

Kurs „Biometrie in Pharmakologie und Toxikologie“

www.thomas-kohlmann.de

Planung und Auswertung klinischer Studien

Thomas.Kohlmann@uni-greifswald.de

Henriette.Markwart@med.uni-greifswald.de

- Grundlagen klinischer Therapiestudien, Studiendesigns, Auswertungsstrategien (ITT, PP)
- Randomisierungsverfahren, Maßnahmen zur Sicherung der internen und externen Validität
- Studienplanung - Power- und Fallzahlanalysen
- Risiko- und Nutzenquantifizierung: RR, OR, ARR, RRR, NNT, NNH
Meta-Analysen



“Endpunkt”-Modell (Zielgröße, -kriterium, Outcome, ...)

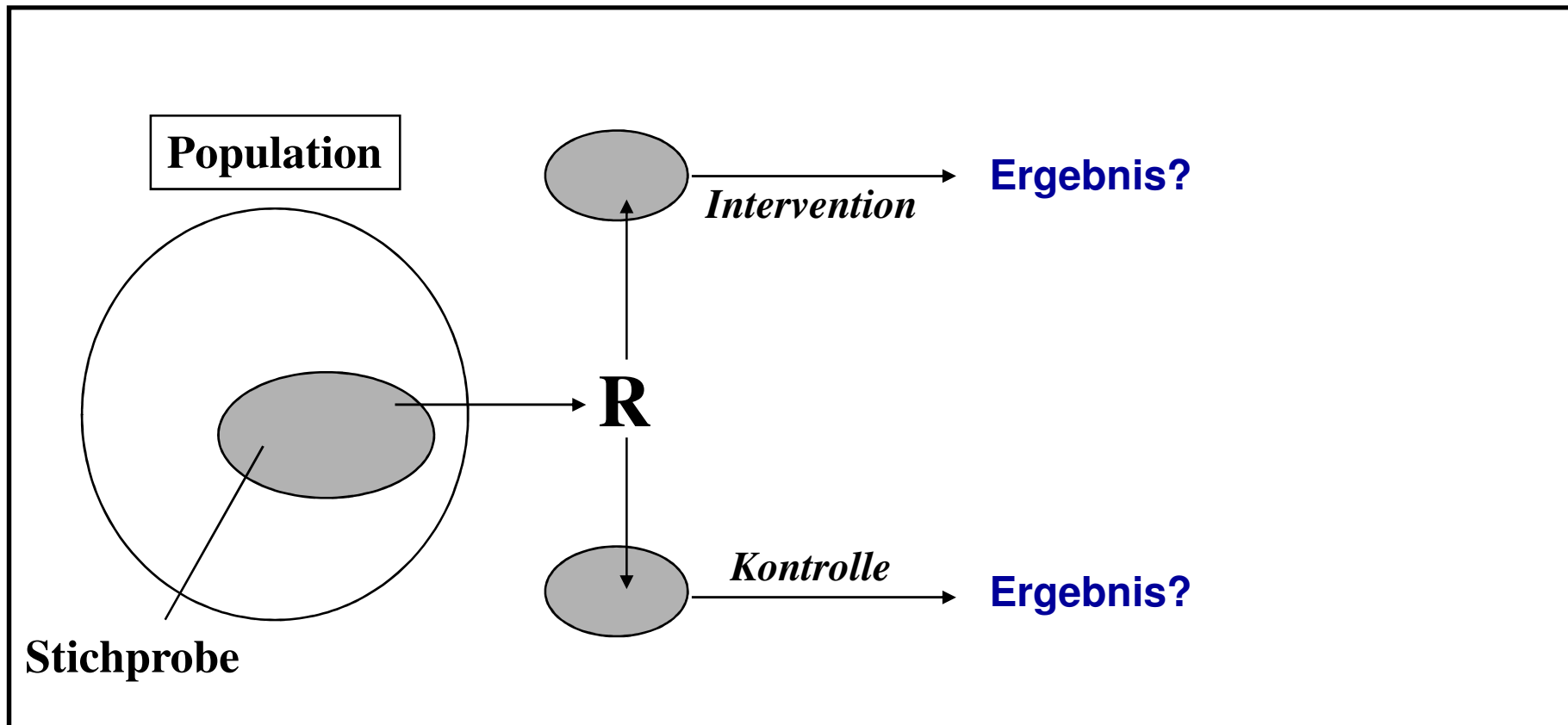
„Surrogat-Endpunkte“

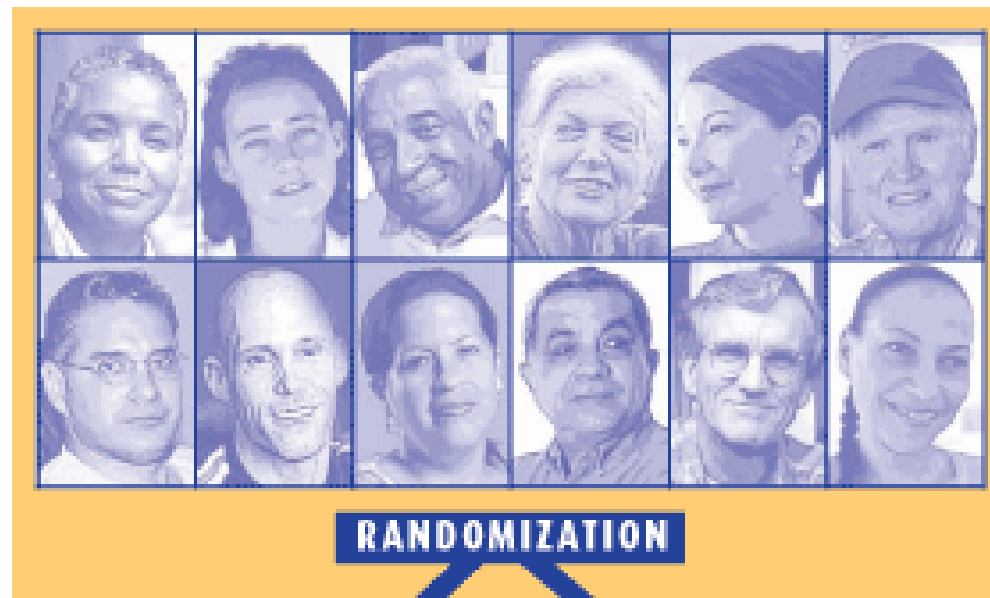


proximal

distal

Parallel-Gruppen-Studie





Qu.: www.cancer.gov

1.) Einfache Randomisierung

Nr.	Augenzahl						Therapie	
	1	2	3	4	5	6	A	B
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Summe:

2.) Randomisierung nach dem „biased coin“-Verfahren

Nr.	Augenzahl						Therapie	
	1	2	3	4	5	6	A	B
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Summe:

3.) Blockweise Randomisierung

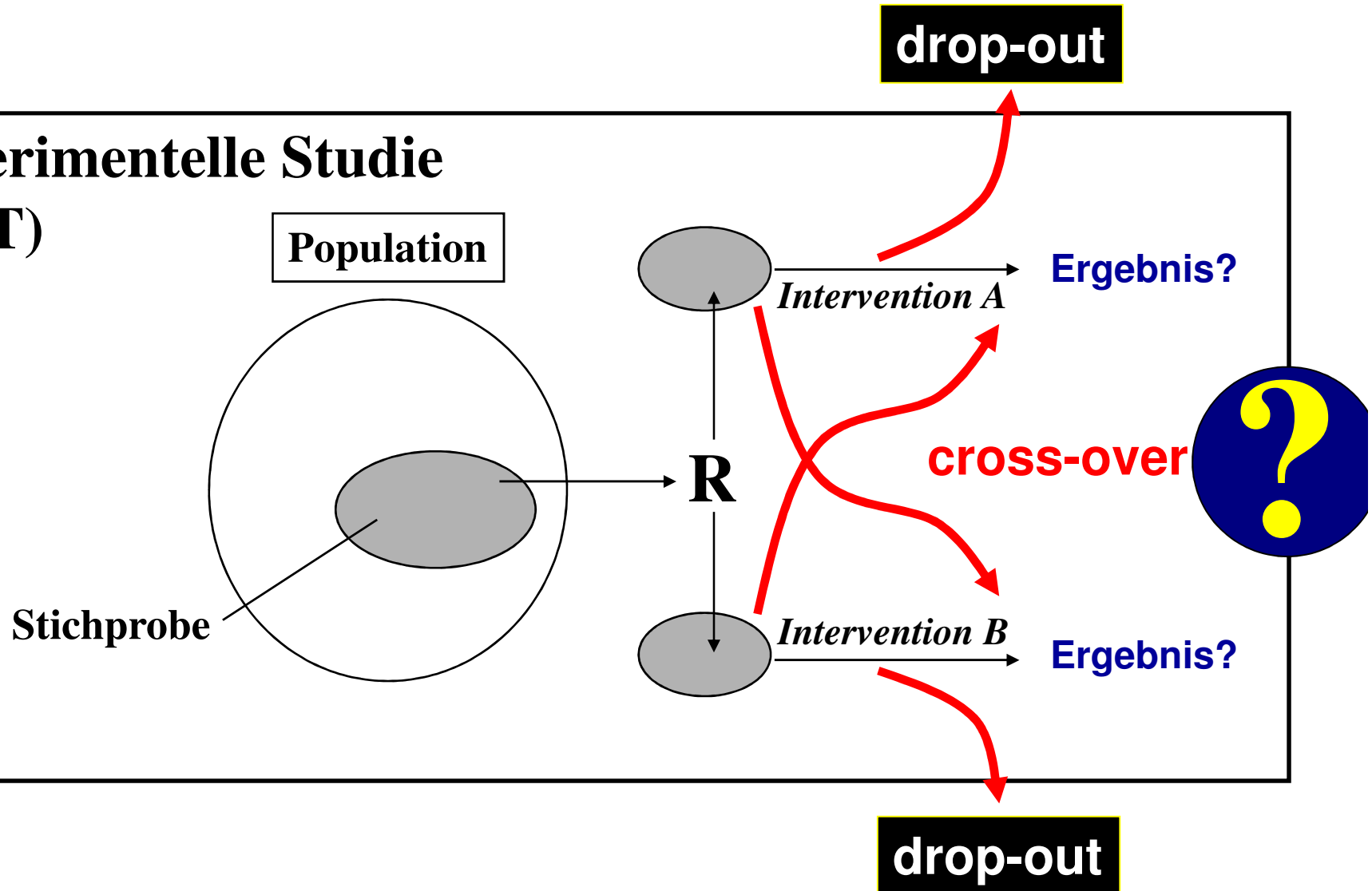
Wieviel Möglichkeiten gibt es, 3 Therapieformen (A, B, C) in „Dreierpackchen“ ohne Wiederholung anzuordnen?

- 1 A B C
- 2 A C B
- 3 B A C
- 4 B C A
- 5 C A B
- 6 C B A
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11

3 X Würfeln - Zahl: **1 6 2**

Pat. Nr.	Therapie
1	A
2	B
3	C
4	C
5	B
6	A
7	A
8	C
9	B

Experimentelle Studie (RCT)



Aus dem Buch des Propheten Daniel...

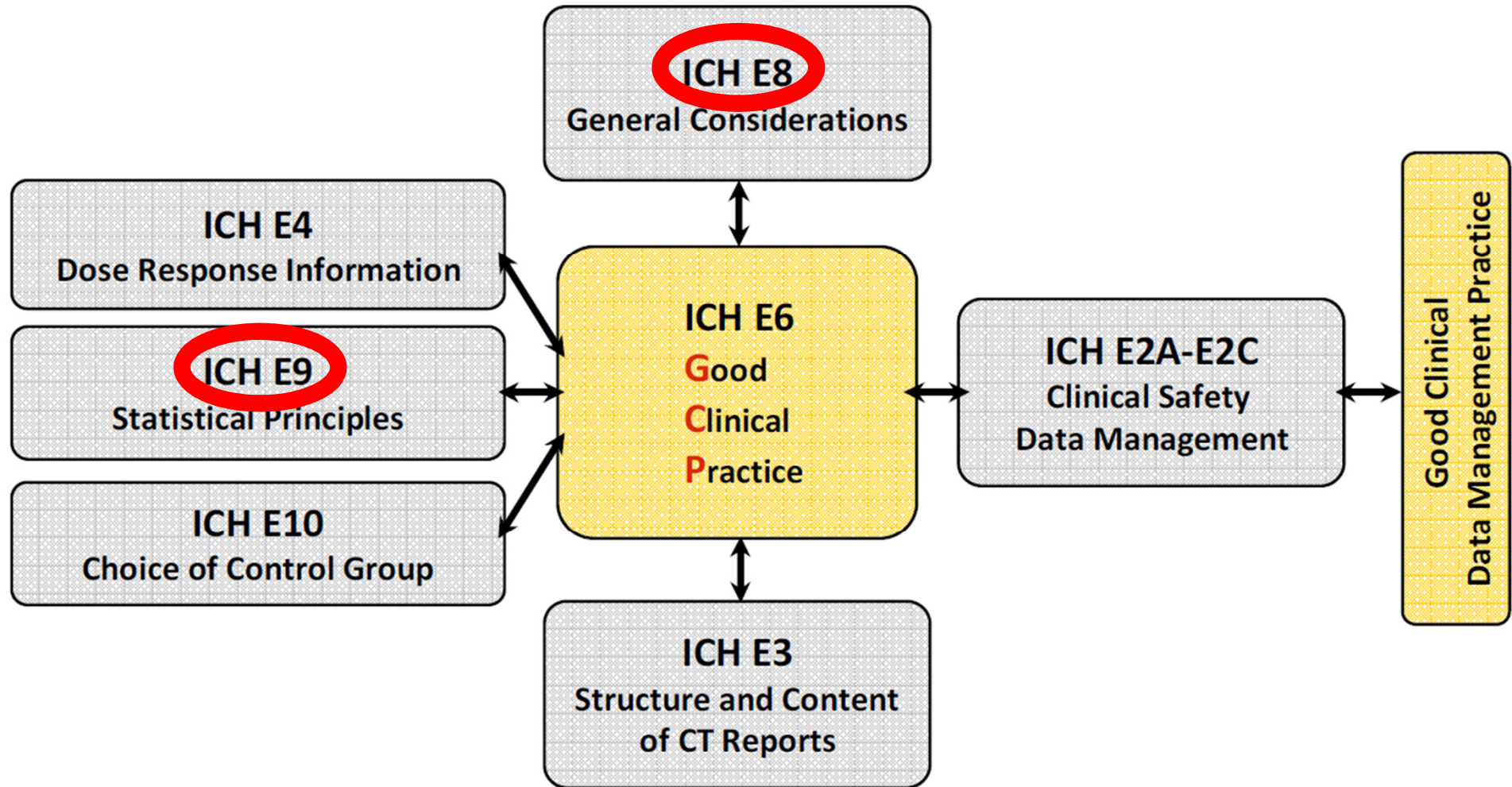
Aber Daniel nahm sich in seinem Herzen vor, daß er sich mit des Königs Speise und mit seinem Wein nicht unrein machen wollte, und bat den obersten Kämmerer, daß er sich nicht unrein machen müßte.

Und Gott gab es Daniel, daß ihm der oberste Kämmerer günstig und gnädig gesinnt wurde. Der sprach zu ihm: Ich fürchte mich vor meinem Herrn, dem König, der euch eure Speise und euern Trank bestimmt hat. Wenn er merken würde, daß euer Aussehen schlechter ist als das der andern jungen Leute eures Alters, so brächtet ihr mich bei dem König um mein Leben.

Da sprach Daniel zu dem Aufseher, den der oberste Kämmerer über Daniel, Hananja, Mishaël und Asarja gesetzt hatte: Versuch's doch mit deinen Knechten zehn Tage und laß uns Gemüse zu essen und Wasser zu trinken geben. Und dann laß dir unser Aussehen und das der jungen Leute, die von des Königs Speise essen, zeigen; und danach magst du mit deinen Knechten tun nach dem, was du sehen wirst.

Und er hörte auf sie und versuchte es mit ihnen zehn Tage. Und nach den zehn Tagen sahen sie schöner und kräftiger aus als alle jungen Leute, die von des Königs Speise aßen.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)



SPIRIT Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials

SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Methods: Participants, interventions, and outcomes			
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	_____
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	_____
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	_____
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	_____
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	_____
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	_____
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	_____

www.thomas-kohlmann.de



Vielen Dank!