

Der statistische Teil des Ethikkommissionsantrags

Dr. Michael Weber

8. Biometrie, Datenschutz:

!!! Achtung: Pkt. 8.1 ist in jedem Fall auszufüllen !!!

(Hier nur Kurzinformationen in Stichworten, ausführlicher - wenn erforderlich - unter Punkt 7.15 und 7.16)

8.1 Studiendesign (z.B. doppelblind, randomisiert, kontrolliert, Placebo, Parallelgruppen, multizentrisch)

- 8.1.1 offen 8.1.2 randomisiert 8.1.3 Parallelgruppen 8.1.4 monozentrisch
 8.1.5 blind 8.1.6 kontrolliert 8.1.7 cross-over 8.1.8 multizentrisch
 8.1.9 doppelblind 8.1.10 Placebo 8.1.11 faktoriell 8.1.12 Pilotprojekt
 8.1.13 observer-blinded 8.1.14 Äquivalenzprüfung
 8.1.15 sonstiges:

8.1.16 Anzahl der Gruppen:

8.1.17 Stratifizierung: nein ja: Kriterien:

8.1.18 Messwiederholungen: nein ja: Zeitpunkte:

8.1.19 Hauptzielgröße:

8.1.20 Nullhypothese(n):

8.1.21 Alternativhypothese(n):

8.1.22 Nebenzielgrößen:

8.2 Studienplanung

Die Fallzahlberechnung basiert auf (α = Fehler 1. Art, Power = $1 - \beta$ = Fehler 2. Art):

8.2.1 α : 8.2.2 Power: 8.2.3 Stat. Verfahren:

8.2.4 Multiples Testen: nein ja: Korrekturverfahren:

8.2.5 Erwartete Anzahl von Studienabbrücker/innen (Drop-out-Quote):

8.3 Geplante statistische Analyse

Population: 8.3.1 Intention-to-treat 8.3.2 Per Protocol

8.3.3 Zwischenauswertung: nein ja: Abbruchkriterien:

8.3.4 Geplante statistische Verfahren:

8.4 Dokumentationsbögen / Datenmanagement

8.4.1 Angaben zur Datenqualitätsprüfung

8.4.2 Angaben zum Datenmanagement

8.5 Verantwortliche und Qualifikation

8.5.1 Wer führte die biometrische Planung durch (ggf. Nachweis der Qualifikation)?

8.5.2 Wer wird die statistische Auswertung durchführen (ggf. Nachweis der Qualifikation)?

8.6 Datenschutz

8.6.1 Die Datenverarbeitung erfolgt a) personenbezogen b) indirekt personenbezogen

8.6.2 Wenn a): Begründung:

DVR-Nummer:

8.6.3 Wenn b): Wie erfolgt die Anonymisierung?

Allgemeines

Bevor man den statistischen Teil des Ethikkommissionsantrags (EkA) ausfüllen kann, müssen folgende Punkte geklärt sein

- Handelt es sich um eine explorative oder eine hypothesenprüfende Studie?
- Wie lautet meine Hauptfragestellung?
- Was ist der wichtigste Kennwert (das wichtigste ‚Outcome‘) zur Beantwortung meiner Hauptfragestellung?
- Wie sieht das Studiendesign aus?
- Was ist ein relevanter Effekt?

Allgemeines

Explorative Studien

- Hier gibt es KEINE Hypothesen sondern Forschungsinteressen oder Studienziele
- Es werden WIE Fragen gestellt.
(z.B.: Wie groß ist der Unterschied? Wie hoch ist die Korrelation? Wie viele Fälle mit ... gibt es)
- Es werden KEINE statistischen Tests verwendet
- Benötigt i.A. keine Fallzahlplanung (mitunter wünschen Reviewer aber eine Information dazu wie genau man den Kennwert mit der geplanten Stichprobengröße erheben kann)

Hypothesenprüfende Studien

- Hier MUSS zumindest eine Hypothese formuliert werden
- Es muss für jede Hypothese angegeben werden, mit welchem statistischen Test sie geprüft wird.
- Benötigt für die primäre(n) Hypothese(n) entweder eine Fallzahlplanung (wie viele Fälle benötigt man um den relevanten Unterschied zu finden) oder eine Poweranalyse (welcher Unterschied kann mittels der erwarteten Stichprobengröße mit einer Power von z.B. 80% gefunden werden?).

Allgemeines

Zu klärende Begriffe

- Unterschiede zwischen Studienarten
- Hauptzielgröße
- Nullhypothese / Alternativhypothese
- Äquivalenzprüfung
- Alpha / Power / Effektgröße
- Messwiederholung
- Pilotprojekt

Begriffsklärung

Studienarten

- Doppelblind Studie: (meist im medizinischen Kontext)
Weder „PatientIn“ noch „ÄrztIn“ weiß, ob es sich um einen Fall der Versuchs- oder Kontrollgruppe handelt. Spezialfälle sind „blinded“ („PatientInnen“ wissen nicht in welcher Gruppe sie sind) und „observer – blinded“ („ÄrztInnen“ wissen nicht welchen Fall sie haben).
- offene Studien:
Gruppenzugehörigkeit ist bekannt

Begriffsklärung

Studienarten

- randomisiert:

Zuteilung zu den Gruppen erfolgt völlig zufällig

- Parallelgruppen („gematchte“ Stichproben):

die Personen die den einzelnen Gruppen zugeteilt werden, werden zuvor in „Paare/Triplets ...“ mit „gleichen Ausgangsbedingungen“ eingeteilt. Muss festlegen welche Variablen für das Matching herangezogen werden.

Begriffsklärung

Studienarten

- prospektive Studie
Planung der Studie VOR Datenerhebung
- retrospektive Studie
Analyse bereits erhobener Daten
- Kohortenstudie
Untersuchung an sehr spezifischen Population (z.B. Personen zu Beginn einer MS)

Begriffsklärung

Studienarten

- Querschnittstudie:
Erhebung zu einem einzigen Zeitpunkt
- Längsschnittstudie:
Erhebung zu mehreren Zeitpunkten

.

Begriffsklärung

Hauptzielgröße

- Kennwert auf dem das primäre Interesse liegt.
- Es gibt nur EINE Hauptzielgröße.

Bemerkung am Rande

Sensitivität, Spezifität und Accuracy sind drei verschiedene Kenngrößen. Sie beziehen sich auf jeweils andere Personengruppen.

Begriffsklärung

Nullhypothese

- Ausgangspunkt der statistischen Hypothesenprüfung
- Geht i.A. davon aus, dass es KEINEN Unterschied bzw. Zusammenhang gibt.
- Ein signifikante Ergebnis bedeutet dann, dass aufgrund der Daten DOCH von einem Unterschied bzw. Zusammenhang ausgegangen werden kann.
- Ausnahme: *Äquivalenzprüfung*

Begriffsklärung

Äquivalenzprüfung

- Hier ist die Nullhypothese, dass der Unterschied zwischen z.B. zwei Methoden größer ist als ein zuvor festzulegender Wert (=relevanter Unterschied bzw. *Effektgröße*).
- Dieser Wert wird so bestimmt, dass man argumentieren muss, dass bis dahin die beiden Methoden als gleichwertig angesehen werden können.
- Ein signifikantes Ergebnis bedeutet, dass der beobachtete Unterschied nachweisbar geringer ist als der relevante und die Methoden daher als gleichwertig anzusehen sind.

Begriffsklärung

Effektgröße

- Es geht hierbei meist um einen klinisch relevanten Unterschied /Zusammenhang
- Kann nur theoretisch aber nicht statistisch begründet werden
- Je kleiner der gesuchte Effekt, desto größer muss die Stichprobe sein, um ihn statistisch nachweisen zu können.
- Bei der Berechnung einer Effektgröße anhand von unterschieden zwischen Mittelwerten benötigt man zusätzlich auch noch die Varianz der Messwerte.

Begriffsklärung

Effektgröße

Beispiel

Angenommen man möchte zeigen, dass mit Hilfe einer neuen Methode eine stärkere prozentuale Reduktion des Tumorumfanges erzielt wird.

Für die Berechnung der statistischen Effektgröße benötigt man nun Mittelwert und Varianz der Tumorreduktion der Standardmethode.

$$\text{z.B. } \bar{x}_{(\text{Standard})} = 25.4\%$$

$$s_{(\text{Standard})} = 5.3\%$$

Begriffsklärung

Effektgröße

Beispiel

Soll gezeigt werden, dass mit Hilfe der neuen Methode die prozentuale Reduktion bei 35.4% liegt, so ergibt sich die Effektgröße durch.

$$\text{Effekt} = \frac{35.4 - 25.4}{5.3} = 1.887$$

Begriffsklärung

Alpha Niveau

- Das Alpha Niveau definiert gleichzeitig den Alpha Fehler
- Ist das Risiko für ein falsch signifikantes Ergebnis
- Je kleiner der Alpha Fehler, desto geringer die Chance einen Unterschied / Zusammenhang nachweisen zu können (=Power)
- Je kleiner der Alpha Fehler, umso größer muss die Stichprobe sein, damit der Effekt statistisch nachweisbar ist.
- Üblicherweise wird mit einem Alpha Niveau von 5% gearbeitet.

Begriffsklärung

Power (=statistische Macht)

- Gibt die Wahrscheinlichkeit eines statistisch signifikanten Ergebnisses an, vorausgesetzt der interessierende Effekt existiert tatsächlich.
- Je größer die Power einer Studie sein soll, desto größer muss die Stichprobe sein.
- Üblicherweise wird mit einer Power von 80, 85, 90 oder 95% gearbeitet.

Begriffsklärung

Pilotprojekt

- Um eine Fallzahlplanung durchführen zu können, benötigt man in den meisten Fällen neben dem genauen Studiendesign auch noch statistische Kennwerte wie z.B.
 - den erwarteten Mittelwertsunterschied,
 - die Varianz der Messwerte innerhalb einer Methode,
 - Prozentsatz mit positivem Outcome, ...
- Sollten diese Kennwerte noch nicht vorliegen, können diese im Rahmen eines *Pilotprojekts* ermittelt werden.

Begriffsklärung

Pilotprojekt

- Ein Pilotprojekt ist auch, wenn die Machbarkeit einer Studie geprüft werden soll.
- In einem Pilotprojekt sollte die Zahl der ProbandInnen nicht über 5 bis max. 10 pro Gruppe liegen.
- Sollte aufgrund der Ergebnisse keine Studie zu Stande kommen muss dies der Ethikkommission mit Begründung mitgeteilt werden.