



# **Vorlesung "Biometrie"**

## **im Querschnittsfach Q1 nach neuer ÄAppO**

**(Epidemiologie, Biometrie, Medizinische Informatik)**

**Vorlesung 16.12.2016:**  
**Evidence Based Medicine - Zusammenfassung**  
**Statistiksoftware für Auswertung und Studienplanung**

**Kursleiter:**

**Prof. Dr. Rainer Muche**

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Uni Ulm

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

**EBM-  
Corner**

**Neu ab WS 16/17: EBM-Corner**



### **Aspekte der Evidence based Medicine (EBM):**

**Vorlesung:**  
**Grundlagen der Evidence based Medicine (EBM)**

**Im Seminar:**  
**Kritisches Lesen: Publikation einer klinischen Studie**  
**Jeweils inhaltlich/methodischer Aspekt des jeweiligen**  
**Seminars in der Publikation untersuchen**


**Letzte Vorlesung:**  
**Zusammenfassung der Ergebnisse**

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

EBM-Corner

## Beispiel für EBM-Corner



---

**Typische wissenschaftliche Publikation:**

(Download für eigenen Gebrauch auf Moodle-Seite)

ARTICLES

---

Articles

**Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study**

*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators\**

---

**The Lancet 357(2001), 905-910**

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017  
 Prof. Dr. Rainer Muehe, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

EBM-Corner

## Zusammenfassung:

**Ziel:**

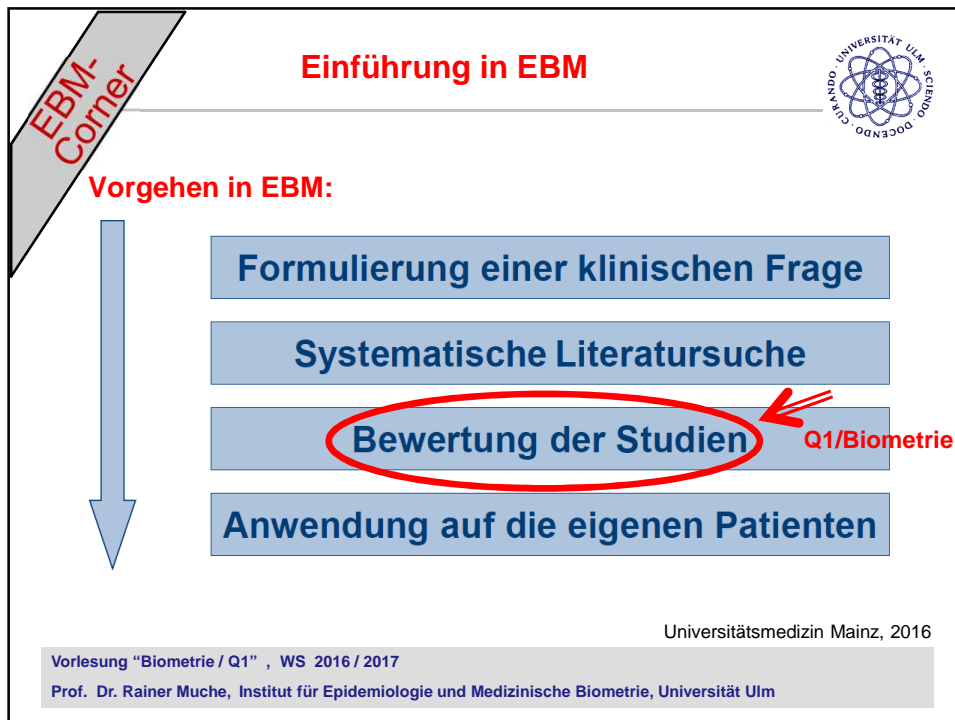
**Kritisches Lesen: Publikation einer klinischen Studie**

**Jeweils inhaltlich/methodischer Aspekt des jeweiligen Seminars in der Publikation untersuchen**



---

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017  
 Prof. Dr. Rainer Muehe, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm



**EBM-Corner**

## Leitlinien in der Medizin

Kritisches Lesen von Publikationen:

T. Greenhalgh:  
How to read a paper  
(4<sup>th</sup> Ed.)  
Wiley, Chichester (2010)

how to  
**READ A PAPER**  
the basics of evidence-based medicine  
FOURTH EDITION  
Trisha Greenhalgh  
WILEY-BLACKWELL  
BMJ Books

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017  
Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

### Leitfragen zur Bewertung der Methodik einer Therapiestudie

#### 1. Sind die Ergebnisse der Studie glaubwürdig?

- Erfolgte die Zuordnung zu Therapiegruppen nach einem Zufallsprinzip (Randomisation) und verblindet?
- Wurden alle randomisierten Patienten in der Auswertung berücksichtigt?
- Wurden die Patienten in den Gruppen analysiert, denen sie zugeordnet waren?
- Waren Patienten, Ärzte und medizinisches Personal gegen die Behandlung verblindet?
- Waren die Patienten zu Beginn der Behandlung vergleichbar?
- Wurden die beiden Gruppen, abgesehen von der Therapie, vergleichbar behandelt?

#### 2. Wie lauten die Studienergebnisse?

- Wie groß war der Behandlungseffekt?
- Wie genau war die Schätzung des Behandlungseffektes?

Guyatt, Sackett, Cook 1993, 1994 ; dt. Kunz et al. 2000

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 1: Studiendesign /-typ

Die folgenden Fragen beantworten Sie bitte mit Hilfe des Artikels „Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Artherosclerosis Intervention Study, a randomised study“, wobei Sie für die Beantwortung der Fragen nur bis einschließlich „Methods Patients“ lesen müssen.

Ist die in diesem Artikel beschriebene Studie

- eine Erhebung / Beobachtungsstudie oder
- eine klinische Studie / Interventionsstudie?

„double-blind,  
placebo-controlled“

Begründen Sie bitte kurz ihre Antwort

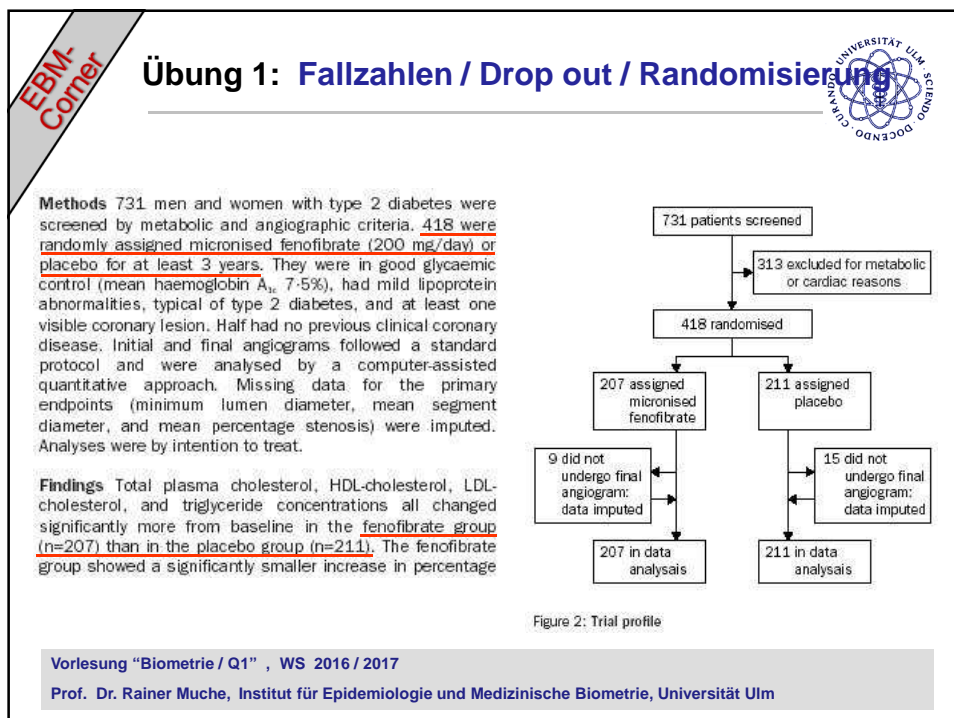
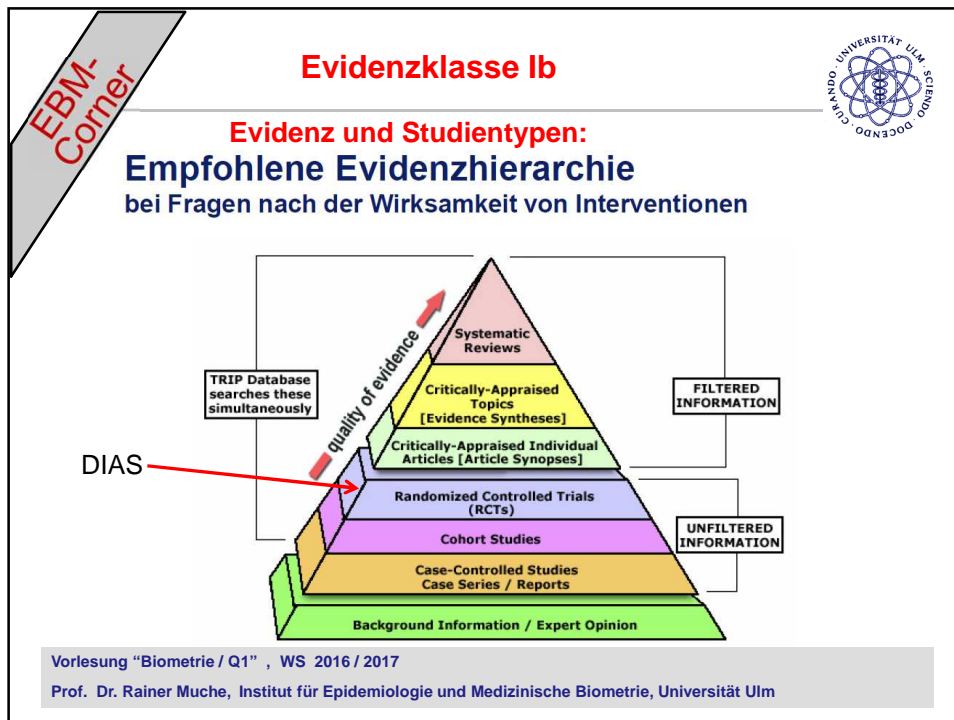
#### LÖSUNG: b)

Die im Artikel beschriebene Studie ist eine klinische Studie (Interventionsstudie), da man durch die Gabe von Fenofibrat und Placebo einen gesteuerten Eingriff vornimmt und man die dadurch erreichten Ergebnisse beobachten und analysieren möchte.

**Methods** 731 men and women with type 2 diabetes were screened by metabolic and angiographic criteria. 418 were randomly assigned micronised fenofibrate (200 mg/day) or placebo for at least 3 years. They were in good glycaemic control (mean haemoglobin A<sub>1c</sub> 7.5%), had mild lipoprotein abnormalities, typical of type 2 diabetes, and at least one visible coronary lesion. Half had no previous clinical coronary disease. Initial and final angiograms followed a standard protocol and were analysed by a computer-assisted quantitative approach. Missing data for the primary endpoints (minimum lumen diameter, mean segment diameter, and mean percentage stenosis) were imputed. Analyses were by intention to treat.

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm



## Übung 1: Checkliste kritisches Lesen



### Checkliste zur Beurteilung der Qualität wissenschaftlicher Veröffentlichungen

	ja	unklar	nein
<b>Design</b>			
Ist die eigentliche Fragestellung der Studie gut beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden die Studienpopulation(en) sowie Ein- und Ausschlusskriterien umfassend beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden die Patienten randomisiert auf die Studienarme verteilt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls ja: wurde die Methode der Randomisierung entsprechend beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Wird zur Fallzahl Stellung genommen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Wurden ausreichend Fälle einbezogen (z. B. Power $\geq 50\%$ )?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War die Messmethode (z. B. Labor, Fragebögen, Diagnosetest) geeignet hinsichtlich der Bestimmung der Zielgröße (bzgl. Skala, Untersuchungszeitpunkt, Standardisierung)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Angaben zum Datenverlust (Responseraten, „loss to follow up“, „missing values“) gemacht?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

J.-B. du Prel et al.: Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel.  
Dt. Ärzteblatt 106(2009): 100-105

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 2: Vergleichbarkeit der Gruppen



Characteristic	Fenofibrate (n=207)	Placebo (n=211)
<b>Demography</b>		
Mean (SD) age in years	57.4 (5.7)	56.3 (6.2)
M/F	149 (72%)/58 (28%)	156 (74%)/55 (26%)
Enrolled in Europe	125 (60%)	125 (59%)
White	198 (96%)	202 (96%)
<b>Clinical</b>		
Previous coronary intervention	67 (32%)	65 (31%)
Family history*	48 (23%)	66 (31%)
Current smoker	28 (14%)	34 (16%)
History of coronary-artery disease†	100 (48%)	100 (47%)
History of hypertension	113 (55%)	102 (48%)
Mean (SD) blood pressure in mm Hg		
Systolic	140 (19)	140 (18)
Diastolic	82 (9)	81 (9)
<b>Mean (SD) biochemical values</b>		
Fasting glucose (mmol/L)	8.55 (2.33)	9.03 (2.64)
Haemoglobin A <sub>1c</sub> (%)	7.50 (1.11)	7.56 (1.26)
Plasma total cholesterol (mmol/L)	5.56 (0.69)	5.58 (0.65)
Plasma triglycerides (mmol/L)	2.59 (1.39)	2.42 (1.03)
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.38 (0.67)	3.43 (0.65)
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.01 (0.18)	1.05 (0.20)

Data are number of participants unless otherwise stated.

\*History of coronary-artery disease in a parent or sibling before age 55 years; children were excluded because many were too young for clinically meaningful information.

†Myocardial infarction, coronary-artery intervention, angina pectoris, or any combination.

Table 1: Baseline characteristics of participants

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

### Lösung

Stetige Variablen:  
Mittelwert / Standardabweichung

Qualitative / diskrete Merkmale:  
absolute / relative Häufigkeiten

Vergleichbarkeit scheint gegeben!

Quelle:

G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

## Übung 2: Primäre Zielgröße / Test



im Studienprotokoll (Publikation 1996)

Wir haben Informationen über das Studienprotokoll, nicht nur über die Ergebnisse!

*Data analysis.*

The primary analysis will test the **one-sided null hypothesis** that treatment with fenofibrate will be the same or worse than treatment with placebo in terms of angiographic **changes**.

The **primary** angiographic outcome parameter will be the **average segment diameter per patient**.



The primary hypothesis will be tested ... using ... a one-tailed **significance level of 0.025**.

Quelle:

G. Steiner: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) ... Diabetologia (1996) 39: 1655–1661

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 2: Angiograph. Veränderungen

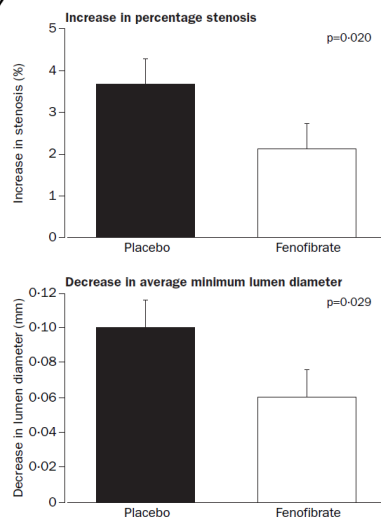


Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups  
Error bars=SE.

### Lösung

Mittelwert / Standardfehler

Standardfehler = Standard error  
= Standardabweichung /  $\sqrt{n}$

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 3: Angabe Konfidenzintervalle

### Lösung

z.B. für Hauptzielgröße:  
„progression in mean segment diameter“ (s.o.)

S. 907: Placebo: 0.08, SE: 0.018  
Fenofibrate: 0.06, SE: 0.017

Hier unklar, ob SD oder SE angegeben wurde.  
Annahme: Standard-Error (SE). Das passt auch zur Grafik links.

95%-KI Placebo:  $[0.08 \pm 1.96 \cdot 0.018]$   
=  $[0.0447, 0.1153]$

95%-KI Fenofibrate:  $[0.06 \pm 1.96 \cdot 0.017]$   
=  $[0.0267, 0.0933]$

Das 95%-Konfidenzintervall gibt an, in welchem Bereich die „wahre“ Progression im Mittel zu erwarten ist. Beide Konfidenzintervalle überschneiden sich relevant, deshalb ist ein statistischer Unterschied nicht zu erwarten.

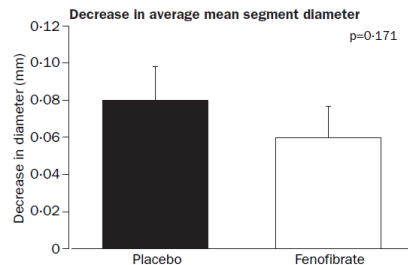


Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups  
Error bars=SE.

#### Quelle:

G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 4: Regressionsanalyse

### DIAS: Methods: Statistical analysis

approach. When DAIS was planned, we chose to use mean lumen diameter as the primary endpoint and to estimate its change from the St Thomas' Atherosclerosis Regression (STARS) Study<sup>21</sup> to calculate sample size. The study hypothesis was tested by ANCOVA, with the covariates baseline value, centre, sex, and history of coronary-artery bypass grafting or percutaneous transluminal coronary angioplasty. All analyses were done by the Statistical Coordinating Center at the University of North Carolina with SAS software (version 6.12).

**ANCOVA = multiple lineare Regression**

#### Quelle:

G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm



## Übung 4: Regressionsanalyse

DIAS: **Methods: Statistical analysis**

ANCOVA = multiple lineare Regression

*Mean lumen diameter at 3 years = therapy + baseline diameter  
+ centre  
+ sex  
+ history bypass or stent*

**Ziel:** Adjustierung des Therapieeffekts bzgl. weiterer Variablen im Modell

**Prüfung, ob Regressionskoeffizient von der Variable *therapy* nahe oder gleich 0 ist. Dann hätte Therapie keinen Einfluss auf den Durchmesser unter Berücksichtigung der weiteren möglichen Einflüsse.**

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 4: Regressionsanalyse

DIAS: **Results: Statistical analysis**

could not be obtained. The patterns were the same when only participants who had both angiograms were examined. The average number of segments analysed in each person was 9.4 (SD 3.2) in the placebo group and 9.1 (3.4) in the fenofibrate group. Compared with placebo, fenofibrate treatment was associated with 40% less progression in minimum lumen diameter ( $-0.06$  [0.016] *vs.*  $-0.10$  [0.016] mm,  $p=0.029$ ), 42% less progression in percentage diameter stenosis ( $2.11$  [0.594] *vs.*  $3.65$  [0.608]%,  $p=0.02$ ), and 25% less progression in mean segment diameter ( $-0.06$  [0.017] *vs.*  $0.08$  [0.018] mm,  $p=0.171$ ). The first two features are generally considered to reflect focal coronary disease, whereas the third reflects diffuse disease. The pattern shown in figure 4 was the same for segments with no lesions of more than 15% stenosis at baseline. There was a correlation,

Quelle:

G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

**ANCOVA - Modell wird nicht angegeben**

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 5: Primäre Zielgröße / Test



*Data analysis.* The primary analysis will test the **one-sided null hypothesis** that treatment with fenofibrate will be the same or worse than treatment with placebo in terms of angiographic **changes**. The **primary** angiographic outcome parameter will be the **average segment diameter per patient**. The primary hypothesis will be tested ... on a per patient basis, using the ... a one-tailed **significance level of 0.025**.

Quelle:

G. Steiner: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) ...  
Diabetologia (1996) 39: 1655–1661

### Lösung

- Zielgröße: Veränderung des mittleren Gefäßdurchmessers pro Patient
- Vergleich zwischen Placebo- und Fenofibratgruppe (unabh. Gruppen)
- Einseitiger Test  
H1: Fenofibrat ist „besser“ hinsichtlich Veränderungen an Koronargefäßen mit Signifikanzniveau  $\alpha = 2.5\%$
- ⇒ Vergleich der Mittelwerte der Veränderungen zwischen Placebo u. Fenofibrat
- ⇒ Unverbundener t-Test ? Stimmt die Tendenz?

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 5: Primäre Zielgröße / Test



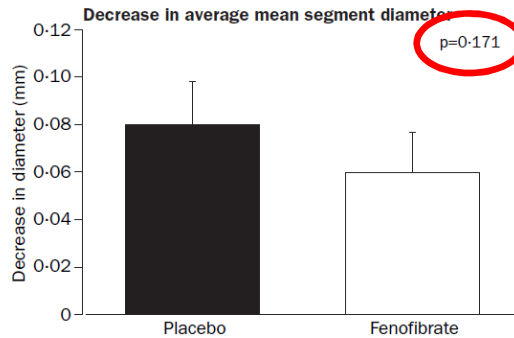
*Data analysis.* The primary analysis will test the **one-sided null hypothesis** that treatment with fenofibrate will be the same or worse than treatment with placebo in terms of angiographic **changes**. The **primary** angiographic outcome parameter will be the **average segment diameter per patient**. The primary hypothesis will be tested by **analysis of covariance**, on a per patient basis, using the **intention to treat rule**, and a one-tailed **significance level of 0.025**. Baseline average segment diameter, centre, gender, and previous intervention will be used as **covariates**.

- Zielgröße: Veränderung des mittleren Gefäßdurchmessers
- Vergleich zwischen Placebo- und Fenofibratgruppe (unabh. Gruppen)
- Einseitiger Test  
(H1: Fenofibrat ist „besser“ hinsichtlich Veränderungen an Koronarien) mit Signifikanzniveau  $\alpha = 2.5\%$
- **Hier: Test, ob Regressionskoeffizient im ANCOVA-Modell (s. Übung 4) sich signifikant von 0 unterscheidet**  
(einseitig: je nach Codierung der Therapiegruppe  $H_0: \beta \leq 0$  oder  $H_0: \beta \geq 0$ )
- ⇒ Vergleich der mittleren Veränderungen zwischen Placebo u. Fenofibrat
- ⇒ Stimmt die Tendenz?

Vorlesung "Biometrie / Q1" , WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 5: Angiographische Veränderung



**Lösung**

Quelle:

G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups  
Error bars=SE.

### Hauptergebnis:

kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Fenofibrat bzgl. der Hauptzielgröße.  
Da dieser Unterschied schon im Studienprotokoll als Hauptzielgröße angegeben wurde ist dies Ergebnis confirmatorisch zu interpretieren.

Vorlesung "Biometrie / Q1", WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muehe, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 6: Angiographische Veränderungen

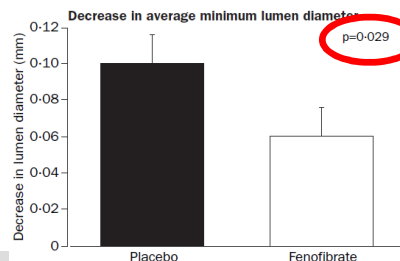
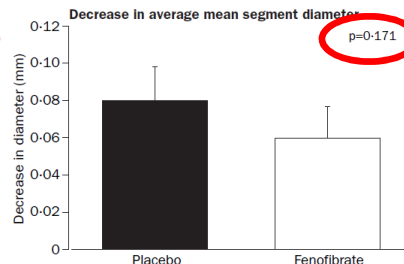
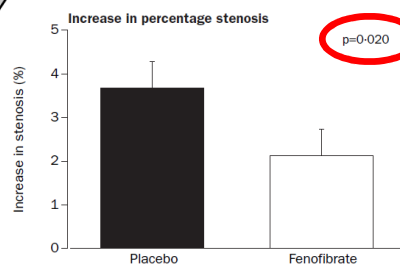


Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups  
Error bars=SE.

**Lösung:**  
Angabe und  
Diskussion von  
3 Variablen und  
3 p-Werten  
multiples Testen?

Quelle:

G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

Vor

Prof. Dr. Rainer Muehe, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 6: „Hauptzielgrößen“

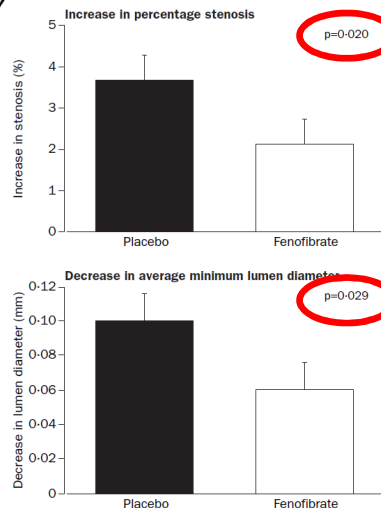


Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups  
Error bars=SE.

### Lösung:

- Welche Variable ist danach „signifikant“?
- Ergebnisse ein- oder zweiseitig? Keine Angabe im Artikel
- Bei Adjustierung Signifikanzgrenze bei  
einseitig:  $0.025 / 3 = 0.008$   
zweiseitig:  $0.05 / 3 = 0.017$   
**Signifikanz?**

Vorlesung „Biometrie / Q1“, WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

## Übung 6: Primäre Zielgröße / multiple Tests



### Veröffentlichung - Ergebnisteil und Abstract:

The fenofibrate group showed **significantly** less progression in minimum lumen diameter and percentage diameter stenosis than the placebo group in our study. These two features are generally considered to indicate localised coronary-artery disease. When DAIS was planned, we thought that coronary-artery disease in diabetes would be more diffuse than that in the general population. Therefore, **mean segment diameter** was used to estimate the required sample size. This variable is an average of all segments measured. There was less progression in this variable in the fenofibrate group than the placebo group but the difference was not significant, possibly because ...

**Interpretation** DAIS **suggests** that treatment with fenofibrate reduces the angiographic progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes. This effect is related, at least ...

### Lösung:

**„significantly“**  
confirmatorisch  
oder explorativ?

**Diskussion der**  
**Hauptzielgröße**  
sehr defensiv!

**Interpretation ist**  
sehr vorsichtig!

Vorlesung „Biometrie / Q1“, WS 2016 / 2017

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

Quelle: G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...  
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

## **Zusammenfassung:**

### **Was haben wir jetzt gelernt?**

#### **Kritisches Lesen: Publikation einer klinischen Studie**

- DIAS-Studie gut geplant
- Vergleichbarkeit gut und wenige Drop-Out's
- Statistische Methodik nicht genau beschrieben (ANCOVA, Signifikanzniveau)
- Hauptzielgröße nicht signifikant
- Zwei Nebenzielgrößen werden wichtiger dargestellt
- Allerdings Ergebnis sehr vorsichtig interpretiert

### **Ergebnis?**

Es scheint Effekte zu geben, die aber geringer als erwartet sind.