



Berechnung von Konfidenzintervallen für Impact Numbers aus Fall-Kontroll und Kohorten-Studien

Mandy Hildebrandt^{1,2}, Ralf Bender¹ und Maria Blettner²

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

² Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Herbstworkshop
Heidelberg, 17.11.2005



Übersicht

- ◆ Einführung und Definitionen
- ◆ Erklärung der einzelnen epidemiologischen Maße und der dazugehörigen Impact Numbers
- ◆ Methoden zur Konfidenzintervall-Berechnung
- ◆ Beispiele zu Fall-Kontroll und Kohorten Studien
- ◆ Ausblick
- ◆ Zusammenfassung



Einführung

- ◆ Auswertung randomisierter, kontrollierter Studien (RCT): z.B. mit **NNT** (Vergleich zweier Behandlungen, z.B. OP-Arten oder Medikamente)
- ◆ Auswertung epidemiologischer Studien: z.B. mit **NNE** (Betrachten einer Exposition)
- ◆ Klassisch: epidemiologische Effektmaße und NNT-Statistiken
- ◆ Neu: **Impact Numbers** als sinnvolle Ergänzung zu den klassischen Effektmaßen



Definitionen

- ◆ Schädliche Exposition
 - ◆ $p = P(D) =$ Risiko für Krankheit
 - ◆ $p_1 = P(D|E) =$ Risiko für Krankheit bei Exp.
 - ◆ $p_0 = P(D|nE) =$ Risiko für Krankheit bei Nicht-Exp.
 - ◆ $q = P(E) =$ Wahrscheinlichkeit einer Exp.
 - ◆ $q_1 = P(E|D) =$ Wahrscheinlichkeit einer Exp., wenn krank
 - ◆ $q_0 = P(E|nD) =$ Wahrscheinlichkeit einer Exp., wenn gesund
- Direkt schätzbar: q_1, q_0 in Fall-Kontroll-Studien; p_1, p_0 und p in Kohortenstudien



Bekannte Formeln

- ◆ Relatives Risiko

$$RR = \frac{p_1}{p_0}$$

- ◆ Odds Ratio

$$OR = \frac{p_1(1 - p_0)}{p_0(1 - p_1)} = \frac{q_1(1 - q_0)}{q_0(1 - q_1)}$$

- ◆ Absolute Risikoreduktion

$$ARR = p_0 - p_1$$

- ◆ Absolute Risikoerhöhung

$$ARI = p_1 - p_0$$



Maßzahlen zur Studieneauswertung

Bisher:

NNT-Statistiken: NNT, NNE

Epidemiologische Effektmaße: PAR, AF_e

Neu:

Impact Numbers: CIN, ECIN

(Vorschlag von Heller et al. [5])

→ ABER: **ohne** Konfidenzintervalle

ZIEL: zeigen, dass die Berechnung von Konfidenzintervallen für Impact Numbers einfach ist



Number Needed to Treat (NNT)

- ◆ **NNT ist die durchschnittliche Anzahl Patienten, die mit einer neuen Therapie behandelt werden müssen, um im Vergleich zur Standardtherapie bei einem zusätzlichen Patienten 1 ungünstiges Ereignis mehr zu verhindern**

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{ARR}} = \frac{1}{p_0 - p_1}$$

- ◆ **Anwendung von NNT:**

**Vergleich zweier Operationsmethoden (z.B. neu vs. alt)
oder zweier Medikamente (z.B. Plazebo vs. Medikament)**



Number Needed to be Exposed (NNE)

- ◆ NNE ist die durchschnittliche Anzahl exponierter Personen, von denen ein Krankheitsfall auf die Exposition zurückzuführen ist
- ◆ Kehrwert von ARI ($p_1 > p_0$)

$$\text{NNE} = \frac{1}{\text{ARI}} = \frac{1}{p_1 - p_0}$$

- ◆ Unterscheidung zwischen einem nützlichen oder einem schädlichen Effekt der Exposition (Benefit und Harm)



Populationsbezogenes Attributables Risiko (PAR)

- ◆ PAR nach LEVIN
$$\text{PAR} = \frac{p - p_0}{p}$$
- ◆ Das PAR für eine Krankheit bezogen auf eine Exposition ist der Anteil von Krankheitsfällen, der verhindert werden könnte, wenn die Exposition komplett aus der Bevölkerung eliminiert werden könnte.
- ◆ Kehrwert des PAR:
$$\text{CIN} = \frac{1}{\text{PAR}}$$
- ◆ **Case Impact Number (CIN)** ist die durchschnittliche Anzahl von kranken Personen, von denen 1 Fall auf die Exposition zurückzuführen ist



Attributable Fraction among the Exposed (AF_e)

$$AF_e = \frac{p_1 - p_0}{p_1} = 1 - \frac{1}{RR}$$

- ◆ AF_e beschreibt den Anteil der exponierten Krankheitsfälle, der auf die Exposition zurückzuführen ist.

$$ECIN = \frac{1}{AF_e}$$

- ◆ Der Kehrwert von AF_e , die **Exposed Case Impact Number (ECIN)**, ist die durchschnittliche Zahl exponierter Krankheitsfälle, von denen einer auf die Exposition zurückzuführen ist.



Methoden zur Berechnung von Konfidenzintervallen

Bisher: Wilson-Score Methode (z.B. ARR)

**Deltamethode mithilfe der Formeln von Lui [7]
(z.B. PAR)**

**Jetzt: Konfidenzintervalle für Impact Numbers
durch **Invertieren und Vertauschen** der
Intervallgrenzen epidemiologischer Effektmaße
(z.B. CIN)**

Programmierung in SAS



Beispiel-Berechnung für das CIN

- ◆ 95%-Konfidenzintervall für PAR

$$PAR = \frac{p - p_0}{p}$$

$$\left[1 - \widehat{PAR} - z_{\alpha/2} \sqrt{v}, 1 - \max(\widehat{PAR} - z_{\alpha/2} \sqrt{v}, 0) \right]$$

- ◆ 95%-Konfidenzintervall für CIN

$$CIN = \frac{p}{p - p_0}$$

$$\left[\frac{1}{1 - \max(\widehat{PAR} - z_{\alpha/2} \sqrt{v}, 0)}, \frac{1}{1 - \widehat{PAR} - z_{\alpha/2} \sqrt{v}} \right]$$

$$\text{mit } v = \widehat{\text{Var}}(\widehat{PAR}) = \left(\frac{p - p_0}{p} \right)^2 * \left(\frac{1 - p_0}{np_0} + \frac{p + 1 - q - 2p_0}{np(1 - q)} \right)$$

Bsp.: PAR=0.155 mit [0.049, 0.26] → CIN=6.5 mit [3.8, 20.4]



Beispiel einer Kohorten-Studie

Angaben zur Studie: Dauer: 1951-1971 (1976 veröffentlicht)
 34440 beobachtete Ärzte in Groß Britannien
 Exp. Rauchen - CHD

Angaben zur Berechnung: p_1 = Jährl. Todesrate Raucher = 669/100000
 p_0 = Jährl. Todesrate Nichtraucher = 413/100000
 30% Prävalenz für das Rauchen

Vierfeldertafel

		CHD		
		+	-	
Rauchen	+	69	10263	10332
	-	100	24008	24108
		169	34271	34440

Quelle: Doll and Peto [3]



Ergebnisse der Kohorten-Studie

Risiko für CHD bei R:

$$p_1 = \frac{69}{10332} = 0.0067$$

Risiko für CHD bei NR:

$$p_0 = \frac{100}{24108} = 0.0042$$

Maß	Schätzer	95% Konfidenzintervall
RR	1.61	[1.2, 2.2]
ARI	0,0025	[0.0006, 0.0042]
NNE	395	[239, 1616]
PAR	0.155	[0.049, 0.26]
CIN	6.5	[3.8, 20.4]
AF _e	0.38	[0.19, 0.57]
ECIN	2.64	[1.8, 5.3]



Interpretation

- ◆ **CIN=6.5** mit 95%-Konfidenzintervall [3.8, 20.4]
„von durchschnittlich 6,5 Personen mit CHD, ist ein CHD-Fall auf das Rauchen zurückzuführen“
- ◆ **ECIN=2.64** mit 95%-Konfidenzintervall [1.8, 5.3]
„von durchschnittlich 2,64 Rauchern mit CHD ist eine Erkrankung auf das Rauchen zurückzuführen“



Beispiel einer Fall-Kontroll-Studie

Angaben zur Studie:

267 Fälle mit Schlaganfall
 534 Kontrollen ohne Schlaganfall
 Exposition Rauchen (ja/nein)
 Lancashire, Nord-West England
 Studiendauer: 07/1994 – 06/1995

Vierfeldertafel

		Schlaganfall		
		Fälle	Kontrollen	
Rauchen	+	43	33	76
	-	224	501	725
		267	534	801

Quelle: Du [4]



Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie

W. für Exp. unter Fällen:

$$q_1 = \frac{43}{267} = 0.161$$

W. für Exp. unter Kontrollen:

$$q_0 = \frac{33}{534} = 0.062$$

Maß	Schätzer	95% Konfidenzintervall
OR	2.9	[1.8, 4.7]
PAR	0.11	[0.055, 0.157]
CIN	9.45	[6.4, 18.2]
AF _e	0.66	[0.45, 0.79]
ECIN	1.5	[1.3, 2.2]



Interpretation

- ◆ **CIN=9.45** mit 95%-Konfidenzintervall [6.4, 18.2]

„von durchschnittlich 9,45 Personen mit Schlaganfall, ist ein Schlaganfall auf das Rauchen zurückzuführen“

- ◆ **ECIN=1.52** mit 95%-Konfidenzintervall [1.3, 2.2]

„von durchschnittlich 1.52 Rauchern mit Schlaganfall ist ein Fall auf das Rauchen zurückzuführen“



Ausblick

◆ Bis jetzt:

- Grundprinzip erklärt
- nur den einfachsten Fall betrachtet (ohne Confounding)

◆ Demnächst:

- Confounding einbeziehen (z.B. Alter)

→ Adjustierte Impact Numbers auf der Basis adjustierter PARs und AF_e s zur besseren Anwendung in der Praxis



Zusammenfassung

Bisher: Konfidenzintervalle für epidemiologische Effektmaße und NNTs, aber **nicht** für Impact Numbers

Aber: **einfache Berechnung** der Konfidenzintervalle, die auf Formeln und Methoden zur Schätzung von epidemiologischen Effektmaßen beruht

Jetzt: Impact Numbers mit Konfidenzintervallen sind eine sinnvolle Ergänzung zu den klassischen Effektmaßen, um den Effekt einer Exposition in epidemiologischen Studien zu beschreiben

Vorteil: Konfidenzintervalle dokumentieren die Schätzunsicherheit von Punktschätzern



Literatur

- [1] Bender, R. (2001): Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Contr. Clin. Trials*, 22, 102-110
- [2] Bender, R. (2005): Number Needed to Treat (NNT). *Encyclopedia of Biostatistics*, 6, 3752-3761
- [3] Doll, R., Peto, R.(1976): Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *BMJ*, 2, 1525-1536
- [4] Du, X. et al. (1997): Case-control study of stroke and the quality of hypertension control in north west England. *BMJ*, 314, 272
- [5] Heller, R.F. et al. (2002): Impact numbers: measures of risk factor impact on the whole population from case-control and cohort studies. *J.Epidemiol. Community Health*, 56, 606-610
- [6] Heller, R.F. et al. (2003): Communicating risks at the population level: application of population impact numbers. *BMJ*, 327, 1162-1165
- [7] Lui, K.-J. (2004): Statistical Estimation of Epidemiological Risk. *Wiley & Sons Ltd.*



Berechnung von Konfidenzintervallen für Impact Numbers aus Fall-Kontroll und Kohorten-Studien

Mandy Hildebrandt^{1,2}, Ralf Bender¹ und Maria Blettner²

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

² Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Herbstworkshop
Heidelberg, 17.11.2005