



www.fltf.is

Áhættumat og spálíkön

Faralds- og líftölfræði fyrir klíníska lækna – vinnubúðir

Thor Aspelund PhD
Hjartavernd og Háskóla Íslands



HJARTAVERND



HÁSKÓLI ÍSLANDS

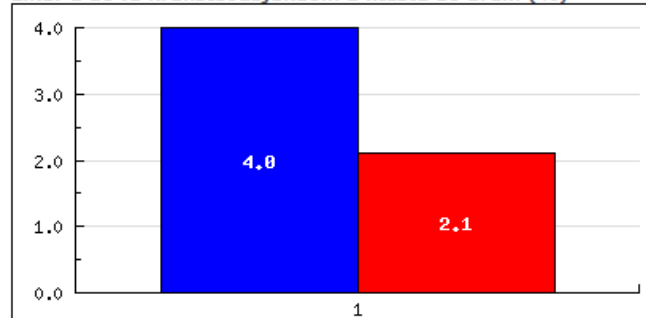
Spálíkön

- Upplýsingar notaðar til að spá fyrir um komandi atburð eða endapunkt
- Spáin er oftast sett fram sem líkur
- Dæmi um endapunkta:
 - Hjartasjúkdómur
 - Beinbrot
 - Gáttatif
 - Augnbotnaskemmdir

Áhættureiknir Hjartaverndar

Líkur á útkomu →

Líkur á að fá kransæðasjúkdóm á næstu 10 árum (%)



Vinstri súla = Líkur þínar Hægri súla = Meðallíkur jafnaldra af sama kyni

LEIÐBEININGAR

- Settu í vinstri dálk þau gildi sem hafa verið mæld hjá þér. Notaðu meðalgildin fyrir þau gildi sem sem þig vantar.
- Ýttu á hnappinn "reikna áhættu".
- Prófaðu að breyta gildunum þínum og sjáðu hvernig áhætta þín breytist.

Áhættuþættir →



Aldur:

(á bilinu 35-75 ár)

Hæð:

(á bilinu 150-200 sm)

Þyngd:

(á bilinu 45-120 kg)

Efri mörk blóðþrýstings:

(á bilinu 100-200 mmHg)

Kólesteról:

(á bilinu 4-10 mmól/L)

HDL (góða kólesterólið):

(á bilinu 0,5-2,5 mmól/L)

Þriglýseríð (brennslufita):

(á bilinu 0,5-4,5 mmól/L)

Þín gildi

Meðal gildi

Hreyfir þú þig reglulega? (með hreyfingu er til að mynda átt við: Sund, göngur, leikfimi, tennis, dans, hlaup, líkamsrækt og íþróttir)

Já Nei

Já Nei

Reykningar:

Sígaréttur 1/2 pakki eða minna á dag og/eða vindlar eða pípa

Sígaréttur 1/2 til 1 pakki á dag

Sígaréttur meira en

Sígaréttur 1/2 pakki eða minna á dag og/eða vindlar eða pípa

Sígaréttur 1/2 til 1 pakki á dag

Sígaréttur meira en



HJARTAVERND

Beinbrot (Major Osteoporotic og Hip) Íslenskt FRAX í samstarfi við Hjartavernd

FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool

Home Calculation Tool Paper Charts FAQ References English

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Iceland** Name/ID: **Thor Aspelund** [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD

BMI: 23.8
The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	2.2
Hip Fracture	0.1

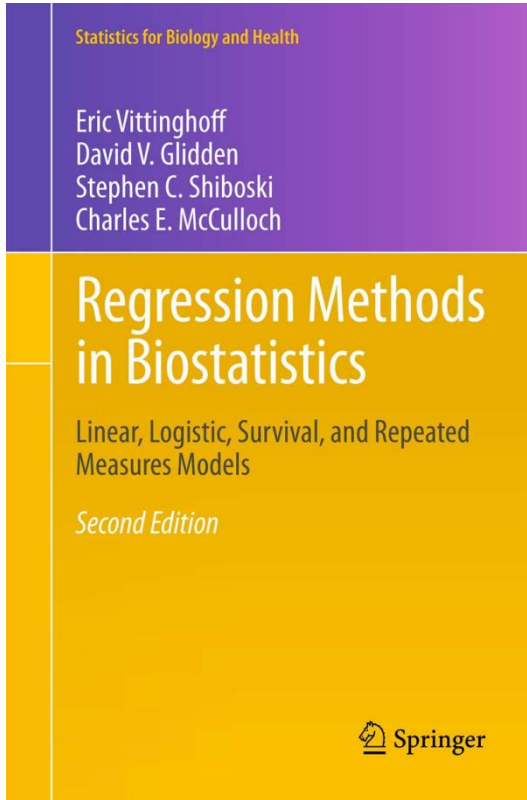
Weight Conversion
Pounds kg

Height Conversion
Inches cm

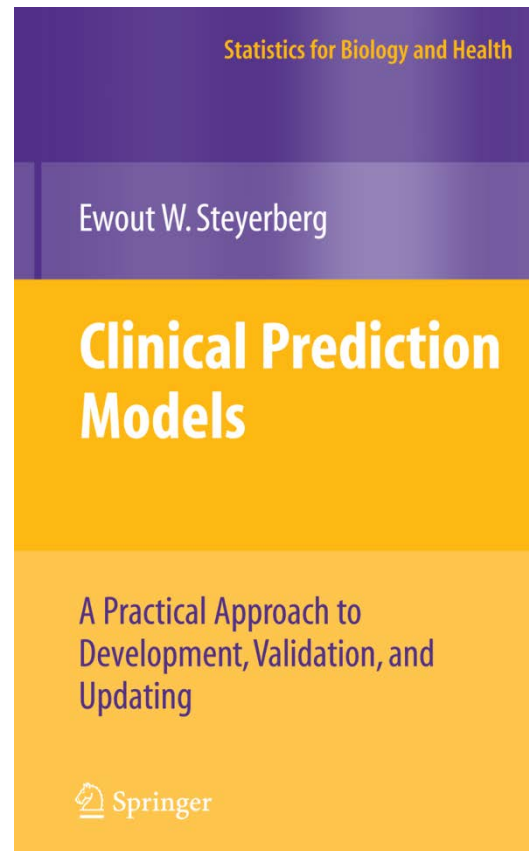
00000612
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011



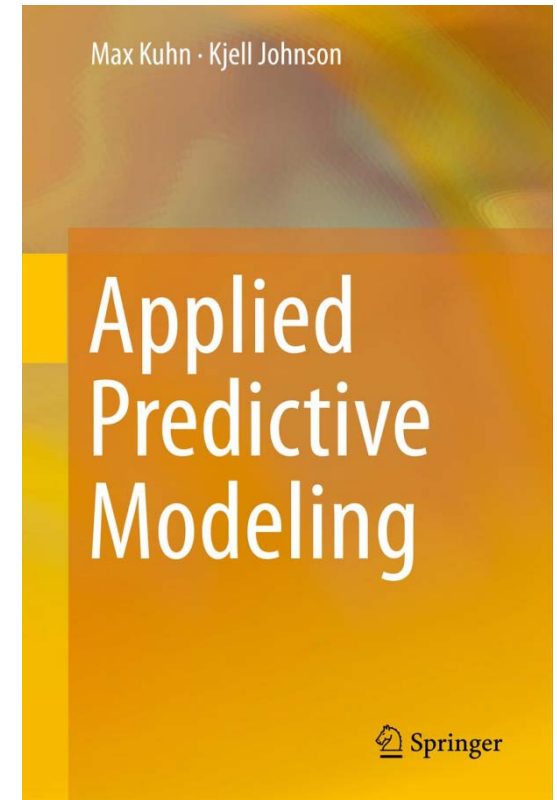
Bækur sem óhætt er að mæla með



RMB



CPM



Rannsóknargerðir

- Langsnið (prospective)
 - Áhættuþættir metnir í byrjun og þátttakendum fylgt eftir að endapunkti
- Þversnið (cross sectional)
 - Greiningar og áhættuþættir til á sama tíma
- Lýðgrundaðar skrár (registry)

Tilgangur

- Mat á Incidence
 - Hve langt líður frá byrjun eftirfylgni að endapunkti
 - Dæmi: Incidence of MI
- Mat á „Prognosis“
 - Horfur eftir greiningu
 - Algengt að meta horfur eftir krabbameinsmeðferð eða greiningu

Hvaðan koma forspárþættir?

Aðal flokkar

- Reyna að ná einum þætti úr hverjum flokki, þó breytilegt milli rannsókna (CPM p. 40)
- Demographics (aldur, kyn, menntun, atvinna)
- Type and severity of disease
- History characteristics
- Comorbidity
- Physical functional status
- Subjective health status and quality of life
- **Framtíðin: erfðaþættir**

Regression – (logistic, Cox)

The Default Analysis Approach

- „In medical prediction problems, the signal to noise ratio may often be relatively low.“
- „...non-linear effects and interactions may need to be quite strong before an advantage is obtained over relatively simple regression models.“
- „This makes regression analysis an appropriate **default** approach in clinical prediction models.“
- (Steyerberg EW. CPM Page 110)

About Stepwise Selection

- „A backward selection approach is generally preferred if stepwise selection is attempted.“
- „First, the modeller is forced to consider the full model with a backward approach, and can judge the effects of all candidate predictors simultaneously.“
- „Second, correlated variables may remain in the model, while none of them might enter the model with a forward approach.“
- (Steyerberg EW CPM page 194)
- Velja viðmiðunar p-gildi = 0.15 þegar verið er að leita að breytum *stepwise*.
- Betra að hafa ómarktæka (noise) breyту með heldur en að missa af marktækri breyту.

Lykilatriði

- Notaðu vitneskju fræðasviðsins (*External knowledge*) til að velja breytur **frekar** en að nota *stepwise* aðferðir í blindni
- Notaðu frekar minni líkön en stærri (parsimony)
- Hafa *þekktar* breytur með þó p-gildi sé hátt
- Fjöldi atburða á hverja breytu sem er notuð í líkani:
 - EPV = **E**vents **p**er **v**ariable
 - Miðað við EPV = 10-20 atburði (events) fyrir hverja breytu
 - Helst EPV = 50 eða fleiri!



A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis

Peter Peduzzi,^{1,4,*} John Concato,^{2,3} Elizabeth Kemper,^{1,4} Theodore R. Holford,⁴ and
Alvan R. Feinstein^{2,3,4}

¹COOPERATIVE STUDIES PROGRAM COORDINATING CENTER AND THE ²MEDICAL SERVICE, VETERANS AFFAIRS MEDICAL CENTER, WEST HAVEN CONNECTICUT 06516; AND THE DEPARTMENTS OF ³MEDICINE (CLINICAL EPIDEMIOLOGY UNIT) AND ⁴EPIDEMIOLOGY AND PUBLIC HEALTH, YALE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, NEW HAVEN, CONNECTICUT 06510

ABSTRACT. We performed a Monte Carlo study to evaluate the effect of the number of events per variable (EPV) analyzed in logistic regression analysis. The simulations were based on data from a cardiac trial of 673 patients in which 252 deaths occurred and seven variables were cogent predictors of mortality; the number of events per predictive variable was $(252/7 =) 36$ for the full sample. For the simulations, at values of $EPV = 2, 5, 10, 15, 20,$ and $25,$ we randomly generated 500 samples of the 673 patients, chosen with replacement, according to a logistic model derived from the full sample. Simulation results for the regression coefficients for each variable in each group of 500 samples were compared for bias, precision, and significance testing against the results of the model fitted to the original sample.

For EPV values of 10 or greater, no major problems occurred. For EPV values less than 10, however, the regression coefficients were biased in both positive and negative directions; the large sample variance estimates from the logistic model both overestimated and underestimated the sample variance of the regression coefficients; the 90% confidence limits about the estimated values did not have proper coverage; the Wald statistic was conservative under the null hypothesis; and paradoxical associations (significance in the wrong direction) were increased. Although other factors (such as the total number of events, or sample size) may influence the validity of the logistic model, our findings indicate that low EPV can lead to major problems. Copyright © 1996 Elsevier Science Inc. J CLIN EPIDEMIOL 49:12:1373-1379, 1996.

KEY WORDS. Monte Carlo, bias, precision, significance testing

Number of events per variable and relative bias

P. Peduzzi *et al.*

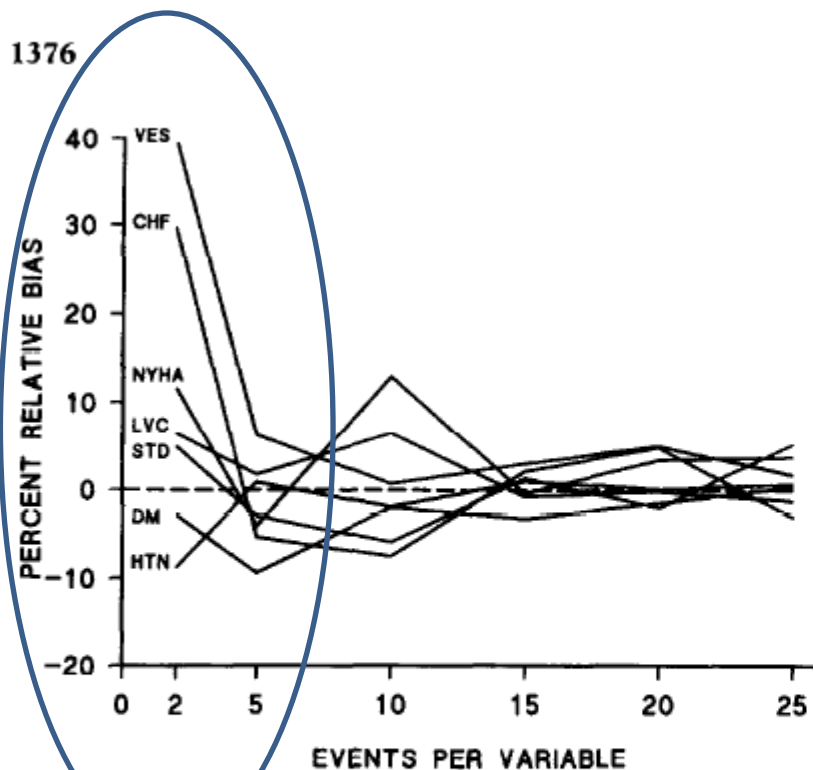


FIGURE 2. Number of events per variable, and average percent relative bias. Abbreviations for variables are: VES = number of coronary arteries with significant lesions; CHF = history of congestive heart failure; NYHA = New York Heart Association Functional Class III or IV; LVC = presence of a left ventricular contraction abnormality; STD = ST depression on the resting baseline electrocardiogram; DM = history of diabetes mellitus; and HTN = history of hypertension.

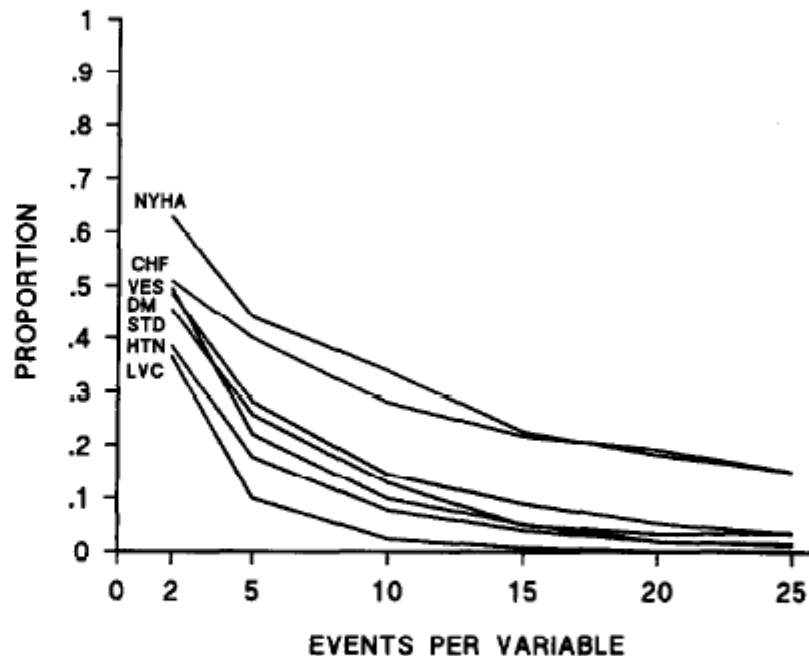


FIGURE 3. Number of events per variable, and proportion of simulations in which percent relative bias exceeded $\pm 100\%$. Abbreviations are as indicated in Figure 2.

confidence limits about the estimated value included the true value. Both overcoverage and undercoverage occurred, with greatest variability occurring for NYHA. The proportion of simulations

Grunnlíkön

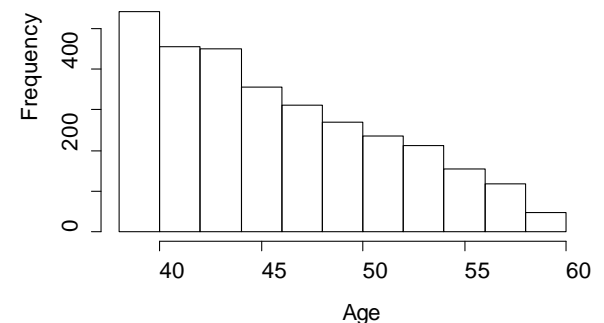
- **Logistic** – þverskurðargögn um endapunkta og áhættuþætti án tíma breytu
- **Survival analysis** – gögn með áhættuþætti (stundum afturvirkt fundnir) og endapunkt með eftirfylgnitíma

Tökum lifunargreiningu fyrir

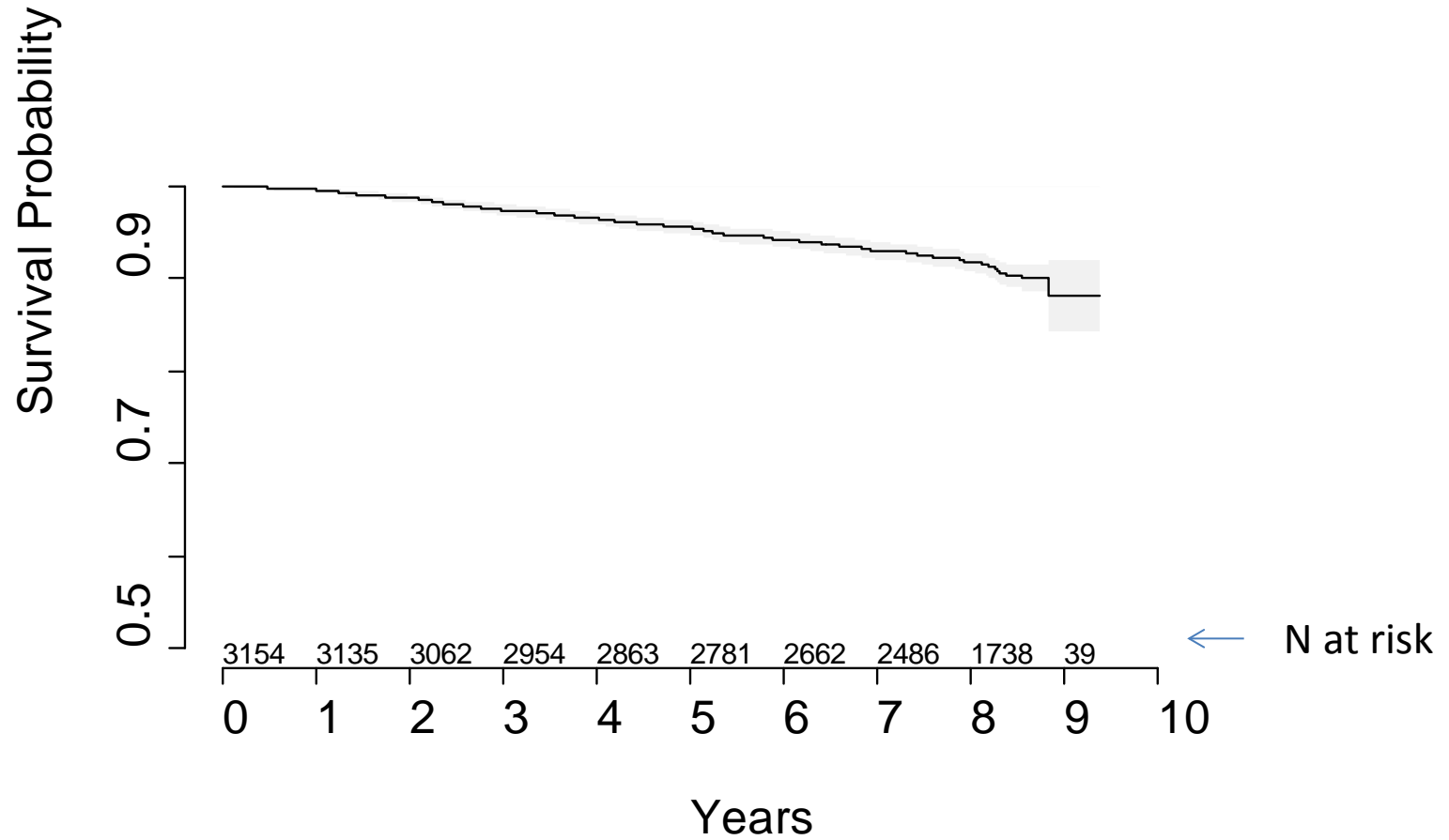
- Fyrsta skref – Kaplan Meier
- Dæmi CHD og BMI
- Gögn frá WCGS rannsókninni (notuð í RMB-bókinni)
- Eftirfylgni að hjartaáfalli eða í 10 ár hjá karlmönnum í Kaliforníu 1960
(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005174>)

Fyrstu skref

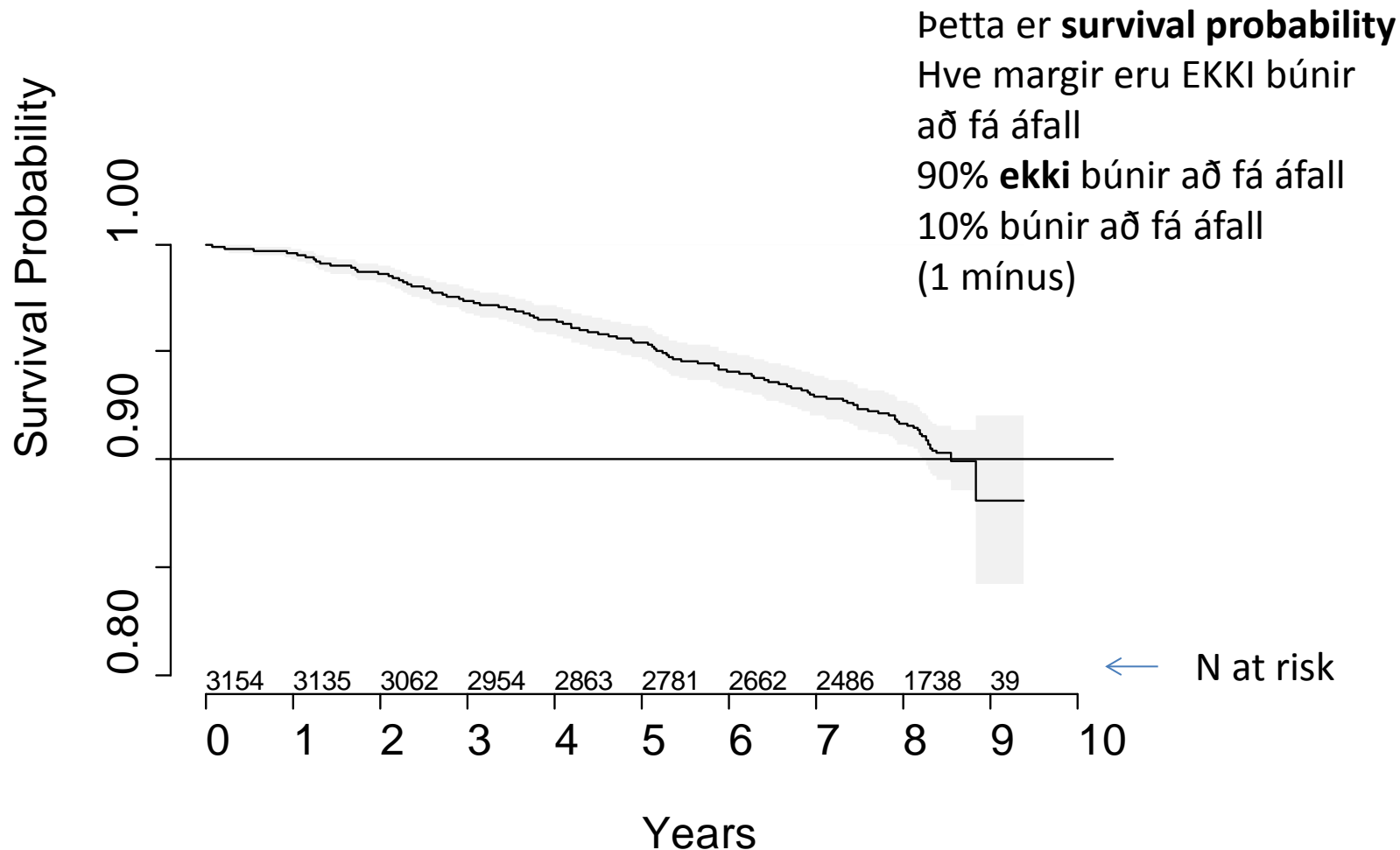
- N = 3154
- Fjöldi atburða = 257 (8%)
- Eftirfylgnitími:
 - Miðgildi = 8 ár
 - Fjórðunamörk (7.8,8.3) ár
- Mean age at entry = 46 ár
 - Miðgildi = 45 ár
 - Fjórðunamörk (42,50) ár



Kaplan Meier grafið



Kaplan Meier grafið

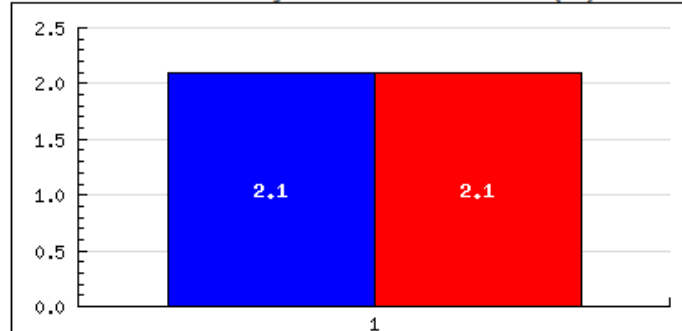


Kaplan Meier er óstikuð aðferð. Nokkurs konar bókhald yfir hve margir eru *at risk* og hve margir fá *event*. Það er engin formúla á bak við grafið.

Áhætta 45 ára í reiknivél Hjartaverndar miðað við gott ástand áhættuþátta



Líkur á að fá kransæðasjúkdóm á næstu 10 árum (%)



Vinstri súla = Líkur þínar Hægri súla = Meðallíkur jafnaldra af sama kyni

LEIÐBEININGAR

- Settu í vinstri dálk þau gildi sem hafa verið mæld hjá þér. Notaðu meðalgildi fyrir þau gildi sem sem þig vantar.
- Ýttu á hnappinn "reikna áhættu".
- Prófaðu að breyta gildunum þínum og sjáðu hvernig áhætta þín breytist.



Aldur:

(á bilinu 35-75 ár)

Hæð:

(á bilinu 150-200 sm)

Þyngd:

(á bilinu 45-120 kg)

Efri mörk blóðþrýstings:

(á bilinu 100-200 mmHg)

Kólesteról:

(á bilinu 4-10 mmól/L)

HDL (góða kólesterólið):

(á bilinu 0,5-2,5 mmól/L)

Þríglýseríð (brennslufita):

(á bilinu 0,5-4,5 mmól/L)

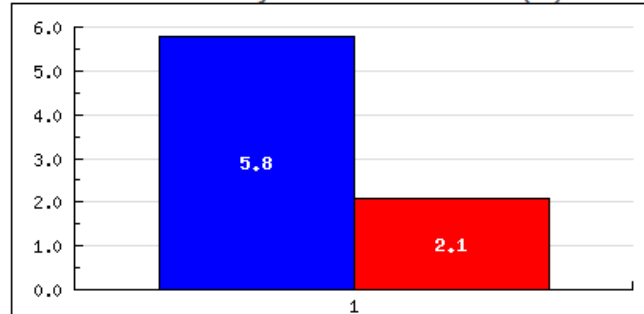
Þín gildi

Meðal gildi

Áhætta 45 ára í reiknivél Hjartaverndar miðað verra ástand áhættuþátta

Apps www.hjarta.is - Forsíða Food and fun Health Running MOOC Háskóli Íslands Save to Mendeley

Líkur á að fá kransæðasjúkdóm á næstu 10 árum (%)



Vinstri súla = Líkur þínar Hægri súla = Meðallíkur jafnaldra af sama kyni

LEIÐBEININGAR

- Settu í vinstri dálk þau gildi sem hafa verið mæld hjá þér. Notaðu meðalgildin fyrir þau gildi sem þig vantar.
- Ýttu á hnappinn "reikna áhættu".
- Prófaðu að breyta gildunum þínum og sjáðu hvernig áhætta þín breytist.

🇫🇮 🇬🇧 🇸🇪 🇷🇺 Karl

	Þín gildi	Meðal gildi
Aldur: (á bilinu 35-75 ár)	45	45
Hæð: (á bilinu 150-200 sm)	182	182
Þyngd: (á bilinu 45-120 kg)	90	87
Efri mörk blóðþrýstings: (á bilinu 100-200 mmHg)	150	121
Kólesteról: (á bilinu 4-10 mmól/L)	6	5.35
HDL (góða kólesterólið): (á bilinu 0,5-2,5 mmól/L)	1.2	1.44
Þriglýseríð (brennslufita): (á bilinu 0,5-4,5 mmól/L)	1.5	1.16

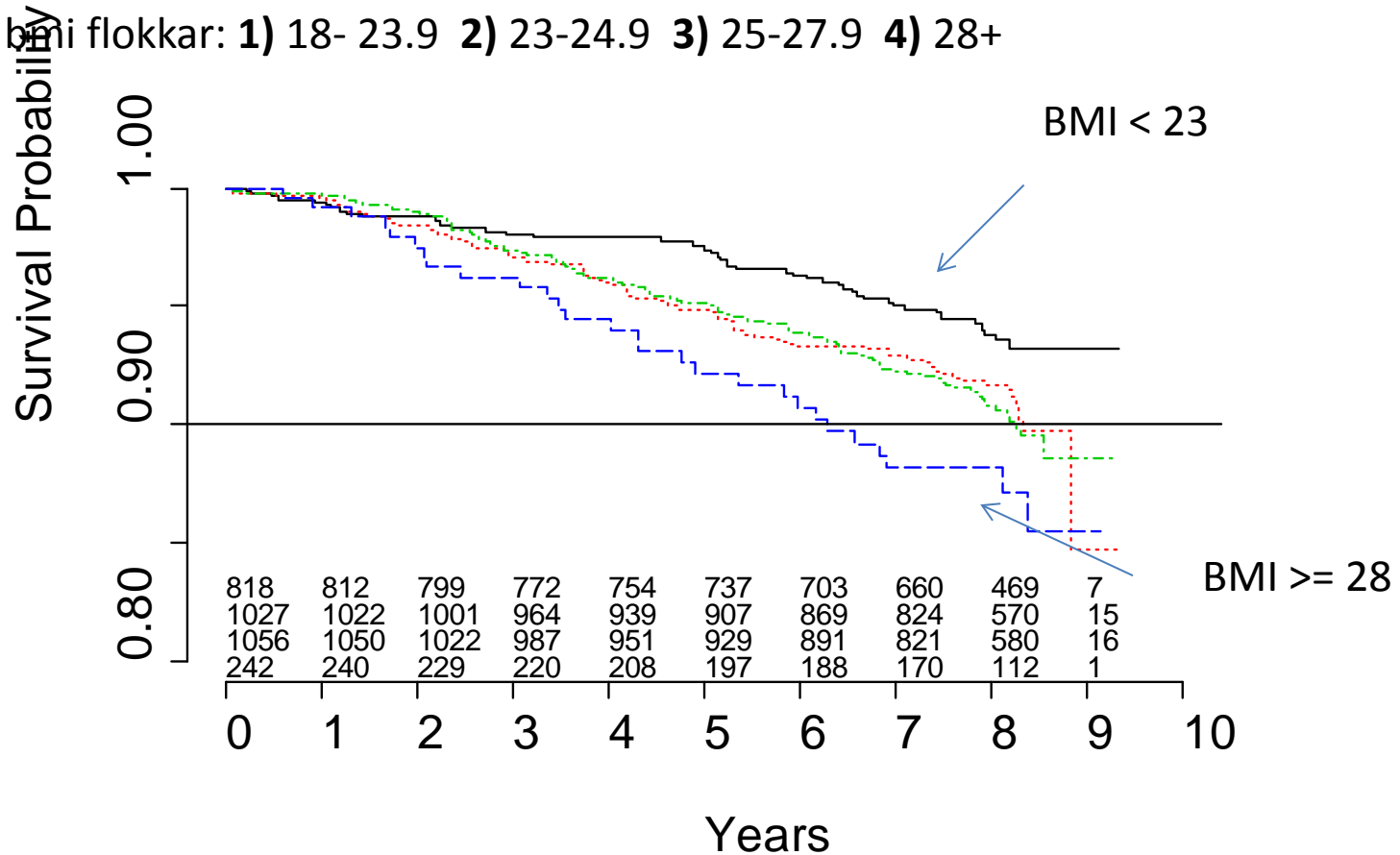
Hreyfir þú þig reglulega? (með hreyfingu er til að mynda átt við: Sund, göngur, leikfimi, tennis, dans, hlaup, líkamsrækt og íþróttir) Já Nei Já Nei

Mismunur á áhættu:
5.8% á móti 2.1%

Áhættuþættir eiga að greina á milli einstaklinga

Áhrif BMI

Fjórir bmi flokkar: **1)** 18- 23.9 **2)** 23-24.9 **3)** 25-27.9 **4)** 28+



Niðurstaða úr Kaplan Meier

- Log – rank test:
 - Marktækur munur á milli hópa
 - Chi-square = 11.3, $p=0.02$
- Þetta er hliðstætt við ANOVA í aðhvarsgreiningu
- Fáum bara niðurstöðu um mun á milli hópa
- Fáum ekkert um áhrifsstærð eða magnbundinn mun á milli hópa

Cox Proportional Hazards

- Kostir:
- Færum okkur yfir í Cox líkanið
- Stikað líkan
- Töluleg áhrif af breytum (áhættuþáttum) í gegnum hættuhlutfallið (hazard ratio)
- Getum reiknað áhættu (risk score) fyrir mismunandi samsetningar af áhættuþáttum

Cox - dæmi

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
bmig[23,25)	0.377	1.46	0.180	2.10	0.0360
bmig[25,28)	0.433	1.54	0.177	2.44	0.0150
bmig[28,100)	0.753	2.12	0.238	3.16	0.0016

Likelihood ratio test=11.3 on 3 df, p=0.0102

n= 3143, number of events= 257

Takið eftir að eina línu vantar í úttakið

Það er línan fyrir bmi flokkinn 18-23.9

Hann er til viðmiðunar (reference group)

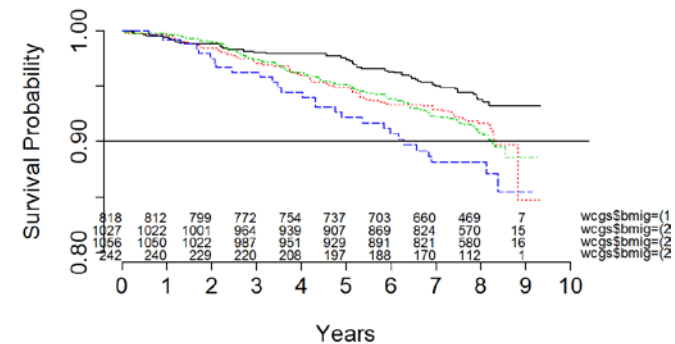
Stikarnir fá þá túlkun að það er munurinn á hverjum flokki miðað við viðmið

Hættuhlutfall 28+ miðað við 18-23.9 er **2.12**

Flokkurinn 28+ er í **2.12** sinnum meiri áhættu á að fá hjartasjúkdóm á hverjum tímapunkti

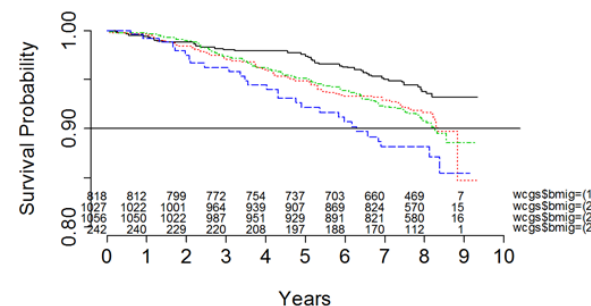
Hvað þýðir 2.12 sinnum meiri áhætta?

- Menn í bmi-flokknum 28+ eru í 2.12 sinnum meiri áhættu, en menn í bmi-flokknum <23, á að fá hjartasjúkdóm á hverjum tímapunkti
- Áhættan er rúmlega **tvöfalt meiri**
- Athugið að þetta er meðaltal yfir allan tímann.
- Nálgumst þetta með tölum

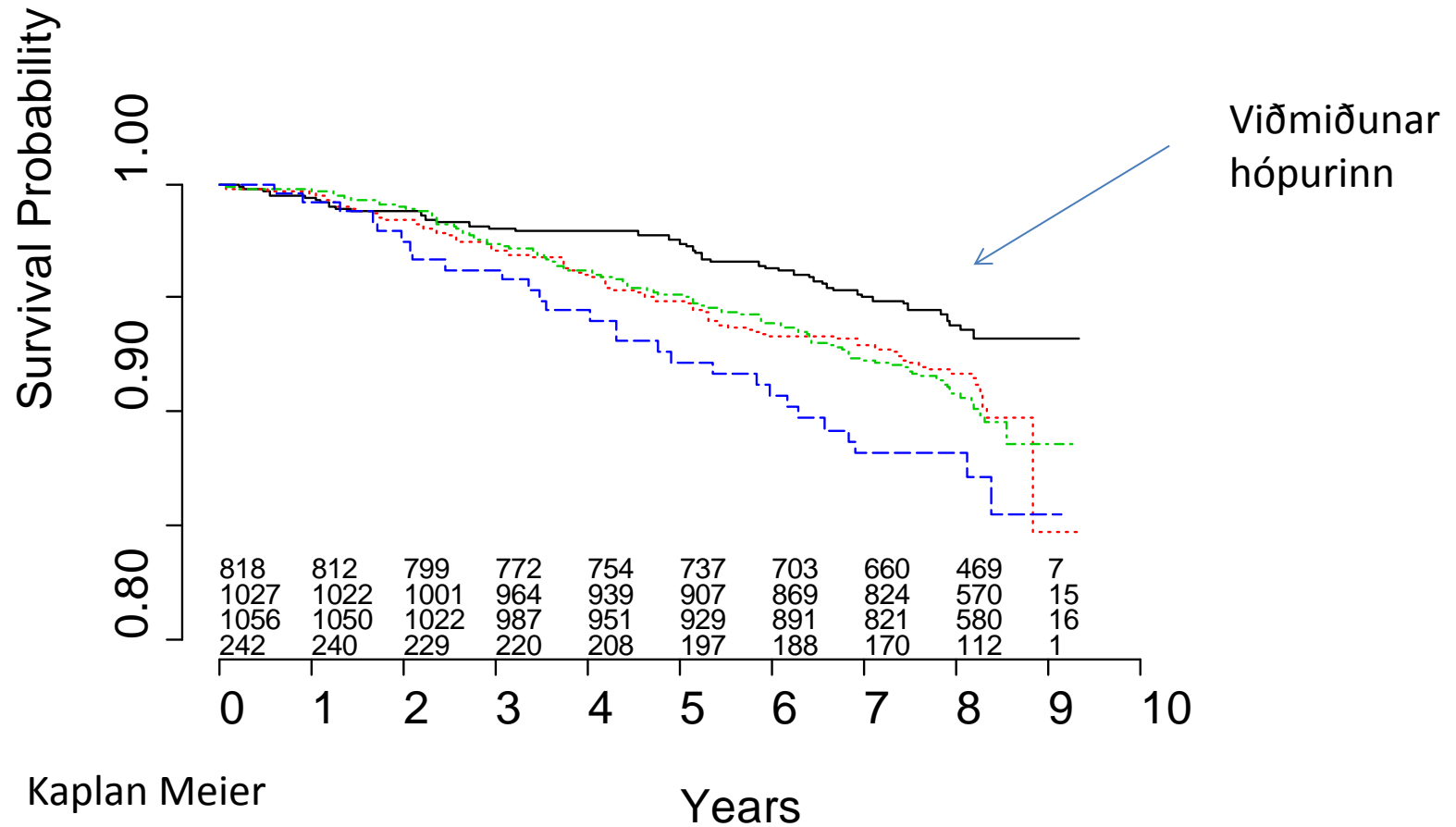


Lítum á tímabilið 4 til 6 ár

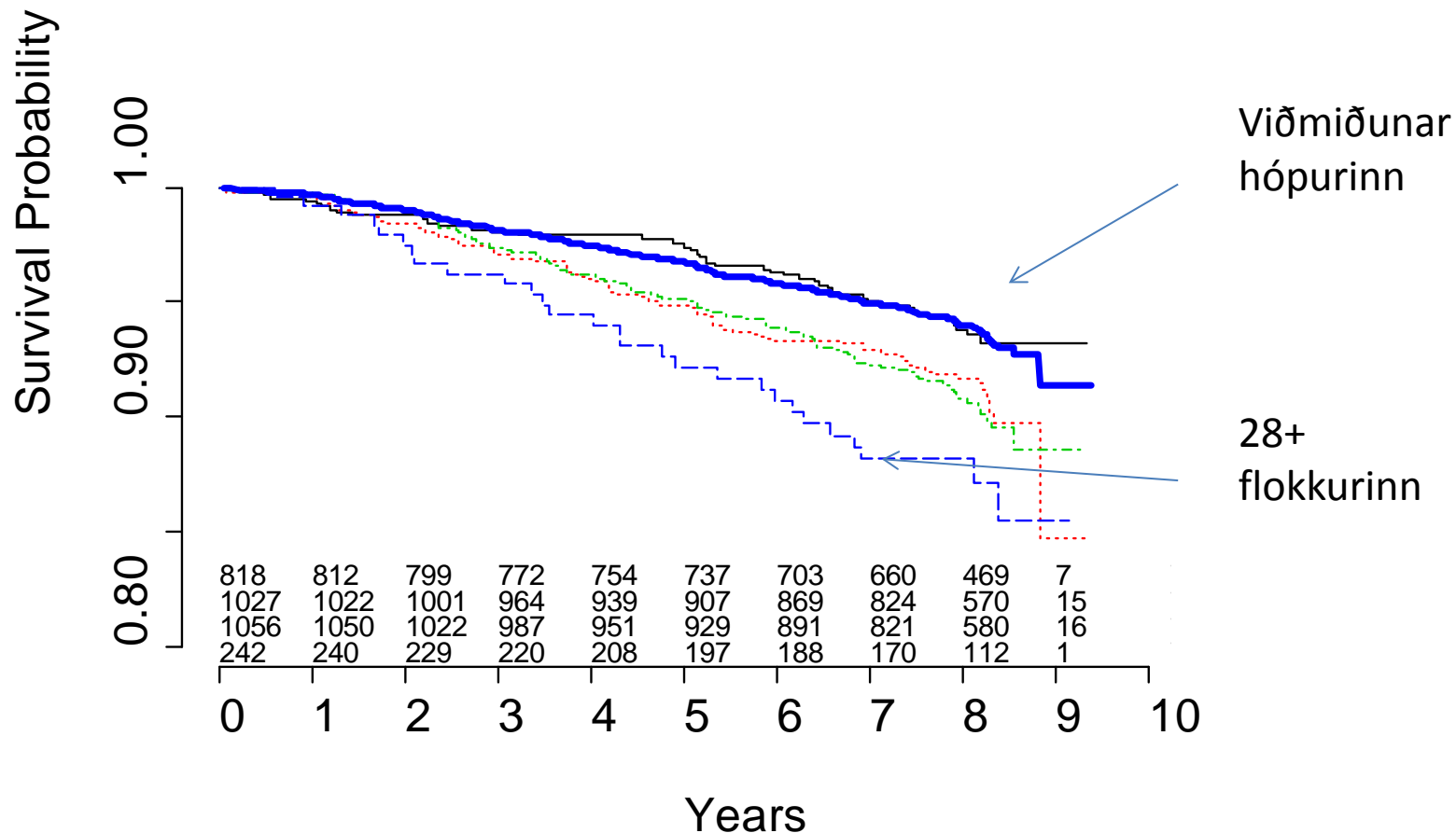
- Flokkur < 23 eftir 4 til 6 ár
- Að meðaltali 735 *at risk* og 12 fengu áfall eða 1.63%
- Flokkur 28+ eftir 4 til 6 ár
- Að meðaltali 202 *at risk* og 8 fengu áfall eða 3.96%
- Hættuhlutfallið er ca $3.96 / 1.63 = 2.4$ og reiknast með þessari nálgun aðeins hærra en Cox gildið 2.1



Hættuhlutföll og lifunargröf



Setjum inn matið á lifun skv. Cox fyrir viðmiðunarhópurinn

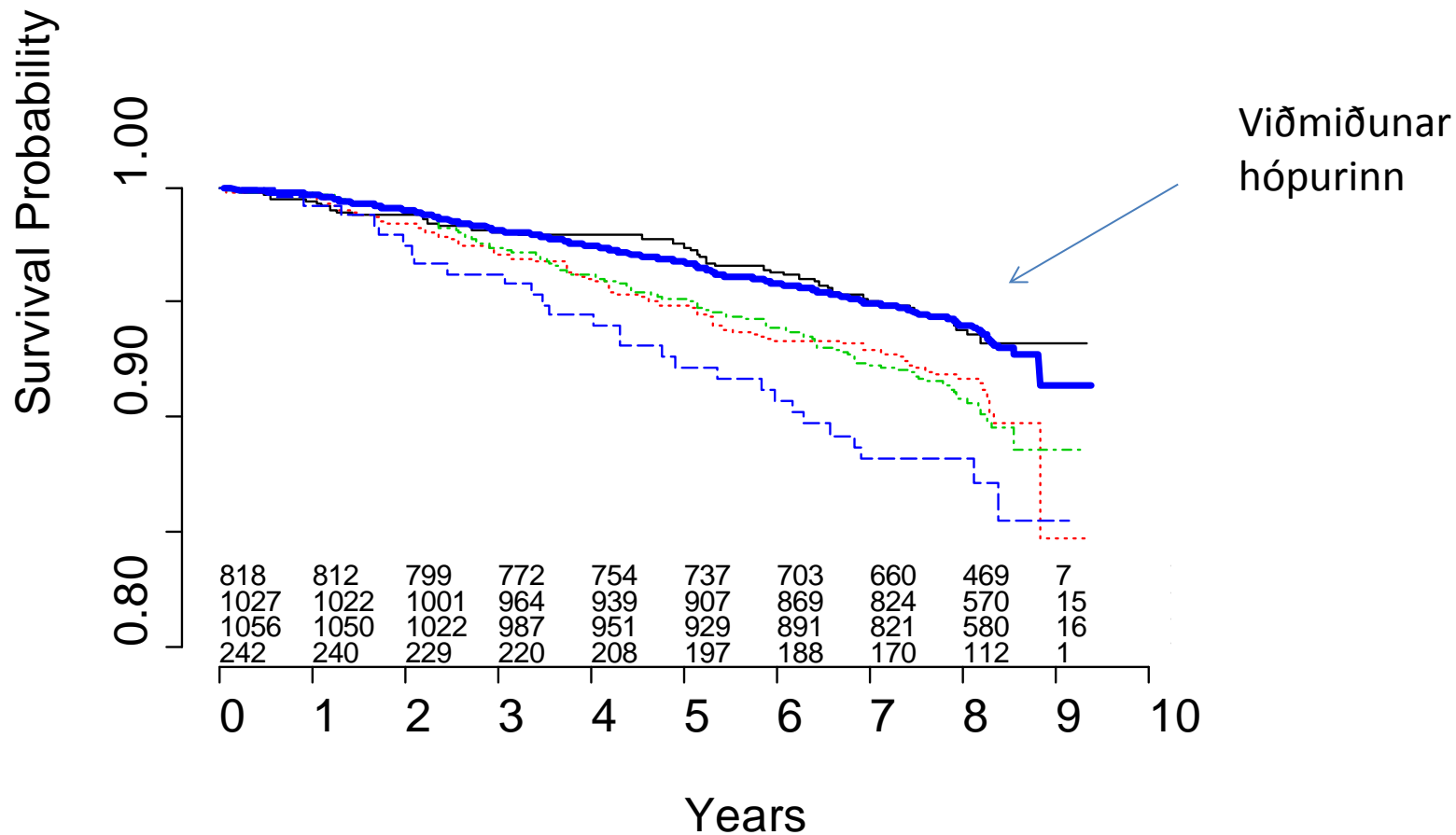


Samanburður á Kaplan Meier og Cox

Skv. Cox getum við reiknað út rest af lifunargröfum

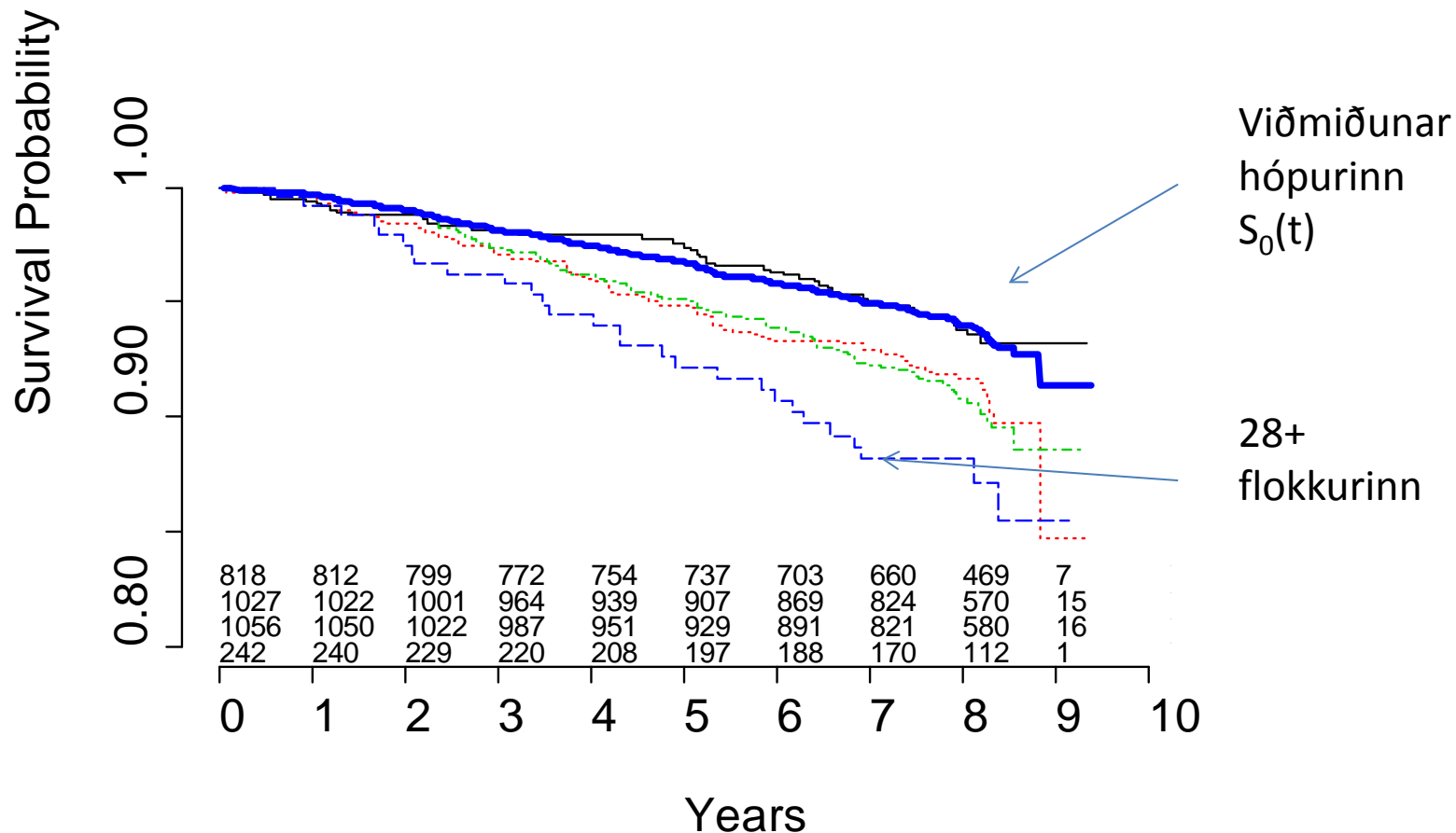
- Látum lifunargraf fyrir viðmiðunarhópinn vera táknað með $S_0(t)$ á hverjum tímapunkti t
- Skv. Cox getum við reiknað lifunargraf fyrir hvaða annan hóp sem er með því að setja $S_0(t)$ í veldi sem er hættuhlutfallið!
- Lifunargraf fyrir 28+ flokkinn verður þá $S(t) = S_0(t)^{2.12}$
- (Lesist $S_0(t)$ í veldinu 2.12)

Setjum inn matið á lifun skv. Cox fyrir viðmiðunarhópurinn



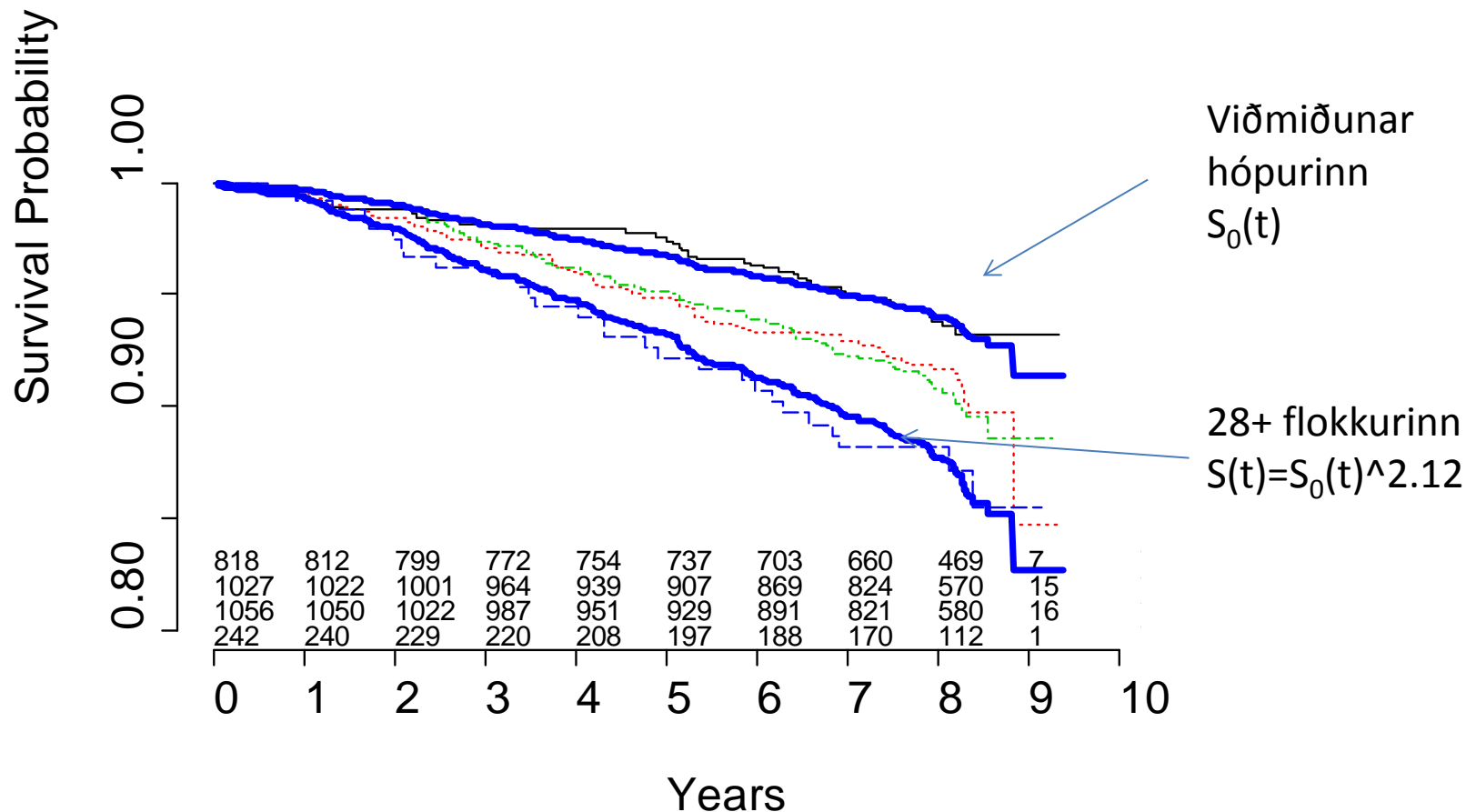
Samanburður á Kaplan Meier og Cox

Setjum inn matið á lifun skv. Cox fyrir viðmiðunarhópurinn



Samanburður á Kaplan Meier og Cox

Setjum inn matið á lifun skv. Cox fyrir viðmiðunarhópin



Samanburður á Kaplan Meier og Cox

Cox grafið fyrir 28+ flokkinn er bókstaflega reiknuð út

frá grafi viðmiðunarhópsins

Um proportional hazards

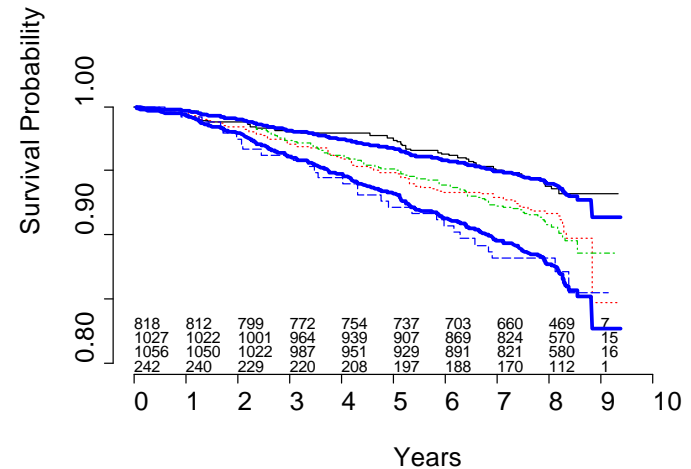
Þessi mynd segir okkur að proportional hazard gildi um muninn á bmi < 23 og bmi 28+

Munið að Kaplan Meier er óstikuð aðferð þannig að engar forsendur eru fyrir hendi um hvernig lifunargröfin eiga að líta út



Cox gröfin falla mjög vel ofan í Kaplan Meier gröfin sem segir okkur að hættuhlutfallið sé að jafnaði 2.12 á hverjum tíma

Til eru formlegar leiðir til að prófa þetta og það á að gera

Test for proportional hazard.



Cox gefur okkur reiknaða áhættu

- **Dæmi: 5 ára áhætta hjá bmi < 23 og bmi>28**
- 5 ára survival probability hjá flokki bmi < 23 er $S_0(5) = 0.9675$ eða 96.75%
- 5 ára áhætta hjá flokki bmi < 23 er

- 5 ára áhætta hjá flokki bmi $\geq 28+$ er


Cox gefur okkur reiknaða áhættu

- **Dæmi: 5 ára áhætta hjá bmi < 23 og bmi>28**
- 5 ára survival probability hjá flokki bmi < 23 er $S_0(5) = 0.9675$ eða 96.75%
- 5 ára áhætta hjá flokki bmi < 23 er $1 - 0.9637 = 0.0325$ eða 3.25%
- 5 ára áhætta hjá flokki bmi $\geq 28+$ er



Cox gefur okkur reiknaða áhættu

- **Dæmi: 5 ára áhætta hjá bmi < 23 og bmi>28**
- 5 ára survival probability hjá flokki bmi < 23 er $S_0(5) = 0.9675$ eða 96.75%
- 5 ára áhætta hjá flokki bmi < 23 er $1 - 0.9675 = 0.0325$ eða 3.25%
- 5 ára áhætta hjá flokki bmi $\geq 28+$ er $1 - 0.9675^{2.12} = 0.0676$ eða 6.76%



En er BMI góð breyta?

- Það er 7.5 milljón króna spurningin
- Hjálpar bmi breytan okkur að greina CHD fyrirbyggjandi?

Næmi - sértæki

- Skiptum bmi í undir og yfir kjörþyngd (<25 og >= 25):

Bmi	Hlutfall yfir kjörþyngd	Hlutfall í kjörþyngd
Peir sem fengu áfall (cases)	47.5%	52.5%
Peir sem fengu ekki áfall (controls)	40.8%	59.3%

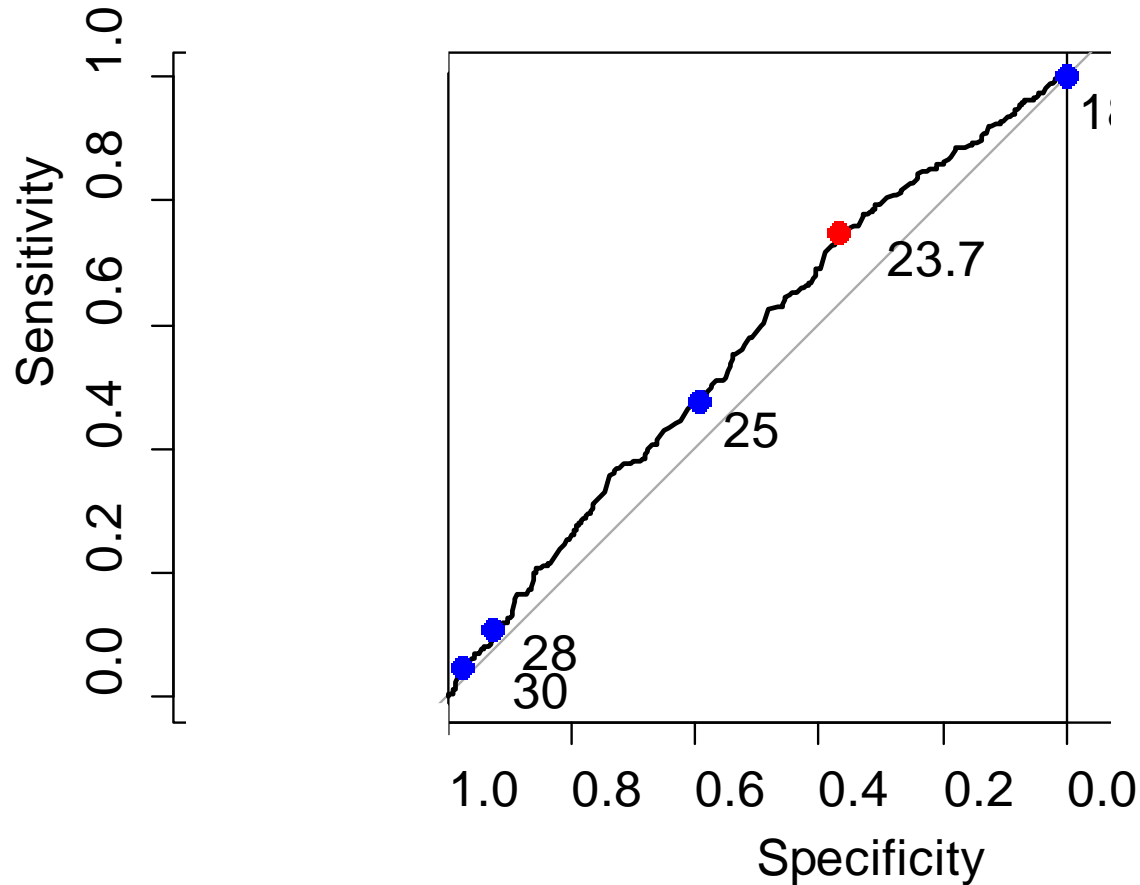
- Skiptum bmi í undir og yfir 28:

Bmi	Hlutfall yfir bmi 28	Hlutfall undir 28
Peir sem fengu áfall (cases)	10.9%	89.1%
Peir sem fengu ekki áfall (controls)	7.4%	92.6%

ROC graf

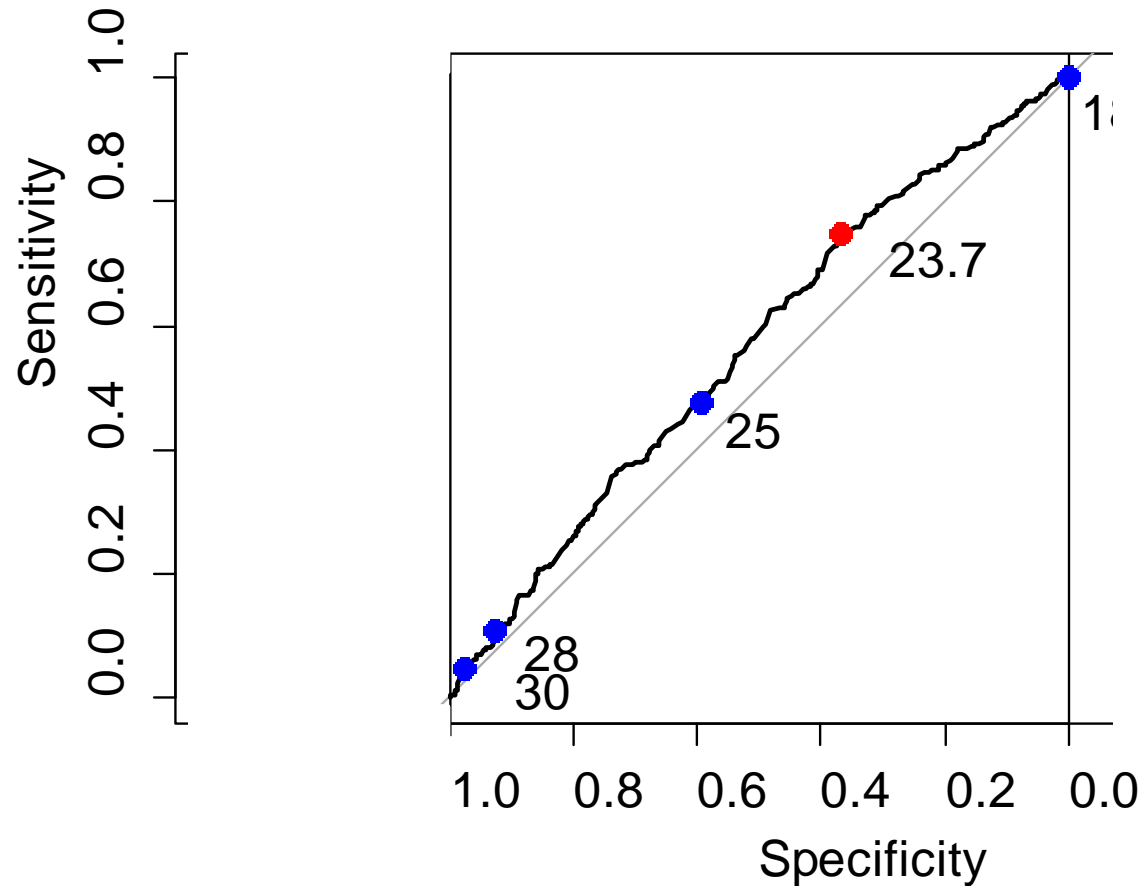
- Förum yfir allan bmi kvarðann og reiknum næmi og sértæki
- Teiknum næmi á móti 1-sértæki
- Útkoman er ROC graf
- **ROC = Receiver Operating Characteristic**

ROC graf fyrir BMI



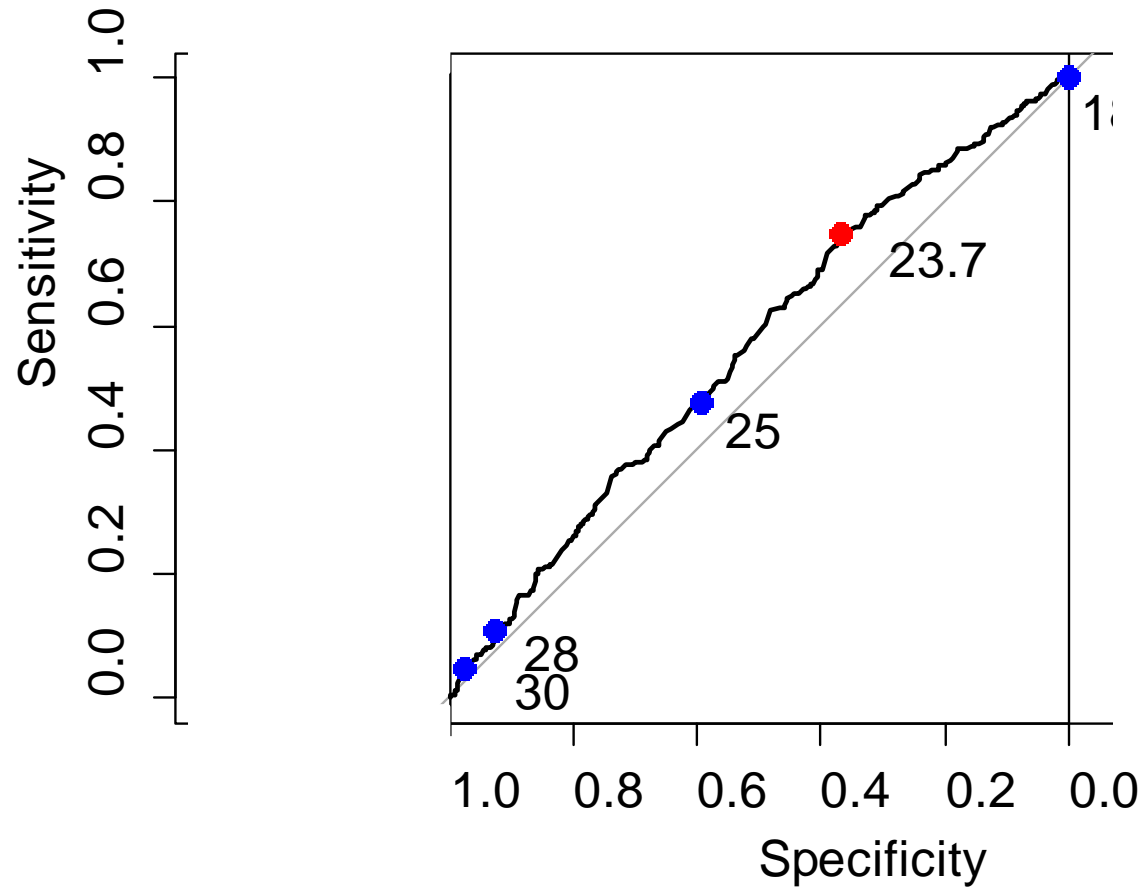
- Þarna er fylgt þeirri reglu að velja „optimal threshold“ á þeim stað þar sem hallatala ROC grafsins er í ákveðnu hlutfalli við algengi sjúkdómsins
- Rannsakandinn hefur þetta í hendi sér
- Hægt er taka tillit til kostnaðar við að missa af tilfelli eða ofgreina

ROC graf fyrir BMI



- Viljum komast nær efra vinstra horninu þ.e. með því að hámarka næmi og sértæki
- Flatarmálið undir grafinu segir okkur hve greiningarhæfnin er góð

ROC graf fyrir BMI



- Flatarmálið undir grafinu er 0.56 (95%CI: 0.53 – 0.60)

Túlkun á flatarmálinu

- Flatarmálið undir ROC grafinu getur verið frá 0.5 uppí 1
- Flatarmál > 0.9 telst mjög gott
- Flatarmál > 0.7 telst gott í klínískum líkönum
- Flatarmál = 0.5 segir að líkanið hafi sömu spádómsgetu og að kasta peningi

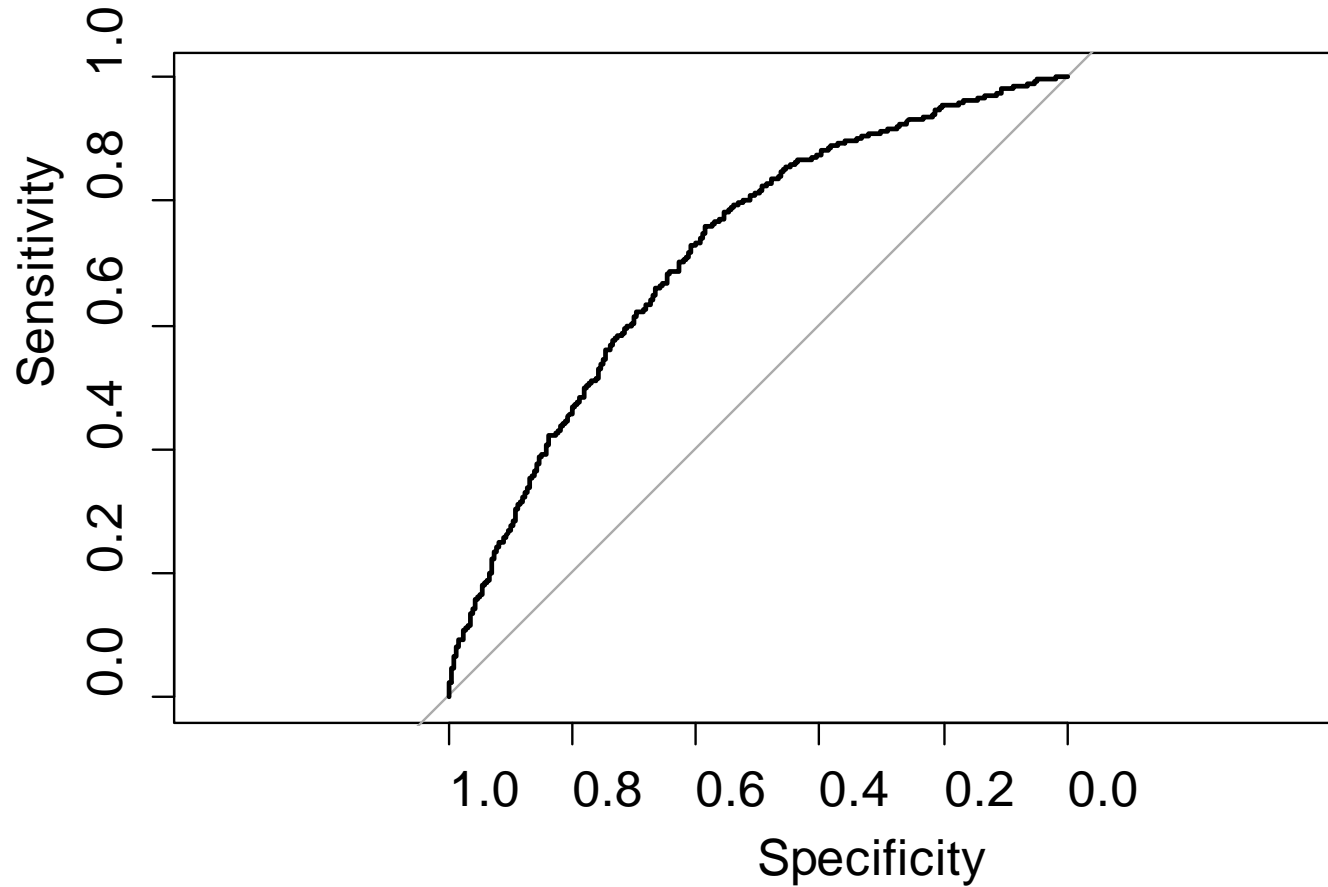
- Túlkun flatarmálsins = 0.56 er þessi:
- Það eru 56% líkur á að case fái hærra metna áhættu úr líkaninu heldur en control ef bmi er notað sem áhættuþáttur

Notkun á ROC greiningu

- ROC greining er notuð til að meta hvort ný breyta bæti fyrirliggjandi líkan
- Dæmi: Höfum klassískt líkan með aldri, blóðþrýstingi og kólesteróli
- Rannsóknarspurning: Bætir bmi líkanið? Verður greiningarhæfnin betri?
- Aðferð: Berum saman ROC graf með og án bmi

ROC graf

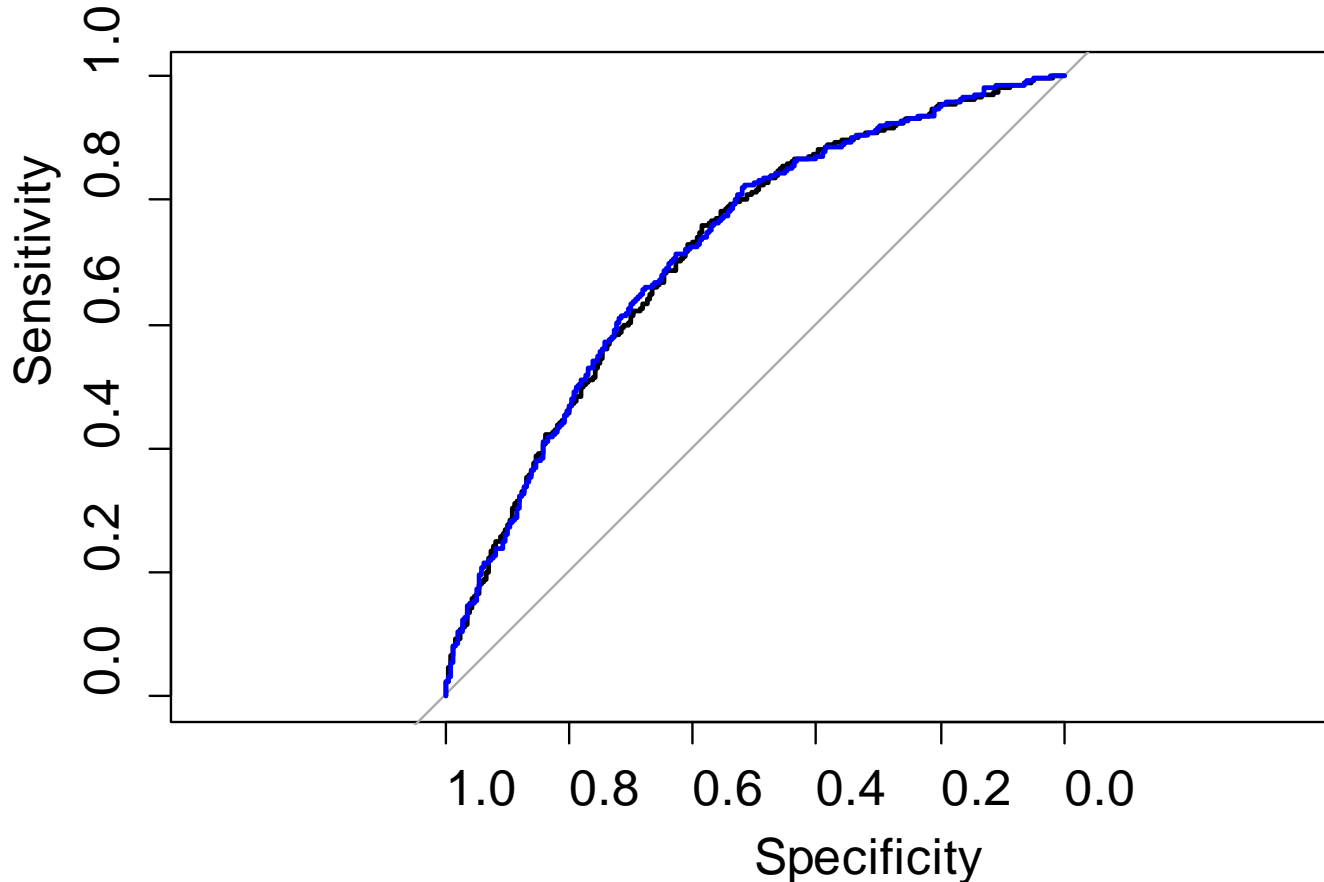
CHD \sim age + systolic + chol + smoke



Area under the curve 0.727

ROC graf

- 1) CHD \sim age + systolic + chol + smoke
- 2) CHD \sim age + systolic + chol + smoke + bmi



Area under the curve without bmi = 0.727

Próf fyrir mun $p = 0.186$

Area under the curve with bmi = 0.731

Niðurstaða ROC greiningar

- BMI bætir ekki greiningarhæfni líkans sem þegar hefur **aldur, blóðþrýsting, kólesteról og reykingar**
- Þetta er erfið barátta
- Það hefur verið mjög erfitt að finna breytur sem hnika til ROC flatarmálinu fyrir líkan sem inniheldur klassísku áhættuþættina
- Þetta er þeim mun erfiðara eftir því sem grunnlíkanið er betra

Nýjar leiðir

IDI og NRI

- Á síðustu árum hafa komið fram nýir mælikvarðar á bætta greiningarhæfni þegar verið er að bera saman 2 líkön:
- IDI = Integrated Discrimination Improvement
- NRI = Net Reclassification Improvement

IDI

- IDI mælir hve mikið munurinn á meðal áhættu milli case og controls sé að aukast þegar nýrri breyту er bætt við

NRI

- NRI = Net Reclassification Improvement
- NRI mælir hve mikil breyting verður á case/control status þegar nýrri breyту er bætt við
- Ef $NRI > 0$ erum við að greina fleiri case rétt og control miðað við grunn-líkanið
- Túlkunin er að við erum að bæta flokkunina (Reclassify)
- NRI er minna næmt fyrir gæðum undirliggjandi líkansins og næmar fyrir gæðum viðbótarbreytunnar

Samantekt

- Spálíkön á stikuðu formi gefa okkur reiknaða áhættu
- Nýjar breytur geta gert mat á áhættu nákvæmara
- case fá hærra *risk* og control lægra *risk*
- Þetta hefur áhrif á ROC flatarmál, IDI og NRI á mismunandi hátt
- ROC flatarmál er grundvallar lýsandi stærð á greiningarhæfni (0.5 slæmt en 1.0 fullkomið)
- ROC flatarmáli er erfitt að breyta með viðbót við gott líkan
- NRI og IDI næmari á framlag nýrra breyta, sér í lagi NRI
- Í dag er farið að láta alla þessa mælikvarða fylgja með þegar verið er að rannsaka gæði nýrra áhættuþátta