Statistik und ihre Anwendungen

Methodik klinischer Studien

Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung

Bearbeitet von
Martin Schumacher, Gabriele Schulgen-Kristiansen

überarbeitet 2008. Taschenbuch. xxiii, 436 S. Paperback
ISBN 978 3 540 85135 6
Format (B x L): 15,5 x 23,5 cm
Gewicht: 730 g

Weitere Fachgebiete > Philosophie, Wissenschaftstheorie, Informationswissenschaft > Forschungsmethodik, Wissenschaftliche Ausstattung > Datenanalyse, Datenverarbeitung

tschnell und portofrei erhältlich bei

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Kapitel</th>
<th>Seitenzahl</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kontrollierte klinische Studien - eine Einführung</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Die Salk-Polio-Studie</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Die Problematik historischer Vergleiche</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Beobachtungsstudien und Registerdaten</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>Randomisierte klinische Studien</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>Interne und externe Validität</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>Entwicklungsstadien medizinischer Behandlungen</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>Zur Notwendigkeit randomisierter Studien: Hochdosis-Chemotherapie</td>
<td>21</td>
</tr>
<tr>
<td>Problematik historischer Kontrollen</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>Bisherige Ergebnisse randomisierter Studien</td>
<td>25</td>
</tr>
<tr>
<td>Methodisches Fazit</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>Statistische Analyse eines quantitativen Zielkriteriums - Kann</td>
<td>31</td>
</tr>
<tr>
<td>durch eine Fischdiät der Cholesterinspiegel gesenkt werden?</td>
<td>31</td>
</tr>
<tr>
<td>Das Design der Fischstudie</td>
<td>31</td>
</tr>
<tr>
<td>Zusammensetzung der Behandlungsgruppen</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>Globaler Therapievergleich</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>Vergleich zweier Mittelwerte: der Zwei-Stichproben t-Test</td>
<td>39</td>
</tr>
<tr>
<td>Vorher-Nachher Vergleich: der Ein-Stichproben t-Test</td>
<td>44</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Inhaltsverzeichnis

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 $\chi^2$-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

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

5 Analyse von Ereigniszeiten - Teil II .............................................. 95
5.1 Vom relativen Risiko zu proportionalen Hazards ....................... 95
5.2 Modellierung im Cox-Modell ..................................................... 97
Eine randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom.................................102
Ergebnisse der statistischen Analyse mit dem Cox Modell ..........104
Bewertung der Ergebnisse..................................................109
Literatur.................................................................................110

Die Beurteilung der Gleichwertigkeit von Behandlungen ..........113
Allgemeines Prinzip eines statistischen Tests .......................114
Unterscheidung zwischen Test auf Unterschied und Test auf Gleichwertigkeit ..............................................114
Zweiseitiger Äquivalenztest für qualitative Zielkriterien ..........115
Einseitiger Äquivalenztest für qualitative Zielkriterien .............117
Klinische Studie zur Wirksamkeit von Hypericum LI160 im Vergleich zu Maprotilin ..............................................119
Klinische Studie zur Wirksamkeit parenteraler im Vergleich zur oralen Gabe von Johanniskraut .........................................................120
Diskussion..............................................................................124
Literatur....................................................................................126

Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien,
Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin ......................129
Evidenzbasierte Medizin............................................................130
Wichtige Maßzahlen in der EbM ..............................................132
Stratifizierte Auswertung und Meta-Analyse.........................135
Meta-Analyse von randomisierten Studien mit binärem Zielkriterium..137
Publikationsbias in Meta-Analysen........................................144
Der Funnelplot ........................................................................145
Meta-Analyse von Originaldaten .............................................150
Die Cochrane Collaboration..................................................151
Fazit.......................................................................................156
Literatur..................................................................................157
Inhaltsverzeichnis

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
Zwischenauswertungen und statistisches Monitoring der Ergebnisse von klinischen Studien .....................................................207

Internes administratives und externes konfirmatorisches Studienmonitoring .................................................................207

Gruppensequentielle Verfahren ...............................................................................................209

Stochastic Curtailment ...........................................................................................................214

Data Monitoring Committees ................................................................................................216

Zusammenfassung und Diskussion .......................................................................................217

Literatur .................................................................................................................................218

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

Das Datenmanagement-Manual ..........................................................................................222

Patientendokumentation ......................................................................................................224

EDV Strukturen .....................................................................................................................226

Patientenregistrierung und Randomisation ........................................................................228

Monitoring ............................................................................................................................229

Kodierung und Datenerfassung ............................................................................................230

Datenverifizierung ................................................................................................................231

Aufbau einer Beispiel-Studie ..............................................................................................232

Übergabe der Daten an die Biometrie ................................................................................237

0 Gesetze und Richtlinien ...................................................................................................239

1 Zusammenfassung .............................................................................................................240

2 Literatur .............................................................................................................................243

QUALITÄTSANFORDERUNGEN

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

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 |

| 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 |
Diagnosestudien: Wertigkeit der Sonographie bei der Differenzierung von gut- und bösartigen Brusttumoren bei Patientinnen mit klinischen Symptomen

18.1 Die Studie
18.2 Verschiedene Diagnoseverfahren: Modellierung der Daten
18.3 Cutpoints und Vierfeldertafeln
18.4 Prävalenz, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte
18.5 Unterschätzung der Fehlerraten
18.6 ROC-Kurven
18.7 Vergleich zweier (mehrerer) Diagnoseverfahren mit Hilfe ihrer ROC-Kurven
18.8 Planungsaspekte von Diagnosestudien
18.9 Bewertung und Publikation von Diagnosestudien
18.10 Literatur

Prognosestudien: Beurteilung potentieller prognostischer Faktoren

19.1 Besonderheiten von Prognosestudien
19.2 Untersuchung eines quantitativen prognostischen Faktors
19.3 Korrektur von p-Wert und geschätztem Hazard Ratio
19.4 Konfidenzintervalle
19.5 Schlussbemerkung
19.6 Literatur
Inhaltsverzeichnis

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 Abschlussertestverfahren ............................................................. 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