Exakte unbedingte Fallzahl- und Powerberechnung: Eine SAS-basierte Lösung für Stichprobengrößen über 1000

Alexander Wagner
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Deutschland
alexander.wagner@msd.de

Karl J. Krobot
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Deutschland
karl.krobot@msd.de

Veronika Auracher
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Deutschland
veronika.auracher@msd.de

Monika Scheuringer
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Deutschland
monika.scheuringer@msd.de

Zusammenfassung

Unbedingte exakte Tests, wie das CSZ Verfahren, werden als "the gold standard for testing association in 2×2 tables" empfohlen, da sie einheitlich aussagekräftiger sind als der exakte Test nach Fisher. Exakte Methoden sollten, entsprechend dem Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 4.2 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, auch bei der Darstellung der Studienergebnisse in AMNOG-Nutzendossiers bevorzugt werden.

Während eine effiziente SAS-Lösung zur Berechnung der p-Werte für Stichproben größer als 1000 Beobachtungen seit kurzem existiert, gibt es bei der Power- und Fallzahlberechnung unter Verwendung von exakten Methoden rechnerische Schwierigkeiten. Bis Oktober 2014 wurde keine Prozedur für größere Stichproben in SAS implementiert. In diesem Artikel stellen wir eine SAS-basierte Lösung für die Power- und Fallzahlberechnung für den Z-Pooled Exact Unconditional Test (Criterion Z for the Chi-squared Test (CSZ)-Methode) bei gleichen Stichprobengrößen in den Studienarmen ($N_1 = N_2$) vor. Dieser Ansatz ist auf andere exakte Testmethoden übertragbar.

Schlüsselwörter: Unbedingte exakte Tests, Power, Fallzahl

1 Theoretischer Hintergrund

Unbedingte exakte Tests werden dem exakten Test nach Fisher bei der Berechnung der p-Werte in Kontingenztabellen vorgezogen, da sie wegen der höheren Testpower[1] aussagekräftiger sind [1-3].

Die Formel für die exakte Powerberechnung nach Mehrotra et al. 2003 [4] ist:

$$Power_A(\theta_1, \theta_2) = \sum_{(a,b)\in R_A} \binom{N_1}{a}\binom{N_2}{b} {\theta_1}^a (1-\theta_1)^{N_1-a} {\theta_2}^b (1-\theta_2)^{N_2-b}$$

θ_1, θ_2: p-Werte wo θ_1, θ_2sind die Gruppenproportion p_1, p_2
a, b, N_1, N_2: Werte aus der Vierfeldertafel $VFT(a, b, N_1, N_2)$

Der Ablehnungsbereich R_A der Nullhypothese wird durch die Vierfeldertafel VFT_R repräsentiert. Diese besteht aus allen Vierfeldertafeln $VFT(a, b, N_1, N_2)$ für die gilt $p_{Z_p}(x_1,\ x_2,\ N_1,\ N_2) < p_{RZ_p}(x_1,\ x_2,\ N_1,\ N_2) \leq \alpha$.

Der exakte Fehler 1. Art für einen gegebenen Test A:

$$\alpha_A(\theta) = P_{H_0}\{(X_1, X_2) \in R_A\} = \sum\nolimits_{(a,b)\in R_A} P_{H_0}(X = a, X = b|\theta)$$

$P_{H_0}(X = a, X = b|\theta)$:

"Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese einer VFT basierend auf Binomialverteilung,d.h."

$$P_{H_0}(X_1 = x_1, X_2 = x_2|\theta) = \binom{N_1}{x_1}\binom{N_2}{x_2} \theta^{x_1+x_2}(1-\theta)^{N_1+N_2-x_1-x_2}$$

Das Maximum des Fehler 1. Art über $0 \leq \theta \leq 1$ für die beiden Stichproben $(N_1,\ N_2)$ entspricht der gesuchten Testgröße $(\alpha_A^{max} = max_{0\leq\theta\leq 1}\ \alpha_A(\theta))$.

Die exakte Fallzahl kann nach Suissa et al. 1985 [5] durch einen Minimierungsalgorithmus ermittelt werden:

$n^* = min\{n: \prod(p_1, p_2) > 1\text{-}\beta\}$

$\prod(p_1, p_2)$: unbedingte exakte Power,

d. h. $\sum_{(a,b)\in R_A}\binom{N_1}{a}\binom{N_2}{b}{p_1}^a(1-p_1)^{N_1-a}{p_2}^b(1-p_2)^{N_2-b}$

β, p_1, p_2: Power und p-Werte

[1] Testpower: Wahrscheinlichkeit, dass ein Signifikanztest zugunsten einer konkreten Alternativhypothese entscheidet, falls diese richtig ist.

Ein Hindernis für die Anwendung unbedingter exakter Methoden ist der aufwendige Rechenprozess zur Ermittlung der Power bzw. der Fallzahl. In diesem Artikel stellen wir eine SAS-basierte Lösung für den Z-Pooled Exact Unconditional Test (Criterion Z for the Chi-squared Test (CSZ)-Methode) bei gleichen Stichprobengrößen in den Studienarmen ($N_1 = N_2$) vor. Dieser Ansatz ist auf andere exakte Testmethoden übertragbar.

2 SAS-Lösung zur effizienten Power- und Fallzahlberechnung von exakten Tests für Stichprobengrößen über 1000

Die SAS- Lösung für die Power- und Fallzahlberechnung von exakten Tests ist ein Programmkomplex aus drei SAS-Makros, das mit der SAS Version 9.3 realisiert wurde (Betriebssystem: Windows 7.0 64 Bit). Der Programmablauf ist wie folgt:

1) Suche des Ablehnungsbereichs
   - Inputdaten
     - Stichprobengröße N
     - Intervalle für exakte Test nach Fisher (δ_1, δ_2)
     - Gamma-Wert γ
     - Intervalle für Nuisance-Parameter $[\gamma, 1-\gamma]$
   - Zwischenergebnisse im Speicherkatalog für die Matrizen
     - Ablehnunsbereich R_A

2) Powerberechnung
   - Inputdaten
     - Ablehnunsbereich R_A (aus der Externen Datei/Matrize)
     - Stichprobengrößen in den Studienarmen N_1, N_2
     - Gruppenproportion p_1, p_2
   - Output
     - $1-\beta_F$: Power für exakten Test nach Fisher
     - $1-\beta_N$: Power für asymptotic normal test
     - $1-\beta_{Z_p}$: Power für Z-Pooled Exact Unconditional Test

3) Fallzahlberechnung
   - Inputdaten
     - Gruppenproportion p_1, p_2
     - Power $(1-\beta)$
   - Output
     - Exakte Fallzahl (n*) nach Suissa et al. 1985

Im Folgenden werden die drei SAS-Makros kurz beschrieben. Ausschnitte der SAS-Programmcodes sind im Anhang dargestellt. Die kompletten SAS-Makros können auf Anfrage beim Erstautor zur Verfügung gestellt werden.

2.1 SAS-Makro für die Suche des Ablehnungsbereiches

Für die Suche des Ablehnungsbereichs R_A einer gegebenen Vierfeldertafel mit der Größe N wurde ein One-Step-Algorithmus gewählt. Dieser selektiert jene Vierfeldertafeln $VFT(a, b, N_1, N_2)$ für die gilt: $p_{Z_p}(x_1,\ x_2,\ N_1,\ N_2) < p_{RZ_p}(x_1,\ x_2,\ N_1,\ N_2) \leq \alpha$. Als Selektionskriterium wurde der exakte Test nach Fisher gewählt. Der One-Step-Algorithmus ist im Vergleich zu einem Matrix- oder Elementar-Algorithmus wesentlich schneller und verkürzt die Rechnerzeit (CPU time). Der Berechnungsalgorithmus ist im Anhang dargestellt.

Das SAS-Makro für den One-Step Algorithmus wurde mit SAS/IML realisiert. Das Ergebnis dieses Makros ist die SAS-Matrize „Exact". Ein Ausschnitt aus dieser Matrize ist in Tabelle 1 dargestellt. In Abbildung 1 **Abbildung 1**sind die p-Werte für den Z-Pooled Exact Unconditional Test (Z_p) und der exakte Test nach Fisher dargestellt. Man kann erkennen, dass die blauen Punkte (exakter Test nach Fisher) in einem Korridor mit der Breite $[\alpha - \delta_1;\ \alpha + \delta_2]$ liegen.

Tabelle 1: Ausschnitt der SAS-Matrize „Exact"

$N_{1,2}$	A	B	C	D	Fisher P_f	Z_p	ɵ
1480	711	769	765	715	0.04726579857631	0.0499868867791	0.483
1481	709	772	763	718	0.05143292950149	0.04999761581777	0.479
1482	405	1077	454	1028	0.05193623228513	0.04999831122205	0.476
1483	700	783	754	729	0.04744829501969	0.04998511520564	0.472
1484	472	1012	523	961	0.0518517316253	0.04998242434163	0.470
1485	110	1375	140	1345	0.04771006102314	0.04999218999373	0.468
1486	353	1133	400	1086	0.05233554853167	0.0499976159846	0.466
1487	171	1316	207	1280	0.04772112556114	0.04999867364635	0.464
1488	472	1016	523	965	0.05201060729264	0.04999534091632	0.462
1489	472	1017	523	966	0.04769330935561	0.04998759787716	0.460
1490	38	1452	57	1433	0.05999275280209	0.0499755435141	0.457
1491	196	1295	234	1257	0.04781185588322	0.04998733437853	0.456
1492	290	1202	334	1158	0.04780263240026	0.04999499876032	0.455
1493	290	1203	334	1159	0.05288008752415	0.04997251004284	0.452
1494	290	1204	334	1160	0.05290105185197	0.04997673799218	0.451
1495	290	1205	334	1161	0.04786160849654	0.04997665376123	0.450
1496	72	1424	97	1399	0.04813981480379	0.0499766377096	0.448
1497	72	1425	97	1400	0.04814425359648	0.04997227946305	0.447
1498	290	1208	334	1164	0.0529846429623	0.0499676808726	0.445
1499	239	1260	280	1219	0.04798737478664	0.04999397528584	0.444
1500	290	1210	334	1166	0.04795940909589	0.04998463269792	0.443

$N_{1,2}$: Stichprobengrößen in den Studienarmen; A, B, C, D: Vierfeldertafel, Fisher P_f: p-Wert des exakten Test nach Fisher; *Zp*: p-Wert des Z-Pooled Exact Unconditional Test; ɵ: Nuisance-Parameter

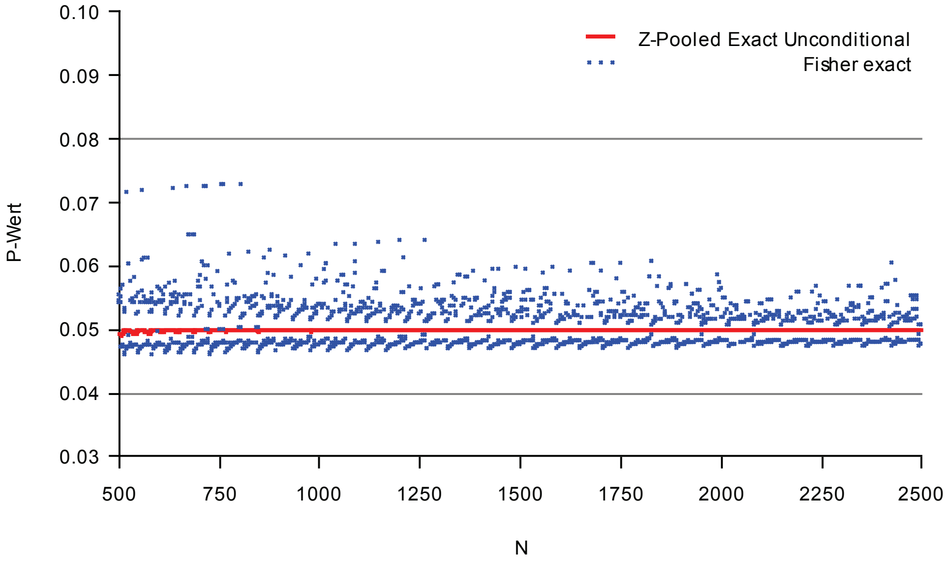

Abbildung 1: Die p-Werte für den Z-Pooled Exact Unconditional Test (Z_p) und den Fisher Exakt Test ($500 \leq N_{1,2} \leq 2500$)

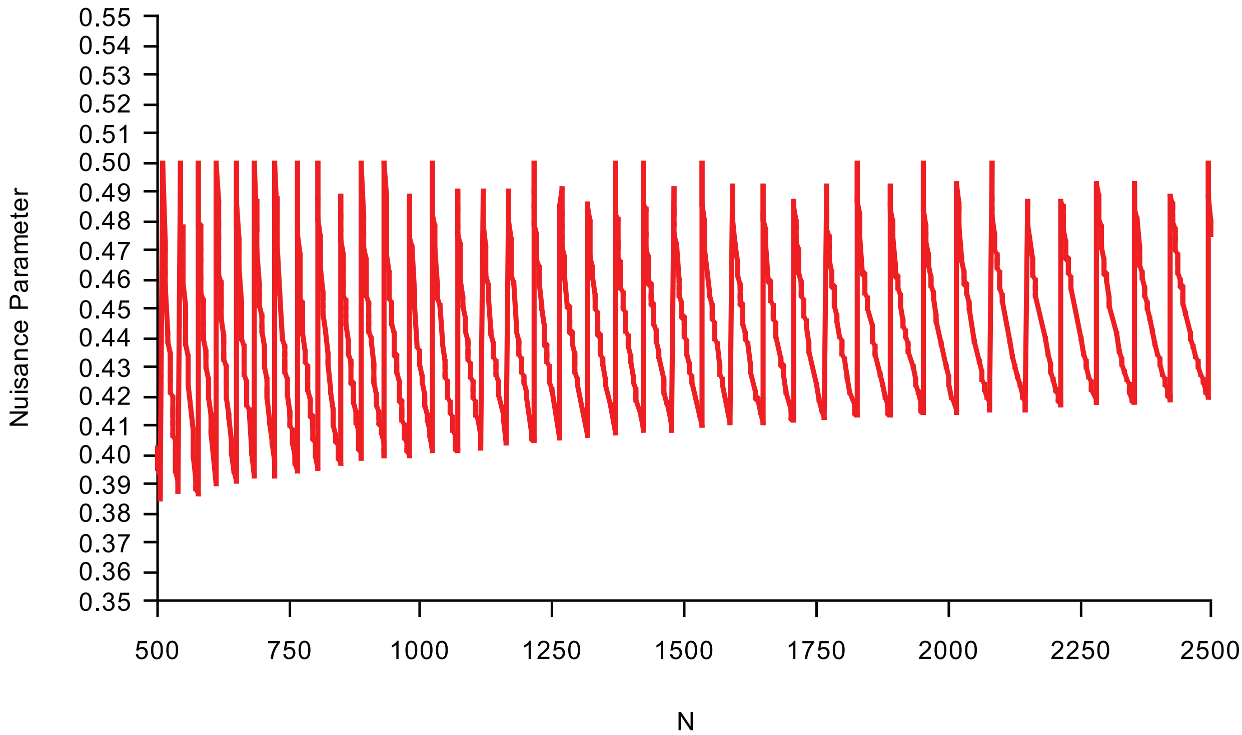

Abbildung 2: Die ɵ-*N* Grafik (Nuisance Parameter) des Z-Pooled Exact Unconditional Test ($\boldsymbol{Z_p}$) ($500 \leq \boldsymbol{N_{1,2}} \leq \mathbf{2500}$)

In der Graphik wird jedem N aus der R_{A_N}-Region der entsprechenden Nuisance-Parameter zugeordnet. Der Nuisance Parameter ist definiert als ɵ (siehe Tabelle 1).

2.2 SAS-Makro für die Powerberechnung

Für die Berechnung der exakten $\text{Power}_{\text{A}}(\theta_1, \theta_2)$ wird ein Elementar-Algorithmus angewandt, da die Parameter θ_1, θ_2 fixiert sind. Der Algorithmus ist im Anhang dargestellt.

Das dazugehörige SAS-Makro basiert auf den Parametern N_1, N_2, p_1, p_2 und berechnet die Power unter Verwendung folgender SAS Prozeduren:

- SAS PROC FREQ für den exakten Test nach Fisher und den asymptotic normal test
- Eigenes PROC IML Programm für den Z-Pooled Exact Unconditional Test [6]

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Powerberechnung dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Powerberechnung

$N_{1,2}$	p_1	p_2	$\alpha_{R_A}^{max}$	$1-\beta_F$	$1-\beta_N$	$1-\beta_{Z_p}$
800	0.100000	0.146000	0.0499	0.7810	0.8005	0.7978
800	0.100000	0.147000	0.0499	0.7974	0.8158	0.8134
800	0.100000	0.145500	0.0499	0.7725	0.7925	0.7897
800	0.100000	0.145600	0.0499	0.7743	0.7941	0.7914
800	0.100000	0.145700	0.0499	0.7760	0.7957	0.7930
800	0.100000	0.145800	0.0499	0.7777	0.7973	0.7946
800	0.100000	0.145900	0.0499	0.7793	0.7989	0.7962
800	0.100000	0.145950	0.0499	0.7802	0.7997	0.7970
800	0.100000	0.145960	0.0499	0.7804	0.7998	0.7972
800	0.100000	0.145970	0.0499	0.7805	0.8000	0.7973
800	0.100000	0.145980	0.0499	0.7807	0.8001	0.7975
800	0.100000	0.145990	0.0499	0.7809	0.8003	0.7977
800	0.100000	0.155900	0.0499	0.9082	0.9180	0.9174
800	0.100000	0.125990	0.0499	0.3467	0.3753	0.3693
1440	0.100000	0.125990	0.0500	0.5742	0.5960	0.5891
1440	0.100000	0.135990	0.0500	0.8373	0.8497	0.8462
1440	0.100000	0.136990	0.0500	0.8558	0.8671	0.8640
1440	0.100000	0.137990	0.0500	0.8728	0.8831	0.8802
1440	0.100000	0.138990	0.0500	0.8883	0.8975	0.8951

$N_{1,2}$: Stichprobengrößen in den Studienarmen; p_1, p_2: Gruppenproportionen; $\alpha_{R_A}^{max}$: Maximum type I error rate, $1-\beta_F$: Power für exakten Test nach Fisher; $1-\beta_N$: Power für asymptotic normal test; $1-\beta_{Z_p}$: Power für Z-Pooled Exact Unconditional Test

3 SAS-Makro für die Fallzahlberechnung

Dieses SAS-Makro basiert auf den Parametern $1-\beta,\ p_1,\ p_2$ und ermittelt die Fallzahl wie folgt:

- Fallzahlberechnung mit PROC FREQ
- Suche der N-Zeile in der Ablehnungsbereichs-Matrize
- Berechnung der Power für den Z-Pooled Exact Unconditional Test (1- β_{Z_p})
- Wenn $(1-\beta_{Z_p})$< $(1-\beta_F)$ dann untersuche Zeile (N-1), (N-2), usw.
- Wenn $(1-\beta_{Z_p}) \geq (1-\beta_F)$, dann ist $(N=K)$.
  - Daraus folgt, dass $(K-1)$ die richtige Fallzahl ist.
- Wenn $(1-\beta_{Z_p}) > (1-\beta_F)$ dann untersuche Zeile (N+1), (N+2), usw.
- Wenn $(1-\beta_{Z_p}) \leq (1-\beta_F)$, dann ist $(N=K)$.
  - Daraus folgt, dass $(K-1)$ die richtige Fallzahl ist.

Tabelle 3 auf der nächsten Seite stellt die Ergebnisse einer exemplarischen Fallzahlberechnung dar. Die Fallzahl $N_{1,2}$ des Z-Pooled Exact Unconditional Test ist 227 und somit deutlicher kleiner als jene des exakten Tests nach Fisher ($N_{1,2}$=257) oder dem asymptotic normal test ($N_{1,2}$=251) (Abbildung 3).

4 Fazit

Wir präsentieren eine SAS-basierte Lösung zur effizienten Power- und Fallzahlberechnung für den Z-Pooled Exact Unconditional Test (Criterion Z for the Chi-squared Test (CSZ)-Methode) bei Stichprobengrößen über 1000. Dieser Ansatz ist auf andere exakte Testmethoden übertragbar. Die Testung zeigt, dass die Berechnungsergebnisse des in diesem Artikel vorgestellten SAS-Makros mit den Ergebnissen des PROC POWER übereinstimmen und somit valide sind.

Tabelle 3: Outputtabelle der exemplarischen Fallzahlberechnung

$N_{1,2}$	$\alpha_{R_A}^{max}$	p_1	p_1	$1-\beta_{Z_p}$
257	0.049750	0.0700	0.0126	0.9359
256	0.049910	0.0700	0.0126	0.9350
255	0.049639	0.0700	0.0126	0.9340
254	0.049792	0.0700	0.0126	0.9330
253	0.049902	0.0700	0.0126	0.9320
252	0.049993	0.0700	0.0126	0.9310
251	0.049700	0.0700	0.0126	0.9300
250	0.049762	0.0700	0.0126	0.9290
249	0.049808	0.0700	0.0126	0.9279
248	0.049823	0.0700	0.0126	0.9269
247	0.049814	0.0700	0.0126	0.9258
246	0.049781	0.0700	0.0126	0.9247
245	0.049987	0.0700	0.0126	0.9236
244	0.049885	0.0700	0.0126	0.9225
243	0.049978	0.0700	0.0126	0.9213
242	0.049822	0.0700	0.0126	0.9202
241	0.049658	0.0700	0.0126	0.9190
240	0.049906	0.0700	0.0126	0.9178
239	0.048978	0.0700	0.0126	0.9118
238	0.049621	0.0700	0.0126	0.9154
237	0.049346	0.0700	0.0126	0.9142
236	0.049626	0.0700	0.0126	0.9129
235	0.049350	0.0700	0.0126	0.9117
234	0.049551	0.0700	0.0126	0.9104
233	0.049737	0.0700	0.0126	0.9091
232	0.049472	0.0700	0.0126	0.9077
231	0.049618	0.0700	0.0126	0.9064
230	0.049744	0.0700	0.0126	0.9050
229	0.049847	0.0700	0.0126	0.9037
228	0.049934	0.0700	0.0126	0.9023
227	0.049981	0.0700	0.0126	0.9008
226	0.049640	0.0700	0.0126	0.8994

$N_{1,2}$: Stichprobengrößen in den Studienarmen;
p_1, p_2: Gruppenproportionen;
$\alpha_{R_A}^{max}$: Maximum type I error rate,
$1-\beta_{Z_p}$: Power für Pooled Exact Unconditional Testmethodik

Fallzahl für exakten Test nach Fisher: $N_{1,2} = 257$

The POWER Procedure
Fisher's Exact Conditional Test for Two Proportions

Fixed Scenario Elements	
Distribution	Exact conditional
Method	Walters normal approximation
Group 1 Proportion	0.07
Group 2 Proportion	0.0126
Nominal Power	0.9
Number of Sides	2
Alpha	0.05

Computed N Per Group	
Actual Power	N Per Group
0.900	257

Fallzahl für asymptotic normal test: $N_{1,2} = 251$

The POWER Procedure
Pearson Chi-square Test for Two Proportions

Fixed Scenario Elements	
Distribution	Asymptotic normal
Method	Normal approximation
Group 1 Proportion	0.07
Group 2 Proportion	0.0126
Nominal Power	0.9
Number of Sides	2
Null Proportion Difference	0
Alpha	0.05

Computed N Per Group	
Actual Power	N Per Group
0.901	251

Abbildung 3: Output der Fallzahlberechnung in SAS (PROC POWER)

Literatur

[1] Lydersen S, Fagerland MW, Laake P. Recommended tests for association in 2 x 2 tables. Statistics in Medicine. 2009 Mar 30;28(7):1159-75. PubMed PMID: 19170020. Epub 2009/01/27. eng.

[2] Galili T. Barnard`s exact test - a powerful alternative for Fisher`s exact test 2010. Available from: http://www.r-statistics.com/2010/02/barnards-exact-test-a-powerful-alternative.

[3] Biebler K-E, Wodny M, Jäger B, Kabisch M. Power calculations in SAS of Exact Small-Sample Tests for 2x2-Tables. In: Simulation, Modeling and Optimization. 1. Auflage: WSEAS Press; 2009. p. 395-400.

[4] Mehrotra DV, Chan IS, Berger RL. A cautionary note on exact unconditional inference for a difference between two independent binomial proportions. Biometrics. 2003 Jun;59(2):441-50. PubMed PMID: 12926729. Epub 2003/08/21. eng.

[5] Suissa S, Shuster JJ. Exact Unconditional Sample Sizes for the 2 × 2 Binomial Trial. Journal of the Royal Statistical Society Series A (General). 1985;148(4):317-27.

[6] Wagner A TJ, Sahakyan N, Scheuringer M, Krobot KJ. Unconditional Exact Tests: An Efficient Computing Solution for Sample Sizes Larger Than 1000. Tagungsband Proceedings der 18. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE) Göttingen: Shaker Verlag; 2014.

Anhang A One-Step-Algorithmus

Bilden wir aus allen Elementen der Matrizen

$\boldsymbol{A}, \boldsymbol{B}, \boldsymbol{C}, \boldsymbol{I}\ Vektoren\ \boldsymbol{a}, \boldsymbol{b}, \boldsymbol{c}, \boldsymbol{t}.\ \boldsymbol{a}, \boldsymbol{b}, \boldsymbol{c}, \boldsymbol{t} \in \mathbb{R}^{(\boldsymbol{N_1}+\boldsymbol{1})(\boldsymbol{N_2}+\boldsymbol{1}),\boldsymbol{1}}$

$$z.B.\ \ \boldsymbol{a} = (\boldsymbol{a_{01}}\ \boldsymbol{a_{02}} \cdots \boldsymbol{a_{0N_2}} \cdots \boldsymbol{a_{N_10}} \cdots \boldsymbol{a_{N_1N_2}})^{\boldsymbol{T}}$$

Bilden wir aus den Vektoren $\boldsymbol{a}, \boldsymbol{b}, \boldsymbol{c}\ die\ Matrize\ \boldsymbol{W},\ \ \boldsymbol{W} \in \mathbb{R}^{(\boldsymbol{N_1}+\boldsymbol{1})(\boldsymbol{N_2}+\boldsymbol{1}),\boldsymbol{3}}$

$$\boldsymbol{W} = \begin{pmatrix} a_{00} & b_{01} & c_{0N_2} \\ a_{10} & b_{11} & c_{1N_2} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{N_1N_2} & b_{N_1N_2} & c_{N_1N_2} \end{pmatrix}$$

Bilden wir aus den Vektoren $\mathbf{t}$ die Matrize $\mathbf{T}$ für alle VFT (eine Spalte für eine VFT):
$\boldsymbol{T} \in \mathbb{R}^{(\boldsymbol{N_1}+\boldsymbol{1})(\boldsymbol{N_2}+\boldsymbol{1}),\boldsymbol{s}}$

$$\boldsymbol{T} = \begin{pmatrix} t_{00} & t_{01} & \cdots & t_{0s} \\ t_{10} & t_{11} & \dots & t_{1s} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ t_{N_1N_21} & t_{N_1N_22} & \cdots & t_{N_1N_2s} \end{pmatrix}$$

Bilden wir eine Matrize $\boldsymbol{L}$:
$\boldsymbol{L} \in \mathbb{R}^{\boldsymbol{3},\boldsymbol{k}}$

$$\boldsymbol{L} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ Ln(\theta_1) & Ln(\theta_2) & \cdots & Ln(\theta_k) \\ Ln(1-\theta_1) & Ln(1-\theta_2) & \dots & Ln(1-\theta_k) \end{pmatrix},\quad \theta_m = \gamma * m$$

Die Matrize $\mathbf{V} = \mathbf{WL}$ ist die Basis-Matrize für die Stichprobengröße N und

$$p = \sum_{i \in R} exp(v(i,j)) = 1, \quad R = (N_1 + 1)(N_2 + 1), \qquad j = \overline{1,k}$$

potenziert man jeden Element der Matrize $\boldsymbol{V}$ und multipliziert $\boldsymbol{V_e^T}$ mit der Matrize $\boldsymbol{T}$, dann bekommt man $\boldsymbol{P}$=$\boldsymbol{V_e^T} * \boldsymbol{T}$,
wobei $\boldsymbol{V_e}$ die Matrize $\boldsymbol{V}$ mit den potenzierten Elementen ist.

$$\boldsymbol{P} = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{21} & \cdots & p_{s1} \\ p_{12} & p_{22} & \cdots & p_{s2} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ p_{1k} & p_{2k} & \cdots & p_{sk} \end{pmatrix}, k=1/\gamma - 1, \ s\text{-Anzahl der analysierten } VFT$$

Jeden Spalte $\boldsymbol{p_m}$ in der Matrize $\boldsymbol{P}$ entspricht einer VFT_m.

Finde in jeder Spalte den maximalen Wert und bilde den Vektor:

$$p = \left(p_{1z_p}\, p_{2z_p} \ \cdots \ p_{sz_p}\right), \ p_{iz_p} \underset{j \in \overline{1,k}}{max} \left(p_{ij}\right)$$

$$p_{iz_p} = \begin{cases} p_{iz_p}, & p_{iz_p} \leq 0.05 \\ 0, & p_i > 0.05 \end{cases}$$

Der maximale Wert in diesem Vektor ist dann der gesuchte $\alpha_{R_A}^{max}$ und die entsprechende VFT des Ablehnungsbereiches VFT_{R_A}: $\alpha_{R_A}^{max} = max\{p_1\, p_2 \ \cdots \ p_s\}$

Anhang B Elementar-Algorithmus

$$p(x,y) = p_{Z_p}(x,y)$$

$$= \underset{0 \leq \theta \leq 1}{Max} \left\{ \begin{matrix} C(N_1, x_0) \times C(N_2, y_0) \times \theta_i^{x_0+y_0} \times (1-\theta)^{N-x_0-y_0} \times I_{00} + \\ C(N_1, x_0) \times C(N_2, y_1) \times \theta_i^{x_0+y_1} \times (1-\theta_i^{N-x_0-y_1}) \times I_{01} + \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ C(N_1, x_0) \times C\left(N_2, y_{N_2}\right) \times \theta_i^{x_0+y_{N_2}} \times (1-\theta_i^{N-x_0-y_{N_2}}) \times I_{0N_2} + \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ C\left(N_1, x_{N_1}\right) \times C\left(N_2, y_{N_2}\right) \times \theta_i^{x_{N_1}+y_{N_2}} \times (1-\theta_i^{N-x_{N_1}-y_{N_2}}) \times I_{N_1 N_2} \end{matrix} \right\}$$

$$C(N,n) = \binom{N}{n}$$

Die Summe $p_i(x,y)$ kann man als Multiplikation einer Matrize $\boldsymbol{P_i}$, wo $\boldsymbol{P_i} \in \mathbb{R}^{(\boldsymbol{N_1+1}),(\boldsymbol{N_2+1})}$ ist, mit zwei Eigenvektoren darstellen:

$$\boldsymbol{p_i(x,y)} = \boldsymbol{e_1 P_i e_2} = e_1 \begin{pmatrix} p_{i00} & p_{i01} & \cdots & p_{i0N_2} \\ p_{i10} & p_{i11} & \cdots & p_{i1N_2} \\ p_{iN_1 0} & p_{iN_1 1} & \cdots & p_{iN_1 N_2} \end{pmatrix} e_2,$$

wo $p_{ilm} = C(N_1, x_l) \times C(N_2, y_m) \times \theta_i^{x_l+y_m} \times (1-\theta)^{N-x_l-y_m} \times I_{lm}$;
$0 \le \theta_i \le 1$; $l = \overline{0, N_1}$; $m = \overline{0, N_2}$

$$I_{lm} = \begin{cases} 1, & |Z_p(l,m)| \ge |Z_p(x,y)| \\ 0, & |Z_p(l,m)| < |Z_p(x,y)| \end{cases}$$

e_1 ist Eigenvektor 1_{N_1} , e_2 ist Eigenvektor 1_{N_2}
$\boldsymbol{e_1} \in \mathbb{R}^{\boldsymbol{1,N_1}}$, $\boldsymbol{e_2} \in \mathbb{R}^{\boldsymbol{N_2,1}}$

$\alpha_A^{max} = max_{0\le\theta\le 1}\, \alpha_A(\theta)$ kann man folgendermaßen darstellen:

$$\boldsymbol{p_i(x,y)} = \boldsymbol{e_1(V_i \circ I_s)e_2}$$

$$\boldsymbol{V_i} = \|\boldsymbol{v_{lm}}\|, \qquad v_{lm} = C(N_1, x_l) \times C(N_2, y_m) \times \theta_i^{x_l+y_m} \times (1-\theta)^{N-x_l-y_m}$$

$$I_S = \begin{pmatrix} I_{00} & I_{01} & \cdots & I_{0N_2} \\ I_{10} & I_{11} & \cdots & I_{1N_2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ I_{N_1 0} & I_{N_1 1} & \cdots & I_{N_1 N_2} \end{pmatrix}, I_{lm} \text{ siehe oben}$$

$p_{Z_p}(x_1,x_2) = \underset{0\le\theta\le 1}{SUP} \left\{ \sum_{i=0}^{N_1} \sum_{j=0}^{N_2} P_{H_0}(X_1 = x_1, X_2 = x_2|\theta) \times I_{|Z_p(i,j)| \ge |Z_p(x_1,x_2)|} \right\}$ kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$p(x,y) = \underset{0\le\theta\le 1}{SUP} \{p_1(x,y), p_2(x,y), \dots, p_k(x,y)\}, \quad k = 1/\gamma - 1,\ \gamma = 0.01, 0.001 \text{ oder } 0.0001$$

Dieser Ausdruck gilt für eine bestimmte VFT_m ($VFT_m = VFT(x_m, y_m, N_1, N_2)$). Der Fehler 1. Art und der Ablehnungsbereich für die Stichprobe der Größe N kann nun folgendermaßen gefunden werden:

$$\alpha_{R_A}^{max} = max\,\{p_1, p_2, \dots, p_S\}$$
$$R_A = VFT_m | p_{m=} \alpha_{R_A}^{max}$$

Anhang C Ausschnitt aus SAS-Makro zur Berechnung des Ablehnungsbereiches

```
%MACRO REJECT(xN=);
  PROC IML;
    N=&xN;
    NN=2*N;
    START ZP;
    %*** DATEN.PLAN&xN ist der SAS-Dataset mit der FVT ***;
        USE DATEN.PLAN&xN;
        Read all var{N A B C D PROBF PROB NUI T} INTO PLAN;
        CLOSE DATEN.PLAN&xN;
    %** Bildung der Hilfs-Matrizen für die Suche des Ablehnungsbereiches*;
      x = j(N+1, N+1, 0);
      I = row(x)-1;
      J = col(x)-1;
      P1=I+J;
       P2=(I+J-NN)*(-1);
      ONE=j(500, 1);
      PROBI=T(ONE-1);
      RE=1:500;
      TWO=LOG(T(RE)/1000);
      TREE=LOG(1-T(RE)/1000);
      PROB=T(ONE||TWO||TREE);
      TXBASE=ABS((I/N-J/N)/sqrt(((I+J)/NN)#(1-((I+J)/NN))#(2/N)));
       DO S=1 TO NROW(PLAN);
          PLAN[S, 9] = ABS(TXBASE[PLAN[S, 2]+1, PLAN[S, 4]+1]);
       END;
      A=(LCOMB(N, I)+LCOMB(N, J));
      R=A||P1||P2; ——> W
      RN=NROW(R);
    %*** Berechnung der P − Matrize ***;
     RR=T(EXP(R*PROB));
     TXO=T(PLAN[1:NROW(PLAN),9:9]);
     BASEO=REPEAT(TXO, RN);
    BASE=SIGN(SIGN(REPEAT(TX, 1, NCOL(BASEO))-BASEO)+1);
    PP=RR*BASE;  ——> P
   %*** Berechnung der p = (p_1z_p p_2z_p ··· p_sz_p) ***;
      VARMAX=T(PP[<>,])||T(PP[<:>,]);
      DO II=1 TO NROW(VARMAX);
      PLAN[II, 7]=(2*VARMAX[II, 1]+γ)*((2*VARMAX[II, 1]+γ) <=0.05));
      PLAN[II, 8]=VARMAX[II, 2]/1000;      END;
%*** Suche von α_R_A^max und des Ablehnungsbereiches für VFT_R_A ***;
     MaxProb=MAX(PLAN[,7]); ——> α_R_A^max
      idx = loc(PLAN[,7]=MAX(PLAN[,7]));
     N=PLAN[idx[1,1], 1];
     Nui=PLAN[idx[1,1], 8];
     A=PLAN[idx[1,1], 2];  ┐
     B=PLAN[idx[1,1], 3];  │
     C=PLAN[idx[1,1], 4];  ├  VFT_R_A
     D=PLAN[idx[1,1], 5];  ┘
     PRINT N A B C D MAXPROB NUI;;
   FINISH;
   RUN ZP;
```

```
   QUIT;
%MEND REJECT;

%***** Makro-Aufruf *****;
%REJECT(xN=747);
```

Anhang D Ausschnitt aus SAS-Makro für die Powerberechnung

```
%MACRO FISHER(NSIZE=, PROB1=, PROB2=);
    proc power;
           twosamplefreq test=fisher
           groupproportions = (&PROB1 &PROB2)
           npergroup = &NSIZE
           power = .;
           ods output output=FISH(KEEP=PROPORTION1 PROPORTION2 NPERGROUP
           POWER);
    Run;
     proc power;
           twosamplefreq Test=pchi method=NORMAL
           alpha = 0.05
           SIDES=2
           groupproportions = (&PROB1 &PROB2)
           power = .
           npergroup = &NSIZE;
           ods output output=NORM(KEEP=PROPORTION1 PROPORTION2 NPERGROUP
           POWER);
     run;

     PROC SQL;
     CREATE TABLE DATEN.SAS_FISHER as SELECT
     a.PROPORTION1,
     a.PROPORTION2,
     a.NPERGROUP,
     a.POWER as POWER_FISHER,
     b.POWER as POWER_NORM
     FROM FISH as a LEFT JOIN NORM as b
     ON a.NPERGROUP = a.NPERGROUP;
    QUIT;
%MEND FISHER;

%MACRO POWER(SIZE=, P1=, P2=);
     DATA POWER&SIZE(KEEP= A B C D ZPP);
     SET DATEN.EXACT_VOLL;
           WHERE N=&SIZE;
           CALL SYMPUTX("A", A);
           CALL SYMPUTX("B", B);
           CALL SYMPUTX("C", C);
           CALL SYMPUTX("D", D);
           CALL SYMPUTX("Prob", ZPP);
     RUN;
     %Exact(xN=&SIZE, PR=&PROB, P1=&P1, P2=&P2, A=&A, B=&B, C=&C, D=&D);
    %FISHER(NSIZE=&SIZE, PROB1=&P1, PROB2=&P2);
     DATA DATEN.OUT_POWER;
        MERGE DATEN.SAS_FISHER(IN=AA) DATEN.POWER(IN=BB KEEP=ALPHA
POWER_ZP);
       IF AA;
    RUN;
%MEND POWER;
```

Anhang E
Ausschnitt aus SAS-Makro für die Fallzahlberechnung

```
%MACRO SampleSize(PWR=, P1=, P2=);
     proc power;
          twosamplefreq test=fisher
          groupproportions = (&P1 &P2)
          npergroup = .
          power = &PWR;
     ods output output=FISH(KEEP=PROPORTION1 PROPORTION2 NPERGROUP POWER);
     Run;
     proc power;
          twosamplefreq Test=pchi method=NORMAL
          groupproportions = (&P1 &P2)
          npergroup = .
          power = &PWR;
     ods output output=NORMAL(KEEP=PROPORTION1 PROPORTION2 NPERGROUP
     POWER);
     Run;
     DATA _NULL_;
          SET FISH;
          CALL SYMPUTX("SIZE", NPERGROUP);
     RUN;
     DATA POWER&SIZE(KEEP=N A B C D ZPP);
          SET DATEN.EXACT_VOLL;
          WHERE N=&SIZE;
          CALL SYMPUTX("N", N);
          CALL SYMPUTX("A", A);
          CALL SYMPUTX("B", B);
          CALL SYMPUTX("C", C);
          CALL SYMPUTX("D", D);
          CALL SYMPUTX("Prob", ZPP);
     RUN;
%Exact(xN=&SIZE, PR=&PROB, P1=&P1, P2=&P2, A=&A, B=&B, C=&C, D=&D);

%DO %WHILE(&POWER_ZP > &PWR);
     %LET SIZE=%EVAL(&SIZE-1);
     DATA _NULL_;
          SET DATEN.EXACT_VOLL;
          WHERE N=&SIZE;
          CALL SYMPUTX("N", N);
          CALL SYMPUTX("A", A);
          CALL SYMPUTX("B", B);
          CALL SYMPUTX("C", C);
          CALL SYMPUTX("D", D);
          CALL SYMPUTX("Prob", ZPP);
     RUN;
     %Exact(xN=&SIZE, PR=&PROB, P1=&P1, P2=&P2, A=&A, B=&B, C=&C, D=&D);
%END;
%MEND SampleSize;
```