

Davetli derleme / Invited overview**En küçük klinik önemli değişim yaklaşımı ve psikiyatride kullanımı****Cengiz Han AÇIKEL¹****ÖZ**

Fisher'in p değeri ve 0.05 kesim noktasını tanımlamasından sonra tüm klinik araştırmalar sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmaması ile değerlendirilmeye başlanmıştır. p değeri nesnel bir sonuç göstermesine karşın, iki önemli yanılgıya sahiptir. İlki, önemli bir fark olmasına karşın yeterli bir örnek büyüklüğünde çalışılmamış olmasından kaynaklanan fark bulamama (tip II hata), diğeri istatistiksel olarak anlamlı olan farkın aslında hasta için anlamlı bir değişiklik oluşturmamasıdır. En küçük klinik önemli değişim (minimal clinically important difference-MCID) yaklaşımı, oluşan farkın klinik olarak önemli olup olmaması sorunu ile ilgilidir. En küçük klinik önemli değişim kavramı ilk olarak 1989'da Jaeschke ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tedavi sonrası değişimi ölçen araçların kullanımı sırasında, sıklıkla istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmasına karşın, klinik olarak anlamlı fark görülmediğini belirtmiş ve klinik olarak önemli en küçük değişim düzeyini belirlemeye çalışmışlardır. Bu kavram temelde iki ögeyi içerir: 1. Hastanın değişiklik olarak belirttiği en küçük değişimi, 2. Hastanın tedavi yaklaşımını değiştirecek en küçük değişim. Bu yazıda, hasta bildirimine dayalı gidiş ölçütlerinin kullanımında klinik etkinliği değerlendirmek üzere başvurulabilecek en küçük klinik önemli değişim yaklaşımını özetlemeye, sık kullanılan hesaplama yöntemlerini tanımlamaya ve psikiyatrideki olası kullanımını açıklamaya çalıştık. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2019; 20(3):327-332)

Anahtar sözcükler: En küçük klinik önemli değişim, MCID, en küçük önemli değişim, MID, hasta bildirimine dayalı gidiş ölçütleri

Minimal clinically important difference approach and its application in psychiatry

ABSTRACT

After Fisher's introduce of p -value and the cut-off point of 0.05, all clinical studies were evaluated with the statistical significance of the findings. Although the p -value is an objective result but has two important shortfalls. First, although there are significant differences, it has not been found due to insufficient sample size (type II error), and the other is that some statistically significant differences are not clinically important. Minimal clinically important difference (MCID) approach deals with the question of whether the difference is clinically important. MCID concept was described first in 1989 by Jaeschke et al. Although there were statistically significant differences in the use of tools to measure change after treatment, there were no clinically significant differences and they tried to determine the smallest level of clinically significant change. This concept basically includes two elements: 1. the smallest difference that the patient indicates as a change, and 2. the smallest difference that will change the patients' treatment approach. In this article, we tried to summarize the MCID approach, describe commonly used methods and briefly explain its application in psychiatry, to evaluate clinical efficacy in the use of patient-reported outcomes. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2019; 20(3):327-332)

Keywords: minimal clinically important difference, MCID, minimal important difference, MID, patient reported outcome measures

¹ Prof. Dr., Clinical Research International Ltd., Cologne, Germany

Yazışma adresi / Correspondence address:

Prof. Dr. Cengiz Han AÇIKEL, Clinical Research International Ltd. Genter Str. 7, Cologne, Germany

E-mail: chacikel@gmail.com

Geliş tarihi: 25.08.2018, **Kabul tarihi:** 21.10.2018, **doi:** 10.5455/apd.302644228

En küçük klinik önemli değişim yaklaşımı ve kullanımı

Çağdaş psikiyatri yaklaşımı kapsamında tanımlar büyük ölçüde standartlaştırılmış, sık kullanılan tanımlamalar, sınıflamalar, ölçekler geliştirilmiş ve uluslararası düzeyde yaygınlaşmıştır. Tanısal gereçlerin yanı sıra, hastalığın gidişi, tedaviye olan yanıt ve izleme sonuçlarının da değerlendirilmesi amacı taşıyan birçok ölçüm gereci ve değerlendirme yöntemi geliştirilmiştir. Klinik uygulamada önemli bir görev, hastanın tedaviye yanıt verip vermediğini değerlendirmektir. Bir hasta yanıt vermede başarısız olursa, tedaviyi sürdürmenin olası yan etkileri faydalarından ağır basabilir. Etkin olmayan bir tedaviyi sürdürmek, daha etkili seçeneklerin bulunmasını geciktirir. Öte yandan, bir hastanın tedaviye yanıtını belirleyememek, potansiyel olarak etkili bir tedavi planının sona ermesine ve hastanın tedaviden yararlanamamasına yol açabilir.¹

Hasta bildirimine dayalı gidiş ölçümleri, hastanın kendi durumunu değerlendirme sürecine doğrudan katılabilmesini sağlamıştır. Bu ölçümlerin standartlaştırılması, klinisyenlerin daha iyi sonuçlar veren tedavileri belirleme becerisini ilerletmiştir. Hasta bildirimine dayalı gidiş ölçütlerinin gelişimine paralel olarak, en küçük klinik önemli değişim (minimal clinically important difference-MCID) yaklaşımı geliştirilmiştir.

Temel tanımlar

'En küçük klinik önemli değişim' kavramı ilk olarak 1989'da Jaeschke ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tedavi sonrası değişimi ölçen araçların kullanımı sırasında, sıklıkla istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmasına karşın, klinik olarak anlamlı fark görülmediğini belirtmiş ve klinik olarak önemli en küçük değişim düzeyini belirlemeye çalışmışlardır. Bu kavram temelde iki ögeyi içerir: 1. Hastanın değişiklik olarak belirttiği en küçük değişimi, 2. Hastanın tedavi yaklaşımını değiştirecek en küçük değişim. En küçük önemli değişim (minimal important difference-MID) veya en küçük klinik önemli değişim, bir hastanın önemli olarak tanımlayacağı ve hastanın yönetiminde bir farklılık oluşturacak en küçük değişimdir.^{2,3}

R. A. Fisher'in p değeri ve 0.05 kesim noktasını tanımlamasından sonra tüm klinik araştırmalar sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmaması ile değerlendirilmeye başlanmıştır. p değeri nesnel bir sonuç göstermesine karşın iki önemli yanılgıya sahiptir. Biri, önemli bir fark olmasına karşın yeterli bir örnek büyüklüğünde çalışılmamış olmasından kaynaklanan fark bulamama

(Tip II hata), diğeri ise istatistiksel olarak anlamlı olan farkın aslında hasta için anlamlı bir değişiklik oluşturmamasıdır. Dolayısıyla istatistiksel anlamlılık klinik olarak bir önem taşımayabilir. Son yıllarda klinisyenler ve araştırmacılar fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik sonuçlardan, hasta bildirimlerine dayalı sonuç değerlendirmelerine yönelmeye başlamışlardır. Psikiyatri alanında da yapılandırılmış hekim değerlendirmeleri ve hastaların öz bildirimine dayalı değerlendirmeler oldukça yaygındır. Bununla birlikte, hasta bildirimine dayalı ölçütler kullanmak istatistiksel anlamlılık ile klinik anlamlılık arasındaki çelişkiyi çözmemektedir.^{1,4}

Jaeschke ve arkadaşları klinik açıdan önemliliği incelemek için en küçük klinik önemli değişim kavramını önermelerine karşın, Schünemann ve Guyatt klinik değerlendirmelerden çok, hasta bildirimine odaklanmak için klinik terimini çıkarmayı ve en küçük önemli değişim kavramını kullanmayı önermişlerdir.⁵

En küçük klinik önemli değişimi belirleme yöntemleri

En küçük klinik önemli değişimi belirlemek üzere birçok yöntem önerilmiştir. Bu yöntemler temel olarak üç grupta toplanabilir: Dağılım temelli yöntemler, çıpa (referans) temelli yöntemler ve niteliksel yöntemler. Hangi yöntemin en iyi olduğu hakkında bir fikir birliği yoktur ve bu yöntemlere ait avantaj ve dezavantajlar Çizelge 1'de sunulmuştur.⁶

Dağılım temelli yöntemler

Bu yöntemler incelenen verinin dağılımına göre en küçük önemli değişimi belirlemeyi öngörür. Standart sapma ve etki büyüklüğü kullanılan ölçütlerdendir. Ölçümlerin standart hatası, kuramsal olarak, kullanılan ölçeğin veya ölçünün güvenilirliğinden kaynaklanan puanlardaki değişimdir. Bu nedenle, standart hatanın gerçek değişimden yüksek olması olasıdır. Bu şekilde standart sapmanın ne kadarı büyüklüğünde bir değişimin hastalar için önemli olduğu konusunda kesin sınırlar yoktur.⁷

Dağılım temelli yöntemlerde en küçük klinik önemli değişim belirlemede kullanılabilecek bazı hesaplama formülleri şunlardır:^{6,8}

Ortalamanın standart hatası (SEM): En küçük klinik önemli değişim, beklenen değişim düzeyi (küçük, orta, yüksek), standart sapma ve kullanılan testin güvenilirliği kullanılarak $MCID = X * SD_{başlangıç} * \sqrt{(1-r)}$ formülü ile hesaplanabilir. Burada r kullanılan testin güvenilirliğini göstermektedir. Stabil hastaların test-tekrar test sınıf

Çizelge 1. Dağılım, çıpa ve niteliksel araştırma temelli MCID yaklaşımlarının avantaj ve dezavantajları*

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
Dağılım temelli	İstatistiksel modellere dayanır. İstatistiksel modellere dayanır. Hesaplaması kolaydır.	Bu yaklaşım klinik önemliliğin temel yaklaşımı olarak kabul görmez. Bu yöntem örnekleme özeldir. Örnek büyüklüğü ve dağılımından etkilenir.
Çıpa temelli yaklaşım	Çıpa temelli yöntemler değişen puanların bilinen klinik değerlendirmeler ile bağlantılı olduğu için daha anlaşılabilir. Genel değerlendirme ölçekleri değişime daha duyarlıdır.	Çıpa için bir kesim noktası belirlemek genellikle tekrarlı bir gayret gerektirir. Genel değerlendirme ölçekleri her zaman geçerli değildir. Bu ölçekler belleğe dayalı yanlılıktan çok etkilenebilirler.
Niteliksel yöntem temelli	Hastaların veya uzmanların görüşlerini toplamak MCID ile klinik gidişin ilişkisini değerlendirmeyi sağlar. Nitel veriler, standartlaştırılmış ölçümlerle elde edilemeyecek bilgiler sağlayabilir.	MCID için sayısal bir değer belirlemek açısından yeterli duyarlılıkta olmayabilirler. Sıklıkla, genellenebilirlik sorunu oluşturan küçük örneklerde çalışılabilirler.

*: Brigden et al., 2018.

İçerik korelasyon katsayıları kullanılabilir. X ise küçük etki beklenmesi durumunda 1, orta etki beklenmesi durumunda 1.96 ve büyük etki beklenmesi durumunda 2.77 olarak kullanılabilir. En yaygın kullanılanı 1.96'dır.

Yarım standart sapma: En küçük klinik önemli değişim, hastalarda tedavi ile oluşan değişim düzeyinin standart sapması olarak $MCID = SS_{\text{değişim}}$ formülü ile hesaplanabilir.

Etki değeri: En küçük klinik önemli değişim tedavi gruplarının genel, başlangıç standart sapma düzeyi kullanılarak $MCID = X * SS_{\text{başlangıç}}$ formülü ile hesaplanabilir. Burada, X etki değerini (0.2: küçük, 0.5: orta, 0.8: büyük etki düzeyi) göstermektedir.

Bağımlı gruplar t testi: Yapılan tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişimin ortalamasının, değişim düzeyinin standart hatasına oranlanmasıdır. $MCID = \text{Ortalama değişim} / SH_{\text{değişim}}$

%95 güven aralığı yaklaşımı: En küçük klinik önemli değişimi belirli bir güven aralığında hesaplamak için, $MCID = \text{Ortalama değişim} \pm 1.96 * SS_{\text{değişim}}$ formülü kullanılabilir.

Çıpa (Referans) temelli yöntemler

Çıpa temelli yöntem, puanlardaki değişiklikleri referans olarak 'çıpa' ile karşılaştırır. Bir çıpa, hastanın tedaviden sonra durumunun başlangıca göre daha iyi olup olmadığını, hastanın bildirimine göre saptar.

Popüler bir çıpa, çıpa sorusudur. Burada 'Gördüğünüz tedavi ile durumunuzun iyiye gittiğini

düşünüyor musunuz?' şeklinde bir soru kullanılabilir. Bu soru basitçe 'evet' veya 'hayır' olarak yanıtlanabileceği gibi; 'çok iyi', 'biraz iyi', 'hemen hemen aynı', 'biraz kötü', 'çok kötü' gibi seçenekler sunulabilir. 'Biraz iyi' ile 'hemen hemen aynı' veya 'hemen hemen aynı' ile 'biraz kötü' arasındaki fark çıpa yönteminin temelini oluşturabilir. Eşik değeri bilinen testler de çıpa yönteminde referans olarak kullanılabilir.

Çıpa temelli yöntemlerde önemli bir nokta, çalışma öncesinde çıpanın oluşturulmasıdır. Hastaya önerilen tedaviyi uygulamak için önemli olan en küçük değişiklik bilinmelidir. Bu yöntem, bir hasta daha fazla işlevsel iyileşmeye yönelik çaba gösterdiğinde daha fazla ağrı kesici gerektirebileceğinden, daha fazla kişisel varyasyonu vardır. Tek bir doğru soru veya en iyi yanıt konusunda bir fikir birliği yoktur.⁹

Çıpa temelli yöntemlerde en küçük klinik önemli değişimi saptamada kullanılabilecek bazı hesaplama formülleri vardır.^{6,8}

Hasta içi değişim: $MCID = \text{Durumu iyiye giden hastaların ortalama değişim düzeyleri}$

Hastalar arası değişim: $MCID = \text{Durumu iyiye giden hastaların ortalama değişim düzeyi} - \text{durumu kötüye giden hastaların ortalama değişim düzeyi}$

ROC eğrisi yaklaşımı: Bu yaklaşımda durumu iyileşmiş ve iyileşmemiş hastaları belirlemek için değişik kesim noktaları kullanılabilir. $MCID = \text{ROC eğrisinde sol üst köşeye en yakın değişim düzeyidir}$. Bu nokta en küçük yanlış sınıflamayı

sağlayan değişim düzeyidir.

Sosyal karşılaştırma yaklaşımı: Bu yaklaşımla hastalık şiddeti, hastalıkla ilgili diğer ölçütler, sağlık durumu ölçümleri karşılaştırılabilir. MCID= Kendisini 'kısmen iyi' veya 'kısmen kötü' olarak tanımlayanlar ile 'hemen hemen aynı' yanıtı verenler arasındaki farktır.

Niteliksel yöntemler

Bu yöntemlerde en küçük klinik değişimi saptamak için hasta ve uzmanların görüşlerine başvurulur.^{10,11}

Delphi yöntemi: Bu yöntem uzman görüşlerine dayanır ve en küçük klinik önemli değişim hakkında uzmanların fikir birliğine varması amaçlanır. Uzman grubuna araştırma sonuçları sunulur ve en küçük klinik önemli değişim hakkındaki kestirimleri sorulur. Verdikleri yanıtların istatistikleri hesaplanır ve görüşlerini yeniden değerlendirmeleri istenir. Süreç bir fikir birliği oluşuncaya kadar sürer.¹⁰

Odak grup görüşmeleri: Hastalardan oluşturulan küçük gruplarda hastanın durumunun değiştiğini gösteren en küçük değişim veya hastanın tedavisinde revizyon düşünülmesi gereken en küçük değişim düzeyi üzerine görüş alışverişi, değerlendirmeler yapılır. Arada yapılacak uzman bilgilemelerinin niteliği alınacak sonucu da etkiler.¹¹

En küçük klinik önemli değişimin sınırlılıkları

En küçük klinik önemli değişim hesaplaması, sadece uzun sürede etki gösteren tedaviler için sınırlı değer taşımaktadır. Örneğin, diyabette diyet düzenlemeleri algılanan yaşam kalitesinde düşmeye neden olabilir, ama uzun dönemde komplikasyonları azaltır.

Çıpa temelli yöntem, çoğu hastanın iyileşmesi ve durumu değişmeyecek hastaların az olmasının beklendiği durumlarda uygun değildir. Tedavi sonrası memnuniyetin çok yüksek olması MCID hesaplamasında düşük ayırt edicilik nedenidir. Bu soruna çözüm olarak önemli klinik değişim hesaplanırken iyileşenlere karşı iyileşmeyenlerin puanlarını değil, iyileşenler ile çok iyileşenlerin puanlarını regresyonda kullanma düşünülebilir.¹²

En küçük klinik önemli değişim, hastalıklara ve sonuç araçlarına göre değişir, ancak tedavi yöntemlerine bağlı değildir. Bu nedenle, sonuç ölçüm gereci aynı ise, benzer bir hastalık için iki farklı tedavi aynı MCID kullanılarak karşılaştırılabilir ve bu durum başlangıç düzeyine göre değişebilir, aynı hastalık için tedaviden sonraki

dönemde farklılıklar görülebilir.¹²

En küçük klinik önemli değişimin tanımlanmasında, özellikle hasta bildirimlerinden hesaplanan değerlerde, bazı sorunlar vardır. Sorun genellikle hastaların iyileşme bağlamını anlama konusundaki yetersizliği ile bağlantılıdır. Örneğin, hastalardan başlangıçtaki temel belirtilerindeki değişiklikleri bildirmeleri istense de, genellikle beklentileri veya sağlıklı kişilerle karşılaştırma yaparak durumu bildirirler. Ayrıca, bu geriye dönük kararlar belleğe bağlı yanlılık riskini de artırır.

Hastanın hastalığının başlangıçtaki şiddeti en küçük klinik önemli değişim sonucunu değiştirebilir. Bu, toplumdaki sağlık düzeyine göre de değişim gösterir. Örneğin, klinisyenler bipolar hasta grubunda yapılan çalışmada değişikliğin başka bir hasta grubunda olandan fazla olmasını umabilir. Değişim düzeyini etkileyebilecek diğer özellikler yaş, sosyoekonomik durum veya eğitim olabilir.¹³

En küçük klinik önemli değişim hesaplamaları ile ilgili sorunları da göz önüne almak gereklidir. Genellikle çıpa ölçüsü olarak kullanılan global değerlendirme ölçütü, iç güvenilirlikten yoksun olabilir veya kullanılan gereç stabil ve geçerli olsa bile sonuçta değişkenlik gösterebilir. Değişim temelli değerlendirmelerde hastaların yaşam kalitelerinin veya şiddetlerinin birbirine benzerliğinin artması, klinik önemli değişim kestiriminin azalması sonucunu doğurur. Bu, hastada minimal bir klinik değişim geliştiği yönünde karar verilmesini kolaylaştırabilir.^{1,13}

En küçük klinik önemli değişim yaklaşımının psikiyatride uygulanması

Psikiyatri, hastanın tedavi süresince değişimlerinin yakından izlenmesi gereken bir tıp dalı olmasının yanı sıra, tanı ve izleme ölçütleri alanında en çok araştırma, geliştirme yapılan bilim dallarındandır. Bu nedenlerle en küçük klinik önemli değişim ölçütlerinin kullanım alanları klinik izleme ve bilimsel çalışmalara yönelik uygulamalar şeklinde incelenebilir.

En önemli klinik kullanım şekli hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilmesi olarak belirtilebilir. Hastanın durumundaki değişikliğin en küçük klinik önemli değişim değerinin altında kalması tedavi için beklenen yanıtın alınmadığı anlamına gelebilir. Bu sorunun tedavi uygunluğu, ilaç uyumu veya doz/zaman/süre konuları açısından değerlendirilmesi gereklidir.

En küçük klinik önemli değişim değerlerinin tedavi yanıtını değerlendirmekte kullanılmasının

birçok sınırlılığı vardır. Bunlardan ilki, incelenen ölçüt için en küçük klinik önemli değişim değerini saptamaktır. Johnston ve arkadaşları kavramın ilk ortaya atıldığı yıllardan günümüze kadar en küçük klinik önemli değişim ile ilgili makaleleri incelemiş ve bu hesaplamalar yapılan makale sayısının üssel olarak arttığını bildirmişlerdir.¹⁴ Bu artışa karşın birçok izleme ölçütü için kullanılabilecek değerler bulmak olası değildir.

Literatürde bulunacak herhangi bir en küçük klinik önemli değişim değerinin, hekimin gidişini değerlendirdiği hasta veya hasta grubu için uygun olup olmaması başka bir sorundur. Yukarıdaki sınırlılıklar bölümünde de anlatıldığı gibi, en küçük klinik önemli değişim kültürlerden, başlangıç düzeyinden, hasta grubunun özgül özelliklerinden etkilenebilir. Ne yazık ki, sık kullanılan ölçekler de dahil olmak üzere Türkiye'deki çalışmalardan üretilmiş değerler elimizde yoktur.

Hasta özellikleri dışında kullanılan yöntemler de en küçük klinik önemli değişim hesaplamalarını değiştirmektedir. Ayrıca araştırmacıların sonucu ifade etme biçimleri de değişkenlik gösterebilir. Örneğin, Beck Depresyon Ölçeğinin etkinliğinin değerlendirildiği Dworkin ve arkadaşlarının çalışmasında dağılım temelli hesaplama teknikleri kullanılmış ve 5 puan ve üstü değişim önemli olarak rapor edilmişken,¹⁵ Wilson ve arkadaşlarının çalışmasında çıpa temelli yaklaşım kullanılmış ve %29.6 düzeyinde değişim önemli olarak bildirilmiştir.¹⁶

Bütün bunların ötesinde, klinik kararlar keskin sınırları olan eşik değerlerle belirlenemeyecek kadar karmaşıktır. Bir hastanın değişiminin iste-

nen en küçük klinik önemli değişim değerinden az olması, ancak hastayı izleyen hekimine bir fikir verebilir.

En küçük klinik önemli değişim ölçütlerinin kullanılabileceği ikinci büyük alan, araştırmaların planlanması ve sonuçlarının yorumlanmasıdır. Özellikle klinik araştırmaları planlama aşamasında örneklem büyüklüğü hesaplamaları önemli bir yer tutmaktadır. Üstünlük (superiority) ve altta kalmama (non-inferiority) çalışmalarında, tedavi ve kontrol grupları arasındaki ne kadarlık farkın önemli kabul edileceğinin belirlenmesi önemli bir sorundur. Bu iki yaklaşım içinde hipotez kurulurken farksızlık hipotezinin kabul edileceği sınırları belirlemek gereklidir. En küçük klinik önemli değişim bu amaçla kullanılabilecek en uygun seçeneklerden biri olarak değerlendirilebilir.

Araştırma sonuçlarının yorumlanması aşamasında tedavi öncesine göre istatistiksel bir fark oluştuğunu söylemek çoğunlukla yetersizdir ve okuyucuyu yanlış yönlendirebilir. Bu değişimin klinik olarak önemliliği ile ilgilenen en küçük klinik önemli değişim gibi bir ölçütün hesaplanması ve tartışılması bu yanılgıyı ortadan kaldırabilir.

Sonuç olarak, en küçük klinik önemli değişim hastaların durumlarındaki değişimin klinik olarak ne kadar önemli olduğu ile ilgili fikir vermek üzere hesaplanır. Uluslararası literatürde kullanımı gittikçe yaygınlaşan bu ölçütün, Türkiye kaynaklı araştırmalar için de hesaplanması hem literatür bilgilerini hasta izlemine yönelik inceleyen hekimlere, hem de klinik araştırma planlayıcılarına önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. McMichael AJ, Rolison JJ, Boeri M, Kane JPM, O'Neill FA, Kee F. How do psychiatrists apply the minimum clinically important difference to assess patient responses to treatment? *MDM Policy Pract* 2016; 1(1):2381468316678855.
2. Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, Kavchak AE. Clinimetrics corner: a closer look at the minimal clinically important difference (MCID). *J Man Manip Ther* 2012; 20(3):160-166.
3. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10(4):407-415.
4. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence--what's wrong with significance tests? *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001; 322(7280):226-231.
5. Schunemann HJ, Guyatt GH. Commentary--goodbye M(C)ID! Hello MID, where do you come from? *Health Services Research* 2005; 40(2):593-597.
6. Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, Kavchak AE. Clinimetrics corner: a closer look at the minimal clinically important difference (MCID). *J Man Manip Ther* 2012; 20(3):160-166.
7. Norman GR, Sloan JA, Wyrrich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41(5):582-592.
8. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(5):395-407.
9. Carragee EJ, Cheng I. Minimum acceptable outcomes after lumbar spinal fusion. *Spine J* 2010; 10(4):313-320.

10. Bellamy N, Buchanan WW, Esdaile JM, Fam AG, Kean WF, Thompson JM, et al. Ankylosing spondylitis antirheumatic drug trials. III. Setting the delta for clinical trials of antirheumatic drugs—results of a consensus development (Delphi) exercise. *J Rheumatol* 1991;18(11):1716-22.
11. Brigden A, Parslow RM, Gaunt D, Collin SM, Jones A, Crawley E. Defining the minimally clinically important difference of the SF-36 physical function subscale for paediatric CFS/ME: triangulation using three different methods. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16(1):202.
12. Shauver MJ, Chung KC. The minimal clinically important difference of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *J Hand Surg Am.* 2009; 34(3):509-514.
13. Cook CE. Clinimetrics corner: the minimal clinically important change score (MCID): a necessary pretense. *J Man Manip Ther* 2008; 16(4):E82-83.
14. Johnston BC, Ebrahim S, Carrasco-Labra A, Furukawa TA, Patrick DL, Crawford MW, et al. Minimally important difference estimates and methods: a protocol. *BMJ Open* 2015; 5(10):e007953.
15. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9(2):105-121.
16. Wilson HD. Minimum clinical important differences of health outcomes in a chronic pain population: are they predictive of poor outcomes? 2008.