LUNDS UNIVERSITET

CASE

http://www.med.lu.se/case

Jämförelse av två behandlingar i fråga om effekt på två utfallsvariabler

VIBEKE HORSTMANN

I SAMARBETE MED JAN LANKE

Jämförelse av två behandlingar mot högt blodtryck, som båda sänker både det systoliska blodtrycket (SBP) och det diastoliska blodtrycket (DBP).

Blodtryck mäts i mmHg, kvotskala!

Syftet är att undersöka om behandlingarnas effekter skiljer sig på så sätt att den ena agerar mera effektivt på ett blodtryck medan den andra behandlingen agerar mera effektivt på det andra trycket.

Det finns två problem då behandlingseffekter skall jämföras.

1) Behandlingseffekter av samma storlek är inte direkt jämförbara!

Om SBP för en patient hade sänkts från 180 till 160 och för en annan sänkts lika mycket, men från 140 till 120, då hade den första patienten nog större nytta ur medicinsk synpunkt.

2) Absolut eller relativ behandlingseffekt?

Om första patienten i stället slutade på 155 fås

$$180 - 155 = 25 > 20 = 140 - 120 \quad \text{och}$$
$$(180 - 155)/180 = 0.139 < 0.143 = (140 - 120)/140.$$

Patient 1 hade störst absolut effekt, mindre relativ effekt!

Dessutom, blodtryck kan öka i stället för att minska.

Beräkningarna illustreras med data från en stor klinisk prövning, NORDIL, vars syfte var att jämföra effekter av behandlingar i fråga om händelser som hjärtinfarkt och stroke hos patienter med högt blodtryck.

Vi har m+n patienter, som mäts vid två tillfällen, $t' < t''$

m patienter fick behandling A (diuretika), medan n patienter fick behandling B (beta-blockerare).

X: systoliskt blodtryck (SBP)
Y: diastoliskt blodtryck (DBP)

Data för pat_i: $\{ x_i', x_i'', y_i', y_i'' \}$.

Effekterna är skillnaderna mellan värdet vid t' och t''.

Effekt på SBP = $x_i' - x_i''$

Effekt på DBP = $y_i' - y_i''$

Jämförelse av behandlingarnas effekter på varje blodtryck för sig kan testas med t-test om alla effekter jämställs utan hänsyn till nivå:

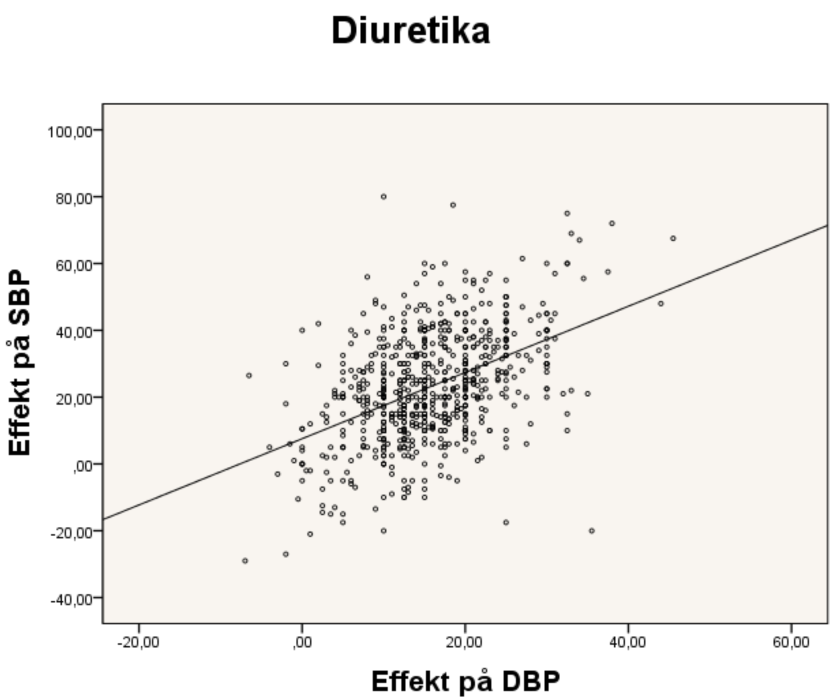
Group Statistics

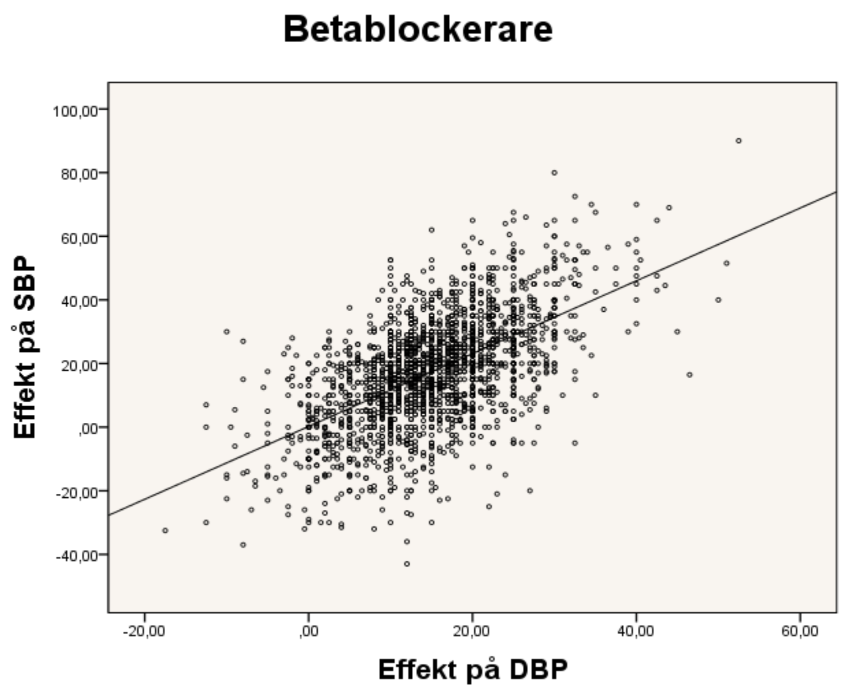
	Treatment - 1	N	Mean	Std. Deviation	Sig. (2-tailed)
Effekt på SBP	Diuretika	723	23,0256	16,23694	
	Betablockerare	2329	17,2720	16,71032	,00000
Effekt på DBP	Diuretika	723	15,6017	7,50206	
	Betablockerare	2329	14,8927	8,34937	,04100

Enligt dessa resultat har diuretika störst effekt på både SBP och DBP.

En förklaring till detta skulle helt enkelt kunna vara att medicineringen är kalibrerad så att diuretika ges i lite starkare dos.

För att studera de samtidiga effekterna används paren (x_i'-x_i'', y_i' - y_i''), i=1, … , m+n





För varje behandling kan en rät linje genom origo anpassas. Den behandling som ger störst lutning är den behandling som ger störst sänkning i SBP, medan den andra behandlingen ger störst sänkning i DBP.

Coefficients[a,b]

Treatment - 1	Model	Unstandardized Coefficients B	Unstandardized Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta
Diuretika	Effekt DBP	1,385	,032	,851
Betablockerare	Effekt DBP	1,156	,017	,821

a. Dependent Variable: Effekt SBP

b. Linear Regression through the Origin

Kvoten mellan lutningerna: $^{b_A}/_{b_B}$ **= 1.198 > 1.**

För varje sänkning av DBP kommer sänkningen i SBP att vara 1.198 gånger större med diuretika (A) än med beta-blockerare (B).

Vi intresserar oss för hypoteserna:

$$H_0: \beta_A / \beta_B = 1$$

$$H_1: \beta_A / \beta_B \neq 1$$

Med hjälp av delta-metoden fås medelfelet 0.027, och ett 95% KI (1.143, 1.253).

Eftersom det finns mätfel i effekterna i både SBP och DBP kommer lutningarna att underskattas med en faktor 1- r, där r är reliabiliteten i den förklarande variabeln.

Eftersom reliabiliteten rimligen kan antas vara densamma för de två behandlingarna är kvoten mellan de två lutningarna dock oberoende av faktorn 1- r.

Nu skall vi ta hänsyn till att effekter inte är direkt jämförbara.

Se på blodtrycket X.

För två patienter, pat_1 och pat_2, vill vi kunna konkludera vilken som har haft den största sänkningen i X så att ingen med någon rimlig grund kan vara oenig.

$$pat_1: \{ x_1', x_1'' \}$$
$$pat_2: \{ x_2', x_2'' \}$$

Notation:

x_1 D x_2 innebär att pat_1 klarar sig bättre än pat_2, pat_1 har större sänkning.

x_1 d x_2 innebär att pat_1 klarar sig sämre än pat_2, pat_1 har mindre sänkning.

x_1 E x_2 innebär att pat_1 klarar sig lika bra som pat_2, pat_1 har samma sänkning.

x_1 N x_2 innebär att man inte kan avgöra vem som klarat sig bäst.

Kombinationer av effekter:

	$x_2' < x_2''$	$x_2' = x_2''$	$x_2' > x_2''$
$x_1' < x_1''$	?	x_1 d x_2	x_1 d x_2
$x_1' = x_1''$	x_1 D x_2	x_1 E x_2	x_1 d x_2
$x_1' > x_1''$	x_1 D x_2	x_1 D x_2	?

Om blodtrycket ökar för båda:

x_1 D x_2 om $x_2' \leq x_1' < x_1'' \leq x_2''$, om högst en likhet

x_1 d x_2 om $x_1' \leq x_2' < x_2'' \leq x_1''$, om högst en likhet

x_1 E x_2 om $x_1' = x_2' < x_2'' = x_1''$,

x_1 N x_2 annars, vilket innebär att intervallen (x_1', x_1'') och (x_2', x_2'') överlappar varandra.

Om blodtrycket minskar för båda:

x_1 D x_2 om $x_1' \geq x_2' > x_2'' \geq x_1''$, om högst en likhet

x_1 d x_2 om $x_2' \geq x_1' > x_1'' \geq x_2''$, om högst en likhet

x_1 E x_2 om $x_1' = x_2' > x_2'' = x_1''$,

x_1 N x_2 annars.

För två patienter gäller nu precis en av följande relationer:

x_1 D x_2 , x_1 d x_2 , x_1 E x_2 , x_1 N x_2 .

För varje par (x_i, x_j), där pat$_i$ fick behandling A och pat$_j$ behandling B, bildas

$$v_{ij} = \begin{cases} 1 \; om \; i \; klarar \; sig \; bättre \; än \; j, dvs \; om \; x_i D x_j \\ -1 \; om \; i \; klarar \; sig \; sämre \; än \; j, dvs \; om \; x_i d x_j \\ 0 \; annars, om \; vi \; inte \; vet \; vem \; som \; klarar \; sig \; bäst \end{cases}$$

Summan

$$T = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=m+1}^{m+n} v_{ij}$$

kan användas som test-kvantitet för att se om det finns skillnad mellan behandlingarna i förmåga att sänka X.

Med liknande testkvantitet kan testas om det finns skillnad i förmåga att sänka Y.

Nu ser vi på båda blodtrycken X och Y.

Par av patienter, som har fått **olika behandlingar**, där det ses att den ena patienten har en större sänkning i ett av blodtrycken medan den andra en större sänkning i det andra trycket kallas **informativa**, eftersom de indikerar att preparaten i behandlingarna agerar olika effektivt på de två blodtrycken.

Vi jämför igen två patienter som fått olika behandlingar,

$$\text{pat}_1\text{: } \{ x_1', x_1'', y_1', y_1'' \}$$
$$\text{pat}_2\text{: } \{ x_2', x_2'', y_2', y_2'' \}$$

och skall se vad som karakteriserar informativa och icke - informativa par.

Informativa par

Om både x_1 D x_2 & y_1 d y_2 då hade pat_1 större sänkning i X och mindre sänkning i Y än vad pat_2 hade.

Om x_1 D x_2 & y_1 E y_2 eller om x_1 E x_2 & y_1 d y_2 hade pat_1 åtminstone inte mindre sänkning i X och åtminstone inte större i Y än vad pat_2 hade.

Om x_1 d x_2 & y_1 D y_2 , x_1 d x_2 & y_1 E y_2 och x_1 E x_2 & y_1 D y_2 kan liknande konklusioner dras.

Icke-informativa par

Om både x_1 D x_2 & y_1 D y_2 eller både x_1 d x_2 & y_1 d y_2 säger detta något om relationen mellan patienterna, att pat_1 haft antingen större eller mindre sänkningar i båda blodtrycken, men inte något om en intressant skillnad mellan behandlingarna.

Om x_1 E x_2 & y_1 E y_2 eller om x_1 N x_2 eller y_1 N y_2 fås ej heller relevant information.

Informativa par, pat_1 relativt pat_2.

	y_1 D y_2	y_1 d y_2	y_1 E y_2	y_1 N y_2
x_1 D x_2	———	Större x_1'-x_2'', Mindre y_1' – y_2''	Större x_1'-x_2'', Samma y_1' – y_2''	———
x_1 d x_2	Mindre x_1'-x_2'', Större y_1' – y_2''	———	Mindre x_1'-x_2'', Samma y_1' – y_2''	———
x_1 E x_2	Samma x_1'-x_2'', Större y_1' – y_2''	Samma x_1'-x_2'', Mindre y_1' – y_2''	———	———
x_1 N x_2	———	———	———	———

Om pat$_i$ fick behandling A och pat$_j$ behandling B definieras för i=1, … ,m och j=m+1, …, n.

$$u_{ij} = \begin{cases} 1\ om\ \textbf{(xi D xj}_{\&}\ \textbf{y}_i\ \textbf{d y}_j\textbf{), (xi D xj}_{\&}\ \textbf{y}_i\ \textbf{E y}_j\textbf{), (xi E xj}_{\&}\ \textbf{y}_i\ \textbf{d y}_j\textbf{)} \\ -1\ om\ \textbf{(x}_i\ \textbf{d x}_j\ \textbf{\& y}_i\ \textbf{D y}_j\textbf{), (xi d xj}_{\&}\ \textbf{y}_i\ \textbf{E y}_j\textbf{), (xi E xj}_{\&}\ \textbf{y}_i\ \textbf{D y}_j\textbf{),} \\ 0\ annars \end{cases}$$

u_{ij} = 1 om A verkade starkast på X och svagare än B på Y.

Man kan uttrycka noll-hypotesen så att för ett informativt par kan det lika gärna vara behandling A som B som gav den starkaste effekten på X.

$$H_0: P[u_{ij} = 1 \mid u_{ij} \neq 0] = 1/2.$$

Den ensidiga mothypotesen

$$H_1: P[u_{ij}=1 \mid u_{ij} \neq 0] > 1/2$$

indikerar att det är störst sannolikhet för att det är A som verkar starkast på X och B starkast på Y.

Andra mothypoteser:

$$H_1: P[u_{ij}=1 \mid u_{ij} \neq 0] < 1/2$$

$$H_1: P[u_{ij}=1 \mid u_{ij} \neq 0] \neq 1/2$$

$$T_+ = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=m+1}^{m+n} (u_{ij} = 1) \qquad T_- = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=m+1}^{m+n} (u_{ij} = -1)$$

Om nu T_+ är mycket större än T_- indikerar detta att behandling A agerar på X (SBP) medan B reducerar Y ; det motsatta gäller om T_+ är mycket större än T_- .

Differensen $T = T_+ - T_-$ kan användas som testkvantitet

$$T = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=m+1}^{m+n} u_{ij}$$

T har värden mellan –n*m och n*m och är under H_0 symmetriskt fördelad kring 0.

Genom att slumpmässigt permutera A och B bland de m + n patienterna och åter beräkna en testkvantitet kan fördelningen för T under H_0 skattas.

Med R permuteringar fås $T^{(1)}, \ldots, T^{(R)}$ som tillsammans med det autentiska värdet på T, $T^{(0)}$, kan ge ett ensidigt p-värde

$$\frac{1}{R}\sum_{r=1}^{R}(T^{(0)} \geq T^{(r)})$$

Om i och j tillhör samma behandlingsgrupp blir $u_{ij}=-u_{ji}$, och $u_{ii}=0$, och

$$T=\sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{m+n}u_{ij}$$

$$T_i=\sum_{j=1}^{m+n}u_{ij}$$

T_i karakteriserar pat$_i$. Då patienterna slumpmässigt tilldelas en behandling fås pseudo-testkvantiteten $T^{(r)}$ enkelt genom att summera T_i för gruppen som tilldelats A.

Bland alla informativa par där en av behandlingarna agerar effektivast på X och den andra starkast på Y, är andelen där det just är behandling A som gör så:

$$\hat{\theta} = T_{+} / \left(T_{+} + T_{-}\right)$$

som är en punktskattning av

$$\theta = \mathrm{P}[u_{ij} = 1 \mid u_{ij} \neq 0].$$

Skillnaden mellan θ och 1/2 är ett mått på skillnaden mellan behandling A och B.

Fördelningen för θ kan fås med bootstrap metoden.

Genom att ett stort antal gånger ta oberoende stickprov med återläggning av m och n observationer fås skattningar av θ och därmed också av fördelningen för $\hat{\theta}$.

Diuretika (m=723) och betablockerare (n=2329).

For jämförelsen av de två behandlingar fås följande antal informative par:

$$T_+ = 66{,}350, \quad T_- = 29{,}830$$

där T_+ är antalet par där diuretika ger större SBP sänkning och mindre DBP sänkning.

Testkvantiteten är

$$T = T_+ - T_- = 36{,}520.$$

Data permuterades 10000 gånger.

Inte en enda pseudo-testkvantitet var större än den autentiska testkvantiteten, så det tvåsidiga p-värdet är mindre än 0.0001.

Det fanns alltså en stark indikation på skillnader i sättet varpå dessa två standardbehandlingar påverkar blodtrycken: diuretika reducerar i högre grad SBP medan betablockerare agerar mera effektivt på DBP.

Skattningen av effektskillnaden, andelen bland de informativa paren där diuretika i högre grad reducerar SBP medan betablockerare agerar mera effektivt på DBP, blev

66,350/(66,350+29,830)=0.690 > 1/2.

Det 95 % Basic Bootstrap konfidensintervallet blev

(0.633, 0.747).

Konklusioner:

Hypotesen som studerades här är intressant då man vill sänka i synnerhet ett av trycken. Man kanske kan klara sig med lägre doser av preparaten om det rätta väljs.

Resultaten kan möjligen ge ett litet bidrag till förståelsen för hur de olika medicinska preparaten agerar i kroppen.

Det blir ofta ett ganska stort antal icke-informativa jämförelser, så till synes förloras mycket information. I realiteten blev det här mindre än 1 % av patienterna som inte bidrog alls, det var i synnerhet de som reagerade med ökningar av trycken.

Om de olika behandlingarna inte är liknande i förmåga att reducera blodtrycken resulterar det i många icke-informativa par. En fördel med metoden som visats här är att den är helt oberoende av dosernas storlek.

Bör man räkna med absolut eller relativ effekt?

Först och främst fås inte samma resultat om absoluta eller relativa effekter studeras; med negativa ändringar blir relativ effekt problematisk. Dessa problem klaras av med metoden som visats här.

Om x_1 D x_2 gäller att x_1 klarade sig bättre än x_2 både absolut och relativt sett.

Det kan hända att x_1 hade större sänkning än x_2 både absolut och relativt sett utan att x_1 D x_2:

$$170 - 150 = 20 > 15 = 180 - 165 \text{ och}$$
$$(170 - 150)/170 = 0.118 > 0.083 = (180 - 165)/180$$

Den presenterade metoden är alltså mera restriktiv och ger färre informativa par.

Lika stora effekter, absoluta eller relativa, är inte nödvändigtvis lika betydelsesfulla ur medicinsk synvinkel, effektens värde beror på nivån. Effekterna bör varken tolkas på intervall- eller på kvot-skala!

Tack för uppmärksamheten