

# **Effektschätzung in Cluster-Randomized Trials mit binärer Zielgröße: Eine Sensitivitätsanalyse mit numerischer Integration, MCMC und NPMLE am Beispiel der DHP**

Oliver Kuß\*; Dorothee Twardella\*\*; Maria  
Blettner\*\*\*; Thomas L. Diepgen\*\*

\*Institut für Medizinische Epidemiologie,  
Biometrie und Informatik,  
Universität Halle-Wittenberg;

\*\*Abteilung Klinische Sozialmedizin,  
Universität Heidelberg;

\*\*\* Fakultät für Gesundheitswissenschaften,  
Epidemiologie und Medizinische Statistik,  
Universität Bielefeld

GMDS, Köln, 20. September 2001

## **Gliederung**

- Motivation
- Modell
- Standardschätzmethoden
- Schwachstellen
- Alternative Schätzmethoden
- Ergebnisse
- Software
- Fazit

## Cluster-Randomized Trials

Aspekte der Planung, Durchführung und Analyse von Cluster-Randomized Trials sind ein aktuelles Thema in der medizinischen Statistik. → Sonderheft von *Statistics in Medicine* (SiM, 20(3), 2001)

Randomization *by cluster* accompanied by an analysis appropriate to randomization *by individual* is an exercise in self-deception, however, and should be discouraged. (Cornfield, 1978)

Analyse für binäre Zielgrößen (hier: Rauchen) ist im Vergleich zu stetigen Zielgrößen komplizierter.

RIGLS  
GEE2 IGLS  
NLINMIX  
PQL2 GLMM PQL  
MLWIN HGLM  
NPMLE  
MQL REML WINBUGS  
MCEM ML  
MCMC  
IRLS  
IRREML NLMIXED  
GEE  
GLIMMIX

(Idee von M. Davidian)

# GLMM

(= **G**eneralized **L**inear **M**ixed **M**odel)

Verallgemeinerung des GLM für zufällige Effekte (oder: Verallgemeinerung des gemischten linearen Modells auf nicht-stetige Zielgrößen)

Modellgleichung:

$$\text{logit}(\pi_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 I_{ij} + \beta_2 T_{ij} + \beta_3 IT_{ij} + u_i$$

mit

$$i = 1, \dots, 14,$$

$$j = 1, \dots, n_i,$$

$$\pi_{ij} = p(Y_{ij} = 1 | u_i),$$

$$Y_{ij} = \text{Zielgröße (Rauchen ja/nein)},$$

$$I = \text{Interventionsgruppe},$$

$$T = \text{Zeit},$$

$$IT = \text{Interventionseffekt},$$

$$u_i = \text{Gemeinde und}$$

$$Y_{ij} | u_i \sim \text{Binominal}(1, \pi_{ij})$$

$$u_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Daraus resultiert die Likelihood-Funktion

$$L(\beta, \sigma^2; \mathbf{y}) = \prod_{i=1}^{14} \int \left[ \prod_{j=1}^{n_i} \pi_{ij}^{y_{ij}} (1 - \pi_{ij})^{1-y_{ij}} \right] \times \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp \left[ -\frac{u_i^2}{2\sigma^2} \right] du_i$$

als Produkt von 14 nicht geschlossen lösbaeren Integralen!

## Standardschätzmethoden

- **Meta-Regression:** Verallgemeinerung der meta-analytischen Standardmethoden, ignoriert die Information über Originalbeobachtungen
- **PQL:** Maximiert (Taylor-)Approximation an die Likelihoodfunktion (Quasi-Likelihood), kann iterativ als gewichtetes lineares gemischtes Modell mit Pseudozielgröße geschätzt werden
- **ML:** Ähnlichkeiten mit PQL, benutzt anderen Punkt zur Taylor-Approximation
- **GEE:** Setzt marginales Modell voraus, modelliert Korrelation zwischen Beobachtungen als nuisance parameter und korrigiert dann die Varianzschätzung der Parameter

## Schwachstellen

- Alle Modelle nur Approximationen
- Horror-Stories
- Brown/Prescott: „Bias in fixed and random effects SE is most likely to be relevant when
  - the variance parameters are imprecise
  - the ratio of the variance parameters to the residual variance is small
  - there is a large degree of imbalance in the data“

→ Wunsch nach Sensitivitätsanalyse mit robusteren Verfahren

## Alternative Verfahren

- **Numerische Integration:** Approximation der RE-Verteilung durch Gauss-Hermite-Quadratur, wobei der Integrand durch eine gewichtete Summe der Funktionswerte an definierten Stellen approximiert wird.
- **NPMLE:** Nichtparametrische Schätzung der RE-Verteilung. Verteilung ist dann diskret und das Modell kann iterativ als Mixture von logistischen Modellen geschätzt werden.
- **MCMC:** Simulation der gemeinsamen Verteilung aller Parameter gegeben die Daten durch Konstruktion einer Markov-Kette.

## Ergebnisse

Methode	$\hat{\beta}_3$	SE( $\hat{\beta}_3$ )	$\hat{\sigma}^2$
Meta-Regression	-0.1246	0.05219	0
PQL	-0.1246	0.05216	0.04769
MQL	-0.1232	0.05180	0.04702
GEE	-0.0573*	0.1615	-
Num. Integration	-0.1246	0.05217	0.03993
NPMLE	-0.1273	0.04964	0.01124**
MCMC	-0.1249	0.05208	0.05756

## Benutzte Software

Meta-Regression	SAS PROC MIXED
PQL	SAS %GLIMMIX
MQL	SAS %GLIMMIX
GEE	SAS PROC GENMOD
Num. Integration	SAS PROC NLMIXED
NPMLE	SAS
MCMC	WinBUGS

## Daneben:

S-Plus/R-Prozedur GLMM von D. Clayton

GLIM-Makros für NPMLE von M. Aitkin

STATA: xtlogit, xtgee

## Fazit

- Keine relevanten Unterschiede zwischen den Schätzverfahren gefunden
- Wer hätte recht gehabt, wenn es Unterschiede gegeben hätte???
- Beziehungen zur Meta-Analyse mit binärer Zielgröße

## Literatur

Aitkin M. (1999): A General Maximum Likelihood Analysis of Variance Components in Generalized Linear Models. *Biometrics* 55, 117-128.

Brown, H., Prescott, R. (1999): *Applied Mixed Models in Medicine*. John Wiley & Sons, Chichester.

Cornfield, J. (1978): Randomization by group: A formal analysis. *American Journal of Epidemiology* 108, 100-102.

Forschungsverbund DHP (editors) (1998): *Die Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie: Design und Ergebnisse*. Hans Huber, Bern.

Turner R.M., Omar, Z.O., Thompson, S.G. (2001): Bayesian methods of analysis for cluster randomized trials with binary outcome data. *Statistics in Medicine* 20, 453-472.