

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.....	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
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.....	102
6.4	Ergebnisse der statistischen Analyse mit dem Cox Modell	104
6.5	Bewertung der Ergebnisse.....	109
6.6	Literatur.....	110
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	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 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.....	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 Experimente399

2 Publikationsleitlinien419

Index 427

Autorenliste 435



<http://www.springer.com/978-3-540-85135-6>

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