Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG

1 Kontrollierte klinische Studien - eine Einführung .................................1
   1.1 Die Salk-Polio-Studie.................................................................3
   1.2 Die Problematik historischer Vergleiche ......................................5
   1.3 Beobachtungsstudien und Registerdaten ......................................8
   1.4 Randomisierte klinische Studien .................................................14
   1.5 Interne und externe Validität ....................................................16
   1.6 Entwicklungsstadien medizinischer Behandlungen ....................16
   1.7 Literatur ....................................................................................17

2 Zur Notwendigkeit randomisierter Studien: Hochdosis-
   Chemotherapie beim Mammakarzinom ........................................21
   2.1 Problematik historischer Kontrollen ............................................22
   2.2 Bisherige Ergebnisse randomisierter Studien ...............................25
   2.3 Methodisches Fazit ....................................................................27
   2.4 Literatur ....................................................................................28

AUSWERTUNG

3 Statistische Analyse eines quantitativen Zielkriteriums - Kann
   durch eine Fischdiät der Cholesterinspiegel gesenkt werden? ..........31
   3.1 Das Design der Fischstudie ..........................................................31
   3.2 Zusammensetzung der Behandlungsgruppen ................................33
   3.3 Globaler Therapievergleich .......................................................35
   3.4 Vergleich zweier Mittelwerte: der Zwei-Stichproben t-Test ..........39
   3.5 Vorher-Nachher Vergleich: der Ein-Stichproben t-Test ...............44
<table>
<thead>
<tr>
<th>Chapter</th>
<th>Title</th>
<th>Page</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>3.6</td>
<td>Konfidenzintervalle</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>3.7</td>
<td>Der Wilcoxon-Rangsummen-Test</td>
<td>47</td>
</tr>
<tr>
<td>3.8</td>
<td>Die multiple lineare Regression</td>
<td>49</td>
</tr>
<tr>
<td>3.9</td>
<td>Literatur</td>
<td>52</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Statistische Analyse eines qualitativen Zielkriteriums -</td>
<td>55</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Auswertung einer klinischen Studie zur Behandlung des akuten Herzinfarks</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.1</td>
<td>Das Design der APSAC-Studie</td>
<td>55</td>
</tr>
<tr>
<td>4.2</td>
<td>Die Zusammensetzung der Behandlungsgruppen</td>
<td>56</td>
</tr>
<tr>
<td>4.3</td>
<td>Globaler Therapievergleich</td>
<td>58</td>
</tr>
<tr>
<td>4.4</td>
<td>Fisher’s exakter Test</td>
<td>59</td>
</tr>
<tr>
<td>4.5</td>
<td>Der Test zum Vergleich zweier Anteile</td>
<td>60</td>
</tr>
<tr>
<td>4.6</td>
<td>Der $\chi^2$-Test</td>
<td>61</td>
</tr>
<tr>
<td>4.7</td>
<td>Schätzen von Maßzahlen</td>
<td>63</td>
</tr>
<tr>
<td>4.8</td>
<td>Die stratifizierte Analyse</td>
<td>66</td>
</tr>
<tr>
<td>4.9</td>
<td>Die logistische Regression</td>
<td>70</td>
</tr>
<tr>
<td>4.10</td>
<td>Diskussion</td>
<td>74</td>
</tr>
<tr>
<td>4.11</td>
<td>Literatur</td>
<td>75</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Analyse von Ereigniszeiten - Teil I</td>
<td>77</td>
</tr>
<tr>
<td>5.1</td>
<td>Besonderheit von Ereigniszeitdaten</td>
<td>78</td>
</tr>
<tr>
<td>5.2</td>
<td>Der Kaplan-Meier-Schätzer</td>
<td>80</td>
</tr>
<tr>
<td>5.3</td>
<td>Der Logrank-Test</td>
<td>84</td>
</tr>
<tr>
<td>5.4</td>
<td>Stratifizierte Analyse</td>
<td>89</td>
</tr>
<tr>
<td>5.5</td>
<td>Diskussion</td>
<td>92</td>
</tr>
<tr>
<td>5.6</td>
<td>Literatur</td>
<td>93</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>Analyse von Ereigniszeiten - Teil II</td>
<td>95</td>
</tr>
<tr>
<td>6.1</td>
<td>Vom relativen Risiko zu proportionalen Hazards</td>
<td>95</td>
</tr>
<tr>
<td>6.2</td>
<td>Modellierung im Cox-Modell</td>
<td>97</td>
</tr>
</tbody>
</table>
6.3 Eine randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom

6.4 Ergebnisse der statistischen Analyse mit dem Cox Modell

6.5 Bewertung der Ergebnisse

6.6 Literatur

7 Die Beurteilung der Gleichwertigkeit von Behandlungen

7.1 Allgemeines Prinzip eines statistischen Tests

7.2 Unterscheidung zwischen Test auf Unterschied und Test auf Gleichwertigkeit

7.3 Zweiseitiger Äquivalenztest für qualitative Zielkriterien

7.4 Einseitiger Äquivalenztest für qualitative Zielkriterien

7.5 Klinische Studie zur Wirksamkeit von Hypericum LI160 im Vergleich zu Maprotilin

7.6 Klinische Studie zur Wirksamkeit parenteraler im Vergleich zur oralen Gabe von Johanniskraut

7.7 Diskussion

7.8 Literatur

8 Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin

8.1 Evidenzbasierte Medizin

8.2 Wichtige Maßzahlen in der EbM

8.3 Stratifizierte Auswertung und Meta-Analyse

8.4 Meta-Analyse von randomisierten Studien mit binärem Zielkriterium

8.5 Publikationsbias in Meta-Analysen

8.6 Der Funnelplot

8.7 Meta-Analyse von Originaldaten

8.8 Die Cochrane Collaboration

8.9 Fazit

8.10 Literatur
9  Intention-to-Treat Analyse ................................................................. 161

9.1  Definition Intention-to-Treat ............................................................. 161
9.2  Berücksichtigung von Protokollverletzungen .................................... 161
9.3  Effectiveness oder efficacy ................................................................. 163
9.4  Empfehlungen und Implikationen ..................................................... 163
9.5  Illustration ....................................................................................... 165
9.6  Literatur ........................................................................................... 168

PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG

10  Planung einer klinischen Studie: Wie viele Patienten sind notwendig? .............................................................................................................. 171

10.1  Einführendes Beispiel ..................................................................... 171
10.2  Statistische Schlussweise ................................................................. 173
10.3  Dichotome Zielkriterien ................................................................. 176
10.4  Normalverteilte Zielkriterien ........................................................... 181
10.5  Ereigniszeit als Zielkriterium ............................................................ 183
10.6  Abschließende Bemerkungen ......................................................... 189
10.7  Literatur .......................................................................................... 192

11  Randomisation und Verblindung ...................................................... 195

11.1  Geheimhaltung der Randomisation ............................................... 195
11.2  Einfache Randomisation ............................................................... 196
11.3  Blockrandomisation ...................................................................... 197
11.4  Stratifizierte Randomisation ............................................................ 198
11.5  Minimisation .................................................................................. 199
11.6  Durchführung der Randomisation .................................................. 200
11.7  Verblindung ................................................................................... 203
11.8  Zusammenfassung .......................................................................... 204
11.9  Literatur .......................................................................................... 205
12 Zwischenauswertungen und statistisches Monitoring der Ergebnisse von klinischen Studien .....................................................207

12.1 Internes administratives und externes konfirmatorisches Studienmonitoring .................................................................207
12.2 Gruppensequentielle Verfahren .........................................................................................................................................209
12.3 Stochastic Curtailment ..........................................................................................................................................................214
12.4 Data Monitoring Committees ..............................................................................................................................................216
12.5 Zusammenfassung und Diskussion ....................................................................................................................................217
12.6 Literatur ................................................................................................................................................................................218

13 Datenmanagement in klinischen Studien ...........................................221

13.1 Das Datenmanagement-Manual .........................................................................................................................................222
13.2 Patientendokumentation ...........................................................................................................................................................224
13.3 EDV Strukturen .........................................................................................................................................................................226
13.4 Patientenregistrierung und Randomisation .................................................................................................................................228
13.5 Monitoring ................................................................................................................................................................................229
13.6 Kodierung und Datenerfassung ..............................................................................................................................................230
13.7 Datenverifizierung ....................................................................................................................................................................231
13.8 Aufbau einer Beispiel-Studie ....................................................................................................................................................232
13.9 Übergabe der Daten an die Biometrie ...................................................................................................................................237
13.10 Gesetze und Richtlinien .........................................................................................................................................................239
13.11 Zusammenfassung ...................................................................................................................................................................240
13.12 Literatur ................................................................................................................................................................................243

QUALITÄTSANFORDERUNGEN

14 Qualitätsanforderungen an die biometrische Planung und Auswertung klinischer Studien .......................................................................245

14.1 Ethische Grundlagen und die Deklaration von Helsinki .............................................................................................................246
14.2 Historische Betrachtungen und die International Conference on Harmonisation ................................................................. 250
14.3 Die Richtlinie ICH E9 ............................................................................................................................ 253
14.4 Weitere wichtige Richtlinien .............................................................................................................. 267
14.5 SOPs und Validierung von Computersystemen .................................................................................. 270
14.6 Literatur ............................................................................................................................................... 271

15 Qualitätsanforderungen an die Durchführung klinischer Studien ................................................................................................................................. 275

15.1 Verantwortlichkeiten für qualitätssichernde Maßnahmen ......................................................................... 276
15.2 Qualitätssichernde Maßnahmen bei der Durchführung klinischer Studien .......................................................... 276
15.3 Probleme bei der Umsetzung der Qualitätsanforderungen ...................................................................... 281
15.4 Die GXP Welt in der klinischen Forschung .......................................................................................... 283
15.5 Praktische Maßnahmen zur Qualitätssicherung .................................................................................. 286
15.6 Literatur ............................................................................................................................................... 288

SPEZIELLE DESIGNS

16 Planung und Auswertung von Phase I und II Studien .............................................................................. 291

16.1 Phase I Studien ....................................................................................................................................... 291
16.2 Phase I Studie zur 1-Stunden Infusion von Paclitaxel ........................................................................... 293
16.3 Pharmakokinetik .................................................................................................................................... 295
16.4 Phase II Studien .................................................................................................................................... 299
16.5 Literatur ............................................................................................................................................... 303

17 Cross-Over Studien ................................................................................................................................... 305

17.1 Das Cross-Over Design .......................................................................................................................... 305
17.2 Statistisches Modell für die Cross-Over Studie mit zwei Behandlungen und zwei Perioden ...................................................................................................................... 306
17.3 Statistische Auswertung eines quantitativen, normalverteilten Zielkriteriums .........................................................................................................................310
17.4 Ein klassisches Beispiel ............................................................................312
17.5 Diskussion ..................................................................................................316
17.6 Literatur .....................................................................................................317

18 Diagnosestudien: Wertigkeit der Sonographie bei der Differenzierung von gut- und bösartigen Brusttumoren bei Patientinnen mit klinischen Symptomen ...........................................319
18.1 Die Studie ..................................................................................................319
18.2 Verschiedene Diagnoseverfahren: Modellierung der Daten ...............321
18.3 Cutpoints und Vierfeldertafeln .................................................................323
18.4 Prävalenz, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte .....................325
18.5 Unterschätzung der Fehlerraten ..............................................................330
18.6 ROC-Kurven ..........................................................................................330
18.7 Vergleich zweier (mehrerer) Diagnoseverfahren mit Hilfe ihrer ROC-Kurven ........................................................................................................334
18.8 Planungsaspekte von Diagnosestudien ................................................337
18.9 Bewertung und Publikation von Diagnosestudien ............................338
18.10 Literatur ..................................................................................................338

19 Prognosestudien: Beurteilung potentieller prognostischer Faktoren ..........................................................................................................................341
19.1 Besonderheiten von Prognosestudien ..................................................341
19.2 Untersuchung eines quantitativen prognostischen Faktors ..................342
19.3 Korrektur von p-Wert und geschätztem Hazard Ratio .........................346
19.4 Konfidenzintervalle ................................................................................348
19.5 Schlussbemerkung ..................................................................................349
19.6 Literatur ..................................................................................................353
SPEZIELLE PROBLEME

20  Die Problematik von Subgruppenanalysen in klinischen Studien:
   Eine hypothetische klinische Studie beim Mammakarzinom........355

20.1 Eine hypothetische klinische Studie.......................................................356
20.2 Multiple Tests ........................................................................................360
20.3 Interaktionen ..........................................................................................363
20.4 Diskussion..............................................................................................363
20.5 Literatur..................................................................................................366

21 Multiples Testen ...................................................................................369

21.1 Das Prinzip des statistischen Tests und die Verstöße dagegen ..............369
21.2 Globales und multiples Niveau ..............................................................370
21.3 $\alpha$-Adjustierung ..................................................................................371
21.4 Die klassischen post-hoc-Verfahren.......................................................371
21.5 Hypothesen mit vorgegebener Anordnung.............................................372
21.6 Abschlusstestverfahren .........................................................................372
21.7 Sich wechselseitig ausschließende Nullhypothesen...............................374
21.8 Auswirkungen auf die Teststärke...........................................................375
21.9 Literatur..................................................................................................377

22 Ereigniszeiten und konkurrierende Risiken – zur Planung und
   Auswertung der 4D-Studie .................................................................379

22.1 Die 4D-Studie ........................................................................................380
22.2 Das statistische Modell ..........................................................................381
22.3 Planung der Studie ..................................................................................385
22.4 Auswertung der Studie...........................................................................391
22.5 Diskussion..............................................................................................395
22.6 Literatur..................................................................................................397
APPENDIX

1 Einführung in die mathematische Modellierung medizinischer Experimente ................................................................. 399

2 Publikationsleitlinien ............................................................................................................................................ 419

Index ................................................................................................................................................................. 427

Autorenliste ..................................................................................................................................................... 435
Methodik klinischer Studien
Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung
Schumacher, M.; Schulgen, G.
2008, XXIV, 436 S., Softcover
ISBN: 978-3-540-85135-6