

Klinische Studien bewerten: Effektmaße

Dr. Waldemar Siemens

Systematische Übersichtsarbeiten erstellen

03.05.2021

Session 3.3

**Zuverlässige Evidenz.
Informierte Entscheidungen.
Bessere Gesundheit.**

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages



Interessenskonflikt

- Seit 2021 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Cochrane Deutschland Stiftung und Institut für Evidenz in der Medizin
- 2020 bis 2021 Statistiker bei Roche Pharma AG (Grenzach-Wyhlen)

Lernziele

Die Teilnehmer*innen sollen zu Folgendem in der Lage sein:

- verschiedene **dichotome Effektmaße** zu unterscheiden.
- beide **kontinuierliche Effektmaße** zu unterscheiden.
- **dichotome und kontinuierliche Effektmaße** zu interpretieren.

Schritte eines Systematic Review

1. Fragestellung festlegen
2. Auswahlkriterien definieren
3. Methoden definieren
4. Studien suchen
5. Auswahlkriterien anwenden
- 6. Daten extrahieren**
7. Bias-Risiko der Studien bewerten
- 8. Ergebnisse analysieren und darstellen**
- 9. Ergebnisse interpretieren und Schlussfolgerungen ziehen**
10. Review optimieren und aktualisieren

Übersicht

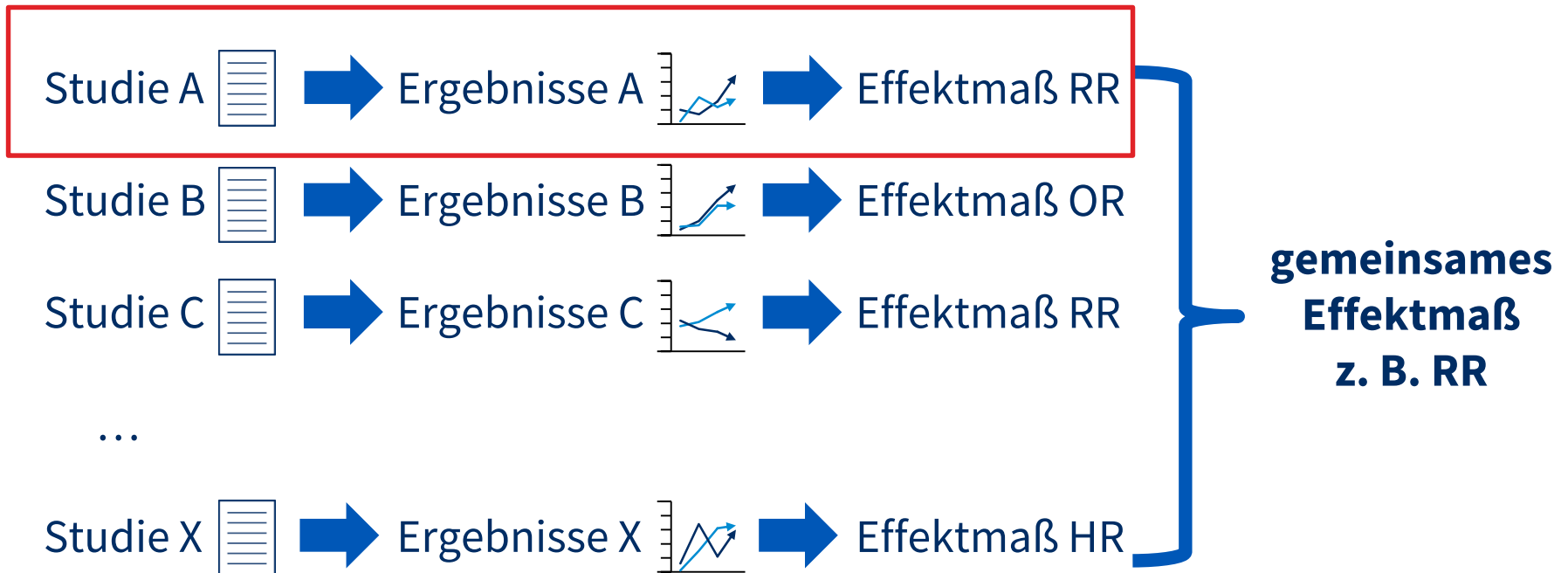
1. Dichotome Effektmaße

- ▶ 1.1 Relatives Ratio (RR)
- ▶ 1.2 Odds Ratio (OR)
- ▶ 1.3 Absolute Risikoreduktion (RD)
- ▶ 1.4 Number needed to treat (NNT) / to harm (NNH)

2. Kontinuierliche Effektmaße

- ▶ 2.1 Mittelwertdifferenz (MD)
- ▶ 2.2. Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)

Überblick: Konzept der Metaanalyse



1. Dichotome Effektmaße

- 1.1 Relatives Ratio (RR)
- 1.2 Odds Ratio (OR)
- 1.3 Absolute Risikoreduktion (RD)
- 1.4 Number needed to treat (NNT) / to harm (NNH)



Was sind dichotome Endpunkte?

Wenn der Endpunkt für Teilnehmende eine von zwei Ereignissen ist:

- Lebendig oder tot
- Geheilt oder nicht geheilt
- Schwanger oder nicht schwanger

Wie hoch war die Wahrscheinlichkeit dafür?

Risiko und Odds (Chance)

- drücken Wahrscheinlichkeit in Zahlen aus
- die Wahrscheinlichkeit einer Gruppe, in einem von zwei Zuständen zu sein (z.B. lebendig oder tot)
- werden unterschiedlich berechnet, unterschiedliche statistische Bedeutung

1.1 Relatives Risiko (RR)

	Kopfschmerz		Kein Kopfschmerz		
Koffein	12	(a)	41	(b)	53 (a + b)
Koffeinfrei	9	(c)	52	(d)	61 (c + d)
	21	(a + c)	93	(b + d)	114 (N)

$$RR = \frac{p_T}{p_C} \quad \widehat{RR} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

- $\hat{p}_T$ = Risiko für Eintritt des Ereignisses unter der interessierenden neuen Therapie
- $\hat{p}_C$ = Risiko für Eintritt des Ereignisses unter der Standardtherapie (Kontrollgruppe)

Mama-Kaffa 1999:

$$\hat{p}_T = \frac{12}{53} = 22,6\% \text{ (Koffein)}$$

$$\hat{p}_C = \frac{9}{61} = 14,8\% \text{ (Koffeinfrei)}$$

$$\widehat{RR} = \frac{22,6\%}{14,8\%} = 1,53$$

1.1 Relatives Risiko (RR) - Interpretation

- Das Kopfschmerzrisiko unter Koffein beträgt 22,6 %.
- Das Risiko unter Koffein Kopfschmerzen zu bekommen ist 1,53 mal höher als in der Kontrollgruppe.
- Es liegt eine relative Risikoerhöhung unter Koffein um 53 % vor.

Mama-Kaffa 1999:

$$\hat{p}_T = \frac{12}{53} = 22,6\% \text{ (Koffein)}$$

$$\hat{p}_C = \frac{9}{61} = 14,8\% \text{ (Koffeinfrei)}$$

$$\widehat{RR} = \frac{22,6\%}{14,8\%} = 1,53$$

1.2 Odds Ratio (OR)

	Kopfschmerz		Kein Kopfschmerz		
Koffein	12	(a)	41	(b)	53 (a + b)
Koffeinfrei	9	(c)	52	(d)	61 (c + d)
	21	(a + c)	93	(b + d)	114 (N)

$$OR = \frac{\left(\frac{p_T}{1 - p_T}\right)}{\left(\frac{p_C}{1 - p_C}\right)} \quad \widehat{OR} = \frac{\widehat{O}_T}{\widehat{O}_C} = \frac{a/b}{c/d}$$

Mama-Kaffa 1999:

$$\widehat{O}_T = \frac{12}{41} = 29,3\% \text{ (Koffein)}$$

$$\widehat{O}_C = \frac{9}{52} = 17,3\% \text{ (Koffeinfrei)}$$

$$\widehat{OR} = \frac{29,3\%}{17,3\%} = 1,69$$

- $\widehat{O}_T$ = Odds für Eintritt des Ereignisses unter der interessierenden neuen Therapie
- $\widehat{O}_C$ = Odds für Eintritt des Ereignisses unter der Standardtherapie (Kontrollgruppe)

1.2 Odds Ratio (OR) - Interpretation

- Die Odds für Kopfschmerz unter Koffein betragen 29,3 %.
- Pro Person mit Kopfschmerzen hatten ca. 3 Personen keine Kopfschmerzen.
- Die Odds unter Koffein Kopfschmerzen zu bekommen ist 1,69 mal höher als in der Kontrollgruppe.
- Es liegt eine relative Erhöhung der Odds um unter Koffein um 69 % vor.

$$\widehat{O}_T = \frac{12}{41} = 29,3\% \text{ (Koffein)}$$

$$\widehat{O}_C = \frac{9}{52} = 17,3\% \text{ (Koffeinfrei)}$$

$$\widehat{OR} = \frac{29,3\%}{17,3\%} = 1,69$$

Vergleich: Risk Ratio vs. Odds Ratio

- OR ist schwer verständlich und wird oft fehlinterpretiert
 - ▶ Auch für Fall-Kontroll-Studien geeignet (adjustiertes OR aus Log. Reg.)
 - ▶ RR nicht berechenbar, da man Fälle und Kontrollen künstlich wählt und das Verhältnis (z. B. 1:1) vorgegeben wird
 - ▶ Suggestieren einen größeren Effekt als RR mit zunehmenden Events in Versuchsgruppe

Vergleich: Risk Ratio vs. Odds Ratio

- RR ist einfacher zu verstehen
 - ▶ RR ggf. bei RCTs für Metaanalyse dem OR vorziehen.
 - ▶ Relatives Maß (so wie OR).
 - ▶ Kann eine sehr kleine oder sehr große Veränderung bedeuten:
 - $RR\ 0,75 = 60\%/80\% \rightarrow \Delta\ 20\%$ und $RR\ 0,75 = 15\%/20\% \rightarrow 5\%$
 - Absolute Risikodifferenz (RD) zusätzlich zum Risk Ratio (RR) berichten!
 - GRADE Summary of Findings Tabellen: Anzahl der Personen mit Ereignissen pro 1000 Personen

1.3 Absolute Risikodifferenz (RD)

	Kopfschmerz		Kein Kopfschmerz		
Koffein	12	(a)	41	(b)	53 (a + b)
Koffeinfrei	9	(c)	52	(d)	61 (c + d)
	21	(a + c)	93	(b + d)	114 (N)

$$RD = p_T - p_C \quad \widehat{RD} = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

- $\hat{p}_T$ = Risiko für Eintritt des Ereignisses unter der interessierenden neuen Therapie
- $\hat{p}_C$ = Risiko für Eintritt des Ereignisses unter der Standardtherapie (Kontrollgruppe)

Mama-Kaffa 1999:

$$\hat{p}_T = \frac{12}{53} = 22,6\% \text{ (Koffein)}$$

$$\hat{p}_C = \frac{9}{61} = 14,8\% \text{ (Koffeinfrei)}$$

$$\widehat{RD} = 22,6\% - 14,8\% = 7,8\%$$

1.3 Absolute Risikodifferenz (RD) - Interpretation

- Koffein erhöhte das Kopfschmerzrisiko um 7,8 **Prozentpunkte**
- 148 von 1000 Personen bekamen in der Kontrollgruppe Kopfschmerzen. Unter Koffein bekamen 78 Personen mehr Kopfschmerzen (226 von 1000).
- Prozent vs. Prozentpunkte:
 - ▶ z. B. 50%: Reduktion um 10 **Prozent** = 45%
 - ▶ z. B. 50%: Reduktion um 10 **Prozentpunkte** = 40%

$$\hat{p}_T = \frac{12}{53} = 22,6\% \text{ (Koffein)}$$

$$\hat{p}_C = \frac{9}{61} = 14,8\% \text{ (Koffeinfrei)}$$

$$\widehat{RD} = 22,6\% - 14,8\% = 7,8\%$$

1.4 Number needed to treat (NNT) / to harm (NNH)

	Kopfschmerz		Kein Kopfschmerz		
Koffein	12	(a)	41	(b)	53 (a + b)
Koffeinfrei	9	(c)	52	(d)	61 (c + d)
	21	(a + c)	93	(b + d)	114 (N)

$$\widehat{RD} = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

$$\widehat{NNT} = \frac{1}{\widehat{RD}}$$

Bei unerwünschten
Ereignissen
passender:

Mama-Kaffa 1999:

$$\widehat{RD} = 7,8\% = 0,078$$

$$\widehat{NNT} = \frac{1}{0,078} = 12,8 \approx 13$$

$$\widehat{NNH} = \frac{1}{0,078} = 12,8 \approx 12$$

1.4 Number needed to treat (NNT) / to harm (NNH)

- Wenn 12 Personen Koffein zu sich nehmen, bekommt eine davon Kopfschmerzen.

Mama-Kaffa 1999:

$$\widehat{RD} = 7,8\% = 0,078$$

$$\widehat{NNT} = \frac{1}{0,078} = 12,8 \approx 13$$

Bei unerwünschten
Ereignissen
passender:

$$\widehat{NNH} = \frac{1}{0,078} = 12,8 \approx 12$$

Dichotome Effektmaße: Zusammenfassung (1)

Effektmaß	Wertebereich	Nulleffekt	Interpretation
RR = 1,53	0 bis ∞	1	Das Risiko unter Koffein Kopfschmerzen zu bekommen erhöhte sich um den Faktor 1,53.
OR = 1,69	0 bis ∞	1	Die Odds (Chance) unter Koffein Kopfschmerzen zu bekommen erhöhte sich um den Faktor 1,69.
RD = 7,8%	-100% bis 100%	0	Koffein erhöhte das Risiko für Kopfschmerzen um 7,8%.
NNT = 13	1 bis ∞	∞	Kopfschmerz ist ein negatives Ereignis: NNH sollte verwendet werden.
NNH = 12	1 bis ∞	∞	Wenn 12 Personen Koffein zu sich nehmen, bekommt einer davon Kopfschmerzen.

Dichotome Effektmaße: Zusammenfassung (2)

- Ereignisse können mit verschiedenen dichotomen Effektmaßen dargestellt werden: RR, OR, RD, NNT, NNH
- Um Therapieeffekte besser einschätzen zu können, sollte sowohl ein relatives (z.B. RR) als auch ein absolutes Maß (z.B. RD) berichtet werden.
- Alle Schätzer sind mit Zufallsfehlern behaftet und sollten immer mit Konfidenzintervall berichtet werden.
- Statistische Signifikanz $\neq$ klinische Relevanz

2. Kontinuierliche Effektmaße

- 2.1 Mittelwertdifferenz (MD)
- 2.2. Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)



2. Kontinuierliche Effektmaße

- **Voraussetzung: Kontinuierliche (stetige) Daten eines Endpunktes**
- Können (theoretisch) eine unendlich große Zahl von Werten entlang eines Kontinuums annehmen.
- **Beispiele:** Körpergröße, Gewicht, Blutdruck, Laborwerte, Schmerz

2. Kontinuierliche Effektmaße

Wesentliche **Voraussetzungen kontinuierlicher Endpunkte:**

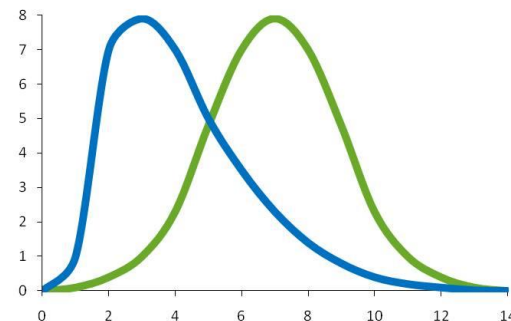
1) Können jeden Wert in einem definierten Bereich annehmen

- ▶ Eine Person kann 178,35627 cm groß sein

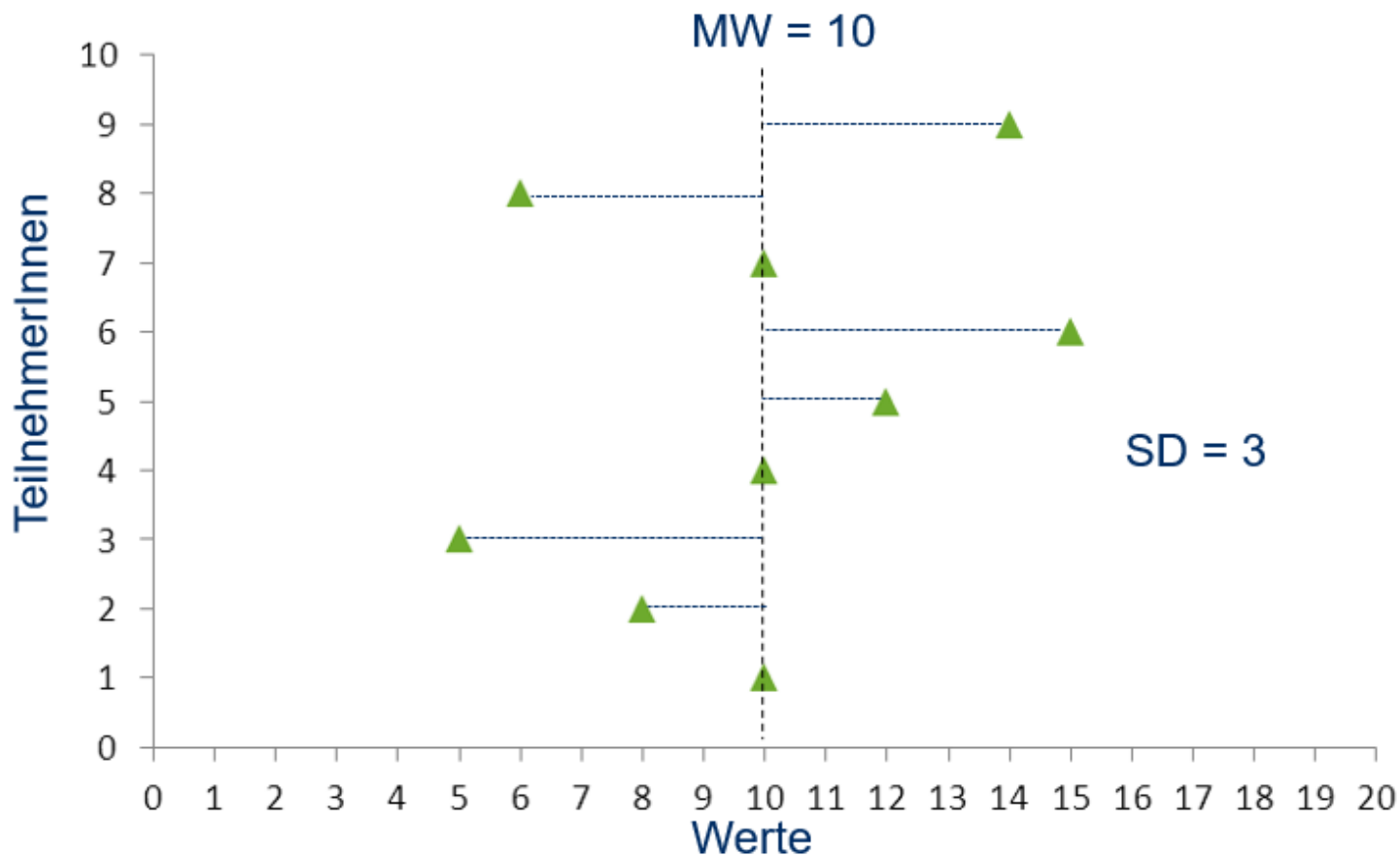
2) Intervalle bzw. Abstände zwischen Werten sind gleich groß

- ▶ Der Abstand von 1 auf 2 cm ist gleich groß wie von 171 auf 172 cm
- ▶ z. B.: Größe, Gewicht

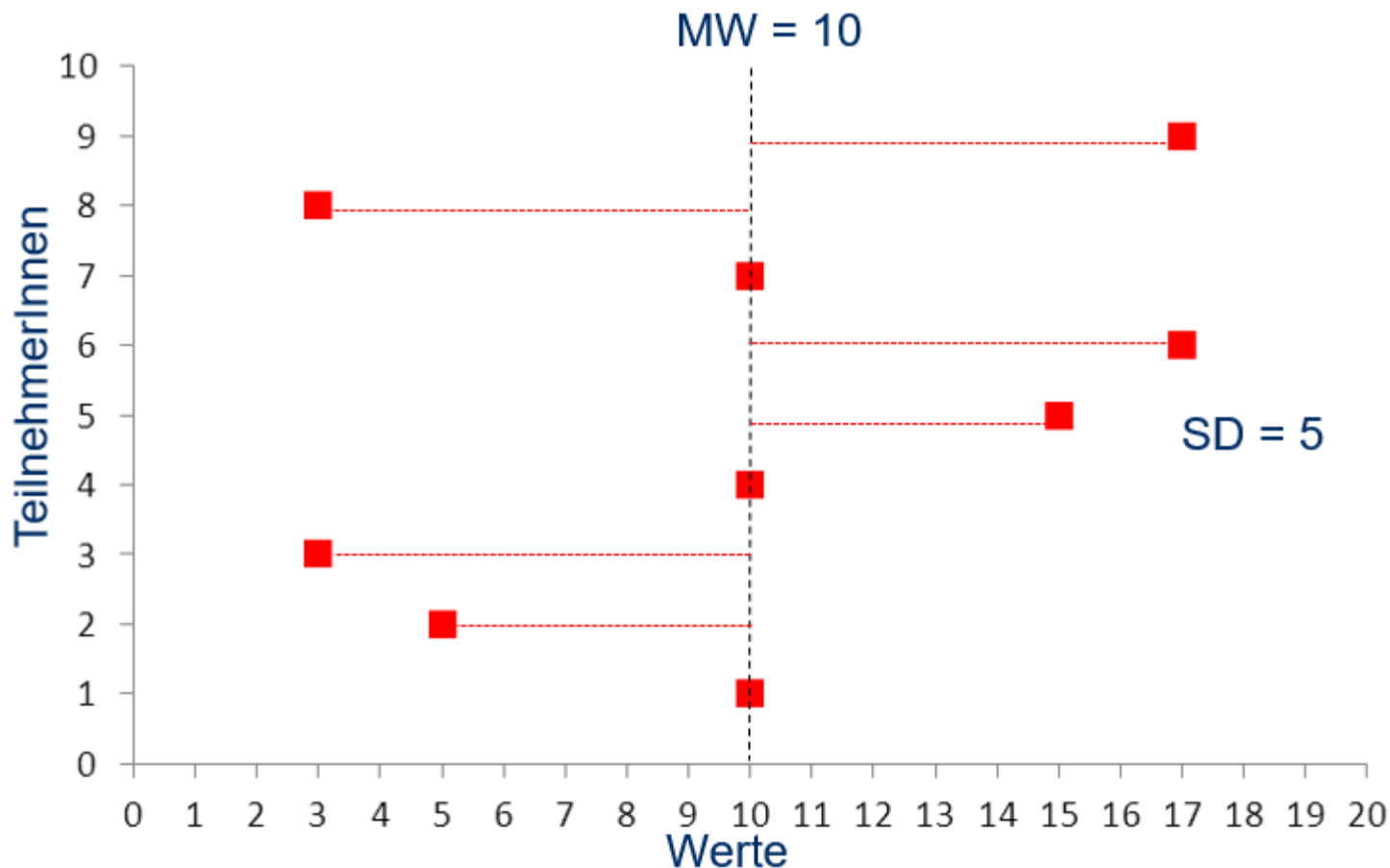
3) Approximative Normalverteilung der Daten



2. Kontinuierliche Effektmaße



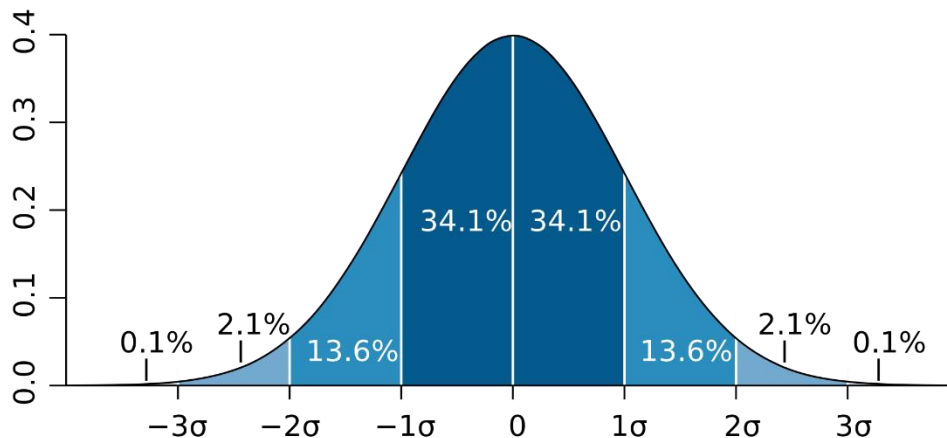
2. Kontinuierliche Effektmaße



2.1 Mittelwertdifferenz (MD)

Mama-Kaffa 1999:

Syst. Blutdruck (mmHg)	Mittelwert	SD	N
Koffein	127	13	53
Koffeinfrei	117	12	61



2.1 Mittelwertdifferenz (MD)

Mama-Kaffa 1999:

Syst. Blutdruck (mmHg)	Mittelwert	SD	N
Koffein	127	13	53
Koffeinfrei	117	12	61

- MD = Mittelwert Koffein – Mittelwert Koffeinfrei
- MD = 87 – 77 = 10

2.1 Mittelwertdifferenz (MD) - Interpretation

- $MD = 87 - 77 = 10$
- Im Mittel erhöhte Koffein den systolischen Blutdruck um 10 mmHg.
- Kleinster relevanter Unterschied (minimal important difference: MID)?
- Klinische Interpretation im Allgemeinen:
 - ▶ Richtung der Skala
 - ▶ Länge der Skala
 - ▶ Kleinster relevanter Unterschied (MID)
 - ▶ Hilfreiches oder schädliches Ergebnis

2.1 Mittelwertdifferenz (MD) - RevMan

Calculator - Mama-Kaffa 1999 [Heart rate]

Caffeinated coffee	Mean1 127.0	N1 53	SD1 13.0	SE1 1.7857	CI Start1 123.4168	CI End1 130.5832	tTest1 ☒ + 71.1211 ☐ -	P value1 0.0000	
Decaffeinated coffee	Mean2 117.0	N2 61	SD2 12.0	SE2 1.5364	CI Start2 113.9267	CI End2 120.0733	tTest2 ☒ + 76.1499 ☐ -	P value2 0.0000	
Additional calculator resources (online)			N 114	MD 10.0000	SE 2.3557	CI Start 5.3829	CI End 14.6171	tTest ☒ + 4.2691 ☐ -	P value 0.0000

Confidence Interval: ☐ 90% ☒ 95% ☐ 99%

Reset Update data table Cancel

<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>

2.2. Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)

- Unterschiedliche Skalen für den selben Endpunkt (z. B. Fragebögen zur Lebensqualität)
- SMD Standardisiert die Ergebnisse
 - ▶ Einheit: Standardabweichung
 - ▶ Vorsicht bei Richtung des Effekts einer Skala, ggf. mal -1
- $$\text{SMD} = \frac{\text{Mittelwert mit Intervention} - \text{Mittelwert mit Kontrolle}}{\text{gepoolte Standardabweichung beider Gruppen}}$$
- SMD = 0 bedeutet: kein Unterschied zwischen den Gruppen

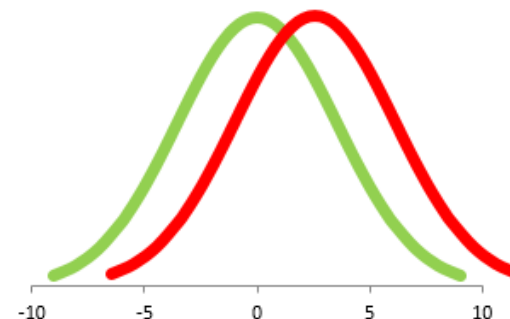
2.2. Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)

Mama-Kaffa 1999:

Syst. Blutdruck (mmHg)	Mittelwert	SD	N	SMD (95% CI)
Koffein	127	13	53	0.80
Koffeinfrei	117	12	61	[0.41, 1.18]

- SMD = 0,8
- Cohen's d: Einheit des Effekts: Standardabweichung

0,2	0,5	0,8
Kleiner Effekt	Mittlerer Effekt	Großer Effekt



2.2. Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) Interpretation

- $SMD = 0,8$
- Im Mittel erhöhte Koffein den systolischen Blutdruck um 0,8 Standardabweichungen.
- Interpretation bezüglich klinischer Relevant schwierig
- Größe der SMD werden von der gepoolten SD beeinflusst. SD abhängig von
 - ▶ Homogenität der Stichprobe
 - ▶ Messinstrument (z.B. verschiedene Fragebögen)

Kontinuierliche Effektmaße: Zusammenfassung (1)

Effektmaß	Wertebereich	Nulleffekt	Interpretation
MD	$-\infty$ bis ∞	0	Im Mittel erhöhte Koffein den systolischen Blutdruck um 10 mmHg.
SMD	$-\infty$ bis ∞	0	Im Mittel erhöhte Koffein den systolischen Blutdruck um 0,8 Standardabweichungen.

Kontinuierliche Effektmaße: Zusammenfassung (2)

- MD und SMD vergleichen kontinuierliche Effektmaße zwischen zwei Gruppen.
- Für die Analyse von kontinuierlichen Daten werden Mittelwert und SD und die Anzahl der TeilnehmerInnen in jeder Gruppe benötigt.
- Wenn möglich, ist die MD der SMD vorzuziehen.
- Die Interpretation und Anwendung der SMD sollte kritisch hinterfragt werden (ggf. Sensitivitätsanalysen).
- Statistische Signifikanz $\neq$ klinische Relevanz

Literatur

Cohen J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York, NY: Routledge Academic

Higgins JPT, Li T, Deeks JJ (editors). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. Perspect Clin Res. 2015;6(4):222-224. doi:10.4103/2229-3485.167092

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Dr. Waldemar Siemens

siemens@cochrane.de

**Zuverlässige Evidenz.
Informierte Entscheidungen.
Bessere Gesundheit.**

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

