

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

3.6	Konfidenzintervalle	45
3.7	Der Wilcoxon-Rangsummen-Test	47
3.8	Die multiple lineare Regression	49
3.9	Literatur	52
4	Statistische Analyse eines qualitativen Zielkriteriums - Auswertung einer klinischen Studie zur Behandlung des akuten Herzinfarkts	55
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 χ^2 -Test	61
4.7	Schätzen von Maßzahlen	63
4.8	Die stratifizierte Analyse	66
4.9	Die logistische Regression	69
4.10	Diskussion	74
4.11	Literatur	74
5	Analyse von Ereigniszeiten - Teil I	77
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
6	Analyse von Ereigniszeiten - Teil II	95
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	103

6.4	Ergebnisse der statistischen Analyse mit dem Cox Modell.....	105
6.5	Bewertung der Ergebnisse.....	110
6.6	Literatur.....	111
7	Die Beurteilung der Gleichwertigkeit von Behandlungen.....	113
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
8	Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin.....	129
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
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	Diagnostestudien: 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 Diagnostestudien	337
18.9	Bewertung und Publikation von Diagnostestudien	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	α -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.....	373
21.8	Auswirkungen auf die Teststärke.....	374
21.9	Literatur	374
22	Ereigniszeiten und konkurrierende Risiken – zur Planung und Auswertung der 4D-Studie	375
22.1	Die 4D-Studie	376
22.2	Das statistische Modell	377
22.3	Planung der Studie	381
22.4	Auswertung der Studie.....	387
22.5	Diskussion.....	391
22.6	Literatur	393

APPENDIX

1 Einführung in die mathematische Modellierung medizinischer Experimente	395
2 Publikationsleitlinien	415
Index	421
Autorenliste	429