



Fach Biometrie / Q1

Medizinische Biometrie

Seminar

Übung 1: Versuchsplanung

- Merkblätter:**
- Grundbegriffe der klinischen Versuchsplanung
 - Studienplan



Studienbeispiel 2 mit Aufgaben 8, 9, 10

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 Arteriosclerosis Intervention Study, a randomised study“.

Aufgabe 8:

Ist die in diesem Artikel beschriebene Studie:

- a) eine Erhebung / Beobachtungsstudie oder
- b) eine klinische Studie / Interventionsstudie ?

Begründen Sie kurz Ihre Antwort.

Aufgabe 9:

Handelt es sich bei dieser Studie um einen Wirksamkeits- oder Überlegenheitsnachweis?

Ist die Studie balanciert bzgl. der Therapie?

Aufgabe 10:

Bitte versuchen Sie, in der „Checkliste zur Beurteilung der Qualität wissenschaftlicher Veröffentlichungen“ aus J.-B. du Prel et al.: Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel. Dt. Ärzteblatt 106(2009): 100-105 die Fragen unter Design für die Studie auszufüllen.



Studienbeispiel 2 mit Aufgaben 8, 9, 10

Aufgabe 8: Lösung



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

- a) eine Erhebung / Beobachtungsstudie oder
- b) eine klinische Studie / Interventionsstudie?

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_{1c} 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.

Aufgabe 9: Lösung



Handelt es sich bei dieser Studie um einen Wirksamkeits- oder Überlegenheitsnachweis?

Bei der Studie handelt es sich um einen Wirksamkeitsnachweis, da Verum (micronised fenofibrate) mit Placebo verglichen wird.

Ist die Studie balanciert bzgl. der Therapie?

Mit 207 / 211 Patienten in den einzelnen Gruppen ist die Studie fast ausgeglichen, so dass man sie auch als balanciert bezeichnen kann.

Aufgabe 9: Lösung

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_{1c} 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.

Findings Total plasma cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and triglyceride concentrations all changed significantly more from baseline in the fenofibrate group (n=207) than in the placebo group (n=211). The fenofibrate group showed a significantly smaller increase in percentage

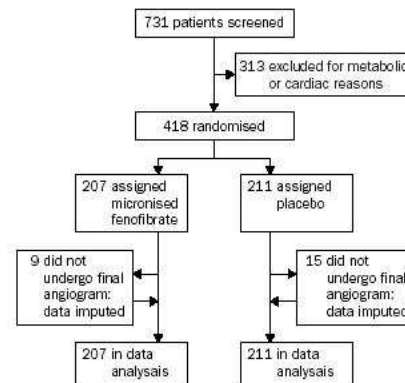


Figure 2: Trial profile

DIAS: Randomisierung & Stratifizierung

Design

Eligible patients were randomly assigned fenofibrate or placebo with stratification by sex, previous coronary intervention, and clinic centre. A permuted blocks randomisation procedure was used. The randomisation sequence was generated at the Statistical Coordinating Center by means of the pseudo-random number generating routine in SAS (version 6.12). The treatment period was at least 3 years.

Methods*Patients*

DAIS took place in 11 clinical centres in Canada, Finland, France, and Sweden. Eligible patients were men and women with type 2 diabetes aged 40–65 years, with or without previous coronary intervention. The lipid and

Quelle:

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

Aufgabe 10: Lösung



Checkliste zur Beurteilung der Qualität wissenschaftlicher Veröffentlichungen

	ja	unklar	nein
Design			
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

DIAS: Studienübersicht I

(erstellt anhand der Veröffentlichung)




Title of the clinical trial:	Effect of fenofibrate ...
Indication:	Type 2 diabetes, mild lipoprotein abnormalities, at least one visible coronary lesion Half of them without clinical coronary disease
Phase:	Phase III clinical trial.
Type of trial, trial design, methodology:	Multicentre clinical trial (11 centres in Canada, Finland, France and Sweden) Two arms, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group
Number of subjects:	207 verum, 211 placebo group (total 418)

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

EBM-Corner

DIAS: Studienübersicht II

(erstellt anhand der Veröffentlichung)



Primary trial objective:	Does correction of lipoprotein abnormalities will lead to angiographic decrease in coronary-artery disease.
Study end points:	<p>Primary end point:</p> <ul style="list-style-type: none"> Change from initial to final angiogram: <ul style="list-style-type: none"> - average minimum lumen diameter - mean segment diameter - mean percentage stenosis <p>Secondary end point:</p> <ul style="list-style-type: none"> Change from initial to final blood tests <ul style="list-style-type: none"> - total plasma cholesterol - HDL- / LDL cholesterol - triglycerides cardiac endpoints: <ul style="list-style-type: none"> 6 months after finishing treatment detection of late clinical events (blinded assessment) Safety: rates of SAES drug related or not
Criteria for evaluation:	<p>Efficacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> changes in angiograms and lipid values rates of cardiac endpoints <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> rates of SAES

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


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

Seminar Biometrie
Folie 9

EBM-Corner

DIAS: Studienübersicht III

(erstellt anhand der Veröffentlichung)



Medical Condition and Principal inclusion criteria:	<p>Medical condition or disease to be investigated:</p> <ul style="list-style-type: none"> men and women with type 2 diabetes with or without previous coronary intervention <p>Principal inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> informed consent age 40-65 years lipid entry criteria ... diabetes 2 entry criteria ... DIAS protocol angiogram before randomisation with at least one visible lesion ... <p>Principal exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> no history of ketoacidosis ...
---	--

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

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

Seminar Biometrie
Folie 10

DIAS: Studienübersicht IV

(erstellt anhand der Veröffentlichung)



Name of investigational medicinal product (IMP):	Micronised fenofibrate
Investigational medicinal product – dosage and method of administration:	200 mg/day fenofibrate capsule to be taken with the morning meal
IMP or therapy used as a comparator – dosage and method of administration:	placebo capsule to be taken with the morning meal
Duration of treatment:	3 years fenofibrate or placebo Additional: Step 1 diabetes program throughout the treatment period

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

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

Seminar Biometrie
Folie 11

DIAS: Studienübersicht V

(erstellt anhand der Veröffentlichung)



Statistical methods:	<p>Randomisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - permuted blocks randomisation (no block size specified in the journal) - stratified by sex, previous coronary intervention, trial site - ($2 \times 2 \times 11 = 44$ strata / $N=418$ participants $\Rightarrow \sim \emptyset 10$ per stratum) <p>ITT-Analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in case of no follow-up angiograms worst case analysis (see FATS trial) <p>Primary endpoints: (surrogate parameters)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ANCOVA (kind of regression analysis) with treatment as factor (verum of placebo) and the following covariates: baseline value, trial site, sex, previous coronary intervention
----------------------	--

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

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

Seminar Biometrie
Folie 12



Fach Biometrie / Q1 Medizinische Biometrie Seminar

Übung 2: Merkmal, Verteilung, Maßzahlen

- Merkblätter:** – Merkmalstypen und Skalen
– Maßzahlen der zentralen Tendenz
– Anteile und Prozentsätze
– Formelseite aus Korrelation und Regression



Aufgabe 3:

Prüfen Sie im Artikel „Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Artherosclerosis Intervention Study, a randomised study“, ob die Gruppen vergleichbar sind.

Aufgabe 4:

Geben Sie bitte an, welche statistische Kenngrößen aus dem Bereich Deskriptive Statistik im Artikel „Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Artherosclerosis Intervention Study, a randomised study“ angegeben werden.

Aufgabe 3: Vergleichbarkeit der Gruppen



Characteristic	Fenofibrate (n=207)	Placebo (n=211)
Demography		
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%)
Clinical		
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)
Mean (SD) biochemical values		
Fasting glucose (mmol/L)	8.55 (2.33)	9.03 (2.64)
Haemoglobin A _{1c} (%)	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

Lösung

Stetige Variablen:
Mittelwert / Standardabweichung

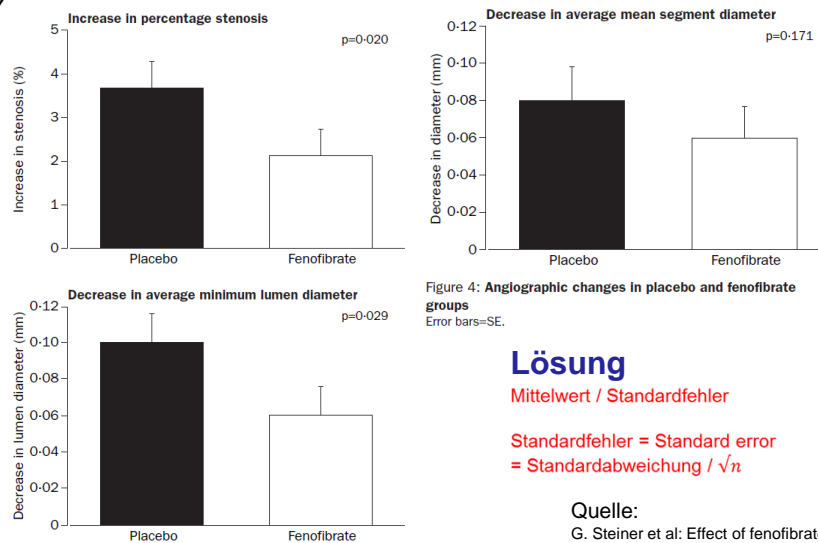
Qualitative / diskrete Merkmale:
absolute / relative Häufigkeiten

Vergleichbarkeit scheint gegeben!

Quelle:

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

Aufgabe 4: Angiograph. Veränderungen



Lösung

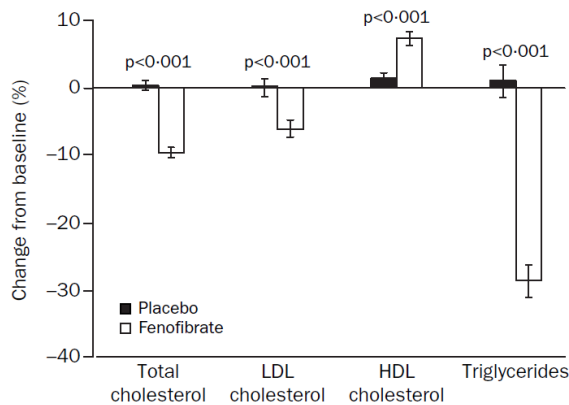
Mittelwert / Standardfehler

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

Quelle:

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

Aufgabe 4: Vergleich Lipidveränderungen



Lösung

Veränderung gegenüber
Ausgangswert in %:
Mittelwert / Standardfehler

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

Figure 3: Changes in lipid values in placebo and fenofibrate groups
Error bars=SE.

Quelle:

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

Aufgabe 4: Vergleich kard. Endpunkte / SAE's



As expected, the sample and the number of events were too small to allow definitive conclusions about clinical endpoints. However, the fenofibrate group showed a consistent pattern of reduction in cardiac endpoints. During the treatment period and the 6-month follow up, there were six deaths in the fenofibrate group and nine in the placebo group, nine versus 12 myocardial infarctions, five versus 13 coronary angioplasties, and 14 versus 18 coronary bypass operations. There was no difference in the numbers admitted to hospital for angina. For all endpoints combined, there were 38 participants with events in the fenofibrate group and 50 in the placebo group.

Lösung

Qualitative / diskrete Merkmale:
absolute / relative Häufigkeiten

Event	Fenofibrate (n=207)	Placebo (n=211)
Cancer	5 (2.4%)	7 (3.3%)
Gallbladder symptoms and/or cholecystectomy	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Liver	3 (1.5%)	0
Abdominal pain	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Diarrhoea	0	1 (0.5%)
Dizziness	1 (0.5%)	0
Muscle	0	1 (0.5%)
Joints	7 (3.4%)	6 (2.5%)

Data are numbers of participants with at least one occurrence of an indicated type of serious adverse event whether thought to be drug related or not.

Table 2: Serious adverse events

Quelle:

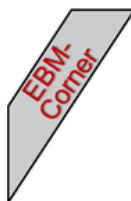
G. Steiner et al: Effect of fenofibrate ...
THE LANCET • Vol 357 • March 24, 2001

Fach Biometrie / Q1 Medizinische Biometrie Seminar

Übung 3: Überlebenszeitanalyse und Konfidenzbereich

Merkblätter: – Zensierte Überlebenszeit
– Konfidenzbereiche

Tabellen: – t-Tabelle
– Konfidenzbereich des Medians



Aufgabe 4:

Prüfen Sie im Ergebnisteil des Artikel „Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Arteriosclerosis Intervention Study, a randomised study“, ob Konfidenzintervalle angegeben werden.

Falls nein, welche Konfidenzintervalle hätten Sie gerne angegeben bekommen?

Aufgabe 4: Angabe Konfidenzintervalle

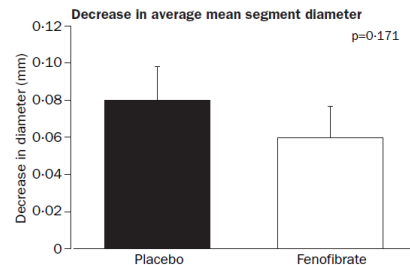


Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups
Error bars=SE.

Quelle:

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

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.

Fach Biometrie / Q1 Medizinische Biometrie Seminar

Übung 4: Korrelation und Regression

Merkblatt:

- Korrelation und einfache lineare Regression
- Formelseite



Aufgabe 3:

Wurden in der DIAS-Studie Regressions- und Korrelationsanalysen eingesetzt? Prüfen Sie im Methoden- und Ergebnisteil des Artikel „Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Artherosclerosis Intervention Study, a randomised study“, ob und welche Analysen eingesetzt wurden.



Aufgabe 3: 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) Study²¹ 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

Aufgabe 3: 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.

Aufgabe 3: 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

Aufgabe 3: Korrelationsanalyse



DIAS: Zusammenhang zwischen angiographischen Veränderungen und Lipidwerten

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, although the correlation coefficients were small, between the angiographic changes and the mean in-treatment concentrations of plasma total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides. For each of the angiographic variables reported, we did tests of interaction of treatment by sex, previous coronary intervention, or angiographic disease severity. None was significant. Therefore, the effect of fenofibrate was similar in all the preplanned subgroups.

d.h. der Effekt der Veränderung des Durchmessers hängt nicht (wenig) vom Lipidspiegel der Patienten ab (genaue Ergebnisse sind allerdings nicht angeben!)

Quelle:

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

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

Seminar Biometrie
Folie 27



Fach Biometrie / Q1 Medizinische Biometrie Seminar

Übung 5: Lokalisationstests

- Merkblätter:** – Prinzip des statistischen Tests
– Konfirmatorisches – orientierendes Testen
- Tabellen:** – t-Tabelle

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

Seminar Biometrie
Folie 28



Aufgabe 6:

Welche Hypothesen und Methoden bzgl. statistischer Tests wurden in der DIAS-Studie genutzt, um den Therapieeffekt von Fenofibrat zu prüfen? Lesen Sie bitte den Methoden- und Ergebnisteil des Artikel „Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Artherosclerosis Intervention Study, a randomised study“, um obige Frage zu klären.

Was ist das Hauptergebnis der Studie? Ist das konfirmatorisch oder explorativ zu werten?



Aufgabe 6: Primäre Zielgröße / Test

im Studienprotokoll (Publikation 1996)

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

Aufgabe 6: 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?

Aufgabe 6: Primäre Zielgröße / Test

im Ergebnisartikel (Publikation 2001)

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) Study²¹ 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).

Quelle:

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

Aufgabe 6: Primäre Zielgröße / Test

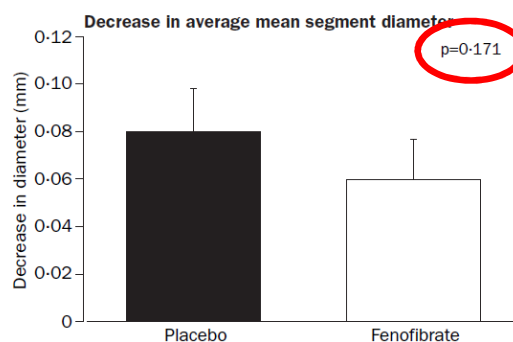
Lösung

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?

Aufgabe 6: 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 konfirmatorisch zu interpretieren.

Fach Biometrie / Q1 Medizinische Biometrie Seminar

Übung 6: Häufigkeitstests

Merkblätter: – Prinzip des statistischen Tests
– Konfirmatorisches – orientierendes Testen

Tabellen: – χ^2 -Tabelle



Aufgabe 5:

Bitte lesen Sie in der Veröffentlichung des Studienplans der DIAS-Studie (Diabetologia 1996) nach, welche Hauptzielgröße für die Studie gewählt wurde. Vergleichen Sie diese Information mit den Ergebnissen und Diskussion im Lancet-Artikel aus dem Jahr 2001. Passen diese Angaben zusammen?

Wie werden die Ergebnisse der DIAS-Studie diskutiert?

Falls von vornherein mehrere Zielgrößen ausgewählt worden wären, wie hätte man eine konfirmatorische Aussage machen können?

Bitte diskutieren und interpretieren Sie die Ergebnisse der DIAS-Studie unter Berücksichtigung dieser Aspekte.

Aufgabe 5: Primäre Zielgröße / multiple Tests



Studienprotokoll:

Lösung

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**.

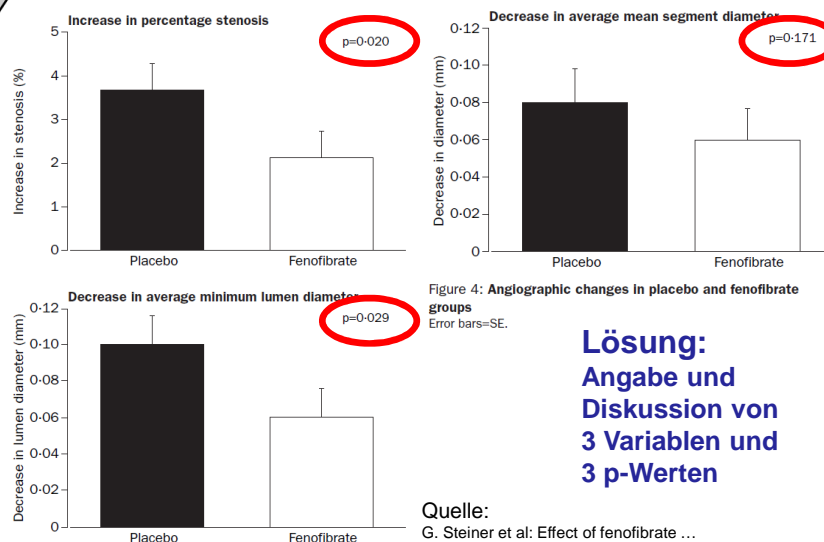
The **primary** angiographic outcome parameter will be the **average segment diameter per patient**.

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

Aufgabe 5: Angiographische Veränderungen



Lösung:
Angabe und
Diskussion von
3 Variablen und
3 p-Werten

Quelle:

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

Aufgabe 5: Primäre Zielgröße / multiple Tests



Veröffentlichung der Ergebnisse - Methodenteil:

... 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) Study²¹ 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).

Quelle:

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

Aufgabe 5: 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“
konfirmatorisch
oder explorativ?

Diskussion der
Hauptzielgröße
sehr defensiv!

Interpretation ist
sehr vorsichtig!

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

Aufgabe 5: Zielgröße / Signifikanz?



im Studienprotokoll (Publikation 1996)

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**.

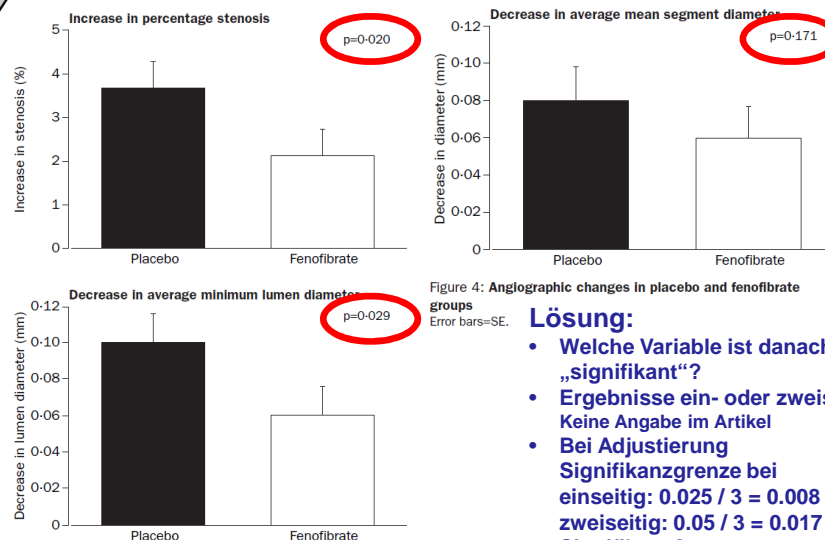
The **primary** angiographic outcome parameter will be the **average segment diameter per patient**.

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

Aufgabe 5: „Hauptzielgrößen“



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?