Was bedeutet $p<0.05$?

Oliver Kuß[1,2]
[1]Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik und
[2]Biometrisches Zentrum, Pflegeforschungsverbund Mitte-Süd,

Medizinische Fakultät, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Programm

- Einleitung
- Der diagnostische Test
- Der statistische Test
- Das Problem
- Lösungen (?)
- Fazit/Diskussion

Einleitung

Bedingte Wahrscheinlichkeiten:

$P(A|B)$: Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses A, wenn wir wissen, dass B wahr ist. („Wahrscheinlichkeit für A gegeben B")

Beispiel: Verdecktes Ziehen einer Karte aus einem Skatblatt (32 Karten)

Ereignis A: Karte ist ein Herz $\rightarrow P(A) = 8/32 = 1/4$

Ereignis B: Karte ist ein As $\rightarrow P(B) = 4/32 = 1/8$

$P(A|B)$: Wahrscheinlichkeit für ein Herz, wenn wir wissen, dass die Karte ein As ist $\rightarrow P(A|B) = 1/4$

$P(B|A)$: Wahrscheinlichkeit für ein As, wenn wir wissen, dass die Karte ein Herz ist $\rightarrow P(B|A) = 1/8$

Der diagnostische Test

		Krankheit	
		K+	K-
Diagnostischer Test	T+	RP	FP
	T-	FN	RN

Maßzahlen für die Güte eines diagnostischen Tests:

Sensitivität: $P(T+ \mid K+)$

W't für positives Testergebnis bei einem Kranken

Spezifität: $P(T- \mid K-)$

W't für negatives Testergebnis bei einem Gesunden

Der diagnostische Test

Aber:

Diese Werte nützen uns am Krankenbett nichts, denn da haben wir nur das Testergebnis (T+ bzw. T-), wollen aber wissen, ob die Krankheit vorliegt (K+ bzw. K-)

Von Interesse also: $P(K+ \mid T+)$ bzw. $P(K- \mid T-)$

(Prädiktive Werte)

Der diagnostische Test

Satz von Bayes:

$$P(K+ \mid T+) = \frac{P(T+ \mid K+)\, P(K+)}{P(T+ \mid K+)\, P(K+) + P(T+ \mid K-)\, P(K-)}$$

$$= \frac{\text{Sens x Prävalenz}}{\text{Sens x Prävalenz + (1-Spez) x (1-Prävalenz)}}$$

Problem: Prädiktive Werte sind prävalenzabhängig!

Der diagnostische Test

Beispiel: Bundesweites Screening auf HIV-Virus (mit ELISA-Test)

Sensitivität:	$P(T+ \mid K+)$	= 99,5%
Spezifität:	$P(T- \mid K-)$	= 99,5%
Prävalenz:	$P(K+)$	= 0,1%

Wahrscheinlichkeit, dass jemand mit positivem HIV-Test tatsächlich HIV-positiv ist:

$$P(K+ \mid T+) = \frac{P(T+ \mid K+)\,P(K+)}{P(T+ \mid K+)\,P(K+) + P(T+ \mid K-)\,P(K-)} = \frac{0{,}995 \times 0{,}001}{0{,}995 \times 0{,}001 + 0{,}005 \times 0{,}999} = 16{,}6\%$$

Von 6 Test-Positiven ist nur einer tatsächlich HIV-positiv!!!

Der statistische Test

		Wahrheit (Nullhypothese)	
		+ (H_0 richtig)	- (H_0 falsch)
Statistischer Test	ST+ (H0 akzeptieren)	☺	Fehler 2. Art
	ST- (H0 verwerfen)	Fehler 1. Art	☺

Fehler 1. Art: $\alpha = P(ST- \mid H_0+)$

W't für Verwerfen der Nullhypothese, wenn Sie vorliegt.

Fehler 2. Art: $\beta = P(ST+ \mid H_0-)$

W't für Annahme der Nullhypothese, wenn Sie nicht vorliegt.

Der statistische Test

Durchführung eines statistischen Tests:

- Lege α vor Beginn des Experimentes fest (z.B: $\alpha = 0.05$)
- Nach der Durchführung des Experiments (Daten: x) berechnen wir eine Teststatistik T(x) und entscheiden:

$$\text{Verwerfe } H_0\text{, falls } P(T > T(x) \mid H_0+) < \alpha$$

$P(T > T(x) \mid H_0+)$ ist der **p-Wert**.

Der p-Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass, unter der Annahme dass die Nullhypothese richtig ist, die Teststatistik einen Wert annimmt, der noch extremer als der tatsächlich beobachtete Wert ist.

Das Problem

Der p-Wert macht eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Daten, nicht über die Wahrscheinlichkeit der Hypothese!!!

Wir möchten P(H0 | Daten), bekommen aber P(Daten | H0)!!!

Lösung (Anwendung des Satz von Bayes):

$$P(H_0+ \mid \text{Daten}) \approx \frac{P(\text{Daten} \mid H_0+)\, P(H_0+)}{P(\text{Daten} \mid H_0+)\, P(H_0+) + P(\text{Daten} \mid H_0-)\, P(H_0-)}$$

Großes Problem: Wie groß ist P(H0+)?
(A priori - Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese)

Lösungen (?)

Beispiel: Randomisierte klinische Studie mit zwei Therapien (Verum/Placebo) und binärer Zielgröße (Heilung ja/nein)

	Heilung		
	Ja	Nein	Σ
Verum	58	42	100
Placebo	42	58	100
Σ	100	100	200

Ergebnis: OR [95%-KI]: 1.91 [1.09; 3.34]

$\chi^2 = 5.12 \Rightarrow$ p-Wert = 0.024

Lösungen (?)

Mögliche Lösung:

Nullhypothese und Alternative sind gleichwahrscheinlich ($P(H_0+) = 0{,}5$)

Für unsere Beispielstudie gilt dann: $P(H_0+ \mid \text{Daten}) = 0{,}135$

Spannende Frage:

Wie groß müsste $P(H_0+)$ sein, damit der p-Wert gleich $P(H_0+ \mid \text{Daten})$ wäre?

Antwort (für unser Beispiel): $P(H_0+) = 13\%$

Berechtigte Frage: Ist es überhaupt ethisch, eine Studie zu machen, wenn man sich zu 87% sicher ist, dass die Therapie einen Effekt hat?

Lösungen (?)

Weitere Lösungen (ohne Angabe von $P(H_0+)$!)

- **Minimum Bayes Factor** (Goodman, 1999):

$$P(H_0+ \mid \text{Daten}) = \frac{\exp(-\chi^2/2))}{(1+\exp(-\chi^2/2))}$$

In unserem Beispiel: $P(H_0+ \mid \text{Daten}) = 0{,}071$

- **Calibration of p-values** (Sellke/Bayarri/Berger, 1999):

$$P(H0+ \mid \text{Daten}) = (1-\exp(p\text{-Wert}*\log(p\text{-Wert}))^{-1})^{-1} \quad (\text{für } p\text{-Wert} < 1/e \ (= 0.368))$$

In unserem Beispiel: $P(H_0+ \mid \text{Daten}) = 0{,}194$

Fazit/Diskussion

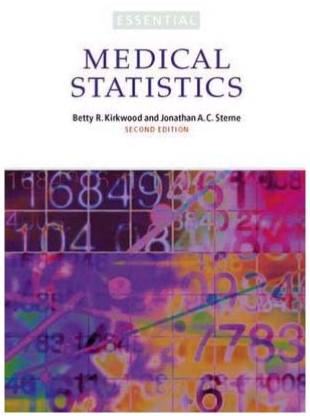
- **Der p-Wert sagt uns nicht das, was wir eigentlich wissen wollen, denn er macht keine Aussage über die Sicherheit der zugrunde liegenden Hypothesen.**
- **Die Sicherheit, die uns der p-Wert vorgaukelt, ist im allgemeinen zu groß.**

Schritte zu einer Lösung(?):

- Gesunde Skepsis gegenüber p-Werten
- Konfidenzintervalle berichten
- Für die Zukunft: Kompletter Umstieg in die Bayes’sche Statistik.

Fazit/Diskussion

Ein Anfang ist gemacht:

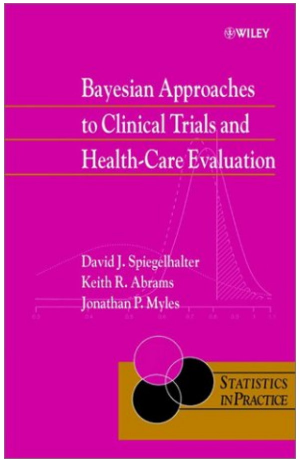


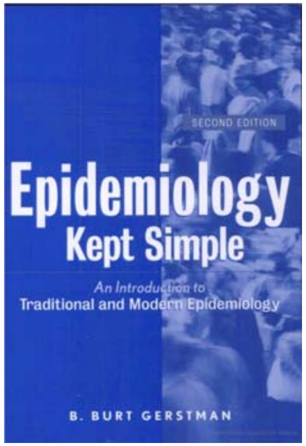
Aus dem Inhaltsverzeichnis:

…..

33. Bayesian statistics (p. 388-391)

….





…..

13.4. Minimum Bayes factors (p. 257-259)

….