Check-Liste zu Prüfplan-Aspekten der Medizinischen Biometrie:

1. ***Ist eine konkrete primäre Fragestellung benannt?*** Falls mehrere parallele primäre Fragestellungen betrachtet werden sollen, sind diese gleichwertig oder priorisierbar? (Hintergrund: Parallele Fragestellungen bedeuten merkliche Fallzahlsteigerungen.)
2. ***Ist eine primäre Zielgröße benannt?*** Falls mehrere parallele primäre Zielgrößen betrachtet werden, sind diese gleichwertig oder priorisierbar? (Hintergrund: Parallele gleichwertige Zielgrößen bedeuten merkliche Fallzahlsteigerungen.)
3. ***Handelt es sich um eine Studie zum Nachweis eines Unterschiedes oder zum Beleg einer Gleichwertigkeit / Nicht-Unterlegenheit?*** Wie wird im Falle von Äquivalenz oder Nicht-Unterlegenheit die klinisch tolerable Abweichung charakterisiert?
4. ***Sind die effektive sowie die zu rekrutierende Fallzahl entlang der primären Zielgröße(n) legitimiert?*** Sind über Angabe eines Signifikanzniveaus und eines erwarteten Effektes in der primären Zielgröße erreichbare Power oder Power-Vorgaben und dazu notwendige effektive Fallzahlen begründet? Gibt es Pilotdaten, welche die erwarteten Effekte motivieren / Literatur, die in vergleichbaren Fragestellungen die erwartete Größenordnung aufzeigt? (Hintergrund: Es ist nicht ausreichend, zu einer Fallzahl die damit aufdeckaren Effekte zu berichten – vielmehr muss laut Guideline E-9 motiviert werden, dass die damit aufdeckbaren Effekte klinisch relevante Größenordnung widerspiegeln).
5. ***Ist die anzuwendende Methode für die primäre Auswertung konkret angegeben?*** (Verfahren, Signifikanzniveau, Test oder Konfidenzintervall)?
6. ***Sind qualifizierte Ansprechpartner für Planung / Auswertung benannt?***
7. ***Sind Software-Pakete benannt für Fallzahlplanung und Auswertung?***
8. ***Falls Randomisation geplant ist:*** Ist beschrieben, wie und wo randomisiert wird (feste Umschläge, web-basierte Randomisation etc.)? Soll stratifiziert randomisiert werden (also getrennt für Geschlecht, Zentren oder z.B. Tumorstadien, um diese Störgrößen direkt zu bereinigen)?

Retrospektive Studien: Auch im Falle retrospektiver Studien sind die Punkte 1 – 7 sinnvoll vorab zu fixieren, um nicht nach Datenerfassung „nachsuchen“ zu müssen.

Literatur:

Artikelserie zur Medizinischen Biometrie in der Klinischen Forschung (für Zwecke der Lehre vom Verlag der Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie (ZZI) dankenswerterweise freigegeben):
Seite „Service“ auf der Homepage des IMBE: http://www.uni-wh.de/imbe/

Ansprechpartner:

Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Witten/Herdecke, Alfred Herrhausen-Straße 50, D-58448 Witten
Prof. Dr. Frank Krummenauer Frank.Krummenauer@uni-wh.de
Jun.-Prof. Dr. Christine Baulig Christine.Baulig@uni-wh.de

Beispiel A (retrospektives Promotionsthema):

1. ***Ist eine konkrete primäre Fragestellung benannt?***
   Retrospektiv geprüft werden soll auf Basis von 24stündigen stationären Verlaufs-Dokumentationen von Patienten nach ischiämischem Schlaganfall, ob die Anwendung der Systemischen Thrombolyse im individuellem Heilversuch an Patienten mit Verletzung eines Zulassungskriteriums der Thrombolyse-Therapie einen tendentiell schlechteren 24stündigen klinischen Verlauf zeigt als bei Patienten mit Erfüllung sämtlicher Zulassungskriterien.

2. ***Ist eine primäre Zielgröße benannt?***
   Als primärer klinischer Endpunkt wird erhoben die 24stündige Änderung der NIHSS [Punkte] 24 Stunden nach versus vor Thrombolyse erhoben.

3. ***Handelt es sich um eine Studie zum Nachweis eines Unterschiedes oder zum Beleg einer Gleichwertigkeit / Nicht-Unterlegenheit?***
   Geprüft werden soll ein Unterschied im 24stündigen Verlauf zwischen Patienten mit Verletzung gegenüber Patienten mit gänzlicher Erfüllung der Zulassungskriterien. Hierzu wird retrospektiv ein 1:1 matched pairs-Design implementiert, wobei jeweils einem Patienten mit Verletzung eines Zulassungskriteriums ein altersgleicher Patient mit vergleichbarem Body Mass Index aus dem Kollektiv der Patienten mit Erfüllung aller Zulassungskritieren gegenübergestellt wird.

4. ***Sind die effektive sowie die zu rekrutierende Fallzahl legitimiert?***
   Es wird erwartet, dass sich bei mindestens 20% der matched pairs die 24stündige Änderung der NIHSS bei den Patienten mit Verletzung mindestens eines Zulassungskriteriums der Thrombolyse-Therapie um mindestens 10% geringer darstellt als bei deren Vergleichspatienten. Um diesen Anteil von 20% mit einer Präzision von maximal +/-7.5% mittels eine 95%-Konfidenzintervalles schätzen zu können, müssen n=110 Patientenpaare in die Auswertung eingebracht werden.

5. ***Ist die anzuwendende Methode für die primäre Auswertung konkret angegeben?***
   Die primäre Fragestellung wird mittels eines 95%-Konfidenzintervalles für den Anteil von matched pairs ausgewertet, bei denen sich die 24stündige Änderung der NIHSS um mindestens 10% geringer darstellt bei dem Patienten mit Verletzung eines Zulasungskriteriums der Thrombolyse-Therapie gegenüber dem dazu entsprechenden Vergleichspatienten.
   Zur Beschreibung der Ergebnisse in diesem primären Endpunkt wird ferner die mediane 24stündige Änderung der NIHSS für beide Patientenkollektive bestimmt inklusive entsprechender Quartilspannen, ferner wird die entsprechende mediane intra-matched pairs-Abweichung in den 24stündigen NHISS-Verläufen bestimmt.

Studienleitung: Prof. Dr. Stefan Isenmann (Wuppertal), Dr. Caro Langenbruch (Wuppertal)

Beispiel B (prospektive RCT):

1. ***Ist eine konkrete primäre Fragestellung benannt?***
   Geprüft werden soll die Rotationsstabilität von Intraokularlinsen bei Implantation mit versus ohne gleichzeitiger Implantation eines Kapselspannrings. Als klinisch relevante Rotation wird eine dreimonatige Rotation um mehr als +/-5 Grad gegenüber Ausgangslage betrachtet.

2. ***Ist eine primäre Zielgröße benannt?***
   Als primärer klinischer Endpunkt wird erhoben, ob drei Monate nach Implantation eine Gesamtrotation der Linse um mehr als +/-5 Grad gegenüber deren Ausgangslage aufgetreten ist [„dreimonatige Rotation um mehr als +/- 5 Grad“: ja / nein].
   Als zentraler sekundärer Endpunkt wird die individuelle Visusänderung (BCVA) drei Monate nach gegenüber vor Implantation erhoben [Anzahl gewonnener Visuszeilen].

3. ***Handelt es sich um eine Studie zum Nachweis eines Unterschiedes oder zum Beleg einer Gleichwertigkeit / Nicht-Unterlegenheit?***
   Geprüft werden soll die ***Gleichwertigkeit*** der Rotationsstabilität von Intraokularlinsen bei Implantation mit versus ohne gleichzeitiger Implantation eines Kapselspannrings. Als klinisch relevante Rotation wird eine dreimonatige Rotation um mehr als +/-5 Grad gegenüber Ausgangslage betrachtet. Als klinisch tolerable Abweichung in der Rotationsstabilität wird ein Unterschied in der Auftrittshäufigkeit solcher klinisch relevanter Rotationen um +/- 5% zwischen den beiden Versorgungsmodi angesehen.

4. ***Sind die effektive sowie die zu rekrutierende Fallzahl legitimiert?***
   Wird ein Unterschied um +/- 5% in den Auftrittshäufigkeiten als noch klinisch tolerabel zugestanden, ferner entsprechend dem Systematic Review von Tiedtke et al (2013) eine absolute Häufigkeit klinisch relevanter Rotationen von 10% ohne versus von 12% mit Kapselspannring erwartet, so kann diese erwartete Äquivalenz zum Signifikanzniveau 5% bei einer Mindest-Power von 80% mit einer effektiven Fallzahl von 2 x 1706 Implantationen statistisch signifikant nachgewiesen werden. Bei einer erwarteten dreimonatigen drop out-Rate von 15% sind somit 2 x 1962 Patienten zu rekrutieren.

5. ***Ist die anzuwendende Methode für die primäre Auswertung konkret angegeben?***
   Die primäre Fragestellung zum Vergleich der beiden Versorgungsmodi entlang der Auftrittshäufigkeiten klinisch relevanter Rotationen wird ausgewertet mittels des exakten Fisher-Tests auf Äquivalenz zum Signifikanzniveau 5%, dessen Ergebnis in Form eines p-Wertes zusammengefasst wird. Zusätzlich wird ein exaktes 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der beiden Auftrittshäufigkeiten angegeben und mit dem Toleranzbereich +/-5% klinisch tolerabler Abweichung in Relation gesetzt.

Studienleitung: Dr. Stefanie Schmickler (Ahaus), Dr. Ursula Hahn (Düsseldorf)