Interventions- und Evaluationsforschung theoretisch begründen

Übung 7: Modellierung von Risiken

Lernziele

- Risikomaße wiederholen und anwenden
- Risiken beurteilen lernen
- Odds Ratio als Risikomaß vertiefen

- Logistische Regression kennen lernen:
  - Modellierung von log(Odds)
  - Adjustierung auf Kovariaten
  - Multiple Abhängigkeiten prüfen

7.1 Risikomaße wiederholen

- In einer randomisierten Studie wurde die Nachbehandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt A) mit optimaler medikamentöser Behandlung, B) mit zusätzlichem Training verglichen.
- Primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt aus kardialem Tod oder erneutem Infarkt im **2-Jahres-Follow-up**.

kombin. EP * Interventionsarm Kreuztabelle

			Interventionsarm		
			Kontrolle	Intervention	Gesamt
kombin. EP	nein	Anzahl	405	441	846
		% innerhalb von Interventionsarm	81,2%	87,8%	84,5%
	ja	Anzahl	94	61	155
		% innerhalb von Interventionsarm	18,8%	12,2%	15,5%
Gesamt		Anzahl	499	502	1001
		% innerhalb von Interventionsarm	100,0%	100,0%	100,0%

7.1 Risikomaße

- Die Behandlung der Kontrollgruppe entspräche dem gegenwärtigen Standard.
- Wie hoch wird die Inzidenzrate **pro Jahr** für die Standardbehandlung geschätzt?

kombin. EP * Interventionsarm Kreuztabelle

			Interventionsarm		
			Kontrolle	Intervention	Gesamt
kombin. EP	nein	Anzahl	405	441	846
		% innerhalb von Interventionsarm	81,2%	87,8%	84,5%
	ja	Anzahl	94	61	155
		% innerhalb von Interventionsarm	18,8%	12,2%	15,5%
Gesamt		Anzahl	499	502	1001
		% innerhalb von Interventionsarm	100,0%	100,0%	100,0%

7.1 Bedeutung wichtiger Risikomaße

- **Inzidenzrate**: Prozentsatz von Ereignissen (z. B. Erkrankungen) in einer genau definierten Probandengruppe in einer bestimmten Zeit
- **absolute Risikoreduktion** / -erhöhung: Differenz der Event-Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei Gruppen, z. B. Probanden mit / ohne Risikoexposition, ARR
- **relative Risikoreduktion** / -erhöhung: Differenz der Eventwahrscheinlichkeiten bezogen auf die Eventwahrscheinlichkeit einer Referenzgruppe RRR

Einige wichtige Risikomaße

- **Relatives Risiko** (Risk Ratio, RR): Kohortenstudie
  Faktor, um den die Eventwahrscheinlichkeit in der Gruppe Exponierter höher / niedriger ist als in der Gruppe Nicht-Exponierter
- Kohortenstudien aufwändig → Fall-Kontroll-Studie
  - RR kann nicht unverfälscht geschätzt werden
  - **Odds Ratio** (OR): Faktor, um den das Risiko (Odds) in einer Gruppe höher / niedriger ist als das Risiko (Odds) in der Referenzgruppe
- Prinzip: Zur Schätzung der Risikomaße werden Wahrscheinlichkeiten durch Häufigkeiten aus der Stichprobe ersetzt.

7.1 Risikomaße - Zusammenfassung

	E^-	E^+	
D^-	a	b	a + b
D^+	c	d	c + d
	a + c	b + d	n

Ist eine Vierfeldertafel für die Assoziation zwischen Exposition (E) und Erkrankung (D) gegeben, so ist:

- Die Inzidenzrate in Gruppe E^+: $\frac{b/(b+d)}{Anzahl\ Zeiteinheiten}$,
- die absolute Risikoreduktion: $ARR = \frac{b}{b+d} - \frac{a}{a+c}$,
- die relative Risikoreduktion: $RRR = \frac{\frac{b}{b+d} - \frac{a}{a+c}}{\frac{a}{a+c}}$,
- das Risikoverhältnis bei Referenz E^-: $RR = \frac{b/(b+d)}{a/(a+c)} = \frac{b\cdot(a+c)}{a\cdot(b+d)}$
- das Odds Ratio für D^+ bei Referenz E^-: $OR = \frac{b/d}{a/c} = \frac{b\cdot c}{a\cdot d}$

7.1 Risikomaße

- Die Behandlung der Kontrollgruppe entspräche dem gegenwärtigen Standard.
- Wie hoch wird die Inzidenzrate pro Jahr für die Standardbehandlung geschätzt?
- Inzidenzrate:

kombin. EP * Interventionsarm Kreuztabelle

			Interventionsarm		
			Kontrolle	Intervention	Gesamt
kombin. EP	nein	Anzahl	405	441	846
		% innerhalb von Interventionsarm	81,2%	87,8%	84,5%
	ja	Anzahl	94	61	155
		% innerhalb von Interventionsarm	18,8%	12,2%	15,5%
Gesamt		Anzahl	499	502	1001
		% innerhalb von Interventionsarm	100,0%	100,0%	100,0%

7.1 Risikoreduktion

- Wie groß ist die absolute Risiko-reduktion (Differenz der Häufigkeiten) für den kombinierten EP im Gesamtzeitraum?

kombin. EP * Interventionsarm Kreuztabelle

			Interventionsarm		
			Kontrolle	Intervention	Gesamt
kombin. EP	nein	Anzahl	405	441	846
		% innerhalb von Interventionsarm	81,2%	87,8%	84,5%
	ja	Anzahl	94	61	155
		% innerhalb von Interventionsarm	18,8%	12,2%	15,5%
Gesamt		Anzahl	499	502	1001
		% innerhalb von Interventionsarm	100,0%	100,0%	100,0%

- Wie groß ist die relative Risikoreduktion für den kombinierten EP für Patienten der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe?

7.1 RR und OR

- Wie groß ist das relative Risiko
  für den kombinierten EP
  für Patienten der Interventionsgruppe
  gegenüber der Kontrollgruppe?

kombin. EP * Interventionsarm Kreuztabelle

			Interventionsarm		
			Kontrolle	Intervention	Gesamt
kombin. EP	nein	Anzahl	405	441	846
		% innerhalb von Interventionsarm	81,2%	87,8%	84,5%
	ja	Anzahl	94	61	155
		% innerhalb von Interventionsarm	18,8%	12,2%	15,5%
Gesamt		Anzahl	499	502	1001
		% innerhalb von Interventionsarm	100,0%	100,0%	100,0%

- Wie werden die Odds für Kontroll- und Interventionsgruppe und wie groß das Odds Ratio für den EP in der Interventionsgruppe geschätzt?

B 7.2 Chi²-Test und Odds Ratio

Berechnen Sie mit SPSS das Odds Ratio für den kombinierten Endpunkt für den Interventions- (gegenüber dem Kontroll) -Arm

- Datei `SekPraev.sav`
- Erstellen sie zunächst eine Kreuztabelle mit chi²-Test
  - Lassen Sie sich das Odds Ratio mit ausgeben
  - Signifikanzniveau 0,5%
- Überprüfen Sie das manuell berechnete Odds Ratio für den kombinierten EP für die Interventionsgruppe!

7.2 SPSS-Anforderung

- Datei `SekPraev.sav`
  - `ep` kombinierter Endpunkt 0 'Nein' 1 'Ja'
  - `arm` Studienarm 0 'Kontrollgruppe' 1 'Sportintervention'

- `Analysieren → Deskriptive Statistiken → Kreuztabellen`
  - `Zeilen: ep`
  - `Spalten: arm`
- `Zellen: ☑ Beobachtet, ☑ Spaltenweise`
- `Statistiken: ☑ Chi-Quadrat, ☑ Risiko (Odds Ratio)`
- `Exakt: ⊙ Exakt`

7.2 Odds Ratio

Odds Ratio für den kombinierten EP:
OR = 0,60
Wie ist das zu interpretieren?

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall Untere	Obere
Quotenverhältnis für kombin. EP (nein / ja)	,596	,420	,845
Für Kohorten-Analyse Interventionsarm = Kontrolle	,789	,683	,913
Für Kohorten-Analyse Interventionsarm = Sportintervention	1,325	1,078	1,627
Anzahl der gültigen Fälle	1001		

Das Andere interessiert uns nicht!

Vergleich mit Handrechnung (7.1): OR = 0,60 stimmt exakt überein.
D. h. geringeres Risiko für die Interventionsgruppe.

Die Odds (Risiko) für den kombinierten EP für die Interventions-gruppe sind um den Faktor 0,60 kleiner als die Odds für die Kontrollgruppe.

7.2 Konfidenzintervall?

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall Untere	Obere
Quotenverhältnis für kombin. EP (nein / ja)	,596	,420	,845
Für Kohorten-Analyse Interventionsarm = Kontrolle	,789	,683	,913
Für Kohorten-Analyse Interventionsarm = Sportintervention	1,325	1,078	1,627
Anzahl der gültigen Fälle	1001		

Das Andere interessiert uns nicht!

- SPSS berechnet standardmäßig ein 95%-Konfidenzintervall.
- Will man 99%- oder andere Konfidenzintervalle berechnen, hilft einem das Standardmenü von SPSS nicht weiter.

Neu: Konfidenzintervalle mit Bootstrap-Methode:

- Wiederholen Sie die Berechnung des OR (ohne Chi²-Test!) und wählen Sie die Bootstrap-Schätzung zum Niveau 99,5%!

7.2 Konfidenzintervall mit Bootstrap

- Analysieren → Deskriptive Statistiken → Kreuztabellen
  - Zeilen: ep
  - Spalten: arm
- Zellen: ☑ Beobachtet, ☑ Spaltenweise
- Statistiken: ☑ Risiko (Odds Ratio)
- Bootstrap …
  - ☑ Bootstrapping 10 000 Stichproben
  - Konfidenzintervalle 99,5% ⊙ BCa-Methode

7.2 Ergebnis

Bootstrap für Risikoschätzer

		Bootstrap[a]			
				BCa 99,5% Konfidenzintervall	
	Wert	Verzerrung	Std.-Fehler	Untere	Obere
Quotenverhältnis für kombin. EP (nein / ja)	,596	,008	,108	,343	,969
Für Kohorten-Analyse Interventionsarm = Kontrolle	,789	,004	,059	,642	,984
Für Kohorten-Analyse Interventionsarm = Sportintervention	1,325	,013	,144	1,016	1,891
Anzahl der gültigen Fälle	1001	0	0	.	.

a. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Bootstrap-Ergebnisse auf 10000 Bootstrap-Stichproben

- Das OR wird auf 0,60; 99,5%-C.I. [0,34; 0,97] geschätzt.

(Die asymptotische Formel liefert das Intervall [0,38; 0,94].)

7.3 OR mit logistischer Regression

Ein möglicher Einfluss des Geschlechts auf den EP soll geprüft warden;
Abhängige Variable: kombinierter EP - binär,
Unabhängige Variablen: kategorial



→ Logistische Regression

`Analysieren → Regression → Binär logistisch`

- `Abhängige Variable: ep, Kovariaten: arm`
- `Kategorial: arm → Kontrast: Indikator Referenz Erste → Ändern`
- `Optionen: Konfidenzintervall für Exp(B), 99,5%`

Im 1. Schritt nur Studienarm

7.3 Codierung überprüfen

Codierung abhängiger Variablen

Ursprünglicher Wert	Interner Wert
nein	0
ja	1

Codierungen kategorialer Variablen

		Häufigkeit	Parameterco dierung (1)
Interventionsarm	Kontrolle	499	,000
	Sportintervention	502	1,000

- Bedeutung der Codes ist wegen der Interpretation der Odds Ratios wichtig
- Außerdem ggf. fehlende Werte oder kleine Klassen identifizieren.

7.3 Odds Ratio

- Das Odds Ratio stimmt exakt mit dem überein, das wir mit dem Menü Kreuztabellen erhalten haben.
- Die Konfidenzgrenzen sind ähnlich denen, welche durch das Bootstrap-Verfahren erhalten wurden.

Variablen in der Gleichung

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	99,5% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1[a]	Interventionsarm(1)	-,518	,178	8,433	1	,004	,596	,361	,983
	Konstante	-1,461	,114	162,76	1	,000	,232		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Interventionsarm.

7.4 Adjustierung auf Kovariaten

Nun: zusätzlich Adjustierung auf Geschlecht

Analysieren → Regression → Binär logistisch

- Abhängige Variable: ep,
- Kovariaten: arm, gesch

Links diese beiden Variablen markieren, Symbol >a*b>
(fügt Interaktionsterm ein)

- Kategorial: arm / gesch → Indikator
  → Referenz Erste → Ändern
- Optionen: Konfidenzintervall für Exp(B); 99,5%

7.4 Ausgabe: Codierungen

Codierung abhängiger Variablen

Ursprünglicher Wert	Interner Wert
nein	0
ja	1

- 1 = Endpunkt vorhanden

Codierungen kategorialer Variablen

		Häufigkeit	Parameterco dierung (1)
Geschlecht	weiblich	313	,000
	männlich	688	1,000
Interventionsarm	Kontrolle	499	,000
	Sportintervention	502	1,000

- 1 = männlich
- 1 = Sportintervention

7.4 Geschätzte Koeffizienten

Variablen in der Gleichung

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	99,5% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1[a]	Interventionsarm(1)	-,095	,327	,084	1	,771	,909	,364	2,275
	Geschlecht(1)	,349	,280	1,546	1	,214	1,417	,645	3,115
	Interventionsarm(1) by Geschlecht(1)	-,605	,394	2,353	1	,125	,546	,181	1,652
	Konstante	-1,728	,249	48,200	1	,000	,178		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Interventionsarm, Geschlecht, Interventionsarm * Geschlecht .

Geschätztes log(OR)

p-Wert

OR

99,5%-C.I.

7.4 Interpretation: Beispiel Interventionsarm

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	99,5% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1[a]	Interventionsarm(1)	-,095	,327	,084	1	,771	,909	,364	2,275
	Geschlecht(1)	,349	,280	1,546	1	,214	1,417	,645	3,115
	Interventionsarm(1) by Geschlecht(1)	-,605	,394	2,353	1	,125	,546	,181	1,652
	Konstante	-1,728	,249	48,200	1	,000	,178		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Interventionsarm, Geschlecht, Interventionsarm * Geschlecht .

- Exp(B) schätzt das Odds Ratio für jeden Faktor gegenüber der Referenzgruppe (hier: Kontrollgruppe)
- OR = 0,91 bedeutet: Setzt man die Odds der Kontrolle als 1 an, so sind die Odds der Intervention um den Faktor 0,91 geringer.

7.4 Interpretation

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	99,5% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1[a]	Interventionsarm(1)	-,095	,327	,084	1	,771	,909	,364	2,275
	Geschlecht(1)	,349	,280	1,546	1	,214	1,417	,645	3,115
	Interventionsarm(1) by Geschlecht(1)	-,605	,394	2,353	1	,125	,546	,181	1,652
	Konstante	-1,728	,249	48,200	1	,000	,178		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Interventionsarm, Geschlecht, Interventionsarm * Geschlecht .

Kein Effekt ist signifikant (Konstante ist uninteressant)!

- Global nur noch schwach protektiver Effekt der Intervention (OR = 0,91)
- Männer haben erhöhtes Risiko (OR = 1,42), aber Männer profitieren mehr von der Intervention (OR = 0,55)

7.4 Interpretation

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	99,5% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1[a]	Interventionsarm(1)	-,095	,327	,084	1	,771	,909	,364	2,275
	Geschlecht(1)	,349	,280	1,546	1	,214	1,417	,645	3,115
	Interventionsarm(1) by Geschlecht(1)	-,605	,394	2,353	1	,125	,546	,181	1,652
	Konstante	-1,728	,249	48,200	1	,000	,178		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Interventionsarm, Geschlecht, Interventionsarm * Geschlecht .

Obwohl die Studie formal erfolglos ist (nicht signifikant), liefert sie doch ein Indiz, dass Männer mehr als Frauen von der Trainingsintervention profitieren.

Diese Spur könnte wissenschaftlich weiter verfolgt werden.

7.5 Ohne Schokolade …

- Bilden Sie Gruppen zu je 5 und diskutieren Sie Design / Durchführung und Ergebnisse der Schokoladenstudie von John Bohannon! Sie haben 15 Minuten dafür Zeit.



iMedPub Journals
http://journals.imed.pub

INTERNATIONAL ARCHIVES OF MEDICINE
SECTION: ENDOCRINOLOGY
ISSN: 1755-7682

2015
Vol. 8 No. 55
doi: 10.3823/1654

Chocolate with high Cocoa content as a weight-loss accelerator

ORIGINAL

Johannes Bohannon[1],
Diana Koch[1],
Peter Homm[1],
Alexander Driehaus[1]

1 Institute of Diet and Health, Poststr. 37. 55126 Mainz, GERMANY

Contact information:

johannes@instituteofdiet.com.

Abstract

Background: Although the focus of scientific studies on the beneficial properties of chocolate with a high cocoa content has increased in recent years, studies determining its importance for weight regulation, in particular within the context of a controlled dietary measure, have rarely been conducted.

7.5 Zu schön, um wahr zu sein?

- Wo ist der Haken dabei?

Take home

- Absolute Risikomaße sind besser zu interpretieren als relative.
- Das OR kann auch in Fall-Kontroll-Studien bestimmt werden.
- Die logistische Regression modelliert log(Odds) für binäre Variablen.
- Kategoriale Variablen müssen deklariert werden:
  - Kontrast: Indikator üblich
- Grundregeln für gesunde Anwendung von Statistik beachten, insbes. bei der Planung / Durchführung und Auswertung von Studien!