



**UNIKLINIK  
KÖLN**



# **Statistik für Onkologen: Analyse klinischer Studien**

PD Dr Nicole Skoetz



# Offenlegung Interessenskonflikte

## 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Uniklinik Köln, Cochrane Gruppe

## 2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

keine

## 3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

keine

## 4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

keine

## 5. Honorare

keine

## 6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

keine

## 7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

## 8. Immaterielle Interessenkonflikte

keine



## Inhalt

- Klinisch bedeutsame Fragestellung
- Studiendesign
- Klinisch relevante Endpunkte
- Umgang mit Zahlen: P-Wert, absolutes Risiko, relatives Risiko
- Kritisches Lesen einer Publikation



## 5 Schritte der Studienbewertung

Formulieren einer beantwortbaren (suchtauglichen)  
Frage

Suche nach Quellen (beste externe Evidenz)

Überprüfung Validität und klinische Relevanz (critical  
appraisal)

Überprüfung Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit

Überprüfung des Ergebnisses und Vorgehens



## 5 Schritte der Studienbewertung

### Formulieren einer beantwortbaren (suchtauglichen) Frage

Suche nach Quellen (beste externe Evidenz)

Überprüfung Validität und klinische Relevanz (critical appraisal)

Überprüfung Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit

Überprüfung des Ergebnisses und Vorgehens



## Beispiel aus der Praxis

- Kann Vitamin D kann Krebs verhindern?



# Die suchtaugliche Frage

## P I C O

Problembeschreibung (problem)

Welche Charakteristika beschreiben Problem ausreichend?

Maßnahme (intervention)

Welche Maßnahme(n) primär in Betracht?

Vergleich (control)

Welche Alternativmaßnahme(n) in Betracht?

Ziele (objectives)

Welche Ziele möchte ich erreichen?



## Fragestellung des Beispiels (PICO)

P

- Erwachsene Patienten ohne Krebs

I

- Vitamin D

C

- Keine Behandlung/Placebo

O

- Krebshäufigkeit, Nebenwirkungen, Lebensqualität



## 5 Schritte der Studienbewertung

Formulieren einer beantwortbaren (suchtauglichen)  
Frage

### **Suche nach Quellen (beste externe Evidenz)**

Überprüfung Validität und klinische Relevanz (critical  
appraisal)

Überprüfung Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit

Überprüfung des Ergebnisses und Vorgehens



# Informationsquellen

Klinische Erfahrung

Klassische Informationsbeschaffung

- Kollegen
- Pharmavertreter
- Lehrbücher, Fachzeitschriften
- Fortbildung und Kongresse
- Internet
- Medien (TV, Zeitschriften usw.)



# Informationsquellen

Strukturierte Informationsbeschaffung

- Literaturrecherche
- Sortieren nach Evidenzstufen
- bewusste Selektion der Information mit höchster Evidenzstufe



## Datenbanken

- Literaturdatenbanken (Medline, Embase usw.)
  - Originalarbeiten/Studien
  - Meta-Analysen
  - Leitlinien
- Quellen aufbereiteter Evidenz (Cochrane Library)
  - Originalarbeiten
  - Meta-Analysen/Systematische Reviews
- Leitliniendatenbanken/-anbieter
  - Leitlinien (AWMF)
  - Evidenzbasierte Patienteninformationen (IQWiG)



## 5 Schritte der Studienbewertung

Formulieren einer beantwortbaren (suchtauglichen)  
Frage

Suche nach Quellen (beste externe Evidenz)

### **Überprüfung Validität und klinische Relevanz (critical appraisal)**

Überprüfung Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit

Überprüfung des Ergebnisses und Vorgehens



## Studientypen

*Vergleichsstudie*  
randomisiert

Fall-Kontroll-Studie

offene Studie

Kosten-Effektivitätsstudie

placebo-kontrolliert

**retrospektiv**

doppel-blind

historisch-kontrolliert

prospektiv

cross-over design

Fallserie

*Kohorten-Studie*

Fallbericht

Risiko-Nutzen-Vergleich

Querschnittsstudie



## Bias (Verzerrungen)

Systematischer Fehler, der zur Verzerrung führt

verschiedene Formen von Bias

Systematische Verzerrungen führen zu Über-  
/Unterschätzungen des Behandlungseffektes



# Bias (Verzerrungen)

## Selektionsbias

- o ungewollte Selektion von Patienten -> bereits bei Studienbeginn systematische Unterschiede zwischen Gruppen

## Performance Bias

- o gewisse Patienten erhalten bessere medizinische Versorgung, Überwachung oder Unterstützung

## Detection Bias

- o Gewisse Patienten werden genauer untersucht und beobachtet hinsichtlich Outcome.



# Randomisierung

Der Zufall - nicht Untersucher - steuert Zuteilung

Vorteil:

- Strukturgleichheit der Studiengruppen: bekannte (und unbekannte) Prognosefaktoren verteilen sich gleichmäßig
- Voraussetzung: hinreichend große Fallzahl



## Randomisierung: Methoden

- Würfeln; Münze werfen
- Computergenerierte Zufallszahlenfolge
- offen aushängende Liste
- verschlossene Umschläge
- Kliniks-ID gerade/ungerade
- gerades/ungerades (Geburts-) Datum
- alternierend



## Nachteile von RCTs

- Seltene Zielereignisse: große Fallzahlen
- Patientenselektion begrenzt oft die Aussagekraft
- Praktisch o. ethisch z.T. nicht durchführbar
- Schwierig bei langen Nachbeobachtungszeiten
- Meist aufwändig und teuer



# Verblindung: Beobachtungs-/Behandlungsgleichheit

unverblindet (offen)

- o Teilnehmer und Untersucher kennen Therapiegruppe
- o Bias in beiden Richtungen

einfach-blind

- o Teilnehmer blind

doppel-blind

- o Teilnehmer und Untersucher blind

dreifach-blind

- o Data-Monitoring Committee, Auswerter etc. blind



## Auswertung

- Wähle relevanten Endpunkt
- Wende geeigneten statistischen Test an
- Vergleiche die richtigen Gruppen



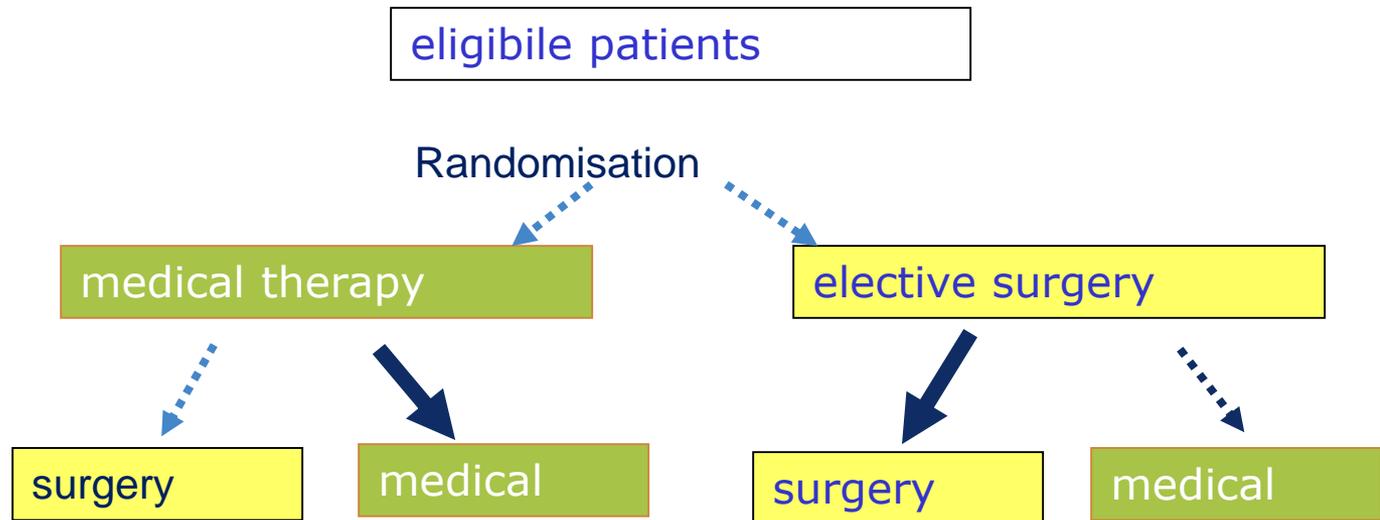
## Auswertung

- Intention-to-Treat Analyse
- Per Protokoll Analyse
- As Treated Analyse



# Auswertung

Konservative vs. chirurgische Therapie der stabilen Angina pectoris



Patienten	48	296	353	20
Mortalität	4.0%	8.4%	4.1%	23.1%

as treated:	9.5 vs. 4.1	p=0.003
per protocol:	8.4 vs. 4.1	p=0.02
intention-to-treat:	7.8 vs. 5.3	p=0.19

Hollis S BMJ 1999;319:670



# Populationen und Auswertungen

## Intention to Treat (ITT):

- o Population aller randomisierten Patienten (analysed as randomised)
- o Effekt unter Praxis-Bedingung

## Per Protocol (PP)

- o Population aller prüfplankonformen Patienten
- o beschreibt Effekt unter Idealbedingungen (optimaler individueller Nutzen)

## Per Treatment (PT)

- o Population aller Patienten, die Therapie erhalten haben
- o beschreibt Effekt verzerrt

## Safety

- o Population aller Patienten mit mindestens 1 Behandlung



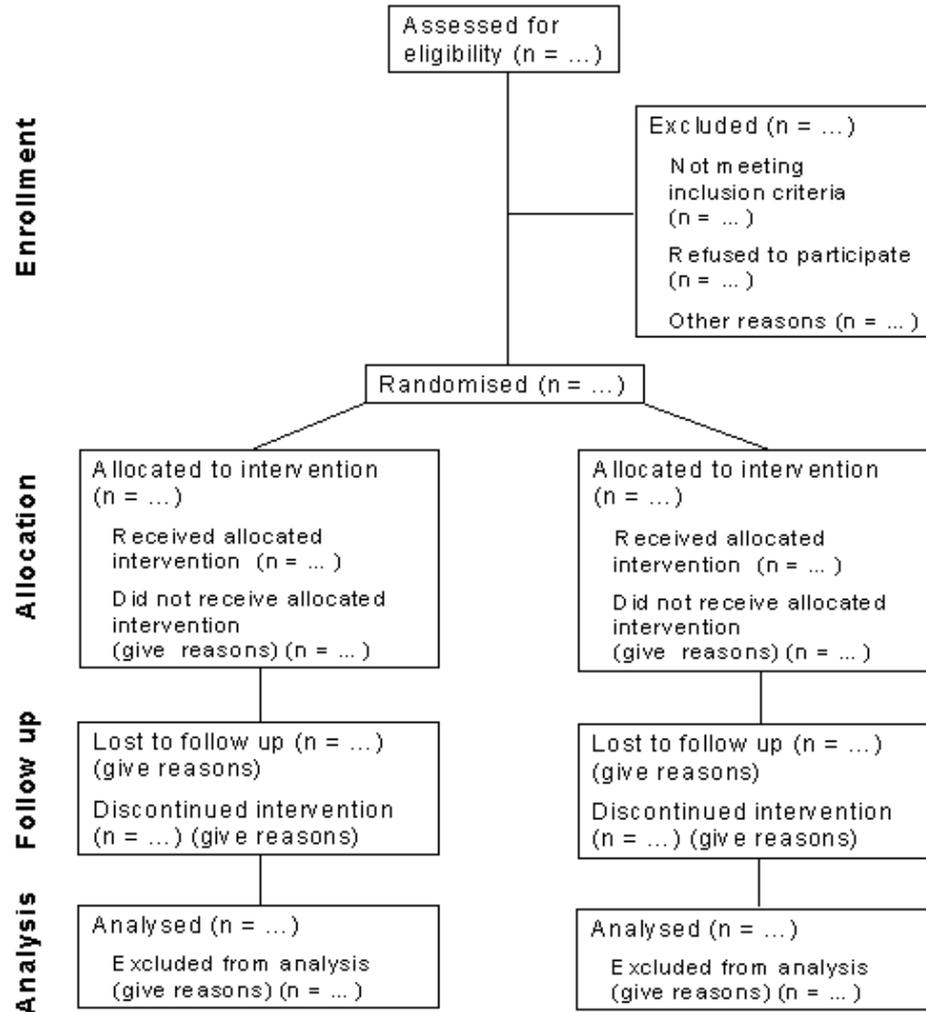
# Ergebnispublikation für RCTs

CONSORT- Statement

– <http://www.cochrane.de/de/statements.htm#con>



# CONSORT: Flussdiagramm





# Darstellung von Studienergebnissen

<b>100 000 Frauen / 10 Jahre</b>	<b>Ohne Mammographie</b>	<b>Unterschied</b>	<b>Mit Mammographie</b>
<b>Tod an Brustkrebs</b>	<b>360</b>		<b>290</b>
<b>Prozent</b>			
<b>Kein Tod an Brustkrebs</b>			
<b>Prozent</b>			
<b>Nutzen (der MG)</b>			
<b>Zahl der Frauen</b>			
<b>Absolute Abnahme</b>			
<b>ARR</b>			
<b>RRR</b>		<b>19 %</b>	
<b>Kein Nutzen (von MG)</b>			
<b>Tod trotz Mammographie</b>			
<b>Absolut Prozent</b>			
<b>Relativ Prozent (290 / 360)</b>			
<b>MG kein Einfluss (Gesamt)</b>			
<b>Prozent</b>			



# Darstellung von Studienergebnissen

100 000 Frauen / 10 Jahre	Ohne Mammographie	Unterschied	Mit Mammographie
Tod an Brustkrebs	360		290
Prozent	0,36 %		0,29 %
Kein Tod an Brustkrebs			
Prozent			
Nutzen (der MG)			
Zahl der Frauen		70	
Absolute Abnahme		0,07 %	
ARR		0,07 %	
RRR		19 %	
Kein Nutzen (von MG)			
Tod trotz Mammographie			
Absolut Prozent			
Relativ Prozent (290 / 360)			
MG kein Einfluss (Gesamt)			
Prozent			



## Darstellung von Studienergebnissen

<b>100 000 Frauen / 10 Jahre</b>	<b>Ohne Mammographie</b>	<b>Unterschied</b>	<b>Mit Mammographie</b>
<b>Tod an Brustkrebs</b>	<b>360</b>		<b>290</b>
<b>Prozent</b>	<b>0,36 %</b>		<b>0,29 %</b>
<b>Kein Tod an Brustkrebs</b>	<b>99 640</b>		<b>99 710</b>
<b>Prozent</b>	<b>99.64 %</b>		<b>99.71 %</b>
<b>Nutzen (der MG)</b>			
<b>Zahl der Frauen</b>		<b>70</b>	
<b>Absolute Abnahme</b>		<b>0,07 %</b>	
<b>ARR</b>		<b>0,07 %</b>	
<b>RRR</b>		<b>19 %</b>	
<b>Kein Nutzen (von MG)</b>			
<b>Tod trotz Mammographie</b>		<b>290</b>	
<b>Absolut Prozent</b>		<b>0,29 %</b>	
<b>Relativ Prozent (290 / 360)</b>		<b>80,6 %</b>	
<b>MG kein Einfluss (Gesamt)</b>		<b>99 930</b>	
<b>Prozent</b>		<b>99,93%</b>	



# Wirksamkeit versus klinischer Relevanz

Biologische Wirksamkeit (Efficacy): „Does it work?“

- homogene Studiengruppen
- Änderung von Mess-/Laborwerten
- Per-Protokoll Analysen

Klinische Relevanz (Effectiveness): „Does it help?“

- repräsentative Studiengruppen
- klinisches Outcome
- Intention-to-Treat Analysen



# Externe Validität: Übertragbarkeit

Definition der Patienten

– (Ein-/Ausschlußkriterien)

Schweregrad der Erkrankung

Prävalenz von Risikofaktoren

Begleit-Therapien

etc.



## Checklisten

- JAMA-Serie – Users' guides to the medical literature
  - Anweisungen zur Lektüre von Veröffentlichungen zu Therapie, Diagnose, Vorsorge, Prognose, Ätiologie, Pflegequalität, ökonomischer Analyse und Übersichten
  
- BMJ-Serie – How to read a paper
  - Auch als Buch veröffentlicht
  
- Deutsches Ärzteblatt-Serie



## 5 Schritte der Studienbewertung

Formulieren einer beantwortbaren (suchtauglichen) Frage

Suche nach Quellen (beste externe Evidenz)

Überprüfung Validität und klinische Relevanz (critical appraisal)

## Überprüfung Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit

Überprüfung des Ergebnisses und Vorgehens



## 5 Schritte der Studienbewertung

Formulieren einer beantwortbaren (suchtauglichen) Frage

Suche nach Quellen (beste externe Evidenz)

Überprüfung Validität und klinische Relevanz (critical appraisal)

Überprüfung Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit

## Überprüfung Ergebnis und Vorgehen



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**