

SERIE: „STATISTIK AUS DEM IQWiG“

Die Macht der Darstellung – Effekte in klinischen Studien

Effekte richtig einordnen zu können, ist wichtig, um klinische Studien zu verstehen. Genauso wichtig aber ist das richtige Beschreiben von Effekten in der Patientenkommunikation. Denn eine ungenaue Darstellung kann den Nutzen und Schaden einer Therapie größer oder kleiner erscheinen lassen.

PROF. DR. MED.
STEFAN SAUERLAND
Leiter des Ressorts
Nichtmedikamentöse
Verfahren des
Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Siegburger Str. 237
50679 Köln

www.iqwig.de
stefan.sauerland@iqwig.de

Was sind Endpunkte und Effekte?

Medizinische Behandlung will Mortalität und Morbidität vermeiden und Lebensqualität steigern. Zu diesen Zielen werden in klinischen Studien Endpunkte („Outcomes“) erfasst. Entscheidend sind die patientenrelevanten Endpunkte – Messgrößen, die direkt den Nutzen oder Schaden für die Patientinnen und Patienten erfassen –, also das, was Betroffene spüren oder erleben. Herzinfarkt ist ein klassischer Studienendpunkt. In der klinischen Forschung und in der Qualitätssicherung werden Endpunkte präzise definiert und auch die Erfassung wird operationalisiert. So gibt es eine internationale Definition des akuten Myokardinfarkts.¹ Auch gibt es oft Vorgaben, in welchem Zeitintervall ein Endpunkt zu erfassen ist. So ist z. B. die 30-Tage-Wundinfektionsrate ein zentraler Endpunkt in chirurgischen Studien.

Viele Endpunkte sind Ereignisse wie Lungenembolien oder Amputationen. Weil hier nur zwei Zustände („Ereignis“ oder „kein Ereignis“) vorliegen können, spricht man von einer dichotomen (d. h. zweigeteilten) Variablen. Es gibt aber auch polytome Endpunkte. So kann man drei Zustände unterscheiden: Major-, Minor- und keine Amputation. Des Weiteren sind stetige Variablen als Endpunkte anzutreffen; sie zeichnen sich durch eine metrische Skala aus. Beispiele hierfür sind die maximale Gehstrecke (in Metern) oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität (ohne Einheit).

Da klinische Studien meist zwei oder mehrere Behandlungen vergleichen, kann man die Ergebnisse für die erhobenen Endpunkte zwischen den Gruppen vergleichen. Effektmaße wie das relative

Risiko oder die absolute Risikoreduktion (siehe Abbildung) schätzen die Unterschiede zwischen den Gruppen. Liegen dagegen Daten nur für eine Gruppe vor, kann kein Effekt-, sondern lediglich ein Lagemaß wie ein Mittelwert oder Median berechnet werden, etwa die Herzinfarktrate oder die mittlere Gehstrecke. Die Vorher-nachher-Veränderung einer Patientengruppe ohne Vergleich (z. B. Placebo oder Standardtherapie) als Effekt zu bezeichnen, ist irreführend, weil eine solche Veränderung nicht den kausalen Effekt der Behandlung abbildet, sondern auch vom natürlichen Krankheitsverlauf beeinflusst wird.

Effekte bei Ereignis-Endpunkten

Klinische Ereignisse können wie alle dichotomen Variablen als Rate oder Risiko für eine Patientengruppe in Prozent zusammengefasst werden. Rate und Risiko meinen also dasselbe, nämlich eine Ereigniswahrscheinlichkeit, z. B. eine Schlaganfallrate von 2 %. Hat man nun in einer klinischen Studie für beide Gruppen je ein Ereignis-Risiko berechnet, kann man diese Risiken in zwei Varianten vergleichen – mittels Division oder Subtraktion.

Die Division zweier Risiken ergibt das relative Risiko (RR). Dieses liegt zwischen 0 und „plus unendlich“, wobei RR-Werte unter 1 in der Regel einen Vorteil der Prüf- gegenüber der Vergleichsintervention anzeigen. Senkt z. B. ein neues Medikament das Schlaganfall-Risiko von 3 % auf 2 %, ergibt sich ein RR von 0,67. Das Risiko beträgt also nur noch zwei Drittel gegenüber der Vergleichsintervention. Zum Teil wird auch die relative Risikoreduktion (RRR) berechnet: $RRR = 1 - RR$.

Quellen:

1. Thygesen K et al. Eur Heart J. 2019; 40: 237–69.
2. Perneger TV et al. J Gen Intern Med. 2011; 26: 1411–7.

Im Beispiel ergibt sich eine RRR von 0,33, was als Vermeidung eines Drittels aller Schlaganfälle zu werten ist.

Durch Subtraktion zweier Risiken erhält man dagegen die absolute Risikoreduktion (ARR). Die Differenz der Schlaganfall-Risiken von 3 % (altes Medikament) zu 2 % (neues Medikament) ergibt eine ARR von 1 %. Betrachtet man das RR von 0,67 und die ARR von 1 % im Vergleich, so erscheint der Behandlungseffekt in der RR-Darstellung größer und bedeutsamer.² Denn eine Reduktion des Schlaganfallrisikos um ein Drittel wirkt sehr erstrebenswert, wenn man übersieht, dass nur 1 von 100 Personen tatsächlich profitiert. Zu beachten ist, dass sich bei 10-fach höheren Ereignisraten, also 20 % versus 30 % (statt 2 % versus 3 %), dasselbe RR von 0,67 ergibt, während sich das ARR um den Faktor 10 vergrößert. Die Bedeutung von Effekten ändert sich also mit dem Basisrisiko, dem Risiko in der Vergleichsgruppe.

Diesem Prinzip folgend wird beispielsweise eine postoperative Thromboseprophylaxe – unabhängig vom RR-Effekt in den Studien – nur dort eingesetzt, wo das Risiko und damit der absolute Effekt nicht gering ist.

Das Gegenereignis zu betrachten, ist ein häufiger „Trick“ in der Beschreibung von Effekten.

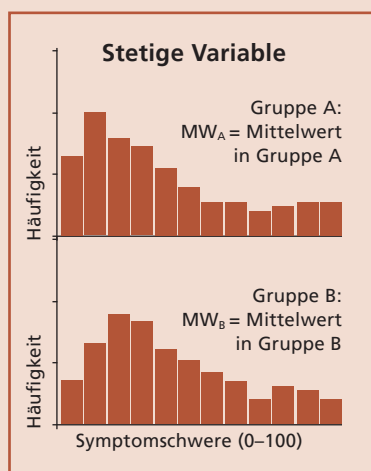
Erhöht z. B. eine neue onkologische Therapie die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) von 5 % auf 10 %, so ergibt sich ein RR von 2, also eine Verdoppelung. Betrachtet man dagegen die Rate SUE-freier Verläufe, so ergibt sich aus 90 % (neue Therapie) und 95 % (alte Therapie) ein RR knapp unter 1. Diese Nähe des Effektschätzers zur 1 lässt den Nachteil der neuen Therapie weniger kritisch erscheinen, weil ein RR von 1 gleiche Raten, also keinen Effekt anzeigt. Beim ARR ergeben sich dagegen – egal ob Ereignis oder Gegenereignis betrachtet werden – stets 5 % als Ergebnis.

Die Bedeutung von Effekten ändert sich mit dem Basisrisiko, also dem Risiko in der Vergleichsgruppe.

Effekte bei stetigen Endpunkten

Schmerz wird meist als stetiger Endpunkt auf einer Skala von 0 bis 10 erfasst und kann hier gut als Beispiel dienen. Bei zwei Behandlungsgruppen lässt sich für jede Gruppe der Mittelwert berechnen. Im Vergleich zweier Studienarme ergibt sich hieraus die Mittelwertdifferenz (MWD) als Effektmaß. Die anderen Optionen, Mediandifferenz oder

EFFEKTE FÜR STETIGE UND DICHOTOME VARIABLEN – GRUNDPRINZIPIEN ZUR BESCHREIBUNG



MWD (Mittelwertdifferenz) = $MW_A - MW_B$



Dichotomisierung

Definition von Therapieerfolg („Response“) über festen Grenzwert (z. B. Symptomschwere < 30)

Dichotome Variable

	Kein Erfolg	Erfolg	Summe
Gruppe A	a	b	a + b
Gruppe B	c	d	c + d
Summe	a + c	b + d	n

$\text{Risiko}_A = \text{Risiko in Gruppe A} = a / (a + b)$

$\text{Risiko}_B = \text{Risiko in Gruppe B} = c / (c + d)$

$\text{RR (relatives Risiko)} = \text{Risiko}_A / \text{Risiko}_B$

$\text{RRR (relative Risikoreduktion)} = 1 - \text{RR}$

$\text{ARR (absolute Risikoreduktion)} = \text{Risiko}_B - \text{Risiko}_A$

Als unabhängiges Institut untersucht das IQWiG den Nutzen und den Schaden medizinischer Maßnahmen für Patientinnen und Patienten. Über die Vor- und Nachteile von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren informiert es in Form von wissenschaftlichen Berichten und allgemein verständlichen Gesundheitsinformationen.

relative Differenzen, sollen hier nicht diskutiert werden. Das Interpretieren einer MWD gelingt leicht, wenn der Endpunkt auf einer gut verständlichen Skala erfasst wurde, z. B. die Gehstrecke in Metern oder die Schlafdauer in Minuten. Auch beim Schmerz kann man nachvollziehen, dass ein Effekt von 1 auf einer 10er-Skala klein ist. Schwierig wird es bei Endpunkten, die mit komplexen Fragebögen erfasst werden, z. B. Funktions-, Symptom- oder Lebensqualitäts-Scores. Denn hier ist oft nicht sofort ersichtlich, welche Zahlenwerte einer leichten oder schweren Erkrankung entsprechen.

Die Dichotomisierung, also das Umwandeln einer stetigen in eine dichotome Variable, kann helfen, um Interventionseffekte besser verstehen zu können. Hierbei wird jeder Behandlungsfall als Erfolg („Response“) gezählt, sofern eine bestimmte, ausreichend große Verbesserung oder ein bestimmter Mindestzielwert erreicht wurde. So kann z. B. beim Endpunkt Schmerz eine solche Responder-Analyse eine Schmerzlinderung „um ≥ 2 Punkte“ oder „auf eine Schmerzintensität von < 3 Punkte“ als Erfolg werten. Die weitere Auswertung der so ermittelten Schmerzlinderungsrate erfolgt dann so wie für andere dichotome Endpunkte.

FAZIT

Je nach Darstellung der Studienergebnisse können Effekte größer oder kleiner wirken. Meist hilft es, mehr als nur ein Effektmaß zu betrachten. ■



Wenn Sie KVH aktuell auch auf Ihrem Smartphone oder Tablet lesen möchten, scannen Sie einfach den QR-Code. Sie gelangen damit direkt zum WebMagazin.



www.kvhaktuell.de

KVH WEBMAG