

Punkt- und Intervallschätzung adjustierter NNT-Maße im Cox-Modell mit Hilfe von SAS

Anke Welz
RheinAhrCampus Remagen,
Hochschule Koblenz

Joseph-Rovan-Allee 2
D-53424 Remagen
welz@rheinahrcampus.de

Ralf Bender
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8
D-50670 Köln
Ralf.Bender@iqwig.de

Zusammenfassung

Das Maß "Number Needed to Treat"(NNT) ist häufig eine nützliche Kennzahl zur verständlichen Präsentation von Resultaten aus Studien. In diesem Beitrag betrachten wir den Einfluss einer Exposition, z.B. des Rauchens, auf das Eintreten eines nachteiligen Ereignisses, z.B. den Tod. Das NNT-Maß, in Beobachtungsstudien auch „Number Needed to Be Exposed“ (NNE) genannt, gibt die durchschnittliche Anzahl von Personen an, die exponiert sein müssen, damit im Vergleich mit den nicht-exponierten Personen bis zur Zeit t ein zusätzliches Ereignis eintritt oder verhindert wird. Das Maß NNE bestimmt sich aus einer Risikodifferenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Exposition kann einen vorteilhaften oder nachteiligen Effekt auf das Eintreten des Ereignisses haben, dies wird durch den Zusatz „to Benefit“ oder „to Harm“ gekennzeichnet.

In diesem Beitrag werden die Risikodifferenzen (RDs) mit Hilfe der „Average Risk Difference“(ARD)-Methode bestimmt und durch Kehrwertbildung erhält man das entsprechende NNT-Maß. In Abhängigkeit von der Referenzgruppe bei Bestimmung der RDs erhält man das Maß „Number Needed to Be Exposed“ (NNE) oder „Exposure Impact Number“ (EIN). Die Referenzgruppe ist bei NNE die Gruppe der nicht-exponierten Personen und bei EIN die Gruppe der exponierten Personen. Zusätzlich zu den Punktschätzern der Kennzahlen werden Intervallschätzer basierend auf Bootstrap-Verteilungen der RDs für die NNTs bestimmt. Es wird ein SAS/IML[®]-Makro zur Bestimmung der Punkt- und Intervallschätzer adjustierter NNTs im Rahmen von Überlebenszeiten vorgestellt, das auch Interaktionen zwischen der Exposition und den Kovariablen erlaubt, und auf einen Beispieldatensatz angewendet.

Schlüsselwörter: Cox-Modell, Überlebenszeiten, Number Needed to Treat (NNT), Adjustierung, Confounder, Beobachtungsstudie, Konfidenzintervall, Bootstrap, SAS/IML, Makro

1 Einleitung

Das Erläuterungsdokument zum CONSORT 2010 Statement besagt, dass das Maß "Number Needed to Treat" (NNT) hilfreich ist zur Präsentation von Studienergebnissen bei binären Daten und Überlebenszeiten (Moher et al., 2010). NNTs beschreiben ganz

allgemein den absoluten Effekt einer Behandlung oder Exposition auf das Eintreten eines Ereignisses. In Beobachtungsstudien, in denen Expositionen untersucht werden, gibt dieses Maß die durchschnittliche Anzahl von Personen an, die exponiert sein müssen, damit zu einem bestimmten Zeitpunkt ein zusätzliches Ereignis eintritt oder verhindert wird. Das NNT-Maß wird bei diesem Studientyp auch "Number Needed to Be Exposed" (NNE) genannt.

Bei Beobachtungsstudien muss in der Regel der mögliche störende Einfluss von Kovariablen bei der Effektschätzung berücksichtigt werden. Daher wurden Methoden zur Bestimmung adjustierter NNTs in der Überlebenszeitanalyse im Rahmen des Cox-Modells vorgeschlagen (Laubender & Bender, 2010), die auf der im Rahmen der logistischen Regression entwickelten "Average Risk Difference" (ARD)-Methode (Bender et al., 2007) basieren. Dabei findet eine Mittelung statt, die abhängig von der betrachteten Referenzgruppe (exponierte oder nicht-exponierte Personen) ist und zwei verschiedene NNT-Maße liefert, nämlich das Maß NNE und die "Exposure Impact Number" (EIN). Diese Maße beschreiben verschiedene Effekte. NNE beschreibt den Effekt, den eine Exposition auf eine Population von nicht-exponierten Personen hat und EIN beschreibt den Effekt, der entsteht, wenn eine Exposition in einer Population von exponierten Personen entfernt wird. Motiviert durch ein Anwendungsbeispiel im Rahmen der logistischen Regression (Bender, 2010) wird in diesem Beitrag die ARD-Methode für Überlebenszeiten um die Möglichkeit erweitert, Interaktionen zwischen der Exposition und den Kovariablen zu erlauben.

Die Unsicherheit der Punktschätzung der adjustierten NNTs wird auf Basis von Bootstrap-Verteilungen bestimmt. Diese Bootstrap-Verteilungen werden durch eine Resampling-Methode, die die Verteilung der Kovariablen berücksichtigt, bestimmt (Burr, 1994). Durch Anwendung von drei Methoden zur Bestimmung von Konfidenzintervallen (Normal-Approximation-, Basic Bootstrap- und Bootstrap Percentile-Methode) (Davison & Hinkley, 1997) erhält man Bootstrap-Intervalle für die adjustierten NNTs.

Im Rahmen des Cox-Modells für rechts-zensierte Überlebenszeiten, einer zeitunabhängigen Exposition und zeitunabhängigen Kovariablen wird unter der Annahme proportionaler Hazards ein SAS/IML[®]-Programm zur adjustierten Punkt- und Intervallschätzung von NNTs entwickelt. In diesem Beitrag wird das SAS/IML[®]-Programm vorgestellt und mit Hilfe eines Beispiels illustriert.

2 Methode

2.1 Das Maß "Number Needed to Treat"

Das Maß "Number Needed to Treat" (NNT) ist nützlich bei der Präsentation von Resultaten aus Beobachtungsstudien oder randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (Cook & Sackett, 1995). Betrachtet man die Risikodifferenz (RD) im Rahmen von Beobach-

tungsstudien, bei denen der Einfluss einer Exposition auf das Eintreten eines nachteiligen Ereignisses, z.B. den Tod, untersucht wird und nimmt man an, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des nachteiligen Ereignisses bei den exponierten Personen höher als bei den nicht-exponierten Personen in einer Kohorte ist (Laubender & Bender, 2010), dann ist die RD definiert als

$$RD = P(Z=1 | E=1) - P(Z=1 | E=0).$$

Hierbei bezeichnet Z das betrachtete Ereignis (ja/nein) und E die Exposition (ja/nein). Der Kehrwert von RD ergibt das Maß NNT. Im Cox-Modell ergibt sich das Maß NNT zum Zeitpunkt t durch den Kehrwert des Betrages der Differenz zwischen den Überlebensraten der nicht-exponierten und exponierten Personen zum Zeitpunkt t (Altman & Andersen, 1999).

Je nachdem, ob wir den Einfluss einer Behandlung oder einer Exposition auf das Eintreten eines Ereignisses betrachten, verwenden wir anstatt der Notation NNT den Begriff "Number Needed to Be Exposed" (NNE) (Bender, 2006). Bei der Interpretation des Maßes NNT bzw. NNE ist auch zu berücksichtigen, ob das Ereignis nachteilig oder vorteilhaft ist.

Um die Richtung des Einflusses einer neuen Behandlung oder einer Exposition auf das Eintreten eines Ereignisses besser beschreiben zu können, verwenden wir die Begriffe „Number Needed to Treat to Harm“ (NNTH) und „Number Needed to Treat to Benefit“ (NNTB) bzw. NNEH und NNEB.

Das in diesem Beitrag betrachtete Maß NNE gibt die durchschnittliche Anzahl von Personen an, die exponiert sein müssen, damit im Vergleich mit den nicht-exponierten Personen zur Zeit t ein zusätzliches Ereignis eintritt oder verhindert wird.

2.2 Adjustierte NNTs in Beobachtungsstudien

Bei Beobachtungsstudien muss in der Regel der mögliche störende Einfluss von Kovariablen bei der Effektschätzung berücksichtigt werden. Daher wurden Methoden zur Bestimmung adjustierter NNTs in der Überlebenszeitanalyse im Rahmen des Cox-Modells vorgeschlagen (Laubender & Bender, 2010), die auf der im Rahmen der logistischen Regression entwickelten "Average Risk Difference" (ARD)-Methode (Bender et al., 2007) basieren. Sei $X=(X_1, \dots, X_p)^T$ der p -dimensionale Kovariablenvektor, E die Variable, die den Expositionsstatus angibt und $S(t | E, X)$ die Überlebensfunktion. Mit der bedingten Verteilungsfunktion $F_{X|E=0}$ des Kovariablenvektors X der nicht-exponierten ($E=0$) Personen ist die erwartete Risikodifferenz gegeben $F_{X|E=0}$ definiert als

$$\vartheta^{\circ}(t) := \int_{-\infty}^{\infty} S(t|E=0, x) - S(t|E=1, x) dF_{X|E=0}(x),$$

und mit der bedingten Verteilungsfunktion $F_{X|E=1}$ des Kovariablenvektors X der exponierten ($E=1$) Personen ist die erwartete Risikodifferenz gegeben $F_{X|E=1}$ definiert als

$$\vartheta^\bullet(t) := \int_{-\infty}^{\infty} S(t|E=0, x) - S(t|E=1, x) dF_{X|E=1}(x).$$

Die theoretische Überlebensfunktion einer nicht-exponierten Person i , wenn sie exponiert wäre, ist durch

$$S_i^\circ(t) := S(t|e_i = 1, x_i)$$

definiert. Dementsprechend ist die theoretische Überlebensfunktion einer exponierten Person i , wenn sie nicht-exponiert wäre, durch

$$S_i^\bullet(t) := S(t|e_i = 0, x_i)$$

definiert.

Bei der „Average Risk Difference“ (ARD)-Methode (Bender et al., 2007) zur Schätzung der erwarteten RDs findet eine Mittelung statt, die abhängig von der betrachteten Referenzgruppe (exponierte oder nicht-exponierte Personen) ist und zwei verschiedene NNT-Maße liefert. Seien die ersten n_0 Personen nicht-exponiert und die folgenden n_1 Personen exponiert, so dass durch $n_0+n_1=n$ die Anzahl der Personen im Datensatz gegeben ist. Dann lässt sich die gemittelte Risikodifferenz bei Betrachtung der nicht-exponierten Personen darstellen als

$$ARD^\circ(t) := \frac{1}{n_0} \sum_{i=1}^{n_0} (S(t|e_i = 0, x_i) - S_i^\circ(t))$$

und bei Betrachtung der exponierten Personen als

$$ARD^\bullet(t) := \frac{1}{n_1} \sum_{i=n_0+1}^{n_0+n_1} (S_i^\bullet(t) - S(t|e_i = 1, x_i))$$

Der Kehrwert des Betrages der geschätzten RDs ergibt Schätzungen für die Maße NNE (Referenzgruppe: nicht-exponierte Personen) und "Exposure Impact Number" (EIN, Referenzgruppe: exponierte Personen). Diese Maße beschreiben verschiedene Effekte. NNE beschreibt den Effekt, den eine Exposition auf eine Population von nicht-exponierten Personen hat und EIN beschreibt den Effekt, der entsteht, wenn eine Exposition in einer Population von exponierten Personen entfernt wird. Um die Richtung des Einflusses einer Exposition auf das Eintreten eines Ereignisses besser beschreiben zu können, verwenden wir die Begriffe NNEH, NNEB, EINH und EINB.

Motiviert durch ein Anwendungsbeispiel im Rahmen der logistischen Regression (Bender, 2010) wird in dem SAS/IML[®]-Programm dieses Beitrages die ARD-Methode für Überlebenszeiten um die Möglichkeit erweitert, Interaktionen zwischen der Exposition und den Kovariablen zu erlauben. Dies erfolgt durch Erweiterung des Cox-Modells um einen entsprechenden Interaktions-Term.

2.3 Konfidenzintervalle

Die Unsicherheit der Punktschätzung der adjustierten NNTs wird auf Basis von Bootstrap-Verteilungen bestimmt. Diese Bootstrap-Verteilungen werden durch eine Resampling-Methode, die die Verteilung der Kovariablen berücksichtigt, bestimmt (Burr, 1994). Durch Anwendung von drei Methoden zur Bestimmung von Konfidenzintervallen (Normal-Approximation-, Basic Bootstrap- und Bootstrap Percentile-Methode) (Davison & Hinkley, 1997) erhält man Bootstrap-Intervalle für die erwarteten oder adjustierten RDs und daraus durch Kehrwertbildung Bootstrap-Intervalle der adjustierten NNTs. Ist die Null in dem Konfidenzintervall der RD enthalten, dann gilt es einerseits die spezielle Skala der NNTs zu beachten (Altman, 1998) und der Einfluss der Exposition auf das Eintreten eines Ereignisses ist dann nicht signifikant.

3 Das SAS/IML[®]-Makro „adjustedMeasuresCI“

Zur Bestimmung der Punkt- und Intervallschätzer der adjustierten Kennzahlen wird das Makro „adjustedMeasuresCI“ aus der SAS[®]-Datei „NNE_EIN_CI“ verwendet. Dieses wird mit dem Befehl

```
%adjustedMeasuresCI(K=, timepoint=, B=, seed=, alpha=, indicator= );
```

aufgerufen. Die lokale Makro-Variable *K* gibt die Anzahl der Kovariablen ohne Exposition an, *timepoint* den Zeitpunkt, an dem die Kennzahlen bestimmt werden sollen, *B* die Anzahl der Bootstrap-Stichproben, *seed* den Startwert zur Replikation der Ergebnisse, *alpha* bestimmt die Überdeckungswahrscheinlichkeit der (1-alpha)-Konfidenzintervalle und *indicator* gibt an, ob eine Interaktion im Cox-Modell enthalten ist (=1) oder nicht (=0).

Der Output enthält

- die Punktschätzer der adjustierten RDs und NNEs,
- den Schätzer für die Standardabweichung der Schätzfunktionen der erwarteten RDs,
- den Schätzer für die Verzerrung der Schätzfunktionen der erwarteten RDs,
- die geschätzten (1-alpha)-Bootstrap-Konfidenzintervalle via Normal-Approximation (norm)-, Basic Bootstrap (boot)- und Bootstrap Perzentil (perc)-Methode jeweils für die erwarteten RDs und adjustierten NNEs.

In Abhängigkeit von den Schätzern für die RDs kann im Output anstatt NNEB bzw. EINB auch NNEH bzw. EINH stehen. Das Makro teilt dem Benutzer die Richtung des Effekts einer Exposition auf das Eintreten eines Ereignisses direkt mit. Die Ergebnisse werden zusätzlich in den Datensätzen „out_ci“ und „values“ gespeichert. Die empirischen Bootstrap-Verteilungen der geschätzten RDs werden im Datensatz „bootVertF“ gespeichert.

Das Makro „coded01“ und die alternative Version des Makros „adjustedMeasures“ werden im Makro „adjustedMeasuresCI“ aufgerufen und müssen vor Aufruf von „adjustedMeasuresCI“ geladen werden, diese befinden sich in der SAS[®]-Datei „NNE_EIN“.

Zu Beginn jedes Makros in SAS[®] erfolgt ebenfalls eine genaue Beschreibung über die Aufgabe, die benötigten Datensätze, die Kodierungen, Reihenfolge und Namen der Variablen, den Aufruf des Makros, den erzeugten Output und die Datensätze, in denen die Ergebnisse gespeichert werden. Diese Kommentare sollen den Umgang mit dem jeweiligen Makro erleichtern und sollten unbedingt gelesen werden.

Die Makros stehen im deutschsprachigen SAS-Wiki unter <http://de.saswiki.org> zur Verfügung.

4 Beispiel

Der Datensatz „Abstillen bei Säuglingen“ ist ein Subsample aus der Beobachtungsstudie „National Longitudinal Survey of Youth“ (NLSY79) des „Bureau of Labor Statistics“, in der Jugendliche zwischen 14 und 21 Jahren von 1979 bis 1988 jährlich befragt wurden. Dabei wurden auch Informationen zum Verhalten während der Schwangerschaft und zum Stillen erfasst. Der Datensatz ist auf der Homepage des „Medical College of Wisconsin“ (Klein & Moeschberger, 2003) zu finden.

Der Datensatz „Abstillen bei Säuglingen“ enthält n=927 Erstgeborene, die von der Mutter gestillt wurden/werden und deren Mütter alle Fragen zur Schwangerschaft und zum Stillen vollständig beantwortet haben.

Der Datensatz „Abstillen bei Säuglingen“ wurde so modifiziert, dass die in diesem Beitrag entwickelten Methoden und das SAS[®]-Makro anwendbar sind. Der modifizierte Datensatz „Abstillen bei Säuglingen“ ist auf Anfrage per Mail zu erhalten (welz@rheinahr-campus.de).

Nach der Entwicklung eines angemessenen Cox-Modells, in dem auch eine Interaktion enthalten ist (Maas, 2012), werden die Punktschätzer der adjustierte Risikodifferenzen, bei denen der Einfluss der Exposition „mehr als 14 Jahre Schulbildung“ auf das Eintreten des nachteiligen Ereignisses des Abstillens untersucht wird, interpretiert (Maas, 2012). Dabei wird durch die erweiterte ARD-Methode die Verteilung der Kovariablen

berücksichtigt. Abhängig davon, ob die Risikodifferenz basierend auf der Kovariablen-Verteilung der exponierten (Mütter mit mehr Schulbildung) oder nicht-exponierten (Mütter mit weniger Schulbildung) Personen bestimmt wird, erhalten wir bei unterschiedlichen Kovariablen-Verteilungen zwei verschiedene Punktschätzer der adjustierten Risikodifferenz. Entsprechend erhalten wir in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Verteilung des Kovariablenvektors verschiedene NNT-Maße. Bei Betrachtung der Verteilung der Mütter mit weniger Schulbildung erhalten wir das Maß NNE und bei Betrachtung der Verteilung der Mütter mit mehr Schulbildung das Maß EIN. Diese Maße beschreiben verschiedene Effekte, NNE beschreibt den Effekt auf das Abstillen, den eine höhere Schulbildung auf eine Population von Mütter mit weniger Schulbildung hätte und EIN beschreibt den Effekt auf das Abstillen, der entstehen würde, wenn die Mütter mit mehr Schulbildung diese nicht gehabt hätten. Die Schätzer werden alle zum Zeitpunkt $t=24$ (Wochen), d.h. bei 6 Monaten, bestimmt.

Der Punktschätzer der erwarteten RD basierend auf der Kovariablen-Verteilung der Mütter mit weniger Schulbildung lautet 0.1169, d.h. wenn 10,000 Mütter mit einer Kovariablen-Verteilung entsprechend der Verteilung der Mütter mit weniger Schulbildung eine höhere Schulbildung hätten, dann steigt die Anzahl der Mütter, die nach 6 Monaten noch stillen, von 1900 auf 3069 bzw. die Anzahl der Mütter, die nach 6 Monaten nicht mehr stillen, sinkt von 8100 auf 6931. Für den Punktschätzer des Maßes NNE ergibt sich 8.55, d.h. durchschnittlich 8-9 Mütter aus einer Population entsprechend der Müttern mit weniger Schulbildung müssen eine höhere Schulbildung erhalten, damit im Vergleich mit Müttern mit theoretisch mehr Schulbildung nach 6 Monaten ein Kind mehr gestillt wird bzw. das Abstillen eines Kindes verhindert wird. Das 95%-Schätzintervall für $NNEB(24)$ ist durch $[5.0, 17.0]$ gegeben.

Der Punktschätzer der erwarteten RD basierend auf der Kovariablen-Verteilung der Mütter mit mehr Schulbildung lautet 0.1299, d.h. wenn 10,000 Mütter mit einer Kovariablen-Verteilung entsprechend der Verteilung der Mütter mit mehr Schulbildung eine niedrigere Schulbildung hätten, dann sinkt die Anzahl der Mütter, die nach 6 Monaten noch stillen, von 3097 auf 1798 bzw. die Anzahl der Mütter, die nach 6 Monaten nicht mehr stillen, steigt von 6903 auf 8202. Für den Punktschätzer des Maßes EIN ergibt sich 7.70, d.h. es werden durchschnittlich 7-8 Mütter mit höherer Schulbildung aus einer Population entsprechend der Müttern mit mehr Schulbildung benötigt, damit im Vergleich mit Müttern mit theoretisch weniger Schulbildung nach 6 Monaten ein Kind mehr gestillt wird bzw. das Abstillen eines Kindes verhindert wird und die Verhinderung auf die Exposition zurückzuführen ist.

Aufgrund der Ähnlichkeit der adjustierten Kennzahlen zum Zeitpunkt $t=24$ kann angenommen werden, dass die Kovariablen-Verteilungen der exponierten und nicht-exponierten Mütter übereinstimmen, dies erlaubt eine vereinfachte Interpretation der Ergebnisse. Auf Basis von NNE und EIN kann angenommen werden, dass bei einer 6-monatigen Untersuchung durchschnittlich unter 7-9 stillenden Mütter ein Fall der Verhinderung des Abstillens auf die höhere Schulbildung der Mutter zurückzuführen ist.

Aufgrund der Intervallschätzung von NNEB(24) kann angenommen werden, dass bei $t=24$ der vorteilhafte Effekt der höheren Schulbildung auf das Ereignis des Abstillens signifikant ist und NNEB(24) ebenfalls zwischen 5 und 17 liegen kann. Für EINB(24) gelten ähnliche Ergebnisse. Selbst unter Berücksichtigung der vorhandenen Schätzunsicherheit ergibt sich hier also ein hoher absoluter Effekt der Schulbildung auf das Abstillen.

5 Diskussion

Das SAS/IML[®]-Makro „adjustedMeasuresCI“ liefert Punkt- und Intervallschätzer der adjustierten Risikodifferenzen und „Number Needed To Treat“-Maße im Cox-Modell bei Überlebenszeiten. Dieser Beitrag betrachtet unter der Annahme proportionaler Hazards das Cox-Modell für rechts-zensierte Ereigniszeiten unter dem Einfluss einer zeitunabhängigen Exposition und einer oder mehrerer zeitunabhängiger Kovariablen, wobei neben Interaktionen zwischen den Kovariablen auch eine Interaktion zwischen der Exposition und einer Kovariablen erlaubt ist. Eine Erweiterung des Makros auf mehrere Interaktionen zwischen Exposition und Kovariablen ist möglich. In einem weiteren Schritt könnten Punkt- und Intervallschätzer der adjustierten Kennzahlen hergeleitet werden, die bei Befreiung von der Annahme proportionaler Hazards und/oder bei zeitabhängigen Kovariablen anwendbar sind, dies erfordert eine Änderung des SAS/IML[®]-Makros „adjustedMeasuresCI“.

Das Beispiel zeigt, dass der vorteilhafte Effekt der Exposition „mehr als 14 Jahre Schulbildung“ auf das Eintreten des nachteiligen Ereignisses des Abstillens stark ist und aufgrund der Ähnlichkeit der Punkt- und Intervallschätzer eine gemeinsame Interpretation für die beiden Referenzgruppen mit und ohne Exposition möglich ist. Bei dem verwendeten Cox-Modell wird eine Interaktion zwischen der Exposition und einer Kovariablen berücksichtigt. Die Präsentation der Ergebnisse mit Hilfe der Effektmaße NNE und EIN ermöglicht die Darstellung des absoluten Effekts der Exposition, die verständlicher ist als die übliche Darstellung in Form von Hazard Ratios.

Basierend auf den Ergebnissen des Anwendungsbeispiels ist die Durchführung einer Simulationsstudie zum Vergleich der Intervallschätzer via Bootstrap-Verfahren in einem vordefinierten Modell mit und ohne Interaktion interessant. Interessant ist dabei die Frage, ob sich die Schätzintervalle innerhalb eines Modells ähnlich sind und ob die Schätzintervalle bei Berücksichtigung der Interaktion enger werden, d.h. ob die Anwendung der erweiterten ARD-Methode bei den simulierten Daten sinnvoll ist. In Abhängigkeit von verschiedenen, vordefinierten β -Koeffizienten für die Interaktion, könnte man feststellen wie stark der Einfluss der Interaktion sein muss, damit die Anwendung der erweiterten ARD-Methode genauere Schätzer liefert als die einfache ARD-Methode. Zur Bestimmung der Punkt- und Intervallschätzer der adjustierten Kennzahlen könnte das SAS/IML[®]-Makro aus diesem Beitrag verwendet werden.

Es kann zusammengefasst werden, dass das SAS/IML[®]-Makro „adjustedMeasuresCI“ ein nützliches Tool zur Punkt- und Intervallschätzung adjustierter NNT-Maße bei Überlebenszeiten darstellt. Ausweitungen des Makros auf allgemeinere Datensituationen sind möglich.

Literatur

- [1] Altman, D.G.; Andersen, P.K. (1999): Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event, *BMJ* 1999, 319, 1492-1495.
- [2] Altman, D.G. (1998): Confidence intervals for the number needed to treat, *BMJ* 1998, 317, 1309-1312.
- [3] Bender, R. (2010): Using and interpreting adjusted NNT measures in biomedical research, *The Open Dentistry Journal* 2010, 4, 72-76.
- [4] Bender, R.; Kuss, O.; Hildebrandt, M.; Gehrman, U. (2007): Estimating adjusted NNT measures in logistic regression analysis, *Statistics in Medicine* 2007, 26, 5586-5595.
- [5] Bender, R.; Kuß, O.; Hildebrandt, M. (2006): Die Berechnung adjustierter NNEs in Kohortenstudien. In: Kaiser, K.; Bödeker, R.H., Eds.: *Statistik und Datenanalyse mit SAS[®] – Proceedings der 10. Konferenz der SAS[®]-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*, Shaker, Aachen: 19-33.
- [6] Burr, D. (1994): A comparison of certain bootstrap confidence intervals in the Cox model, *Journal of the American Statistical Association* 1994, 89(428), 1290-1302.
- [7] Cook, R.J.; Sackett, D.L. (1995): The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect, *BMJ* 1995, 310, 452-454.
- [8] Davison, A.C.; Hinkley, D.V. (1997): *Bootstrap Methods and their Application*, Cambridge University Press.
- [9] Klein, J.P.; Moeschberger, M.L. (2003): *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*, Medical College of Wisconsin, Datenquelle: <http://www.mcw.edu/biostatistics/Faculty/Faculty/JohnPKleinPhD/SurvivalAnalysisBook/DataSetsBothEditions.htm> [05.06.2012].
- [10] Laubender, R.P.; Bender, R. (2010): Estimating adjusted risk difference (RD) and number needed to treat (NNT) measures in the Cox regression model, *Statistics in Medicine* 2010, 29, 851-859.
- [11] Maas, A. (2012): *Punkt- und Intervallschätzung adjustierter Risikodifferenzen und „number needed to treat“- Maße im Cox-Modell*, Masterthesis, Hochschule Koblenz, RheinAhrCampus Remagen.
- [12] Moher, D.; Hopewell, S.; Schulz, K.F.; Montori, V.; Gøtzsche, P.C.; Devereaux, P.J.; Elbourne, D.; Egger, M.; Altman, D.G. (2010): CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340, c869.