

### Kausale Inferenz

Kapitel 5: Die g-Formula

Dezember 2019

Version: 10. Dezember 2019

Michael Schomaker UMIT University, Institute of Public Health, MDM and HTA

UMIT

- auch bekannt als "g-computation"
- ist nichts anderes als Standardisierung bezüglich  $L = \mathbf{L} = \{L_1, L_2, ...\}$
- Idee: viele "target quantities" sind marginal bezüglich der Kovariablen, also nicht bedingt auf L.

Beispiel: Der ATE für eine binäre Zielgröße ist:  $P(Y^1=1)-P(Y^0=1)$ . Mich interessiert der Anteil der Patienten, die nach 1 Jahr gestorben wären wenn sie alle behandelt worden wären; und der Anteil, der gestorben wäre, wenn sie alle nicht behandelt worden wären — unabhängig von anderen gemessenen Kovariablen (also nicht unbedingt stratifiziert/bedingt bezüglich von Kovariablen).

#### g-formula

#### Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R ...schneller Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation



### Die g-formula [1]

Unter den Annahmen von Konsistenz, bedingter Austauschbarkeit und Positivität gilt:

$$E(Y^a) = \int_I E(Y|A=a, L=I) dF_I(I)$$

wobei  $F_L(\cdot)$  die Verteilungsfunktion bezüglich L beschreibt. Im diskreten Fall gilt

$$E(Y^a) = \sum_{l} E(Y|A=a, L=l) \times P(L=l).$$

#### g-formula

#### Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller
Berechnung mit Stata
Konfidenzintervalle

## Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation

### Einfaches Beispiel

i	L	Α	Υ
1	0	0	0
2	0	0	1
3	0	0	0
4	0	1	0
5	0	1	1
6	0	1	1
7	0	0	0
8	1	0	0
9	1	1	0
10	1	1	1
11	1	0	1
12	1	0	1

#### Kausale Inferenz Michael Schomaker



#### g-formula

Konzept

#### Manuelle Berechnung

Berechnung mit R ...schneller

Berechnung mit Stata

# Konfidenzintervalle Fallbeispiel / Übung

Daten
Kausale Frage
Strukturannahmen
Identifikation
Schätzung
Interpretation
Offene Fragen

$$E(Y^{1}) = \sum_{l=0}^{1} P(Y = 1 | A = 1, L = l) \times P(L = l)$$

$$= P(Y = 1 | A = 1, L = 0) \times P(L = 0) + P(Y = 1 | A = 1, L = 1) \times P(L = l)$$

$$= \frac{2}{3} \cdot \frac{7}{12} + \frac{1}{2} \cdot \frac{5}{12} = \frac{43}{72} \approx 0.5972$$

Analog erhält man

$$E(Y^0) = 0.42361$$

und damit

$$\psi_{ATE} = 0.5972 - 0.42361 = 0.17359$$

Frage: Was ist die Interpretation von  $\psi_{ATE}$ ?



#### g-formula

Konzept

#### Manuelle Berechnung

Berechnung mit R

Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

## Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage Strukturannahmen

Schätzung

Interpretation Offene Fragen

# THE HEALTH AND LANGUAGE PROPERTY OF THE PROPER

### ldee:

- Schätze P(Y = 1|A, L) über logistische Regression (Zusammenhang in den beobachteten Daten):
- Schätze P(L = I) über die empirische Verteilung (= behalte Daten der Kovariablen)
- Setze A = 1 (interveniere! überschreibe A!)
- Schätze<sup>1</sup>  $P(Y^1 = 1) = P(Y = 1 | A = 1, L = I)$  über Vorhersage (Zielgröße unter Intervention)
- Berechne den ATE über  $P(Y^1 = 1) P(Y^1 = 0)$

#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung

#### Berechnung mit R

...schneller
Berechnung mit Stata
Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation

Schätzung

Daten

Interpretation Offene Fragen

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> unter der Verwendung der Annahmen von Kapitel 3

```
UMIT MAN ON THE PROPERTY OF TH
```

```
g-formula
```

Konzept Manuelle Berechnung

#### Berechnung mit R

#### ...schneller Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten Kausale Frage

Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation Offene Fragen

```
> # Daten
|2| > Y \leftarrow c(0,1,0,0,1,1,0,0,0,1,1,1)
  > A \leftarrow c(0,0,0,1,1,1,0,0,1,1,0,0)
  > L \leftarrow c(0,0,0,0,0,0,0,1,1,1,1,1,1)
5 >
  > # Schritt 1: Logistische Regression
  > m1 <- glm(Y~A+L+A:L, family=binomial)
  > summarv(m1)
  Coefficients:
               Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
               -1.099
                             1.155 -0.951
                                                0.341
  (Intercept)
                  1.792
                             1.683 1.064 0.287
  Α
                  1.792
                             1.683 1.064 0.287
14 T.
15 A : T.
                 -2.485
                              2.517 -0.987
                                                0.323
16
  >
  > # Schritt 2+3: Behalte L, setze A=1 und A=0
  > newdata1 <- as.data.frame(cbind(Y,A,L))</pre>
  > newdata1$A <- c(rep(1,12))
22 > newdata0 <- as.data.frame(cbind(Y,A,L))</pre>
  > newdata0$A <- c(rep(0,12))
24 >
```



```
g-formula
```

Konzept Manuelle Berechnung

#### Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung



Schätze P(Y = 1|A, L) über logistische Regression (Zusammenhang in den beobachteten Daten):

#### Coefficients:

	Estimate	Std.	Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-1.099		1.155	-0.951	0.341
A	1.792		1.683	1.064	0.287
L	1.792		1.683	1.064	0.287
A:L	-2.485		2.517	-0.987	0.323

- ...[behalte L]
- 3 Setze A = 1
- Berechne  $P(Y^1 = 1) = P(Y = 1 | A = 1, L = I)$  unter der Intervention:

1

$$1 + exp(-[-1.099 + 1.792 \cdot 1 + 1.792 \cdot I - 2.485 \cdot 1 \cdot I])$$

#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung

### Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller
Berechnung mit Stata
Konfidenzintervalle

# Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation



Konzept Manuelle Berechnung

#### Berechnung mit R

...schneller
Berechnung mit Stata
Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation

Offene Fragen

i	L	Α	Y	<b>Y</b> <sup>0</sup>	Y <sup>1</sup>
1	0	1	0		<u>2</u>
2	0	1	1		$\frac{2}{3}$
3	0	1	0		$\frac{2}{3}$
4	0	1	0		<u>2</u>
5	0	1	1		<u>2</u>
6	0	1	1		$\frac{2}{3}$
2 3 4 5 6 7 8	0	1	0		$\frac{2}{3}$
8	1	1	0		$\frac{1}{2}$
9	1	1	0		$\frac{1}{2}$
10	1	1	1		1/2
11	1	1	1		23 23 23 23 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12
12	1	1	1		$\frac{1}{2}$



Konzept Manuelle Berechnung ...schneller

### Berechnung mit R

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten Kausale Frage

Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation

i	L	Α	Y	<b>Y</b> <sup>0</sup>	$Y^1$
1	0	0	0	1/4	<u>2</u>
2	0	0	1	<u>1</u>	$\frac{2}{3}$
3	0	0	0	<u>1</u>	<u>2</u>
4	0	0	0	1 4	<u>2</u>
1 2 3 4 5 6 7 8	0	0	1	1 4	<u>2</u>
6	0	0	1	1 4	$\frac{2}{3}$
7	0	0	0	$\frac{1}{4}$	<u>2</u>
8	1	0	0 0 0	<u>2</u>	1/2
	1	0		<u>2</u>	1/2
10	1	0	1	<u>2</u>	<u>1</u> 2
11	1	0	1	14 14 14 14 14 14 14 23 23 23 23 23 23	23 23 23 23 23 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12
12	1	0	1	<u>2</u> 3	<u>1</u>



$$E(Y^{0}) = \frac{1}{4} \cdot \frac{7}{12} + \frac{2}{3} \cdot \frac{5}{12} = 0.42361$$

$$E(Y^{1}) = \frac{2}{3} \cdot \frac{7}{12} + \frac{1}{2} \cdot \frac{5}{12} = 0.59722$$

$$E(Y^1) = \frac{2}{3} \cdot \frac{7}{12} + \frac{1}{2} \cdot \frac{3}{12} = 0.59723$$

$$\psi_{ATE} = 0.5972 - 0.42361 = 0.17359$$

Konzept

Manuelle Berechnung

#### Berechnung mit R

...schneller Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung Interpretation

```
UMIT
```

```
g-formula
Konzept
Manuelle Berechnung
Berechnung mit R
```

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung Daten Kausale Frage Strukturannahmen

Strukturannahm Identifikation Schätzung

Interpretation Offene Fragen

```
library(ltmle)
 daten <- as.data.frame(cbind(L,A,Y))</pre>
 m2 <- ltmle(daten,
                                             # data (ordered)
              Lnodes="L", Anodes="A", Ynodes="Y",
                       abar=list(1.0).
                                            # intervention(s)
                       gcomp=T, # method (i.e. g-comp.)
                      Oform=c(Y="0.kplus1 \sim L + A + A:L")
                                         # regression formula
  summary (m2)
  # Ergebnis
  Additive Treatment Effect:
     Parameter Estimate: 0.17361
14
      Estimated Std Err: 0.3002
                p-value: 0.5747
16
      95% Conf Interval: (-0.48712, 0.83435)
```



■ g-formula manuell auch einfach in Stata² und SAS möglich Frage: wie wird das prinzipiell in Stata gemacht?

- In R gibt es einige Pakete.
- Das Paket ltmle ist eigentlich für eine andere Methode (TMLE) konzipiert; aber ltmle erlaubt den Vergleich verschiedener Methoden und funktioniert auch für Longitudinaldaten und zensierte Daten (es lohnt sich also, damit zu beginnen...)
- wir bleiben bei einfachen Beispielen, aber komplexe Fragen können prinzipiell damit gelöst werden

#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung Berechnung mit R

#### ...schneller Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

## Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage
Strukturannahmen
Identifikation
Schätzung

```
UMIT
```

```
g-formula
```

Konzept
Manuelle Berechnung
Berechnung mit R

#### Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten Kausale Frage

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation Schätzung

```
import delimited C:\Users\schomakm\Dropbox\Documents\
      Teaching\Kausale Inferenz\Code\cancer data.csv
 encode w1, generate(age)
 encode w2, generate(ses)
 encode w3, generate(comorb)
 encode w4, generate(stage)
 drop v1 id
9 //step 1: regression model
 logistic y i.age i.ses i.comorb i.stage i.a i.a##i.ses i.a
      ##i.comorb
12 //step 2,3,4 combined
 margins a
14
 display ((.1804233)/(1-.1804233))/((.3652724)/(1-.3652724)
```

### Konfidenzintervalle



prinzipiell über Bootstrapping

d.h. etwas aufwändiger

■ Der Ansatz in ltmle ist nicht ganz exakt für die g-formula

■ wir gehen aus Zeitgründen hier erstmal nicht ins Detail

#### g-formula

Konzept
Manuelle Berechnung
Berechnung mit R
...schneller

Berechnung mit Stata

#### Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten Kausale Frage Strukturannahmen

Identifikation Schätzung

Interpretation Offene Fragen



"[...] we are looking at an example from cancer epidemiology. In this example, we are interested in the effect of dual treatment therapy (radio- and chemotherapy), compared to single therapy (chemotherapy only) on the probability of one-year survival among colorectal cancer patients. We know that there are confounders which affect both treatment assignment and the outcome, namely clinical stage, socioeconomic status, co-morbidities, and age. Evidence shows that older patients with co-morbidities have a lower probability of being offered more aggressive treatments and therefore they usually get less effective curative options. Also, colorectal cancer patients from lower socioeconomic status have a higher probability of presenting an advanced clinical stage at diagnosis, thus they usually get offered only palliative treatments."

#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung

Berechnung mit R ...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

onfidenzintervalle

## Fallbeispiel / Übung

#### Kausale Frage

Rausale Frage
Strukturannahmen
Identifikation
Schätzung
Interpretation



Konzept
Manuelle Berechnung
Berechnung mit R
...schneller
Berechnung mit Stata
Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung

#### Daten

Kausale Frage
Strukturannahmen
Identifikation
Schätzung
Interpretation
Offene Fragen

ID   W1   W2   W3   W4   D   A   W4   D   D   D								
2         2         old         3_lower middle         other         stage 1         0         0           3         3         old         1_upper middle         diabetes         stage 3         0         1           4         4         young         5_non-working         none         stage 1         0         0           5         5         old         3_lower middle         diabetes         stage 1         1         0           6         6         young         2_middle         diabetes         stage 2         0         1           7         7         old         3_lower middle         none         stage 3         0         0           8         8         young         2_middle         none         stage 2         1         0           9         9         old         3_lower middle         none         stage 1         0         0           10         10         old         5_non-working         none         stage 1         0         0           11         11         old         4_working         none         stage 2         1         0           12         12         young         2_midd		ID ‡	w1 <sup>‡</sup>	w2 <sup>‡</sup>	w3 <sup>‡</sup>	w4 <sup>‡</sup>	a ‡	у :
3 3 old 1_uppermiddle diabetes stage 3 0 1 4 4 young 5_non-working none stage 1 0 0 5 5 5 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 0 6 6 young 2_middle diabetes stage 2 0 1 7 7 old 3_lower middle none stage 3 0 0 8 8 young 2_middle none stage 2 1 00 9 9 old 3_lower middle none stage 4 1 1 10 10 old 5_non-working none stage 1 0 0 11 11 old 4_working none stage 1 1 0 12 12 young 2_middle diabetes stage 1 1 0 13 13 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 1 14 14 young 4_working hypertension stage 2 0 0 15 15 young 2_middle none stage 1 0 0 16 16 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 17 young 3_lower middle diabetes stage 4 1 1 18 17 young 3_lower middle diabetes stage 4 1 1 19 0	1	1	old	2_middle	other	stage 2	0	1
4 4 young 5_non-working none stage 1 0 0 5 5 5 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 0 6 6 young 2_middle diabetes stage 2 0 1 7 7 old 3_lower middle none stage 3 0 0 8 8 young 2_middle none stage 2 1 0 9 9 old 3_lower middle none stage 4 1 1 10 10 old 5_non-working none stage 1 0 0 11 11 old 4_working none stage 2 1 00 12 12 young 2_middle diabetes stage 1 1 0 13 13 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 1 14 14 young 4_working hypertension stage 2 0 0 15 15 young 2_middle none stage 1 0 0 16 16 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 17 young 3_lower middle diabetes stage 4 1 1 18 17 young 3_lower middle none stage 3 1 0	2	2	old	3_lower middle	other	stage 1	0	0
5         5         old         3_lower middle         diabetes         stage 1         1         0           6         6         young         2_middle         diabetes         stage 2         0         1           7         7         old         3_lower middle         none         stage 3         0         0           8         8         young         2_middle         none         stage 2         1         0           9         9         old         3_lower middle         none         stage 4         1         1           10         10         old         5_non-working         none         stage 1         0         0           11         11         old         4_working         none         stage 2         1         0           12         12         young         2_middle         diabetes         stage 1         1         1           13         13         old         3_lower middle         diabetes         stage 1         1         1           14         14         young         2_middle         none         stage 2         0         0           15         15         young         2_midd	3	3	old	1_upper middle	diabetes	stage 3	0	1
6 6 young 2_middle diabetes stage 2 0 1 7 7 old 3_lower middle none stage 3 0 0 8 8 young 2_middle none stage 2 1 0 9 9 old 3_lower middle none stage 4 1 1 10 10 old 5_non-working none stage 1 0 0 11 11 old 4_working none stage 2 1 00 12 12 young 2_middle diabetes stage 1 1 0 13 13 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 1 14 14 young 4_working hypertension stage 2 0 0 15 15 young 2_middle none stage 1 0 0 16 16 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 17 17 young 3_lower middle none stage 3 1 0	4	4	young	5_non-working	none	stage 1	0	0
7 7 old 3_lower middle none stage 3 0 0 8 8 8 young 2_middle none stage 2 1 0 9 9 old 3_lower middle none stage 4 1 1 10 10 old 5_non-working none stage 1 0 0 11 11 old 4_working none stage 2 1 00 12 12 young 2_middle diabetes stage 1 1 0 13 13 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 1 14 14 young 4_working hypertension stage 2 0 0 15 15 young 2_middle none stage 1 0 0 16 16 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 17 17 young 3_lower middle none stage 3 1 0	5	5	old	3_lower middle	diabetes	stage 1	1	0
8         8         young         2_middle         none         stage 2         1         0           9         9         old         3_lower middle         none         stage 4         1         1           10         10         old         5_non-working         none         stage 1         0         0           11         11         old         4_working         none         stage 2         1         0           12         12         young         2_middle         diabetes         stage 1         1         0           13         13         old         3_lower middle         diabetes         stage 2         0         0           14         14         young         2_middle         none         stage 2         0         0           15         15         young         2_middle         none         stage 1         0         0           16         16         old         3_lower middle         diabetes         stage 4         1         1           17         17         young         3_lower middle         none         stage 3         1         0	6	6	young	2_middle	diabetes	stage 2	0	1
9 9 0 old 3_lower middle none stage 4 1 1 10 10 10 old 5_non-working none stage 1 0 0 11 11 11 old 4_working none stage 2 1 0 12 12 young 2_middle diabetes stage 1 1 0 13 13 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 1 14 14 young 4_working hypertension stage 2 0 0 15 15 young 2_middle none stage 1 0 0 16 16 old 3_lower middle diabetes stage 4 1 1 17 17 young 3_lower middle none stage 3 1 0	7	7	old	3_lower middle	none	stage 3	0	0
10 10 old 5_non-working none stage 1 0 0 11 11 11 old 4_working none stage 2 1 0 12 12 young 2_middle diabetes stage 1 1 0 13 13 old 3_lower middle diabetes stage 1 1 1 14 14 young 4_working hypertension stage 2 0 0 15 15 young 2_middle none stage 1 0 0 16 16 old 3_lower middle diabetes stage 4 1 1 17 17 young 3_lower middle none stage 3 1 0	8	8	young	2_middle	none	stage 2	1	0
11         11         0ld         4_working         none         stage 2         1         0           12         12         young         2_middle         diabetes         stage 1         1         0           13         13         old         3_lower middle         diabetes         stage 1         1         1           14         14         young         4_working         hypertension         stage 2         0         0           15         15         young         2_middle         none         stage 1         0         0           16         16         old         3_lower middle         diabetes         stage 4         1         1           17         17         young         3_lower middle         none         stage 3         1         0	9	9	old	3_lower middle	none	stage 4	1	1
12         12         young         2_middle         diabetes         stage 1         1         0           13         13         old         3_lower middle         diabetes         stage 1         1         1           14         14         young         4_working         hypertension         stage 2         0         0           15         15         young         2_middle         none         stage 1         0         0           16         16         old         3_lower middle         diabetes         stage 4         1         1           17         young         3_lower middle         none         stage 3         1         0	10	10	old	5_non-working	none	stage 1	0	0
13         13 old         3_lower middle         diabetes         stage 1         1         1           14         14 young         4_working         hypertension         stage 2         0         0           15         15 young         2_middle         none         stage 1         0         0           16         16 old         3_lower middle         diabetes         stage 4         1         1           17         17 young         3_lower middle         none         stage 3         1         0	11	11	old	4_working	none	stage 2	1	0
14         14 young         4_working         hypertension         stage 2         0         0           15         15 young         2_middle         none         stage 1         0         0           16         16 old         3_lower middle         diabetes         stage 4         1         1           17         17 young         3_lower middle         none         stage 3         1         0	12	12	young	2_middle	diabetes	stage 1	1	0
15         15 young         2_middle         none         stage 1         0         0           16         16 old         3_lower middle         diabetes         stage 4         1         1           17         17 young         3_lower middle         none         stage 3         1         0	13	13	old	3_lower middle	diabetes	stage 1	1	1
16         16 old         3_lower middle diabetes         stage 4         1         1           17         17 young         3_lower middle none         stage 3         1         0	14	14	young	4_working	hypertension	stage 2	0	0
17 17 young 3_lower middle none stage 3 1 0	15	15	young	2_middle	none	stage 1	0	0
	16	16	old	3_lower middle	diabetes	stage 4	1	1
18 18 old 4_working none stage 4 1 0	17	17	young	3_lower middle	none	stage 3	1	0
	18	18	old	4_working	none	stage 4	1	0



Aus Lugue-Fernandez, Redondo Sanchez und Schomaker [3]:

"A clinician may be interested in the following: how different would the risk/chance of death have been had everyone received dual therapy compared to if everyone had experienced monotherapy?"

Frage: Was ist eine sinnvolle target quantity?

#### g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

Daten

#### Kausale Frage

#### Strukturannahmen

#### Identifikation

Schätzung

Interpretation Offene Fragen



Aus Lugue-Fernandez, Redondo Sanchez und Schomaker [3]: "A clinician may be interested in the following: how different would the risk/chance of death have been had everyone received dual therapy compared to if everyone had experienced monotherapy?"

Frage: Was ist eine sinnvolle target quantity?

Zum Beispiel:  $\psi_{MOR} = \frac{P(Y^1=1)/P(Y^1=0)}{P(Y^0=1)/P(Y^0=0)}$ 

#### a-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

schneller Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung Daten

#### Kausale Frage

#### Strukturannahmen

### Identifikation

Schätzung Interpretation

Offene Fragen

### Strukturannahmen – Kapitel 2







#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung

Berechnung mit R ...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

Daten

Kausale Frage

#### Strukturannahmen

Identifikation

Schätzung Interpretation

Offene Fragen Literaturnachweise

Y = Tod; A = Chemotherapie vs. Chemotherapie & Strahlentherapie;  $W_1$  = Alter;  $W_2$  = Sozioökonomischer Status;  $W_3$  = Begleiterkrankungen;  $W_4$  = Schwere der Krankheit (stage)

### Konsistenz, Kapitel 3

Kausale Inferenz Michael Schomaker



g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen

Identifikation

Schätzung

Interpretation Offene Fragen

Literaturnachweise

Frage: Ist die Annahme der Konsistenz hier erfüllt?

### Bedingte Austauschbarkeit, Kapitel 3

Kausale Inferenz Michael Schomaker



Frage: Wenn die Strukturannahmen korrekt sind, welche Variablen müssen wir mindestens in die Analyse einschließen?

g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung

Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

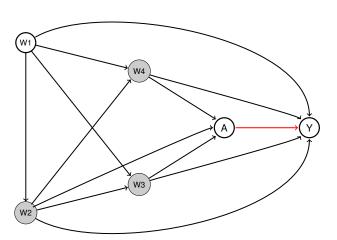
Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage Strukturannahmen

Identifikation

Schätzung Interpretation Offene Fragen

### Bedingte Austauschbarkeit, Kapitel 3



Kausale Inferenz Michael Schomaker



g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage Strukturannahmen

Identifikation

Schätzung Interpretation Offene Fragen

Literaturnachweise

(aber auch alle 4 Variablen können eingeschlossen werden/keine Collider, Mediatoren)

### Positivität, Kapitel 3

Kausale Inferenz Michael Schomaker



#### g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage
Strukturannahmen

#### Identifikation

Schätzung Interpretation Offene Fragen

Literaturnachweise

Frage: Ist die Annahme der Positivität erfüllt?

#### g-formula Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R ...schneller Berechnung mit Stata

Berechnung mit Sta Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen

#### Identifikation

Schätzung Interpretation Offene Fragen

Literaturnachweise

```
, , w2 = 1_upper middle, w3 = none, w4 = stage 3
```

w1

a young old

0 1 3

1 5 4

, , 
$$w2 = 2$$
\_middle,  $w3 = none$ ,  $w4 = stage 3$ 

w1

a young old

0 13 17

1 25 26

, , w2 = 3\_lower middle, w3 = none, w4 = stage 3

w 1

a young old

0 17 35

1 56 72



### wird benötigt, dass die bedingten Erwartungswerte in der Definition sinnvoll definiert sind

- bei mehreren (stetigen) Kovariablen oft nicht zu 100% erfüllt
- immerhin: die g-formula extrapoliert in "leere" Regionen basierend auf den Modellannahmen
- solange E(Y|A=a, L=I) korrekt spezifiziert ist, ist es in Ordnung; sonst nicht.
- komplexere Methoden, die doppelt robust sind (z.B. TMLE), sind in der Regel besser wenn Positivitätsverletzungen vorliegen

#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung

Berechnung mit R ...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

### Daten

Kausale Frage Strukturannahmen

#### Identifikation

Schätzung Interpretation Offene Fragen



Das heißt, der kausale Effekt (also: MOR) von der Therapieform auf Mortalität ist unter den gegebenen Annahmen identifiziert und kann geschätzt werden, wenn wir die entsprechenden Daten gemessen haben. Für gute Ergebnisse benötigen wir eine gute Modellierung, auch wegen der Positivität.

#### a-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage

### Strukturannahmen

Identifikation

Schätzung Interpretation Offene Fragen

```
1 # Daten einlesen und laden
2 setwd("C:/Users/schomakm/Dropbox/Documents/Teaching/
      Kausale Inferenz/Code")
3 cdata <- read.csv("cancer data.csv")</pre>
 attach (cdata)
  # Verwende ltmle zur Anwendung der g-formula
  library(ltmle)
  summary(ltmle(cdata, Lnodes=c("w1", "w2", "w3", "w4"),
                Anodes="a", Ynodes="v",
                 abar=list(1.0).
                acomp=T.
                Qform=c(y="Q.kplus1 ~ w1+w2+w3+w4+a*w2+a*w3"
  ))
  # Ergebnis
16
     Parameter Estimate:
                          0.38254
    Est Std Err log(OR): 0.098287
18
                p-value: <2e-16
19
      95% Conf Interval: (0.31551, 0.46381)
20
```



Konzept
Manuelle Berechnung
Berechnung mit R
...schneller
Berechnung mit Stata
Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten Kausale Frage

Strukturannahn Identifikation Schätzung

#### Interpretation Offene Fragen

### Geht auch in Stata... (sogar einfacher)

. logistic y i.age i.ses i.comorb i.stage i.a i.a##i.ses i.a##i.comorb

Logistic regression Number of obs = 5,000

LR chi2(23) = 749.48

Prob > chi2 = 0.0000

Log likelihood = -2386.4117 Pseudo R2 = 0.1387

У	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>   z	[95% Conf.	Interval]
age						
young	.4675325	.0359764	-9.88	0.000	.4020797	.5436401
ses						
2 middle	1.545988	.4636768	1.45	0.146	.8588383	2.78292
3 lower middle	1.779709	.5140104	2.00	0.046	1.010433	3.134661
4 working	1.758222	.5476087	1.81	0.070	.9549093	3.237319
5_non-working	2.138082	.7144742	2.27	0.023	1.110662	4.11592

. margins a

Predictive margins Number of obs = 5,000 Model VCE : OIM

Expression : Pr(y), predict()

	Margin	Delta-method Std. Err.	z	P>   z	[95% Conf.	Interval]
a						
0	.3652724	.0124018	29.45	0.000	.3409654	.3895794
1	.1804233	.0059066	30.55	0.000	.1688466	.1919999

. display ((.1804233)/(1-.1804233))/((.3652724)/(1-.3652724))

#### Kausale Inferenz Michael Schomaker



#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung

Berechnung mit R ...schneller

Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

## Fallbeispiel / Übung

Kausale Frage

Strukturannahmen Identifikation

#### Identifikation Schätzung

Interpretation Offene Fragen

### Interpretation

Frage: was ist die Interpretation des Ergebnisses?

Kausale Inferenz Michael Schomaker



#### g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

#### Daten

Kausale Frage Strukturannahmen

Identifikation

#### Schätzung Interpretation

Offene Fragen

#### .



Unter der Annahme, dass unsere Strukturannahmen korrekt sind, und dass wir die Modelle korrekt spezifiziert haben, können wir folgendes sagen: die Chance zu sterben ist für Patienten ca. 0.38 mal geringer wenn sie mit mit dualer Therapie behandelt werden im Vergleich zu Monotherapie.

Frage: für welche Patientengruppe gilt die Schlussfolgerung?

#### g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

...schneller

Berechnung mit Stata Konfidenzintervalle

### Fallbeispiel / Übung

Daten Kausale Frage

Strukturannahmen Identifikation

#### Identifikation Schätzung

### Interpretation Offene Fragen

Oliono i ragon



Modellierung: wir nehmen an, dass unsere Regressionsmodelle korrekt spezifiziert werden.

Frage: was ist das Beste, das wir hier tun können?

Was tun wir bei fehlenden Daten? Wir intervenieren und zwingen jeden Patienten zu kommen!

Frage: was machen wir dann praktisch? Welche Annahmen brauchen wir?

g-formula

Konzept

Manuelle Berechnung Berechnung mit R

schneller Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

Fallbeispiel / Übung

Daten

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation

Schätzung

Interpretation

Offene Fragen

### Literaturnachweise für Beispiele

#### Kausale Inferenz Michael Schomaker



#### [1] J. Robins.

A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period - application to control of the healthy worker survivor effect.

Mathematical Modelling, 7(9-12):1393-1512, 1986.

[2] M. A. Luque-Fernandez, M. Schomaker, B. Rachet, and M. E. Schnitzer. Targeted maximum likelihood estimation for a binary treatment: A tutorial. Statistics in Medicine, 37(16):2530-2546, 2018.

[3] M. A. Lugue-Fernandez, D. Redondo-Sanchez, and M. Schomaker. Effect modification and collapsibility in evaluations of public health interventions. American Journal of Public Health, 109(3):e12-e13, 2019.

[4] J. M. Snowden, S. Rose, and K. M. Mortimer. Implementation of g-computation on a simulated data set: demonstration of a causal inference technique. American Journal of Epidemiology, 173(7):731-8, 2011.

#### g-formula

Konzept Manuelle Berechnung Berechnung mit R

schneller Berechnung mit Stata

Konfidenzintervalle

#### Fallbeispiel / Übung Daten

Kausale Frage Strukturannahmen Identifikation

Schätzung Interpretation

Offene Fragen