



Alternative Darstellung attributabler Risiken mit Hilfe von Impact Numbers

Mandy Hildebrandt^{1,2}, Ralf Bender¹

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln
² Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)
12.09.2006



Übersicht

- ◆ Einführung
- ◆ Attributable Risiken
- ◆ Beispiel Teil I
- ◆ Impact Numbers
- ◆ Konfidenzintervall-Berechnung
- ◆ Beispiel Teil II
- ◆ Interpretation
- ◆ Zusammenfassung
- ◆ Literatur

Einführung

- ◆ **Auswertung epidemiologischer Studien (Kohortenstudien etc.)**
 - Betrachten einer Exposition (nützlich/schädlich)
 - Effektmaße, u. a.:
 - Risikodifferenz (→ NNT Statistik)
 - attributable Risiken (→ ?)
- ◆ **Mögliche Alternative: **Impact Numbers****
 - vorgeschlagen von Heller et al. (2002)
 - Risikokommunikation bei der Darstellung der Ergebnisse
 - um den Effekt einer Exposition auf die Bevölkerung zu beschreiben
- ◆ **Konfidenzintervalle berechnen, um die Schätzunsicherheit von Punktschätzern zu dokumentieren**



Populationsbezogenes Attributables Risiko (PAR)

$$PAR = \frac{P(K) - P(K | \bar{E})}{P(K)}$$

- ◆ Eingeführt von Levin (1953)
- ◆ 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.
- ◆ 2. Möglichkeit der Berechnung:

Funktion von RR und der Prävalenz der Exposition p_E

$$\longrightarrow PAR = \frac{p_E(RR - 1)}{p_E(RR - 1) + 1}$$

- ◆ schädliche Exposition ($RR > 1$): PAR zwischen 0 und 1



Attributable Fraction among the Exposed (AF_e)

$$AF_e = \frac{P(K | E) - P(K | \bar{E})}{P(K | E)} = \frac{RR - 1}{RR}$$

- ◆ AF_e beschreibt den Anteil der exponierten Krankheitsfälle, der auf die Exposition zurückzuführen ist.
- ◆ auch bekannt unter: Attributable Risk among the Exposed
- ◆ schädliche Exposition ($RR > 1$): AF_e zwischen 0 und 1
- ◆ 1-zu-1-Transformation des RR, Berücksichtigung der Prävalenz des Risikofaktors nicht nötig
- ◆ Punkt- und Intervallschätzer über die Schätzung des RR



Beispiel Teil I

- ◆ Beispiel aus Flegal et al. (JAMA 2005; Vol. 293: 1861-1867)
- ◆ Studiendaten:
 - NHANES I, II + III (USA, 1971-2002):
(„National Health and Nutrition Examination Survey“)
 - Flegal et al.: Berechnung der Anzahlen zusätzlicher Todesfälle aufgrund verschiedener Body Maß Index-Kategorien in drei Altersgruppen zu den Gesamt-Todesfällen
 - 5 BMI-Kategorien: <18.5, 18.5 - <25, 25 - <30, 30 - <35, ≥35
 - Stratifiziert: 3 Altersgruppen (29-59, 60-69 und ≥ 70 Jahre)
 - Relative Risiken und Prävalenz der Exposition angegeben
- ◆ Für unser Beispiel:
 - Auswertung der publizierten Daten für das Jahr 2000
 - Altersgruppe 25-59-Jährige, 2 BMI-Kategorien (Exposition ja/nein):
BMI 30 bis <35 (Exposition) vs. BMI 18.5 bis <25 (Referenz)
Übergewicht vs. Normalgewicht



Beispiel Übergewicht

Alter	25-59 Jahre
p_E	0.35
RR	1.2
PAR	0.065
AF_e	0.17

$$PAR = 6.5\%$$

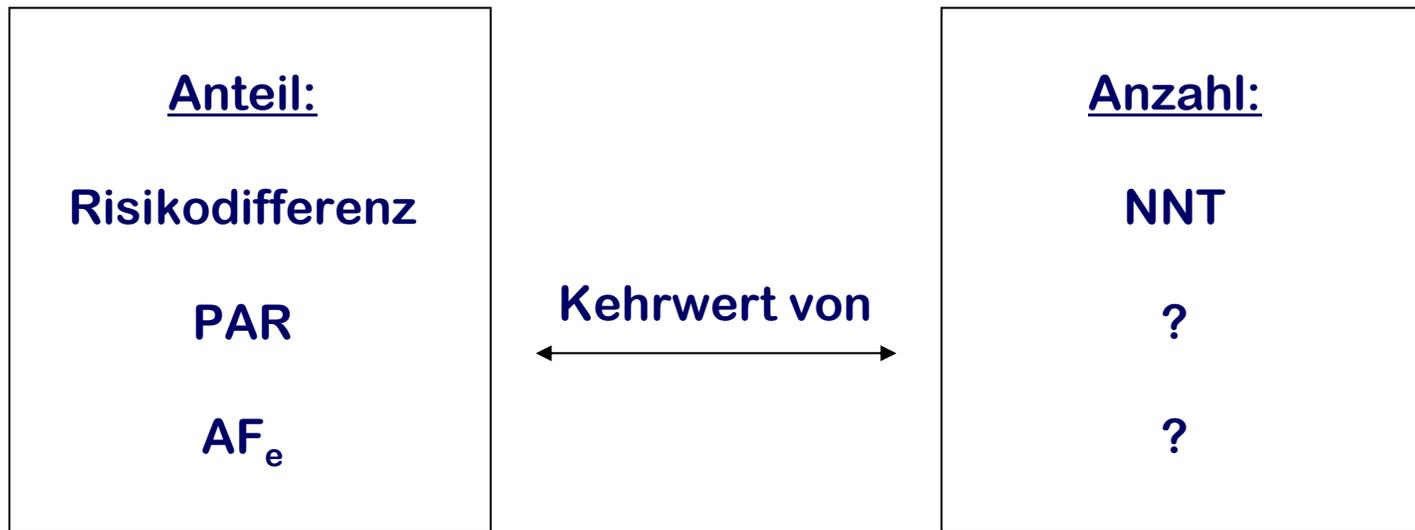
„Wenn 2000 alle 25 bis 59-jährigen Übergewichtigen statt dem Übergewicht ein Normalgewicht gehabt hätten, dann wären 6.5% der Gesamt-Todesfälle in dieser Altersgruppe nicht eingetreten.“

$$AF_e = 17\%$$

„Im Jahr 2000 gehen 17% der Todesfälle der Übergewichtigen in der Altersgruppe 25-59 Jahre auf die Exposition zurück.“



Effektmaße



→ Vorschlag von Heller et al. (2002)



Impact Numbers

Impact Numbers geben

– in Form von Personenanzahlen –

Auskunft über den Einfluss einer Exposition

auf alle Personen mit dieser Exposition (EIN),
alle Fälle (Krankheit/Tod) (CIN) oder
alle exponierten Fälle (ECIN)

in der Bevölkerung.



Impact Numbers I

- ◆ Exposure Impact Number (EIN)

$$\text{EIN} = \frac{1}{\text{RD}} = \frac{1}{P(K | E) - P(K | \bar{E})}$$

- Kehrwert der Risikodifferenz

- EIN ist die durchschnittliche Anzahl exponierter Personen, von denen ein Fall auf die Exposition zurückzuführen ist

- EIN beschreibt den Effekt der Exposition, wenn man Exponierten die Exposition wegnehmen würde

- entspricht der Number Needed to Treat (NNT) aus randomisierten, kontrollierten Studien



Impact Numbers II

- ◆ **Case Impact Number (CIN)**

$$\text{CIN} = \frac{1}{\text{PAR}} = \frac{P(K)}{P(K) - P(K | \bar{E})}$$

- durchschnittliche Anzahl Fälle, von denen einer auf die Exposition zurückzuführen ist

- ◆ **Exposed Cases Impact Number (ECIN)**

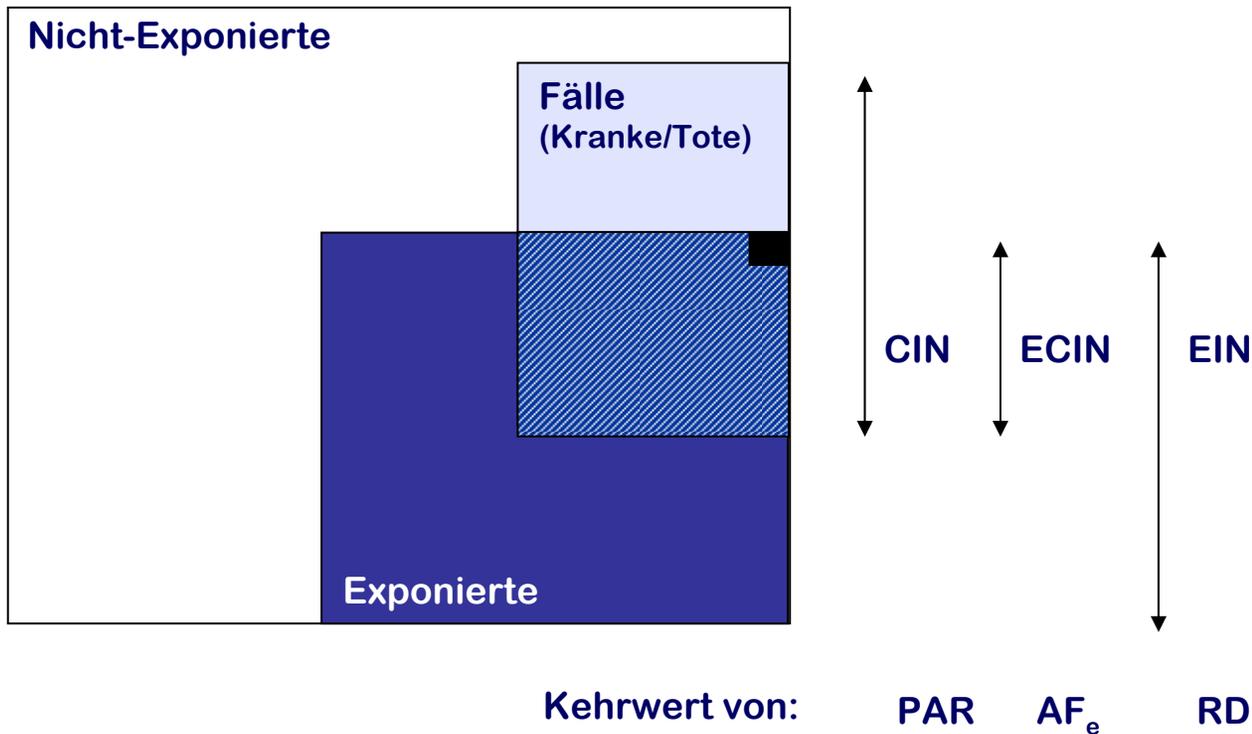
$$\text{ECIN} = \frac{1}{\text{AF}_e} = \frac{\text{RR}}{\text{RR} - 1}$$

- durchschnittliche Anzahl exponierter Fälle, von denen einer auf die Exposition zurückgeht



Graphischer Zusammenhang

Population



■ = 1 Fall (Erkrankung/Tod) aufgrund der Exposition



Methoden zur Berechnung von Konfidenzintervallen I

→ Mit Angaben aus einer Vierfeldertafel:

- ◆ Risikodifferenz: Wilson-Score Methode
- ◆ PAR, AF_e : Formeln von Lui 2004, basierend auf Delta-Methode

z.B. KI für PAR:

$$[1 - PAR - z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\text{PAR})}, 1 - \max(PAR - z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\text{PAR})}, 0)]$$

$$\text{Var}(\text{PAR}) = \left(\frac{P(K) - P(K | \bar{E})}{P(K)} \right)^2 * \left(\frac{1 - P(K | \bar{E})}{nP(K | \bar{E})} + \frac{P(K) + 1 - P(E) - 2P(K | \bar{E})}{nP(K)(1 - P(E))} \right)$$

- ◆ Einfaches Prinzip für die Impact Numbers EIN, CIN und ECIN:

Invertieren und **Vertauschen** der Intervallgrenzen der korrespondierenden epidemiologischen Effektmaße RD, PAR und AF_e



Methoden zur Berechnung von Konfidenzintervallen II

→ Ohne Angaben aus einer Vierfeldertafel:

Gegeben: RR mit 95% Konfidenzintervall

Prävalenz der Exposition (p_E)

- ◆ AFe:

- Einsetzen der Konfidenzgrenzen des RR in die Formel $AF_e = \frac{RR - 1}{RR}$

- ◆ PAR:

- Annahme: p_E ist fest (Variabilität der Prävalenz vernachlässigen)

- Einsetzen der Konfidenzgrenzen des RR in die Formel

$$PAR = \frac{p_E(RR - 1)}{p_E(RR - 1) + 1}$$

→ bessere Methode nach Leung und Kupper (1981)

- ◆ Konfidenzintervalle für Impact Numbers: Invertieren und Vertauschen



Beispiel Teil II

- ◆ Beispiel aus Flegal et al. (JAMA 2005; Vol. 293: 1861-1867)
- ◆ Studiendaten:
 - NHANES I, II + III (USA, 1971-2002):
(„National Health and Nutrition Examination Survey“)
 - Flegal et al.: Berechnung der Anzahlen zusätzlicher Todesfälle aufgrund verschiedener Body Maß Index-Kategorien in drei Altersgruppen zu den Gesamt-Todesfällen
 - 5 BMI-Kategorien: <18.5, 18.5 - <25, 25 - <30, 30 - <35, ≥35
 - Stratifizierung: 3 Altersgruppen (29-59, 60-69 und ≥ 70 Jahre)
 - Relative Risiken und Prävalenz der Exposition angegeben
- ◆ Für unser Beispiel:
 - Auswertung der publizierten Daten für das Jahr 2000
 - Altersgruppe 25-59-Jährige, 2 BMI-Kategorien (Exposition ja/nein):
BMI 30 bis <35 (Exposition) vs. BMI 18.5 bis <25 (Referenz)
Übergewicht vs. Normalgewicht



Beispiel Übergewicht

Alter	25-59 Jahre
p_E	0.35
RR	1.2 [0.84; 1.72]
PAR	0.065 [-0.06; 0.20]
CIN	15.3 [5; -17]
AF_e	0.17 [-0.19; 0.42]
ECIN	5.9 [2.4; -5.3]

NNT Prinzip von Altman 1998:

→ 15.3 mit 5 bis $\pm \infty$ bis -17

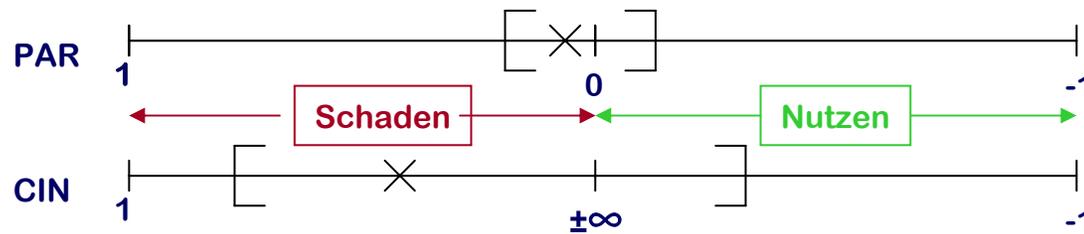
→ 5.9 mit 2.4 bis $\pm \infty$ bis -5.3

→ Hier keine statistisch signifikanten 95% Konfidenzintervalle
 für RR, PAR, AF_e , CIN und ECIN!!!

D. h., der Effekt des Übergewichts (BMI 30 bis < 35) ist gar nicht so groß!!!



Interpretation der Effektmaße I (Gruppe der 25-59-Jährigen)



PAR = 0.065 mit [-0.06; 0.20]

„Wenn 2000 alle 25 bis 59-jährigen Übergewichtigen ein Normalgewicht gehabt hätten, dann wären 6.5% der Gesamt-Todesfälle in dieser Altersgruppe nicht eingetreten. Das Konfidenzintervall reicht von 20% verhinderter Todesfälle, wenn man den BMI wie beschrieben reduziert, über den Nulleffekt bis hin zu zusätzlichen 6% Todesfällen zu der Gesamt-Todesfallzahl aufgrund der Reduktion.“

CIN = 15.3 mit 5 bis $\pm\infty$ bis -17

„Von 15 Todesfällen unter den 25-59-Jährigen ist im Jahr 2000 einer auf die Exposition zurückzuführen. Dabei bedeutet das Konfidenzintervall, dass einerseits auch 5 bis ∞ Todesfälle möglich sind, von denen einer auf die Exposition zurückgeht. Andererseits kann einer von 17 bis ∞ Todesfällen durch die Exposition verhindert werden.“



Zusammenfassung

- ◆ Effektmaße zur Auswertung epidemiologischer Studien:

RD, RR, OR, PAR, AF_e

- ◆ Erweiterung der Auswertung durch die Impact Numbers

EIN, CIN, ECIN

- ◆ Untersuchung des Einflusses einer Exposition
- ◆ Keine neue Information, jedoch andere Darstellung der Ergebnisse zur Risikokommunikation (Personenzahlen statt -anteile)
- ◆ Möglicherweise besseres Verständnis der Ergebnisse in der „Allgemeinheit“, da absolute Zahlen manchmal einfacher zu interpretieren sind als Anteile, wie z.B. bei RD/NNT
 - ◆ Politik
 - ◆ Epidemiologen
 - ◆ werden zum Teil unbewusst verwendet
- ◆ **ABER**: Werden sich die Impact Numbers durchsetzen (wie die NNT)?



Literatur

Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Vanltallie TB: *Annual deaths attributable to obesity in the United States*. JAMA 1999; **282**: 1530-1538.

Altman DG: *Confidence intervals for the number needed to treat*. BMJ 1998; **317**: 1309-1312.

Benichou J: *Attributable Fraction in Exposed*. In Encyclopedia of Biostatistics. *Volume 1*. 2nd edition. Edited by Armitage P, Colton T. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005:248-249.

Benichou J: *Attributable Risk*. In Encyclopedia of Biostatistics. *Volume 1*. 2nd edition. Edited by Armitage P, Colton T. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005:249-262.

Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH: *Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity*. JAMA 2005; **293**: 1861-1867.

Heller RF, Dobson AJ, Attia J, Page J: *Impact Numbers: measures of risk factor impact on the whole population from case-control and cohort studies*. J Epidemiol Community Health 2002; **56**: 606-610.

Leung HM, Kupper LL: *Comparisons of Confidence Intervals for Attributable Risk*. Biometrics 1981; **37**:293-302.

Levin ML: *The occurrence of lung cancer in man*. Acta Unio Int Contra Cancrum 1953, **9**:531-541.

Lui KJ: *Statistical estimation of epidemiological risk*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2004.



Vielen Dank!



Alternative Darstellung attributabler Risiken mit Hilfe von Impact Numbers

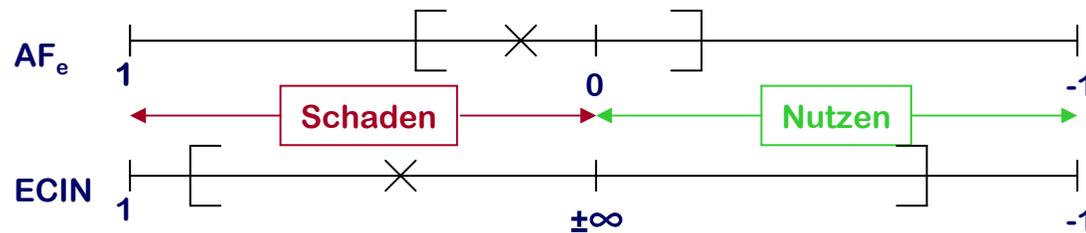
Mandy Hildebrandt^{1,2}, Ralf Bender¹

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln
² Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)
12.09.2006



Interpretation der Effektmaße II (Gruppe der 25-59-Jährigen)



$AF_e = 0.17$ mit $[-0.19; 0.42]$

„17% der Todesfälle der 25-59-jährigen Übergewichtigen im Jahr 2000 gehen auf die Exposition zurück. Dabei verläuft das Konfidenzintervall wieder in beiden Effektrichtungen: Mit den Daten sind sowohl 42% Expositions-bedingter Todesfälle zu vertreten, als auch ein protektiver Nutzen der Exposition, weil bis zu 19% der Todesfälle durch die Exposition verhindert werden.“

$ECIN = 5.9$ mit $[2.4; -5.3]$

„Von 6 gestorbenen Personen mit BMI 30 bis < 35 ist im Jahr 2000 ein Todesfall auf das Übergewicht zurückzuführen. Dabei bedeutet ein Konfidenzintervall von 2.4 bis - 5.3, dass einerseits auch 2.4 bis ∞ exponierte Todesfälle möglich sind, von denen einer auf die Exposition zurückgeht. Andererseits kann einer von 5.3 bis ∞ exponierten Todesfällen durch die Exposition verhindert werden.“



Beispiel für die Exposition „BMI 30 bis < 35“ (alle Altersgruppen)

Altersgruppe	25-59	60-69	≥70
p_E	0.35	0.50	0.36
RR	1.2 [0.84; 1.72]	1.13 [0.89; 1.42]	1.03 [0.91; 1.17]
PAR	0.065 [-0.06; 0.20]	0.061 [-0.06; 0.17]	0.011 [-0.03; 0.06]
CIN	15.3 [5; -17]	16.4 [5.8; -17.2]	91 [17.3; -30]
AF_e	0.17 [-0.19; 0.42]	0.115 [-0.12; 0.3]	0.03 [-0.1; 0.15]
ECIN	5.9 [2.4; -5.3]	8.7 [3.4; -8.3]	33.3 [6.9; -10.1]