

Zeitschrift: Mitteilungen / Schweizerische Vereinigung der
Versicherungsmathematiker = Bulletin / Association Suisse des
Actuaires = Bulletin / Swiss Association of Actuaries

Band: - (1989)

Heft: 2

Artikel: Risikoschätzungen in der Epidemiologie

Autor: Wahrendorf, Jürgen

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-967221>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

JÜRGEN WAHRENDORF, Heidelberg

Risikoschätzungen in der Epidemiologie

Einleitung

Im Vorwort zu seinem Klassiker [Bühlmann, 1970] wie auch im Geleitwort zu H.U. Gerbers jüngstem Buch [Gerber, 1986] hat H. Bühlmann auf die Bedeutung von E. Halley's Sterbetafeln für die Versicherungsmathematik hingewiesen. Es ist interessant zu bemerken, dass diese Arbeit auch als Markstein für die Epidemiologie angesehen wird [Cairns, 1985]. Für beide Bereiche trifft auch in gleicher Form die Erkenntnis zu, dass dem stochastischen Charakter von Sterbetafeln explizit Rechnung getragen werden muss. An dieser Stelle verzweigen sich die Wege. Während in der Versicherungsmathematik geeignete mathematisch-stochastische Modelle der Sterbetafeln Eingang in Risikomodelle für die Versicherung gefunden haben, hat in der Epidemiologie der stochastische Charakter der Sterbetafeln zur Entwicklung fundierter statistischer Inferenzmethoden geführt, mit Hilfe welcher Schlüsse über die Beeinflussung der Mortalität oder des Eintretens anderer relevanter Gesundheitsereignisse durch gewisse Einflussgrößen (Risikofaktoren) gezogen werden können. Der Unterschied liegt also zwischen dem deduktiven Entwickeln stochastischer Risikomodelle und der empirisch-induktiven statistischen Risikoschätzung. Im ersten Fall stellen Sterbetafeln einen Input für Risikomodelle von Versicherungen dar, im zweiten Fall repräsentieren Sterbetafeln oder ähnliche Statistiken die Endpunkte von statistischen Analysen.

Gegenstand dieses Beitrages soll es sein, einige Kernaspekte der Methode der Risikoschätzung in der Epidemiologie, die in den letzten Jahren eine enorme Entwicklung erfahren hat, herauszuarbeiten. Es ist die Absicht, damit auch Versicherungsmathematikern einen kleinen Einblick in die andere Entwicklung stochastischer Verfahren zur Analyse von Sterbetafeln zu geben. Es ist dabei auch interessant zu bemerken, dass die 1972 erschienene fundamentale Arbeit von Cox [Cox, 1972] den Titel "Regression Models and Life Tables" führt, gleichwohl aber ein weit über die engere Bearbeitung von Sterbetafeln hinausgehendes Anwendungsspektrum erschlossen hat.

Das relative Risiko

In der Epidemiologie wird die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines wohldefinierten Zielereignisses (Versterben, Erkranken o. ä.) innerhalb eines ebenfalls wohldefinierten Beobachtungszeitraums (gesamtes Leben, Studiendauer o. ä.) als Risiko angesprochen. Sei T eine nicht negative Zufallsvariable, die die Zeitdauer bis zum Eintreten des Zielereignisses für ein Individuum aus einer homogenen Population darstellt, so beinhaltet dies, dass $P(t)$ die Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Zielereignisses bis zu einem Zeitpunkt t (das Risiko), von der Hazardfunktion $\lambda(t)$ dieser Zufallsvariablen wie

$$P(t) = 1 - \exp\left(-\int_0^t \lambda(s) ds\right) \quad (1)$$

abhängt [Kalbfleisch/Prentice, 1980]. Dabei wird das Integral $\int_0^t \lambda(s) ds$ mit $\Lambda(t)$ bezeichnet und kumulative Hazardfunktion benannt. Zur Vereinfachung der Sprechweise soll forthin meist von Mortalität als Zielereignis gesprochen werden. In der Epidemiologie wird in Populationen die Hazardfunktion $\lambda(t)$ durch die altersspezifische Mortalitätsrate geschätzt, welche in der Regel für 5-Jahres-Altersklassen als Verhältnis der beobachteten Sterbefälle zur Anzahl der im Beobachtungszeitraum unter Risiko stehenden Personen in der Population geschätzt wird.

Es gibt in der Epidemiologie viele empirische Hinweise [Breslow/Day, 1980], dass Unterschiede zwischen Populationen im Hinblick auf Mortalitäts- oder Neuerkrankungsraten sich am besten als konstantes Verhältnis der altersspezifischen Raten beschreiben lassen. Das heisst, seien λ_{j1} und λ_{j2} die Raten der j -ten Altersklasse in zwei Populationen, dann ist $r = \lambda_{j1}/\lambda_{j2}$ unabhängig von j .

Das konstante Verhältnis der altersspezifischen Raten entspricht im mathematischen Modell einem konstanten Verhältnis der Hazardfunktionen sowie der kumulativen Hazardfunktionen. Da für relativ seltene chronische Erkrankungen (und/oder kurze Beobachtungszeiträume) $\Lambda(t)$ klein (etwa nicht grösser als 5%) ist, gilt für (1) die Approximation $P(t) \approx \Lambda(t)$ und somit auch, dass die Risiken in einem konstanten Verhältnis stehen. Man nennt daher das Verhältnis $r = P_1/P_2$ auch das *relative Risiko* der Population 1 gegenüber der Population 2.

In der Regel sind die Populationen durch einen unterschiedlichen Expositionsstatus charakterisiert, z. B. kann Population 1 eine beruflich exponierte Population sein, Population 2 die Allgemeinbevölkerung. Dann gilt es, die relative Erhöhung der Mortalität in der exponierten Population zu schätzen und statistische Inferenz dazu zu betreiben (Signifikanztests, Konfidenzintervalle). Zwar gibt es auch Situationen, in denen additive Risikoerhöhungen ($P_1 - P_2$) betrachtet werden, überwiegend hat sich aber die Analyse relativer Risiken in der Epidemiologie eingebürgert und bewährt.

Ein grosser Vorteil des Konzepts der relativen Risiken ergibt sich daraus, dass es sowohl für prospektive wie auch für retrospektive Studien einsetzbar ist. Vereinfacht ausgedrückt, wird in prospektiven Studien (sogenannten Kohortenstudien) das Sterberisiko exponierter und nicht exponierter Populationen (Kohorten) ermittelt und, wie oben angedeutet, einem statistischen Vergleich zugeführt. In retrospektiven Studien (sogenannten Fall-Kontroll-Studien) wird für an einer gewissen Krankheit erkrankten bzw. verstorbenen Personen (Fälle) retrospektiv die Expositionsvorgeschichte erhoben und dies zum Vergleich auch für nichterkrankte Personen (Kontrollen) durchgeführt. Die vielfältigen methodischen Aspekte der Auswahl adäquater Kontrollen, der Erhebungstechnik usw. müssen hier unangesprochen bleiben. In prospektiven Studien werden also Erkrankungswahrscheinlichkeiten exponierter und nicht exponierter Personen (P_1 und P_2), in retrospektiven Studien die Expositionswahrscheinlichkeiten Erkrankter und Nichterkrankter – diese seien mit p_1 und p_2 bezeichnet – erhoben.

Für kleine Erkrankungswahrscheinlichkeiten P_1 bzw. P_2 ist deren Komplementärwahrscheinlichkeit ($1 - P_1$ bzw. $1 - P_2$) nahe bei eins, so dass das relative Risiko wiederum approximiert werden kann durch

$$r = \frac{P_1}{P_2} \approx \frac{P_1/(1 - P_1)}{P_2/(1 - P_2)} = \frac{P_1(1 - P_2)}{P_2(1 - P_1)} \quad (2)$$

Dabei wird $P/(1 - P)$ eine Quote (engl. odd) genannt, der rechte Term in (2) ein Quotenverhältnis (odds ratio). Unter Verwendung der Bayes' Formel für bedingte Wahrscheinlichkeiten lässt sich nun zeigen, dass

$$\frac{P_1(1 - P_2)}{P_2(1 - P_1)} = \frac{p_1(1 - p_2)}{p_2(1 - p_1)} \quad (3)$$

ist. Das heisst, das Quotenverhältnis der Erkrankungswahrscheinlichkeiten Exponierter und Nichtexponierter ist gleich dem Quotenverhältnis der

Expositionswahrscheinlichkeiten Erkrankter und Nichterkrankter. Gemäss (2) repräsentieren diese Quotenverhältnisse also eine Schätzung des relativen Risikos.

Regressionsmethoden in der Epidemiologie

Während für die Auswertung retrospektiver Studien einige zunächst heuristisch begründete Verfahren erfolgreich Einsatz fanden [Mantel/Haenszel, 1959] stand für prospektive Studien grundsätzlich das logistische Regressionsmodell [Cox, 1958; 1970] zur Verfügung. Die Formulierung des “proportional hazards model” [Cox, 1972], welches das Konzept der relativen Risiken sowie das logistische Modell beinhaltet, und die Einsicht, dass die damit verknüpften Methoden der bedingten Maximum-Likelihood-Inferenz vielen epidemiologischen Erhebungssituationen adäquat Rechnung tragen, führte zu einer raschen Übernahme dieser Regressionsmethoden für die Auswertung epidemiologischer Studien [Breslow/Day, 1980; 1987]. Aufgrund des nichtexperimentellen Charakters epidemiologischer Beobachtungsstudien sind Regressionsmethoden, welche ein simultanes Adjustieren für viele Störgrössen (Confounder) und die Entwicklung quantitativer Effektschätzer für die interessierende Exposition (z. B. Dosis-Wirkung-Beziehungen) ermöglichen, für die Analyse besonders angezeigt.

Dass diese Methoden zum einen eine Verallgemeinerung von klassischen Auswertungsmethoden, wie z. B. das Mantel-Haenszel-Verfahren, darstellen und zum anderen sich in neuere Entwicklungen wie z. B. “generalized linear models” [McCullagh/Nelder, 1983] einpassen, hat auch zur weiteren Verbreitung und Akzeptanz geführt. Es gibt vermutlich kein anderes Feld substanzwissenschaftlicher Forschung, wo die Entwicklung statistischer Methodik so direkt und mittelbar einen markanten Einfluss auf die Entwicklung des Faches genommen hat. Der Grund liegt, wie schon angedeutet, sicher darin, dass die komplexe Situation epidemiologischer Erhebungsstudien sehr spezifische, aber auch flexible Auswertungsmethoden erfordert.

Die Bedeutung dieser Entwicklung lässt sich an einem Beispiel sehr gut belegen. Die lange andauernde Kontroverse darüber, ob die Konsumation künstlicher Süsstoffe einen Einfluss auf das Blasenkrebsrisiko hat, wurde ausgelöst durch positive Resultate in Tierexperimenten; einige epidemiologische Fall-Kontroll-Studien zeigten keinen Effekt, während eine kanadische Studie einen solchen Effekt zeigte (relatives Risiko 1.6) [Miller/Howe, 1977].

Diese Fall-Kontroll-Studie war in sehr spezieller Form angelegt und konnte in der ersten Auswertung nur sehr ungenügend für die vielfältigen, beim Blasenkrebs bekannten oder vermuteten sonstigen Risikofaktoren (Zigarettenrauchen, berufliche Expositionen, medizinische Vorgeschichte) adjustieren. Bemühungen, dies mit anderen klassischen Methoden zu tun [Howe et al., 1977] blieben unvollständig. Erst die Anwendung neu entwickelter Methoden der bedingten Maximum-Likelihood-Schätzung für logistische Regression in fein stratifizierten Daten ermöglichte die Einsicht, dass in dieser Studie der Effekt künstlicher Süsstoffe auf das Blasenkrebsrisiko bei simultaner Kontrolle für andere Risikofaktoren keinen starken biologischen Gradienten (Dosis-Wirkung-Beziehung) zeigt [Howe et al., 1980]. Zusammen mit den negativen Resultaten aus weiteren anderen Studien hat sich in der Zwischenzeit die Einsicht durchgesetzt, dass künstliche Süsstoffe kein Blasenkrebsrisiko für den Menschen beinhalten [IARC, 1987].

Es ist daher nicht verwunderlich und sehr erfreulich, dass heutzutage fast alle relevanten epidemiologischen Publikationen auf adäquate Auswertungsmethoden der logistischen Regression zurückgreifen.

Für die Weiterentwicklung der statistischen Methodik verbleiben Randaspekte, wie z. B. die Behandlung von Misklassifikation in den erhobenen Daten [Blettner/Wahrendorf, 1984] oder der Vergleich nichtverschachtelter Regressionsmodelle [Wahrendorf et al., 1987].

Schlussbemerkungen

Risikoschätzungen in der Epidemiologie basieren auf geeigneten statistischen Modellen für die Zufälligkeit von Sterbefeldaten oder ähnlichen in epidemiologischen Beobachtungsstudien erhobenen Grössen. Regressionsmethoden haben sich als notwendig und hilfreich erwiesen, die Beeinflussung dieses Endpunktes durch diverse Faktoren zu analysieren, und haben einen breiten Einsatz erfahren. Damit hat die Statistik selbst einen zentralen Platz in der epidemiologischen Forschung eingenommen. Diese Entwicklung wurde stark stimuliert durch die 1972er Arbeit von Cox, die zwar noch den Begriff der

Sterbetafel im Titel führt, der Autor aber schon vorhersagt, dass “the applications are more likely to be in industrial reliability studies and medical statistics than in actuarial science”[Cox, 1972].

Jürgen Wahrendorf
Institut für Epidemiologie und Biometrie
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-6900 Heidelberg

Literatur

- Blettner, M./Wahrendorf J.* (1984): What does an observed relative risk convey about possible misclassification? *Meth. Inform. Med.* 23, 37–40.
- Breslow, N.E./Day, N.E.* (1980): *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I, The Analysis of Case-Control Studies* (IARC Scientific Publications No. 32). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Breslow, N.E./Day, N.E.* (1987): *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II, The Design and Analysis of Cohort Studies* (IARC Scientific Publications No. 82). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Bühlmann, H.* (1970): *Mathematical Methods in Risk Theory*. Springer-Verlag, Heidelberg.
- Cairns, J.* (1985): Die geschichtliche Entwicklung der Mortalität. In: von Ditfurth, H. (Hrsg.), *Mannheimer Forum 85/86*. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 49–93.
- Cox, D.R.* (1958): The regression analysis of binary sequences (with discussion). *J. R. Statist. Soc. B.*, 20, 215–242.
- Cox, D.R.* (1970): *The Analysis of Binary Data*. Methuen, London.
- Cox, D.R.* (1972): Regression models and life tables (with discussion). *J. R. Stat. Soc. B.*, 34, 187–220.
- Gerber, H. U.* (1986): *Lebensversicherungsmathematik*. Springer Verlag, Heidelberg.
- Howe, G. R./Burch, J. D./Miller, A. B./Cook, G. M./Estève, J./Morrison, B./Gordon, P./Chambers, L. W./Fodor, G./Winsor, G. M.* (1980): Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients and bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 64, 701–713.
- Howe, G. R./Burch, J. D./ Miller, A. B./Morrison, B./Gordon, P./Weldon, L./Chambers, L. W./Fodor, G./Winsor, G. M.* (1977): Artificial sweeteners and human bladder cancer. *Lancet* ii, 578–581.
- IARC* (1987): *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Kalbfleisch, J. D./Prentice, R. L.* (1980): *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons, New York.
- Mantel, N./Haenszel, W.* (1959): Statistical aspects of the analysis of data from the retrospective study of disease. *J. natl. Cancer Inst.* 22, 719–748.
- McCullagh, P./Nelder, J. A.* (1983): *Generalized Linear Models*. Chapman & Hall, London.
- Miller, A. B./Howe, G. R.* (1977): Artificial sweeteners and bladder cancer. *Lancet*, ii, 1221–1222.
- Wahrendorf, J./Becher, H./Brown, C. C.* (1987): Bootstrap comparison of non-nested generalized linear models: Applications in survival analysis and epidemiology. *Appl. Statist.* 36, 72–81.

Zusammenfassung

Sterbetafeln sind sowohl ein wichtiger Bestandteil der Versicherungsmathematik als auch der Gesundheitsforschung, insbesondere der Epidemiologie. Die Entwicklung der statistischen Methodik in letzterem Gebiet wird übersichtsartig dargestellt. Es wird gezeigt, dass diese Entwicklungen zu einem umfassenden flexiblen Auswertungskonzept für epidemiologische Beobachtungsstudien geführt und dabei auch unmittelbar zu sachwissenschaftlich wichtigen Erkenntnissen beigetragen haben.

Résumé

Les tables de mortalité sont tout à la fois une composante importante de la science actuarielle et de la recherche dans le domaine de la santé, notamment en épidémiologie. L'article présente de façon résumée le développement de la méthode statistique en épidémiologie. Il montre que ces développements ont conduit à un concept d'analyse tout à la fois flexible et d'usage très large applicable aux observations épidémiologiques, concept qui par la suite a participé à l'acquisition de connaissances scientifiques importantes.

Summary

Mortality tables are important not only in acutarial science but also in health research, particularly so in epidemiology. The development of statistical methods in the latter domain is described as a survey in the present paper. It is shown how this development has yielded a comprehensive and flexible concept for the analysis of epidemiological data and at the same time contributed to some important scientific results.