az összhatástól

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	–	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

### Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	−	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

- kimenet  $\sim$  kitettség

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth



	Kedvezőtlen kimenet		
	+	–	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

- kimenet  $\sim$  kitettség
- a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- kimenet  $\sim$  kitettség
- a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye
- a per os AB és a nem kezelt csoportban NEM ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

### Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- kimenet  $\sim$  kitettség
- a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye
- a per os AB és a nem kezelt csoportban NEM ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye
- OR: 3.11

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

### Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- kimenet  $\sim$  kitettség
- a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye
- a per os AB és a nem kezelt csoportban NEM ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye
- OR: 3.11
- mennyire lehetek ebben biztos?

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	–	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

- hipotézisvizsgálat, tesztelés

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	−	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- hipotézisvizsgálat, tesztelés
- NULL hipotézis ( $H_0$ ): a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye,  $OR = 1$

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- hipotézisvizsgálat, tesztelés
- NULL hipotézis ( $H_0$ ): a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye,  $OR = 1$
- ALTERNATÍV hipotézis ( $H_a$ ): a per os AB és a nem kezelt csoportban NEM ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye,  $OR \neq 1$

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- hipotézisvizsgálat, tesztelés
- NULL hipotézis ( $H_0$ ): a per os AB és a nem kezelt csoportban ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye,  $OR = 1$
- ALTERNATÍV hipotézis ( $H_a$ ): a per os AB és a nem kezelt csoportban NEM ugyanakkora a kedvezőtlen kimenetek esélye,  $OR \neq 1$
- OR: 3.11,  $p = 0.2359$



	Kedvezőtlen kimenet		
	+	–	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

### Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- a  $p$  azt fejezi ki, hogy mi a valószínűsége annak, hogy az OR értéke legalább 3.11 legyen, ha a VALÓDI OR egyenlő eggyel

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

### Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- a  $p$  azt fejezi ki, hogy mi a valószínűsége annak, hogy az OR értéke legalább 3.11 legyen, ha a VALÓDI OR egyenlő eggyel
- OR: 3.11, 95% CI: 0.51 - 21.60,  $p = 0.2359$

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- a  $p$  azt fejezi ki, hogy mi a valószínűsége annak, hogy az OR értéke legalább 3.11 legyen, ha a VALÓDI OR egyenlő eggyel
- OR: 3.11, 95% CI: 0.51 - 21.60,  $p = 0.2359$
- ha a  $p > 0.05$ , a 95%CI tartalmazza az 1-et, az eredmény STATISZTIKAILAG nem szignifikáns

	Kedvezőtlen kimenet		
	+	-	$\Sigma$
Nem kezelt	6	4	10
Per os AB	6	13	19
$\Sigma$	12	17	29

## Kedvezőtlen kimenetek:

cavernous hemangioma, cerebral bleeding, dysplasia coxae, hypospadias, muscular hypotonicity, neonatal jaundice requiring exchange transfusion, papulovesicular eruption at birth, premature birth pyloric stenosis, skeletal anomaly, small for dates, spontaneous abortion, stillbirth

- a  $p$  azt fejezi ki, hogy mi a valószínűsége annak, hogy az OR értéke legalább 3.11 legyen, ha a VALÓDI OR egyenlő eggyel
- OR: 3.11, 95% CI: 0.51 - 21.60,  $p = 0.2359$
- ha a  $p > 0.05$ , a 95%CI tartalmazza az 1-et, az eredmény STATISZTIKAILAG nem szignifikáns
- a  $p$  nem annak a valószínűsége, hogy a  $H_0$  igaz, csak a MEGFIGYELT érték extremitását fejezi ki, ha  $H_0$  igaz

m

Kezelés

Kimenet nem per os

+ 6 6

- 4 13

fisher.test(m)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: m

p-value = 0.2359

alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1

95 percent confidence interval:

0.5125188 21.6033358

sample estimates:

odds ratio

3.111034

```
(dupla_m = m*2)
```

```
Kezelés
```

```
Kimenet nem per os
```

```
+ 12      12
```

```
- 8       26
```

```
fisher.test(dupla_m)
```

```
Fisher's Exact Test for Count Data
```

```
data: dupla_m
```

```
p-value = 0.05108
```

```
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
```

```
95 percent confidence interval:
```

```
0.9190679 11.6961091
```

```
sample estimates:
```

```
odds ratio
```

```
3.179755
```

- elhanyagolható különbség jelentős különbséget eredményez,  $p = 0.051$   
még nem szignifikáns statisztikailag,  $p = 0.049$  már igen

```
(tripla_m = m*3)
```

Kezelés

Kimenet nem per os

+ 18      18

- 12      39

```
fisher.test(tripla_m)
```

Fisher's Exact Test for Count Data

data: tripla\_m

p-value = 0.01285

alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1

95 percent confidence interval:

1.17897 9.04624

sample estimates:

odds ratio

3.202991

## Képzelt vizsgálat

- betegek A- és B-kezelésben részesültek
- megkérdezték tőlük, hogy melyiket tartották jobbnak

Kezelt betegek száma	A vagy B kezelést preferálják	A-t preferálók részaránya (%)	p-érték
20	15 : 5	75.00	0.04
200	115 : 86	57.00	0.04
2 000	1046 : 954	52.30	0.04
2 000 000	1 001 445 : 998 555	50.07	0.04

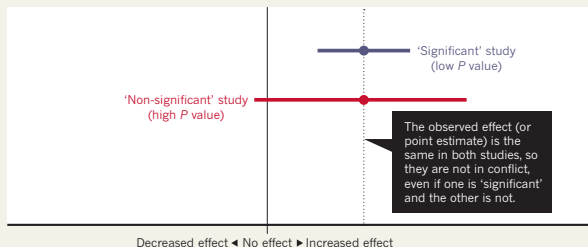
- a p-érték minden mintaelemszámnál 0.04
- növelve a mintaelemszámot egyre kisebb preferencia-eltérés is ugyanolyan szignifikáns p-értékkel jár

Spiegelhalter et al. (2004)



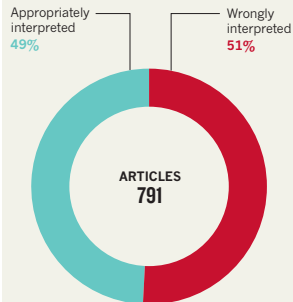
## BEWARE FALSE CONCLUSIONS

Studies currently dubbed 'statistically significant' and 'statistically non-significant' need not be contradictory, and such designations might cause genuine effects to be dismissed.



## WRONG INTERPRETATIONS

An analysis of 791 articles across 5 journals\* found that around half mistakenly assume non-significance means no effect.



\*Data taken from: P. Schatz et al. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **20**, 1053–1059 (2005); F. Fidler et al. *Conserv. Biol.* **20**, 1539–1544 (2006); R. Hoeksma et al. *Psychon. Bull. Rev.* **13**, 1033–1037 (2006); F. Bernardi et al. *Eur. Sociol. Rev.* **33**, 1–15 (2017).

**Megfigyelt** esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	<i>Kezelés</i>			$\Sigma$
	NO	PO	PAR	
igen	6	6	8	20
nem	4	13	58	75
$\Sigma$	10	19	66	95

**Megfigyelt** esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	<i>Kezelés</i>			$\Sigma$
	NO	PO	PAR	
igen	6	6	8	20
nem	4	13	58	75
$\Sigma$	10	19	66	95

**Várható** esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	<i>Kezelés</i>			$\Sigma$
	NO	PO	PAR	
igen	2.11	4	13.89	20
nem	7.89	15	52.11	75
$\Sigma$	10	19	66	95

**Megfigyelt** esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	Kezelés			$\Sigma$
	NO	PO	PAR	
igen	6	6	8	20
nem	4	13	58	75
$\Sigma$	10	19	66	95

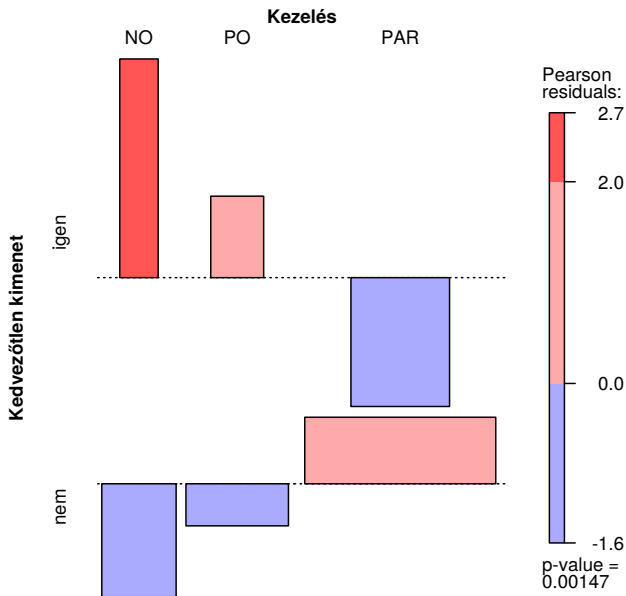
**Várható** esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	Kezelés			$\Sigma$
	NO	PO	PAR	
igen	2.11	4	13.89	20
nem	7.89	15	52.11	75
$\Sigma$	10	19	66	95

## Pearsons-féle reziduális

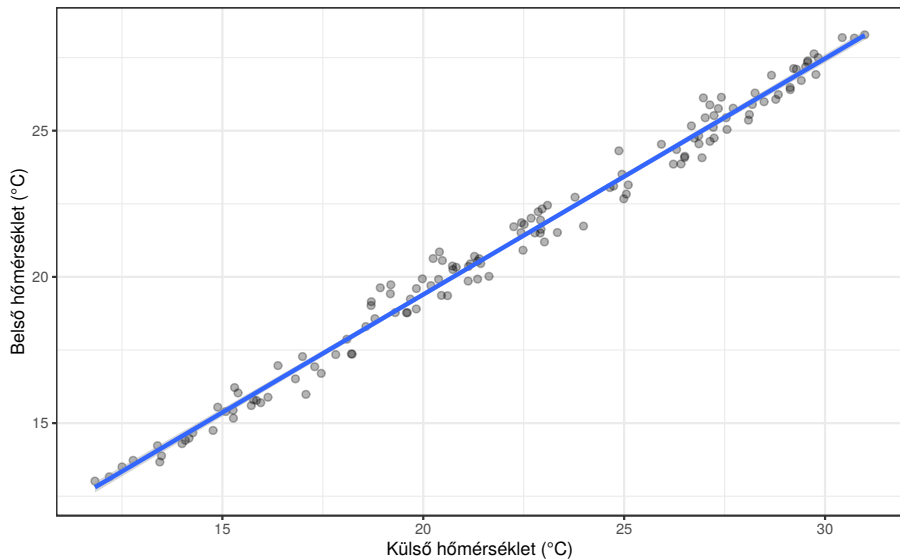
Kedvezőtlen kimenet	Kezelés		
	NO	PO	PAR
igen	2.68	1.00	-1.58
nem	-1.38	-0.52	0.82

$$r_{ij} = \frac{o_{ij} - e_{ij}}{\sqrt{e_{ij}}}$$



Lakos and Solymosi (2010)

## Istállón kívül és belül párhuzamosan mért hőmérséklet



Milyen kapcsolat van a külső és belső hőmérséklet között?

- korreláció:  $R = 0.9938484$

Hogyan függ az istállóban mért hőmérséklet az istállón kívül mért hőmérséklettől?

- lineáris regresszió

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	3.261357	0.177733	18.35	<2e-16 ***
T.o	0.806852	0.007796	103.49	<2e-16 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.4621 on 133 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.9877, Adjusted R-squared: 0.9876

F-statistic: 1.071e+04 on 1 and 133 DF, p-value: < 2.2e-16

- $\beta = 0.806852$ , ami azt jelenti, hogy a külső hőmérséklet  $1^{\circ}\text{C}$  növekedése a belső hőmérsékletet  $\sim 0.81^{\circ}\text{C}$ -al emeli

```
dat = rbind(
  tibble(adverse.outcome=c(rep(1,6), rep(0,4)), AB='no'),
  tibble(adverse.outcome=c(rep(1,6), rep(0,13)), AB='po')
) %>% mutate(AB=relevel(factor(AB), 'po'))
```

```
fit = glm(adverse.outcome~AB, family=binomial(link='logit'),
data=dat)
```

```
summary(fit)
```

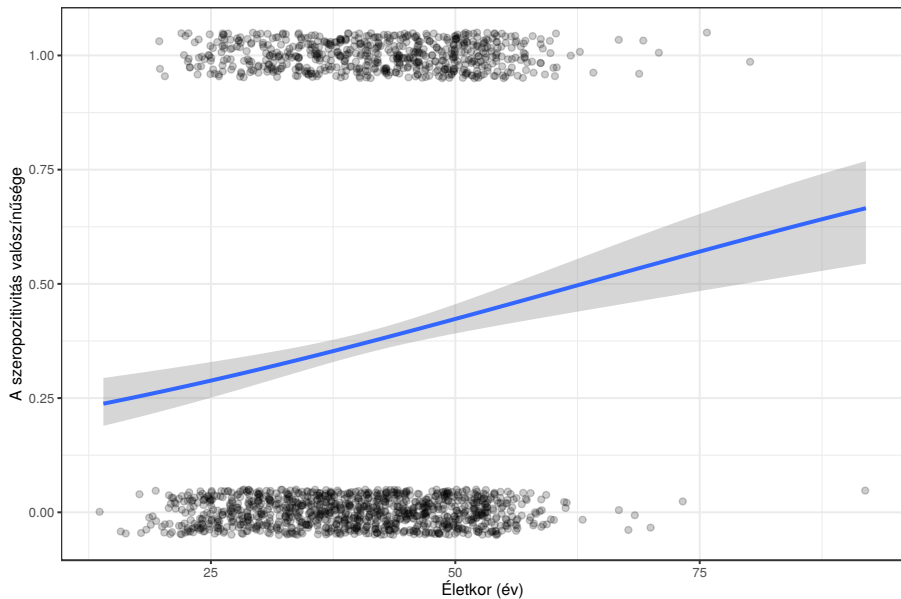
Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-0.7732	0.4935	-1.567	0.117
ABno	1.1787	0.8126	1.451	0.147

```
round(exp(cbind(OR=coef(fit), confint(fit))),2)
```

	OR	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.46	0.16	1.17
ABno	3.25	0.68	17.35





Lakos et al. (2012)

	szeropoz	kor
1	0	33
2	1	41
3	1	50
4	1	50
5	0	55

```
fit = glm(szeropoz ~ kor, family = binomial(link="logit"),
data=dat)
```

```
summary(fit)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-1.497757	0.215261	-6.958	3.45e-12 ***
kor	0.023765	0.005055	4.701	2.59e-06 ***

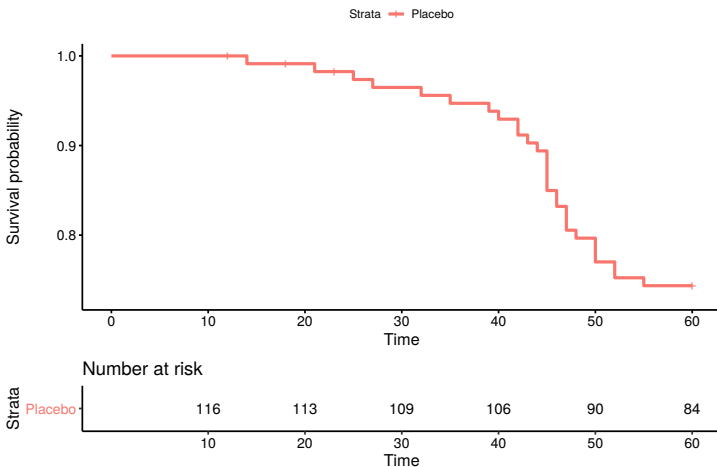
```
round(exp(cbind(OR=coef(fit), confint(fit))),2)
```

	OR	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.22	0.15	0.34
kor	1.02	1.01	1.03

Reference	Level	$\beta$	OR	CI	$p$
Male	Female	0.11	1.116	1.1–1.132	0.0000
Non-white	White	−0.011	0.989	0.971–1.008	0.2643
45–65	<45	0.376	1.456	1.404–1.509	0.0000
	65–80	−0.208	0.813	0.799–0.827	0.0000
	>80	−0.272	0.762	0.746–0.777	0.0000
1998–2003	2004–2009	0.835	2.304	2.27–2.338	0.0000
Poverty Q1	Q2	−0.042	0.959	0.94–0.978	0.0000
	Q3	−0.178	0.837	0.822–0.852	0.0000
	Q4	−0.254	0.775	0.758–0.793	0.0000
Colon	Esophagus	−1.015	0.362	0.349–0.377	0.0000
	Pancreas	−1.175	0.309	0.297–0.322	0.0000
	Rectum	−0.563	0.569	0.557–0.582	0.0000
	Small bowel	−1.466	0.231	0.219–0.244	0.0000
	Stomach	−0.928	0.395	0.383–0.409	0.0000

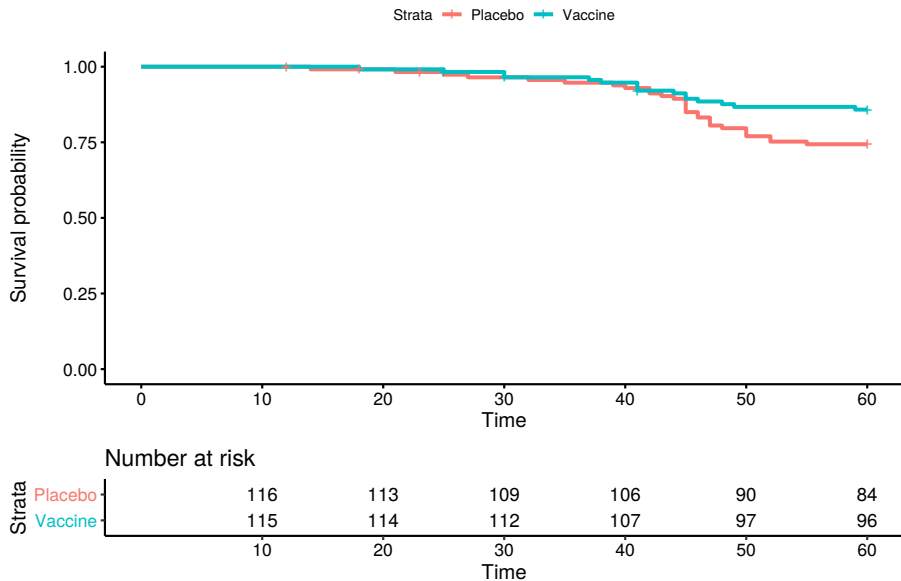
Annak ellenére, hogy az eltávolított nyirokcsomók számának mediánja növekszik GI daganatsebészetben, az egyes műtétek során ezek száma elmarad az optimálistól.

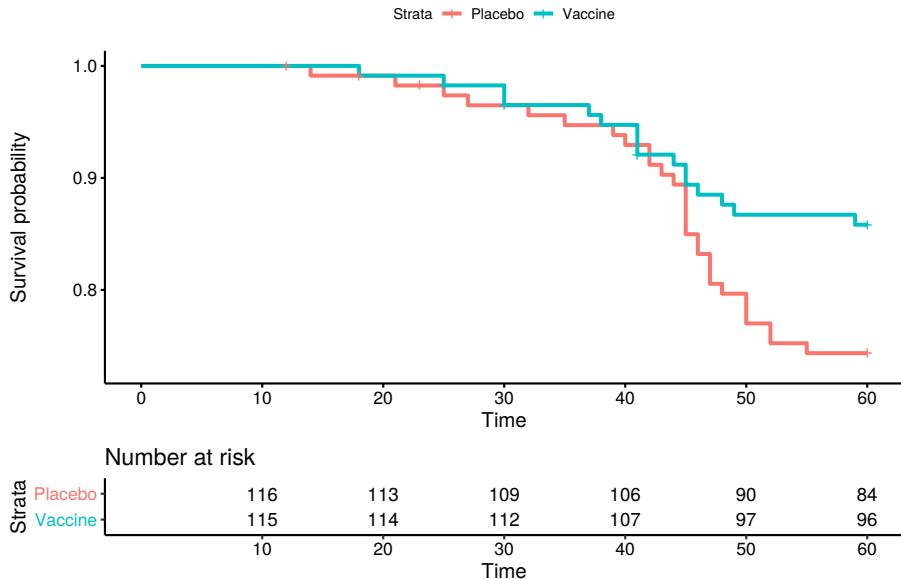
- vakcina-hatékonysági vizsgálat szarvasmarha-állományban
- 116 állat placebót, 115-öt vakcinát kapott
- a vizsgált végpont a légzőszervi tünetek megjelenése volt



Noordhuizen et al. (2001)

Log-rank tesztel vizsgálva az eltérésüket:  $p = 0.038$





A hazard-függvénnyel  $(h(t))^*$  annak a valószínűségét becsüljük, hogy a következő időszakban bekövetkezik az esemény egy alanyon, ha addig azon az alanyon az az esemény még nem következett be.

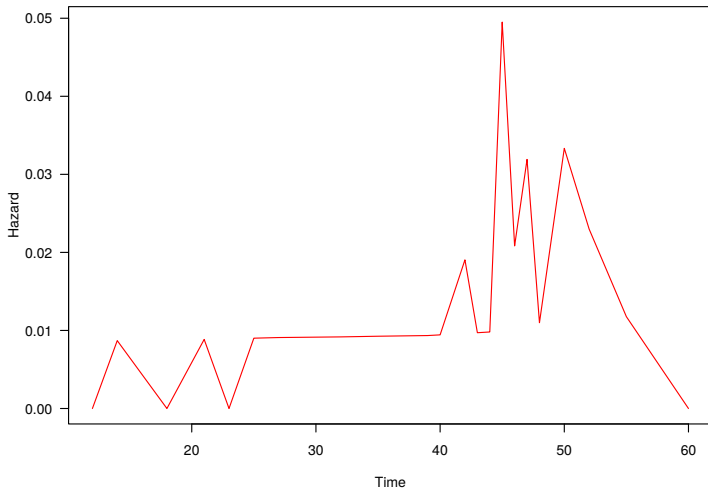
$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

Feltételes valószínűség:

- például vegyük 1%-nak egy ember születésekor annak a valószínűségét, hogy a 80. évében hal meg
- ugyanennek a valószínűsége egy olyan embernél, aki már betöltötte a 75. évét, magasabb, mondjuk 5%

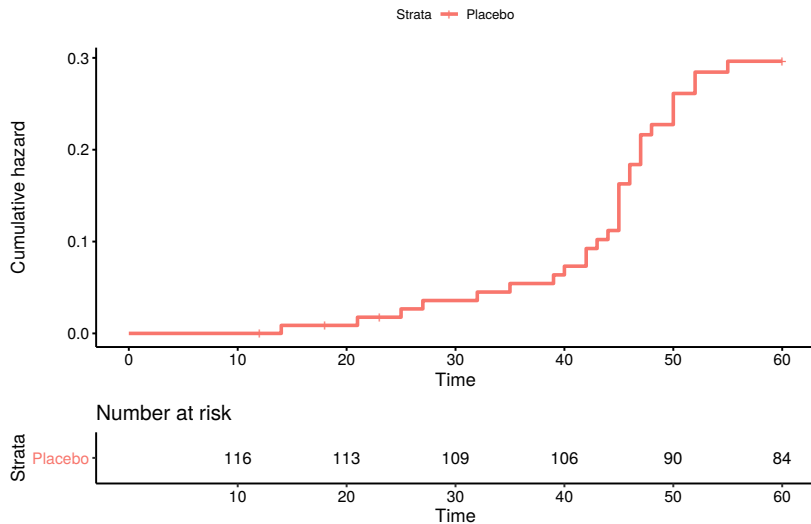
---

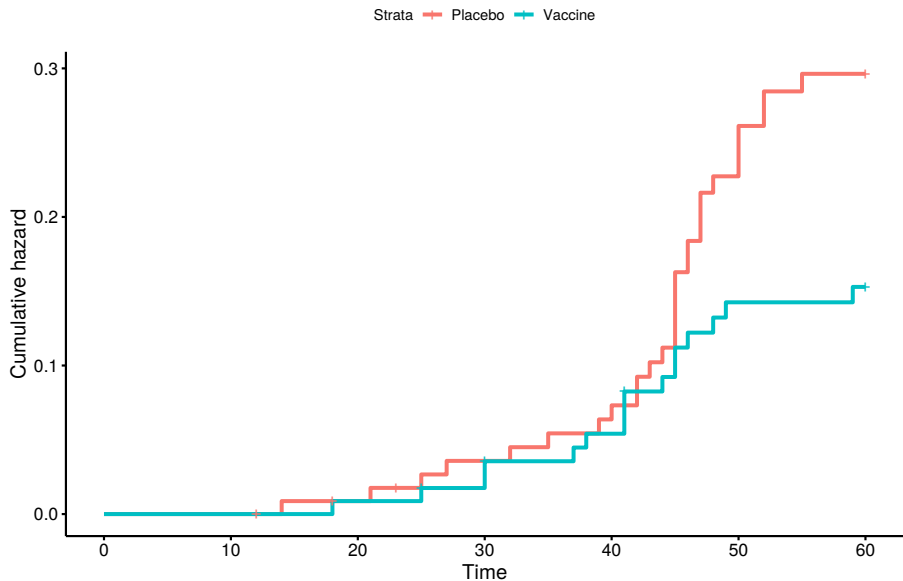
\*hazard function

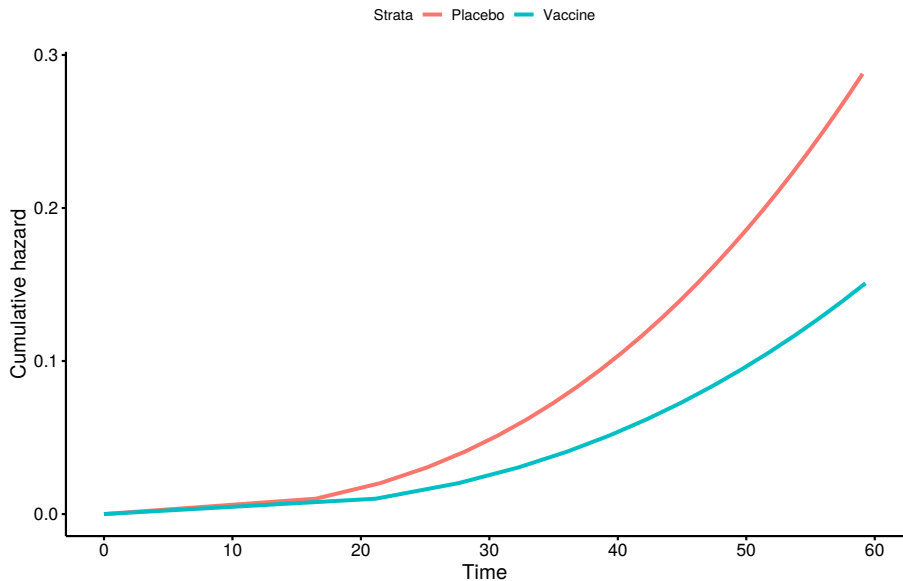


Mivel a hazard-függvény jelentős varianciát mutat időegységenként, nem ezt szokták ábrázolni az idő függvényében, hanem inkább a kumulatív hazardot









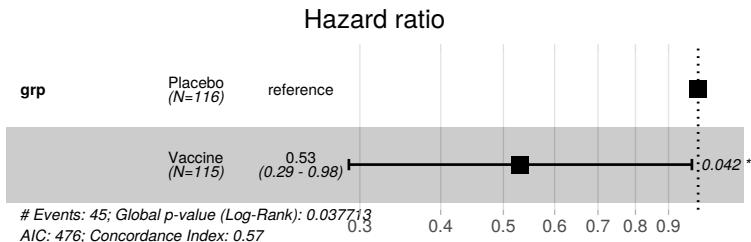
A **hazárdhányados (HR)** azt fejezi ki, hogy az esemény bekövetkeztének **hazárdja** a kezelték között hányszorosa a **kontrollok** közöttinek

$$HR = \frac{h_{kezelt}(t)}{h_{kontroll}(t)}$$

HR=1 nincs hatása a kezelésnek

HR>1 a kezelés hatására növekszik az esemény kockázata

HR<1 a kezelés hatására csökken az esemény kockázata



- Amrhein, V., S. Greenland, and B. McShane (2019). Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 567(7748), 305–307.
- Barratt, A., P. C. Wyer, R. Hatala, T. McGinn, A. L. Dans, S. Keitz, V. Moyer, et al. (2004). Tips for learners of evidence-based medicine: 1. relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *Canadian Medical Association Journal* 171(4), 353–358.
- Cuzick, J. (2005). Forest plots and the interpretation of subgroups. *The Lancet* 365(9467), 1308.
- Dubecz, A., N. Solymosi, M. Schweigert, R. J. Stadlhuber, J. H. Peters, D. Oefner, and H. J. Stein (2013). Time-Trends and Disparities in Lymphadenectomy for Gastrointestinal Cancer in the United States: A Population-Based Analysis of 342,792 Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 17(4), 611–619.
- Farkas, R., V. Mag, M. Gyurkovszky, N. Takács, K. Vörös, and N. Solymosi (2020). The current situation of canine dirofilariosis in Hungary. *Parasitology research* 119(1), 129–135.
- Lakos, A., Z. Igari, and N. Solymosi (2012). Recent lesson from a clinical and seroepidemiological survey: low positive predictive value of borrelia burgdorferi antibody testing in a high risk population. *Advances in medical sciences* 57(2), 356–363.
- Lakos, A. and N. Solymosi (2010). Maternal lyme borreliosis and pregnancy outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 14(6), e494–e498.
- Nakeshbandi, M., R. Maini, P. Daniel, S. Rosengarten, P. Parmar, C. Wilson, J. M. Kim, A. Oommen, M. Mecklenburg, J. Salvani, et al. (2020). The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *International Journal of Obesity* 44(9), 1832–1837.
- Noordhuizen, J. P. T. M., K. Frankena, M. Thrusfield, and E. A. M. Graat (2001). *Application of Quantitative Methods in Veterinary Epidemiology*. Wageningen, The Netherlands: Wageningen Pers.
- Patai, Á., N. Solymosi, and Á. V. Patai (2015). Effect of rectal indomethacin for preventing post-ercp pancreatitis depends on difficulties of cannulation. *Journal of clinical gastroenterology* 49(5), 429–437.
- Solymosi, N., J. Reiczig, O. Berke, A. Harnos, S. Szigeti, L. Fodor, G. Szigeti, and K. Bódis (2004). Spatial risk assessment of herd sero-status of Aujeszky's disease in a county in Hungary. *Preventive veterinary medicine* 65(1-2), 9–16.
- Spiegelhalter, D. J., K. R. Abrams, and J. P. Myles (2004). *Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation*, Volume 13. John Wiley & Sons.
- Stevenson, M. (2012). An introduction to veterinary epidemiology. EpiCentre, IVABS, Massey University, Palmerston North, New Zealand.
- Stevenson, M. (2019). *epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data*. R package version 1.0-4.
- Szenci, O., M. K. Abdelmegeid, N. Solymosi, E. Brydl, C. Á. Bajcsy, I. Biksi, and M. Kulcsár (2018). Prediction of stillbirth in holstein-friesian dairy cattle by measuring metabolic and endocrine parameters during the periparturient period. *Reproduction in Domestic Animals* 53(6), 1434–1441.
- Thrusfield, M., R. Christley, H. Brown, P. J. Diggle, N. French, K. Howe, L. Kelly, A. O'Connor, J. Sargeant, and H. Wood (2018). *Veterinary Epidemiology* (4th ed.). Oxford, UK: Wiley.