



<http://www.oegepi.at>



<http://www.meduniwien.ac.at/wbs/>

## Erstes gemeinsames Seminar

der Österreichischen Gesellschaft für Epidemiologie (OeGepi) und  
der Wiener Biometrischen Sektion (WBS) der Internationalen Biometrischen  
Gesellschaft (IBS), Region Österreich – Schweiz (ROeS)

- Datum & Zeit:** Freitag, 30. September 2016, 13-17 Uhr
- Ort:** Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien  
Seminarraum 3 – Bianca von Bienenfeld (2. Stock)  
Kinderspitalgasse 15, 1090 Wien (siehe beigefügte Pläne)

## Agenda

**13:00 – 14:30**      **Session 1**      **Chair: Thomas Waldhör**

- **Gerald Gartlehner** (Donau-Universität Krems): *Evidenzbasierte Medizin: Optimale Entscheidungen brauchen das beste verfügbare Wissen*
- **Julia Kerschbaum** (Medizinische Universität Innsbruck): *Kardiovaskuläre und renale Langzeitkomplikationen nach Nierenlebenspende – eine systematische Übersichtsarbeit und Analyse der Daten aus einem Zentrum*

**14:30 – 15:00**      **Pause**

**15:00 – 17:00**      **Session 2**      **Chair: Martina Mittlböck**

- **Daniela Zöller** (Johannes-Gutenberg-Universität Mainz): *Pseudo-value regression in competing risks settings*
- **Josef Fritz** (Medizinische Universität Innsbruck): *Do metabolic risk factors mediate the genetic risk for coronary heart disease?*
- **Lin Yang** (Medizinische Universität Wien): *Leisure-time physical activity and circulating 25-hydroxyvitamin D levels in cancer survivors*

Wir freuen uns über eine rege Teilnahme am Seminar. Um eine formlose Anmeldung per E-mail ([office@OeGEpi.at](mailto:office@OeGEpi.at)) wird gebeten.

# **Evidenzbasierte Medizin: Optimale Entscheidungen brauchen das beste verfügbare Wissen**

**Gerald Gartlehner**, Univ.-Prof. Dr., MPH,  
Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Evidenzbasierte Medizin hat in den letzten beiden Jahrzehnten die Art und Weise wie klinische Medizin betrieben wird entscheidend verändert. Evidenzbasierte Entscheidungsfindungen gewinnen aber nicht nur in der klinischen Medizin, sondern generell in Gesundheitssystemen einen immer höheren Stellenwert. Einerseits geht es um den rationalen Einsatz von limitierten Ressourcen, andererseits sind Instrumente wie systematische Reviews und Leitlinien unumgänglich für effizientes Wissensmanagement und medizinische Versorgung mit hoher Qualität. Bei der bestehenden Informationsflut von mehr als 2 Millionen publizierten medizinisch-wissenschaftlichen Artikeln pro Jahr, ist es für den einzelnen Entscheidungsträger unmöglich ohne Wissensmanagement up-to-date zu bleiben.

Der Vortrag wird zunächst auf die Wichtigkeit von evidenzbasierten Entscheidungen in der Medizin eingehen, um hohe Versorgungsqualität gewährleisten zu können. Er wird Cochrane als Flaggschiff-Organisation der evidenzbasierten Medizin vorstellen und von der Arbeit von Cochrane Österreich berichten. Anhand des Forschungsgebietes der vergleichenden Effektivitätsbewertungen (comparative effectiveness research), werden Beispiele gezeigt, wie evidenzbasierte Medizin in der Praxis umgesetzt werden kann.

# Kardiovaskuläre und renale Langzeitkomplikationen nach Nierenlebendspende – eine systematische Übersichtsarbeit und Analyse der Daten aus einem Zentrum

**Julia Kerschbaum, Dr., MSc**

Department für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund: Eine Nierentransplantation kann die Lebenserwartung chronisch niereninsuffizienter Patienten deutlich erhöhen sowie die auftretenden Begleiterkrankungen reduzieren, die besten Ergebnisse sind mit der Nierenlebendspende zu erreichen. Die Langzeiteffekte einer Nephrektomie beim Lebendspender sind allerdings bis heute nicht gänzlich geklärt, ebenso fehlen belastbare Zahlen zur Inzidenz von Langzeitfolgen. Hier werden die Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit berichtet sowie exemplarisch eine Analyse der Daten der Nierenlebendspender der Medizinischen Universität Innsbruck präsentiert.

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war die Erhebung möglicher Langzeitfolgen einer Nierenlebendspende mit dem Fokus auf Hypertonie, kardiovaskulären Ereignissen, Niereninsuffizienz und Tod sowie die Einschätzung des Ausmaßes der Inzidenz. Ein extensiver Überblick über die Evidenz und deren Limitationen sollte dazu beitragen, ein informiertes Einverständnis vor einer möglichen Nierenlebendspende zu ermöglichen.

Methoden: Es wurde eine systematische Literatursuche in Medline und Embase durchgeführt (1990 – 2016) mit einer umfassenden Stichwortsuche, eingeschlossen wurden alle longitudinalen Studien, die über Langzeitergebnisse bei Nierenlebendspendern berichten. Die Daten wurden anschließend extrahiert und zusammengefasst sowie eine Qualitätsbewertung anhand des SIGN-Statements durchgeführt. Außerdem wurden die Daten von 306 Nierenlebendspendern der Medizinischen Universität Innsbruck retrospektiv erhoben sowie aktiv deren

Langzeitkomplikationen erhoben. Danach wurde mittels multivariater Cox-Regression eine Analyse der Risikofaktoren für kardiovaskuläre und renale Langzeitkomplikationen durchgeführt.

Ergebnisse: Inwiefern das kardiovaskuläre Risiko beim Nierenlebendspender erhöht ist, kann aufgrund der überaus heterogenen Datenlage nicht abschließend beurteilt werden. Am ehesten beginnt dieses 10 – 15 Jahre nach der Spende zu steigen und bleibt dann konstant erhöht im Vergleich zur Allgemeinpopulation. Zum Risiko der terminalen Niereninsuffizienz ist die

Datenlage deutlich konsistenter, es zeigt sich ein 3,5-5,3-fach erhöhtes Risiko für den Nierenlebendspender. In einer rezenten Publikation erstellten Grams et al. einen Online-Rechner, der es ermöglicht, das „Grundrisiko“ eines potentiellen Spenders für eine terminale Niereninsuffizienz abzuschätzen und mit dem eines tatsächlichen Spenders zu vergleichen.

Die Analyse der Daten aus Innsbruck zeigte in Bezug auf den renalen Endpunkt „chronische Niereninsuffizienz“, dass sowohl das Alter des Spenders (HR 1.06 pro Jahr; 95 % CI 1.04-1.08) sowie eine arterielle Hypertonie zum Zeitpunkt der Spende (HR 2.05; 1.20-3.49) das Risiko signifikant erhöhten. Für kardiovaskuläre Ereignisse hingegen war ausschließlich das Alter (HR 1.06 pro Jahr; 1.00-1.12) ein signifikanter Risikofaktor, wohingegen weibliches Geschlecht protektiv zu sein schien (HR 0.24; 0.07-0.82).

Diskussion: Die Nierenlebendspende ist mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko für terminale Niereninsuffizienz und wohl auch kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert, das absolute Risiko ist jedoch nur gering erhöht. Diese Daten sollten in die Aufklärung und Abklärung potentieller Spender einfließen.

# Pseudo-value regression in competing risks settings

Daniela Zöller<sup>1</sup>, Irene Schmidtman<sup>1</sup>, Arndt Weinmann<sup>2</sup>, Thomas Gerds<sup>3</sup>, Harald Binder<sup>1</sup>

*1: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Medical Center Mainz, Germany*

*2: First department of Medicine, University Medical Center Mainz, Germany*

*3: Department of Public Health, University Copenhagen, Denmark*

**ABSTRACT:** In a competing risks setting for time-to-event data the cumulative incidence, i.e. the proportion of an event type observed up to a certain time, is an easily interpretable quantity and patients can be compared with respect to their cumulative incidence for different competing risks. One way to analyze effects on the cumulative incidence is by using a pseudo-value approach, which allows, among others, the application of direct regression models. Using a suitable link function, the model allows for a straightforward interpretation of covariate effects on the cumulative incidence. In a first step, we use this framework to model time-varying effects. In order to improve the interpretability we additionally present confidence bands based on the resampling method.

These methods are specifically adapted for a stagewise regression algorithm based on pseudo-values for the cumulative incidence estimated at a grid of time points for a time-to-event setting with competing risks and right censoring. This algorithm provides an approach for estimating the effect of covariates in the course of time, by coupling variable selection across time points but allowing for separate estimates.

In a second step, we combine the pseudo-value regression with dynamic prediction by evaluating such models at a series of landmark time points. To deal with sparse information at early and late times of the follow-up, we apply the above given variable selection strategy which combines information across time-points and helps us to identify a potential set of covariates relevant for all landmark models.

As a main application for illustration we consider clinical cancer registry data from hepatocellular carcinoma patients.

Pseudo-value regressions is seen to be a flexible framework for data with a complex time-structure. Pseudo-value regression enables the estimation of model parameters that have a straightforward interpretation and together with confidence bands, time-varying effects on the cumulative incidence can be judged quite easily. Additionally, the combination of pseudo-values with dynamic prediction is seen to stabilize the variable selection and the result is a robust core set of variables which can be used for adjustment.

# Do metabolic risk factors mediate the genetic risk for coronary heart disease?

**Josef Fritz**, Dov Shiffman, Olle Melander, Hayato Tada, Hanno Ulmer  
Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie

## Abstract

**Background:** Family history of coronary heart disease (CHD) as well as directly assessed genetic predisposition to CHD (genetic risk score, GRS) are strong predictors of CHD risk. It is, however, uncertain to what extent these risk predictors are mediated through the pathways of major metabolic risk factors. Some studies have shown that GRS and family history predict cardiovascular risk independently of established cardiovascular risk factors.

**Purpose:** We quantitatively assessed the fraction of family history and GRS mediated through established cardio-metabolic risk pathways.

**Methods:** Statistical mediation analysis was used to estimate the total effects of self-reported family history and a 50-variant genetic risk score (GRS50), as well as the effects mediated by apolipoprotein B (apoB), apolipoprotein A-I (apoA-I), blood pressure, and diabetes mellitus (DM) on the incidence of CHD. Analyses were done in the Malmö Diet and Cancer study, a prospective, population-based study of 23,595 men and women aged 45-73 years recruited between 1991 and 1996. During a median follow-up of 14.4 years, 2,213 participants experienced a first CHD event.

**Results:** Family history and GRS50 (highest vs. lowest quintile) were associated with incident CHD, with hazard ratios of 1.52 (95% CI (confidence interval): 1.39 to 1.65) and 2.01 (95% CI: 1.76 to 2.30), respectively, after adjusting for age, sex, and smoking status. Small proportions of the family history effect were mediated by traditional risk factors: 8.3% (95% CI: 5.8% to 11.7%) through the apoB pathway, 1.7% (95% CI: 0.2% to 3.4%) through apoA-I, 8.5% (95% CI: 5.9% to 12.0%) through blood pressure, and 1.5% (95% CI: -0.8 to 3.8%) through DM. Similarly, small proportions of GRS50 were mediated by traditional risk factor pathways: 6.0% (95% CI: 3.7% to 8.6%) of the effect was mediated through apoB, 1.1% (95% CI: -0.2% to 2.6%) through apoA-I, 3.5% (95% CI: 1.0% to 5.9%) through blood pressure, and 0.2% (95% CI: -1.6% to 2.7%) through DM. In total, 20.0% (95% CI: 14.8% to 26.4%) of the family history effect and 10.7% (95% CI: 5.8% to 16.0%) of GRS50 effect were mediated by these metabolic risk factors.

**Conclusions:** A fraction of the CHD risk associated with family history or with GRS50 is mediated through dyslipidemia and hypertension, but not through diabetes. However, a major part ( $\geq 80\%$ ) of the genetic effect operates independently of established metabolic risk factor pathways. Therefore, family history and genetic disposition might warrant assessment in addition to established metabolic risk factors.

# Leisure-time physical activity and circulating 25-hydroxyvitamin D levels in cancer survivors

**Lin Yang, PhD**

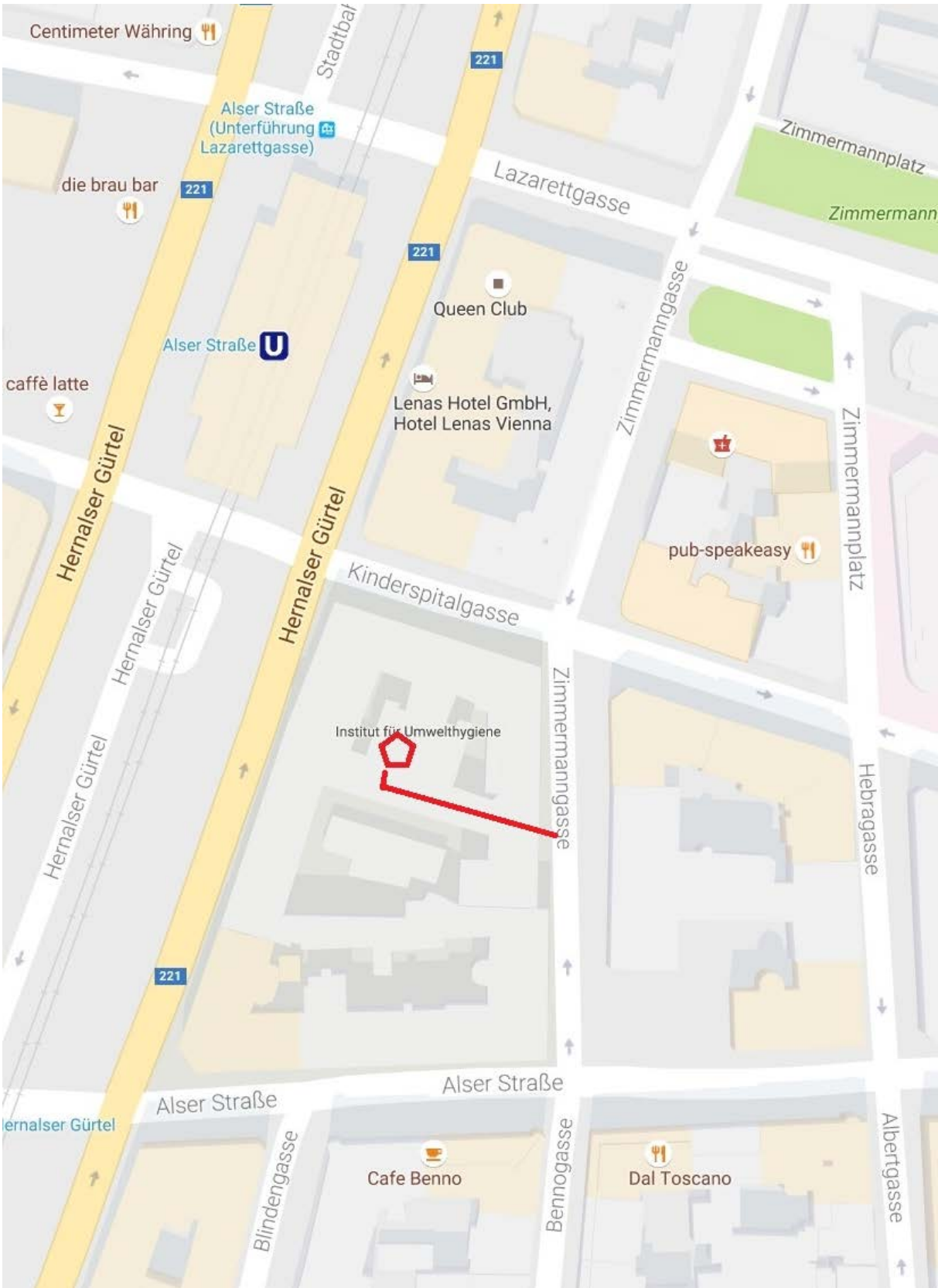
Dep. for Epidemiology, Center for Public Health, Medical University of Vienna

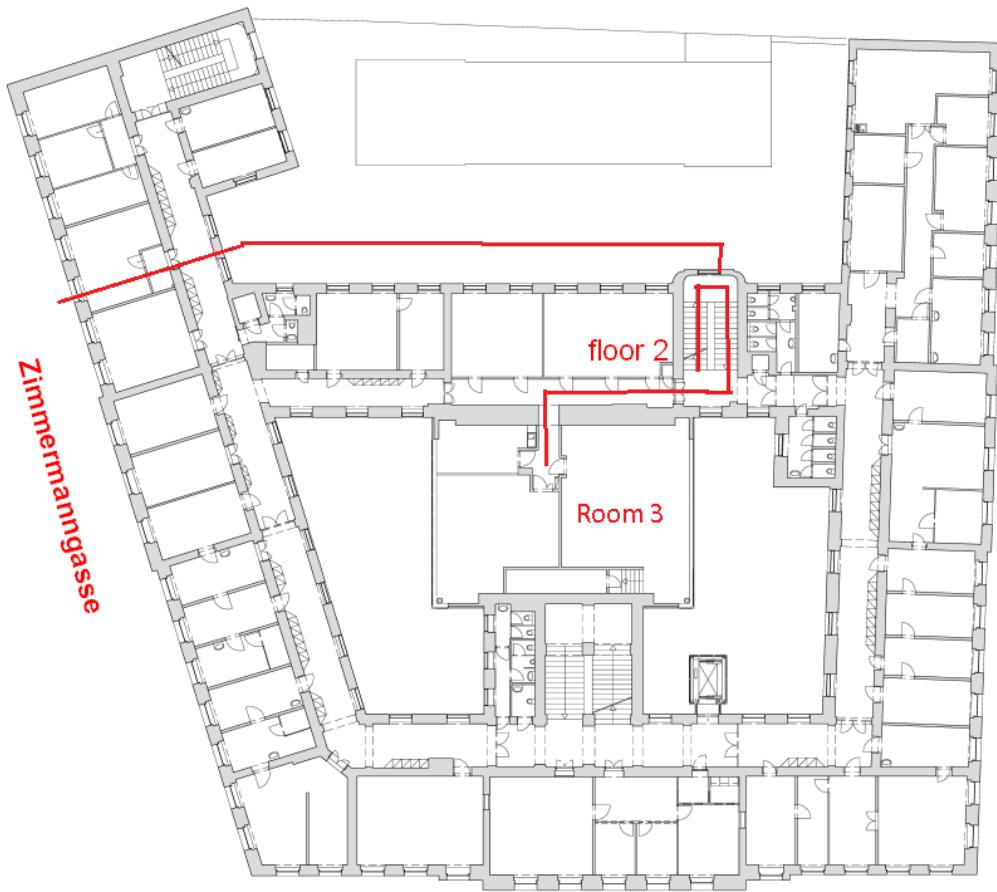
**Purpose:** Circulating 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) is associated with improved cancer prognosis, yet it may be a surrogate marker for physical activity. Using data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), we investigated the associations of leisure-time physical activity (LTPA) with circulating 25-OHD levels in cancer survivors, and determined whether associations differ by indoor and outdoor activity.

**Method:** Data on cancer survivors in five waves of NHANES (2001-2010) were aggregated. Multiple linear regression and logistic regression models were used to estimate the associations of LTPA with 25-OHD, adjusting for confounders (age, gender, race, BMI, smoking status, season of blood draw and circulating CRP). Due to the differences in LTPA measure, the analyses were conducted separately for 2001-2006 data, and 2007-2010 data. We further estimated associations stratified by indoor and outdoor activity in 2001-2006 data.

**Results:** There were 1,528 cancer survivors (mean age=60.4 years, mean BMI=28.6 kg/m<sup>2</sup>), in the two NHANES waves. The prevalent cancer sites were breast (19.3%), prostate (18.7%), cervix (10.4%), and colon (8.6%). Compared to inactive cancer survivors, being physically active was associated with higher circulating 25-OHD levels; 9.12 nmol/L (95% CI: 5.38 to 12.86), and 8.20 nmol/L (95% CI: 0.28 to 16.11) for 2001-2006 and 2007-2010 data, respectively. In the mutually adjusted model, outdoor LTPA (5.65 nmol/L, 95%CI: 1.28 to 10.01), but not indoor activity (3.97 nmol/L, 95%CI: -0.92 to 8.87), was associated with higher 25-OHD levels.

**Conclusion:** Physical activity, particularly outdoor physical activity is associated with higher 25-OHD levels in cancer survivors. Because of the emerging role of vitamin D in cancer prognosis, interventions to increase outdoor physical activity in cancer survivors may be needed.





Zimmermannngasse

floor 2

Room 3

Kinderspitalgasse 15