

# Kapcsolat vizsgálat : kontingencia táblák jelentősége és használata az epidemiológiában, diagnosztikában: RR, OR.



Dr. Prohászka Zoltán  
*Az MTA doktora*  
Semmelweis Egyetem  
III. Sz. Belgyógyászati Klinika  
2017-11-16

[prohoz@kut.sote.hu](mailto:prohoz@kut.sote.hu)

[www.kutlab.hu](http://www.kutlab.hu)



# Emlékeztető és példa

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209316/>
- We performed a retrospective cohort study on patients with various psychiatric disorders admitted in our ICU from 2000 to 2013.

**Table 1 Baseline characteristics of the study population**

<b>Variables</b>	<b>Whole population <i>n</i> = 1743</b>
Age [years (mean $\pm$ SD)]	43 $\pm$ 3
Male gender [ <i>n</i> (%)]	814 (46)
SAPS II score, points (mean $\pm$ SD)	34 $\pm$ 17
Mental disorder [ <i>n</i> (%)]	
Schizophrenia	97 (6)
Non-schizophrenia psychiatric disorder	237 (13)
Depression disorder	1058 (60)
Bipolar disorder	172 (10)
Anxiety disorder	187 (11)
Substance dependence (alcohol and/or drug addiction)	492 (28)

**Table 2 Baseline characteristics and outcomes compared between patients who died in the ICU and patients who survived the ICU stay**

Variable	Deceased patients <i>n</i> = 91	Surviving patients <i>n</i> = 1660	<i>P</i> value
Age [years (mean $\pm$ SD)]	54 $\pm$ 17	45 $\pm$ 15	<0.0001
Male gender [ <i>n</i> (%)]	46 (51)	766 (46)	0.42
SAPS II score, points (mean $\pm$ SD)	69 $\pm$ 21	36 $\pm$ 15	<0.0001
Mental disorder [ <i>n</i> (%)]			
Schizophrenia	3 (3)	94 (6)	0.48
Non-schizophrenia psychiatric disorder	16 (21)	218 (13)	0.04
Depression disorder	50 (55)	1008 (60)	0.27
Bipolar disorder	12 (13)	160 (10)	0.26
Anxiety disorder	7 (8)	180 (11)	0.48
Substance dependence (alcohol and/or drug addiction)	14 (15)	478 (29)	0.003
Transfer from psychiatric hospital or ward [ <i>n</i> (%)]	14 (15)	116 (7)	0.003
Reason for admission [ <i>n</i> (%)]			
Deliberate self-poisoning with psychoactive medications			
Alone	15 (16)	1067 (64)	<0.0001

# Tipikus diszkrét eloszlású változók

Beteg	Életkor (év)	Nem	SAPS	Függőség	Áthelyezés pszichiátriáról	Suicid esemény
1	56	Nő	56	Igen	Igen	Nem
2	59	Nő	24	Igen	Igen	Nem
3	65	Férfi	23	Nem	Igen	Igen
4	80	Nő	78	Nem	Igen	Nem
5	66	Férfi	89	Nem	Igen	Igen
6	31	Férfi	56	Nem	Igen	Igen
7	25	Férfi	65	Nem	Nem	Igen
8	55	Férfi	54	Nem	Igen	Igen
9	76	Nő	57	Nem	Igen	Igen
10	67	Nő	85	Nem	Igen	Igen
11	75	Nő	23	Nem	Igen	Igen
12	48	Férfi	56	Nem	Igen	Nem
13	81	Férfi	59	Nem	Igen	Igen
14	54	Nő	75	Nem	Nem	Nem
15	53	Nő	62	Nem	Nem	Nem

# Hogyan összegezzük diszkrét változóinkat? (cikk, 2. táblázat, 20. sor)

- Az előfordulási *arány* (proportion, „Pi”) az adott értékű (kódú) megfigyelések száma osztva az összes megfigyelés számával.
  - Az arány *százalékos* értékben is kifejezhető.

Suicid esemény* felvétel előtt	ICU halálozás <b>Igen</b>	ICU halálozás <b>Nem</b>	patients. These characteristics could demonstrate that, among patients admitted to the ICU with previously known psychiatric disorders, reason for admission should be taken into account when considering the real impact of psychiatric disorders on ICU mortality.
<b>Igen</b>	15	1067	
<b>Nem</b>	76	593	
<b>Összesen</b>	<b>91</b>	<b>1660</b>	
Előfordulási arány az összes beteghez képest	$15/91=0,164$	$1067/1660=0,642$	

\*Izolált pszichoaktív gyógyszeres mérgezés

- Az *arányok* és *viszonyszámok* igazán akkor válnak értékkessé, ha a nyers számokat több csoportban (dimenzió mentén) tudjuk egymással összehasonlítani
- Ezzel el is jutunk a diszkrét eloszlású változók értékelésének alapvető formájához, a **kontingencia táblázathoz**

Suicid esemény	ICU halálozás igen	Nem	Összesen
Igen	15	1067	<b>1082</b>
Nem	76	593	<b>669</b>
<b>Összesen</b>	<b>91</b>	<b>1660</b>	<b>1751</b>

- A kontingencia táblázat sarokszáma (a jobb alsó cella) megegyezik a minta elemeinek számával (1751),
- Egy elem csak egy cellában szerepelhet (ez a diszkrét változók azon jellegzetességéből következik, hogy a változók értékei, kategóriái egymást kizáró természetűek, az inzulinkezelés pl. nem lehet igen is meg nem is).
- A kontingencia táblázatban bemutatott eredmények alapján a populációra kívánunk következtetni, így egy táblázatban **a teljes mintánk** minden eredményének szerepelnie kell, és mindenki csak egy cellában szerepelhet.
- Az oszlopok és sorok sorrendje felcserélhető.

# A chi-négyzet próba

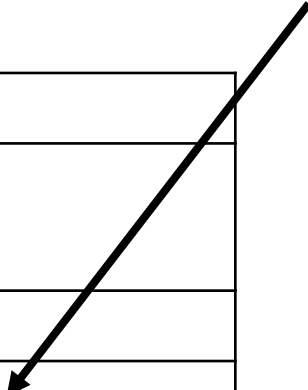
- Tegyük fel, hogy 200 személyt vontunk be vizsgáltunkba, a csoport fele kapott kezelést (pl. vérnyomáscsökkentő gyógyszer), míg másik fele képezte a kontrollt (placebo).
- A 200 személy közül 50 esetében javulást észleltünk (pozitív válasz), míg 150 személynél nem változott a vérnyomás (negatív válasz).

Csoport	Kezelt	Kontroll	
Pozitív válasz			50
Negatív válasz			150
	100	100	200

# A chi-négyzet próba

- Tegyük fel, hogy 200 személyt vontunk be vizsgáltunkba, a csoport fele kapott kezelést (pl. vérnyomáscsökkentő gyógyszer), míg másik fele képezte a kontrollt (placebo).
- A 200 személy közül 50 esetében javulást észleltünk (pozitív válasz), míg 150 személynél nem változott a vérnyomás (negatív válasz).
- Ha a kezelés és a kezelésre adott válasz között nem állna fenn kapcsolat (azok *függetlenek* lennének), akkor a kezelték és a kontrollok csoportjában az emberek 25–25%-a esne a pozitív válasz kategóriába (null-hipotézis).
- A várható előfordulási gyakoriságokat a táblázat széli gyakoriságaival (*marginal frequency*, a sorok és oszlopok összesített értékei) számíthatjuk ki, feltételezve, hogy ezek a számok adottak egy vizsgálatban.

<i>Várható (expected) előfordulási gyakoriság</i>			
Csoport	Kezelt	Kontroll	
Pozitív válasz	25	25	50
Negatív válasz	75	75	150
	100	100	200





# A megfigyelt gyakoriságok

- A chi-négyzet teszt alapfeltevése az, hogy a várt és a megfigyelt eloszlási gyakoriságok között nincs különbség
- Ha a táblázat oszlopait és sorait meghatározó jellegzetességek egymással kapcsolatot mutatnak, akkor a várt és a megfigyelt eloszlások egymástól lényegesen eltérnek
- Az eltérés *mértékét* fejezi ki a chi-négyzet értéke. Esetünkben a kezelt csoportban jóval nagyobb a pozitív válasz arány, mint a kontroll csoportban, vagyis levonhatjuk azt a következtetést, hogy a kezelés kapcsolatban van a pozitív kimenetellel, a chi-négyzet értéke utal a kapcsolat erősségére.

<i>Megfigyelt (observed) előfordulási gyakoriság</i>			
Csoport	Kezelt	Kontroll	
Pozitív válasz	40	10	50
Negatív válasz	60	90	150
	100	100	200

# A példa számaival végzett chi-négyzet próba eredménye

Chi-négyzet:	24,00	
Szabadsági fok:	1	
p-értéke:	<0,0001	
Egy- vagy kétoldalas a p?	Két oldalas	
Relatív kockázat (RR) (95% CI)	2,0 (1,57–2,54)	→ Prospektív kohorsz
Esélyhányados (OR) (95% CI)	6,0 (2,79–12,91)	→ Eset-kontroll

	2 x 2 Table (Elvandonglas)		
	Column 1	Column 2	Row Totals
Frequencies, row 1	15	1067	1082
Percent of total	,857%	60,937%	61,793%
Frequencies, row 2	76	593	669
Percent of total	4,340%	33,866%	38,207%
Column totals	91	1660	1751
Percent of total	5,197%	94,803%	
Chi-square (df=1)	83,47	p=0,0000	
V-square (df=1)	83,42	p=0,0000	
Yates corrected Chi-square	81,46	p=0,0000	
Phi-square	,04767		
Fisher exact p, one-tailed		----	
two-tailed		----	
McNemar Chi-square (A/D)	547,58	p=0,0000	
Chi-square (B/C)	857,48	p=0,0000	

Suicid esemény	ICU halálozás igen	Nem	Összesen
Igen	15	1067	1082
Nem	76	593	669
Összesen	91	1660	1751

# McNemar test

- Összefüggő párok dichotom változóinak vizsgálata
  - Pl. önkontrollos vizsgálat
  - Pl. családvizsgálat (szülő-gyerek pár)

Teszt gyógyszer	Kezelés után Hyperetonia Igen	Kezelés után Hypertonia Nem	Összesen
<b>Kezelés előtt</b> Hyperetonia Igen	101	121	<b>222</b>
<b>Kezelés előtt</b> Hypertonia Nem	59	33	<b>92</b>
<b>Összesen</b>	<b>160</b>	<b>154</b>	<b>314</b>

Chi négyzet=21, 35, P<0,001

# Kontingencia tábla és...

- ...Prospektív kohorsz vizsgálat
  - Relatív rizikó (relative risk)
  
- ...Keresztmetszeti (eset-kontroll) vizsgálat
  - Esély arány (odds ratio)

# A Physician's Health Study egyes eredményeinek összegzése, követési idő átlagosan 5 év.

- A Physician's Health Study során egészséges amerikai orvosok véletlenszerűen alacsony dózisú aszpirint vagy placebót kaptak kezelésül, majd követték őket átlagosan 5 évig és regisztrálták az új kardiovaszkuláris események számát.
- A megválaszolni kívánt kérdés így hangzik: van-e kapcsolat a gyógyszeresedés és a bekövetkező infarktusok száma között, vagyis csökkenti-e az aszpirin az infarktus-rizikót?

	Infarktus nem alakult ki (n)	Infarktus kialakult (n)	Összesen (n)
Aszpirin	10898	139	11037
Placebo	10795	239	11034
Összesen	21693	378	22071

# Az esemény ráta

- Az esemény ráta fogalma: az eseményt elszenvedett személyek száma osztva az összes, rizikónak kitett személy számával, osztva az alappal (5 év) egy adott időszakra vetítve.
- Példánkban az experimental event rate (a gyógyszerrel kezelt csoport esemény rátája):  $EER=139/11037=0,0126/5$  év, míg a control event rate (a placebóval kezelt kontroll csoport esemény rátája):  $CER=239/11034=0,0217/5$  év.
- A két ráta összehasonlításával nyerhetünk információt a kezelés hatásosságáról.

# A relatív kockázat

- A *relatív kockázat*, melynek jelölése általánosan *RR (relative risk)*, mindig egy adott beteg csoport és egy adott kontroll csoport vonatkozásában fejezhető ki, és az adott betegségre vonatkozik.
- Kiszámításakor a rizikóhatásnak kitett (exposed) és a ki nem tett (non-exposed) csoportokban megfigyelt betegség incidenciákat osztjuk egymással.
- A relatív kockázat a két csoport esemény rátáinak hányadosa.
- Példánknál maradva, az infarktus relatív kockázata a vizsgálatban  $RR=0,0126/0,0217=0,58$ .
- A szám értelmezéséhez gondoljuk végig, hogy a „rizikófaktor” esetünkben valójában egy védőfaktor (hatásosnak gondolt gyógyszer), vagyis a relatív kockázat esetünkben csökkent.



# A relatív rizikó értelmezése

- Az aszpirinnal kezelt csoportban kisebb az infarktus kialakulásának kockázata, mint a placebóval kezelt kontroll csoportban. Ha fordítva gondolkodunk, és azt szeretnénk kifejezni, hogy aszpirint nem szedő személyeknek mennyivel nagyobb a kockázata, mint az aszpirint szedőké, vegyük a relatív kockázat reciprokát:  $1/0,58=1,72$ . Más szavakkal, a placebo csoport tagjainak 1,72-szeres az infarktus kockázata az aszpirinnal kezelt csoport tagjaihoz képest.
- Nagyon fontos szem előtt tartani, hogy relatív kockázatot csak kohorsz vizsgálat vagy klinikai kísérlet eredményeire építve lehet számítani. Először azonosítani kell a rizikónak kitett és ki nem tett csoportokat, majd azokat követve, és az előre definiált eseményeket rögzítve lehet a relatív kockázatot kiszámolni.

# Az esélyhányados (odds ratio)

- A esélyhányados a kockázat becslésére szolgál, és leggyakrabban *eset-kontroll* tanulmányok során találkozunk alkalmazásával.
- Az OR annak az esélye, hogy egy eseményt elszenvedett személy a rizikófaktornak *ki volt téve*, osztva annak az esélyével, hogy egy eseményt el nem szenvedett személy nem volt kitéve a rizikófaktornak
- Példánk kohorsz vizsgálat volt, így az esélyhányados értelmezésének nem sok haszna volna...

# Egy hipotetikus eset-kontrollos vizsgálat

- Egy eset-kontroll vizsgálatba 900 infarktust elszenvedett, és 1000 kontroll személyt válogatunk be. Felmérjük dohányzási szokásaikat, melyeket össze kívánunk vetni az infarktus kialakulás esélyével, kockázatával.

Csoport	Infarktus igen	Infarktus nem	
Dohányzik/dohányzott	600	220	820
Soha nem dohányzott	300	780	1080
	900	1000	1900

- $(600/900)/(300/900)=2$  ill.  $(220/1000)/(780/1000)=0,28$ , vagyis  $OR=2/0,28=7,14$

# A képletek összefoglalása

	Betegek száma	Egészségesek száma	Összesen:
Rizikófaktor igen	A	B	A+B
Rizikófaktor nem	C	D	C+D
Összesen:	A+C	B+D	A+B+C+D

$$\rightarrow EER = A / (A+B)$$

$$\rightarrow CER = C / (C+D)$$

$$\frac{EER}{CER} = RR$$

$$OR = \frac{[A / (A+C)] / [C / (A+C)]}{[B / (B+D)] / [D / (B+D)]} = \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC}$$

$$ARR = | EER - CER | \rightarrow 1/ARR = NNT$$

$$RRR = | EER - CER | / CER = ARR / CER$$

EER: Experimental event rate

CER: Control event rate

ARR: Absolute risk reduction

RRR: Relative risk reduction

NNT: Number needed to treat

RR: Relative risk

OR: Odds ratio

# A Fisher's exact teszt

- A chi-négyzet próba a megfigyelt gyakoriságok és a várható gyakoriságok közötti különbségek mértékét ítéli meg.
- A teszt mögött álló képlet ismertetése nélkül jegyezzünk meg annyit, hogy a *várható gyakoriság* szerepel a nevezőben, így ha ennek értéke *túl* kicsi, akkor a chi-négyzet értéke túl nagy lesz, ami hamis következtetések levonásához vezetne.
- De mi az a *túl* kicsi? Erre nézve nincs arany szabály. A gyakorlatban elterjedt szabály, miszerint „ha a kontingencia tábla valamely cellájában 5 ember vagy annál kevesebb szerepel, akkor Fisher's exact tesztet kell végezni” nem teljesen helyes, mert a *megfigyelt* értékekre ad útmutatást, míg a nevezőben a *várható* érték szerepel.
- A gyakorlati szabályt tehát úgy kell megfogalmazni, hogy alternatív tesztet (Fisher's exact tesztet) tanácsos alkalmazni, ha a *várható* előfordulás  $< 5$  a  $2 \times 2$  kontingencia tábla bármely cellájában. A várható előfordulás könnyen kiszámítható a marginális frekvenciák ismeretében.
- A Fisher's exact teszt nagyon hasonlít a chi-négyzet próbához, a különbség annyi, hogy kevésbé érzékeny extrém eloszlásokra.

# Chi-négyzet for trend teszt

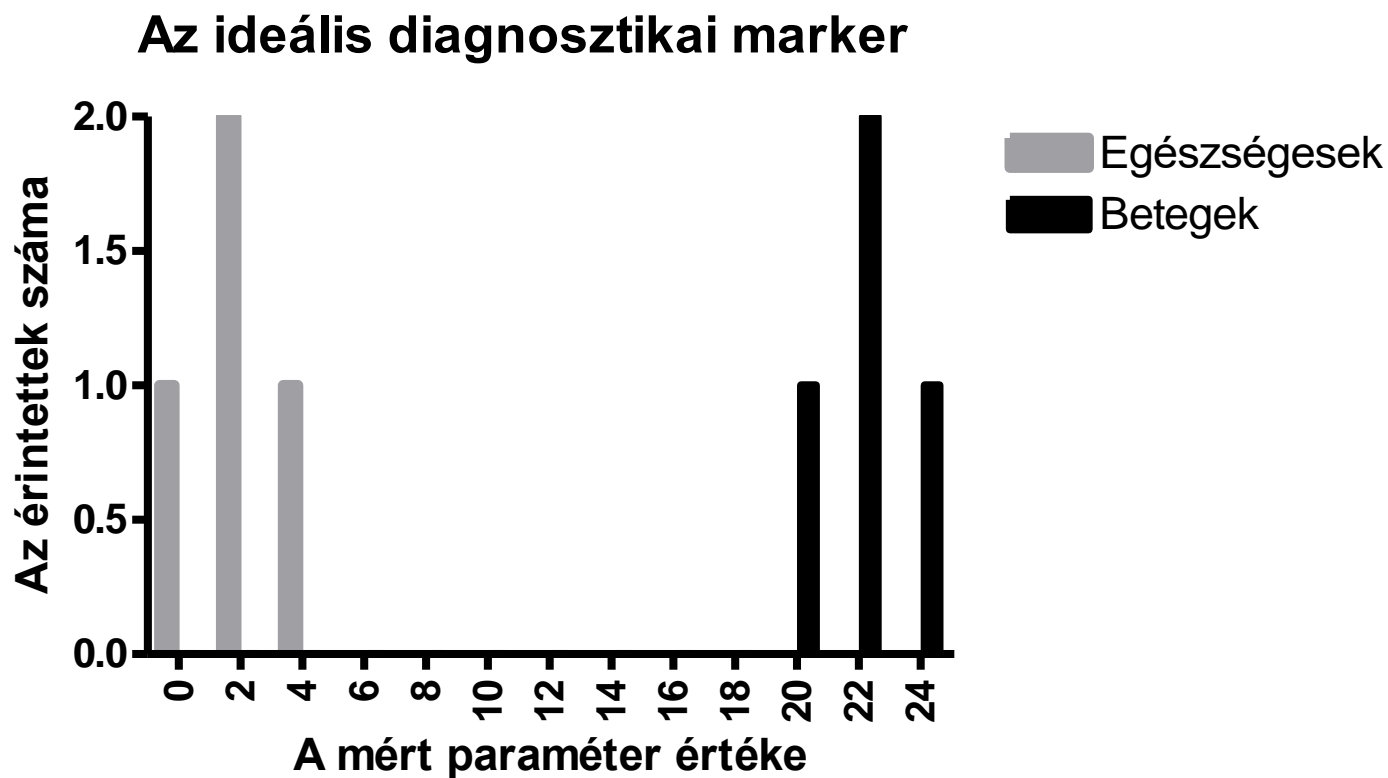
- Az ordinális skálán felvett diszkrét eloszlású változók bemutatásának és kiértékelésének módja.
- A táblázat sorainak sorrendje ebben az esetben lényeges, tükröznie kell a biológiai sorrendet.

	I-es típus	II-es típus	Összesen:
Retinopátia nincs	16	115	131
Egyoldali	17	29	46
Kétoldali	5	4	9
Összesen:	38	148	186

# A nem diszkrét eloszlású változókból alakított csoportok: a dichotomizálás („Dummy variable”)

- Az orvosi döntéshozatalban és a kutatás során szükség lehet a folyamatos változók mentén kialakított kategóriák definiálására
  - Magas/alacsony, fiziológiás/kóros, stb...
  - Példa statistica-val

- A csoport-definíció alapvető eleme a vágópont (cut-off point, co)
- De hova tegyük a vágópontot?





# A vágópontok megtalálásának gyakorlati kérdései

- **Referens** minta eloszlását figyelembe vevő módszerek
  - Átlag+1SD, vagy 2SD, 3SD, vagy percentilisek
- Az adott megfigyelési csoportok értékeit figyelembe vevő eljárás
  - kontroll csoport, vagy kezelés előtti minta értékei, átlag+SD, percentilisek
- Optimalizálásra törekvő (professzionális) módszer: receiver-operator characteristics plot, vagy ROC analízis

# Összefoglalás

- Diszkrét vagy diszkrétte alakított változóink bemutatásának és értékelésének módja kontingencia táblázat
- Az alkalmazandó teszt a Chi-négyzet próba (vagy Fisher's exact teszt)
- Az egyes értékek előfordulását hányadosokkal, arányszámokkal lehet bemutatni
- A hányadosok és arányszámok összehasonlításában segítenek az esélyhányados és relatív rizikó fogalmak
- Dichotomizálás, dummy vars
- A témával kapcsolatos további (ma nem említett) területek: adjusztált ráták, incidencia, prevalencia (2. előadás)
- Következő előadás: logisztikus regresszió (adjusztált OR)

Prohászka Zoltán - Füst György - Dinya Elek

# BIOSTATISZTIKA A KLINIKUMBAN

Alapfogalmak és módszerek használata  
feladatok megoldására

