

Die Berechnung adjustierter NNTs in randomisierten kontrollierten Studien

Ralf Bender
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27
D-51105 Köln
Ralf.Bender@iqwig.de

Volker Vervölgyi
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27
D-51105 Köln
Volker.Vervolgyi@iqwig.de

Zusammenfassung

Das Maß "Number Needed to Treat" (NNT) wird seit einigen Jahren vor allem in der Ergebnisdarstellung randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) verwendet. NNT gibt die durchschnittliche Anzahl von Patienten an, die behandelt werden müssen, um in einem bestimmten Zeitraum ein (ungünstiges) Ereignis zu verhindern. Für Anwendungen in der Epidemiologie wurde im Rahmen der logistischen Regression der "Average Risk Difference" (ARD) Ansatz entwickelt, um NNTs zu schätzen, die für wichtige Kovariablen adjustiert sind. Das Averaging erfolgt hierbei getrennt für exponierte und nicht exponierte Personen, um eine mögliche unterschiedliche Verteilung der Kovariablen zu berücksichtigen.

In dieser Arbeit wird der ARD-Ansatz zur Schätzung adjustierter NNTs in RCTs mit balancierten Kovariablen angewendet. In RCTs ist es sinnvoll über die gesamte Stichprobe zu mitteln, da alle eingeschlossenen Patienten für eine Behandlung in Frage kommen. Es wird ein SAS/IML[®]-Makro zur Berechnung adjustierter NNTs mit Konfidenzintervallen für die Anwendung in randomisierten kontrollierten Studien vorgestellt und auf einen Beispieldatensatz angewendet.

Schlüsselwörter: Balancierte Kovariablen, Konfidenzintervalle, Logistische Regression, Number Needed to Treat (NNT), Odds Ratio (OR), Randomisierte kontrollierte Studie

1 Einleitung

Das Maß "Number Needed to Treat" (NNT) ist ein populäres Effektmaß, um den absoluten Effekt einer neuen Behandlung im Vergleich zu einer Standardbehandlung bzw. Placebo in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit binären Endpunkten darzustellen (Bender, 2005). Das Maß NNT wird auch in der Epidemiologie zum Vergleich exponierter und nicht exponierter Personen angewendet (Bender & Blettner, 2002; Bender et al., 2007). Im Rahmen der logistischen Regression wurde eine Methode zur Schätzung von NNTs mit Adjustierung für Confounder entwickelt unter Verwendung des "Average Risk Difference" (ARD) Ansatzes (Bender et al., 2007; Austin, 2010a). Zur Durchführung der notwendigen Berechnungen wurden SAS/IML[®]-Makros entwi-

ckelt (Bender et al., 2006, 2007). Im Kontext von Kohortenstudien wird hierbei getrennt über exponierte und nicht exponierte Personen gemittelt, um eine möglich unterschiedliche Verteilung der Confounder zwischen exponierten und nicht exponierten Personen zu berücksichtigen (Bender & Kuss, 2010). In Abhängigkeit der Datensituation und der Fragestellung kann jedoch auch ein Mitteln über die gesamte Stichprobe sinnvoll sein (Austin, 2010b; Bender & Kuss, 2010). Im Fall eines RCT mit balancierten Kovariablen ist es sinnvoll über die gesamte Stichprobe zu mitteln, da alle eingeschlossenen Patienten für eine Behandlung in Frage kommen.

Es ist bekannt, dass die Adjustierung für balancierte Kovariablen in der logistischen Regression auf der einen Seite zu einem Verlust an Präzision, auf der anderen Seite aber dennoch zu einer höheren Effizienz des Signifikanztests auf Behandlungseffekt führt (Hauck et al., 1991; Robinson & Jewell, 1991; Hauck et al., 1998; Negassa & Hanley, 2007). Der Grund für dieses zunächst widersprüchlich erscheinende Ergebnis ist die Tatsache, dass bei der logistischen Regression die Vernachlässigung balancierter Kovariablen zu einem Bias in Richtung Nulleffekt führt. Allerdings beziehen sich diese Ergebnisse auf die Schätzung der Regressionskoeffizienten und der entsprechenden Odds Ratios (ORs), also auf relative Effektmaße (Bender & Vervölgyi, 2010).

Vervölgyi (2010) sowie Bender & Vervölgyi (2010) haben in einer umfangreichen Simulationsstudie den Effekt der Adjustierung für balancierte Kovariablen auf die Schätzung absoluter Effektmaße, nämlich Risikodifferenz (RD) und NNT untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bezüglich der absoluten Effektmaße die Vernachlässigung balancierter Kovariablen nicht zu einem Bias führt. Allerdings bewirkt die Adjustierung hier einen Präzisionsgewinn, d.h. es ergeben sich kleinere Standardfehler (SEs) und kürzere Konfidenzintervalle (KIs), vor allem, wenn die Kovariablen starke Prädiktoren darstellen.

In dieser Arbeit wird das neue SAS/IML[®]-Makro "nnt_adj.sas" zur Berechnung von Punkt- und Intervallschätzern für adjustierte NNTs im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien vorgestellt und auf einen Beispieldatensatz angewendet.

2 Methode

2.1 Das Maß Number Needed to Treat (NNT)

Im einfachen Fall einer Studie, in der 2 Gruppen bezüglich einer binären Zielvariable (z.B. Mortalität) verglichen werden und Kovariablen keine Rolle spielen, stellt die gewöhnliche Vierfeldertafel die wesentliche Datengrundlage dar. Aus dieser lassen sich durch relative Häufigkeiten die Risiken in beiden Gruppen schätzen. Der Kehrwert der entsprechenden Risikodifferenz ergibt das Maß NNT (Bender, 2005).

Durch Verwendung der erweiterten Bezeichnung "Number Needed to Treat for 1 Person to Benefit" (NNTB) sowie "Number Needed to Treat for 1 Person to Be Harmed" (NNTH) lässt sich gezielt die Richtung des Effekts angeben. Diese Terminologie ist insbesondere bei der Darstellung von Konfidenzintervallen bei nicht signifikanten Ef-

fechten von Bedeutung, da in diesem Fall der Konfidenzbereich für NNT aus 2 Teilen besteht (Bender, 2005).

Die Berechnung von Konfidenzintervallen kann in den meisten praxis-relevanten Fällen mit Hilfe der Wilson Score Methode erfolgen (Bender, 2005). Hierfür steht ein SAS/IML[®]-Programm zur Verfügung (Bender, 2000).

2.2 Adjustierte NNTs in nicht-randomisierten Studien

Zur Schätzung adjustierter NNTs wurde im Rahmen der logistischen Regression der ARD-Ansatz entwickelt (Bender et al., 2007). Im Fall nicht-randomisierter Studien muss hierbei eine mögliche unterschiedliche Verteilung der Kovariablen berücksichtigt werden. Dies führt zu einer getrennten Mittelung der Risikodifferenzen in den beiden Gruppen, woraus 2 unterschiedliche Effektmaße resultieren. Für Kohortenstudien, in denen der Effekt einer Exposition untersucht wird, haben Bender et al. (2007) die Verwendung der Bezeichnungen Number Needed to Be Exposed (NNE) und Exposure Impact Number (EIN) vorgeschlagen. NNE beschreibt hierbei den Effekt der Exposition auf bisher nicht exponierte Personen, während EIN den Effekt beschreibt, der entsteht, wenn bisher exponierte Personen vor der Exposition geschützt werden.

Konfidenzintervalle für NNE und EIN lassen sich im Rahmen der logistischen Regression mit Hilfe der multivariaten Delta-Methode herleiten (Bender et al., 2007). Zur Durchführung der notwendigen Berechnungen gibt es SAS/IML[®]-Makros (Bender et al., 2006, 2007).

2.3 Adjustierte NNTs in randomisierten Studien

Der ARD-Ansatz lässt sich auch in randomisierten Studien mit balancierten Kovariablen anwenden. Da hier alle eingeschlossenen Patienten für eine Behandlung in Frage kommen, ist es sinnvoll über die gesamte Stichprobe zu mitteln.

Sei Z der binäre Behandlungsstatus mit Wert z ($1=$ Intervention, $0=$ Kontrollgruppe). Sei (X_1, \dots, X_k) der Vektor von k binären oder stetigen Kovariablen mit Werten (x_1, \dots, x_k) und der Verteilungsfunktion $F(x_1, \dots, x_k)$. Sei weiterhin $\pi(x_1, \dots, x_k, z)$ das interessierende Risiko in Abhängigkeit der Kovariablen sowie des Behandlungsstatus. Im Fall einer nützlichen Behandlung, die das Risiko vermindert, lässt sich die erwartete Risikodifferenz unter Berücksichtigung der Kovariablen definieren durch

$$\text{ERD} = \int_{-\infty}^{\infty} \cdots \int_{-\infty}^{\infty} (\pi(x_1, \dots, x_k, 0) - \pi(x_1, \dots, x_k, 1)) \, dF(x_1, \dots, x_k) \quad (1)$$

Der Kehrwert von ERD stellt dann das adjustierte NNT dar, das den absoluten Behandlungseffekt unter Berücksichtigung der Verteilung der Kovariablen beschreibt, d.h.

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{ERD}} \quad (2)$$

In der Praxis muss das Risiko in Abhängigkeit der Kovariablen und der Behandlung geschätzt werden. Sei n der Stichprobenumfang der Studie und seien z_i und x_{1i}, \dots, x_{ki} die beobachteten Werte für den Behandlungsstatus und die Kovariablen X_1, \dots, X_k für $i=1, \dots, n$. Im Rahmen der logistischen Regression ist das Risiko für Patient i gegeben durch

$$\pi_i = \frac{\exp(\alpha + \gamma z_i + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})}{1 + \exp(\alpha + \gamma z_i + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})} \quad \text{für } i=1, \dots, n \quad (3)$$

wobei $\alpha, \gamma, \beta_1, \dots, \beta_k$ die logistischen Regressionskoeffizienten darstellen. Sind diese bekannt, so können wir das Risiko aller Patienten berechnen, das diese unter Behandlung haben, durch

$$\pi_i^\bullet = \frac{\exp(\alpha + \gamma + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})}{1 + \exp(\alpha + \gamma + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})} \quad \text{für } i=1, \dots, n \quad (4)$$

Auf der anderen Seite können wir auch das Risiko aller Patienten berechnen, das diese ohne Behandlung haben, durch

$$\pi_i^\circ = \frac{\exp(\alpha + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})}{1 + \exp(\alpha + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})} \quad \text{für } i=1, \dots, n \quad (5)$$

Für große Stichproben kann ERD (1) approximiert werden durch die entsprechende gemittelte Risikodifferenz ARD, wobei

$$ARD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\pi_i^\circ - \pi_i^\bullet) \quad (6)$$

Die gemittelte Risikodifferenz ARD (6) kann geschätzt werden, in dem die üblichen Schätzer der logistischen Regressionskoeffizienten in den Formeln (4) bis (6) verwendet werden. Den Schätzer für das adjustierte NNT erhält man dann durch den Kehrwert des geschätzten ARD (ARD-Ansatz).

Wie üblich werden Konfidenzintervalle für NNTs durch Invertieren und Vertauschen der Konfidenzgrenzen der zugehörigen Risikodifferenz ermittelt. Die gemittelte Risikodifferenz ARD (6) stellt eine Funktion der logistischen Regressionskoeffizienten dar. Somit lassen sich Standardfehler und Konfidenzintervalle für ARD wie in Bender et al. (2007) dargestellt mit Hilfe der multivariaten Delta-Methode ableiten.

3 Das SAS/IML[®]-Makro "nnt_adj.sas"

Aufbauend auf den bisherigen SAS/IML[®]-Makros (Bender et al., 2006, 2007) wurde für den hier betrachteten Fall von randomisierten Studien mit balancierten Kovariablen das neue Makro "nnt_adj.sas" erstellt. Das Programm ist im SAS-Wiki verfügbar unter, <http://de.saswiki.org>, und außerdem im Internet unter <http://www.rbsd.de/softw.html> erhältlich.

Am Beginn des Programms muss der Anwender die eigenen Daten auf individueller Ebene mit Hilfe eines normalen Data Steps einlesen. Dieser Datensatz muss mindestens die folgenden Variablen enthalten

- die binäre Zielvariable mit den Werten 0 und 1
- den binären Behandlungsstatus mit den Werten 0 und 1
- die Kovariablen

Am Ende des Programms muss das Makro aufgerufen werden durch die Befehlszeile

```
%nnt (data=sim,  
      response=Y,  
      treatment=Z,  
      covar=X1 X2 X3) ;
```

Hierbei ist für "sim" der Name des eigenen Datensatzes einzusetzen, für "Y" der Name der binären Zielvariable, für "Z" der Name des binären Behandlungsstatus und für "X1 X2 X3" die Liste mit den Namen der zu verwendenden Kovariablen.

4 Beispiel

Zur Illustration der Methode und des Programms wird ein realer Datensatz aus der Literatur verwendet (Negassa & Hanley, 2007; Bender & Vervölgyi, 2010). Der Datensatz besteht aus Messungen an 125 männlichen Fruchtfliegen, die in 5 Gruppen randomisiert wurden, um den Effekt sexueller Aktivität auf die Mortalität zu untersuchen. Hier werden nur 2 der 5 Gruppen betrachtet. In der Kontrollgruppe (KG) wurde jeder männlichen Fruchtfliege alle 2 Tage ein neues empfängliches Weibchen zugeführt. In der Interventionsgruppe (IG) wurden dagegen frisch befruchtete Weibchen verwendet, die sich in der Regel für mindestens 2 Tage nicht paaren. Mit diesen Definitionen kann die "Intervention" als Vermeidung sexueller Aktivitäten interpretiert werden. Die primäre Zielvariable war Überlebenszeit in Tagen, die hier dichotomisiert wurde in die binäre Zielvariable Tod innerhalb von 60 Tagen ja/nein (Death60). Bei Fruchtfliegen ist bekanntermaßen die Thoraxlänge (TL) ein starker Prädiktor für Mortalität, so dass TL als Kovariable verwendet wird. Die Randomisierung war in dieser Studie bezüglich TL erfolgreich: der Mittelwert (SD) von TL war 0.84 (0.071) mm in der KG und 0.83 (0.070) mm in der IG.

In der KG starben 17 (68%) der 25 Fliegen und in der IG 10 (40%) von 25 innerhalb von 60 Tagen. Mit Hilfe einer nicht adjustierten Analyse auf der Basis der einfachen Vierfeldertafel erhält man zwar einen deutlichen Effektschätzer, aber dennoch ein nicht signifikantes Ergebnis: $\log(\text{OR}) = -1.16$ (SE=0.592), OR=0.31 (95%-KI 0.098–1.001), $p=0.088$ (exakter Fisher-Test), RD=0.28 (SE=0.136, 95%-KI 0.015–0.545), NNT=3.6 (95%-KI 1.8–67.4).

Eine bessere Analyse ermöglicht die Anwendung der multiplen logistischen Regression mit TL als Kovariable. Der Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test zeigt mit $p=0.61$

keine Hinweise auf eine mangelnde Modellanpassung. Bei Anwendung des Programms `nnt_adj.sas` mit Hilfe Makro-Aufrufs

```
%nnt (data=fruitfly,  
      response=Death60,  
      treatment=IG,  
      covar=TL) ;
```

erhält man folgende adjustierte Ergebnisse: $\log(\text{OR}) = -1.84$ ($\text{SE} = 0.753$), $\text{OR} = 0.159$ (95%-KI 0.036–0.606), $p = 0.015$, $\text{RD} = 0.32$ ($\text{SE} = 0.113$, 95%-KI 0.010–0.545), $\text{NNT} = 3.1$ (95%-KI 1.8–9.8). In der adjustierten Analyse ist somit der Standardfehler des geschätzten $\log(\text{OR})$ 27% größer als in der nicht adjustierten Analyse. Das Gegenteil ist der Fall bezüglich der geschätzten Risikodifferenz. Der Standardfehler von RD ist in der adjustierten Analyse 16.9% niedriger als in der nicht adjustierten, was zu kürzeren Konfidenzintervallen für RD und NNT führt. Das Studienergebnis kann in Form des NNT wie folgt interpretiert werden. Im Mittel kann unter 3.1 (95%-KI 1.8–9.8) männlichen Fruchtfliegen, die sexuelle Aktivität vermeiden, 1 Todesfall in 60 Tagen vermieden werden.

Die Ergebnisse dieses Beispiels stehen im Einklang mit den vorher beschriebenen Resultaten. Die Adjustierung für starke Prädiktoren vermeidet den Bias in Richtung Null-effekt bezüglich OR, führt zu einem Präzisionsverlust für den geschätzten logistischen Regressionskoeffizienten, erhöht aber die Power für den Test auf Behandlungseffekt und führt zu einem Präzisionsgewinn für die RD Schätzung und somit zu deutlich kürzeren Konfidenzintervallen von RD und NNT.

5 Diskussion

Das SAS/IML[®]-Makro "`nnt_adj.sas`" ist anwendbar in randomisierten kontrollierten Studien mit balancierten Kovariablen, binärer Zielvariable und identischer Follow-up-Zeit für alle Patienten. Alle Berechnungen basieren auf einem multiplen logistischen Regressionsmodell. Daher müssen die betrachteten Daten durch das verwendete logistische Regressionsmodell adäquat beschrieben werden, um mit dem ARD-Ansatz sinnvolle Ergebnisse zu erhalten. In der Praxis ist dies durch entsprechende Untersuchungen der Modellgüte zu dokumentieren. Die vorliegende Form des Makros setzt zudem voraus, dass es keine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Kovariable gibt. Ist eine solche Wechselwirkung vorhanden, ist die Schätzung adjustierter NNTs schwieriger, da auch der relative Behandlungseffekt von den Werten der Kovariable abhängt. Der ARD-Ansatz ist auch in diesem Fall prinzipiell anwendbar, es muss allerdings der Programmcode entsprechend erweitert werden.

Eine Alternative zur logistischen Regression für die Schätzung adjustierter NNTs stellen binomiale und Poisson Regressionsmodelle dar, in denen Risikodifferenzen direkt geschätzt werden (Gehrmann et al., 2010). Ein Vorteil dieser Verfahren ist, dass die adjustierten NNTs nicht von den Werten der Kovariablen abhängen. Es wurde jedoch in umfangreichen Simulationen gezeigt, dass die logistische Regression mit Anwendung

des ARD-Ansatzes im Allgemeinen die beste Methode zur Schätzung adjustierter Risikodifferenzen und NNTs darstellt (Gehrmann et al., 2010).

Liegen aufgrund des Studiendesigns variable Follow-up-Zeiten und zensierte Werte vor, müssen adäquate Methoden für Überlebenszeiten verwendet werden. Der ARD-Ansatz ist hierbei auch im Cox-Modell anwendbar (Austin, 2010c; Laubender & Bender, 2010). Auch hier sollte das Averaging bei nicht randomisierten Studien in den beiden Vergleichsgruppen getrennt erfolgen, was zu 2 verschiedenen NNT-Maßen führt (Laubender & Bender, 2010). Bei randomisierten Studien mit balancierten Kovariablen sollte über die gesamte Stichprobe gemittelt werden, so dass ein einheitliches adjustiertes NNT-Maß entsteht. Die bei der logistischen Regression gefundenen Ergebnisse, dass die Vernachlässigung balancierter Kovariablen bezüglich der absoluten Effektmaße nicht zu einem Bias führt, aber die Adjustierung hier einen Präzisionsgewinn ermöglicht, dürften auch hier gelten.

Es kann zusammengefasst werden, dass eine Adjustierung für balancierte Kovariablen in der logistischen Regression zu reduzierten Standardfehlern und kürzeren Konfidenzintervallen führt, wenn die Studienergebnisse in Form von Risikodifferenzen und NNTs dargestellt werden. Ein beträchtlicher Präzisionsgewinn kann jedoch nur erwartet werden, wenn die Kovariablen sehr starke Prädiktoren sind. Die Notwendigkeit einer Adjustierung für wichtige Kovariablen muss im Design und in der Analyse randomisierter kontrollierter Studien betrachtet werden. Für diesen Fall stellt das SAS/IML[®]-Makro "nnt_adj.sas" ein nützliches Tool zur Punkt- und Intervallschätzung adjustierter NNTs dar.

Literatur

- [1] Austin, P.C. (2010a): Absolute risk reductions, relative risks, relative risk reductions, and numbers needed to treat can be obtained from a logistic regression model. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 2-6.
- [2] Austin, P.C. (2010b): Different measures of treatment effect for different research questions. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 9-10.
- [3] Austin, P.C. (2010c): Absolute risk reductions and numbers needed to treat can be obtained from adjusted survival models for time-to-event outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 46-55.
- [4] Bender, R. (2000): Berechnung von Konfidenzintervallen für die Zahl "Number Needed to Treat" (NNT). In: Bödeker, R.H. & Hollenhorst, M. (Hrsg.): *Proceedings der 4. Konferenz für SAS[®]-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*, 1-7. AG Statistik des Inst. für Med. Informatik, Gießen.
- [5] Bender, R. (2005): Number needed to treat (NNT). In: Armitage, P., Colton, T. (Eds.): *Encyclopedia of Biostatistics, 2nd Edition, Vol. 6*, 3752–3761. Wiley, Chichester.

- [6] Bender, R., Hildebrandt, M. & Kuss, O. (2006): Die Berechnung adjustierter NNEs in Kohortenstudien. In: Kaiser, K. & Bödeker, R.-H. (Hrsg.): *Statistik und Datenanalyse mit SAS[®] – Proceedings der 10. Konferenz der SAS[®]-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*, 19-33. Shaker, Aachen.
- [7] Bender, R. & Kuss, O. (2010): Methods to calculate relative risks, risk differences, and numbers needed to treat from logistic regression. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 7-8.
- [8] Bender, R., Kuss, O., Hildebrandt, M. & Gehrman, U. (2007): Estimating adjusted NNT measures in logistic regression analysis. *Stat. Med.* 26, 5586-5595.
- [9] Bender, R. & Blettner, M. (2002): Calculating the "number needed to be exposed" with adjustment for confounding variables in epidemiological studies. *J. Clin. Epidemiol.* 55, 525-530.
- [10] Bender, R. & Vervölgyi, V. (2010): Estimating adjusted NNTs in randomised controlled trials with binary outcomes: A simulation study. *Contemp. Clin. Trials* 31, 498-505.
- [11] Gehrman, U., Kuss, O., Wellmann, J. & Bender, R. (2010): Logistic regression was preferred to estimate risk differences and numbers needed to be exposed adjusted for covariates. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 1223-1231.
- [12] Hauck, W.W., Anderson, S. & Marcus, S.M. (1998): Should we adjust for covariates in nonlinear regression analyses of randomized trials? *Control. Clin. Trials* 19, 249-256.
- [13] Hauck, W.W., Neuhaus, J.M., Kalbfleisch, J.D. & Anderson, S. (1991): A consequence of omitted covariates when estimating odds ratios. *J. Clin. Epidemiol.* 44, 77-81.
- [14] Laubender, R.P. & Bender, R. (2010): Estimating adjusted risk difference (RD) and number needed to treat (NNT) measures in the Cox regression model. *Stat. Med.* 29, 851-859.
- [15] Negassa, A. & Hanley JA. (2007): The effect of omitted covariates on confidence interval and study power in binary outcome analysis: A simulation study. *Contemp. Clin. Trials* 28, 242-248.
- [16] Robinson, L.D. & Jewell, N.P. (1991): Some surprising results about covariate adjustment in logistic regression models. *Int. Stat. Rev.* 59, 227-240.
- [17] Vervölgyi, V. (2010): *Schätzung adjustierter NNTs mit Hilfe der logistischen Regression in randomisierten kontrollierten Versuchen – eine Simulationsstudie*. Master Thesis, Master of Science in Epidemiology. Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), University Medical Center of the Johannes-Gutenberg-University Mainz.