

66. GMDS-Jahrestagung (online)

Workshop „Nutzenbewertung mit Beobachtungsstudien?“

27.09.2021 (15h - 17:30h)



Überlegungen zu Sensitivitätsanalysen in Beobachtungsstudien in Form von E-Values

Guido Skipka

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8, 50670 Köln

Mail: guido.skipka@iqwig.de

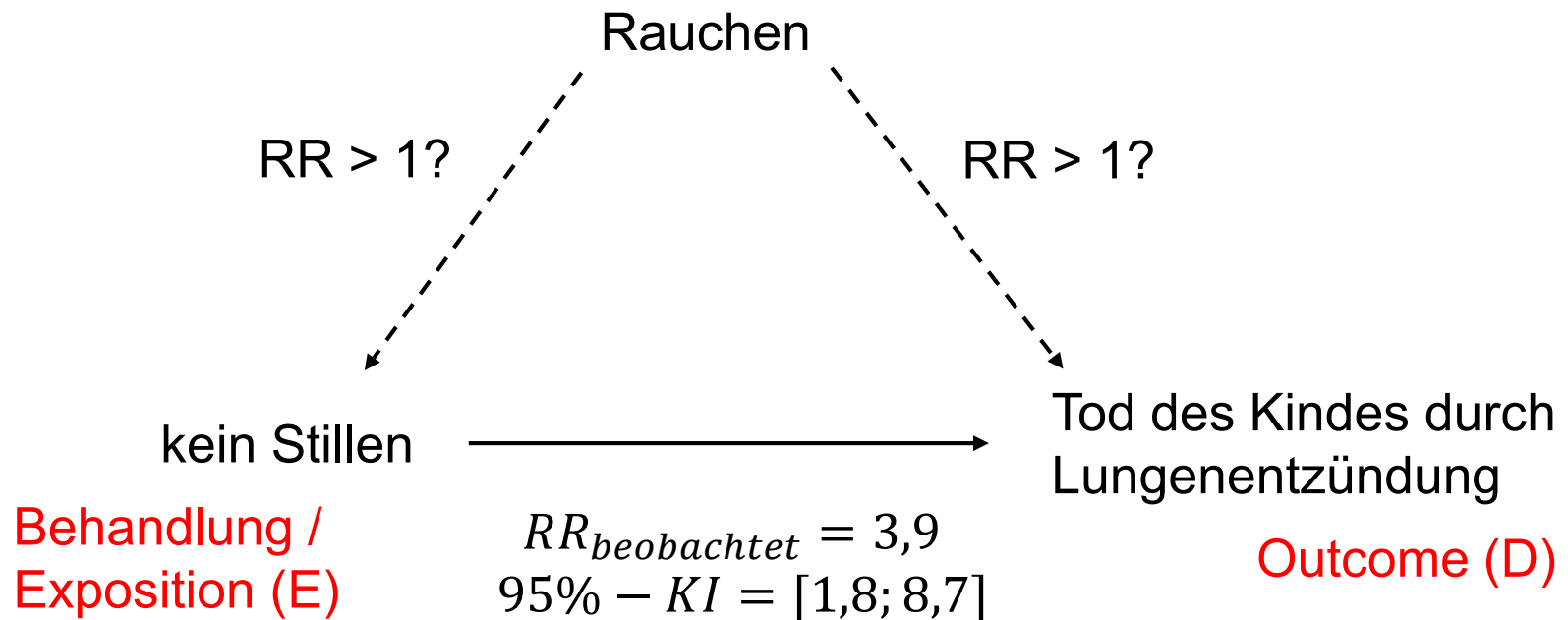
Vorstellung 2016 durch T. J. VanderWeele & P. Ding

- Ding P, VanderWeele TJ. **Sensitivity Analysis Without Assumptions.** Epidemiology 2016; 27(3): 368-377
- VanderWeele TJ, Ding P. **Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value.** Ann Intern Med 2017; 167(4): 268-274.

“The E-value is defined as **the minimum strength of association**, on the risk ratio scale, that **an unmeasured confounder would need to have** with both the treatment and the outcome **to fully explain away a specific treatment–outcome association**, conditional on the measured covariates.”

Beispiel aus VanderWeele 2017: Stillen und Säuglingssterblichkeit durch Lungenentzündung

unberücksichtigter potenzieller Confounder (U)



$$RR_{beobachtet} = \frac{R_{nicht\ stillende}(Tod\ des\ Kindes)}{R_{stillende}(Tod\ des\ Kindes)}$$

adjustiert für Alter, Geburtsgewicht, sozialer Status, Einkommen

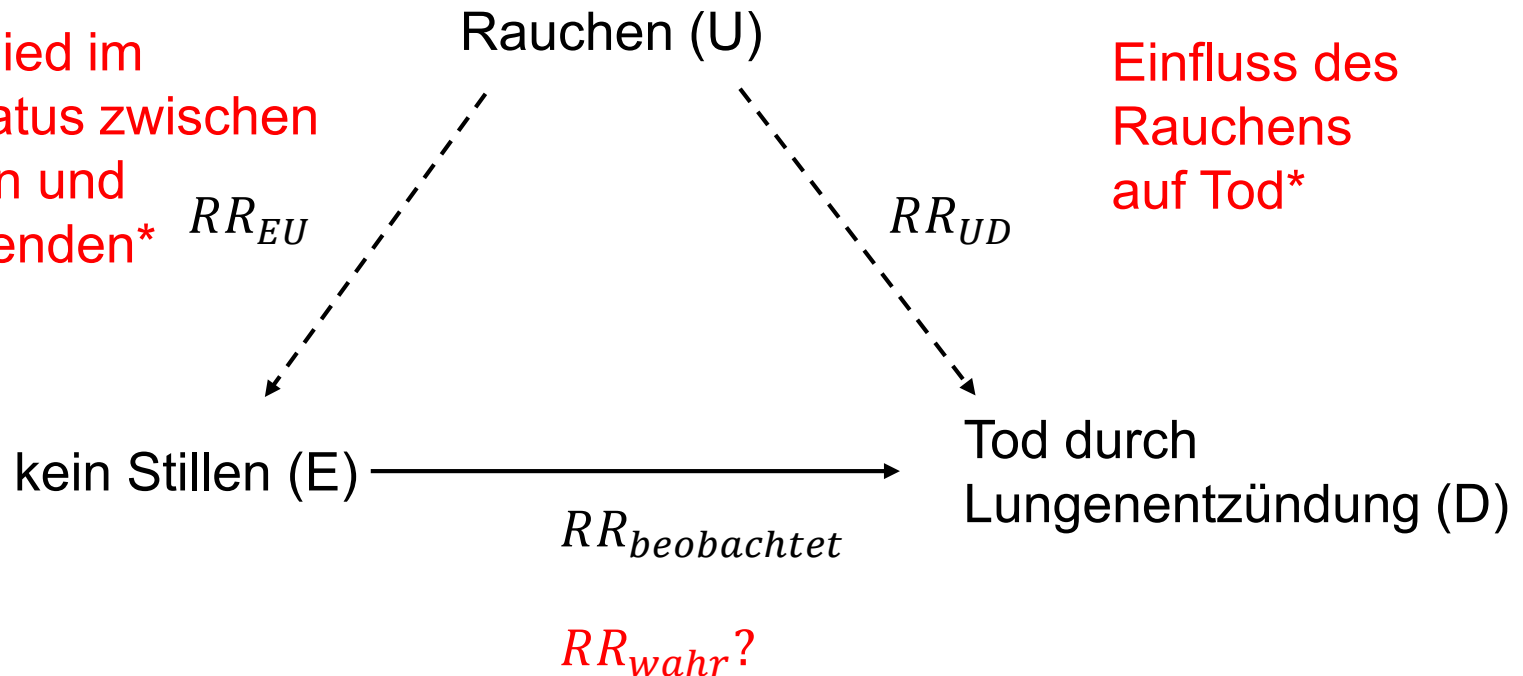
Ziel der E-Values

Sensitivitätsanalyse, die

- eine Einschätzung erlaubt, wie stark ein Confounder wirken muss, um einen beobachteten Effekt vollständig durch den Confounder zu erklären,
- einfach anzuwenden ist,
- einfach zu interpretieren ist und
- keine starken Annahmen benötigt.

Abschätzung des maximalen Einflusses des Confounders auf die RR-Schätzung

Unterschied im Rauchstatus zwischen Stillenden und Nichtstillenden* RR_{EU}



Einfluss des Rauchens auf Tod*

* unter Einbezug der berücksichtigten Kovariablen

Biasfaktor (B)

$$RR_{beobachtet} = B \cdot RR_{wahr}$$

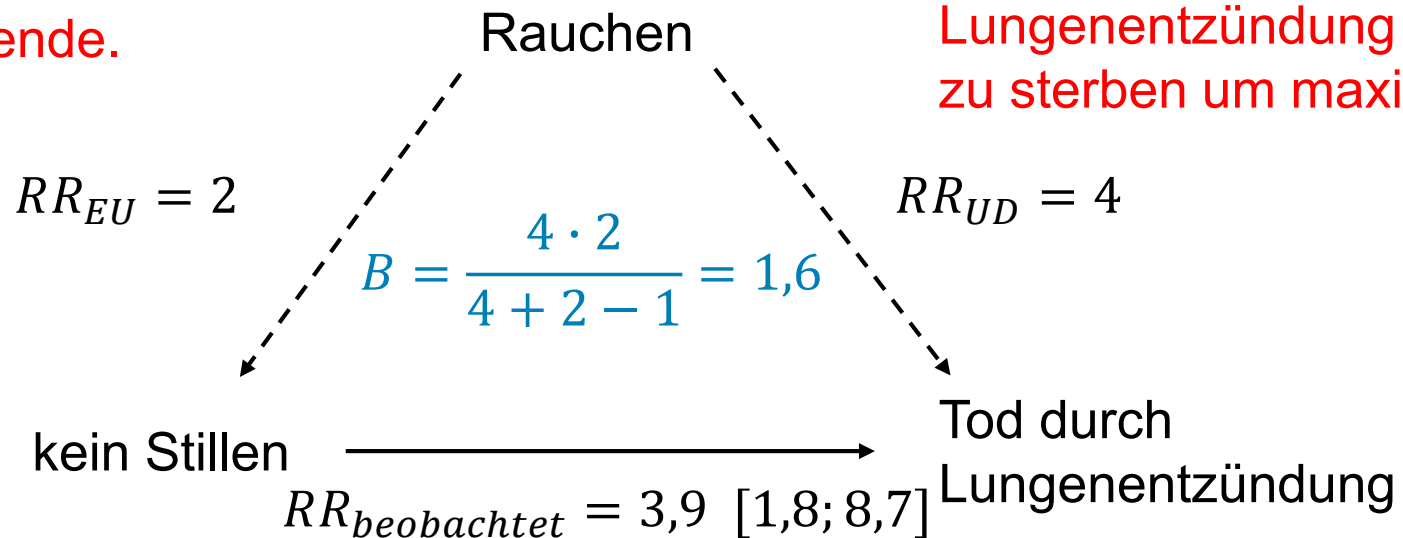
mit
$$B = RR_{UD}RR_{EU}/(RR_{UD} + RR_{EU} - 1)$$

- Das beobachtete RR ist B -mal größer als das wahre RR (gilt entsprechend auch für die KI-Grenzen).
- Oder (analog): Das wahre RR ist so groß wie das beobachtete RR geteilt durch B .
- B hängt nur von RR_{UD} und RR_{EU} ab.
- Für $RR < 1$ betrachte $1/B$.

Beispiel (Fortsetzung)

Annahme*: Stillende rauchen höchstens halb so oft wie Nichtstillende.

Annahme*: Rauchen erhöht das Risiko, an Lungenentzündung zu sterben um maximal 4.

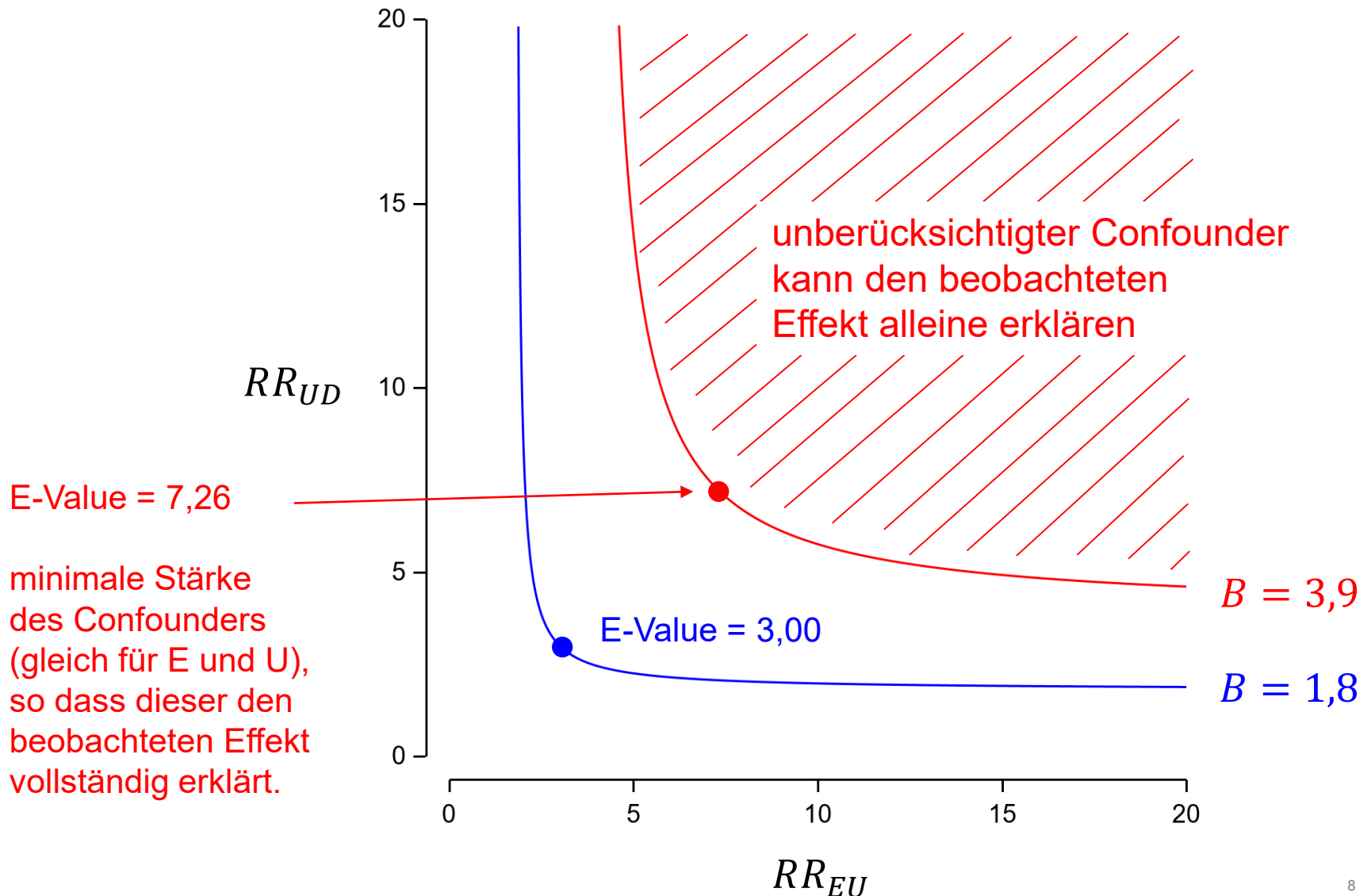


$$RR_{wahr} = \frac{3,9}{1,6} = 2,43 [1,1; 5,4]$$

→ Der Faktor Rauchen kann also bei den angenommenen Einflussstärken den beobachteten Effekt nicht vollständig erklären.

* unter Einbezug der berücksichtigten Kovariablen

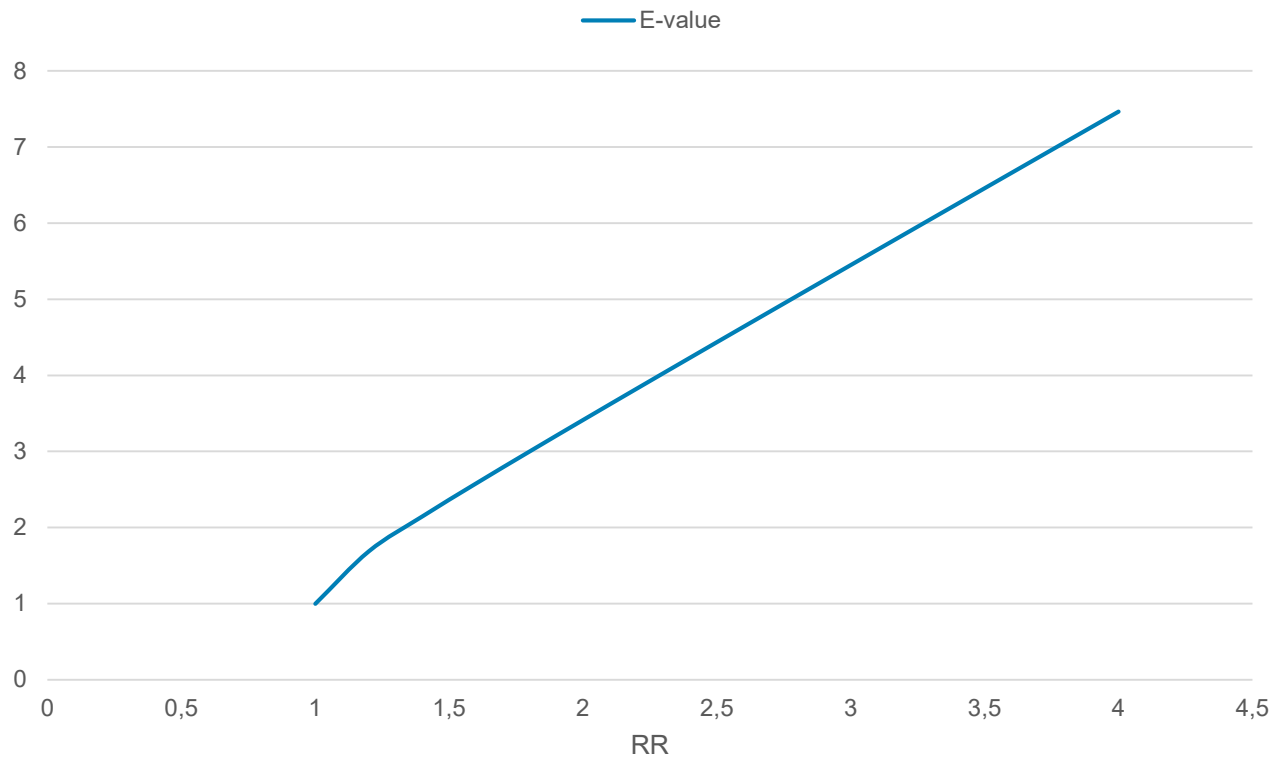
Wahl von RR_{UD} und RR_{EU} → E-Value



E-Value

$$\text{E-Value} = RR + \sqrt{RR(RR - 1)}$$

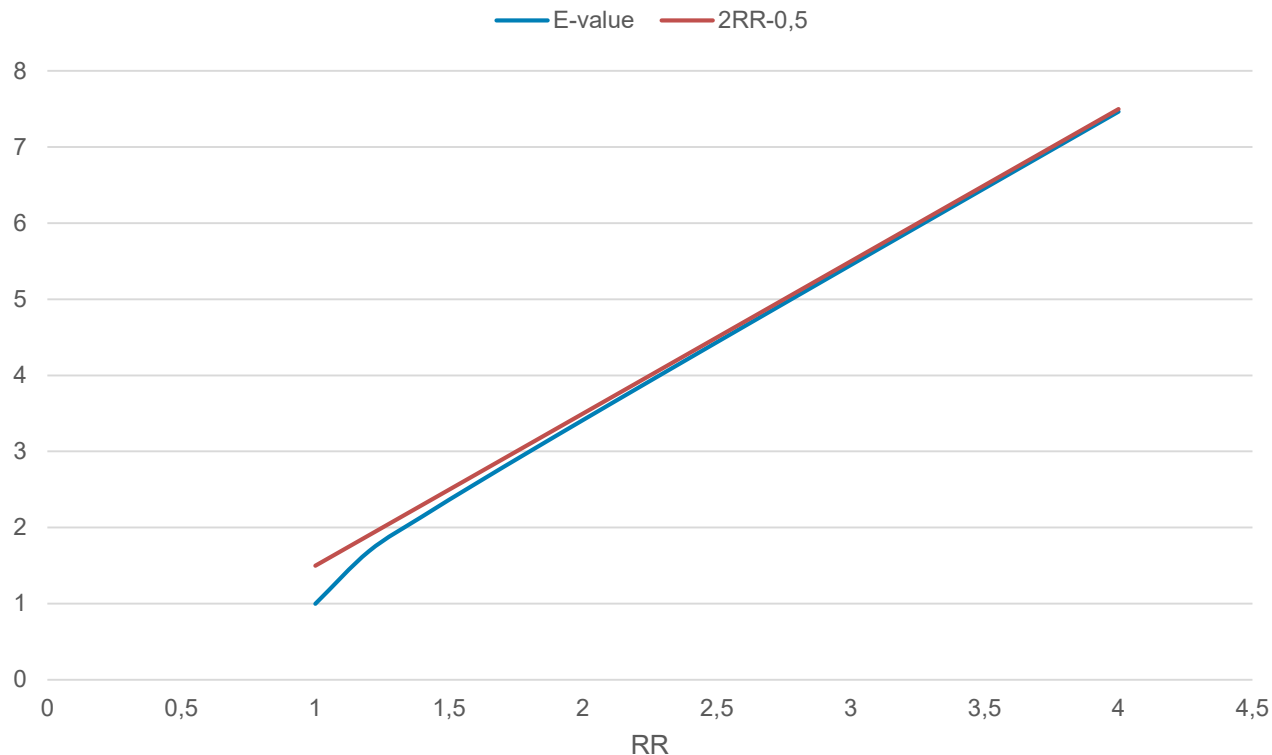
exakter vs approximierter E-value



E-value

$$E\text{-Value} = RR + \sqrt{RR(RR - 1)} \approx 2RR - 1/2$$

exakter vs approximierter E-value



→ Der E-Value ist eine fast lineare Funktion, die alleine vom beobachteten RR abhängt.

Anmerkungen zu E-Values

- E-Values dienen als Sensitivitätsanalysen.
- E-Values können für Schätzer und Konfidenzintervalle berechnet werden.
- Für $RR < 1$ wähle $RR^* = 1 / RR$.
- Das Konzept der E-Values lässt sich auf andere Effektmaße (OR, HR, RD, Cohen's d) übertragen. Dazu sind jedoch Approximationen und zusätzliche Annahmen notwendig.

Diskussion E-Value (siehe auch Ioannidis et al 2019)

- einfach auszurechnen und zu interpretieren
- wenige Annahmen

aber

- beschränkt auf die Situation gleichstarker Auswirkungen auf Behandlung/Exposition und Outcome
- keine zusätzliche Information, da fast linear abhängig vom beobachteten Effekt
- verhindert ggf. notwendige Auseinandersetzung mit Confounding

Fazit: Für die Nutzenbewertung haben Sensitivitätsanalysen mittels E-Values keinen direkten Mehrwert. Sie können aber die Entscheidungsfindung unterstützen.

Literatur

- Vorgestellte Arbeit: VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med* 2017; 167(4): 268-274.
- Ausführlich mit allen Formeln: Ding P, VanderWeele TJ. Sensitivity Analysis Without Assumptions. *Epidemiology* 2016; 27(3): 368-377.
- Diskussion:
 - Ioannidis JPA, Tan YJ, Blum MR. Limitations and Misinterpretations of E-Values for Sensitivity Analyses of Observational Studies. *Ann Intern Med* 2019.
 - VanderWeele TJ, Mathur MB, Ding P. Correcting Misinterpretations of the E-Value. *Ann Intern Med* 2019.
 - Gerstein HC, McMurray J, Holman RR. Real-world studies no substitute for RCTs in establishing efficiency. *Lancet* 2019; 393.
 - Haneuse S, VanderWeele TJ, Arterburn D. Using the E-Value to Assess the Potential Effect of Unmeasured Confounding in Observational Studies. *JAMA* 2019; 321(6): 602-603.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Im Mediapark 8
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0
Telefax +49 221 35685-1

info@iqwig.de

www.iqwig.de

www.gesundheitsinformation.de

www.themencheck-medizin.de

Twitter: @iqwig und @iqwig_gi