

## EbM-Splitter 22

### Die Vierfeldertafel (in Interventionsstudien): Risiko – Risikodifferenz – Relatives Risiko

Ergebnisse unterschiedlicher Studientypen können häufig in einer Vierfeldertafel zusammengefasst werden. In einem früheren EbM-Splitter wurde beispielsweise auf die Bedeutung der Vierfeldertafel in Diagnosestudien eingegangen [4]. Im Folgenden wird die Vierfeldertafel für eine Interventionsstudie vorgestellt; des Weiteren werden die Begriffe **Risiken**, **Risikodifferenz** und **Relatives Risiko** erläutert.

Ziel einer vergleichenden Interventionsstudie ist der Nachweis der Wirksamkeit einer (neuen) Interventionsmaßnahme, entweder im Vergleich zur gegenwärtigen Standardmethode oder zu einer Placebobehandlung. Die Einteilung der Patienten in die beiden Interventionsgruppen sollte durch Randomisierung, d.h. durch zufällige Zuteilung, stattfinden. Falls zur Beurteilung des Interventionseffektes von zentraler Bedeutung ist, ob ein bestimmtes Ereignis eingetreten ist oder nicht, lässt sich das Ergebnis der Interventionsstudie in einer Vierfeldertafel zusammenfassen. In Tabelle 1 ist dies exemplarisch für ein negatives Zielereignis dargestellt, welches das Therapieversagen beschreibt.

		<b>Therapieversagen</b>			
		ja	nein		
<b>Experimentelle Intervention</b>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i> Patienten (exp. Intervention)		
<b>Standardbehandlung</b>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i> Patienten (Standard)		
		<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N</i> alle Patienten	
		alle Therapieversager      alle Therapieerfolge			

Tab. 1: Allgemeine Darstellung einer Vierfeldertafel in einer Interventionsstudie

Die Zeilen sind anhand der Therapiezuweisung und die Spalten anhand des Therapieversagens eingeteilt. Bei Studien, die ein positives Zielereignis untersuchen, werden üblicherweise die beiden Spalten vertauscht (d.h. linke Spalte: Therapieerfolge, rechte Spalte: Therapieversager) und dementsprechend das Label "Therapieversagen" durch "Therapieerfolg" ersetzt. Die Randsummen in den Zeilen,  $a+b$  und  $c+d$ , sind durch das Studiendesign fest vorgegeben und entsprechen der Anzahl von Patienten in den beiden Therapiegruppen.

#### Risiko

Zur Schätzung des Interventionseffektes in den beiden Gruppen betrachtet man jeweils den Anteil der Therapieversager an der Gesamtanzahl von Patienten in der entsprechenden Therapiegruppe:  $a/(a+b)$  und  $c/(c+d)$ , d.h. die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der experimentellen Intervention bzw. der Standard- oder Placebobehandlung. Diese Wahrscheinlichkeiten werden gewöhnlich als **Risiken** (im Englischen: *risk*) bezeichnet. Dem entsprechend spricht man auch vom Risiko für ein Therapieversagen unter der experimentellen bzw. Standard- oder Placebobehandlung. Gebräuchliche Maßzahlen zum Vergleich der beiden Therapiegruppen werden aus den beiden Wahrscheinlichkeiten für ein Therapieversagen abgeleitet.

Nebenbemerkung: Für ein *positives* Zielereignis ist der Begriff Risiko eher irreführend, da in diesem Fall der Eintritt des Zielereignisses kein Risiko darstellt; hier wäre ein neutraler Begriff wie Wahrscheinlichkeit vorzuziehen. Da sich aber die Begriffe Risikodifferenz und relatives Risiko in der medizinischen Literatur etabliert haben (im Gegensatz zu den Begriffen Wahrscheinlichkeitsdifferenz und relative Wahrscheinlichkeit), wird in diesem EbM-Splitter auch bei positiven Zielereignissen von Risiko gesprochen.

---

„Das ist ein Risiko, das wir mit unserem Glück auf uns genommen. Wer zu schwach für den Marsch ist, bleibt am Wege.“

Frank Wedekind (1864-1918): Frühlings Erwachen. Entstanden 1890/91; Erstdruck: Groß, Zürich 1891, S. 82.

---

### Risikodifferenz

Die Differenz der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der experimentellen Behandlung minus der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der Standardbehandlung wird als **Risikodifferenz** (RD) bezeichnet (im Englischen: *risk difference*):

$$RD = a/(a+b) - c/(c+d).$$

Eine Risikodifferenz von Null bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen in beiden Gruppen gleich groß ist, d.h. die beiden Gruppen sich nicht unterscheiden. Bei einem Wert kleiner Null ist die experimentelle Intervention als besser anzusehen, bei einem Wert größer Null entsprechend die Standardbehandlung. Für ein positives Zielereignis, welches einen Therapieerfolg beschreibt, kehrt sich diese Interpretation um: bei Werten kleiner Null ist die Standardbehandlung besser, bei Werten größer Null die experimentelle Intervention. Eine Formel zur Berechnung eines Konfidenzintervalls für die Risikodifferenz findet man bei *Altman* [1].

Im Englischen werden auch die Bezeichnungen „absolute risk increase“ und „absolute risk reduction“ verwendet, falls die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der experimentellen Behandlung größer bzw. kleiner ist als unter der Standardbehandlung.

### Relatives Risiko

Das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der experimentellen Behandlung geteilt durch die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der Standardbehandlung wird als **relatives Risiko** (RR) bezeichnet (im Englischen: *relative risk, risk ratio*):

$$RR = (a/(a+b)) / (c/(c+d)).$$

Ein relatives Risiko von Eins bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen in beiden Gruppen gleich groß ist. Bei Werten kleiner Eins hat die experimentelle Intervention die bessere Prognose, bei Werten größer Eins dementsprechend die Standardbehandlung. Wiederum kehrt sich für ein positives Zielereignis diese Interpretation um, d.h. bei Werten größer Eins ist die neue Intervention und bei Werten kleiner Eins ist die Standardbehandlung vorzuziehen. Eine Formel zur Berechnung eines Konfidenzintervalls für das relative Risiko findet man wiederum bei *Altman* [1].

Maßzahlen, die sich direkt aus dem relativen Risiko ableiten lassen, sind:

- **relativer Risikozuwachs** – engl.: *relative risk increase* ( $RRI = RR - 1$ ) – und
- **relative Risikoreduktion** – engl.: *relative risk reduction* ( $RRR = 1 - RR$ ) –, falls die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen unter der experimentellen Behandlung größer bzw. kleiner ist als unter der Standardbehandlung.

### Beispiel: Gabe von Diclofenac bei postoperativem Zahnschmerz

Unter den selektiven Zykllooxygenase-2-Hemmern, den Coxiben, ist Rofecoxib die in Deutschland am häufigsten verwendete Substanz [2]. In einer jüngst erschienenen Arbeit von Edwards et al. [3] werden die Ergebnisse einer auf individuellen Patientendaten basierenden Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Rofecoxib (50 mg) im Vergleich zu Placebo bei akuten postoperativen Schmerzen beschrieben. Neben Rofecoxib (50 mg) werden die Ergebnisse einer Reihe weiterer Schmerzpräparate dargestellt.

Für den (nicht-selektiven) Zykllooxygenase-Hemmer Diclofenac (50 mg) liegen Daten für eine Einzelstudie vor, welche sich in der in Tabelle 2 dargestellten Vierfeldertafel zusammenfassen lassen. In dieser Einzelstudie wurde für jeden Patienten erhoben, ob innerhalb von 6 Stunden nach Gabe von 50 mg Diclofenac bzw. eines Placebos eine Schmerzreduktion von mindestens 50 Prozent erreicht wird. Dementsprechend beschreibt die Zielgröße in dieser Studie einen Therapieerfolg und kein Therapieversagen.

Die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg beträgt in der Diclofenac-Gruppe 26,4 Prozent (32 von 121 Patienten), in der Placebo-Gruppe 12,7 Prozent (8 von 63 Patienten). Das „**Risiko**“ (s.o.) für einen Therapieerfolg ist in der Diclofenac-Gruppe somit erheblich größer als in der Placebo-Gruppe.

Die **Risikodifferenz** (RD) berechnet sich zu 13,7 Prozent ( $RD = 26,4\% - 12,7\%$ ), mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall von 2,4% bis 24,1%. Im Konfidenzintervall der Risikodifferenz sind somit ausschließlich Werte enthalten, die für eine Überlegenheit von 50 mg Diclofenac im Vergleich zu Placebo sprechen (d.h. Werte größer als Null).

Ein grober Vergleich der beiden Erfolgswahrscheinlichkeiten zeigt, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit bei 50 mg Diclofenac ungefähr doppelt so groß ist wie bei der Placebobehandlung (26 Prozent versus 13 Prozent). Dieses Verhältnis der Erfolgswahrscheinlichkeiten ist gerade das **relative Risiko** (RR), welches sich zu 2,08 berechnet ( $RR = 26,4\% / 12,7\%$ ). Das Konfidenzintervall für das relative Risiko reicht von 1,02 bis 4,25. In diesem Konfidenzintervall sind entsprechend nur Werte enthalten, die für eine Überlegenheit von 50 mg Diclofenac sprechen (d.h. Werte größer als Eins).

		Reduktion der Zahnschmerzen um mind. 50% (sechs Stunden)		
		ja	nein	$\Sigma$
Diclofenac 50mg		32	89	121
Placebo		8	55	63
$\Sigma$		40	144	184

Tab. 2: Diclofenac und Placebo bei postoperativen Zahnschmerzen [3]

### Schlussbemerkungen

Die Risikodifferenz und das relative Risiko sind die beiden am häufigsten verwendeten Maßzahlen in Interventionsstudien, deren Ergebnis sich in einer Vierfeldertafel zusammenfassen lassen. Auf zwei weitere wichtige Maßzahlen, das *Odds Ratio* und die *Number Needed to Treat* (NNT) wird in den folgenden EbM-Splittern eingegangen.

Ein Nachteil der **Risikodifferenz** besteht darin, dass sie keine Beurteilung des Behandlungseffektes in Bezug auf das Risiko unter der Standardbehandlung ermöglicht. Eine Risikodifferenz von -0,5 Prozent wäre beispielsweise als starker Therapieeffekt zu bewerten, falls das Risiko von 1,0 Prozent (unter der Standardbehandlung) auf 0,5 Prozent (unter der experimentellen Behandlung) gesenkt werden kann, wohingegen man von einem schwachen Therapieeffekt sprechen würde, wenn das Risiko von 48,0 Prozent auf 47,5 Prozent gesenkt würde.

Für das **relative Risiko** ergeben sich in diesen beiden Szenarien Werte von 0,5 (RR = 0,5% / 1,0%), d.h. einer Halbierung des Risikos, sowie 0,99 (RR=47,5% / 48,0%), d.h. ein relatives Risiko sehr nahe an Eins.

*Guido Schwarzer, Freiburg  
Jens C. Türp, Basel  
Gerd Antes, Freiburg*

## **Literatur**

1. Altman DG: Practical Statistics for Medical Research. Chapman & Hall, London 1991
2. Brune K [für die Ad-hoc-Kommission für Arzneimittelfragen der DGSS]: Bewertung der Bedeutung der Coxibe in der Schmerztherapie. Schmerz 18, 238-241 (2004)
3. Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ: Individual patient meta-analysis of single-dose rofecoxib in postoperative pain. BMC Anesthesiol 4, 3 (2004)
4. Schwarzer G, Türp JC, Antes G: EbM-Splitter: Die Vierfeldertafel (in Diagnosestudien): Sensitivität und Spezifität. Dtsch Zahnärztl Z 57, 333-334 (2002)

Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 59: 421-422 (2004)