

# Inhaltsverzeichnis

## EINLEITUNG

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Kontrollierte klinische Studien - eine Einführung .....</b>   | <b>1</b>  |
| 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        |
| <b>2</b> | <b>Zur Notwendigkeit randomisierter Studien: Hochdosis-<br/>Chemotherapie beim Mammakarzinom .....</b> | <b>21</b> |
| 2.1      | Problematik historischer Kontrollen .....  | 22        |
| 2.2      | Bisherige Ergebnisse randomisierter Studien.....   | 25        |
| 2.3      | Methodisches Fazit .....   | 27        |
| 2.4      | Literatur.....   | 28        |

## AUSWERTUNG

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>3</b> | <b>Statistische Analyse eines quantitativen Zielkriteriums - Kann<br/>durch eine Fischdiät der Cholesterinspiegel gesenkt werden? .....</b> | <b>31</b> |
| 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        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.6      | Konfidenzintervalle.....   | 45        |
| 3.7      | Der Wilcoxon-Rangsummen-Test.....  | 47        |
| 3.8      | Die multiple lineare Regression .....  | 49        |
| 3.9      | Literatur.....   | 52        |
| <b>4</b> | <b>Statistische Analyse eines qualitativen Zielkriteriums -<br/>Auswertung einer klinischen Studie zur Behandlung des akuten<br/>Herzinfarkts.....</b> | <b>55</b> |
| 4.1      | Das Design der APSAC-Studie.....   | 55        |
| 4.2      | Die Zusammensetzung der Behandlungsgruppen .....   | 56        |
| 4.3      | Globaler Therapievergleich.....  | 58        |
| 4.4      | Fisher's exakter Test .....  | 59        |
| 4.5      | Der Test zum Vergleich zweier Anteile .....  | 60        |
| 4.6      | Der $\chi^2$ -Test.....  | 61        |
| 4.7      | Schätzen von Maßzahlen.....  | 63        |
| 4.8      | Die stratifizierte Analyse.....  | 66        |
| 4.9      | Die logistische Regression .....   | 70        |
| 4.10     | Diskussion.....  | 74        |
| 4.11     | Literatur.....   | 75        |
| <b>5</b> | <b>Analyse von Ereigniszeiten - Teil I.....</b>  | <b>77</b> |
| 5.1      | Besonderheit von Ereigniszeitdaten .....   | 78        |
| 5.2      | Der Kaplan-Meier-Schätzer .....  | 80        |
| 5.3      | Der Logrank-Test.....  | 84        |
| 5.4      | Stratifizierte Analyse.....  | 89        |
| 5.5      | Diskussion.....  | 92        |
| 5.6      | Literatur.....   | 93        |
| <b>6</b> | <b>Analyse von Ereigniszeiten - Teil II.....</b>   | <b>95</b> |
| 6.1      | Vom relativen Risiko zu proportionalen Hazards .....   | 95        |
| 6.2      | Modellierung im Cox-Modell .....   | 97        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 6.3      | Eine randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom.....                                | 102        |
| 6.4      | Ergebnisse der statistischen Analyse mit dem Cox Modell .....  | 104        |
| 6.5      | Bewertung der Ergebnisse.....  | 109        |
| 6.6      | Literatur.....   | 110        |
| <b>7</b> | <b>Die Beurteilung der Gleichwertigkeit von Behandlungen .....</b>                                       | <b>113</b> |
| 7.1      | Allgemeines Prinzip eines statistischen Tests .....  | 114        |
| 7.2      | Unterscheidung zwischen Test auf Unterschied und Test auf Gleichwertigkeit .....                         | 114        |
| 7.3      | Zweiseitiger Äquivalenztest für qualitative Zielkriterien.....   | 115        |
| 7.4      | Einseitiger Äquivalenztest für qualitative Zielkriterien .....   | 117        |
| 7.5      | Klinische Studie zur Wirksamkeit von Hypericum LI160 im Vergleich zu Maprotilin .....                    | 119        |
| 7.6      | Klinische Studie zur Wirksamkeit parenteraler im Vergleich zur oralen Gabe von Johanniskraut .....       | 120        |
| 7.7      | Diskussion.....  | 124        |
| 7.8      | Literatur.....   | 126        |
| <b>8</b> | <b>Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin.....</b> | <b>129</b> |
| 8.1      | Evidenzbasierte Medizin .....  | 130        |
| 8.2      | Wichtige Maßzahlen in der EbM .....  | 132        |
| 8.3      | Stratifizierte Auswertung und Meta-Analyse.....  | 135        |
| 8.4      | Meta-Analyse von randomisierten Studien mit binärem Zielkriterium..                                      | 137        |
| 8.5      | Publikationsbias in Meta-Analysen.....   | 144        |
| 8.6      | Der Funnelplot .....   | 145        |
| 8.7      | Meta-Analyse von Originaldaten .....   | 150        |
| 8.8      | Die Cochrane Collaboration.....  | 151        |
| 8.9      | Fazit.....   | 156        |
| 8.10     | Literatur.....   | 157        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>9</b> | <b>Intention-to-Treat Analyse .....</b>          | <b>161</b> |
| 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

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>10</b> | <b>Planung einer klinischen Studie: Wie viele Patienten sind<br/>notwendig? .....</b> | <b>171</b> |
| 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        |
| <b>11</b> | <b>Randomisation und Verblindung.....</b>   | <b>195</b> |
| 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        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>12</b> | <b>Zwischenauswertungen und statistisches Monitoring der<br/>Ergebnisse von klinischen Studien.....</b> | <b>207</b> |
| 12.1      | Internes administratives und externes konfirmatorisches<br>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        |
| <b>13</b> | <b>Datenmanagement in klinischen Studien .....</b>  | <b>221</b> |
| 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

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>14</b> | <b>Qualitätsanforderungen an die biometrische Planung und<br/>Auswertung klinischer Studien .....</b> | <b>245</b> |
| 14.1      | Ethische Grundlagen und die Deklaration von Helsinki.....   | 246        |

|   |            |
|---|------------|
| 14.2 Historische Betrachtungen und die International Conference on<br>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        |
| <b>15 Qualitätsanforderungen an die Durchführung klinischer<br/>Studien .....</b>         | <b>275</b> |
| 15.1 Verantwortlichkeiten für qualitätssichernde Maßnahmen.....                           | 276        |
| 15.2 Qualitätssichernde Maßnahmen bei der Durchführung klinischer<br>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**

|  |            |
|--|------------|
| <b>16 Planung und Auswertung von Phase I und II Studien .....</b>                                    | <b>291</b> |
| 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        |
| <b>17 Cross-Over Studien .....</b>   | <b>305</b> |
| 17.1 Das Cross-Over Design.....  | 305        |
| 17.2 Statistisches Modell für die Cross-Over Studie mit zwei<br>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        |
| <b>18</b> | <b>Diagnostestudien: Wertigkeit der Sonographie bei der Differenzierung von gut- und bösartigen Brusttumoren bei Patientinnen mit klinischen Symptomen.....</b> | <b>319</b> |
| 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 Diagnostestudien.....   | 337        |
| 18.9      | Bewertung und Publikation von Diagnostestudien .....  | 338        |
| 18.10     | Literatur.....  | 338        |
| <b>19</b> | <b>Prognosestudien: Beurteilung potentieller prognostischer Faktoren .....</b>  | <b>341</b> |
| 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

|   |            |
|---|------------|
| <b>20 Die Problematik von Subgruppenanalysen in klinischen Studien:</b> |            |
| <b>Eine hypothetische klinische Studie beim Mammakarzinom.....</b>      | <b>355</b> |
| 20.1 Eine hypothetische klinische Studie.....                           | 356        |
| 20.2 Multiple Tests .....   | 360        |
| 20.3 Interaktionen .....  | 363        |
| 20.4 Diskussion.....  | 363        |
| 20.5 Literatur.....   | 366        |
| <b>21 Multiples Testen .....</b>  | <b>369</b> |
| 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        |
| <b>22 Ereigniszeiten und konkurrierende Risiken – zur Planung und</b>   |            |
| <b>Auswertung der 4D -Studie .....</b>                                  | <b>379</b> |
| 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**

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>1</b> | <b>Einführung in die mathematische Modellierung medizinischer Experimente .....</b> | <b>399</b> |
| <b>2</b> | <b>Publikationsleitlinien .....</b>   | <b>419</b> |
|          | <b>Index .....</b>  | <b>427</b> |
|          | <b>Autorenliste .....</b>   | <b>435</b> |